

疾患・病期別パネル検査推奨度

AML: acute myeloid leukemia

初発時：SR

- 診断：R

AMLの診断は、血球数、末梢血所見に加え、フローサイトメトリーによる表面マーカー解析、骨髓塗抹標本、骨髓生検の組織病理学的診断、キメラ遺伝子解析、染色体検査等により総合的に行われる。遺伝子パネル検査（以後、パネル検査と表記）により、国際的な病型分類（WHO、ELN）に必要な遺伝子変異（*CEBPA*, *RUNX1*, *NPM1* など）や、AMLに特徴的なキメラ遺伝子（*RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA*, *KMT2A-MLLT3*, *DEK-NUP214*, *RBM15-MKL1* など）の網羅的な検出が可能となる。さらに、小児・成人ともに、骨髓系腫瘍発症の背景として、現行の検査では必ずしも検出できない生殖細胞系列の病的変異が、一定の割合で存在することから¹、AML発症と関連する生殖細胞系列の病的変異の有無を鑑別するためにも、パネル検査が推奨される。

- 治療法選択：SR

PML-RARA 陽性の APL (APL with *PML-RARA*) に対しては、全トランス型レチノイン酸 (ATRA)、亜ヒ酸 (ATO^o) を使用した寛解導入療法が、NCCN ガイドラインをはじめとした学会指針、専門家によるガイドライン等で推奨されている。また、NCCN ガイドライン (AML v2.2021) では、*FLT3* 変異陽性 AML に対する寛解導入療法、寛解後維持療法における、*FLT3* 阻害剤 (Midostaurin^N, ギルテリチニブ^o) の使用が推奨されている。また、*IDH* 変異陽性 AML に対して、60 歳以上の成人 AML で、強力寛解導入療法の適応でない場合に、Ivosidenib^N (*IDH1* 阻害剤) もしくは、Enasidenib^N (*IDH2* 阻害剤) の使用が選択肢の一つとして推奨されている。*PML-RARA*、*FLT3*、*IDH1*、*IDH2* 遺伝子の変異、さらにはその感受性に関わる遺伝子の変異を同時に検出できることから、分子標的薬の適応決定にパネル検査が強く推奨される。

- 予後予測：SR

NCCN ガイドライン (AML v2.2021) では、遺伝子異常のプロファイルに基づいたリスク分類 (favorable-, intermediate- and high-risk) が確立しており、化学療法の強度や造血幹細胞移植の適応を決定するうえで、パネル検査が強く推奨される。また、NCCN ガイドライン (AML v2.2021) では、遺伝子異常のプロファイルを含めたリスク群ごとに、異なる寛解導入療法レジメンが推奨されており、強度の異なる寛解導入療法の選択をするうえでも、パネル検査が強く推奨される。

再発時：SR

- 診断：NR

AML 再発・難治時における、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立してお

らず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：SR

NCCN ガイドライン(AML v2.2021) では、一部の再発難治 APL with *PML-RARA* に対して、ATO の使用が推奨されている。また、*FLT3* 変異陽性の成人再発・難治 AML に対して、FLT3 阻害剤 (ギルテリチニブ、キザルチニブ) の使用が推奨されている。また、*IDH* 変異陽性の成人再発・難治 AML に対して、Ivosidenib^N (*IDH1* 阻害剤) もしくは、Enasidenib^N (*IDH2* 阻害剤) の使用が推奨されている。従って、*FLT3*, *IDH1*, *IDH2* 遺伝子の変異、さらにはその感受性に関わる遺伝子の変異を同時に検出できることから、分子標的薬の適応決定にパネル検査が有用であり、強く推奨される。

- 予後予測：NR

再発・難治 AML における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

MDS: myelodysplastic syndrome

初発時：SR

- 診断：SR

本邦における MDS の診断は、血球数、末梢血所見に加え、フローサイトメトリーによる表面マーカー解析、骨髓塗抹標本、骨髓生検の組織病理学的診断、染色体検査等により行われているが、WHO 分類に基づいた MDS の亜型診断を行うためには遺伝子異常のプロファイリングが必要である。例えば、MDS-RS の診断には *SF3B1* 変異の有無が影響する。また、AML、MDS/MPN、造血器腫瘍類縁疾患 (再生不良性貧血、遺伝性造血不全症候群など) との鑑別が困難な場合に、鑑別すべき疾患に特徴的な遺伝子異常の存在を否定し、診断を確定するために、パネル検査による網羅的な遺伝子解析が必要である。さらに、骨髓系腫瘍発症の背景として、生殖細胞系列の病的変異が、一定の割合で存在することから¹、MDS 発症と関連する生殖細胞系列の病的変異の有無を判定するためにも、パネル検査が強く推奨される。

- 治療法選択：NR

5 番染色体長腕部欠失を伴う一部の低・中間リスク MDS に対してレナリドミドの使用が国内承認・FDA 承認されているが、パネル検査による 5 番染色体長腕部欠失の検出方法は確立していない。2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：R

一部の遺伝子異常 (例: *TP53*, *SF3B1* など) と予後との関連は確立されている。

ELN や NCCN 等の国際的なガイドラインにも記載されており、造血幹細胞移植の適応を決めるうえで、パネル検査が推奨される。

再発・難治時：NR

- 診断：NR

MDS 再発・難治時における、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。AML に特徴的な融合遺伝子が存在しないことを確認することはできるものの、再発・難治時にそのような変異が新たに出現する頻度は少なく、パネル検査は推奨されない。なお、臨床的に AML への移行を疑う場合には、付加的な遺伝子異常を獲得している可能性があり、AML の初発時の推奨度に準じてあらためてパネル検査を施行する必要がある。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

再発・難治 MDS における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

MPN: myeloproliferative neoplasms

初発時：SR

- 診断：SR

MPN の診断は、血球数、末梢血所見に加え、フローサイトメトリーによる表面マーカー解析、骨髓塗抹標本、骨髓生検の組織病理学的診断、染色体検査等により総合的に行われる。現行の保険診療下での検査では、MPN の診断に有用な遺伝子異常を網羅できていないが、WHO 分類に則した診断を行うためには遺伝子異常のプロファイリングが必要である。特に、*JAK2*, *CALR*, *MPL* 変異、*BCR-ABL1* 融合遺伝子の有無は MPN の診断に不可欠である。また、AML との鑑別が困難な場合に、パネル検査により、AML に特徴的な融合遺伝子の存在を否定することが可能となる。さらに、骨髓系腫瘍発症の背景として、生殖細胞系列の病的変異が、一定の割合で存在することから¹、MPN 発症と関連する生殖細胞系列の病的変異の有無を判定するためにも、パネル検査が強く推奨される。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：R

一部の遺伝子異常 (*TP53*, *JAK2*, *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2* など) の予後における意義が、NCCN ガイドライン (MPN v1.2020) において明記されており、造血幹細胞移植の適応を決めるうえで、パネル検査が推奨される。

再発・難治時：NR

- 診断：NR

MPN 再発・難治時における、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。なお、臨床的に AML への移行を疑う場合には、付加的な遺伝子異常を獲得している可能性があるため、AML 初発時に準じて検査適応を考慮する必要がある。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

再発・難治 MPN における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

MDS/MPN: myelodysplastic syndrome/ myeloproliferative neoplasms

初発時：SR

- 診断：SR

WHO 分類に即した MDS/MPN (CMML, aCML, JMML, MDS/MPN-RS-T) の診断には特徴的な遺伝子異常 (*JAK2*, *SF3B1* 等) の情報が不可欠であり、CML

(*BCR-ABL1* 融合遺伝子の有無)、その他の MPN 関連疾患、MLN-e を除外するうえでも、パネル検査が強く推奨される。JMML においては、その 90% 以上の症例で RAS 経路関連の遺伝子変異 (*PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *NF1*) を認め²、一部の症例ではチロシンキナーゼ (*ALK/ROS1/FLT3*) 融合遺伝子^{3,4} が報告されており、診断に有用である。WHO 分類における JMML の診断基準には、RAS 経路関連遺伝子異常の存在が明記されており、JMML の診断においてパネル検査が強く推奨される。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

初発 MDS/MPN における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

再発・難治時：NR

- 診断：NR

MDS/MPN 再発・難治時における、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。なお、臨床的に AML への移行を疑う場合には、付加的な遺伝子異常を獲得している可能性があるため、AML 初発時に準じて検査適応を考慮する必要がある。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

再発・難治 MDS/MPN における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

SM: systemic mastocytosis

初発時：CO

- 診断：CO

SM の約 90% に *KIT* D816V 変異を認めるが、しばしば腫瘍細胞の割合が少なく、通常のパネル検査で得られる解析の深度では必要とされる検出感度が確保できない。そのため、ASO (allele-specific oligonucleotide)-qPCR 等の高感度検出法が推奨されており (NCCN SM v1.2020)、パネル検査は推奨されない。一方で、*KIT* D816V 変異を認めなかった場合には、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。また、SM with associated hematologic neoplasm (SM-AHN: CMML, AML, MPN など) を疑う場合は、関連する造血器腫瘍に準じて検査適応を考慮する必要がある。

- 治療法選択：NR

KIT D816V 変異陰性の aggressive SM に対して、イマチニブ[®]が推奨されるが (NCCN SM v1.2020)、*KIT* D816V 変異の検出には、ASO-qPCR 等の高感度検出法が推奨されており、パネル検査は推奨されない。SM-AHN の場合には、関連する造血器腫瘍に準じて、分子標的薬の適応を決める目的でのパネル検査適応を考慮する必要がある。

- 予後予測：CO

KIT D816V 変異を有する初発 SM において、付加的遺伝子異常 (*SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *EZH2*, *CBL* など)の予後における意義が、NCCN ガイドライン (MPN v1.2020) において明記されており、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。

再発・難治時：NR

- 診断：NR

SM 再発・難治時における、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。なお、臨床的に他の造血器腫瘍への移行を疑う場合には、付加的な遺伝子異常を獲得している可能性があるため、該当する疾患の初発時に準じて検査適応を考慮する必要がある。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

再発・難治 SM における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

MLN-e: myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia

初発時：SR

- 診断：SR

WHO 分類に即した MLN-e の診断には、疾患特異的な融合遺伝子の検出 (*FIP1L1-PDGFR*A, *ETV6-PDGFR*B, *PCM1-JAK2* など)が不可欠である。MLN-e に特徴的な融合遺伝子は既存の FISH 検査等で一部検出可能であるが、関連する融合遺伝子を網羅的に同定可能なパネル検査が強く推奨される。

- 治療法選択：SR

*FIP1L1-PDGFR*A 陽性の好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病に対して、Imatinib の適応がある。また、*ETV6-PDGFR*B など、*PDGFR*B 遺伝子に関連した融合遺伝子に対しては、イマチニブの有効性が示唆されている (NCCN MLN-e v3.2021)。さらに、*FGFR1*, *JAK2*, *ABL1*, *FLT3* の再構成を有する blast phase の MLN-e に対しては、各分子標的薬の使用が推奨されており (NCCN MLN-e v3.2021)、分子標的薬の適応を決める目的でのパネル検査が強く推奨される。

- 予後予測：NR

初発 MLN-e における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておら

ず、パネル検査は推奨されない。

再発・難治時：NR

- 診断：NR

MLN-e 再発・難治時における、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。なお、臨床的に AML への移行を疑う場合には、付加的な遺伝子異常を獲得している可能性があるため、AML 初発時に準じて検査適応を考慮する必要がある。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

再発・難治 MLN-e における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

CML: chronic myeloid leukemia

初発時慢性期：CO

- 診断：CO

CML の診断は、血球数、末梢血所見に加え、フローサイトメトリーによる表面マーカー解析、骨髓塗抹標本、骨髓生検の組織病理学的診断、染色体検査等により総合的に行われるが、*BCR-ABL1* 融合遺伝子の証明が必須である。*BCR-ABL1* の切断点は多岐にわたっており、従来広く用いられている PCR 検査では検出できないことがある。パネル検査でも、設計によっては検出できない可能性があるが、RNA から合成した cDNA に対して、*BCR*, *ABL1*（または両遺伝子の融合部位）を標的としたプローブを用いることや、イントロン領域を解析対象領域に含むことで、パネル検査により *BCR-ABL1* の検出が可能である。ただし、CML の診断には、一般的に染色体検査（FISH を含む）と、quantitative RT-PCR (qPCR) による *BCR-ABL1* の検出が NCCN ガイドライン（CML v2.2021）等で推奨されていること、治療反応性の評価に使用する International Scale (IS) の算出に、診断時の *BCR-ABL1* コピー数が必要なこと、パネル検査が qPCR と比較して定量性、検出感度に劣ることから、初発慢性期 CML (CP-CML) における診断手法として、パネル検査の有用性は限定的である。一方で、CML と一部の MPN, MDS/MPN との鑑別診断が困難な場合もあることから、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。

- 治療法選択：NR

BCR-ABL1 融合遺伝子の検出により、TKI の適応となるが、従来の染色体検査、

qPCR 法と比較して、パネル検査の有用性は限定的であり、パネル検査は推奨されない。また、TKI の感受性を左右する *ABL1* 変異の検出に関しても、初発時慢性期にパネル検査で検出可能なレベルで *ABL1* 変異を検出することはまれであり、パネル検査の有用性は限定的である。

- 予後予測：NR

初発 CP-CML における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

加速期 (AP)、急性転化期 (BC)、一次治療不成功例 (Failure)：SR

- 診断：R

初発 CML において、Ph 染色体陽性細胞内に、付加的染色体異常 (trisomy 8, isochromosome 17q, double Ph, trisomy 19 など) を認める場合は、CML-AP の診断につながるが、パネル検査による染色体異常の評価方法は確立していない。急性転化時に認められることがある Ph-associated fusions/rearrangements (*BCR* もしくは *ABL1* 遺伝子を含んだ、*BCR-ABL1* 以外の融合遺伝子・再構成) や、AML 等でみられる *BCR-ABL1* 以外の融合遺伝子の検出にパネル検査が有効であり、パネル検査が推奨される。なお、病勢より急性白血病に準じた対応が必要な場合には、AML/ALL 初発時に準じて検査の適応を考慮する必要がある。

- 治療法選択：SR

ABL1 遺伝子の変異により TKI 抵抗性を獲得するため、*ABL1* 遺伝子の変異の検出、ならびに TKI 抵抗性に関連した *ABL1* 遺伝子以外の遺伝子変異 (*RUNX1*, *IKZF1* など) の検出にパネル検査は有効であり [NCCN ガイドライン (CML v2.2021)]、適切な TKI を選択するうえで、パネル検査が強く推奨される。

- 予後予測：CO

急性転化期における付加的染色体異常 (trisomy 8, isochromosome 17q, double Ph, trisomy 19 など) や、特定の遺伝子異常の存在が予後に及ぼす可能性が報告されており⁵、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。

IBMFS: inherited bone marrow failure syndromes

SR

- 診断：SR

IBMFS は臨床像のみによる診断は困難なことが多く、原因となる遺伝子も多岐にわたるため、確定診断にはパネル検査が必要である。さらに、治療方針 (治療方法、薬剤の種類や選択など) を決定するうえで、遺伝子プロファイリングに基づいた正確な診断が必須である。また、造血幹細胞移植が必要な症例では、遺伝子異常の種類によって患者組織・細胞の治療に対する感受性が異なるため、適切な移植前

処置に用いる抗がん剤・放射線照射の内容を決定するために、特に慎重な診断が求められる。

AA/MDS 患者において IBMFS を除外することは臨床上重要であるが、この際にも IBMFS 関連の遺伝子を含んだパネル検査は有用である。遺伝子異常に基づく診断の重要性は、NCCN ガイドライン (MDS v1.2021)、先天性骨髄不全症診療ガイドライン 2017 (日本小児血液・がん学会)にも明記されており、パネル検査が強く推奨される。なお、臨床経過から続発性の骨髄性腫瘍 (MDS, AML など)の発症を疑う場合には、付加的な遺伝子異常を体細胞系列で獲得している可能性があり、該当する骨髄性腫瘍の初発時の推奨度に準じてあらためて検査の適応を考慮する必要がある。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：R

IBMFS は背景にある遺伝子異常により診断を正確に行うことが可能となり、自然経過での予後予測と、造血幹細胞移植の適応の判断に有用である。また、造血器以外の付随する症状の予測にもつながることがあり、治療方針の選択に有用な可能性があるため、パネル検査が推奨される。例えば、IBMFS の代表的疾患の一つである先天性角化不全症においては、造血不全のみならず肝硬変・肺線維症・固形腫瘍の有病率が高いことが知られており⁶、パネル検査による正確な遺伝子診断は各分野の専門医による適切な管理を導入するために有用である。

AA: aplastic anemia

SR

- 診断：R (*SR)

AA の診断は、フローサイトメトリーによる表面マーカー解析 (PNH 血球の検索を含む)、骨髄塗抹標本、骨髄生検の組織病理学的診断、染色体検査等により総合的に行われる。診断の確定には MDS、IBMFS の除外が必要であり、治療方針の選択に有用なため、パネル検査が推奨される。さらに、AA と hypoplastic MDS の鑑別において、*PIGA* 遺伝子の異常、6 番染色体短腕 (6p) の *HLA* 遺伝子領域における片親性 2 倍体 (6pUPD) は AA における特異性が高いことが知られており⁷、鑑別診断に有用である。なお、AA の治療経過中に続発性の骨髄性腫瘍 (MDS, AML など)の発症を疑う場合には、付加的な遺伝子異常を獲得している可能性があり、該当する骨髄性腫瘍の初発時の推奨度に準じて改めて検査適応を考慮する必要がある。

*ただし、他の疾患（MDS, IBMFS など）との鑑別が困難な場合、免疫抑制剤に対する反応性が乏しい場合、経過中に病態の変化を認めた場合（末梢血中への芽球の出現など）には、パネル検査の使用を強く推奨する。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

AA で認める特定の遺伝子異常と、予後との関連が示唆されているが、その臨床的有用性に関して十分なエビデンスが確立されておらず、パネル検査は推奨されない。

BPDCN: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

初発時：CO

- 診断：CO

- BPDCN の診断は、血球数、末梢血所見に加え、フローサイトメトリーによる表面マーカー解析、骨髓塗抹標本、組織病理学的診断（骨髓、皮膚病変など）、染色体検査等により総合的に行われる。BPDCN の一部の症例では *MYB* 融合遺伝子⁸・*MYC* 再構成⁹ が認められ、診断に有用である可能性がある。他の疾患（AML、ALL など）との鑑別が困難な場合は、パネル検査を考慮しても良い。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

初発 BPDCN の予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

再発時：NR

- 診断：

BPDCN 再発・難治時における、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

再発 BPDCN における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

ALL: acute lymphoblastic leukemia

初発時：SR

- 診断：R

初診時の ALL 診断は、フローサイトメトリーによる表面マーカー解析、骨髓塗抹標本、骨髓生検の組織病理学的診断、キメラ遺伝子解析、染色体検査等により総合的に行われるが、パネル検査によって、WHO 分類に則した診断が可能となる。

特に、WHO 分類の ALL 亜型診断に必要なキメラ遺伝子 (*BCR-ABL1*, *KMT2A-r*, *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1* など) や、*BCR-ABL1*-like ALL に特徴的なキメラ遺伝子、遺伝子再構成 (*IGH/CRLF2* など) の検出も、パネル検査で可能な場合があり、パネル検査が推奨される。また、リンパ系腫瘍発症の背景として、生殖細胞系列の病的変異が一定の割合で存在することから¹⁰、ALL 発症と関連する生殖細胞系列の病的変異の有無を鑑別するうえでも有用である。

- 治療法選択：NR

Ph⁺ALL に関しては、TKI 併用の化学療法が確立されており、NCCN ガイドライン（成人 ALL：v1.2020、小児 ALL：v3.2020）をはじめとした学会指針、専門家によるガイドライン等でその有用性が示唆されている。Ph 染色体、あるいは *BCR-ABL1* 融合遺伝子の同定に関しては、従来の染色体検査、qPCR 法と比較して、パネル検査の有用性は限定的である。なお、Ph 陰性 ALL に関しては、2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：SR

初発 Ph⁺ALL における付加的遺伝子異常に基づく予後の層別化は確立されておらず、パネル検査の有用性は限定的である。一方、Ph 陰性 ALL においては、遺伝子異常に基づく予後予測による層別化治療の意義が、NCCN ガイドライン（成人 ALL：v1.2020、小児 ALL：v3.2020）で明記されている。例えば、Hypodiploid, Ph-like, *KMT2A-r*, *iAMP21*, *TCF3-HLF* 等は予後不良因子である一方で、*ETV6-RUNX1* などは予後良好因子であるため、造血幹細胞移植の適応を含む治療強度を決めるうえで、パネル検査が強く推奨される。

再発・難治時：Ph⁺ALL: SR; 成人 Ph 陰性 ALL: CO; 小児 Ph 陰性 ALL: R

- 診断：NR

ALL 再発・難治時における、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：Ph⁺ALL: SR; 成人 Ph 陰性 ALL: CO; 小児 Ph 陰性 ALL: R

Ph⁺ALL の場合 TKI 抵抗性と関連した *ABL1* 遺伝子の変異の検出にパネル検査は有効であり、NCCN ガイドラインにも明記されている（成人 ALL：v1.2020、小児 ALL：v3.2020）。さらに、既存の検査では検出不可能な *ABL1* 遺伝子変異に基づく治療法選択が可能になるため、パネル検査が強く推奨される。Ph 陰性 ALL の場合、ABL-class の融合遺伝子をもつ Ph-like ALL (*BCR-ABL1*-like ALL) に対して、TKI が有効であることが示唆されており¹¹、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。特に小児では、寛解導入療法、地固め療法等において TKI を含んだ化学療法が推奨されていること[NCCN ガイドライン小児 ALL (v3.2020)]から、パネル検査が推奨される。

- 予後予測：NR

再発・難治 Ph⁺ALL、Ph 陰性 ALL における付加的遺伝子異常に基づく予後の層別化は確立されておらず、パネル検査は推奨されない。

Aggressive B-NHL: non-Hodgkin lymphoma.

初発時：SR

- 診断：SR

Aggressive B-NHL (DLBCL、high-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements(いわゆる double hit lymphoma; DHL)、BL 等) の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー、染色体転座を調べる検査等により総合的に行われる。組織病理学的に DLBCL として矛盾のない形態を呈する場合に、DLBCL と DHL を鑑別するために *MYC*、*BCL2*、*BCL6* 再構成の検出が必要である (WHO 2017)。形態学的に DLBCL と診断され、従来法による *MYC* 再構成陽性の場合には、DHL を鑑別するためにパネル検査が強く推奨される。また、また、DLBCL に限らず、従来法による検索を行えない場合や診断が困難な場合において、パネル検査が強く推奨される (SR)。さらに、反応性病変や他の成熟 B 細胞性腫瘍との鑑別が困難な場合にも、パネル検査が強く推奨される [NCCN ガイドライン (B-cell lymphomas v4.2020)]。また、眼内リンパ腫の診断において、硝子体液の MYD88 L265P 変異や CD79B 変異の有用性が示されており、パネル検査が強く推奨される¹²。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：CO

初発 DLBCL において、MCD (*MYD88*L265P と *CD79B* 変異)、N1 (*NOTCH1* 変異)、A53 (*TP53* 変異)、BN2 (*BCL6* 再構成と *NOTCH2* 変異)、ST2 (*SGK1* 変異と *TET2* 変異)、EZB-MYC+ (*EZH2* 変異と *BCL2* 再構成、*MYC* 再構成)、EZB-MYC- (*EZH2* 変異と *BCL2* 再構成、*MYC* 再構成なし) による疾患亜分類と予後層別化、標的治療の可能性が提唱されている。この層別化に基づいた治療戦略の有用性は確立していないが、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い^{13,14} [NCCN ガイドライン (B-cell lymphomas v4.2020)]。

再発時：NR

- 診断：NR

再発 Aggressive B-NHL において、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：CO

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。再発・難治性 DLBCL のうち、MCD に相当する患者で Ibrutinib^o 単剤

療法が有効である可能性が phase IB 試験で示されており、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い¹⁵。

- 予後予測：NR
再発 Aggressive B-NHL において、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

Indolent B-NHL

初発時：R (*SR)

- 診断：R (*SR)

Indolent B-NHL (FL、MALT、MCL、WM/LPL、HCL 等) の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー、*BCL2-IGH*転座、*MALT1*転座、*CCND1-IGH*転座などの染色体転座を調べる検査等により総合的に行われる。WM/LPL における *MYD88*L265P 変異、HCL における *BRAF*V600E 変異は診断的意義が高く、パネル検査が推奨される [WHO 2017、NCCN ガイドライン (WM/LPL v1.2021、HCL v1.2020)]。

*ただし、従来法による検索を行えない場合や、反応性病変や他の成熟 B 細胞性腫瘍との鑑別が困難な場合においては、パネル検査が強く推奨される [NCCN ガイドライン (B-cell lymphomas v4.2020)]。

- 治療法選択：CO

2020 年 12 月現在、初発 Indolent B-NHL に対して、特定の遺伝子異常を適応症の要件とする分子標的薬は存在しない。WM (未治療・既治療) に対して Ibrutinib が FDA で承認されているが(国内では適応外)、*MYD88*野生型の場合や特定の *CXCR4*変異例で Ibrutinib 単剤療法^oの効果が低い可能性が示唆されている^{16,17} [NCCN ガイドライン (WM/LPL v1.2021)]。一方、Ibrutinib・Rituximab 併用療法^oについては *MYD88*L265P や *CXCR4*変異の有無が予後との関連がなかったとされている¹⁸。このため、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。WM に対する Tirabrutinib は国内薬事承認されているが、遺伝子異常と効果との関連性は示されていない。

- 予後予測：CO

初発 FL において、*EZH2*、*ARID1A*、*EP300*、*FOXO1*、*MEF2B*、*CREBBP*、*CARD11* の変異の有無を取り入れた m7-FLIPI が、Rituximab 併用化学療法を行った患者での予後予測に有用であることが報告されている¹⁹。MCL において、del(17p)や *TP53*変異が予後予測に有用であることが報告されているため^{20,21}、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い [NCCN ガイドライン (B-cell lymphomas v4.2020)]。

再発時：R

- 診断：NR

再発 Indolent B-NHL において、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：R

2020 年 12 月現在、再発 Indolent B-NHL に対して、特定の遺伝子異常を適応症の要件とする分子標的薬は存在しない。再発・難治性 FL に対する EZH2 阻害薬 tazemetostat^Nの有効性が EZH2 変異を有する場合に高いことが示唆されているため²²、パネル検査が推奨される。WM(未治療・既治療)に対して Ibrutinib[○]が FDA で承認されているが、*MYD88*野生型の場合や特定の *CXCR4*変異例で Ibrutinib 単剤療法[○]の効果が低い可能性が示唆されている^{16,17} [NCCN ガイドライン (WM/LPL v1.2021)]。一方、Ibrutinib・Rituximab 併用療法[○]については *MYD88* L265P や *CXCR4*変異の有無が予後との関連がなかったとされている¹⁸。このため、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。WM に対する Tirabrutinib は国内薬事承認されているが、遺伝子異常と効果との関連性は示されていない(NR)。 *BRAF*V600E 変異陽性の再発・難治例 HCL において BRAF 阻害薬+/-MEK 阻害薬^Nの有効性が示唆されている²³ [NCCN ガイドライン (HCL v1.2020)]。

- 予後予測：NR

再発 Indolent B-NHL における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

T/NK-NHL

初発時：R (*SR)

- 診断：R (*SR)

T/NK-NHL (PTCL, NOS, AITL, ATLL 等) の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー、染色体転座を調べる検査等により総合的に行われる。AITL・PTCL-TFH における *RHOA*、*TET2*、*IDH2*変異、HSTL や MEITL における *STAT5B*、*STAT3*変異、T-LGL における *STAT3*変異は診断的意義が高く、パネル検査が推奨される [WHO 2017、NCCN ガイドライン (T-cell lymphomas v1.2020)]。

*ただし、従来法による検索を行えない場合や、反応性病変や他の成熟 T 細胞腫瘍との鑑別が困難な場合においては、パネル検査が強く推奨される。

- 治療法選択：CO

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨

されない。ATLLにおいて、*CCR4* 変異を有する場合、mogamulizumab の有効性が高い可能性が後方視研究で示唆されており²⁴、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。

- 予後予測：CO

初発 ALCL において、*ALK* 転座、*DUSP22* 転座、*TP63* 転座が予後予測に有用であることが報告されている²⁵ [NCCN ガイドライン (T-cell lymphomas v1.2020)]。

再発時：SR

- 診断：NR

再発 T/NK-NHL において、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：SR

再発または難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性 ALCL が Alectinib の適応症となっている。従来法（免疫染色や FISH）による *ALK* 発現・融合遺伝子検索が行えない場合、パネル検査が強く推奨される。再発または難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫において、PD-L1 遺伝子異常を有する場合、Pembrolizumab の有効性が高い可能性が後方視研究で示唆されており²⁶、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。

- 予後予測：NR

再発 T/NK-NHL における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

HL: Hodgkin lymphoma

初発時：NR

- 診断：NR

HL の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー等により総合的に行われる。腫瘍割合が非常に低く評価困難であるため、診断における遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：NR

初発 HL に対して、*PD-L1*/*PD-L2* 増幅が化学療法後の予後不良と関連することが

報告されているが²⁷、HL では腫瘍割合が低く評価困難であるため、パネル検査は推奨されない。組織切片 FISH 法等が必要になることに留意が必要である。

再発時：NR

- 診断：NR

再発 HL において、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。*PD-L1/PD-L2*増幅が Nivolumab 療法後の予後良好と関連することが報告されているが²⁸、HL では腫瘍割合が低く評価困難であるため、パネル検査は推奨されない。組織切片 FISH 法等が必要になることに留意が必要である。

- 予後予測：NR

再発 HL における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

CLL: chronic lymphocytic leukemia

初発時：SR

- 診断：R (*SR)

CLL の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー、染色体転座を調べる検査等により総合的に行われる。特に、骨髄・脾臓などに病変の主座がある低悪性度 B 細胞リンパ腫との鑑別のため、*MYD88*L265P 変異(WM/LPL)、*BRAF*V600E 変異(HCL)、*IGH/CCND1* 転座(MCL)、*IGH/BCL2* 転座(FL)は診断的意義が高く、これらを網羅的に調べる場合、パネル検査が推奨される (WHO 2017)。

*従来法による検索を行えない場合や、反応性病変や他の成熟 B 細胞性腫瘍との鑑別が困難な場合においては、パネル検査が強く推奨される。

- 治療法選択：SR

2020 年 12 月現在、初発 CLL に対して、特定の遺伝子異常を適応症の要件とする分子標的薬はないが、*del*(17p)または *TP53*変異がある場合、FCR 療法や BR 療法などの免疫化学療法の効果が低い一方で^{29,30}、Ibrutinib 療法後では、*del*(17p)かつ/または *TP53*変異と予後の関連は認められていない^{31,32}。従って、免疫化学療法と Ibrutinib の治療選択を決定するため、パネル検査が強く推奨される (NCCN v4.2020)。

- 予後予測：R

初発 CLL において、*TP53* 変異、del(11q)、del(17p)が予後不良と関連、del(13q)が予後良好と関連することが報告されている [NCCN ガイドライン (CLL v4.2020)]。

再発時：SR

- 診断：NR

再発 CLL において、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：CO

2020 年 12 月現在、再発 CLL に対して、特定の遺伝子異常を適応症の要件とする分子標的薬は存在しない。また、適応症を問わず国内薬事承認・FDA 承認された薬剤の中で、CLL に高頻度に認められる遺伝子異常と関連して有効性が示されている薬剤は存在しない。Ibrutinib 抵抗性 CLL において、*BTK*や *PLCG2*変異の確認が有用である可能性があるため、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い [NCCN ガイドライン (CLL v4.2020)]。

- 予後予測：SR

再発 CLL における、予後予測における遺伝子異常の意義は確立しておらず、遺伝子パネル検査の有用性は限定的である。しかし、初発 CLL と同様に、del(17p)、*TP53*変異陽性例では、Ibrutinib 単剤療法後、および、Venetoclax・Rituximab 併用療法では、del(17p)と予後との関連は認められていないが、免疫化学療法後の予後が不良である³³⁻³⁵。そのため、再発 CLL においても、del(17p)、*TP53*変異検索が予後予測に基づく治療法選択において有用であり、パネル検査が強く推奨される [造血器腫瘍診療ガイドライン(2018 年版補訂版)、NCCN ガイドライン (CLL v4.2020)]。

MM: multiple myeloma

初発時：SR

- 診断：R (*SR)

MM の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー、IGH/ *NSD2* や IGH/ *MAF*などの染色体転座を調べる検査等により総合的に行われる。*DIS3*、*FAM46C*変異などは、診断的意義が高く、パネル検査が推奨される [WHO 2017、NCCN ガイドライン (MM v1.2021)]。

*ただし、従来法による検索を行えない場合や、反応性病変や他の成熟 B 細胞性腫瘍との鑑別が困難な場合においては、パネル検査が強く推奨される。

- 治療法選択：NR

2020 年 12 月現在、特定の遺伝子変異に対して国内承認・FDA 承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されている薬剤はなく、パネル検査は推奨されない。

- 予後予測：SR

診断時の高リスク染色体[IGH/*NSD2*、IGH/*MAF*、IGH/*MAFB*、del(17p)、amp(1q21)、del(1p)]の有無が予後と相関しており [NCCN ガイドライン (MM v1.2020)]、パネル検査が強く推奨される。なかでも、IGH/*NSD2*、IGH/*MAF*、del(17p)は、確立した予後予測モデルである R-ISS の予後因子に含まれている³⁶。また、高リスク染色体を有する症例では、プロテアソーム阻害剤 (Bortezomib) を含めた治療を推奨する報告^{37,38}もあり、治療反応性の違いが示唆されている。

再発時：CO

- 診断：NR

再発 MM において、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

- 治療法選択：CO

再発 MM において、治療法選択における遺伝子異常の意義は確立していない。また、2020 年 12 月現在、MM に高頻度に認められる遺伝子異常と関連して、他の腫瘍を含めて薬事承認・FDA 承認された薬剤は存在しない。再発難治 MM に対する Venetoclax[®] の効果が IGH/*CCND1* 陽性例で高いことが示されており^{39 40} [NCCN ガイドライン (MM v1.2021)]、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。

- 予後予測：NR

再発 MM における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

HDCN: histiocytic and dendritic cell neoplasms

初発時：SR

- 診断：SR

初発 HDCN (組織球肉腫、ランゲルハンス細胞組織球症、濾胞樹状細胞肉腫、disseminated juvenile xanthogranuloma 等) の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー、染色体転座を調べる検査等により総合的に行われる。ランゲルハンス細胞組織球症や Erdheim-Chester 病において、*BRAF*V600E 変異などは診断的意義が高く、パネル検査が強く推奨される (WHO 2017)。また、従来法による検索を行えない場合や、反応性病変や他の HDCN との鑑別が困難な場合においても、パネル検査が強く推奨される。

- 治療法選択：R
*BRAF*V600E 変異陽性の Erdheim-Chester 病に対して BRAF 阻害薬 Vemurafenib[○] が FDA で承認されている⁴¹。また、*BRAF*V600E 変異陽性のランゲルハンス細胞組織球症に対しても BRAF 阻害薬[○]の有効性が示されており⁴²、パネル検査が推奨される。ランゲルハンス細胞組織球症に対して、MEK 阻害薬の有効性が示されているが、その効果と遺伝子異常の関連は示されていない⁴³。
- 予後予測：NR
再発 HDCN における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

再発時：NR

- 診断：NR
再発 HDCN において、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない
- 治療法選択：NR
*BRAF*V600E 変異陽性の Erdheim-Chester 病に対して BRAF 阻害薬 Vemurafenib[○] が FDA で承認されている⁴¹。また、*BRAF*V600E 変異陽性のランゲルハンス細胞組織球症に対しても BRAF 阻害薬[○]の有効性が示されており⁴²、パネル検査が推奨される。ランゲルハンス細胞組織球症に対して、MEK 阻害薬の有効性が示されているが、その効果と遺伝子異常の関連は示されていない⁴³。
- 予後予測：NR
再発 HDCN における、予後予測因子としての遺伝子異常の意義は確立しておらず、パネル検査は推奨されない。

参考文献・資料

1. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood*. 2019;133(10):1071-1085.
2. Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? *Blood*. 2019;133(10):1060-1070.
3. Murakami N, Okuno Y, Yoshida K, et al. Integrated molecular profiling of juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1576-1586.
4. Chao AK, Meyer JA, Lee AG, et al. Fusion driven JMML: a novel CCDC88C-FLT3 fusion responsive to sorafenib identified by RNA sequencing. *Leukemia*. 2020;34(2):662-666.
5. Branford S, Wang P, Yeung DT, et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood*. 2018;132(9):948-961.
6. Fernandez Garcia MS, Teruya-Feldstein J. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *J Blood Med*. 2014;5:157-167.
7. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2016;128(3):337-347.
8. Suzuki K, Suzuki Y, Hama A, et al. Recurrent MYB rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia*. 2017;31(7):1629-1633.
9. Sakamoto K, Katayama R, Asaka R, et al. Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response. *Leukemia*. 2018;32(12):2590-2603.
10. Gocho Y, Yang JJ. Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;134(10):793-797.
11. Reshmi SC, Harvey RC, Roberts KG, et al. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2017;129(25):3352-3361.
12. Bonzheim I, Giese S, Deuter C, et al. High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood*. 2015;126(1):76-79.
13. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396-1407.
14. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020;37(4):551-568 e514.
15. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2015;21(8):922-926.
16. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373(6):584-586.
17. Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187(3):356-363.
18. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2399-2410.
19. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1111-1122.

20. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(5):604-611.
21. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020;105(6):1604-1612.
22. Italiano A, Soria JC, Toulmonde M, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):649-659.
23. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1733-1747.
24. Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, et al. CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. *Blood*. 2018;132(7):758-761.
25. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood*. 2017;130(4):554-557.
26. Lim JQ, Huang D, Tang T, et al. Whole-genome sequencing identifies responders to Pembrolizumab in relapse/refractory natural-killer/T cell lymphoma. *Leukemia*. 2020;34(12):3413-3419.
27. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2690-2697.
28. Roemer MGM, Redd RA, Cader FZ, et al. Major Histocompatibility Complex Class II and Programmed Death Ligand 1 Expression Predict Outcome After Programmed Death 1 Blockade in Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(10):942-950.
29. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-1174.
30. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-3216.
31. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-798.
32. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528.
33. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018;32(1):83-91.
34. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031-2042.
35. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-277.

36. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869.
37. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2259-2266.
38. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630-4634.
39. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1630-1642.
40. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(22):2401-2409.
41. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):384-388.
42. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1319-1331.
43. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature*. 2019;567(7749):521-524.

表：疾患・病期別パネル検査推奨度

疾患	初発時				再発・難治時			
	総合推奨度	診断	治療法選択	予後予測	総合推奨度	診断	治療法選択	予後予測
AML	SR	R	SR	SR	SR	NR	SR	NR
MDS	SR	SR	NR	R	NR	NR	NR	NR
MPN	SR	SR	NR	R	NR	NR	NR	NR
MDS/MPN	SR	SR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
SM	CO	CO	NR	CO	NR	NR	NR	NR
MLN-e	SR	SR	SR	NR	NR	NR	NR	NR
BPDCN	CO	CO	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ALL (成人)	SR	R	NR	SR	CO (* ¹ SR)	NR	CO (* ¹ SR)	NR
ALL (小児)	SR	R	NR	SR	R (* ¹ SR)	NR	R (* ¹ SR)	NR
Agr-B-NHL	SR	SR	NR	CO	CO	NR	CO	NR
Ind-B-NHL	R (* ² SR)	R (* ² SR)	CO	CO	R	NR	R	NR
T/NK-NHL	R (* ³ SR)	R (* ³ SR)	CO	CO	SR	NR	SR	NR
HL	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
CLL	R (* ² SR)	R (* ² SR)	SR	R	SR	NR	CO	SR
MM	SR	R (* ² SR)	NR	SR	CO	NR	CO	NR
HDCN	SR	SR	R	NR	NR	NR	NR	NR
AA	R (* ⁴ SR)	R (* ⁴ SR)	NR	NR	N/A	N/A	N/A	N/A
IBMFS	SR	SR	NR	R	N/A	N/A	N/A	N/A

疾患	初発時慢性期				加速期、急性転化期、一次治療不成功			
	総合推奨度	診断	治療法選択	予後予測	総合推奨度	診断	治療法選択	予後予測
CML	CO	CO	NR	NR	SR	R	SR	CO

*¹ Ph⁺ALL の場合

*² 従来法による検索を行うことができない場合や、反応性病変や他の成熟 B 細胞性腫瘍との鑑別が困難な場合

*³ 従来法による検索を行うことができない場合や、反応性病変や他の成熟 T 細胞性腫瘍との鑑別が困難な場合

*⁴ 他の疾患（MDS, IBMFS など）との鑑別が困難な場合、免疫抑制剤に対する反応性が乏しい場合、経過中に病態の変化を認めた場合（末梢血中への芽球の出現など）