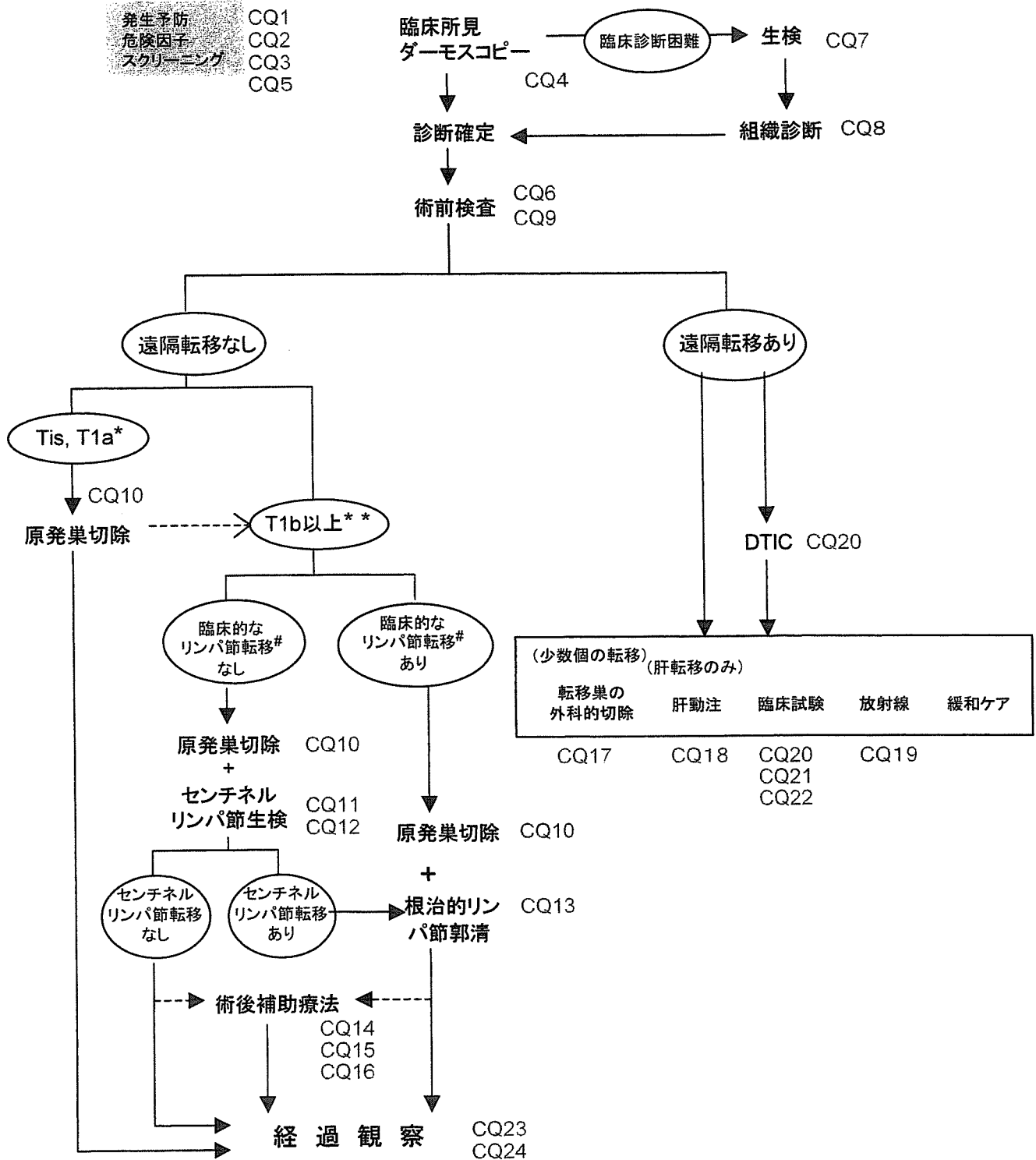


メラノーマ診療アルゴリズム



* Tis: melanoma in situ(上皮内黒色腫)病変

T1a: Tumor thickness 1mm以下、潰瘍なし、レベルIII以下、のすべての条件を満たす原発巣

** T1b以上: Tumor thickness 1mm超、あるいは潰瘍あり、あるいはレベルIV以上の原発巣

理学的所見ならびに画像検査による評価

MM-CQ1 紫外線防御を行うとメラノーマの発生率が減少するか

<推奨度：C2>

推奨文：サンスクリーン剤などで紫外線防御を行うことによりメラノーマの発生率が減少するという証拠はない。

解説：メラノーマの発生には遺伝的背景と環境因子の両者が重要な役割を演じており、白人ではメラノーマの家族歴、スキンタイプ、雀卵斑の密度、皮膚・眼・毛髪の色などの遺伝的因子とともに、小児期における強い日焼けが重要な危険因子であることが疫学的研究から明らかにされている(1, 2)。しかし、有棘細胞癌の場合とは異なり、蓄積的な紫外線暴露がメラノーマの発症リスクを高めるといった証拠は無く、またメラノーマ発症の作用波長も知られていない。したがって、サンスクリーン剤などの使用による徹底した生涯に亘る紫外線防御がメラノーマ発症の予防に役立つという理論的な根拠は乏しい。小児期におけるサンスクリーン剤の使用とメラノーマの関係についての18の大規模研究を調べた最近のシステマティック・レビューでも、サンスクリーン剤の使用がメラノーマの予防に役立つという結論は得られていない(3)。一方、ヒスパニックや黒人などの有色人種においては、メラノーマの発生と紫外線暴露を関連付ける疫学的な調査は存在しない(4)。日本人においても、メラノーマの過半数が肢端部や粘膜に発生している事実を考慮すると、メラノーマの発生に関する紫外線の関与は少ないものと考えられる。以上を総合的に考慮すると、サンスクリーン剤の使用などで紫外線防御を行うことで、日本人のメラノーマの発生率が減少するという確証はない。

文献

1. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59 (レベルI)
2. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73:198-203 (レベルI)
3. Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med* 2003;139:966-78 (レベルI)
4. Eide MJ, Weinstock MA. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations--US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001. *Arch Dermatol* 2005;141:477-81 (レベルV)

MM-CQ2 ほくろ（後天性色素細胞母斑）の数が多き者はメラノーマの発生率が高いので注意すべきか

<推奨度：B~C1>

推奨文：白人では、ほくろ（後天性色素細胞母斑）の個数が多い者は表在拡大型メラノーマを発生する危険性が高いといえる。日本人では高いエビデンスレベルの研究はないが、色白（紫外線暴露で皮膚が赤くはなるが、色素沈着をおこさない）で、ほくろの数が多き者は注意すべきであろう。

解説：後天性色素細胞母斑(acquired melanocytic nevus; AMN)の個数とメラノーマ(MM)発生リスクについては、欧米白人において多数の症例対照研究が実施され、いずれの研究においても AMN の個数が多いと MM 発生の危険性が高まることが示されている。欧米における AMN と MM の関係の評価において注意すべきことは、白人の MM は大多数が表在拡大型黒色腫(SSM)であること、AMN を通常型母斑と異型母斑 (atypical nevus, dysplastic nevus; AN)に分けて考察している研究が多いことである。AN は臨床的に大型、不整な斑状病変で、組織学的に独特な横広がり病巣であるとされるが、その診断基準と概念的位臆づけは必ずしも確立されたものではない。

オーストラリアの MM 患者 244 人と対照 276 人の全身の AMN を調査した結果、100 個以上の AMN を有する者の MM 発生リスクは 10 個以下の者の 12 倍であることが示された(1)。英国における MM 患者 426 人と対照 416 人の全身の AMN を調査した症例対照研究にて、AN を 4 個以上有する者は、AN を有さない者に比べ、MM 発生のオッズ比 (odds ratio; OR) が 28.7 ときわめて高い値を示した(P<0.0001)。通常型の AMN (径 2mm 以上) についても、100 個以上有する者は、4 個までの者に比べ、OR が 7.7 と有意に高い(P<0.0001)ことが明らかにされた(2)。米国の MM 患者 716 人と対照 1014 人の全身について 2mm 以上の AMN の個数を検索した結果、25 個の AMN を有する者の MM 発生の OR を 1 とすると、25-49 個では 1.4、50-99 個では 3.0、100 以上では 3.4 となった(3)。イタリアの MM 患者 542 人[うち SSM が 391 例、結節型が 72 例を占め、肢端黒色腫(ALM)は 22 例に過ぎない]と対照 538 人について全身の AMN を調査したところ、径 2-6mm の AMN の個数、径 6 mm 超の AMN の個数が、それぞれいずれも独立に MM 発生リスクであることが示された。とくに 2-6mm の AMN が 46 個以上、6 mm 超の AMN が 5 個以上の者はきわめて高い有意差をもって MM を発生するリスクが高いことが明らかにされた(4)。

日本人におけるほくろの数とメラノーマのリスクの研究は Rokuhara らが報告しているのみである。それによれば、82 人の MM 患者[うち ALM50 人、非肢端黒色腫(non-ALM)25 人、病型不明など 7 人]と対照 600 人の全身の 2mm 以上の AMN を計測し、検討している。その結果、40-59 歳、60-79 歳の両年齢群で non-ALM 群が対照群に比べ有意に AMN の数が多いことが明らかにされた(5)。これに対し、ALM 患者と対照群の間には全身の AMN の個数に有意差はみられなかった。

以上の研究はすべてレベル IV であるが、良質のものが多く、人種や地域を越えて一貫した結果が出ていることから、推奨度を B-C1 とした。

文献

1. Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: A case-control study in New South Wales, Australia. *Int J Cancer* 1996; 67: 485-91 (レベル IV)
2. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of nevi: A case-control study. *Br J Cancer* 1996; 73: 1605-11 (レベル IV)
3. Tucker MA, Halpern A, Holly FA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi: A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; 277: 1439-44 (レベル IV)
4. Naldi L, Imberti GL, Parazzini F, et al. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: Results of a collaborative case-control study. *Cancer* 2000; 88: 2703-10 (レベル IV)
5. Rokuhara S, Saida T, Oguchi M, et al. Number of acquired melanocytic nevi in patients with melanoma and control subjects in Japan: Nevus count is a significant risk factor for nonacral melanoma but not for acral melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 695-700 (レベル IV)

MM-CQ3 巨大型の先天性色素細胞母斑は、患者のメラノーマによる死亡を減少させるため、予防的に切除すべきか

<推奨度：B-C1>

推奨文：巨大型の先天性色素細胞母斑患者がメラノーマを発生する危険性は有意に高いので、早期の予防的切除を選択肢の一つとして考慮すべきである。しかし、不完全切除となることが多く、取り残し部位や深部組織からのメラノーマ発生は防止できず、ときに合併する神経皮膚黒色症による予後不良例も少なくない。

解説：先天性色素細胞母斑を病変の最大径で分け、径 20cm 以上のものを大型とする Kopf らの分類法が広く用いられている。しかし、「巨大型」の明確な定義は存在せず、Zaal らの文献検索では巨大型先天性母斑のサイズについて少なくとも7つの異なる定義が使われていることが判明した(1)。実際には径 20cm 以上を大型の先天性色素細胞母斑(LCMN)として検討した研究が多い。

LCMN の患者がメラノーマ(MM)を生じる危険性の高いことは多くの研究で明らかにされている。Zaal らが 1966-2002 年の 35 文献を収集、検討した結果によれば、巨大型先天性母斑に MM が生じる危険性は報告によって差がみられるが、Kopf の定義での LCMN が MM を発生する平均リスクは 8.2%と計算された。その発生年齢の平均は 11.1 歳であった(1)。Watt らによる LCMN の MM 発生リスクに関するシステマティックレビューでは 8 研究が採択された。それによれば、LCMN432 例の内 12 例(2.8%)で皮膚に MM の発生がみられ、MM を生じる標準化死亡率 (standardized morbidity ratio) は 2599(95%CI:844-6064)となった(2)。米国ニューヨーク大学で 1979 年から登録された 205 例の解析では、登録時の平均年齢 1.2 歳(0-64)、追跡期間の中央値 4 年で、10 例 (4.9%) (95%CI:1.9-7.85)に MM が生じた。このうち 7 例は 3 歳までに MM が生じている。MM を生じた 10 例中 9 例で LCMN は体幹に存在し、内 5 例で MM は母斑病巣内に生じたが、1 例では深部組織に発生していた。3 例では MM が皮膚以外に生じた (CNS 2 例、後腹膜腔 1 例)。前向き調査が可能な 170 例では 4 例に MM が生じており、LCMN が MM を生じる標準化死亡率は 324(95%CI:140-919)と計算された(3)。オランダにおける 1989-2000 年に登録された大きさを問わない先天性色素細胞母斑の調査では、平均 4.7 年の観察期間(19,253 人・年)に 15 例の MM がみられ、全標準化罹患比(overall standardized incidence rate)は 12.2(95%CI:9.6-15.3)となった。LCMN に限ると MM 発生リスクは一般人に比べて 51.6%高いことが示された(4)。

以上のように、LCMN が MM を生じる危険性が高いことは確かなので、早期切除を選択肢の一つとして考慮すべきである(5)。ただし、不完全切除となることも多く、また深部組織や皮膚病変部以外に MM が発生することも稀ではない。切除後の再建も難しいことが多い。さらに、本症にはしばしば神経皮膚黒色症 (neurocutaneous melanocytosis)が併発し、それによる予後不良例も少なくない。したがって、皮膚病変を可及的に切除しても、深部や他部位における MM の発

生や神経皮膚黒色症の発症を防止することはできない。以上より、推奨度は B ではなく、B-C1 とした。

文献

1. Zaal LH, Mooi WJ, Sillevius Smitt JH, et al. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: A review of the literature. *Br J Plast Surg* 2004; 57:707-19 (レベル I)
2. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: A systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1968-74 (レベル I)
3. Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, Osman I, Kopf AW, Polsky D. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi: Results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol* 2005; 152: 512-7 (レベル IV)
4. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, et al. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: A retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1902-9 (レベル IV)
5. Marghoob AA, Agero ALC, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW. Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:868-70 (レベル I)

MM-CQ4 ダーモスコピーを用いるとメラノーマの早期診断に役立つか

<推奨度：A>

推奨文：ダーモスコピーは、この診断法に習熟した医師が用いれば、メラノーマの早期診断に役立つ。

解説：ダーモスコピー(DMS)の有用性を検討した2件のメタアナリシスにおいてDMSがメラノーマ(MM) (tumor thicknessが1mm未満の早期病変が大多数を占める)の診断に有用であることが示されている。Bafountaらによると、MMの臨床所見のみでの診断とDMSを用いた診断を比較した8文献を検討し、DMSによる診断の感度が0.75-0.96、特異度が0.79-0.98であり、オッズ比(odds ratio)はDMS診断76(95%CI:25-223)、臨床診断16(95%CI:9-13)となり、推定尤度比(estimated positive likelihood ratio)はDMS診断が9(95%CI:5.6-19.0)、臨床診断が3.7(95%CI:2.8-5.3)であった。以上より、DMS診断が臨床診断に比べて有意に勝ると結論している(1)。Kittlerらのメタアナリシスは1987-2000年の27文献(全9821病巣)を抽出し、DMSを用いると、用いない場合に比べ、MMの診断正確度 accuracy が有意に向上し、対数オッズ比(log odds ratio)が4.0(95%CI:3.0-5.1)対2.7(95%CI:1.9-3.4)であること、この診断正確度はDMSの経験の有無に有意に依存することを明らかにしている(2)。DMSの診断法について正規の訓練を受けることがDMSによる診断精度の向上には必須とされる(3)。Carliらは、色素性病変の専門外来で913病変をランダム化して検討し、肉眼所見のみに比べて、DMS所見を加えて判定すると、MMの早期病変が効率的に検出できて、無駄な生検が有意に減少することを報告している(4)。Haenssleらは、MMのハイリスク患者530人の7001個の異型母斑(atypical nevus; AN)を臨床所見、通常のDMS観察、ならびにデジタルDMS(ダーモスコピー所見をデジタルに記録、保存しておき、所見の変化を比較、検討できる機器を用いる方法)にて前向きに平均32.2ヶ月間経過観察した。この間に何らかの疑わしい所見を呈するようになった637病巣を切除したところ、うち53病巣(8.3%)がMMであったと報告している。この研究では、デジタルDMSによってMMの検出が17%向上し、18病巣はデジタルDMSの所見の変化のみによって検出できたという。とくに、familial atypical mole melanoma syndrome (ANとMMを家族性に多発する症候群)やatypical mole syndrome (ANを多発する者)といったハイリスク患者でのMM検出に有用であった。デジタルDMSはハイリスク患者でのANのfollow-upとMMの早期検出に役立つといえる(5)。

日本人では掌蹠に好発する肢端黒子型メラノーマ(ALM)が最頻病型だが、このALMは、白人に多い表在拡大型メラノーマ(SSM)とはまったく異なるDMS所見を呈する。とくに皮丘平行パターン(parallel ridge pattern)という皮丘優位の帯状色素沈着がMMにおいて早期病変の段階から高率に認められる(感度86%、特異度99%)。この特異なDMS所見によってALMを早期病変の段階で検出、診断することが可能である(6)。

以上より、DMSはこの診断法に習熟した者が用いれば、メラノーマの早期診断に大いに役立つといえる。

文献

1. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, et al. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; 137:1343-50 (レベル I)
2. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3:159-65 (レベル I)
3. Troyanova P. A beneficial effect of a short-term formal training course in epiluminescence microscopy on the diagnostic performance of dermatologists about cutaneous malignant melanoma. *Skin Res Technol* 2003; 9:269-73 (レベル III)
4. Carli P, Giorgi V, Chiarugi A, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: A randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:683-9 (レベル II)
5. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: Digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126:980-5 (レベル III)
6. Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, et al. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: Results of a multi-center study in Japan. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1233-1238 (レベル IV)

MM-CQ5 血清腫瘍マーカーを測定するとメラノーマの早期診断に役立つか

<推奨度：C2>

推奨文：メラノーマの早期診断に役立つ血清マーカーは存在しない。

解説：メラノーマの血清腫瘍マーカーとしては、各種のサイトカインおよびその受容体、細胞接着分子、S100 蛋白 melanoma inhibitory activity(MIA), neurone-specific enolase (NSE) ,メラニン代謝産物である 5-S-cysteinyl dopa (5-S-CD) 、6-hydroxy-5-methoxyindole-2-carboxylic acid (6-H-5-MI-2CA) などが知られているが、これらは一般に進行期の患者血清でのみ異常値を示し、早期診断には役立たない(1)。ただし最近、Stage 0-II の早期メラノーマの約 2/3 において、血清の glypican-3 (GPC3) または secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) のいずれかの値が異常高値を示すことが報告されており、注目される(2)。しかし、この報告は単一施設における限られた症例数での解析成績であり、その早期診断における有用性についてはさらなる検証が必要であろう。以上より、現時点では血清腫瘍マーカーの早期診断への適応は推奨されない。なお最近、ダーモスコピーというメラノーマの早期診断に役立つ簡便な診断法が開発されている。

文献

1. Brochez L, Naeyaert JM. Serological markers for melanoma. Br J Dermatol 2000;143:256-68 (レベルI)
2. Ikuta Y, Nakatsura T, Kageshita T, et al. Highly sensitive detection of melanoma at an early stage based on the increased serum secreted protein acidic and rich in cysteine and glypican-3 levels. Clin Cancer Res 2005;11:8079-88 (レベルIV)

MM-CQ6 高周波エコーや MRI を実施するとメラノーマ原発巣の tumor thickness の術前評価に役立つか

<推奨度：C1>

推奨文：高周波エコーやMRIを用いるとメラノーマの tumor thickness を術前にある程度正確に予測することができるので、生検を行わずに切除範囲を決定し、またセンチネルリンパ節生検の適応を評価するのに役立つ。ただし、これらの検査法の誤差も踏まえ、慎重に適用することが望ましい。

解説：機器を用いて術前に tumor thickness（メラノーマ原発巣の厚さ）を評価することは、生検を行うことなしに T 分類を予測できる点で意義がある。高周波エコーを用いた tumor thickness の評価については、術前の高周波エコーでの測定値と実際の標本上でのそれとの相関係数を算出し、相関係数が高値（ $r=0.938$ ）であったとする報告がみられる（1,2）。高周波エコーでは、腫瘍部分が低エコー領域として描出され、その幅を画像上で測定する。その際に下床のリンパ球浸潤などの存在により過剰評価が生じ、逆に腫瘍がくさび状に侵入するような場合には過小評価が起こる。プローブの重さの圧によって薄く測定されることもある（1）。また、標本の切り出し面と同一の位置で測定されるとは限らないことから生じる誤差もある。高周波エコーなどで測定した in vivo での tumor thickness によって組織学的な tumor thickness を代用してよいか問題になる。皮膚病変を切除すると、in vivo で皮膚にかかっていた緊張が解除されて一旦、組織は厚くなるが、その後の標本作成過程で収縮が起こるので、最終的には両者の誤差はほぼ相殺されるとみなされている（3）。

MRI による tumor thickness の評価については、2mm 以下の薄い病変では描出の誤差が大きくなって役立たない。tumor thickness が 2mm 以上の場合には有用だが、やはり条件による描出像の変化や組織切り出し面との不一致による誤差などは生じる（4）。tumor thickness が 2mm 以下の場合には、高周波エコーの方が MRI よりも描出力において勝っている（5）。

文献

1. Hoffmann K, Jung J, el Gammal S, Altmeyer P. Malignant melanoma in 20-MHz B scan sonography. *Dermatology* 1992; 185: 49-55（レベル IV）

2. Lassau N, Lamuraglia M, Koscielny S, et al. Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and colour Doppler sonography for preoperative assessment of primary cutaneous melanomas: correlation with recurrence after a five year follow-up period. *Cancer Imaging* 2006; 6: 24-29 (レベルIV)
3. Salmhofer W, Rieger E, Soyer HP, et.al. Influence of skin tension and formalin fixation on sonographic measurement of tumor thickness. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:34-39 (レベルV)
4. 八田尚人, 坂井秀彰, 高田 実, 他. 悪性黒色腫の術前評価におけるMRIの有用性: 原発巣の厚さの測定による病期の推定. *日本皮膚科学会誌* 1995; 105:1837-1843 (レベルIV)
5. 林 宏一. エコーによる悪性黒色腫原発巣の厚さ計測. *皮膚科診療プラクティス*, 14. 機器を用いたスキンクリニック. 文光堂, 2002 : 137 (レベルV)

MM-CQ7 メラノーマの原発巣に部分生検（incisional biopsy）を実施してもよいか。

<推奨度：C1>

推奨文：メラノーマ原発巣の部分生検により局所再発率やセンチネルリンパ節転移の陽性率が有意に上昇するという証拠はないので、全切除生検が不可能な場合には、部分生検を行ってもよい。しかし、頭頸部原発のメラノーマ患者では部分生検によって生存率が低下する危険性があるので、注意を要する。

解説：メラノーマ原発巣について、全切除生検（excisional biopsy）すると単純縫縮が不可能な大型病変の場合や、顔面や手掌・足底などの病変で単純縫縮が難しい場合などに、診断と tumor thickness 確定のため、部分生検を選択してよいか否かが問題になる。

部分生検のリスクとして、組織診断の精度低下が挙げられる(1,2)。Tumor thickness が低く見積もられて、拡大切除時のマージンが不足し、追加切除が必要となることや、追加手術としてのセンチネルリンパ節生検が必要となるおそれもある。

部分生検を行うことによりメラノーマ細胞が深部に押し込まれて、リンパ節転移や遠隔転移を生じる危険性が高まることが懸念される。この点については、全切除生検群と部分生検群の間に5年生存率(3)、局所再発率と死亡率(4)、再発とメラノーマ関連死亡(5)、センチネルリンパ節の転移陽性率(6)において有意差がみられなかったと報告されている。したがって、全切除生検が不可能な場合には、部分生検も可とみなされる。しかしながら、頭頸部原発の症例については多変量解析にて、部分生検が生存率を低下させたとする報告がみられる(7)。

全切除生検に関して、切除する範囲と予後との関係を検討した研究はないが、一般的には2mm程度の側方マージンとし、深部は皮下脂肪組織まで切除することが推奨されている。なお、切除生検から拡大切除施行までの待機時間の長さの違いは生存率と再発率に影響しないと報告されている(8)。また、切除生検で tumor thickness を確認してから拡大切除を行う方が、一期的に根治的拡大手術を行うよりも生存率と再発率が優れていたという報告もある(9)。

文献

1. Pariser RJ, Divers A, Nassar A :The relationship between biopsy technique and uncertainty in the histopathologic diagnosis of melanoma. *Dermatol Online J* 1999; 5:4 (レベルIV)

2. Witheiler DD, Cockerell CJ :Sensitivity of diagnosis of malignant melanoma: a clinicopathologic study with a critical assessment of biopsy techniques. *Exp Dermatol* 1992; 1:170-5 (レベルIV)
3. Lederman JS, Sober AJ :Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:983-7 (レベルIV)
4. Lees VC, Briggs JC :Effect of initial biopsy procedure on prognosis in Stage 1 invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991; 78:1108-10 (レベルIV)
5. Bong JL, Herd RM, Hunter JA :Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:690-4 (レベルIV)
6. Martin RC 2nd, Scoggins CR, Ross MI, et al: Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005; 190 : 913-7 (レベルIV)
7. Austin JR, Byers RM, Brown WD, et al:Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1996; 18:107-17 (レベルIV)
8. McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, et al :The time from diagnostic excision biopsy to wide local excision for primary cutaneous malignant melanoma may not affect patient survival. *Br J Dermatol* 2002; 147:48-54 (レベルIV)
9. McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, et al :A retrospective observational study of primary cutaneous malignant melanoma patients treated with excision only compared with excision biopsy followed by wider local excision. *Br J Dermatol* 2004; 150:523-30 (レベルIV)

MM-CQ8 メラノーマの病理組織報告書に原発巣の tumor thickness と潰瘍の有無以外に記載すべき項目は何か

<推奨度：C1>

推奨文：原発巣の病理報告書に記載すべきもっとも重要な事項は tumor thickness と潰瘍の有無である。また、切除標本辺縁部における腫瘍の陽性・陰性の記載も必須である。これに加えて、予後との相関が問題になる、顕微鏡的衛星病巣の有無、脈管浸潤の有無、神経浸潤の有無、増殖相（水平増殖期か垂直増殖期か）、Clark レベル、潰瘍の直径、 1mm^2 あたりの核分裂像の数、消退現象の有無、炎症性細胞浸潤の程度、病型分類、について記載することが望ましい。

解説：2001年にAJCC（American Joint Committee on Cancer）は、13,581人の転移の無い患者データの多変量解析の結果を報告し、原発巣の病理組織標本では tumor thickness（リスク比 1.558、95%CI: 1.473-1.647）と潰瘍の有無（同 1.901、95%CI: 1.735-2.083）が生存率に関与するもっとも重要な予後因子であることを確認したうえで、新しい病期分類を提唱した。これが現在、AJCC/UICC（2002年）病期分類として世界中で使用されている(1)。

1970年頃より原発巣における病理組織標本上の Clark レベルや tumor thickness の予後への影響が報告され始め、80年代以降になると、増殖相（水平増殖期(radial growth phase)か垂直増殖期(vertical growth phase)か）の違い、顕微鏡的衛星病巣の有無、 1mm^2 あたりの核分裂像の数、炎症性細胞浸潤の程度、脈管浸潤の有無などと予後との関連が検討された。原発巣の病理組織報告書では、tumor thickness と潰瘍の有無以外に、欧米諸国で広く採用されている下記の項目について記載することが望ましい。

水平増殖期か垂直増殖期か(2) (9)

Clark レベル（I～V）(3) (4) (9)

1mm^2 あたりの核分裂像の数(2) (5) (9)

消退現象の有無(2) (6) (9)

潰瘍の直径(7)

炎症性細胞浸潤の程度（著明、著明でない、出現せず）(2) (6) (8)

病型分類（LM、SSM、NM、ALM、分類不能）(9)

顕微鏡的衛星病巣の有無(9)

脈管浸潤の有無(9)

神経浸潤の有無

切除マージンが陽性か（陽性ならその方向、陰性なら最短距離）

文献

1. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al : Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; 19:3635-48 (レベル I)
2. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D IV, et al : Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1893-904 (レベル IV)
3. Buttner P, Garbe C, Bertz J, et al: Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. Cancer 1995; 75:2499-2506 (レベル IV)
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol. 2001; 19:3622-34 (レベル IV)
5. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al: Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. Cancer 2003; 97:1488-98 (レベル IV)
6. Massi D, Franchi A, Borgognoni L, et al: Thin cutaneous malignant melanomas (< or =1.5 mm): identification of risk factors indicative of progression. Cancer 1999; 85:1067-76 (レベル IV)
7. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al: The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. Cancer 45:3012-7, 1980 (レベル IV)
8. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, et al : Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. Cancer 1996; 77:1303-10 (レベル IV)
9. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, et al: Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. Cancer 1996; 78:427-32 (レベル IV)

MM-CQ9 メラノーマの転移巣検出のために術前に各種画像検査を施行すべきか

<推奨度：C1>

推奨文：転移の症候のないメラノーマ患者に対し、リンパ節転移、遠隔転移を発見する目的で、胸部 X 線、CT、PET を一律的に実施することは推奨されない。所属リンパ節転移、遠隔転移をきたす危険性を評価したうえで、必要とみなされた場合に各検査を実施する。なお、超音波検査は所属リンパ節転移の検出能に優れている。

解説：胸部 X 線検査は偽陽性が多く、真の肺転移が検出される確率は 0.1%と報告されており、tumor thickness 4.0mm 以下の患者に肺転移を検出するための一律的な検査としては推奨できない(1)。ただし、胸部 X 線検査は全身麻酔の術前検査として実施される。超音波検査はメタアナリシスにおいて、触診よりもリンパ節転移の検出能が優れていることが示されている(2)。触診と超音波検査を組み合わせると PET よりも臨床的リンパ節転移の検出率が高まるという報告がある(3)。

CT については、センチネルリンパ節に少なくとも 1 個の転移がある無症状の患者に全身の CT 検査を施行したところ、遠隔転移を発見できる確率は 0.7%であったという(4, 5)。したがって、CT を術前の一律的検査として行うことは推奨されない。PET(positron emission tomography)は、センチネルリンパ節転移の検出力は低いが(感度 11~13%) (6, 7)、病期が進んだ症例における潜在的転移巣の検出能力では優れている(8)。PET/CT の組み合わせ検査は遠隔転移の検出能力に優れているので、N 病期、M 病期判定への応用が期待される(9)。

文献

1. Terhune MH, Swanson N, Johnson TM : Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. Arch Dermatol 1998; 134: 569-72 (レベル IV)
2. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S et al: Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. Lancet Oncol 2004; 5:673-80 (レベル I)
3. Hafner J, Schmid MH, Kempf W et al: Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol 2004; 150:677-86 (レベル IV)
4. Miranda EP, Gertner M, Wall J, et al: Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. Arch Surg 2004; 139:831-6 (レベル IV)

5. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG : Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:252-8 (レベル IV)
6. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, et al: Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 2004; 14:141-5 (レベル IV)
7. Clark PB, Soo V, Kraas J, et al: Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006; 141 :284-8 (レベル IV)
8. Bastiaannet E, Oyen WJ, Meijer S, et al: Impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on surgical management of melanoma patients. *Br J Surg* 2006; 93:243-9 (レベル IV)
9. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al : Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:1178-87 (レベル IV)

MM-CQ10 メラノーマの原発巣は、肉眼的な病巣辺縁から何 cm 離して切除すべきか

<推奨度：A>

推奨文：メラノーマ原発巣を外科的切除する際の病巣辺縁からの距離は、in situ 病変では 3-5mm、tumor thickness が 2mm 以下の病変では 1cm 程度、tumor thickness が 2mm を超える病変は 2 cm 程度とする。

解説：メラノーマ原発巣の切除範囲を広く取ることにより、局所再発の減少や生存率の改善などが期待されるが、他方、植皮が必要となったり、術後合併症が増加する可能性が高まる。適切な切除マージンを決定するために、さまざまな設定で症例対照研究やランダム化比較試験が行われてきた。

2002 年に発表されたメタアナリシスにおいて、1-2cm マージンと 3-5cm マージンでの切除が比較され、5 年生存率および 5 年無病生存率に有意差のないことが示された (1)。別のメタアナリシスでは、原発巣の最大切除マージンは 2cm を超えないことが望ましく、2cm と 1cm を比較したランダム化比較試験は行われていないので、切除マージンは 2cm が望ましいと結論付けている (2)。その後、tumor thickness が 2mm 以下の症例では、切除マージンと生存率の間に相関関係はなく、原発巣の切除マージンを 1cm 以上とすれば、局所再発率にも影響のないことが示された (3)。

in situ 病変については、3mm マージンと 3mm を超えるマージンでの比較において局所再発率に有意差がないことより、3mm マージンでの切除が推奨される (4)。しかし、顔面の in situ 病変で最大径が 2cm 以上の場合は 3mm 以上のマージンでも再発することがある (4)。

以上より、1) in situ 病変（顔面で最大径が 2cm 以上の病変を除く）の切除マージンは 3-5mm、2) tumor thickness が 2mm 以下の切除マージンは 1cm、3) tumor thickness が 2mm を超える病変の切除マージンは 1-2cm で、可能ならば 2cm に近づける、とすることが推奨される。

なお深部の切除断端は、侵入の深さに応じて決定する。侵入が真皮内までの病変は皮下脂肪組織全層を含めて切除する。下床の筋膜を付けて切除すると予後が改善するというデータはなく、筋膜の切除に関しても結論は出ていない (5, 6)。

文献

1. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al: Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized

- controlled trials comparing narrow vs wide excision. Archives of Surgery 2002; 137:1101-5 (レベルⅠ)
2. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR : Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Can J Surg 2003; 46:419-26 (レベルⅠ)
 3. McKinnon JG, Starritt EC, Scolyer RA, et al: Histopathologic excision margin affects local recurrence rate: analysis of 2681 patients with melanomas ≤ 2 mm thick. Ann Surg 2005; 241:326-33 (レベルⅣ)
 4. Bartoli C, Bono A, Clemente C et al: Clinical diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. Cancer 1996; 77:888-92 (レベルⅣ)
 5. Kenady DE, Brown BW, McBride CM : Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. Surgery 1982; 92:615-8 (レベルⅣ)
 6. Sondergaard K, Schou G: Therapeutic and clinico-pathological factors in the survival of 1,469 patients with primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. A multivariate regression analysis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1985; 408: 249-58 (レベルⅣ)

MM-CQ11 メラノーマ患者に予防的所属リンパ節郭清術を施行すると生存率が改善するか

<推奨度：C2>

推奨文：複数の大規模ランダム化比較試験(RCT)にて、予防的所属リンパ節郭清術(elective lymph node dissection; ELND)が予後を有意には改善しないことが示されている。特定の条件で規定された一群の患者ではELNDが生存率の改善に寄与する可能性は残されてはいるが、一律的なELNDの施行は推奨できない。

解説：ELNDとは、臨床的に所属リンパ節転移を認めない症例に対し、遠隔転移発生前に予防的に所属リンパ節を郭清することをいう。ELNDを施行された症例のうち所属リンパ節に顕微鏡的転移が認められる確率は20%程度であるから、残りの80%の症例は不要な外科的侵襲を受けることになる。

ELNDの有用性を検討した最近のシステマティック・レビューでは2001年2月までに発表されたメラノーマのELNDに関する論文229編を抽出し、それらのうち方法論的に厳密な評価に耐えうるRCTとしてWHO Melanoma GroupおよびIntergroup Melanoma Trialの2つのグループによって行われた3つの臨床試験を採択している(1)。

WHO Melanoma Groupの最初の臨床試験(2)では553例がELND群と(3ヶ月ごとの経過観察にて臨床的に転移が発見された時点で郭清を行う)経過観察群の2群に振り分けられたが、全生存期間、無病生存期間のいずれにも有意差は認められなかった。しかし、この試験では四肢遠位部発生例のみが被験対象となったこと、被験者の85%が女性であったこと、振り分けに際して原発腫瘍の厚さや潰瘍化の有無という重要な予後因子が考慮されなかったことが問題とされた。

この点を考慮して実施された別のWHO Melanoma Groupの臨床試験(3)では厚さ1.5mm以上の体幹原発メラノーマ240例が対象とされ、5年生存率でELND群61.3%(95%CI:52.0-70.1)、経過観察群51.3%(95%CI:41.7-60.1)という成績であったが、統計学的に有意差は認められなかった。

一方、Intergroup Melanoma Trialの臨床試験(4,5)は、740例の病期IおよびIIで原発腫瘍の厚さ1.0から4.0mmのいわゆる「中間リスク群」を対象に行われたが、ELND群と経過観察群の10年生存率はそれぞれ77%、73%であり、やはり統計学的有意差は認められなかった($p=0.12$)。ただし、原発腫瘍の厚さ1.0~2.0mm、潰瘍化あり、年齢60歳以下の3つのサブグループにおいてELND群の予後が有意に優れていたことから、特定の条件で規定された一群の患者ではELNDが生存率の改善に寄与する可能性が示唆された。

以上のように、ELNDの有用性は完全に否定されたわけではないが、近年センチネルリンパ節生検が導入されたことと、ELND施行後のリンパ浮腫、創部の感染や壊死などの合併症を考えると、一般的にはELNDは推奨されない。

文献

1. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis