

ことがすすめられている。1~2 mm 以下の病変では、1~2 cm の広範切除を、それ以下の病変は、1 cm、また melanoma *in situ* では 5 mm の皮膚切除を行う。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。

日本人に多い、爪に発生する悪性黒色腫では、十分な切除範囲を確保し、切除後皮膚の再建をスムーズに行うために、病変部位を含んだ指関節の切断、形成を行うこともある。また、顔面など、広範囲切除が困難な場所については、形成外科医の協力を得ながら、5 mm 程度の最低限のマージンを保った切除が考慮されることもある。一般に悪性黒色腫は放射線感受性が低いので、原発巣切除のあとの、再発予防のための局所放射線療法を行うことについては、効果が確立されておらず勧められない。

sentinel lymph node mapping を考慮する症例では、原発部位の広範切除の際に、同時にリンパ節の検査を行う。術後の補助療法 (adjuvant therapy) に関しては、米国では、原発病変の厚さが 4 mm 以上の症例に対し、interferon alpha (IFN- α)-2b の治療を 1 年間行うことが推奨されている⁴⁾。ただし、このレジメンには最初に high dose の IFN- α -2b (20 million IU m²) を 4 週間投与する期間があり、その毒性から、限られた症例にのみ投与されているのが現状である。それよりも低い投与量での術後 IFN 補助療法の有効性は証明されていない。また、IFN- α -2b の悪性黒色腫の術後補助療法としての使用は、わが国では承認されていない。

■ リンパ節転移に対する治療

臨床的に、また sentinel lymph node mapping により、所属リンパ節転移が見つかった場合、残りのリンパ節に転移がないかどうかを調べるため、根治的リンパ節郭清を行う。sentinel lymph node mapping の普及により、予防的に広範なリンパ節郭清を行う機会はなくなった。

現在、議論されていることは、sentinel lymph node mapping の際に顕微鏡下で小さな転移巣が見つかった場合にどうするかということで、所属リンパ節の拡大郭清を行っても、ほかのリンパ節に転移が見つかる可能性は 20% 以下と低いため、これを行わず経過を観察するべきかどうかを検証する臨床試験が米国では行われている。また、特に頭頸部原発の悪性黒色腫に対し、sentinel lymph node mapping で顕微鏡的転移が見つかった場合に、標準的リンパ節郭清を行わず局所放射線療法を行うことで、手術と同様な局所再発の抑制効果を得られるかどうかという検証も行われている。ただし、一般に悪性黒色腫は、放射線治療抵抗性であるので、臨床的に転移の発見された所属リンパ節領域に術後放射線療法を行う意義は少ない。また、放射線治療による生命予後の改善は認められていない。

術後放射線療法の適応としては、リンパ節皮膜外への腫瘍の浸潤、4 個以上の腫大した転移リンパ節が集塊をなす場合、転移巣が大きい場合 (3 cm 以上)、血管など近接臓器への浸潤が認められる場合などがある。頭頸部のリンパ節転移例では、リンパ節への再発が多いため、一部の施設では、術後放射線治療が行われ好成績を残しているが、一般には普及していない。また、リンパ節再発症例で、手術不能症例などに、症状の軽減のために放射線治療が行われることがある。

・術後化学療法の有効性

所属リンパ節転移のある症例 (病期Ⅲ期) に対する術後化学療法の有効性に関しては未だ確立されていない。米国では、前述の high dose IFN- α 療法が病期Ⅲ期の患者に認可されているが、その副作用のため、実際にこの治療を受けている患者は少ない。現在、がんワクチンを含めた数々の臨床試験が行われているが、未だに FDA に承認されたものはない。わが国においては、このような症例に対し、伝統的に DAVFeron 療法と呼ばれる治療が行われてきたが⁵⁾、この治療が生命予後を改善するという確証は得られていない。また、抗がん剤による二次発がんや myelodysplastic syndrome (MDS) の問題もあり、この治療を術後補助療法として使用することの是非については、今後、再検討される必要がある。

さらにわが国では、原発部位に IFN- β を 300 万単位 10 日間連続局注するフェロン維持療法なども行われているが、その有効性は確立されていない。現在のところ、局所および全身への再発確率が高く、本人が特に抗がん剤治療を希望する場合を除いて、慎重な経過観察もしくは、臨床試験への参加が標準的アプローチと考えられる。

■ in-transit metastasis, satellite lesions (衛星病変)に対する治療

悪性黒色腫の患者の中には、全身転移は起こさないが、原発巣周囲の皮下もしくは皮内に転移を起こしてくる症例がある (satellite lesions)。また、原発巣と所属リンパ節の間の皮下もしくは皮内に転移を起こしてくる症例 (in-transit metastasis) もある (TNM 分類で N2C もしくは N3)。このような症例に対しては、外科的に病変部を切除することも行われるが、四肢に起こってくる再発性、多発性の症例には isolated limb perfusion という手技により、局所に melphalan などの抗がん剤を高濃度で投与する治療も行われている。また、局所に BCG や IFN を局注する治療、また、特に表在性の場合には、imiquimod 軟膏の局所投与が奏効する場合もある。

■ 全身転移(Ⅳ期)に対する治療

① 化学療法

全身転移を起こしてきた悪性黒色腫患者の生存を延長させる化学療法は未だ確立されていない。米国では、dacarbazine (DTIC) が治療薬として認可されているが、その有効率は、10~20%で腫瘍の完全消失を認める症例は非常にまれである。

dacarbazine (DTIC)	1,000 mg m ² 静注 3~4 週毎投与 もしくは、200 mg m ² 日 静注 day 1~5 3~4 週毎投与
--------------------	---

また、最近では、経口で脳血流関門を通り抜けるとされる temozolomide が DTIC のかわりに用いられることも多い。特に脳転移を伴う症例の化学療法として頭蓋照射と併用されることもある。

temozolomide	150~200 mg m ² 日、5 日間投与、28 日毎に投与を繰り返す。
--------------	---

temozolomide 投与方法としては、ほかに 75 mg m² 日、連日投与 6 週間、その後 2 週間の休薬がある。このレジメンはリンパ球減少のため、日和見感染を起こす可能性があるため、*Pneumocystis carinii* 肺炎の予防のため、ST 合剤などの抗菌薬を予防投与する。

殺細胞性抗がん剤の有効性を上げるために、これまでに数種の殺細胞性抗がん剤を併用した種々のレジメンが開発されてきたが、生存を延長する治療はみつかっていない。悪性黒色腫に多少の効果が認められるとされる殺細胞性抗がん剤には、前述の DTIC のほかに cisplatin、ニトロソウレア (BCNU, ACNU, CCNU)、paclitaxel、ビアンカアルカロイド (vincristine, vinblastine) などがある。いずれも単剤で 10~20%の奏効率が報告されている。このような殺細胞性抗がん剤とホルモン薬や biological response modifier (BRM) を併用した代表的なレジメンとして、以下の 3 つをあげる。

① 【Dartmouth regimen⁶⁾】

dacarbazine	220 mg m ² , day 1~3, 29~31
cisplatin	25 mg m ² , day 1~3, 29~31
carmustine	150 mg m ² , day 1
tamoxifen	20 mg (経口)、1 日 2 回、抗がん剤投与の最低 3 日前から開始し、治療中は血栓症などの副作用が起こらない限り継続投与する。
56 日 (8 週間) 毎に治療効果、副作用を判定	

② 【免疫化学療法 (biochemotherapy, O' Day 変法⁷⁾)】

dacarbazine	800 mg m ² , day 1
cisplatin	20 mg m ² , day 1~4
vinblastine	1.5 mg m ² , day 1~4
IL-2	持続静脈投与, day 1, 18 MIU m ² ; day 2, 9 MIU m ² ; day 3~4, 4.5 MIU m ²
IFN- α	5MIU m ² , 皮下注, day 1~5
tamoxifen	20 mg (経口), day 1~5
G-CSF	5 μ g kg, 皮下注, day 6 に開始し白血球数が1万以上になるまで継続
21 日毎に治療を繰り返し, 2 回の治療毎に効果判定	

Dartmouth regimen は, その後の多施設での大規模な臨床試験でその有効性が確認されず⁹⁾, 標準的治療になるまでにはいたらなかった。ただし, 著者の働いている施設では, 今でも Dartmouth regimen を用いているが, 100 例以上の症例を蓄積した現在でも, その有効率 (CR+PR) は 40% となっており, DTIC 単剤に比し, 有意に高い奏効率を維持している。われわれの現在のレジメンと他施設間で行われた臨床試験との大きな違いは tamoxifen の投与量で, tamoxifen を 20 mg でなく, 1 日 40 mg を少なくともほかの抗がん剤を始める 3 日前から始め, 十分な濃度を得た上で治療を始めることである。

tamoxifen は深部静脈血栓を起こすことが知られており注意が必要である。また, BCNU による血小板減少や cisplatin が起こす腎障害に注意をして投与量を調節していく必要がある。

③ 【MD Anderson regimen】

一方, MD Anderson regimen は, 第Ⅲ相の臨床試験でも一定の効果が得られているが¹⁰⁾, 副作用が強く, 高齢者の治療としては適さない。ただし, 膣や副鼻腔など粘膜原発の悪性黒色腫で奏効例が報告されている。筆者の経験では, O' Day の変法が, 臨床効果もあまり変わらず, 比較的投与しやすいレジメンと考えられるが, 詳しくは, 原著を参考にさせていただきたい⁷⁾。

また, 最近では副作用の管理のしやすさのため, 以下の carboplatin + paclitaxel のレジメンも頻用されている。その奏効率は 20~30% 前後と考えられるが, 腫瘍の完全消失はほとんどみられず, これが, DTIC 単剤にまさる臨床効果を示すかどうかに関する検証はなされていない。このレジメンに血管新生を抑制する sorafenib を組み合わせた米国での第Ⅲ相の臨床試験では, sorafenib を加えるメリットが確認されなかった。

【carboplatin + paclitaxel】

carboplatin	AUC 6, day 1
paclitaxel	225 m, day 1
3 週間毎に治療を繰り返し, 2~3 サイクル毎に治療効果判定	

【インターロイキン 2 (IL-2) 療法】

悪性黒色腫には, まれに自然退縮が認められることにより, 腫瘍のコントロールに免疫系の関与があることが示唆されてきた。このような背景の中, 米国国立がん研究所 (National Cancer Institute) の Dr. Rosenberg らのグループが中心になって大量の IL-2 を投与する治療が開発されてきた^{10,11)}。開発初期には, 副作用のための死亡例が認められたが, 最近では, 補助的治療の改善とともに, 副作用出現時の早期治療中断という方針の確立により, より安全な治療となってきている。

以下に代表的な投与法を示す。

- ・ 72 万 IU kg (0.037 mg kg) 15 分間で投与, 8 時間毎に 5 日間最大 12 回の投与を行う。投与終了後, 10~15 日の休薬。
- ・ その後, 2 クール目の投与 (総計 24 回の投与) を行った後に効果判定。
- ・ 効果が得られた場合は, 同様の治療を 1~2 回繰り返す。

・重篤な副作用— vascular leak syndrome

大量 IL-2 療法の重篤な副作用として、vascular leak syndrome がある。多くの症例で、間質への水分貯留が認められ、その結果としての、低血圧、体重増加、呼吸不全、腎障害、意識障害などが一過性に認められるが、このような場合、投与を控えるか、もしくは治療そのものを中止することを考える。一般に投与の中止により、速やかな症状の回復をみる。この治療法の特徴として、約 5～10% の症例で腫瘍の完全消失が得られ、それが、その後の治療なしでも長期間維持できることである。特に皮膚や肺への転移のみを認める。40 歳以下の心肺機能が正常な若い患者には、試みるべき治療である。ただし、この治療には時に重篤な副作用を伴うので、米国でも、症例数の多い限られた施設でのみこの治療が行われている。ICU などの施設をもたないわが国の施設でこのような治療を行うことは患者の安全上好ましくないと考えられる。また、わが国では IL-2 は保険認可されておらず、また非常に高価であり、このような大量投与をわが国で行うことは、事実上不可能である。

■ 転移の外科的切除

悪性黒色腫の遠隔転移巣に対する外科的切除は、消化管閉塞や疼痛の軽減のための、姑息的手術として行われる場合と、孤立性腫瘍に対し治療を狙って行われる場合がある。前者の場合、手術が患者の予後に影響を与える可能性は低いが、患者の QOL を向上する意味で意義がある。手術の適応については、患者の状態、手術侵襲と、手術で得られる利益などを総合的に判断して決定する。

転移性腫瘍に対する手術療法で、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¹²⁻¹⁴。臓器ごとに差はあるが、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 が低いことなど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。遠隔転移巣が発見された場合、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。このような根治を目的とした手術により、約 20～30% の症例で治療が期待できるとされる。例えば、肺転移については、完全切除を行えた場合、5 年生存率 20.7～29% と報告されている^{13,15}。

■ 脳転移の治療

IV 期の悪性黒色腫患者の中で、約 20～30% の症例が脳転移を起こしてくる。この中には腫瘍内の出血や、腫瘍そのものによる脳の圧迫症状にて発見されるものから、無症状で、病期決定のために施行した脳の画像診断や、また、経過観察中の検査で偶然発見された小さな脳転移も含まれる。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重要な予後決定因子である。

脳転移による症状が認められる場合は、直ちにステロイドの投与を開始し、脳神経外科、放射線治療科に専門の治療を依頼する。もし、腫瘍が摘出可能な場合は、外科的切除を考慮する。もし、外科的切除により、神経機能に重大な障害が起こってくると考えられる場合、また、脳幹部のように腫瘍の占拠部位から手術が適応とならない場合は、ガンマナイフなどの、高線量の放射線を腫瘍局所に集める放射線治療（定位照射）を考える。

腫瘍の数が多く、このような治療が適応とならない場合は、全脳照射（whole brain radiation therapy）を考えるが、悪性黒色腫は、一般に放射線非感受性であり、全脳照射の治療効果は低い。また、単発性脳転移の外科的完全切除の後に、予防的全脳照射を加えることが広く行われているが、生命予後を改善するという根拠は得られておらず、また、脳内再発の予防効果についても、一定の見解が得られていない。ただし、脳転移を起こしてきた症例の 2～3 割が、根治的手術の後に、脳内転移、再発を起こしてくると考えられているので、全脳照射による晩期脳障害の発生の危険性と、頭蓋内小転移巣に対する全脳照射の潜在的効果について、それぞれの患者とよく話しあった上で、治療方針を決定する。

臨床病期の決定のために行われた脳の MRI などでも偶然みつかった 3 個以内の脳転移については、ガンマナイフなどの局所治療を考え、全脳照射を行わずに経過を観察する。脳転移をきたした症例に血液脳関

門を通過する temozolomide が放射線治療と平行して使用されることもあるが、現時点では、脳転移に対する全身化学療法の有用性は確立されていない。

治療の将来展望

これまでに、進行期のメラノーマに対する新規の治療法として、ワクチン療法、抗体療法、分子標的薬などの有用性が種々の臨床試験で検討されてきたが、未だに新規承認された薬剤はない。

・ワクチン療法

ワクチン療法については、数種の腫瘍細胞株を用いたメラノーマワクチンの大規模な臨床試験が、メラノーマ患者の生存率を改善しなかったという報告が米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発表され¹⁶⁾、あらためて、有効な腫瘍ワクチン開発の難しさを浮き彫りにした。米国 National Cancer Institute の Rosenberg らは、自験 440 例の治療成績と他施設から報告された主要な 35 の臨床試験 765 例のメタアナリシスの成績から、ワクチン療法による PR 以上の有効率はわずか 3.3% であったと報告している¹⁷⁾。

・養子免疫療法

Rosenberg を中心としたグループは、このようなワクチンの限界を踏まえて、腫瘍に浸潤してきた T リンパ球を体外で刺激増殖させ、患者にもどす養子免疫療法 (adoptive immunotherapy) の研究を続けており、骨髄移植患者の conditioning で用いるような治療を行って、患者自身の免疫系にダメージを与えたあとに、体外で培養増殖した T リンパ球をもどすと、腫瘍の縮小が得られやすいことを報告している¹⁸⁾。このような特殊なスタッフと施設を必要とする養子免疫療法は、米国でも National Cancer Institute などの限られた施設だけでしか行われておらず、わが国でこのような治療が一般的に行われるめどはたっていない。

・抗体療法

一方、制御性 T 細胞 (regulatory T cells) を標的にして自己免疫反応を促進し、メラノーマ細胞を外敵細胞として認識させる試みもなされている。このアプローチの代表として、制御性 T 細胞に発現している cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) に対する抗体療法が第Ⅲ相試験として米国で行われ、FDA からの最終的な認可を待っている^{19,20)}。ただし、この治療は、自己免疫性甲状腺炎、下垂体炎、腸炎などの副作用がメラノーマに対する治療効果と相関して出現するとされ、たとえ認可されたとしても、一般腫瘍内科医にこの治療が普及するまでには、かなりの時間がかかるものと考えられる。

・分子標的薬

アポトーシス抵抗因子である *bcl-2* のアンチセンス薬剤 (Genasense[®]) と抗がん剤の dacarbazine (DTIC) の併用療法の有効性の確認が、現在、多施設共同第Ⅲ相臨床試験として行われている。以前行われた同様な臨床試験で、特に、LDH が正常もしくは低い症例に有効例が多く認められたため、現在の第Ⅲ相臨床試験では、特に、LDH が正常上限値の 0.8 倍以下の症例を選んで DTIC と Genasense[®] との併用が、DTIC 単独に比し優れているかの検討が行われている。

他の分子標的薬としては、Raf-1 阻害薬である sorafenib が注目されてきたが、sorafenib と carboplatin + paclitaxel との併用による第Ⅲ相臨床試験で carboplatin + paclitaxel 群と比較して生存期間の延長を認めず、現在ではその効果は疑問視されている。

また、血管新生を促す vascular endothelial growth factor (VEGF) に対する抗体である bevacizumab は、血管に富む腫瘍であるメラノーマに対する効果が期待されたが、単剤での有効性は認められず、現時点で、抗がん剤との併用効果も証明されていない。このような分子標的薬の有効性が証明されない背景として、メラノーマの分子生物学的な多様性がある。同じメラノーマでも、発生部位により、また、日光被曝などとの関連により異なる分子生物学的な特徴をもっていると考えられ、今後 DNA array analysis などによって、より均一な腫瘍群を選択した上で、その分子遺伝学的な特徴を標的にした臨床試験を進めることが求められている。その一例として肛門や膣などの粘膜から発生するメラノーマがある。この粘膜原発のメラノーマの一部には、C-kit 受容体の変異を認める症例があり、その場合、C-kit 受容体の tyrosine kinase の活性部分に選択的に結合する imatinib の有効性が報告されている。今後、このような分子遺伝学的な情報をもとにした分子標的薬が、単剤で、また、他の分子標的薬や細胞殺傷性抗がん剤との併用で試されて

いくことが予測される。

[佐藤隆美]

次項からは、悪性黒色腫以外の皮膚がんとして、有棘細胞がん、基底細胞がん、乳房外パジェット病、メルケル細胞がんについて、2007年4月よりウェブサイトと書籍で公開している皮膚悪性腫瘍ガイドライン、NCCN、UpToDate、NCIのPDQなどに基づいて解説する²²⁻²⁷。

2 | 有棘細胞がん Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

基礎知識

表皮角化細胞のがんであり、高齢者の日光露出部に好発する。日光角化症とボーエン病は表皮内がんである。日本人における有棘細胞がんの発症部位は顔・口唇・耳41.2%、手指、頭、下肢、陰部肛門直径部、足背がそれぞれ10%前後、体幹5.4%である^{28,29}。紫外線以外では、熱傷や外傷後の瘢痕、放射線皮膚炎に発生することが多い。また、頻度は低いが、ヒ素、温熱刺激、機械油やタール曝露後、色素性乾皮症、エリテマトーデス、脊損患者の褥瘡に発生することがある。

診断

早期病変は萎縮した紅色斑に黄色の角化物を付着する。進行すると、角化を伴う肉芽様結節や潰瘍となり、悪臭を伴うことがある(各17図-6)。瘢痕に発生した場合は外傷性の潰瘍や肉芽と間違えやすいので、定期的な生検が必要である。術前の超音波などの画像検査は、原発巣の境界が不明瞭な場合や理学的に所属リンパ節転移が疑われるときに行う。ただし、本症では炎症性のリンパ節腫大を伴うことが少なからずみられるので、リンパ節転移の診断は慎重になされなければならない。なお、Motleyらは、リンパ節転移のリスクに関係する原発巣側の因子として、再発、組織所見(深部への浸潤、神経周囲浸潤、分化度)、原発巣のサイズ(2cm以上)、解剖学的部位(耳、口唇、手足、粘膜部)、また宿主側の因子として免疫不全をあげている³⁰。

Stage (病期) と治療方法(各17表-4)

累積5年生存率は病期I:92%、II:82.5%、III、T4N0M0:59.3%、any TN1M0:48%、IV:10%である²⁹。

① 表皮内がん

切除あるいは液体窒素による凍結療法が主体となる。そのほか、外用療法として、fluorouracil (5-FU)



各17図-6. 有棘細胞がん, 下眼瞼

右こめかみ部にも日光角化症が多量に存在。

外用薬, imiquimod, 光線力学療法がある.

② 病期 I, II

原発巣のサイズ, 分化度や発生部位などのリスク因子によって最低限 4 mm のマージンをとって切除する. 再発のリスクが高い因子を持つ場合は 6 mm 以上の切除範囲がすすめられる (各17表-5)²²⁾. 機能面や整容面から手術が望ましくない場合や, 神経周囲浸潤例, 局所進行期例に対しては, 根治的放射線療法が考慮される. 十分な切除断端が確保できない症例や, 神経周囲浸潤例, 多発リンパ節転移例など, 再発の危険性が高いと判断した場合は, 術後に放射線療法を追加する.

各17表-4. 有棘細胞がんの病期分類 (UICC)

[T-原発腫瘍]			
Tx	原発腫瘍の評価が不可能		
T0	原発腫瘍を認めない		
Tis	上皮内癌		
T1	最大径が 2 cm 以下の腫瘍		
T2	最大径が 2 cm を超えるが, 5 cm 以下の腫瘍		
T3	最大径が 5 cm を超える腫瘍		
T4	深部皮下組織 (例えば, 軟骨, 骨格筋または骨) に浸潤する腫瘍		
[N-所属リンパ節]			
Nx	所属リンパ節の評価が不可能		
N0	所属リンパ節に転移を認めない		
N1	所属リンパ節転移あり		
[M-遠隔転移]			
Mx	遠隔転移の評価が不可能		
M0	遠隔転移を認めない		
M1	遠隔転移を認める		
[UICC 病期分類]			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T4	N0	M0
	any T	N1	M0
Stage IV	any T	any N	M1

各17表-5. 有棘細胞がんの局所再発に関連するリスク分類表²²⁾

	低リスク	高リスク
[臨床所見]		
解剖学的部位とサイズ [*]	L 領域で 20 mm 未満 [*] M 領域で 10 mm 未満 [*] H 領域で 6 mm 未満 [*]	L 領域で 20 mm 以上 M 領域で 10 mm 以上 H 領域で 6 mm 以上
原発巣の境界	明瞭	不明瞭
初発/再発	初発	再発
患者の免疫抑制状態	-	+
放射線治療歴や慢性炎症の先行	-	+
急速な増大	-	+
神経学的な自覚症状	-	+
[病理組織学的所見]		
分化度	高分化	中等度から低分化
特殊な組織型 ^{**}	-	+
神経あるいは脈管浸潤	-	+
浸潤度 (Clark level) ^{***}	III 以下	IV 以上
腫瘍の厚さ	4 mm 未満	4 mm 以上

*1: 腫瘍周囲の紅斑も含める

*2: L 領域: 体幹, 四肢

M 領域: 顔, 前額, 頭部, 頸部

H 領域: 顔面正中, 眼瞼, 眼窩周囲, 鼻, 口唇, 頬, 耳前部, 耳後部, 会陰部, 手, 足背, 足底部

*3: adenoid (acantholytic) または adenosquamous (ムチン産生), または desmoplastic type

*4: 厚さに不変角化, 結節増殖を含めない. また, 浸潤がある場合は浸潤底から測定する.

(修正 Breslow 法)

[National Comprehensive Cancer Network (NCCN) より一部改変]

③ 病期 III

手術療法が第一選択となる。手術が適応とならない場合は放射線療法を行う。また、再発の危険性が高いと判断した場合は、術後に放射線療法を追加する。化学療法の有効性や意義は不明であるが、手術ができない症例に対しては化学療法単独、あるいは放射線療法と併用して用いることがある。

④ 病期 IV

遠隔転移巣に対しては放射線療法や化学療法が選択されるが、有益性は不明である。

薬物療法

化学療法は手術不能な原発巣や所属リンパ節転移に対する治療手段の1つとなりうるが、放射線療法との優劣や選択基準が現時点では明確ではない。これまで報告されているレジメンとその奏効率は、① pepleomycin 単剤：86例、奏効率61.6%（完全奏効23%、部分奏効38%、anyTN0M0で68.5%、anyTN1M0で25%、anyT anyN M1で10%）、② cisplatin と doxorubicin を中心とする多剤併用療法（CA療法）：12例、奏効率58%、③ cisplatin、5-FU、bleomycin の併用療法：腫瘍径が数cm以上の大型の原発巣13例、奏効率84%、完全奏効4例、④ irinotecan 単剤：33例、完全奏効2例、奏効率39.4%（原発巣38.5%、リンパ節転移60%、肺転移33%）、⑤ cisplatin とエピネフリンの併用局所注入療法：手術、放射線療法、全身化学療法の適応のない症例32病巣、奏効率38%、完全奏効12病巣、などである^{22,23,31-35}。超高齢者に多い疾患であり、CA療法がよく用いられている。今後は他臓器扁平上皮がん（SCC）に頻用されている cisplatin と 5-FU の併用療法についても検討すべきと思われる。

CA療法	cisplatin 20~30 mg m ² 日、day 1~3 doxorubicin 20~40 mg m ² 日、day 1 ・4~5週毎に繰り返す。 ・cisplatin を carboplatin (200~400 mg m ² 日、day 1) に、doxorubicin を epirubicin (30~60 mg 日、day 2) に変更するレジメンも、わが国では用いられている。
irinotecan	100 mg m ² 日、day 1, 8, 15, (22)。 ・1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

3 基底細胞がん Basal Cell Carcinoma**基礎知識**

放置すると際限なく増大浸潤し、局所破壊を起こす腫瘍である。転移は極めてまれである。日本人の皮膚がんの半数を占める。好発部位は顔73.9%、体幹10.2%、頭9.6%である²⁸。慢性放射性皮膚炎、脂腺母斑、基底細胞母斑症候群、色素性乾皮症に発症することがある。

17

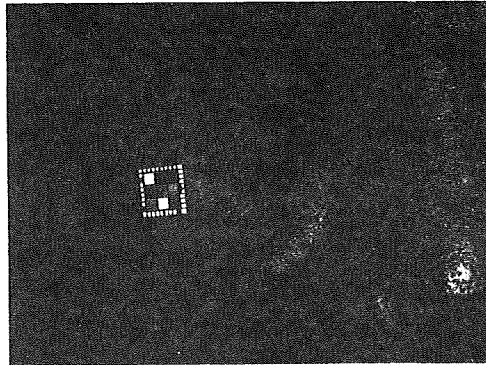
診断

外眼角と口角を結んでできる線の内側に好発する。表面が角化せず、平滑で透明感のある灰黒色結節で辺縁が真珠様光沢を示す（pearly border）（各17図-7）。体幹、四肢では隆起しない斑状病変としてみられることがある（表在型）。日本人症例のほとんどは黒色を呈するが、まれに色のない紅色の結節あるいは潰瘍病変としてみられることがある。診断にはダーモスコピーが必須である。特徴的な所見は、潰瘍化、灰青色類円形大型胞巣、多発灰青色小球、多発葉状領域、車軸状領域、樹枝状血管拡張、である³⁷。基底細胞がんは遠隔転移をすることは極めてまれなので、すべての症例について術前の画像検査を行う必要はない。ただし、進行した病変や、眼瞼や鼻翼などに発症した症例については、原発巣の境界を知るためにCT、MRI、高周波エコー検査を行うことがある。

Stage (病期) と治療方法

UICCの「皮膚がん」の病期を適用することになっている。しかし、本症は転移や現病死が極めてまれで

459



各17図-7. 基底細胞がん (左頬)

あるため、現在の病期分類に有用性はない。手術療法が基本であり、ほかの治療法（放射線、凍結、電気搔爬など）に比べ有意に局所再発が少ないと報告されている。2 cm 以下の境界明瞭な小さい基底細胞がんにおいては、4~5 mm の辺縁をとれば、約 95% の症例で腫瘍の残存はないとされる。一方、2 cm 以上の腫瘍、再発例や口唇、鼻、鼻周囲、眼瞼周囲、耳、被覆頭部などの高リスク部位では辺縁の切除範囲を広くとり、5~10 mm 離して切除することにより、高い完全切除率と長期寛解が得られる。斑状強皮症型では、さらに広いマージンを要することがある。欧米では、辺縁部における腫瘍残存を確認しながら手術を行う Mohs 手術が普及している。手術が困難な症例には、50~60 Gy の放射線療法が行われている。化学療法が適応になる症例は極めてまれであるが、進行原発巣に対しては cisplatin と doxorubicin の併用で高い奏効率が得られている（レジメンは有棘細胞がんの CA 療法と同じ）³⁹。切除不能な原発巣に対しては放射線療法を考慮してもよい。

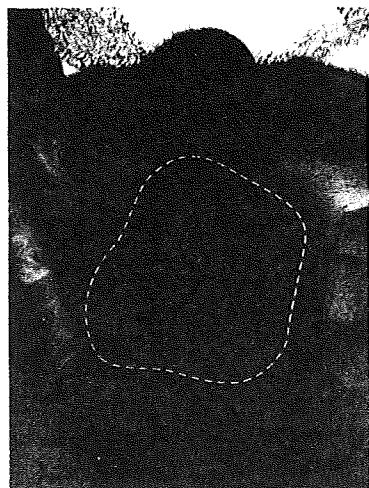
4 | 乳房外パジェット病 Extramammary Paget's Disease

基礎知識

高齢者の外陰部、腋窩、肛門周囲、臍周囲などの表皮内に発生する腺がんである。全国 91 施設を対象にした調査で、毎年 216~274 例が新たに登録されている³⁸。この登録症例数は同時期の悪性黒色腫症例数のおよそ 50% 強となる。

診断

ほとんどが陰部とその周囲皮膚に発症する（各17図-8）。早期は淡紅色の斑で、褐色の色素沈着や色素脱失を伴うことがある。進行すると表面が潰瘍化し、一部が隆起してくる。本症の早期病変は、真菌症、湿疹、オムツ皮膚炎として治療されていることが少なくない。陰部の難治性病変は皮膚科に紹介するか積極的に生検を行う必要がある。また、陰部以外に腋窩にも同時発生することがあるので、腋窩も必ずチェックする。肛門、陰、外尿道口周囲に病変が接している場合は、内臓臓器がんが表皮を這って皮膚側に出てきている場合がある（パジェット現象）ので、担当科に診察と生検を依頼する。肛門と陰については肉眼的に異常がなくても、生検で腫瘍細胞が見つかることがある。パジェット現象との鑑別には抗サイトケラチン 20 抗体（CK20）と抗 GCDFP15 抗体による免疫染色が必須であり、乳房外パジェット病は基本的に CK20 陰性、GCDFP15 陽性、パジェット現象は CK20 陽性、GCDFP15 陰性である。病巣周囲の下腹部や大腿にむくみ（パンツ型浮腫：腫瘍細胞のリンパ管塞栓を起こした状態）がないか慎重に診察する。画像検査は所属リンパ節領域の CT と肺の単純 X 線写真を撮る。進行例では血清 CEA 値の上昇が認められることがあるので、経過観察のために血清 CEA 値を測っておく。



各17図-8. 乳房外パジェット病（陰囊部）
点線内が病巣。

Stage (病期) と治療方法

欧米には本症の病期分類はない。わが国では大原案が使用されてきた(各17表-6)^{39,40)}。しかし、最近、吉野らは転移リンパ節の数が重要な予後因子であると報告しており、今後改訂が必要かもしれない⁴¹⁾。

手術療法が基本となる。ただし、パンツ型浮腫を伴う場合と両側の所属リンパ節に転移がある場合は手術適応がない。また、所属リンパ節転移が1個までであれば手術後の5年生存期間は100%と良好であるが、2個以上転移がある場合は13.5%と報告されているため、複数のリンパ節に転移がある場合は手術適応について慎重な検討が必要である⁴¹⁾。切除マージンは、病巣の肉眼的境界が明瞭な部分や mapping biopsy で陰性と判定された部位は1 cm 程度の切除マージンとし、その他の境界不明瞭な部位については3 cm 程度のマージンとすることが推奨される。放射線療法の有益性は確立されていないが、手術不能の進行期乳房外パジェット病患者に対する緩和を目的とした治療としての意義はある。

各17表-6. 乳房外パジェット病の病期分類 (大原案)

pT分類 (原発巣)			
Tx	原発巣の評価不可能		
T1	病変の大きさにかかわらず、組織学的に表皮内がんの状態		
T2	基底膜を破って真皮内に微小浸潤		
T3	結節性の浸潤がんて脈管侵襲を伴わないもの		
T4	結節性の浸潤がんて脈管侵襲を伴うもの		
N分類 (所属リンパ節)			
NX	所属リンパ節の評価不可能		
N0	所属リンパ節の転移なし		
N1	所属リンパ節転移あり		
N2	両側所属リンパ節転移あり		
M分類 (遠隔転移)			
MX	遠隔転移の評価不可能		
M0	遠隔転移なし		
M1	遠隔転移あり		
【病期分類】			
I A期	T1	N0	M0
I B期	T2	N0	M0
II期	T3	N0	M0
III期	T4	N0	M0, any I N1 M0
IV期	any T	N2	M0, any T any N M1

(大原國華(日)：Skin Cancer 8：187, 1993)

薬物療法

手術が適応できない症例や遠隔転移症例には化学療法が行われるが、その有益性については確定していない。消化器がんや乳がん用にいられてきた抗がん剤を単独または併用で用いることが多い。これまで、単剤では etoposide, docetaxel などが、併用では fluorouracil + mitomycin C, carboplatin + fluorouracil + leucovorin, epirubicin + mitomycin C + vincristine + carboplatin あるいは cisplatin + fluorouracil, cisplatin (低用量) + fluorouracil などの組み合わせで部分奏効または完全奏効が得られたとの報告がある^{42,43)}。予備能力が高ければ FECOM 療法、高齢者には etoposide や docetaxel の単剤投与や低用量 FP 療法が候補になるかもしれない。

FECOM 療法 ⁴⁴⁾	epirubicin 40 mg/m ² /日, day 1 vincristine 0.7 mg/m ² /日, day 1 mitomycin C 3.5 mg/m ² /日, day 1 carboplatin 300 mg/m ² /日, day 2 fluorouracil 350 mg/m ² /日, day 2~6
低用量 FP 療法 ⁴⁵⁾	cisplatin 5~10 mg/body 日, day 1~5 fluorouracil 600 mg/m ² /日, (8時間かけて iv), day 1~5 ・3~6 週毎に繰り返す (緩和を目的とした治療法)

5 | メルケル細胞がん Merkel Cell Carcinoma

基礎知識

まれな疾患であり、高齢者の顔面に好発し、通常単発で、半球状に隆起する紅色結節や皮下結節として認められる。neuroendocrine の特徴をもち (primary cutaneous neuroendocrine tumor/carcinoma)、肺小細胞がんに似る^{24-27,46)}。

診断

最初に肺小細胞がんの皮膚転移と鑑別するために胸部の画像検査と生検組織の CK20, サイトケラチン7 (CK7), thyroid transcription factor 1 (TTF1) 抗体による免疫染色を行う。CK20 が陽性で CK7 と TTF1 が陰性であればメルケル細胞がん (各17図-9) である。転移が疑われる症例では、胸腹部 CT を行う²⁴⁻²⁷⁾。



各17図-9. メルケル細胞がん (右上眼瞼)

Stage (病期) と治療方法

従来、Sloan-Kettering Cancer Center から提唱された、I : 原発巣のみ (Ia : 最大径 2 cm 未満, Ib : 最大径 2 cm 以上), II : 所属リンパ節転移あり, 遠隔転移なし, III : 所属リンパ節領域を超えた転移, 遠隔転移, という病期が用いられてきた。しかし、2005 年同施設の Allen らによって、新分類が提案された⁴⁷⁾。新分類は、従来の Ia を I (5 年生存率 81%) に、Ib を II (67%) に、II を III (52%) に、III を IV (11%) に置き換えた (各17表-7)。

各17表-7. メルケル細胞がんの病期分類 (AJCC 第6版)

I 期	原発腫瘍が2 cm 未満で、リンパ節または遠隔部位への転移を伴わない
II 期	原発腫瘍が2 cm 以上で、リンパ節または遠隔部位への転移を伴わない
III 期	所属リンパ節転移があるが、遠隔転移はない
IV 期	遠隔転移

本章では代表的な研究報告やガイドラインの記述を記載するが、本症の切除マージンと術後放射線療法についてはさまざまな意見がある^{24,27,16)}。また、放射線単独療法の有益性についても今後検討が必要である^{48,49)}。

① 病期 I, II (Allen らの新病期分類)

手術療法を選択する。センチネルリンパ節生検 (SNB) については、複数のガイドラインが、臨床病期 I, II に対して行うことをすすめている。Allen らは、予防的郭清や SNB を行って転移がなかった場合の再発率は 11%、郭清や SNB を行わずに経過をみた群の再発率は 44% であったと報告している。術後の放射線療法の有益性については確定していないが、NCCN は、センチネルリンパ節 (SN) に転移がなければ原発巣領域のみの照射を勧めている。ただし、原発巣が 2 cm 以下の小型の腫瘍で十分なマージンで取りきれていれば、照射は行わなくてもよいとしている。

② 病期 III

臨床的なリンパ節転移があれば、基本的には手術を行う。術後の放射線療法の有益性については確定していないが、NCCN ではすすめている。また、SN における転移の評価が免疫染色のみで陽性、HE で陰性の場合、郭清を行わずに放射線療法のみでよいと述べている。術後放射線療法の適応としては、サイズが 2 cm 以上、切除断端が陽性あるいはマージンが不十分、脈管浸潤あり、所属リンパ節転移ありか病理学的な評価ができないとき、免疫不全患者があげられている²⁵⁾。術後化学療法については、多発性の所属リンパ節転移、節外浸潤があったとき、再発例では術後化学療法を考慮すべきであり、所属リンパ節転移のない患者には行わないと勧告されている²⁵⁾。一般的には、cisplatin (あるいは carboplatin) + etoposide などの肺小細胞がん用いられる化学療法が考慮される。ただし、術後化学療法が生命予後に影響を与えるという事実は証明されていない。Allen らは、SN に転移がない群の 5 年生存率は 97% であるので、この群に対する術後化学療法はすすめられないと述べている。

③ 病期 IV

通常は化学療法。適応があれば手術療法や放射線療法を行うが、標準的な治療法は確立されていない。化学療法で腫瘍が縮小した報告はあるが、どれほど生存期間の延長に寄与したか不明である。多くの場合は緩和が目的となる。

■ 薬物療法

① 術後アジュバント療法

アジュバント療法の有益性については統一した見解はまだない。オーストラリアから唯一の prospective study が報告されている。放射線療法に carboplatin と etoposide を併用した第 II 相試験 (53 例) の結果は、historic control と比較して有益性が認められなかった²⁰⁾。しかし、多発性の所属リンパ節転移、節外浸潤、再発例では術後に化学療法と照射を考慮すべきであるとのエキスパートオピニオンがある²⁵⁾。

② 治癒不能の進行がん転移性がんに対する化学療法

最適のレジメンは不明であるが、肺小細胞がんのレジメンが使われることが多い。cisplatin (あるいは carboplatin) と etoposide の組み合わせ (PE) が多用されている。腎機能障害がある高齢者や合併症のある患者では、carboplatin のほうが安全である。どちらのプラチナ系が優れているかは比較試験が行われていないので不明である。cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 併用療法 (CAV) も以前は使用され、奏効率は 57%、75% などの報告があるが、生存期間中央値は 9 カ月と短い。Retrospective case series の解析では、PE と CAV の奏効率に差がなかったと報告されている⁵¹⁾。なお、NCCN では、セカンドラインとしては irinotecan, タキサン系, gemcitabine, nogitecan (高齢者), doxorubicin (予防的には使用しない) などがあげられている^{24,25)}。

今後の展望

化学療法を受ける非メラノーマ皮膚がん患者は限られているため、有効性の評価が困難である。新規の治療については、有棘細胞がんは頭頸部がんなどの他臓器の扁平上皮がん、乳房外パジェット病は乳がん、メルケル細胞がんは小細胞肺がんの新しい治療戦略を転用して臨床効果をみていくことになるかと思われる。例えば有棘細胞がんには、頭頸部がんで用いられている cisplatin をベースにした化学療法と放射線療法との併用あるいは gefitinib、乳房外パジェット病には、HER2・neu の過剰発現があれば trastuzumab、エストロゲン受容体が発現していれば tamoxifen やアロマターゼ阻害薬あるいは LH-RH アゴニストなどが候補になるかもしれない^{32,33)}。

[宇原 久, 斎田俊明]

治療方針のまとめ

【悪性黒色腫 (メラノーマ)】

Stage	1st line, および代表的な 2nd line の治療方法・レジメン	文献
I A	切除	21)
I B- II	切除, sentinel lymph node mapping	3)
III	根治的リンパ節郭清, 切除不能の場合は放射線療法もしくは化学療法	21)
IV	下記の化学療法あるいは臨床試験への参加 (1) dacarbazine (DTIC) : 1,000 mg m ² iv もしくは, 200 mg m ² 日 iv, day 1~5 (21 日毎に繰り返す, 3 サイクルのあと効果判定) (2) Dartmouth regimen : dacarbazine 220 mg m ² , day 1~3, 29~31 cisplatin 25 mg m ² , day 1~3, 29~31 carmustine 150 mg m ² , day 1 tamoxifen 20 mg (1 日 2 回経口), 抗がん剤投与の最低 3 日前から開始し, 治療中は血栓症などの副作用が起こらない限り継続投与する (8 週間毎に治療効果, 副作用を判定) (3) carboplatin + paclitaxel regimen carboplatin AUC 6, day 1 paclitaxel 225 mg m ² , day 1 (3 週間毎に治療を繰り返し, 2~3 サイクル毎に治療効果判定)	21, 6)

【有棘細胞がん】

Stage	1st line, および代表的な 2nd line の治療方法・レジメン	文献
I	切除あるいは放射線治療	22)
II	切除と再発しやすい因子を持つ場合は術後放射線療法	22)
切除可能 III	切除, 根治的リンパ節郭清 再発しやすい因子を持つ場合は術後放射線療法	22)
切除不能 II, III	放射線治療あるいは下記の化学療法あるいは両者の併用, 切除可能になれば手術 CA 療法 : cisplatin 20~30 mg m ² 日, day 1~3 doxorubicin 20~40 mg m ² 日, day 1 4~5 週毎に繰り返す cisplatin を carboplatin (200~400 mg m ² 日, day 1) に, doxorubicin を epirubicin (30~60 mg 日, day 2) に変更するレジメンもわが国で用いられている。	22) 32)
	irinotecan : irinotecan 100 mg m ² 日, day 1, 8, 15, (22), 1 週間隔で 3~4 回点滴静注し, 少なくとも 2 週間休薬する, これを 1 クールとして, 投与を繰り返す。	33)
IV	同上	

【基底細胞がん】

原発巣の性状	1st line, および代表的な 2nd line の治療方法・レジメン	文献
表在型	切除のみ。セカンドラインとして fluorouracil 軟膏, 光線力学療法, imiquimod	22)
上記以外のタイプで切除可能	切除のみ	22)
切除不能	放射線療法。セカンドラインとして下記の化学療法。切除可能になれば手術 CA 療法: cisplatin 20~30 mg/m ² 日, day 1~3 doxorubicin 20~40 mg/m ² 日, day 1 4~5 週毎に繰り返す。	22) 32)
	cisplatin を carboplatin (200~400 mg/m ² 日, day 1), doxorubicin を epirubicin (30~60 mg 日, day 2) に変更するレジメンもわが国では用いられている。	36)

【乳房外パジェット病】

Stage	1st line, および代表的な 2nd line の治療方法・レジメン	文献
I	切除のみ	22)
II	切除のみ	22)
III	切除のみ	22)
IV	下記の化学療法あるいは放射線療法 FECOM 療法: epirubicin 40 mg/m ² 日, day 1 vincristine 0.7 mg/m ² 日, day 1 mitomycin C 3.5 mg/m ² 日, day 1 carboplatin 300 mg/m ² 日, day 2 fluorouracil 350 mg/m ² 日, day 2~6	44)
	汎用型 FP 療法: cisplatin 5~10 mg/body 日, day 1~5 fluorouracil 600 mg/m ² 日, (8 時間かけて iv), day 1~5 3~6 週間を繰り返す (緩和を目的とした治療法)。	45)

【メルケル細胞がん】

Stage	1st line, および代表的な 2nd line の治療方法・レジメン	文献
I, II	切除と原発巣領域の術後放射線療法。原発巣が 2 cm 以下の小型で十分に取りきれていると判断される場合は切除のみ。センチネルリンパ節生検を行わない場合は、所属リンパ節領域への予防的放射線照射について検討する。	24~26)
III	根治的リンパ節廓清と術後放射線療法	24~26)
切除不能な I, II, III	放射線療法あるいは下記の化学療法あるいは両者の併用 PE 療法: cisplatin 80 mg/m ² (day 1) etoposide 100 mg/m ² (day 1~3) 4 週間隔で 3 コース	24~26) 47)
IV	同上	

【参考文献】

- 1) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC : Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*, 353 : 2135-2147, 2005.
- 2) Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, Ishihara Y, Yamazaki Y, Murase S, Yoshikawa S, Tsuchida T, Kawabata Y, Tamaki K : Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol*, 140 : 1233-1238, 2004.
- 3) Stenius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, Vuylsteke RJ, Meijer S : The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer*, 91 : 2401-2408, 2001.
- 4) Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U : A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and

- intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*, 10 : 1670-1677, 2004.
- 5) 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*, 12 : 73-78, 1996.
 - 6) McClay EF, Mastrangelo MJ, Berd D, Bellet RE : Effective combination chemo hormonal therapy for malignant melanoma: experience with three consecutive trials. *Int J Cancer*, 50 : 553-556, 1992.
 - 7) O'Day SJ, Gammon G, Boasberg PD, Martin MA, Kristedja TS, Guo M, Stern S, Edwards S, Fournier P, Weisberg M, Cannon M, Fawzy NW, Johnson TD, Essner R, Foshag LJ, Morton DL : Advantages of concurrent biochemotherapy modified by decrescendo interleukin-2, granulocyte colony-stimulating factor, and tamoxifen for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 17 : 2752-2761, 1999.
 - 8) Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, Begg CB, Agarwala SS, Schuchter LM, Ernstoff MS, Houghton AN, Kirkwood JM : Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 17 : 2745-2751, 1999.
 - 9) Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, Ring SE, Papadopoulos NE, Plager C, East MJ, Zhan F, Benjamin RS : Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 20 : 2045-2052, 2002.
 - 10) Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA : High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am*, 6 Suppl 1 : S11-14, 2000.
 - 11) Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, Sherry RM, Royal RE, Steinberg SM, Rosenberg S : High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*, 113 : 293-301, 2008.
 - 12) Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL : Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg*, 139 : 961-966 : discussion 66-67, 2004.
 - 13) Ollila DW, Morton DL : Surgical resection as the treatment of choice for melanoma metastatic to the lung. *Chest Surg Clin N Am*, 8 : 183-196, 1998.
 - 14) Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, Thompson JF, Morton DL : Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg*, 136 : 950-955, 2001.
 - 15) Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U : Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer*, 83 : 569-572, 2000.
 - 16) Morton DL, Mozzillo N, Thompson JF, Kelley MC, Faries M, Wagner J, Schneebaum S, Schuchter L, Gammon G, Elashoff R, Group. MCT : An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J Clin Onc*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, 25 : 8508, 2007.
 - 17) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP : Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*, 10 : 909-915, 2004.
 - 18) Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME : Adoptive cell transfer : a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 8 : 299-308, 2008.
 - 19) Hodi FS, Oble DA, Drappatz J, Velazquez EF, Ramaiya N, Ramakrishna N, Day AL, Kruse A, Mac Rae S, Hoos A, Mihm M : CTLA-4 blockade with ipilimumab induces significant clinical benefit in a female with melanoma metastases to the CNS. *Nat Clin Pract Oncol*, 5 : 557-561, 2008.
 - 20) Weber J : Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist*, 13 Suppl 4 : 16-25, 2008.
 - 21) NCCN ガイドライン ([http : www.nccn.org professionals physician_gls. PDF melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf))
 - 22) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン ([http : www.dermatol.or.jp medical guideline skincancer \)](http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/)
 - 23) 日本皮膚悪性腫瘍学会編 : 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第1版. 金原出版. 2007.
 - 24) NCCN : Clinical practice guideline in oncology-v.1 2006. basal and squamous cell skin cancers. ([http : www.nccn.org/ professionals physician_gls PDF nmsc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nmsc.pdf))
 - 25) UpToDate ([http : www.uptodate.com \)](http://www.uptodate.com)
 - 26) NCN PDQR ([http : www.cancer.gov \)](http://www.cancer.gov)
 - 27) NCN PDQ 日本語版 ([http : next-cancerinfo.tri-kobe.org database pdq summary adulttreatment.jsp](http://next-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/summary/adulttreatment.jsp))
 - 28) 石原和之 : 皮膚科悪性腫瘍の治療の進歩 発生頻度増加の要因. *がんと化学療法*. 33 : 1380-1385, 2006.
 - 29) 石原和之 : 皮膚科悪性腫瘍の統計 過去. *Skin Cancer*, 22 : 209-216, 2007.
 - 30) Motley R, et al : Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 146 : 18-25, 2002.
 - 31) Ikeda S, Ishihara K, Matsunaka N : Peplomycin therapy for skin cancer in Japan. *Drugs Exp Clin Res*, 12 : 247-255, 1986.

- 32) Guthrie TH, Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, et al : Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin : results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol*, 8 : 342-346, 1990.
- 33) 池田重雄, 石原和之, 大浦武彦 他 : 有棘細胞がんおよび悪性黒色腫に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の後期第Ⅱ相試験. *Skin Cancer*, 8 : 503-513, 1993.
- 34) Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al : Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer*, 66 : 1692-1696, 1990.
- 35) Burris HA III, Vogel CL, Castro D, et al : Intratumoral cisplatin epinephrine-injectable gel as a palliative treatment for accessible solid tumors : a multicenter pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 118 : 496-503, 1998.
- 36) 鈴木正, 井上靖, 倉持朗 : 皮膚科領域の悪性腫瘍治療の最近の進歩 有棘細胞がん及び基底細胞がん. *がんと化学療法*, 24 : 16-22, 1997.
- 37) 高木裕子, 古賀弘志, 斎田俊明, 宮寄敦, 小口真司 : デーモスコピーによる基底細胞がん診断基準の日本人患者における有用性の検討. *日本皮膚科学会雑誌*, 116 : 2234-2236, 2006.
- 38) 石原和之 : 本邦における皮膚悪性腫瘍の統計ならびに予後因子の検討 : 特に悪性黒色腫について. *Skin Cancer*, 20 : 234-248, 2005.
- 39) 大原国章, 大西泰彦, 川端康浩 : 乳房外 Paget 病の診断と治療. *Skin Cancer*, 8 (Special Issue) : 187-208, 1993.
- 40) 日本皮膚悪性腫瘍学会編 : 乳房外バジレット病, 皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第1版. 62. 金原出版, 2002.
- 41) 吉野公二, 山崎直也, 山本明史, 並川健二郎, 安部正通, 吉田寿斗志 : 乳房外バジレット病の TNM 分類について. *日本皮膚科学会雑誌*, 116 : 1313-1318, 2006.
- 42) 宇原久, 斎田俊明 : 皮膚悪性腫瘍に対する化学療法及び免疫化学療法の適応と現状 : 乳房外バジレット病・汗腺がん. *Skin Cancer*, 18 : 93-98, 2003.
- 43) 吉野公二, 山崎直也, 山本明史, 並川健二郎, 吉田寿斗志 : 乳房外バジレット病の進展様式および化学療法について. *日本皮膚科学会雑誌*, 116 : 1339-1342, 2006.
- 44) 山崎直也 : 皮膚科領域の悪性腫瘍治療の最近の進歩 進行期皮膚付属器がん. 特に腺がんの治療. *がんと化学療法*, 24 : 30-36, 1997.
- 45) 徳田安孝, 小口真司, 山崎百合子 : 5-FU と CDDP の低濃度持続投与方法 (low dose FP 療法) が奏効した進行期乳房外 Paget 病の 3 例. *日本皮膚科学会雑誌*, 107 : 21-27, 1997.
- 46) Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al : Merkel cell carcinoma : critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer*, 110 : 1-12, 2007.
- 47) Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG : Merkel cell carcinoma : prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol*, 23 (10) : 2300-2309, 2005.
- 48) Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E : Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 139 : 1587-1590, 2003.
- 49) 関詩徳, 島田茜, 新倉冬子, 飯島みわ子, 宇原久, 河内繁雄 他 : 放射線療法を選択した眼瞼部 Merkel 細胞がんの 2 例. *Skin Cancer*, 18 : 22-27, 2003.
- 50) Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, Ainslie J, et al : High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin etoposide and radiation : a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study—TROG 96 : 07. *J Clin Oncol*, 21 (23) : 4371-4376, 2003.
- 51) Tai PT, Yu E, Winquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, et al : Chemotherapy in neuroendocrine Merkel cell carcinoma of the skin : case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol*, 18 (12) : 2493-2499, 2000.
- 52) Baltaci M, Fritsch P, Weber F, Tzankov A, Sogner P, Derler AM, et al : Treatment with gefitinib (ZD 1839) in a patient with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 153 : 234-236, 2005.
- 53) 八田尚人 : 皮膚科悪性腫瘍の治療の進歩 乳房外バジレット病. *がんと化学療法*, 33 : 1404-1407, 2006.

佐藤隆美 / 宇原 久, 斎田俊明



What's New in Oncology

がん治療エッセンシャルガイド

[編集]

佐藤隆美 トーマス・シェファーソン大学腫瘍内科 教授

藤原康弘 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部 部長

古瀬純司 杏林大学医学部腫瘍内科 教授

大山 優 亀田総合病院腫瘍内科 部長



南山堂

What's New in Oncology

がん治療エッセンシャルガイド

© 2009

定価 (本体 10,000 円+税)

2009 年 9 月 10 日 1 版 1 刷

編者 佐藤古大 藤原瀬山 隆康純 美弘司優

発行者 株式会社 南山堂

代表者 鈴木肇

〒113-0034 東京都文京区湯島 4 丁目 1-11


TEL 編集 (03)5689-7850・営業 (03)5689-7855

振替口座 00110-5-6338

ISBN 978-4-525-42021-5

Printed in Japan

本書を無断で複写複製することは、著作および出版社の権利の侵害となります。

 <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03 3513 6969, F/AX 03 3513 6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。



A 4 2 0 2 1 1 0 1 0 1 - A

Key Features

- › Incidence of malignant melanoma and proportions of its subtypes are markedly different among races. This is mainly due to extremely higher incidence of melanoma affecting trunk and non-acral extremities in white populations.
- › Acral melanoma is the most prevalent subtype in non-white populations and melanoma of this type shows unique morphological and genetic characteristics.
- › Most malignant melanomas can be detected in early, curable stages, if we apply valid clinical and dermoscopic criteria for the diagnosis.
- › Clinical guidelines for the management of cutaneous melanomas have been proposed in several countries, and we can obtain the latest information about the management via the Internet.
- › Narrow surgical margins have been established in excising the primary lesions of melanoma. Particularly, melanoma in situ can be cured by simple excision with 3–5 mm free margin. Sentinel lymph node biopsy is becoming a standard procedure, instead of the elective lymph node dissection.

- › Melanoma is resistant to chemotherapy and radiotherapy, and effective therapies for patients with advanced melanoma are yet to be established.
- › Recent clinical and basic studies of melanoma have revealed dozens of innovative findings in various fields, which will contribute to establish revolutionary diagnostic and therapeutic modalities in the future.

11.2.1 Epidemiology, Etiology and Pathogenesis

Malignant melanoma is a malignant neoplasm of melanocytes, which have the potential for melanin production, and thus, most melanomas are recognized as a brownish black lesion. There is big difference in incidence of malignant melanoma among races; number of new patients/100,000 persons/year is about 10–20 in white persons, less than one in black persons, and about two in Japanese. This difference is mainly due to the occurrence of a large number of melanomas affecting trunk and non-acral extremities in white persons. Epidemiological data indicate that intermittent, intense exposure to ultraviolet light is the most important etiologic factor of malignant melanoma in fair-skin persons [22]. Relationship between risk of melanoma development and melanin content in the skin evokes much scientific interest. In all races, melanin in the skin is mixed melanin, namely, mixture of eumelanin and pheomelanin. Previously, some investigators reported that skin of white persons contains large amount of pheomelanin compared with that of non-whites, and pheomelanin has

T. Saida
Professor Emeritus, Department of Dermatology,
Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi,
Matsumoto 390-8621, Japan
e-mail: tosaيدا@xb4.so-net.ne.jp

adverse effect on skin when exposed to ultraviolet light [27]. However, recent study has revealed that the skin color is determined only by the amount of eumelanin [30]. Thus, lower eumelanin content in the skin could be the main causal factor of cutaneous melanoma in white persons. In addition, particular mutations in melanocortin-1 receptor (MC1R) gene have been revealed to be a major risk factor of melanoma development [52]. The risk seems to be independent of the melanin types [32].

The most prevalent site of melanomas in black persons is acral skin such as soles, palms, and nail-apparata. In Japanese, about 30% of all melanomas occur on the sole. It was reported that the absolute incidence of melanoma on acral skin is almost same among races [65]. Acral volar skin is hypopigmented even in black persons. This hypopigmentation could be a cause of the predilection of melanoma in acral volar skin. Reasons for the hypopigmentation in acral volar skin are yet to be clarified. Yamaguchi et al. have reported that the hypopigmentation of volar skin is due to inhibition of melanocyte through mesenchymal-epithelial interactions via increased dickkopf-1 derived from the dermal fibroblast of acral skin [70, 71]. Dickkopf-1 is an inhibitor of the Wnt signaling pathway. Our recent studies suggest that, in volar skin, endothelin-1(ET-1)/stem cell factor(SCF)/receptor-linkages are significantly down regulated, which will be responsible for the hypopigmentation [27]. Further studies are necessary to determine the precise mechanism of hypopigmentation in acral volar skin. In addition to the hypopigmentation, mechanical trauma could be another major factor for melanoma predilection to acral volar skin. The soles are far more frequently affected by this neoplasm than the palms, and the thumb is the most prevalent site of nail apparatus melanomas among all digits [29]. These data indicate that mechanical trauma plays an important role in the induction of melanoma in acral skin. Acral melanocytes may be more vulnerable to mechanical trauma because of melanin precursors contained in their cytoplasm [43].

11.2.2 Classification and Diagnosis

11.2.2.1 Classification

Clark et al. classified malignant melanoma into the following four subtypes by the clinical and histopathologic

characteristics; superficial spreading melanoma (SSM), lentigo maligna melanoma (LMM), acral lentiginous melanoma (ALM), and nodular melanoma (NM) [13]. Characteristic histopathologic features of each subtype are detected in the growth component along the epidermis surrounding the invasive component into the dermis; the former component is called the radial growth phase (RGP) and the latter is the vertical growth phase (VGP). According to Clark et al., each subtype of melanoma is distinctive not only morphologically but also biologically [14]. They insisted that the VGP had potential for developing metastasis but there was no risk of developing metastasis in the RGP. The prognosis of NM developing as the VGP from the beginning was reported to be worst, LMM was least aggressive, and SSM and ALM were intermediate biologically. Later, however, it was reported that prognosis was not significantly different among Clark's subtypes if stratified by tumor thickness [36]. Moreover, malignant melanomas showing ambiguous histopathologic features among the four subtypes are not rare. Ackerman criticized the validity of the Clark's classification and proposed the unifying concept of malignant melanoma [2].

More recently, Bastian's group proposed a new classification system of malignant melanoma [16]. Based on the anatomical sites and the degrees of sun-damages to skin, they classified malignant melanomas into the following four types: (1) melanomas occurring on skin without histopathologic signs of chronic sun-induced damage (non-CSD melanomas), (2) melanoma occurring on skin showing chronic sun-induced damage, which is histopathologically evidenced by definite solar elastosis (CSD melanomas), (3) melanomas occurring on acral skin hardly exposed to sunlight (soles, palms, and nail bed) (acral melanomas), and (4) melanomas occurring on mucosal membranes (mucosal melanomas). Non-CSD melanomas roughly correspond to SSM in Clark's classification, CSD melanomas to lentigo maligna melanomas (LMM), and acral melanomas to ALM. Very importantly, the four types of melanomas defined by Bastian's group exhibit distinct sets of genetic alterations, suggesting that this classification reflects essential differences in molecular pathogenesis. B-RAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) or N-RAS (neuroblastoma v-ras oncogene homolog) mutations are very common in non-CSD melanomas, but mutation rates of these genes are low in the other three types. Moreover, acral melanoma is characterized by amplification of a variety of genes including cyclin