

2017年3月度がんサボード教育講演トピックス

皮膚科学 倉繁 祐太 先生

形成外科学 今川 孝太郎 先生

特別講演：悪性黒色腫の概論

論文紹介：Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial

Lancet Oncol 2016;17:184-92

悪性黒色腫(MM)はメラノサイト由来の悪性腫瘍で、皮膚悪性腫瘍の12%を占めている。

MMは皮膚だけでなく眼球、口腔粘膜、消化管、鼻腔などにも発生する。

近年免疫チェックポイント阻害薬が認可され、進行期の症例でも生存期間の延長が期待できるようになった。

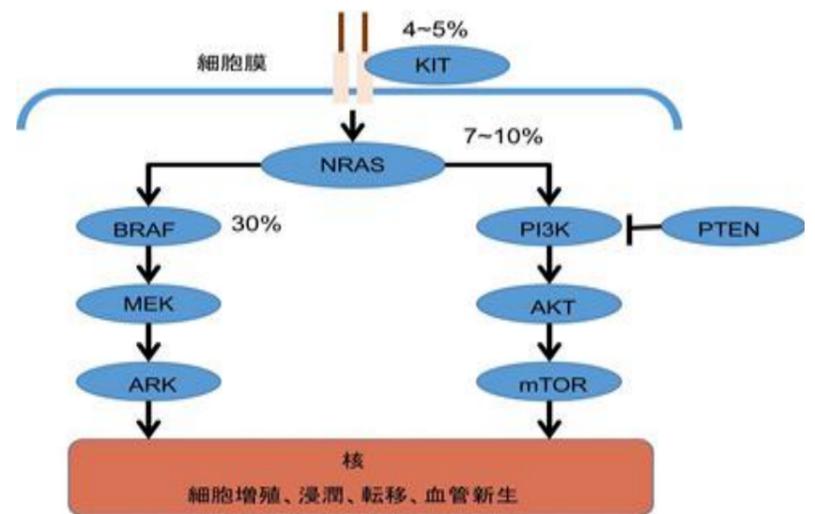
1 MMの病因・病態

メラノサイトは皮膚では表皮基底層、真皮、毛母に存在している。メラニン合成能を持ち、メラノソームを介して周囲の表皮細胞にメラニン色素を供給する。

正常皮膚のメラノサイトから de novo に発生するものが75%、既存のメラノサイト系良性病変(母斑細胞母斑)が悪性転化して発生するものが25%である。

MMの腫瘍細胞の増殖には上図のような細胞内のシグナル伝達経路であるMAPK経路とPI3K経路が重要な役割を果たす。

MMには下の表のような遺伝子変異が見られる。



変異	日本人		白人	
	保有率	主な発生部位	保有率	主な発生部位
BRAF変異	30%	頭頸部、四肢体幹	50~70%	四肢体幹
NRAS変異	7~10%	肢端	15~25%	四肢体幹
KIT変異	4~5%	肢端、粘膜	2~6%	肢端、粘膜

2 MMの臨床像・病理組織像

皮膚のMMの臨床的特徴はABCDEと呼ばれる。

- ①Asymmetry (左右非対称)
- ②Border irregularity (腫瘍辺縁の不整、滲み出し)
- ③Color variegation (色の濃淡)
- ④Diameter generally greater than 6 mm (6mm以上の腫瘍径)
- ⑤Elevation (盛り上がり)

MMは臨床所見と病理組織所見により、以下のように分類する。

- ① 結節型 Nodular melanoma (NM)
- ② 表在拡大型 Superficial spreading melanoma (SSM)
- ③ 悪性黒子型 Lentigo maligna melanoma (LMM)
- ④ 末端黒子型 Acral lentiginous melanoma (ALM)

3 悪性黒色腫の診断の実際

ダーモスコピーを用いる。皮膚表面を約10倍に拡大、散乱光の影響を抑え、角層下の所見まで観察できる。褐色の皮膚病変の診断に有用である。

以前はMMに対する生検は禁忌とされてきたが、現在では容認されている(診療ガイドラインで推奨度C1)。診断後に治療が可能な施設において、全摘生検を行うことが推奨される。

MMは腫瘍の厚さ(Tumor thickness)が最大の予後規定因子で、表皮顆粒層(または潰瘍底)から腫瘍最深部までの垂直距離を測定する。



左 悪性黒色腫



右 母斑細胞母斑

4 悪性黒色腫に対する手術

MM の手術は以前はかなりのマージンをつけた広範囲切除（5 cm 程度）や、予防的リンパ節郭清が施行された。近年、多数の前向き研究から切除マージンは縮小、センチネルリンパ節生検が行われるようになった。しかし、MM に対して根治が望めるのは依然手術で有り、十分でかつ過度でない手術が望まれる。

現在では部分生検と全切除生検で局所再発率、生存率に差がないと考えられている。ただし部分生検は組織診断の精度が下がる恐れがあり、全切除生検が勧められる。全切除が困難な大きい病変に対しては部分生検を考慮する。全切除生検は 2mm 程度の側方マージン、皮下脂肪組織までの切除が推奨されている。

組織診断で tumor thickness、浸潤度から手術方針を決定する。

5 本邦における悪性黒色腫の統計調査結果

2005 年から 2013 年まで 2978 例のデータ集計の結果が公開された。初診時年齢の平均は 63.6 歳、中央値は 66.0 歳、性別は男性 37%、女性 57%であった。MM の家族歴は、あり 5%、なし 95%であった。症状を自覚してから受診までの期間は平均 70.3 ヶ月、中央値 29.5 ヶ月であった。

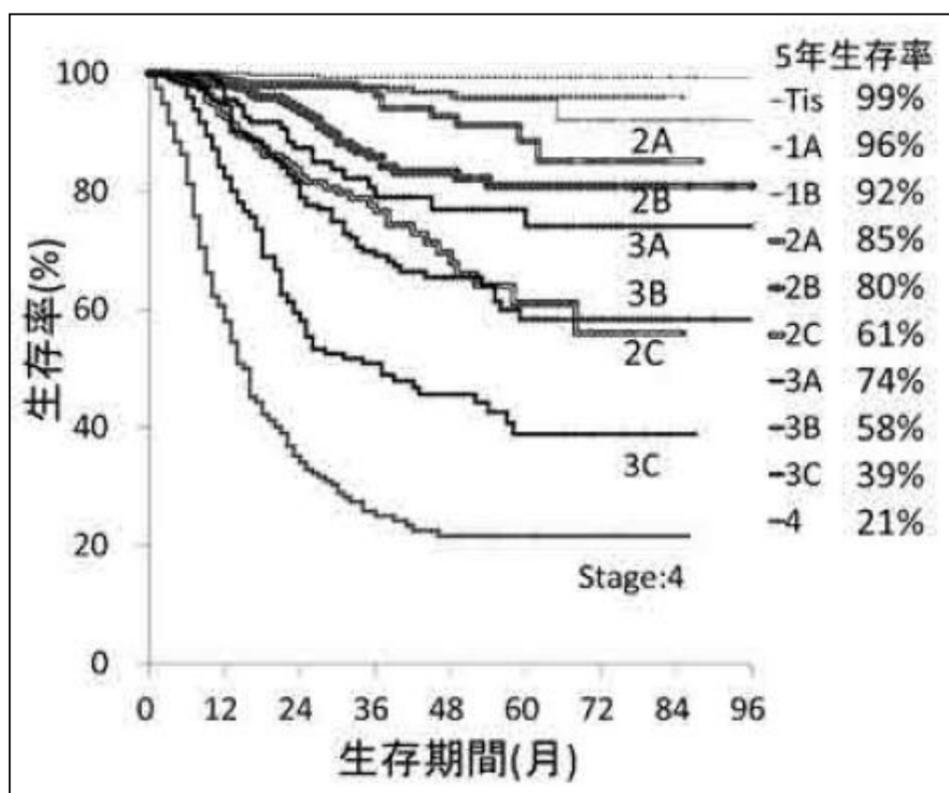
原発部位で最も多いのは足で 34%、病型は末端黒子型で 46%であった。

原発巣の状態は Tumor thickness 平均 4.25mm、中央値 2.8mm であった。

潰瘍はありが 31%、なしが 59%であった。

T 分類で最多は T4 の 30%、病気は stage II が 22%であった。

術後補助療法は、本邦では従来 stage II,III の MM に対し DAVFeron 療法(DTIC+ACNU+VCR+IFN-β)が用いられてきたが、現在では進行例に対する抗 PD-1 交代の有効性が示されており、術後補助療法を行う施設は減少しつつある。



体幹、四肢の厚さ 2mm 以上の悪性黒色腫に対し、1cm と 3cm マージンでの切除に割り付けた比較研究である。1992 年～2001 年までに登録された 900 症例を対象とした研究で 2004 年に中間報告された (N Engl J Med 2004; 350 :757-66)。局所再発、死亡を primary endpoint として、median follow up 5 年で検討の結果、全生存率に差はないが、1 cm マージンで局所再発率が増加したと報告された。今回の報告は、median follow up 8.8 年 (106 か月 {76-135}) で、全生存率、メラノーマ特異的生存率を検討した。

1992 年から 2001 年の 900 例が登録され、Tumor thickness 2mm 以上の四肢、体幹のメラノーマを 3cm と 1cm マージンに 1 : 1 に割り付けられた。(1cm n=453、 3cm n=447)

その際、再建方法は術者に任せられた。術前検査で臨床的にリンパ節転移がある症例は除外された。予防的リンパ節郭清、センチネルリンパ節生検の施行はされなかった。術前後補助化学療法は行わなかった。全生存率と、メラノーマ関連生存率を検討した。局所再発後は追加切除、遠隔転移に対し化学療法が適宜施行された。結果は全生存率の検討では平均経過観察 8.8 年で 494 人が死亡 (253 人 (1cm マージン)、241 人 (3cm マージン))、優位差は認められなかった。メラノーマ特異的生存率はメラノーマ関連死 359 人 (194 死亡 (1cm マージン)、165 人死亡 (3cm マージン)) (p=0.041) と有意差が示された。

以前の検討では 1cm マージン群で局所再発が多く見られたことがメラノーマ関連死亡発生率を高めた理由と考えられた。現在、2mm 以上の厚さの悪性黒色腫はマージン 2 cm が推奨されている。今回の検討からも 1cm マージンは不相当と判断された。今回の検討ではセンチネルリンパ節生検はしていないので局所再発に影響した可能性はある。今後は 1mm～2mm の症例に対して、1cm マージンか 2cm マージンの比較研究が必要である。