



혈액종양 초진단 검사항목 지침 개정

Revision of Laboratory Testing Guidelines for Initial Diagnosis of Hematologic Neoplasms

김인숙^{1*} · 이지영^{2*} · 공선영³ · 이승태⁴ · 허정원⁵ · 남명현⁶ · 김명신⁷ · 조영욱⁸ · 허희진⁹ · 송재우⁴ · 박효순¹⁰In-Suk Kim, M.D.^{1*}, Ja Young Lee, M.D.^{2*}, Sun-Young Kong, M.D.³, Seung-Tae Lee, M.D.⁴, Jungwon Huh, M.D.⁵, Myung-Hyun Nam, M.D.⁶, Myungshin Kim, M.D.⁷, Young-Uk Cho, M.D.⁸, Hee-Jin Huh, M.D.⁹, Jeawoo Song, M.D.⁴, Hyosoon Park, M.D.¹⁰부산대학교 의과대학 진단검사의학과¹, 인제대학교 의과대학 진단검사의학과², 국립암센터 진단검사의학과³, 연세대학교 의과대학 진단검사의학과⁴, 이화여자대학교 의과대학 진단검사의학과⁵, 고려대학교 의과대학 진단검사의학과⁶, 가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학과⁷, 울산대학교 의과대학 진단검사의학과⁸, 동국대학교병원 진단검사의학과⁹, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 진단검사의학과¹⁰Department of Laboratory Medicine^{1*}, Pusan National University School of Medicine, Yangsan; Department of Laboratory Medicine^{2*}, Inje University College of Medicine, Busan; Department of Laboratory Medicine³, National Cancer Center, Goyang; Department of Laboratory Medicine⁴, Yonsei University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁵, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁶, Korea University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁷, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁸, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁹, Dongkuk University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine¹⁰, Kangbuk Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The standardization committee of the Korean Society for Laboratory Hematology revised laboratory testing guidelines in order that hematologic neoplasms could be diagnosed according to the revised 4th edition of *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. The new guidelines were revised based on an extensive review of international guidelines that included the National Comprehensive Cancer Network Guidelines, and European LeukemiaNet recommendations that are based on the revised WHO classification. We expect that the newly revised guidelines will improve clinical decisions, standardize laboratory tests, and enhance the development of new molecular technologies that are integrated into diagnostic algorithms via ongoing consensus initiatives.

Key Words: Hematologic neoplasms, Diagnosis, Laboratory testing, Guidelines

최근 차세대염기서열 분석법 및 유전자 발현 분석 등의 검사법이 혈액종양의 진단, 새로운 발병기전 및 치료 표적을 규명하는데 이용이 증가하면서, WHO 혈액종양 분류가 2017년 개정되었다[1].

Corresponding author: Sun-Young Kong, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0003-0620-4058>

Department of Laboratory Medicine, Center for Diagnostic Oncology and Translational Epidemiology Research Branch, Hospital and Research Institute, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Tel: +82-31-920-1735, Fax: +82-31-920-1339, E-mail: ksy@ncc.re.kr

*These authors contributed equally as first authors.

Received: February 20, 2019

Revision received: April 24, 2019

Accepted: May 8, 2019

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2020, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article 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.

이에 혈액종양을 진단하는데 최근 규명된 유전자 검사를 포함한 검사 지침 개정의 필요성이 대두되었다. 대한진단혈액학회의 표준화위원회에서는 2016년에 발간된 혈액종양 초진단 검사항목 지침 [2]을 개정하고자 하였다. 초진단 검사항목 지침의 개정을 위해 2017년 3월부터 진단혈액 표준화위원회에서 개정된 WHO의 진단 기준을 검토하고, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines [3-11], European LeukemiaNet recommendations [12, 13]을 포함한 국제 혈액종양 진단 지침을 바탕으로 혈액종양 초진단 검사항목 지침 개정안을 2018년 9월 대한진단혈액학회 워크숍에서 발표하였다. 그 내용을 바탕으로 지침 개정을 발간하고자 한다.

혈액종양 초진단 검사항목 지침의 개정은 2017 WHO 혈액종양의 분류[1] 및 차례에 따라 만성골수성백혈병(chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL1*-positive), 골수증식종양(myeloproliferative neoplasms), 골수형성이상/골수증식종양(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms), 골수형성이상증후군(myelodysplastic

Table 1. 만성골수성백혈병(chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL1*-positive)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count	
Blood cell morphology	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section	
Cytogenetics by standard karyotyping	
Fusion transcript (RT-PCR)	<i>BCR-ABL1</i> (major and minor)
Real-time quantitative PCR ¹	<i>BCR-ABL1</i>
Gene mutation	<i>ABL1</i> kinase mutation ²

¹Major molecular response (MMR)를 확인하기 위해 3개월마다 측정함. MMR (*BCR-ABL1* <0.1% internal scale or log reduction 3.0).

²임상적으로 tyrosine kinase inhibitor 내성이 의심될 때 시행함.

Abbreviation: CBC, complete blood cell count.

2차 검사 항목(secondary)	
FISH ¹	<i>BCR-ABL1</i>
Immunohistochemistry (biopsy or clot section)	CD34 ² , CD117 ² , CD61 ³
Cytochemistry	Reticulin/collagen ⁴
	Myeloperoxidase (MPO) or Sudan black B ⁵
	Periodic acid Schiff (PAS) ⁵
	Nonspecific esterase ⁵
Immunophenotyping ⁶	- Acute panel CD2, cCD3, CD5, CD7, CD10, CD13, CD19, CD20, cCD22, CD33, CD34, CD45, CD56, cCD79a, CD117, HLA-DR, MPO, TdT
Gene mutation	<i>JAK2</i> V617F, <i>CALR</i> , <i>MPL</i> W515K/L ⁷

¹염색체 검사에서 정상인 경우나 분열중기세포를 수확하지 못한 경우 및 역전사효소-중합연쇄반응(RT-PCR) 검사에서 *BCR-ABL1* 유전자 재배열을 확인하지 못했을 때 반드시 시행함. 골수 검체를 채취하지 못한 경우 말초혈액으로 검사를 시행함.

²Abnormal localization of immature precursors (ALIP) 여부를 확인하기 위해 시행함.

³거대핵세포(megakaryocyte) 확인을 위해 시행함.

⁴섬유화(fibrosis)가 의심될 때 골수생검에서 시행함.

⁵모세포기(blast phase)일 때 급성백혈병의 cytochemistry와 동일하게 시행함.

⁶모세포기일 때 급성백혈병의 acute panel과 동일하게 시행함.

⁷필라델피아 음성인 골수증식종양(myeloproliferative neoplasms)과 감별이 어려울 때 시행함.

Abbreviations: cCD3, cytoplasmic CD3; cCD22, cytoplasmic CD22; cCD79a, cytoplasmic CD79a.

Table 2. 골수증식종양(myeloproliferative neoplasms)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count	
Blood cell morphology	
Serum LDH level	
Serum erythropoietin	
Serum vitamin B ₁₂ level ¹ , Serum tryptase ¹	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section	
Cytochemistry	Reticulin/collagen ²
Immunophenotyping ³	CD3, CD4, CD8, CD5, CD7, CD27
Cytogenetics by standard karyotyping	
Fusion transcript (RT-PCR)	<i>BCR-ABL1</i>
FISH	<i>FIP1L1-PDGFR</i> ^{4,5} , <i>PDGFR</i> ⁴ , <i>FGFR</i> ⁴ , <i>PCM1-JAK2</i> ⁴
Gene mutation	<i>JAK2</i> V617F ^{6,7} , <i>JAK2</i> exon 12 ⁷ , <i>CALR</i> ⁸ , <i>MPL</i> W515K/L ⁶ , <i>CSF3R</i> ⁸

¹만성호산구백혈병이 의심될 때 시행함.

²섬유화가 의심될 때 골수생검에서 시행함.

³Lymphocyte-variant hypereosinophilia 배제 위해 시행.

⁴만성호산구백혈병이 의심될 때, *FIP1L1-PDGFR*, *PDGFRB* break apart, *FGFR1*, *PCM1-JAK2* 재배열 음성임을 확인하기 위해 시행함.

⁵RT-PCR로 시행할 수도 있음.

⁶진성혈소판증가증, 일차골수성유증, 미분류 골수증식종양이 의심될 때 *JAK2*, *CALR*, *MPL* 돌연변이를 시행함.

⁷진성적혈구증가증이 의심될 때, *JAK2*V617F를 우선적으로 시행하고 *JAK2*V617F 돌연변이 음성일 때 *JAK2* exon 12 돌연변이 검사를 추가적으로 시행함.

⁸만성호중구백혈병 의심될 때 *CSF3R* 돌연변이 검사를 시행함.

Abbreviation: LDH, lactate dehydrogenase.

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

2차 검사 항목(secondary)	
Immunohistochemistry (biopsy or clot section)	CD34 ¹ , CD117 ^{1,2} CD2 ² , CD25 ² , tryptase ² CD61 ³
FISH	<i>BCR-ABL1</i> ⁴ +1q ⁵ , inv(3) ^{5,6} , 5q- ^{5,6} , 7/7q ^{5,6} , +8 ^{5,6} , +9 ⁵ , 11q23 ^{5,6} , 12p- ^{5,6} , del(13q) ⁵ , i(17q) ^{5,6} , del(20q) ⁵
Gene mutation ⁷	<i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>IDH1/2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>TP53</i> , <i>TET2</i> , <i>SF3B1</i> , <i>KITD816</i> ²

¹Abnormal localization of immature precursors (ALIP) 여부를 확인하기 위해 시행함.

²비만세포(mastocytes)가 증가되었을 때 시행함.

³거대핵세포 확인을 위해 시행함.

⁴RT-PCR 법으로 *BCR-ABL1* 유전자 재배열을 확인하지 못했거나, 염색체 검사에서 t(9;22)(q34;q11.2)이 관찰되지 않았음에도 불구하고 CML을 완전히 배제할 수 없는 경우에 시행함.

⁵염색체검사서 확인하였다면 FISH 추가할 필요 없음.

⁶MPN의 Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-plus score를 정하기 위해 필요함.

⁷MPN의 클론성 증명 및 예후와 연관된 분자유전학적 마커 확인을 위해 시행함.

Table 3. 골수형성이상/골수증식종양(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count with reticulocyte count	
Blood cell morphology	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section	
Cytogenetics analysis involving standard karyotyping	
Serum erythropoietin	
Serum vitamin B ₁₂ /methylmalonic acid	
RBC folate/serum folic acid	
Serum ferritin, iron, total iron-binding capacity	
Immunohistochemistry (biopsy or clot section)	CD34 ¹ , CD117 ¹ , CD61 ²
Cytochemistry	Iron Reticulin/collagen
Fusion transcript	<i>BCR-ABL1</i>
FISH	<i>FIP1L1-PDGFR3A</i> ^{3,4} , <i>PDGFRB</i> ^{3,5} , <i>FGFR1</i> ³ , <i>PCM-JAK2</i> ³ inv(3)/t(3q) ⁶ , del(5q) ⁶
Gene mutation ⁶	<i>JAK2V617F</i> , <i>MPLW515K/L</i> , <i>CALR</i>

¹ALIP 여부를 확인하기 위해 시행함.

²거대핵세포 확인 및 거핵구형성이상(dysmegakaryopoiesis) 판별을 위해 시행함.

³Eosinophilia 동반될 때 시행함.

⁴RT-PCR로 시행할 수도 있음.

⁵만성골수단구백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)에서 tyrosine kinase inhibitors 반응유무 확인을 위해 시행함.

⁶MPN 병력이 있거나 형태학적으로 MPN 혹은 MDS/MPN with ring sideroblast and thrombocytosis 의심될 때 시행함.

2차 검사 항목(secondary)

Immunohistochemistry (biopsy or clot section)	CD14 ¹ , CD64 ¹ , CD11c ¹
FISH ²	-Y, del(3q), -7/del(7q) ¹ , +8, del(11q), del(12p), i(17q), +19, del(20q), +21
Flow cytometry for dyshematopoietic MDS clone ³	CD10, CD11b, CD13, CD15, CD16, CD33, CD45, CD64
Gene mutation	<i>PTPN11</i> ¹ , <i>NF1</i> ¹ , <i>CBL1</i> , <i>JAK3</i> , <i>KRAS</i> ^{4,5} , <i>NRAS</i> ^{4,5} , <i>SETBP1</i> ^{1,4,5} , <i>TET2</i> ⁴ , <i>DNMT3A</i> ⁴ , <i>ASXL1</i> ⁴ , <i>EZH2</i> ⁴ , <i>SRSF2</i> ⁴ , <i>U2AF1</i> ⁴ , <i>ZRSR2</i> ⁴ , <i>TP53</i> ⁴ , <i>STAG2</i> ⁴ , <i>IDH1/IDH2</i> ⁴ , <i>RUNX1</i> ⁴ , <i>ETV6</i> ⁴ , <i>PHF6</i> ⁴ , <i>BCOR</i> ⁴ , <i>NPM1</i> ⁴ , <i>CSF3R</i> ^{4,5} , <i>ETNK1</i> ^{4,5} , <i>SF3B1</i> ^{4,5,6}
Hemoglobin F ¹	
GM-CSF hypersensitivity assay ^{1,7}	

¹소아기골수단구백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML) 의심될 때 시행함.

²염색체검사서 분열중기세포를 수확하지 못했을 때 시행할 수 있으며 해당 염색체 이상이 의심되거나 복잡핵형(complex karyotype)일 때 시행함.

³본 패널은 조혈세포의 형성이상 판별을 위한 것으로 만성골수단구백혈병(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML) subtype 2일 경우 급성백혈병의 acute panel을 적용함.

⁴CMML 의심되거나 myelodysplasia가 관찰되지 않을 경우 *ASXL1*, *TET2*, *SRSF2*, *SETBP1*을 포함한 유전자돌연변이 검사를 1차 검사로 시행 가능함.

⁵*BCR-ABL1* 음성 비정형만성골수성백혈병(atypical chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL1* negative) 의심될 때 시행함.

⁶MDS/MPN with ring sideroblast and thrombocytosis 의심될 때 시행함.

⁷국내에 시행기관 없음.

Table 4. 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count with reticulocyte count	
Blood cell morphology	
Serum LDH level	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section	
Cytogenetics analysis involving standard karyotyping	
Serum erythropoietin	
Serum vitamin B ¹² /methylmalonic acid	
RBC folate/serum folic acid	
Serum ferritin, iron, total iron-binding capacity	
FISH ¹	del(5q), -7/del(7q)
Immunohistochemistry (biopsy or clot section)	CD34 ² , CD117 ² , CD61 ³
Gene mutation	<i>SF3B1</i> ⁴
Cytochemistry	Iron Reticulin/collagen

¹염색체검사서에서 분열중기세포를 수확하지 못했을 때 시행할 수 있으며 해당 염색체 이상이 의심되거나 복잡핵형(complex karyotype)일 때 시행함.

²ALIP 여부를 확인하기 위해 시행함.

³거대핵세포 확인 및 거핵구형성이상(dysmegakaryopoiesis) 판별을 위해 시행함.

⁴MDS에서 ring sideroblast가 관찰될 때 시행함.

Abbreviation: PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

2차 검사 항목(secondary)	
FISH ¹	-Y, inv(3)/t(3q)/del(3q), +8, del(11q), del(12p), i(17q), +19, del(20q) - t(8;21) ² , t(15;17) ² , inv(16) ²
Flow cytometry for dyshematopoietic MDS clone ³	CD10, CD11b, CD13, CD15, CD16, CD33, CD45, CD64
Flow cytometry for PNH clone ⁴	
Gene mutation	<i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>U2AF1</i> , <i>ZRSR2</i> , <i>TP53</i> , <i>STAG2</i> , <i>NRAS</i> , <i>CBL</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SETBP1</i> , <i>PHF6</i> , <i>BCOR</i> , <i>PRPF8</i> , <i>SF3B1</i> ⁵ , <i>JAK2 V617F</i> ⁵ , <i>MPL W515K/L</i> ⁵ , <i>RUNX1</i> ⁶ , <i>GATA2</i> ⁶ , <i>NFI</i> ⁶ , <i>ETV6</i> ⁶ , <i>ANKRD26</i> ⁶ , <i>DDX41</i> ⁶ , <i>SRP72</i> ⁶ , <i>CEBPA</i> ⁶ , <i>TERT/TERC</i> ⁶ , <i>FANC genes</i> ^{7,10} , <i>DKC1</i> , <i>ELA2/HAX1/GFI1</i> ⁷
Thyroid stimulating hormone	
Copper, ceruloplasmin ⁸	
Viral antigen/antibody assays ⁹	HBV, HCV, CMV, herpes simplex, parvovirus B19, HIV
Chromosome breakage analysis ¹⁰	

¹염색체검사서에서 분열중기세포를 수확하지 못했을 때 시행할 수 있으며 해당 염색체 이상이 의심되거나 복잡핵형(complex karyotype)일 때 시행함.

²급성골수성백혈병(AML)을 배제하기 위해 시행함.

³본 패널은 조혈세포의 형성이상 판별을 위한 것으로 MDS with excess blasts일 경우 급성백혈병의 acute panel을 적용함.

⁴적혈구, 호중구 및 단구를 대상으로 하고, fluorescent aerolysin (FLAER)과 CD55 또는 CD59를 포함하여 시행할 것을 권장함.

⁵MDS에서 혈소판증가증이 관찰될 때 시행함.

⁶Familial MDS 의심될 때 시행함(Supplementary Table 1 참조).

⁷Inherited BM failure syndrome 의심될 때 임상양상에 따라 시행함.

⁸위장관 흡수장애, 위 우회로조성술 및 아연보충요법을 받는 환자에서 시행함.

⁹형성이상(dysplasia) 원인을 배제하기 위해 시행할 수 있음.

¹⁰소아 MDS, hypoplastic MDS에서 판코니빈혈과의 감별을 위해 시행함.

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; CMV, cytomegalovirus.

syndrome), 급성백혈병(acute leukemia), 형질세포종양(plasma cell neoplasm), 림프종의 골수침범(lymphoma with bone marrow involvement), 이식후림프증식질환(post-transplant lymphoproliferative disorder), 조직구종양(histiocytic neoplasm) 순으로 정리하였다(Tables 1-9). 골수증식종양의 경우 진단 시 감별진단이 필요한 호산구증을 동반한 *PDGFRA* 등의 유전자 재조합을 포함한 종양(myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement)에 속하는 질환을 포함시켰다. 질환별 진단 시 시행

해야 할 검사 항목들은 필수검사항목을 1차 검사로, 추천검사항목은 2차 검사로, 연구검사항목은 3차 검사로 Table에 정리하였다. 급성백혈병과 림프종의 골수침범은 2차와 3차 검사는 계열에 따라 분류하여 설명하였다(Table 5, Table 7). 급성백혈병과 골수형성이상증후군 등 germline predisposition에 대해서 Supplementary Table 1을 추가하였으며, 림프종의 골수침범에 대해서는 NCCN 지침에 따른 세포의 크기 및 모양에 따른 분류를 Supplementary Table 2와 Supplementary Table 3에 추가 기술하였다. 검사 별 보험

Table 5. 급성백혈병(acute leukemia)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count	
Blood cell morphology	
PT, PTT, fibrinogen and D-dimer	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section	
Cytogenetics by standard karyotyping	
Immunophenotyping ^a	- Acute leukemia panel CD2, cCD3, CD5, CD7, CD10, CD13, CD19, CD20, cCD22, CD33, CD34, CD45, CD56, cCD79a, CD117, HLA-DR, MPO, TdT - Monocytic panel (M4 or M5): CD14, CD64, CD11b, CD11c, CD65 - Megakaryocytic panel (M7): CD41, CD61 - Erythroid panel (M6): CD71, Glycophorin A - Early T-cell precursor panel: CD4, CD8, CD1a
Cytochemistry	MPO or Sudan black B PAS Nonspecific esterase
Fusion transcript (RT-PCR ^b /or FISH)	<i>BCR-ABL1</i> (major and minor) <i>ETV6-RUNX1</i> <i>PML-RARA</i> <i>RARA</i> rearrangement <i>RUNX1-RUNX1T1</i> <i>TCF3-PBX1</i> <i>CBFB-MYH11</i> ^c
FISH	<i>KMT2A (MLL) break apart</i> <i>BCR-ABL1</i> ^d <i>ETV6-RUNX1</i> ²
Gene mutation ³	<i>FLT3-ITD</i> ^d , <i>NPM1</i> ⁵ , <i>CEBPA</i> ⁵ <i>RUNX1</i> <i>KIT</i> ⁶

^a보험에서 18종만 인정하고 있음.

^b보험에서 7종만 인정하고 있음.

^c현재 RT-PCR보험코드 없음.

¹ALL, MPAL에서 필수적으로 시행함.

²소아 ALL에서 iAMP21 확인이 필요함.

³AML에서 필수적으로 시행함.

⁴*FLT3-ITD*, allelic ratio 반정량 측정을 권장함.

⁵정상핵형 AML 진단 시 시행함.

⁶Core binding factor (CBF)- AML 진단 시 시행함.

Abbreviations: PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time.

2차 검사 항목(secondary)-급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia)

Immunohistochemistry (biopsy or clot section) ^a	CD3 ¹ , CD34 ¹ , CD79a ¹ , CD117 ¹ , TdT ¹ CD61 ² , Glycophorin A ³
Cytochemistry	Reticulin/collagen ⁴
FISH ⁵	<i>inv(3)(t(3;3), del(5q), 7/del(7q), TP53</i> <i>BCR-ABL1, PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFB</i>
Real-time quantitative PCR ^b	<i>RUNX-RUNX1T1, PML-RARA</i> ⁶ , <i>CBFB-MYH11, NPM1, WT1, BAALC</i>
RT-PCR ^c	<i>DEK-NUP214, MLLT3-KMT2A, RBM15-MKL1</i>
Gene mutation ⁷	<i>FLT3-TKD, NRAS, TP53</i> <i>ABL1</i> kinase mutation ⁸ <i>DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2, MLL-PTD, ASXL1, ETV6, EZH2, CBL, JAK2</i>

^a보험은 8종만 인정하고 있음.

^b보험인정항목: *RUNX-RUNX1T1, PML-RARA, BCR-ABL1*(major/minor), *CBFB-MYH11, NPM1, WT1, BAALC*.

^c현재 보험코드 없음.

¹골수흡인검체로 유세포 분석이 불가능할 경우 반드시 시행함.

²거대핵세포 확인을 위해 시행함.

³적백혈병(erythroleukemia)이 의심될 때 시행함.

⁴섬유화가 의심될 때 골수생검에서 시행함.

⁵염색체검사서에서 분열중기세포를 수확하지 못했을 때 진단명에 따라 시행함. 그 외 해당 염색체 이상이 의심될 때, 복잡핵형일 때 혹은 해당 이상이 의심되나 G-banded karyotype 또는 RT-PCR에서 관찰하지 못한 경우에 시행.

⁶급성전골수세포백혈병(acute promyelocytic leukemia)으로 진단되는 경우 잔존질량 확인을 위해 진단 시 필수로 시행함.

⁷유전자 숫자 등을 고려하여 NGS 패널로 검사하는 것이 효율적일 수 있음.

⁸*BCR-ABL1* 양성 AML 환자인 경우 진단 시 시행할 수 있음.

(Continued to the next page)

Table 5. Continued

2차 검사 항목(secondary)-급성림프모구백혈병(acute lymphoblastic leukemia)	
Immunohistochemistry (biopsy or clot section) ^a	CD3 ¹ , CD34 ¹ , CD79a ¹ , TdT ¹ , CD20 ¹
Cytochemistry	Reticulin/collagen ²
FISH ³	- Chromosome X, 4, 10, 17, 21 enumeration ⁴ - <i>CDKN2A</i> (p16) ⁵ , <i>ETV6</i> breakpoint ⁵ <i>IL3-IGH</i> ⁶
Gene mutation ⁶	<i>ABL1</i> kinase mutation ⁷ <i>ETV6</i> , <i>RUNX1</i> , <i>EZH2</i> , <i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>FLT3</i> , <i>IL7R</i> , <i>JAK3</i> , <i>JAR1</i> , <i>SH2B3</i> , <i>BRAF</i> , <i>GATA3</i> , <i>IKZF1</i> , <i>EP300</i> , <i>c-MYC</i> , <i>TAL-1</i> , <i>HOX11</i> , <i>HOX11L2</i> , <i>ABL1</i> , <i>EPOR</i> , <i>JAK2</i> , <i>PDGFRb</i> , <i>EBF1</i> , <i>FLT2</i> , <i>Rb</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>FBXW7</i>
T cell receptor gene rearrangement ⁸	

^a보험은 8종만 인정하고 있음.

^b현재 보험코드 없음.

¹골수흡인검체로 유세포 분석이 불가능할 경우 반드시 시행함.

²섬유화가 의심될 때 골수생검에서 시행함.

³염색체검사서 분열중기세포를 수확하지 못했을 때 진단명에 따라 시행함. 그 외 해당 염색체 이상이 의심되거나 복잡핵형일 때 시행함.

⁴소아 ALL에서 고두배수체(hyperdiploidy) 여부 확인을 위해 시행할 수 있음.

⁵정상핵형 ALL에서 다른 FISH 검사가 모두 정상일 때 추가로 시행할 수 있음.

⁶유전자 숫자 등을 고려하여 NGS 패널로 검사하는 것이 효율적일 수 있음.

⁷*BCR-ABL1* 양성 ALL 및 *BCR-ABL1* like 환자인 경우 진단 시 시행할 수 있음.

⁸T cell ALL에서 클론성 분석 및 미세잔존질환 확인을 위해 T cell receptor gene gamma (*TCRG*), beta (*TCRB*), delta (*TCRD*) 순으로 시행할 수 있음.

3차 검사 항목(tertiary)-급성림프모구백혈병(acute lymphoblastic leukemia)	
Gene mutation (germ line) ^{1,2}	<i>CEBPA</i> , <i>DDX41</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ANKRD26</i> , <i>ETV6</i> , <i>GATA2</i> , <i>SRP72</i> , <i>TERT</i> , <i>TERC</i> , <i>DKC</i> , <i>ELA2</i> , <i>HAX1</i> , <i>GFI1</i> , <i>PTPN11</i> , <i>CBL</i> , <i>KRAS</i> , <i>NF1</i> , <i>BLM</i> , <i>ATG2B/GSKIP</i> <i>TP53</i> , <i>BRCA1/2</i> Fanconi anemia and marrow failure syndrome genes Noonan syndrome genes Down syndrome

¹유전자 숫자 등을 고려하여 NGS 패널로 검사하는 것이 효율적일 수 있음.

²환자의 임상양상, 과거력 및 가족력을 고려할 때 유전성 질환이 의심될 경우, 소아 및 젊은 나이에 발생하였고 dysplastic feature를 동반할 경우, 관련 유전자들은 빈도 및 임상적 연관성에 따라 유전자를 선정하여 검사할 수 있음 (Supplementary Table 1 참조).

Table 6. 형질세포종양(plasma cell neoplasms)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count	
Blood cell morphology	
BUN/creatinine, albumin	
Electrolytes with calcium	
Serum free light chain assay	
Serum quantitative immunoglobulins	
Serum protein electrophoresis, immunofixation electrophoresis	
24h urine for total protein, urine protein electrophoresis, urine immunofixation electrophoresis	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section	
Immunohistochemistry (biopsy or clot section)	CD138, kappa/lambda
Immunophenotyping	CD19, CD38, CD45, CD56, CD138
Cytogenetics by standard karyotyping	
FISH	<i>IGH-FGFR3</i> , <i>IGH-MAF</i> , del(17p), 1q21 amplification
Serum LDH level	
β ₂ -microglobulin	

Abbreviation: BUN, blood urea nitrogen.

(Continued to the next page)

Table 6. Continued

2차 검사 항목(secondary)	
Cytochemistry	Congo red stain ¹
FISH	del(13q), <i>IGH-CCND1</i> , <i>IGH</i> break apart, CEP5, CEP9, CEP15
Flow cytometry for minimal residual disease ²	CD38, CD56, CD45, CD19, CD117, CD81, CD138, CD27, kappa/lambda
Gene mutation	<i>IGH</i> , <i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>HRAS</i> , <i>TP53</i> , <i>MYC</i> , <i>BRAF</i>

¹아밀로이드증(amyloidosis) 의심될 때 골수생검이나 골수절편에서 시행함.

²클론성 분석 및 미세잔존질환 확인을 위해 시행.

Table 7. 림프종의 골수침범(lymphoma with bone marrow involvement)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count	
Blood cell morphology	
Serum LDH level	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section ^{1,2}	
Immunohistochemistry (biopsy or clot section)	- Non Hodgkin lymphoma: CD3, CD20 - Hodgkin lymphoma: CD3, CD15, CD20, CD30
Immunophenotyping ^{3,4}	- Initial panel: CD2, CD3, cCD3, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, cCD22, CD34, CD45, CD56 - B-cells: CD23, CD38, kappa/lambda, FMC7, TdT - T-cells : CD4, CD8, TCR-αβ, TCR-γ
Cytogenetics by standard karyotyping ⁴	

⁴비호지킨림프종(골수검체)에 대해 다음과 같은 경우에 보형 적용됨.

1) 골수 이외의 부위(장기, 조직 등)에 병변이 없으나, 골수 침범이 의심되는 경우.

2) 골수 이외의 부위에 병변이 의심되나, 조직검사가 불가능한 경우 (2015.12.15. 시행).

¹골수생검은 양측 검사를 권장함.

²림프종 의심 세포의 크기 및 표현형에 따라 진단과정을 세분화하여 진행할 수 있음 (Supplementary Table 2 and 3 참조)

³림프종 의심 세포가 25% 이상일 경우 시행할 것을 권장하며 5% 이상이면 2차 검사 항목으로 시행 가능함.

⁴CLL/SLL인 경우, B-cell mitogens 또는 CpG-stimulated metaphase karyotype 추가로 시행 추천함.

2차 검사 항목(secondary)-B세포 림프종(B cell lymphoma)

Immunohistochemistry (biopsy or clot section) ¹	- High-grade B cell lymphoma (double hit lymphoma, triple hit lymphoma): Ki-67, BCL2, BCL6, MYC - Hairy cell leukemia: Annexin A1, CD103 - Follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), double hit lymphoma, triple hit lymphoma: BCL2, BCL6, MUM1, MYC, CD10 - Mantle cell lymphoma: CyclinD1 - ALK+DLBCL: ALK
Cytochemistry	Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) ²
Fusion transcript (RT-PCR)	- Large B cell lymphoma: <i>IRF4 (MUM1)</i> rearrangement ³
Gene mutation	<i>BRAFV600E</i> ² <i>MYD88 L265P</i> ³
FISH ⁴	- Chronic lymphocytic leukemia: del(11q), <i>IGH-CCND1</i> , del(17p), CEP12, del(13q) - Follicular lymphoma: <i>IGH-BCL2</i> - Mantle cell lymphoma: <i>IGH-CCND1</i> - Burkitt lymphoma: <i>IGH-MYC</i> and <i>MYC</i> break apart - Diffuse large B-cell lymphoma, High-grade B-cell lymphoma (double hit, triple hit): <i>IGH-MYC</i> or <i>MYC</i> break apart, <i>IGH-BCL2</i> break apart or <i>BCL2</i> break apart, <i>BCL6</i> break apart - MALT lymphoma: <i>API2 (BIRC3)/MALT1</i>
Real-time quantitative PCR	EBV quantitative PCR ⁵
Immunoglobulin gene / T-cell receptor gene rearrangement	
β ₂ -microglobulin	

¹현재 보형코드 없음.

²골수흡인검체로 유세포 분석이 불가능할 경우 1차 검사 항목에서 선택하여 시행하는 것을 권장하며 CD 항원 검사 항목은 골수흡인 및 골수생검에서 분석 가능함.

³Hairy cell leukemia가 의심될 때 시행함.

⁴Lymphoplasmacytic lymphoma가 의심될 때 시행함.

⁵다음에 해당하는 림프종의 골수침범이 의심되는 경우 관련 FISH 검사를 반드시 시행함.

⁶Burkitt lymphoma, post-transplant lymphoproliferative disorder, other EBV-associated lymphoproliferative disorders가 의심될 때 시행함.

Abbreviations: MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; EBV, Epstein-Barr virus.

(Continued to the next page)

Table 7. Continued

2차 검사 항목(secondary)-T세포 림프종(T cell lymphoma)	
Immunohistochemistry (biopsy or clot section) ¹	- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL): ALK, CD30 - T-cell prolymphocytic leukemia: TCL1 - Adult T-cell leukemia/lymphoma: CD25 - NK/T cell lymphoma, T-LGL: CD16, CD56, KIR - T-cell lymphoma (gamma-delta type), hepatosplenic T-cell lymphoma: TCR _{γδ} - Sézary syndrome: CD26, CD28 - Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: CD279
Cytochemistry	Acid phosphatase ²
Fusion transcript (RT-PCR)	- T-PLL: <i>MTCP1</i> gene rearrangement ³ - ALCL, ALK negative: <i>DUSP22</i> rearrangement ³
Gene mutation	- T-PLL: <i>ATM</i> mutation
FISH ³	- T-PLL: inv(14)(q11q32) ⁴ ; t(14;14)(q11;q32) ⁴ ; t(X;14)(q28;q11) ⁴ ; trisomy 8 - Anaplastic large cell lymphoma: <i>ALK-NPM</i> or <i>ALK</i> break apart - Hepatosplenic T cell lymphoma: i(7)(q10)
EBV encoded RNA <i>in situ</i> hybridization (EBER-ISH) ⁵	
Real-time quantitative PCR	EBV quantitative PCR ⁶
Immunoglobulin gene / T-cell receptor gene rearrangement	
Human T-cell leukemia virus serologic test ⁷	

³현재 보험코드 없음.

¹골수흡인검체로 유세포 분석이 불가능할 경우 1차 검사 항목에서 선택하여 시행하는 것을 권장하며 CD 항원 검사 항목은 골수흡인 및 골수생검에서 분석 가능함.

²T-cell prolymphocytic leukemia가 의심될 때 시행함.

³다음에 해당하는 림프종의 골수침범이 의심되는 경우 관련 FISH 검사를 추가로 시행할 수 있음.

⁴해당검사는 *TCRAD* (T cell receptor A/D) break apart probe로 검사 가능함.

⁵T-cell large granular lymphocytic leukemia, hepatosplenic T-cell lymphoma, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma 등이 의심될 때 시행함.

⁶Extranodal NK/T cell lymphoma, post-transplant lymphoproliferative disorder, other EBV-associated lymphoproliferative disorders가 의심될 때 시행함.

⁷Adult T-cell leukemia/lymphoma가 의심될 때 시행함.

Abbreviations: MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; EBV, Epstein-Barr virus.

Table 8. 이식 후 림프증식질환(post-transplant lymphoproliferative disorder)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count	
Blood cell morphology	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section ¹	
Immunohistochemistry	- PH, IM, FFH, polymorphic, monomorphic PTLD ² : CD3, CD20, CD56, CD138, kappa/lambda - Classic Hodgkin lymphoma PTLD: CD3, CD15, CD20, CD30
EBV encoded RNA <i>in situ</i> hybridization (EBER-ISH)	
Immunophenotyping ^{3,3}	- Initial panel: CD2, cCD3, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, cCD22, CD34, CD45, CD56 - B-cells: CD23, CD138, kappa/lambda, FMC7, TdT - T-cells: CD4, CD8
Cytogenetics by standard karyotyping	

³보험에서 백혈병에 한해 18종만 인정하고 있음.

¹골수생검은 양측 검사를 권장함.

²Monomorphic PTLD의 경우 2차 검사항목은 림프종의 골수침범에 준하여 실시함.

³림프종 의심 세포가 25% 이상일 경우 시행할 것을 권장하며 5% 이상이면 2차 검사 항목으로 시행 가능함.

Abbreviations: PH, plasmacytic hyperplasia; IM, infectious mononucleosis; FFH, florid follicular hyperplasia; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorders; EBV, Epstein-Barr virus.

Table 9. 조식구종양(histiocytic neoplasm)

1차 검사 항목(primary)	
CBC, differential count	
Blood cell morphology	
Bone marrow aspirate and biopsy ± clot section ¹	
Immunohistochemistry	- CD1a, S100, Langerin ²
Cytogenetics by standard karyotyping	

¹골수생검은 양측 검사를 권장함. 특히 Langerhans cell histiocytosis의 multisystem disease에서는 반드시 시행해야 함.

²Langerhans cell histiocytosis 진단 시 가장 검출 빈도가 높은 검사 항목임.

2차 검사 항목(secondary)	
Immunohistochemistry ¹	CD3, CD20, CD4, CD21, CD35, CD68, CD123, CD163, Factor XIIIa, Fascin, Lysozyme, TCL1
Gene mutation	<i>BRAFV600E</i> ²
Gene assay	HUMARA (X-linked androgen receptor gene assay) ^{3,4}
Immunoglobulin gene/T-cell receptor gene rearrangement	

¹Langerhans cell histiocytosis와 다른 histiocytic neoplasm과의 감별을 위한 종목임.

²Langerhans cell histiocytosis를 비롯한 다양한 종류의 histiocytic neoplasm에서 보고되어 있음.

³Langerhans cell histiocytosis에서 단클론성 패턴을 보임.

⁴국내 시행기관 없음.

관련 설명은 알파벳 소문자, 검사에 대한 상세 설명은 아라비아 숫자 순으로 첨자 표기하였으며 지침서 특성상 주석은 한글로 기술하였다.

빠르게 변화하는 분야이지만 혈액종양 초진단 검사항목 제2차 지침이 혈액종양 진단에 유용하게 활용되고, 발전하는 검사들의 국내 보급이 활발해지며, 검사 표준화에 기여하길 기대한다.

요 약

대한진단혈액학회에서는 혈액종양환자를 대상으로 표준화된 진단 절차에 대한 임상 진료 권장사항을 제공할 수 있는 지침을 개정하고자 하였다. WHO 개정 4판, National Comprehensive Cancer Network Guidelines, European LeukemiaNet recommendations을 포함한 국제 지침을 바탕으로 한 혈액종양 초진단 검사항목 지침을 개정하였다. 본 개정 지침은 국내 혈액종양 진단에 유용하게 활용되고 검사표준화에 기여하며 지속적인 협의 과정을 통해 진단 알고리즘에 통합된 새로운 분자 기술 발전을 향상시킬 수 있을 것이다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련되어 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC, 2017.
2. Lee JY, Kim HK, Huh J, Kim M, Kong SY, Cho YW, et al. Test guidelines for initial diagnosis of hematologic neoplasms. *Lab Med Online* 2016;6:1-7.
3. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:1108-35.
4. Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, Deininger MW, Fletcher CD, Gerds AT, et al. NCCN guidelines insights: Myeloproliferative neoplasms, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:1193-207.
5. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:60-87.
6. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:926-57.
7. Brown PA, Shah B, Fathi A, Wieduwilt M, Advani A, Aoun P, et al. NCCN guidelines insights: Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1091-102.
8. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Cas-

- tillo J, et al. NCCN guidelines insights: Multiple myeloma, version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:11-20.
9. Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN guidelines insights: Non-Hodgkin's lymphomas, version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1067-79.
10. Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Choi M, et al. NCCN guidelines insights: T-cell lymphomas, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:123-35.
11. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Armand P, et al. NCCN guidelines insights: Hodgkin lymphoma, version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:245-54.
12. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-47.
13. Heidel FH, Gale RP, Hochhaus A. Managing myeloproliferative neoplasms evidence based on the ELN treatment recommendations 2018. *Leukemia* 2018;32:1055-6.