Helicobacter pylori 음성 위 Mucosa-associated Lymphoid Tissue 림프종

정진태

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Helicobacter pylori-negative Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma

Jin Tae Jung

Department of Internal medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Approximately 90% of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas are associated with *Helicobacter pylori* infection and 10% of gastric MALT lymphomas occur independent of *H. pylori* infection. The gene translocation t(11;18)(q21;q21) is frequently observed in cases presenting with *H. pylori*-negative gastric MALT lymphomas. *H. pylori*-negative gastric MALT lymphomas do not differ from *H. pylori*-positive gastric MALT lymphomas in terms of clinical features and endoscopic findings and show similar prognosis. *H. pylori* eradication therapy could be considered as first-line treatment for gastric MALT lymphomas regardless of their *H. pylori* infection status. In cases with *H. pylori*-negative gastric MALT lymphomas, the rate of response to eradication therapy varies from 0 to 83%. If gastric MALT lymphoma persists for more than a year, secondary treatment with radiotherapy, chemotherapy, and/or surgery should be considered. Of note, the comparative outcome is excellent. (Korean J *Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:122-126)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Lymphoma, B-cell, marginal zone

서론

림프종은 다양한 조직학적, 면역화학적, 분자유전학적 특징을 갖고 있는 아형들로 구성된 이질적인 질환이며 위는 림프종의 가장 흔한 림프절외장기로서 위장관 림프종의 68~75%가 위에 발생한다.¹ 원발성 위림프종은 위 종양의 3%, 전체 림프종의 10%를 차지하며 호발 연령은 50~60대이며 남자에서 흔히 나타난다.²

1983년 Isaacson과 Wright³에 의해 처음 기술된 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종은 2008년 WHO에서 extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT로 재분류되었다.⁴ 위 MALT 림프종은 원발성 위림프종의 40~50%로 가장 많은 부분을 차지하며 여자에서 호발한다.⁵

Helicobacter pylori 감염이 항원으로 작용하여 위점막의 T 세포를 자극하고 이로 인해 위 MALT 림프종이 발생한다고 알

려져 있으며 1993년 Wotherspoon 등⁶은 *H. pylori* 제균을 하여 위 MALT 림프종이 관해됨을 처음 보고하였다. 그러나 위 MALT 림프종의 10%는 *H. pylori* 감염과 무관하게 발생하며 본고에서는 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종의 발병기전, 진단, 치료에 대해서 정리하였다.

본론

1. 발병기전

위 MALT 림프종의 90% 이상은 *H. pylori* 감염과 연관이 있으나 10%는 *H. pylori* 감염과 무관하게 발생하는 것으로 알려져 있으며 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종 발병에는 여러 가지 가설들이 제시되고 있다. 첫째, 위 MALT 림프종에는 몇 가지 유전자 전위가 관찰되었는데 t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(p13;q32)이다.^{7,8} 그 중에서 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종에서는 t(11;18)(q21;q21)가 가장 흔히 관찰되었는데 이 유전자 전위는 MALT1 유전자의 C말단에 API2 유전자의 N말단이 융합되어 API2-MALT1 융합 단백질의 합성이 일어나 nuclear factor-kappa B를 활성화하여 종양발생에 영향을 준다고 알려져

Received: June 23, 2017 Revised: June 30, 2017 Accepted: July 16, 2017

Corresponding author: Jin Tae Jung

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea

Tel: +82-53-650-4217, Fax: +82-53-624-3281, E-mail: jungit@cu.ac.kr

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있다.⁹ 둘째, *H. pylori* 외의 세균이 위 내 만성 염증을 유발하여 MALT 림프종이 발생할 수 있다는 가설이다. Morgner 등¹⁰은 *H. pylori* 음성이면서 *H. heilmannii* 양성의 위 MALT 림프종 5예를 보고하였다. 또한 위실염에서 *H. heilmannii* 감염이 위의 B세포 림프종을 유발하여 위 MALT 림프종의 원인이 될 수 있음을 제시하였다.¹¹ 셋째, Sjögren's 증후군이 이차성 MALT 림프종과 연관이 있으며 하시모토 갑상선염이 갑상선 림프종의 위험인자로 알려지면서^{12,13} 위 MALT 림프종에서도 자가면역성 질환과의 연관성에 대해서 제기되고 있다.

2. 진단

1) 임상 증상

위 MALT 림프종의 임상 증상은 다른 위장 질환들에서도 흔히 관찰되므로 비특이적이며 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종의 임상증상은 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종과 유사하다. 가장 흔한 증상은 소화불량과 상복부 통증이며, 오심 및 구토, 상부위장관 출혈이 나타나기도 하며 전형적인 B증상은 1% 미만에서 나타난다.⁵

2) 위 내시경검사

위 MALT 림프종의 내시경 소견은 다양하고 비특이적 형태로 나타나며 모든 위치에서 발생할 수 있으나 전정부와 위각부, 하부 체부에서 주로 관찰된다. 내시경 소견에 따라 Chin 등¹⁴은 위 MALT 림프종을 표재성 병변, 점막주름의 비후성 병변, 궤양 침윤형 병변, 종괴형성 병변으로 분류하였으며, 표재성 병변이 54%로 가장 흔하다고 보고하였다. 특히 표재성 병변은 만성 위염과 내시경 소견이 비슷하여 진단이 어려운데, Yokoi 등¹⁵은 표재성 병변을 표면 함몰형, 점막하 종양형, 다발성 미란형, 조약돌 점막형, 부분적 점막주름 비후형, 점막 퇴색형의 6가지로 재분류하였다.

최근에는 위장관 질환의 진단에 확대내시경의 유용성을 연구한 결과들이 발표되고 있는데 Nonaka 등¹⁶은 확대내시경이 위 MALT 림프종의 진단뿐만 아니라 제균 치료에 대한 반응까지 평가할 수 있음을 보고하여 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종 환자에서 제균 치료 후 이차 치료 유무를 결정하는 데 도움이 될 수 있음을 시사하였다.

3) 조직검사

위 MALT 림프종의 최종 확진을 위해서는 조직검사를 시행해야 한다. 정확한 진단과 광범위큰B세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma) 등 다른 질환과 감별을 위해서는 최소 10개 이상의 조직검체를 획득하기를 추천하고 있다.¹⁷ 저등급 위 MALT 림프종의 경우는 75%에서, 고등급 림프종의 경우에는 79%에서만 첫 번째 조직검사서 진단이 된다고 보고하였다.¹⁸ 림프종이 점막하층에 국한되어 있는 경우 조직검사서

위음성으로 나타날 수 있으므로 가급적으로 큰 조직검자가 필요할 수 있으며 내시경 소견이 점막하 종양형태로 나타날 때에는 점막절제술과 같은 보다 적극적인 조직검사나 면역조직화학 염색이 필요할 수 있다.¹⁹

MALT 림프종의 진단기준은 Wotherspoon 등⁶이 발표한 5등급 체계가 널리 사용되는데 이 중 score 5 병변을 MALT 림프종으로 진단하며, score 3, 4 병변은 중합효소연쇄반응을 이용한 면역글로불린 중쇄유전자 재배열을 분석하여 B세포 단클론성이 증명되면 MALT 림프종으로 진단할 수 있다.²⁰

H. pylori 음성 위 MALT 림프종을 진단하기 위해서는 위음성을 배제하기 위해 유럽 가이드라인에서는 *H. pylori*에 대한 검사를 적어도 두 가지 이상할 것을 권고하고 있다.²¹

4) 병기설정검사

위 MALT 림프종으로 확진되면 병변의 범위를 확인하기 위한 병기설정검사가 필요하다. 림프종의 병기설정 방법은 Lugano 병기분류법과 변형된 Ann Arbor 병기분류법이 주로 이용되는데 후자가 병변의 침윤 깊이를 포함하고 있어 제균 치료의 반응이나 예후에 좀 더 도움이 된다고 알려져 있다.^{22,23}

내시경초음파 검사는 위 MALT 림프종의 진단과 치료에 중요한 역할을 하는데 내시경 조직검사가 불분명할 경우 내시경 초음파 유도하 조직생검을 하여 진단을 할 수 있으며 종양의 침윤 깊이와 주변 림프절의 전이 유무를 파악하여 치료 방침과 예후를 예측하는 데 도움을 줄 수 있다. 침윤 깊이에 대한 내시경초음파 검사의 민감도는 89%, 특이도는 97%, 정확도는 95%로 보고하고 있다.²⁴

컴퓨터단층촬영은 전신의 림프절을 평가하기 위해 도움이 되나 위 주위의 림프절 침범 여부의 판정에는 민감도가 낮으며 PET 스캔은 종양의 크기가 작고 서서히 진행되는 특징 때문에 위음성이 많다.²⁵⁻²⁷ 위 MALT 림프종의 골수 침범은 10%로 드물지만, 일반혈액검사서 이상이 없었으나 골수 침범을 보인 위 MALT 림프종 증례도 보고하고 있다.²⁸

3. 치료

위 MALT 림프종의 치료는 *H. pylori* 감염 유무 및 병기와 관계없이 항생제를 이용한 제균 치료를 처음으로 시도해 볼 수 있다. *H. pylori* 양성인 경우 제균 치료로 약 75%에서 완치율을 보고하고 있으며^{29,30} *H. pylori* 음성인 경우 제균 치료에 대한 반응률은 0~83%로 다양하게 보고하고 있다(Table 1).³¹⁻⁴³

Raderer 등³²은 6명의 *H. pylori* 음성환자에서 제균 치료를 하여 1명은 부분 관해, 4명은 완전 관해를 보여 83%의 가장 높은 반응률을 보고하였으며 치료 후 36개월째 완전 관해를 보인 증례도 있었다. 그들은 최근에 후속 연구결과를 발표하여 반응

Table 1. Previous Reports of Eradication Treatment on *Helicobacter pylori*-negative Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma⁴³

Author	Responding patients/treated patients (n)	Responding rate (%)
Steinbach et al. ³⁵ (1999)	0/6	0
Ruskoné-Fourmestraux et al. ³⁴ (2011)	0/10	0
Ye et al. ³⁵ (2003)	0/5	0
Nakamura et al. ³¹ (2006)	2/7	29
Raderer et al. ³² (2006)	5/6	83
Akamatsu et al. ³⁶ (2006)	1/9	11
Terai et al. ³⁷ (2008)	1/4	25
Park et al. ³⁸ (2010)	3/4	75
Asano et al. ³⁹ (2012)	5/17	29
Choi et al. ⁴⁰ (2013)	2/5	40
Raderer et al. ⁴² (2015)	5/13	46

률이 46%로 낮았으나 다른 보고들보다는 반응률이 높았다.⁴² 초기 연구들은 제균 치료에 대한 반응률이 전혀 없었는데 이는 제균 후 추적기간이 짧다는 한계가 있었다.^{33,35} Zullo 등⁴¹은 *H. pylori* 음성환자 110명을 포함한 11개의 연구들을 메타 분석하였는데 제균 치료로 17명(15.5%)에서 완전 관해가 있음을 보고하여 *H. pylori* 감염유무와 관계없이 제균 치료를 1차 치료로 시도해 볼 것을 주장하였다. *H. pylori* 음성환자에서 제균 치료가 효과가 있다는 가설로는 *H. pylori*가 아닌 다른 세균이 제균 치료에 사용되는 항생제에 반응을 할 수 있다는 점과 클라리스로마이신 항생제가 환자의 면역체계에 영향을 주어 효과가 있을 수 있다는 점이 제시되고 있다.^{10,44,45}

H. pylori 음성환자에서 제균 치료에 대한 반응률을 예측하는 인자들을 분석한 보고들에 따르면 다발성 병변이거나, 위의 근위부와 원위부를 모두 침범한 경우, 점막하층을 넘어 침범하거나 고등급 악성도의 성분을 포함한 경우, 초음파내시경에서 위 주위의 림프절을 침범한 경우, t(11;18)(q21;q21)의 유전자 변이가 있을 때 반응률이 낮은 것으로 알려져 있다.^{34,39,40,46-48}

제균 치료에 반응이 없는 *H. pylori* 음성환자에서 방사선치료나 항암치료 등의 이차적 치료를 고려해야 한다. Zullo 등⁴⁹은 방사선 치료효과를 97.8%까지 보고하였으며 CD20에 대한 단클론항체인 rituximab을 포함한 항암치료도 우수한 성적을 보고하였다.^{50,51} 수술은 종괴로 인한 위장폐색이나 천공, 출혈이 발생할 경우 고려해 볼 수 있으며 IE1 병기의 MALT 림프종에서 전위절제술을 시행했을 때, 5년 및 10년 생존율은 각각 90%와 70%로 알려져 있다.^{52,53} 그러나 아직까지 제균 치료에 반응이 없는 경우 일정한 치료가이드라인은 없는 실정으로 치료자마다 선호하는 방법이 다르며 일부에서는 위 MALT 림프종이 천천히 진행할 수 있는 질환이므로 적극적 치료 없이 1년 이상 조심스럽게 추적검사를 하는 것으로 충분하다고 주장하기도 한다.

4. 국내의 치료성적

2009년 Chung 등⁵⁴은 *H. pylori* 음성환자 29명을 평균 39개월 추적하였는데 모든 치료 후 완전 관해율은 96.2%, 5년 생존율도 87.0%로 *H. pylori* 양성환자와 차이가 없었다. 치료 방법에 따른 반응률을 보면 제균 치료는 시행하지 않았으며, 수술은 17명 중 15명(88.2%), 항암 치료는 8명 중 6명(75.0%), 방사선 치료는 4명 중 4명(100%)으로 나타났다. 2010년 Park 등³⁸은 11명의 *H. pylori* 음성환자를 후향적으로 조사하였는데 11명(100%) 모두에서 완전 관해가 있었다. 제균 치료는 6명에서 시행하였으며 3명은 제균 치료만으로도 완전 관해가 이루어졌으며 나머지 3명은 환자가 방사선치료를 추가적으로 원해 시행하였으며, 3명은 방사선치료로, 1명은 수술을, 1명은 내시경 절제술로 완전 관해가 되었다.

2013년 Choi 등⁴⁰은 10명의 *H. pylori* 음성환자에서 제균 치료는 5명에서 시행하였으며 이 중 2명은 제균 치료만으로도 완전 관해가 되었으며, 나머지 2명은 추가적으로 방사선치료를 하여 완전 관해가 되었다. 전신상태가 나쁜 1명은 추가 치료 없이 경과관찰을 하였다. 5명은 초치료로 방사선치료를 하여 4명에서 완전 관해가 되었으며 부분 관해가 된 1명은 항암치료를 추가하여 완전 관해가 되었다.

결론

위 MALT 림프종의 10%는 *H. pylori* 감염과 무관하게 발생하며 t(11;18)(q21;q21)의 유전자 변이가 흔히 관찰되는 것으로 알려져 있다. *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종은 *H. pylori* 양성 MALT 림프종과 임상양상 및 내시경 소견에서 큰 차이는 없으며 예후도 비슷한 것으로 알려져 있다. *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종은 항생제를 이용한 제균 치료를 첫 치료로 시도해 볼 수 있으며 최근의 연구들은 일부 환자에서 효과가 있는

것으로 보고하고 있다. 1년 이상 추적검사를 하여 MALT 림프종이 지속되면 방사선 치료, 항암치료, 수술 등을 고려해 볼 수 있으며 대부분 우수한 치료성적을 나타내는 것으로 알려져 있다.

REFERENCES

- Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3861-3873.
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-260.
- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
- Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-531.
- Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-419.
- 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.
- Sagaert X, De Wolf-Peeters C, Noels H, Baens M. The pathogenesis of MALT lymphomas: where do we stand? *Leukemia* 2007;21:389-396.
- Nakamura S, Ye H, Bacon CM, 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.
- Naugler WE, Karin M. NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms. *Curr Opin Genet Dev* 2008;18:19-26.
- Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118:821-828.
- O'Rourke JL, Dixon MF, Jack A, Enno A, Lee A. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an animal model of '*Helicobacter heilmannii*' infection. *J Pathol* 2004;203:896-903.
- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-2344.
- Aozasa K. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of thyroid lymphoma. *Acta Pathol Jpn* 1990;40:459-468.
- Chin YJ, Chang DK, Lee KM, et al. Clinicopathologic study of primary gastric lymphoma of B-cell phenotype with special reference to low-grade B-cell lymphoma of MALT. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:463-476.
- Yokoi T, Nakamura T, Nakamura S. Differential diagnosis of gastric MALT lymphomas. *Stomach Intest* 2001;36:13-20.
- Nonaka K, Ohata K, Matsushashi N, et al. Is narrow-band imaging useful for histological evaluation of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after treatment? *Dig Endosc* 2014;26:358-364.
- Fischbach W. Gastric MALT lymphoma-update on diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:1069-1077.
- Taal BG, Boot H, van Heerde P, de Jong D, Hart AA, Burgers JM. 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.
- Choi MK, Kim GH. Diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:272-280.
- Hummel M, Oeschger S, Barth TF, et al. Wotherspoon criteria combined with B cell clonality analysis by advanced polymerase chain reaction technology discriminates covert gastric marginal zone lymphoma from chronic gastritis. *Gut* 2006;55:782-787.
- Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:299-313.
- Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-758.
- 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. *Ann Oncol* 1994;5:397-400.
- Palazzo L, Roseau G, Ruskoné-Fourmestreaux A, et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy* 1993;25:502-508.
- Grau E, Gomez A, Cuñat A, Oltra C. Computed tomography in staging of primary gastric lymphoma. *Lancet* 1996;347:1261.
- Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875-3876.
- Alinari L, Castellucci P, Elstrom R, et al. 18F-FDG PET in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2096-2101.
- Lee MH, Jung HY, Kang GH, et al. Two cases of gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma involving bone marrow. *Korean J Gastroenterol* 2000;36:695-700.
- 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.
- Zullo A, Hassan C, Ridola L, Repici A, Manta R, Andriani A. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Ann Gastroenterol* 2014;27:27-33.
- 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 anti-

- biotic treatment. *Cancer* 2006;107:2770-2778.
32. Raderer M, Streubel B, Wöhrer S, Häfner M, Chott A. Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 2006;55:616-618.
33. Ye H, Liu H, Raderer M, Chott A, Ruskone-Fourmesttraux A, Wotherspoon A, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2547-2550.
34. Ruskone-Fourmesttraux 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.
35. Steinbach G, Ford R, Globler G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
36. Akamatsu T, Mochizuki T, Okiyama Y, Matsumoto A, Miyabayashi H, Ota H. Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:86-95.
37. Terai S, Iijima K, Kato K, et al. Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:79-87.
38. Park HS, Kim YJ, Yang WI, Suh CO, Lee YC. Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:2158-2162.
39. Asano N, Iijima K, Terai S, et al. Eradication therapy is effective for *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Tohoku J Exp Med* 2012;228:223-227.
40. Choi YJ, Kim N, Paik JH, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-positive and *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and their influence on clinical outcome. *Helicobacter* 2013;18:197-205.
41. 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. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:824-827.
42. Raderer M, Wöhrer 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. *Ann Hematol* 2015;94:969-973.
43. Asano N, Iijima K, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a review. *World J Gastroenterol* 2015;21:8014-8020.
44. Govi S, Dognini GP, Licata G, et al. Six-month oral clarithromycin regimen is safe and active in extranodal marginal zone B-cell lymphomas: final results of a single-centre phase II trial. *Br J Haematol* 2010;150:226-229.
45. Kiesewetter B, Raderer M. Antibiotic therapy in nongastrointestinal MALT lymphoma: a review of the literature. *Blood* 2013;122:1350-1357.
46. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, 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.
47. Bayerdörffer 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.
48. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, 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.
49. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Med Oncol* 2010;27:291-295.
50. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol* 2013;31:565-572.
51. Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2006;70:411-417.
52. Nobre-Leitão C, Lage P, Cravo M, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998;93:732-736.
53. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102:1628-1638.
54. Chung SJ, Kim JS, Kim H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is comparable to that of *H. pylori*-positive lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:312-317.