

위 MALT 림프종의 진단 및 치료에 대한 고찰

가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 소화기내과

김 태 호

Diagnosis and Treatment of Gastric MALT Lymphoma

Tae Ho Kim

Subdivision of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Gastric lymphoma comprises 1-6% of all gastric malignant neoplasms and among them 50% is gastric MALT lymphoma. The 60-70% of MALT lymphomas is diagnosed at early, localized diseased state. Gastric MALT lymphoma is assumed that it progress slowly with indolent course. It presents nonspecific symptoms such as epigastric pain, dyspepsia, nausea and vomiting. It is rarely associated with serious complication such as gastrointestinal bleeding or perforation. The definite diagnosis of gastric MALT lymphoma should be made with histopathologically. Wotherspoon score is used to differential diagnosis with *Helicobacter pylori* associated gastric inflammatory change. Gastric MALT lymphoma is associated with *Helicobacter pylori* infection with supported by epidemiologic and histopathologic studies. Gastric MALT lymphoma is characterized with genetic aberrations such as trisomy 3, trisomy 18, chromosomal translocations t(11;18), t(1;14), t(14;18), t(3;14). Appropriate clinical staging is essential to determine the optimal treatment strategy for gastric MALT lymphoma. Lugano International Conference classification has been applied widely. *Helicobacter pylori* eradication is used as the first line treatment for gastric MALT lymphoma independent of the stage. The complete remission has been achieved in 60-90% of the stage I/II1 patients with *Helicobacter pylori* eradication only. The treatment options for the patients with refractory to eradication are radiotherapy, chemotherapy and/or immunotherapy with the complete remission rate of 75% to 100%. The incidence of gastric MALT lymphoma can be expected to down by virtue of the decrease of *Helicobacter pylori* infection rate. Further basic and clinical research is necessary to advance in determine the pathogenesis and management.

Key Words: Gastric MALT lymphoma, Diagnosis, Treatment

서 론

위에는 여러 가지 악성 종양이 발생할 수 있다. 이 중 90-95%는 위선암이고, 1-6%는 원발성 위 림프종이다.¹ 이 외에 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor), 유암종(carcinoid tumor), 위전이암 등이 발생한다. 또한 원발성 위장관

림프종 중 가장 흔한 림프절외 림프종(extranodal lymphoma)으로 전체 림프절외 림프종의 30-40%, 비호치킨성 림프종의 5-20%를 차지하는 것으로 알려져 있다.² 이 중 위에 발생하는 비율이 60-70%로 가장 높고, 소장예 20-30%, 대장과 직장에 5-10%, 식도에 1% 미만으로 발생한다. 조직학적으로는 위에 발생하는 원발성 위 림프종의 50% 가량이 MALT 림프종, 40% 가량이 광범위큰 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL))이다.^{1,2} 이 중 MALT 림프종은 2008년 개정된 혈액암에 대한 WHO 분류에 따르면 변연부림프종[marginal zone lymphoma (MZL)] 중 점막관련 림프조직의 림프절외 변연부림프종(extranodal MZL of mucosa-associated lymphoid tissue)으로 분류된다.³

Received: November 20, 2015

Accepted: December 18, 2015

Corresponding Author: **Tae Ho Kim**, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital,
Sosaro 327 Wonmigu Bucheonsi Kyunggido, 14647, Korea
Tel: +82-32-340-7017, Fax: +82-32-340-7227
E-mail: kimtaeho@catholic.ac.kr

MALT 림프종은 60-70% 가량의 경우에 있어 조기, 국소병기(localized stage)에서 진단된다. 다만 20-30% 가량의 경우에는 발생하는 장기 내에서 또는 다른 장기로 파종되어 있는 상태에서 진단된다.^{4,5} 그러므로 주로 선호되는 국소치료 외에도 전신치료도 일반적으로 다양하게 선택되어지고 있다.

이에 지금까지 발표된 자료들을 바탕으로 위 MALT 림프종의 진단 및 치료에 대해 알아보려고 한다.

본 론

1. 진단

모든 림프종은 앞서 언급한 바 대로 2008년 개정된 WHO 분류에 따라 분류된다. 육안적으로 MALT 림프종은 염증성 변변과 유사한 형태를 가지거나 명확한 덩이의 형태를 가지는 등 다양한 모습으로 나타나기 때문에 정확한 진단을 위해서는 조직학적 평가를 할 수 있는 조직을 얻는 것이 중요하다. 위에 발생하는 림프종은 형태학적으로는 궤양형(34-69%), 덩이형(26-35%), 미만형(15-40%) 그 외 다른 형태로 관찰된다. 이 중 위 MALT 림프종의 경우 미만형이 가장 흔하다.^{6,8} 위 MALT 림프종의 조직학적 구성은 다른 조직에서 발생하는 MALT 림프종과 마찬가지로 다양한 형태의 B세포가 혼재되어 있다. 조직학적 구성은 후종자 중심(post germinal center), 단핵구모양(monocytoid) 혹은 형질세포 형태(plasmacytic appearance)를 보이는 중형 림프구인 중심세포양 세포(centrocyte-like cells)와 소량의 대형 림프구들로 구성되어 있다. 이러한 중앙세포들은 반응성 림프소절의 변연부에 위치하여 집락화(colonization)하며 주변의 샘상피를 침범, 파괴하여 특징적인 림프상피병변(lymphoepithelial lesion)을

형성한다. 위 MALT 림프종의 특징적인 면역화학 표지자는 아직 확립되어 있지는 않으나, 면역화학염색을 하는 것이 진단에 도움이 되며 중심세포양 세포는 CD20+, CD79a+, CD21+, Bcl2+, CD35+ CD5-,CD10-, Cyclin D1-, CD23-의 특징을 가진다.⁹ G 띠 염색법(G-banding), 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction) 또는 제자리 교잡법(in situ hybridization) 형광염색 등을 이용한 세포유전학적인 분석이 도움이 된다.^{10,11}

실제로 위 MALT 림프종은 헬리코박터필로리 연관 만성 위염에서 보이는 염증성 병변과의 감별이 필요하다. 위염과 MALT 림프종의 구별은 동일한 형태의 B세포들이 림프소절과 떨어진 위치에 치밀하게 침착되어 있고, 비정형 림프계 세포, Dutcher 소체가 관찰되며 전형적인 림프상피병변이 보이는 것이 특징이다. 일반적으로 Wotherspoon score¹²가 위 MALT 림프종을 조직학적으로 진단하는 도구로 사용되고 있다(Table 1).

2. 병태생리

1) 헬리코박터필로리(*Helicobacter pylori*)

MALT 림프종은 정상적으로는 림프구세포가 없는 위치에 발생하며, 만성감염 상태나 하시모토갑상선염(Hashimoto thyroiditis)이나 쇼그렌증후군(Sjogren syndrome) 등과 같이 자가면역 과정에서 발생하는 것으로 생각한다. 이 중 위 MALT 림프종의 발생과 관련해서는 헬리코박터필로리가 연관이 있다고 알려져 있다. 이 외에도 *Chlamydomphila psittaci*는 눈 부속기관 MALT 림프종, *Borrelia burgdorferi*는 피부 MALT 형 림프종, *Campylobacter jejuni*는 소장의 MALT 림프종 등과 관련이 있으며, C형 간염 바이러스도 침범, 피부, 안구에

Table 1. Histologic scoring system for diagnosis of gastric MALT lymphoma (Wotherspoon score)¹²

Grade	Description	Histologic Features
0	Normal	Scattered plasma cells in lamina propria; no lymphoid follicles
1	Chronic active gastritis	Small clusters of lymphocytes in lamina propria; no lymphoid follicles; no lymphoepithelial lesion
2	Chronic active gastritis with florid lymphoid follicle formation	Prominent lymphoid follicles with surrounding mantle zone and plasma cells; no lymphoepithelial lesions
3	Suspicious lymphoid infiltrate in lamina propria, probably reactive	Lymphoid follicles surrounded by small lymphocytes that infiltrate diffusely in lamina propria and occasionally into epithelium
4	Suspicious lymphoid infiltrate in lamina propria, probably lymphoma	Lymphoid follicles surrounded by centrocyte-like cells that infiltrate diffusely in lamina propria and into epithelium in small groups
5	MALT lymphoma	Presence of dense diffuse infiltrate of centrocyte-like cells in lamina propria with prominent lymphoepithelial lesions

서 발생하는 MALT 림프종과 관련이 있다고 알려져 있다.¹³

위 역시 일반적으로는 림프계조직이 존재하지 않는 장기이지만, 헬리코박터필로리가 감염되어 집락을 형성하면 소포성위염(follicular gastritis)를 일으키고, 이후 위 MALT를 형성한다. 이 림프소절이 림프종으로 발전할 수 있다고 알려져 있으나, 그 발전과정은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 1991년 Wotherspoon¹⁴ 등이 헬리코박터필로리와 위 MALT 림프종과의 연관성을 발표한 후 역학적, 조직학적 연구들이 이를 뒷받침하고 있다.^{15,16}

헬리코박터필로리가 위 내에서 집락을 형성하기 위해서는 편모의 도움으로 위 점액층을 통과하여 부착소의 class II 주조직적합성(Major histocompatibility), Toll-like 수용체, 그리고 위 trefoil 인자(TFF1) 등의 숙주세포의 수용체에 부착하여 면역 반응을 회피하면서 영양분을 공급받는 것이 필요하다. 이렇게 성공적으로 정착한 헬리코박터필로리는 포식 기능, 항원제시 기능을 손상시키는 쪽으로 주변 환경을 변화시켜 생존한다. 이런 숙주환경의 변화와 헬리코박터필로리의 CagA 같은 독성인자 등이 작용하여 암 발생에 관여하는 것으로 생각한다.¹³ 비장이나 림프절의 림프조직의 2차 B세포 림프소체 주변을 둘러싸고 있는 변연계 B세포는 선천면역(innate immunity)와 차용면역(adoptive immunity)의 가교 역할을 한다. 헬리코박터필로리 감염은 몇몇 염증유발성 사이토카인들에 의해 Th1 형태의 면역반응을 유발한다. 헬리코박터필로리 특이 CD4+ T 도움세포(T helper cell)들은 CD40 매개 신호와 Th2 사이토카인을 통해 B세포의 활성화와 증식을 강력하게 일으킨다. 위의 변연계림프조직의 세포독성 T 림프구(cytotoxic T lymphocyte)는 perforin 매개 세포독성(perforin-mediated cytotoxicity)와 Fas-Fas ligand-매개 세포자멸사(apoptosis)에 결합을 가지고 있어서 B세포의 성장과 림프종의 발생을 촉진하는 역할을 한다. 이러한 T세포의 반응의 결손은 T세포 활성화를 저해하는 역할을 하는 것으로 여겨지고 있는 세포독성 T림프구 항체 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)가 관여하여 세포독성 림프구의 미세 환경과 유전자 다형성(gene polymorphism)을 자극하여 발생 하는 것으로 생각된다.¹⁷⁻¹⁹

2) 유전적 이상

MALT 림프종은 여러 가지 세포유전학적 이상을 가진다. 가장 흔한 세포유전학적인 이상은 3세염색체증(trisomy 3)과 18세염색체증(trisomy 18)이다. 그리고 특징적으로 복제 가능한 염색체 전위가 관찰된다. 이러한 염색체 전위로는

t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1, t(1;14)(q22;q32)/BCL10-IGH, t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1 그리고 t(3;14)(p13;q32)/FOXP1-IGH가 있다.^{20,21} 이런 염색체 전위는 nuclear factor kappa B(NF-κB) 경로를 활성화 함으로써 세포의 생존과 증식에 관여하는 유전자의 발현에 영향을 주어서 발암 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.²² 이런 염색체 전위 중 가장 흔한 t(11;18)/API2-MALT1은 위 MALT 림프종의 15-24%에서 관찰된다. 임상적으로 t(11;18)/API2-MALT1 염색체 전위는 헬리코박터필로리 감염 음성인 경우가 흔하고, 광범위 큰 B세포림프종으로의 변환은 잘 일어나지 않는 것으로 알려져 있다.²³ 그리고 염색체 전위 양성인 MALT lymphoma의 경우 헬리코박터 제거치료에 잘 반응하지 않는 특징이 있다.²⁰ TNF-α-induced protein 3 유전자(TNFAIP3, A20)는 최근에 발견된 유전자로 MALT 림프종에서 6q23 소실의 표적 유전자이며, NF-κB의 중요한 역조절자이다. A20 유전자의 변이 혹은 소실은 주로 눈부속기관, 침샘, 갑상선 그리고 간에서 흔히 관찰되나, 위의 MALT 림프종에서는 7% 가량만 관찰되는 것으로 보고되었다.²⁴

3. 임상양상 및 병기결정

일반적으로 위 MALT 림프종은 조직학적으로 저등급 림프종으로, 그 진행이 매우 느린 것으로 알려져 있으며, 환자들이 호소하는 증상 또한 상복부 통증, 소화불량, 오심, 구토 등의 비특이적이며 위장관 출혈 및 천공과 같은 심각한 증상은 거의 동반하지 않는 것으로 알려져 있다. 그리고 발생한 후 오랫동안 위에 국한되어 존재하며, 아주 드물게 다른 MALT 위치로 파종되는 것으로 생각되어 왔다. 그러나 Montalban⁶과 Thiebmont⁵의 연구에 의하면 30-40% 가량에서 다른 MALT 위치뿐만 아니라, 주변의 림프절이나 골수까지 파종된 상태에서 진단된다. 저등급 림프종으로 진단된 환자의 14.5%에서 골수침범이 있었다는 보고도 있다.⁶ 또한 30% 가량에서 고등급 림프종으로 진행할 수 있다.^{25,26} 전신 증상이 있거나, 혈중 LDH 농도가 높은 경우, 복부에 큰 종괴가 촉진되는 경우, 림프절로의 전이가 있는 경우 예후가 좋지 않은 것으로 보고되고 있다.²⁶

적절한 치료방침을 결정하기 위해 정확한 병기를 결정하는 것은 매우 중요하다. 현재는 Ann Arbor staging system을 변형한 Lugano International Conference classification²⁷이 주로 사용되고 있다(Table 2).

최초 진단 시 환자 치료방침 및 병기 결정을 위해 LDH, β₂-microglobulin을 포함한 혈액생화학 검사(BC) 및 전체혈

구계산(CBC), 헬리코박터필로리 검사, 경부, 흉부 및 복부의 컴퓨터 단층촬영검사, 상부위장관 내시경 및 내시경 초음파 검사, 골수검사 등이 시행되어야 하며, 대장내시경 검사, PET-CT 검사, 소장내시경, 유전자 변이 등의 검사가 고려되어야 한다.

4. 치료

1) 헬리코박터필로리 제균치료

1993년에 Wotherspoon 등¹²이 stage I 위 MALT 림프종 환자들에게서 헬리코박터필로리 제균치료로 조직학적 완화 (remission)를 일으킬 수 있다는 보고를 하였다. 이후 현재 헬리코박터필로리 감염 유무 및 병기와 관계없이 모든 위 MALT 림프종의 1차 치료는 헬리코박터필로리 제균치료이다. 헬리코박터필로리 제균치료로 stage I/II 환자의 60-90%에서 완전완화(complete remission)이 일어난다고 보고되고 있다.²⁸⁻³⁰ 장막 침범이 있거나 주변의 림프절로의 전이가 있는 경우에는 완전완화율이 40-50%로 보고되며, 병변이 점막에 국한되어 있는 경우 70-90%의 반응률을 보인다. 점막층 또는 근육층 침범이 있는 경우에는 점막층에 국한되어 있는 경우에 비해 반응률이 현저히 감소된다.³¹ 또한 t(11;18), t(1;14), bcl-10 nuclear expression가 있는 경우, CagA 양성 헬리코박터필로리에 감염된 경우 제균치료 효과가 감소된다고 보고되고 있다.³²⁻³⁴

Table 2. Lugano staging system²⁷

Stage	Description
Stage I	Involvement of the gastric wall
Stage II	Involvement of abdominal lymph nodes or organs
II1	Involvement of lymph nodes adjacent to the stomach
II2	Involvement of lymph nodes distal to the stomach
III	Involvement of adjacent abdominal organs
Stage IV	Dissemination to lymph nodes on both sides of diaphragm of noncontiguous extranodal involvement

Table 3. GELA histologic grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma³⁷

Score	Lymphoid infiltrate	Lymphoepithelial lesions	Stromal changes
CR (complete histologic remission)	Absent or scattered plasma cells and small lymphoid cells in the lamina propria	Absent	Normal or empty laminal propria and/or fibrosis
pMRD (probable minimal residual disease)	Aggregate of lymphoid cells or lymphoid nodules in the lamina propria/mucularis mucosa and/or submucosa	Absent	Empty lamina propria and/or fibrosis
rRD (responding residual disease)	Dense, diffuse, or nodular extending around glands in the laminal propria	Focal or absent	Focal empty lamina propria and/or fibrosis
NC (no change)	Dense, diffuse, or nodular	Present, "may be absent"	No changes

헬리코박터필로리 제균 성공 여부는 반드시 확인하여야 하며, 요소호기검사(urea breath test)가 추천된다. 림프종의 완화 여부는 성공적인 제균 치료 이후 3-6개월 후 내시경 및 조직검사로 평가하며, 완화가 확인된 이후로는 4-6개월 간격으로 완전 완화가 될 때까지 반복적으로 평가하여야 한다. 일반적으로 완전 완화는 6-12개월에 이루어지나 24-71개월에 완전 완화가 되는 경우도 보고되었기 때문에 제균이 된 경우 24개월까지는 완전 완화가 일어나는 지 지켜볼 수도 있다.^{29,35,36}

이러한 치료에 대한 반응 평가는 육안적 및 영상의학적 평가도 이루어지지만, 가장 중요한 평가도구는 조직학적 평가이다. 조직학적 평가는 Copie-Bergmann 등³⁷이 제안한 GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) 조직학적 분류를 사용한다(Table 3).

Nakamura 등²⁰이 연구 및 리뷰 한 바에 따르면, 이전에 발표된 20명 이상의 환자를 대상으로 한 위 MALT 림프종의 헬리코박터필로리 제균치료 성적은 전체 환자 2,031명 중 1,470명(72%)에게서 완전완화가 일어났고, 병변이 진행된 경우는 1.1%였다. 또한 완전 완화된 1,470명의 환자 중 63례(4.3%)에서 병변이 재발하였으며, 총 2,031명의 환자 중 121명(6.0%)에서 병변의 진행 및 재발 등의 치료실패가 있었다. 또한 420명의 일본인을 대상으로 한 연구에서도 완전 완화율은 77%였고, 평균 6.5년의 추적 관찰기간 동안 9%의 치료 실패 (10례 재발, 27례 진행 병변)가 있었다.³⁰ 이렇듯 헬리코박터필로리 양성 위 MALT 림프종 환자의 경우 헬리코박터필로리 제균 치료의 반응 및 장기 예후는 좋은 편이나 6-9% 가량의 치료 실패가 존재 한다는 것을 염두해 두어야 한다.

약 90%의 위 MALT 림프종 환자에서 헬리코박터필로리 감염이 확인되지만, 10% 가량에서는 헬리코박터필로리균 음성이다. 헬리코박터필로리 음성인 경우에는 방사선치료, 항암화학요법 등의 항 종양치료를 고려해야 하나, 이 경우에도 헬리코박터필로리 치료를 우선적으로 시행해 볼 수 있다. 발표된

바에 의하면 헬리코박터필로리 음성 위 MALT 림프종 환자의 15-24%에서 제균치료만으로 완전완화가 되었다고 보고되었다.^{38,39} 기전에 대해서는 검출되지 않는 세균에 대한 제균치료 효과, clarithromycin 등의 항생제의 면역조절기능 효과 등이 대두되고 있으나, 현재 명확히 밝혀진 바는 없다.^{40,41}

2) 헬리코박터필로리 제균치료를 반응하지 않는 경우의 치료 전략

현재까지 제균치료를 반응하지 않는 환자들에 대한 치료에 대한 방침이 합의된 것은 없다. 헬리코박터필로리 음성 위 MALT 림프종이거나 헬리코박터필로리 제균치료를 반응하지 않는 경우 방사선치료, 항암화학요법, 면역치료를 고려할 수 있다. 면역치료는 B cell 특이항원인 CD20에 직접적으로 반응하는 단클론항체를 사용한다. 예전에는 위에 국한된 MALT 림프종의 경우 수술을 시행하기도 하였으나, 많은 경우에 위 전체에 병변이 산재해 있고, 수술 중 수술범위를 확대해야 하여 위 전적출술을 시행하는 경우가 많고, 이에 따른 수술 후 합병증 및 후유증의 문제 등으로 현재는 내시경적으로 조절되지 않는 출혈이나 천공 등의 합병증이 발생한 경우에 한해서로 수술의 적응증을 한정하고 있다.³⁵

일반적으로 MALT 림프종의 경우 방사선치료에 매우 반응을 잘하며 환자의 순응도가 좋기 때문에 방사선치료를 우선적으로 선택하는 추세이다. 위 MALT 림프종의 방사선치료는 30-40 Gy를 15-20회 조사하며, 반응률이 93-100% 정도로 타 장기의 MALT 림프종보다 반응을 및 무재발생존율 (relapse free survival)이 우수한 것으로 보고되고 있다.^{20,42}

항암화학요법 혹은 항암화학요법+면역치료는 파종성질환(disseminated disease)이거나 광범위큰B세포림프종으로 변형이 되었을 경우 혹은 병기가 높을 경우에 주로 선택하며 완전완화율이 85% 가량으로 방사선 치료보다는 떨어지나 매우 우수하다.⁴³ Rituximab과 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone를 이용한 항암요법에 비해 doxorubicin을 제외한 rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone이 더 순응도가 좋으며 독성이 덜하여 효과적인 치료로 알려져 있다.⁴⁴ Chlorambucil이나 cyclophosphamide 등과 같은 경구용 알킬화제(alkylating agent)도 순응도가 높으며, 비교적 치료 효과도 높아 75% 가량의 완전완화를 보이는 것으로 알려져 있으나, 재발률이 비교적 높아 28% 가량으로 보고되었다.⁴⁵ 최근에는 chlorambucil, fludarabine, bendamustine과 rituximab의 병용 요법이 위 MALT 림프종뿐만 아니라, 다양한 MALT 림프종에서 효과적이라는 보고가 있다.⁴⁵⁻⁴⁷

결 론

1983년 Issacson과 Wright가 MALT를 처음 기술한 이후 30여년간 MALT와 관련된 질환에 대한 연구 및 치료는 많은 발전이 있었다. 특히 위 MALT 림프종과 헬리코박터필로리와의 관련성이 밝혀진 이후 헬리코박터필로리 제균치료가 1차 치료로 정립된 것은 획기적인 변화이다. 현재 국내에서 위내시경이 공단검진을 포함한 건강검진으로 많이 시행되고 있고, 헬리코박터필로리에 대한 관심이 증가되면서 적응증이 되는 경우 이에 대한 적극적인 치료도 활발히 시행되고 있어 향후 헬리코박터필로리와 관련된 위 MALT 림프종의 발생도 감소할 것으로 기대한다. 다만 상대적으로 제균치료를 반응이 없는 위 MALT 림프종이나 헬리코박터필로리 음성 병변의 경우 최선의 치료 방침의 확립을 위한 지속적인 연구 및 개발이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

위에 발생하는 암 중 위 림프종이 1-6% 가량을 차지하고 있고, 이 중 50% 가량이 MALT 림프종이다. MALT 림프종의 60-70% 가량은 조기, 국소병기에서 진단된다. 위 MALT 림프종은 일반적으로 그 진행이 매우 느리며 상복부 통증, 소화불량, 오심, 구토 등의 비특이적인 증상을 보인다. 진단은 조직학적으로 진단하며, 헬리코박터필로리 연관 만성 위염에서 보이는 염증성 병변과의 감별을 위해 Wotherspoon score를 이용한다. 여러 연구를 통해 위 MALT 림프종이 헬리코박터필로리 감염과 관련이 있다는 것이 밝혀져 있고, 3세염색체증, 18세염색체증, t(11;18), t(1;14), t(14;18), t(3;14) 등 여러 유전적 이상을 가질 수 있는 것으로 알려져 있다. 적절한 치료 방침을 결정하기 위해 병기를 결정하는 것은 매우 중요하며, Lugano International Conference classification을 주로 사용한다. 위 MALT 림프종의 1차 치료는 헬리코박터필로리 감염 유무 및 병기와 관계없이 헬리코박터필로리 제균치료이다. Stage I/II 환자의 경우 제균치료로 60-90%의 완전 완화를 보인다. 제균치료를 반응이 없는 경우에는 방사선치료, 항암화학요법, 면역치료 등을 시행해 볼 수 있고, 75-100%의 완전완화율을 보인다. 향후 헬리코박터필로리의 감염율이 감소하면서 위 MALT 림프종의 발생도 감소할 것으로 기대된다. 또한 향후 치료방침 확립을 위해 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment. *Digestion* 2013;87:182-188.
2. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003;97:2462-2473.
3. Jaffe E, Harris N, Stein H, et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008;112:4384-4399.
4. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:2780-2795.
5. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;95:802-806.
6. Montalbán C, Castrillo JM, Abraira V, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Annals of Oncology* 1995;6:355-362.
7. Taal BG, Boot H, van Heerde P, et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996;39:556-561.
8. Fischbach W, Dragosics B, Kolve Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:1191-1202.
9. Bertoni F, Coiffier B, Salles G, et al. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment. *Oncology* 2011;25:1134-1147.
10. Nakamura S, Ye H, Bacon C, et al. Clinical impact of genetic aberrations in gastric MALT lymphoma: a comprehensive analysis using interphase fluorescence in situ hybridisation. *Gut* 2007;56:1358-1363.
11. Nakamura S, Ye H, Bacon C, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy chain gene locus predict better survival in gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical Cancer Research* 2008;14:3002-3010.
12. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 1993;342:575-577.
13. Ferreri AJM, Govi S, Ponzoni M. Marginal zone lymphomas and infectious agents. *Seminars in cancer biology* 2013;23:431-40.
14. Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *The Lancet* 1991;338:1175-1176.
15. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *The New England Journal of Medicine* 1994;330:1267-1271.
16. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997;79:3-11.
17. D'Elia MM, Amedei A, Manghetti M, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999;117:1105-1112.
18. Schmees C, Prinz C, Treptau T, et al. Inhibition of T-cell proliferation by *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase. *Gastroenterology* 2007;132:1820-1833.
19. Cheng T-Y, Lin J-T, Chen L-T, et al. Association of T-cell regulatory gene polymorphisms with susceptibility to gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:3483-3489.
20. Nakamura S, Matsumoto T. Treatment Strategy for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Gastroenterology clinics of North America* 2015;44:649-6460.
21. Du M-Q. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor- κ b activation. *Histopathology* 2011;58:26-38.
22. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *The Journal of pathology* 1996;178:122-127.
23. Chuang S-S, Lee C, Hamoudi R, et al. High frequency of t(11;18) in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas in Taiwan, including one patient with high-grade transformation. *British Journal of Haematology* 2003;120:97-100.
24. Honma K, Tsuzuki S, Nakagawa M, et al. TNFAIP3/A20 functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2009;114:2467-2475.
25. Chan JK, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *The American Journal of Pathology* 1990;136:1153-1164.
26. de Jong D, Boot H, van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997;112:1466-1474.
27. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Annals of Oncology* 1994;5:397-400.
28. Nakamura S, Matsumoto T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: recent progress in pathogenesis and management. *World Journal of Gastroenterology* 2013;19:8181-8187.
29. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:105-110.
30. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012;61:507-513.
31. Ruskoné Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-

- 303.
32. Liu H, Ye H, Ruskone Fourmesttraux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294.
 33. Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;102:1012-1018.
 34. Sumida T, Kitadai Y, Hiyama T, et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* and CagA protein are associated with the response to antibacterial therapy in patients with *H. pylori*-positive API2-MALT1-negative gastric MALT lymphoma. *Cancer Science* 2009;100:1075-1081.
 35. Ruskoné Fourmesttraux A, Fischbach W, Aleman BMP, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-758.
 36. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone Fourmesttraux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007;56:1685-1687.
 37. Copie Bergman C, Gaulard P, Lavergne Slove A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut* 2003;52:1656.
 38. Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients: a systematic review. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2013;47:824-827.
 39. Asano N, Iijima K, Koike T, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21:8014-8020.
 40. Nakamura S, Matsumoto T, Ye H, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathologic and molecular study with reference to antibiotic treatment. *Cancer* 2006;107:2770-2778.
 41. Raderer M, W?hrer S, Kiesewetter B, et al. Antibiotic treatment as sole management of *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma: a single center experience with prolonged follow-up. *Annals of Hematology* 2015;94:969-973.
 42. Teckie S, Qi S, Lovie S, et al. Long-term outcomes and patterns of relapse of early-stage extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015;92:130-137.
 43. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Medical Oncology* 2010;27:291-295.
 44. Aguiar Bujanda D, Llorca Martínez I, Rivero Vera J, et al. Treatment of gastric marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue with rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisone. *Hematological Oncology* 2014;32:139-144.
 45. Lévy M, Copie Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:5061-5066.
 46. Salar A, Domingo Domenech E, Estany C, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. *Cancer* 2009;115:5210-5217.
 47. Kiesewetter B, Mayerhoefer M, Lukas J, et al. Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Annals of hematology* 2014; 93:249-253.