

MALT 림프종과 다른 위장관 림프종

박찬혁

한양대학교 의과대학 내과학교실

MALT Lymphoma and Other Gastrointestinal Lymphoma

Chan Hyuk Park

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

위장관림프종은 전체 위장관 신생물의 5% 미만을 차지하는 드문 질환이다.¹ 그럼에도 불구하고, 위장관림프종은 림프절외 림프종의 가장 흔한 타입이면서 전체 비호지킨 림프종의 10–15%를 차지한다.¹ 위장관림프종 중에는 위에서 기원하는 경우가 50–60% 정도로 가장 흔하고, 소장과 대장에서 각각 20–30%, 10% 가량 기원한다.¹⁻³ 조직학형에 따라서는, 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)과 점막연관림프조직 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue [MALT] lymphoma)이 흔한데, Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 자료에 의하면 DLBCL이 약 45%, MALT lymphoma가 약 30%를 차지한다.^{1,2} 중국에서 발표한 연구를 분석한 체계적 문헌고찰에서도 DLBCL이 약 57%, MALT lymphoma가 약 35%로 비슷한 수치를 보고하고 있으며,³ 위(stomach)에만 국한하더라도 DLBCL이 52%, MALT lymphoma가 38%로 비슷한 비율을 보이고 있다.³ 그러나, 국내에서는 위장관림프종 중 DLBCL이 42%, MALT lymphoma가 43%로, MALT lymphoma의 비율이 상대적으로 높으며, 위 림프종 중에는 DLBCL이 35%, MALT lymphoma가 56%로 MALT lymphoma가 더 빈번히 나타난다.⁴

MALT lymphoma는 헬리코박터 파일로리 감염이 원인인 경우가 많고, 헬리코박터 파일로리 제균치료 후 관해가 올 수 있다는 특징이 있으며,⁵ 검진 목적의 상부위장관내시경 검사에서 우연히 발견되는 경우도 상대적으로 흔하

여 소화기내시경 의사가 관심을 가질 필요가 있다.⁶ MALT lymphoma는 1983년 Isaacson과 Wright에 의해 처음 기술되었으며, 2008년 WHO에서 extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT로 분류되었고, 2016년 개정된 WHO 분류에서도 동일하게 분류를 적용하고 있다.⁷⁻⁹ 본 연재에서는 MALT lymphoma를 중심으로 한 상부위장관 림프종의 진단, 치료, 추적관찰 방법에 대해 살펴보고자 한다.

본론

1. 위장관림프종의 진단

1) 내시경 검사 및 조직 검사

위장관림프종 진단의 기본은 조직 검사를 통한 병리학적 진단이다. 위장관림프종 환자에 따라서는 초진단 시 응급수술을 요하는 경우가 있어서, 수술 후 병리검사를 통해 확진되기도 한다.³ 그러나, MALT lymphoma의 경우에는 헬리코박터 파일로리 제균요법이나 방사선치료로 관해를 유도하는 경우가 많고, 다른 위장관림프종에서도 수술 없이 항암화학요법만으로 관해가 되는 경우가 많아 수술 검체를 통한 병리검사를 시행할 수 없는 경우가 흔하다. 따라서, 위장관림프종에서는 내시경 조직 검사를 통한 정확한 진단이 치료 방침 결정에 매우 중요하다.

그러나, 위장관림프종은 점막하층에서 기원하여 증식하기 때문에 초기 미세 병변이나 점막하층에 병변이 국한된 경우 내시경 조직 검사에서 위음성을 보이게 된다.¹⁰ 따

라서, 내시경 검사에서 림프종이 의심되면 점막하 조직을 포함하는 깊고 충분한 수의 조직검사가 필요하다.^{10,11} 궤양이 동반된 경우에는 위선암의 조직검사와 비슷하게 병변과 정상주변조직의 경계에서 하게 되지만, 궤양 부위에서도 더러 진단되는 경우가 있기 때문에 궤양을 포함하여 조직검사를 시행하는 것이 좋다.¹¹ MALT lymphoma의 경우에는 Wotherspoon 등이 발표한 5등급 체계가 진단에 필요한 조직 기준으로 널리 사용되고 있다(Table 1).¹² Score 5 병변을 MALT lymphoma로 진단하며, score 3, 4 병변은 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용한 면역글로불린 중쇄유전자 재배열을 분석하여 단클론성 B세포 증식이 증명되면 MALT lymphoma로 진단할 수 있다.⁸ 그러나, 헬리코박터 파일로리 감염 환자의 위 점막에서 MALT lymphoma 발생 전에 이미 단클론성 B세포 증식이 확인되는 경우도 있고, 초기 MALT lymphoma에서는 다클론성으로 나타나는 경우도 많아 조직 검사 및 PCR을 통해 MALT lymphoma가 진단되지 않더라도 임상적으로 MALT lymphoma가 의심된다면 반복적인 내시경 검사 및 생검을 통한 진단을 고려해야 한다.¹⁰

위장관림프종의 진단에 있어 충분한 수의 조직 검사를 시행하기 위해서는, 내시경으로 병변을 관찰하였을 때 림프종 가능성을 떠올릴 수 있어야 하나, 내시경 소견만으로 위장관림프종을 궤양이나 다른 종양과 감별하는 것이 쉽지는 않다. 특히 MALT lymphoma의 경우에는, 내시경 특장 소견이 없는 것이 특징이라고 얘기할 정도로 다양한 모

양으로 나타날 수 있다.¹³ MALT lymphoma의 내시경 소견은 연구자마다 다양하게 분류하고 있는데, Yokoi 등은 표재성 MALT lymphoma을 표면함몰형, 상피하종양형, 다발성미란형, 조약돌점막형, 부분적 점막주름 비후형, 퇴색형 등 여섯 가지로 분류하고 있다.^{8,14} 그러나, 실제 병변은 이상의 형태들이 혼재되어 나타나는 경우도 많고, 근육층까지 침범한 MALT lymphoma에서는 궤양이나 보만 2, 3, 4형 진행성 위암과 유사하게 관찰되어 감별이 어려운 경우가 많다. DLBCL의 역시 다양한 내시경 소견을 보일 수 있으나, MALT lymphoma에 비해 깊은 층을 침범하는 경우가 많아 보만 2형이나 3형의 진행성 위암이나 상피하종양에서 궤양이 동반된 것처럼 보이는 경우가 많다.¹¹

2) 헬리코박터 파일로리 검사

헬리코박터 파일로리 감염은 MALT lymphoma의 중요한 원인이자 치료방침 결정인자이기 때문에, MALT lymphoma가 진단된 경우 반드시 확인해 보아야 한다.¹⁵ 상부 위장관내시경 검사 시 급속요소분해효소검사를 시행할 경우 전정부와 체부에서 각각 조직을 얻는 것을 권장하며, 급속요소분해효소검사서 음성이나 오히려 위음성 가능성을 고려하여 요소호기검사 및 혈청학적 검사 등 추가 검사 시행을 고려해야 한다. 또한, 항생제 및 양성자펌프 억제제와 같이 헬리코박터 파일로리 검사에 영향을 미칠 수 있는 약제 복용력과 이전 제균치료 시행력에 대한 확인이 필요하다. DLBCL도 초기의 MALT lymphoma 성분이 동

Table 1. Histologic scoring of lymphoid infiltrations in the stomach according to Wotherspoon et al.¹²

Score	Diagnosis	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 follicle. No lymphoepithelial lesions.
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, probably reactive	Lymphoid follicles surrounded by small lymphocytes that infiltrate diffusely in lamina propria and occasionally into epithelium.
4	Suspicious lymphoid infiltrate, probably lymphoma	Lymphoid follicles surrounded by marginal zone cells that infiltrate diffusely in lamina propria and into epithelium in small groups.
5	MALT lymphoma	Presence of dense infiltrate of marginal zone cells in lamina propria with prominent lymphoepithelial lesions.

MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

반되어 있는 경우에는 헬리코박터 파일로리 제균치료 후 관해에 도달한 경우가 있었다고 일부 보고되기는 하였으나,¹⁶ 아직까지 DLBCL에서는 헬리코박터 파일로리 제균 요법을 치료로 사용하고 있지는 않다.

3) 초음파내시경, 컴퓨터단층촬영, PET 검사

위장관림프종 진단 이후에는 병기설정을 위해 초음파내시경, 컴퓨터단층촬영, PET 검사를 추가로 시행해 볼 수 있다. 초음파내시경 검사를 통해 종양의 침윤 깊이와 국소 림프절 전이 여부를 확인할 수 있고, 근육층 이상 침범했거나 림프절 전이가 있는 MALT lymphoma에서는 헬리코박터 파일로리 단독 요법에 반응하지 않을 가능성이 높아 방사선치료 혹은 항암화학요법 등 종양학적 치료 추가를 고려해야 한다.⁸

경부, 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영 역시 병기설정에도움이 되는데, 원격림프절이나 다른 장기 침윤이 있는 경우 항암화학요법 시행을 고려해야 한다. 그러나, 영상검사에서 림프절 비대가 관찰된다 하더라도 결핵성림프절염과 같은 감염성질환이나 전신성홍반성낭창과 같은 결합조직 질환에 의해서 림프절이 커질 수도 있어 경우에 따라서는 림프절 생검을 통한 정확한 감별이 필요할 수 있다. 특히 MALT lymphoma의 경우에는 원격림프절 전이 여부가 치료방침에 큰 영향을 미치므로 영상검사에서 우연히 발견된 비대 림프절에 대해서는 림프종 침윤여부를 적극적으로 감별해 보아야 한다.

DLBCL, 소포성 림프종(follicular lymphoma), 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma)의 경우에는 FDG-PET 검사가 도움이 된다.^{17,18} 그러나, MALT lymphoma는 PET 검사에서 FDG 섭취(uptake)가 대개 뚜렷하지 않아 진단과 병기 설정에 큰 도움이 되지 않는다. 다만, PET 검사에서 FDG uptake을 보이는 MALT lymphoma에서는 치료반응 평가에 도움이 될 수 있다.

4) 골수검사

골수검사는 림프종의 병기설정에 있어 기본적인 검사 중 하나이지만, 위장관 림프종의 모든 환자에서 시행을 해야 하는가에 대해서는 아직 논란이 있다. DLBCL에서는 골

수 침범 범위가 넓지 않을 때 PET가 골수검사에 비해 더 민감하다는 보고가 있고, 초기 림프종의 경우 골수 침범이 드물기 때문에 PET 양성일 경우에만 골수검사를 하자는 주장이 있다.¹⁹⁻²¹ 특히, MALT lymphoma의 경우에는 골수 침범 빈도 자체가 드물어 골수검사의 필요성이 낮다. 194명과 105명의 MALT lymphoma 환자를 분석한 국내의 두 연구에서, 골수 침범은 총 두 명의 환자에서만 발견이 되었다.^{22,23} 한 명의 환자에서는 대규모 복강내 림프절 전이가 있어 골수 침범 여부가 치료방침 결정에 영향을 주지 못했고, 나머지 한 명의 환자는 헬리코박터 파일로리 제균 치료 단독요법만으로 관해가 되어 골수 검사가 진료 경과에 영향을 주지 않았다. 468명의 MALT lymphoma 환자를 분석한 다른 국내 연구에서는 31명의 환자에서 골수검사 양성 소견을 보여 다른 연구에 비해 높은 골수검사 양성률을 보였으나, 골수침범이 있었던 환자와 없었던 환자 간에 헬리코박터 파일로리 단독요법 후 완전관해에 도달했던 환자 비율이 차이를 보이지 않았다.²⁴ 이상 결과를 종합해 볼 때, MALT lymphoma에서 골수검사는 영상검사에서 림프절 침윤을 보이거나 헬리코박터 파일로리 제균치료로 관해되지 않는 환자들에게 선별적으로 시행해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

2. 치료

1) 위 MALT lymphoma

위 MALT lymphoma의 치료에 있어 가장 중요한 것은 헬리코박터 파일로리 제균요법이다(Fig. 1). 헬리코박터 파일로리 양성 위 MALT lymphoma에서 헬리코박터 파일로리 제균요법의 효과는 약 60~90%로,²⁵⁻²⁸ 위에만 국한되어 있고 점막하층까지만 침범이 있는 경우 제균치료 단독요법을 1차 치료로 시행할 수 있다. 헬리코박터 파일로리의 음전과 MALT lymphoma 관해가 확인되었다 하더라도 헬리코박터 파일로리 재감염과 이로 인해 MALT lymphoma가 재발하는 경우도 있는데, 이 경우 2차 헬리코박터 파일로리 제균요법을 통해 관해를 유도할 수도 있다. 헬리코박터 파일로리 제균치료 후 조직학적 관해까지 소요되는 기간은 평균 5개월 정도이나, 환자에 따라 4주에서 14개월까지 다양하여 제균 성공 후 관해가 되지 않더라도 통상 1

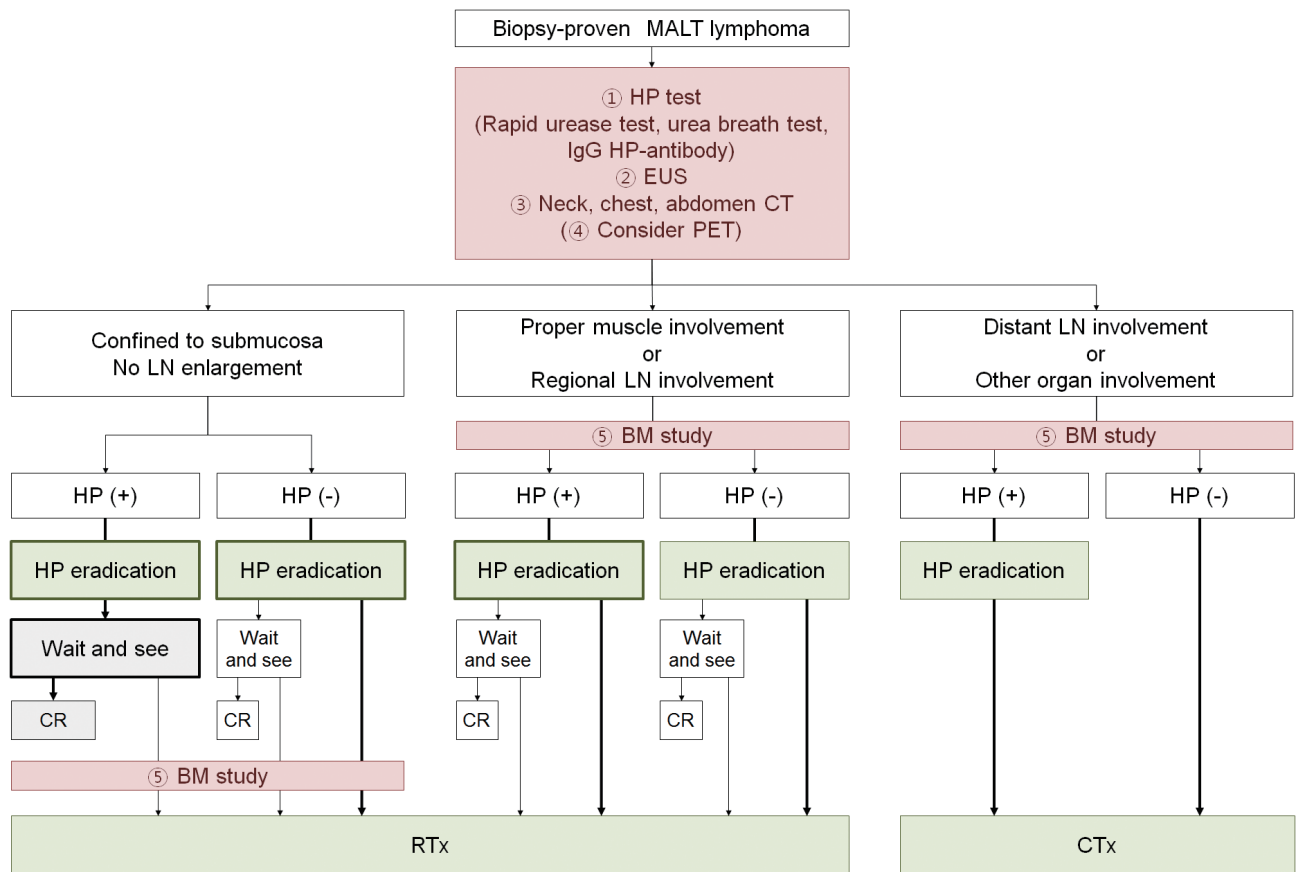


Fig. 1. Staging work up and treatment algorithm in patients with MALT lymphoma.

MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; HP, *Helicobacter pylori*; EUS, endoscopic ultrasonography; CT, computed tomography; PET, positron emission tomography; LN, lymph node; BM, bone marrow; CR, complete remission; RTx, radiotherapy; CTx, chemotherapy.

년 정도까지는 관해를 기다려 볼 수 있다.⁸

헬리코박터 파일로리 음성 위 MALT lymphoma는 헬리코박터 파일로리 외 다른 원인에 의해 발생할 수 있기 때문에 제균요법이 아닌 방사선치료나 항암화학요법 시행을 고려해야 한다.⁸ 다만, 헬리코박터 파일로리 검사의 위음성 가능성과 헬리코박터 파일로리 외 다른 헬리코박터 감염에 의해서도 MALT lymphoma 발생이 가능하므로, 헬리코박터 파일로리 검사 음성이라도 헬리코박터 파일로리 제균요법을 우선적으로 시행해 볼 수 있다. 다만, 헬리코박터 파일로리 제균요법만으로 관해에 도달하는 비율은 헬리코박터 파일로리 양성 위 MALT lymphoma에 비해 현저히 낮으므로, 제균요법 시행 후 바로 방사선치료나 항암화학요법을 시행해 볼 수 있다.

위 MALT lymphoma가 근육층 이상을 침범했거나 인접

림프절을 침범한 경우에는 헬리코박터파일로리 제균치료 단독요법의 관해율이 상대적으로 낮으므로 국소 방사선 치료를 고려해 볼 수 있다.⁸ 그러나, 이 경우에도 헬리코박터 파일로리 제균치료를 권유하게 되는데, 방사선치료를 통해 관해되었다 하더라도 헬리코박터 파일로리 감염이 남아 있는 경우 MALT lymphoma가 재발하는 경우가 있기 때문이다. 원격 림프절이나 다른 장기 침윤이 있는 경우에는 항암화학요법을 통해 관해를 유도할 수 있다.⁸

2) 다른 위장관림프종

십이지장 MALT lymphoma는 매우 드물어 최적의 치료법이 확립되지는 않았으나, 헬리코박터 파일로리 제균치료 단독요법의 효용성이 잘 알려져 있지 않으며, 진단 시 병기가 상대적으로 높아 처음 진단되었을 때부터 방사선

치료나 항암화학요법을 시행하는 것이 좋을 것으로 생각한다.²⁹ DLBCL이나 소포성 림프종, 외투세포 림프종, 버킷 림프종 등 다른 위장관림프종의 치료는 대개 병기에 따라 결정되는데, 방사선치료나 항암화학요법이 치료의 기본이 된다.

3. 추적관찰

위 MALT lymphoma는 헬리코박터 파일로리 제균치료 후 완전 관해에 도달하는 데 수 개월에서 1년 이상의 시간을 요하고, 2회의 연속적인 조직검사에서 종양세포가 발견되지 않아야 관해로 판정하므로,¹⁵ 제균치료 후 상당기간의 정기적 추적검사가 필요하다. 관해 이후에도 재발 여부를 확인하기 위해 정기적인 추적검사가 추천된다. 최적의 추적검사 간격은 정해져 있지 않지만, 통상 관해 시까지는 3개월에서 6개월 간격으로, 관해 이후에는 6개월에서 1년 간격으로 내시경 조직검사와 헬리코박터 파일로리 감염 검사를 시행한다.⁸ 언제까지 추적 관찰을 해야 하는 지에 대해서도 정해진 바는 없으나, 국내에서는 40세 이상의 무증상 성인에 대해서 2년 주기의 위암검진을 권유하고 있기 때문에, MALT lymphoma 관해 환자에서는 일정 시점에서 추적검사를 종결하기보다는 적어도 1-2년 주기의 내시경 검사를 고려해보는 것이 좋을 것으로 생각한다. 위 MALT lymphoma 외의 다른 위장관림프종에서는 조직학형과 병기에 따라 차이가 있지만, 보통 3-6개월 간격의 추적검사를 시행하게 된다.

결론

위장관림프종은 모양이 궤양이나 다른 종양과 유사하여 내시경 소견만으로 구분하는 것이 어렵고, 조직검사의 진단율이 상대적으로 낮아 반복적인 내시경 검사를 요하는 경우가 흔하다. 위장관림프종 가능성을 염두에 둘 경우에는 점막하 조직을 포함하는 깊고 충분한 수의 조직검사를 시행해야 한다. 국내에서는 위 MALT lymphoma가 가장 흔한 위장관림프종으로, 헬리코박터 파일로리 제균요법만으로 관해되는 경우가 많고 예후가 양호하여 다른 위장관림프종과 구분되는 특징을 보인다. 위 MALT lympho-

ma가 진단된 경우 적극적으로 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 검사해야 하며, 헬리코박터 파일로리 제균요법을 우선적인 치료 방법으로 고려해야 한다. 헬리코박터 파일로리 감염이 없거나 제균치료 후 반응이 없는 경우에는 방사선치료나 항암화학요법을 고려해 볼 수 있다.

참고문헌

- Cheung MC, Housri N, Ogilvie MP, et al. Surgery does not adversely affect survival in primary gastrointestinal lymphoma. *J Surg Oncol* 2009;100:59-64.
- Shannon EM, MacQueen IT, Miller JM, et al. Management of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas: a population-based survival analysis. *J Gastrointest Surg* 2016;20:1141-1149.
- Chen Y, Chen S, Wu L, et al. Primary gastrointestinal lymphoma: a retrospective multicenter clinical study of 415 cases in Chinese province of Guangdong and a systematic review containing 5075 Chinese patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2119.
- Kim J, Ko Y, Lee S, et al. WHO Classification of malignant lymphomas in Korea: report of the third nationwide study. *The Korean Journal of Pathology* 2011;45:254-260.
- Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.
- Yang HJ, Lee C, Lim SH, et al. Clinical characteristics of primary gastric lymphoma detected during screening for gastric cancer in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1572-1583.
- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
- Choi MK, Kim GH. Diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:272-280.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
- Lee B. Gastric MALT lymphoma. 제55회 대한소화기내시경학회 세미나 2016:54-58.
- Lee S. Various upper GI lymphomas other than MALToma. 제55회 대한소화기내시경학회 세미나 2016:59-61.
- Wotherspoon AC, Doglioni 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*. *Lancet* 1993;342:575-577.
- Lee Y, Lee J. Gastrointestinal lymphoma. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research* 2012;12:

- 158-165.
14. Yokoi T, Nakamura T, Nakamura S. Differential diagnosis of gastric MALT lymphomas. *Stomach Intest* 2001;36:13-20.
15. Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-758.
16. Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage *H. pylori*-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2012; 119:4838-4844; quiz 5057.
17. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104: 1066-1074.
18. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-578.
19. Cho S. Diagnosis and staging of gastrointestinal lymphoma. 제 55회 대한소화기내시경학회 세미나 2016:47-53.
20. Carr R, Barrington SF, Madan B, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998;91:3340-3346.
21. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multi-centre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:469-475.
22. Min BH, Park JY, Kim ER, et al. Limited role of bone marrow aspiration and biopsy in the initial staging work-up of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Korea. *Gut Liver* 2014;8:637-642.
23. Park JY, Kim SG, Kim JS, et al. Bone marrow involvement is rare in superficial gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Dig Liver Dis* 2016;48:81-86.
24. Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, et al. Bone marrow involvement is not associated with the clinical outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:942-948.
25. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, 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;345:1591-1594.
26. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122:767-769.
27. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;26:527-537.
28. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 1998; 49:289-299.
29. Tadmor T, Rainis T, Bejar J, et al. Primary duodenal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma - a rare presentation of gastric outlet obstruction. *Can J Gastroenterol* 2007; 21:393-395.