

Prognostic Impact of *Helicobacter pylori* Infection and Eradication Therapy in Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma

Sang Hyuk Park, M.D.¹, Hyun-Sook Chi, M.D.¹, Seo-Jin Park, M.D.¹, Seongsoo Jang, M.D.¹, Chan-Jeoung Park, M.D.¹,
and Joo Ryung Huh, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Pathology², University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is associated with *Helicobacter pylori* infection and *H. pylori* eradication is used as its first-line therapy. However, controversies exist about the prognostic value of *H. pylori* infection in these patients. We evaluated the prognostic impact of *H. pylori* infection and eradication therapy in gastric MALT lymphoma.

Methods : A total of 292 patients diagnosed with MALT lymphoma since 2000 were analysed. MALT lymphoma was diagnosed with tissue biopsy and *H. pylori* infection was diagnosed with hematoxylin-eosin and additional Warthin-Starry stains on tissue sections. Clinical variables such as bone marrow (BM) involvement, multiorgan involvement, tumor stage at diagnosis, and remission were obtained with retrospective review of electronic medical records.

Results : Non-gastric MALT lymphoma patients showed higher multiorgan involvement rates (26.6% vs. 9.6%, $P<0.001$) and higher proportion of stage ≥ 3 (27.7% vs. 16.7%, $P=0.029$) than gastric cases. Regarding gastric MALT lymphoma, patients with *H. pylori* infection at diagnosis showed significantly less BM (2.1% vs. 21.8%, $P<0.001$) and multiorgan involvement rates (6.3% vs. 18.2%, $P=0.011$) than those without infection. But there was no significant difference in remission rates between them. In contrast, those with successful *H. pylori* eradication therapy showed significantly higher remission rates (81.0% vs. 30.8%, $P<0.001$) than those with failure.

Conclusions : Non-gastric MALT lymphoma patients showed worse prognosis compared to gastric cases. As for remission rates in patients with gastric MALT lymphoma, successful *H. pylori* eradication therapy could be a good prognostic factor even if *H. pylori* infection was present at diagnosis. (*Korean J Lab Med* 2010;30:547-53)

Key Words : MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*, Prognosis

서 론

점막관련 림프조직의 림프절외 변연부 B 세포 림프종(extra-nodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT 림프종)은 비호지킨림프종 중 7-8%를 차지하여 한국에서는 광범위 거대 B세포 림프종(dif-

fuse large B cell lymphoma, DLBL) 다음으로 유병률이 높으며 낮은 골수침범률과 국소적 발병, 느린 진행을 보이는 저등급 림프종으로 좋은 예후를 보인다[1-6]. 원발 장기는 위장관이 50% 내외로 가장 흔하며, 그중 위가 85% 정도로 가장 많은 부분을 차지한다. 위에서 발생하는 경우에 비해 다른 장기에서 발생하는 경우 다장기침범률, 골수침범률, 재발률이 높다[3, 4, 7]. *Helicobacter pylori* 감염은 위 MALT 림프종의 62-100%에서 발견되며 *H. pylori*에 의한 위염으로 항원 자극에 의해 림프 여포가 형성되고 *H. pylori* 특이 T 세포가 단클론 B 세포를 증식시키는 과정을 통해 MALT 림프종의 발생 원인으로 작용한다[8-11]. 또한 위 MALT 림프종의 60-90%에서 *H. pylori* 제균 치료만으로 완전 관해를 얻을 수 있는 것으로 알려져 있어 *H. pylori* 감염이 증명된 경우 *H. pylori* 제균 요법을 1차 치료

Received : April 26, 2010 Manuscript No : KJLM10-076
Revision received : August 27, 2010
Accepted : October 7, 2010
Corresponding author : Hyun-Sook Chi, M.D.
Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center and
University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap-2-dong,
Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel : +82-2-3010-4502, Fax : +82-2-478-0884
E-mail : hschi@amc.seoul.kr

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

로 사용하고 있는 추세이다[12-15]. 한국의 경우 20세 이상 일반인의 *H. pylori* 감염률이 66.7%로 높아 한국에서의 높은 MALT 림프종 빈도와 관련이 있을 것으로 보고된 바 있다[16]. 그러나, *H. pylori* 제균 치료가 모든 환자에서 성공하는 것은 아니며 제균 치료의 성공에도 불구하고 관해를 얻지 못하는 경우가 있다. 또한 위 MALT 림프종에서 *H. pylori* 감염의 예후적 의미에 대해서는 문헌별로 차이가 있다. 따라서 본 연구에서는 단일기관에서 치료받은 292명의 MALT 림프종 환자를 대상으로 *H. pylori* 감염 및 제균 치료 성공 여부를 포함한 여러 임상적 변수를 조사하였으며 이들이 골수침범률, 다장기침범률, 관해율 등의 예후에 미치는 영향에 대해 분석하였다.

재료 및 방법

1. 환자군 선택 및 원발 장기에 따른 임상적 특징 비교

2000년 1월부터 현재까지 울산의대 서울아산병원에서 MALT 림프종으로 진단되었고 골수검사를 포함한 충분한 분석이 이루어진 292명의 환자를 대상으로 하였다. MALT 림프종의 진단은 의심되는 부위에 대한 조직검사를 시행하여 현미경적 소견상 형태학적으로 MALT 림프종과 일치하고 면역조직화학염색에서 CD20 양성이며 면역글로불린 경쇄의 단클론성을 보이는 병변이 있고 CD3, CD5, CD10, cyclinD1 음성일 때 진단하였다. 원발 장기는 위, 두경부, 타액선, 폐, 유방, 장관, 안구 및 안구부속기관, 기타로 분류하였으며 위에서 발생한 경우 병변의 위치를 세분하여 분문부에서 중부 위체부까지를 상부, 하부 위체부 이하를 하부, 그리고 상하부에 모두 병변이 있는 경우를 전체로 분류하였다. 병기 결정을 위해 주변부위 및 서혜부, 액와부 등 원위 림프절의 생검, 흉부 및 복부의 전산화단층촬영, 초음파내시경 및 골수검사 등이 시행되었다. 골수침범, 다장기침범, 진단 당시의 종양 병기, 관해 유무 등 여러 변수들을 의무기록을 통해 후향적으로 조사한 후 원발 장기와의 상관관계를 분석하였다. 관해는 추적 조직검사서 육안으로 병변이 소실되고 추적 전산화단층촬영 검사서 병변으로 의심되는 부위가 보이지 않는 경우로 정의하였으며 처음 진단 후 추적 분실된 25명의 환자는 관해 유무 조사에서 제외하였다. *H. pylori* 제균 치료에 반응하지 않은 환자의 경우 진단 당시의 종양 병기 2기 이하의 국한된 병변을 보이는 환자는 추가적으로 30 Gy 정도의 방사선 치료를 받았으며 종양 병기 3기 이상의 진행된 병변을 보이는 환자는 방사선 치료에 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone으로 구성된 CHOP 항암화

학요법을 추가로 받았다.

2. 위 MALT 림프종 환자에서 진단 당시 *H. pylori* 감염 및 *H. pylori* 제균 치료 성공 여부에 따른 임상적 특징 비교

H. pylori 감염은 조직검사 표본에서의 Hematoxylin-eosin 염색 및 추가적인 Warthin-Starry silver 염색을 통하여 확인하였다. 진단 당시 *H. pylori* 감염이 있었던 환자들은 omeprazole 20 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1,000 mg 을 하루 두 번 2주간 투여 받는 *H. pylori* 제균 요법을 받았으며 치료 완료 후 4주 이후에 시행한 추적 조직검사서 *H. pylori* 가 발견되지 않을 때 완전 제균된 것으로 정의하였다. 진단 당시 *H. pylori* 감염 및 *H. pylori* 제균 치료 성공 여부에 따른 진단 당시의 종양 병기 및 병변의 위치 분포, 골수침범률, 다장기침범률 등을 비교하였다.

3. 위 MALT 림프종 환자에서 관해율에 영향을 미치는 인자 분석

관해율로 대표되는 위 MALT 림프종의 예후 인자 분석을 위해 진단 당시 *H. pylori* 감염 및 *H. pylori* 제균 치료 성공 여부, 진단 당시의 종양 병기 및 병변의 위치 등의 임상적 변수에 따른 관해율의 차이에 대한 단변량분석 및 다변량분석을 시행하였다. 진단 당시의 종양 병기는 병기 1, 2와 3, 4를 각각 묶어서 두 그룹으로 나누어 비교하였다.

4. 통계 분석

두 개의 그룹 간의 비교에서는 범주형 변수에 대해 카이제곱 검정을 시행하였으며 연속형 변수에 대해 독립변수 T 검정을 실시하였다. 예후 인자 분석을 위한 다변량분석에는 다중 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 모든 분석에서 양측검정을 시행하여 *P*값을 얻었고 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다. 통계 처리는 SPSS 13.0.1 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

1. 원발 장기에 따른 전체 MALT 림프종 환자의 임상적 특징

전체 292명의 환자 중 위에서 발생한 경우가 198명(67.8%)

으로 가장 많았으며 안구 및 안구부속기관이 30명(10.3%), 장관 22명(7.5%), 폐 16명(5.5%), 두경부 12명(4.1%), 유방 4명(1.4%), 타액선 2명(0.7%) 순이었다. 연령의 중간값은 53세였으며 유방과 안구 및 안구부속기관에서 발생한 경우가 각각 41세, 46세로 위에서 발생한 경우에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다. 진단 당시의 종양 병기는 1기 환자가 193명(66.1%), 2기 40명(13.7%), 3기 20명(6.8%), 4기 39명(13.4%)이었다. 두경부, 폐 및 장관에서 발생한 경우 위에서 발생한 경우에 비해 통계적으로 유의하게 다장기침범률이 높았다(41.7%, 50.0%, 36.4% vs. 9.6%, $P=0.001$, <0.001 , <0.001). 폐에서 발생한 경우 위에서 발생한 경우에 비해 통계적으로 유의하게 골수침범률이 높았으며(25.0% vs. 7.6%, $P=0.012$) 관해율이 낮았다(25.0% vs. 72.8%, $P<0.001$). 안구 및 안구부속기관에서 발생한 경우 위에서 발생한 경우에 비해 통계적으로 유의하게 관해율이 높았다(94.7% vs. 72.8%, $P=0.036$). 원발 장기를 위와 다른 장기로 재분류하였을 때 다른 장기에서 발생한 경우가 위에서 발생한 경우에 비해 다장기침범률이 높았고(26.6% vs. 9.6%, $P<0.001$) 3기 이상의 진행된 종양 병기를 보이는 경우가 많았다(27.7% vs. 16.7%, $P=0.029$). 반면 골수침범률 및 관해율은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 위 MALT 림프종 환자에서 진단 당시 *H. pylori* 감염 및 *H. pylori* 제균 치료 성공 여부에 따른 임상적 특징 비교

위 MALT 림프종 환자 198명에서 진단 당시 *H. pylori* 감염 환자는 143명(72.2%)이었고 감염 환자 중 *H. pylori* 제균 치료에 실패한 환자는 13명(9.1%)이었다. 위 MALT 림프종 환자 중 *H. pylori* 감염이 있었던 환자에서 3기 이상의 종양 병기를 보이는 경우가 유의하게 적었다(10.5% vs. 32.7%, $P<0.001$). 진단 당시 *H. pylori* 감염이 있었던 환자에서 위 하부에 병변이 있었던 경우가 43.4%를 차지하여 감염이 없었던 환자의 27.3%에 비해 위 하부에 종양이 더 많이 발생하는 경향을 보였다. 반면 위 전체에 병변이 있었던 경우는 감염이 있었던 환자가 23.0%, 없었던 환자가 47.2%를 차지하여 감염이 없었던 환자가 위 전체에 종양이 더 많이 발생하는 경향을 보였다. *H. pylori* 제균 치료에 성공한 환자와 실패한 환자와의 병변의 위치 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 진단 당시 *H. pylori* 감염이 있었던 환자가 없었던 환자에 비해 통계적으로 유의하게 골수침범률이 낮았고(2.1% vs. 21.8%, $P<0.001$) 다장기침범률이 낮았다(6.3% vs. 18.2%, $P=0.011$). 반면 *H. pylori* 제균 치료에 성공한 환자와 실패한 환자와의 비교에서는 골수침범률 및 다장기침범률의 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Clinical features of 292 MALT lymphoma patients according to primary sites

Clinical features	Primary sites								Nongastric	Total
	Stomach	H&N	Salivary gland	Lung	Breast	Intestine	Orbit and ocular adnexa	Others		
Sex (M : F)	80:118	7:5	1:1	10:6	0:4	13:9	16:14	1:7	48:46	128:164
<i>P</i> value*									0.086	
Age, median (range)	53 (17-81)	55 (16-74)	55 (42-68)	62 (18-72)	41 (27-52)	52 (17-69)	46 (23-79)	58 (18-74)	52 (16-79)	53 (16-81)
<i>P</i> value*		0.587	0.788	0.071	0.050	0.472	0.020	0.423	0.301	
Tumor stage, N of patients (%)										
I	145 (73.2)	1 (8.3)	1 (50.0)	0	3 (75.0)	10 (45.5)	26 (86.7)	7 (87.5)	48 (51.0)	193 (66.1)
II	20 (10.1)	5 (41.7)	1 (50.0)	8 (50.0)	1 (25.0)	4 (18.2)	1 (3.3)	0	20 (21.3)	40 (13.7)
III	9 (4.6)	3 (25.0)	0	1 (6.3)	0	3 (13.6)	3 (10.0)	1 (12.5)	11 (11.7)	20 (6.8)
IV	24 (12.1)	3 (25.0)	0	7 (43.7)	0	5 (22.7)	0	0	15 (16.0)	39 (13.4)
Tumor location, N of patients (%)										
Distal	77 (38.9)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		77
Proximal	62 (31.3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		62
Both	59 (29.8)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		59
Multiorgan involvement (%)	9.6	41.7	0.0	50.0	0.0	36.4	10.0	12.5	26.6	15.1
<i>P</i> value*		0.001	1.000	<0.001	1.000	<0.001	0.944	0.786	<0.001	
BM involvement (%)	7.6	8.3	0.0	25.0	0.0	4.5	0.0	0.0	6.4	7.2
<i>P</i> value*		0.923	1.000	0.012	1.000	0.604	1.000	1.000	0.712	
Remission (%)	72.8	66.7	100.0	25.0	100.0	63.6	94.7	87.5	68.7	71.5
<i>P</i> value*		0.644	0.605	<0.001	0.345	0.365	0.036	0.358	0.487	

**P* value compared with stomach.

Abbreviations: MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; H&N, head and neck; BM, bone marrow; NA, not applicable.

Table 2. Comparison of clinical features according to *Helicobacter pylori* infection at diagnosis and its eradication in patients with gastric MALT lymphoma

Clinical features	<i>H. pylori</i> infection at diagnosis		<i>H. pylori</i> eradication	
	No (N=55)	Yes (N=143)	Success (N=130)	Failure (N=13)
Tumor stage, N of patients (%)				
I	31 (56.4)	114 (79.7)	110 (84.6)	4 (30.8)
II	6 (10.9)	14 (9.8)	8 (6.2)	6 (46.2)
III	2 (3.6)	7 (4.9)	6 (4.6)	1 (7.7)
IV	16 (29.1)	8 (5.6)	6 (4.6)	2 (15.3)
Tumor location, N of patients (%)				
Distal	15 (27.3)	62 (43.4)	56 (43.1)	6 (46.2)
Proximal	14 (25.5)	48 (33.6)	44 (33.8)	4 (30.8)
Both	26 (47.2)	33 (23.0)	30 (23.1)	3 (23.0)
BM involvement (%)	21.8	2.1, *P<0.001	1.5, †P=0.140	7.7
Multiorgan involvement (%)	18.2	6.3, *P=0.011	5.4, †P=0.157	15.4

*P value compared with patients without *H. pylori* infection at diagnosis; †P value compared with patients with failed *H. pylori* eradication. Abbreviations: MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; BM, bone marrow.

Table 4. Multivariate analysis of remission in patients with gastric MALT lymphoma according to various clinical variables

Clinical variables	Remission		
	HR (95% CI)	P value	Adverse effect
<i>H. pylori</i> infection at diagnosis (yes vs. no)	1.38 (0.68-2.80)	0.377	NA
<i>H. pylori</i> eradication (success vs. failure)	0.21 (0.06-0.77)	0.019	Failure
Tumor stage (≤II vs. ≥III)	0.39 (0.16-0.89)	0.025	≥III
Tumor location (distal vs. both)	1.38 (0.72-2.66)	0.334	NA

Abbreviations: MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; NA, not applicable.

3. 위 MALT 림프종 환자에서 관해율에 영향을 미치는 인자 분석

H. pylori 제균 치료에 성공한 환자가 실패한 환자에 비해 통계적으로 유의하게 관해율이 높았다(81.0% vs. 30.8%, P<0.001). 반면 진단 당시 *H. pylori* 감염이 있었던 환자와 없었던 환자와의 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 3기 이상의 진행된 중양 병기를 보인 환자에서 2기 이하의 중양 병기를 보인 환자에 비해 통계적으로 유의하게 관해율이 낮았다(46.9% vs. 78.3%, P<0.001). 위 전체에 병변이 있는 환자가 위 하부에 병변이 있는 환자에 비해 관해율이 통계적으로 유의하게 낮았다(58.6%

Table 3. Univariate analysis of remission in patients with gastric MALT lymphoma according to various clinical variables

Clinical variables	Remission (%)	P value
<i>Helicobacter pylori</i> infection		
At diagnosis (N=198)		
No	64.0	0.100
Yes	76.1	
<i>Helicobacter pylori</i> eradication (N=143)		
Success	81.0	<0.001
Failure	30.8	
Tumor stage		
≤II	78.3	<0.001
≥III	46.9	
Tumor location		
Distal	82.6	0.322*
Proximal	75.4	
Both	58.6	

*P value compared with patients with tumor of distal location. Abbreviation: MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

vs. 82.6%, P=0.003) (Table 3). 추가적으로 다변량분석을 시행한 결과 3기 이상의 진행된 중양 병기 및 *H. pylori* 제균 치료에 실패하는 것이 관해율에 대한 독립적인 나쁜 예후 인자로 나타났다. 반면 진단 당시 *H. pylori* 감염의 존재 및 위 하부의 병변 위치는 관해율에 대한 예후적 의미를 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 위에서 발생한 MALT 림프종의 빈도는 67.8%로 이전 문헌들에서 보고된 42-46%보다는 약간 높았으나[7, 17] 67.0%로 비슷하게 보고한 최근 문헌이 있다[18]. 다른 장기에서 발생한 MALT 림프종의 빈도는 안구 및 안구부속기관이 10.3%로 가장 흔하였고 장관, 폐, 두경부 순으로 이전 문헌들에서 보고된 바[3, 7, 17]와 비슷하였다. 연령은 위에서 발생한 MALT 림프종과 다른 장기에서 발생한 MALT 림프종 간에 차이가 없어 다른 장기에서 발생한 경우 위에서 발생한 경우에 비해 연령이 유의하게 높았다는 이전 보고들과 차이를 보였으나[18-21] 유방과 안구 및 안구부속기관은 위에 비해 유의하게 발생 연령이 낮았는데 이는 이전 보고들과 일치하는 결과였다[22, 23].

본 연구에서 MALT 림프종의 다장기침범률은 다른 장기에서 발생한 경우 유의하게 높았으며 이는 이전 문헌들과 일치하는 결과였다[3, 4, 7, 17, 24]. 또한 3기 이상의 병기를 보인 경우도 위에서 발생한 경우에 비해 다른 장기에서 발생한 경우가 유의하게 많았다. 이는 다른 장기에서 발생한 MALT 림프종의 예후가 위에서 발생한 경우에 비해 불량하다는 것을 뒷받침하는 결과이다. 특히 폐에서 원발한 경우 위에서 발생한 경우에 비해

골수침범률 및 다장기침범률이 유의하게 높았고 관해율은 유의하게 낮아 매우 불량한 예후를 보였는데 이는 폐에서 발생한 경우 MALT 림프종 중 가장 예후가 나빴다는 이전 보고들과 일치하는 결과였다[19, 25-28].

본 연구에서 위 MALT 림프종 환자의 진단 당시 *H. pylori* 감염률은 72.2%로 2001년 보고된 바 있는 감염률인 57.8% 보다 높았다[16]. 그러나 감염되지 않은 환자도 27.8%를 차지한 것은 위 MALT 림프종의 원인으로 *H. pylori* 이외에 최근에 언급되고 있는 *Helicobacter heilmannii*를 포함한 다른 원인이 상당수 존재함을 암시한다. 위 MALT 림프종 환자에서 진단 당시 *H. pylori*의 감염에 따른 임상적 특징의 차이를 분석한 여러 문헌들에서 연령, 종양 등급, 재발률은 감염 유무와 유의한 상관 관계가 없었음을 밝히고 있으나 관해율에 있어서는 문헌들마다 차이가 있어 *H. pylori* 감염 유무와 예후와의 상관성에 대한 논란이 있다[17, 21, 25, 26]. 본 연구에서 진단 당시 *H. pylori* 감염이 있었던 환자는 없었던 환자에 비해 위 하부에 종양이 더 많이 발생하는 경향을 보였는데 이는 이전 문헌과 일치하는 결과였고[29] 3기 이상의 종양 병기를 보이는 경우가 유의하게 적었으며 골수침범률 및 다장기침범률이 낮았다. 반면 관해율은 *H. pylori* 감염 유무에 따라 유의한 차이가 없었고 다변량분석에서도 진단 당시 *H. pylori* 감염 유무가 관해율에 대한 독립적인 예후 인자로 기능하지 못하였다. 이는 진단 당시 *H. pylori* 감염의 존재는 위 MALT 림프종의 진단 시 낮은 병기를 보이는 것과는 연관이 있지만 좋은 예후 인자로서의 의미는 제한적임을 보여주는 결과이다. 반면 본 연구에서 *H. pylori* 제균 치료에 성공한 환자는 실패한 환자에 비해 골수침범률 및 다장기침범률은 유의한 차이가 없었지만 관해율이 유의하게 높았고 다변량분석에서도 *H. pylori* 제균 치료의 성공이 관해율에 대한 독립적인 좋은 예후 인자로 나타났다. 본 결과를 종합하였을 때 성공적인 *H. pylori* 제균 치료가 진단 당시 *H. pylori* 감염의 존재에 비해 좋은 관해율을 예측할 수 있는 더 좋은 인자로서 기능할 것으로 생각된다.

본 연구에서 3기 이상의 종양 병기를 보인 경우 2기 이하를 보인 경우에 비해 관해율이 유의하게 낮았고 다변량분석에서도 3기 이상의 종양 병기는 관해율의 독립적인 나쁜 예후 인자로 나타났다. 이는 진행된 종양 병기가 잘 확립된 나쁜 예후 인자임을 보여준다. 반면 위 MALT 림프종에서 병변의 위치가 예후에 미치는 영향에 대해서는 아직 논란이 있다[30]. 위 하부에 병변이 위치한 경우 주로 *H. pylori* 감염과 연관되어 발생하기 때문에 *H. pylori* 제균 치료에 잘 반응하여 예후가 좋은 반면 위 상부에 병변이 위치한 경우 *H. pylori* 감염과 연관되지 않고 자

가 면역성 위염과 연관되어 발생하는 경우가 상당수 존재하여 *H. pylori* 제균 치료에 잘 반응하지 않는다고 한 최근 연구가 있어[30, 31] 본 연구에서는 병변의 위치도 포함하여 분석하였다. 위 하부 및 상부에서 발생한 경우를 비교하였을 때는 관해율의 차이가 없었는데 이는 위 상부에서 발생한 경우 *H. pylori* 제균 치료에 잘 반응하지 않아 낮은 관해율을 보인다고 한 이전 보고와 다른 결과였다[29]. 또한 위 하부 및 전체에서 발생한 경우를 비교하였을 때는 위 하부에서 발생한 경우가 통계적으로 유의하게 관해율이 높았으나 다변량분석에서는 병변의 위치가 독립적인 예후 인자로 기능하지 못하였다. 이는 위 MALT 림프종에서 병변의 위치가 예후에 미치는 영향은 제한적임을 의미하는 결과이다.

결론적으로 위 이외의 장기에서 발생한 MALT 림프종은 위에서 발생한 경우에 비해 높은 다장기침범률과 진행된 종양 병기를 보여 예후가 불량하였으며 특히 폐에서 원발한 경우 낮은 관해율 및 높은 골수침범률을 보여 예후가 매우 불량하였다. 위 MALT 림프종 환자에서 진단 당시 *H. pylori* 감염이 동반되었다 하더라도 제균 치료가 성공적으로 이루어질 경우 관해율에 대한 좋은 예후 인자로 작용할 것으로 사료된다.

요 약

배경 : 위에서 발생한 점막관련 림프조직 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT 림프종)은 *Helicobacter pylori* 감염과 연관되어 있으며 *H. pylori* 제균이 초기 치료로 사용되고 있다. 그러나 *H. pylori* 감염의 예후적 의미에 대해서는 문헌별로 차이가 있다. 저자들은 위에서 발생한 MALT 림프종에서 *H. pylori* 감염 및 제균 치료가 예후에 미치는 영향에 대한 분석을 실시하였다.

방법 : 2000년 이후 MALT 림프종으로 진단된 292명의 환자를 대상으로 하였다. MALT 림프종은 의심되는 부위에 대한 조직검사를 시행하여 진단하였고, *H. pylori* 감염은 조직 표본에 hematoxylin-eosin 및 추가적인 Warthin-Starry silver 염색을 시행하여 진단하였다. 골수침범, 다장기침범, 진단 시의 종양 병기 및 관해 등의 여러 임상적 변수들은 전자의무기록을 후향적으로 참고하여 얻었다.

결과 : 위 이외의 장기에서 발생한 MALT 림프종 환자에서 위에서 발생한 경우에 비해 다장기침범률이 높았으며(26.6% vs. 9.6%, $P < 0.001$) 3기 이상의 진행된 종양 병기를 보이는 경우가 많았다(27.7% vs. 16.7%, $P = 0.029$). 위 MALT 림프종에서 진단 당시 *H. pylori* 감염이 있었던 환자는 없었던 환자에

비해 골수침범률(2.1% vs. 21.8%, $P<0.001$) 및 다장기침범률(6.3% vs. 18.2%, $P=0.011$)이 유의하게 낮았으나 관해율에 있어서는 유의한 차이가 없었다. 대조적으로, *H. pylori* 제균 치료에 성공한 환자는 실패한 환자에 비해 관해율(81.0% vs. 30.8%, $P<0.001$)이 유의하게 높았다.

결론 : 위 이외의 장기에서 발생한 MALT 림프종 환자는 위에서 발생한 경우에 비해 예후가 불량하였다. 위 MALT 림프종 환자에서 진단 당시 *H. pylori* 감염이 동반되었다 하더라도 제균 치료가 성공적으로 이루어질 경우 관해율에 대한 좋은 예후 인자로 작용할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Isaacson P and Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Swerdlow SH, Campo E, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon, 2008.
- Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist* 2006;11:1100-17.
- Inamdar KV, Medeiros LJ, Jorgensen JL, Amin HM, Schlette EJ. Bone marrow involvement by marginal zone B-cell lymphomas of different types. *Am J Clin Pathol* 2008;129:714-22.
- Ko YH, Kim CW, Park CS, Jang HK, Lee SS, Kim SH, et al. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. Revised European-American lymphoma. *Cancer* 1998;83:806-12.
- Raderer M, Streubel B, Woehrer S, Puespoek A, Jaeger U, Formanek M, et al. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res* 2005;11:3349-52.
- Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:436-9.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
- Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997;79:3-11.
- Karat D, O'Hanlon DM, Hayes N, Scott D, Rames SA, Griffin SM. Prospective study of *Helicobacter pylori* infection in primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 1995;82:1369-70.
- Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-4.
- Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-9.
- Savio A, Zamboni G, Capelli P, Negrini R, Santandrea G, Scarpa A, et al. Relapse of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication: true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocol's adequacy. *Recent Results Cancer Res* 2000;156:116-24.
- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
- Park IS, Lee YC, Park HJ, Kim TI, Lee SI, Kim H, et al. *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Yonsei Med J* 2001;42:457-70.
- Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, Troch M, Turetschek K, Jäger U, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:3136-41.
- Papaxoinis G, Fountzilias G, Rontogianni D, Dimopoulos MA, Pavlidis N, Tsatalas C, et al. Low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of 97 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2008;19:780-6.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Kyrtsionis MC, Siakantaris MP, Kontopidou FN, et al. Non-gastric extra-nodal marginal zone lymphomas--a single centre experience on 76 patients.

- Leuk Lymphoma 2008;49:2308-15.
20. Oh SY, Ryoo BY, Kim WS, Park YH, Kim K, Kim HJ, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma: analysis of 247 cases. *Am J Hematol* 2007;82:446-52.
 21. Terai S, Iijima K, Kato K, Dairaku N, Suzuki T, Yoshida M, et al. Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:79-87.
 22. Cho EY, Han JJ, Ree HJ, Ko YH, Kang YK, Ahn HS, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone b-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol* 2003;73:87-96.
 23. Lee JL, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Chung HS, Kim DS, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-type of the orbit and ocular adnexa. *Ann Hematol* 2005;84:13-8.
 24. Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Osterreicher C, Valencak J, Penz M, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Br J Cancer* 2000;83:454-7.
 25. Chung SJ, Kim JS, Kim H, Kim SG, Kim CW, Jung HC, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is comparable to that of *H. pylori*-positive lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:312-7.
 26. Akamatsu T, Mochizuki T, Okiyama Y, Matsumoto A, Miyabayashi H, Ota H. Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:86-95.
 27. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, Passamonti F, Paulli M, Boveri E, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist* 2006;11:285-91.
 28. Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, Strickler JG, Lohse C, Pankratz VS, et al. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am J Surg Pathol* 2001;25:997-1008.
 29. Steinbach G, Ford R, Gloor G, Sample D, Hagemester FB, Lynch PM, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:88-95.
 30. Kim SJ, Yang S, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Rhee JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication for stage I (E1) gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: predictive factors of complete remission. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:94-9. (김수진, 양선, 민병훈, 이준행, 이풍렬, 이종철 등. 위 MALT 림프종에서 *Helicobacter pylori* 제균에 의한 완전 관해 예측인자. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:94-9.)
 31. Kim JS, Chung SJ, Choi YS, Cheon JH, Kim CW, Kim SG, et al. *Helicobacter pylori* eradication for low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease. *Br J Cancer* 2007;96: 1324-8.