

第4章 ■ その他の外陰がん・腔がん

総説

外陰に発生する扁平上皮癌以外の悪性疾患として、パジェット病およびそれに伴う浸潤癌、悪性黒色腫、そしてバルトリン腺より発生する癌、基底細胞癌などの皮膚に発生する癌、肉腫がある。腔に発生する扁平上皮癌以外の悪性疾患としては、腺癌、悪性黒色腫、肉腫がある。パジェット病と悪性黒色腫は基本的に皮膚に発生することから、一般的な治療法は皮膚科領域において既に詳細な治療ガイドラインが作成されている¹⁾。しかし、この2つの疾患は、外陰、腔に発生する病変として婦人科医が遭遇することも比較的多く、外陰、腔に特有の配慮も必要である (CQ15, CQ16)。外陰、腔に発生するその他の稀な腫瘍に対する治療法は、症例が少なく確立したものではない。それぞれの腫瘍の特性や状況に応じて個別に対応する必要がある。

病理組織型

外陰パジェット病は、広義には表皮内に扁平上皮やメラノサイト以外の大型異型細胞が増殖する病変をさす病名として用いられているが、外陰の皮膚を原発とするものと直腸や肛門管、尿路、子宮頸部など周囲の臓器に発生した癌が外陰の表皮内に進展している二次性のものに分けられ、原発性のパジェット病はさらに、表皮内から発生したものと、皮膚付属器やバルトリン腺に発生した癌（下床癌）が表皮下に存在するものに分けられる²⁾。二次性パジェット病では外陰局所の治療だけではなく原発臓器に対する治療も考える必要があるため、原発性と二次性の鑑別は重要である。組織学的には周囲の表皮細胞に比して大型で、明調な胞体を有する細胞が主として上皮内で孤在性ないし胞巣状増殖を示し、時に管腔形成や印環細胞の出現をみることもある。原発性と二次性の鑑別には臨床的な検索の他に、原発性パジェット病の腫瘍細胞はcytokeratin (CK) 7やGCDFP-15が陽性で、CK20は一般に陰性であるのに対し、直腸および肛門管癌の細胞はCK7陰性、CK20陽性、GCDFP-15陰性であり、尿路上皮癌の細胞はCK7陽性、CK20陽性、GCDFP-15陰性であることが鑑別の補助となる^{3,4)}。

悪性黒色腫はメラノサイトの増殖よりなる悪性腫瘍である。外陰、腔に発生する悪性黒色腫は、組織学的に粘膜黒子型、表層拡大型、結節型の3型に大別される。外陰では粘膜黒子型と表層拡大型が多いが、腔では結節型が多い^{5,6)}。外陰の病変で肉眼的に黒色にみえる腫瘍の中には悪性黒色腫以外の腫瘍もあること、メラニン含有量の少ない悪性黒色腫も存在することから、診断には組織学的な検索が必要である。ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色標本での診断が困難な場合には、免疫染色でS-100蛋白、HMB-45、Melan-Aなどの陽性を確認することが診断の補助となる。病期分類は皮膚の悪性

黒色腫に準じて行われ、浸潤の有無、tumor thicknessと潰瘍の有無を組み合わせて決定される。Tumor thicknessは、腫瘍の厚さを表皮顆粒細胞層の最上部から浸潤の最深部までの実測値で記載する⁷⁾(20頁 図2参照)。

手術療法

パジェット病

外陰パジェット病には通常非浸潤型以外に、パジェット細胞が真皮から皮下組織に浸潤する型、表皮内のパジェット病の皮下に汗腺、バルトリン腺由来と考えられる浸潤腺癌が存在する型、外陰にみられるパジェット病は二次性で直腸癌などの原発癌が別に併存する型があることをよく周知して治療を行う必要がある(CQ15)。

浸潤癌のない外陰パジェット病の治療としては、切除範囲を慎重に検討した上での局所切除術(wide local excision)が第一選択となる。切除後の局所再発率は32~37%と高率であるが^{8,9)}、その理由としては、多中心性に病巣が存在する傾向があること、肉眼的には正常にみえる部位に病巣が存在する可能性があること、外陰の生理的色素沈着や湿疹化や炎症により腫瘍の境界がわかりにくいこと、などが挙げられる。再発率は高く、再治療を要する場合もあるが、上皮内病変は緩徐に推移しその予後は極めて良好である⁸⁻¹¹⁾。術前に病巣周囲の正常にみえる部分を生検すること(マッピング生検:mapping biopsy)や¹²⁾、術中に凍結切片による迅速病理組織学的検査を行うことで^{13,14)}、切除断端に病巣のないことを確認すべきとされているが、必ずしも有用でないとの報告もある^{15,16)}。

浸潤癌を伴う場合は、通常浸潤性外陰癌に準じた術式で手術を行う。多数例の浸潤性乳房外パジェット病のコホート研究の報告によると、女性の浸潤性の乳房外パジェット病の部位として外陰が82%と最も多い¹⁷⁾。1,439例の浸潤性の乳房外パジェット病の疾患特異的5年生存率は、局所限局病巣は95%、所属領域進展病巣は85%、遠隔転移では53%であった。手術切除群は非手術切除群に比べて有意に予後良好と報告されている。

悪性黒色腫

外陰・陰の悪性黒色腫は粘膜型で、悪性黒色腫の98%以上を占める表皮型と区別される(20頁参照)。表皮型では臨床的特徴と病理組織学的特徴をもとに外科的切除や薬物治療が行われてきた。外陰・陰の悪性黒色腫でも、解剖学的特性・術後QOLの面から切除範囲の制限があるものの、治療の原則は可能な限りの外科的切除である。また、薬物療法についても表皮型に準じて行われているのが現状である(CQ16)。

外陰悪性黒色腫では一般的には2cm以上の正常部分をつけた切除が必要であるが、1mm以下の浸潤の腫瘍では1cm以上で十分とも報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。したがって、必ずしも広汎外陰切除術(radical vulvectomy)を行う必要はなく、扁平上皮癌と同様に根治的外陰部分切除術(radical local excision)による縮小手術も可能である。ただし、深さは皮下脂肪組織を筋膜に至るまで切除すべきとされている。その一方、広い範囲の

拡がりを有する場合は、十分な切除が可能より広汎な術式を選択するべきとされる。外陰悪性黒色腫においても鼠径リンパ節転移が有力な予後因子であることは間違いなく、転移を確認するにはリンパ節郭清（生検）が必要である。しかし、この手技に治療的意義があるか否かについては明らかでない²¹⁾。近年、外陰・膣の悪性黒色腫においてもセンチネルリンパ節同定による郭清の省略が試みられている。陰性的中率は85%以上とされているが、未だ研究的段階の手技であり、この手技に熟練したチームでの施行が強調されている^{22, 23)}。

膣悪性黒色腫は診断された時点で進行している症例が多く、予後は極めて不良である。手術的治療として膣全摘出術、骨盤除臓術（pelvic exenteration）、鼠径・骨盤リンパ節郭清などの拡大手術が行われてきたが、その評価は一定でない^{24, 25)}。浸潤が浅く小さな限局性の症例では正常部分を十分につけた局所切除術を行い、必要に応じて術後治療を加えることで良好な結果が得られる可能性も報告されている²⁶⁾。

その他の外陰がん

その他の外陰がんについても手術的治療を選択することは多いが、その臨床的特徴を鑑みた上で手技を決定する必要がある。例えばバルトリン腺より発生する腫瘍は一般的な外陰がんと比較し深部に浸潤する傾向があり、根治的手術を行うにはより深部に拡大した手術が必要であるとされている^{27, 28)}。病巣の切除断端陽性である率は高く、放射線治療を術後または術前に併用する治療も報告されているが、予後は不良である^{28, 29)}。また、基底細胞癌は転移をきたすことは稀であり局所切除術で十分とされているが、局所再発率は10～22%と報告されており注意が必要である³⁰⁾。

放射線治療

外陰パジェット病では、高齢や内科的合併症による手術不能例、広汎な病巣進展による手術非適応例、術後再発に対して放射線治療の適応がある。その有効性に関する報告は少数例の後方視的研究か症例報告のみであるが、その中で最多の外陰12例を含む外性器パジェット病22例を対象とした放射線治療成績が本邦から報告されている。根治的放射線治療の10例、術後照射の8例、術後再発の4例をまとめた治療成績は、5年局所制御率が84%、疾患特異的生存率が73%、全生存率が53%で、高度な有害事象は生じていない³¹⁾。

悪性黒色腫は放射線感受性が低く、根治的放射線治療が第一選択となることはほとんどないが、通常の放射線治療より生物学的効果の高い重粒子線治療が婦人科領域の悪性黒色腫に対し試験的に行われ、その有効性が報告されている³²⁾。術後補助療法としては、再発の危険性が高いリンパ節転移に対する術後照射がリンパ節領域制御率を改善させることが示されている^{33, 34)}。しかし、生命予後改善への寄与は証明されておらず、晩期放射線有害事象が増加する問題点が指摘されており、その適応に関しては症例ごとに判断する必要がある。

【参考文献】

- 1) 日本皮膚悪性腫瘍学会編. 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン (第1版). 金原出版, 東京, 2007 (ガイドライン)
- 2) Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin : a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 549-554 (レベルⅢ)
- 3) Goldblum JR, Hart WR. Vulvar Paget's disease : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 1178-1187 (レベルⅣ)
- 4) Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 243-247 (レベルⅢ)
- 5) Ragnarsson-Olding BK, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlöf B, Nilsson BR, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females : clinical observations and histopathologic features. *Cancer* 1999 ; 86 : 1273-1284 (レベルⅢ)
- 6) Gupta D, Malpica A, Deavers MT, Silva EG. Vaginal melanoma : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1450-1457 (レベルⅢ)
- 7) Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970 ; 172 : 902-908 (レベルⅢ)
- 8) Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva : prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 24-27 (レベルⅢ)
- 9) Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Papalas JA, Bentley RC, Selim MA, et al. Paget disease of the vulva : a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol* 2010 ; 29 : 69-78 (レベルⅢ)
- 10) Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers MW, Shen-Gunther J, et al. Paget's disease of the vulva : pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000 ; 77 : 183-189 (レベルⅢ)
- 11) Jones IS, Crandon A, Sanday K. Paget's disease of the vulva : Diagnosis and follow-up key to management ; a retrospective study of 50 cases from Queensland. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 42-44 (レベルⅢ)
- 12) Kodama S, Kaneko T, Saito M, Yoshiya N, Honma S, Tanaka K. A clinicopathologic study of 30 patients with Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 63-70 (レベルⅢ)
- 13) Stacy D, Burrell MO, Franklin EW 3rd. Extramammary Paget's disease of the vulva and anus : use of intraoperative frozen-section margins. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 155 : 519-523 (レベルⅢ)
- 14) Bergen S, DiSaia PJ, Liao SY, Berman ML. Conservative management of extramammary Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1989 ; 33 : 151-156 (レベルⅢ)
- 15) Fishman DA, Chambers SK, Schwartz PE, Kohorn EI, Chambers JT. Extramammary Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 266-270 (レベルⅢ)
- 16) DiSaia PJ, Dorion GE, Cappuccini F, Carpenter PM. A report of two cases of recurrent Paget's disease of the vulva in a split-thickness graft and its possible pathogenesis-labeled "retrodissemination". *Gynecol Oncol* 1995 ; 57 : 109-112 (レベルⅣ)
- 17) Karam A, Dorigo O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 346-351 (レベルⅢ)
- 18) Irvin WP Jr, Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor PT Jr, Andersen WA. Vulvar melanoma : a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 457-465 (レベルⅢ)
- 19) Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993 ; 218 : 262-267 (レベルⅡ)
- 20) Rodriguez AO. Female genital tract melanoma : the evidence is only skin deep. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005 ; 17 : 1-4 (レベルⅣ)
- 21) Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1994 ; 73 : 2626-2632 (レベルⅢ)
- 22) de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJ, Aalders JG, et al. Vulvar melanoma : is there a role for sentinel lymph node biopsy ? *Cancer* 2002 ; 94 : 486-491 (レベルⅢ)

- 23) Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 973-981 (レベルⅣ)
- 24) Reid GC, Schmidt RW, Roberts JA, Hopkins MP, Barrett RJ, Morley GW. Primary melanoma of the vagina : a clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1989 ; 74 : 190-199 (レベルⅢ)
- 25) Van Nostrand KM, Lucci JA 3rd, Schell M, Berman ML, Manetta A, DiSaia PJ. Primary vaginal melanoma : improved survival with radical pelvic surgery. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 234-237 (レベルⅢ)
- 26) Xia L, Han D, Yang W, Li J, Chuang L, Wu X. Primary malignant melanoma of the vagina : a retrospective clinicopathologic study of 44 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 149-155 (レベルⅢ)
- 27) Copeland LJ, Sneige N, Gershenson DM, McGuffee VB, Abdul-Karim F, Rutledge FN. Bartholin gland carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986 ; 67 : 794-801 (レベルⅢ)
- 28) Ouldamer L, Chraibi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma : epidemiology and therapeutic management. *Surg Oncol* 2013 ; 22 : 117-122 (レベルⅣ)
- 29) Cardosi RJ, Speights A, Fiorica JV, Grendys EC Jr, Hakam A, Hoffman MS. Bartholin's gland carcinoma : a 15-year experience. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 247-251 (レベルⅢ)
- 30) Piura B, Rabinovich A, Dgani R. Basal cell carcinoma of the vulva. *J Surg Oncol* 1999 ; 70 : 172-176 (レベルⅢ)
- 31) Hata M, Omura M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Tayama Y, et al. Role of radiotherapy as curative treatment of extramammary Paget's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 80 : 47-54 (レベルⅢ)
- 32) Karasawa K, Wakatsuki M, Kato S, Kiyohara H, Kamada T : Working Group for Gynecological Tumors. Clinical trial of carbon ion radiotherapy for gynecological melanoma. *J Radiat Res* 2014 ; 55 : 343-350 (レベルⅢ)
- 33) Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009 ; 115 : 5836-5844 (レベルⅢ)
- 34) Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma : a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 589-597 (レベルⅡ)

CQ 15

原発性の外陰パジェット病に対して推奨される治療は？

推奨

- ① 浸潤癌を有さない上皮内病変は、十分な切除マージンを確保した局所切除術（wide local excision）が奨められる（グレードB）。
- ② 肉眼的境界が不明瞭な病変ではマッピング生検（mapping biopsy）を考慮する（グレードC1）。
- ③ 浸潤癌が共存する病変では、通常の浸潤外陰癌に準じた術式が奨められる（グレードB）。
- ④ 手術不能例、術後再発例に対しては放射線治療が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート5参照

【目的】

原発性の外陰パジェット病に対する治療法を検討する。

【解説】

浸潤癌が共存しない上皮内の外陰パジェット病の治療としては、切除範囲を慎重に検討した上での局所切除術（wide local excision）が推奨される。切除後の局所再発率は32～37%と高率であるが、上皮内のパジェット病は緩徐に推移し、その予後は極めて良好である^{1,2)}。

外陰パジェット病を完全切除するために必要な切除範囲（切除マージン）に関する信頼性の高いエビデンスはない。『皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン』の乳房外パジェット病においては、肉眼的に境界明瞭な病巣や、マッピング生検（mapping biopsy）で陰性と判定された部位では1cm程度のマージンでの切除、肉眼的に境界不明瞭な部位は3cm程度のマージンでの切除を推奨している³⁾。その根拠としては、乳房外パジェット病に対してのマッピング生検や、Mohs手術（術中に全ての切除断端を凍結切片で確認しながら施行する手術）を施行したデータにおいて、乳房外パジェット病の切除マージンは3cm以上が必要とされたこと、一方で肉眼的に正常皮膚との境界明瞭な病変を1cmのマージンで切除した46例の検討では、肉眼的境界と組織学的境界の誤差は大きくないことが報告されたことに基づいている^{4,5)}。外陰パジェット病において、術中迅速病理組織学的診断による切除範囲の決定を33例に行った報告では術後の断端陽性率は44%で、行わなかった場合は56%であった²⁾。また、30例の外陰パジェット病にお

ける報告では、肉眼的に切除範囲を決定した9例の断端陽性率は67%であったが、マッピング生検や術中迅速病理検査で切除範囲を決定した18例では断端陽性率は39%であった⁶⁾。また、本邦の単施設の後方視的研究では、マッピング生検で陰性となるように切除マージンを決定した18例では、術後の病理組織学的診断においても断端陰性で再発を認めなかった⁷⁾。マッピング生検や術中迅速病理検査を用いると断端陽性の頻度は減少する。一方で、断端陽性例の再発率は31~70%であるが、断端陰性例でも18~38%に再発を認め、切除断端の状態にかかわらず再発を生じやすいという報告もある^{2,8,9)}。外陰の皮膚付属器組織の深さは約4mm以内であるため、上皮内病変の場合は、切除の深さは皮膚全層とわずかに皮下脂肪をつける程度でよい。浸潤癌を有さない上皮内病変はリンパ節転移を生じることはないため、鼠径リンパ節郭清は行わない。

外陰パジェット病は隣接の尿道、膣、肛門内に進展することもあるため、切除範囲を設定する際に、これらの器官への進展がないことを十分に確認する必要がある。進展が認められた場合は、可能な限りこれらの粘膜も切除することが必要である。肛門内は肛門歯状線をこえる切除が可能である。

上皮内の外陰パジェット病は予後良好であるが、手術後の局所再発は多い。28例の報告では初回手術時の断端陽性20例中14例(70%)、断端陰性8例中3例(38%)が再発したが、再発17例中14例に1~3回の追加切除を施行し、80%において病変が消失している⁹⁾。

初回治療と再発治療のいずれにおいても、まずは外科的切除を検討するが、診断時の平均年齢は68~70歳と高齢者が多く、広い病巣の場合もある。そのため、より低侵襲な治療法として、光線力学的療法(photodynamic therapy; PDT)、イミキモド外用、レーザー蒸散術(laser vaporization)の併用などが模索されてきた。上皮内の外陰パジェット病21例に対してイミキモド外用を行った後方視的研究では、平均16週にわたる治療によって52%において病巣消失が得られたと報告された¹⁰⁾。32例の外陰パジェット病に(M-ALA)PDTを施行した前方視的研究では、9%に症状の消失、78%に症状の改善が得られた。56%が再発し、3コース以上PDTを続けた26例のうち62%は部分的に奏効が得られた¹¹⁾。また、6例の外陰パジェット病に対して、外科的切除とレーザー蒸散術の併用により広汎な切除と再建術を避けられ、最長4年間再発がないことが報告されている¹²⁾。これらの治療法の報告は後方視的研究や症例報告が中心で、観察期間も短いものが多い。外科的切除と再発率や生存率を比較したランダム化比較試験はなく、現時点ではその有益性を論じることはできない。

上皮内のパジェット病に浸潤癌が合併する場合は、通常の浸潤外陰癌に準じた手術を行う。1cm以上の切除マージンを確保した局所切除術や広汎外陰切除術(radical vulvectomy)と、鼠径リンパ節郭清が推奨される。浸潤癌を合併する場合に、鼠径リンパ節郭清が生存率を改善させるというデータはない。しかし、22例の浸潤癌の共存例を含む76例の外陰パジェット病の報告では、19例に鼠径リンパ節生検または郭清が行わ

れ、鼠径リンパ節転移を9例に認め、そのうち6例は死亡した¹³⁾。転移の好発部位は鼠径リンパ節であり、リンパ節転移は重要な予後因子であるため、下床癌が共存する場合は郭清を考慮する。

浸潤癌を合併した外陰パジェット病において、転移を認めた場合の治療法や再発時の治療法については確立されたものはない。浸潤癌を有する場合や、鼠径リンパ節転移症例に対する術後放射線治療についても、その有益性を検証するランダム化比較試験や前方視的試験は存在せず、治療法としての有益性の評価は現時点では困難である。また、遠隔転移のある進行した外陰パジェット病における化学療法においても、推奨すべきレジメンは存在しない。乳癌や消化器癌に準じた化学療法が、単剤または併用でごく少数の症例に試みられた報告しかなく、奏効率や生存期間の延長が得られるか否かも不明である。

高齢や内科的合併症のために手術が不能の場合や広汎な病巣進展のために手術適応にならない場合、また術後再発に対して他に治療法がない場合には、放射線治療が考慮される。女性の外陰12例、会陰6例を含む外性器パジェット病22例（浸潤例12例、非浸潤例10例）の放射線治療成績が本邦から報告されており、5年局所制御率84%、疾患特異的生存率73%であった¹⁴⁾。放射線治療はX線あるいは電子線を使用し、病巣全体にできるだけ均一な線量が照射されるようにする。真皮から皮下組織まで浸潤すればリンパ節転移の危険性が生じるため、予防的リンパ節領域照射が考慮される¹⁵⁾。標準的線量分割は確立されていないが、1回線量1.8~2Gyで非浸潤型には50Gy、浸潤型や浸潤腺癌併存例には55~65Gyが必要と考えられている^{14,15)}。また、高齢などで治療が困難な浸潤癌を伴わない外陰パジェット病では、経過観察も一つの選択肢である。

【参考文献】

- 1) Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva : prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 24-27 (レベルⅢ)
- 2) Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Papalas JA, Bentley RC, Selim MA, et al. Paget disease of the vulva : a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol* 2010 ; 29 : 69-78 (レベルⅢ)
- 3) 日本皮膚悪性腫瘍学会編. 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン (第1版). 金原出版, 東京, 2007 (ガイドライン)
- 4) Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease : surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 51 : 767-773 (レベルⅢ)
- 5) Murata Y, Kumano K. Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin. *Eur J Dermatol* 2005 ; 15 : 168-170 (レベルⅢ)
- 6) Kodama S, Kaneko T, Saito M, Yoshiya N, Honma S, Tanaka K. A clinicopathologic study of 30 patients with Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 63-70 (レベルⅢ)
- 7) Niikura H, Yoshida H, Ito K, Takano T, Watanabe H, Aiba S, et al. Paget's disease of the vulva : clinicopathologic study of type 1 cases treated at a single institution. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 1212-1215 (レベルⅢ)
- 8) Cai Y, Sheng W, Xiang L, Wu X, Yang H. Primary extramammary Paget's disease of the vulva : the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol*

- 2013 ; 129 : 412-416 (レベルⅢ)
- 9) Black D, Tornos C, Soslow RA, Awtrey CS, Barakat RR, Chi DS. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 547-550 (レベルⅢ)
 - 10) Luyten A, Sörgel P, Clad A, Giesecking F, Maass-Poppenhusen K, Lellé RJ, et al. Treatment of extramammary Paget disease of the vulva with imiquimod : a retrospective, multicenter study by the German Colposcopy Network. *J Am Acad Dermatol* 2014 ; 70 : 644-650 (レベルⅢ)
 - 11) Fontanelli R, Papadia A, Martinelli F, Lorusso D, Grijuela B, Merola M, et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2013 ; 130 : 90-94 (レベルⅢ)
 - 12) Ewing TL. Paget's disease of the vulva treated by combined surgery and laser. *Gynecol Oncol* 1991 ; 43 : 137-140 (レベルⅢ)
 - 13) Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers MW, Shen-Gunther J, et al. Paget's disease of the vulva : pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000 ; 77 : 183-189 (レベルⅢ)
 - 14) Hata M, Omura M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Tayama Y, et al. Role of radiotherapy as curative treatment of extramammary Paget's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 80 : 47-54 (レベルⅢ)
 - 15) Besa P, Rich TA, Delclos L, Edwards CL, Ota DM, Wharton JT. Extramammary Paget's disease of the perineal skin : role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 24 : 73-78 (レベルⅢ)

CQ 16

悪性黒色腫に対して推奨される治療は？

推奨

- ① 遠隔転移が認められない場合には原発巣の切除を基本とする（グレードB）。
- ② センチネルリンパ節生検は、皮膚悪性黒色腫では病期の診断に有用であることが確認されており考慮してもよいが、皮膚科専門医の協力が必要である（グレードC1）。
- ③ 化学療法を行う場合にはダカルバジンを用いたレジメンが考慮される（グレードC1）。

日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医に皮膚悪性腫瘍の治療経験豊富な日本皮膚科学会認定皮膚科専門医を加えたチームまたは指導体制により治療方針の決定および治療を行うことが望ましい。

【目的】

外陰・陰の悪性黒色腫に対して適切な治療法を検討する。

【解説】

外陰悪性黒色腫ではtumor thickness（原発巣の厚さ）が予後規定因子である¹⁾。原発巣の厚さと腫瘍の進展が相関するため、原発巣の厚さに応じて適切な切除範囲を設定する。まずは原病巣周囲に2mm程度の切除マージンを確保して表皮から皮下脂肪組織まで切除する全切除生検を行う²⁾。病変が大きい場合や尿道口にかかる場合など、切除後の縫合が難しい場合には、部分生検を行う。部分生検と全切除生検で生存率や再発率に差はないとされているが、部分生検では組織診断精度が低下し、拡大切除後にさらに追加切除を要する可能性がある²⁾。組織型と原発巣の厚さをもとに切除範囲を決めた上で二次的に切除手術を行う。原発巣を外科的切除する際の病巣辺縁からの距離は、*in situ*病変では3～5mm、原発巣の厚さが2mm以下の病変では1cm程度、2mmをこえる病変でも2cmまでとするのが望ましい^{2,3)}。切除範囲を広げても生命予後は改善しないため^{4,5)}、尿道口や肛門周囲などでは術後QOLに配慮した切除範囲にとどめる。腫瘍の侵入が真皮内までの病変は皮下脂肪組織全層を含めて切除するが、下床の筋膜をつけて切除しても予後が改善するというデータはない²⁾。切除生検から拡大切除施行までの

待機時間の長さの違いは生存率と再発率に影響せず、切除生検で原発巣の厚さを確認してから拡大切除を行う方が、一期的に根治的拡大手術を行うよりも生存率と再発率が優れるとされる²⁾。

陰悪性黒色腫も可能であれば根治的切除を行う。ただし、病巣の存在部位や多中心性により切除マージンを確保した切除には骨盤除臓術 (pelvic exenteration) を要することが多い。侵襲度の高い根治術と病変部の局所切除術との間で予後の差がないため、局所切除術と放射線の組み合わせが、局所制御の上でも術後合併症を含めた生命予後の上でも選択肢となるとする報告もある⁶⁾。

外陰悪性黒色腫では所属リンパ節転移例の予後は極めて不良であるが、独立した予後規定因子とはならないと報告されている¹⁾。系統的所属リンパ節郭清を併用した広汎外陰切除術 (radical vulvectomy) と拡大切除のみを比較しても予後の差はなく^{7,8)}、系統的所属リンパ節郭清の意義は低い。若年者で、個数が少なく、被膜外浸潤がないようなリンパ節転移症例では根治的郭清により長期生存が得られる可能性もあり、根治的郭清を考慮してもよい²⁾。陰悪性黒色腫は早期からリンパ節転移を起こすが、系統的所属リンパ節郭清の生命予後的意義は不明である。

センチネルリンパ節生検は外陰・陰の悪性黒色腫での報告は少ないが⁹⁾、皮膚悪性黒色腫ではその有用性は評価されており、本邦でも保険適用となっている²⁾。センチネルリンパ節生検によって顕微鏡的なリンパ節転移が早期に発見され、そのリンパ節領域を郭清することにより予後が改善される可能性を考慮し、原発巣の厚さが1~4mmの症例に対してはセンチネルリンパ節生検を実施することが推奨されてきた²⁾。最近、皮膚原発悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験の結果が公開され、センチネルリンパ節生検を行ったものでは行わなかったものに比べて、悪性黒色腫特異的生存期間には差がなかったものの、原発巣の厚さが1.2mmをこえるような中リスク以上の悪性黒色腫の10年無病生存率が有意に高いことが明らかとなった¹⁰⁾。上記を考え併せると、外陰・陰の悪性黒色腫でも、皮膚悪性腫瘍の治療経験豊富な日本皮膚科学会認定皮膚科専門医の協力が得られる場合には、センチネルリンパ節生検を診断的・治療的に取り入れることを考慮してもよい。

外陰・陰の悪性黒色腫の術後補助療法については、その有用性を示す高いエビデンスはない。皮膚悪性黒色腫では、原発巣の厚さが4mmをこえるか、所属リンパ節転移を有する、再発リスクの高い症例に対して、本邦では術後にダカルバジン (DTIC)、ニムスチン、ビンクリスチンの3者併用化学療法にインターフェロン β の術創部への局注を加えたDAVFERon療法に予後改善効果があるとして広く用いられている¹¹⁾。また、再発の高リスク因子を有する症例では、術後の免疫療法 (インターフェロン α 、インターロイキン) が選択されることもあるが、再発率を下げるものの、全生存期間への改善効果は不確かとされている²⁾。外陰・陰悪性黒色腫で術後補助療法を考慮する際には、使用経験の豊富な皮膚科専門医の意見を仰ぐことが望ましい。

皮膚悪性黒色腫では、リンパ節郭清後の再発リスクが高い症例に対する術後照射の有効性を示した後方視的研究が多数認められる¹²⁾。また、2012年に発表されたランダム化比較試験 (ANZMTG 01.02/TROG 02.01) でも、術後照射が所属リンパ節領域制御率を改善することが示された¹³⁾。本試験において再発リスクが高いと判断された基準は、転移鼠径リンパ節が3個以上、径4cm以上または節外浸潤のいずれかが認められることである。しかし、この臨床試験の最終報告によると術後照射の生命予後改善への寄与は明らかでなく、リンパ浮腫などの放射線有害事象が増加する問題点が指摘されており、その適応については正確な再発リスクの評価に基づき症例ごとに判断する必要がある。術後照射に関する標準的な線量分割は確立されていないが、放射線抵抗性腫瘍である悪性黒色腫では1回線量を増加させ短期間で治療を行う寡分割照射が有効とされており、ANZMTG 01.02/TROG 02.01でも48Gy/20回で照射されている。

遠隔転移を有する悪性黒色腫の予後は極めて不良である。外科的切除は一般的に適応にならず、よほど切除しやすい部位にある場合か症状緩和を目的とする場合にとどめる。悪性黒色腫の骨や中枢神経への転移巣は、放射線照射により約半数で症状緩和が期待でき、脳以外に活動性病巣を認めない数個までの脳転移でも、定位照射により90%で腫瘍増大を抑えることができる²⁾。DTICを用いた全身化学療法が行われるが、DTIC単剤の奏効率は約20%、長期完全奏効率は2%以下と満足できるものではない²⁾。他の抗がん剤を併用することで初期の奏効率は上がるものの、ランダム化比較試験でDTIC単剤よりも生存期間の延長を証明できたレジメンは報告されていない。その他、進行悪性黒色腫に対する全身療法として免疫治療が以前より試みられており、養子免疫療法や癌ワクチン療法、あるいはインターフェロン α やインターロイキン2などサイトカイン療法が試行されてきたが、その治療奏効率はおよそ10%以下と限定的であった²⁾。近年、腫瘍局所における免疫逃避機構をターゲットとした免疫療法 (抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体)^{14,15)} や、腫瘍特異的な遺伝子変異をターゲットとした分子標的治療が注目されている。特に、抗PD-1抗体ニボルマブは本邦において悪性黒色腫で保険適用となっており、国外で標準治療の一つとなっている抗CTLA-4抗体イピリムマブとともに、今後予後延長効果が期待されている。国外では他にも使用されている薬剤があり、今後本邦の実臨床でも使用可能となる可能性がある。しかし、粘膜型である外陰・陰悪性黒色腫に特化した薬剤治療のエビデンスはなく、標準治療は確立していない。現状では皮膚原発の悪性黒色腫ではDTIC、ニボルマブが保険診療下で使用可能であり、外陰・陰悪性黒色腫を含めた粘膜原発悪性黒色腫でのデータの蓄積が望まれる。

【参考文献】

- 1) Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1994 ; 73 : 2626-2632 (レベルⅢ)
- 2) 日本皮膚悪性腫瘍学会編. 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン (第1版). 金原出

- 版, 東京, 2007. pp2-39 (ガイドライン)
- 3) Leitao MM Jr, Cheng X, Hamilton AL, Siddiqui NA, Jurgenliemk-Schulz I, Mahner S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : S117-122 (レベルⅣ)
 - 4) Moxley KM, Fader AN, Rose PG, Case AS, Mutch DG, Berry E, et al. Malignant melanoma of the vulva : an extension of cutaneous melanoma? *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 612-617 (レベルⅣ)
 - 5) Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlöf B, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females : predictors of survival. *Cancer* 1999 ; 86 : 1285-1293 (レベルⅢ)
 - 6) Irvin WP Jr, Bliss SA, Rice LW, Taylor PT Jr, Andersen WA. Malignant Melanoma of the vagina and locoregional control : radical surgery revisited. *Gynecol Oncol* 1998 ; 71 : 476-480 (レベルⅣ)
 - 7) Trimble EL, Lewis JL Jr, Williams LL, Curtin JP, Chapman D, Woodruff JM, et al. Management of vulvar melanoma. *Gynecol Oncol* 1992 ; 45 : 254-258 (レベルⅣ)
 - 8) Jaramillo BA, Ganjei P, Averette HE, Sevin BU, Lovecchio JL. Malignant melanoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 398-401 (レベルⅣ)
 - 9) Dhar KK, DAS N, Brinkman DA, Beynon JL, Woolas RP. Utility of sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma : report of two cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 720-723 (レベルⅣ)
 - 10) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 599-609 (レベルⅡ)
 - 11) Yamamoto A, Ishihara K. Clinical study of DAV + IFN-beta therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC ACNU and VCR, and local injection of IFN-beta) for malignant melanoma. *Int J Immunother* 1996 ; 12 : 73-78 (レベルⅢ)
 - 12) Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009 ; 115 : 5836-5844 (レベルⅢ)
 - 13) Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma : a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 589-597 (レベルⅡ)
 - 14) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2517-2526 (レベルⅡ)
 - 15) Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1020-1030 (レベルⅢ)