

- 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

of randomized controlled trials. Arch Surg 2002;137:458-61 (レベル I)

2. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. Cancer 1982;49:2420-30 (レベル II)

3. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. Lancet 1998;351:793-6 (レベル II)

4. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann Surg 1996;224:255-63; discussion 263-6 (レベル II)

5. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol 2000;7:87-97 (レベル II)

MM-CQ12 メラノーマ患者にセンチネルリンパ節生検を行うと生存率が改善するか

<推奨度：B>

推奨文：原発巣の厚さが1 mm～4 mmのメラノーマ患者に対してはセンチネルリンパ節生検(sentinel lymph node biopsy; SLNB)を実施することが推奨される。SLNB によって顕微鏡的なリンパ節転移が早期に発見され、そのリンパ節領域を郭清することにより予後が改善される可能性がある。

解説： SLNB は所属リンパ節の中で最初に転移を生じるセンチネルリンパ節(SLN)を同定し、生検する技法である。この方法によって、SLN に転移が発見された患者に所属リンパ節郭清を行い、その他の患者への不要な外科的侵襲を避けることができる。

初期には、メラノーマにおける SLN の同定率は 75～90%、偽陰性率 (SLN に転移陰性でそれ以外のリンパ節に転移あり) は 1～2%と報告された (1)。その後、色素法とシンチグラフィを併用することにより SLN の同定率は 93～99.5% へ向上した (1, 2)。

SLN における顕微鏡的転移の陽性率は原発腫瘍の厚さに比例して上昇する。MD Anderson 癌センターのデータによれば、SLN の転移陽性率は原発腫瘍の厚さが 1.5mm以下で 4.8%、1.5mm～4 mmで 19.2%、4 mm以上で 34.4%であった (2)。原発腫瘍の厚さ 1 mm未満の症例における SLN の転移陽性率は 3%程度に過ぎないので、一般的には SLNB は推奨されない (3)。ただし、これらの薄い原発巣でも、男性例、原発巣の潰瘍化あり、体幹原発例などではリンパ節転移のリスクが高いことが知られており、SLNB を考慮してもよい。他方、原発腫瘍が 4 mmよりも厚い患者では遠隔転移の発生率が 65～70%と高いために、SLNB とリンパ節郭清の意義は小さいと考えられる。

SLNB が生存率を改善するかどうかを検討するために、17 施設共同のランダム化比較試験 (MSLT-1) が行われた。この試験では原発腫瘍の厚さが 1.2 mm ～3.5 mmの 1269 例を SLNB 施行 769 例と原発巣切除のみ (術後の定期的観察でリンパ節転移が出現した時点で郭清) 500 例の 2 群に振り分けた。その結果、5年無病生存率は前者が 78.3±1.3%、後者が 73.1±2.1%で SLNB 群が有意に優れていた (p=0.009; 死亡 HR 0.74)。SLN の転移陽性率は 16.0% (122/764)、経過観察群のリンパ節再発率は 15.6% (78/500) でほぼ同等であった。所属リンパ節における転移陽性リンパ節の平均個数は、SLNB 群で 1.4 個、観察群で 3.3 個で有意に後者が高く (p<0.001)、観察期間中におけるリンパ節転移の進行が示唆された。転移陽性例の 5 年生存率は SLNB 群が 72.3±4.6%、観察群が 52.4±5.9%

で前者が有意に優れていた（死亡 HR, 0.51; p=0.004）（4）。この成績は SLNB とその結果に基づく直後の所属リンパ節郭清が予後の改善に繋がることを示唆している。

文献

1. Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem I, Mooi WJ, Balm AJ, Muller SH, et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997;4(2):156-60. （レベルⅣ）
2. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17(3):976-83. （レベルⅣ）
3. Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (<1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(5):558-61. （レベルⅣ）
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307-17. （レベルⅡ）

MM-CQ13 メラノーマの所属リンパ節転移に対し、根治的リンパ節郭清を行うと生存率が改善するか。

<推奨度：B>

推奨文：根治的リンパ節郭清（total lymph node dissection; TLND）により約1/3の症例で5年以上の長期生存が得られる。特に、若年者、四肢原発、リンパ節転移の個数が少なく被膜外浸潤がない、などの条件を満たす患者にはTLNDの施行を積極的に考慮すべきである。

解説：所属リンパ節に腫脹が認められ、そこに組織学的にメラノーマの転移が確認され、さらに他に遠隔転移の所見が認められない場合には、当該リンパ節のTLNDが考慮される。

Karakousis(1)によるシステマティックレビューによれば、TLND後の5年生存率は19～38%、平均26%であり、組織学的に転移陽性のリンパ節の数、リンパ節の被膜外浸潤の有無が予後を規定する最も重要な因子であった。TLND後の局所再発率は0.8%～52%であった。また、インターフェロン α -2bによる補助療法で5年生存率は26%から37%に改善していた。このように、術後の局所再発の問題はあるものの、TLNDによりかなり良好な予後が得られることが示されている。

多数例におけるTLNDの有用性を検討した比較的最近の報告でも、約30%の術後5年または10年生存率が得られることが示されている。一方、予後不良と関係する因子として、高齢、体幹または頭頸部の原発、3個より多数のリンパ節転移、リンパ節の被膜外浸潤などが同定されている(2, 3)。

以上のように所属リンパ節転移に対するTLNDは、その施行により約1/3の患者を救命できる可能性があり、特に上記の予後不良因子の少ない患者には積極的に適応を考慮すべき治療法といえる。しかし、TLNDのみでは予後の改善が望めない患者も数多く存在するので、その適応を慎重に検討するとともに、インターフェロン投与などの補助療法の併用も考慮すべきであろう。

文献

1. Karakousis CP. Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5:473-82 (レベルI)
2. Pidhorecky I, Lee RJ, Proulx G, et al. Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2001;8:109-15 (レベルIV)
3. Meyer T, Merkel S, Gohl J, et al. Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:424-30 (レベルIV)

MM-CQ14 メラノーマの所属リンパ節郭清後に放射線療法を行うことは有益か

<推奨度：C1>

推奨文：再発の危険性が特に高いメラノーマ患者では、所属リンパ節郭清後の放射線療法により再発率が低下するので、実施が勧められる。しかし、これによる生存率の向上は証明されていない。

解説：予防的所属リンパ節郭清術については、4件のランダム化比較試験すべてにおいて予後への意義が証明されなかった。しかし、本腫瘍がひとたびリンパ節転移を生じると出血、感染、痛み、四肢の浮腫などが生じ、生活の質が著しく低下する(1)。

メラノーマの手術後の放射線療法については、再発の危険性が高い症例を的確に選択しなければならない。原発巣周囲の再発リスクの高い症例としては神経向性の線維化型(desmoplastic neurotropic type)、腫瘍の厚さが4 mmを越えるもの、リンパ節転移・潰瘍・衛星病巣の存在、四肢遠位や頭頸部の原発、切除断端陽性例などがあげられる(1,4)。一方、所属リンパ節郭清術後の再発危険性については、被膜外浸潤、4個以上のリンパ節転移、大きなリンパ節転移巣(3 cm以上)、頸部リンパ節転移、再発例、センチネルリンパ節生検陽性での不十分な郭清例などがあげられる(1,5-8)。

頭頸部原発例の中でも原発巣が厚い症例は、局所・領域リンパ節の再発率が高いとされ、郭清術単独では約半数の症例で再発がみられる(9)。このようなハイリスクの頭頸部原発例に対し一回6 Gyで週2回、総線量30 Gyの所属リンパ節への予防照射を行った結果、5年局所・領域リンパ節制御率が88%と従来の報告に比べて良好であり、有害事象も軽度であったと報告された(1,8)。また、臨床的な頸部リンパ節転移例に対し頸部郭清術後（多くは部分的頸部郭清術）、前述のスケジュールで術後放射線療法を施行し、10年局所・領域リンパ節制御率が94%、無病生存率は42%であったと報告されている(6)。これらの結果を受け、郭清術後の放射線療法に関する第II相試験が行われ、術後照射を未施行の従来の成績に比べ、リンパ節転移の再発率が50%減少したと報告された。また、腋窩リンパ節転移を生じた体幹部原発例や上肢原発例（一部に原発不明例や頭頸部原発例を含む）に対し、腋窩郭清術施行後、放射線療法を実施したところ、腋窩領域の制御率は良好で、有害事象としての上肢の浮腫も許容範囲内であったと報告されている(1,10)。しかし、これによって生存率が向上するかは不明である(1)。

第III相試験の報告はなく、限られた施設での第II相試験および後ろ向き研

究しかないが、被膜外進展例、最大径が3 cmを越えるリンパ節を有する例、多発リンパ節転移例、再発例、頭頸部原発例で根治的頸部郭清術が施行されなかった症例では、所属リンパ節再発の可能性が高いため、術後放射線療法の実施が考慮される。

至適照射スケジュールは確立していないが、1回線量を2 Gyとし週5回照射で総線量50~70 Gyを照射する方法や、1回線量を5~6 Gyとし週2回照射で30 Gy程度を照射する方法などがある(1)。

文献

1. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18:99-107; discussion 107-10, 113-4 (レベル I)
2. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, et al: Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 1998; 83:1128-35 (レベル IV)
3. Temam S, Mamelle G, Marandas P, et al: Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005; 103:313-9 (レベル IV)
4. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al: Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24:247-57 (レベル IV)
5. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al: Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:467-74 (レベル IV)
6. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al: Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003; 97:1789-96 (レベル IV)
7. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, et al: Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 1991; 162:310-4 (レベル IV)
8. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al: Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:795-8 (レベル III)
9. Owens JM, Roberts DB, Myers JN: The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:864-8 (レベル IV)

10. Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, et al: Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:964-72 (レベル IV)

MM-CQ15 メラノーマに対してインターフェロンアルファを術後補助療法として投与すると生存率が改善するか

<推奨度：C1>

推奨文：術後補助療法としてインターフェロンアルファ (IFN- α) を大量、長期間投与すると、T4 (tumor thickness>4mm) と N1 (旧 UICC 分類) のメラノーマ患者の無病生存期間は延長するが、全生存期間への効果は確証されていない。

解説：T4 (tumor thickness>4mm) と旧 UICC 分類の N1 (径 3cm 以下の所属リンパ節転移) のメラノーマ患者に根治術を施行後、高用量の IFN- α を 1 年間投与すると対照群 (無処置) に比べ全生存期間 (3.8 年対 2.8 年、 $P=0.0237$) と無病生存期間の中央値 (1.7 年対 1 年、 $P=0.0023$) に有意差がみられたとするランダム化比較試験が米国から報告され(1)、米国 FDA もこの補助療法を承認した。しかし、その後に実施された臨床試験では 5 年無再発生存率に有意差は認められたが (44%対 35%)、全生存期間には有意差が検出されなかった(2)。WHO 研究グループが施行した旧 N1 (径 3cm 以下の所属リンパ節転移) の根治的郭清後に比較的低用量の IFN- α を週 3 回、3 年間にわたって投与するランダム化比較試験では、対照群 (無処置) に比べ 2 年無病生存率の向上はみられたが (46%対 27%、 $P=0.01$)、投与終了後に生存率の有意差は消失した (3)。また、旧病期 II (tumor thickness>1.5mm) のメラノーマ患者を対象に、根治術後に比較的 low-dose の IFN- α を長期間投与するランダム化比較試験がオーストリア (4) とフランス (5) で実施され、有意な予後の改善が報告されたが、その後、十分な追試は行われていない。

文献：

- 1) Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The ECOG Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14:7-17 (レベル II)
- 2) Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18:2444-2458 (レベル II)
- 3) Cascinelli N: Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN- α -2a in melanoma patients with regional nodal metastases(abstract). *Proc. Am.*

- Soc. Clin. Oncol. 1995; 14:410 (レベル II)
- 4) Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma: Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1998; 16:1425-1429 (レベル II)
 - 5) Grob JJ, Dreno B, del la Salmoniere P, et al. Randomized trial of interferon alpha-2a adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5mm without clinically detectable node metastases: French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998; 351:1905-1910 (レベル II)

MM-CQ16 メラノーマ患者に術後補助療法として DAVFeron 療法を行うと生存率が改善するか

<推奨度：B～C1>

推奨文：DAVFeron 療法を術後補助療法として用いると、旧 UICC 分類の病期 III のメラノーマ患者において生存率が改善する可能性がある。

解説：DAVFeron 療法は DTIC/ACNU/VCR の 3 者併用化学療法にインターフェロン β (IFN- β) の術創部への局注を加える治療法であり、本邦においてメラノーマの術後補助療法として頻用されている。この補助療法を旧 UICC 病期 II, III の患者の根治術後に実施する多施設共同試験が本邦で施行され、DAV のみ投与された歴史対照に対し、旧 UICC 病期 III (tumor thickness が 4mm 超または所属リンパ節転移陽性) の患者において 5 年生存率の有意な改善がみられた (65.1% 対 46.2%; $P < 0.05$) (1)。しかし、ランダム化比較試験は施行されておらず、エビデンスレベルからは C1 の推奨度と判定される。ただし、局注された IFN- β は、IFN- α とは異なり、主としてリンパ行性に所属リンパ節へ移行、集積するので、本補助療法が所属リンパ節転移や in-transit 転移の抑制に役立つ可能性は考えられる (2)。事実、AJCC/UICC 新病期分類 IIC、IIIB の 5 年生存率は、本邦患者の方が欧米患者のそれよりも優れていると報告されている (3)。さらに、本邦での膨大な診療実績も考慮し、本ガイドライン委員会は本療法の推奨度を B～C1 とした。なお、まれながら DAVFeron 療法施行後に白血病や myelodysplastic syndrome (MDS) などを生じることがあり、化学療法に起因する二次発癌と考えられるので、高齢者等においては適用を慎重に考慮する必要がある。本術後補助療法施行後に、月 1 回程度の頻度で IFN- β の局注を続ける維持療法も報告されているが (フェロン維持療法)、その有用性は確証されていない。

文献

1. Yamamoto A, Ishihara K: Clinical study of DAV+IFN-beta therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC, ACNU and VCR, and local injection of IFN-beta) for malignant melanoma. *Int J Immunother* 1996; 12:73-78 (レベル III)
2. 山本明史、鷲見 烈、加藤 優、他. 悪性黒色腫患者における局注 IFN-beta のリンパ移行性について. *Skin Cancer* 1986; 1:47-53 (レベル V)
3. 野呂佐知子、山本明史、山崎直也、他. 悪性黒色腫の新 TNM・病期分類と旧病期分類の比較検討：本邦 342 例に関する解析. *Skin Cancer* 2003; 18:214-220 (レベル IV)

MM-CQ17 メラノーマの遠隔転移巣を外科的に切除すると生存期間が延長するか

<推奨度：B>

推奨文：遠隔転移が単発で根治的切除が可能な場合には、その転移巣の切除により患者の生存期間が延長する可能性がある。また、遠隔転移巣の切除が症状緩和に有益なことがある。

解説：遠隔転移を生じたメラノーマ患者の予後は極めて不良であり、転移臓器毎の生存期間中央値と5年生存率はそれぞれ、皮膚・リンパ節・消化管：12.5ヶ月、14%、肺：8.3ヶ月、4%、肝・脳・骨：4.4ヶ月、3%と報告されている(1)。遠隔転移巣の外科的切除は、適切な患者を選別すれば、切除を行わなかった群と比較して生存期間の延長効果をもたらすことができる。特に、皮膚、皮下組織、リンパ節、肺、脳、消化管、肝臓、副腎については個々の臓器種に限局した転移巣の切除効果が報告されている(2-16)。しかし、病巣が単発で根治的切除が可能な患者は元々全身状態が良く、病勢の進行も緩徐である可能性が高いため、外科的切除の生存期間延長効果は確定的なものではない。

遠隔転移巣の切除によって臨床効果が期待できるのは、単発で完全摘出が可能な場合である(2-4)。臓器種ごとに差はあるが、所属リンパ節転移が先行しない遠隔転移であること、初回治療から転移巣の出現までの期間が長いこと、切除対象病巣の増大が緩徐であること、術前の血清LDHが低いことも予後良好因子とされる。他臓器に転移がないか、あっても進行性の動きがないこと、患者に手術に耐えられる予備能力があることなども考慮すべき条件である。したがって、遠隔転移巣が発見された場合、まず転移巣の動きや新生病巣の出現の有無について数週間程度観察し、その間にCT、MRI、PETなどの画像検査で他臓器転移の有無を検索して、手術の適応を決定する。他方、症状緩和を目的とする場合や、切除が容易な部位（皮膚、皮下組織、リンパ節など）については、他臓器転移や複数の転移巣が存在しても、切除することができる。

臓器別では、皮膚・皮下組織・リンパ節転移については、他臓器に転移がなければ、外科切除が最も迅速で有効な治療法となる。5年生存率は皮膚・皮下組織転移で33%、遠隔リンパ節転移で22%である。なるべく狭い切除マージンで完全に摘出する(5)。肺転移については、上述の良い因子を持つ症例を対象に完全切除を行えた場合、生存期間中央値が30ヶ月で、5年生存率20.7-29%と報告されている(6-8)。根治的切除が可能な肺転移巣は化学療法よりも外科的切除を選択することが考慮される。脳転移については、単発で術前の神経学的な症状がなく、根治的切除可能なことが予後因子であり、78%で症状緩和効果が得

られる(9,10)。症状緩和を目的とする場合は放射線療法（定位照射）と比較し、慎重に適応を決める。消化管転移については、良い因子の患者に根治的切除が行えれば、生存期間中央値 14.9-48.9 ヶ月、5年生存率 18-28.3%と報告されている(11-13)。

以上の報告は全てエビデンスレベル IV だが、信頼できる多数の研究が集積されているので、推奨度を B とした。

文献

1. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995;181:193-201 (レベル IV)
2. Essner R, Lee JH, Wanek LA, et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004;139:961-6; discussion 6-7 (レベル IV)
3. Fletcher WS, Pommier RF, Lum S, et al. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg* 1998;175:413-7 (レベル IV)
4. Meyer T, Merkel S, Goehl J, et al. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000;89:1983-91 (レベル IV)
5. Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, et al. Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994;115:295-302 (レベル IV)
6. Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 1998;69:206-11 (レベル IV)
7. Gorenstein LA, Putnam JB, Natarajan G, et al. Improved survival after resection of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Ann Thorac Surg* 1991;52:204-10 (レベル IV)
8. Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000;83:569-72 (レベル IV)
9. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000;93:9-18 (レベル IV)
10. Zacest AC, Besser M, Stevens G, et al. Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002;96:552-8 (レベル IV)
11. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, et al. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg*. 1996;131:975-9; 9-80 (レ

ベルIV)

12. Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 1999;6:336-44 (レベルIV)

13. Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, et al. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surg Oncol* 1995;4:105-10 (レベルIV)

14. Rose DM, Essner R, Hughes TM, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg* 2001;136:950-5 (レベルIV)

15. Haigh PI, Essner R, Wardlaw JC, et al. Long-term survival after complete resection of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Ann Surg Oncol* 1999;6:633-9 (レベルIV)

16. de Wilt JH, McCarthy WH, Thompson JF. Surgical treatment of splenic metastases in patients with melanoma. *J Am Coll Surg*. 2003;197:38-43 (レベルIV)

MM-CQ18 メラノーマの肝転移に対し、動注化学療法あるいは動注・塞栓療法を実施することは有益か

<推奨度：B-C1>

推奨文：転移が肝臓に限局しているか、他臓器の転移巣が良くコントロールされている場合には、肝転移に対する動注化学療法あるいは動注・塞栓療法は症状緩和に有益である。

解説：メラノーマの肝転移に対する化学療法剤の肝動注あるいは動注・塞栓療法の奏効率は40%～70%であり、奏効期間中央値は数か月から1年程度、生存期間中央値は11月～24月と報告されている(1-9)。全身的化学療法による肝転移患者の生存期間中央値は概ね数か月程度であるので、適応症例を選択すれば、肝動注あるいは動注・塞栓療法によって生存期間の延長を期待できる可能性がある(10)。ただし、本療法の適応は主として転移が肝臓に限局している患者であり、1臓器転移という良い予後因子を持っている。ランダム化比較試験も行われていないので、本療法の生存期間延長効果は現時点では確証されていない(11)。肝動注や塞栓療法の操作は侵襲を伴うが、動注化学療法による有害反応は全身的化学療法に比較すると軽度な傾向がある。

肝動注あるいは動注・塞栓療法が適応となる条件として定まったものはないが、一般に肝臓以外の臓器に転移がないか、あっても転移巣が制御されている場合が適応となる。これらの条件を満たすのは主に眼球原発のメラノーマであり、皮膚原発の場合は遠隔転移が肝臓に限局することは稀である(1)。なお、本療法を実施する前に、外科切除との優劣について慎重に評価する必要がある。

動注薬剤としては、欧米では単剤で cisplatin、fotemustine、1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU)、melphalan を用いたり、cisplatin や carboplatin と他剤の併用が行われる(1-8)。本邦では主として cisplatin 単剤の動注が行われている(9)。

文献

1. Feldman ED, Pingpank JF, Alexander HR, Jr. Regional treatment options for patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Ann Surg Oncol* 2004;11:290-7 (レベルI)
2. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer* 1995;76:1665-70 (レベルIV)
3. Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH, et al. Regression of ocular

- melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA* 1988;260:974-6 (レベルIV)
4. Leyvraz S, Spataro V, Bauer J, et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:2589-95 (レベルIV)
 5. Becker JC, Terheyden P, Kampgen E, et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer* 2002;87:840-5 (レベルIII)
 6. Patel K, Sullivan K, Berd D, et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res* 2005;15:297-304 (レベルIV)
 7. Cantore M, Fiorentini G, Aitini E, et al. Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver: report of a phase II study. *Tumori* 1994;80:37-9 (レベルV)
 8. Melichar B, Dvorak J, Jandik P, et al. Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver. *Hepatogastroenterol* 2001;48:1711-5 (レベルV)
 9. 藤沢康弘, 山崎直也, 山本明史. 皮膚悪性腫瘍治療最前線:メラノーマ肝転移のTAE療法. *Monthly Book Derma*(1343-0831)?;2003. p38-43 (レベルIV)
 10. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:3782-93 (レベルII)
 11. Eton O, Legha SS, Moon TE, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1103-11 (レベルII)

MM-CQ19 遠隔転移を有するメラノーマ患者に症状緩和を目的に放射線療法を実施することは有益か

<推奨度：B>

推奨文：放射線療法は、遠隔転移を有するメラノーマ患者に対し、症状緩和を目的とする治療法として有益である。

解説：メラノーマ転移巣に対する放射線療法は、転移部位によって治療効果に差があるとされているが、骨や中枢神経などの転移巣では約半数の症例で症状緩和が期待できる(1-4)。

脳転移患者については予後を考慮する必要があり、予後良好因子として単発性脳転移、他臓器転移がないこと、全身状態が良好であることなどが、他方、予後不良因子としては多発性脳転移、肺や肝臓への転移、頭頸部原発などがあげられる(5,6)。予後良好例では放射線療法を行うことで比較的長期間、自立した生活が可能となるが、治療に伴う有害事象には注意が必要である(5,7-9)。単発性脳転移例や脳以外に活動性病変を認めない数個以下の脳転移例については手術療法との優劣を評価する必要がある。定位照射によって約90%の患者で腫瘍の増大が抑えられ、約半数の患者で腫瘍の縮小が認められる(6,9,10)。なお、手術や定位照射後の全脳照射は脳内再発の頻度を下げる可能性はあるが、生命予後の改善は望めず、予後良好例でも平均生存期間は約8か月にとどまる(5-8,10,11)。

他方、予後不良例には症状緩和のための全脳照射が行われ、39～76%の患者で症状が改善する(5,12,13)。再照射については、症状改善が約半数の症例で示されるものの、遅発性毒性を考慮して慎重に症例を選択すべきである。現時点で脳転移例に対する全身的化学療法の有用性は確立されていない(6)。

骨転移の疼痛緩和を目的とする放射線療法は、他の癌腫の場合と同様のスケジュールで行われる。1回線量を4 Gy以上にすると症状緩和率が高いとの報告もみられるが、悪性黒色腫の骨転移例に特有の照射スケジュールは確立されていない(3,4,14)。一般に、1回線量3 Gy、計10回、総線量30 Gy程度の照射とすることが多い。また、予後不良例では8 Gyの1回照射や、1回4 Gyで総線量20 Gy程度とする照射スケジュールも用いられる。照射スケジュールによって症状改善率に差はないとされ、疼痛緩和効果は50～80%の患者で認められる(12-14)。

皮膚やリンパ節のみの転移例は予後良好とされ、放射線療法により59～79%の症例で腫瘍の縮小効果が見られる(3,4,14)。生物学的知見からは1回線量を4 Gy以上にした方がより効果的と考えられるが、臨床データからは一定の見解は

えられていない(1-4)。温熱療法との組み合わせも試みられるが治療効果は不定で、本邦では一般的な治療法とはなっていない。

文献

1. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al: Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:429-32 (レベル II)
2. Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M: A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1837-9 (レベル II)
3. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al: Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:607-18 (レベル IV)
4. Corry J, Smith JG, Bishop M, et al: Nodal radiation therapy for metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:1065-9 (レベル IV)
5. Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, et al: Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88:11-20 (レベル IV)
6. Ewend MG, Carey LA, Brem H: Treatment of melanoma metastases in the brain. *Semin Surg Oncol* 1996; 12:429-35 (レベル I)
7. Zacest AC, Besser M, Stevens G, et al: Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002; 96:552-8 (レベル IV)
8. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485-9 (レベル II)
9. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004;22:1293-300 (レベル IV)
10. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:581-9 (レベル IV)
11. Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, et al: The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology*

1990;40:158-60 (レベル IV)

12. Konefal JB, Emami B, Pilepich MV: Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1988; 61:243-6 (レベル IV)

13. Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT: Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:859-64 (レベル IV)

14. Katz HR: The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:907-11 (レベル IV)