

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Skin Cancer (2010.09) 25巻2号:189～194.

旭川医大皮膚科における厚さ4mmを超えるthick melanoma 55例の検討

上原治朗, 伊藤康裕, 藤井瑞恵, 澁谷貴史, 本間 大, 高橋
英俊, 山本明美, 飯塚 一

旭川医大皮膚科における厚さ 4 mm を超える thick melanoma 55 例の検討

上原 治朗 伊藤 康裕 藤井 瑞恵 澁谷 貴史
本間 大 高橋 英俊 山本 明美 飯塚 一

旭川医科大学皮膚科学教室（主任：飯塚一教授）

要旨（背景）tumor thickness が 4 mm を超える皮膚原発の悪性黒色腫（thick melanoma）は再発転移のリスクが高く予後不良である。現在、化学療法に IFN- β を加えた DAVFeron 療法が術後治療として施行されているが、有効性についての evidence は少ない。（対象と方法）1978 年から 2009 年まで旭川医科大学皮膚科において診断、治療を受けた thick melanoma 患者 55 例を対象として retrospective に Kaplan-Meier 法と Cox 比例ハザードモデルによる生存率解析を行った。（結果）全 55 症例の 5 年 overall survival (OS) は 47.9% であった。IFN- β を加えた DAVF 導入以後では 5 年 OS 54.7%, 5 年 disease-free survival (DFS) 62.7% で、それ以前と比べ、5 年 OS で有意に予後の改善が得られた。また多変量解析の結果、IFN- β を加えた治療開始の年代とリンパ節転移の有無が有意差をもって予後因子として抽出された。（考察）当科での thick melanoma の生命予後は近年改善傾向を示していた。Retrospective なケースシリーズ報告であるので、これを以て IFN- β の治療効果を結論することはできないが、今後 high risk melanoma における IFN- β の治療効果を再検討し、予後に関する統計情報を整備することが必要と考えた。

A retrospective analysis of 55 thick melanoma cases treated at Asahikawa Medical College

Jiroh UEHARA, Yasuhiro ITOH, Mizue FUJII, Takashi SHIBUYA, Masaru HONMA, Hidetoshi TAKAHASHI, Akemi ISHIDA-YAMAMOTO, Hajime IIZUKA

Department of Dermatology, Asahikawa Medical College

Thick melanoma (Breslow thickness > 4 mm) is characterized by a high recurrence rate and distant metastasis. Although DAVFeron (DAVF) is used as a standard adjuvant therapy in Japan, the clinical evidence for its efficacy is limited. A retrospective analysis of 55 thick melanoma patients was performed at Asahikawa Medical College hospital from 1978 to 2009. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) curves were analyzed by Kaplan-Meier estimates and by Cox proportional hazards methods. The estimated 5-year OS was 47.6% for all 55 patients. The 5-year OS rate was significantly higher in patients after the introduction of DAVF therapy than that of patients before the DAVF; the DFS rate, however, was not significantly altered. By multivariate analysis, the treatment era before or after the DAVF therapy, and the lymph node metastasis were the statistically significant factors for the OS. The prognosis of thick melanoma patients at our hospital has shown improvement in recent years. Because this study is a retrospective case series report, we cannot conclude the efficacy of the DAVF or IFN-beta for thick melanoma. To establish high-risk melanoma treatment, evidence-based clinical studies regarding the prognosis by IFN-beta treatment should be performed. [*Skin Cancer (Japan)* 2010; 25: 189-194]

Key words : Thick melanoma, IFN-beta, Prognosis, Adjuvant therapy, DAVFeron

はじめに

Tumor thickness が 4 mm を超える皮膚原発の悪性黒色腫 (thick melanoma) は再発転移のリスクが高く, melanoma 特異的死亡率は 50% 以上, 5 年無病生存期間 (disease-free survival: DFS) は 50% 未満¹⁾と予後不良で, 有効な術後補助治療が望まれている。本邦では DAVFeron 療法 (ダカルバジン, ニムスチン, ピンクリスチン, インターフェロン β (IFN- β) 併用療法: DAVF) が頻用されており, 日本皮膚悪性腫瘍学会による治療ガイドラインでも術後補助療法としての DAVF 療法の推奨度は B~C1 である。その根拠として旧 UICC 分類の Stage III (tumor thickness が 4 mm を超える, もしくはリンパ節転移がある) 症例における historical control との比較で DAVF 施行群が有意差をもって予後良好であったことがあげられる²⁾。しかし DAVF 導入後, prospective な検討はなされておらず, DAVF 導入による本邦 melanoma 患者の予後への影響は不明であり, その結果, DAVF の適応は厳密には確定しておらず, 各施設により対応に相違があることが予想される。

再発・転移 melanoma に対し有効な手段が未だ少ない現状において, high risk melanoma に対し IFN- β が術後治療として導入されたことは本邦における大きな転換点であったが, その効果は evidence の観点から十分に検証されているとは言い難い。近年のがん診療全体の進歩により melanoma の生命予後も改善傾向にあるが, 再発転移の抑制が要求される high risk melanoma, 特に thick melanoma における予後状況を調査し, 術後補助療法として導入された IFN- β を加えた DAVF 療法について再評価する必要があると思われる。

対象と方法

1978 年から 2009 年まで旭川医科大学皮膚科

において診断, 治療を受けた厚さ 4 mm を超える thick melanoma 患者 55 例を対象とした。IFN- β を加えた DAVF 導入以後と IFN- β を使用していないそれ以前に症例を分け, 年齢, tumor thickness の平均値を Wilcoxon の順位和検定, 潰瘍形成率, リンパ節転移率について χ^2 検定にて比較した。全生存率 (overall survival: OS) に関しては初診から死亡もしくは最終診察日までの期間とし, Kaplan-Meier 法 (KM 法) を用いて算出した。無病生存期間 (disease-free survival: DFS) については手術日から再発もしくは転移, あるいは他病因により死亡するまでの期間とし KM 法により算出した。

根治的手術治療を施行した 45 例について DAVF 導入以前と以後において施行された術後補助療法についてまとめ, また, 各々の症例群における OS, DFS について, それぞれ log-rank 検定により単変量解析を行い, 年齢, 性別, リンパ節転移, tumor thickness, 潰瘍形成, 治療年代の 6 因子について Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

また UICC 2002 に準拠した Stage II, III 症例, 各々について KM 法による OS を算出し log-rank 検定による治療年代間比較を行った。さらに初診時, もしくは経過中に Stage IV と診断された症例については Stage IV から死亡までの期間を KM 法で算出し log-rank 検定による治療年代間比較を行った。

すべての統計学的検討における有意確率は 5% とした。

結 果

表 1 に症例詳細を示す。症例数は 55 例で DAVF 導入以前が 15 例, 以後が 40 例であった。男女比は IFN- β を加える前が男性 6 例, 女性 8 例, 以後が男性 23 例, 女性 13 例で男女比が逆転していた (P=0.09)。年齢の平均値は 60.6 歳, tumor thickness の平均値は 6.94 mm で

表 1.

		DAVF 前	DAVF 後	全体	有意差 (P)
症例		15	40	55	
性別 [男:女]		6:9	26:14	32:23	なし (0.09)
年齢 (歳)		59.0 (SD 23.6)	61.2 (SD 16.2)	60.6 (SD 18.7)	なし (0.94)
Thickness (mm)		7.3 (SD 2.99)	6.82 (SD 3.15)	6.94 (SD 3.08)	なし (0.48)
リンパ節転移		5/15 (33.3%)	19/40 (47.5%)	24/55 (43.6%)	なし (0.34)
潰瘍形成		11/15 (73.3%)	26/40 (65%)	37/55 (67.3%)	なし (0.56)
部位					
	頭頸	1	5	6	
	体幹	3	9	12	
	四肢	11	26	37	
Stage					
	II B	2	7	9	
	II C	7	14	21	
	III A	1	4	5	
	III B	1	8	9	
	III C	3	2	5	
	IV	1	5	6	

DAVF 以前, 以後において統計学的な有意差は認めなかった (各々 $P=0.94$, $P=0.48$)。リンパ節転移陽性率は DAVF 以前で 5/15 (33.3%), 以後で 19/40 (47.5%) で有意差なし ($P=0.34$)。潰瘍形成率についても DAVF 導入以前で 11/15 (73.3%), 以後で 26/40 (67.3%) で有意差を認めなかった ($P=0.56$)。部位別にみると四肢が最も多く DAVF 以前で 11/15 例, 以後で 26/40 例, 全体で 37/50 例が四肢原発であった。

全 50 症例の 5 年 OS は 47.9%, 10 年 OS は 38.4% であった (図 1)。

術後治療について表 2 にまとめた。DAVF 以前は DAV 療法が 9 例, PAV (ペブレオマイシン, ニムスチン, ピンクリスチン併用) 療法が 4 例施行されていた。DAVF 導入以後は 32 例中 26 例に本療法が施行され, Performance Status 不良のため, 無治療が 4 例, 高齢のため IFN- β のみ施行した例が 2 例あった。

DAVF 導入以前と以後の治療年代間における OS, DFS の予後比較を図 2, 図 3 に示す。5 年 OS は DAVF 以後が 54.7%, 5 年 DFS は

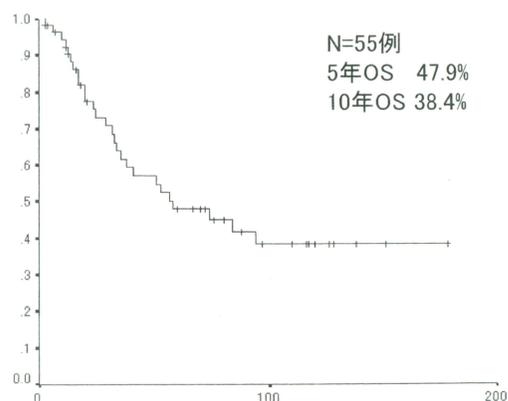


図 1. 全 55 症例 OS

DAVF 以後が 62.7% であった。DFS では有意差はなかったが ($P=0.40$), OS については有意差を認めた ($P=0.018$)。また多変量解析の結果, リンパ節転移と IFN- β の有無で分けられる治療開始の年代差が有意な予後因子として抽出された (表 3)。

次に Stage II, III 症例それぞれにおいて治療年代間比較を行った。有意差は Stage III 症例の OS においてのみ認められた ($P=0.018$)。Stage II,

表 2.

術後治療		DAVF 前	DAVF 後	全体	
DAVF 未施行	DAV, PAV	9/14	0/35	9/49	22/49
	なし	5/14	4*/35	9/49	
	IFN-β	0/14	4**/35	4/49	
DAVF 施行			27/35	27/49	27/49

*高齡, 全身状態不良のため術後治療を行わなかった4例
 **高齡, 合併症のためIFN-βのみの4例

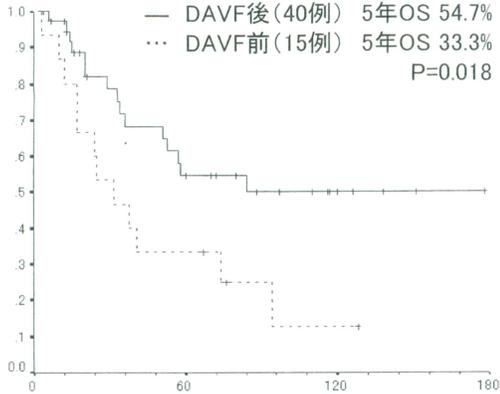


図 2. 年代別 OS

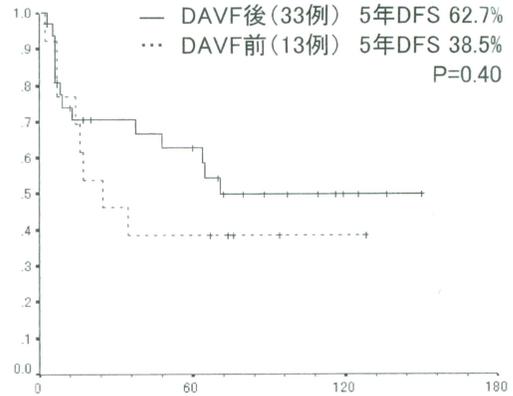


図 3. 年代別 DFS

表 3.

	hazard ratio	95%信頼区間		有意確率 (P)
		下限	上限	
リンパ節転移	3.48	1.36	8.91	0.009
治療年代 (DAVF 前/後)	3.47	1.41	8.52	0.007
Thickness (/mm)	1.13	0.97	1.31	0.13
年齢 (/歳)	1.02	0.99	1.04	0.13
潰瘍	1.79	0.61	5.28	0.29
性別	1.09	0.42	2.79	0.86

Ⅲ症例いずれにおいても DAVF 導入以後において予後良好となる傾向が認められた (図 4, 図 5)。

Stage IV 症例については Stage IV と診断されてから死亡するまでの期間を年代間比較した (図 6)。1 年生存率は DAVF 以後の症例で 46%, 以前では 33% であった (P=0.096)。DAVF 後の年代の症例のうち長期生存は 2 例あり, 1 例 (61 ヶ月) は左大腿部原発, 左骨盤内リンパ節転移で再発し, 左骨盤内郭清術施行後, IFN-β

の維持投与を行っている症例であった。もう 1 例 (113 ヶ月) は左第 1 指原発で左腋窩郭清後, 左鎖骨下リンパ節転移, 左胸筋間リンパ節転移を生じたが, 切除後, 遠隔臓器転移なく IFN-β の維持投与を行っている症例である。

考 案

厚さ 4 mm を超える thick melanoma は手術治療のみでは治癒が困難で, 初期治療から術後

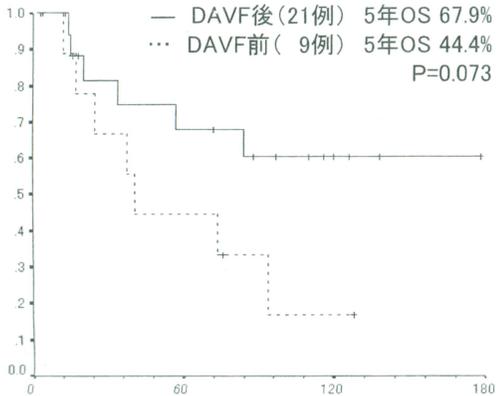


図4. Stage II症例 年代別 OS

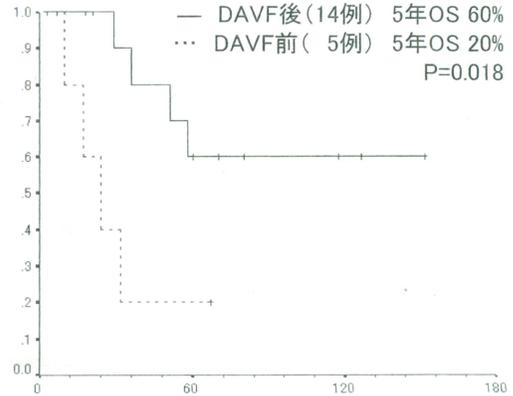


図5. Stage III症例 年代別 OS

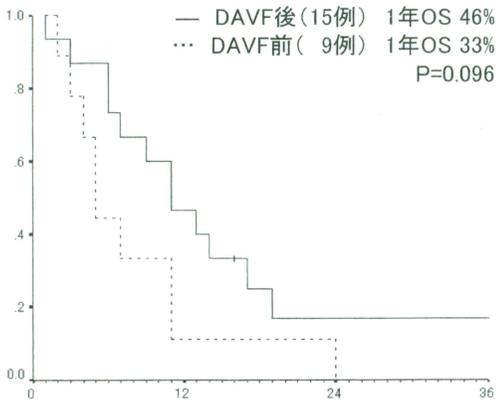


図6. Stage IVと診断されてからの生存月数 年代別

補助療法などを含めた治療法の改善が求められている。初期治療については thick melanoma のリンパ節郭清や SNB の適応の是非について、また、術後治療については、本邦では DAVF、特に IFN-β の有効性と適応についてが議論の対象になるものと思われる。

今回の検討で thick melanoma 患者のリンパ節転移率は 46% で、多変量解析の結果からリンパ節転移が有意な予後因子として抽出された (表 3)。Balch らの報告では、予防郭清は 1.0~4.0mm の intermediate thickness のなかでもさらに限られた症例に対してのみ有益とされており³⁾、thick melanoma に対する予防郭清の生命予後の改善効果については否定的である。Crowley らの thick melanoma についてのケースシリーズ報告でも、予防郭清群と原発巣切除

のみ施行群の間に生存率に有意差はなく、郭清群のなかでリンパ節転移例は有意に予後不良であったものの thickness が 6.0mm を超えるとリンパ節転移の有無は生存率に影響を与えなかったとし、thick melanoma に対する予防郭清は推奨していない⁴⁾。つまり thick melanoma における予防郭清の治療的位置付けは局所制御と Staging の確立の 2 点と考えられる。

SNB の普及に伴い、thick melanoma に対する SNB の有効性については、予防郭清の有効性の議論との兼ね合いで論じられることが多い。Thick melanoma においても SN 転移の有無が予後に反映されること^{5)~8)}、また pN staging で予後に差があることも報告されており⁹⁾、thick melanoma でも SN の状態が予後に影響を与えることが推察される。正確な病期分類と適切な治療戦略を立てるうえで、thick melanoma においても SNB の評価は極めて重要で、今後は tumor thickness と SNB の結果などから総合的に追加郭清の適応・郭清範囲を検討していく必要があると考えた。

今回の検討では IFN-β を加えた DAVF 導入以後の年代で OS において有意差をもって改善がみられ DFS や Stage II, III 症例の OS についても予後が良好となる傾向もみられ、当科での thick melanoma の予後は経年的に改善傾向にあると推察された。しかし今回の検討は retrospective なケースシリーズ報告であるため、

この結果をもとに IFN- β の治療効果について論じるのは不適切である。今回の結果では DFS には有意差がないにもかかわらず、より重要な指標である OS については有意な改善効果がみられた。high risk melanoma に対して長期的な OS を改善させる adjuvant therapy は未だ存在しないことが多くのランダム化試験で示されており¹⁰⁾、今回の検討による予後改善効果も、観察方法も含めた複合的な因子によりもたらされたと考えるのが妥当であろう。言い換えると、治療としての IFN- β 導入は、予後改善要因の可能性の一つにとどまるものである。また Stage IV 症例についても IFN- β を加えた DAVF 導入後年代では有意差はないものの予後に改善傾向があり (P=0.096)、転移・再発病変に対する手術療法、脳転移に対する定位放射線治療や肝転移に対する塞栓療法などの集学的治療が転移性 melanoma 患者の予後に対し、ある程度の恩恵を与えていることが推察された。補助療法として導入されている DAVF や IFN- β についての評価は診療ガイドラインの改定においても重要と考えられ、本療法につき多数例による前向きなランダム化比較試験が待たれる。

今後 thick melanoma を含めた high risk melanoma の治療成績改善を図るにあたって術後補助療法についての情報整備は必須である。患者に対し、より副作用の少ない効果的な治療を提供するために、今後も新たな治療開発を進めるだけでなく、既存の治療についての適切な評価・見直しを進め、予後に関する統計情報を整備していく必要があると考える。

厚生労働省がん研究助成金 (21 分指 - 7 ⑥) による。

文 献

- 1) Vermeeren L, van der Ent FW, Sastrowijoto PS, et al : Thick Melanoma : Prognostic Value of Positive Sentinel Nodes. *World J Surg*, 33 : 2464-2468, 2009
- 2) 斎田俊明, 真鍋 求, 竹之内辰也, 他 : 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. *日皮会誌*, 117 : 1855-1925, 2007
- 3) 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*, 224 : 255-263, discussion 263-266, 1996
- 4) Crowley NJ, Seigler HF : The role of elective lymph node dissection in the management of patients with thick cutaneous melanoma. *Cancer*, 66 : 2522-2527, 1990
- 5) Carlson GW, Murray DR, Hestley A, et al : Sentinel lymph node mapping for thick (>or=4 - mm) melanoma : should we be doing it? *Ann Surg Oncol*, 10 : 408-415, 2003
- 6) Cecchi R, Buralli L, Innocenti S, et al : Sentinel lymph node biopsy in patients with thick (=4 mm) melanoma : a single-centre experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21 : 758-761, 2007
- 7) Essner R, Chung MH, Bleicher R, et al : Prognostic implications of thick (>or=4 - mm) melanoma in the era of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*, 9 : 754-761, 2002
- 8) Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, et al : Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>or=4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol*, 7 : 160-165, 2000
- 9) Herman K, Wysocki WM, Skotnicki P, et al : Stage III thick (>4.0 mm) lower extremity melanoma : is timing of lymph node involvement a prognostic factor? *World J Surg*, 33 : 469-474, 2009
- 10) Verma S, Quirt I, McCready D, et al : Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 106 : 1431-1442, 2006