

조혈림프조직의 종양성 질환 - 새로운 세계보건기구 분류법 -

양우익

연세대학교 의과대학 병리학교실

Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues -New World Health Organization Classification-

Woo-Ick Yang

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Encouraged by the success of the Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) which was published in 1994 by the International Lymphoma Study Group (ILSG), the European Association of Pathologists and the Society for Hematopathology have started a collaborative classification project in 1995 under the auspices of World Health Organization (WHO). The two collaborators employed the same consensus building process used by ILSG for the REAL to the classification of myeloid, histiocytic/dendritic, and mast cell neoplasms and listed real biologic entities defined by morphologic, immunophenotypic, cytogenetic, and clinical findings. In contrast to the REAL, Clinical Advisory Committee composed of expert hematologists and oncologists evaluated the clinical relevance of the classification scheme proposed by the pathologists before the publication of new WHO classification of hematologic malignancies. While the classification of lymphoid neoplasms contained minor changes compared with the REAL, there were major changes in the classification system of myeloid neoplasms compared with the previously used French-American-British (FAB) classification. The new WHO classification of hematologic malignancies, published last year, is a product of the first true worldwide consensus among leading pathologists and clinicians alike, and it overcomes the drawbacks of old fashioned classification schemes; therefore, we can expect progress in the understanding and treatment of hematologic malignancies.

Key Words : Classification-Hematologic Neoplasms-World Health Organization

접 수 : 2002년 5월 17일

게재승인 : 2002년 6월 3일

책임저자 : 양 우 익

우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

연세의대 병리학교실

전화: 02-361-5262

Fax: 02-362-0860

E-mail: wiyang9660@yumc.yonsei.ac.kr

악성림프종의 역사는 1832년 영국 런던의 Guy's Hospital의 Hodgkin¹이 부검 증례 7예에 대한 육안과 임상 소견을 기술하면서 시작되었다. 1865년에는 Wilkes²가 본인이 경험한 11예를 Hodgkin의 예에 추가하여 발표하면서 처음으로 호지킨병이라는 병명을 처음 사용하였고, 1898년 Sternberg,³ 1902년 Reed⁴는 오늘날 리드-스틴버그 세포로 호칭되는 호지킨림프종에서 관찰할 수 있는 특징적인 종양 세포의 형태 소견을 기술하면서 현재의 진단 기준이 확립되기 시작하였다. 1944년 Jackson과 Parker⁵는 호지킨림프종 분류법(Table 1)을 발표하였으나 대부분의 예가 육아종형에 속해 형태적 분류의 임상적 의의가 별로 없다는 것이 문제점으로 지적되었다. 1966년에는 Lukes와 Butler⁶의 분류법이 발표되었는데(Table 1), 이들은 결절경화형을 새로 정의하여 Jackson과 Parker분류법의 육아종형을 결절경

화형과 혼합세포형으로 분류하였고, 'paragranuloma' 유형은 결절림프구와 조직구형, 미만성림프구와 조직구형로 분류하고, 육종형은 미만성섬유형과 그물형으로 분류하여 호지킨림프종을 6개의 유형으로 분류하였다. 이 분류법은 현재 사용하는 분류법과 비교하여 용어의 차이 정도 밖에 없는 정확한 형태소견에 의한 분류법이라고 할 수 있다. 같은 해 Rye에서 개최된 회의에서는 Lukes와 Butler⁶의 분류법에 대한 임상 이용을 쉽게 하기 위해 분류법을 단순화하여 림프구와 조직구형의 결절형과 미만형을 림프구형저형으로, 그물형과 미만성섬유형을 림프구감소형으로 통합하였다(Table 1).⁷ 이후 Rye 분류법은 거의 30여년 동안 변화 없이 사용되었다. 1994년에 International Lymphoma Study Group (ILSG)⁸에 의해 발표된 Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL)

Table 1. Comparison of histologic classification of Hodgkin's lymphoma

Jackson and Parker (1944)	Lukes and Butler (1966)	Rye (1966)	REAL (1994)	WHO (2001)
Paragranuloma	Lymphocytic and histiocytic, nodular Lymphocytic and histiocytic, diffuse	Lymphocyte predominance	Lymphocyte predominance Lymphocyte-rich classical (provisional entity)	Lymphocyte predominance Lymphocyte-rich classical
Granuloma	Nodular sclerosis Mixed cellularity	Nodular sclerosis Mixed cellularity	Nodular sclerosis Mixed cellularity	Nodular sclerosis Mixed cellularity
Sarcoma	Diffuse fibrosis Reticular	Lymphocyte depletion	Lymphocyte depletion	Lymphocyte depletion

Table 2. Rappaport classification (1956)

Malignant lymphoma	
Diffuse	Nodular (follicular)
1. Lymphocytic type, well differentiated 2. Lymphocytic type, poorly differentiated 3. Mixed type (lymphocytic and reticulum cell) 4. Reticulum-cell type 5. Hodgkin's type	

Table 3. Gall and Mallory classification (1942)

Reticulum cell sarcoma
Stern cell lymphoma
Clasmatocytic lymphoma
Lymphoblastic lymphoma
Lymphocytic lymphoma
Follicular lymphoma
Hodgkin's lymphoma
Hodgkin's sarcoma

Table 4. WHO histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues (1976)

Lymphosarcomas
Nodular lymphosarcoma
Diffuse lymphosarcoma
Lymphocytic
Lymphoplasmacytic
Prolymphocytic
Lymphoblastic
Immunoblastic
Burkitt
Mycosis fungoides
Plasmacytoma
Reticulosarcoma
Unclassified malignant lymphomas
Hodgkin disease
With lymphocyte predominance
With nodular sclerosis
With mixed cellularity
With lymphocyte depletion
Others
Eosinophilic granuloma
Mastocytoma

도 Rye 분류법의 림프구현저형을 전형적인 호지킨림프종의 리드-스틴버그세포 대신에 B-림프구의 면역표현형을 보이는 림프구와 조직구세포가 관찰되는 결절림프구현저형호즈킨병과 고유형(provisional entity)으로, 호지킨림프종의 전형적인 면역표현형을 보이는 리드-스틴버그 세포가 다른 종류의 염증 세포는 거의 존재하지 않고 주로 림프구와 섞여서 나타나는 림프구풍부전형적호지킨림프병(lymphocyte rich classical Hodgkin disease)으로 구분한 점 외 Rye 분류법의 기본적인 틀을 유지하였다. 2001년에 발표된 세계보건기구 분류법⁹은 호지킨병의 진단

명을 호지킨림프종으로 교체하고 REAL에서 고유형으로 취급 하였던 림프구풍부전형적호지킨림프종을 정식 유형으로 나열한 점 외에 큰 변화 없이 동일한 분류법을 유지하였다(Table 1).

이처럼 호지킨림프종에 대해서는 1966년에 이미 현재 사용되는 분류법과 큰 차이가 없는 분류법이 발표되어 국제적으로 통일되게 큰 변화와 혼란없이 사용되고 있다. 그러나 비호지킨림프종 분류법은 그 사정이 다르다. 일반적으로 근대적인 비호지킨악성림프종의 분류법의 기원을 1956년에 발표된 Rappaport¹⁰ 분류법(Table 2)으로 인정하지만, 실제 이 분류법은 1942년에 발표된 Massachusetts General Hospital의 Gall과 Mallory¹¹의 분류법(Table 3)에 뿌리를 두고 있다. Rappaport 분류법은 형태 소견에 의한 간단한 분류법으로 결절형이 미만형보다 예후가 월등하다는 점에서 임상적 유용성을 인정 받은 분류법으로 60-70년대를 거치면서 그물세포(reticulum-cell)형이 조직구형으로 명칭이 바뀌고, 림프모세포형이 추가되는 등 몇 번의 수정을 거치면서,^{12,13} 1970년대까지 미국을 비롯한 여러 나라에서 널리 사용되었다.

그러나 1960년대부터 70년대 초까지 림프구의 기능과 유형이 밝혀짐에 따라 개정된 Rappaport 분류법에 사용된 조직구형이 실제로는 변형된 림프구라는 점 등 명칭과 개념의 중대한 오류가 발견되면서 이를 수정 보완한 British National Lymphoma Investigation (BNLI) 분류법,¹⁴ Dorfman 분류법¹⁵이 1974년에 발표되었다. 1976년에는 Mathe 등¹⁶에 의해 혈액종양에 대한 세계보건기구 분류법이 발표되었으며(Table 4), 또한 형태소견에만 근거한 Rappaport, BNLI, Dorfman, WHO 분류법과는 달리 1974년 미국과 독일에서는 면역학 지식을 기본으로 림프구 분화 단계에 따른 세포 형태 소견의 특징에 근거한 Lukes-Collins 분류법¹⁷(Table 5)과, Kiel 분류법¹⁸(Table 6)도 발표되

Table 5. Lukes and Collins classification (1974)

T-cell types
 Mycosis fungoides and Sezary syndrome
 Convoluted lymphocyte
 Immunoblastic sarcoma of T cells

B-cell types
 Small lymphocytic
 Plasmacytoid lymphocytic
 Follicular center cell lymphomas (follicular, follicular and diffuse, or diffuse)
 Small cleaved
 Large cleaved
 Small noncleaved
 Large noncleaved
 Immunoblastic sarcoma of B cells

Histiocytic
 Undefined cell type

Table 6. Kiel classification (1974)

Low-grade malignancy
 Malignant lymphoma-lymphocytic (CLL and others)
 Malignant lymphoma-lymphoplasmacytoid (immunocytic)
 Malignant lymphoma-centrocytic
 Malignant lymphoma-centroblastic/centrocytic-follicular, follicular and diffuse, or diffuse; with and without sclerosis

High-grade malignancy
 Malignant lymphoma-centroblastic
 Malignant lymphoma-lymphoblastic
 Burkitt type
 Convoluted cell type
 Others
 Malignant lymphoma-immunoblastic

었다.

따라서 1970년대 후반은 발표된 6개의 악성림프종 분류법 (Rappaport 분류법, Lukes-Collins 분류법, BNLI 분류법, Dorfman 분류법, WHO 분류법, Kiel 분류법) 중 실제로 Rappaport, Lukes-Collins, BNLI, Kiel 분류법이 국가와 병리의사의 선호도에 따라 사용되어 혼란을 초래했고 임상학자는 악성림프종 분류법 자체에 대한 의문을 갖게 되었다. 이를 해결하고자 하는 모임이 몇 차례 있었으나 성과가 없었고, 이러한 상황에서 1980년 초에 시도된 것이 미국의 국립암연구소 후원 아래 시작된 비호지킨림프종 병리분류사업(Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project)이다. 이는 4개 기관에서 수집한 치료 성적이 갖춰진 1,175명의 악성림프종을 18명의 병리의사가, 세계적으로 발표된 6개의 분류법으로 분류한 후 생존, 재발률과 각 분류법의 유행과의 상관관계와 재현율을 비교하여 상대적으로 우수한 분류법을 채택하려 하였으나 이를 찾지 못해 결국 세계적으로 공통으로 사용되는 데 문제가 없는 공용어 비슷한 개념의 임상 이용을 위한 실용공식(Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma for Clinical Usage)을 1982년에 발표하였다.¹⁹ 실용공식(Table 7)은 1960년과 1970년대의

Table 7. Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphomas for Clinical Usage

Low grade
 Small lymphocytic
 Consistent with CLL; plasmacytoid
 Follicular predominantly small cleaved cell
 Diffuse areas, sclerosis
 Follicular mixed small cleaved and large cell
 Diffuse areas, sclerosis

Intermediate grade
 Follicular predominantly large cell
 Diffuse areas, sclerosis
 Diffuse small cleaved cell
 Sclerosis
 Diffuse, mixed small and large cell
 Sclerosis, epithelioid cell component
 Diffuse large cell
 Cleaved cell, noncleaved cell, sclerosis

High grade
 Large cell, immunoblastic
 Plasmacytoid, clear cell, polymorphous, epithelioid cell component
 Malignant lymphoma, lymphoblastic
 Convoluted cell, nonconvoluted cell
 Malignant lymphoma, small noncleaved cell
 Burkitt's, follicular areas

Miscellaneous categories
 Composite, mycosis fungoides, histiocytic, extramedullary plasmacytoma, unclassifiable, and others

치료 성적을 기준으로 한 형태소견에 의한 분류법으로서 비록 세계적인 공용어 개념의 분류법이라는 의도로 제정 발표되었지만, 실제로 참여한 병리의사의 합의가 아닌 질충에 의해 만들어진 것이고 Rappaport 분류법에 Lukes Collins 분류법의 진단명을 원래의 개념과 달리 대입한 분류법이다.

비록 실용공식은 새로운 독립적인 분류법이 아니라고 강조되었지만 발표된 후 실제로 미국 등 대부분의 나라에서 실용공식을 새로운 악성림프종의 분류법으로 사용하였고, 실용공식에 반발한 독일 등 유럽에서는 Kiel 분류법을 계속 사용하였다. 따라서 결과적으로 미국의 국립암연구소 후원 아래 시작된 사업은 Rappaport, Lukes-Collins, BNLI, Dorfman, WHO 분류법을 실용공식으로 통합하였다는 의미는 지닌다. 그러나 독일 등 일부 국가에서는 Kiel 분류법이 계속 사용되어 세계적으로 악성림프종의 분류법을 통일하겠다는 원래의 목적을 달성하지 못했고, 실제로 림프구의 기능적 측면을 강조한 Luke Collins¹⁷나 Kiel¹⁸ 분류법과 비교하여 오히려 악성림프종의 분류에 대한 개념을 과거로 후퇴시킨 것으로 판단된다.

실용공식이 발표된 후 1980년대와 1990년 초에 걸쳐 단일클론항체 제조, 분자생물기법 개발 등의 비약적인 발전이 있었고, 이러한 기법이 악성림프종의 연구뿐 아니라 진단에도 적용되어 외투세포림프종(mantle cell lymphoma), mucosa associated lymphoid tissue (MALT)형저악성도 B-세포림프종(low-grade B-cell lymphoma of MALT type) 등 악성림프종의

Table 8. Updated Kiel classification of non-Hodgkin's lymphoma (1992)

B	T
Low-grade malignant lymphomas	
Lymphocytic	Lymphocytic
Chronic lymphocytic leukemia	Chronic lymphocytic leukemia
Prolymphocytic leukemia	Prolymphocytic leukemia
Hairy cell leukemia	Small cell, cerebriform Mycosis fungoides/Sezary syndrome
Lymphoplasmacytic/cytoid (immunocytoma)	Lymphoepithelioid (Lennert lymphoma)
Plasmacytic	Angioimmunoblastic (AILD)
Centroblastic-centrocytic (Follicular ± diffuse; diffuse)	T-zone lymphoma
Centrocytic (mantle cell)	Pleomorphic, small cell (HTLV-1 ±)
Monocytoid, including marginal zone cell	
High-grade malignant lymphoma	
Centroblastic	Pleomorphic, medium-sized and large cell (HTLV-1 ±)
Immunoblastic	Immunoblastic (HTLV-1 ±)
Burkitt's lymphoma	
Large cell anaplastic (Ki-1+)	Large cell anaplastic (Ki-1+)
Lymphoblastic	Lymphoblastic
Rare types	Rare types

새로운 유형이 발표되고 정립되었다. 이에 따라 독일에서는 1974년에 발표된 Kiel 분류법¹⁸을 개선한 분류법이 1998년과 1992년에 발표되었는데,^{20,21} 이는 악성림프종을 기원에 따라 T, B림프구 기원으로 분류하고 림프구의 분화에 따른 각 유형에 해당하는 악성림프종을 Giemsa 염색에 의한 세포 형태에 중점을 두어 근거하여 분류한 것이다(Table 8).

Kiel 분류법은 미국 의학의 영향을 주로 받는 우리나라에서는 거의 사용되지 않았지만 현재 사용되는 분류법의 기초가 된 상당히 우수한 분류법이다. 물론 미국의 병리의사들은 림프절외의 림프종 유형이 분류에 포함되지 않았다는 점, 중심세포형이 여포기원의 세포가 아니라는 점 등에서 이 분류법의 몇 가지 단점과 오류를 지적한다. 그러나 Kiel 분류법은 악성림프종을 T-림프구, B-림프구 기원 조차도 분류하지 않고, 세분되어 독립적으로 취급해야 할 유형을 단순히 60, 70년대의 치료성적에 따라 동일한 형태 유형으로 통합한 실용공식¹⁹에 비해 악성림프종을 이해하는 데 우수한 분류법으로 판단되고 실제로 1994년에 ILSG에 의해 발표된 REAL⁸의 기초가 된 분류법이라고 할 수 있다.

Kiel 분류법은 이와 같은 악성림프종에 대한 새로운 지식을 수용하여 80년대 후반과 90년대 초에 개정되어 큰 불편 없이 사용되었지만,^{20,21} 실용공식을 사용하는 병리의사 사이에서는 새로운 분류법의 제정이 절실했다. 1994년 유럽, 미국, 홍콩의 혈액병리의사로 구성된 ILSG은 REAL⁸이라는 새로운 악성림프종의 분류법을 발표하였는데, 이 분류법은 19명의 혈액병리의사가 토론과 합의 과정을 통해 형태소견, 면역표현형, 분자유전학적 양상과 임상소견을 종합하여 악성림프종의 독립된 유형이라고 인정되는 유형을 병리진단의 재현성을 중시하며 나열한 분류법이다(Table 9).

전술한 바와 같이 이 분류법은 1992년에 발표된 새로운 Kiel

분류법²¹과 매우 유사한 분류법이나, Kiel 분류법과는 달리 호지킨림프종과 림프절외 장기에 원발성으로 발생하는 림프종을 분류에 포함하였고 악성림프종의 각 유형내에서도 다양한 임상 경과를 보일 수 있다는 점에서 Kiel 분류법 처럼 저등급과 고등급의 분류를 하지 않았다. 이외에도 Kiel 분류법의 중심세포형이 외투세포림프종으로 병명이 변경되는 등 몇 가지 용어의 차이와, Kiel 분류법에서 세분한 B-림프구 기원의 중심세포형과 면역모세포형, 말초T-세포림프종은 형태 분류의 재현성이 떨어지고 큰 임상적 의의가 없다는 점에서 미만성B-큰세포림프종과 말초T-세포림프종, 비특정형(peripheral T-cell lymphomas, unspecified)으로 통합한 점에 차이가 있다. REAL은 발표 후 세계적으로 통일된 분류법으로 사용되기 시작하였고 분류법의 높은 재현성과 임상적 의의도 검증받았다.^{22,23}

이처럼 악성림프종은 10년 주기로 큰 변화를 보였고, 면역표현형, 분자생물학적 기법에 의한 새로운 지식이 분류법에 적용되어 1994년에 발표된 REAL에 의해 세계적으로 의견 통일을 이루었다. 그러나 비림프구기원의 혈액종양은 1976년에 발표된 후 몇 번의 수정을 거친 French-American-British (FAB)의 백혈병분류법²⁴⁻²⁶과, 1982년에 제정된 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome) 분류법²⁷이 세계적으로 통용되고 있었다. 하지만 악성림프종과 마찬가지로 유세포 분석, 염색체 분석, 분자생물학 기법이 발달함에 따라 순수한 형태 분류의 임상적 의의는 상대적으로 감소하고 면역표현형, 염색체 이상과 이에 따른 유전자 이상이 환자의 치료 성과 밀접하게 연관된다는 것이 밝혀졌으며, FAB분류법으로 분류할 수 없는 유형들이 발표되면서 분류법의 개정이 시급해졌다.

새로운 혈액종양의 세계보건기구 분류법은 1994년 ILSG에 의해 발표된 REAL⁸ 제정 시 사용된 합의구축과정을 림프구 기원의 종양뿐 아니라 골수세포, 조직구/그물세포, 비만세포 기원

Table 9. List of lymphoid neoplasms recognized by the International Lymphoma Study Group: Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (1994)

B-cell neoplasms
Precursor B-cell neoplasm: Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Peripheral B-cell neoplasms
B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
Mantle cell lymphoma
Follicle center lymphoma, follicular
Provisional cytologic grades: I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell)
Provisional subtype: diffuse, predominantly small cell type
Marginal zone B-cell lymphoma
Extranodal (MALT type +/- monocytoid B cells)
Provisional subtype: Nodal (+/- monocytoid B cells)
Provisional entity: Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocytes)
Hairy cell leukemia
Plasmacytoma/plasma cell myeloma
Diffuse large B-cell lymphoma
Subtype: primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
Burkitt lymphoma
Provisional entity: High-grade B-cell lymphoma. Burkitt-like
T-cell and putative NK-cell neoplasms
Precursor T-cell neoplasm: Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia
Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms
T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia
Large granular lymphocyte leukemia (LGL)
T-cell type
NK-cell type
Mycosis fungoides/Sézary syndrome
Peripheral T-cell lymphomas, unspecified
Provisional cytologic categories: medium-sized cell, mixed medium and large cell, large cell, lymphoepithelioid cell
Provisional subtype: Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Provisional subtype: Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Angiocentric lymphoma
Intestinal T-cell lymphoma (+/- enteropathy associated)
Adult T-cell lymphoma/leukemia
Anaplastic large cell lymphoma, CD30+, T- and null-cell types
Provisional entity: Anaplastic large-cell lymphoma, Hodgkin's-like
Hodgkin's Disease
Lymphocyte predominance
Nodular sclerosis
Mixed cellularity
Lymphocyte depletion
Provisional entity: Lymphocyte-rich classic Hodgkin's disease

의 종양에도 적용하여 제정된 분류법이다. 따라서 1995년부터 유럽(European Association of Pathologists)과 미국(Society for Hematopathology)에서 선발된 50여명의 혈액병리의사는 10개의 실무위원회를 구성하여 REAL을 만든 과정과 마찬가지로 질환의 목록과 각 질환의 특징적인 형태소견, 면역표지자소

견, 유전자소견, 임상소견을 정의하고 전체적인 토의 과정을 통하여 실무위원회에서 나열한 질환이 독립된 유형으로 인정되는 경우 독립된 유형으로 분류법에 포함시켰다. 본 분류법 제정에 참여한 핵심 인원이 REAL을 만들었던 ILSG에 속한 병리의사이고, 또한 1994년에 발표되어 최근 사용되고 있는 REAL⁸에 큰 오류가 발견되지 않으므로 악성림프종에 대한 분류법은 REAL과 비교하여 큰 변화가 없다. 그러나 골수세포기원의 중앙분류법은 전세계적으로 통용되던 형태소견에만 근거한 급성백혈병²⁴⁻²⁶과 골수이형성증후군의 FAB분류법²⁷에 비해 많은 변화가 있다.

새로운 세계보건기구 분류법은, 1997년에 일차로 분류법의 시안이 발표된 후에 1997년 11월 미국에서 개최된 Clinical Advisory Committee 회의²⁸의 합의를 기본으로 2001년 책(Blue Book)을 출판하면서 발표되었다(Table 9)⁹ 새로운 세계보건기구 분류법과 REAL의 가장 큰 차이는, 세계보건기구 분류법에서는 림프구기원의 중앙 뿐 아니라 골수세포, 조직구/망상세포, 비만세포 기원의 중앙도 분류하였고 Clinical Advisory Committee를 구성하여 분류법 제정과정 중에 분류법의 임상적 의의를 검증했다는 점을 들 수 있다.

림프구 기원 중앙 분류의 새로운 세계보건기구 분류법과 REAL의 중요한 차이점을 요약 정리하면 다음과 같다.

1. 진단 용어가 변화된 중앙

REAL	WHO classification
Hodgkin's disease	Hodgkin lymphoma
Follicular center lymphoma	Follicular lymphoma
Lymphoplasmacytoid lymphoma	Lymphoplasmacytic lymphoma
T-cell chronic lymphocytic	T-cell prolymphocytic leukemia
NK cell type large granular	Aggressive NK cell leukemia
Lymphocyte leukemia	
Angiocentric lymphoma	Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
Intestinal T-cell lymphoma	Enteropathy-type T-cell lymphoma

2. REAL의 가유형이 독립된 유형으로 인정된 중앙

REAL	WHO classification
Marginal zone B-cell lymphoma, nodal (+/- monocytoid B cells)	Nodal marginal zone B-cell lymphoma
Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocyte)	Splenic marginal zone B-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitic T-cell Lymphoma	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma	Hepatosplenic T-cell lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin Disease	Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

3. 분류가 변화되거나 삭제된 중앙

REAL	WHO classification
High-grade B-cell lymphoma,	Burkitt lymphoma with plasmacy

Table 10. New World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues (2001)

B-CELL NEOPLASMS	MYELOID NEOPLASMS CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES
Precursor B-cell neoplasm	Chronic myelogenous leukemia
Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma	Chronic neutrophilic leukemia
Mature B-cell neoplasms	Chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome
Chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma	Chronic idiopathic myelofibrosis
B-cell prolymphocytic leukemia	Polycythemia vera
Lymphoplasmacytic lymphoma	Essential thrombocythemia
Splenic marginal zone lymphoma	Chronic myeloproliferative disease, unclassifiable
Hairy cell leukemia	MYELODYSPLASTIC/MYELOPROLIFERATIVE DISEASES
Plasma cell myeloma	Chronic myelomonocytic leukemia
Solitary plasmacytoma of bone	Atypical chronic myelogenous leukemia
Extracranial plasmacytoma	Juvenile myelomonocytic leukemia
Primary amyloidosis	Myelodysplastic/myeloproliferative diseases, unclassifiable
Heavy chain diseases	MYELODYSPLASTIC SYNDROMES
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type (MALT lymphoma)	Primary
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	Refractory anemia
Follicular lymphoma	Refractory anemia with ringed sideroblasts
Mantle cell lymphoma	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia
Diffuse large B-cell lymphoma	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts
Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	Refractory anemia with excess blast (type 1 and 2)
Intravascular large B-cell lymphoma	Myelodysplastic syndrome, unclassifiable
Primary effusion lymphoma	Isolated del(5q) chromosome abnormality
Burkitt lymphoma/ leukemia	Therapy related
B-cell proliferations of uncertain malignant potential	ACUTE MYELOID LEUKEMIA
Lymphomatoid papulosis	Acute myeloid leukemias with recurrent cytogenetic abnormalities
Post-transplant lymphoproliferative disorder, polymorphic	AML with t(8; 21)(q22: q22), (AML1/ETO)
T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS	AML with inv (16)(q13q22) or t(16; 16)(p13: q22), (CBF β /MYH11)
Precursor T-cell neoplasm	Acute promyelocytic leukemia (AML with t(15; 17)(q22: q11-12), (PML/RAR α) and variants)
Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma	AML with 11q23 (MLL) abnormalities
Mature (peripheral) T-cell neoplasms	Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia
T-cell prolymphocytic leukemia	Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome, therapy related
T-cell large granular lymphocyte leukemia	Alkylating agent related
Aggressive NK-cell leukemia	Topoisomerase II inhibitor-related
Adult T-cell leukemia/lymphoma	Acute myeloid leukemia not otherwise categorized
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	AML, minimally differentiated
Enteropathy-type T-cell lymphoma	AML without maturation
Hepatosplenic T-cell lymphoma	AML with maturation
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	Acute myelomonocytic leukemia
Blastic NK-cell lymphoma	Acute monoblastic and monocytic leukemia
Mycosis fungoides	Acute erythroid leukemia
Sezary syndrome	Acute megakaryoblastic leukemia
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	Acute basophilic leukemia
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	Acute panmyelosis with myelofibrosis
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	Myeloid sarcoma
Anaplastic large cell lymphoma	Acute leukemias of ambiguous lineage
HODGKIN LYMPHOMA	HISTIOCYTIC AND DENDRITIC CELL NEOPLASMS
Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma	Histiocytic sarcoma
Classical Hodgkin's lymphoma	Langerhans cell histiocytosis
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma	Langerhans cell sarcoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma	Interdigitating dendritic cell sarcoma/tumor
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma	Follicular dendritic cell sarcoma/tumor
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma	Dendritic cell sarcoma, not otherwise specified (NOS)
IMMUNODEFICIENCY ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS	MAST CELL DISEASES
Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders	Mastocytosis
Human immunodeficiency virus-related lymphomas	Cutaneous mastocytosis
Post-transplant lymphoproliferative disorders	Systemic mastocytosis
Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders	Mast cell sarcoma
	Extracutaneous mastocytoma

Burkitt-like (provisional entity)	toid differentiation
Anaplastic large cell lymphoma, Hodgkin' s-like	Atypical Burkitt/Burkitt-like Anaplastic large cell lymphoma Nodular sclerosis Hodgkin lymphoma

REAL에서는 버킷림프종과 미만성B-큰세포림프종의 중간 형태의 형태소견을 보이는 경우를 버킷유사고등급B-세포림프종이라는 진단명을 사용하여 고유형으로 취급하였고, 대부분의 병리의사는 이 유형이 *c-myc*의 재배열은 없고 *bcl-2*의 재배열이 있다는 점 등으로 미만성B-큰세포림프종의 변형이라는 견해를 지니고 있었다. 그러나 이들의 임상 양상이, 특히 소아의 경우, 전형적인 버킷림프종과 유사하다는 임상사의 치료 경험을 중시하여 버킷림프종의 한 유형으로 분류하였다. 하지만 이 유형은 병리의사 진단 재현성이 50% 정도에 미치는 등 진단 일치율이 매우 낮아 확진은 *c-myc*유전자의 재배열을 증명하는 것이나, 이 검사가 가능하지 않은 경우에는 버킷림프종과 형태소견이 유사하나 세포가 조금 크고 이형성이 심하며 Ki-67 양성 종양세포가 99% 이상 되는 경우를 진단 요건으로 정하였다.

REAL에서는 피막의 비후 등 저배율 양상은 호지킨림프종의 결절경화형의 특징을 지니면서 중앙 세포의 판상 배열을 보이는 경우를 호지킨유사역형성큰세포림프종이라는 진단명을 사용하여 고유형으로 분류하였다. 그러나 CD15, ALK 등의 면역염색과 T-세포수용체유전자나 NPM/ALK 유전자 재배열 검사에 의해 형태소견 만으로 호지킨림프종과 역형성큰세포림프종의 감별 진단이 힘든 예의 대부분이 감별 진단이 가능하므로 REAL의 호지킨유사역형성큰세포림프종이라는 고유형은 삭제하였다

4. 분류가 세분된 중앙

REAL	WHO classification
B-CLL/prolymphocytic leukemia/SLL,	CLL/SLL B-cell PLL
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30+, T- and null-cell type	Anaplastic large cell lymphoma, primary systemic type Anaplastic large cell lymphoma, primary cutaneous type
Diffuse large B-cell lymphoma	Diffuse large B-cell lymphoma including morphologic variants Intravascular large B-cell lymphoma Primary effusion lymphoma
Plasmacytoma/plasma cell myeloma	Plasma cell myeloma Monoclonal gammopathy of undetermined significance Solitary plasmacytoma of bone Extraosseous plasmacytoma Primary amyloidosis Heavy chain diseases

5. 분류가 추가된 질환

Immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders

형태소견과 세포화학염색소견에 근거한 FAB분류법과 형태소견과 세포화학염색소견 외에 면역표현형, 염색체와 유전자 이상, 치료 과거력 등을 모두 포함하여 골수세포기원의 종양을 분류한 새로운 세계보건기구 분류의 차이점을 요약 정리하면 다음과 같다.

1. 전체적인 골수기원 종양분류의 차이

FAB classification	WHO classification
Myelodysplastic syndrome	Myelodysplastic syndrome Myelodysplastic/myeloproliferative diseases
Chronic myeloproliferative diseases	Chronic myeloproliferative diseases
Acute myeloid leukemia	Acute myeloid leukemia

새로운 세계보건기구 분류법에서는 기존의 분류법과 달리 골수이형성증후군과 만성골수증식질환의 양면성을 지닌 유형으로 골수이형/골수증식유형을 새로 정의하였는데, 이 유형에는 만성단핵구골수백혈병, 비전형만성골수백혈병과 청소년만성골수백혈병이 포함된다.

2. 급성골수성백혈병의 분류

FAB classification	WHO classification
AML, M3	AML with recurrent cytogenetic abnormalities AML with multilineage dysplasia AML, therapy related AML, NOC
AML, M0	AML, minimally differentiated
AML, M1	AML without maturation
AML, M2	AML with maturation
AML, M4	Acute myelomonocytic leukemia
AML, M5	Acute monoblastic and monocytic leukemia
AML, M6	Acute erythroid leukemia
AML, M7	Acute megakaryocytic leukemia Acute basophilic leukemia Acute panmyelosis with myelofibrosis Myeloid sarcoma Acute leukemia of ambiguous lineage

새로운 세계보건기구 분류법에서는 기존의 FAB 분류 중 t(15: 17)이 동반되는 'M3' 유형을 제외한 형태적 유형을 비특이형급성골수백혈병으로 분류하여 전체적인 틀을 유지하면서 비교적 좋은 예후를 보이는 특징적인 유전자 이상을 동반하는 유형과 불량한 예후를 보이는 골수이형성증후군의 형태소견이 동반된 유형, 치료와 관련된 유형을 새로 추가하였고 정의하였고, 종괴로 나타나는 골수육종과 골수세포 림프구인지 중앙세포의 기원을 정하기 힘든 경우를 위하여 'acute leukemia of ambiguous lineage'를 분류에 추가하였다.

3. 골수이형성증후군의 분류

FAB classification	WHO classification
Chronic myelomonocytic leukemia	Myelodysplastic/myeloproliferative diseases Myelodysplastic syndrome Primary
Refractory anemia	Refractory anemia
Refractory anemia with ringed sideroblasts	Refractory anemia with ringed sideroblasts Refractory cytopenia with multilineage dysplasia Refractory cytopenia with multilineage dysplasia And ringed sideroblasts
Refractory anemia with excess blasts	Refractory anemia with excess blasts-1,2 Myelodysplastic syndrome associated with Isolated del (5q) chromosome abnormality Myelodysplastic syndrome, unclassifiable Therapy related Alkylating agent related Topoisomerase II inhibitor related
Refractory anemia with excess blasts in transformation	Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia

FAB의 골수이형성증후군 유형 중 만성골수단핵구백혈병은 골수이형성증후군과 만성골수증식질환의 양면성을 지니므로 골수이형/골수증식병이라는 질환군으로 분류하였고, 골수모세포가 20% 이상 나타나는 변형중인 모세포증가를 동반한 불응성빈혈은 임상 양상이 골수이형성증후군보다는 급성백혈병에 해당하는 경우가 많으므로 'acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia'로 분류하였다. 골수이형성증후군의 세분류도 급성백혈병의 분류와 마찬가지로 치료와 연관되어 생긴 유형과 원발성으로 발생한 유형을 분류하였고, 원발성 유형 중 'refractory cytopenia with multilineage dysplasia'와 'refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts'를 추가하였으며 모세포 증가를 동반한 불응성 빈혈을 골수의 골수모세포의 비율이 5-9%인 제1형과 10-19%인 제2형으로 세분하였다.

결론적으로 새로운 세계보건기구 분류법은 REAL과 달리 골수세포, 조직구/그물세포, 비만세포 기원의 증양을 포함하는 모든 혈액종양에 대한 분류법이며, 세계적인 의견 통일을 이끌 수 있는 미국과 유럽의 영향력이 있는 대부분의 혈액병리학자가 참여하여 합의구축과정을 통하여 제정된 분류법이다. 또한 REAL과 달리 분류법 제정 과정에 Clinical Advisory Committee를 구성하여 병리학자가 제정한 분류에 대해 임상학자의 동의를 얻어 분류법을 만들었다는 점에서 세계적으로 병리학자와 임상학자 모두가 처음으로 의견 통일을 본 혈액종양에 대한 분류법으로, 앞으로 큰 변화 없이 세계적으로 사용될 것으로 생각된다.

그러나 아직도 혈액종양의 새로운 유형들이 계속 발표되고 있고 기존의 유형 내에서도 새로이 개발되는 DNA chip 등의 분자생물학적 기법 등을 통하여 분리하여 취급해야 할 유형들이 발견될 것으로 예상되므로,²⁹ 향후 혈액종양의 분류법은 이러한 유형들을 기존에 분류된 유형의 변형 혹은 독립된 유형으로 추가 분류하는 등 지속적인 수정이 필요할 것으로 예상되고 아직도 통일되지 못하고 있는 여포림프종 등 분화도 결정이 필요한 몇몇 유형에 대한 의견 통일도 이루어져야 할 것으로 판단된다.

참고문헌

- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med-Chir Trans* 1832; 17: 68-114.
- Wilkes Sir S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen. (or, Hodgkin's disease), with remarks. *Guy's Hosp Rep* 1865; 11: 56-67.
- Sternberg C. über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Ztschr Heilk* 1898; 19: 21-90.
- Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1902; 10: 133-96.
- Jackson H Jr, Parker F Jr. Hodgkin's disease I. General considerations. *N Engl J Med* 1944; 230: 1-8.
- Lukes RJ, Butler JJ, Hicks ED. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 1966; 19: 317-44.
- Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Rubin T. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 1966; 26: 1311.
- 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: 1361-92.
- Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
- Rappaport H, Winter W, Hicks E. Follicular lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1945; 9: 792-821.
- Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma. a clinicopathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942; 18: 381-95.
- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Series I, Section III, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC: 1966.
- Nathwani B, Kim H, Rappaport H. Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 1976; 38: 964-83.
- Bennett MH, Farrar-Brown G, Henry K, Jelliffe AM. Classification

- of non-Hodgkin's lymphoma (letter). *Lancet* 1974; ii: 405.
15. Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphoma (letter). *Lancet* 1974; 2: 961-62.
 16. Mathe G, Rappaport H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. 14, World Health Organization, Geneva: 1976.
 17. Lukes R, Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34: 1488-503.
 18. Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert, *et al.* Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; ii: 406-8.
 19. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas; summary and description of a Working Formulation for Clinical Usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-35.
 20. Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, *et al.* Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; i: 292-3.
 21. Lennert K and Feller AC. Histopathology of the non-Hodgkin's lymphomas. (Based on the updated Kiel classification; translated by M. Soehring) Berlin: Springer-Verlag, 1992; 16.
 22. The non-Hodgkin's lymphoma classification project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
 23. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-95.
 24. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
 25. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megacariocytic lineage (M7). A report of the French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 460-2.
 26. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-5.
 27. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
 28. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, *et al.* The World Health Organization classification of neoplastic disease of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000; 36: 69-87.
 29. Kim CW. Pathology of lymphoma. Current diagnosis and management of Cancer. 2002; 2: 213-17.