

Helicobacter 감염과 점막 변연부 B-세포 림프종 (*H. pylori* Infection and MALT Lymphoma)

성균관대의대 삼성서울병원 진단병리과

고 영 혜

서 론

MALT 림프종은 1983년 Isaacson과 Wright가 처음으로 영국인의 위에서 'lymphoepithelial lesion'을 보이며 형질세포와 'centrocyte-like' cell의 침윤을 보이는 종양을 "malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue"라는 이름으로 보고한 이래¹ 1994년 REAL 분류에서는 'extranodal marginal zone B-cell lymphoma (low grade B-cell lymphoma of MALT type)'으로², 2001년 발표된 림프구성 종양의 WHO 분류에는 'extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT'로 분류되었다.³ 이 종양은 MALT lymphoma로 명명되기 전에는 그 상당수가 pseudolymphoma로 진단되었던 것으로 서양에서는 전체 림프종의 약 6.7%를 차지하며 우리나라에서도 발생빈도가 높다. 원인 인자인 *Helicobacter pylori* 제균 치료로 그 상당수가 완치 될 수 있어 *Helicobacter pylori*의 감염과 관련된 발암 기전과 제균 효과에 영향을 주는 임상적, 병리학적, 유전적 인자의 발견이 MALT lymphoma 연구의 중심을 이루고 있다.

MALT Lymphoma의 임상적, 병리학적 특성

MALT lymphoma는 림프절의 장기에서 발생하며 점막 기관인 위장관에 가장 호발하나 점막이 아닌 피부, 타액선, 갑상선 등에도 발생한다. 부위에 따른 발생 빈도는 서양에서는 위장관 50%, 폐 14%, 두경부 14%, 눈과 부속기 12%, 피부 11%, 유방 4% 등으로 보고 되어 있으나 우리나라는 위장관이 가장 많고 다음으로 눈과 부속기에 호발한다. 위장관 에서는 어디든지 발생하지만 정상적으로 림프조직이 많은 소장의 Peyer's patch부위보다 림프조직이 없는 위에서 MALT 림프종의 빈도가 높다.³

MALT 림프종은 조직학적으로 MALT 림프종의 가장 원형 세포인 'centrocyte-like cell (CCL-cell)' 외에도 monocytoid B-cell 및 소림프구들이 침윤하며 림프구들이 상피세포를 침범하여 이루는 특징적인 'lymphoepithelial lesion'과 중심여포를 갖는 반응성 림프여포를 보인다. 'Lymphoepithelial lesion'은 3개 이상의 marginal zone cell이 상피 혹은 위 선에 침범하여 상피세포의 호산성 변성을 보이는 병변이다. 약 1/3 정도에서 형질세포로의 분화가 보이는데 특히 갑상선의 MALT 림프종의 일부나 소장에서는 이들이 주된 세포 성분을 이룬다. 종양세포들이 여포의 중심으로 들어가서 'follicular colonization'이라고 불리는 병변을 형성하면 여포성 림프종과 유사하게 보인다. 기본적으로 MALT 림프종은 주로 작은 크기의 림프구로 이루어진 종양이며 centroblast나 immunoblast처럼 보이는 대세포가 출현할 수는 있으나 그 수가 적고 이들이 충실성의 세포 군집이나 판상으로 증식된 병소를 보이면 diffuse large B-cell lymphoma로 진단한다. High grade MALT lymphoma라는

용어는 점막에서 기원한 large cell lymphoma의 경우라 하더라도 사용하지 않으며 MALT lymphoma로 보이는 low grade area와 diffuse large B cell lymphoma가 한 종양 내에서 보일 때에는 marginal zone B cell lymphoma of MALT with large B cell lymphoma로 진단하는 것이 2001년 발표된 WHO의 지침이다.³

Helicobacter pylori 위염은 MALT lymphoma의 전구 병변으로 MALT lymphoma와 조직조건이 유사하여 초기의 MALT 림프종은 *Helicobacter pylori* gastritis와의 감별이 문제가 된다. MALT lymphoma를 진단하기 위한 minimum criteria는 marginal zone B-cell에 의해 정상 점막조직이 파괴되는 침윤성 병변을 형성하는 것이다. 경계성 병변인 경우 면역글로블린 kappa 혹은 lambda light chain 면역 표현형과 면역글로블린 유전학의 재배열을 보는 분자유전학적 검사를 통해 단클론성을 증명해야 한다. 진단에 필요한 조직학적 기준으로 1993년 Wotherspoon 등이 발표한 5등급 체계가 널리 사용되고 있으며 이중 score 5의 병변은 MALT lymphoma로 진단하며 score 3, 4 병변은 단클론성이 증명될 때 MALT lymphoma로 진단한다.⁴ 유전자 재배열 검사의 해석 시에 주의할 점은 핵산 중합효소연쇄 반응에 의한 면역글로블린 유전자 재배열은 *Helicobacter gastritis*의 33%까지 양성으로 검출되므로 분자 유전학적 결과를 해석할 때 반드시 조직학적으로 MALT 림프종이 의심되는지를 고려해야 한다.⁵

Table 1. Criteria for differential diagnosis of gastric MALT lymphoma (Wotherspoon et al, 1993⁵)

Score	Diagnosis	Histologic features
0	Normal	Scattered plasma cells in lamina propria. No lymph follicles
1	Chronic active gastritis	Small clusters of lymphocytes in lamina propria. No lymph follicles. No LEL.
2	Chronic active gastritis with florid lymph follicle formation	Prominent lymph follicles with surrounding marginal zones and plasma cells No LEL
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 diffuse infiltrate of marginal zone cells in lamina propria with prominent LELs

For category 3 and 4, immunophenotype or molecular genetic analysis to assess B-cell clonality are required to confirm or exclude MALT lymphoma.

병인 및 유전적 변이

MALT lymphoma의 상당수가 만성 염증이나 자가면역질환의 과거력이 있고 Sjögren syndrome이

나 lymphoepithelial sialadenitis가 있는 환자는 악성 림프종이 발생할 위험이 정상인에 비해 44배 증가하며 Hashimoto's thyroiditis가 있는 환자는 갑상선 림프종이 발생할 위험이 70배 증가한다.³

위의 MALT 림프종의 병인으로 가장 주목을 받고 있는 것은 *Helicobacter pylori* 감염으로 *H. pylori*에 의한 만성위염에서 *H. pylori* 항원에 특이하게 감각된 T cell에 의존하며 증식하는 polyclonal B cell들이 *H. pylori* 항원에 대한 antigen selection과 ongoing mutation 과정 중 야기되는 유전자의 불안정성으로 유전적 변이를 획득하여 oligoclonal, monoclonal proliferation을 보이는 MALT lymphoma를 형성하고 large cell lymphoma로 진행되는 것으로 추정하고 있으며 종양의 다단계 진행과정의 각 과정마다 관여하는 분자 유전학적 기전에 대한 연구가 진행 중이다.^{6,8}

MALT lymphoma의 병인에 관련된 유전적 변이로 trisomy 3, p53 유전자 돌연변이/LOH, c-myc 유전자의 점돌연변이, integrin, p15/p16 deletion/hypermethylation, t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) 등이 알려져 있으며 이중 t(1;14)(p22;q32)/t(1;2)(p22;p12)/BCL10와 t(11;18)(q21;q21)/API2/MALT1에 대한 연구가 최근 많은 진전을 보였다.⁹⁻¹¹

T(1;14)(p22;q32)는 1p22에 있는 apoptosis regulatory molecule인 BCL10 유전자의 과발현을 야기하고 NF-B를 활성화하여 림프종 발생에 관여하는데 BCL10유전자의 rearrangement는 MALT lymphoma의 40%에서, 돌연변이는 5%에서 나타난다. In vitro study에서 wild type BCL10은 종양억제인자로 작용하는 반면 truncated BCL10 mutants는 세포변환능력을 가진다. BCL10 단백질은 대부분의 MALT lymphoma에서 강하게 발현되며 특히 약 50%는 핵에 발현한다. 정상 세포는 세포질에 BCL10 단백을 발현하는 반면 t(1;14)(p22;q32)을 가지는 MALT lymphoma세포는 핵에 나타난다. 염색체 전위가 없는 MALT lymphoma도 50% 정도는 주로 핵에 염색된다. BCL10 발현은 높은 병기의 MALT lymphoma에서 관찰되는데 점막하층에 국한된 종양의 37%, 근육층과 장막층까지 침범한 종양의 43%, 위 주변 조직을 침범한 종양의 93%에서 보고되었다.^{11,12}

T(11;18)(q21;q21)으로 11번 염색체의 API2유전자와 18번 염색체의 MALT1 유전자의 chimeric transcript가 발현된다. API2 유전자는 BIR (baculovirus IAP repeats), CARD (caspase recruitment domain), zinc-binding RING finger의 3개의 domain을 가지며, 정상적인 API2유전자는 caspase 3, 7, 9를 억제하여 apoptosis inhibitor로 작용한다. MALT1유전자는 paracaspase로서 그 기능은 잘 밝혀져 있지 않다. API2-MALT1 fusion transcript는 extranodal marginal zone B cell lymphoma (MALT lymphoma)의 약 20~35%에서 발견되는데 nodal 혹은 splenic marginal zone B cell lymphoma에서는 없다. T(11;18)(q21;q21)은 위에 국한된 MALT lymphoma보다 위를 벗어나 침범한 높은 병기의 종양과 *H. pylori* 제균요법에 반응이 없는 종양에서 높은 빈도로 발견되어 API2-MALT1 fusion transcript는 aggressive MALT lymphoma의 분자유전학적 지표로 제기된 바 있다. 한편 위의 diffuse large B cell lymphoma에서는 t(11;18)(q21;q21)이 발견되지 않아 t(11;18)을 보이는 MALT lymphoma와는 다른 기원의 종양이라는 주장을 하는 연구자도 있다.¹³⁻¹⁶

H. pylori 제균요법과 예후 관련 인자

H. pylori 제균요법은 MALT lymphoma의 1차적 치료법이며 60~90%의 환자에서 림프종의 소멸을 볼 수 있다. 대부분의 경우 12개월 이내에 종양이 소실되나 45개월까지 느린 반응을 보인 경우도 보고되어 있고 조직학적으로 종양이 소실된 경우에도 50%에서는 PCR 기법으로 검사하면 클론성을 보일 수 있으며 이후 점차 소실된다. 종양의 완전 관해가 온 후에도 10% 미만의 예에서 재발할 수 있다.

H. pylori 제균 요법에 영향을 주는 인자로 endoscopic ultrasound (EUS)로 평가되는 종양의 침윤 정도, large cell의 분포, B/T cell의 상호 작용을 매개하는 CD40, CD86, CD80과 같은 co-stimulatory

molecule의 소실이 알려졌다.

일반적으로 stage IIE 이상의 병변은 제균요법에 반응하지 않으며 Stage IE의 경우 종양이 근층과 장막층을 침범한 경우(stage IE2)는 점막하층까지 국한된 경우(Stage IE1)에 비해 치료 실패율이 높으나 staging만으로 제균치료의 반응을 100% 정확하게 예측할 수는 없다.

위의 MALT lymphoma는 진단시 대부분이 stage IE이며 이중 약 20%가 제균치료에 반응하지 않아 항암치료나 방사선 치료를 받는다. 따라서 제균요법에 반응이 없는 종양을 미리 알아내는 것이 적절한 치료법의 선택에 중요하다. 조직학적 지표로는 low grade의 종양세포가 Helicobacter 항원에 감염된 T-cell 의존성 성장기를 벗어나 자율적인 증식을 하는 단계를 나타내는 표식자로서 종양 세포종의 대세포의 존재가 인정되어 있다.

2001년 발표된 WHO 분류에 MALT lymphoma는 low grade B cell lymphoma의 전형적 조직소견을 보이며 large cell의 cluster가 없는 경우로 제한하였는데 large cell의 cluster의 조직학적 기준이 명확히 나와 있지 않다. Ferreri 등은 흩어진 large cell 이 전체 종양세포의 10% 미만이며 20개 이상의 large cell로 구성된 cluster를 보이지 않는 경우를 low grade lymphoma로, 그 외의 경우는 large cell lymphoma with/without low grade element로 구분하여 예후를 비교하였을 때 20개 이상의 large cell cluster가 있는 경우 예후가 나쁘며 low grade의 tumor에서 흩어진 large cell이 5~10%까지 보이는 것은 생존율에 영향이 없다고 하였다.¹⁷

반면 De Jong 등은 pure low grade lymphoma를 large cell이 전체 종양세포의 1% 미만이며 5개 이하의 large cell 이 cluster를 이루는 경우와 20개 이하의 large cell이 cluster를 이루며 날개로 흩어진 large cell이 전체 종양세포의 10% 미만을 차지하는 경우로 구분하였을 때 제1병기의 환자에서 전자의 경우 80%에서, 후자의 경우 13%에서 *H. pylori* 제균요법 후 종양이 소멸되었다고 하였으며 10년 생존율도 90%와 75%로 차이가 있음을 보고하였다. Costimulatory molecule의 소실도 *H. pylori* 제균 치료 반응과 밀접한 연관성을 보이며 특히 pure low grade tumor일수록 종양세포의 CD86의 발현이 유지되어 종양세포 성장에 T-cell 의존성이 유지되어 있음을 보여 *H. pylori* 제균 요법의 면역학적 근거를 제시하였다.¹⁸

그러나 최근 다른 연구자들이 제1병기의 "high grade lymphoma"에서 *H. pylori* 제균 치료 후 종양이 소멸되는 예들을 보고 함에 따라 large cell lymphoma의 치료에서 제균요법의 적용에 대한 논란은 계속될 전망이다.^{19,20}

제균 치료 효과와 관련된 유전학적 지표 중 t(11;18)(q21;q21)은 제균치료에 반응이 없는 환자의 67%에서 관찰되는 반면 반응이 있는 환자의 5% 미만에서만 발견된다. BCL10 locus를 침범하는 t(1;14)(p22;q32), t(1;2)(p22;p12)은 진행된 MALT lymphoma에서 발견되며 환자들은 Helicobacter치료에 반응하지 않는다. 자가면역 질환이 있는 환자에서 발생한 MALT lymphoma도 항균치료에 대한 반응이 없다. 이러한 환자들에서는 fas gene이 흔히 돌연변이 되어 있어 항균치료에 대한 내성을 설명할 수 있는 또 다른 인자로 추정되고 있다.

결 론

MALT lymphoma는 전구 병변인 Helicobacter 위염의 polyclonal B-cell들에 antigen selection과 somatic mutation을 통해 축적되는 유전적 변이로 단클론성의 종양을 이룬다. Apoptosis에 관여하는 BCL10의 발현과 API2-MALT1 유전자 재배열은 Helicobacter 제균치료에 반응이 없는 MALT lymphoma의 유전적 변이로 최근 aggressive MALT lymphoma의 표지자로 주목 되었으나 이들 유전자들의 상호 작용기전과 기능적 결과에 대하여는 잘 밝혀져 있지 않아 앞으로 이 부분에 대한 연구가 뒤따라야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994;84:1361-1392
3. Pathology & genetics. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumors. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, ed. IARC Press, Lyon, 2001
4. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342(8871):575-577
5. El-Zimaity HM, El-Zaatari FA, Dore MP, Oweiss S, Gutierrez O, Yuksul M, Ramchatesingh J, Graham DY. The differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphoma: polymerase chain reaction and paraffin section immunophenotyping. *Mod Pathol* 1999;12:885-893
6. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *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. *J Pathol* 1996;178:111-112
7. Yamauchi A, Tomita Y, Miwa H, Sakamoto H, Sugiyama H, Aozasa K. Clonal Evolution of Gastric Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type. *Mod Pathol* 2001 14: 957-962.
8. Alpen B, Thiede C, Wundisch T, Bayerdorffer E, Stolte M, Neubauer A. Molecular diagnostics in low grade gastric marginal zone B c-cell lymphoma of MALT type after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Clin Lymphoma* 2001;2:103-108
9. Peng H, Chen G, Du M, Singh N, Isaacson PG, Pan L. Replication error phenotype and p53 gene mutation in lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*; 148:643-648
10. Liu YX, Yoshino T, Ohara N, Oka T, Jin ZS, Hayashi K, Akagi T. Loss of expression of alpha-4beta7 integrin and L-selectin is associated with high grade progression of low grade MALT lymphoma. *Mod Pathol* 2001;14:798-805
11. Ohshima K, Muta H, Kawasaki C, Muta K, Deyev V, Kanda M, Kumano Y, Podack ER, Kikuchi M. BCL10 expression, rearrangement and mutation in malt lymphoma: correlation with expression of nuclear factor kappaB. *Int J Oncol* 2001;19:283-289
12. Liu H, Ye H, Dogan A, Ranaldi R, Rifat A, Bearzi I, Isaacson PG, Du MQ. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001;98:1182-1187
13. Ellen D, Remstein, C. David James, Paul J. Kurtin. Incidence and Subtype Specificity of API2-MALT1 Fusion Translocations in Extranodal, Nodal, and Splenic Marginal Zone Lymphomas. *Am J Pathol* 2000: 156: 1183-1188
14. Sugiyama T, Asaka M, Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, Seto M. API2-MALT1 chimeric transcript is a predictive marker for the responsiveness of *H. pylori* eradication treatment in low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2001;120:1884-1885
15. Alpen B, Neubauer A, Dierlamm J, Marynen P, Thiede C, Bayerdorffer E, Stolte M. Translocation t(11;18) absent in early gastric MALT lymphoma responding to eradication of *Helicobacter pylori*

- infection. Blood 2000;95:4014-4015
16. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stole M. *Helicobacter pylori* associated gastric B-cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. Gut 2001;48:290-292
 17. Ferreri AM, Freschi M, Dell'Oro S, Viale E, Ville E, Ponzoni M. Prognostic significance of the histopathologic recognition of low- and high grade components in stage I-II B cell gastric lymphomas. Am J Surg Pathol 2001;25:95-102
 18. De Jong D, Vyth-Dreese F, Dellelijn T, Verra N, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Hart G, Boot H. Histologic and immunological parameters to predict treatment outcome of *Helicobacter pylori* eradication in low grade gastric MALT lymphoma. J Pathol 2001;193:318-324
 19. Montalban C, Santon A, Boixeda D, Bellas C. Regression of gastric high grade MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. GUT 2001;49:584-587
 20. Chen LT, Lin JT, Shyu RY, Jan CM, Chen CL, Chiang IP, Liu SM, Su IJ, Cheng AL. Prospective study of *Helicobacter pylori* eradication therapy in stage IE high grade MALT lymphoma of the stomach. J Clin Oncol 2001;19:4245-4251