

저위도 위 점막연관 림프종의  
치료성적 및 치료반응 예측인자 연구

연세대학교 대학원

의학과

송 경 호

저위도 위 점막연관 림프종의  
치료성적 및 치료반응 예측인자 연구

지도 교수 이 용 찬

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006 년 7 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

송 경 호

송경호의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2006 년 7 월 일

## 감사의 글

많이 부족한 저에게 논문의 주제를 맡겨 주신 이용찬 교수님께 감사 드립니다. 데이터를 매듭짓지 못하고 진척이 없던 저에게 수정해야 할 부분과 의미 있는 결과물 보게 해주신 것은 선생님의 수고로 인함입니다.

관심을 가져주시고 논문 심사 및 보완할 부분을 토의해 주신 미생물학과 이원영 교수님과 병리과 양우익 교수님께 고개 숙여 감사 드립니다.

바쁘신 일정 가운데에서 핵의학 자료를 정리해 주시고 지도해 주신 윤미진 선생님께 감사 드립니다. 저에게 데이터를 분석할 수 있는 눈을 주셨습니다.

선배로서 경험을 일러 주시고 논문의 주제를 다듬어 주신 김지현 선생님께서 제게 큰 힘이 되어 주셨습니다.

석사까지 공부할 수 있는 기반이 되어 주신 부모님과 장인어르신, 장모님께 사랑의 마음을 전합니다. 기도로 섬겨주는 사랑하는 나의 아내 이종은 그리고 아들 영찬, 영민과도 기쁨을 함께하고 싶습니다.

그리고 늘 같이 해 주신 하나님, 감사합니다.

송경호 드림

# 차 례

국문 요약 .....	1-2
I. 서론 .....	3-6
II. 대상과 방법	
1. 대상 .....	7
2. 방법 .....	7-10
3. 통계적 분석 .....	10
III. 결과	
1. 임상과 내시경 소견 .....	11-12
2. 치료 성적 .....	13-16
3. CT scan 과 PET scan .....	16-18
4. 치료실패 위험인자 .....	18-23
IV. 고찰 .....	24-30
V. 결론 .....	30
참고 문헌 .....	31-35
영문 요약 .....	36

## 표 차례

<b>Table 1.</b> Clinical features of the patients and <i>H. pylori</i> infection rate .....	11
<b>Table 2.</b> Initial endoscopic findings .....	12
<b>Table 3.</b> Outcome of the <i>H. pylori</i> eradication group .....	15
<b>Table 4.</b> Accuracy of CT scan and PET scan .....	18
<b>Table 5.</b> Outcomes of <i>H. pylori</i> eradication therapy according to initial endoscopic features .....	19
<b>Table 6.</b> Outcomes of <i>H. pylori</i> eradication therapy according to initial EUS features .....	20
<b>Table 7.</b> Outcomes of treatment according to SUV .....	23
<b>Table 8.</b> Outcomes of <i>H. pylori</i> eradication therapy according to initial PET scan .....	21

## 그림 차례

<b>Figure 1.</b> Three main endoscopic features of low grade MALT lymphoma .....	12
<b>Figure 2.</b> Initial treatment modalities .....	13
<b>Figure 3.</b> A case of gastric MALT lymphoma on fundus .....	17

국문요약

## 저위도 위 점막연관 림프종의 치료성적 및 치료반응 예측인자 연구

연세대학교 세브란스 병원에서 상부위장관 내시경검사를 이용한 조직검사로 저위도 위 점막연관(MALT) 림프종으로 진단된 71명 환자들을 대상으로 치료성적을 분석하였다. 진단 및 치료 평가의 목적으로 시행되는 복부 CT scan, 전신 PET scan의 정확도를 계산하였고, 치료 실패의 위험인자를 분석하였다. 초기 치료로 *H. pylori* 제균 치료를 시행 받고 중앙값 24개월의 경과 관찰 기간 중 완전관해를 유지한 환자는 84.2%였다. 치료 뒤 시행한 CT scan의 정확도는 50.0%임에 비해 PET scan의 정확도는 92.3%였고 민감도를 제외한 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율도 90%를 상회하였다. 치료 실패 위험인자 분석결과, 진단 당시 종괴형의 내시경 소견( $p=0.043$ ), 치료 전 PET scan의 높은 SUV(standardized uptake value) ( $p<0.001$ ), 치료 전후간 낮은 SUV 감소( $p=0.009$ )가 치료 실패의



위험인자로 분석되었다. 따라서 이러한 소견을 보이는 환자를 대상으로 한 치료 시에는 초기 치료 방법으로 제균치료 이외의 방법을 선택하거나 완전관해 유도 실패 시 보다 빠른 치료방법의 전향이 필요하겠다. PET scan은 저위도 위 점막연관 림프종 치료의 초기 과정에서 치료 반응평가에 유용하게 사용될 수 있다.

---

핵심 되는 말 : 저위도 위 점막연관 림프종, *H. pylori*, 제균 치료,  
치료 실패

# 저위도 위 점막연관 림프종의 치료성적 및 치료반응 예측인자 연구

< 지도교수 이 용 찬 >

연세대학교 대학원 의학과

송 경 호

## I. 서론

원발성 위 림프종은 위의 악성종양의 1-5% 가량의 발생빈도를 나타낸다.<sup>1</sup> 또한 위장관의 림프종은 림프절외 림프종(extranodal lymphoma)의 52%를 차지한다.<sup>2</sup> 대부분의 원발성 위 림프종은 B세포 비호지킨림프종(B cell non-Hodgkin's lymphoma)으로서 저위도 점막연관(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종 이거나 고위도 점막연관 림프종, 즉 미만성 B대세포림프종(diffuse large B cell lymphoma)이다.

Isaacson 과 Wright는 1983년에 기존의 림프절 기원의 림프종 분류에서 원발성 위 림프종을 따로 분리하여 점막연관 림프종(MALT lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)이라는 분류를 하였다.<sup>3</sup> 이러한 점막연관(MALT) 림프종은 위장관 점막내의 림프조직에서 기원하는 것으로 보고되었다. 위장관의 저위도 MALT 림프종의 발생 기전은 외부 항원의 자극이 위장관 점막내의 림프소절의 분열을 유발하게 되고 이러한 림프소절의 분열 과정 중에 단일 클론의 B세포증식이 발생한다는 추론이다.<sup>4</sup> 그런데 위(stomach)에서 발생하는 저위도 MALT 림프종에 있어서는 *Helicobacter pylori* 가 주요 외부 항원 자극으로 작용한다. 이는 초기의 위 저위도 MALT 림프종 환자들을 대상으로 *H. pylori* 제균 치료만 시행하여도 완전 관해가 80% 이상이라는 치료성적들의 보고<sup>5,6,7,8,9</sup> 로 입증된다. 이에 따라 *H. pylori* 제균 치료는 현재 저위도 위 MALT 림프종의 표준치료로 정착되었다. *H. pylori* 제균치료 뒤 MALT 림프종의 완전관해가 대부분 빠르게 유도가 되나 일부 환자에서는 수개월 이상이 소요

되는 경우가 있다. 이러한 사실로 인해 제균 치료 뒤 지속적으로 조직검사상 잔존 병소를 보이는 환자에 대하여 언제까지 완전관해를 기다릴 것인지, 어느 시점에서 방사선 치료나 항암치료 등의 치료방법의 전환을 고려해야 할지에 대하여는 아직 정해진 표준이 없다. 저위도 위 MALT 림프종 환자의 제균 치료 후 대부분 12개월 이내에 서 완전관해가 유도됨을 근거로 *H. pylori* 제균 치료 뒤 치료 실패의 결정은 12개월까지 완전관해가 유도되지 않을 때로 판단하는 것이 권장되고 있다.<sup>10,11</sup> 그러나 제균 치료 뒤 12개월까지 경과 관찰 중 병의 진행의 위험을 감수해야 한다는 점이 문제이다. 제균 치료 후 경과관찰 중 저위도 병변이 고위도 병변으로 진행할 수 있다. 실제로 저위도와 고위도 병변이 혼재된 환자가 존재하며, 이러한 환자의 장기간의 경과 관찰은 고위도 병소의 진행을 초래하게 된다. 그러므로 저위도 위 MALT 림프종 환자의 제균 치료의 실패와 관련된 인자를 규명하는 것은 임상적인 의의가 있다. 현재까지 높은 제균 치료 실패율과 관련이 있는 인자로는 *H. pylori* 감염과 관련이 없는 병변, 깊

은 침윤, t(11;18)나 t(1;14)의 유전자 변이, IgH 유전자 단일클론의 잔존 등이 보고되었다.<sup>9,12,13</sup>

이번 연구에서는 원발성 위 저위도 MALT 림프종 환자에 있어서 치료방법에 따른 임상경과와 치료 실패와 관련된 인자들을 규명하고자 하였다. 특히 치료 전후로 <sup>18</sup>F-FDG PET scan을 시행한 환자들을 따로 분석하여 PET scan이 치료반응 예측에 효용성이 있는지 알아보하고자 하였다. 또한 진단과 치료 후 경과관찰에 있어 CT scan과 PET scan의 정확성에 대한 평가를 하였다.

## II. 대상과 방법

### 1. 대상

1992년 5월부터 2005년 10월까지 연세대학교 세브란스 병원에서 내시경검사 및 조직검사로 저위도 위 MALT 림프종으로 진단된 71명 환자들을 후향 분석을 하였다. 이들의 연령, 성별, 상부위장관 내시경, 내시경초음파, 치료 방법의 종류 및 결과와 이에 따른 재발 유무를 검토하였다.

### 2. 방법

대상환자들의 성별, 진단 당시 나이, 증상, 기저질환, 치료 방법과 재발유무 등의 임상적 정보는 환자기록 검토를 통해 정리하였다. 환자기록 상 재발유무나 추가 치료의 여부가 불명확한 환자는 전화통화로 확인하였다. *H. pylori* 감염 여부는 rapid urease test(CLO test; Delta West, Bentley, Western Austria)와 생검 조직에서 H&E 염색을 통하여 확인하였다. MALT 림프종의 치료 목적으로 *H.*

*pylori* 제균 치료를 받은 환자들의 제균 성공 여부는 CLO test, 생검 조직과 <sup>13</sup>C-urea breath test로 판별하였다. 환자의 진단 당시와 치료 뒤 경과관찰 목적으로 시행한 상부위장관 내시경 소견을 검토하였다. 병의 진단 당시 시행한 내시경 소견은 다음 4가지의 분류로 나누었다. 1. 위염형(gastritis type; 점막의 색조변화 또는 결절상 변화만 보인 경우), 2. 궤양형(ulcerative type; 한 개나 그 이상의 궤양이 보인 경우), 3. 종괴형(protruding type; 용종이나 종괴의 형성을 보인 경우), 4. 혼합형(mixed type; 두 가지 이상의 형태가 혼재된 경우). 병의 병기 결정을 위해서 내시경초음파, CT scan, 골수 생검 결과를 확인하였다. 결과에 따라 병기는 Ann Arbor-Musshoff staging<sup>14</sup> 에 따라 분류하였다.

저위도 MALT 림프종의 초 치료 방법으로는 *H. pylori* 제균 치료, 위 절제술, 방사선 치료, 항암제화학요법이 시행되었다. 제균 치료 후 3개월 이내에 제균 치료 이외의 치료 방법을 사용한 환자는 제균 치료 이외의 치료를 초 치료 방법으로 간주하였다. 림프종의 치

료 반응 평가는 치료 종결 후 시행한 상부위장관 내시경 검사를 이용하여 원발병소의 표적생검의 결과로 판정하였다. 생검 조직의 Wotherspoon 점수<sup>6</sup>를 기준으로 완치, 잔존암 의심, 잔존으로 분류하였다.

일부 환자에 대하여 치료 전, 또는 치료 종료 3개월 이내에 복부 조영 증강 컴퓨터 단층촬영(contrast enhanced CT scan)과 <sup>18</sup>F-FDG 을 이용한 양전자 단층 촬영(Positron Emission Tomography, PET scan) 시행 받았다. 치료 전 시행한 CT scan과 PET scan의 민감도를 산정하기 위해서 병의 원발병소에 CT scan 소견상 점막 비후가 존재하는지, PET scan 소견상 <sup>18</sup>F-FDG 섭취증강이 있는지 확인하였다. 검사의 정확도의 기준치는 치료 종료 후 시행한 내시경 조직검사 결과와 10개월 이상의 임상 관찰 결과로 하여 완전 관해, 잔존 암, 또는 재발로 분류하였다. 이에 따라 치료 종료 후 3개월 이내에 반응평가의 목적으로 시행한 CT과 PET scan의 민감도, 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율, 정확도를 산정하였다. 총 71명의



환자 중 진단 시 PET scan을 시행 받은 환자는 총 18명이었다. 이 환자들의 치료 전후로 시행한 PET scan의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취 정도를 정량화하기 위해 한 명의 핵의학과 전문의에게 SUV(standardized uptake value)계산을 의뢰하였다. 이 SUV와 치료 반응과의 연관 관계를 분석하였다.

### 3. 통계 분석

모든 기술 자료(descriptive data)는 평균(범위), 그리고 백분율(%)로 나타냈다. 상부위장관 내시경 소견, PET uptake 등과 제균 치료의 완전 관해 유도여부에 대해서는 Chi-square 분석을 실시하였고 SUV와 치료 실패와의 관계에 대해서는 Independent samples t-test를 실시하였다. 모든 자료의 통계처리는 SPSS(Windows version 13.0) package를 이용하여 수행하였으며,  $p$  value 0.05 미만인 경우 통계상 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

### III. 결과

#### 1. 임상과 내시경 소견

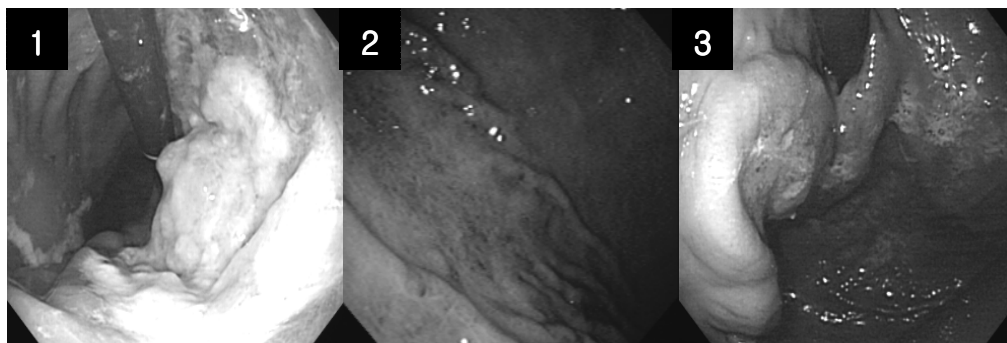
대상환자는 총 71명이다. 환자의 연령은 23-75세의 분포를 보였고 중앙값은 48세였다(49.5 ± 11.8세). 남녀 성비는 1대 1.29로 여성 우위를 보였다. 진단 당시 호소하는 증상은 복통 또는 복부 불편감이 64.8%로 가장 많았고, 소화 불량감, 무증상, 전신 무력감, 구토의 순이었다. *H. pylori* 감염 양성율은 총 57명으로서 80.3% (57/71)의 양성율을 보였다(Table 1).

**Table 1. Clinical features of the patients and *H. pylori* infection rate (n=71)**

<b>Age (years)</b>	49.5 ± 11.8 (23-75)
<b>Gender ratio</b>	Male: female = 31:40 (1:1.29)
<b>Presenting symptoms</b>	abdominal pain 46 (64.8%)
	indigestion 16 (22.5%)
	none 5 (7.0%)
	general weakness 3 (4.2%)
	vomiting 1 (1.5%)
<b>Initial *LDH</b>	355.2 ± 76.4 (241-515)
<b>Initial **MG</b>	2.07 ± 0.81 (1.38-3.71)
<b><i>H. pylori</i> infection</b>	positivie 57 (80.3%)

\*LDH 225-455 (IU/L), \*\* $\beta$ 2-microglobulin 0-2.74(mg/L)

환자의 진단 당시 및 치료 뒤 경과관찰 목적으로 시행한 상부위장관 내시경 소견을 검토하였다(Fig.1). 궤양형이 전체의 46.5%로서 반수 가까이를 차지하였고 위염형, 혼합형, 종괴형의 순서로 빈도를 나타내었다.



**Figure 1. Three main endoscopic features of low grade MALT lymphoma** 1) ulcerative type, 2) gastritis type, 3) protruding type

71명 환자의 진단 당시 내시경으로 관찰된 병변의 위치와 소견은

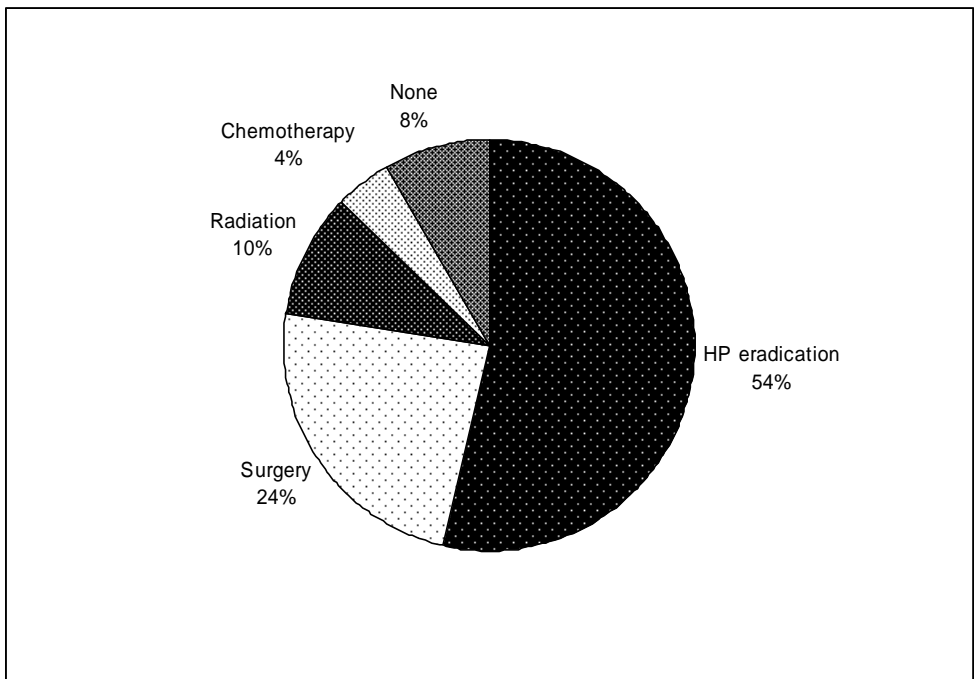
Table 2와 같다.

**Table 2. Initial endoscopic findings (n=71)**

Location	No. of cases	Feature	No. of cases
Body only	32 (45.0%)	Ulcerative	33 (46.5%)
Antrum only	11 (15.5%)	Gastritis	18 (25.5%)
Antrum & body	23 (32.5%)	Protruding	6 (8.5%)
Fundus, Cardia	5 (7.0%)	Mixed	14 (19.5%)

## 2. 치료 성적

저위도 위 MALT 림프종의 초 치료 방법으로는 *H. pylori* 제균 치료, 위 절제술, 방사선 치료, 항암제 화학요법이 시행되었다. 초 치료로 제균 치료를 받은 환자는 38명(54%), 위 절제술 17명 (24%), 방사선 치료 7명 (10%), 항암제 화학요법 7명 (4%), 치료를 거부한 환자가 6명이었다(Figure 2).



**Figure 2. Initial treatment modalities (n=71)**

*H. pylori* eradication (n=38), Surgery (n=17), Radiation therapy (n=7), Chemotherapy (n=7), none (n=6)

*H. pylori* 제균은 proton pump inhibitor(omeprazole 또는 rabeprazole)와 2가지 항생제(amoxicillin 과 clarithromycin 또는 metronidazole)의 3제 요법을 사용하였고 1주 내지 2주간 처방되었다. 제균 치료의 반응 평가의 목적으로 제균 치료 종료 약 2개월 후 추적 상부위장관 내시경을 이용한 조직검사와 CLO 검사를 시행하였다. 완전 관해 여부는 조직검사 결과로 판정하였다. 조직 검사결과 잔존 병소가 의심되거나 확인된 환자는 완전관해가 이루어지기 까지 2,3개월의 간격으로 상부위장관 내시경을 다시 시행 받았다. 초 치료로 제균 치료를 받은 38명의 환자 중 37명에서 제균 성공을 하여 제균 성공률은 97.3%(37/38)였다. 제균에 실패한 1명은 완전 관해를 이루는 데에도 실패하여 위 절제술을 시행 받았다. 제균 치료 뒤 완전관해를 이룬 환자는 32명(84.2%, 32/38)이다. 제균 치료 뒤 완전관해를 이루는 데 소요된 시간의 중앙기간은 4개월(2-33개월)이었고, 완전관해를 이룬 32명중 90 percentile의 환자 29명이 완전관해를 이루는데 소요된 시간의 중앙기간은 12개월(2-24개월)

이었다. 제균 치료 뒤 경과 관찰의 중앙기간은 24개월(2-74개월)로서, 경과 관찰 기간 중 완전관해를 유지한 환자는 31명(81.6%, 31/38)이었고 완전 관해 후 재발한 환자는 1명(3.1%, 1/32)이었다 (Table 3).

**Table 3. Outcome of the *H. pylori* eradication group (n=38)**

Complete remission	32 (84.2%, 32/38)
Failure	6 (15.8%, 6/38)
Recurrence after complete remission	1 (3.1%, 1/32)
Median follow-up time	24 (2-74) months
Time to get CR in 90 percentile patients	12 (2-24) months

CR, Complete remission

제균 치료군 중 총 6명(15.8%)의 치료 실패 환자가 있었다. 이중 3명의 환자는 경과 관찰 6내지 9개월 재 치료 실패로 판단하여 방사선 치료를 받았고 1명의 환자는 위 절제술을 시행 받았다. 나머지 2명의 환자는 치료를 권고 받았으나 이후 경과관찰 되지 못했다.

초 치료로 수술을 받은 17명의 환자들은 중앙기간 56개월(16-120)의 경과 관찰 기간 중 1명(5.9%, 1/17)이 재발되었다. 재발된

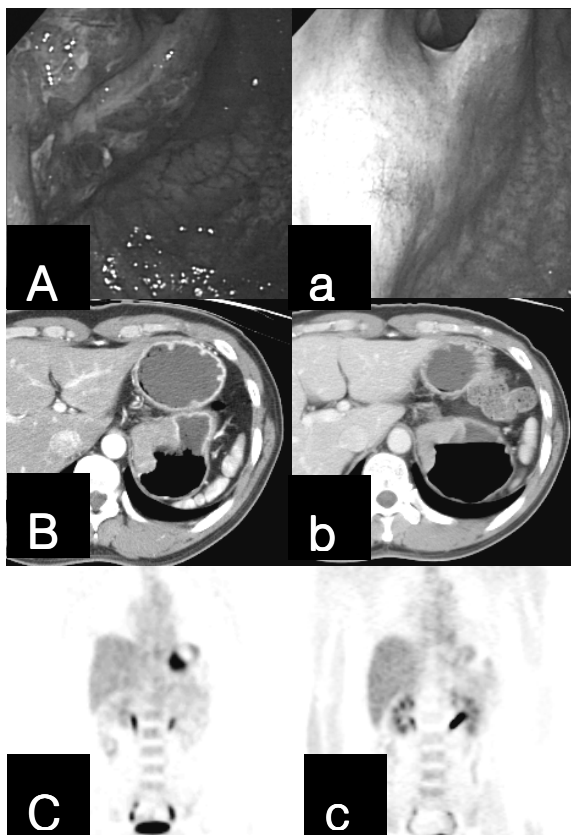
환자는 방사선 치료로 완전 관해를 이루었다. 초 치료로 방사선 치료 또는 항암제 치료를 시행 받은 환자는 각각 7명, 3명으로서 중앙 기간 29개월(9-86) 및 21개월(13-46)의 관찰 동안 재발 없이 완전 관해를 유지 하였다.

### **3. CT scan과 PET scan**

저위도 MALT 림프종 진단 당시 복부 CT scan을 시행 받은 환자가 19명, PET scan을 시행 받은 환자가 19명이었다. 진단 당시 시행한 복부 CT scan상 병변의 위치에 점막비후가 관찰되거나 PET scan상 병변의 위치에 FDG 섭취가 관찰되면 진양성, 그렇지 않은 경우 위음성으로 분류하여 scan의 민감도를 조사한 결과, 저위도 MALT 림프종의 진단 당시 CT can의 민감도는 42.1%(8/19), PET scan의 민감도는 61.0%(11/18)이다.

치료 종료 후 치료반응 평가 목적으로 시행한 방사선 검사의 정확도를 계산하였다. 정확도 계산의 기준치는 scan을 시행한 시점의 3

개월 이내의 조직검사 결과 및 10개월 이상의 임상적 관찰결과에 따라 완전 관해 또는 잔존암으로 분류하여 scan 검사의 진양성, 진음성, 위양성, 위음성으로 구분하였고 이에 따라 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성 예측율(PPV, positive predictive value), 음성 예측율(NPV, negative predictive value)과 정확도(accuracy)



**Figure 3. A case of gastric low grade MALT lymphoma on fundus(A).**

Corresponding lesion was noted on CT scan as wall thickening(B) and as hot uptake on PET scan(C). 4 months later after *H. Pylori* eradication, endoscopy(a) and CT (b) revealed similar feature, but PET uptake was vanished(c). On that time, pathologic diagnosis was complete remission.



를 계산하였다. 치료 반응평가로 시행한 CT scan의 민감도는 50.0%(1/2), 특이도 50.0%(3/6), 양성 예측율 25.0%(1/4), 음성 예측율 75.0%(3/4), 정확도 50.0%(4/8)이다. PET scan의 민감도는 66.6%(2/3), 특이도 90.9%(10/11), 양성 예측율 100%(2/2), 음성 예측율 90.9%(10/11), 정확도 92.3%(12/13)이다(Table 4).

**Table 4. Accuracy of CT scan and PET scan**

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
<b>CT</b>	50.0%(1/2)	50.0%(3/6)	25.0%(1/4)	75.0%(3/4)	50.0%(4/8)
<b>PET</b>	66.6%(2/3)	90.9%(10/11)	100%(2/2)	90.9%(10/11)	92.3%(12/13)

#### 4. 치료실패 위험인자

제균 치료군 38명중 완전 관해 유도에 실패한 환자는 6명이었다. 제균 치료의 실패와 상부위장관 내시경, 내시경초음파, CT scan, PET scan 결과와의 상관 관계를 Chi-square 검정을 통해 분석하였다. 진단 당시 상부위장관 내시경 소견을 궤양형, 위염형, 종괴형, 혼합형으로 분류하여 제균 치료 실패율을 조사하였다(Table 5).

Chi-square 분석결과 진단 당시 보여지는 내시경 소견과 제균 치료 실패와의 유의한 상관 관계가 있었다( $p = 0.043$ ). 위염형을 보이는 환자의 제균 치료 실패율이 0.0%임에 반해 종괴형의 치료 실패율은 66.7%였다.

**Table 5. Outcomes of *H. pylori* eradication therapy according to initial endoscopic features (n=38)**

<b>*Endoscopic feature</b>	<b>Treatment cases</b>	<b>Failure cases (%)</b>
Ulcerative	15	3(20.0)
Gastritis	10	0(0.0)
Mixed	10	1(10.0)
Protruding	3	2(66.7)
Total	38	6(15.8)

\* $p = 0.043$  by Chi-square test

제균 치료군 38명 모두가 내시경초음파(EUS, endoscopic ultrasonography)를 시행 받았다. 병변의 침윤 깊이는 점막층(mucosal layer), 점막하층(submucosal layer), 점막하층이상 침윤(beyond submucosal layer)로 구분하였고 주변 림프절 비대 여부에 따라 음성과 양성으로 구분하였다. 침윤의 깊이와 주변 림프절 비대에 따른

치료 성적은 Table 6와 같다.

**Table 6. Outcomes of *H. pylori* eradication therapy according to initial EUS features (n=38)**

EUS		Treatment cases	failure cases(%)
T	M	8	0(0.0)
	SM	13	4(30.8)
	beyond SM	1	0(0.0)
N	negative	18	3(16.7)
	positive	4	1(25.0)

M, mucosal, SM, submucosal

총 71명의 환자 중 치료 전 PET scan을 시행 받은 환자는 총 18명이었고 이중 치료 후에도 PET scan을 시행 받은 환자는 11명이었다. 이 환자들의 치료 전과 후 시행한 PET scan 상 <sup>18</sup>F-FDG 섭취 정도를 정량화하여 Standardized uptake value(SUV)를 계산하였다(Table 7). 18명 환자의 치료 전 시행한 PET scan SUV는 4.19 ± 3.62 (중앙값 3.0, 1.2-13.4)이다. 연속변수인 치료 전 SUV와 치료 결과와의 상관 관계를 분석하기 위해 Independent samples t-test를 시행하였다. 분석 결과 치료 전 SUV(pretreatment SUV)와

치료 결과간에 통계적으로 의미 있는 연관 관계가 있음을 알 수 있었다( $p < 0.001$ ). 즉, 치료 후 완전관해를 이룬 환자 16명의 치료 전 SUV는  $3.05 \pm 1.21$  (중앙값 2.9, 1.2-7.4)임에 비하여 치료 실패 환자 2명의 치료 전 SUV는  $13.35 \pm 0.07$  (중앙값 13.35, 13.3-13.4)로 월등한 차이를 보였다. 치료 전과 후의 SUV간의 변화에 따라서 치료 결과와 통계적 연관 관계를 분석하였다. 치료 전후의 SUV 변화는 1)SUV 감소의 절대값, 2)SUV 감소가 치료 전 SUV에 비해 20%의 차이를 보이는지 유무<sup>15,16,17</sup>, 3)SUV 감소가 치료 전후로 0.9 이상 차이를 보이는지 유무<sup>16</sup>에 따라 Independent samples t-test 및 Chi-square test를 시행하였다. 분석결과 1)  $p=0.009$ , 2)  $p=1.925$ , 3)  $p=0.251$  였다. 이상을 종합하면, 치료 전의 SUV 절대값, 치료후의 SUV 감소 정도가 치료 반응과 연관 관계가 있었고, 치료에 성공한 환자들의 치료 전 SUV 절대값은  $3.05 \pm 1.21$  (중앙값 2.9, 1.2-7.4)이고, 치료에 성공한 환자들의 치료 전후간의 SUV 감소는  $-0.78 \pm 0.79$  (중앙값 -1.0, -1.7-+ 0.8)이다.

**Table 7. Outcomes of treatment according to \*SUV (n=18)**

No	sex	age	<sup>1</sup> Pre SUV	<sup>2</sup> Post SUV	Change of SUV after treatment			<sup>6</sup> HP	<sup>7</sup> EUS		<sup>8</sup> Tx	<sup>9</sup> Result
					<sup>3</sup> val	<sup>4</sup> 20%	<sup>5</sup> -0.9		T	LN		
1	F	34	2.7	2.8	+0.1	belo	belo	+	M	-	era	CR
2	F	58	1.8	.	.	.	.	+	M	+	era	CR
3	F	70	3.0	.	.	.	.	+			era	CR
4	M	74	3.0	.	.	.	.	+			era	CR
5	M	48	4.0	3.0	-1.0	over	over	+	SM	-	era	CR
6	M	48	1.8	1.6	-0.2	belo	belo	-	M	-	era	CR
7	F	46	2.4	1.4	-1.0	over	over	+	SM	-	era	CR
8	M	40	2.0	1.2	-0.8	over	belo	+	SM	-	era	CR
9	<b>F</b>	<b>52</b>	<b>13.3</b>	<b>15.3</b>	<b>+2.0</b>	<b>belo</b>	<b>belo</b>	<b>+</b>	<b>SM</b>	<b>+</b>	<b>era</b>	<b>fail</b>
10	<b>F</b>	<b>72</b>	<b>13.4</b>	.	.	.	.	<b>+</b>	<b>B</b>	<b>-</b>	<b>CTx</b>	<b>fail</b>
11	F	48	1.4	.	.	.	.	+	M	-	CTx	CR
12	F	50	3.3	1.8	-1.5	over	over	-			CTx	CR
13	F	34	1.2	.	.	.	.	-	SM	-	RT	CR
14	M	50	7.4	8.2	+0.8	belo	belo	+	SM	+	RT	CR
15	M	36	3.3	2.3	-1.0	over	over	-	B	-	RT	CR
16	F	47	4.2	.	.	.	.	-	B	+	RT	CR
17	M	69	4.5	3.0	-1.5	over	over	-	B	+	RT	CR
18	M	53	2.8	1.1	-1.7	over	over	-	M	-	op	CR

\*Standardized uptake value <sup>1</sup>Pre-treatment SUV, <sup>2</sup>Post-treatment SUV, <sup>3</sup>Change of SUV= postSUV-preSUV, <sup>4</sup>Amount of change of SUV after treatment (belo =changed below 20%, over =changed over 20%), <sup>5</sup>Amount of change of SUV after treatment (belo =changed below 0.9, over =changed over -0.9), <sup>6</sup>*H. pylori* infection, <sup>7</sup>Endoscopic ultrasonography (M =mucosal, SM =submucosal, B =beyond SM), <sup>8</sup>Treatment modality (era =HP eradication therapy, CTx =chemotherapy, RT =radiation therapy, op =operation), <sup>9</sup>Result of initial treatment (CR=complete remission)

제균 치료군 중 진단 시 PET scan을 시행 받은 환자는 9명이었  
 다(Table 7). 9명의 환자 중 해당 병소에 PET 섭취 양성인 환자는  
 6명으로서, 이중 4명은 경과 관찰 기간 중 완전 관해를 유지하였고  
 2명의 환자는 제균 치료로 관해 유도를 실패하였다. 반면 진단 시  
 해당 병소에 PET 섭취 음성인 환자는 3명으로서, 3명 모두 경과 관  
 찰기간 중 완전 관해를 유지하였다(Table 8). 초기 PET scan의 섭  
 취여부와 치료 반응간에는 통계상 유의한 상관관계는 없었다  
 ( $p=0.257$ ).

**Table 8. Outcomes of *H. pylori* eradication therapy according to  
 initial PET scan (n=9)**

		CR	Failure
*PET scan			
positive	6	4	2
negative	3	3	0

\* $p= 0.257$ , by Chi- square test,

CR, Complete remission

#### IV. 고찰

이번 연구를 통해 저자는 총 71명의 저위도 위 MALT 림프종의 치료 방법 별 치료 성적을 분석하였다. 저위도 위 MALT 림프종 환자의 진단 및 치료 평가의 목적으로 시행되는 복부 CT scan, <sup>18</sup>F-FDG PET scan의 정확도를 계산하였고, 상부 위장관내시경 및 방사선 scan의 결과에 따라 치료 실패의 위험인자를 조사하였다.

환자 군의 남녀 성비는 1:1.29로 약간의 여성우위를 보이며 이는 일반적인 림프종과 상반됨을 알 수 있다. 대부분의 환자들은 복통 등의 증상을 호소하였고 특히 증상이 없는 환자는 7.0%였다. 환자 군의 *H. pylori* 감염 양성율은 80.3%였다. 초 치료로 *H. pylori* 제균 치료 후 중앙값 24개월의 경과 관찰 기간 중 완전 관해를 유지한 환자는 84.2%로서 다른 보고에 준하는 성적을 보였다. 제균 치료 뒤 완전 관해를 이루는 데 소요된 시간의 중앙값은 4개월이었음을 볼 때 대부분의 환자가 빠른 관해를 보임을 알 수 있다. 제균 치료군 환자의 90 percentile의 환자가 완전 관해를 이루는데 소요된

시간의 중앙값은 12개월(2-24개월)로서 거의 모든 환자가 12개월 내에 완전 관해를 이루었고 이는 German MALT Lymphoma Study Group<sup>10</sup>에서 12개월을 기점으로 치료 실패를 정의했던 것과 일치하는 결과이다. 초 치료로 방사선 치료를 시행 받았던 7명과 수술 뒤 재발하여 방사선 치료를 받은 환자는 경과 관찰 기간 중에 재발 없이 완전 관해를 유지하였다. 제균 치료 실패나 재발한 환자의 경우 방사선치료가 좋은 이차적인 치료가 될 수 있음을 시사한다.

저위도 MALT 림프종의 치료 뒤 시행하는 복부 CT scan의 정확도는 50.0%(4/8)이다. 반면에 PET scan의 정확도는 92.3%(12/13)이고 민감도를 제외한 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율도 90%를 상회하였다. 이 결과를 기초로 하면 치료 뒤 경과 관찰목적으로 CT scan을 맹목적으로 시행할 것이 아니라 진단 당시 진행된 병기, 상부위장관 내시경 소견상 병의 재발 의심 등 재발이나 병의 진행이 의심되는 상황에서만 시행하는 것이 바람직할 것이다. 또한 CT scan의 양성 예측율은 25%(1/4)로서 병이 완전관해에 이르러서도



치료 후 위벽의 부종이나 섬유화로 인해 위벽 비후가 CT scan상 위양성 병변으로 남아있을 확률이 큼을 시사한다. 위양성 병변은 불필요한 추가 검사를 유도할 수 있다. 대부분이 미만성 B대세포림프종(Diffuse large B-cell)로 이루어진 19명의 위장관 림프종 환자를 대상으로 한 후향 연구 결과<sup>18</sup> CT scan의 정확도가 79%, PET scan의 정확도는 95%였다. 저위도 환자만을 대상으로 한 이번 연구결과 PET scan의 정확도가 92.3%임을 비교할 때 비교적 진행이 느린 저위도 MALT 림프종에서도 PET scan은 우수한 정확도를 보였다. 그러므로 저위도 MALT 림프종환자의 경과 관찰 목적으로 PET scan은 유용하게 사용될 수 있다.

치료 실패 위험인자 분석결과, 치료 실패와 연관된 인자는 1) 진단 당시 종괴형의 위내시경 소견 ( $p=0.043$ ), 2) 치료 전의 높은 SUV( $p<0.001$ ), 3) 치료 전후간의 낮은 SUV 차이( $p=0.009$ )가 치료 실패위험인자로 분석되었다. 종괴는 신생물의 양과도 관련되고 또한 고위도 병변과 혼재되었을 가능성을 시사한다. 치료전의 SUV가 높

음은 또한 조직검사 상으로는 저위도 병변만 확인되었으나, 실제로는 고위도 병변이 혼재되어 있을 가능성을 시사한다고 해석할 수 있다. 치료 후 완전관해를 이룬 환자 16명의 치료 전 SUV는  $3.05 \pm 1.21$  (중앙값 2.9, 1.2-7.4)임에 비하여 치료 실패 환자 2명의 치료 전 SUV는  $13.35 \pm 0.07$  (중앙값 13.35, 13.3-13.4)로 높아서 큰 차이를 보였다. 이러한 종괴형의 소견이나 PET scan 소견을 보이는 환자는 고위도 병변과의 혼재 가능성을 고려하여 제균 치료 이외의 방법을 선택하거나 제균 치료 후 빠른 완전관해가 이루어 지지 않는다면 12개월까지의 장기간의 경과관찰은 지양하고 치료 방법의 전향이 필요할 것이다. 폐암 등 비교적 대사가 활발하고 진행이 빠른 암을 대상으로 한 PET 연구 결과 20%이상의 SUV 변화나 절대값 0.9이상의 SUV 변화가 의미 있는 변화로 분석되었다<sup>15,16,17</sup>. 진행이 비교적 느린 저위도 MALT 림프종을 대상으로 한 이번 연구 결과는 치료에 성공한 환자들의 치료 전후간의 SUV 차이는  $-0.78 \pm 0.79$  (중앙값 -1.0, -1.7-+0.8)으로 작은 값이었다. 20%이상의

SUV 변화나 절대값 0.9이상의 SUV변화는 저위도 MALT 림프종 치료 반응 평가에 적합하지 않은 것으로 판단된다.

*H. pylori*의 제균 치료만으로 초기 병기의 저위도 MALT 림프종의 완전 관해가 80%에 이른다는 여러 보고들<sup>5,6,7,8,9</sup>에 의해 *H. pylori* 제균 치료가 현재 저위도 위 MALT 림프종의 표준 치료로 정착되었다. 뿐만 아니라 일부 증례보고 및 전향 연구들에 의하면 초기 병기의 고위도 MALT 림프종(Diffuse large B-cell lymphoma with features of MALT lymphoma)을 대상으로 제균 치료를 하여도 저위도 MALT 림프종에 준하는 성적을 보여준다<sup>19,20,21</sup>. 그런데 MALT 림프종 환자를 대상으로 제균 치료를 초 치료로 시행할 때 염두해야 하는 것은 제균 치료 종료 뒤 얼마 동안이나 완전관해를 기다릴 것이냐는 문제이다. German MALT Lymphoma Study Group<sup>10</sup>에서는 120명의 환자를 대상으로 평균 48개월의 경과 관찰한 결과 제균 치료 뒤 12개월 후에도 완전관해를 이루지 못한다면 치료 실패로 간주하고 다른 방법의 치료를 고려해야 할 것으로 판

단하였다. 즉 치료의 실패여부가 12개월까지 지연될 수 있다는 것이고 치료 성공여부를 가늠하는 경과 관찰기간 동안 병의 진행의 위험성이 존재하는 것이다. 암 치료 과정에서 치료반응을 기다리는 동안 효과적이지 못한 치료를 지속할 수 있다는 측면을 고려하면 암치료의 초기과정에서 치료의 반응을 예측하는 것은 매우 의미 있는 일이다.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET scan은 구강암, 식도암, 폐암, 자궁경부암 등 여러 고형암 및 림프절 림프종에서 그 유용성이 보고되었다<sup>22-28</sup>. 그러나 저위도 MALT 림프종을 대상으로 한 PET scan 보고는 극소수이고 그 분포장기도 혼재 되어 있다<sup>29</sup>. 이번 연구에서는 저위도 위 MALT 림프종 환자만을 대상으로 하여, 치료전의 높은 SUV, 치료 전후간 낮은 SUV 감소가 치료의 실패 위험인자로 분석되었다. 이러한 PET scan 소견을 보이는 환자들의 치료 시에는 제균 치료 이외의 방법을 선택하거나 제균 치료 후 빠른 완전관해가 이루어지지 않는다면 12개월까지의 장기간의 경과관찰은 지양하고 치료 방법의 전향에 필요할 것이다. 이는 PET scan이 치료의 초기과정에

서 치료 방법의 결정과 반응평가에 유용하게 사용될 수 있음을 보여준다.

## V. 결론

저위도 MALT 림프종 환자를 대상으로 *H. pylori* 제균 치료는 높은 관해 유도율 및 지속적인 관해 유지를 보인다. 그러나 진단 당시 상부위장관 내시경상 종괴형, 치료 전 높은 SUV, 치료 전후 간의 낮은 SUV 감소는 치료 실패의 위험인자이다. <sup>18</sup>FDG-PET scan은 저위도 위 MALT 림프종 환자의 치료의 초기과정 및 경과관찰에 유용하게 사용될 수 있다.

## VI. 참고문헌

1. Hermann R, Panahon AM, Barcos MP. Gastrointestinal involvement in non Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980;46:215-222.
2. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract : A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 1978;42:693-707.
3. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:141-146.
4. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-462.
5. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-1355.
6. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni Met, 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.
7. 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; 122:767-769.

8. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B. 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.
9. Steinbach G, Ford R, Glober G, Sample D, Hagemester F, P Lynch, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. Ann Intern Med 1999; 131:88-95.
10. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. Gut 2002;50:19-24.
11. Lee SK, Lee YC, Chung JB, Chon CY, Moon YM, Kang JK, et al. Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma : Treatment strategies based on 10 year follow-up. World J Gastroenterol 2004;10(2)223-226.
12. Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, Megraud F, Palazzo L, Mascarel A, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. Gut 2001; 48:297-303.
13. Alpen B, Neubaue A, Dierlamm J, Marynen P, Thiede C, Bayerdörffer E, et al. Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of *Helicobacter pylori* infection. Blood 2000; 95:4014-4015.

14. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *American J Gastroent* 2003;98:979.
15. Minn H, Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Lung cancer: reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. *Radiology* 1995;196:167-173.
16. Weber WA, Ziegler SI, Thodtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1771-1777.
17. Nakamoto Y, Zasadny KR, Minn H, Wahl RL. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol* 2002;4:171-178.
18. Kumar R, Xiu Y, Potenta S, Mavi A, Zhuang H, Yu JQ, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET for evaluation of the treatment response in patients with gastrointestinal tract lymphomas. *J Nucl Med* 2004; 45:1796-1803.
19. Chen LT, Lin JT, Shyu RY, Jan CM, Chen CL, Chiang IP, et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* eradication therapy in stage IE high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4245 - 4251.
20. Nakamura S, Matumoto T, Suekane H, Takeshita M, Hizawa K,



Kawasaki M, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low-grade and high-grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. Gut 2001 ; 48 : 454 -460

- 21.** Chen LT, Lin JT, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS, et al Long-Term Results of Anti - *Helicobacter pylori* Therapy in Early-Stage Gastric High-Grade Transformed MALT Lymphoma J Natl Cancer Inst 2005;97:1345-1349.
- 22.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Steenweghen SV, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after firstline chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? J Clin Oncol 2001;19:414-419.
- 23.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Maertens J, Bormans G, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003;102:53-59.
- 24.** Flamen P, Cutsem EV, Lerut A, Cambier JP, Haustermans K, Bormans G, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction chemotherapy in locally advanced esophageal cancer. Ann Oncol 2002;13:361-368.
- 25.** Swisher SG, Erasmus J, Maish M, Correa AM, Macapinlac H, Ajani

JA, et al. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2004;101:1776 –1785.

- 26.** Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1285–1292.
- 27.** Kunkel M, Förster GJ, Reichert TE, Kutzner J, Benz P, Bartenstein P, et al. Radiation response non-invasively imaged by [18F]FDG-PET predicts local tumor control and survival in advanced oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003;39:170–177.
- 28.** Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I. Posttherapy [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome. *J Clin Oncol* 2004;22:2167–2171.
- 29.** Beal KP, Yeung HW, Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases *Annals of Oncology* 2005;16: 473–480.

## Abstract

### ***Therapeutic Outcomes in Patients with Primary Gastric Low grade MALT lymphoma ; prediction of Helicobacter pylori eradication treatment failure***

*Kyung Ho Song*

*Department of Medicine The Graduate School, Yonsei University*

*(Directed by Professor Yong Chan Lee)*

This study is a single center retrospective analysis of therapeutic outcomes of 71 patients who were diagnosed to have gastric low grade MALT lymphoma based on endoscopic pathology. The accuracy of CT scan and <sup>18</sup>F-FDG PET scan, the monitoring tool of this disease, is assessed. And we analyzed what the risk factors of *H. pylori* eradication treatment failure are. During the median follow-up of 24 months, 84.2% patients maintained complete remission after *H. pylori* eradication therapy. Having endoscopic pathology and clinical assessment as the reference, accuracy of post-treatment imaging studies were calculated. Comparing low accuracy of CT scan(50.0%), the PET scan showed excellent accuracy(92.3%) and it's specificity, positive predictive value and negative predictive value are above 90% as well. Three risk factors of *H. pylori* eradication treatment failure are; protruding feature on initial endoscopy( $p=0.043$ ), high pre-treatment SUV on PET scan( $p<0.001$ ), and small change of SUV after the therapy against low grade MALT lymphoma( $p=0.009$ ). A physician should give more attention during monitoring patients who have these features. <sup>18</sup>FDG-PET scan can tell us whether the treatment is effective or not during the early course of treatment, preventing low grade MALT lymphoma from progression and giving a good chance to switch treatment modality.

---

Key Words : low grade MALT lymphoma, *H. pylori*, eradication treatment, treatment failure