

위 MALT 림프종 진단과 치료의 논점

이준행

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과

Clinical Issues of the Diagnosis and Treatment of Gastric MALT Lymphoma

Jun Haeng Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

서론

림프종은 크게 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma)과 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)으로 나뉘어진다. 호지킨 림프종이 비교적 동질성을 지닌 질환군인데 반하여, 비호지킨 림프종은 다양한 질환의 집합체이다. 발생위치에 따라서는 림프절 림프종(nodal lymphoma)과 림프절외 림프종(extranodal lymphoma)로 나누는데, 림프절외 림프종은 위장관에서 가장 흔하다. 주로 위를 중심으로 발생하고 소장, 대장에서는 상대적으로 드물다.

분류와 병기

림프종에 대한 병리학적인 분류는 Rappaport 분류법으로 시작되어 미국 국립암연구소 분류체계(NCI Working Formu-

lation)을 거쳐 REAL 분류법으로 발전하였다. 위장관 비호지킨 림프종은 림프절 림프종에 이용되는 병리학적 분류법을 약간 변형하여 분류한다(Table 1).

위장관 림프종의 병기는 다양한 방법으로 표현될 수 있다(Table 2). 원래 호지킨병의 분류를 위하여 개발된 Ann

Table 1. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin Lymphomas

B cell	MALT lymphoma
	Diffuse large B cell lymphoma
	Mantle cell lymphoma
	Follicular lymphoma
	Burkitt lymphoma
	Lymphomas associated with immunodeficiency
T and NK cell	Others
	Enteropathy associated T-cell lymphoma
	Other types unassociated with enteropathy
	Nasal-type NK-cell lymphoma

Table 2. Staging Systems for Gastrointestinal Lymphomas

Stage	Lugano system	TNM system	Ann Arbor system	Tumor involvement
I	Confined to GI tract (single primary or multiple, noncontiguous)	T1N0M0 T2N0M0 T3N0M0	I _E I _E I _E	Mucosa, submucosa Muscularis propria Serosa
II	Extending into abdomen II ₁ =local nodal involvement II ₂ =distant nodal involvement	T1-3N1M0 T1-3N2M0	II _E II _E	Perigastric or peri-intestinal lymph nodes More distant regional lymph nodes
II _E	Penetration of serosa to involve adjacent organs or tissues	T4N0M0	I _E	Invasion of adjacent structures
IV	Disseminated extranodal involvement or concomitant supradiaphragmatic nodal involvement	T1-4N3M0 T1-4N0-3M1	III _E IV _E	Lymph nodes on both sides of the diaphragm Distant metastasis (e.g., bone marrow or additional extranodal sites)

교신저자: 이준행, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과

Correspondence to: Jun Haeng Lee, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Irwon-dong 50, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-0, E-mail: stomachlee@gmail.com

Arbor system은 위장관 림프종의 병기체계로는 정당하지 않다고 생각하는 전문가가 많다.

위 MALT 림프종의 개념과 병리학적 진단

위 MALT 림프종의 개념은 1983년 Isaacson과 Wright에 의해 체계화되었고, 최근 2008년 WHO 분류에서는 extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT라는 이름으로 불리고 있다.

위 MALT 림프종의 진단과 치료에 대한 적지 않은 혼선이 있는데 이는 위 MALT 림프종에 대한 개념이 변하였기 때문이다. 엄밀하지는 않지만 개념적으로 설명하면 다음과 같다 (Fig. 1). 위 MALT 림프종이라는 질환이 처음 정립될 무렵에는 B-세포 림프종을 (1) 고도 요소가 없는 MALT 림프종 (MALToma without high grade component), (2) 고도 요소를 가진 MALT 림프종 (MALToma with high grade component), (3) 미만성 거대 B-세포 림프종 (=광범위큰B세포림프종, diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)의 3군으로 구분하였다. 이 중 두 번째에 해당하는 고도 요소를 가진 MALT 림프종은 *Helicobacter pylori* 제균치료에 반응하는 경우도 있지만, 대부분은 DLBCL과 비슷한 경과를 보인다. 따라서 최근에는 고도 요소가 없는 MALT 림프종만을 extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT라고 부르고 나머지 두 군은 DLBCL로 통칭하고 있다. 병리학교과서에

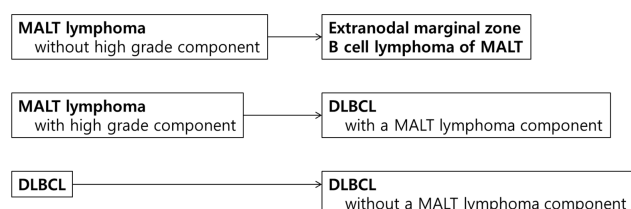


Fig. 1. Historical change of the MALT lymphoma concept.

서는 위장관 DLBCL를 MALT 림프종 요소를 가진 경우와 MALT 림프종 요소가 없는 경우로 나누기도 한다.

위 MALT 림프종의 병리학적 특징은 다음과 같은 5 가지 소견으로 정리할 수 있다. (1) 정상적인 Peyer's patch의 림프 조직을 닮은 반응성 림프여포가 있고, (2) marginal zone/monocytoid B-세포들이 있으며, (3) lymphoepithelial lesion, 즉 3개 이상의 marginal zone cell이 상피 혹은 위 선에 침범하여 상피세포의 호산성 변성을 보이는 병변을 보이며, (4) 소림프구와 형질세포 침윤과 함께(Dutcher 소체를 가질 수 있다), (5) 여포아세포(centroblast)와 면역아세포(immunoblast)가 출현한다. 실제로 이와 같은 소견들은 디지털적인 단계를 가지기보다는 아날로그적인 스펙트럼을 가지고 있으므로 Wotherspoon 등이 나눈 scoring system이 자주 사용된다(Table 3).

내시경 소견, 병기결정 및 치료

전통적으로 위 MALT 림프종의 내시경적 특징은 '특징이 없는 것'이라고 가르치고 배워왔다. 그만큼 다양한 모양을 가질 수 있다는 의미일 것이다. 특히 '고도 요소를 가진 MALT 림프종'을 위 MALT 림프종에 포함시키던 시절에는 진행 위암과 비슷한 형태를 보인 경우도 있었다. 그러나 '고도 요소를 가진 MALT 림프종'을 MALT 림프종에 포함시키지 않게 되면서 위 MALT 림프종은 대부분 위염이나 조기위암과 비슷한 모양을 보이게 되었다. 내시경적 특징에 따른 분류법은 많은 저자들이 제시하고 있으나 필자는 다음과 같이 나누고 있다. (1) Gastritis-like MALTomas, (2) multifocal atrophy pattern MALTomas, (3) multinodular MALToma, (4) ulcerative MALTomas, (5) polypoid MALToma, (6) EGC-like MALTomas. 실제로는 약간 지저분하면서 심하고 불규칙하게 분포하는 미란성 위염과 비슷한 형태를 보이는 경우가 가장 많다.

Table 3. Wotherspoon Scoring system for Gastric MALT Lymphoma

Score	Diagnosis	Histological 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.

위 MALT 림프종은 무증상 성인의 건강검진에서 발견되는 경우가 많고, *H. pylori* 제균치료로 호전되는 예가 80% 이상 이므로 staging을 소홀히 하기 쉽다. 이는 무척 주의해야 할 잘못된 관행이다. 내시경, 조직검사, CT는 반드시 시행되어야 한다. 문제는 초음파내시경과 골수검사를 모든 환자에서 필요 한지 여부이다. 표준적인 문헌에서는 당연히 두 검사를 모두 하는 것으로 되어 있다. 골수검사에서 CD20 양성 세포 군락 이 보였을 때 이를 MALT 림프종의 골수 침윤으로 볼 것인지 의 여부도 논란이 되고 있다.¹ 실제로 골수 침윤이 의심되더라도 *H. pylori* 제균치료로 호전되는 경우가 있기 때문이다. 최근에는 위암검진 내시경 등을 통하여 경미한 위 MALT 림프 종의 많이 진단되고 있으므로 모든 환자에서 초음파내시경과 골수검사가 필요하지는 않다는 의견도 있다.

병기결정을 위한 검사(CT^{2,3}, EUS, 골수검사 등) 후 점막이 나 위점막하층에 국한된 MALT 림프종으로 진단되고 *H. pylori* 감염이 동반되어 있으면 *H. pylori* 제균치료를 시행한다.⁴ 제균치료로 인하여 완전관해에 도달하는 비율은 대략 80% 정도 로 알려져 왔다. 최근에는 건강검진을 통하여 경미한 MALT 림프종이 많아져서 과거보다 제균치료의 효과가 더욱 좋다는 견해가 있다.

제균치료 후 관해의 여부는 내시경과 조직검사 소견을 종합하여 판단한다. 물론 조직검사가 가장 중요하다. 그런데 10 년 전부터 GELA staging system이라는 것이 소개되어 큰 혼란을 만들고 있다. 다음 두 가지는 정말 골치거리다. (1) pMRD (probable minimal residual disease)가 관해 (remission)로 해석된다. pMRD를 그대로 번역하면 “아마도 암이 조금 남아있는 것 같다”인데 이를 관해로 해석해야 하다 니..... 이를 이해할 수 있는 환자나 의사는 없다. 명칭을 바꿔 야 한다고 생각된다. (2) NC (no change)라는 용어도 혼란을

만들고 있다. “변화가 없으니 좋은 것이구나”라고 잘못 생각 할 수 있는 용어이기 때문이다. 그러나 전혀 호전이 없다는 뜻이다. 즉 매우 나쁜 것이 no change이다. 명칭을 바꿔야 한다고 생각된다.

제균치료로 관해에 도달하지 않는 예는 대부분 (1) 점막하 층을 넘어 침범되어 있거나, (2) 고도 요소를 가지고 있거나, (3) 내시경초음파에서 위 주위의 림프절이 침범되어 있거나, (4) t(11;18)(q21;q21)와 같은 염색체 이상이 존재하는 경우이다. 제균치료에 반응하지 않는 MALT 림프종에 대해서는 방사선치료⁵가 가장 많이 이용되고 있으며 항암화학요법이 사용 되기도 한다.

REFERENCES

1. Won D, Park CJ, Shim H, et al. Subtle CD20 positivity in the bone marrow of a patient who has a mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma should not be regarded as evidence of involvement in the bone marrow. *Histopathology* 2013;62:397-405.
2. Manner H, Rabenstein T, May A, et al. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104:566-573.
3. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25: 458-463.
4. Hong ST, Fang Y. *Clonorchis sinensis* and clonorchiasis, an update. *Parasitol Int* 2012;61:17-24.
5. Shyntum Y, Iyer SS, Tian J, et al. Dietary sulfur amino acid supplementation reduces small bowel thiol/disulfide redox state and stimulates ileal mucosal growth after massive small bowel resection in rats. *J Nutr* 2009;139:2272-2278.