

### 3章 メラノーマガイドライン クリニカルクエスチョン (CQ) と推奨

#### CQ1 爪部浸潤性メラノーマに対して指趾骨温存手術は推奨されるか？

**推奨：爪部浸潤性メラノーマに対して指趾骨温存手術を実施しないことを提案する**

**投票結果：介入を弱く推奨：3/13**

介入しないことを弱く推奨：9/13

介入しないことを強く推奨：1/13

**推奨：3C**

**背景・目的：**メラノーマの原発巣切除マージンについては、最新の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 2. 2019 (2019年3月現在)) や皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版に推奨側方マージンが記載されているが、白人を主対象とした海外のランダム化比較試験より導き出されたマージンであり、かつ深部マージンについては言及がない。これらの研究には本邦に多い末端黒子型メラノーマはほとんど含まれておらず、末端黒子型メラノーマに現行のガイドラインの推奨マージンをそのまま適用して良いか否かは不明である。とりわけ、爪部メラノーマにおいては、現在のガイドラインをそのまま適用すると、指趾においては切除後欠損が大きく、かつ多くの症例で下床の末節骨までの距離が狭いことから、指趾切断術が選択される。一方で、末節骨直上で腫瘍を切除する指趾骨温存術も症例報告を中心に徐々に試みられているが、浸潤病変において切断術あるいは指趾骨温存切除術のいずれを行うべきかについて、科学的根拠をもとに適切に選択する必要がある。

**科学的根拠：**指趾骨温存手術を明確に推奨する文献はなく、4編の観察研究のみであった。メタアナリシスの結果、指趾切断術を行う場合は指趾骨温存切除術

に比べて局所再発を 3.7%低下させるが統計学的有意差はなかった (12.6% vs 8.9%, ハザード比 0.02, 95%信頼区間 0.22~0.25)。全生存期間については 2 編, 断端陽性率については 1 編で記載がみられたが, 指趾切断術と指趾骨温存切除術間の差に関する記載がある研究はなく, 術後合併症についても検討された研究がないことから, 指趾骨温存切除術の非劣性を評価するのは現時点では困難と考えた。

**解説:** 浸潤性爪部メラノーマの標準治療である指趾切断術と比較して, 指趾骨温存術の無再発生存期間, 局所再発率, 全生存期間, 切除時断端陽性率, 術後合併症の非劣性に着目しアウトカムとしたが, これらを検討したメタアナリシス, ランダム化比較試験, 前向き研究は 0 件であった。本 CQ のために採択した論文は後ろ向き観察研究 4 編<sup>1-4)</sup>であり, 無再発生存期間, 局所再発率に主眼が置かれているものの, 対象集団の患者背景にはバラツキがある。これら 4 編のメタアナリシスの結果, 指趾骨温存術は指趾切断術に比べて局所再発に有意差はない。しかし 4 編のみのメタアナリシスのエビデンスの確実性が高いとは言い難い。全生存期間については有用な研究が少なく, 介入と対照間の差に関する記載がある研究はみられず, 断端陽性率, 術後合併症についてはほとんど検討されていなかった。以上より, 指趾温存術は患者の quality of life 向上に寄与できるものの, 指趾切断術と比較して無再発生存期間や全生存期間が劣らないことを科学的に示すことはできなかつた。指趾温存が可能となれば, 手術に対する患者の機能面さらには精神面での負担軽減に大きく寄与できると考えられるが, 現時点では指趾骨温存術による介入を積極的に推奨できる段階ではない。

**臨床に用いる際の注意点:** 現行のエビデンスにおいて, 浸潤性爪部メラノーマ

に対して実臨床で指趾骨温存術を行うことは積極的に推奨できる段階ではないと考えられる。手術手技の習熟や適応症例の見極めなどにも経験が必要となるため、患者が本術式を強く希望した場合に限り、前向き臨床試験の範疇で本術式に熟練した術者が行うことが望ましい。

**今後の研究の可能性：**これまで浸潤性爪部メラノーマに対する指趾骨温存術の前向き臨床試験の報告はない。浸潤病変の症例は比較的少ないことから、今後ランダム化比較試験の実施は困難であり、指趾骨温存術の前向き単群試験による historical control（指趾切断術）との比較による検証的試験で、無再発生存期間、局所再発率、全生存期間などを比較検討する必要がある。近年ではメラノーマに対する免疫チェックポイント阻害薬を用いた術前補助療法の第II相試験の結果が報告されており、高い術前奏効率が得られている（2019年2月現在保険適用外）。従来骨浸潤を伴い切断が不可避であった症例でも、今後の術前補助療法の発展により、QOL低下防止の観点から指趾骨温存術の適応が拡大する可能性があり、浸潤性爪部メラノーマに対しても術前補助療法が適切かどうかの検討が必要となると考えられる。

#### 文献検索式と文献選択

タイトル	皮膚メラノーマ
CQ1	爪部浸潤性メラノーマに対して指趾骨温存手術は推奨されるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
---	-----	-----

#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1,316
#02	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	238
#03	MeSH descriptor: [Nail Diseases] explode all trees	327
#04	MeSH descriptor: [Nail Diseases] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	53
#05	(subungual melanoma*:ti,ab,kw OR nail apparatus melanoma*:ti,ab,kw) AND (surgery:ti,ab,kw OR surgical:ti,ab,kw OR operation*:ti,ab,kw OR operative*:ti,ab,kw OR amputation*:ti,ab,kw OR excision*:ti,ab,kw)	3
#06	(#1 AND #4) OR (#2 AND #3) OR #5	4
#07	#6 CDSR	2
#08	#6 CCRCT	1

[PubMed]

#	検索式	文献数
#01	"Melanoma/surgery"[MH] AND "Nail Diseases"[MH]	110
#02	"Nail Diseases/surgery"[MH] AND "Melanoma"[MH]	110
#03	(subungual melanoma*[TIAB] OR nail apparatus melanoma*[TIAB]) AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operation*[TIAB] OR operative*[TIAB] OR amputation*[TIAB] OR excision*[TIAB])	87
#04	#1 OR #2 OR #3	165

#05	#4 AND (“Cochrane Database Syst Rev”[TA] OR “Meta-Analysis”[PT] OR systematic[SB] OR “Guideline”[PT] OR “Guidelines as Topic”[MH] OR “Consensus”[MH] OR “Consensus Development Conferences as Topic”[MH] OR ((meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR “systematic review”[TI] OR consensus[TI])) NOT Medline[SB]))	3
#06	#4 AND (“Review”[PT] OR ((review[TI] OR overview[TI])) NOT medline[SB]))	32
#07	#5 OR #6	32
#08	#4 AND (“Randomized Controlled Trial”[PT] OR “Randomized Controlled Trials as Topic”[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#09	#4 AND (“Clinical Study”[PT] OR “Clinical Studies as Topic”[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB])) NOT medline[SB]))	3
#10	(#8 OR #9) NOT #7	2
#11	#4 AND (“Epidemiologic Research Design”[MH] OR “Study Characteristics”[PT] OR “Epidemiologic Study Characteristics as Topic”[MH] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR	98

	control group*[TIAB]) NOT medline[SB]))	
#12	#9 NOT (#5 OR #8)	88

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	黒色腫;外科的療法/TH and 爪疾患/TH	116
#02	黒色腫/TH and 爪疾患;外科的療法/TH	117
#03	(黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA) and 爪/TA and (外科/TA or 手術/TA or 切断/TA or 切除/TA)	106
#04	#1 or #2 or #3	209
#05	#4 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#06	#4 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH or メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	2
#07	#4 and (PT=総説)	1
#08	#6 or #7	3
#09	#4 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	1
#10	#4 and (ランダム化比較試験/TH or 疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	4

#11	#4 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA or 疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#12	(#10 or #11) not #8	4
#13	#4 and (PT=原著論文)	95
#14	#15 not (#8 or #12)	92

#### 参考文献:

- 1) Nguyen JT, Bakri K, Nguyen EC, Johnson CH, Moran SL: Surgical management of subungual melanoma: mayo clinic experience of 124 cases. *Ann Plast Surg* 2013; 71: 346–354.
- 2) Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA, Jr., Neumeister MW: Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134: 259–273.
- 3) Nakamura Y, Ohara K, Kishi A, et al: Effects of non-amputative wide local excision on the local control and prognosis of in situ and invasive subungual melanoma. *J Dermatol* 2015; 42: 861–866.
- 4) Sinno S, Wilson S, Billig J, Shapiro R, Choi M: Primary melanoma of the hand: An algorithmic approach to surgical management. *J Plast Surg*

*Hand Surg* 2015; 49: 339–345.



## CQ2 センチネルリンパ節転移陽性例にリンパ節郭清術を行うべきか？

**推奨：センチネルリンパ節転移陽性例にリンパ節郭清術を実施しないことを提**

**案する**

**投票結果：介入を弱く推奨：1**

介入しないことを弱く推奨：12

わからない：1

**推奨：3B**

**背景・目的：**臨床的に明らかな領域リンパ節転移がなく，かつ遠隔転移のない浸潤性のメラノーマに対して，センチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy; SLNB）が勧められる．センチネルリンパ節（sentinel lymph node: SLN）転移の有無は，病期決定，予後予測の重要な因子となる．しかし，SLN 転移陽性患者にリンパ節郭清術を行った場合，SLN 以外のリンパ節に転移がないことも多く，かつ早期にリンパ節郭清術を行う意義については，かねてより議論があった．最近，抗 PD-1 抗体や BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法が術後補助療法として使用可能になったこと，切除不能の進行期症例に対してもこれらの薬剤が全生存期間を延長しうることなども考慮していく必要がある．また，近年 SLN 転移陽性例を対象に早期リンパ節郭清術群と経過観察群を比較した複数の第 III 相ランダム化比較試験の結果が発表された<sup>1,2)</sup>．現在までに得られたエビデンスを集積し，SLN 転移陽性例では早期リンパ節郭清術と経過観察のどちらが推奨されるかについて検証することは，極めて重要である．

**科学的根拠：**文献検索の結果，本 CQ に関連したランダム化比較試験の報告は 3 編あった<sup>1-3)</sup>．いずれの試験においても SLN 転移陽性例に早期リンパ節郭清術を行うことでメラノーマ特異的生存期間，無再発生存期間，無遠隔転移再発生存

期間が延長するというエビデンスは得られなかった。うち1編では、リンパ浮腫の発現率は、早期リンパ節郭清術群では24.1%、経過観察群では6.3%と有意差があった ( $P < 0.001$ )。3編の報告よりメタアナリシスを行ったところ、メラノーマ特異的生存期間 (リスク比 0.95, 95%信頼区間 0.84~1.07)、無再発生存期間 (リスク比 0.65, 95%信頼区間 0.39~1.08) のいずれも早期リンパ節郭清術群と経過観察群に有意差は認められなかった。

**解説：** 最重要アウトカムは全生存期間の延長と設定した。3編のランダム化比較試験の情報を用いてメタアナリシスを施行したところ、そのエビデンス総体 (全生存期間) の確実性は高く、代理アウトカムとなるメラノーマ特異的生存期間においても早期リンパ節郭清術による延長効果は得られなかった。一方でパネル会議において、採用したランダム化比較試験では、SLN への微小転移例 (RT-PCR 法で SLN 転移を検出、SLN 内転移巣の長径 1mm 以下) の割合が多く、これが negative data に繋がった可能性<sup>1-3)</sup>が議論となった。そのため、SLN 転移陽性例全例に対してリンパ節郭清術を実施しないことを強く推奨することはできず、実施しないことを提案する意見が最多となった。

**臨床に用いる際の注意点：** 今回の CQ では SLN 転移陽性例にリンパ節郭清術を実施しないことを提案しているが、これは SLN 転移陽性例全例にリンパ節郭清術を行うべきではない、とするものではない。今回採用した3編のランダム化比較試験は海外で施行されており、末端黒子型メラノーマが約半数を占める本邦において、これらの試験結果と同様になるか否かは今後検証が必要である。また経過観察をした場合、臨床試験で行っていたリンパ節エコーによる経過観察が、本邦にて一定の水準で行えるかどうかという問題点もある。さらに、たとえ全生存期間を延長しないとしてもあらゆる再発の可能性低減を目的にリンパ

節郭清術を希望する患者が存在することもありうる。そのため、SLN 転移陽性例には、本 CQ の意図と情報が正しく伝えられ、リンパ節郭清術も治療選択肢に残した上で治療決定が行われるべきである。

**今後の研究の可能性**：SLN 転移巣の腫瘍量の多寡によっては、早期リンパ節郭清術による予後延長効果が得られるのか否かは今後の検討課題である。一方で、前述のランダム化比較試験の結果が明確になった現在、これに答えを出すような前向き試験が今後計画されるかは不明である。一方本邦では、海外との病型の違いを考慮した SLN 転移陽性例への早期リンパ節郭清術の意義を検証するランダム化比較試験が実施されれば、本 CQ に対してさらに明確な回答が得られる。しかしその結果が出るには相当の年月を要すると考えられる。

#### 文献検索式と文献選択

タイトル	皮膚メラノーマ
CQ2	センチネルリンパ節転移陽性例にリンパ節郭清術を行うべきか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1,316
#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	238
#03	MeSH descriptor: [Sentinel Lymph Node] explode all trees	9

#04	MeSH descriptor: [Sentinel Lymph Node] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	4
#05	MeSH descriptor: [Sentinel Lymph Node Biopsy] explode all trees	362
#06	melanoma*:ti, ab, kw AND (Sentinel Lymph Node*:ti, ab, kw OR Sentinal Node*:ti, ab, kw) AND	106
#07	(#2 AND #3) OR (#1 AND (#4 OR #5)) OR #6	132
#08	MeSH descriptor: [Lymph Node Excision] explode all trees	1,431
#09	Lymph Node Excision*:ti, ab, kw OR Lymphadenectom*:ti, ab, kw OR Lymph Node Dissection*:ti, ab, kw OR Lymph Node Biops*:ti, ab, kw	3,538
#10	MeSH descriptor: [Lymphatic Metastasis] explode all trees	1,960
#11	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Secondary - SC]	221
#12	Lymphatic Metasta*:ti, ab, kw OR sentinel node metastas*:ti, ab, kw OR lymph node metastas*:ti, ab, kw OR lymph node micrometastas*:ti, ab, kw OR nodal metastas*:ti, ab, kw	4,349
#13	#7 AND (#8 OR #9) AND (#10 OR #11 OR #12)	89
#14	#13 CDSR	2
#15	#13 CCRCT	78

[PubMed]

#	検索式	文献数
#01	"Melanoma/surgery"[MH] AND "Sentinel Lymph Node"[MH]	20
#02	"Melanoma"[MH] AND ("Sentinel Lymph Node/surgery"[MH] OR "Sentinel Lymph Node Biopsy"[MH])	2,249
#03	melanoma*[TIAB] AND (Sentinel Lymph Node*[TIAB] OR Sentinal Node*[TIAB]) AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operation*[TIAB] OR operative*[TIAB] OR amputation*[TIAB] OR excision*[TIAB])	1,027
#04	"Lymph Node Excision"[MH] OR Lymph Node Excision*[TIAB] OR Lymphadenectom*[TIAB] OR Lymph Node Dissection*[TIAB] OR Lymph Node Biops*[TIAB]	58,888
#05	"Lymphatic Metastasis"[MH] OR Lymphatic Metasta*[TIAB] OR sentinel node metastas*[TIAB] OR lymph node metastas*[TIAB] OR lymph node micrometastas*[TIAB] OR nodal metastas*[TIAB] OR "Melanoma/secondary"[MH]	110,945
#06	(#1 OR #2 OR #3) AND #4 AND #5	1,708
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR "Consensus Development	95

	Conferences as Topic"[MH] OR ((meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR consensus[TI]) NOT Medline[SB]))	
#08	#6 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	66
#09	#6 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	172
#10	(#8 OR #9) NOT #7	162
#11	melanoma*[TIAB] AND (Sentinel Lymph Node*[TIAB] OR Sentinal Node*[TIAB]) AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operation*[TIAB] OR operative*[TIAB] OR amputation*[TIAB] OR excision*[TIAB]) NOT medline[SB]	117
#12	"Lymph Node Excision"[MAJR] OR Lymph Node Excision*[TI] OR Lymphadenectom*[TI] OR Lymph Node Dissection*[TI] OR Lymph Node Biops*[TI]	21,495
#13	"Lymphatic Metastasis"[MH] OR "Melanoma/secondary"[MH] OR ((Lymphatic Metasta*[TIAB] OR sentinel node metastas*[TIAB] OR lymph node metastas*[TIAB] OR lymph node	94,107

	micrometastas*[TIAB] OR nodal metastas*[TIAB]) NOT medline[SB])	
#14	(#1 OR #2 OR #11) AND #12 AND #13	1,014
#15	#14 AND (“Epidemiologic Research Design”[MH] OR “Study Characteristics”[PT] OR “Epidemiologic Study Characteristics as Topic”[MH] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR control group*[TIAB]) NOT medline[SB]))	623
#16	#15 NOT (#7 OR #10)	493

[医学中央雑誌]

#01	黒色腫;外科的療法/TH and センチネルリンパ節/TH	56
#02	黒色腫/TH and (センチネルリンパ節生検/TH or リンパ節郭清/TH)	1,443
#03	(黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA) and (リンパ節/TA or センチネル節/TA) and (生検/TA or 郭清/TA or 廓清/TA or 外科/TA or 手術/TA or 切断/TA or 切除/TA or 摘出/TA)	1,153
#04	リンパ行性転移/TH or リンパ行性転移/TA or リンパ性転移/TA or リンパ節転移/TA or 黒色腫;転移性/TH	60,254
#05	(#1 or #2 or #3) and #4	961
#06	#5 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0

#07	#5 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH or メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	13
#08	#5 and (PT=総説)	8
#09	#7 or #8	21
#10	#5 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	30
#11	#5 and (ランダム化比較試験/TH or 疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	42
#12	#5 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA or 疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	16
#13	(#10 or #11 or #12) not #9	64
#14	黒色腫/TH and センチネルリンパ節生検/TH and リンパ節郭清/TH	644
#15	(黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA) and (リンパ節	402



	/TA or センチネル節/TA) and 生検/TA and (郭清/TA or 廓清/TA or 外科/TA or 手術/TA or 切断/TA or 切除/TA or 摘出/TA)	
#16	(#1 or #14 or #15) and #4	466
#17	#16 and (PT=原著論文 CK=ヒト)	250
#18	#17 not (#9 or #13)	225

### 参考文献：

- 1) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2211-2222.
- 2) Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al: Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 757-767.
- 3) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599-609.

**CQ3 鼠径リンパ節郭清術施行例に骨盤内リンパ節郭清術を併せて行うべきか？**

**推奨：鼠径リンパ節郭清術施行例に対して骨盤内リンパ節郭清術を行わないこ**

## とを提案する

投票結果：介入を弱く推奨：3

介入しないことを弱く推奨：11

推奨：30

**背景・目的：**メラノーマに対するセンチネルリンパ節生検が一般的となり、領域リンパ節郭清術の適用についても再検討されている<sup>1,2)</sup>。特に本邦では、メラノーマの発生が足部に多いため、鼠径リンパ節郭清術を行う機会にもしばしば遭遇するが、鼠径リンパ節郭清術に加えて骨盤内リンパ節郭清術を行うべきかについて一定の見解はない<sup>3,4)</sup>。

特に、臨床的に明らかな鼠径リンパ節転移例や Cloquet リンパ節転移例などでは、その中枢に位置する骨盤内リンパ節（外腸骨・閉鎖リンパ節）への転移を高率に生じるものの、骨盤内リンパ節郭清術の追加が生命予後に与える影響は少ないとの報告がある<sup>1,5,6)</sup>。また、骨盤内リンパ節郭清術追加により、患者への手術侵襲はさらに高くなり、術後合併症の増加も懸念されるため<sup>7)</sup>、その意義や適応をより明確にすることが重要と考えられる。

**科学的根拠：**骨盤内リンパ節郭清術追加の有用性について、鼠径リンパ節郭清術のみ行った例との比較検討を行った10編の文献を採用したが、全て観察研究であった。介入群を鼠径リンパ節郭清術+骨盤内リンパ節郭清術群、対照群を鼠径リンパ節郭清術群とし、メタアナリシスを行った。

メタアナリシスの結果、無再発生存期間や全生存期間の延長に関して両群間に有意差はなく（無再発生存期間：オッズ比 1.00, 95%信頼区間 0.90~1.10, P=0.96. 全生存期間：1.06, 95%信頼区間 0.95~1.17, P=0.29）、報告された個々の研究においても同様の結果であった。また、局所再発については、メタ

アナリシスにて介入群において、局所再発率の低下傾向がみられたが、有意水準には達しなかった。術後合併症についても、両群間に有意差はなかった。

**解説：**メラノーマにおける鼠径リンパ節郭清術に加えて骨盤内リンパ節郭清術を行う基準として、最新のNCCNガイドライン（Version 2. 2019（2019年3月現在））では、①臨床上明らかな鼠径リンパ節腫大を有する例、②鼠径リンパ節への3個以上の転移例、③Cloquetリンパ節への転移陽性例、④骨盤CTでのリンパ節腫大例、のいずれかを挙げている。一方で、病理組織学的にリンパ節内の転移病巣の被膜外浸潤が存在することや転移リンパ節内の腫瘍量などが指標になるとする報告もある<sup>5)</sup>。

鼠径リンパ節転移を生じている場合、中枢側の骨盤内リンパ節にも比較的高率に転移を生じるため、鼠径骨盤内リンパ節郭清術を施行すべきとする考え方もある<sup>4)</sup>。しかし、骨盤内リンパ節転移例は、既に血行性転移を生じている可能性も高く<sup>8)</sup>、予後不良が予測されるため<sup>2)</sup>、その施行の必要性については慎重な見方も多い。

骨盤内リンパ節郭清術の有用性を支持する根拠としては、郭清術後に長期生存例が存在することが挙げられる<sup>9)</sup>。また、骨盤内リンパ節郭清術の追加が術者の判断に委ねられていることから、介入群の症例が対象群の症例よりも予後条件が悪い可能性が高く、両者の全生存期間に有意差が無いことは、骨盤内リンパ節郭清術の施行によって介入群の予後を対象群のレベルまで引き上げているとの意見もある<sup>4)</sup>。

今回の複数の観察研究による検討では、骨盤内リンパ節郭清術の追加が、無再発生存期間や全生存期間の延長に有意差を持って寄与したとする報告はなく、メタアナリシスでも介入群と対照群の間に有意差を認めなかった<sup>6,10,11)</sup>。一方で、骨盤内リンパ節郭清術の追加によって、創離開や感染、リンパ漏、リンパ浮腫

などの術後合併症発生率が増加するという見解にも至らなかった<sup>7)</sup>。局所再発率については、介入群で低下傾向を認める報告もあったが<sup>11)</sup>、領域リンパ節郭清術の最終目的は無再発生存期間の延長であることを考えると、対照群に対する有用性を示すことはできなかった。

ただし、画像上骨盤内リンパ節の転移が明らかな例や全身状態や年齢から複数回の手術を避けたい場合など、骨盤内リンパ節郭清術を検討しなくてはならない状況もあるため、症例に応じた郭清術の適用は依然存在する。

**臨床に用いる際の注意点：**今回検討対象となった研究では、鼠径リンパ節転移が「臨床的に潜在性の転移」か「臨床的に明らかな転移」かで一定しておらず、研究対象集団が多様である。また、骨盤内リンパ節郭清術追加の適用や郭清術範囲、術式などが術者の判断により決定されている場合も多く、介入の質が異なる可能性もある。また、画像上明らかな骨盤内リンパ節転移がみられる例など、骨盤内リンパ節郭清術の追加を適用すべきと考えられる症例への施行については、主治医の判断に委ねられるべきである。

**今後の研究の可能性：**本邦患者における骨盤内リンパ節郭清術追加の意義については、症例割付けや介入に関するバイアスが生じないように、多施設共同ランダム化比較試験が必要である。しかし、MSLT-II など、センチネルリンパ節転移陽性例への早期リンパ節郭清術の意義につき否定的な結果も出ていることから、これらの結果を考慮して臨床試験をデザインする必要がある。また、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬が術後補助療法として今後施行されていくなかで、これら補助療法の有用性についても併せて検討していく必要が生じると思われる。

## 文献検索式と文献選択

タイトル	皮膚メラノーマ
CQ3	鼠径リンパ節郭清術施行例に骨盤内リンパ節郭清術を併せて行うべきか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1,316
#02	melanoma*:ti, ab, kw	3,557
#03	MeSH descriptor: [Lymph Nodes] explode all trees	833
#04	Lymph Node*:ti, ab, kw OR Sentinal Node*:ti, ab, kw	7,189
#05	MeSH descriptor: [Groin] explode all trees	134
#06	MeSH descriptor: [Inguinal Canal] explode all trees	93
#07	inguinal:ti, ab, kw OR groin*:ti, ab, kw	3,035
#08	MeSH descriptor: [Pelvis] explode all trees	881
#09	MeSH descriptor: [Ilium] explode all trees	230
#10	pelvis:ti, ab, kw OR pelvic:ti, ab, kw OR ilium*:ti, ab, kw OR ilioinguinal:ti, ab, kw	9,049
#11	MeSH descriptor: [Lymphatic Metastasis] explode all trees	1,960
#12	Lymphatic Metasta*:ti, ab, kw OR sentinel node metastas*:ti, ab, kw OR lymph node metastas*:ti, ab, kw OR lymph node micrometastas*:ti, ab, kw OR nodal	81,226

	metastas*:ti, ab, kw OR secondary:ti, ab, kw	
#13	MeSH descriptor: [Lymph Node Excision] explode all trees	1,431
#14	Lymph Node Excision*:ti, ab, kw OR Lymphadenectom*:ti, ab, kw OR Lymph Node Dissection*:ti, ab, kw OR Lymph Node Biops*:ti, ab, kw	3,538
#15	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9 OR #10) AND (#11 OR #12) AND (#13 OR #14)	2
#16	(#1 OR #2) AND (#5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9 OR #10) AND (#13 OR #14)	2
#17	#16 CDSR	0
#18	#16 CCRCT	2

[PubMed]

#	検索式	文献数
#01	"Melanoma"[MH] OR melanoma*[TIAB]	116,219
#02	"Lymph Nodes"[MH] OR Lymph Node*[TIAB] OR Sentinel Node*[TIAB]	212,501
#03	"Groin"[MH] OR "Inguinal Canal"[MH] OR inguinal[TIAB] OR groin*[TIAB]	34,995
#04	"Pelvis"[MH] OR "Ilium"[MH] OR pelvis[TIAB] OR pelvic[TIAB] OR ilium*[TIAB] OR ilioinguinal[TIAB]	136,002
#05	"Lymphatic Metastasis"[MH] OR Lymphatic Metasta*[TIAB] OR sentinel node metastas*[TIAB] OR lymph node metastas*[TIAB] OR lymph node micrometastas*[TIAB] OR	111,001

	nodal metastas*[TIAB] OR "Melanoma/secondary"[MH]	
#06	"Lymph Node Excision"[MH] OR Lymph Node Excision*[TIAB] OR Lymphadenectom*[TIAB] OR Lymph Node Dissection*[TIAB] OR Lymph Node Biops*[TIAB]	58,920
#07	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	75
#08	#1 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	84
#09	#1 AND #3 AND #4 AND #6	116
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MH] OR ((meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR consensus[TI])) NOT Medline[SB]))	7
#11	#9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#12	#9 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB])) NOT medline[SB]))	4
#13	(#11 OR #12) NOT #10	4

#14	#9 AND (“Epidemiologic Research Design”[MH] OR “Study Characteristics”[PT] OR “Epidemiologic Study Characteristics as Topic”[MH] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR control group*[TIAB])) NOT medline[SB]))	71
#15	#14 NOT (#10 OR #13)	65

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	黒色腫/TH or 黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA	24,492
#02	リンパ節/TH or リンパ節/TA	97,266
#03	鼠径部/TH or 鼠径管/TH or 鼠径/TA or 鼠徑/TA	16,034
#04	骨盤/TH or 骨盤/TA or 腸骨/TH or 腸骨/TA	57,611
#05	リンパ行性転移/TH or リンパ行性転移/TA or リンパ性転移/TA or リンパ節転移/TA or 黒色腫;転移性/TH	60,380
#06	リンパ節郭清/TH or リンパ節郭清/TA or リンパ節廓清/TA or リンパ節切除/TA or リンパ節摘出/TA or センチネルリンパ節生検/TA	53,918
#07	#1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6	41
#08	#1 and #3 and #4 and #6	58
#09	#8 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#10	#8 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH or メタアナリシス/TA or シ	1



	ステマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	
#11	#8 and (PT=総説)	0
#12	#8 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	2
#13	#8 and (ランダム化比較試験/TH or 疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	2
#14	#8 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA or 疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#15	(#12 or #13) not #10	4
#16	#8 and (PT=原著論文 CK=ヒト)	45
#17	#16 not (#10 or #15)	42

## 参考文献

- 1) Kretschmer L, Neumann C, Preusser KP, Marsch WC: Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin--an analysis of survival and local recurrence. *Acta Oncol* 2001; 40: 72-78.

- 2) Spillane AJ, Haydu L, McMillan W, Stretch JR, Thompson JF: Quality assurance parameters and predictors of outcome for ilioinguinal and inguinal dissection in a contemporary melanoma patient population. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2521-2528.
- 3) 堤田 新, 山本有平, 古川洋志, 杉原平樹, 吉田哲憲: メラノーマの鼠径リンパ節微小転移例におけるリンパ節郭清範囲の検討 センチネルリンパ節転移陽性例の郭清はどこまですべきか? *Skin Cancer* 2006; 20: 264-267.
- 4) 中村泰大, 許雪珠, 藤沢康弘, 石井良征, 高橋毅法, 大塚藤男: 下肢領域 stage III 悪性黒色腫における鼠径リンパ節郭清群と鼠径骨盤リンパ節郭清群との比較検討. *日皮会誌* 2006; 116: 1599-1604.
- 5) Egger ME, Brown RE, Roach BA, et al: Addition of an iliac/obturator lymph node dissection does not improve nodal recurrence or survival in melanoma. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 101-108.
- 6) van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PI, et al: Therapeutic surgical management of palpable melanoma groin metastases: superficial or combined superficial and deep groin lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3300-3308.
- 7) Chang SB, Askew RL, Xing Y, et al: Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2764-2772.
- 8) 柴田真一, 安江 敬, 榊原章浩, 吉野 能, 吉川羊子, 富田 靖: 鼠径・骨盤内リンパ節郭清の治療を行った悪性黒色腫 8 例について. *Skin Cancer* 2005; 20: 150-153.

- 9) Strobbe LJ, Jonk A, Hart AA, Nieweg OE, Kroon BB: Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 255-262.
- 10) Sterne GD, Murray DS, Grimley RP: Ilioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 1995; 82: 1057-1059.
- 11) Hughes TM, A'Hern RP, Thomas JM: Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 2000; 87: 892-901.

**CQ4 病期 III 患者のリンパ節郭清術後に術後放射線療法を行うべきか？**

**推奨：病期 III 患者のリンパ節郭清術後には、領域リンパ節再発リスクの高い**

**患者に対しては術後放射線療法を考慮することを提案する**

投票結果：介入を弱く推奨：9/10

介入しないことを弱く推奨：1/10

推奨：2B

**背景・目的：**臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する場合には、遠隔再発だけでなく、術後の領域リンパ節再発の頻度も高く、制御不能の領域リンパ節再発は出血、感染、疼痛、四肢の浮腫などを伴い quality of life (QOL) を低下させる。そのため、リンパ節郭清術後の領域リンパ節再発の危険性が高い症例においては術後の積極的な介入が検討される。一方で、主な術後介入手段となりうる放射線療法でも、組織の線維化/硬結や末梢のリンパ浮腫などの合併症も生じうる。病期 III 患者に対するリンパ節郭清術後の術後照射の意義および適切な術後照射法（照射線量、照射範囲など）について検討する。

**科学的根拠：**本 CQ に関連した介入研究については、ランダム化比較試験が 3 編あったが、これらのうちの 1 編は中間解析報告であって、その後に最終解析報告<sup>1)</sup>が出ていること、もう 1 編は古い研究で研究デザインの質が低いことから、最終的にシステマティックレビューの対象となった研究は 1 編のみであった<sup>1)</sup>。その結果、領域リンパ節再発率は術後放射線療法群において有意に低下していた（ハザード比 0.52, 95%信頼区間 0.31~0.88）。一方、無再発生存期間、全生存期間については、術後放射線療法の有無による有意差を認めなかった（無再発生存期間：ハザード比 0.89, 95%信頼区間 0.65~1.22, 全生存期間：ハザード比 1.27, 95%信頼区間 0.89~1.79）。有害事象に関しては、下肢の平均体積比が術後放射線療法群で有意に高かったが、リンパ浮腫の発生率は術後放射

線療法群と観察群との間に有意差はなかった。治療後 12 ヶ月までの QOL は術後放射線療法群で低下がみられたが、60 ヶ月では有意差を認めなかった。

観察研究については、前向き研究が 2 編、後ろ向き研究が 12 編あったが、局所再発率、無再発生存期間、全生存期間、有害事象についての結果は一貫しておらず、観察研究の結果からリンパ節郭清術後の術後放射線療法の意義の評価は困難と考えた。

照射のスケジュールに関しては、従来の照射法（50～60Gy/25～30 分割/5～6 週）と寡分割照射法（1 回線量を 3～4Gy 以上に上げて分割回数を減らす方法）を比較した介入研究はなく、コホート研究では両照射法の間で再発率に有意差はなかった<sup>2)</sup>。

**解説：**システマティックレビューによりリンパ節郭清術後の術後放射線療法によって領域リンパ節再発が少すことが示されたが、無再発生存期間、全生存期間改善への寄与があるとは結論付けられなかった。また、術後放射線療法が QOL を軽度低下させる可能性はあるものの、有害事象が有意に増加するとも結論付けられなかった。介入研究では領域リンパ節再発が減少したというエビデンスが得られたものの、観察研究からその結果を支持するデータは得られなかった。これは、術後放射線療法群に高リスクの症例が多かった選択バイアスが影響した可能性がある。

以上より、臨床的に明らかなリンパ節転移や多発リンパ節転移例、節外浸潤例など、領域リンパ節再発リスクの高い例でのリンパ節郭清術後に、再発抑制を目的した術後放射線療法を考慮して良いが、無再発生存期間や全生存期間の改善は期待できないと考える。なお、本 CQ で採用した介入試験は、臨床的に明らかなリンパ節転移陽性の高リスク患者を対象としていたことから、本 CQ でもそのような患者を対象とした治療について検討し、パネル会議でも介入を弱く

推奨する意見が大半であった。一方で、臨床的に潜在性のリンパ節転移患者に対する放射線治療の意義については、センチネルリンパ節転移陽性例にリンパ節郭清術と術後放射線療法 of the どちらかを行うランダム化比較試験の報告がないことから検討できなかった。病期 III には多様なリスクの患者群が含まれること、ハイリスク患者に限った介入試験でも生存期間に対する有効性が示されていないとの理由から、放射線療法による介入をしないことも十分に検討すべきであり、「介入しないことを弱く推奨」する意見も少数あった。

**臨床に用いる際の注意点：**術後放射線療法を行う場合には、一定期間の通院、もしくは入院が必要となる。腫瘍の状態だけでなく、患者の社会的事情（高齢者で連日の通院が困難など）や希望などを考慮して介入の適否を決める必要がある。また、免疫チェックポイント阻害薬および分子標的薬が術後補助療法として承認され、これら新規薬物療法と放射線療法の使い分けについても考慮する必要がある。現時点で使い分けの根拠となる研究はないが、パネル会議では、自己免疫性疾患や BRAF 野生型などの理由で、薬物療法の使用が難しい患者に対しては術後放射線療法の意義は十分あるのではないかという議論があった。

**今後の研究の可能性：**今回のシステマティックレビューの対象となった報告は、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬が術後補助療法として承認される前に行われた研究である。今後は術後補助放射線単独療法としての有益性よりも、これら新規薬物療法併用下における術後放射線療法の有益性について検討する必要がある。また、放射線療法による抗腫瘍免疫賦活効果が示されつつあり、放射線療法の目的や適応も従来とは根本的に異なる臨床試験が今後行われる可能性が高い。

## 文献検索式と文献選択

タイトル	皮膚メラノーマ
CQ4	病期 III 患者のリンパ節郭清術後に術後放射線療法を行うべきか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Radiotherapy - RT]	76
#02	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Therapy - TH]	129
#03	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	1,431
#04	melanoma*:ti, ab, kw AND (radiotherap*:ti, ab, kw OR radiation therap*:ti, ab, kw OR irradiation*:ti, ab, kw)	4,610
#05	#1 OR (#2 AND #3) OR #4	16
#06	MeSH descriptor: [Lymph Nodes] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	129
#07	MeSH descriptor: [Lymph Node Excision] explode all trees	1,431
#08	(Lymph Node*:ti, ab, kw OR Sentinal Node*:ti, ab, kw) AND (surgery:ti, ab, kw OR surgical:ti, ab, kw OR operation*:ti, ab, kw OR operative*:ti, ab, kw OR postoperati*:ti, ab, kw OR postsurgical*:ti, ab, kw OR	4,610

	excision*:ti, ab, kw OR dissection*:ti, ab, kw OR resection*:ti, ab, kw)	
#09	#5 AND (#6 OR #7 OR #8)	16
#10	#9 CDSR	0
#11	#9 CCRCT	16

[PubMed]

#	検索式	文献数
#01	"Melanoma/radiotherapy"[MH]	3,316
#02	"Melanoma/therapy"[MH] AND "Radiotherapy"[MH]	2,689
#03	melanoma*[TIAB] AND (radiotherap*[TIAB] OR radiation therap*[TIAB] OR irradiation*[TIAB])	5,730
#04	"Lymph Nodes/surgery"[MH] OR "Lymph Node Excision"[MH]	44,122
#05	(Lymph Node*[TIAB] OR Sentinal Node*[TIAB]) AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operation*[TIAB] OR operative*[TIAB] OR postoperati*[TIAB] OR postsurgical*[TIAB] OR excision*[TIAB] OR dissection*[TIAB] OR resection*[TIAB])	66,189
#06	(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5)	512
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR	36



	guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR consensus[TI])	
#08	#6 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR random*[TIAB])	37
#09	#6 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB])	53
#10	(#8 OR #9) NOT #7	57
#11	#6 AND ("Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Study Characteristics"[PT] OR "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR control group*[TIAB] OR Feasibilit*[TIAB])	264
#12	#11 NOT (#7 OR #10)	207

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	黒色腫;放射線療法/TH	517
#02	黒色腫;治療/TH and 放射線療法/TH	147
#03	(黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA) and (放射線療法/TA or 放射線治療/TA or 照射/TA)	665

#04	リンパ節:外科的療法/TH or リンパ節郭清/TH	46,877
#05	リンパ節/TA and (手術/TA or 外科/TA or 術後/TA or 郭清/TA or 廓清/TA or 切除/TA or 摘出/TA or センチネルリンパ節生検/TA)	48,802
#06	(#1 or #2 or #3) and (#4 or #5)	121
#07	#6 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	1
#08	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH or メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	4
#09	#6 and (PT=総説)	0
#10	#7 or #8	4
#11	#6 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	6
#12	#6 and (ランダム化比較試験/TH or 疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	7
#13	#6 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA or 疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	2

#14	(#11 or #12 or #13) not #10	12
#15	#6 and (PT=原著論文 CK=ヒト)	78
#16	#15 not (#10 or #14)	69

## 参考文献

- 1) Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al: Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1049-1060.
- 2) Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM: Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1051-1055.

**CQ5 治癒切除後および転移巣完全切除後のメラノーマに対して術後補助療法は行うべきか？**

**推奨：完全切除が得られた術後病期 IIIIB から IV (AJCC 第 7 版) のメラノーマ**

**に対して、nivolumab を用いた 1 年間の術後補助療法を行うことを推奨する**

投票結果：介入を強く推奨：5

介入を弱く推奨：1

推奨：1A

推奨：完全切除が得られた術後病期 IIIA(センチネルリンパ節転移巣の長径が1mm 超のみ)から IIIC (AJCC 第 7 版) のメラノーマに対して, pembrolizumab を用いた 1 年間の術後補助療法を行うことを推奨する

投票結果：介入を強く推奨：5

介入を弱く推奨：1

推奨：1A

推奨：完全切除が得られた術後病期 IIIA(センチネルリンパ節転移巣の長径が1mm 超のみ)から IIIC (AJCC 第 7 版) の BRAF<sup>V600</sup> 変異を有するメラノーマに対して, dabrafenib+trametinib 併用療法を用いた 1 年間の術後補助療法を行うことを推奨する

投票結果：介入を強く推奨：6

推奨：1A

推奨：完全切除が得られた術後病期 III (AJCC 第 6 版) のメラノーマに対して, pegylated interferon $\alpha$  を用いた最長 5 年までの術後補助療法を行うことを提案する

投票結果：介入を弱く推奨：6

推奨：2A

推奨：完全切除が得られた術後病期 IIIA(センチネルリンパ節転移巣の長径が1mm 超のみ)から IIIC (AJCC 第 7 版) のメラノーマに対して, ipilimumab (10mg/kg: 本邦未承認用量) を用いた最長 3 年までの術後補助療法を行わないことを提案する

**投票結果：** 介入しないことを弱く推奨：8

**推奨：** 3A

**背景・目的：** メラノーマに対する術後補助療法として、これまで interferon (IFN) が最も多く用いられてきた。近年では、BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法などの分子標的薬や、抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬についても、再発リスクの高い症例を対象に術後補助療法としての有効性が検証されている。メラノーマに対する適切な術後補助療法について検討する。

**科学的根拠：** 質の高いランダム化比較試験の報告は 41 編存在した。薬剤ごとの延べ数は、pegylated IFN- $\alpha$  を含む IFN- $\alpha$  が 20 編、ワクチン/免疫療法が 6 編、dacarbazine 以外の抗がん剤が 4 編、dacarbazine が 3 編、ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib+trametinib 併用療法, bevacizumab が各 1 編ずつ、その他が 5 編であった。Pegylated IFN- $\alpha$  承認の根拠となった EORTC18991 では、経過観察に比べ無再発生存期間 (relapse/recurrence-free survival: RFS) を有意に延長したが (ハザード比 (hazard ratio: HR) 0.82, 95% 信頼区間 (confidence interval: CI), 0.71~0.96, P=0.01), 全生存期間 (overall survival: OS) に有意差はみられなかった (HR 0.98, 95%CI 0.82~1.16, P=0.78)。Grade3/4 の有害事象は 45%と多く、有害事象による治療中止も 31%にみられた<sup>1,2)</sup>。Ipilimumab (10mg/kg) をプラセボと比較した EORTC18071 では、RFS (HR 0.76, 95%CI 0.64~0.89, P<0.001), OS (HR 0.72, 95%CI 0.58~0.88, P=0.001) のいずれも有意に延長したが、grade 3/4 の有害事象が 42%と多く、有害事象による治療中止も 52%, 治療関連死も 1.1%にみられた (大腸炎 3 例, 心筋炎 1 例, ギランバレー症候群 1 例)<sup>3,4)</sup>。病期 IIIB~IV を対象に、

nivolumab(3mg/kg)を ipilimumab(10 mg/kg)と比較した CheckMate238 では、nivolumab が有意に RFS を延長し(HR 0.65, 97.56%CI 0.51~0.83, P<0.001)<sup>5)</sup>、本邦でも 2018 年 8 月に術後補助療法としての追加承認を受けた。病期 IIIA(センチネルリンパ節転移巣の長径が 1mm 超のみ)から IIIC を対象に、pembrolizumab(200mg/body)をプラセボと比較する EORTC1325/KEYNOTE-054 では、pembrolizumab が有意に RFS を延長し(HR 0.57, 98.4% CI 0.43~0.74; P<0.001)<sup>6)</sup>、本邦では 2018 年 12 月に術後補助療法としての追加承認を受けた。BRAF<sup>V600/K</sup> 変異を有する病期 IIIA(センチネルリンパ節転移巣の長径が 1mm 超のみ)から病期 IIIC 症例を対象に、dabrafenib+trametinib 併用療法とプラセボを比較した COMBI-AD では、有意に RFS を延長し(HR 0.47, 95%CI 0.39~0.58, P<0.001)、本邦でも 2018 年 7 月に術後補助療法としての追加承認を受けた<sup>7,8)</sup>。OS は中間解析で延長の傾向が示されたが(HR 0.57, 95%CI 0.42~0.79, P=0.0006)、事前に設定された有意水準(P=0.000019)を満たしておらず、最終解析結果が待たれる。

**解説:**RFS を有意に延長させる薬剤は、pegylated IFN- $\alpha$ , ipilimumab(10mg/kg), nivolumab(3mg/kg), pembrolizumab(200mg/body), dabrafenib+trametinib 併用療法であった。OS を有意に延長させる薬剤は、ipilimumab(10mg/kg)であった。Dabrafenib+trametinib 併用療法の OS は中間解析で延長の傾向が示され、nivolumab と pembrolizumab の OS は未報告である。Pegylated IFN- $\alpha$  は、本邦でも第 I 相試験を経て<sup>9)</sup>、2015 年に病期 III を対象に承認されているものの、有意な OS の延長は示されず、弱い推奨にとどまった。Ipilimumab(10mg/kg)は有意な OS の延長が示されたものの、毒性が強いことと、CheckMate238 で直接比較された nivolumab(3mg/kg)に有意な RFS の延長が示されていることから、行わないことを弱く推奨した。Nivolumab(3mg/kg)は、OS は未報告ではあるものの、

有意に OS を延長した ipilimumab (10mg/kg) を対照に有意な RFS の延長を示しており、間接的ではあるが OS 延長の可能性が示唆され、強い推奨とした。Pembrolizumab (200mg/body) は、有意な RFS の延長が示されており、OS は未報告ではあるものの、RFS の HR が 0.57 と大きなリスク低減がみられており、強い推奨とした。Dabrafenib+trametinib 併用療法は、RFS の HR が 0.47 と大きなリスク低減がみられており、中間解析ではあるものの OS 延長の傾向が示され、強い推奨とした。なお、本邦で用いられてきた DAVFeron 療法はこれまで検証的な臨床試験が行われたことがなく、IFN- $\beta$  については無治療経過観察群と比較するランダム化比較試験 (JCOG1309 (J-FERON))<sup>10)</sup> が進行中であるため、推奨度は決定せず総論で解説するにとどめた。

**臨床に用いる際の注意点：**新規術後補助療法として、dabrafenib+trametinib 併用療法、nivolumab、pembrolizumab が使用可能となった。これらの添付文書の効能及び効果には対象病期などの規定は記載されていないものの、承認の根拠となった臨床試験は皮膚原発で病期 III (AJCC 第 7 版) のメラノーマが主な対象である。粘膜メラノーマや病期 II のメラノーマについては、有害事象や有効性が臨床試験で検証されていないことに留意が必要である。また、術後補助療法の効果を最も客観的に評価できるのは OS を有意に延長するか否かである。現時点 (2019 年 2 月) ではいずれの新規承認薬も OS における優越性は証明されておらず、今後の結果が待たれる。

**今後の研究の可能性：**承認の根拠となった前述の臨床試験の対象外であった病期 II や粘膜型メラノーマ、また少数例しか含まれなかった末端黒子型メラノーマについては、術後補助療法の有効性につき検証する必要がある。また、複数存在する術後補助療法の薬剤選択や再発後の治療選択、術前補助療法などにつ

いても、今後知見が蓄積されることが期待される。

### 文献検索式と文献選択

タイトル	皮膚メラノーマ
CQ5	治癒切除後および転移巣完全切除後のメラノーマに対して術後補助療法は行うべきか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	238
#02	melanoma*:ti AND (surgery:ti, ab, kw OR surgical:ti, ab, kw OR operation*:ti, ab, kw OR operative*:ti, ab, kw OR postoperati*:ti, ab, kw OR postsurgical*:ti, ab, kw OR excision*:ti, ab, kw OR dissection*:ti, ab, kw OR resection*:ti, ab, kw OR resected*:ti, ab, kw)	578
#03	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	521
#04	melanoma*:ti AND (drug therap*:ti, ab, kw OR pharmacotherap*:ti, ab, kw OR chemotherap*:ti, ab, kw OR molecular targeted*:ti, ab, kw OR interferon*:ti, ab, kw OR nivolumab*:ti, ab, kw and ipilimumab*:ti, ab, kw OR	1238



	dabrafenib*:ti,ab,kw OR trametinib*:ti,ab,kw OR vemurafenib*:ti,ab,kw)	
#05	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Therapy - TH]	280
#06	MeSH descriptor: [Interferons] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	3031
#07	MeSH descriptor: [Molecular Targeted Therapy] explode all trees	124
#08	MeSH descriptor: [Protein Kinase Inhibitors] explode all trees	739
#09	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	4078
#10	MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] explode all trees	3907
#11	MeSH descriptor: [Adjuvants, Immunologic] explode all trees	2007
#12	adjuvant*	23631
#13	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR (#5 AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9))) AND (#10 OR #11 OR #12)	213
#14	#13 CDSR	2
#15	#13 CCRCT	205

[PubMed]

#	検索式	文献数
#01	"Melanoma/surgery" [MH]	9404

#02	melanoma*[TI] AND (surgery[TIAB] OR surgical [TIAB] OR operation*[TIAB] OR operative*[TIAB] OR postoperati*[TIAB] OR postsurgical*[TIAB] OR excision*[TIAB] OR dissection*[TIAB] OR resection*[TIAB] OR resected*[TIAB]) NOT medline[SB]	960
#03	"Melanoma/drug therapy" [MAJR]	7584
#04	"Melanoma/therapy" [MAJR] AND ("Interferons/therapeutic use" [MH] OR "Molecular Targeted Therapy" [MH] OR "Protein Kinase Inhibitors" [PA] OR "Antibodies, Monoclonal/therapeutic use" [MH] OR "nivolumab" [NM] OR "ipilimumab" [NM] OR "dabrafenib" [NM] OR "trametinib" [NM] OR "vemurafenib" [NM])	3673
#05	melanoma*[TI] AND (drug therap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR molecular targeted*[TIAB] OR interferon*[TIAB] OR nivolumab*[TIAB] and ipilimumab*[TIAB] OR dabrafenib*[TIAB] OR trametinib*[TIAB] OR vemurafenib*[TIAB]) NOT medline[SB]	347
#06	"Chemotherapy, Adjuvant" [MH] OR "Adjuvants, Immunologic" [MH] OR adjuvant*[TW]	181025
#07	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5) AND #6	235
#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Meta-Analysis" [PT] OR systematic[SB] OR	19

	"Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MH] OR ((meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR consensus[TI]) NOT medline[SB]))	
#09	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	73
#10	#7 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	108
#11	(#9 OR #10) NOT #8	100
#12	#7 AND ("Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Study Characteristics"[PT] OR "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR control group*[TIAB] OR Feasibilit*[TIAB]) NOT medline[SB]))	173
#13	#12 NOT (#8 OR #11)	64

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
---	-----	-----

#01	黒色腫;外科的療法/TH	3365
#02	(黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA) and (手術/TA or 外科/TA or 術後/TA or 郭清/TA or 廓清/TA or 切除/TA or 摘出/TA)	3130
#03	黒色腫;薬物療法/TH	2716
#04	黒色腫;治療/TH and (Interferons;治療的利用/TH or 分子標的治療/TH or "Protein Kinase Inhibitors"/TH or モノクローナル抗体;治療的利用/TH or Nivolumab/TH or Ipilimumab/TH or Dabrafenib/TH or Trametinib/TH or Vemurafenib/TH)	233
#05	(黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA) and (薬物療法/TA or 薬物治療/TA or 化学療法/TA or 分子標的/TA or Interferon/TA or インターフェロン/TA or "Protein Kinase Inhibitors"/TA or プロテインキナーゼ阻害剤/TA or モノクローナル抗体/TA or Nivolumab/TA or ニボルマブ/TA or Ipilimumab/TA or イピリムマブ/TA or Dabrafenib/TA or ダブラフェニブ/TA or Trametinib/TA or ترامチニブ/TA or Vemurafenib/TA or ベムラフェニブ/TA)	2065
#06	アジュバント化学療法/TH or 免疫アジュバント/TH or アジュバント/TA or 術後補助/TA	63783
#07	(#1 or #2) and (#3 or #4 or #5) and #6	492

#08	#7 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#09	#7 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH or メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	7
#10	#7 and (PT=総説)	3
#11	#9 or #10	8
#12	#7 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	9
#13	#7 and (ランダム化比較試験/TH or 疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	26
#14	#7 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA or 疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	7
#15	(#12 or #13 or #14) not #11	30
#16	#7 and (PT=原著論文 CK=ヒト)	200
#17	#16 not (#11 or #15)	181

## 参考文献

- 1) Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al: Adjuvant therapy with

- pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117–126.
- 2) Eggermont AM, Suciú S, Testori A, et al: Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3810–3818.
  - 3) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–530.
  - 4) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al: Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845–1855.
  - 5) Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824–1835.
  - 6) Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1789–1801.
  - 7) Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1813–1823.
  - 8) Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al: Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus

Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; JC01801219.

- 9) Yamazaki N, Uhara H, Wada H, et al: Phase I study of pegylated interferon-alpha-2b as an adjuvant therapy in Japanese patients with malignant melanoma. *J Dermatol* 2016; 43: 1146-1153.
- 10) Namikawa K, Tsutsumida A, Mizutani T, et al: Randomized phase III trial of adjuvant therapy with locoregional interferon beta versus surgery alone in stage II/III cutaneous melanoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1309, J-FERON). *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 664-667.

#### **CQ6 治癒切除後の経過観察時に定期的な画像検査をすべきか？**

**推奨：治癒切除後の経過観察時に定期的な画像検査を提案する**

投票結果：介入を弱く推奨 10/10

推奨：2C

背景・目的：メラノーマは再発・転移を来しやすいため、原発巣や領域リンパ節の治癒切除後には、一般的に定期的な経過観察が行われている。その主目的は治療可能な再発・転移を早期発見することであるが、経過観察時の適切な画像検査手法とその間隔・期間に関してはコンセンサスが得られていない。どのような画像検査手法と間隔・期間が推奨されるのか明確になれば、治癒切除後

における経過観察時の大きな助けとなることが期待される。

**科学的根拠：**定期的な画像検査の有無による 2 群間で生存期間を直接比較した研究は 2 編のみであった。そのうちの 1 編では、病期 IB と病期 IIA の症例に対してエコー検査を定期的に行った群と行わなかった群の 2 群を比較し、両群間における進行のパターンや転移の割合、全生存期間等に有意な差はみられなかった ( $P=0.44$ )<sup>1)</sup>。もう 1 編では、術後 6 ヶ月以上の経過観察を行った病期 IIA と病期 IIB の症例に対して、少なくとも 2 回の胸部 X 線を含む画像検査を行った群と経過観察中に画像検査を行わなかった群の 2 群を比較し、両群間における全生存期間に有意な差はみられなかった ( $P=0.7527$ )<sup>2)</sup>。その他、7 編の研究では、単一コホートに定期的な画像検査を行い、再発した患者のうち画像検査などで発見された群と、患者や医師の診察などで発見された群の全生存期間などを間接的に比較していた。これら 9 編のうち、4 編が非ランダム化前向き観察研究、5 編は後ろ向き研究であった。いずれの研究においても、定期的な画像検査によって全生存期間の延長効果を示す根拠は得られなかった。しかしながら、経過観察期間に着目すると、3 編の研究で最短の観察期間が 1 年未満と短く、患者背景や病期などの交絡因子に関する解析についても 8 編の研究で不十分であると考えられた。

以上よりエビデンスの確実性は高くないため強い推奨を行うことは困難であり、少なくとも一律に定期的な画像検査を行うことが治癒切除後のメラノーマ患者の全生存期間を延長すると結論づけることはできなかった。

**解説：**過去のいずれの報告においても、定期的な画像検査によって全生存期間が延長したことを示す研究は見つからなかったが、メラノーマの治癒切除後に定期的な画像検査を行うことは、多くの他国のガイドラインですでに推奨され



ている<sup>3)</sup>。そのため、現状では定期的な画像検査が適切かどうかについてランダム化比較試験を行うことは非常に困難である。また、新規薬物療法として免疫チェックポイント阻害薬および分子標的薬が登場する前は、進行期メラノーマ患者の全生存期間を長期に延長する有効な治療は存在せず、再発・転移の早期発見が予後の改善に寄与しないと考えられていた。しかし、パネル会議ではこれら新規薬物療法が登場した現在においては、再発・転移の早期発見による早期治療介入は予後改善効果が期待できるため<sup>4,5)</sup>、定期的な画像検査による再発・転移の早期発見に対する効果を重要視し、「治癒切除後の経過観察時に定期的な画像検査を提案する」でパネリストの意見が一致した。具体的な画像検査の種類、頻度、期間については各ガイドラインによって異なるが、最新の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 2. 2019 (2019年3月現在))<sup>3)</sup>では、in situ もしくは病期 IA~IIA においては、定期的な画像検査は避け、転移や再発を疑う所見があったときのみ行うことが勧められており、病期 IIB~IV においては 3~12 カ月おきの画像検査を行うことが勧められている。また、術後 3~5 年以降の定期的な画像検査については勧められておらず、転移や再発を疑う症状を認めた際に検査を行うことが勧められている。

**臨床に用いる際の注意点：**画像検査の頻度については明確な基準を提示することが困難であり、症例ごとに検討を要する。胸部~骨盤および頭部の CT を行うと、1 相の撮影あたり  $CTDI_{vol}$  (ファントム中の各点の平均吸収線量) でそれぞれ、15~20 mGy および 85 mGy (診断参考レベル) の放射線被曝がある<sup>6)</sup>。また、FDG PET では 185 MBq の <sup>18</sup>F-FDG を投与した際の実効線量 (全身均等被曝換算) は約 3.5 mSv とされている<sup>7)</sup>。国際放射線防護委員会の勧告<sup>8)</sup>によると、近似的に全身被曝 1 Sv (画像診断に用いる放射線の場合には 1 Gy に相当) あたり放射線誘

発癌による 5%の生涯死亡リスクの上乗せがあるとされている。これらより、画像検査によって得られるメリットと放射線被曝に伴うデメリットを勘案して検査の適応を決定する必要があるが、年 2 回の CT もしくは PET/CT を 5 年間継続する程度であれば、放射線誘発癌による死亡リスクはほとんど上昇しないと考えてよい。

**今後の研究の可能性：**今後、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬により予後の改善が見込まれる中で、本邦患者においても定期的な画像評価による再発・転移の早期発見の有効性を評価していく必要がある。

#### 文献検索式と文献選択

タイトル	皮膚メラノーマ
CQ6	治癒切除後の経過観察時に定期的な画像検査をすべきか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnostic imaging - DG]	27
#02	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	132
#03	MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees	47,334
#04	MeSH descriptor: [Self-Examination] explode all trees	214

#05	melanoma*:ti AND (diagnostic imag*:ti, ab, kw OR ultrasonograph*:ti, ab, kw OR ultrasound*:ti, ab, kw OR radiographic test*:ti, ab, kw OR Computed Tomograph*:ti, ab, kw OR CT imaging*:ti, ab, kw OR PET-CT*:ti, ab, kw OR positron emission tomograph*:ti, ab, kw OR FDG-PET-CT*:ti, ab, kw OR self-examination*:ti, ab, kw)	148
#06	MeSH descriptor: [Postoperative Period] explode all trees	5,423
#07	MeSH descriptor: [Aftercare] explode all trees	17,507
#08	follow-up*:ti OR after:ti OR postoperative*:ti	92,085
#09	(#1 OR (#2 AND (#3 OR #4)) OR #5) AND (#6 OR #7 OR #8)	10
#10	#9 CDSR	0
#11	#9 CCRCT	8

[PubMed]

#	検索式	文献数
#01	"Melanoma/diagnostic imaging"[MH]	3,145
#02	"Melanoma"[MH] AND "Diagnostic Imaging"[MH]	10,071
#03	melanoma*[TI] AND (diagnos*[TIAB] OR ultrasonograph*[TIAB] OR ultrasound*[TIAB] OR radiographic test*[TIAB] OR Computed Tomograph*[TIAB] OR CT imaging*[TIAB] OR PET-CT*[TIAB] OR positron emission tomograph*[TIAB] OR FDG-PET-CT*[TIAB]) NOT medline[SB]	1,298

#04	"Melanoma"[MAJR] AND "Self-Examination"[MH]	219
#05	melanoma*[TI] AND self-examination*[TIAB] NOT medline[SB]	22
#06	"Costs and Cost Analysis"[MH] OR cost[TI] OR costs[TI]	243,561
#07	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #6	60
#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MH] OR ((meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR consensus[TI])) NOT medline[SB]))	7
#09	重複除く	7
#10	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	7
#11	#7 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB])) NOT medline[SB]))	11
#12	(#10 OR #11) NOT #8	9
#13	#7 AND ("Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Study Characteristics"[PT] OR "Epidemiologic Study	47

	Characteristics"[MH] OR ((follow up*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR control group*[TIAB] OR Feasibilit*[TIAB]) NOT medline[SB]))	
#14	#13 NOT (#8 OR #12)	24

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	黒色腫/TH and (SH=画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断)	1,038
#02	黒色腫/TH and (画像診断/TH or PET-CT検査/TH)	2,469
#03	(黒色腫/TH or メラノーマ/TH or 黒色がん/TH or 黒色ガン/TH or 黒色癌/TH or 黒色肉腫/TH) and (画像評価/TA or 画像診断/TA or 映像診断/TA or 画像解析/TA or 画像検査/TA or 画像所見/TA or 画像情報/TA or 超音波診断/TA or X線CT/TA or PET-CT/TA or "FDG PET"/TA)	206
#04	黒色腫/TH and 自己検診/TH	0
#05	(黒色腫/TH or メラノーマ/TH or 黒色がん/TH or 黒色ガン/TH or 黒色癌/TH or 黒色肉腫/TH) and (自己検診/TA or 自己診断/TA or 自己検査/TA or セルフチェック/TA)	0
#06	術後期/TH or アフターケア/TH or 術後/TA or フォローアップ/TA or 経過観察/TA	528,111
#07	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5) and #6	372
#08	#7 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0

#09	#7 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH or メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	1
#10	#7 and (PT=総説)	1
#11	#9 or #10	2
#12	#7 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	6
#13	#7 and (ランダム化比較試験/TH or 疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	6
#14	#7 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA or 疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	2
#15	(#12 or #13 or #14) not #11	12
#16	術後期/TH or アフターケア/TH or 術後/TI or フォローアップ/TI or 経過観察/TI	313,040
#17	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5) and #16	56
#18	#17 not (#11 or #15)	53

## 参考文献

- 1) Ribero S, Podlipnik S, Osella-Abate S, et al: Ultrasound-based follow-up does not increase survival in early-stage melanoma patients: A comparative cohort study. *Eur J Cancer* 2017; 85: 59-66.
- 2) Kurtz J, Beasley GM, Agnese D, et al: Surveillance strategies in the follow-up of melanoma patients: too much or not enough? *J Surg Res* 2017; 214: 32-37.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Melanoma Version 2. 2019-March 12, 2019 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf). In. 2019.
- 4) Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al: Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 82: 45-55.
- 5) Diem S, Kasenda B, Spain L, et al: Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2016; 114: 256-261.
- 6) 「最新の国内実態調査結果に基づく診断参考レベルの設定」(平成 27 年 6 月 7 日)<http://www.radher.jp/J-RIME/report/DRLhoukokusyo.pdf> 医編;
- 7) Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). *Ann ICRP* 1998; 28: 1-126.
- 8) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007; 37: 1-332.

**CQ7 メラノーマ脳転移に対して新規薬物療法は推奨されるか？**

**推奨：メラノーマ脳転移に対して新規薬物療法を行うことを弱く推奨する**

**投票結果：介入を強く推奨：1/10**

介入を弱く推奨：9/10

**推奨：2C**

**背景・目的：**分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬といった新規薬物療法は進行期メラノーマ患者治療の第一選択薬となった。しかし、それら新規薬物療法承認の根拠となった第 III 相ランダム化比較試験では、脳転移を有する症例は除外規準に含まれていたため、脳転移を有する患者への新規薬物療法の全生存期間（overall survival: OS）延長に関する有効性は十分に検証されてい



ない。しかし、近年脳転移症例を対象に、新規薬物療法の有効性を探索する研究結果が報告されるようになってきた。よって、今日の診療で脳転移を有するメラノーマ症例に適切な治療を選択するために、従来行われてきた手術療法や放射線療法の有効性と新規薬物療法の有効性とを評価する必要がある。

**科学的根拠：**メラノーマの脳転移に対する新規薬物療法の有効性を検証した論文は前向き研究で7編、後ろ向き研究で3編存在した。そのうち、本CQの主要アウトカムに設定したOSの記載がある第II相非ランダム化試験5編<sup>1-5)</sup>を採用した。一方で、局所療法（手術、放射線）の効果を検証するために適当と判断した論文も3編採用し、参考とした<sup>6-8)</sup>。

BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異症例に対する分子標的薬でのOS中央値は、vemurafenib単剤療法の有効性を探索した試験では未治療群で8.9ヵ月（四分位範囲4.9～17.0）、既治療群で9.6ヵ月（四分位範囲4.5～18.4）であった<sup>1)</sup>。Dabrafenib単剤療法の有効性を探索した試験（BREAK-MB）では、BRAF<sup>V600E</sup>未治療群で7.7ヵ月（95%信頼区間5.97～未到達）、BRAF<sup>V600E</sup>既治療群で7.3ヵ月（95%信頼区間5.97～未到達）、BRAF<sup>V600K</sup>未治療群で3.8ヵ月（95%信頼区間1.61～5.22）、BRAF<sup>V600K</sup>既治療群で5.1ヵ月（95%信頼区間3.57～未到達）であった<sup>2)</sup>。Dabrafenib+trametinib併用療法の有効性を探索した試験（COMBI-MB）では、コホートA（BRAF<sup>V600E</sup>遺伝子変異陽性、performance status (PS) 0～1、無症候性、局所療法歴なし）で10.8ヵ月（95%信頼区間8.7～19.6）、コホートB（BRAF<sup>V600E</sup>遺伝子変異陽性、PS 0～1、無症候性、局所療法歴あり）で24.3ヵ月（95%信頼区間7.9～評価不能）、コホートC（BRAF<sup>V600D/K/R</sup>遺伝子変異陽性、PS 0～1、無症候性、局所療法歴の有無を問わず）で10.1ヵ月（95%信頼区間4.6～17.6）、コホートD（BRAF<sup>V600E/D/K/R</sup>遺伝子変異陽性、PS 0～2、症候性、局所療法歴の有無を問わず）で11.5ヵ月（95%信頼区間6.8～22.4）であった<sup>3)</sup>。

一方、免疫チェックポイント阻害薬における OS 中央値は、ipilimumab 単剤療法の有効性を探索した試験では無症候性脳転移群で 7 ヶ月、症候性脳転移群で 4 ヶ月（統計検討なし）<sup>4)</sup>であり、nivolumab+ipilimumab 併用療法<sup>5)</sup>の有効性を探索した試験では中央値に到達しておらず、無症候性で局所療法歴なしの脳転移症例における推定 1 年生存率は 81.5% (95%信頼区間 71.5~88.2) であった。

なお、今回採用した 5 編の中で、薬剤および研究デザインにつき、PICO (P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes) 各項目について類似性が高いものはなかったため、メタアナリシスは行わなかった。

**解説：**メラノーマ脳転移に対する新規薬物療法と局所療法（手術療法，放射線療法）の有効性について検証した第 III 相ランダム化比較試験は存在しない。そのため本 CQ では、新規薬物療法の効果を推定するために第 II 相非ランダム化試験の報告を複数採用し検証した。局所治療の有効性を検証するために採用した論文における OS 中央値は、緩和治療で 1.7~2.1 ヶ月，放射線療法で 2.5~5.1 ヶ月，手術で 5.5~8.7 ヶ月，手術+放射線療法で 8.9~11.5 ヶ月と報告されており<sup>6-8)</sup>，直接の比較はできないものの，今回の検証結果より dabrafenib+trametinib 併用療法と nivolumab+ipilimumab 併用療法の OS 延長に関する有効性が示唆された。ただし，今回採用した論文間では，選択バイアスや少ないサンプルサイズの影響により，OS の推定値に非一貫性および不精確がある。そのため，パネル会議での現時点での推奨は，「介入することを条件付きで推奨する」に留まった。なお，現在進行中の臨床試験結果により，新規薬物療法の脳転移への有効性が従来の治療様式よりも高いことが示される可能性は高く，本 CQ における推奨度も今後上方修正されることが見込まれる。

**臨床に用いる際の注意点：**メラノーマの脳転移に対して新規薬物療法と局所療法（手術，放射線）いずれを選択するか，に関するエビデンスは現時点では不足している。しかしながら，BRAF<sup>V600E/K</sup> 遺伝子変異を有する症例においては dabrafenib+trametinib 併用療法または nivolumab+ipilimumab 併用療法， BRAF 遺伝子野生型症例には nivolumab+ipilimumab 併用療法の有効性が示されつつある。ただし，いずれの治療も有害事象をよく理解し，年齢や全身状態などの患者背景を考慮した上で選択されるべきである。

**今後の研究の可能性：**海外では，脳転移に対する新規薬物療法と局所療法を組み合わせた臨床試験が実施されている。従って，今後は新規薬物療法と局所療法との最適な組み合わせを探索しながら治療開発が行われることが予想される。しかしながら，組み合わせる局所治療として，放射線療法については照射のタイミングや，定位放射線療法か全脳照射かなどの条件設定が必要である。手術療法については，そもそも手術適応症例が限られていることもあり，質の高いランダム化比較試験をそれら全ての局所治療と新規薬物療法の組み合わせで実施し，治療を標準化するのには困難である。今後は，脳以外の臓器での転移の進行，脳転移の個数，PS，LDH 値など，患者の状態に応じた最適な治療の組み合わせを選択するための研究（治療効果予測因子の解明やバイオマーカーの探索）が重要となるであろう。

#### 文献検索式と文献選択

タイトル	皮膚メラノーマ
CQ7	メラノーマ脳転移に対して新規薬物療法は推奨されるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

ス	
---	--

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1,316
#02	melanoma*:ti	2,357
#03	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Secondary - SC]	316
#04	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] explode all trees	1,687
#05	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4,530
#06	((Brain Neoplasm*:ti, ab, kw OR Brain Tumor*:ti, ab, kw OR Brain Tumour*:ti, ab, kw OR Brain Cancer*:ti, ab, kw OR Intracranial Neoplasm*:ti, ab, kw) AND (secondar*:ti, ab, kw OR metasta*:ti, ab, kw)) OR brain metasta*:ti, ab, kw	1,851
#07	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Therapy - TH]	197
#08	MeSH descriptor: [Molecular Targeted Therapy] explode all trees	124
#09	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	8,024
#10	(Brain Neoplasm*:ti, ab, kw OR Brain Tumor*:ti, ab, kw OR Brain Tumour*:ti, ab, kw OR Brain Cancer*:ti, ab, kw OR Intracranial Neoplasm*:ti, ab, kw OR Brain Metasta*:ti, ab, kw) AND (therap*:ti, ab, kw OR	3,861

	treatment*:ti, ab, kw OR immune checkpoints inhibitor*:ti, ab, kw OR immunotherap*:ti, ab, kw)	
#11	(#1 OR #2) AND (#3 OR (#4 AND #5) OR #6) AND (#7 OR #8 OR #9 OR #10)	106
#12	#11 CDSR	4
#13	#11 CCRCT	100

[PubMed]

#	検索式	文献数
#01	"Melanoma"[MAJR] OR (Melanoma*[TI] NOT medline[SB])	72,658
#02	"Brain Neoplasms/secondary"[MH]	12,488
#03	"Brain Neoplasms"[MH] AND "Neoplasm Metastasis"[MH]	5,220
#04	((((Brain Neoplasm*[TIAB] OR Brain Tumor*[TIAB] OR Brain Tumour*[TIAB] OR Brain Cancer*[TIAB] OR Intracranial Neoplasm*[TIAB]) AND (secondar*[TIAB] OR metasta*[TIAB])) OR brain metasta*[TIAB]) NOT medline[SB])	2,096
#05	"Brain Neoplasms/therapy"[MH]	59,227
#06	"Molecular Targeted Therapy"[MH]	19,678
#07	"Immunotherapy"[MH]	245,493
#08	(Brain Neoplasm*[TIAB] OR Brain Tumor*[TIAB] OR Brain Tumour*[TIAB] OR Brain Cancer*[TIAB] OR Intracranial Neoplasm*[TIAB] OR Brain Metasta*[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR immune checkpoints inhibitor*[TIAB] OR immunotherap*[TIAB])	3,581

	NOT medline[SB]	
#09	#1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8)	688
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MH] OR ((meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR consensus[TI])) NOT medline[SB]))	14
#11	#9 AND ("Review"[PT] OR ((Review[TI] OR Overview[TI]) NOT medline[SB]))	118
#12	#10 OR #11	124
#13	#9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	29
#14	#9 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB])) NOT medline[SB]))	109
#15	(#13 OR #14) NOT #12	95
#16	#9 AND ("Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Study Characteristics"[PT] OR "Epidemiologic Study	441

	Characteristics as Topic" [MH] OR ((follow up*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR control group*[TIAB] OR Feasibilit*[TIAB]) NOT medline[SB]))	
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	314

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	黒色腫/TH or 黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA	24,492
#02	脳腫瘍;転移性/TH	7,416
#03	脳腫瘍/TH and 腫瘍転移/TH	4,112
#04	(脳腫瘍/TA or 頭蓋内腫瘍/TA or 頭蓋窩腫瘍/TA) and 転移/TA or 脳転移/TA	8,609
#05	脳腫瘍;治療/TH	3,730
#06	分子標的治療/TH	18,686
#07	免疫療法/TH	49,195
#08	(脳腫瘍/TA or 頭蓋内腫瘍/TA or 頭蓋窩腫瘍/TA) and (治療/TA or 療法/TA or 免疫チェックポイント阻害/TA or 分子標的/TA or 低分子化合物/TA)	6,815
#09	#1 and (#2 or #3 or #4) and (#5 or #6 or #7 or #8)	53
#10	#9 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#9 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH or メタアナリシス/TA or	0

	システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	
#12	#9 and (PT=総説)	1
#13	#9 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	1
#14	#9 and (ランダム化比較試験/TH or 疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	4
#15	#9 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA or 疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	1
#16	(#13 or #14 or #15) not #12	3
#17	#9 not (#12 or #16)	49

## 参考文献

- 1) McArthur GA, Maio M, Arance A, et al: Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol* 2017; 28: 634-641.
- 2) Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al: Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*



2012; 13: 1087–1095.

- 3) Davies MA, Saiag P, Robert C, et al: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF (V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 863–873.
- 4) Margolin K: Ipilimumab in a Phase II trial of melanoma patients with brain metastases. *Oncoimmunology* 2012; 1: 1197–1199.
- 5) Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al: Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722–730.
- 6) Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293–1300.
- 7) Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, Seigler HF: Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 11–20.
- 8) Mendez IM, Del Maestro RF: Cerebral metastases from malignant melanoma. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 119–123.

**CQ8 BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査は原発巣と転移巣のどちらを検体とすべきか？**

**推奨：患者に過度の侵襲を与えることなく転移組織が利用できる場合には、**

**BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査は転移巣を検体として検査することを提案する**

**投票結果：介入を弱く推奨：14/14**

**推奨：2B**

**背景・目的：**メラノーマには細胞増殖に強く関与する特定の遺伝子変異がいくつか存在する。その一つである BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異に対する分子標的薬は進行期メラノーマの標準治療のひとつとなっている。現在、BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査は原発巣、転移巣いずれの腫瘍組織でも実施されているが、原発巣と転移巣の

間で検査結果が乖離する可能性が指摘されている。いずれで実施することが推奨されるかの検討はまだ十分でない。正しい遺伝子変異検査結果による分子標的療法の適用の可否は、薬剤の選択および患者予後に直結するため、BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査を原発巣と転移巣いずれで実施するべきかの検討は重要である。

**科学的根拠：**同一メラノーマ患者の原発巣組織と転移巣組織のペアで BRAF 遺伝子変異検査を実施，比較した症例対照研究は 20 編あった。DerSimonian-Laird 法を用いた統計学的解析によって BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異の乖離率を算出したところ，乖離率は 13% (95%信頼区間 0.08~0.18, P<0.01)であった。原発巣組織が BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性であった場合に転移巣組織も陽性である的中率，あるいは原発巣組織が陰性であった場合に転移巣組織も陰性である的中率についても同様に解析した。その結果，前者が 82% (95%信頼区間 0.71~0.94, P<0.01)，後者が 82% (95%信頼区間 0.70~0.94, P<0.01)であった。ファンネルプロットで見た出版バイアスの影響は低いと思われた。報告間には BRAF 遺伝子変異検査法の違いによる検出バイアス，原発巣組織と転移巣組織のペアで BRAF 遺伝子変異検査の結果が出た症例のみの解析となる選択バイアス，人種の違い，病期の違いによる非直接性，サンプルサイズの違いによる不精確，が存在すると考えられた。異質性も高かった ( $I^2=70-80\%$ )。

**解説：**BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査をメラノーマ原発巣組織と転移巣組織のどちらを検体として行うかによって，奏効率，無増悪生存期間，全生存期間に差があるのかを検証したコホート研究の報告は 0 編であった。そのためメラノーマ原発巣組織と転移巣組織で，BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異の検査結果が乖離する確率（乖離率）を代理アウトカムとした。遠隔転移のあるメラノーマ患者における原発巣組織と転移巣組織の BRAF 遺伝子変異乖離率を解析した症例対照研究 22 編のメタア

ナリシスが1編存在し、乖離率は13.3%であった<sup>1)</sup>。そこで、本メタアナリシスが対象とした症例対照研究の中で適当と判断した研究15編、および再度メタアナリシスを行う際に、加えるのに適当と判断した別個の症例対照研究5編を合わせて、BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異乖離率のメタアナリシスを独自に行った。乖離率は既報のメタアナリシス<sup>1)</sup>と同程度であった。さらに、実臨床では過去に切除された原発巣組織によるBRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査の結果により分子標的薬の投与を決定する状況が多いと推察される。そこで同様に、原発巣、転移巣組織共にBRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性である的中率についてもメタアナリシスを独自に行った。その結果、偽陰性による適応症例への投与スキップ、および偽陽性による非適応症例への投与が約20%に起こる可能性が示された。以上より、パネル会議でも患者に過度の侵襲を与えることなく転移組織が利用できる場合には、BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査は治療の標的となる転移巣組織を検体として提出することが望ましいとの結論に至った。

**臨床に用いる際の注意点：**転移巣組織を用いてのBRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査を提案したが、実際には生検するには過度の侵襲を伴う転移部位も多い。皮膚転移巣や体表に近いリンパ節転移巣ならば積極的に転移巣の生検を行って良いと考えるが、生検を行うか否かの判断は、全身状態、転移巣部位による生検の侵襲性、患者の希望などを考慮して行う必要がある。

**今後の研究の可能性：**今回メタアナリシスに用いた症例対照研究では対象となった人種、BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異の検出方法、病期などが多様であった。また、検査結果に基づいて分子標的薬が投与された場合の生存率や奏効率など、最も重要なアウトカムについてのコホート研究は無かった。以上の問題点より、今後の研究課題として、本邦で保険収載されているBRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異検査を行っ

た日本人集団を対象に、転移巣組織の検査結果に基づいて分子標的薬が投与された群と、原発巣組織の検査結果に基づいて分子標的薬が投与された群の2群を比較検討する必要がある。両群間の performance status や前治療歴、病期などの条件を合わせた上で、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間を比較するコホート研究が必要である。さらに今回は BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異のみの解析としたが、他の変異分子を標的とした分子標的薬の開発も今後進むと考えられるため、治療標的となる各変異分子についても同様の検討が必要となる。

### 文献検索式と文献選択

タイトル	皮膚メラノーマ
CQ8	BRAF <sup>V600</sup> 遺伝子変異検査は原発巣と転移巣のどちらを検体とすべきか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Genetics - GE]	66
#02	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees and with qualifier(s): [Secondary - SC]	221
#03	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4,530
#04	MeSH descriptor: [Sequence Analysis, DNA] explode all trees	457

#05	MeSH descriptor: [Proto-Oncogene Proteins B-raf] explode all trees and with qualifier(s): [Genetics - GE]	93
#06	melanoma*:ti AND (secondar*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw) AND (mutation*:ti,ab,kw OR DNA:ti,ab,kw) AND (BRAF*:ti,ab,kw OR Proto-Oncogene Proteins B-raf*:ti,ab,kw OR Proto-Oncogene Protein B-raf*:ti,ab,kw)	142
#07	(#1 AND (#2 OR #3) AND (#4 OR #5)) OR #6	144
#08	#7 CDSR	0
#09	#7 CCRCT	132

[PubMed]

#	検索式	文献数
#01	"Melanoma/genetics"[MH]	10,298
#02	"Melanoma/secondary"[MH] OR "Neoplasm Metastasis"[MH]	187,400
#03	"Sequence Analysis, DNA"[MH]	198,434
#04	"Proto-Oncogene Proteins B-raf/genetics"[MH]	5,231
#05	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	361
#06	melanoma*[TIAB] AND (secondar*[TIAB] OR metasta*[TIAB]) AND (mutation*[TIAB] OR DNA[TIAB]) AND (BRAF*[TIAB] OR Proto-Oncogene Proteins B-raf*[TIAB] OR Proto-Oncogene Protein B-raf*[TIAB]) NOT medline[SB]	249
#07	#5 OR #6	610

#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MH] OR ((meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR consensus[TI])) NOT medline[SB]))	15
#09	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	34
#10	#7 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB])) NOT medline[SB]))	84
#11	(#9 OR #10) NOT #8	91
#12	#7 AND ("Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Study Characteristics"[PT] OR "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR ((follow up*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR control group*[TIAB] OR Feasibilit*[TIAB])) NOT medline[SB]))	241
#13	#12 NOT (#8 OR #11)	176

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	黒色腫;転移性/TH	1,785
#02	黒色腫/TH and 腫瘍転移/TH	2,422
#03	(黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA) and 転移/TA	3,859
#04	DNA 配列分析/TH	14,519
#05	B-raf 癌原遺伝子タンパク質/TH	1,162
#06	DNA 配列分析/TA or DNA シークエンス解析/TA or DNA シークエンス法/TA or DNA シーケンシング/TA or DNA シーケンス解析/TA or DNA 塩基配列分析/TA or DNA 配列決定/TA or ゲノム解析/TA or DNA 変異分析/TA or DNA 突然変異分析/TA or DNA 変異解析/TA or 遺伝子変異検査/TA or B-raf 癌原遺伝子タンパク質/TA or 癌原遺伝子タンパク質 B-raf/TA or BRAF/TA	4,903
#07	(#1 or #2 or #3) and (#4 or #5 or #6)	67
#08	#7 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#09	#7 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH or メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	1
#10	#7 and (PT=総説)	2
#11	#9 or #10	3
#12	#7 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)	4



#13	#7 and (ランダム化比較試験/TH or 疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	11
#14	#7 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA or 疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#15	(#12 or #13 or #14) not #11	12
#16	#7 and (PT=原著論文 CK=ヒト)	26
#17	#16 not (#11 or #15)	22

## 参考文献

- 1) Valachis A, Ullenhag GJ: Discrepancy in BRAF status among patients with metastatic malignant melanoma: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 81: 106-115.