

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

悪性黒色腫 (メラノーマ)

2016年 第3版

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®は <http://www.nccn.org/patients>にてご利用になれます。

監訳：日本皮膚悪性腫瘍学会
作成：臨床研究情報センター (TRI)

* Daniel G. Coit, MD/Chair ¶
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

* John A. Thompson, MD ‡ †/Vice-Chair
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Alain Algazi, MD † ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Robert Andtbacka, MD ¶
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Christopher K. Bichakjian, MD ☉
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

William E. Carson, III, MD ¶
The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Gregory A. Daniels, MD, PhD ‡ †
UC San Diego Moores Cancer Center

Dominick DiMaio, MD ≠
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Ryan C. Fields, MD ¶
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Martin D. Fleming, MD ¶
The University of Tennessee
Health Science Center

Brian Gastman, MD ¶
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Rene Gonzalez, MD †
University of Colorado Cancer Center

Valerie Guild ¥
Aim at Melanoma

Douglas Johnson, MD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Richard W. Joseph, MD ‡ †
Mayo Clinic Cancer Center

Julie R. Lange, MD, ScM ¶
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Mary C. Martini, MD ☉
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Miguel A. Materin, MD †
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Anthony J. Olszanski, MD †
Fox Chase Cancer Center

Patrick Ott, MD, PhD † ‡ ‡
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Aparna Priyanath Gupta, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Merrick I. Ross, MD ¶
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

April K. Salama, MD †
Duke Cancer Institute

Joseph Skitzki, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

Susan M. Swetter, MD ☉
Stanford Cancer Institute

Kenneth K. Tanabe, MD ¶
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Javier F. Torres-Roca, MD §
Moffitt Cancer Center

Vijay Trisal, MD ¶
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Marshall M. Urist, MD ¶
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

NCCN
Anita Engh, PhD
Nicole McMillian, MS
Fayna Ferkle, PharmD

† 腫瘍内科学
‡ 内科学
☉ 皮膚科学
¶ 外科/腫瘍外科学
≠ 病理学
¥ 患者擁護団体
‡ 血液学/血液腫瘍学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
* 作成委員会メンバー

[NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示](#)

全身療法

John A. Thompson, MD ‡ † /Lead
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Daniel G. Coit, MD ¶
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

F. Stephen Hodi, Jr. MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Richard W. Joseph, MD ‡ †
Mayo Clinic Cancer Center

Anthony J. Olszanski, MD †
Fox Chase Cancer Center

Susan M. Swetter, MD ☉
Stanford Cancer Institute

Vijay Trisal, MD ¶
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

精査またはフォローアップに関する推奨のレビュー

Susan M. Swetter, MD ☉ /Lead
Stanford Cancer Institute

Merrick I. Ross, MD ¶ /Co-Lead
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Robert Andtbacka, MD ¶
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Christopher K. Bichakjian, MD ☉
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Daniel G. Coit, MD ¶
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Kenneth K. Tanabe, MD ¶
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

John A. Thompson, MD ‡ †
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

放射線療法の原則

Robert Andtbacka, MD ¶ /Lead
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Rene Gonzalez, MD †
University of Colorado Cancer Center

April K. Salama, MD †
Duke Cancer Institute

Javier F. Torres-Roca, MD §
Moffitt Cancer Center

† 腫瘍内科学
‡ 内科学
☉ 皮膚科学
¶ 外科/腫瘍外科学

[NCCN メラノーマ委員会メンバー](#)
[ガイドライン更新の要約](#)[臨床像及び予備的精査（ME-1）](#)[0期（in situ）、IA期、IB期（ME-2）](#)[IB期、II期（ME-3）](#)[III期（ME-4）](#)[III期 in-transit 転移（ME-5）](#)[IV期 遠隔転移（ME-6）](#)[フォローアップ（ME-7 および ME-8）](#)[残存病変または真の癒痕部局所再発；局所病変、衛星病巣および/または in-transit 転移での再発（ME-9）](#)[リンパ節再発（ME-10）](#)[遠隔転移例（ME-11）](#)[生検および病理学的検査の原則（ME-A）](#)[原発性メラノーマの広範囲切除術における切除マージンの原則（ME-B）](#)[完全なリンパ節郭清術の原則（ME-C）](#)[メラノーマに対する放射線療法の原則（ME-D）](#)[転移例または切除不能例に対する全身療法（ME-E）](#)[免疫療法および分子標的療法に伴う毒性の管理（ME-F）](#)[病期分類（ST-1）](#)

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

[NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN Guidelines for Patients® は
www.nccn.org/patientsにてご利用になれます。

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2016

NCCN メラノーマガイドラインの 2016 年第 2 版から 2016 年第 3 版への更新は以下の通りである：

全般的な変更：

- 病期に応じた精査に関する文言が変更された：「特異的な症状・徴候の評価を目的とする画像検査（CT、PET/CT、MRI）」が「特異的な症状・徴候の評価のみを目的とする推奨画像検査—(CT、PET/CT、MRI)—」に変更された。
- 画像検査に言及する箇所で推奨される方法を明確にするべく、脚注「i」が追加された：「胸部/腹部/骨盤造影 CT、脳造影 MRI、および/または FDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影 CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。」

ME-5

- 初回治療の後ろ、「治療効果判定のための画像検査」という推奨が追加された。

ME-7（フォローアップ）

- IA~IIA 期 NED：
 - ▶ 3 番目の項目が変更された：「無症候性…をスクリーニングするためのルーチンの画像検査…」
 - ▶ 新たな項目が追加された：「特異的な症状・徴候の評価を目的とする推奨画像検査」。この記述は、以前は脚注「dd」の「すべての患者に共通のフォローアップに関する推奨」に含められていた。ME-8 の IIB ~IV 期 NED のフォローアップに関する推奨も同様に変更された。

ME-8（フォローアップ）

- IIB~IV 期 NED：以下のように変更された：「再発巣/転移巣を検出するため、（臨床試験への参加にあたり他の方針が必須となっていない限り）3~12 ヶ月毎に胸部 X 線、CT、脳 MRI および/または PET/CT 画像検査を考慮する（カテゴリー-2B）」。脚注「i」も追加された。
- 脚注「gg」が新たに追加された：「肺転移のサーベイランスには胸部 X 線を考慮すること。」

ME-9

- 局所病変、衛星病巣および/または in-transit 転移での再発例の経路
 - ▶ 精査に関する推奨が変更された：
 - ◇ 「ベースラインの病期診断を目的としてベースラインの画像検査を推奨考慮（カテゴリー-2B）」
 - ◇ 特異的な症状・徴候の評価を目的とする推奨画像検査—(カテゴリー-2B)—(CT、PET/CT、MRI)—
 - ▶ 「再発時の治療」の後ろに「治療効果判定のための画像検査」が追加された。

ME-10

- リンパ節再発に対する精査：推奨が変更された：「ベースラインの病期診断と特異的な症状・徴候の評価を目的とする推奨画像検査—(カテゴリー-2B)—(CT、PET/CT、MRI)—」。

ME-11

- 精査に関する推奨が変更された：「ベースラインの病期診断と特異的な症状・徴候の評価を目的とする胸部/腹部/骨盤 CT±脳 MRI、および/または PET/CT 画像検査が推奨される。」脚注「i」が追加された。
- 限定的（切除可能）の経路：
 - ▶ 再発時の治療：推奨が変更された：「切除、経過観察または全身療法；以降は画像検査を繰り返す」
 - ▶ 「経過観察または全身療法」の後に「治療効果または進行を評価するための画像検査」が追加された。

MS-1

- アルゴリズムの変更を反映させるべく、考察の文章が更新された。

続く

NCCN メラノーマガイドラインの 2016 年第 1 版から 2016 年第 2 版への更新は以下の通りである：

ME-4

- 術後補助療法：III 期（センチネルリンパ節転移陽性）および III 期（臨床的にリンパ節転移陽性）に対する選択肢として「高用量イピリムマブ（カテゴリー2B）」が追加された。
- 脚注 s が新たに追加された：「イピリムマブによる術後補助療法で無再発生存期間の改善がみられる。ただし、全生存期間に対する効果は報告されていない。イピリムマブの推奨用量（10mg/kg）には有害事象との関連が認められており、52%の患者で治療中止につながった。薬物関連死亡率は1%であった。」
- 脚注 t が新たに追加された：「臨床試験では、大きさ1mm以下のセンチネルリンパ節転移があり、CLNDを受けていない患者は除外された。イピリムマブの使用は、再発リスクと治療関連毒性のリスクとのバランスを考慮して決定すべきである。CLNDの有無に基づいて決定すべきかどうかは不明である。」

ME-5

- III 期 in-transit 転移に対する初回治療：選択肢として「talimogene laherparepvec (T-VEC) の病巣内注射（カテゴリー1）」が追加され、これは脚注 z の「高度に選択された切除不能転移性メラノーマ患者において、T-VEC による奏効率（6 カ月以上持続）は16%であった。有効性は IIIB 期、IIIC 期および IV 期-M1a の患者で認められ、未治療患者の方が有効となる可能性が高かった。」に反映されている。

ME-8

- 局所病変、衛星病巣および/または in-transit 転移での再発例の治療：選択肢として「T-VEC の病巣内注射（カテゴリー1）」が、脚注 z とともに追加された。

ME-9

- リンパ節再発の治療で、切除不能または全身性：
 - ▶ 一覧に「望ましい」選択肢として「全身療法」が新たに追加された。
 - ▶ 推奨が変更された：「緩和目的の RT」
 - ▶ 選択肢として「T-VEC の病巣内注射」が、脚注 z とともに追加された。
- 完全なリンパ節郭清術および/またはリンパ節再発巣の完全切除を受けた患者に対する術後補助療法：
 - ▶ 治療選択肢として「高用量イピリムマブ（カテゴリー2B）」が、脚注 s とともに追加された。
 - ▶ 「生物化学療法」が次のように変更された：「IIIB 期、IIIC に対する生物化学療法」

ME-10

- 播種性（切除不能）の遠隔転移巣を認める患者の治療：
 - ▶ 一覧に「望ましい」選択肢として「全身療法」が新たに追加された。
 - ▶ 選択された患者に対する選択肢として「T-VEC の病巣内注射」が、脚注 ii 「T-VEC は、IV 期-M1a（病変が皮膚、皮下および/または遠隔リンパ節）の高度に選択された患者での奏効率（6 カ月以上持続）が16%であることが示されている。」とともに追加された。

ME-E (1 of 6)

- 一次および二次治療またはそれ以降の治療における分子標的療法で推奨される併用療法レジメンは、単剤療法の選択肢より「望ましい」ものとして一覧に掲載されている。
- 一次治療：望ましい治療選択肢として「ベムラフェニブ/cobimetinib（カテゴリー1）」が追加された。
- 二次治療またはそれ以降の治療：治療選択肢として「ベムラフェニブ/cobimetinib」が追加された。
- 脚注 3 が変更された：「ニボルマブ/イピリムマブ併用療法では、ニボルマブまたはイピリムマブの単剤療法と比較して無再発生存期間が改善するが、著しい毒性増加を伴っている。単剤療法と比較して、ニボルマブ/イピリムマブ併用療法による全生存期間に対する影響は不明である。切除不能かつ未治療の III 期または IV 期メラノーマ患者を対象としてニボルマブ単剤/イピリムマブ併用療法をニボルマブまたはニボルマブ/イピリムマブの単剤療法をイピリムマブ単剤と比較する第 III 相試験が実施された。」
- 脚注 4 が新たに追加された：「切除不能かつ未治療の IIIC 期または IV 期患者において、ベムラフェニブ/cobimetinib 併用療法にベムラフェニブ単剤との比較で PFS および奏効率の改善が認められた。ベムラフェニブ単剤と比較した場合の全生存期間への影響は不明である。」
- ベムラフェニブ/cobimetinib 併用療法に関して新たな参考文献が追加された。

ME-F 免疫療法および分子標的療法に伴う毒性の管理

1 of 2

- 免疫療法：「イピリムマブ」の下の最初の項目が変更された：「詳細情報および黒枠付き警告の具体的な内容については、添付文書 (www.fda.gov) を参照。」

2 of 2

- 分子標的療法：最後の項目が変更された：「トラメチニブ併用または非併用のダブラフェニブ、もしくは cobimetinib 併用または非併用のベムラフェニブに伴う毒性とそれらの管理の詳細については、各薬剤の添付文書 (www.fda.gov) を参照のこと。」

続く

UPDATES
2 OF 6

NCCN メラノーマガイドラインの 2015 年第 3 版から 2016 年第 1 版への更新は以下の通りである：

全般的な変更

- 突然変異解析の実施時期と方法について記載する脚注が変更された（[ME-6](#)、[ME-7](#)、[ME-8](#)、[ME-9](#)）

ME-1

- 脚注 c が変更された：「悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別や転移リスクの高低の判定に有用な遺伝子発現プロファイリングといった比較的新しい分子遺伝学的な予後判定法に対する関心が高まっているが、臨床研究（試験）以外で原発性皮膚メラノーマにルーチンな（ベースラインの）遺伝子検査（SLNB の前後）を行うことは推奨されない。突然変異解析は、ルーチンの治療または臨床試験への参加を検討している患者には推奨されるが、それを除けば NED の状態にある患者には推奨されない。」
- 脚注 d が新たに追加された：「転移巣が認められない場合は、原発性皮膚メラノーマに対する BRAF 検査は推奨されない。」
- 脚注 f が変更された：「純粋型の線維形成性メラノーマで報告されている SLN 転移陽性の頻度が低いことを考慮して、SLNB の実施を決定する前に、経験豊富な皮膚病理医がすべての病変を検査することが重要である。純粋型の線維形成性メラノーマにおける診断基準、センチネルリンパ節転移の可能性、センチネルリンパ節の予後予測上の意義については、依然として不明な点がある。（Busam KJ. Desmoplastic Melanoma. Clin Lab Med 2011;31:321-330.）」

ME-2

- 「臨床病期」が変更された：「IA 期、IB 期（tumor thickness $\leq 0.75\text{mm}$ 、他の特徴は問わない）潰瘍がみられず、細胞分裂数が $0/\text{mm}^2$ 」；IB 期（潰瘍を認め、tumor thickness $\leq 0.75\text{mm}$ 、かつ/または細胞分裂数 $\geq 1/\text{mm}^2$ ）
- 脚注 j が変更された：「SLNB は病期診断における重要な手段の 1 つであるが、全生存期間に対する SLNB の影響は明らかでないすべての患者で疾患特異的生存期間の改善につながるわけではないことが示されている。後ろ向きに収集されたデータのサブセット解析では、tumor thickness が $1.2\sim 3.5\text{mm}$ のメラノーマ患者における無遠隔転移生存期間は、tumor thickness が同程度のメラノーマで最初に経過観察を受け、その後に臨床的なリンパ節転移が認められた患者の場合と比較して、SLNB により改善することが示唆されている。」

ME-3

- 「臨床病期」が変更された：「IB 期（tumor thickness が $0.76\sim 1.0\text{mm}$ で、潰瘍があるか、細胞分裂数 $\geq 1/\text{mm}^2$ ）もしくは IB 期または II 期（tumor thickness $> 1\text{mm}$ 、他の特性特徴は問わない、N0）」

ME-4

- III 期（センチネルリンパ節転移陽性）
 - ▶ 初回治療：推奨が変更された：「完全なリンパ節郭清術を考慮して提案する。」
 - ▶ 術後補助療法：インターフェロン α がカテゴリー 2B からカテゴリー 2A に変更された。
- III 期（臨床的にリンパ節転移が陽性）
 - ▶ 精査：箇条書きの項目が変更された：「可能であれば FNA が望ましく、それ以外ではコア生検、部分生検または全切除生検リンパ節生検。」
 - ▶ 初回治療：推奨が変更された：「…治療目的の完全なリンパ節郭清術…」
 - ▶ 術後補助療法：
 - ◇ インターフェロン α がカテゴリー 2B からカテゴリー 2A に変更された。
 - ◇ 生物化学療法（カテゴリー 2B）が選択肢として追加された。
 - ◇ 推奨が変更された：「選択された高リスク患者では、…部位に基づき、リンパ節領域に対する RT を考慮する。」（[ME-9](#) も同様）

[続く](#)

UPDATES
3 OF 6

ME-4（続き）

- 脚注 u が新たに追加された：「生物化学療法の一覧については、[その他の全身療法（ME-E 2 of 6）を参照。](#)」
- 脚注 q が変更された：「III 期（センチネルリンパ節転移陽性）の患者における完全なリンパ節郭清術の効果は不明である。これは、MSLT-II 試験の結果が発表されれば明らかになる。CLND は病期診断に役立つ。所属リンパ節病変の制御および全生存に対するその影響は、進行中の臨床試験における焦点となっている。非センチネルリンパ節転移陽性を予測する因子としては、センチネルリンパ節の腫瘍量、転移リンパ節の数、原発巣の tumor thickness または潰瘍形成などがある。[完全なリンパ節郭清術の原則（ME-C）を参照。](#)」
- 脚注 r が変更された：「インターフェロンは、1 年間の高用量インターフェロン α または最長 5 年間のペグインターフェロン α-2b として投与できる。インターフェロンによる術後補助療法は DFS を改善することが示されているが（カテゴリー1）、全生存期間に対する影響は依然として不明である（カテゴリー2B）~~全生存期間の延長効果は認められない。~~」（[ME-9](#) も同様）
- 脚注 t が変更された：「リンパ節領域に対する術後補助 RT では、リンパ節の照射野内再発が減少するものの、無再発生存または全生存期間に対する影響はみられないの改善は示されていない。その有益性を皮膚および所属リンパ節の長期毒性が増加する可能性や生活の質が低下する可能性潜在的な毒性と比較する必要がある。」

ME-5

- 4 列目：「初回治療」以降に記載された「病変なしの状態になった場合」が「手術により病変なしの状態になった場合」と「その他の治療により病変なしの状態になった場合」の 2 つの経路に分割された。後者に対しては、術後補助療法の選択肢として「臨床試験」または「経過観察」が推奨されている。

ME-6

- 脚注 y が変更された：「…分子標的療法を検討している患者または適格基準に組織遺伝子変異の状態が含まれている臨床試験への参加を検討している患者であれば、転移巣の生検検体（望ましい）または保存組織検体から遺伝子解析用の組織を得ること。」

ME-7

- IIB~IV 期 NED のフォローアップ
 - ▶ 3 番目の項目が変更された：「胸部 X 線、CT、脳 MRI および/または PET/CT を考慮する。」
 - ▶ 推奨が削除された：「年 1 回の脳 MRI を考慮（カテゴリー2B）」
- 脚注 aa が変更された：「フォローアップの頻度および断層画像検査の強度は、初回治療後の任意の時点における再発の条件付き確率に基づいて決定すべきである。ここで示したフォローアップの推奨は、疾患の所見なし（no evidence of disease : NED）の状態にある患者での再発のサーベイランスに関するものである。」

ME-8

● 局所病変、衛星病巣および/または in-transit 転移での再発

- ▶ 精査：最初の項目が変更された：「**可能であればFNAが望ましいFNAまたは生検、それ以外ではコア生検、部分生検または全切除生検。**」
- ▶ 「再発時の治療」の後ろの4列目の「**病変なしの状態となった場合**」が「**手術により病変なしの状態となった場合**」および「**その他の治療により病変なしの状態となった場合**」の2つの経路に分割された。

ME-9

● リンパ節再発：

- ▶ 精査
 - ◇ 最初の項目が変更された：「**FNA（望ましい）またはリンパ節生検可能であればFNAが望ましい、それ以外ではコア生検、部分生検または全切除生検。**」これに対応して脚注 dd が新たに追加された：「**再発巣が切除不能であれば、生検が望ましい。**」
 - ◇ 以下の項目が削除された：「**臨床的に鼠径大腿リンパ節転移が陽性であれば骨盤 CT。**」
- ▶ 術後補助療法：
 - ◇ インターフェロンαがカテゴリー2B からカテゴリー2A に変更された。
 - ◇ IIIB 期、IIIC 期に対する生物化学療法（カテゴリー2B）が選択肢として追加された。

ME-10

● 遠隔転移例

- ▶ 精査
 - ◇ 最初の項目が変更された：「**FNA（望ましい）またはリンパ節生検最初に切除を予定している場合は、FNA が望ましい。初回治療に全身療法を予定している場合は、生検（コア生検、全切除生検または部分生検）が望ましい**」
- ▶ 脳転移を伴う播種例（切除不能）に対する推奨が変更された：「**…緩和目的の切除および/または…を考慮**」

ME-A 生検の原則および病理学的検査の原則

- 脚注 3 が変更された：「**悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別や転移リスクの高低の判定に有用な遺伝子発現プロファイリングといった比較的新しい分子遺伝学的な予後判定法に対する関心が高まっているが、臨床研究（試験）以外で原発性皮膚メラノーマにルーチンな（ベースラインの）遺伝子検査（SLNB の前後）を行うことは推奨されない。突然変異解析は、ルーチンの治療または臨床試験への参加を検討している患者には推奨されるが、それを除けば NED の状態にある患者には推奨されない。**」
- 脚注 4 が新たに追加された：「**転移巣が認められない場合は、原発性皮膚メラノーマに対する BRAF 検査は推奨されない。**」

ME-C 完全なリンパ節郭清術の原則

- 2 番目の項目が変更された：「**鼠径部では、臨床的に表在鼠径大腿リンパ節転移が陽性の場合または表在鼠径大腿リンパ節の 3 カ所以上に転移が認められる場合は、選択的な腸骨および閉鎖リンパ節郭清術を考慮する（カテゴリー2B）」**

ME-D メラノーマに対する放射線療法原則**1 of 3**

- 「所属リンパ節病変」に関する推奨が変更された：「LDHが正常域上限の1.5倍を下回る場合および…以下に該当する場合は、臨床的に明らかかなリンパ節の切除を受けた選択された患者に対する術後補助療法（カテゴリー2B）」
- 脚注1が変更された：「毒性が増強する可能性があるため、放射線療法と全身療法（例えば、*BRAF*阻害薬、インターフェロンα-2b、免疫療法、チェックポイント阻害薬）の相互作用について極めて入念に考慮する検討がある。」
- 脚注3が変更された：「リンパ節領域に対する術後補助RTでは、リンパ節の照射野内再発が減少するものの、無再発生存または全生存期間に対する影響はみられないの改善は示されていない。その有益性を皮膚および所属リンパ節の長期毒性が増加する可能性や生活の質が低下する可能性潜在的な毒性と比較する必要がある。」
- 脚注4が変更された：「メラノーマの脳転移巣を切除した後の術後補助療法としての全脳照射については議論があり、症例毎の状況に応じて考慮すべきである。現在、進行中のランダム化臨床試験（ANZMTG 04-07、ACTRN12607000512426、NCT01503827）において、術後補助療法としての全脳照射が検討されている（Fogarty G, Merton RL, Vardy J, et al. Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients—a randomised phase III trial. *BMC Cancer*. 2011;11:142.）。」

2 of 3

- 原発病変：新たな参考文献が追加された：「Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:60-68.」

ME-E 転移例または切除不能例に対する全身療法**1 of 6**

- この節は構成が変更され、以下を含めて広範に改訂された：
 - ▶ 「*BRAF* V600野生型」および「*BRAF* V600変異型」に対する「転移例または切除不能例」に対する治療の経路が1つのアルゴリズムに統合された。
 - ▶ 「一次治療」および「二次治療またはそれ以降の治療」における選択肢の一覧にニボルマブ/イピリムマブが追加された。

ME-E 転移例または切除不能例に対する全身療法**1 of 6**（続き）

- ▶ 脚注3が新たに追加された：「ニボルマブ/イピリムマブ併用療法では、ニボルマブまたはイピリムマブの単剤療法と比較して無再発生存期間が改善するが、著しい毒性増加を伴っている。単剤療法と比較して、ニボルマブ/イピリムマブ併用療法による全生存期間に対する影響は不明である。切除不能かつ未治療のIII期またはIV期メラノーマ患者を対象としてニボルマブ/イピリムマブ併用療法をニボルマブまたはイピリムマブの単剤療法と比較する第III相試験が実施された。」
- ▶ 脚注5が新たに追加された：「二次治療では、一次治療で使用されたものとは異なる薬剤またはクラスの異なる薬剤を考慮する。」

2 of 6

- ページの表題が「転移例または切除不能例に対する全身療法」から「その他の全身療法」に変更された。
- 小見出しの表題が変更された：「転移例に対する細胞傷害性薬剤のレジメン」
- 小見出しの表題が変更された：「転移例に対する生物化学療法」
 - ▶ この節は大幅に改訂された。
- 新たな節として以下が追加された：「高リスクのメラノーマに対する術後補助療法としての生物化学療法」
 - ▶ 推奨されるレジメンとして「ダカルバジン、シスプラチン、ビンブラスチン、*IL-2* およびインターフェロンα-2b（カテゴリー2B）」が追加された。
- 細胞傷害性薬剤のレジメンおよび生物化学療法に関する脚注1が新たに追加された：「一般に、転移性メラノーマの一次治療の選択肢としては、免疫療法や分子標的療法がある。」

3 of 6、**4 of 6**、**5 of 6** および **6 of 6**

アルゴリズムの変更を反映させるべく、参考文献の節が広範に改訂された。

ME-F 免疫療法および分子標的療法に伴う毒性の管理

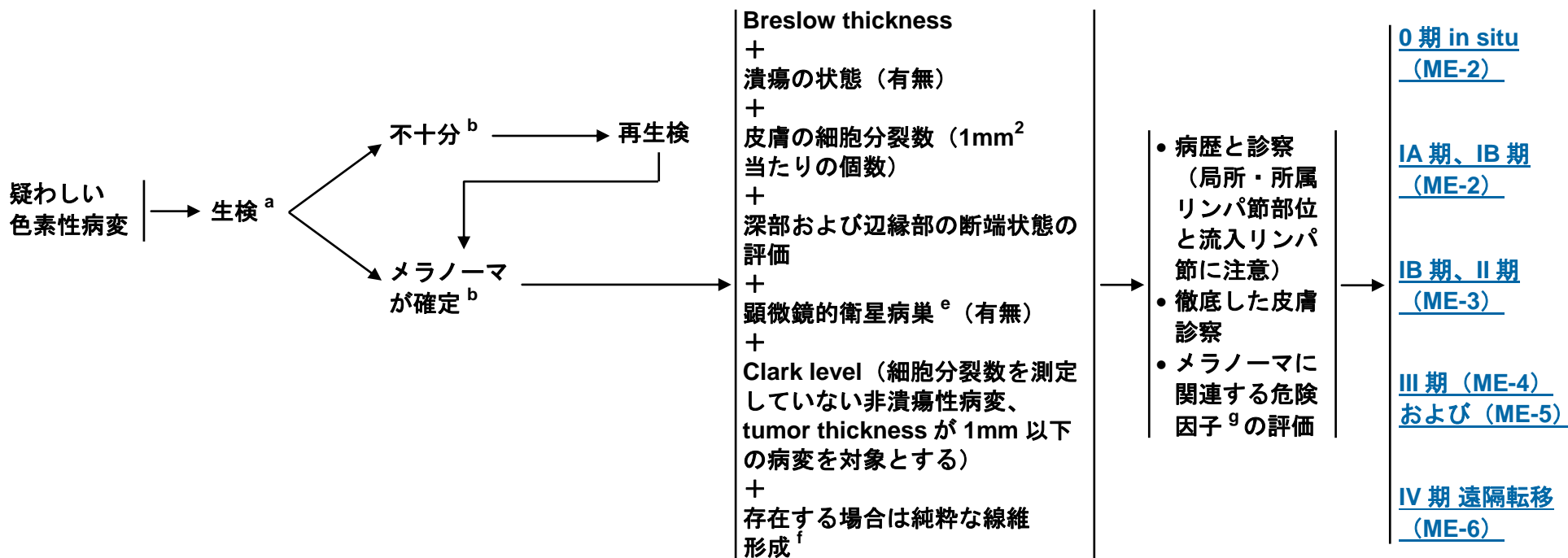
- この節の以前の標題は「免疫療法および分子標的療法の原則」であった。
- この節の構成が変更され、広範に改訂された。

臨床像

病理学的検査の報告^{a,c,d}

予備的精査

臨床病期



^a 生検および病理学的検査の原則（ME-A）を参照。

^b 診断目的の生検で治療法の決定に十分な情報が得られなければ、再生検が適切となる場合がある。

^c 悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別や転移リスクの高低の判定に有用な遺伝子発現プロファイリングといった比較的新しい分子遺伝学的な予後判定法に対する関心が高まっているが、臨床研究（試験）以外で原発性皮膚メラノーマにルーチンな（ベースラインの）遺伝子検査（SLNBの前後）を行うことは推奨されない。

^d 転移巣が認められない場合は、原発性皮膚メラノーマに対する BRAF 検査は推奨されない。

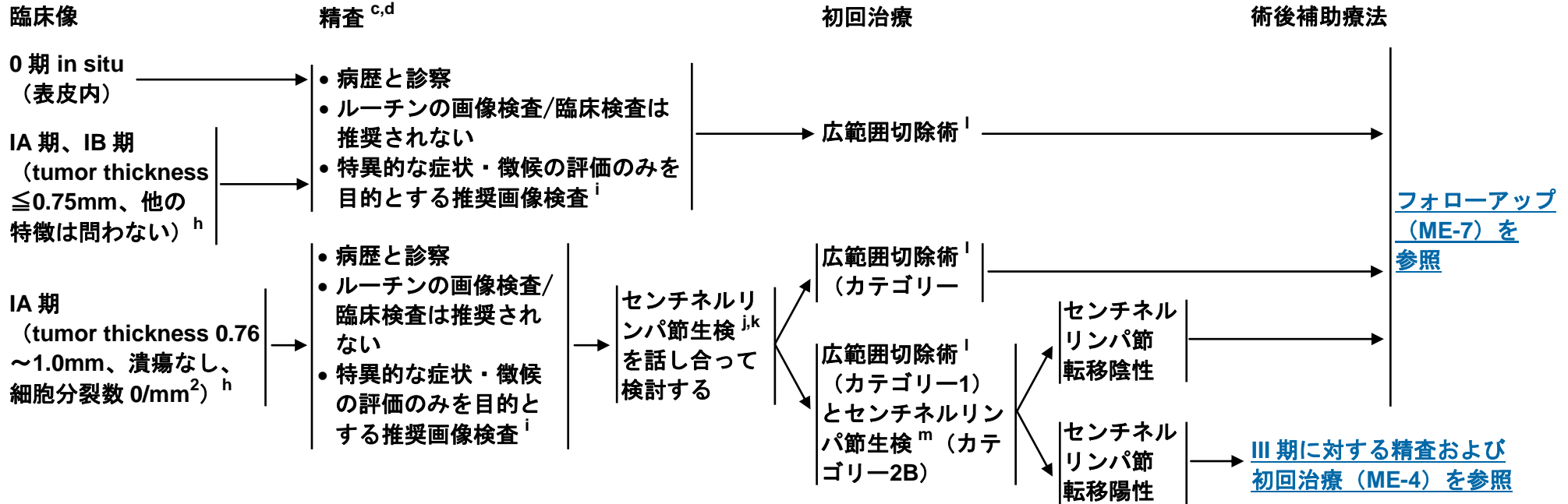
^e 顕微鏡的衛星病巣は、CAP 2013 Melanoma Protocol（バージョン 3.3.0.0）において「Breslow thickness を測定した切片において、主要な浸潤腫瘍の下にある真皮網状層、組織層または血管に直径 0.05mm 超の腫瘍巣が複数存在するが、それらの腫瘍巣が正常組織によって 0.3mm 以上分離されている場合」と定義されている（Harrist TJ, Rigel DS, Day CL Jr, et al. “Microscopic satellites” are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. Cancer 1984;53:2183-2187）。

^f 純粋型の線維形成性メラノーマにおける診断基準、センチネルリンパ節転移の可能性、センチネルリンパ節の予後予測上の意義については、依然として不明な点がある。病期および治療選択肢の決定を目的とする、皮膚病理医を含む集学的コンサルテーションが推奨される。

^g メラノーマの危険因子としては、メラノーマの家族歴、原発性メラノーマの既往のほか、異型母斑などの因子が挙げられる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^h 一般に顕微鏡的病期診断の妥当性に関して著しい不確実性がない限り、tumor thickness が 0.75mm 以下の原発性メラノーマに SLNB は推奨されない。Tumor thickness が 0.76~1.0mm のメラノーマには、適切な臨床状況であれば SLNB を考慮してもよい。Tumor thickness が薄い (1.0mm 以下) メラノーマ患者において原発巣の tumor thickness 以外で SLN 転移の「高リスク因子」とみなすべき因子については、ほとんどコンセンサスが得られていない。Tumor thickness 0.75mm 以下のメラノーマ患者で潰瘍形成、速い細胞分裂数、脈管浸潤 (LVI) などの従来の危険因子がみられるのは非常にまれである。危険因子が存在する場合は、症例毎の状況に応じて SLNB を考慮してもよい。

^c 悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別や転移リスクの高低の判定に有用な遺伝子発現プロファイリングといった比較的新しい分子遺伝学的な予後判定法に対する関心が高まっているが、臨床研究 (試験) 以外で原発性皮膚メラノーマにルーチンな (ベースラインの) 遺伝子検査 (SLNB の前後) を行うことは推奨されない。

^d 転移巣が認められない場合は、原発性皮膚メラノーマに対する BRAF 検査は推奨されない。

ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影 CT、脳造影 MRI、および/または FDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影 CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部 CT によるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^j 重大な併存症、患者の選好、その他の因子に基づいて SLNB を施行しないという決定を下してもよい。

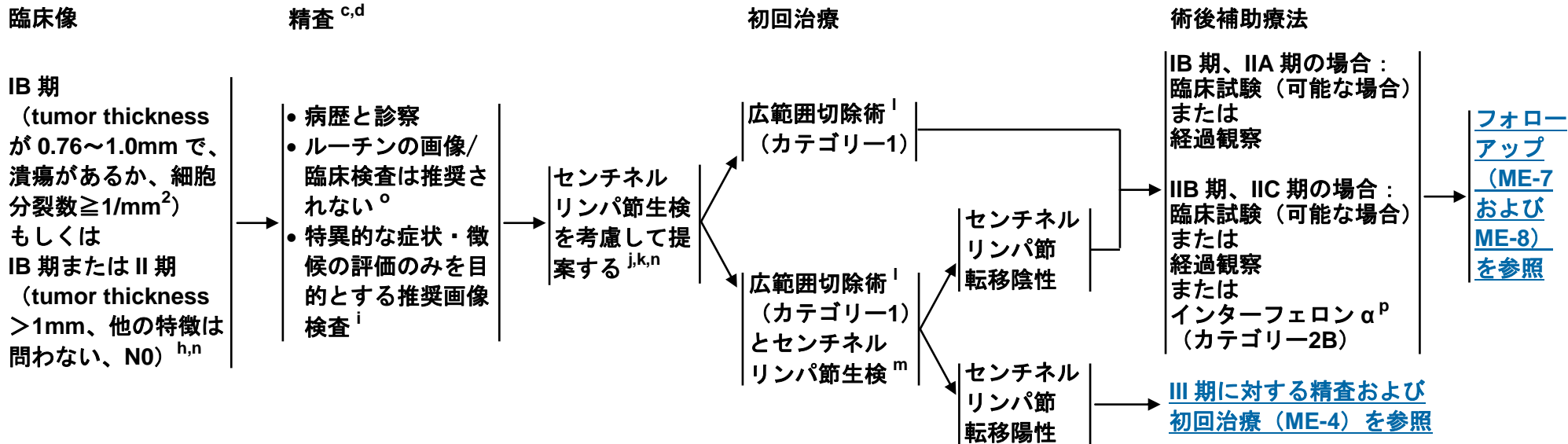
^k SLNB は病期診断における重要な手段の 1 つであるが、すべての患者で疾患特異的な生存期間の改善につながるわけではないことが示されている。後ろ向きに収集されたデータのサブセット解析では、tumor thickness が 1.2~3.5mm のメラノーマ患者における無遠隔転移生存期間は、tumor thickness が同程度のメラノーマで最初に経過観察を受け、その後に臨床的なリンパ節転移が認められた患者の場合と比較して、SLNB により改善することが示唆されている。

^l [原発性メラノーマの広範囲切除術における切除マージンの原則 \(ME-B\) を参照。](#)

^m 多切片法および免疫組織化学染色によりセンチネルリンパ節を評価すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^h 一般に顕微鏡的病期診断の妥当性に関して著しい不確実性がない限り、tumor thickness が 0.75mm 以下の原発性メラノーマに SLNB は推奨されない。Tumor thickness が 0.76~1.0mm のメラノーマには、適切な臨床状況であれば SLNB を考慮してもよい。Tumor thickness が薄い (1.0mm 以下) メラノーマ患者において原発巣の tumor thickness 以外で SLN 転移の「高リスク因子」とみなすべき因子については、ほとんどコンセンサスが得られていない。Tumor thickness 0.75mm 以下のメラノーマ患者で潰瘍形成、速い細胞分裂数、脈管浸潤 (LVI) などの従来の危険因子がみられるのは非常にまれである。危険因子が存在する場合は、症例毎の状況に応じて SLNB を考慮してもよい。

ⁿ 最初の生検または広範囲切除標本で顕微鏡的衛星病巣が認められた場合は、N2c 以上かつ IIIB 期以上と定義される。これらの患者では SLN の状態には確かに予後予測上の意義があり、SLN 転移が陽性であれば、病期が III C 期の N3 に引き上げられる。しかしながら、これらの患者の管理や転帰における SLNB の重要性は明確に定義されているわけではない。これらの患者は SLN の状態に関係なく、精査、術後補助療法およびフォローアップに関する話し合いの中では III 期として扱うべきである。

^c 悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別や転移リスクの高低の判定に有用な遺伝子発現プロファイリングといった比較的新しい分子遺伝学的な予後判定法に対する関心が高まっているが、臨床研究 (試験) 以外で原発性皮膚メラノーマにルーチンな (ベースラインの) 遺伝子検査 (SLNB の前後) を行うことは推奨されない。

^d 転移巣が認められない場合は、原発性皮膚メラノーマに対する BRAF 検査は推奨されない。

ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影 CT、脳造影 MRI、および/または FDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影 CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部 CT によるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^j 重大な併存症、患者の選好、その他の因子に基づいて SLNB を施行しないという決定を下してもよい。

^k SLNB は病期診断における重要な手段の 1 つであるが、すべての患者で疾患特異的生存期間の改善につながるわけではないことが示されている。後ろ向きに収集されたデータのサブセット解析では、tumor thickness が 1.2~3.5mm のメラノーマ患者における無遠隔転移生存期間は、tumor thickness が同程度のメラノーマで最初に経過観察を受け、その後に臨床的なリンパ節転移が認められた患者の場合と比較して、SLNB により改善することが示唆されている。

^l 原発性メラノーマの広範囲切除術における切除マージンの原則 (ME-B) を参照。

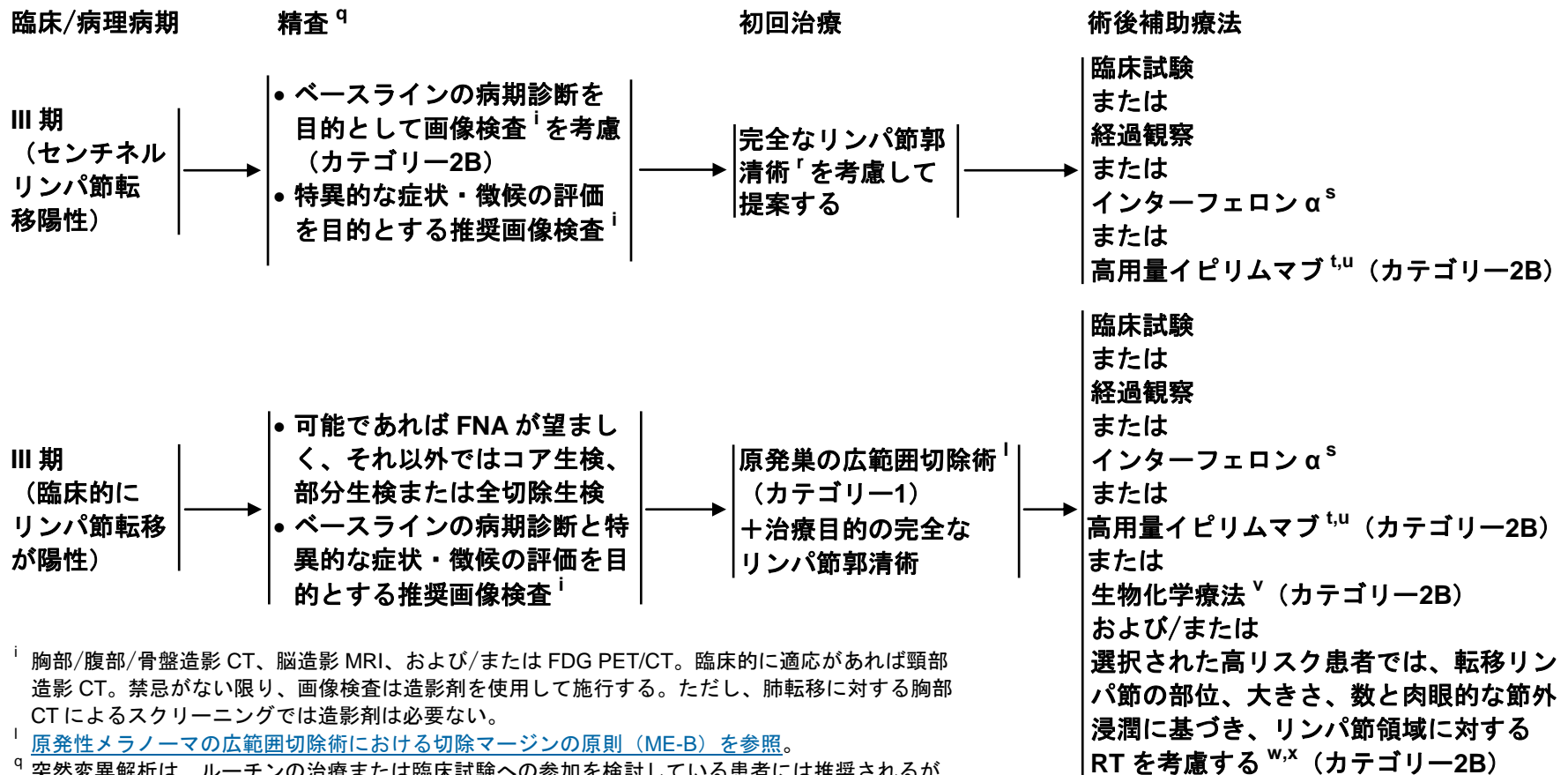
^m 多切片法および免疫組織化学染色によりセンチネルリンパ節を評価すべきである。

^o 身体診察では所属リンパ節領域の状態を明確に判断できないメラノーマ患者には、SLNB の前にリンパ節領域の超音波検査を考慮する。ただし、リンパ節領域の超音波検査は SLNB の代わりにはならない。また、リンパ節領域の超音波検査での陰性判定は、臨床的に疑わしいリンパ節の生検の代わりにはならない。リンパ節領域の超音波検査で異常または疑わしい病変があれば、組織学的検査で確認すべきである。

^p 1 年間の高用量インターフェロン α 投与により無病生存期間 (DFS) が改善することが示されているが (カテゴリー-1)、全生存期間に対する影響は依然として不明である (カテゴリー-2B)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



[フォローアップ \(ME-8\) を参照](#)

ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影CT、脳造影MRI、および/またはFDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部CTによるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^l [原発性メラノーマの広範囲切除術における切除マージンの原則 \(ME-B\) を参照](#)。

^q 突然変異解析は、ルーチンの治療または臨床試験への参加を検討している患者には推奨されるが、それを除けばNEDの状態にある患者には推奨されない。

^r CLNDは病期診断に役立つ。所属リンパ節病変の制御および全生存に対するその影響は、進行中の臨床試験における焦点となっている。非センチネルリンパ節転移陽性を予測する因子としては、センチネルリンパ節の腫瘍量、転移リンパ節の数、原発巣のtumor thicknessまたは潰瘍形成などがある。[完全なリンパ節郭清術の原則 \(ME-C\) を参照](#)。

^s インターフェロンは、1年間の高用量インターフェロン α または最長5年間のペグインターフェロン α -2bとして投与できる。インターフェロンによる術後補助療法はDFSを改善することが示されているが（カテゴリー1）、全生存期間の延長効果は認められない。

^t イピリムマブによる術後補助療法で無再発生存期間の改善がみられる。ただし、全生存期間に対する効果は報告されていない。イピリムマブの推奨用量（10mg/kg）には有害事象との関連が認められており、52%の患者で治療中止につながった。薬物関連死亡率は1%であった。

^u 臨床試験では、大きさ1mm以下のセンチネルリンパ節転移があり、CLNDを受けていない患者は除外された。イピリムマブの使用は、再発リスクと治療関連毒性のリスクとのバランスを考慮して決定すべきである。CLNDの有無に基づいて決定すべきかどうかは不明である。

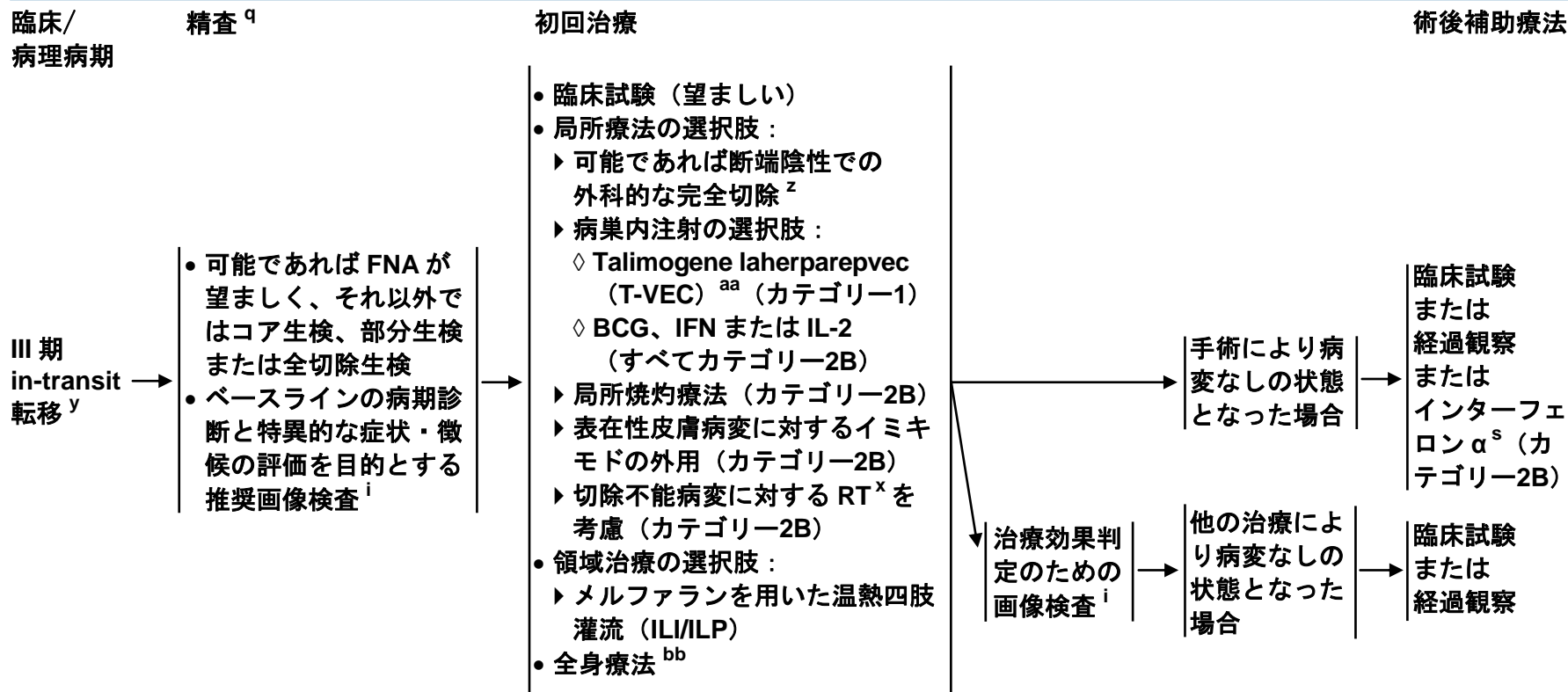
^v 生物化学療法については、[その他の全身療法 \(ME-E 2 of 6\) を参照](#)。

^w リンパ節領域に対する術後補助RTでは、リンパ節の照射野内再発が減少するものの、無再発生存または全生存期間の改善は示されていない。その有益性は、潜在的な毒性と比較しなければならない。

^x [メラノーマに対する放射線療法の原則 \(ME-D\) を参照](#)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影 CT、脳造影 MRI、および/または FDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影 CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部 CT によるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^q 突然変異解析は、ルーチンの治療または臨床試験への参加を検討している患者には推奨されるが、それを除けば NED の状態にある患者には推奨されない。

^s インターフェロンは、1 年間の高用量インターフェロン α または最長 5 年間のベグインターフェロン α -2b として投与できる。インターフェロンによる術後補助療法は DFS を改善することが示されているが（カテゴリー1）、全生存期間の延長効果は認められない。

^x [メラノーマに対する放射線療法の原則（ME-D）を参照](#)。

^y In-transit 転移とは、皮膚または皮下組織のリンパ節内腫瘍のうち、原発巣からの距離が 2cm を超えているが、最も近くにある所属リンパ節領域は越えないものと定義される。（CAP 2012 Melanoma Protocol [バージョン 3.2.0.0] による定義）

^z 切除可能な in-transit 転移巣にはセンチネルリンパ節生検を考慮すること（カテゴリー2B）。多切片法および免疫組織化学染色によりセンチネルリンパ節を評価すべきである。

^{aa} 高度に選択された切除不能転移性メラノーマ患者において、T-VEC による奏効率（6 カ月以上持続）は 16%であった。有効性は IIIB 期、IIIC 期および IV 期-M1a の患者で認められ、未治療患者の方が有効となる可能性が高かった。

^{bb} [転移例または切除不能例に対する全身療法（ME-E 1 of 6）を参照](#)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床/病理病期

精査

IV 期
遠隔転移あり

- 遺伝子解析に保存組織検体を使用できない場合は、FNA より生検が望ましい^{cc}
- LDH
- ベースラインの病期診断と特異的な症状・徴候の評価を目的とする推奨画像検査ⁱ

限定的（切除可能）または播種性（切除不能）の患者に対する治療（ME-11）を参照

ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影 CT、脳造影 MRI、および/または FDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影 CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部 CT によるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^{cc} 最初の臨床的再発は、可能であれば常に、または臨床的に適応がある場合に病理学的に確認すべきである。分子標的療法を検討している患者または適格基準に遺伝子変異の状態が含まれている臨床試験への参加を検討している患者であれば、転移巣の生検検体（望ましい）または保存組織検体から遺伝子解析用の組織を得ること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床/病理病期

フォローアップ

再発^{ee}

0期 in situ
(表皮内)

すべての患者に共通のフォローアップに関する推奨を参照^{dd}

IA~IIA期 NED

- すべての患者に共通のフォローアップに関する推奨を参照^{dd}
- 病歴と診察（リンパ節と皮膚に重点を置く）
 - ▶ 5年間は6~12ヵ月毎、その後は
 - ▶ 臨床的な適応に応じて年1回
- 無症状の再発巣/転移巣をスクリーニングするためのルーチンの画像検査は推奨されない
- 適応があれば特異的な症状・徴候の精査を目的とする推奨画像検査ⁱ

残存病変または
真の癒痕部局所
再発^{ee}

[\(ME-9を
参照\)](#)

局所病変、衛星病
巣および/または
in-transit 転移で
の再発^{cc,ff}

[\(ME-9を
参照\)](#)

リンパ節再発^{cc}

[\(ME-10を
参照\)](#)

遠隔再発^{cc}

[\(ME-11を
参照\)](#)

^{dd} すべての患者に共通のフォローアップに関する推奨:

- 生涯にわたる年1回以上の皮膚診察
- 定期的な皮膚およびリンパ節の自己診察に関する患者教育
- ルーチンの血液検査は推奨されない
- リンパ節の診察で疑わしい所見がみられた患者、SLNBを勧められたが受けなかった患者、SLNBが不可能な（または失敗に終わった）患者、およびSLNBで陽性であったが完全なリンパ節郭清術（CLND）を受けなかった患者には、所属リンパ節の超音波検査を考慮してもよい。この点では、リンパ節領域の超音波検査はSLNBやCLNDの代わりにはならないことが示されている。
- フォローアップスケジュールは、再発リスク、原発性メラノーマの既往およびメラノーマの家族歴により影響を受けるほか、異型母斑や患者/医師の懸念といったその他の因子も考慮する。

ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影CT、脳造影MRI、および/またはFDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部CTによるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^{cc} 最初の臨床的再発は、可能であれば常に、または臨床的に適応がある場合に病理学的に確認すべきである。分子標的療法を検討している患者または適格基準に遺伝子変異の状態が含まれている臨床試験への参加を検討している患者であれば、転移巣の生検検体（望ましい）または保存組織検体から遺伝子解析用の組織を得ること。

^{ee} 残存病変または真の癒痕部局所再発は、表皮内および/または水平増殖期の存在によって定義される。

^{ff} 表皮内および水平増殖期がみられない局所病変または衛星病巣での再発であって、メラノーマ癒痕内の真皮深層または皮下脂肪組織での再発かメラノーマ癒痕に隣接した衛星転移がみられるもの。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床/病理病期

フォローアップ

IIB~IV 期 NED

- すべての患者に共通のフォローアップに関する推奨を参照^{dd}
- 病歴と診察（リンパ節と皮膚に重点を置く）
 - ▶ 2年間は3~6ヵ月毎、その後は
 - ▶ 3年間は3~12ヵ月毎、その後は
 - ▶ 臨床的な適応に応じて年1回
- 適応があれば特異的な症状・徴候の精査を目的とする推奨画像検査ⁱ
- 再発巣/転移巣を検出するため、（臨床試験への参加にあたり他の方針が必須となっていない限り）3~12ヵ月毎^{hh}に画像検査^{i,gg}を考慮する（カテゴリ-2B）
- 3~5年の経過後には、症状を伴わない再発巣または転移巣の検出にルーチンの画像検査は推奨されなくなる

^{dd} すべての患者に共通のフォローアップに関する推奨：

- 生涯にわたる年1回以上の皮膚診察
- 定期的な皮膚およびリンパ節の自己診察に関する患者教育
- ルーチンの血液検査は推奨されない
- リンパ節の診察で疑わしい所見がみられた患者、SLNBを勧められたが受けなかった患者、SLNBが不可能な（または失敗に終わった）患者、およびSLNBで陽性であったが完全なリンパ節郭清術（CLND）を受けなかった患者には、所属リンパ節の超音波検査を考慮してもよい。この点では、リンパ節領域の超音波検査はSLNBやCLNDの代わりにはならないことが示されている。
- フォローアップスケジュールは、再発リスク、原発性メラノーマの既往およびメラノーマの家族歴により影響を受けるほか、異型母斑や患者/医師の懸念といったその他の因子も考慮する。

ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影CT、脳造影MRI、および/またはFDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部CTによるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^{cc} 最初の臨床的再発は、可能であれば常に、または臨床的に適応がある場合に病理学的に確認すべきである。分子標的療法を検討している患者または適格基準に遺伝子変異の状態が含まれている臨床試験への参加を検討している患者であれば、転移巣の生検検体（望ましい）または保存組織検体から遺伝子解析用の組織を得ること。

^{gg} 肺転移のサーベイランスには胸部X線を考慮する。

再発^{ee}

残存病変または
真の癒痕部局所
再発^{ee}

[\(ME-9を
参照\)](#)

局所病変、衛星病
巣および/または
in-transit 転移で
の再発^{cc,ff}

[\(ME-9を
参照\)](#)

リンパ節再発^{cc}

[\(ME-10を
参照\)](#)

遠隔再発^{cc}

[\(ME-11を
参照\)](#)

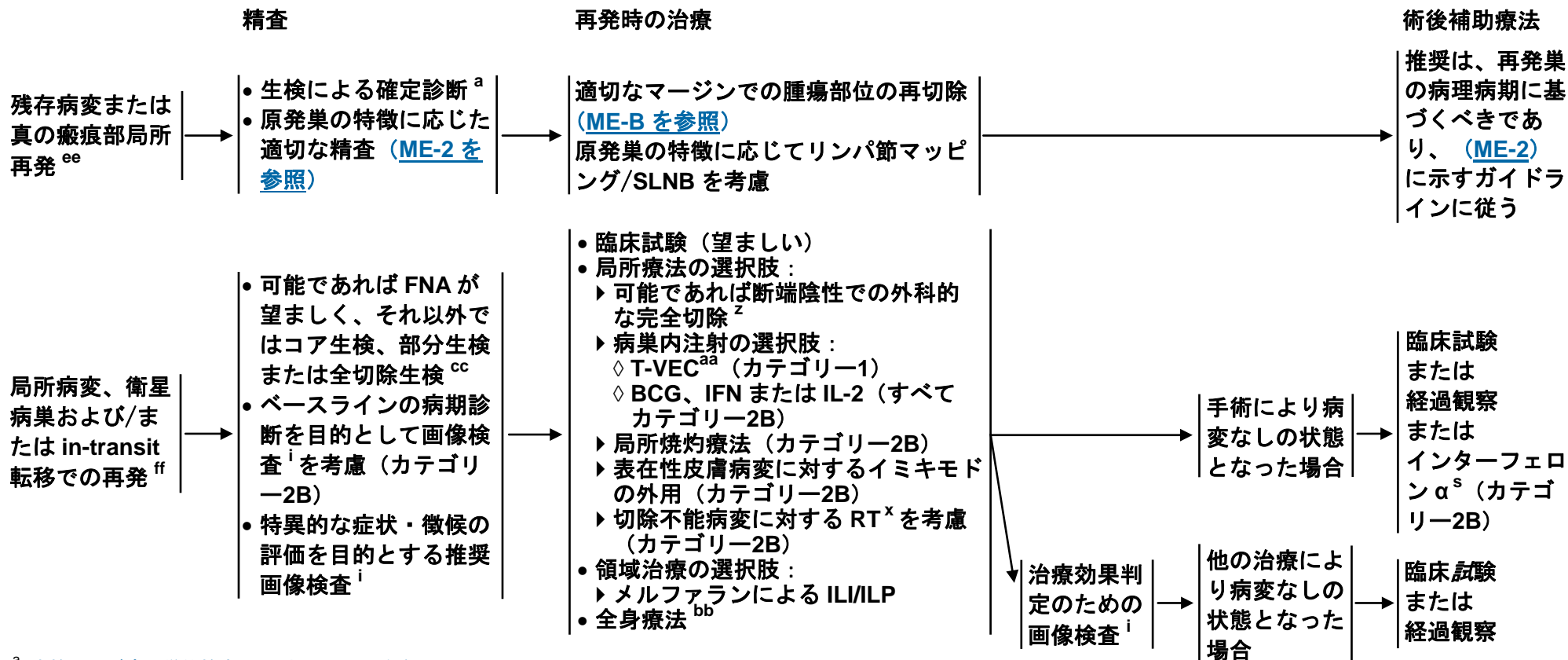
^{hh} フォローアップの頻度および断層画像検査の強度は、初回治療後の任意の時点における再発の条件付き確率に基づいて決定すべきである。ここで示したフォローアップの推奨は、疾患の所見なし（no evidence of disease : NED）の状態にある患者での再発のサーベイランスに関するものである。

^{ee} 残存病変または真の癒痕部局所再発は、表皮内および/または水平増殖期の存在によって定義される。

^{ff} 表皮内および水平増殖期がみられない局所病変または衛星病巣での再発であって、メラノーマ癒痕内の真皮深層または皮下脂肪組織での再発かメラノーマ癒痕部に隣接した衛星転移がみられるもの。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a 生検および病理学的検査の原則（ME-A）を参照。

ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影 CT、脳造影 MRI、および/または FDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影 CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部 CT によるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^s インターフェロンは、1年間の高用量インターフェロン α または最長5年間のペグインターフェロン α -2bとして投与できる。インターフェロンによる術後補助療法はDFSを改善することが示されているが（カテゴリー1）、全生存期間の延長効果は認められない。

^x [メラノーマに対する放射線療法の原則（ME-D）を参照](#)。

^z 切除可能なin-transit転移巣にはセンチネルリンパ節生検を考慮すること（カテゴリー2B）。多切片法および免疫組織化学染色によりセンチネルリンパ節を評価すべきである。

^{aa} 高度に選択された切除不能転移性メラノーマ患者において、T-VECによる奏効率（6カ月以上持続）は16%であった。有効性はIIIB期、IIIC期およびIV期-M1aの患者で認められ、未治療患者の方が有効となる可能性が高かった。

^{bb} [転移例または切除不能例に対する全身療法（ME-E 1 of 6）を参照](#)。

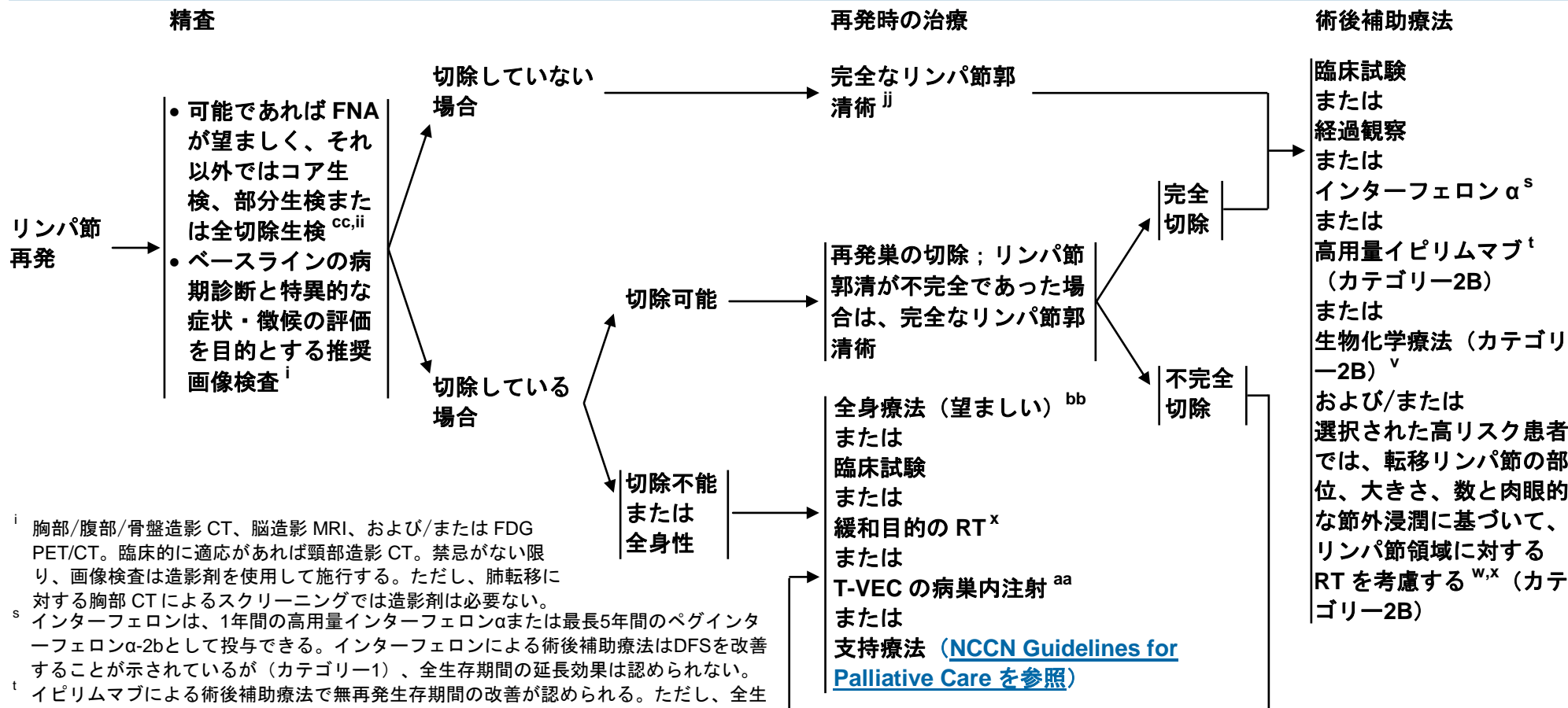
^{cc} 最初の臨床的再発は、可能であれば常に、または臨床的に適応がある場合に病理学的に確認すべきである。分子標的療法を検討している患者または適格基準に遺伝子変異の状態が含まれている臨床試験への参加を検討している患者であれば、転移巣の生検検体（望ましい）または保存組織検体から遺伝子解析用の組織を得ること。

^{ee} 残存病変または真の癒痕部局所再発は、表皮内および/または水平増殖期の存在によって定義される。

^{ff} 表皮内および水平増殖期がみられない局所病変または衛星病巣での再発であって、メラノーマ癒痕内の真皮深層または皮下脂肪組織での再発かメラノーマ癒痕部に隣接した衛星転移がみられるもの。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



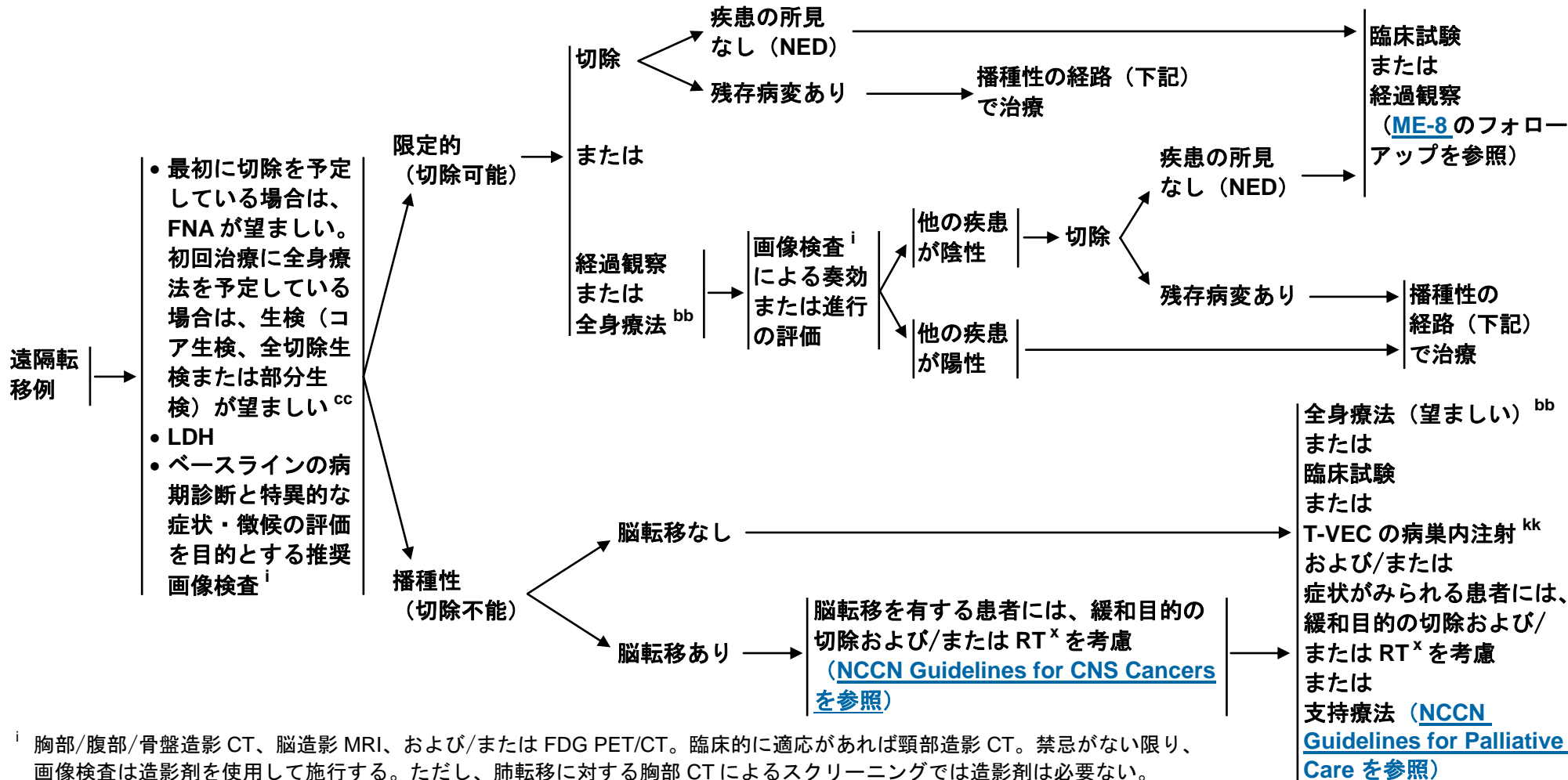
ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影 CT、脳造影 MRI、および/または FDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影 CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部 CT によるスクリーニングでは造影剤は必要ない。
^s インターフェロンは、1年間の高用量インターフェロンαまたは最長5年間のペグインターフェロンα-2bとして投与できる。インターフェロンによる術後補助療法はDFSを改善することが示されているが（カテゴリー1）、全生存期間の延長効果は認められない。
^t イピリムマブによる術後補助療法で無再発生存期間の改善が認められる。ただし、全生存期間に対する効果は報告されていない。イピリムマブの推奨用量（10mg/kg）には有害事象との関連が認められており、52%の患者で治療中止につながった。薬物関連死亡率は1%であった。
^v 生物化学療法については、[その他の全身療法（ME-E 2 of 6）を参照](#)。
^w リンパ節領域に対する術後補助RTでは、リンパ節の照射野内再発が減少するものの、無再発生存または全生存期間の改善は示されておらず、その有益性を潜在的な毒性と比較する必要がある。
^x [メラノーマに対する放射線療法の原則（ME-D）を参照](#)。
^{aa} 高度に選択された切除不能転移性メラノーマ患者において、T-VECによる奏効率（6か月以上持続）は16%であった。有効性はIIIB期、IIIC期およびIV期-M1aの患者で認められ、未治療患者の方が有効となる可能性が高かった。

^{bb} [転移例または切除不能例に対する全身療法（ME-E 1 of 6）を参照](#)。
^{cc} 最初の臨床的再発は、可能であれば常に、または臨床的に適応がある場合に病理学的に確認すべきである。分子標的療法を検討している患者または適格基準に遺伝子変異の状態が含まれている臨床試験への参加を検討している患者であれば、転移巣の生検検体（望ましい）または保存組織検体から遺伝子解析用の組織を得ること。
ⁱⁱ 再発巣が切除不能であれば、生検が望ましい。
^{jj} [完全なリンパ節郭清術の原則（ME-C）を参照](#)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
 臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精査

転移例の治療



ⁱ 胸部/腹部/骨盤造影 CT、脳造影 MRI、および/または FDG PET/CT。臨床的に適応があれば頸部造影 CT。禁忌がない限り、画像検査は造影剤を使用して施行する。ただし、肺転移に対する胸部 CTによるスクリーニングでは造影剤は必要ない。

^x [メラノーマに対する放射線療法の原則 \(ME-D\) を参照。](#)

^{bb} [転移例または切除不能例に対する全身療法 \(ME-E 1 of 6\) を参照。](#)

^{cc} 最初の臨床的再発は、可能であれば常に、または臨床的に適応がある場合に病理学的に確認すべきである。分子標的療法を検討している患者または適格基準に遺伝子変異の状態が含まれている臨床試験への参加を検討している患者であれば、転移巣の生検検体（望ましい）または保存組織検体から遺伝子解析用の組織を得ること。

^{kk} T-VECは、IV期-M1a（病変が皮膚、皮下および/または遠隔リンパ節）の高度に選択された患者での奏効率（6カ月以上持続）が16%であることが示されている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

生検の原則

- マージンを1~3mmとする全切除生検（楕円状、パンチまたは皿状）が望ましい。生検後の正確なリンパ節マッピングが可能になるように、これより広いマージンは選択しないこと。
- 生検の方向は、最終的な広範囲切除術を想定して計画すべきである（例えば、リンパ管に沿った方向）。
- 特定の解剖学的部位（手掌/足底、指、顔面、耳など）または非常に大きな病変では、臨床的に最も厚い病変部の全層生検またはパンチ生検¹が許容可能となる。
- 薄片生検^{1,2}は、病理学的診断および Breslow thickness の完全な評価を損なう可能性があるが、悪性の疑いが弱い状況では受け入れられる。

¹ 部分生検の臨床的評価により顕微鏡的病期診断が不十分であることが示唆された場合は、マージンを狭くする全切除生検を考慮する。

² 悪性黒子型の表皮内メラノーマでは、診断用の検体採取を最適化するために、幅広い薄片生検が有用となる場合がある。

³ 悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別や転移リスクの高低の判定に有用な遺伝子発現プロファイリングといった比較的新しい分子遺伝学的な予後判定法に対する関心が高まっているが、臨床研究（試験）以外で原発性皮膚メラノーマにルーチンな（ベースラインの）遺伝子検査（SLNBの前後）を行うことは推奨されない。

⁴ 転移巣が認められない場合、原発性皮膚メラノーマに対する BRAF 検査は推奨されない。

⁵ 皮膚の細胞分裂数は「ホットスポット」法を用いて測定し、1mm²当たりの細胞分裂数として測定すべきである（Piris A, Mihm Jr. MC, Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. J Cutan Pathol 2011;38:394-400）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的検査の原則^{3,4}

- 生検では、色素性病変の検査に経験豊富な病理医が検体を評価すべきである。
- 最低でも報告すべき要素は、Breslow thickness (mm)、組織学的な潰瘍形成（有無）、皮膚の細胞分裂数（1mm²当たりの個数）⁵、Clark level（1mm以下の病変で推奨され、1mmを超える病変では任意）、生検検体の辺縁部および深部断端の状態（陽性または陰性）である。
- 顕微鏡的衛星病巣（有無）⁶
- この他にも以下の因子を一貫して報告することが推奨される（American Academy of Dermatologyの推奨⁷と適合する）：
 - ▶ 部位
 - ▶ 退縮
 - ▶ 腫瘍浸潤リンパ球（TIL）
 - ▶ 垂直増殖期（VGP）
 - ▶ 脈管浸潤
 - ▶ 神経向性
 - ▶ 組織型
 - ▶ 純粋な線維形成（存在する場合）、もしくは線維形成性メラノーマが純粋型か混合型（紡錘細胞および/または類上皮細胞が混在するもの）かを明示する
- 組織学的に疑わしい病変には、比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）または蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）を考慮する⁸。

⁶ 顕微鏡的衛星病巣は、CAP 2013 Melanoma Protocol（バージョン 3.3.0.0）において「Breslow thicknessを測定した切片において、主要な浸潤腫瘍の下にある真皮網状層、組織層または血管に直径 0.05mm 超の腫瘍巣が複数存在するが、それらの腫瘍巣が正常組織によって 0.3mm 以上分離されている場合」と定義されている（Harrist TJ, Rigel DS, Day CL Jr, et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. Cancer 1984;53:2183-2187）。

⁷ Bichakjian C, Halpern AC, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2011;65:1032-1047.

⁸ 関連する遺伝子変異を同定する際には、CGHの方がFISHより精度が高い可能性がある。

原発性メラノーマの広範囲切除術における
切除マージンの原則

<u>Tumor Thickness</u>	<u>推奨される臨床的な切除マージン²</u>
表皮内 (in situ) ¹	0.5～1.0cm
≤1.0mm	1.0cm (カテゴリー1)
1.01～2mm	1～2cm (カテゴリー1)
2.01～4mm	2.0cm (カテゴリー1)
>4mm	2.0cm (カテゴリー1)

- 個別の解剖学的または機能的考慮事項に適応するために切除マージンを調整してもよい。

¹ 大きな悪性黒子型の表皮内メラノーマ（MIS）で組織学的な断端陰性を達成するには、0.5cm を超える切除マージンが必要になることがあり、より徹底的な組織学的断端評価を行うための手技を考慮すべきである。至適な手術の施行後に断端陽性と判定された患者の一部では、イミキモド外用（MIS 患者が対象）または RT を考慮してもよい（カテゴリー2B）。

² 切除に関する推奨は、病理医が測定した肉眼的または組織学的なマージンではなく、手術中に測定された臨床的なマージンに基づくものである（カテゴリー1）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

完全なリンパ節郭清術の原則

所属リンパ節郭清術の妥当性：

- 転移リンパ節領域の解剖学的完全切除¹が必要である。
- 鼠径部では、臨床的に鼠径大腿リンパ節転移が陽性の場合または鼠径大腿リンパ節に転移巣が3つ以上ある場合は、選択的な腸骨および閉鎖リンパ節郭清術を考慮する（カテゴリー2B）。
- 腸骨および閉鎖リンパ節郭清は、骨盤CTで転移陽性の場合（カテゴリー2A）と Cloquet リンパ節転移陽性の場合（カテゴリー2B）に適応となる。
- 臨床的または顕微鏡的に耳下腺リンパ節転移陽性である頭頸部の原発性メラノーマには、耳下腺浅葉切除と流入リンパ節領域の適切な頸部郭清術が推奨される。

¹ リンパ節郭清の解剖学的境界を手術記録に詳細に記載すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

メラノーマに対する放射線療法の原則

以下の状況で RT を考慮する¹：

原発病変

- 切除マージンの狭い深部の線維形成性メラノーマ、広範な神経向性、局所再発などの因子（これらのみに限定されるわけではない）を有する選択された患者に対する術後補助療法。

所属リンパ節病変²

- 以下に該当する場合は、臨床的に明らかなリンパ節の切除を受けた選択された患者に対する術後補助療法（カテゴリー2B）³
 - ▶ 節外浸潤がみられる、かつ/または
 - ◇ 耳下腺：病変の大きさを問わず、転移リンパ節が1つ以上ある
 - ◇ 頸部：転移リンパ節が2つ以上あるか、リンパ節内に大きさ3cm以上の腫瘍がある
 - ◇ 腋窩：転移リンパ節が2つ以上あるか、リンパ節内に大きさ4cm以上の腫瘍がある
 - ◇ 鼠径部：転移リンパ節が3つ以上あるか、リンパ節内に大きさ4cm以上の腫瘍がある
- 緩和目的
 - ▶ 切除不能なリンパ節、衛星病巣または in-transit 転移がある

転移病変

- 脳転移（[NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers を参照](#)）
 - ▶ 術後補助療法または初回治療としての定位放射線手術
 - ▶ 術後補助療法（カテゴリー2B）または初回治療としての全脳照射療法⁴
- 上記の他に症状を伴うまたは症状を引き起こす可能性がある軟部組織および/または骨転²

¹ 毒性が増強する可能性があるため、放射線療法と全身療法（例えば、*BRAF*阻害薬、インターフェロン α-2b、免疫療法、チェックポイント阻害薬）の相互作用について極めて入念に考慮する検討がある。

² 多様な線量/分割照射スケジュールが有効である。分割数を減らした放射線療法レジメンは、長期的な合併症のリスクを高める可能性がある。

³ リンパ節領域に対する術後補助 RT では、リンパ節の照射野内再発が減少するものの、無再発生存または全生存期間の改善は示されていない。その有益性は、潜在的な毒性と比較しなければならない。

⁴ メラノーマの脳転移巣を切除した後の術後補助療法としての全脳照射については議論があり、症例毎の状況に応じて考慮すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

メラノーマに対する放射線療法の原則 (参考文献)

原発病変

- Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer* 2008;113:2770-2778.
- Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2014;120:1361-1368.
- Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:60-68.
- Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2014;120:1369-1378.
- Farshad A, Burg G, Panizzon R, et al. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* Jun 2002;146:1042-1046.
- Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:1019-21.
- Johanson CR, Harwood AR, Cummings BJ, Quirt I. 0-7-21 radiotherapy in nodular melanoma. *Cancer* 1983;51:226-232.

所属リンパ節病変

- Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836-5844.
- Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1376-1382.
- Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, 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.
- 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.
- Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467-474.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[続く](#)

ME-D
(2 OF 3)

メラノーマに対する放射線療法の原則
(参考文献)**転移病変**

- Atkins MB, Sosman JA, Agarwala S, et al. Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. *Cancer* 2008;113: 2139-2145.
- Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, et al. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:401-405.
- Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. *J Neurosurg* 2011;114:769-779.
- Olivier KR, Schild SE, Morris CG, et al. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2007;110:1791-1795.
- Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1837-1839.
- Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:429-432.
- Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH, et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:e283-287.
- Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol* 2013;23:879-881
- Fogarty G, Morton RL, Vardy J, et al. Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients--a randomised phase III trial. *BMC Cancer* 2011;11:142.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

転移例または切除不能例に対する全身療法

一次治療¹

パフォーマンス
ステータス (PS)

二次治療またはそれ以降の治療⁵

転移例または
切除不能例

- 免疫療法
 - ▶ PD-1 阻害薬単剤療法
 - ◇ ペムブロリズマブ²
 - ◇ ニボルマブ（カテゴリー1）²
 - ▶ ニボルマブ/イピリムマブ^{2,3}
- BRAFが変異型の場合の分子標的療法；
早期に反応を得る上で臨床的に必要と
される場合には望ましい
 - ▶ 併用療法（望ましい）
 - ◇ ダブラフェニブ/トラメチニブ²
（カテゴリー1）
 - ◇ ベムラフェニブ/cobimetinib^{2,4}
（カテゴリー1）
 - ▶ 単剤療法
 - ◇ ベムラフェニブ（カテゴリー1）²
 - ◇ ダブラフェニブ（カテゴリー1）²
- 臨床試験

増悪
または
BRAF標的
療法による
臨床的有益
性が最大に
到達

PS 0~2

PS 3~4

- PD-1 阻害薬単剤療法
 - ▶ ペムブロリズマブ²
 - ▶ ニボルマブ²
- ニボルマブ/イピリムマブ^{2,3}
- イピリムマブ（カテゴリー1）^{2,6}
- BRAFが変異型の場合の分子標的療法
 - ▶ 併用療法（望ましい）
 - ◇ ダブラフェニブ/トラメチニブ²
 - ◇ ベムラフェニブ/cobimetinib^{2,4}
 - ▶ 単剤療法
 - ◇ ベムラフェニブ²
 - ◇ ダブラフェニブ²
- 高用量 IL-2⁷
- 生物化学療法⁸（カテゴリー2B）
- 細胞傷害性薬剤⁸
- C-KIT 活性化変異を認める腫瘍に対する
イマチニブ
- 臨床試験

支持療法を考慮
[\(NCCN Guidelines for Palliative
Care を参照\)](#)

¹ 治療選択は個々の患者の評価に基づく。

² 免疫療法および分子標的療法の毒性の管理（ME-F）を参照。

³ ニボルマブ/イピリムマブ併用療法では、ニボルマブまたはイピリムマブの単剤療法と比較して無再発生存期間が改善するが、著しい毒性増加を伴っている。単剤療法と比較して、ニボルマブ/イピリムマブ併用療法による全生存期間に対する影響は不明である。切除不能かつ未治療のIII期またはIV期メラノーマ患者を対象としてニボルマブ/イピリムマブ併用療法をニボルマブまたはイピリムマブの単剤療法と比較する第III相試験が実施された。

⁴ 切除不能かつ未治療のIII期またはIV期患者において、ベムラフェニブ/cobimetinib併用療法にベムラフェニブ単剤との比較でPFSおよび奏効率の改善が認められた。ベムラフェニブ単剤と比較した場合の全生存期間への影響は不明である。

⁵ 二次治療では、一次治療で使用されたものとは異なる薬剤またはクラスの異なる薬剤を考慮する。

⁶ イピリムマブによる前治療で重大な全身毒性が認められず、最初に臨床的奏効が認められた後に再発したか、3ヵ月を超える病勢安定後に進行した選択された患者には、イピリムマブによる再導入療法を考慮してもよい。

⁷ 臓器予備能が不十分な患者、パフォーマンスステータスが低い患者、および未治療または活動性の脳転移を有する患者には、高用量 IL-2 を選択してはならない。脳転移巣が小さく、腫瘍周囲に重大な浮腫が認められない患者には、IL-2 療法を考慮してもよい（カテゴリー2B）。この治療法は、そのレジメンの実施と管理について豊富な経験を有する医療スタッフがいる施設のみ限定すべきである。

⁸ 細胞傷害性薬剤のレジメンと生物化学療法レジメンの一覧については、[\(ME-E 2 of 6\) を参照](#)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

その他の全身療法

転移例に対する細胞傷害性薬剤のレジメン¹

- ダカルバジン
- テモゾロミド
- パクリタキセル
- アルブミン結合パクリタキセル
- カルボプラチン/パクリタキセル

転移例に対する生物化学療法¹

- ダカルバジンまたはテモゾロミド、およびシスプラチンまたはカルボプラチン（ビンブラスチンまたはニトロソウレア系薬剤との併用または非併用）、IL-2、ならびにインターフェロン α -2b（カテゴリー2B）

高リスク例の術後補助療法としての生物化学療法

- ダカルバジン、シスプラチン、ビンブラスチン、IL-2 およびインターフェロン α -2b（カテゴリー2B）

¹ 一般に、転移性メラノーマの一次治療の選択肢としては、免疫療法や分子標的療法がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

転移例または切除不能例に対する全身療法（参考文献）**免疫療法****ペムブロリズマブ**

- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:908-918.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-2532.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014;384:1109-1117.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. N Eng J Med 2013;369:134-144.

ニボルマブ

- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:375-384.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372:320-330.

イピリムマブ

- Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:459-465.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. J Clin Oncol 2012;30:2691-7.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Eng J Med 2010;363:711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364:2517-2526.

ニボルマブ/イピリムマブ

- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;372:2006-2017.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ－2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

転移例または切除不能例に対する全身療法（参考文献）**分子標的療法（併用療法）****ダブラフェニブ/トラメチニブ**

- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2015; 386:444-451.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015;372:30-39.
- Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. J Clin Oncol 2014;32:3697-3704
- Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. J Am Acad Dermatol 2014;71:1102-1109 e1101.

ベムラフェニブ/cobimetinib

- Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014;371:1867-1876.
- Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. Lancet Oncol 2014;15:954-965.
- Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, et al. Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:9020.

分子標的療法（単剤療法）**ベムラフェニブ**

- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012;366:707-714.
- Chapman reference under Vemurafenib with: McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2014;15:323-332.

ダブラフェニブ

- 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.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:358-365.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

転移例または切除不能例に対する全身療法（参考文献）**分子標的療法（単剤療法）****C-KIT 活性化変異を認める腫瘍に対するイマチニブ**

- Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. J Clin Oncol 2013;31:3182-3190.
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok, JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA 2011;395:2327-2334.

高用量 IL-2

- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. JAMA 1994;271:907-913.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol 1999;17:2105-2116.
- Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. Cancer J Sci Am 2000;6 Suppl 1:S11-14.
- Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. Clin Cancer Res 2008;14:5610-5618.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

その他の全身療法（参考文献）

転移例に対する細胞傷害性薬剤のレジメン**ダカルバジン**

- Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21-34.

テモゾロミド

- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;18:158-166.

パクリタキセル

- Wiernik PH and Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. J Natl Cancer Inst Monogr 1993;15:185-187.

アルブミン結合パクリタキセル

- Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 Clinical trial of nab-Paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. Cancer 2010;116:155-163.
- Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage iv melanoma: a north central cancer treatment group study, N057E(1). Cancer 2011;117:1704-1710.

パクリタキセルとカルボプラチン

- Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. Cancer 2006;106:375-382.
- Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25(18_suppl):8510.
- Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol 2009;27:2823-2830.
- Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts) 2010. 28:(suppl; abstr):8511.

転移例に対する生物化学療法

ダカルバジンまたはテモゾロミド、シスプラチンまたはカルボプラチン（ビンブラスチンまたはニトロソウレア系薬剤との併用または非併用）、IL-2 およびインターフェロン α-2b

- Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1998;16:1752-1759.
- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002;20:2045-2052.
- O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L, et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. Clin Cancer Res 2002;8:2775-2781.
- Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol 2007;25:5426-5434.
- Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2008;26:5748-5754.

高リスク例に対する術後補助療法としての生物化学療法

ダカルバジン、シスプラチン、ビンブラスチン、IL-2 およびインターフェロン α-2b

- Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 2014;32:3771-3778.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

免疫療法および分子標的療法に伴う毒性の管理

免疫療法

- PD-1 阻害薬（ペムブロリズマブまたはニボルマブ）
 - ▶ ペムブロリズマブとニボルマブは、免疫関連の有害反応を引き起こす可能性がある。グレード3～4の毒性は、イピリムマブより頻度が低いが、管理には同様の専門知識と経験が必要とする。特に多くみられる（20%以上の患者にみられる）有害事象は、疲労、発疹、そう痒、咳嗽、下痢、食欲減退、便秘、関節痛などである。これらの反応の重症度に応じて、ペムブロリズマブおよびニボルマブを中止すべきである。
 - ▶ 中等度から重度の免疫介在性の肺炎、大腸炎、肝炎、下垂体炎、腎炎および甲状腺機能亢進症では、PD-1 阻害薬による治療を中止し、全身ステロイドを投与すべきである。
 - ▶ 免疫介在性の皮膚炎では、ときに外用ステロイドが奏効する。効果がみられない患者では、免疫療法による皮膚所見の診断および管理に経験豊富な皮膚科医または医療従事者への紹介を考慮する。
 - ▶ 重度の免疫関連の大腸炎で、高用量ステロイド治療により直ちに（1週間以内に）効果が認められない場合、インフリキシマブ 5mg/kg による治療が望ましい。ほとんどの患者で免疫関連の大腸炎を回復させるのにインフリキシマブの単回投与で十分である。
 - ▶ イピリムマブによる下垂体炎の既往がある患者で適切な生理的補充を行う内分泌療法を受けている場合は、ペムブロリズマブを投与してもよい。
 - ▶ ペムブロリズマブおよびニボルマブに伴う毒性とそれらの管理の詳細については、各薬剤の添付文書 (www.fda.gov) を参照のこと。
- イピリムマブ
 - ▶ イピリムマブでは、重大な免疫介在性合併症の可能性がある。現在では FDA による要求事項にはなっていないものの、イピリムマブを安全に使用するには、Risk Evaluation and Mitigation Strategy プログラムや同薬剤の使用経験のほか、患者を綿密に追跡するための医療資源が不可欠である。患者の管理に関する情報は (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM249435.pdf>) で入手できる。詳細情報および黒枠付き警告の具体的な内容については、添付文書 (www.fda.gov) を参照。
 - ▶ 中等度から重度の免疫介在性毒性では、イピリムマブを中止して、全身ステロイドを投与すべきである。添付文書 (www.fda.gov) を参照。
 - ▶ 免疫介在性の皮膚炎では、ときに外用ステロイドが奏効する。効果がみられない患者では、免疫療法による皮膚所見の診断および管理に経験豊富な皮膚科医または医療従事者への紹介を考慮する。
 - ▶ 重度の免疫関連の大腸炎で、高用量ステロイド治療により直ちに（1週間以内に）効果が認められない場合、インフリキシマブ 5mg/kg による治療が望ましい。ほとんどの患者で免疫関連の大腸炎を回復させるのにインフリキシマブの単回投与で十分である。
 - ▶ 高用量ステロイドに抵抗性の重度の肝毒性に対する二次治療として、ミコフェノール酸の方がインフリキシマブより望ましい。
 - ▶ 基礎疾患に重篤な自己免疫疾患がある患者でイピリムマブを使用することになった場合は、最大限の注意を払うべきである。
- 併用療法
 - ▶ ニボルマブ/イピリムマブ併用療法では、イピリムマブまたはニボルマブの単剤療法と比較して、臨床的に有意な（グレード3および4の）免疫関連有害事象がより高頻度に見られる。このことから、患者の教育、選択およびモニタリングを入念に行うことの必要性が強調される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く

ME-F
(1 OF 2)

免疫療法および分子標的療法に伴う毒性の管理分子標的療法（BRAF 阻害薬または BRAF/MEK 阻害薬の併用）

- **皮膚障害**：定期的な皮膚の評価に加えて、分子標的療法による皮膚所見の診断および管理について豊富な経験を有する皮膚科医または医療従事者への紹介が推奨される。BRAF 阻害薬では、皮膚有棘細胞癌、極度の光線過敏症、その他の皮膚毒性がみられるが、MEK 阻害薬併用により発現頻度ははるかに少なくなる。
- **発熱**：発熱（体温 38.5° C 以上と定義される）は、BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用で多く（約 55%）みられる副作用で、BRAF 単剤療法による発現頻度は低い（約 20%）。発熱は偶発的に生じ、治療開始後 2~4 週間にみられることが多く、持続期間の中央値は 9 日間である。発熱に伴って、悪寒、盗汗、発疹、脱水、電解質異常、低血圧がみられることがある。発熱がみられた場合は、ダブラフェニブおよびトラメチニブを中止または中断することで回復することが多く、発熱およびその関連症状が消失すれば、ダブラフェニブおよびトラメチニブの治療を以前の用量で再開してもよい。ダブラフェニブおよびトラメチニブに対する再曝露により発熱が再びみられることがあるが、グレード 3 を超えることはまれである（21%）。ダブラフェニブおよびトラメチニブの中断で効果がみられず、発熱が持続または重症化するまれな例では、低用量ステロイド（プレドニゾン 10mg/日）を用いてもよい。発熱がみられる患者には、必要に応じて解熱薬を使用し、十分に水分を摂取するよう指導すべきである。
- **トラメチニブ併用または非併用のダブラフェニブ、もしくは cobimetinib 併用または非併用のベムラフェニブに伴う毒性とそれらの管理の詳細については、各薬剤の添付文書 (www.fda.gov) を参照のこと。**

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

表 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC) による
メラノーマの TNM 分類基準（第 7 版、2010 年）

原発腫瘍（T）

TX	原発腫瘍の評価が不可能である（メラノーマ病変が搔爬切除された、あるいは大きく退縮した場合など）
T0	原発腫瘍の所見を認めない
Tis	表皮内メラノーマ（melanoma in situ）
T1	Tumor thickness が 1.0mm 以下である
T2	Tumor thickness が 1.01～2.0mm である
T3	Tumor thickness が 2.01～4.0mm である
T4	Tumor thickness が 4.0mm を超えている

注：T分類におけるaおよびbの下位分類は、潰瘍の有無と1mm²当たりの細胞分裂数に基づいて以下のように指定される：

T分類	Tumor thickness (mm)	潰瘍の有無/細胞分裂数
T1	≤1.0	a：潰瘍なし、かつ細胞分裂数1/mm ² 未満 b：潰瘍あり、または細胞分裂数1/mm ² 以上
T2	1.1～2.0	a：潰瘍なし b：潰瘍あり
T3	2.01～4.0	a：潰瘍なし b：潰瘍あり
T4	>4.0	a：潰瘍なし b：潰瘍あり

所属リンパ節（N）

NX	所属リンパ節の評価が不可能である（別の理由ですでに摘出されている場合など）
N0	所属リンパ節を認めない
N1	転移リンパ節の数とリンパ節内転移（in-transit転移または衛星病巣）の有無に基づく所属リンパ節転移

注：N1～N3およびa～cの下位分類は、以下のように指定する：

N分類	転移リンパ節の数	リンパ節転移の腫瘍量
N1	1個	a：顕微鏡的転移* b：肉眼的転移**
N2	2～3個	a：顕微鏡的転移* b：肉眼的転移** c：リンパ節転移を伴わないin-transit転移/衛星病巣
N3	4個以上、または互いに癒着した複数のリンパ節転移、またはリンパ節転移を伴うin-transit転移/衛星病巣	

*顕微鏡的転移は、センチネルリンパ節生検および完全なリンパ節郭清術（施行する場合）の施行後に診断される。

**肉眼的転移は、臨床的に検出可能なリンパ節転移で治療目的のリンパ節郭清により確認された場合、またはリンパ節転移で肉眼的な被膜外浸潤が認められた場合と定義される。

続く

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media LLC (SBM) 社発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版（2010 年）である。（この進行度分類表の裏付けとされたすべての情報およびデータについては、www.springer.com を参照のこと。）本資料の引用については、そのすべてに出典として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

遠隔転移（M）

- M0** 遠隔転移の所見を認めない
M1a 皮膚、皮下または遠隔リンパ節への転移を認める
M1b 肺への転移を認める
M1c 上記以外のいずれかの内臓部位への転移を認めるか、任意の部位への遠隔転移とともに血清 LDH 高値を認める

注：血清 LDH 値は、以下のように M 分類に組み込まれる：

M 分類	部位	血清 LDH 値
M1a	遠隔部位の皮膚、皮下またはリンパ節転移	正常
M1b	肺転移	正常
M1c	上記以外のいずれかの内臓転移 任意の部位の遠隔転移	正常 高値

解剖学的病期/予後分類

臨床病期*

0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1a	N0	M0
IB 期	T1b	N0	M0
IIA 期	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB 期	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC 期	T4b	N0	M0
III 期	Tは問わない	≥N1	M0
IV 期	Tは問わない	Nは問わない	M1

*臨床病期分類には、原発巣の顕微鏡的病期診断と転移巣の臨床/画像評価の結果が用いられる。通常は、原発巣を完全切除し、所属リンパ節転移および遠隔転移の臨床的評価の後に用いるべきである。

病理学的病期分類**

0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1a	N0	M0
IB 期	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA 期	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
IIB 期	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
IIC 期	T(1-4)a	N1a	M0
	T(1-4)a	N2a	M0
IIIB 期	T(1-4)b	N1a	M0
	T(1-4)b	N2a	M0
	T(1-4)a	N1b	M0
	T(1-4)a	N2b	M0
	T(1-4)a	N2c	M0
	T(1-4)b	N1b	M0
IIIC 期	T(1-4)b	N2b	M0
	T(1-4)b	N2c	M0
	Tは問わない	N3	M0
IV 期	Tは問わない	Nは問わない	M1

**病理学的病期分類には、原発巣の顕微鏡的病期診断の結果と部分的または完全なリンパ節郭清術後の所属リンパ節に関する病理学的情報が用いられる。病理病期 0 期および IA 期は例外であり、これらの場合はリンパ節の病理評価が不要である。

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+ Business Media LLC (SBM) 社発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版 (2010 年) である。(この進行度分類表の裏付けとされたすべての情報およびデータについては、www.springer.com を参照のこと。) 本資料の引用については、そのすべてに出版として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

目次

概要	MS-2
質の高い癌医療の提供	MS-3
臨床像と予備精査	MS-4
生検：NCCNの推奨	MS-4
診断、予後因子および臨床病期分類	MS-4
病理報告：NCCNの推奨	MS-7
予備精査：NCCNの推奨	MS-7
更なる精査と病理学的病期分類	MS-8
臨床検査および画像検査	MS-8
センチネルリンパ節生検	MS-9
触知可能なリンパ節の生検	MS-14
一式の精査および病理学的病期分類：NCCNの推奨	MS-14
メラノーマ原発巣の治療	MS-16
広範囲切除術	MS-16
切除に代わる治療法：イミキモドの外用または放射線療法	MS-17
NCCNの推奨	MS-18
リンパ節郭清術	MS-18

SLNBで陽性と判定された後の完全なリンパ節郭清術	MS-18
治療目的のリンパ節郭清	MS-20
緩和目的のリンパ節郭清術	MS-20
選択的骨盤リンパ節郭清術	MS-20
リンパ節郭清による合併症発生率	MS-21
リンパ節郭清の手技面	MS-21
NCCNの推奨	MS-21
メラノーマに対する術後補助全身療法	MS-22
低用量および中用量のインターフェロン	MS-22
高用量インターフェロンおよびペグインターフェロン	MS-24
生物化学療法	MS-25
高用量イピリムマブ	MS-26
NCCNの推奨	MS-26
術後補助放射線療法	MS-27
神経向性の線維形成性メラノーマに対する術後補助放射線療法	MS-27
リンパ節再発を予防する術後補助放射線療法	MS-28
脳転移に対する術後補助放射線療法	MS-29
NCCNの推奨	MS-29
III期のin-transit転移に対する治療	MS-30
局所療法	MS-30
領域治療：温熱四肢灌流	MS-33
NCCNの推奨	MS-34
遠隔転移例（IV期）に対する治療	MS-35
進行メラノーマに対する全身療法	MS-35
緩和的放射線療法	MS-54
NCCNの推奨	MS-55
フォローアップ	MS-61
サーベイランス方法	MS-61
再発パターン	MS-62
二次原発性メラノーマの発生リスク	MS-63
サーベイランスの長期的効果	MS-63
患者教育	MS-64
NCCNの推奨	MS-64
再発時の治療	MS-66
NCCNの推奨	MS-66
要約	MS-68
参考文献	MS-69

概要

2016年には、米国だけで76,380人が悪性黒色腫（メラノーマ）と診断され、約10,130人がメラノーマにより死亡すると推定されている¹。ただし、外来で治療される表在性および表皮内メラノーマの多くが報告されないことから、上記の新規症例数の値は大幅に過小推定されている可能性がある。メラノーマの発生率は劇的な上昇を続けており、2002年から2006年までに全体的な発生率が男性で33%、女性で23%増加した²。男性では他のどの悪性腫瘍よりも急速に増加しており、女性では肺癌を除く他のどの悪性腫瘍よりも急速に増加している³。2009年から2011年までのデータに基づくと、皮膚メラノーマの生涯発生リスクは女性で34人に1人、男性で53人に1人である¹。診断時年齢の中央値は59歳である。平均すると、メラノーマによる死亡の結果として寿命が本来の値から20.4歳分短くなるのに対して、悪性腫瘍全体での短縮は16.6歳に過ぎない⁴。

メラノーマの危険因子としては、スキンタイプ、メラノーマの既往、複数の異型母斑、メラノーマの家族歴などのほか⁵⁻⁸、まれに遺伝性の遺伝子変異もある。ときに腺癌を伴う浸潤性メラノーマの強い家族歴があれば、遺伝カウンセリングを考慮することができる。遺伝因子に加えて、過度の日光曝露や紫外線による人工日焼けなどの環境因子も、メラノーマの発生に関与している⁹⁻¹¹。サンタンではなくサンバーンが容易に起きる色白の皮膚をもつ個人ではメラノーマの発生リスクが高いという観点から、遺伝学的感受性と環境曝露との相互作用をみることができる^{12,13}。ただし、メラノーマは人種にかかわらず発生し、大きな日光曝露を受けなくとも、身体のあらゆる部位に発生しうる。

ほぼすべての悪性腫瘍と同様に、メラノーマの予後は初診時の病期に依存する¹⁴。米国では、初診時には84%の患者が限局例で、9%が所

属リンパ節転移を、4%が遠隔転移を有すると推定されている¹⁵。一般に、原発巣のtumor thicknessが1.0mm以下の限局例として受診患者は予後が非常に良好であり、90%を超える患者が5年生存を達成する¹⁴。Tumor thicknessが1.0mmを超える限局性メラノーマ患者では、tumor thickness、潰瘍の有無および細胞分裂数に応じて、生存率に50~90%の幅がみられる¹⁴。所属リンパ節転移が起きる可能性は、潰瘍の存在と細胞分裂数のほか、tumor thicknessの増加によっても高まる¹⁶⁻¹⁹。所属リンパ節転移がある場合は、生存率が約半分に低下する。ただしIII期内では、主にリンパ節の腫瘍量に応じて、5年生存率に20~70%の幅がみられる¹⁴。過去の例では、全体では遠隔転移を有する患者の長期生存率が10%未満となっている。しかしながら、同じIV期であっても、他の大半の進行例とは生物学的に全く異なる、より緩徐な臨床経過をたどる患者も存在する。さらに、新たに登場した有効な全身療法は、初診時と再発時のどちらの場合もIV期患者の生存期間を延長し、比較的大規模な患者集団で長期寛解の到達を可能にしている。

メラノーマの様々な臨床像に特異的な遺伝子変異の相違に対する認識が高まってきている。現在記載された皮膚メラノーマの臨床病型は、慢性日光曝露のない皮膚に生じたメラノーマ（melanoma on skin without chronic sun-induced damage：非CSD型メラノーマ）、著明な日光性弾力線維症の存在によって示される有意となる慢性日光傷害のある皮膚に生じたメラノーマ（melanomas on skin with chronic sun-induced damage：CSD型メラノーマ）、ならびに足底、手掌または爪甲下に生じた末端黒子型メラノーマの3つである。色素細胞は皮膚以外にも同様に存在し、メラノーマは皮膚以外の粘膜、眼のブドウ膜、軟膜に発生することがある²⁰。粘膜メラノーマは頭頸部の副鼻腔、口

腔、肛門直腸部、外陰および膣に特に多くみられるが、消化管および泌尿生殖器の粘膜にも発生することもある²¹。

メラノーマの各種の亜型は、著しく異なる遺伝子プロファイルを有することが明らかになっており、その一部には、異なった治療の影響を有するものがある。原発性メラノーマの 102 検体を解析した結果によると、非 CSD 型では、*BRAF* 変異の頻度（56%）が CSD 型、末端黒子型および粘膜型（それぞれ 6%、21%、3%）と比較して最も高いことが明らかになった²²。一方、*KIT* 変異の頻度は CSD 型、末端黒子型、粘膜型でそれぞれ 28%、36%、39%であったが、非 CSD 型では 0%であった。*NRAS* 変異の頻度は、これらの亜型で 5~20%であったことが明らかにされた。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の臨床診療ガイドラインは、その定義上、想定されるすべての臨床状況を取り扱うことは不可能であり、適切な臨床判断や治療の個別化の代わりとなるものではない。当委員会は本ガイドラインの作成過程において、規則に対する例外についても議論を行った。本ガイドラインでは、5%ルール（全症例の 5%に満たない臨床状況は割愛する）を採用し、まれな臨床状況や病態はガイドラインの対象から除外した。NCCN メラノーマ委員会は、可能な場合の臨床試験への参加を含めて、メラノーマの早期診断と適切な治療を強く支持する。

粘膜およびブドウ膜メラノーマには、症状、遺伝子プロファイル、病期分類、治療に対する反応、進行パターンにおいて皮膚メラノーマとは著しい相違がある²³⁻²⁵。理想的には、粘膜およびブドウ膜メラノーマは皮膚メラノーマとは別の疾患として治療すべきであり、個別化されたケアが必要である。本ガイドラインには、早期の粘膜またはブドウ膜メラノーマの診断検査または治療に関する推奨は掲載していない。頭頸部の粘膜メラノーマに対する初回精査および治療に関するガイド

ラインは、NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers で参照することができる。ただし、頭頸部の IVB 期または IVC 期粘膜メラノーマに対する全身療法については、NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers では、NCCN メラノーマガイドラインの転移例または切除不能例に対する全身療法に関する推奨が参考とされている。現時点で本ガイドラインには、ブドウ膜または肛門性器の早期粘膜メラノーマの初回診断および治療に関する推奨は掲載されていない。

質の高い癌医療の提供

質の高い癌医療を提供する上で重要な要素は、診断検査、治療、フォローアップそれぞれの選択肢について患者とよく話し合うことである²⁶。これらの話し合いでは、1) 選択肢を評価する際に、考慮すべき症例固有の情報を漏れなく収集するとともに、2) それぞれの臨床アプローチに関連するすべての潜在的なベネフィットとリスクを患者が十分に理解した上で、十分な情報に基づく意思決定ができるようにするという、2つの目標を設定すべきである。本ガイドラインの遵守は、患者のケアに関する意思決定を、NCCN が推奨するガイドラインだけに制限することを意味するわけではなく、推奨されているすべての選択肢について患者と話し合うことを意図している。臨床の医療チームは、選択した臨床アプローチの根拠を記録しておくべきである。質の高い医療に不可欠な要素の 1 つは、患者によっては最善の臨床アプローチがガイドラインの選択肢に含まれているとは限らないため、臨床での意思決定では症例固有の様々な因子（例えば、患者の特徴や選好、疾患の特徴、病歴）に応じた十分な情報を提供するということである。本ガイドラインにおいては、至適な選択肢が明確でなかったり（臨床データが不十分な場合など）、症例固有の因子に強く依存していたりする（特定の特徴を有する患者のみに有益なアプローチであることをデータが示している場合など）といった理由で患者との会話が特に重

要になる状況を明示するため、「話し合って検討する」や「考慮して提案する」という表現を採用している。ここで「話し合って検討する」は、推奨される選択肢が一部の患者に有益となる可能性があることを意味し、「考慮して提案する」は、推奨される選択肢が大半の患者で有益となる可能性が高いことを意味している。

臨床像と予備精査

生検：NCCNの推奨

初診時に疑わしい色素性病変がみられた患者には、全切除生検（楕円状、パンチまたは皿状）を施行するのが至適な対応であり、1～3mmのマージンで断端陰性となるのが望ましい。全切除生検の方向は、常に最終的な治療を想定して計画すべきである（例えば、四肢の長軸方向、リンパ管に沿った方向）。リンパ節マッピングおよびセンチネルリンパ節生検（SLNB）の施行が増えてきていることに伴い、生検はこれらの手技の妨げにもならないよう計画する必要がある。この点において、最初の診断手技でマージンを広くとることは避けるべきである。

特定の部位（顔面、手掌、足底、耳介、指趾末節または爪甲下の病変を含む）または非常に大きな病変では、全切除生検が不適切となる場合がある。そのような状況では、臨床的に最も厚い病変部の全層生検またはパンチ生検が選択肢として許容される。これらの手技によって、最終的な局所療法を妨げることなく、原発巣の正確な顕微鏡的病期診断を行うべきである。最初の生検で診断を下すのに十分な情報が得られない場合や、治療を予定している腫瘍の正確な顕微鏡的病期診断（皮膚病理医による評価に基づく）ができない場合は、切除マージンを狭くした再生検を考慮すべきである。薄片生検（shave biopsy）は、病理学的診断および Breslow thickness の完全な評価を損なう可能性がある。ただし、悪性の疑いが弱い状況では許容される。例えば、悪性

黒子の正確な診断を最適化するために、幅広い薄片生検が有用となる場合がある。当委員会メンバーは、皮膚科診察室でのスクリーニング時に薄片生検によってメラノーマが診断されることがよくあり、たとえ顕微鏡的病期診断が完了していない場合でも、そのように診断される方が診断されないよりは良いことを認識していた。

診断、予後因子および臨床病期分類

一般に皮膚メラノーマは、転移所見のない限局例（I～II期）、所属リンパ節転移例（III期）、遠隔転移例（IV期）に分類される。AJCCは38,918人の患者を解析し、皮膚メラノーマ患者の生存を有意に予測する因子を特定した^{14,27-29}。この解析を始めとする研究結果によると、年齢および性別の患者特異的な因子に加えて、Breslow thickness、潰瘍の有無および細胞分裂数という腫瘍特異的な因子が、多変量解析により独立して予後を予測する最も重要な因子であることが示されている^{14,28-34}。

細胞分裂数は腫瘍増殖の指標であり、1mm²あたりに観察される細胞分裂の数として測定される。最新版のAJCC Staging Manualでは、細胞分裂数を算出するための「ホットスポット」手法が推奨された^{27,35}。他のいくつかの研究でも皮膚原発の患者における細胞分裂数の予後予測上の重要性が確認された^{28-33,36-40}。2010年版AJCC病期分類基準のエビデンスベース導出法によると、特に tumor thickness が1.0mm以下の患者において、1/mm²以上の細胞分裂数は疾患特異的生存期間（DSS）が不良であることと独立して関係していた¹⁴。そのため、tumor thickness が1.0mm以下の患者をIA期からIB期へ再判定する基準として、細胞分裂数がClark levelに置き換えられている。

衛星病巣の存在によりIIIB期のN2c以上と定義されるため、最初の生検または広範囲切除術による標本の顕微鏡検査で衛星病巣の有無を示

すことも、AJCC 病期分類において重要である。2013 年に College of American Pathologists は顕微鏡的衛星病巣（microsatellites）を、Breslow thickness を測定した切片において、主要な浸潤腫瘍の下にある真皮網状層、組織層または血管に直径 0.05mm 超の腫瘍巣が複数存在し、かつ、それらの腫瘍巣が正常組織によって 0.3mm 以上分離されている場合と定義している^{41,42}。完全な全切除生検より小さな検体で顕微鏡的衛星病巣を検出することは、通常不可能である。

American Academy of Dermatology (AAD) の作業部会は、その他の因子として、垂直増殖期 (VGP)、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、退縮などを報告に含めることを推奨している^{43,44}。これらの因子により独立して予後が予測できるかどうかは一貫していない^{31,32,45,46}。

将来の診断および治療に関する意思決定に影響を及ぼす可能性があるため、病理医は（紡錘細胞および/または類上皮細胞が混在した線維形成 [desmoplasia] の存在とは対照的に）純粋型の線維形成性メラノーマの症例に注意すべきであることも AAD は推奨している⁴³。

一部の色素細胞性の増殖が診断上問題となる場合がある。例えば、異型色素細胞の増殖、悪性化の可能性が不明な色素細胞腫瘍、病的意義不明の表在性色素細胞腫瘍、異型 Spitz 腫瘍、細胞増殖型青色母斑などがある。これらの病変は若年患者で高頻度にみられ、疑われる場合は、異型色素細胞病変の専門知識を有する病理医へ紹介することが推奨される。鑑別診断にメラノーマが含まれる場合は、メラノーマに関する予後の項目を病理報告に含めるべきである。

原発腫瘍の分子生物学的特徴

組織学的に疑わしい病変において、選択した遺伝子変異の有無を検出するには、比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) または蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) が有用となる場合がある。CGH

の方が FISH より包括的な技術であり、異型 Spitz 腫瘍を対象とした小規模研究で示唆されたように、関連するコピー数変化を特定する際により高い感度および特異度が得られる可能性がある⁴⁷。

CGH および FISH に加えて、メラノーマの診断または予後予測を目的とする遺伝子検査がいくつか開発されている⁴⁸⁻⁵²。そうした市販の遺伝子発現プロファイリング検査の 1 つは、病理組織学的に確定診断できない異型色素細胞病変（例えば、悪性化の可能性が不明な色素細胞腫瘍または Spitz 腫瘍）における生物学的なふるまいを予測するために開発された⁵⁰。この技術の臨床的ニーズは極めて大きいですが、正確な鑑別を可能にする検査の開発はかなり困難である。これらの確定できない腫瘍は、センチネルリンパ節 (SLN) 転移が認められる場合でも、生物学的には全く良性のふるまいを示すことがあり、そうすると真陽性（完全な悪性）を確定することは非常に困難になる⁵³⁻⁵⁸。さらに、この低リスク群では、ごく少数の事象が遅れて発生する傾向があるため、この検査の予後予測上の意義を検証するには、長期の追跡が必要である。

現在では、原発巣とセンチネルリンパ節から得られる予後に関する情報を収集するために、別の遺伝子発現プロファイリング検査が市販されている^{48,49}。この技術は、28 遺伝子の発現量の違いに基づいて転移について低リスク患者と高リスク患者を鑑別するために開発された。この遺伝子セットは、患者から得られた比較的高リスクのトレーニングセットから作成され、患者からの様々な比較的高リスクの検証セットで確認された。この遺伝子発現プロファイル検査は、AJCC の病期またはセンチネルリンパ節の状態と比較して、独立して予後を予測する手法として妥当性が検証済みである^{48,49}。この検査法は、限局性メラノーマで知られているすべての予後因子と関連して直接評価されたわけではない⁵⁹。さら

に、独立した予後因子となるかどうかは、平均リスクから低リスクのメラノーマの大規模な患者集団でまだ確認されていない。

メラノーマに対する遺伝子発現プロファイリングは、メラノーマの生物学的特徴の理解に極めて有益な貢献を果たす可能性がある。しかしながら、遺伝子発現プロファイリングを独立した予後因子として活用することの難しさは、メラノーマに対して最も優れた予測遺伝子セットを特定することを目的とした研究の間で結果が一定していないことに表されている^{49,51,60-62}。これらの研究で同定された遺伝子シグネチャーを比較すると、予後因子になると考えられる特定の遺伝子の重複はわずかである。予後予測を目的とした遺伝子発現プロファイルの同定と妥当性検証には、複雑な多くの段階が含まれ、しばしば多くの試験を要するプロセスとなり、研究のデザインおよび方法に関する具体的な事項が多く、結果に影響を及ぼす可能性がある⁶³⁻⁶⁶。メラノーマの予後因子として同定された遺伝子シグネチャーに重複がみられないことは、研究のデザインおよび方法における大幅な相違が原因である可能性が高い。他の癌種を対象とした遺伝子発現プロファイリングによる予後解析を開発する取り組みでも、様々な研究で同定された「遺伝子シグネチャー」における重複は限定的または部分的となっている⁶⁷⁻⁷⁰。

リンパ節病変および所属リンパ節病変の病理所見

リンパ節転移を有する患者（III期）では、臨床的なリンパ節の状態（触知不能 vs 触知可能）と転移リンパ節の数は生存期間に対する最も重要な予後因子である^{71,72}。AJCCの病期分類基準では、病理病期がIII期の患者におけるこうした予後の相違が考慮されている¹⁴。センチネルリンパ節転移が陽性の患者における予後因子としては、転移リンパ節の数、センチネルリンパ節の腫瘍量、原発巣の tumor thickness、細胞分裂数と潰瘍の有無、年齢などがある^{28,73-80}。臨床的にリンパ節転移陽性と診断された患者における予後因子としては、転移リンパ節の数、節外浸潤、原発巣での潰瘍の有無、年齢などがある^{28,81-86}。

In-transit 転移は、原発腫瘍から 2cm を超えているが、最も近い所属リンパ節領域（regional lymph node basin）までに存在する皮膚または皮下組織のリンパ管内転移巣として定義される⁴¹。顕微鏡的衛星病巣、臨床的に明らかな衛星病巣、または所属リンパ節の in-transit 転移の1つ以上の存在は、すべて所属リンパ節転移の生物学的連続体の一部であり、すべて臨床的なリンパ節転移陽性の患者と同程度の予後を伴っている。このことは、病期分類基準の IIIc 期の指定で考慮されている。

転移病変の臨床的特徴

遠隔転移例（IV期）において、転移部位は最も重要な予後因子である。AJCCにより認定された3つのリスク分類は、皮膚、軟部組織および遠隔リンパ節への転移（M1a）、肺への転移（M1b）、その他の内臓への転移（M1c）である^{14,27}。全体の腫瘍量の代替指標となる可能性が高い乳酸脱水素酵素（LDH）高値もIV期の患者における予後不良の独立した予後因子であり、AJCC病期分類基準に組み込まれている。部位を問わず遠隔転移を認め、LDH高値の患者は、最も高いリスク分類（M1c）である^{71,87,88}。転移例の予後は、いくつかの有効な全身療法の登場によって劇的に改善しており、一部の患者では全生存期間（OS）と長期生存率が改善された（「進行メラノーマに対する全身療法」を参照）。予後の予後因子も変化するかどうかは不明である。

転移病変の分子生物学的特徴

特定の変異を有する患者を対象として、いくつかの分子標的療法が開発されている（「進行メラノーマに対する全身療法」の「BRAF標的療法およびその他の分子標的療法」を参照）。MAPK（mitogen-activated protein kinase）経路の細胞内シグナル伝達キナーゼ⁸⁹⁻⁹¹である BRAF の活性化変異を有する転移性メラノーマ患者は BRAF 阻害薬に対して反応を示す可能性が高いことが示されている⁹²⁻⁹⁵。同様に、受容体型チロシンキナーゼである KIT の活性化変異を有する転移性メラノーマ患

者は、KITの活性化変異がない患者と比較して、チロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブに対して反応を示す可能性が高いことが示されている⁹⁶⁻⁹⁸。転移性メラノーマで頻度の高いBRAFおよびKIT変異を検出するための検査法がいくつか開発されている。これらの検査法の感度および精度は様々であり、より改善された検査法が開発中である⁹⁹⁻¹¹⁰。BRAFおよびKITのいずれの変異についても、腫瘍内および腫瘍間の同質性が研究で検討されており、原発腫瘍に認められなかった突然変異が再発または転移時に認められることがあるように、増悪過程で変異状態が変化する可能性が明らかになった¹¹¹⁻¹¹⁵。現在、遺伝子変異（BRAF、KIT）の有無について検査して報告することが病理医に強く推奨され、この結果は転移例における治療の選択肢に影響を及ぼす可能性がある。

病理報告：NCCNの推奨

NCCNメラノーマ委員会では、病理報告について、最低でもBreslow thickness、潰瘍の有無、細胞分裂数（1mm²当たりの個数）、深部および辺縁部の切除断端の状態（陽性または陰性）、顕微鏡的衛星病巣の有無、純粋な線維形成（pure desmoplasia）の有無のほか、細胞分裂数がはっきりしていない1.0mm以下の非潰瘍性病変のClark levelを報告に含めることを推奨している。細胞分裂数が独立した予後因子として使用され始めているため、理想的にはすべての病変で細胞分裂数を報告すべきである。純粋型の線維形成性メラノーマが疑われる場合は、病期診断および治療選択肢の決定を目的として、経験豊富な皮膚病理医を含む集学的コンサルテーションが推奨される。

当委員会は、AADの作業部会が特定した他のパラメータの記録は有用と考えるものの、必須ではないという見解でコンセンサスを得た。組

織学的に確定診断できない病変では、選ばれた遺伝子変異の存在を検出するために、CGHまたはFISHを考慮すべきである。悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別や転移リスクの高低の判定に有用な遺伝子発現プロファイリングといった比較的新しい分子遺伝学的な予後判定法について関心が高まっているが、臨床研究（試験）以外で原発性皮膚メラノーマにルーチンに（ベースライン検査として）遺伝子検査を（センチネルリンパ節生検〔SLNB〕の前後に）行うことは推奨されない。

III期患者については、NCCNメラノーマ委員会は、転移リンパ節の数、検査したリンパ節の総数、および節外浸潤の有無を報告することを推奨する。さらに当委員会は、転移陽性のセンチネルリンパ節に存在する腫瘍の大きさと部位を記録することも推奨する。

IV期患者については、担当医は遠隔転移巣の数および部位を報告するべきである。可能であれば常に転移の組織学的確定診断を下すとともに、転移例で治療の選択肢に影響を及ぼす可能性のある遺伝子変異（BRAF、KIT）の有無を検査して報告することを病理医に強く推奨する。これらのBRAFまたはKIT阻害薬は、進行例のみに推奨されるため、このような分子標的療法を検討している進行例に対してのみ、BRAFおよびc-KIT変異の解析が臨床的に有用である。皮膚原発で転移病変が認められない場合、BRAF変異を検出する検査は推奨されない。

予備精査：NCCNの推奨

皮膚メラノーマの診断が確定したら、メラノーマまたは異型母斑の既往に関するあらゆる個人歴を含め、既往歴と家族歴を詳細に聴取すべきである。浸潤性メラノーマ患者の身体診察において、医師は既存のメラノーマの局所・所属リンパ節部位およびリンパ節領域に特別な注

意を払うべきである。新たにメラノーマと診断された患者では、全例に徹底的な皮膚の診察が推奨される。

前述のように、原発腫瘍の病理組織学的な顕微鏡的病期診断と徹底的な病歴聴取と身体診察（H&P）を行えば、臨床病期の診断が可能となる。AJCC 基準に従い患者の病期を判定する。表皮内メラノーマ（in-situ melanoma）の患者は 0 期である。浸潤性（表皮内以外）メラノーマで、臨床的にリンパ節転移が陰性の患者は I~II 期である。本ガイドラインでは、リンパ節転移のリスクに基づいて、臨床病期 I 期の患者をさらに 3 群に層別化している。

In-transit 転移または顕微鏡的衛星病巣を有する患者に加え、所属リンパ節が触知可能な患者は、臨床病期 III 期である。

遠隔転移を有する患者は臨床病期 IV 期であり、転移病変が存在するすべての部位と血清 LDH 値（正常範囲内または高値）を記録することによって、より詳細な病期に割り当てべきである。

予備精査の結果と臨床病期に基づいて、その後の精査および治療に関して以下の 6 群のいずれかに患者を層別化する：

- 0 期（表皮内メラノーマ）；または他の特徴（例えば、潰瘍の有無、細胞分裂数）にかかわらず tumor thickness が 0.75mm 以下の IA 期または IB 期
- 潰瘍が認められず、細胞分裂数が $0/\text{mm}^2$ で、tumor thickness が 0.76~1.0mm の IA 期
- 潰瘍が認められるか、細胞分裂数が $1/\text{mm}^2$ 以上で、tumor thickness が 0.76~1.0mm の IB 期；もしくは他の特徴（例えば、潰瘍の有無、細胞分裂数）にかかわらず臨床的にリンパ節転移陰性で、tumor thickness が 1.0mm を超える IB 期または II 期

- 臨床的に検出された（触知可能な）リンパ節転移陽性、顕微鏡的衛星病巣（原発病変の評価による）、または in-transit 転移を 1 つ以上認める III 期
- IV 期（遠隔転移病変）

更なる精査と病理学的病期分類

臨床検査および画像検査

メラノーマ患者における病変の範囲を判定するために追加の画像検査および診断検査に着手する理由にはいくつかある。1 つ目は、一組のベースライン画像を確定し、再発リスクがある患者で追加して撮影した画像と比較するためである。2 つ目は、即座の治療決定に影響を及ぼすと考えられる臨床的な潜在性の病変を検出するためである。3 つ目は、臨床試験に組み入れるために均一的に病期診断した患者を確定するためである。患者は断層画像検査の結果が陰性であることが重要であると考え、医師はいずれの検査も分解能が比較的低感度であることを認識して、所見の意義を過剰解釈しないように注意が必要である。最後に、どのような検査でも、メラノーマと無関係な所見を検出する可能性があり、それは病的であるとして侵襲的な生検手技につながる可能性がある。そうでなくとも定期的なフォローアップ検査の結果を待つ時間は少なくともかなりの不安を患者に与える。

臨床病期 I~II 期の患者のスクリーニングで、無症状の遠隔転移病変に対するルーチンの血液検査および画像検査の検出率は非常に低い。スクリーニングでの血液検査は、非常に低感度である上に、臨床病期 I~II 期の患者における断層画像検査の所見はしばしば非特異的であり、メラノーマと無関係な偽陽性所見の頻度が高い¹¹⁶⁻¹¹⁸。

画像検査の有用性は、III 期の患者に対して比較的高く評価されている。SLN 転移陽性の患者で臨床的に潜在性の遠隔転移病変を検出する断層

画像検査の検出率は 0.5～3.7%である¹¹⁹⁻¹²²。真の転移陽性所見は、ほとんどの場合、潰瘍のある原発巣で腫瘍が厚く SLN 腫瘍量が多い患者にみられる。臨床的にリンパ節転移陽性で無症状の患者で、ルーチンの断層画像検査の検出率は、SLN 転移陽性の患者よりわずかに高く 4～16%と報告されている¹²³⁻¹²⁵。これらの症例集積研究のいずれにおいても、メラノーマと無関係な明確でないまたは偽陽性の画像所見がみられる割合が顕著に高いことが報告されている。

これらの後ろ向き研究では、真に「画像検査を受けたことのない」高リスクの II 期および III 期患者から成る研究対象集団を定義することは非常に困難であることから、最低限の見込みが報告されている。III 期患者の集団全体のうち、一部は研究コホートに割り付ける前の画像検査結果に基づき IV 期として確定していることが想定される。さらに、臨床病期 III 期の患者は最終的にはかなり高い頻度で遠隔転移を来すことから¹²⁶、III 期の診断時に断層画像検査で転移病変を検出できないことは、将来の事象における比較的不良な予測因子である。

PET は、潜在性の転移病変の検出を助ける手段として関心が高まっている。ほとんどの研究者は、臨床的に限局性のメラノーマ患者における転移病変の検出では検出率が非常に低く、感度が不良であると報告している¹²⁷⁻¹³⁰。III 期の患者では、PET/CT が比較的有用である。特に、PET/CT では、CT で確定できない病変の特徴をさらに解明するのに有用な場合があり、ルーチンの全身 CT で評価できない身体部位（腕および脚）の画像が得られる^{131,132}。17 の診断研究を対象とした系統的レビューによると、III 期および IV 期で PET の感度が 68～87%、特異度が 92～98%であったのに対し、I 期および II 期で感度が 0～67%、特異度が 77～100%であることが実証された¹³³。別の大規

模なメタアナリシスによると、PET/CT は遠隔転移の検出で CT より優れていることが示唆された¹³⁴。他に III 期または IV 期の患者を対象とした最近の試験でも同様な結果が報告されており、PET/CT により得られた追加情報は、最大 30%の患者で治療決定に影響を与える可能性があり、外科的管理において最も大きな影響を与えることが示された^{132,135}。

ベースライン時の画像検査で考慮すべき別の事項は、中枢神経系（CNS）転移の早期発見に対する影響である。潜在性の CNS 転移の早期発見および治療は、1) 臨床的に症状を伴う CNS 転移が重大な合併症や予後不良であることと関連し、2) 少ない CNS 腫瘍量または無症状の転移巣、もしくはその両方を認める患者で治療後の予後が著しく良好であることから重要である^{126,136-144}。I～IIIB 期患者での CNS 再発はまれ（5%以下）であるが、IIIC 期患者では目に見えてそのリスクが高い（11%）¹²⁶。ベースラインでの CNS 画像検査は、検出率は低い可能性があるが、CNS 再発のリスクがある患者ではフォローアップ検査での画像との比較に有用となりうる。

センチネルリンパ節生検

SLNB は、潜在性のリンパ節転移の有無に従って臨床病期 I～II 期のメラノーマ患者をリスクに応じてさらに層別するために考案された低侵襲の病期診断法である。SLNB で陽性と判定された患者は再発リスクが高く、完全なリンパ節郭清術（complete lymph node dissection : CLND）、術後補助全身療法、またはその両方の適応となる可能性がある¹⁴⁵。病期診断における SLNB の有用性は、1) SLN の同定および病理学的検査の成功につながる手技の技術面、2) 本手技に伴う合併症発生率の低さ、3) SLN 転移陽性の可能性、4) この検査の感度（偽陽性

および偽陰性の可能性)、ならびに 5) SLN の状態の予後予測上の意義について完全に理解しているかどうかに依存する。

センチネルリンパ節生検の手技

SLNB はほとんどの場合、最初の広範囲切除術の際に施行される。最終的な広範囲切除の後に本手技を施行した場合の有効性に関する大規模な研究は行われていない。特に再建に回転皮弁または皮膚移植を用いた場合は、SLNB の手技の正確性が損なわれるとともに、関連するリンパ管への排出が広範囲切除により妨げられる可能性があるという懸念が少なくとも理論的には想定される。

SLNB の手技は、術前の動的なリンパ節シンチグラフィ、術中のイソスルフアンブルーまたはメチレンブルー染色を用いた同定、ならびに放射性標識されたリンパ節を検出する γ 線プローブから構成される^{73,146-149}。この確固とした手技を用いると、SLN 病変検出の成功率が高くなる (95%超) ことが多くの研究で報告されている^{19,73,146-149}。SPECT スキャンでは、頭頸部などの解剖学的に検出が困難な領域において、あるいは、最初の注射部位に残る強力な放射能によってかすかに視認できる SLN が目立たなくなる可能性がある場合に、検査精度が高まる可能性がある^{150,151}。

顕微鏡的病変を認めるすべての SLN を検出する確率を最大に高めるには、すべての SLN の綿密な病理学的検査が欠かせない。ルーチンのヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色によって顕微鏡的転移巣が確認できない場合、連続切片法および免疫組織化学染色 (例えば、HMB-45 および/または Melan-A を用いる) により、SLN 転移陽性の患者をさらに特定できることが示されている¹⁵²⁻¹⁵⁴。SLN で散在しているメラノーマ細胞塊の存在は臨床的に意味があることから、転移病変として報告するには少なすぎる SLN の腫瘍量を AJCC は決定できなかった

^{27,155,156}。一方で、正常または良性に見える色素細胞の存在は、注意して解釈すべきである。これらの「リンパ節母斑 (nodal nevi)」は転移病変によく似ていることがあり、その場合、実際にはリンパ節母斑を認める患者の長期予後は SLN 転移陰性の患者と同程度となる¹⁵⁷。SLN にみられる異常な色素細胞の意義に疑いがあれば、経験豊富な皮膚病理科医による評価が推奨される。

SLNB の概念は単純で、技術面は非常に確固としており、無数の基礎技術のバリエーションを用いて世界中の多くの施設から同様な結果が報告されているが、SLN の同定および特性解析の成功は、核医学、外科および病理学の医師たちの献身的で綿密な協力に依存している。

センチネルリンパ節生検の合併症

SLNB に伴う合併症発生率は低い (Sunbelt Melanoma 試験で 5%、MSLT-1 試験で 10%)¹⁵⁸⁻¹⁶⁵。2 つのランダム化試験により、SLNB での合併症発生率は CLND と比較して有意に低いことが示されている^{158,159}。SLNB に伴う頻度の高い合併症としては、創離開、創傷感染、漿液腫/血腫、リンパ浮腫などがあり、その他の合併症として、神経損傷、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症、出血などがある^{158-160,162-167}。SLNB で使用される青色色素に対するアレルギー反応も報告されている^{159,161,162}。合併症 (特にリンパ浮腫) のリスクは鼠径部の SLNB の方が腋窩部または頸部と比較して高い^{158,165,168}。

センチネルリンパ節転移陽性の頻度とその予測因子

SLNB を受けた患者の 5~40%では、後述する種々の因子に応じて、SLN における潜在性の微小転移巣に基づいて臨床病期 I~II 期から病理病期 III 期へと再判定される^{18,73,147-149,169-174}。多変量解析により、SLN 転移陽性に対する独立した予測因子が同定されている。原発巣の tumor thickness が厚いことと SLN 転移陽性との相関は十分に確立されている

18,45,148,169,171,172,175-177。原発巣の tumor thickness が薄い（1mm 以下）患者で SLN 転移陽性が検出される確率が低いために、この患者集団における SLNB の有用性には議論があり、以下の「Tumor thickness が薄い（1mm 以下）メラノーマにおける SLNB」で考察する。

Breslow thickness に加えて、その他の原発病変の特徴（例えば、Clark level、細胞分裂数、潰瘍の有無、脈管浸潤、VGP、解剖学的部位、腫瘍浸潤リンパ球、退縮）および患者特性（例えば、性別、年齢）は、原発巣の tumor thickness が 1mm を超える患者を対象として、SLN の状態との関連について評価されている。しかしながら、これらの各因子の予後予測上の意義は、研究間で結果が異なるため、明らかではない¹⁷⁷⁻¹⁸²。例えば、SLN 転移陽性の可能性を予測する上での年齢の意義を検討した結果は様々であるが、大半の研究では、若年患者の方が SLN 転移のリスクが高いことが示されている^{18,45,148,171,175,176,183}。皮膚メラノーマで臨床的にリンパ節転移が検出できず、SLNB を受けた患者（n=7,756）の AJCC によるデータベース解析では、年齢が SLN 転移陽性の独立した予測因子であり、若年患者（20 歳未満）で SLN 転移陽性の頻度が高かったものの、若年患者の生存期間の方が長かったことが示された¹⁸⁴。高齢（80 歳を超える）に伴い SLN 転移陽性の頻度が低下したものの、この患者集団では生存率が低かった。SEER データベースの解析でも同様な結果が得られた¹⁸⁰。

MSLT-I 試験：SLNB に関するランダム化試験

MSLT-I 試験は 1994 年に開始された国際多施設共同第 III 相試験であり、限局性メラノーマ患者を対象として、SLNB による初回管理が DSS に及ぼす影響が評価された。広範囲切除術後に SLNB（SLN 転移陽性であれば即時のリンパ節郭清）とリンパ節領域の経過観察（臨床的にリンパ節転移が検出された時点でリンパ節郭清術）のいずれかが行われた。この試験の最終的な長期結果が最近報告され、以下の節に記載し

たように、SLNB の有用性に関して入手可能な範囲で最良のデータが提供されている¹⁷³。

センチネルリンパ節生検の精度

後ろ向き解析と MSLT-I 試験からのデータの両方の評価により、SLNB の偽陰性率、すなわち転移が存在するにもかかわらず SLN 転移を見逃す確率が算出されている。その偽陰性率は、SLNB での陰性判定後にリンパ節再発が認められた偽陰性の患者数をリンパ節転移を有する患者の総数（偽陰性の患者と SLNB で陽性と判定された真陽性の患者を合わせた数）で割った値として厳密に定義されている。この定義を用いて、MSLT-I 試験と後ろ向きの症例集積研究において、最大 20% の偽陰性率が報告されている^{73,147,149,170,173,174,182,185}。

センチネルリンパ節の予後予測上の意義

複数の後ろ向き解析により、臨床的にリンパ節転移陰性と判定された限局性メラノーマ患者が SLNB を受けた場合の SLN の状態は、DSS と増悪の両方に関して最も重要な予後因子であることが示されている^{71,73,172,182,185,186}。ただし、原発巣の tumor thickness も進行および生存の独立した予測因子であり⁷¹、ある研究によると、SLN 転移陽性の予後予測上の意義は、tumor thickness 1mm 超よりも大きいことが示された¹⁸⁷。原発巣の tumor thickness が薄い患者における SLN の状態の予後予測上の意義については、次の節でさらに考察する。

MSLT-I 試験からの前向きデータにより、原発巣の tumor thickness が 1.2mm 以上の患者における SLN の状態の予後予測上の意義が確認されている。SLNB によるスクリーニングを受けた患者で SLN 転移が認められた場合は、転移が認められなかった場合と比較して DSS が顕著に不良であった¹⁷³。多変量解析で、SLN の状態は無病生存期間（DFS）の最も強い予測因子でもあった。

SLN 転移陽性の患者では、SLN burden（転移陽性 SLN の数、SLN における腫瘍の大きさと部位）が再発および生存の予後因子となる⁷⁴⁻⁸⁰。

SLNB の治療上の意義

SLNB の治療上の意義は限られている。MSLT-I 試験では、非常に重要な病期診断検査として知られている SLNB の役割が概ね確認されたが、SLNB は原発巣の tumor thickness と関係なく、リンパ節領域の経過観察と比較して DSS を改善しなかった。SLNB は原発巣の tumor thickness が中間（1.2～3.5mm）または厚い（3.5mm 超）患者で確かに DFS をそれぞれ 7% および 10% 改善した。DFS が改善したのは、主にリンパ節領域の経過観察群でリンパ節再発の頻度が高いためであった。

MSLT-I 試験では、tumor thickness が中間（1.2～3.5mm）のメラノーマから発生したリンパ節転移を有する患者を対象として事前に規定した後ろ向きサブセット解析により、検出および切除の時点で肉眼的病変が認められた患者と比較して、顕微鏡的病変が認められた患者で生存利益が確認された（SLNB vs リンパ節領域の経過観察により検出された患者で 10 年 DSS が 62% vs 41.5%、 $P=0.006$ ）。tumor thickness が厚く（3.5mm 超）、リンパ節転移陽性の患者で、同様な生存利益は認められなかった。

要約すると、原発巣の tumor thickness が中間で、かつリンパ節転移を有する患者のサブグループでは、SLNB により生存期間が改善したが、他のサブグループ（原発巣の tumor thickness が厚いかリンパ節転移がない患者）では、SLNB により生存期間が改善しなかったことから、研究対象集団全体としては有益とならなかった。

Tumor thickness が薄い（1.2mm 以下）患者における SLNB の治療上の意義については、MSLT-I 試験では特に検討されていない。

まれな臨床像を呈する患者における SLNB の有用性

Tumor thickness が薄い（1mm 以下）メラノーマにおける SLNB

SLNB に選択された tumor thickness が薄い患者で SLN 転移陽性率は低く、ほとんどの研究で 5% 程度であった（表 1）。主に潰瘍形成および高い細胞分裂数のような他の高リスクの特徴がみられる頻度があまりに低いため、原発巣の tumor thickness は、SLN 転移陽性を予測する最も確立された単一因子である（表 2）。Andtbacka および Gershenwald によるレビュー¹⁸⁸では、tumor thickness が 0.75mm 未満の患者全体での SLN 転移陽性率が 2.7% であることが報告された。Tumor thickness が 0.75～1.0mm の患者で、SLNB を受けるように選択された患者の 6.2% が SLN 転移陽性であることが明らかになった。

Tumor thickness が薄い患者については、tumor thickness 以外に SLN 転移陽性の予測因子が諸研究により同定されているが、一貫性はみられなかった¹⁸⁸。それらの因子には、Clark level、細胞分裂数、潰瘍形成、脈管浸潤、VGP、TIL などがある^{16,17,19,45,71,186,189-198}。Tumor thickness が薄い患者における予測因子として、腫瘍の退縮の意義については意見が分かれているが、大半の研究で関連がないと報告されている^{17,191,192,195,199}。

Tumor thickness が薄い（1mm 以下）患者 1,250 人を評価対象とした多施設共同レビューでは、tumor thickness が 0.75mm 未満の場合、Clark level および潰瘍の有無に関係なく、SLN 転移陽性であった患者は 5% 未満であることが明らかにされた¹⁹⁰。

しかしながら、別のレビューでは、tumor thickness が薄く、危険因子（潰瘍形成、Clark level IV、リンパ節増殖、細胞分裂、退縮、または年齢が 40 歳以下）が 1 つ以上認められる患者で SLN 転移陽性率が 18% と高いことが明らかにされた²⁰⁰。

Tumor thickness が薄い患者における SLNB の結果の予後予測上の意義は不明である。原発巣の tumor thickness が薄い患者で SLN 転移陽性と

無病生存期間またはメラノーマ特異的生存期間の短縮との関連がいくつかの研究で示されているが^{186,191,201}、関連がなかったと報告している研究もある^{192,193}。

表 1. Tumor thickness が薄い（1mm 以下）メラノーマの SLN 転移陽性率

研究	患者総数 N	SLN 転移陽性	
		n	%
Status Muller 2001 ¹⁴⁷	104	7	6.7%
Rousseau 2003 ¹⁴⁸	388	16	4.1%
Bleicher 2003 ²⁰²	272	8	2.9%
Olah 2003 ¹⁴⁹	89	12	13%
Oliveira 2003 ¹⁶	77	6	7.8%
Borgognoni 2004 ¹⁷⁰	114	2	1.8%
Stitzenberg 2004 ¹⁹⁵	146	6	4.1%
Sondak 2004 ¹⁸	42	4	9.5%
Puleo 2005 ¹⁹⁶	409	20	4.9%
Kruper 2006 ¹⁷¹	251	13	5.2%
Ranieri 2006 ¹⁹¹	184	12	6.5%
Cascinelli 2006 ¹⁷²	145	6	4.1%
Nowecki 2006 ¹⁷⁴	260	17	6.5%
Wong 2006 ¹⁹²	223	8	3.6%
Wright 2008 ¹⁸⁶	631	31	5.0%
Murali 2012 ¹⁹³	432	29	6.7%
Mozzillo 2013 ²⁰¹	492	24	4.9%
Venna 2013 ¹⁸⁹	450	34	7.6%
Cooper 2013 ²⁰³	189	3	1.6%
総計	4898	258	5.3%

SLN：センチネルリンパ節

表 2. Tumor thickness が薄い（1mm 以下）メラノーマにおける SLN 転移陽性率に対する tumor thickness の影響

研究	原発巣の tumor thickness			
	0.75mm 未満		0.75～1.0mm	
	SLN 転移陽性		SLN 転移陽性	
	n/N	%	n/N	%
Bleicher 2003 ²⁰²	2/118	1.7%	6/154	3.9%
Kesmodel 2005 ¹⁹	1/91 ^a	1.1%	8/90 ^a	8.9%
Puleo 2005 ¹⁹⁶			20/409	4.9%
Ranieri 2006 ¹⁹¹	2/86	2.3%	10/98	10.2%
Wong 2006 ¹⁹²	0/73	0%	8/150	5.3%
Wright 2008 ¹⁸⁶	16/372	4.3%	15/259	5.8%
Vermeeren 2010 ²⁰⁴	0/39 ^b	0%	5/39 ^b	12.8%
Murali 2012 ¹⁹³	3/113	2.7%	26/290	9.0%
Venna 2013 ¹⁸⁹	7/170 ^c	4.1%	27/280 ^c	9.6%
総計	31/1062	2.9%	125/1769	7.1%

SLN：センチネルリンパ節

^a サブグループは、原発巣の tumor thickness が 0.76mm 未満、0.76～1.0mm で、すべて VGP であった。

^b サブグループは、原発巣の tumor thickness が 0.75mm 未満、0.76～1.0mm であった。

^c サブグループは、原発巣の tumor thickness が 0.8mm 未満、0.8mm 以上であった。

線維形成性メラノーマにおける SLNB

純粋型の線維形成性メラノーマにおける SLN 転移陽性率は研究間で推定値に差がみられるが、混合型の線維形成性メラノーマやその他の病型のメラノーマと比較すれば低い傾向がみられる²⁰⁵⁻²¹⁴。さらに、線維形成性メラノーマの患者では SLN 転移陽性が DSS と一貫して相関するわけではないことがいくつかの研究で示された^{209,211,214}。結果に差がみられる原因の 1 つとして、純粋型の線維形成性メラノーマを定義する標準の基準がないことが考えられる²¹⁵⁻²¹⁸。この亜型への割り当ては病理医間および施設間で異なる場合がある。このように報告が相反している状況で、純粋型の線維形成性メラノーマ患者における SLNB の役割については依然として意見が分かれている。

触知可能なリンパ節の生検

穿刺吸引細胞診（FNA）は、超音波ガイドの有無を問わず、リンパ節腫大（臨床的または画像検査で検出）を伴うメラノーマを検出する感度および特異度が高いことが示されている²¹⁹⁻²²¹。

一式の精査および病理学的病期分類：NCCN の推奨

各 NCCN 加盟施設で行われている診療には、メラノーマ患者の適切な精査に関して非常に大きな相違がみられる。前述した後ろ向き症例集積研究以外に説得力のあるデータが欠けている状況では、精査の適切な範囲に関する推奨は、当委員会内での全会一致ではないコンセンサスに基づくものが大半を占めている。

0 期、I 期、II 期

精査

当委員会は、原発部位、所属リンパ管経路、リンパ節領域、その他の皮膚の部位の入念な身体診察の重要性を強調した。リンパ節領域の超音波検査は、SLNB の代用にならないが、この検査法は、SLNB 前の身体診察で所属リンパ節が明確でない患者に対して考慮すべきである。リンパ領域の超音波検査で異常または疑わしい病変があれば、組織学的に確認すべきである。

これらの患者に対してルーチンの断層画像検査（CT、PET/CT、または MRI）は推奨されない。断層画像検査の検出率は非常に低いにもかかわらず、臨床的にリンパ節転移陰性の患者のうち最もリスクの高い患者に対して、コンセンサスに基づきどのような推奨を行うべきかについて意見の相違が増加している。画像検査は特異的な症状・徴候の評価に適応となるという見解ではコンセンサスが得られている。表皮内または I 期および II 期メラノーマ患者にはルーチンの血液検査は推奨されない。

センチネルリンパ節生検

NCCN メラノーマ委員会は、表皮内メラノーマ（0 期）の患者に SLNB を推奨していない。当委員会は、SLN 転移陽性となる確率について I 期に対する SLNB を考慮する下限値を詳細に検討した。前述のデータに従い、Breslow thickness は SLN 転移陽性と関連した主要因子である。

当委員会は、一般に顕微鏡的病期診断の妥当性に関して著しい不確実性がない限り、tumor thickness が非常に薄い（0.75mm 以下）IA 期または IB 期の病変に SLNB を推奨しない。Tumor thickness 0.75mm 以下の腫瘍で潰瘍形成、高い細胞分裂数、脈管浸潤など従来からの危険因子がみられることは非常にまれである。従来の高リスクの特徴が認められるまれな状況で SLNB を施行するかどうかの決定は、患者および治療を担当する医師に任せるべきである。潰瘍がみられず、細胞分裂数が 0/mm² で、tumor thickness が 0.76~1.0mm の IA 期の患者に対する SLNB は、適切な臨床状況内で考慮すべきである。

一般に、リスクが比較的高い IB 期（tumor thickness が 1mm 超、もしくは tumor thickness が 0.76~1.0mm で潰瘍形成または細胞分裂数が 1/mm² 以上）または II 期の患者に対しては、SLNB を考慮して提案すべきである。

I 期または II 期の患者と SLNB の手技について話し合う場合には、様々な臨床的エンドポイントに対する SLNB の予後予測上の意義に関して明らかにされている知見、そこで定義された精度および偽陰性率、手技による合併症の可能性、ならびに SLN の状態が判明した時点で何の処置を変更するか（または変更なしに続けるか）を反映させるべきである。

すべての SLN について綿密な病理学的検査が必須である。ルーチンの H&E 染色により微小転移巣が確認されなかった場合は、連続切片法お

よび免疫組織化学染色を行うべきである。一様に散在しているメラノーマ細胞塊を含めて、微小な SLN 腫瘍量でも転移病変として報告する必要がある。一方で、正常または良性に見える色素細胞の存在は、注意して解釈すべきである。疑いがある場合、経験豊富な皮膚病理医による評価が推奨される。

通常であれば SLNB の適応となる患者であっても、重大な併存症や患者の選好に基づいて SLNB を施行しないという決定を下してもよい。純粹型の線維形成性メラノーマでは、その診断基準、SLN 転移陽性の確率および SLN の予後予測上の意義に関して議論がある。医師は、純粹型の線維形成性メラノーマの確定に関して SLNB の施行を見送ることを考慮してもよい。病期診断および治療選択肢の決定では、皮膚病理医を含めた集学的コンサルテーションが推奨される。

先に広範囲切除術が施行された患者での正確な病期診断における SLNB の妥当性は不明である。そのため、広範囲切除術の後に SLNB を計画することは推奨されないが、最初の広範囲切除術の後に患者がそのような協議に参加するのであれば、症例毎の状況に応じて SLNB を考慮してもよい。

当委員会は、SLNB が利用できない状況で所属リンパ節転移のリスクがある患者を対象として、臨床的に転移陰性リンパ節の適切な管理について検討した。3つのランダム化試験の結果に基づき、当委員会は、この患者集団におけるルーチンの選択的リンパ節郭清を推奨しない。この状況での広範囲切除術単独施行、またはリンパ節マッピングが利用できる施設への紹介は、いずれも許容される選択肢である。この設定での超音波検査によるリンパ節領域の検索は、別の妥当な選択肢と考えられるが、その意義は前向き研究で確定しているわけではない。

III 期患者の精査

センチネルリンパ節転移陽性の III 期

当委員会の大半のメンバーは、SLN 転移陽性の患者では CT または PET/CT によるスクリーニングでの転移検出率が低いことを認識している。文献で報告されている研究結果と決定的なデータが得られていないという事実に基づき、病期診断（カテゴリー2B）または特異的な症状・徴候の評価（カテゴリー2A）を目的に、ベースライン時に断層画像検査を考慮してもよいというコンセンサスが得られた。

臨床的リンパ節転移陽性の III 期

臨床的にリンパ節転移陽性の臨床病期 III 期の状態で受診した患者については、臨床的に腫大がみられるリンパ節の FNA（望ましい）、コア生検、部分生検または全切除生検によって所属リンパ節転移の疑いを確認するのが適切であると、当委員会の全メンバーが考えている。臨床的に疑いが強い状況で施行した FNA で診断に至らない場合は、治療目的のリンパ節郭清（therapeutic lymph node dissection : TLND）を念頭に置いて計画する全切除生検が適切な対応となる。メラノーマの既往がない患者では、明らかに、この全切除生検が最初の診断検査になるであろう。鼠径大腿リンパ節のリンパ節腫脹がみられる状況では、関連する骨盤または後腹膜リンパ節腫脹を除外するために、最低でも骨盤 CT が推奨される。病期診断と特異的な症状・徴候の評価を目的とするベースライン時の断層画像検査についても、当委員会の大半のメンバーが支持している。

In-transit 転移を伴う III 期

III 期で顕微鏡的衛星病巣または in-transit 転移を有する少数の患者には、in-transit 転移の組織学的な確定診断を含めた、臨床病期 III 期のリンパ節転移例に対する前述の検査と断層画像検査を行うのが適切である。

切除可能な孤立性 in-transit 転移を有する III 期患者には、SLNB を考慮してもよい（カテゴリー2B の推奨）。ただし、SLNB は有用な病期診

断ツールとなるが、これらの患者の OS に対する効果は依然として不明である。

同様に、顕微鏡的衛星病巣を有する患者で SLN 転移陽性の場合、IIIC 期の N3 に再判定されるが、治療決定における意義が明確に定義されているわけではない。

IIIC 期の患者では、症状を伴う CNS 再発のリスクがかなり高く、症状を伴う CNS 転移は重大な合併症および生存不良と関係していることから、このような高リスク患者では、ベースライン時に CNS 画像検査を考慮すべきである。

IV 期患者の精査

IV 期で遠隔転移を有する患者には、転移巣の FNA、コア生検、部分生検または全切除生検により、疑われる転移病変の確認が適切であることに当委員会の全メンバーが同意している。遺伝子解析（例えば、*BRAF* または *KIT* 変異状態）は、分子標的療法を検討している患者、もしくは変異状態が臨床試験参加の適格性に関わってくる場合に適切となる。突然変異解析を行うのに十分な転移巣組織が確実に得られるように、初回治療が全身療法で、保存組織検体が利用できない場合は、生検（コア生検、部分生検または全切除生検）が望ましい。ただし、脳転移では、典型的に組織学的な確認を行うことなく治療が施行されていることも当委員会は認識している。

当委員会のメンバーは、IV 期患者に対してベースライン時に PET/CT の併用を問わない胸部/腹部/骨盤 CT を推奨している。転移例では脳転移の発生率が高いため、IV 期と判定された時点で脳の造影 MRI または CT を施行すべきである。患者の症状が穏やかで軽微な場合は、身体診

察で CNS 転移が示唆される場合、または画像検査の結果が治療決定に影響を及ぼす場合には、脳 MRI も推奨される。

LDH は、転移病変を検出する上で高感度のマーカーといえないが、当委員会は、その予後予測上の意義を認識している。IV 期の診断時に血清中 LDH を測定することが推奨される。治療を行う医師の判断で、他の血液検査を行ってもよい。

メラノーマ原発巣の治療

広範囲切除術

メラノーマに対する第一選択の治療は外科的切除である。メラノーマの原発巣に対する至適な切除マージンを特定するべく、いくつかのランダム化試験が実施されている（表 3）。

WHO が実施した国際共同前向き研究では、原発巣の tumor thickness が 2.0mm 以下の患者 612 人が広範囲切除術をマージン 1cm で施行する群とマージン 3cm 以上で施行する群にランダムに割り付けられた^{222,223}。追跡期間中央値 90 カ月の時点で、局所再発率、DFS 率および OS 率は両群で同程度であった。同様に、スウェーデンおよびフランスのランダム化試験では、原発巣の tumor thickness が 2mm 未満でマージンが狭くとも生存期間には影響しないことが確認された^{224,225}。

欧州の多施設共同試験では、原発巣の tumor thickness が 2.0mm 未満の患者 936 人が広範囲切除術をマージン 2cm で施行する群とマージン 4cm で施行する群にランダムに割り付けられた²²⁶。両群で 5 年 OS 率は同程度であった。この結果は、tumor thickness が厚い病変で 2cm より広いマージンによる生存利益が認められなかった過去の試験と一致している^{227,228}。表 3 に示す最初の 3 試験を対象とした系統的レビューとメタアナリシスでは、切除マージンは最低 1cm あれば十分であり 2cm 以上は不要であると報告された²²⁹。

英国を中心とした研究で tumor thickness が 2mm を超えるメラノーマ患者を対象としてマージン 1cm と 3cm を前向きに比較した臨床試験の最新データによると、追跡期間中央値 8.8 年の時点で、マージンを広くとった群の方がメラノーマ特異的生存期間が統計学的に有意に良好であった（表 3 の脚注を参照）²³⁰。OS については治療群間に有意差は認められなかった。この試験はマージンを広くとった方が生存期間が改善されることを示した唯一の前向き研究であるが、その知見が実際の診療に変化をもたらすには至っていない。この患者集団で現在推奨されるマージンは 2cm であり、この試験ではマージンとして 3cm の方が 2cm より優れていることは実証されなかった。

最近実施された大規模な後ろ向き解析は、全体としてランダム化試験に基づくマージンに関する推奨を概ね支持している²³¹⁻²³⁶。

表 3. メラノーマの広範囲切除術における切除マージンを評価した研究

研究	年	例数	追跡期間 (年)	Tumor thickness (mm)	マージン (cm)	LR	OS
WHO ^{222,223}	1991	612	8	≤2	1 vs. ≥3	NS	NS
Sweden ²²⁴	2000	989	11	>0.8–2.0	2 vs. 5	NS	NS
Intergroup ²²⁷	2001	468	10	1–4	2 vs. 4	NS	NS
France ²²⁵	2003	326	16	≤2	2 vs. 5	NS	NS
UK ^{230,237}	2016	900	8.8	>2	1 vs. 3	NS	NS ^a
Sweden ²²⁶	2011	936	6.7	>2	2 vs. 4	NS	NS

LR：局所再発、OS：全生存期間、NS：有意ではない

^a 追跡期間中央値 5.7 年時点の解析では、全生存期間およびメラノーマ特異的生存期間に有意差が認められなかったが、追跡期間中央値 8.8 年時点の解析では、切除マージンが 1cm に対して、3cm の患者でメラノーマ特異的生存期間が有意に良好なこと（補正なしの HR 1.24 [95%CI 1.01-1.53]；*P* = 0.041）が示されたものの、全生存期間に有意な改善は認められなかった（補正なしの HR 1.14 [95%CI, 0.96-1.36]；*P* = 0.14）。

悪性黒子型メラノーマおよび表皮内メラノーマの扱いは、特徴的であるが予測不能な臨床的に明らかではない表皮真皮境界部の異型メラノサイトの過形成が肉眼的境界から数 cm 超えて拡大する可能性があるため、特有の問題が生じる場合がある²³⁸⁻²⁴⁰。表皮内メラノーマで Mohs 手術を受けた患者 1,120 人を対象とした前向き研究では、切除マージンが 9mm の場合は 99% の症例で切除できたのに対して、6mm の場合は 86% であった²⁴¹。後ろ向き解析によると、表皮内メラノーマの亜型で特に悪性黒子型では、組織学的完全切除のために 5mm を超えるマージンがしばしば必要になることも示された^{240,242-244}。綿密な断端管理による外科的完全切除を目標とした免疫組織化学染色の併用を問わない Mohs 手術または二次的切除では、悪性黒子において高い局所制御率が実証されている²⁴⁵⁻²⁴⁷。

切除に代わる治療法：イミキモドの外用または放射線療法

表皮内メラノーマでは外科的切除が依然として標準治療であるが、ときに併存症または整容的に問題のある腫瘍部位のために切除が不可能となる場合がある。特に悪性黒子を対象とする新たな治療選択肢として、イミキモドの外用が注目を集めている²⁴⁸⁻²⁶⁴。イミキモドの外用は、一次治療（単剤療法または切除前の治療）として選択する場合、悪性黒子の不完全切除に対する二次治療として選択する場合、または狭いマージンで切除された病変に対する術後補助療法として選択する場合のいずれにおいても、大半の研究で病変の臨床的および組織学的消失の頻度が高く（70～100%）、再発率が低い（0～4%）という結果であった。ただし、長期の比較試験が依然として必要である。

放射線療法（RT）も悪性黒子に対して選択的に用いられている。最終的に一次 RT を受けた悪性黒子患者の転帰を報告した後ろ向き研究を対象とする系統的レビューによると、追跡期間中央値 3 年の時点で評価可能患者計 349 人のうち、18 人（5%）に再発が認められ、悪性黒子型メラノーマへの進行が 5 例（1.4%）にみられた²⁶⁵。評価可能患者 171 人中 8 人

（4.7%、悪性黒子 5 例、悪性黒子型メラノーマ 3 例）で照射野内再発がみられ、評価可能患者 123 人中 5 人（4.1%）で辺縁に再発がみられた。この後ろ向き研究では、表層 RT やグレンツ線などの様々な RT プロトコルが採用されたが、至適なアプローチを示唆する明確な傾向は認められなかった。別の大規模な後ろ向き研究（前述のメタアナリシスには含まれていない）では、悪性黒子患者と早期の悪性黒子型メラノーマ患者を併せた集団を対象としてグレンツ線による RT が検討された²⁶⁶。初回治療として RT を受けた患者 350 人では 83% で、部分切除後に RT を受けた患者 71 人では、90% で再発を伴わない完全な消失が観察された。

悪性黒子の輪郭を臨床的な診察で記録すると、Wood 灯検査またはダーモスコピーでの結果よりも小さくなることから、マージン設定の失敗を防ぐために、これらの検査を施行できる皮膚科医の協力が必要である²⁶⁷。

NCCN の推奨

以下で考察している臨床的/外科的な切除マージンとは、手術中に測定された値のことであり、病理医が測定した肉眼的/組織学的なマージンと必ずしも相関するわけではない。

表皮内メラノーマでは、病変の目視可能な辺縁から 0.5~1cm のマージンを確保すべきである。悪性黒子型の大きな表皮内メラノーマで組織学的に陰性の切除断端を達成するには、0.5cm を超える切除マージンが必要になることがある。標準的な切除でのマージンを前向きに検討した臨床試験が存在しない現状では、委員会のコンセンサスと後ろ向き研究からのデータに加えて、Mohs 手術でのマージンを 6mm から 9mm に拡大することで組織学的完全消失率が有意に向上したことを示した前述の大規模前向き研究の結果に基づき、上記のマージン範囲が推奨される。悪性黒子型メラノーマに対する二次的切除のように、より網羅的な組織学的断端評価を考慮すべきである。至適な手術の後に

断端陽性となった選択された患者では、標準外の選択肢としてイミキモドの外用または RT を考慮することができる（カテゴリー 2B）。

Tumor thickness が 1.0mm 以下では、マージンを 1cm とする広範囲切除術が推奨される（カテゴリー 1）。測定した tumor thickness が 1.01~2mm では、マージンを 1~2cm とする広範囲切除術が推奨される（カテゴリー 1）。測定した tumor thickness が 2mm を超える場合は、マージンを 2cm とする広範囲切除術が推奨される（カテゴリー 1）。解剖学的または整容的な個々の考慮事項に適応するために切除マージンを調整してもよい。2cm のマージンを完全に達成することが困難と考えられる解剖学的に難しい部位では、1~2cm のマージンが許容される可能性がある」と当委員会承認が得られた。

リンパ節郭清術

SLNB で陽性と判定された後の完全なリンパ節郭清術

従来、SLNB で陽性と判定された患者はすべて CLND を受けるように指導されてきた。この考え方は一部には、過去の前向き研究において、リンパ節転移陽性患者のうち臨床的に潜在性の状態で選択的なリンパ節郭清術にてリンパ節が切除された患者の方が、臨床的に顕性の状態で TLND にてリンパ節が切除された患者よりも生存期間が良好であったという観察結果を拡張したものである²⁶⁸。この患者集団に CLND を推奨することについては、他にも理論的な理由がいくつかある。具体的には、転移陽性の非センチネルリンパ節（NSLN）が残存する可能性が知られていること、転移陽性の NSLN がさらに存在することの予後予測上の意義が大きいこと、CLND 施行後の所属リンパ節領域での病勢制御が改善すること、TLND よりむしろ CLND の方が合併症発生率が低いこと、リンパ節領域に対する早期の積極的介入により長期 DSS が改善する可能性があることなどが挙げられる。CLND に反対する主

張としては、この手技の費用および合併症発生率の高さに加え²⁶⁹⁻²⁷⁴、この患者集団（SLNB で陽性であったことに基づいて全身転移のリスクが高いとすでに判定されている患者集団）でこの手技が臨床的に有益となったという実証がこれまで一度もなされていないという事実がある。この 25 年間で SLN 転移陽性患者の自然経過について多くのことが解明され、前述した多くのポイントについて情報が得られてきている。さらに重要な点として、これらの臨床的エンドポイントのいくつかに対する CLND の効果を直接検討するピボタルランダム化試験が 2 つ実施されている^{275,276}。

非センチネルリンパ節での転移陽性の可能性

公表された研究結果によると、SLN 転移陽性の患者における CLND 検体のうち約 20%において別の転移陽性 NSLN が明らかになった（表 4）。NSLN 転移を最も精度よく予測する他の因子としては、SLN 転移巣の最大径^{77,79,172,277-289}、転移陽性 SLN の数^{79,155,278,283,290}、SLN における転移の分布（被膜下 vs 実質）^{172,291,292}、原発巣の要因としての tumor thickness^{277,278,281,285-288,293,294} や潰瘍形成^{155,281,283,293,294} などがある。SLN 生検の所見、原発腫瘍および患者特性に基づいて NSLN 転移陽性の可能性を予測するためにいくつかのスコアリングシステム^{288,295-299} が開発されているが、これらの各システムの有用性は、その後の解析^{80,281,283,300,301} に基づいて議論されている。

表 4. 非センチネルリンパ節転移陽性の頻度

研究	CLND を受けた患者、n	NSLN 転移陽性の患者、n (%)
McMasters 2002 ³⁰²	272	45 (16%)
Dewar 2004 ²⁹¹	146	24 (16%)
Sabel 2005 ²⁷⁸	221	34 (15%)
Kettlewell 2006 ³⁰³	105	34 (32%)
Cascinelli 2006 ¹⁷²	176	33 (19%)
Govindarajan 2007 ²⁷⁹	127	20 (16%)
Gershenwald 2008 ²⁸⁸	343	48 (16%)
Cadili 2010 ⁷⁷	606	142 (24%)
Leung 2013 ²⁹³	329	79 (24%)
Wevers 2013 ²⁹⁵	130	30 (23%)
Pasquali 2014 ³⁰⁴	1,538	353 (23%)
Bertolli 2015 ²⁸⁵	146	23 (16%)
Rutkowski 2015 ²⁸⁷	473	132 (28%)
Kim 2015 ⁷⁹	111	13 (12%)
総計	4723	1010 (21%)

CLND：完全なリンパ節郭清術、NSLN：非センチネルリンパ節

CLND の予後予測上の意義

いくつかの後ろ向き研究で、SLN（触知不能なリンパ節）転移陽性で後に CLND を受けた患者を対象として NSLN 転移の予後予測上の意義が評価されている。CLND で NSLN 転移が検出されなかった患者と比較して、NSLN 転移陽性が確認された患者では、再発率が高く^{80,273,293}、DFS³⁰⁵、メラノーマ特異的生存期間および OS^{80,172,287,293,304-306} が不良である。実際に、多変量解析により NSLN 転移陽性の臨床的重要性を評価した研究で、NSLN 転移陽性は一貫して DSS に関して最も重要な独立した予測因

子の1つであった^{273,293,304-306}。再発および生存に対する独立した関連が示されている他の因子としては、転移陽性 NSLN の数^{81,273,287}のほか、CLND 以外の原発巣の因子（部位²⁷³、Breslow thickness^{80,287,301} および潰瘍形成^{80,273,287}）、リンパ節領域への転移²⁷³、SLN burden（転移陽性 SLN の数、SLN における腫瘍の大きさや部位）^{77,79,80,301} などがある。

CLND に進むことの根拠として NSLN 転移陽性の確率を用いるには、NSLN 転移陽性の患者では遠隔転移のリスクが非常に高いという事実が問題となる。このような患者は、所属リンパ節領域への追加治療が有益となる可能性は非常に低いと直感的に考えられる患者集団である。

CLND の治療上の意義

SLN 転移陽性の状況で CLND が所属リンパ節制御や生存期間に及ぼす影響については、明確にされていない。SLNB で陽性と判定された患者を対象としたいくつかの後ろ向き研究の結果によると、CLND による治療は経過観察と比較して無再発生存期間が改善する可能性があるが、OS やメラノーマ特異的生存期間の改善との有意な関連は認められていない³⁰⁷⁻³⁰⁹。現在進行中の2つの試験は、SLN 転移陽性（ただしリンパ節は触知しない）の患者に対する治療目的の CLND の意義を評価するようにデザインされている。

第 III 相臨床試験である DeCOG-SLT 試験 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02434107>) では、SLNB で陽性と判定された患者が直ちに CLND を受ける群 (n=241) と超音波検査によるリンパ節領域のサーベイランスを受ける経過観察群 (n=242) にランダムに割り付けられた。平均追跡期間 34 ヶ月の時点で、CLND について無再発生存期間、無遠隔転移生存期間またはメラノーマ特異的生存期間の改善との関連は認められなかった²⁷⁵。この試験で行われた興味深いサブセット解析によると、SLN の腫瘍量が多い患者と少ない患者のいずれにおいても、CLND に臨床的な有益性は認められないことが示唆された。

はるかに大きな規模で実施された国際共同ランダム化試験である MSLT-II 試験 (clinicaltrials.gov/show/NCT00297895) は、SLNB で陽性と判定された患者が直ちに CLND を受ける群と超音波検査によるリンパ節領域のサーベイランスを受ける群にランダムに割り付けられた。この試験は登録を完了しており、CLND は転帰に影響を与えるかという問題がさらに明確になるはずである。

治療目的のリンパ節郭清

臨床的にリンパ節転移を認めるが遠隔転移を認めない患者における TLND に伴う 5 年生存率は、転移リンパ節の数、被膜外浸潤および高リスクの原発腫瘍の特徴（Breslow thickness、潰瘍形成、腫瘍部位）に応じて 30~50% である^{71,81,82,310-317}。現時点で、同程度の結果（生存期間で）が得られることが示された非外科的療法はない。

緩和目的のリンパ節郭清術

遠隔転移を有する患者に対して、場合によっては、所属リンパ節領域の制御を達成するためにリンパ節郭清が適応となることがある。

選択的骨盤リンパ節郭清術

鼠径大腿リンパ節転移がみられるが、骨盤リンパ節転移の臨床および画像所見を認めない患者に対する選択的な腸骨閉鎖リンパ節郭清術の役割については論争がある^{310,318-321}。このような患者で、臨床的に鼠径大腿リンパ節転移が陽性の場合、鼠径大腿リンパ節の転移巣が 3 つ以上ある場合、または Cloquet リンパ節転移が陽性の場合、臨床的に明らかでない骨盤リンパ節転移が存在している可能性が高くなる³²²⁻³²⁷。しかしながら、このような患者コホートの生存期間に対する選択的骨盤リンパ節郭清の効果は不明である³²⁸。

リンパ節郭清による合併症発生率

予後情報と所属リンパ節制御が得られるという CLND の意義を、この手技による合併症と比較する必要がある。多くの研究では、合併症発生率は 40～60%と報告されているが^{269,329}、20～40%の低い発生率を報告した研究もある^{158,159,271}。CLND と関連している可能性のある合併症には、創離開、創傷感染、血腫または漿液腫、神経障害、リンパ嚢腫形成、リンパ浮腫などがある^{158,159,269-272,311,317,329-331}。リンパ浮腫および神経障害は、術後に持続する問題となる可能性がある^{270-272,331}。リンパ浮腫の発生率は、大半の研究で 20～30%と報告されているが、リンパ浮腫が最大 50%の患者にみられることを報告した研究もある^{86,269,271,272,331}。リンパ節郭清の術中または術後の合併症の危険因子には、肥満や高齢などがある^{331,332}。合併症のリスクおよび重症度は、リンパ節郭清を施行したリンパ節領域の部位に依存している可能性があり、特にリンパ浮腫に関しては鼠径部が最もリスクの高い部位である^{158,271,274,317,331}。

リンパ節郭清の手技面

CLND は、転移リンパ節領域の解剖学的な完全切除により行われる。リンパ節郭清の範囲は、リンパ節腫脹の解剖学的部位に応じて変更されることが多い。十分なリンパ節郭清を定義する最善の方法については論争がある。所属リンパ節郭清の完全性に関する基準の 1 つは、検査したリンパ節の数である。所定のリンパ節領域で至適な CLND を定義するために必要なリンパ節の数に関する合意で統一されたものはない。

リンパ節郭清術による合併症発生率を抑えるために、本手技の適応（SLN 転移陽性に対する CLND、触知可能なリンパ節に対する TLND、遠隔転移を有する患者における緩和目的のリンパ節郭清による所属リンパ節制御）に応じてリンパ節郭清の範囲を安全に変更できるかどうか

かは不明である。この問題については、数名の研究者が評価を試みている^{269,284,333-338}。

NCCN の推奨

SLN 転移陰性であれば、所属リンパ節郭清は適応とならない。SLN 転移陽性に基づく III 期の患者では、NSLN 転移陽性の可能性、NSLN の状態の予後予測上の意義、本手技による合併症発生率、臨床的に重要なエンドポイントのいずれにも有益性が認められなかったランダム化比較試験の結果など、前に提起したすべての項目に照らして、転移リンパ節領域の CLND を考慮して提案すべきである。術後補助療法または臨床試験への参加を計画している場合の CLND の影響も考慮すべきである。

臨床的にリンパ節転移陽性で、画像検査により遠隔転移の所見が認められない患者では、原発部位（存在する場合）の広範囲切除術および転移リンパ節領域の CLND を施行すべきである。鼠径リンパ節腫脹が認められている状況での骨盤郭清は、PET/CT または骨盤 CT により腸骨および/または閉鎖リンパ節転移が確認された場合（カテゴリー 2A）、Cloquet リンパ節転移陽性が術中の凍結切片で検出された場合（カテゴリー 2B）に推奨される。骨盤郭清は、臨床的に鼠径大腿リンパ節転移が陽性の場合または鼠径大腿リンパ節に 3 ヶ所以上の転移が認められる場合（カテゴリー 2B）にも考慮すべきである。臨床的または顕微鏡的に耳下腺リンパ節転移陽性である頭頸部の原発巣に対して、耳下腺浅葉切除単独では不十分であり、当委員会は流入リンパ節領域の適切な頸部郭清術を推奨する³³⁹。

しかしながら、当 NCCN 委員会は、指定されたリンパ節領域に対してリンパ節郭清が適切であるとみなすのに必要なリンパ節の数を規定するには、これまでに利用できる後ろ向きエビデンスでは不十分である

と考えた。リンパ節郭清の妥当性を保証する品質管理の手段として、当委員会は、リンパ節郭清の解剖学的境界を手術記録に詳細に記載するよう推奨した。

メラノーマに対する術後補助全身療法

手術により病変なしの状態になった患者におけるメラノーマの術後補助療法に関して、従来の化学療法アプローチのほとんどが無効であることが明らかになっている。インターフェロン（IFN）による術後補助療法（特に高用量 IFN）は、メラノーマ患者に対して広く用いられており、後述のように、大量の臨床エビデンスが集積されている。最近実施された試験と進行中の試験の結果から、メラノーマに対して 1) 高用量 IFN、インターロイキン 2（IL-2）および化学療法を併用する生物化学療法と、2) 免疫チェックポイント阻害薬という新たな 2 種類の術後補助療法が支持されている^{340,341}。前向き臨床研究では、メラノーマに対する術後補助療法としての用途で、分子標的療法に加え、複数の種類の治療法（IFN、化学療法、免疫チェックポイント阻害薬、分子標的療法など）を組み合わせたレジメンが評価されている³⁴²⁻³⁵⁷。

低用量および中用量のインターフェロン

低用量の IFN による術後補助療法では、典型的に 3MU/日が週 3 日の頻度で皮下投与されている。転移を伴わず完全切除後の再発リスクが高い患者を対象として、様々な投与間隔および投与期間とした低用量 IFN が経過観察と比較された（表 5）。これらの試験で、III 期で in-transit 転移を有する患者は明示的に除外されたか、登録される可能性が非常に低かった。ランダム化試験によると、低用量 IFN による術後補助療法では、生存期間に統計学的に有意な改善が認められず、少数に認められた例外でも、無再発生存期間に統計学的に有意な改善は得られなかったことが示された（表 5）。5~10MU/日を週 3~5 日の頻度で皮下

投与するものと定義された中用量 IFN に関しても切除後の高リスクメラノーマの術後補助療法として経過観察と比較された。ランダム化試験によると、低用量 IFN と同様に、中用量 IFN による術後補助療法では生存期間が改善しないことが示され、無再発生存の結果は試験間で異なっていた（表 5）。

表 5. 低用量または中用量のインターフェロンによる術後補助療法

試験 ^a	参考文献	IFN 用量 ^b	IFN 種別	患者数、n		IFN の効果の統計学的有意性	
				IFN	Obs	無再発生存期間 ^c	生存期間 ^d
Italian Skin Cancer Foundation ^e	Rusciani 1997 ³⁵⁸	低	2b	84	70	あり； $P < 0.0001$ ^f	なし
Austrian Malignant Melanoma Group	Pehamberger 1998 ³⁵⁹	低 ^g	2a	143	150	あり； $P = 0.02$	なし
French Cooperative Group on Melanoma	Grob 1998 ³⁶⁰	低	2a	244	243	あり； $P = 0.035$	傾向； $P = 0.059$
Scottish Melanoma Group Study	Cameron 2001 ³⁶¹	低	2b	49	47	全体：なし 2年であり； $P < 0.05$	なし
WHO Melanoma Programme	Cascinelli 2001 ³⁶²	低	2a	225	219	なし	なし
AIM HIGH – UK Coordinating Committee on Cancer Research	Hancock 2004 ³⁶³	低	2a	338	336	なし	なし
EORTC 18871 and DKG-80-1	Kleeberg 2004 ³⁶⁴	超低	2b	240	244	なし	なし
ECOG 1690	Kirkwood 2000 ³⁶⁵ Kirkwood 2004 ³⁶⁶	低	2b	215	212	なし	なし
EORTC 18952	Eggermont 2016 ³⁶⁷	中	2b	1109	279	なし ^h	なし ^h
DeCOG trial	Garbe 2008 ³⁶⁸	低	2a	148	148	あり； $P = 0.018$	あり； $P = 0.005$
Nordic IFN trial	Hansson 2011 ³⁶⁹	中	2b	571	284	あり； $P = 0.034$ ⁱ	なし

IFN：インターフェロン、NR：報告なし、Obs：経過観察

^aすべて、転移を伴わない皮膚メラノーマで完全切除後の再発リスクが高い患者を対象としてインターフェロンによる術後補助療法を経過観察と比較した前向き、ランダム化、多施設共同試験。

^b低用量 IFN レジメン：3MU の週 3 回皮下投与（投与間隔および投与期間は様々）；超低用量 IFN レジメン：1MU の隔日皮下投与；中用量 IFN レジメン：10MU の週 3～5 回皮下投与を 4 週間、その後 5～10MU の週 3 回皮下投与。

^c無再発生存期間、無再発期間、無再発生存期間、無病生存期間、無増悪生存期間または転移率。

^d全生存期間またはメラノーマ特異的生存期間。

^eI 期および II 期のみを含む。

^fI 期または Breslow thickness が 1.5mm 未満の患者で有意な改善はみられない。

^gIFN レジメン：3MU の 1 日 1 回皮下投与を 3 週間、その後週 3 回。

^hサブグループ解析によると、長期 IFN レジメン（25 ヶ月）では、原発病変に潰瘍を認める患者で無再発生存期間、無遠隔転移生存期間および全生存期間に統計学的に有意な（ $P < 0.001$ ）改善がみられることが示された。

ⁱ探索的サブセット解析によると、最大効果は、切除前に腫瘍量が最大で（III 期、転移リンパ節が多い）、原発腫瘍に潰瘍を認めない患者でみられることが示された。

高用量インターフェロンおよびペグインターフェロン

高用量 IFN には、一般に 20MU/m²/日を週 5 日の頻度で投与する 1 ヶ月間の導入期とその後の中用量 IFN 10MU/m²/日を週 3 日の頻度で皮下投与する 11 ヶ月の維持期が含まれる。このレジメンは、転移を伴わず完全切除後の再発リスクが高い患者を対象とした 5 つの大規模なランダム化臨床試験で評価されている（表 6）。これらの試験で最も小規模な ECOG E2696 試験は、特に in-transit 転移を有する患者の募集を許可した唯一の試験であった。これらの試験の結果は様々であるが、それでも高用量 IFN による術後補助療法では、少なくとも初期の時点で無再発生存期間に加え、ときに OS に関して統計学的に有意な改善が得られることが示唆される。しかしながら、これらの効果はいずれも長期の追跡に伴い減弱すると考えられる（表 6）。結果にばらつきがみられることから、高用量 IFN による術後補助療法で得られる臨床的有益性は一部の患者に限定される可能性が示唆されるが、それが真実であるとして最も有益となる可能性が高い患者のサブセットは依然として不明である。注目すべき点として、ECOG 1690 試験によると、高用量 IFN では、経過観察と比較して無再発生存期間が有意に改善したが、低用量 IFN では改善が認められなかった（表 5 および表 6）³⁶⁵。

高用量 IFN による術後補助療法に伴う毒性を抑制するために、異なる投与スケジュールおよび投与期間がランダム化試験で比較されている³⁷⁰⁻³⁷⁵。しかしながら、結果は試験間で異なっており、標準レジメンと比べて臨床的により有益であるとしても、それがどの投与スケジュールであるかは不明である。

ペグ IFN もリスク・ベネフィットプロファイルがより良好な可能性のある術後補助療法として検討されている。EORTC 18991 試験は第 III 相ランダム化試験で、III 期の（遠隔転移または in-transit 転移がない）

完全切除後の患者 1,256 人を対象として、ペグ IFN α -2b が経過観察と比較された。ペグ IFN レジメンには、6 μ g/kg/週を皮下投与する 8 週間の導入期とその後に 3 μ g/kg/週を皮下投与する 5 年間で想定した維持期が含まれる³⁷⁶。ペグ IFN では、経過観察と比較して無再発生存期間（4 年無再発生存率で 45.6% vs 38.9%、 $P=0.01$ ）が改善したが、OS に関して統計学的に有意な効果は認められなかった。これらのデータに基づいて、ペグ IFN α は、所属リンパ節転移を有する患者に対する術後補助療法の選択肢として、2011 年に米国食品医薬品局（FDA）による承認を受けた。しかしながら、継続追跡後における無再発生存期間に対する効果は、統計学的有意性の境界まで低下した（7 年無再発生存率：39.1% vs 34.6%；HR、0.87；95%CI、0.76-1.00； $P=0.055$ ）³⁷⁷。無遠隔転移生存期間（DMFS）および OS に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。サブセット解析によると、ペグ IFN が有益となる可能性の高い患者は、顕微鏡的リンパ節転移（臨床的に触知不能）が 1 つのリンパ節に限定されるか、潰瘍を認める原発病変に伴って認められる患者であることが示された。

表 6. 高用量インターフェロン^a

試験 ^b	参考文献	IFN 種別	患者数、n		追跡期間 中央値	IFN の効果の統計学的有意性	
			IFN	Obs		無再発生存期間 ^c	生存期間 ^d
ECOG 1684	Kirkwood 1996 ³⁷⁸ Kirkwood 2004 ³⁶⁶	2b	143	137	6.9 年 12.6 年	あり；P=0.0023 あり；P=0.02	あり；P=0.0237 なし
ECOG 1690	Kirkwood 2000 ³⁶⁵ Kirkwood 2004 ³⁶⁶	2b	215	212	4.3 年 6.6 年	あり；P=0.05 傾向；P=0.09	なし なし
ECOG 1694	Kirkwood 2001 ³⁷⁹ Kirkwood 2004 ³⁶⁶	2b	440	440 ^e	1.3 年 2.1 年	あり；P=0.0027 あり；P=0.006	あり；P=0.0147 あり；P=0.04
ECOG E2696	Kirkwood 2001 ³⁷⁹ Kirkwood 2004 ³⁶⁶	2b	72 ^f	35 ^f	1.9 年 2.8 年	あり；P=0.03 なし	なし なし
Sunbelt Trial	McMasters 2016 ³⁸⁰	2b	112	106	5.9 年	なし	なし

IFN：インターフェロン、NR：報告なし、Ob：経過観察

^a 高用量 IFN レジメン：20MU/m²/日の週 5 日静脈内投与を 4 週間、その後 10MU/m²/日の週 3 日皮下投与を 48 週間。

^b すべて、転移を伴わない皮膚メラノーマで完全切除後の再発リスクが高い患者に対する術後補助療法としてインターフェロンを経過観察と比較したランダム化多施設共同試験。

^c ECOG の試験では無再発生存期間、Sunbelt 試験では無病生存期間。

^d 全生存期間またはメラノーマ特異的生存期間。

^e 対照群は経過観察ではなく GM2-KLH21 ワクチン (GMK) であった。

^f 治療群 A：GMK+高用量 IFNα-2b (n=36)、治療群 B：GMK 単独の後に GMK+高用量 IFNα-2b (n=36)、治療群 C：GMK 単独 (n=35)；Cox 回帰分析を用いて治療群 B vs C の無再発生存期間の比較で P=0.03。

生物化学療法

完全切除を受けた高リスクの III 期患者には、生物化学療法が術後補助療法の適切な選択肢となる可能性がある。生物化学療法は、一般に化学療法と免疫療法（通常は IFN および/または IL-2）の両方を含むレジメンとして定義される。第 III 相ランダム化試験 (SWOG S0008 試験) で、シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン、IL-2 および IFN を用いた補助生物化学療法が高用量 IFNα-2b の単剤療法と比較された³⁴⁰。適格条件は完全切除後の III 期皮膚メラノーマ患者で、リスクの最も低い下位病期である IIIA 期-N1a (センチネルリンパ節の微小転移巣が 1 つで、原発腫瘍に潰瘍を認めない) は除外された。生物化学療法の 9 週間コースを受けた患者は IFNα-2b の 52 週間コースを受けた患者

より治療を完了する可能性が高かった (完了率 80% vs 43%、P<0.001)。追跡期間中央値 7.2 年の時点で、高用量 IFNα-2b 群での 1.9 年に対し、生物化学療法を受けた患者では無再発生存期間の中央値が 4.0 年と改善がみられた (HR=0.75；95%CI、0.58-0.97；P=0.03)。OS 中央値と 5 年 OS 率では 2 つの治療群間に有意差が認められなかった。グレード 3~5 の有害事象が認められた患者の全体に占める割合は治療群間で同程度 (生物化学療法群 76% vs IFNα-2a 群 64%) であったが、各レジメンの毒性プロファイルは異なっていた。IFNα-2a では肝酵素上昇の発生率が有意に高く、生物化学療法では低血圧、血液毒性、消化管毒性および代謝毒性の発生率が有意に高かった。

高用量イピリムマブ

比較的新しいクラスの治療薬である免疫チェックポイント阻害薬は、癌との戦いに必要な免疫応答を促進する T 細胞活性化に關与する分子を標的とする（以下の「免疫チェックポイント療法による治療」の節を参照）。免疫チェックポイント受容体の CTLA-4 を標的とするモノクローナル抗体であるイピリムマブは、切除不能例または転移例で PFS および OS が有意に改善されることが示されており（以下のイピリムマブの有効性に関する節を参照）、2011 年に初めて転移性メラノーマ患者の治療に対して FDA による承認を受けた。転移例の治療における有効性に基づいて、第 3 相二重盲検ランダム化国際多施設共同試験（EORTC 18071 試験）では、III 期で完全切除後の患者を対象として高用量イピリムマブ（10mg/kg）による術後補助療法がプラセボと比較された。適格患者は、IIIA 期（N1a であれば、1mm を超える転移巣が 1 つ以上）または in-transit 転移を認めない IIIB 期～C の患者である。すべての患者は、原発腫瘍を十分なマージンで切除し、完全所属リンパ節郭清を受けていたが、いずれもメラノーマに対する全身療法を受けていなかった³⁴¹。この試験では、無再発生存の改善が実証され、無再発生存期間の中央値はイピリムマブ群で 26.1 カ月 vs プラセボ群で 17.1 カ月（病期で層別化した HR = 0.75 ; P=0.0013）であった^{341,381}。これらの結果に基づき、所属リンパ節に直径が 1mm を超える病理学的病変を認める皮膚メラノーマで CLND を含む完全切除を受けた患者の術後補助療法に対して高用量イピリムマブが FDA により承認された³⁸¹。承認された適応症には、試験の選択基準の大半が反映されているが、in-transit 転移を有する III 期患者とメラノーマに対する全身療法の既往がある患者も含まれている^{341,381}。

イピリムマブの長期高用量レジメン（10mg/kg を 3 週毎に 4 回投与後、10mg/kg を 12 週毎に最長 3 年間、もしくは再発または許容できない毒性が明らかになるまで継続）による術後補助療法が検証され、FDA に

より承認された^{341,381}。対照的に、切除不能例または転移例の治療に対して推奨されるイピリムマブ用量は、はるかに低量（3mg/kg）で、治療期間も短い（3 週毎に計 4 回投与）³⁸¹。イピリムマブ投与に伴い様々な免疫関連有害事象（irAE）がみられ、これらの毒性の頻度および重症度は用量に伴い増加することが明らかにされている³⁸²⁻³⁸⁵。22 の臨床試験からの患者 1,265 人を含むメタアナリシスによると、イピリムマブ 10mg/kg で irAE（グレードを問わない）が発現するリスクは、3mg/kg と比較して 3 倍高いことが明らかになった³⁸³。

EORTC 18071 試験におけるグレード 3～4 の有害事象は、イピリムマブ群の方がプラセボ群より多くみられ（54% vs 25%）、irAE も同様であった（グレード 3 : 37% vs 2% ; グレード 4 : 6% vs 1%未満）³⁴¹。致死性のイピリムマブ関連有害事象は患者 5 人（1%）にみられ、内訳は消化管穿孔を伴う大腸炎（n=3）、心筋炎（n=1）およびギラン-バレー症候群を伴う多臓器不全（n=1）であった。

NCCN の推奨

リンパ節転移陰性で再発リスクがある早期メラノーマ（IB 期または II 期、潰瘍を認め、かつ tumor thickness が 1.0mm 以下または細胞分裂数が 1/mm² 以上、もしくは tumor thickness が 1.0mm を超える）患者に対する術後管理の選択肢としては、臨床試験への参加と経過観察がある。リンパ節転移陰性で IIB 期または IIC 期の患者に対する術後管理の選択肢としては、臨床試験への参加、経過観察、または高用量 IFNα（カテゴリー 2B）がある。

III 期のすべての患者に対する術後管理の選択肢としては、臨床試験への参加および経過観察がある。III 期で完全切除後の患者に対する追加の術後管理の選択肢としては、高用量 IFN、ペグ IFN、生物化学療法、または高用量イピリムマブを含めてもよい。これらの患者に対する有

効な術後補助療法の選択は、患者の選好、年齢、併存症、再発リスクなどの多くの因子に依存する。

インターフェロン

結果に一致がみられないため、NCCN は、低用量または中用量 IFN の使用を推奨しない。

高用量 IFN およびペグ IFN による術後補助療法は、いずれも III 期の完全切除後の患者に適切な選択肢である。この推奨は、SLN 転移陽性または臨床的にリンパ節転移陽性の患者に対してカテゴリ-2A である。これらの患者では、IFN 療法により無再発生存期間が改善するが、OS に対する IFN の有効性は長期追跡で統計学的有意性に達しなかったことが高レベルのエビデンスにより裏付けられており、当委員会でもコンセンサスが得られている。高用量 IFN による術後補助療法は、毒性の可能性があるため、すべての施設で行われているわけではないが、特定の状況では依然として一定の役割があることに当委員会の合意が得られている。前述の臨床試験に含まれる in-transit 転移を有する患者は極めて少なかった。そのため、IFN による術後補助療法は、in-transit 転移を有する III 期の完全切除後の患者に対してカテゴリ-2B の推奨である。IFN による術後補助療法に関しては、治療により得られる可能性のある有益性と治療による副作用について患者と徹底した話し合いを行った上で、個別に決定を下すべきである。IFN による術後補助療法の採用を決定した場合については、入手可能な最大限のエビデンスから、予定期間が最長 1 年の高用量 IFN または予定期間が最長 5 年のペグ IFN の使用が選択肢に含まれると示唆される。

高用量イピリムマブ

EORTC 18071 試験の結果に基づき、選択された患者に対する術後補助療法の選択肢として、高用量イピリムマブによる術後補助療法が追加された。NCCN は、高用量イピリムマブによる単剤療法を 1) 1mm を超える転移巣を有する切除後の IIIA 期患者、2) 切除後の IIIB~IIIC 期

患者、または 3) 切除後のリンパ節再発患者に対する術後補助療法の選択肢とみなしている。このアプローチへの関心は、術後補助療法に推奨される用量および治療期間に関連する重度の毒性の発生率が高いことより薄れている。1 コースのイピリムマブによる術後補助療法を推奨する決定は、個々の患者の再発リスクおよび毒性を耐容して対処する能力を入念に検討した上で判断すべきである。この試験で IIIA 期の患者のサブセットが少数であったことから、この特定のサブセットにおける高用量のイピリムマブによる術後補助療法の有益性は、十分に確立されているとはいえない。この試験ではイピリムマブ治療に CLND を必要としたが、イピリムマブはリンパ節転移を含む転移巣の治療に有効なことが実証されていることから、この選択肢の検討で、必ずしも CLND を辞退した患者を除外すべきかどうかは明確でない。

生物化学療法

SWOG S0008 試験の結果に基づき、生物化学療法は、完全切除後の III 期患者に対する術後補助療法のもう 1 つの選択肢となっている。この試験には SLN 転移陽性の III 期患者と in-transit 転移を有する III 期患者が一部に含まれていたが、当委員会は、生物化学療法の毒性に加えて、有益性はわずかで無再発生存期間に限定され、OS では認められなかったことに基づき、アルゴリズム上のこれらの経路における術後補助療法の選択肢に生物化学療法を加えることに反対した。

術後補助放射線療法

神経向性の線維形成性メラノーマに対する術後補助放射線療法

原発巣を十分に切除した後に術後補助放射線療法（RT）が必要になることはまれである。例外の 1 つと考えられるものに、局所進行性の傾向を示す神経向性の線維形成性メラノーマ（desmoplastic neurotropic melanoma : DNM）がある。DNM 患者 128 人（84%が II 期）を対象とした後ろ向き症例集積研究では、術後補助 RT を受けた群で予後不良因

子の特徴（厚い tumor thickness、高い Clark level、狭い切除マージン）がみられたにもかかわらず、局所制御の失敗率が術後補助 RT を受けた群と受けなかった群で同程度であった（RT あり 7% vs RT なし 6%）²¹⁸。著者らは、切除マージンが不十分な患者（この症例集積研究では主に頭頸部でみられた）には RT を考慮すべきであると結論した。線維形成性の I~III 期原発性メラノーマで広範囲切除術を受けた（SLNB 施行の有無は問わない）患者 277 人を対象とした多施設共同の後ろ向き解析では、特に切除断端が陽性の患者、原発巣の Breslow thickness が 4mm を超える患者、および頭頸部に病変がある患者において、術後補助 RT に伴う局所制御の改善が認められた³⁸⁶。再発した線維形成性メラノーマを切除した患者（n=130）を対象とした別の後ろ向き研究でも、術後補助 RT に伴う局所制御の改善がみられたが、無遠隔転移生存期間（DMFS）の改善は認められなかった³⁸⁷。RT と局所制御の改善との関連は、純粋型の線維形成性メラノーマ患者または神経周囲浸潤のある患者で特に明白であった。線維形成性メラノーマの局所制御に対する RT の有用性は、手術に加えて RT を受けた患者で無再発生存期間が改善する傾向を示した別の単一施設の後ろ向き解析（n=95）による結果でさらに裏付けられる³⁸⁸。これらの 4 つの後ろ向き研究および 1 つの小規模な後ろ向き研究³⁸⁹による結果から、線維形成性メラノーマの患者における局所制御が術後補助 RT により改善することが示唆され、この仮説は神経向性を示す頭頸部腫瘍の切除後に術後補助 RT を経過観察と比較する進行中の第 III 相試験（NCT00975520）で検証されている³⁹⁰。

リンパ節再発を予防する術後補助放射線療法

RT には、リスクのある患者におけるリンパ節再発を制御する上で一定の役割がある。RT の役割について検討した最大規模の後ろ向きレビューが Agrawal らにより実施された³⁹¹。リンパ節病変の数、大きさ、部位および被膜外浸潤に基づいて、所属リンパ節再発に関して「高リス

ク」と予測される規定基準を満たす患者 615 人について評価された。追跡期間中央値 5 年の時点で、所属リンパ節再発が認められた割合は、術後補助 RT を受けることを選択した患者がわずかに 10%であったのに対して、RT を受けなかった患者では 41%であった。多変量解析で術後補助 RT は局所・所属リンパ節制御の改善と関係していた（ $P < 0.0001$ ）。注目すべき点として、治療関連合併症の発生率（特にリンパ浮腫）は、RT 施行群で有意に高かった（5 年発生率 20% vs 13%、 $P = 0.004$ ）。その後の小規模な後ろ向き解析でも、所属リンパ節再発のリスクが高い患者で術後補助 RT に伴いリンパ節領域制御が改善することが示された^{392,393}。ある後ろ向き解析によると、所属リンパ節制御に対する RT の有益性は、50Gy 以上の線量と関係している可能性が示唆された³⁹⁴。これらの結果の解釈では、選択バイアスおよび後ろ向き研究で考えられる他の多くの固有なバイアスを考慮に入れるべきである。

リンパ節再発のリスクがある患者を対象としてリンパ領域への術後補助 RT 群 vs 経過観察群を比較した唯一のランダム化第 III 相試験の最終結果が最近報告された。この試験には、転移を伴わず、診断時または孤立性の再発部位として触知可能なリンパ節腫脹を認める患者 250 人が含まれていた³⁹⁵。適格基準の条件として、LDH が正常域上限の 1.5 倍未満であることのほか、触知可能なリンパ節腫脹が耳下腺で 1 つ以上、頸部または腋窩で 2 つ以上、もしくは鼠径部で 3 つ以上、リンパ節の最大径が頸部で 3cm 以上、腋窩または鼠径部で 4cm 以上、あるいはリンパ節からの被膜外浸潤が認められることが要求された³⁹⁶。リンパ節郭清後、リンパ節領域への術後補助 RT（20 分割で 48Gy）または経過観察のいずれかが行われた³⁹⁵。平均追跡期間 73 カ月の時点で、照射野内のリンパ節再発は、すべてのリンパ節領域に対する術後補助 RT 群で頻度が有意に低かった（HR = 0.54 ; 95% CI、0.33-0.89 ; $P = 0.021$ ）³⁹⁵。主要エンドポイントではなかったものの、無再発生存期間

と OS では、術後補助 RT 群と経過観察群の間に統計学的有意差が認められなかった。術後補助 RT では、グレード 2~4 の毒性の発生頻度が高く、それらは主に皮膚または皮下組織に生じたほか、疼痛、神経損傷、関節の有害事象などもみられた。

術後補助 RT 用に様々な線量分割法が後ろ向き研究で評価されている^{386,397-401}。分割数を減らした RT は、標準の線量分割法と同等の有効性を示すようである。これらの研究では、術後補助 RT に伴って中等度の毒性が認められている。一部の線量またはスケジュールは忍容性良好となりうるが、至適なレジメンを確立するには前向きの解析が必要である。

脳転移に対する術後補助放射線療法

術後補助 RT は、メラノーマの脳転移に対する手術後にも施行される。ランダム化試験において、様々な癌から脳転移を来した患者を対象として手術後または定位放射線療法（SRS）後に施行する全脳照射による術後補助療法と経過観察が比較されている⁴⁰²⁻⁴⁰⁸。そのうち 1 つを除くすべての試験で、術後補助療法としての全脳照射により頭蓋内再発が減少することが示され、一部の試験では機能的自立期間が延長し、頭蓋内進行および神経学的原因による死亡率が低下することも示された。しかしながら、これらの試験では、メラノーマ患者が極めて少なく（すべて合わせて 60 人未満である可能性が高い）、メラノーマ患者に限定した結果は報告されていない。これらのうち最大規模のランダム化試験では、メラノーマ患者 18 人が含まれ、切除後または SRS 後の術後補助療法としての全脳照射によって頭蓋内進行が減少したことが示されたが、OS または機能的自立期間における統計学的に有意な改善には至らなかった⁴⁰⁸。少数の後ろ向き研究で、メラノーマから脳転移を来し、手術後または SRS 後に術後補助療法として全脳照射を受けた患者の転帰が報告されたが、これらの解析データでは、メラノーマ患者に対する術後補助療法としての全脳照射の臨床的な意義を評価す

るには不十分である^{409,410}。特にメラノーマからの脳転移を有する患者に対する全身療法の施行を支持するデータが出現している状況で、メラノーマからの脳転移に対する全脳照射の効果を評価するには、ランダム化試験による前向きでの更なる研究が必要である。

メラノーマからの脳転移を来した患者に対する手術後の補助 SRS を検証している良好なランダム化試験はないが、全脳照射に伴う神経認知毒性のリスクを低下させようとして SRS がますます多く施行されるようになってきている。

NCCN の推奨

表皮内または早期メラノーマ患者は、その大半が切除による初回治療で治癒に至る。しかしながら、線維形成性メラノーマの患者（特に広範な神経向性が認められる場合）では局所再発のリスクが高く、マージンが不十分な場合には特に高リスクとなる。局所制御を改善するために術後補助 RT を考慮してもよい。

臨床的にリンパ節転移陽性で、リンパ節領域の再発リスクが高いことが予測される特徴を示す選択された患者には、術後補助 RT を考慮してもよい。当 NCCN 委員会は、再発リスクの高い患者における術後補助 RT の意義を詳細に検討した。リンパ節再発の遅延または予防の点で術後補助 RT が有用なことが高レベルのエビデンスにより示されていることに委員会メンバーの同意が得られた。しかしながら、RT 関連晩期毒性の発生率増加は、リンパ節領域再発の減少による利点を上回る可能性があるとの指摘が一部の施設からあった。これと合わせて、RT 群では統計学的に有意ではないが OS が不良な傾向がみられることから、リンパ節領域への術後補助 RT の役割については、委員会のメンバー間で大きな見解の相違がみられた。RT 施行の可能性が示唆される患者特性は、前述の第 III 相試験の選択基準として用いられたものである³⁹⁶。これらの患者に対する術後補助 RT の施行はカテゴリ 2B の推奨であ

り、その意義について委員会のコンセンサスが一致していないことを反映している。転移リンパ節の部位、大きさおよび数と肉眼的な（組織学的ではない）節外浸潤に基づく入念な患者選択が不可欠である。術後補助 RT の有益性を、生活の質に影響を及ぼしうる長期の皮膚毒性や所属リンパ節毒性の可能性が増大することと比較する必要がある。放射線と全身療法の相互作用の可能性についても考慮すべきである。

切除後の脳転移部位に対する術後補助 RT（全脳照射または SRS）については、現状のデータから具体的な推奨を示すことはできない。このような患者に対する術後補助 RT は、ケースバイケースで検討すべきである。より有効性の高い全身療法の登場に伴い、メラノーマ患者は以前より長く生存するようになったことから、全脳照射の長期的な神経認知毒性の影響が生じやすくなっている可能性がある。

再発例に対する術後補助療法については、「再発時の治療」を参照のこと。

III 期の in-transit 転移に対する治療

in-transit 転移の腫瘍量、出現の時間経過、および持続期間は様々である。患者によっては、in-transit 転移が長年にわたり身体の一部領域に限局した状態を維持することもある。これは、孤立してみられる場合または他の転移部位と同時にみられる場合がある。In-transit 転移が孤立してみられる患者で生じる重大な懸念の 1 つは、その後に内臓転移に進展する確率が高いということである。孤立性の in-transit 転移例に対する治療法は、以下のように体系化できる：

- 1) 局所療法：局所療法は in-transit 転移による合併症発生率を低下させるが、新たな病変の出現に対して小さな/多様な影響をもたらす。
- 2) 領域治療：領域治療はリンパ節領域全体を対象とする治療であり、視認可能な腫瘍を排除するだけでなく、その領域内での新たな病変の増殖を予防できる可能性もある。

- 3) 全身療法：全身療法は既存の in-transit 転移に対して抗腫瘍効果をもたらすほか、更なる所属リンパ節再発やその後の全身再発の遅延/予防に役立つ可能性もある。

In-transit 転移を有する III 期患者では、様々な治療選択肢（大半が局所領域治療）が存在する。治療法の選択は患者の健康状態と腫瘍量に依存し、腫瘍量は腫瘍部の大きさ、部位、数によって定義される。In-transit 転移の進展速度は、初診時に必ずしも明らかとなるわけではないため、まずは保存的な局所療法から開始して、局所療法に対する反応の持続期間が短いようであれば、領域治療/全身療法へ移行する方針が妥当となりうる。

局所療法

限定的で切除可能な in-transit 転移には、断端陰性での切除が治療の中心となる。In-transit 転移がある患者では、臨床的に潜在性の所属リンパ節転移が存在している可能性が高く、in-transit 転移の存在下での SLN 転移陽性は、より不良な予後を予測する因子であるが、患者の転帰に対する SLNB の影響は不明である⁴¹¹。

切除が不可能な患者、過去に受けた切除が不成功に終わった患者、または手術を拒否する患者における in-transit 転移を伴う III 期メラノーマに対する手術によらない局所療法のアプローチとしては、病巣内注射、局所焼灼療法、イミキモド外用、RT などがある。

病巣内注射

メラノーマに対する病巣内注射用として様々な薬剤が検討されている。最も有望な成績を示した薬剤の主な結果を表 7 に要約する。

Talimogene laherparepvec

転移性メラノーマに対する顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の病巣内または病巣周辺への注射について、いくつかの小規模な臨床研究で中程度の奏効率や病勢安定（SD）が示されている⁴¹²⁻⁴¹⁵。これらを始めとする研究成果に基づき、腫瘍細胞の溶解を誘導し、注射した病変に限局的な GM-CSF の発現を促すよう改変した単純ヘルペスウイルスを利用する薬剤である talimogene laherparepvec（T-VEC）が開発された⁴¹⁶。選択された切除不能の III B 期～IV 期メラノーマ患者を対象とした最近の第 III 相試験では、被験者が T-VEC の病巣内注射群と GM-CSF の皮下投与群にランダムに割り付けられた⁴¹⁷。適格基準として、皮膚、皮下またはリンパ節に直径が 10mm を超える単一の病変または腫瘍細胞の集塊が少なくとも 1 つ存在し、かつ二次元的に測定可能な病変があり、限定的な遠隔転移（試験固有の定義を採用）を有することが条件とされた。注射された腫瘍について臨床的に有意な持続的奏効率（DRR）が得られたほか、注射されなかった内臓以外および内臓の腫瘍の一部でバイスタンダー効果が認められた（表 7）⁴¹⁸。追跡期間中央値 44 カ月（範囲：32～59 カ月）の時点で、T-VEC 群では、GM-CSF 群と比較して DRR（16.3% vs 2.1%、 $P < 0.001$ ）および全奏効率（26.4% vs 5.7%、 $P < 0.001$ ；完全奏効 [CR] では 11% vs 1%未満）が高いことが示された⁴¹⁷。

探索的サブセット解析によると、奏効に対する T-VEC の効果は、病期が進行していない患者で大きいことが示された。III B 期または III C 期の患者における DRR は、T-VEC 群が 33%であったのに対して、GM-CSF 群では 0%であった。IV 期-M1a の患者で、DRR に対する T-VEC の効果は小さかった（16.0% vs 2.3%）。しかしながら、IV 期-M1b または M1c の患者で、DRR および OS に対する T-VEC の効果は小さく、統計学的に有意ではなかった。DRR に対する T-VEC の効果は、未治療の転移例（23.9% vs 0%）の方が既治療の転移例（9.6% vs 5.6%）よりはるかに著明であった。

T-VEC に関して、頻度の高い毒性（グレードを問わず 20%以上の患者に治療下で発生するもの）は疲労、悪寒、発熱、悪心、インフルエンザ様疾患、注射部位疼痛および嘔吐であった⁴¹⁷。グレード 3～4 の治療関連毒性は 11%の患者にみられ、注射部位反応（例えば、蜂窩織炎、疼痛、末梢性浮腫）や全身毒性（疲労、嘔吐、その他のインフルエンザ様症状）などが認められた。

インターロイキン2

IL-2 の病巣内注射は、いくつかの臨床研究によって妥当性が示されている（表 7）。IL-2 を注射した病変の完全奏効率は、70%にもものぼる可能性がある。奏効率は皮膚病変の方が高いものの、皮下病変でも同様に良好な奏効率が報告されている⁴¹⁹。IL-2 の病巣内注射は、高用量 IL-2 の静脈内投与と比べて毒性ははるかに低い。グレード 1～2 の有害作用が高頻度でみられるが、それらは管理可能であり、グレード 3～4 の毒性は極めてまれである⁴¹⁹⁻⁴²¹。IL-2 の病巣内注射では、通常は局所の腫脹、紅斑、疼痛に加え、ときに壊死を伴う注射部位炎症反応がみられる。頻度の高い全身作用としては、発熱やその他のインフルエンザ様症状（悪寒、疲労、悪心、嘔吐に加え、ときに胃痛、下痢および頭痛）があり、それらは通常は軽度で、鎮痛薬が奏効することが多い^{419,420,422}。

使用頻度の低い病巣内注射薬

In-transit 転移例の治療に対する病巣内注射薬として IFN が使用されているが、このアプローチを裏付ける公表されたエビデンスはごくわずかであった（いくつかの症例報告と 1 つの小規模な後ろ向き研究⁴²³）。

カルメット-ゲラン桿菌（BCG）の病巣内注射では、注射した病変の大半で少なくとも一過性の CR または部分奏効（PR）が得られることが示されており、皮膚転移巣における奏効率の方が皮下転移巣よりはるかに高い（表 7）⁴²⁴⁻⁴²⁶。最初の奏効率は注射した病変で高いが、BCG

の病巣内注射に伴い重大な局所的副作用および偶発的な全身性副作用が多くみられる⁴²⁵⁻⁴²⁷。BCG 注射は他の局所注射選択肢にほぼ置き換えられており、実診療で使用されることはまれである。

ローズベンガル（感光色素）は、転移巣に対する病巣内注射（PV-10、ローズベンガルと生理食塩水の 10%w/v 混合液を使用）による化学焼

灼の別の手法として開発中の治験段階の薬剤である^{428,429}。有効性は他の病巣内注射薬と同程度であるが、現時点で臨床試験（NCT02288897 試験）以外では利用できない。

表 7. 病巣内注射

注射剤	公表された主要な臨床研究	奏効率	
		注射部位	非注射部位
Talimogene laherparepvec (T-VEC)	<ul style="list-style-type: none"> 第 III 相試験^{417,418} 	<p>大きさの 50%以上減少：64%</p>	<ul style="list-style-type: none"> 大きさの 50%以上減少： 内臓以外で 32% 内臓で 15%
インターロイキン 2	<ul style="list-style-type: none"> 5 つ以上の非対照研究で、いくつかの第 II 相試験^{419,420}と後ろ向きまたは観察解析⁴³⁰⁻⁴³³を含む 2014 年の系統的レビューおよびメタアナリシス⁴²¹ 	<p>CR：67~96%</p> <ul style="list-style-type: none"> 皮膚で 80% 皮下で 73% 	<p>2 つの第 II 相試験で奏効は認められなかった</p>
カルメット-ゲラン桿菌 (BCG)	<ul style="list-style-type: none"> 10 を超える前向きパイロットまたは後ろ向き研究^a 1 つのランダム化試験⁴²⁶ 	<p>CR：</p> <ul style="list-style-type: none"> 皮膚で 90% 皮下で 45% 	<p>偶発的な奏効が観察された</p>
ローズベンガル	<ul style="list-style-type: none"> 第 I 相試験⁴²⁸ 第 II 相試験⁴²⁹ 	<p>OR：46~58%</p>	<p>OR：27%</p>

CR：完全奏効（消失した病変の割合として定義）、NR：報告なし、OR：客観的奏効率（PR または CR が得られた病変の割合として定義）。

^a 登録された患者数は大半が 30 人未満であった。Krown et al. 1978⁴²⁵、Morton et al. 1974⁴³⁴、Tan et al. 1993⁴²⁴（15 試験の併合解析）の表 5 を参照。

その他の局所療法

局所焼灼

転移巣の治療に対するレーザー焼灼（主に二酸化炭素レーザー焼灼）の有効性が、いくつかの非対照の後ろ向き解析（研究当たりの患者数は 15~100 人）で報告されている⁴³⁵⁻⁴⁴¹。焼灼は、軽微な毒性で効果的

に達成できるが^{435,437,438,441}、この手技の大半はより現代的なアプローチに取って代わられている。

外用療法

In-transit 転移巣または局所転移巣を有する患者の症例報告では、イミキモド単剤療法により皮膚転移を有する患者で部分および完全奏効が得られるものの、真皮深層または皮下の転移巣には、有効となる可能

性が低いことが示唆されている⁴⁴²⁻⁴⁴⁶。他の研究では、イミキモドを別の局所療法と併用することで、局所転移例で高い持続的奏効率が得られることが示された^{444,447-453}。

ジフェニルシクロプロペノンとしても知られる diphenacyclone (DPCP) を用いた外用免疫療法は、in-transit 転移を有する患者を対象として単剤または他の治療法との併用で検討されている。イミキモドの外用と同様に、このアプローチを支持するエビデンスは、主に一部の患者での著しい奏効を報告した症例研究で得られたものである⁴⁵⁴⁻⁴⁶¹。ある後ろ向き研究には、in-transit 転移を伴う皮膚メラノーマで DPCP による 1 ヶ月以上の治療を受けた患者 50 人が含まれていた⁴⁶²。皮膚病変の完全な消失が 46% の患者で観察され、別の 38% では PR が示された。この適応に対して DPCP は FDA により承認されていないが、臨床試験の枠内で利用できる場合がある。

放射線療法

症状を伴う所属リンパ節再発の切除不能例で他に良い選択肢がない場合には、一部の患者に対して RT が選択される場合がある。多様な照射スケジュールが採用されている。「緩和的放射線療法」を参照のこと。

領域治療：温熱四肢灌流

局所療法または外用療法に適さない所属リンパ節再発を来した患者に対する温熱四肢灌流 (isolated limb perfusion [ILP] または isolated limb infusion [ILI]) による細胞傷害性薬剤の所属リンパ節投与は、薬剤の全身曝露に伴う毒性を回避しつつ、患部のある四肢に高用量を投与するように設計されている。これらのアプローチにより温熱条件下で化学療法薬を投与することができ、いくつかの研究により細胞傷害性薬剤の効果が向上することが示唆されるが⁴⁶³⁻⁴⁶⁸、毒性増加も伴う

^{469,470}。これらのアプローチは、四肢に限局した所属リンパ節転移の患者に限定される。

これらの手技で最初に開発された ILP は、1950 年代後半に導入され、奏効率を向上させ、毒性を最小限に抑えるように洗練され修正された^{471,472}。ILP には他の薬剤が使用されており、多くがまだ検証されていないが、最も多く使用されている細胞傷害性薬剤はメルファラン (L-フェニルアラニンマスタード) で、アクチノマイシン D または TNFα と併用されることが多い⁴⁷²⁻⁴⁷⁵。本手法が洗練されるにつれて、ILP 後の奏効率が改善している。大規模な系統的レビュー (ILP 2,018 例、22 試験) によると、転移を伴う IIIB~IIIC 期の切除不能例で四肢に病変を有する患者に関して 1990~2008 年に公表された研究では、全奏効率の中央値が 90% (範囲: 64~100%)、完全奏効率の中央値が 58% (範囲: 25~89%) であった⁴⁷⁴。完全奏効率の中央値は使用された薬剤によって多少異なり、その範囲はメルファラン単剤での 47% およびメルファランとアクチノマイシン D の併用での 45~65% から、メルファランと TNFα の併用での最大 70% までであった⁴⁷⁴。これらの奏効率は、主に後ろ向き症例集積研究から得られたもので、報告された差は、数十年にわたることの多い奏効の定義および患者選択因子に依存する。報告された奏効率の差は、臨床的には有意でない可能性がある。例えば、メルファランと TNFα の併用に対してメルファラン単剤を用いた温熱 ILP を直接比較したランダム化臨床試験では、奏効率に有意差が認められなかった⁴⁷⁶。米国で TNFα は現在利用できない。

ILP の欠点には、本手技の技術的複雑性および侵襲性があり、高齢および状態の悪い患者で施行しにくく (または禁忌)、再発または進行した場合に同一患者に対して再び使用することが困難となる点がある⁴⁷⁷。このアプローチは、本手技および潜在的な合併症の管理に関する経験が豊富な施設でのみ実践すべきである。

1990年代に、より簡単に侵襲性が低く⁴⁷⁸、繰り返し治療が可能で⁴⁷⁹、高齢患者に安全な⁴⁸⁰アプローチとして ILI が開発された。ILI では一般にメルファランが使用され、アクチノマイシン D と併用されることが多い⁴⁸¹。皮膚血管拡張のためにパパベリンを追加すると、奏効率が向上するが、所属リンパ節への毒性リスクも高まること示されている^{482,483}。ILI では毒性および合併症の発生率が ILP と比較して低いが、ILP と ILI を奏効率および生存期間について後ろ向きに比較した研究では、様々な結果が示された^{482,484-488}。7 試験を対象とした解析では、メルファランとアクチノマイシン D を併用した ILI による治療を受けた主に III 期の患者 576 人が含まれており、全奏効率が 73%、CR が 33%（試験全体で範囲 26~44%）、PR が 40%（同 33~53%）、および SD が 14%であったことが示された⁴⁸¹。1 つは第 II 相非対照試験（NCT00004250 試験）を含む 2 試験を対象とした別の小規模な併合解析（N=58）では、IIIB 期 vs IIIC 期で同程度の全奏効率（48% vs 40%）および同程度の 5 年生存率（38% vs 52%）が示された⁴⁸⁹。CR は 25%の患者で達成された（PR は 20%）。

NCCN の推奨

in-transit 転移には、臨床試験の枠内での治療が望ましい選択肢となる。単一または少数の in-transit 転移巣が切除可能な患者には、可能であれば組織学的に断端陰性となる外科的完全切除が望ましい。孤立性の in-transit 転移巣に対して治癒的切除を受ける患者では、SLNB を考慮してもよい（カテゴリー 2B）。

断端陰性での外科的完全切除が不可能な場合には、臨床試験の枠内での治療が一般に望ましい選択肢となる。その他の局所療法、領域治療、または全身療法を考慮してもよい。in-transit 転移巣の数が限定されており、特に真皮病変で外科的完全切除が適さない場合は、局所の病巣内注射を考慮すべきである。皮膚、皮下またはリンパ節

の病変が 1 つ以上もしくは直径が 10mm を超える腫瘍細胞の集塊を認める患者は、T-VEC の病巣内注射の適切な候補となる可能性がある。T-VEC の病巣内注射は、GM-CSF 単剤注射と比較して持続的奏効率および全奏効率が改善することに基づいて、in-transit 転移が切除不能な III 期患者に推奨される選択肢となっている。T-VEC が利用できない場合は IL-2 の病巣内注射が別の選択肢となり、BCG または IFN の注射も同様である。これらの選択肢はすべてカテゴリー 2B の推奨である。

非対照研究に基づき、レーザー焼灼、イミキモド外用または RT は、緩和目的または in-transit 転移の切除不能例で、選択された患者における所属リンパ節制御を確立するために有用となりうるカテゴリー 2B の選択肢である。イミキモドの外用は、皮膚転移巣の腫瘍量が非常に少ない場合の選択肢とみなすことができる。

四肢に限局した所属リンパ節に in-transit 転移巣を複数認める患者には、ILI または ILP による温熱四肢灌流が選択肢となる。ILP および ILI は技術的に困難を伴うが、適切に施行すれば、所属リンパ節での初期の奏効率と持続的奏効率が高い可能性がある。

より有効な全身療法の登場とともに、このアプローチは所属リンパ節再発例に対する一次治療の選択肢とみなされることが多くなってきている。治療選択肢については、「[進行メラノーマに対する全身療法](#)」を参照のこと。

利用可能な選択肢の数を考慮すると、治療の順序を決定する上で臨床判断と集学的コンサルテーションが有用となる場合が多い。

遠隔転移例（IV期）に対する治療

進行メラノーマに対する全身療法

転移性メラノーマに対する治療選択の状況は、従来の化学療法より高い有効性が実証された最近の新規薬剤の開発に伴って急速に変化してきている。第1世代の新規の分子標的療法薬および免疫療法薬（ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、イピリムマブ）は、従来の治療法と比較して奏効率や患者の転帰を有意に改善することが実証された。その後、新規の免疫療法、分子標的療法および併用レジメンを検討するいくつかの進行中または最近完了した第II相および第III相試験により、めざましい結果が得られている^{93,417,490-501}。現在では進行した切除不能または転移性メラノーマの治療法として第2世代の有効な薬剤や併用レジメンが使用可能となっている。

免疫チェックポイント療法

免疫系には特定の悪性細胞を認識して破壊する能力があり、この過程は免疫監視（immunosurveillance）と呼ばれている。免疫系の機能を低下させる病態や事象があると、癌細胞が免疫監視を逃れる事態につながる可能性がある⁵⁰²⁻⁵⁰⁴。癌細胞が免疫監視を逃れて増殖するようになると、その遺伝学的可変性や表現型可塑性により、初期の腫瘍が免疫系を回避しないし妨害したり、さらには利用したりする二次的な機序を獲得する可能性がある⁵⁰²⁻⁵⁰⁴。免疫療法は、免疫応答を強化することによって、癌細胞や腫瘍が利用している免疫回避の機序を克服あるいは迂回することを目指すものである。最も効果の高い免疫療法として、癌細胞が免疫活性を低下させるために悪用している免疫チェックポイントを標的とするものがある。例えば、抗原提示細胞（APC）上の抗原に結合することで惹起されるヘルパーT細胞の活性化は、これら2つの細胞間での他の受容体・リガンド間相互作用によって調節されている可能性がある。CTLA-4（cytotoxic T lymphocyte antigen-4）と programmed cell death-1

（PD-1）は、ともにT細胞上に発現する受容体の1つであるが、これらトリグランドが結合すると、T細胞活性化を阻害するシグナル伝達カスケードが誘導され、それにより免疫応答が制限される⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁸。これらの受容体に対する抗体薬（イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブなど）は、受容体・リガンド間の相互作用を妨げることで、T細胞活性化の阻害を排除し、免疫応答に対する「ブレーキを解除する」⁵⁰⁹⁻⁵¹¹。

イピリムマブ

イピリムマブは、免疫チェックポイント受容体 CTLA-4 を標的とするモノクローナル抗体である。切除不能のIII期またはIV期メラノーマ患者を対象とした2つの第III相試験の結果は、進行例に対するイピリムマブの使用を支持している（表8）。これらの試験の結果では、既治療および未治療の進行例においてイピリムマブにより奏効率、奏効期間、PFSおよびOSが改善したことが示された^{512,513}。最も重要な点として、長期追跡により約20%の患者でイピリムマブによる長期生存（5年OS：18% vs ダカルバジンで9%）が得られたことが示され⁵¹⁴、これは第III相試験での知見と一致していた^{515,516,517}。これらの試験で得られた安全性に関する結果から、イピリムマブにはirAEのリスクをかなり伴うことが示され、グレード3~4の有害事象（表8）や被験薬に関連した死亡（CA184-002試験で7例）もみられている⁵¹²。CA184-024試験でイピリムマブが投与された患者ではグレード3~4のirAEの発生率がさらに高かったが（表8）、これは高用量（10mg/kg）で投与されたこと、ダカルバジンとの多剤併用療法であったこと、またはその両方に起因している可能性がある⁵¹³。そのため、イピリムマブとダカルバジンの併用療法は実診療では用いられておらず、FDAが推奨しているイピリムマブの用量は、10mg/kgではなく3mg/kgとなっている³⁸¹。イピリムマブやその他のチェックポイント阻害薬のレジメンに関連して生じるirAEについては、「免疫チェックポイント療法の毒性」の節で詳述している。

多数の治療歴を有し、チェックポイント阻害薬による治療後に進行した患者には、治療選択肢が限られている場合があることを考慮すると、CA180-002 試験で最初に臨床的有益性（3 ヶ月以上持続する奏効または SD）が認められた後に進行した少数の患者に対してイピリムマブによる再導入療法が施行されたことは注目に値する。これらの患者の大半（31 人中 20 人）でイピリムマブ再導入療法により病勢制御（CR、PR、または SD）が達成された^{512,518}。イピリムマブに関連した irAE の頻度と種類は再導入療法時と初回治療時と同様であったが、初回治

療で毒性が認められた患者の再導入療法時は必ずしも同じ irAE が出現するとは限らなかった⁵¹⁸。

イピリムマブのピボタル第 III 相試験では活動性の CNS 転移を有する患者が除外されたが、非盲検第 II 相試験（CA184-042 試験；表 8）からの結果では、脳転移を有する患者において、CNS 病変の中程度の病勢制御率と許容可能な毒性が示された¹³⁶。

表 8. 進行メラノーマを対象としたイピリムマブの試験^a

試験		患者		治療群	奏効 ^c			PFS ^d	OS ^d	グレード 3~4 の irAE ^e
名称および参考文献	相デザイン	未治療 ^b	CNS 転移		奏効率	到達時間	奏効期間			
CA184-002 NCT00094653 ⁵¹²	III RDB	なし	12% ^f	• lpi + gp100 (n = 403)	6% P = 0.04	3.3	17% ^g	2.8 P < 0.05 ^h	10.0 P < 0.001	}10%–15%
				• lpi (n = 137)	11% P = 0.001	3.2	60% ^g	2.9 P < 0.001 ^h	10.1 P = 0.003	
				• gp100 (n = 136)	2%	2.7	0 ^g	2.8	6.4	
CA184-024 NCT00324155 ⁵¹³	III RDB	100%	なし	• DTIC + ipi (n = 250)	15% P = 0.09	NR	19.4 P = 0.03	NR P = 0.0006 ^g	11.2 P < 0.001	38%
				• DTIC + pbo (n = 252)	10%	NR	8.1	NR	9.1	4%
CA184-042 NCT00623766 ¹³⁶	II OL	≥71%	100%	• lpi, ASX i (n = 51)	10%	NR	NR	1.4	7.0	NR
				• lpi, Sx i (n = 21)	5%	NR	NR	1.2	3.7	NR

ASX：無症状の脳転移を有する患者、CNS 転移：ベースラインで中枢神経系転移を有する患者の割合、CR：完全奏効、DTIC：ダカルバジン、gp100：gp100 ペプチドワクチン、ipi：イピリムマブ、irAE：免疫関連有害事象、Sx：症状を伴う脳転移を有する患者、NR：報告なし、OL：非盲検、pbo：プラセボ、R：ランダム化、RDB：ランダム化二重盲検。

^a III 期または IV 期のメラノーマの切除不能例。

^b 未治療の進行例の割合。

^c 奏効率は、CR または PR に達した患者の割合である。奏効到達時間は、奏効までの時間の中央値で、月数で表す。奏効期間は、特に明記しない限り、月数の中央値で表す。P 値は、対照群との比較で算出している。

^d PFS および OS の中央値は月数で表す。期間の中央値、P 値および HR は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

^e 種類を問わずグレード 3 または 4 の治療関連 irAE が認められた患者の割合。

^f 活動性 CNS 転移を有する患者は、この試験から除外された。

^g 奏効期間が 24 ヶ月を超える患者の割合。

^h PFS 中央値は群間で同程度であったが、PFS および OS に関する P 値は、Kaplan-Meier 法による生存期間分布における差を表している。

ⁱ 脳転移の症状なし vs 症状ありの患者で結果を報告した。

PD-1 阻害薬

CTLA-4 阻害薬による治療は、主に T 細胞と抗原提示樹枝状細胞の接触面におけるフィードバック機序に干渉すると考えられるが、PD-1 阻害薬は、主に T 細胞と腫瘍細胞の接触面におけるフィードバック機序に干渉すると考えられる⁵¹⁹。

ペムブロリズマブ

転移を伴う III 期または IV 期の切除不能例を対象としたランダム化試験によると、ペムブロリズマブ（単剤療法）はニボルマブと同様に、化

学療法またはイピリムマブ（単剤療法）と比較して奏効率と PFS を改善し、有害事象のリスクが低いことが示された（表 9）⁵⁰⁰。KEYNOTE-006 試験の結果では、ペムブロリズマブによりイピリムマブと比較して OS も改善されることが示された⁵⁰⁰。ペムブロリズマブの有効性および安全性は、各種用量（2mg/kg vs 10mg/kg）および投与頻度（2 週毎 [Q2W] または 3 週毎 [Q3W]）により顕著な影響を受けないと考えられ、これらの試験で検討されたレジメンでは、すべて対照群と比較して奏効および転帰が改善した^{495,500,520}。

表 9. 進行メラノーマを対象としたペムブロリズマブの試験^a

試験 名称および 参考文献	相 デザイン	患者			治療群	奏効 ^d			PFS ^e	OS ^e	グレード 3~4 の AE ^f
		未治療 ^b	BRAF V600 Mut	脳 転移 ^c		奏効率	到達 時間	奏効 期間			
KEYNOTE-001 NCT01295827 ⁵²⁰	I R, OL, E	なし ^g	18%	9%	• Pembro 2 mg/kg (n = 89)	26%	2.8	ND	5.1	58%	15%
					• Pembro 10 mg/kg (n = 84)	26%	2.8	ND	3.2	8%	
KEYNOTE-002 NCT01704287 ⁴⁹⁵	II R, OL	なし ^g	23%	NR	• Pembro 2 mg/kg (n = 180)	21% <i>P</i> < 0.0001	3	ND	2.9 ⁱ <i>P</i> < 0.0001	ND	11%
					• Pembro 10 mg/kg (n = 181)	25% <i>P</i> < 0.0001	3.5	ND	2.9 ⁱ <i>P</i> < 0.0001	ND	14%
					• Chemo h (n=179)	4%	3	37	2.7	ND	26%
KEYNOTE-006 NCT01866319 ⁵⁰⁰	III R, OL	34%	36%	9%	• Pembro Q2W (n = 279)	34% <i>P</i> < 0.001	2.8	8.3	5.5 <i>P</i> < 0.001	74% <i>P</i> < 0.0005	13%
					• Pembro Q3W (n = 277)	33% <i>P</i> < 0.001	2.8	ND	4.1 <i>P</i> < 0.001	68% <i>P</i> = 0.0036	10%
					• Ipi (n = 278)	12%	2.9	ND	2.8	58%	20%

BRAF V600 Mut : BRAF V600 変異が認められる患者の割合、Chemo : 化学療法、脳転移 : ベースラインで中枢神経系転移を有する患者の割合、E : 継続、ipi : イピリムマブ、Mut : 突然変異、ND : 長期追跡が必要なため未確定、NR : 報告なし、OL : 非盲検、pembro : ペムブロリズマブ、Q2W : 2 週毎、Q3W : 3 週毎、R : ランダム化。

^a III 期または IV 期のメラノーマの切除不能例。

^b 未治療の進行例。

^c 活動性の CNS 転移を有する患者は試験から除外された。

^d 奏効率は、CR または PR に達した患者の割合である。奏効到達時間は、奏効までの時間の中央値で、月数で表す。奏効期間は、特に明記しない限り、月数の中央値で表す。P 値は、対照群との比較で算出している。

^e PFS 中央値は月数で表す。OS は 1 年後の割合で表す。期間の中央値、P 値および HR は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

^f 種類を問わずグレード 3 または 4 の治療関連有害事象が認められた患者の割合。

^g 全例がイピリムマブによる治療歴を有した進行例であり、BRAF 変異を有する患者には BRAF 阻害薬および/または MEK 阻害薬による治療歴もあった。

^h 医師が選択した化学療法。

ⁱ PFS 中央値および HR は評価方法により異なり、すべての解析で *P* < 0.0001 である。

ニボルマブ

2つの第III相ランダム化臨床試験により、切除不能かつ未治療のIII期またはIV期メラノーマ患者におけるニボルマブの有効性が実証された（表10）。Checkmate 066試験の結果によると、ニボルマブにより化学療法と比較して奏効率、PFSおよびOSが改善したことが示された。グレード3~4の有害事象の発生頻度は、ニボルマブが化学療法よりも低かった⁴⁹⁶。注目すべきことに、ニボルマブにより少なくとも50%の患者で長期生存が得られる可能性があることが生存曲線から示唆されている。Checkmate 067試験の結果によると、ニボルマブ（単剤療法）はイピリムマブ単剤と比較して奏効率およびPFSを改善すると同時に、毒性は低いことが示された⁴⁹²。

Checkmate 066試験および067試験の結果では、切除不能例または転移例に対する一次治療においては、ニボルマブの方が化学療法またはイピリムマブより優れた選択肢であることが実証された。進行中のCheckmate 037試験では、既治療の切除不能III期またはIV期メラノーマ患者においても、ニボルマブは化学療法と比較して奏効率を改善することが示されている（表10）⁴⁹⁰。安全性に関する結果によると、治療歴の多い進行した患者においてニボルマブは化学療法より忍容性が高い可能性があることが示唆される⁴⁹⁰。既治療の進行例でニボルマブがPFSまたはOSを改善するかどうかを確認するには、さらに追跡が必要である。

表 10. 進行メラノーマを対象としたニボルマブの試験^a

試験		患者			治療群	奏効 ^d			PFS ^e	OS ^e	グレード 3~4の AE ^f
名称および 参考文献	相 デザイン	未治療 ^b	BRAF V600 Mut	CNS 転移 ^c		奏効率	到達 時間	奏効 期間			
CheckMate 066 NCT01721772 ⁴⁹⁶	III RDB	100%	0%	3.6%	<ul style="list-style-type: none"> • Nivo (n = 210) • DTIC (n = 208) 	40% 14% <i>P</i> < 0.001	2.1 2.1	ND 6	5.1 2.2 <i>P</i> < 0.001	73% 42% <i>P</i> < 0.001	12% 18%
CheckMate 067 NCT01844505 ⁴⁹²	III RDB	100%	32%	3.6%	<ul style="list-style-type: none"> • Nivo + ipi (n = 314) • Nivo (n = 316) • Ipi (n = 315) 	57% 44% 19% <i>P</i> < 0.001	2.8 2.8 2.8	ND ND ND	11.5 6.9 2.9 <i>P</i> < 0.001	ND ND ND	55% 16% 27%
CheckMate 069 NCT01927419 ⁴⁹⁹	II RDB	100%	23%	3% ^g	<ul style="list-style-type: none"> • Nivo + ipi (n = 95) • Ipi (n = 47) 	59% 11% <i>P</i> < 0.001	~3 ~3	ND ND	8.5-ND ⁱ 2.7-4.4 ⁱ <i>P</i> < 0.001	ND ND	54% 24%
CheckMate 037 NCT01721746 ⁴⁹⁰	III R, OL	0%	22%	19% ^g 14% ^g	<ul style="list-style-type: none"> • Nivo (n = 272) • Chemo h (n = 133) 	31% 8%	2.1 3.5	ND 3.5	4.7 4.2 NS	ND ND	9% 31%

BRAF V600 Mut : BRAF V600 変異が認められる患者の割合、Chemo : 化学療法、CNS 転移 : ベースラインで中枢神経系転移を有する患者の割合、CR : 完全奏効、DTIC : ダカルバジン、ipi : イピリムマブ、nivo : ニボルマブ、PR : 部分奏効、ND : 長期追跡が必要なため未確定、NS : 統計学的に有意はでない、OL : 非盲検、RDB : ランダム化二重盲検。

^a III 期または IV 期のメラノーマの切除不能例。

^b 未治療の進行例。

^c 活動性の CNS 転移を有する患者は試験から除外された。

^d 奏効率は、CR または PR に達した患者の割合である。奏効到達時間は、奏効までの時間の中央値で、月数で表す。奏効期間は、特に明記しない限り、月数の中央値で表す。P 値は、対照群との比較で算出している。

CTLA-4 阻害薬と PD-1 阻害薬の併用療法

表 10 に示すように、2 つのランダム化試験からの結果では、未治療の切除不能 III 期または IV 期メラノーマ患者において、イピリムマブ/ニボルマブ併用療法はイピリムマブ単剤療法と比較して奏効および PFS を有意に改善することが実証された^{492,499}。ニボルマブ/イピリムマブ

^e PFS 中央値は月数で表す。OS は 1 年後の割合で表す。期間の中央値、P 値および HR は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

^f 種類を問わずグレード 3 または 4 の治療関連有害事象が認められた患者の割合。

^g 脳転移の既往がある患者。

^h 医師が選択した化学療法 : ダカルバジンの単剤投与またはカルボプラチンとパクリタキセルの併用。

ⁱ BRAF 遺伝子が V600 変異型の患者と野生型の患者は別個に報告している。

併用療法がイピリムマブ単剤と比較して OS を改善するかどうか判断するにはさらに追跡が必要である。両試験で、免疫チェックポイント阻害薬の併用療法による毒性は、単剤療法と比較してかなり高いことも示された。

患者サブグループ毎のPD-1阻害薬による治療

BRAF変異状態

Checkmate 試験および KEYNOTE 試験でのサブグループ解析では、BRAF 遺伝子が変異型の患者と野生型の患者のいずれも対照（イピリムマブ単剤または化学療法）と比較して PD-1 阻害薬による治療が有益となることが示された^{490,492,495,500}。同様に、CheckMate 067 試験および 069 試験のサブグループ解析でも、BRAF 変異状態に関係なく、ニボルマブ/イピリムマブ併用療法によりイピリムマブ単剤療法と比較して有効性が改善されることが示された^{492,499}。

PD-L1 発現量

PD-1 リガンド（PD-L1）を用いて、PD-1 阻害薬による治療の適応を識別することが可能か判断するために、CheckMate 試験および KEYNOTE 試験に参加した患者から採取した腫瘍サンプルを用いて PD-L1 発現量が評価され、発現量のカットオフ値を選択して、「PD-L1 陽性」と「PD-L1 陰性」のサブグループに患者が分類された^{490,492,496,499,521}。試験全体の結果では、いずれのサブグループにおいても対照（イピリムマブ単剤または化学療法）と比較して PD-1 阻害薬による単剤療法が臨床的利益をもたらし、ニボルマブ/イピリムマブ併用療法はイピリムマブ単剤と比較して有効性を改善したことが示された。PD-L1 の見かけの予後予測上の意義は、これらの研究で用いられた発現量の測定法およびカットオフ値により制限されている可能性がある。PD-L1 発現に関しては開発が続けられているが、現状の方式では、再現性および幅広い利用の点で不十分な上、メラノーマ患者をスクリーニングする識別能もない。

脳転移

CheckMate 試験および KEYNOTE 試験では、3～19%の患者で脳転移が認められた（表 9 および表 10）。進行中の試験は、脳転移を有する患者を対象として PD-1 阻害薬の安全性および有効性を具体的に検討するデザインとなっている⁵²²⁻⁵²⁴。

CTLA-4 阻害薬の投与前か投与後か

進行中の試験は、イピリムマブと PD-1 阻害薬による連続的な単剤療法の有効性を判定することを目的としている。ランダム化第 II 相試験の予備的な結果によると、ニボルマブの後にイピリムマブを投与した患者では、これらの治療薬を逆の順序で投与した患者と比較して、安全性は同程度であるが、奏効が改善されることが示された⁵²⁵。

免疫チェックポイント療法による治療

イピリムマブ 3mg/kg を 3 週毎に 4 回投与する治療レジメンは、臨床試験データにより十分に裏付けられ、FDA により承認されている^{381,512,513}。しかしながら、PD-1 阻害薬に関して、至適な用量および治療期間を裏付けるデータは比較的少ない。切除不能例または転移例に対する用途で PD-1 阻害薬を裏付けるピボタル試験で用いられた治療用量および投与期間を表 11～13 に要約する。ニボルマブ単剤に対して FDA が推奨している用法・用量は、表 11 に示すように 3 つの第 III 相試験のすべてに用いられたもの（増悪または許容できない毒性発現まで 3mg/kg を 2 週毎に投与）と一致している^{490,492,496,526}。ペムブロリズマブに対して FDA が推奨する用法・用量は、増悪または許容できない毒性発現まで 2mg/kg の 3 週毎の投与である⁵²⁷。ニボルマブ/イピリムマブ併用療法に対して FDA が推奨する用法・用量は、ニボルマブ 1mg/kg 投与とその後の同日のイピリムマブ 3mg/kg 投与を 3 週毎に 4 回繰り返した後、増悪または毒性発現までニボルマブ単剤 3mg/kg を 2 週毎に投与するというものである^{381,526}。

ニボルマブおよびペムブロリズマブの添付文書^{526,527}では、増悪または許容できない毒性発現まで治療を継続するように指示されているが、公表された試験では、特定の状況であれば、これより短期または長期の治療を許容していた。PD-1 阻害薬による治療を受けた患者では、投与中止が多くみられたことから、現時点で 1 年を超える治療の臨床経

験は限られている。以下の表に掲載した試験で、これまでに公表された結果（追跡期間中央値が2年未満）によると、PD-1阻害薬による治療を受けた患者における治療中止の割合は45～77%であったことを示している。KEYNOTE-002試験で、ペムブロリズマブは最長24ヵ月にわたり投与された。病勢制御を維持するために2年を超えるPD-1阻害

薬による治療が必要かどうかを更なる追跡により示すべきである。この問題について検討するとともに、臨床的利益を長期にわたり維持するために投与頻度を少なくした維持療法へ切り替えることで十分かどうかを検証する研究が必要である。

表 11. ニボルマブの治療レジメン

試験	用法・用量	治療期間
CheckMate 066 ⁴⁹⁶	3 mg/kg Q2W	<ul style="list-style-type: none"> 増悪または許容できない毒性発現まで。 臨床的利益が得られた患者では、重大な有害事象が認められない限り、進行後も治療継続を選択してもよい。
CheckMate 067 ⁴⁹²		
CheckMate 037 ⁴⁹⁰		

表 12. ペムブロリズマブの治療レジメン

試験	用法・用量	治療期間
KEYNOTE-002 ⁴⁹⁵	2mg/kg または 10mg/kg Q3W	<ul style="list-style-type: none"> 増悪または許容できない毒性発現まで。 12週間後の画像検査で病勢進行（PD）が認められた患者では、次回の画像検査でPDが確定するまで治療継続を選択してもよい。
KEYNOTE-006 ⁵⁰⁰	10mg/kg Q2W または Q3W	<ul style="list-style-type: none"> 増悪、許容できない毒性発現、または24ヵ月まで。 CRが6ヵ月以上継続した患者では、2回の治療を追加後に中止してもよい。

表 13. イピリムマブ/ニボルマブ併用療法の治療レジメン

試験	用法・用量	治療期間
CheckMate 067 ⁴⁹²	1mg/kg nivo+3mg/kg ipi（同日投与）、Q3Wで4回；その後3mg/kg nivo 単剤 Q2W	<ul style="list-style-type: none"> 増悪または許容できない毒性発現まで。 臨床的利益が得られた患者では、重大な有害事象が認められない限り、進行後も治療継続を選択してもよい。
CheckMate 069 ⁴⁹⁹		

ipi：イピリムマブ、nivo：ニボルマブ、Q2W：2週毎、Q3W：3週毎。

免疫チェックポイント療法の毒性

免疫療法に伴う有害事象は、その性質上、炎症または自己免疫反応である傾向があり、その多くは自己免疫寛容の抑制、活性化T細胞の増殖、

正常な（癌に侵されていない）臓器や組織における炎症促進反応（サイトカイン放出）に起因する⁵²⁸⁻⁵³⁴。免疫系が全身で活性化されるため、irAEはあらゆる臓器に発生しうる^{528,535}。細胞を直接殺傷したり、細胞に損傷を与えたりする化学療法とは異なり、免疫療法は複雑な多段階の

免疫プロセスを変化させることによって間接的に作用する。そのため、免疫療法において毒性の発生率や重症度が用量とあまり相関しないことがあるのは驚くべきことではなく、有害事象の管理に推奨される方法は、薬剤の減量よりも、むしろ治療の中断または中止であることが多い。

イピリムマブ、ニボルマブおよびペムブロリズマブに関連する治療関連有害事象の大半は、本質的に自己免疫反応である（表 14）。イピリムマブの単剤投与または PD-1 阻害薬との併用で最も多くみられる有害事象は、皮膚毒性（発疹、そう痒および白斑）、消化管毒性（下痢または大腸炎）および疲労である。これらの 3 種類の毒性を除くと、臨床試験で最も多く観察された高グレードの毒性は、内分泌障害（例えば、下垂体炎、甲状腺機能低下症、または甲状腺機能亢進症）および肝炎（例えば、ALT/AST 上昇）である³⁸¹。しかしながら、後ろ向き解析によると、臨床試験の結果では内分泌障害の頻度が過小評価されている可能性が示唆される^{533,536,537}。その他の多くはないが懸念される毒性も表 14 に示す。これらの毒性の多くは、イピリムマブ+PD-1 阻害薬の併用レジメンで頻度が高い。消化管および皮膚関連の有害事象は、治療初期に発現する傾向がみられるが、内分泌障害およびその他の比較的先であるが懸念される毒性（例えば、肝臓、腎臓、呼吸器など、表 15）は、遅れて発現する傾向がある。

PD-1 阻害薬の単剤療法による有害事象の発生頻度は、イピリムマブの単剤投与または PD-1 阻害薬との併用療法よりも低い（表 14）。疲労および関節痛は、PD-1 阻害薬の単剤療法を受けた患者で最も頻度の高い有害事象である^{492,495,496,500}。肺炎および腎炎は、PD-1 阻害薬の単剤療法を受けた患者における発生率が 5%未満であるが、イピリムマブ単剤療法に対して PD-1 阻害薬で多くみられるようである。ニボルマブお

よびペムブロリズマブに対する FDA の添付文書における安全性ガイドラインには、いずれにも肺炎および腎炎に関する特別な警告が含まれている^{381,526,527,538}。

ランダム化臨床試験から得られた安全性データによると、ニボルマブまたはペムブロリズマブの単剤療法に伴う毒性は、イピリムマブ単剤療法と比較して低いことが示されている（表 14）。グレードを問わず治療関連有害事象が認められる患者の割合は、PD-1 阻害薬（単剤療法）とイピリムマブで同程度であったが、PD-1 阻害薬の単剤療法に伴う治療関連有害事象がグレード 3~4 となる可能性は低く（表 14）、治療中止に至る可能性も低かった^{492,500}。

ニボルマブとペムブロリズマブを直接比較したランダム化試験からのデータはないが、これらの薬剤の安全性プロファイルは類似していると考えられる（表 14）。いずれの PD-1 阻害薬の単剤療法でも、イピリムマブと比較して下痢およびそう痒が著しく少なかったが、甲状腺機能低下症が多くみられた^{492,500}。

ランダム化第 II 相および第 III 相試験から得られた安全性に関する結果によると、ニボルマブとイピリムマブの併用療法では、イピリムマブまたはニボルマブの単剤療法と比較して毒性の発生率が高いことが示された（表 14）^{492,499}。イピリムマブ/ニボルマブ併用療法では、グレードを問わない治療関連有害事象が認められた患者の総数が多く、特にグレード 3~4 の有害事象（表 14）および治療中止に至る有害事象（36% vs 8%、15%）の発生率が高かった。免疫チェックポイント阻害薬で多く観察されるすべての毒性のうちグレード 3~4 の有害事象も、多剤併用療法の方がいずれかの単剤療法と比較して高い頻度で認められた（表 14）。

表 14. 免疫チェックポイント療法：治療関連毒性^{a,b}

研究： 薬剤： グレード：	CheckMate 067 および 069 ^{492,499}			KEYNOTE-006 ⁵⁰⁰			
	イピリムマブ 3~4 すべて	ニボルマブ ^b 3~4 すべて	イピリムマブ+ニボルマブ 3~4 すべて	イピリムマブ 3~5 すべて	ペムプロリズマブ 3~5 すべて		
すべての有害事象	24-27% 86-93%	16% 82%	54-55% 91-96%	20%	73%	10-13%	73-80%
下痢	6-11% ****	2% **	9-11% *****	3%	**	1-3%	**
大腸炎	7-9% *	1%	8-17% **	6%	*	1-2%	
発疹	≤2% ***	1% ***	5% ****	1%	*	0	*
そう痒	<1% ****	0 **	1-2% ****	<1%	***	0	*
白斑	0 *	<1% *	0 *	0		0	*
疲労	≤1% ****	1% ***	4-5% ****	1%	**	<1%	**
悪心	1-2% **	0 *	1-2% ***	<1%	*	<1%	*
嘔吐	<1% *	<1% *	1-3% **	0	*	<1%	
食欲減退	<1% *	0 *	<1% **	0	*	0	*
発熱	<1% **	0 *	1-3% **	0		0	
関節痛	0 *	0 *	<1% *	1%	*	<1%	*
筋肉痛	0 ^b *	NR NR	0 ^b *	<1%		<1%	*
無力症	0 ^b *	NR NR	0 ^b *	1%	*	<1%	*
頭痛	<1% *	0 *	≤2% *	0		0	
呼吸困難	0 *	<1%	1-3% *	<1%		<1%	
ALT/AST 高値	≤2%	1%	6-11% **	1%		<1%	*
下垂体炎	2-4% *	<1%	2% *	1%		<1%	
リパーゼ高値（膵炎）	2% ^b	NR NR	9% ^b *	NR	NR	NR	NR
甲状腺機能低下症	0 **	0 *	<1% **	0		<1%	*
甲状腺機能亢進症	0	0	≤1% *	<1%		0	*
肺炎	≤2%	<1%	1-2% *	<1% ^c		<1% ^c	
腎炎	0 ^{b,d}	NR NR	1%	0 ^d		0 ^d	

各有害事象（グレードを問わない）が認められた患者の割合は、10%の倍数に四捨五入し、有害事象が認められた患者 10%に対してアスタリスク（*）を1つ割り当てた。
NR：報告なし。

^a腎炎を除いて、掲載した各有害事象は少なくとも1つの免疫チェックポイント療法のレジメンで10%以上の患者に認められた。

^b2つの試験の片方のみから入手可能なデータ。

^c原因を問わない（治療関連のみではない）。

^d腎炎には、血中クレアチニン増加および腎不全を含む。

表 15：イピリムマブに伴う免疫関連有害事象の動態と特徴^a

	発現までの時間 ^{b,d}	回復までの時間 ^{b,d}	irAEの回復率 ^{c,d}	irAEの管理で使用された方法 ^d
消化管毒性 (下痢、大腸炎) 383,385,539-547	中央値：3~8週間 ^{540,542} 範囲：<3~20週間 539,540,542,547-549	中央値：3~8週間 385,492,499,541,542 範囲：<1~34週間 ^{542,547}	88~100% 385,492,499,540,542,544,545	<ul style="list-style-type: none"> イピリムマブ中止 ステロイド（静注、経口） 難治例ではインフリキシマブ ブデソニド 止瀉薬、制吐薬、制酸薬 輸液（静注） 極めて重篤例または難治例では結腸切除
皮膚毒性 (発疹、そう痒、 白斑) 383,541,543-545	範囲：≤4~10週間 ^{383,545}	中央値：3.3~12.4週間 492,499,541	74~85% 492,499,544,545	<ul style="list-style-type: none"> イピリムマブ中止 ステロイド（外用、経口） 抗ヒスタミン薬
内分泌障害 (下垂体炎、 甲状腺機能低下症、 甲状腺機能亢進症) 383,533,536,537,542,543,545,550-552	中央値：8.4~11週間 536,537 範囲：5~36週間 536,542,545,550-552	中央値：10.5~15週間 ⁵³⁶ 範囲：1~92週間 385,536,542,545	25~29% ^{e,383,492} 内分泌系別 ^f ：副腎機能不全 の0/28（0%）から下垂体 腫大の19/24（79%）まで 536,551,552	<ul style="list-style-type: none"> イピリムマブ中止 ステロイド（静注） ホルモン補充療法
肝毒性 (ALT/AST高値) 385,541-543,545,550,553-555	範囲：<3~11.6週間 542,545,550,553,555	範囲：4~26週間 385,492,541,545,553,555	23/24（96%） 385,492,545,550,553,555	<ul style="list-style-type: none"> イピリムマブ中止 ステロイド 難治例では免疫抑制療法（タクロリムス、 ミコフェノール酸、抗胸腺細胞グロブリン） 免疫抑制療法中の日和見感染に対して cotrimoxazole およびバルガンシクロピルの 予防投与
腎毒性 (クレアチニン高値、腎 不全) ^{556,557}	範囲（n=6）：6~12週 間 ⁵⁵⁶	中央値（n=3）：4.6週間 492	8/8（100%） 492,556	<ul style="list-style-type: none"> イピリムマブ中止 ステロイド
呼吸器毒性 (肺炎、呼吸困難、咳嗽) 542,549	範囲（n=8）：4.7~ 35.6週間 ⁵⁴²	範囲：1.4~24週間 492,499,542,549	11/14（79%） 492,499,542,549	<ul style="list-style-type: none"> ステロイド（静注、経口） Cotrimoxazole（静注） 液性免疫の障害ではIgG

- ^a 臨床試験、後ろ向き解析、または症例研究からの小規模な患者集団を併合した結果。
- ^b 発現までの時間および回復までの時間に関して提示した中央値は、対象の irAE が認められた患者が 10 人以上の試験からのもので、範囲には、これより患者数が少ない試験からのデータを含む。対象の irAE が認められた患者数 (n) は、10 人未満の患者に基づくデータで提示している。
- ^c 回復率は、irAE が積極的に管理され、十分な追跡結果が利用できた患者総数に対する「著しい改善」つまりグレード 1 以下への改善を示した患者の割合と定義した。頻度の高い irAE に関して、管理および回復のデータはより大きな症例数（対象の irAE を認めた被験者が 10 人以上いた研究が 2 つ以上）で得られたことから、回復率の範囲を報告している。管理および回復に関するデータがこれより限定されるまれな irAE に関しては、複数の小規模な研究からのデータを併合して、irAE が積極的に管理され、十分な追跡結果が利用できた患者総数 (N) に対する irAE から回復した患者総数 (n) を報告した。
- ^d 掲載した管理方法は、irAE からの回復について報告した試験で用いられたもので、もはや推奨されない方法が含まれている場合もある。irAE からの回復に関するデータは、掲載した方法の一部または全部を用いて irAE が管理された患者に基づく。
- ^e すべての内分泌障害が回復した患者の割合を報告した試験からの回復率。
- ^f 下垂体腫大や特定ホルモンの欠乏などの様々な徴候に関して個別に報告した試験からの回復率。

免疫関連毒性の管理

免疫チェックポイント療法に関連する irAE の管理の多くは、臨床試験の際にこれらの薬剤を使用する施設で改善されてきた。ブデソニドの予防投与を検討した 1 つのランダム化比較試験（後述）を除いて、管理に関する推奨は、公表された専門家の意見または臨床試験時の小規模な患者集団からの結果、後ろ向き解析、もしくは症例報告に基づいている。用いられた irAE 管理法および観察された回復率と回復時期を報告している公表文献からの併合結果を表 15 に示す。これらの研究では、内分泌障害を除いて、ほとんどの irAE がイピリムマブの中断およびステロイドの投与により管理することで回復することが明らかになった^{383,540,542-545,553,556}。経口ステロイドによりイピリムマブに関連した下痢および大腸炎が回復することが示されているが、第 II 相プラセボ対照ランダム化試験の結果では、転移を伴う III 期または IV 期の切除不能例に対してイピリムマブ（10mg/kg を 3 週毎）を投与した患者における中等度から重度の下痢（グレード 2 以上）またはその他のあらゆる irAE の発生率が経口ブデソニドの予防投与により低下しなかったことが示された^{558,559}。

高グレードまたは難治性の irAE の多くが高用量ステロイドの経口または静脈内投与により問題なく管理されていることに加え、消化管および

肝臓関連の irAE のうち特に治療が困難な一部症例で免疫抑制薬が問題なく使用されていることを示す報告がある^{540,545-547,549,560,561}。増加しつつある症例報告に基づく、重篤またはステロイド抵抗性の大腸炎を認めた患者では、免疫抑制薬のインフリキシマブにより迅速な改善が得られる^{383,539-543,546-549,561-563}。報告された多くの症例で、インフリキシマブを 1 回投与するのみで、症状を劇的に改善できた^{547 Merrill, 2014 #1858,548,549,561-563}。高グレードの肝毒性を管理するためにいくつかの免疫抑制薬（タクロリムス、ミコフェノール酸、6-メルカプトプリンおよび抗胸腺細胞グロブリン）が使用されている^{541,542,553-555}。ミコフェノール酸＋ステロイドの投与によりイピリムマブに関連した重度（グレード 3 以上）の肝毒性を改善できることが症例報告で示されている^{541,542,553}。

イピリムマブに伴う内分泌障害は、管理がかなり困難なことが明らかになっており、ステロイドに加えて、ホルモン補充療法が必要である（表 15）。イピリムマブに伴う他の irAE と比較して、内分泌障害は完全に回復する可能性が低く、回復には長い期間を要する^{533,536,537,551}。内分泌障害を認める患者では、ホルモン補充療法の継続を必要とする頻度が高く^{383,533,536,550,551}、長期の後遺症を最小限に抑えるために早期発見の重要性が強調される。内分泌障害は、頭痛、疲労、または無力

症として発現することが多いが、ときに他の様々な症状を伴う^{383,533,537,543,545,551,564}。罹患部位は、視床下部・下垂体・副腎系、サイロトロピン系および性腺系であることが多く、MRIにより検出される下垂体腫大と高頻度で関係していた^{383,533,536,537,542,551,552}。

BRAF 標的療法

皮膚メラノーマで転移例の約半数は、MAPK 経路における細胞内シグナル伝達キナーゼ遺伝子である *BRAF* の活性化変異を有している⁸⁹⁻⁹¹。メラノーマで生じる *BRAF* 活性化変異の大半は、V600 残基に存在し、通常は V600E であるが、ときに V600K または他の置換変異である^{90,565}。*BRAF* 阻害薬は、*BRAF* V600 変異例で臨床的有効性が示されている。*BRAF* の下流にあるシグナル伝達分子である MEK の阻害薬は、*BRAF* 阻害薬の効果を高める可能性がある。*BRAF* 阻害薬および MEK 阻害薬を検討している大規模なランダム化試験から得られた最近の有効性および安全性データは、*BRAF* 変異陽性の進行期メラノーマ患者に対して推奨される治療選択肢に重大な影響を与えている。

***BRAF* 阻害薬の単剤療法**

ベムラフェニブとダブラフェニブは、V600 が変異した *BRAF* を阻害する薬剤として開発された⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸。未治療の IV 期または切除不能 III 期のメラノーマ患者を対象とした第 III 相試験（BRIM-3、BREAK-3）では、これらの薬剤いずれかの単剤療法により、化学療法（ダカルバジン）と比較して奏効率、PFS および OS が改善することが示された（表 16

～18）。ベムラフェニブ（表 16）とダブラフェニブ（表 17）のどちらについても、既治療の（イピリムマブによる治療歴も含む）進行例における有効性は、単群非盲検試験（NCT00949702、BREAK-2）で裏付けられており、奏効率、PFS 中央値および OS 中央値は、第 III 相試験（BRIM-3 試験、BREAK-3 試験）の成績と同程度であったことが示された。第 III 相試験の結果によると、*BRAF* 阻害薬による奏効までの時間（中央値で約 1.5 ヶ月）は、化学療法より短く（表 17）、他の試験で得られたデータと比較すると、免疫チェックポイント療法（中央値で 2.1～3.5 ヶ月）よりも短いと考えられる（表 8～10 および表 16～18）。しかしながら、*BRAF* 阻害薬の単剤療法に対する奏効期間は比較的短く、中央値で約 5～7 ヶ月であった（表 16～17）。同様に、ベムラフェニブおよびダブラフェニブに関して、PFS および OS の Kaplan-Meier 曲線による評価では、治療開始から数ヵ月間（PFS で約 1.5 ヶ月、OS で約 3 ヶ月）でほとんどまたは全く低下がみられず、その後に急激な低下を示した^{93,94}。ダブラフェニブおよびベムラフェニブは、単剤療法として無症状の脳転移を有する患者を対象とした非対照試験（NCT01307397 試験、BREAK-MB 試験）で検討されている（表 16～17）。奏効率は、ベムラフェニブ（24%）⁴⁹⁴ およびダブラフェニブ（31～38%、表 17）で、脳転移のない患者より低かったが、それでもこの治療が困難な患者集団では注目される。

表 16. 進行メラノーマに対するベムラフェニブ単剤療法^a：主要な試験

試験		患者			治療群	奏効 ^c			PFS ^d	OS ^d	グレード別有害事象 ^e		
名称および参考文献	相デザイン	未治療 ^b	BRAF V600E (K)	脳転移		奏効率	到達時間	奏効期間			3	4	5
BRIM-3 NCT01006980 ^{92,93}	III R, OL	100%	91% (9%) ^f	NR ^g	• Vem (n = 337) • DTIC (n = 338)	48% 5% <i>P</i> < 0.001	1.5 2.7	NR NR	6.9 1.6 <i>P</i> < 0.0001	13.6 9.7 <i>P</i> = 0.0008	65% 33%	6% 9%	2% 2%
NCT01307397 ⁴⁹⁴	IV OL	50%	全例 ^h	23% ^g	• Vem (N = 3222)	34% ⁱ	NR	7.3	5.6	12.0	45%	3%	3%
NCT00949702 ^{a569}	II OL	なし	92% ^f (8%)	<1%	• Vem (N = 132)	53% (40%)	NR	6.7	6.8	15.9	60%	4%	<1%

BRAF V600 Mut : BRAF V600 変異を有する患者の割合、脳転移 : ベースラインで脳転移を有する患者の割合、DTIC : ダカルバジン、NR : 報告なし、R : ランダム化、OL : 非盲検、vem : ベムラフェニブ。

^a III期またはIV期のメラノーマの切除不能例；NCT00949702試験では、IV期のメラノーマのみを含む。

^b 未治療の進行例。

^c 奏効率は、CR または PR に達した患者の割合である。奏効到達時間は、奏効までの時間の中央値で、月数で表す。奏効期間は、特に明記しない限り、月数の中央値で表す。P値は、対照群との比較で算出している。

^d PFS 中央値は月数で表す。OS は 1 年後の割合で表す。期間の中央値、P 値および HR は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

^e 原因（治療またはその他）を問わず有害事象が認められた患者の割合。これらの試験で、治療関連有害事象について発生率を報告したものはなかった。

^f BRAF V600D 変異を有する患者は 2 人（1%未満）であった。

^g 活動性の CNS 転移を有する患者は試験から除外された。

^h 治療を受けたすべての患者に BRAF V600 変異が認められた。

ⁱ 脳転移を有する患者の奏効率は 24%であった。

^f 括弧内のデータは、BRAF V600K 変異を有する患者の割合を示す。

表 17. 進行メラノーマに対するダブラフェニブ単剤療法^a：主要な試験

試験 名称および 参考文献	相 デザイン	患者			治療群	奏効 ^c			PFS ^d	OS ^d	グレード 3~4の AE ^e
		未治療 ^b	BRAF V600E (K)	脳転移		奏効率	到達 時間	奏効 期間			
BREAK-2 NCT01153763 ⁵⁷⁰	II OL	16%	83% (17%) ^f	0%	Dab (n = 92)	59% (13%)	1.3	5.2 (5.3)	6.3 (4.5)	13.1 (12.9)	27%
BREAK-3 NCT01227889 ^{94,95}	III R, OL	100%	100%	0%	Dab (n = 187) DTIC (n = 163)	50% 5%	1.5 NR	5.5 ND	5.1 2.7 <i>P</i> < 0.0001	18.2 15.6 HR = 0.76	53% ^g 44% ^g
BREAK-MB NCT01266967 ⁵⁷¹	II OL	52%	81% (19%) ^f	100% ^h	Dab (n = 172)	31-38% (0-28%)	NR	4.6-6.5 ⁱ (2.9-3.8 ⁱ)	3.7-3.8 (1.9-3.7)	7.2-7.6 (3.8-5.0)	22%

BRAF V600 Mut：BRAF V600 変異を有する患者の割合、脳転移：ベースラインで脳転移を有する患者の割合、dab：ダブラフェニブ、DTIC：ダカルバジン、ND：長期追跡が必要なため未確定、NR：報告なし、OL：非盲検、R：ランダム化。

^a IV 期メラノーマ；BREAK-3 試験には切除不能の III 期患者も登録されていた。

^b 未治療の進行例。

^c 奏効率は、CR または PR に達した患者の割合である。奏効到達時間は、奏効までの時間の中央値で、月数で表す。奏効期間は、特に明記しない限り、月数の中央値で表す。P 値は、対照群との比較で算出している。

^d PFS 中央値は月数で表す。OS は 1 年後の割合で表す。期間の中央値、P 値および HR は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

^e 種類を問わずグレード 3 または 4 の治療関連有害事象が認められた患者の割合。

^f 括弧内のデータ：BRAF V600K 変異を有する患者の割合。

^g グレード 2 以上の有害事象を認めた患者の割合。グレード 3 以上の有害事象は報告されなかった。

^h 活動性の CNS 転移を有する患者は試験から除外された。

ⁱ 頭蓋内奏効期間。

BRAF/MEK 阻害薬併用療法

初期の奏効率は高いにもかかわらず、BRAF 標的薬の単剤療法を受けた患者の半数は、薬剤耐性を生じることにより約 6 ヶ月以内に再発を来す^{94,569,572}。BRAF 阻害薬に対する抵抗性を克服する選択肢として MAP キナーゼ経路を標的とする代替療法が検討されている。トラメチニブおよび cobimetinib は、MAP キナーゼ経路における BRAF の下流に位置するシグナル伝達分子である MEK1 および MEK2 の経口小分子阻害薬である。第 III 相ランダム化試験（NCT01245062 試験）の結果では、BRAF 阻害薬による治療歴のない BRAF 変異を有する転移性メラノーマ患者において、トラメチニブにより化学療法と比較して PFS および OS が改善することが示された⁵⁷²。トラメチニブによる奏効率

（22%）は化学療法（8%、*P*=0.01）より有意に良好であったが、第 II 相および第 III 相試験で得られたベムラフェニブ（48%、53%）およびダブラフェニブ（50%）の奏効率より低かった^{569,92,94}。さらに、非盲検第 II 相試験では、トラメチニブは BRAF 阻害薬による治療歴のある患者 40 人を客観的奏効に誘導できなかった⁵⁷³。

MEK 阻害薬の単剤療法は、転移巣のある進行メラノーマの治療における有用性は限られているが、現在では複数の第 III 相試験により、BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法は未治療の切除不能例または転移例に対して BRAF 阻害薬の単剤療法より有効であることが実証されている（表 18）^{491,497,501}。ダブラフェニブ単剤またはベムラフェニブ単剤のどちらと比較しても、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法

では、奏効率、奏効期間、PFS および OS が良好であった^{491,497}。同様に、ベムラフェニブ/cobimetinib 併用療法では、ベムラフェニブ単剤と比較して奏効および PFS が改善した⁵⁰¹。ベムラフェニブ/cobimetinib 併用療法によって OS も改善するかどうか判断するには、さらに追跡が必要である。

既治療の進行メラノーマ患者における BRAF/MEK 阻害薬併用療法の有効性に関する臨床データはほとんど得られていない。第 I 相または第 II 相試験からの結果（表 18）によると、BRAF 阻害薬による前治療段階で進行した患者において、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法では、BRAF 阻害薬による治療歴のない患者と比較して、奏効率、奏効

期間、PFS および OS が劣っていた（ただし、奏効到達時間は同程度）ことが示された^{498,574}。これらの試験の 1 つ（NCT01072175 試験）でのサブセット解析によると、BRAF 阻害薬による一次治療で進行が急速であった患者（無増悪期間が 6 カ月未満）では、BRAF 阻害薬の単剤療法による一次治療に対する耐性が 6 カ月以上で生じた患者と比較して、二次治療の BRAF/MEK 阻害薬併用療法からほとんどまたは全く臨床的利益が得られないことが示された（奏効率：0% vs 25%；PFS 中央値：1.8 カ月 vs 3.9 カ月、 $P=0.018$ ）⁴⁹⁸。

表 18. 進行メラノーマに対する BRAF/MEK 阻害薬併用療法^a：主要な試験

試験		患者			治療群	奏効 ^c			PFS ^d	OS ^d	グレード 3 以上の AE ^e
名称および参考文献	相デザイン	未治療 ^b	BRAF V600E (K)	脳転移		奏効率	到達時間	奏効期間			
BRIM-7 ^{574,575} NCT01271803	Ib OL	49%	93% (7%)	NR ^f	Vem + cobimetinib、漸増： • BRAFi naïve (n = 63) • 前治療 vem g (n = 33)	87%	1.4	12.5	13.8	28.5	NR ^h
						15%	1.5	6.7	2.8	8.4	
NCT01072175 ⁴⁹⁸	I/II OL	なし ⁱ	86% (14%)	14%	• Dab + tram (n = 71)	14%	NR	7.8	3.6	10-11.8	51%
COMBI-d ⁴⁹¹ NCT01584648	III RDB	100%	85% (15%)	NR ^f	• Dab + tram (n = 211) • Dab + pbo (n = 212)	69% 53%	NR NR	12.9 10.6	11.0 8.8	25.1 18.7	32% ^j 32% ^j
						$P = 0.0014$		$P = 0.0004$	$P = 0.0107$		
COMBI-v ⁴⁹⁷ NCT01597908	III R, OL	100%	90% (10%)	NR ^f	• Dab + tram (n = 352) • Vem (n = 352)	64% 51%	NR NR	13.8 7.5	11.4 7.3	ND 17.2	52% 63%
						$P < 0.001$		$P < 0.001$	$P = 0.005$		
Co-BRIM ⁵⁰¹ NCT01689519	III RDB	100%	70% (11%) ^k	1% ^f	• Vem + cobimetinib (n = 247) • Vem + pbo (n = 248)	68% 45%	~1.8 ~1.8	ND 7.3	9.9 6.2	81% ^l 73% ^l	65% 59%
						$P < 0.001$		$P < 0.001$	$P = 0.046$		

BRAF V600 Mut：BRAF V600 変異を有する患者の割合、脳転移：ベースラインで脳転移を有する患者の割合、BRAFi naïve：BRAF 阻害薬による治療歴のない患者、Dab：ダブラフェニブ、cobimetinib、NR：報告なし、OL：非盲検、pbo：プラセボ、R：ランダム化、RDB：ランダム化二重盲検、tram：トラメチニブ、vem：ベムラフェニブ。

^a 切除不能の III 期または IV 期メラノーマ。

^b 未治療の進行例。

^c 奏効率は、CR または PR に達した患者の割合である。奏効到達時間は、奏効までの時間の中央値で、月数で表す。奏効期間は、特に明記しない限り、月数の中央値で表す。P 値は、対照群との比較で算出している。

^d PFS および OS の中央値は月数で表す。期間の中央値、P 値および HR は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。P 値および HR は、対照群との比較で算出している。

^e 原因（治療またはその他）を問わず有害事象が認められた患者の割合。

^f 活動性脳転移を有する患者は試験から除外された。

^g ベムラフェニブ投与中に最近進行した患者。

^h 有害事象の発生頻度は用量に依存していた。

ⁱ すべての患者が先の BRAF 阻害薬投与中に進行した。

^j 治療関連有害事象。

^k すべての患者に BRAF V600 変異が認められたが、20%では、正確な変異状態が不明であった。

^l いずれの群も OS 中央値に到達せず、OS 率は 9 ヶ月生存率である。

BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬の安全性

第 III 相試験において BRAF 阻害薬の単剤療法（ベムラフェニブまたはダブラフェニブ）で高い頻度で発現した毒性は、疲労、関節痛または筋肉痛、発熱・悪寒、皮膚事象、脱毛症および皮膚の有害事象であっ

た（表 19）^{93,94,491,497,501}。皮膚合併症は有病率、重症度および多様性が著しく、発疹、そう痒および光線過敏のみならず、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌（cSCC）、乳頭腫、過角化および日光角化症もみられた（表 19）。第 III 相試験の安全性解析によると、BRAF/MEK 阻

害薬併用療法の毒性（全グレード、グレード 3～4）のリスクは、BRAF 阻害薬の単剤療法と比較して同程度であることが示された（表 19）。BRAF/MEK 阻害薬併用療法と BRAF 阻害薬の単剤療法を比較した各第 III 相試験で多くみられた有害事象の発生頻度を表 19 に示す。予想されたように、BRAF/MEK 阻害薬併用療法では、最も高頻度にみられる毒性の一部で発生率の上昇が認められたが、この治療法で特有にみられる毒性は、特定の BRAF/MEK 阻害薬の併用もしくは対照である BRAF 阻害薬の単剤療法に依存して出現している。注目すべき点として、

BRAF/MEK 阻害薬併用療法では、すべての第 III 相試験とその他の試験で一貫して、脱毛症および皮膚の過剰増殖による有害事象の発生頻度が BRAF 阻害薬の単剤療法と比較して低かった（表 19）⁵⁷⁶。試験間の比較によると、ベムラフェニブ/cobimetinib 併用療法では、下痢、ALT/AST 高値、クレアチニンキナーゼ高値、発疹および光線過敏症が多くみられるが、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法では、発熱が多くみられることが示唆された（表 19）。

表 19 : BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬 : 毒性^a

研究 : 薬剤 : グレード :	COMBI-d ^{a,491}				Combi-v ⁴⁹⁷				Co-BRIM ⁵⁰¹			
	ダブラフェニブ		ダブラフェニブ とトラメチニブ		ベムラフェニブ		ダブラフェニブ とトラメチニブ		ベムラフェニブ		ベムラフェニブ と cobimetinib	
	3 ^b すべて		3 ^c すべて		3 ^d すべて		3 ^e すべて		3~4 ^g すべて		3~4 ^h すべて	
すべての有害事象	30%	90%	32%	87%	57%	99%	48%	98%	58%	87%	63%	96%
全身性の有害事象 :												
疲労	<1% ***	~	2% ***		2% ***	~	1% ***		3% ***	~	4% ***	
無力症					1% **	~	1% ^f **					
関節痛または筋肉痛	0 **	~	<1% **		4% *****	>	1% **		5% ****	>	2% ***	
高血圧					9% ^f **	<	14% ***					
頭痛	0 **	~	0 **		<1% **	<	<1% ^f ***					
発熱	2% ***	<<	7% *****		1% **	<<	4% *****		0 **	~	2% ***	
悪寒	<1% *	<	0 ***		0 *	<<	1% ***					
消化管の有害事象 :												
嘔吐	<1% *	~	<1% *		1% **	<	1% ***		1% *	<	1% **	
悪心	<1% **	~	0 **		1% ****	~	<1% ****		1% **	<	1% ****	
下痢	1% *	~	<1% **		<1% ****	>	1% ***		0 ***	<<	6% *****	
便秘					0 ^f *		0 *					
咳嗽					0 *	<	0 **					
ALT/AST 高値	<1%	<	2-3% *		3-4% ^f **	>	1-3% ^f *		6% **	<	8-11% **	
クレアチニンキナーゼ高値					<1% *	>	0%		0	<<	10% ***	
末梢性浮腫	0	<	1% *		<1% *	~	<1% *					
脱毛症	0 ***	>>	0 *		<1% ****	>>	0 *		0 ***	>	0 *	
皮膚の有害事象 :												
発疹	<1% **	~	0 **		9% ****	>>	1% **		5% ****	~	6% ****	
そう痒	0 *	~	0 *		<1% **	>	0 *					
乾燥肌	0 *	~	0 *		<1% **	>	0 *					
光線過敏性反応					<1% **	>>	0		0 **	<	2% ***	
過角化	<1% ***	>>	0 *		1% ***	>>	0		2% ***	>	0 *	
手足症候群	<1% ***	>>	<1% *		<1% ***	>>	0					
皮膚乳頭腫	0 **	>	0		1% **	>>	0					
cSCC および ケラトアカントーマ	9% *	>	3%		17% ^f **	>>	1%		5-8% *	>	1%	

各有害事象（グレードを問わない）が認められた患者の割合は、10%の倍数に四捨五入し、有害事象が認められた患者 10%に対してアスタリスク（*）を1つ割り当てた。各シンボルは、各有害事象が認められた患者の割合が両群で同じ（~）、一方の群が高い（>または<）、一方の群がはるかに高い（>>または<<）ことを示す。

^a提示した有害事象の発生頻度は、治療との関連性の有無を問わないすべての有害事象であるが、COMBI-d 試験は例外で、治療関連事象の発生頻度が報告された。

^bグレード4の事象が3例に認められた：血小板減少、発熱性好中球減少症および低カリウム血症。グレード5の事象が1例に認められた：胆管腺癌。

^cグレード4の事象が1例に認められた：汎血球減少。

^dグレード5の事象が3例（1%未満）に認められた：急性冠症候群、脳虚血および胸膜感染（それぞれ n=1）。

^eグレード5の事象が3例（1%未満）に認められた：脳出血（n=2）、脳幹出血（n=1）。

^fこの種のグレード4の有害事象が1例に認められた。

^gグレード5の事象が3例（1.3%）に認められた：疲労（および病勢進行、n=1）、心不全（n=1）および肺塞栓症（n=1）。

^hグレード5の事象が6例（2.3%）に認められた：疲労および無力症（n=1）、心停止（n=1）、脳出血（および病勢進行、n=1）、不全片麻痺（および病勢進行、n=1）、肺炎（n=1）、詳細不明（n=1）。

その他の分子標的療法：イマチニブ

KIT（一般的には c-KIT として知られる）の突然変異は、粘膜および末端黒子型メラノーマとの関連が最も高い頻度で観察されている²²。KIT 変異または KIT 増幅がみられる転移性メラノーマ患者を対象として変異型 c-KIT の阻害薬であるイマチニブを検討した第 II 相試験では、全奏効率 20~30%、病勢制御率 35~55%という結果が示された⁹⁶⁻⁹⁸。残念なことに、それらの奏効の大半は奏効期間に限られていた。これらの第 II 相試験では、皮膚以外のメラノーマ患者の割合が有意に高かった（46~71%が粘膜型）。これらの結果は、粘膜メラノーマの方が末端黒子型/CSD 型と比較して反応が良好という傾向を示しており、また KIT 変異を有する患者の方が KIT 増幅のみを有する患者より反応が良好という傾向もみられる^{97,98}。BRAF 阻害薬と同様に、有益となる可能性のある患者を同定するために分子遺伝学的スクリーニングによる患者選択が不可欠であり、非選択患者を対象とした過去の研究では、有意な奏効をもたらさなかった^{577,578}。

生物化学療法

生物化学療法とは、化学療法と生物製剤を併用する治療法である。第 II 相および第 III 相試験において、転移性メラノーマ患者に対する生物化学療法（ダカルバジンまたはテモゾロミド、シスプラチン、ビンブラスチンまたはニトロソウレア系薬剤に加え、IFNα および IL-2）は全

奏効率 21~64%、CR 率 7.5~21%という結果であった⁵⁷⁹⁻⁵⁸⁹。順次投与の生物化学療法（ダカルバジン+シスプラチン+ビンブラスチン [CVD]）に加えて、IL-2 および IFN を異なるスケジュールで投与する）を CVD 単独と比較した小規模な第 III 相ランダム化試験では、生物化学療法により奏効率（48% vs 25%）および生存期間（中央値 11.9 カ月 vs 9.2 カ月）が改善することが示された⁵⁹⁰。第 III 相ランダム化インターグループ試験（E3695 試験）では、生物化学療法（CVD +IL-2 および IFNα-2b）により、CVD 単独よりわずかに良好な奏効率と無増悪生存期間が達成されたが、奏効の質または OS の改善は得られず、大幅に毒性が強かった⁵⁹¹。毒性の管理に対する十分な臨床経験と必要設備がない施設では、生物化学療法は行うべきでない。外来で IL-2 を皮下投与することにより生物化学療法の毒性を低減しようとする新たな試みでは、化学療法単独との比較で生物化学療法による実質的な有益性が示されなかった^{585,592,593}。メタアナリシスでも、生物化学療法は全奏効率を改善するものの、転移性メラノーマ患者での生存期間の延長は認められないことが示された⁵⁹⁴。

インターロイキン2

高用量 IL-2 は、転移性メラノーマの一次および二次治療で広く使用されてきた。全奏効率は高くない（20%未満）が、CR を達成した患者（10%未満）では、奏効が極めて長く持続し、長期生存率が高くなる

傾向がある⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁷。そのため、OS 中央値は通常 11~12 ヶ月であるにもかかわらず、約 10%の患者が長期生存（5 年以上）を達成する^{595,597-599}。測定可能な転移巣に対して IL-2 単剤療法を受けた既治療の患者 305 人を対象とした後ろ向き解析によると、CR が 4%で達成され、奏効期間中央値は 176 ヶ月を超えていた（範囲：12 ヶ月~253 ヶ月超）⁵⁹⁵。CR に達した患者 12 人のうち 10 人は 13 年以上生存した。

高用量 IL-2 は重大な毒性を伴う。安全かつ有効な投与には、入念な患者選択、綿密なモニタリング、ならびに投与手順と有害事象管理プロトコルの遵守が必要である⁶⁰⁰。高用量 IL-2 療法は、これらのレジメンの施行および管理について豊富な経験を有する医療スタッフがいる施設のみに限定すべきである。

細胞傷害性薬剤

転移性メラノーマ患者に使用されている一般的な細胞傷害性薬剤としては、ダカルバジン^{601,602}、テモゾロミド^{595-597,602,603}、パクリタキセル（単剤またはカルボプラチンとの併用）⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁸ などがある。これらの一次および二次治療での奏効率は 20%未満と、あまり高くない。

従来のパクリタキセル製剤は溶剤をベースとしたものである。一方、ナブパクリタキセルとしても知られるアルブミン結合パクリタキセルは、安定なアルブミン粒子に結合させた物質の溶剤を含まない製剤であり、毒性が低く、バイオアベイラビリティが高い。化学療法歴のない転移性メラノーマ患者を対象とした第 II 相試験では、この製剤により 22~26%の奏効率が得られた^{609,610}。

転移性メラノーマ患者に対する至適な標準化学療法に関するコンセンサスはほとんどなく、これはおそらく、過去に FDA の承認を受けた薬剤の有効性が低いことを反映している^{611,612}。

緩和的放射線療法

メラノーマは放射線に対する抵抗性が高いという一般的な認識に反して、症状を伴う転移巣に対する放射線照射により、しばしば症状の緩和が得られる⁶¹³⁻⁶¹⁵。入念に選択された患者では、放射線照射病変のうち、最大 60%に臨床的に有意な退縮が報告されている^{616,617}。

メラノーマからの CNS 転移の管理における SRS の重要性が高まっている。複数の後ろ向き研究では、限定的な CNS 転移を有する患者では 1 年局所腫瘍制御率が 72~100%という結果が示されているが、腫瘍が複数または大きい（2cm 超）患者での制御率は低かった⁶¹⁸⁻⁶²³。SRS の使用が増加するに伴い、メラノーマからの脳転移患者における全脳照射の有用性は、ますます不明確になり、論争の的となっている。メラノーマの脳転移巣に対する RT の効果に関して利用可能な情報は、実質的にすべて後ろ向き研究から得られている。治療効果から患者選択の影響を切り離すことは、ほとんど不可能である。病巣が広範な患者ほど全脳照射が使用される可能性がかなり高いため、SRS を受けた患者と全脳照射を受けた患者を比較した最近の後ろ向き研究からの結果は、特に選択バイアスによって意義が損なわれる^{623,624}。全脳照射による認知機能に対する晩期副作用が研究で明らかにされていることから、実診療でも脳腫瘍が小さく数が限定された患者における SRS の施行が広く受け入れられようになってきている^{407,625-627}。メラノーマの脳転移巣に対する RT の最善のアプローチを決定するには、ランダム化試験が必要である。

放射線療法と全身療法の併用

一部の全身療法レジメンは、RT と同時に実施すると、毒性が強まる可能性がある。BRAF 阻害薬のベムラフェニブおよびダブラフェニブは

放射線増感作用を有することがいくつかの症例研究で報告されており⁶²⁸⁻⁶³⁶、Hecht らによる後ろ向き解析⁶³⁷では、多剤併用療法を受けた患者 70 人のうち 57%に急性期または晩期の毒性が認められたことが明らかにされた。RT の後に BRAF 阻害薬による治療を受けた患者でも放射線増感作用が生じる可能性が症例報告で指摘されている⁶³⁴⁻⁶³⁶。これらの毒性のうち放射線皮膚炎が最も多くみられ、RT+ダブラフェニブまたはベムラフェニブの併用療法を受けた患者の 36%で急性期事象（グレード 2 以上）が認められた⁶³⁷。急性皮膚炎は、全脳照射と BRAF 阻害薬の併用療法（同時または順次）を受けた患者でも報告されている^{632,633}。Hecht らによる後ろ向き研究⁶³⁷によると、全脳照射による治療を受けた患者で、BRAF 阻害薬は、急性皮膚炎のリスク増加と関係していた（44% vs 8% ; $P=0.07$ ）。対照的に、Gaudy-Marqueste らによる後ろ向き研究⁶³⁸では、SRS と BRAF 阻害薬の併用療法を受けた患者 30 人で、放射線皮膚炎の所見は認められなかった。他に様々な毒性が RT+BRAF 阻害薬の併用療法と関係していることが報告されており、複数の患者で報告された毒性としては、増殖性毛包嚢胞（13%）、聴覚障害（4%）、嚥下困難（2%）があった。

後ろ向き研究の結果から、転移性メラノーマ患者（脳転移を含む）に対する免疫チェックポイント療法（イピリムマブまたはニボルマブ）を CNS 転移巣または CNS 以外の転移巣に対する放射線照射と併用した場合、毒性のリスクはそれほど増大しないことが示唆されている^{139,639-645}。しかしながら、イピリムマブに関する複数の後ろ向き研究とニボルマブに関する 1 つの研究では、脳転移巣に対して RT を受ける患者に免疫チェックポイント療法を追加しても、少なくとも奏効率および OS に関して、上乘せの臨床的利益は得られないことが示された^{139,639,640,643,646}。RT と全身療法の同時併用またはごく近接した併用で、奏効率および OS が改善することがいくつかの解析で明らかにされた

が、至適な施行順序に関して結果は一致していない^{639,641,644,647}。放射線を照射していない腫瘍でアブスコパル効果が観察されているが、イピリムマブでは効果が遅れて発現する動態を示すことにより後ろ向きデータの解釈が難しくなるため、このような効果を確認するには前向き研究が必要である^{641,648-650}。

NCCN の推奨

IV 期の転移性メラノーマ患者には、腫瘍専門医を含めた集学的コンサルテーションが推奨される。以下で概説するように、治療方針は病変が限定的（切除可能）であるか播種性（切除不能）であるかに依存する。

限定的な転移例には、可能であれば切除が推奨される。内臓転移例で孤立部位に病変が認められる選択された患者では、多くの転移巣のうち内臓転移巣が最初のものである可能性を除外するとともに、外科的介入が適当な患者をうまく選択するために、短期の観察または全身療法後に画像検査を繰り返すことが適切となる場合がある。観察または治療の後、孤立部位の病変が切除可能な患者では、手術について再評価すべきである。病変が完全に切除され、疾患の所見なし（no evidence of disease : NED）の状態となった患者では、経過観察または臨床試験で術後補助療法を行ってもよい。臨床試験以外で IV 期の切除後に IFN α 単剤による術後補助療法を施行することは不適切であるという見解で当委員会はコンセンサスを得ている。それ以外に、転移巣が限定されている場合、臨床試験の枠内で（望ましい）、または標準治療として全身療法を行ってもよい。限定的な転移巣の切除が不完全に終わった場合の残存病変は、後述のように播種性病変として治療する。

播種性病変は、全身療法、臨床試験への参加、T-VEC による病巣内注射、または支持療法（NCCN Guidelines for Palliative Care を参照）により管理できる。さらに、症状を認める患者では、緩和目的の切除お

よび/または RT を施行してもよい。全身療法には様々な選択肢が利用可能である。

一次全身療法

切除不能例または転移例に対する一次治療に推奨される治療選択肢としては、免疫チェックポイント療法、*BRAF* 変異を有する患者に対する *BRAF* 標的療法、臨床試験への参加などがある。

この状況での免疫チェックポイント療法の選択肢としては、ペムブロリズマブ（カテゴリー2A）またはニボルマブ（カテゴリー1）を用いた PD-1 阻害薬の単剤療法、ニボルマブ/イピリムマブ併用療法（カテゴリー2A）などがある。チェックポイント阻害薬は、*BRAF* 変異状態に関係なく有効であることが示されている。当 NCCN 委員会は、推奨している免疫チェックポイント療法はいずれも、*BRAF* 遺伝子が変異型の転移例と野生型の転移例の両方に適切であると考えている。PD-1 阻害薬に対する反応を予測するバイオマーカーとして PD-L1 に関心がもたれているが、実診療での治療決定に役立つ情報として用いるのに十分な判別能は示されていない。

イピリムマブは、未治療か既治療かを問わず、切除不能または転移性メラノーマの治療薬として FDA の承認を受けているが、第 III 相試験（CheckMate 067 試験）の結果から、PD-1 阻害薬の単剤療法またはニボルマブ/イピリムマブ併用療法によりイピリムマブ単剤療法と比較して転帰が改善することが示されており、そのためイピリムマブ単剤療法は、もはや NCCN の推奨する一次治療の選択肢ではなくなっている。

PD-1 阻害薬の単剤療法かニボルマブ/イピリムマブ併用療法かの選択については、多剤併用療法の方が多少良好な PFS が得られることが示されているが、重篤な免疫関連毒性のリスクがはるかに高いことを考慮して判断すべきである。そのため、治療選択では、患者の全般的な健康状

態、病歴、多剤併用療法、併存症、ならびに有害事象の積極的なモニタリングおよび管理へのコンプライアンスを考慮して判断すべきである。

転移例で *BRAF* 変異を有する患者に対する一次治療としての *BRAF* 標的療法の選択肢としては、ダブラフェニブとトラメチニブまたはベムラフェニブと cobimetinib を用いた *BRAF*/MEK 阻害薬併用療法、ベムラフェニブまたはダブラフェニブを用いた *BRAF* 阻害薬の単剤療法などがある。これらのレジメンは、一次治療の設定での第 III 相試験（BRIM-3 試験、BREAK-3 試験、COMBI-d 試験、COMBI-v 試験、CoBRIM 試験）からの結果に基づき、すべてカテゴリー1 の推奨である。ベムラフェニブおよびダブラフェニブは、切除不能例または転移例で、FDA 承認済みの検査法により検出される *BRAF* V600E 変異を有する患者の治療に対する単剤療法として、いずれも FDA から承認されている^{651,652}。ダブラフェニブとトラメチニブおよびベムラフェニブと cobimetinib の併用レジメンは、切除不能例または転移例で、FDA 承認済みの検査法で検出される *BRAF* V600E または V600K 変異を有する患者の治療に対して FDA から承認されている⁶⁵²⁻⁶⁵⁴。*BRAF* V600E 変異を検出する検査である Cobas 4800 *BRAF* V600 変異検査は、ベムラフェニブによる治療に適した患者を選択するためのコンパニオン診断法として FDA の承認を受けた。*BRAF* V600E または V600K 変異を検出する検査である THxID *BRAF* キットは、ダブラフェニブおよびトラメチニブによる治療に適した患者を選択するためのコンパニオン診断法として FDA の承認を受けた。当 NCCN 委員会は、FDA 承認済みの検査法を用いるか、Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA 法）により認可を受けた施設に依頼して *BRAF* 変異状態を検査するよう推奨する。当 NCCN 委員会はまた、転移巣の生検（望ましい）または保存組織検体から遺伝子解析用の組織が得られるよう推奨する。*BRAF* 阻害薬の単剤療法および *BRAF*/MEK 阻害薬併用療法は、

活性化 *BRAF* 変異の種類（V600E、V600K、V600R、V600D、その他を含む）にかかわらず、転移例の治療に適切な選択肢であると当 NCCN 委員会は考えている。トラメチニブは、切除不能例または転移例で、*BRAF* V600E 変異を有する患者の治療に使用する単剤として FDA から承認されたが⁶⁵⁴、トラメチニブ単剤療法はもはや NCCN が推奨する治療選択肢ではなく、これは *BRAF* 阻害薬の単剤療法および *BRAF*/MEK 阻害薬併用療法と比較して相対的に有効性が低いためである。推奨している *BRAF* 標的療法の選択肢のうち、*BRAF*/MEK 阻害薬併用療法が *BRAF* 阻害薬の単剤療法より望ましく、これは一次治療の設定での第 III 相試験（COMBI-d 試験、COMBI-v 試験および CoBRIM 試験）で転帰が改善され、毒性のリスクが同程度であることが示された結果に基づいている。

BRAF V600 変異が確認された患者に対する一次治療としての免疫チェックポイント療法と *BRAF* 標的療法の選択は、第 III 相比較試験が欠けていることを考慮すると、困難な場合がある。これらの薬剤の至適な投与順序および/または組合せに関する未解決の問題に対処する臨床試験が実施中である。一次治療としての全身療法の推奨は、疾患の進行速度および癌関連症状の有無により判断すべきである。免疫チェックポイント療法の治療効果が得られるには長期間を要する可能性があることを考慮すると、症状が認められる場合、進行が急速な場合、または患者の全般的な健康状態が悪化していると考えられる場合は、*BRAF* 標的療法が望ましいことがある。転移例で腫瘍量が少なく無症状の患者では、持続的な抗腫瘍免疫応答が現れるまでの時間的余裕があると考えられるため、免疫チェックポイント療法のよい候補となる可能性がある。*BRAF* 標的療法と免疫チェックポイント療法では、安全性プロファイルおよび有害事象の管理方法が著しく異なるため、治療選択は、患者の全般的な健康状態、病歴、多剤併用療法、併存症およびコンプライアンスを考慮に入れて判断すべきである。

二次治療またはそれ以降の治療

一次治療中に進行した患者または *BRAF* 標的療法（*BRAF* 変異が認められる場合）による臨床的利益が最大に達した患者に対する二次治療の選択肢は、ECOG パフォーマンスステータス（PS）に依存する。パフォーマンスに劣る（PS が 3~4）患者では、支持療法を行うべきである。PS が 0~2 の患者には、*BRAF* 遺伝子の状態と治療歴に応じて様々な選択肢がある。推奨される一次治療を裏付けている第 III 相試験からの良好な結果に基づいて、適格な患者に対する二次治療またはそれ以降の治療の設定におけるガイドラインには、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブとイピリムマブの併用、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブとトラメチニブまたはベムラフェニブと cobimetinib の併用といった免疫チェックポイント療法および *BRAF* 標的療法レジメンが組み込まれている。しかしながら、既治療の転移性メラノーマ患者を対象とした第 III 相試験のデータが欠けているため、これらのレジメンの二次治療またはそれ以降の治療における選択肢としての推奨度は（カテゴリー1 ではなく）カテゴリー2A となっている。これまでの節に記載したように、既治療の進行例を対象とした第 II 相または第 IV 相試験の結果は、これらの選択肢の一部（ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、ペムブロリズマブなど）を二次治療またはそれ以降の治療での全身療法として支持している。

転移例に対する一次、二次およびそれ以降の治療に推奨される免疫チェックポイント療法レジメンに加えて、イピリムマブ単剤は、転移例として全身療法を受けたことがある患者における選択肢の 1 つである。この推奨は、切除不能かつ既治療の III 期または IV 期メラノーマ患者を対象としたピボタル第 III 相試験（CA184-002 試験）からの結果に基づいている。

二次治療とそれ以降の治療に推奨される選択肢のうち、当 NCCN 委員会は、以前に投与されたものとは異なる薬剤またはクラスの異なる薬

剤のみを考慮するよう推奨する。イピリムマブによる治療を受け、12週間の寛解導入療法後に3ヵ月にわたりSDが認められたか、PRまたはCRに達し、その後に進行が認められた患者では、イピリムマブ3mg/kgを3週毎に最大4回投与する再寛解導入療法を施行してもよい。CTLA-4阻害薬（イピリムマブ）およびPD-1阻害薬（ニボルマブ、ペムブロリズマブ）は、いずれも免疫チェックポイント療法であるが、異なる分子を標的としているため、同じクラスの薬剤とはみなされない。イピリムマブによる治療歴がある患者に対する以降の治療としてのPD-1阻害薬は、推奨される選択肢であり、逆もまた同じである。BRAF阻害薬で進行した患者または最大奏効に達した患者では、BRAF/MEK阻害薬併用療法が有益となる可能性が低い。同様に、BRAF/MEK阻害薬併用療法で進行した患者または最大奏効に達した患者では、BRAF阻害薬の単剤療法または異なるBRAF/MEK阻害薬併用療法に奏効する可能性が低い。免疫チェックポイント療法（およびBRAF変異を有する場合はBRAF標的療法）で進行した患者で二次治療またはそれ以降の治療として考慮すべき追加の選択肢としては、高用量IL-2、生物化学療法（カテゴリー2B）、細胞傷害性薬剤およびc-KIT活性化変異を有する腫瘍に対するイマチニブがある。これらのアプローチを裏付けているデータは、主にチェックポイント阻害薬およびBRAF標的療法の開発前のものであるため、これらの選択肢が有益となるかどうかは不明である。

免疫チェックポイント阻害薬の投与

イピリムマブは、メラノーマの切除不能例または転移例の治療に対して体重換算で3mg/kgを3週毎に計4回投与する用法・用量でFDAから承認されており、これは報告された第III相試験における投与レジメンと一致している³⁸¹。当NCCN委員会メンバーの施設では、FDAより承認された用法・用量でイピリムマブを使用することを推奨している。

前述のように、FDAが推奨している投与レジメンでは、PD-1阻害薬を含む3つの承認されたレジメン（ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびニボルマブ/イピリムマブ併用療法）のすべてにおいて、増悪または許容できない毒性の発現まで治療を継続するように指示されている。PD-1阻害薬による長期治療によるデータが欠けているため、至適な治療期間は不明である。許容できない毒性がみられない場合、一般診療では、PD-1阻害薬による治療を最大奏効まで継続する。最大奏効に関する標準定義は存在しないが、12週間以上の間隔で実施した少なくとも2回連続の画像検査で追加の腫瘍退縮が認められない場合と一般に定義される。最大奏効後の治療については議論がある。実際の診療では、最大奏効に達した後に12週サイクルのPD-1阻害薬による治療を1回継続することが一般的である。NCCNの推奨の投与レジメン一覧を表20に示す。

表20. NCCNの推奨の投与レジメン

治療法	推奨レジメン
イピリムマブ	3mg/kg Q3W を最大4回
ニボルマブ単剤療法	3mg/kg Q2W を最大2年間
ニボルマブ併用療法 (イピリムマブと)	1mg/kg Q3W を4回、 その後3mg/kg Q2W を最大2年間
ペムブロリズマブ	2mg/kg Q3W を最大2年間

安全性

免疫関連毒性の管理

irAEの管理の多くは、臨床試験でirAEを生じる薬剤を使用している施設で進展している。そのため、irAEの管理に対する以下の推奨は、エビデンスに基づいたガイドラインではなく、むしろ経験豊富な専門家のコンセンサスによるものである。

治療関連有害事象は、CTLA-4阻害薬またはPD-1阻害薬による治療を受けている患者にみられる割合が高く、グレード3~4の関連有害事象

は、単剤療法を受けている患者の 20%ほどにみられ、イピリムマブ単剤療法またはニボルマブ/イピリムマブ併用療法を受けている患者の約 50%にみられる。そのため、これらの薬剤を安全に投与するには、いずれも患者の入念な選択および有害事象のモニタリングと管理が不可欠である。その他の因子の中でも、患者の選択では、年齢、併存症（例えば、疾患経過により免疫関連毒性と混同される可能性のある症状を生じる場合）、併用薬（例えば、免疫抑制性の治療薬）および一般的な PS を考慮に入れるべきである。基礎疾患として自己免疫疾患がある患者は、一般に免疫チェックポイント療法による治療から除外される。

イピリムマブ、ニボルマブおよびペムブロリズマブの添付文書では、irAE のモニタリングおよび管理を規定したガイドラインを示している^{381,526,527}。これらの毒性の管理戦略はもちろんのこと、毒性の発現パターンおよびその認識方法について、医師自身が学ぶ必要がある。1) 関連する添付文書、2) その他のイピリムマブに伴う irAE の症状・徴候の詳細とその管理の詳細なプロトコルを記載した FDA 承認済みの資料ならびに 3) irAE のモニタリングおよび管理に関する標準の施設内プロトコルを入念かつ頻繁に参照するとともに、正式な訓練計画が強く推奨される^{381,655}。

irAE のモニタリングおよび管理には、大まかに 2 つのカテゴリーがあり、1 つはイピリムマブ含有レジメンに関するもの、もう 1 つは PD-1 阻害薬の単剤療法に関するものである。

イピリムマブ含有レジメン

イピリムマブを投与している患者では、死に至る可能性のある irAE について綿密なモニタリングが不可欠である⁵³⁸。症状に関する積極的な質問に加えて、患者と介護者の教育および医療チームとの頻繁な

コミュニケーションは、irAE を特定して効果的に管理するために欠かせない。

中等度から重度の irAE の多くに推奨される管理アプローチは、治療の中断または中止と全身ステロイドの投与である。下痢は、免疫チェックポイント療法に伴い最も多くみられるグレード 3~4 の irAE であり、重症例には、高用量ステロイドによる治療が実施された。当 NCCN 委員会は、全身ステロイドで（1 週間以内に）効果がみられない重度の腸炎に対してインフリキシマブ 5mg/kg を推奨しており、ほとんどの患者で重度の大腸炎を回復させるのに単回投与で十分である^{381,526,547}

Merrill, 2014 #1858,548,549,561-563。腸炎の予防療法としてのブデソニドは推奨されない。他の種類の重度のステロイド抵抗性 irAE を管理するため、二次治療としてインフリキシマブを使用してもよい。高用量ステロイドに抵抗性の重度の肝毒性には、インフリキシマブの代替としてミコフェノール酸の追加が推奨される。この推奨は、インフリキシマブによる肝毒性の可能性への懸念に基づいている⁶⁵⁶。免疫抑制薬との多剤併用療法（例えば、プレドニゾン+ミコフェノール酸）を受けている患者では、日和見感染のリスクが考えられるため、ニューモシスティス予防を考慮すべきである（NCCN Guidelines for Cancer-Associated Infections の INF-6 を参照）。免疫性皮膚炎では、ときに外用ステロイドが奏効するが、外用で効果がない皮膚反応には、全身ステロイドの投与が必要になる場合がある⁵²⁶。当 NCCN 委員会は、皮膚 irAE について豊富な経験を有する皮膚科医または医療従事者への紹介またはそのような医師による診察も推奨している。

ステロイドの減量を完了した後でも、内分泌障害に対してホルモン補充療法が必要になることが多い^{341,381,383,499,512,526,527,544}。下垂体炎の徴候は微妙で、しばしば頭痛または無力症として現れるため、医師はその症状を積極的に精査すべきである。

PD-1 阻害薬の単剤療法

PD-1 阻害薬の単剤療法を受けている患者に対する有害事象のモニタリングおよび管理は、イピリムマブ含有レジメンと同様である。前述のように、PD-1 阻害薬の単剤療法で管理が必要なグレード 3~4 の有害事象の頻度は、イピリムマブ含有レジメンと比較して低い。イピリムマブによる下垂体炎の既往がある患者で適切な生理的補充を行う内分泌療法を受けている場合は、PD-1 阻害薬による治療を実施してもよい。

BRAF 阻害薬による毒性の管理

当委員会は、BRAF 阻害薬による治療を受けている患者に対して、皮膚科医へ紹介して定期的に皮膚診察を行い、皮膚合併症をモニターすることを推奨する。ダブラフェニブで重大な光線過敏症を伴うことはないが、二次性の皮膚病変が生じる可能性があるため、この場合も皮膚科医への紹介および定期的な評価が推奨される。ダブラフェニブ投与を受けている患者に発熱が多くみられるため、治療を中断し、解熱薬としてアセトアミノフェンおよび/または NSAID を用いて管理すべきである。発熱が軽快すれば、ダブラフェニブまたはダブラフェニブとトラメチニブを減量の上で再開を試みてもよい。ベムラフェニブまたはダブラフェニブによる治療を受けている患者には、関節痛および腫脹を報告するよう教育すべきである。

インターロイキン2 および生物化学療法による毒性の管理

高用量 IL-2 または生物化学療法ではグレードの高い毒性が報告されているため、慎重投与が必要である。一部の患者では、緩和のため、または他の治療法に適格となるように奏効を達成するために、生物化学療法を試みる場合がある。いずれの場合でも、そのような治療法を検討する場合、当 NCCN 委員会は、関連する専門知識を有する施設で治療を受けることを推奨する。IL-2 に対する禁忌には、不十分な臓器予備能、低い PS、未治療または活動性の脳転移などがある。さらに、イ

ピリムマブと高用量 IL-2 療法との間の相乗毒性の可能性（特に消化管毒性）について、委員会メンバーから懸念が提起された。

脳転移を有する患者の治療

脳転移を有する患者では通常、腫瘍内出血、痙攣発作または神経機能障害の出現遅延または予防を目的として、CNS 病変の治療が優先される。メラノーマの脳転移に対する治療は、NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers に記載されているように、症状、存在する病変数および病変の部位に基づく。初回治療として、または外科切除後の術後補助療法として、SRS および/または全脳照射を施行してもよい。SRS は全脳照射と比較して長期の安全性が良好で、CNS 病変の安定化がより早期に明らかになる可能性があり、それにより CNS 病変の安定が要件となる全身薬物療法や臨床試験への参加が可能となる。BRAF 変異を有する悪性メラノーマの全身性および CNS 病変を有する患者に対しては、一次治療として BRAF 阻害薬または BRAF/MEK 阻害薬による全身療法がときに施行され、必要に応じて地固め療法として RT が用いられる。脳転移に対する治療後は、その他の転移部位の管理に対する選択肢は、脳転移のない患者のそれと同じである。イピリムマブ療法では、CNS 以外で長期の病勢制御が得られる可能性がある。

脳転移と頭蓋外転移の両方がある患者では、CNS 病変の治療中または治療後に全身療法を行ってもよいが、高用量 IL-2 については、未治療の脳転移を有する患者での有効性が低く、未治療の転移巣周囲に生じた浮腫を悪化させる可能性があるため、例外である。脳転移巣が小さく腫瘍周囲に有意な浮腫が認められない患者における IL-2 療法の意義については議論があるが、選択された症例で IL-2 を考慮してもよい（カテゴリー2B）。特に BRAF 標的療法と RT を同時併用または順次

併用すると毒性が強まる可能性があるため、RT と全身療法の相互作用を入念に考慮する必要がある。

フォローアップ

メラノーマ患者の適切なフォローアップについては、明確なデータがなく、大きな見解の相違がある。まず、適切なサーベイランス方法と診察や他の検査の実施頻度について議論がある。今のところ、症状出現前に内臓転移を検出することで患者の転帰が改善することを裏付けるデータは得られてない。NED の患者のサーベイランスを継続する明らかな当面の臨床的目標は、再発または二次原発巣を特定するためであるが、生存期間延長、患者の生活の質の改善、および一部のサーベイランス方法に伴うリスクへの曝露低減の点で、サーベイランス継続の長期的影響を考慮することが重要である⁶⁵⁷⁻⁶⁵⁹。

サーベイランス方法

メラノーマ患者におけるフォローアップで検討されている方法には、患者による自己診断または症状報告、身体診察、血液検査、様々な画像検査法（例えば、胸部 X 線、超音波検査、CT、PET/CT、MRI）などがある。これらの方法の有用性は、採用したサーベイランス方法ごとに検出された病変（再発および二次原発巣）の割合を検討する後ろ向き研究および観察研究で評価されている。これらの研究では、ほとんどの再発が患者の自己診察か医療機関での身体診察で検出されることが示された。患者が発見した再発の頻度（17～67%）は研究間で異なり、医師の身体診察により検出された再発の頻度（14～55%）も同様であるが、これらの方法はいずれもフォローアップ中の有効なサーベイランスに不可欠なことは明らかである⁶⁶⁰⁻⁶⁶⁶。画像検査では、再発の 7～49%が検出された^{126,660,662-666}。再発を検出した画像検査としては、CT、リンパ節超音波検査、胸部 X 線、腹部超音波検査があり、脳

MRI またはその他の画像検査法による検出はまれであった^{660,662,664-666}。臨床検査を定期的実施した前向き研究でも、血液検査による再発の検出は極めてまれであった^{126,664}。

患者自身または医師の診察により検出される再発は通常、局所病変、所属リンパ節の衛星病巣、in-transit 転移、またはリンパ節病変で、まれに遠隔転移が検出される^{126,664}。一方で、画像検査により検出される再発は、遠隔部およびリンパ節である可能性が高く、画像診断により検出される局所病変または in-transit 再発はまれである^{126,664}。これらの知見に加えて、一部の画像検査の研究^{660,662,665,666}で特定された再発頻度が低いことを併せると、特に全身性病変を伴って再発する可能性が低い早期患者におけるサーベイランスでは画像検査を控えめにできることが示唆される。

画像検査法：感度、選択性および安全性

医療画像検査に関する研究では、検出率が低いこと、重大な偽陽性（患者の不安の増大や追加検査に関連する医療費増大を伴うことが多い）、および放射線への累積曝露のリスクが報告されている^{657,658,667-673}。大規模なメタアナリシスでは、メラノーマ患者の病期診断およびサーベイランスに対する超音波検査、CT、PET および PET/CT が比較された¹³⁴。10,528 人の患者を含む 74 の研究からのデータが統合された。病期診断およびサーベイランスのいずれの目的でも、超音波検査は、リンパ節転移に対する感度および特異度が最も高い一方で、PET/CT は、遠隔転移の検出に優れていることが明らかになった。しかしながら、CT および PET/CT の安全性には重大な懸念があり、これは大規模な集団ベース研究で、CT および核画像検査を繰り返すことによる放射線への累積曝露に伴って発癌のリスクが高まる可能性が示されているためである^{658,659,674}。

SLNB に適格であるが受けていない患者、または本手技が技術的に成功しないか、実施できない患者におけるサーベイランス方法としてリンパ節領域の超音波検査が登場している。超音波検査によるサーベイランスは、SLN 転移陽性で CLND を受けないことを選択した患者で使用されることが多い。このアプローチは、SLN 転移陽性の患者を対象として超音波検査によるリンパ節領域サーベイランスと CLND とを前向きに比較した 1 つのランダム化試験で安全であることが実証されている²⁷⁵。同様な研究であるが、はるかに大規模な研究からの結果が切に待たれている²⁷⁶。

再発パターン

効率的で有効なフォローアップスケジュールを計画するには、全体的な病期特異的再発リスク、初回再発までの期間の中央値および再発の可能性が高い部位を理解しなければならない。

病期特異的再発リスク

再発の可能性は、初診時における原発腫瘍の病期に依存する。初診時の病期が高いほど、再発リスクが高まり、再発の分布が変化する^{126,661,664,675,676}。表皮内メラノーマを完全切除した場合の再発率は十分に低く、特定の亜型（悪性黒子型）が局所に再発する可能性があることを除けば、切除後に治癒したとみなせる^{243,244,246,677}。

I～II 期で初回治療により病変なしの状態になった患者における再発部位の分布は、約 15～20%が局所または in-transit 転移、約 50%が所属リンパ節、29%が遠隔転移部位である^{675,676}。III 期の患者では、遠隔部位に再発がみられる可能性が高く（約 50%）、残りは局所と所属リンパ節が半々である¹²⁶。初診時点で III 期内でも詳細な病期が高いほど、遠隔再発の頻度が大きくなる。

再発の時期

一般に、メラノーマの病期が初期であるほど、再発率が低く、再発までが長期間である一方で、メラノーマの病期が後期であるほど、再発が多く、短期間で再発する。メラノーマの病期を問わず、一般に再発リスクは（診断からの）時間とともに低下するが、いずれの時点でもリスクがゼロになることはない^{126,661,662,664,676}。再発リスクは 2～5%のプラトーに達することが研究で指摘されている^{126,661,678,679}。遅発性再発（診断後 10 年を超える）がよく記録されており、特に早期で受診したメラノーマ患者で多くみられている⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁰。いくつかの研究からのデータによると、再発リスクが低いプラトーに達するまでに要する時間は、初診時の病期に依存することが示唆される。初診時に I 期であった患者（N=1,568）を対象とした後ろ向き研究において、293 件の再発の 80%が最初の 3 年以内に発生したが、一部の再発（8%未満）は、初回治療から 5～10 年後に検出された⁶⁶¹。前向き研究により、初診時に I 期または II 期であった患者では、再発リスクが最初の診断から 4.4 年後までに低いレベルに達することが明らかにされた⁶⁶⁴。初診時に III 期であった患者では、再発リスクがわずか 2.7 年後に低いレベルに達した⁶⁶⁴。初診時に III 期であった患者を対象とした後ろ向き研究で、再発リスクが 5%以下に低下するまでの時間が算出され、初診時の病期が（IIIA 期から IIIC 期に）増加するとともに、この時間が短縮することが明らかになった¹²⁶。遠隔部位への再発は、局所または所属リンパ節の再発より長い時間枠で発生し、初診時に病期が進行している患者ほど、すべての種類の再発（局所、所属リンパ節および遠隔）がより早く発生する^{126,676}。それでも、所属リンパ節および遠隔部位で観察された 95%を

超える再発は、IIIA 期および IIIB 期で 3 年以内、IIIC 期で 2 年以内に検出された¹²⁶。

要約すると、初診時に病期が進行している患者ほど、再発する可能性が高く、より早く再発する。初診時に病期が進行していない患者ほど、再発の可能性が低く、より遅く再発し、特に再発が遅いほど遠隔部位で再発が発生する。再発歴が 1 回ある患者における以降の再発は、次第に短い間隔で発生する傾向にある⁶⁷⁶。

二次原発性メラノーマの発生リスク

最初に発生した原発性メラノーマが治癒した患者では、二次原発性メラノーマの発生するリスクが高くなっている。その発生率は一定でないが、ほとんどの研究では、原発性メラノーマを発症した患者の約 2～10%が二次原発性メラノーマを発症すると報告されている^{661,664,681-684}。二次原発性メラノーマが発生するリスクは、一般に最初の原発性腫瘍の診断からの時間経過とともに低下する⁶⁸⁵。二次原発性メラノーマの約 3 分の 1 は、最初の腫瘍の診断と同時またはその 3 ヶ月以内に確認され⁶⁸¹、約半数は、1 年以内に診断される⁶⁸²。2 つの原発性腫瘍がすでに認められる患者では、三次原発性腫瘍が発生するリスクが高い（1 年で 16%、5 年で 31%）⁶⁸²。二次原発性メラノーマは、最初の病変と同じ身体領域に発生する可能性が高く⁶⁸⁴、通常は最初の病変より tumor thickness が薄いが^{682,686}、これは臨床的なサーベイランスの増加による可能性がある。二次原発性メラノーマが発生する可能性は、異型母斑の存在およびメラノーマの家族歴を有することにより高まる^{682,686}。

サーベイランスの長期的効果

メラノーマ患者の転帰に対する綿密なサーベイランスの効果を明らかにすることは困難である。構造化フォローアッププログラムにより、再発病変の早期発見が可能になり、その時点で治癒の可能性のある治療が施行できるのではないかと考えられる。このフォローアップの根拠は、特に二次原発性メラノーマのリスクがある患者、SLNB を受けておらずリンパ節再発のリスクがある患者、または SLN 転移陽性で CLND を受けないことを選択した患者に当てはまる。

構造化フォローアッププログラムに対する他のいくつかの根拠としては、継続的な社会心理学的サポートの提供、家族家系の特定、メラノーマ以外の二次原発性悪性腫瘍のスクリーニング、患者教育および治療結果の記録がある⁶⁸⁶⁻⁶⁸⁸。

再発後の生存

腫瘍量が少ないほど、また年齢が若いほど、治療の奏効率が高く、生存期間が延長することから、再発の早期発見は有益であると考えられる。しかしながら、この概念は、進行例で、より有効な治療法を用いた場合でも証明されていない。サーベイランスにより生存期間が延長するか評価し、フォローアップサーベイランスの至適な実施頻度および継続期間を決定するには、ランダム化試験による前向き検討が必要である。そのような試験が欠けている状況では、再発後の生存パターンおよび危険因子が適切なサーベイランススケジュールを計画するために有用な情報となる可能性がある。

再発後の生存に対する危険因子

再発後の生存は一般に不良であり、初診時の病期、再発部位、再発時の病期、病変なしの期間、tumor thickness、潰瘍の有無および再発に対する初回治療への反応に依存する^{675,679,689-691}。リンパ節転移または

遠隔転移の再発後の生存も、転移巣の最大径、転移巣の数および内臓転移の有無に依存する^{675,690}。

患者の生活の質と精神的安定

フォローアップスケジュールを策定する際のその他の考慮事項としては、患者の生活の質に対するサーベイランスの影響がある。検査結果が正常であれば、患者の精神的安定により影響を与えるが、フォローアップ来院は、医療機関と自宅の往復、検査の体験、および結果を待つことに伴うストレスを生じることもある。早期（Ⅰ期またはⅡ期）患者における心理社会的転帰について報告した15の研究を統合したメタアナリシスでは、フォローアップに伴う不安は多くみられるが、患者は、安心できること、情報が得られること、および社会心理学的サポートが受けられることを評価することが明らかになった⁶⁹²。フォローアップ検査または画像検査を実施する動機が主に患者の要請による場合もまれではなかった。

患者への社会心理学的サポートは、患者の生活の質に影響を与えるだけでなく、臨床転帰にも影響を与える可能性がある。あるランダム化試験で、診断および最初の外科治療の直後に構造化された精神医学的集団介入に参加した患者では、精神医学的集団介入を受けなかった患者より再発が少なく、著しく良好な生存を示す傾向がみられた⁶⁸⁷。注目すべき点として、長期にわたる能動的な行動的対処の改善は、転帰の改善と関連していた。

患者教育

メラノーマ患者とその家族に対して、皮膚癌予防教育を推進すべきである^{693,694}。日焼け止めを常用することで、その後のメラノーマ発生率が低下する可能性を示したエビデンスが蓄積されてきている⁶⁹⁵。患者には皮膚癌の予防について論じた様々な情報源を教えることができる。有用な情報資源の一覧が National Council on Skin Cancer Prevention (<http://www.skincancerprevention.org/resources>) で提供されている。

NCCN の推奨

この節で説明するフォローアップの推奨は、NED の患者における再発に対するサーベイランスに対するものである。治療に対する腫瘍反応の評価に対する推奨は、具体的な治療法に関する節に記載しており、それ以外では医師の判断に任せられる。

フォローアップに関する NCCN の推奨は、主に後ろ向き研究、概ね受け入れられている臨床での診療、および当委員会のコンセンサスに基づいたものであるため、それほど規範的なものではない。当委員会は、メラノーマ患者の生涯にわたる皮膚のサーベイランスをリスクにふさわしい頻度で実施する推奨が適切であると考えた。リスク評価には、再発、転移、もしくは二次原発性メラノーマまたは他の皮膚癌の可能性を含めるべきである。適切なフォローアップスケジュールを策定するには、ケースバイケースで臨床的に判断することが推奨される。当委員会は、フォローアップに対する施設内プロトコルの作成を推奨しており、これらは、施設の構成、医療資源および施設内手順のため、また対象となる患者集団の特性のために施設間で異なるにもかかわらず、本ガイドラインの幅広いパラメータと一致させることができる。続発性のメラノーマおよびメラノーマ以外の皮膚癌の生涯リスクが高いため、生涯にわたる皮膚のサーベイランスをリスクに応じた頻度で実施するのが適切である。

費用と臨床的有効性のバランスをとるために、再発のリスク、二次原発性メラノーマのリスク、ならびに再発または二次原発性メラノーマが効果的に治療できる可能性と関連した様々な患者特異的因子および疾患特異的因子に応じてフォローアップスケジュールを策定すべきである。フォローアップの至適な期間については議論があるが、すべての患者を対象として転移の有無について綿密なフォローアップを5年を超えて実施することは、費用効果的でないと考えられる。

ほとんどの再発が画像検査によるサーベイランスではなく、むしろ患者報告による症状および医師または患者報告による身体診察所見を通して検出されることを強調することが重要である。フォローアップスケジュールでは、このような様々な設定で各種のサーベイランス方法の有用性を考慮すべきである。I期またはII期の患者では、身体診察および症状の記録を強調すべきであるが、より進行したメラノーマまたは他の再発の危険因子を有する無症状の患者では、フォローアップに画像検査を組み込んでよい。

すべての患者に共通する推奨

0期の表皮内メラノーマに対する治療後にNEDの状態となった患者も含めたすべての患者に対し、生涯にわたり年1回以上の頻度で皮膚診察とサーベイランスを行うことが推奨される。定期的な診察は、診断上の有益性が最も高く、治療可能な病変の早期発見で最も費用効果的な方法であり、症状または臨床的所見によって画像検査の必要性を検討できることから追加の診断上の利益が得られるため、年1回の診察を入念に行うべきである。多発性の原発性メラノーマの既往、メラノーマの家族歴、異型母斑の存在など、続発性の原発性メラノーマのリスク増加と関連する危険因子を有する患者は、より綿密なサーベイランスプログラムに参加すべきであり、高解像全身写真撮影のような補助的手段が有益となる可能性がある。年1回の診察（およびあらゆる追加の検査）が複数の専門科で重複しないように、医療チーム間での調整が推奨される。医師は、IA期～IV期（かつNED）の患者に対して治療後の皮膚およびリンパ節の定期的な自己診察について教育すべきである。

リンパ節の診察で疑わしい患者、SLNBを勧められたが受けなかった患者、SLNBが適応となるが不可能または不成功であった患者、もし

くはSLNBで陽性であったがCLNDを受けなかった患者に対しては、所属リンパ節の超音波検査を考慮してもよい。リンパ節領域の超音波検査は、SLNBまたはCLNDの代わりにはならない。

再発の検出を目的としたルーチンの血液検査は推奨されない。再発の症状・徴候が疑われる状況では、放射線画像検査を含めた適切な検査を直ちに行うべきである。

フォローアップスケジュールは、再発リスク、原発性メラノーマの既往およびメラノーマの家族歴によって個別に調整すべきであり、さらに異型母斑や患者/医師の懸念といったその他の因子も考慮する。

特別な推奨

IA期～IIA

IA期～IIAの患者に対しては、特に所属リンパ節および皮膚に重点をおいた総合的なH&Pを5年間は6～12ヵ月毎に実施し、その後は臨床的な適応に応じて年1回実施すべきである。これらの患者で無症状の再発または転移の有無を検出する画像検査は有用ではないことが当委員会のコンセンサスである。

IIB～IV期

IIB～IV期の患者に対しては、総合的なH&Pを最初の2年間は3～6ヵ月毎に実施し、次の3年間は3～12ヵ月毎に、その後は臨床的な適応に応じて年1回実施すべきである。サーベイランス間隔は、下位病期に合わせて調整し、再発の危険因子の評価に基づくべきである。IIB～IIC期では、ルーチンの詳細な画像検査による綿密なサーベイランスと長期予後の改善との関連を示す意味のあるデータが欠けているため、この推奨には依然として議論がある。CNS画像検査による3年間にわたる定期的なサーベイランスでは、症状を伴うCNS再発を来したIIIC

期の患者にみられる実質的な合併症の一部を回避できる可能性がある。しかしながら、3年間を超える脳 MRI によるサーベイランスは、検出率が低いため、有用となる可能性が低い。

確実なデータがない状況で、ベースラインでは推奨されないが、再発病変を検出するために（他に臨床試験への参加により必須でない限り）3～12ヵ月毎の胸部 X 線、CT、脳 MRI、PET/CT のうち 1 つ以上によるサーベイランスを医師の慎重な判断で考慮できることを当委員会は認めている（カテゴリー 2B）。ほとんどの再発が（病期および他の危険因子に応じて）最初の 3 年以内に発生することから、無症状での再発を検出するために、3～5 年を超えてルーチンの画像検査を実施することは推奨されない。

脳転移の既往は新たな脳転移のリスクを高め、脳腫瘍量が少ないほど治療の成功率が高まることから、このような脳転移の既往がある患者に対しては、脳 MRI による高頻度のサーベイランスが推奨される。

フォローアップスケジュールの調整：重要な考慮事項

フォローアップの実施頻度と断層画像検査の強度は、治療選択肢と同様に、病変なしの状態となった後の任意の時点における再発の条件付き確率に基づいて決定すべきである。高リスク患者に対するサーベイランスは、特に最初の 2 年間に低リスク患者より高い頻度で実施すべきである。

断層画像検査の強度および解釈では、偽陽性の可能性、不必要な治療を避けたいという希望、患者の不安、放射線の累積曝露による副作用の可能性および医療費に加え、無症状での再発が検出された場合に利用可能な治療選択肢による影響についても考慮すべきである。

再発リスク、サーベイランスおよび生存に関して利用可能なデータは、いずれも一般に治療効果の低かった化学療法が主流の時代に治療を受けた患者に基づくものであり、現在の分子標的療法や免疫チェックポイント療法の時代のものではない。新規の分子標的療法および免疫療法を使用することで、無症状の高リスク患者におけるサーベイランスの推奨が影響を受けるかどうか判断するには、前向きな解析が必要である。

再発時の治療

NCCN の推奨

残存病変または切除瘢痕部局所再発

当委員会は、不十分な初回切除後に起きる真の切除瘢痕部局所再発（局所の残存病変を反映している可能性が最も高い）と十分な初回切除後に起きる局所再発（広範囲切除の手術痕より近位に生じた皮膚リンパ系病変を反映している可能性が高い）の相違を認識している⁶⁹⁶。表皮内および/または水平増殖期の存在によって定義される前者の状況では、再切除後の予後に再発病変の顕微鏡的病期が関連してくるが、後者の状況での予後は所属リンパ節再発の場合と同様である。

不十分な初回治療後の残存病変、すなわち真の切除瘢痕部局所再発には、生検による確定診断が必要である。この生検に関するガイドラインは、原発腫瘍の場合と同じものにすべきである。精査についても、原発腫瘍の場合と同様に顕微鏡的病期診断での特徴に基づくものとすべきである。原発腫瘍の特徴に応じてリンパ節マッピングと SLNB を併用するかどうかを判断して、適切なマージンでの再切除が推奨される。術後補助療法については、再発巣の病理病期に基づいて判断し、同等の病期の原発腫瘍と同様に行うべきである。

局所病変、衛星病巣および/または in-transit 転移での再発

最初の臨床的再発は、可能であれば常に、または臨床的に適応があれば、病理学的に確認すべきである。病理学的検査では、可能であれば FNA により、そうでなければコア生検、部分生検または全切除生検により確定診断を下すべきである。局所病変または衛星病巣での再発は、メラノーマ瘢痕内の真皮深層または皮下脂肪やメラノーマ瘢痕に隣接した衛星転移巣に発生する。その定義上、これらは初回治療で十分な広範囲切除術を受けた後の再発であり、表皮内および水平増殖期がない。分子標的療法を検討している患者や適格基準に遺伝子変異状態が含まれる臨床試験への参加を検討している患者であれば、遺伝子変異の状態について再発巣の組織検体（望ましい）または保存組織検体を評価すべきである。病期診断と特異的な症状・徴候の評価には、ベースラインの画像検査（CT および/または PET/CT もしくは MRI）が推奨される（カテゴリ-2B）。

臨床試験への参加は、局所病変、衛星病巣、または in-transit 転移で再発したすべての症例で考慮すべきである。所属リンパ節以下の病変が認められない状況では、可能であれば常に断端陰性での外科的完全切除が推奨される。In-transit 転移が切除可能な場合は、SLNB を併用したリンパ節マッピングを症例毎の状況に応じて考慮してもよい（カテゴリ-2B）。局所・所属リンパ節再発が確定した患者における SLNB 陽性の予後予測上の意義は不明である。

局所病変、衛星病巣、または in-transit 転移での再発の切除不能例に対する治療選択肢としては、T-VEC の病巣内注射、メルファランを用いた ILP または ILI、全身療法（転移例に推奨されるもの）などがある。カテゴリ-2B の選択肢として、BCG、IFN α 、または IL-2 の病巣内注射、イミキモドの外用（表在性真皮病変に対して）、局所焼灼療法、RT などがある。

これらの治療法のいずれかで CR に達した後の選択肢としては、臨床試験への参加や経過観察などがある。手術により病変なしの状態とな

った患者に対する追加の術後補助療法の選択肢は、高用量 IFN α である（カテゴリ-2B）。

所属リンパ節での再発

所属リンパ節での再発を来した患者に対する臨床的診断は、FNA（望ましい）により、もしくはコア生検、部分生検または全切除生検により確定すべきである。分子標的療法を検討している患者や適格基準に遺伝子変異状態が含まれる臨床試験への参加を検討している患者であれば、遺伝子変異の状態について再発巣の組織検体（望ましい）または保存組織検体を評価すべきである。病期診断と特異的な症状・徴候の評価を行うには、ベースラインの画像検査（CT および/または PET/CT もしくは MRI）が推奨される（カテゴリ-2B）。

以前にリンパ節郭清を受けていない患者またはリンパ節郭清が不完全であった患者に対しては、CLND が推奨される。すでに CLND を受けている場合、可能であれば断端陰性とした再発巣の切除が推奨される。リンパ節再発巣の完全切除後の術後補助療法に対する選択肢としては、臨床試験への参加、経過観察、未治療患者における高用量 IFN α または peg IFN α 、高用量イピリムマブ（カテゴリ-2B）、生物化学療法（カテゴリ-2B）などがある。リンパ節病変の大きさ、部位、数と肉眼的な節外浸潤に基づいて選択した高リスク患者に対しては、リンパ節領域に対する術後補助 RT を考慮してもよい（カテゴリ-2B）。リンパ節再発巣の不完全切除、切除不能または全身性病変の患者に対する選択肢としては、全身療法（望ましい）、臨床試験への参加、緩和的 RT、T-VEC の病巣内注射、支持療法（NCCN Guidelines for Palliative Care を参照）などがある。

遠隔再発

遠隔再発を来した患者に対する精査および治療の選択肢は、すでに概説した、初診時に遠隔転移がみられる IV 期患者に対するものと同じである。

要約

NCCN メラノーマガイドラインについては、膨大な知見と経験を抽出して、比較的シンプルな管理アルゴリズムに簡略化するよう努めている。一般に、原発例に対する治療の推奨は、再発例に対する治療の推奨よりも良質なデータに基づくものである。本ガイドラインは、臨床医の判断とその他の因子（患者毎のニーズ、要望、期待に加え、各施設の医療資源や専門知識など）に応じて個々の患者の管理方針に関するすべての臨床判断を調整しなければならないことを認識した上で、その出発点として用いられることを想定したものである。さらに、NCCN メラノーマガイドラインは 1 年毎に改訂されており、新たに得られたデータで絶えず更新されている。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
2. Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. J Am Acad Dermatol 2011;65:S17-25 e11-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018063>.
3. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. 2008. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html#ref11>. Accessed April 18, 2014.
4. Ekwueme DU, Guy GP, Jr., Li C, et al. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity-United States, 2000 to 2006. J Am Acad Dermatol 2011;65:S133-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018062>.
5. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. N Engl J Med 2003;349:2233-2240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657431>.
6. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. Cancer 1989;63:386-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910446>.
7. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, et al. Risk factors for the development of malignant melanoma--I: Review of case-control studies. J Dermatol Surg Oncol 1988;14:393-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3280634>.
8. Williams ML, Sagebiel RW. Melanoma risk factors and atypical moles. West J Med 1994;160:343-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8023484>.
9. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. Dermatol Surg 2006;32:481-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681655>.
10. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2014;70:847-857 e841-818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24629998>.
11. Gordon D, Gillgren P, Eloranta S, et al. Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study. Melanoma Res 2015;25:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050147>.
12. Green AC, Wallingford SC, McBride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. Prog Biophys Mol Biol 2011;107:349-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907230>.
13. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 2004;351:998-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342808>.
14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-6206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917835>.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
16. Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, et al. Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma. Braz J Med Biol Res 2003;36:347-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640499>.

17. Yonick DV, Ballo RM, Kahn E, et al. Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma. *Am J Surg* 2011;201:324-327; discussion 327-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367372>.
18. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol* 2004;11:247-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993019>.
19. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:449-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15864482>.
20. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. *Cancer Treat Res* 2016;167:107-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601860>.
21. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:739-753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071856>.
22. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-4346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908931>.
23. Luke JJ, Triozzi PL, McKenna KC, et al. Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28:135-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113308>.
24. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 2015;122:1180-1186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813452>.
25. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:366-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815565>.
26. Coit DG. NCCN Guidelines and quality cancer care: where have we come from, and where should we be going? *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:373-377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059186>.
27. Edge SB, Carducci M, Byrd DR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York: Springer-Verlag New York, LLC; 2009.
28. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28:2452-2459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368546>.
29. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011;29:2199-2205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519009>.
30. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3961-3968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838920>.
31. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol* 2014;32:2479-2485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002727>.
32. Eriksson H, Frohm-Nilsson M, Jaras J, et al. Prognostic factors in localized invasive primary cutaneous malignant melanoma: results of a large population-based study. *Br J Dermatol* 2015;172:175-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24910143>.

33. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, et al. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255:1165-1170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566014>.
34. Lyth J, Hansson J, Ingvar C, et al. Prognostic subclassifications of T1 cutaneous melanomas based on ulceration, tumour thickness and Clark's level of invasion: results of a population-based study from the Swedish Melanoma Register. *Br J Dermatol* 2013;168:779-786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23066913>.
35. Piris A, Mihm MC, Jr., Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol* 2011;38:394-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385199>.
36. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97:1488-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627514>.
37. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004;11:426-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070604>.
38. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007;25:1129-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369575>.
39. Xu X, Chen L, Guerry D, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:229-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096024>.
40. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, et al. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005;32:268-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15769275>.
41. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Melanoma of the Skin. 2013. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/SkinMelanoma_13protocol_3300.pdf. Accessed April 18, 2014.
42. Harrist TJ, Rigel DS, Day CL, Jr., et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984;53:2183-2187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6704906>.
43. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1032-1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868127>.
44. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:579-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11568750>.
45. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:869-875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327608>.
46. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, et al. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res* 2005;15:169-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15917698>.
47. Raskin L, Ludgate M, Iyer RK, et al. Copy number variations and clinical outcome in atypical spitz tumors. *Am J Surg Pathol*

2011;35:243-252. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263245>.

48. Gerami P, Cook RW, Russell MC, et al. Gene expression profiling for molecular staging of cutaneous melanoma in patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:780-785 e783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748297>.

49. Gerami P, Cook RW, Wilkinson J, et al. Development of a prognostic genetic signature to predict the metastatic risk associated with cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:175-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564571>.

50. Clarke LE, Warf BM, Flake DD, 2nd, et al. Clinical validation of a gene expression signature that differentiates benign nevi from malignant melanoma. *J Cutan Pathol* 2015;42:244-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25727210>.

51. Nsengimana J, Laye J, Filia A, et al. Independent replication of a melanoma subtype gene signature and evaluation of its prognostic value and biological correlates in a population cohort. *Oncotarget* 2015;6:11683-11693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25871393>.

52. Cirenajwis H, Ekedahl H, Lauss M, et al. Molecular stratification of metastatic melanoma using gene expression profiling: Prediction of survival outcome and benefit from molecular targeted therapy. *Oncotarget* 2015;6:12297-12309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25909218>.

53. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15:e178-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694641>.

54. Hung T, Piris A, Lobo A, et al. Sentinel lymph node metastasis is not predictive of poor outcome in patients with problematic spitzoid

melanocytic tumors. *Hum Pathol* 2013;44:87-94. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939951>.

55. Sepehr A, Chao E, Trefrey B, et al. Long-term outcome of Spitz-type melanocytic tumors. *Arch Dermatol* 2011;147:1173-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680758>.

56. Meyers MO, Yeh JJ, Deal AM, et al. Age and Breslow depth are associated with a positive sentinel lymph node in patients with cutaneous melanocytic tumors of uncertain malignant potential. *J Am Coll Surg* 2010;211:744-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869269>.

57. Ghazi B, Carlson GW, Murray DR, et al. Utility of lymph node assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2471-2475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224858>.

58. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, et al. The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: a series of 67 patients from a single institution. *Cancer* 2009;115:631-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123453>.

59. Ji AL, Bichakjian CK, Swetter SM. Molecular Profiling in Cutaneous Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:475-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059194>.

60. Winnepenninckx V, Lazar V, Michiels S, et al. Gene expression profiling of primary cutaneous melanoma and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:472-482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595783>.

61. Brunner G, Reitz M, Heinecke A, et al. A nine-gene signature predicting clinical outcome in cutaneous melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:249-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052696>.

62. Timar J, Gyorffy B, Raso E. Gene signature of the metastatic potential of cutaneous melanoma: too much for too little? Clin Exp Metastasis 2010;27:371-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177751>.
63. Kim K, Zakharkin SO, Allison DB. Expectations, validity, and reality in gene expression profiling. J Clin Epidemiol 2010;63:950-959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579843>.
64. Zakharkin SO, Kim K, Mehta T, et al. Sources of variation in Affymetrix microarray experiments. BMC Bioinformatics 2005;6:214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16124883>.
65. Bammler T, Beyer RP, Bhattacharya S, et al. Standardizing global gene expression analysis between laboratories and across platforms. Nat Methods 2005;2:351-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846362>.
66. Shedden K, Chen W, Kuick R, et al. Comparison of seven methods for producing Affymetrix expression scores based on False Discovery Rates in disease profiling data. BMC Bioinformatics 2005;6:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705192>.
67. Lee SC, Tan HT, Chung MC. Prognostic biomarkers for prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma: current status and future prospects. World J Gastroenterol 2014;20:3112-3124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696598>.
68. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, et al. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. J Natl Cancer Inst 2012;104:1068-1079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767204>.
69. Laas E, Mallon P, Duhoux FP, et al. Low concordance between gene expression Signatures in ER positive HER2 negative breast carcinoma could impair their clinical application. PLoS One 2016;11:e0148957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895349>.
70. Liu Z, Zhang XS, Zhang S. Breast tumor subgroups reveal diverse clinical prognostic power. Sci Rep 2014;4:4002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499868>.
71. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001;19:3622-3634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504744>.
72. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. Ann Surg Oncol 2000;7:469-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894144>.
73. Stenius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. Cancer 2001;91:2401-2408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413531>.
74. van Lanschot CG, Koljenovic S, Grunhagen DJ, et al. Pigmentation in the sentinel node correlates with increased sentinel node tumor burden in melanoma patients. Melanoma Res 2014;24:261-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608184>.
75. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. Eur J Cancer 2014;50:111-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074765>.
76. Egger ME, Callender GG, McMasters KM, et al. Diversity of stage III melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol

- 2013;20:956-963. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23064795>.
77. Cadili A, Scolyer RA, Brown PT, et al. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3015-3020. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552405>.
78. Ulmer A, Dietz K, Hodak I, et al. Quantitative measurement of melanoma spread in sentinel lymph nodes and survival. *PLoS Med* 2014;11:e1001604. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558354>.
79. Kim C, Economou S, Amatruda TT, et al. Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer Res* 2015;35:301-309. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25550564>.
80. Roka F, Mastan P, Binder M, et al. Prediction of non-sentinel node status and outcome in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:82-88. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360144>.
81. Khosrotehrani K, van der Ploeg AP, Siskind V, et al. Nomograms to predict recurrence and survival in stage IIIB and IIIC melanoma after therapeutic lymphadenectomy. *Eur J Cancer* 2014;50:1301-1309. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613127>.
82. Spillane AJ, Pasquali S, Haydu LE, Thompson JF. Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. *Ann Surg Oncol* 2014;21:292-299. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052314>.
83. Grotz TE, Huebner M, Pockaj BA, et al. Limitations of lymph node ratio, evidence-based benchmarks, and the importance of a thorough lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4370-4377. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046102>.
84. Wevers KP, Bastiaannet E, Poos HP, et al. Therapeutic lymph node dissection in melanoma: different prognosis for different macrometastasis sites? *Ann Surg Oncol* 2012;19:3913-3918. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588472>.
85. Bastiaannet E, Hoekstra OS, de Jong JR, et al. Prognostic value of the standardized uptake value for (18)F-fluorodeoxyglucose in patients with stage IIIB melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1592-1598. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801730>.
86. Allan CP, Hayes AJ, Thomas JM. Ilioinguinal lymph node dissection for palpable metastatic melanoma to the groin. *ANZ J Surg* 2008;78:982-986. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18959697>.
87. Neuman HB, Patel A, Ishill N, et al. A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2034-2041. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465172>.
88. Weide B, Elsasser M, Buttner P, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer* 2012;107:422-428. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782342>.
89. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.
90. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239-1246. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343559>.
91. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007;26:3279-3290. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496922>.

92. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639808>.
93. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508103>.
94. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735384>.
95. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31:9013. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/9013.
96. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011;29:2904-2909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690468>.
97. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;305:2327-2334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642685>.
98. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31:3182-3190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775962>.
99. Chang GA, Tadepalli JS, Shao Y, et al. Sensitivity of plasma BRAFmutant and NRASmutant cell-free DNA assays to detect metastatic melanoma in patients with low RECIST scores and non-RECIST disease progression. *Mol Oncol* 2016;10:157-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440707>.
100. Gonzalez-Cao M, Mayo-de-Las-Casas C, Molina-Vila MA, et al. BRAF mutation analysis in circulating free tumor DNA of melanoma patients treated with BRAF inhibitors. *Melanoma Res* 2015;25:486-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366702>.
101. Marchant J, Mange A, Larrieux M, et al. Comparative evaluation of the new FDA approved THxID-BRAF test with High Resolution Melting and Sanger sequencing. *BMC Cancer* 2014;14:519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037456>.
102. Qu K, Pan Q, Zhang X, et al. Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. *J Mol Diagn* 2013;15:790-795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994118>.
103. Santiago-Walker A, Gagnon R, Mazumdar J, et al. Correlation of BRAF Mutation Status in Circulating-Free DNA and Tumor and Association with Clinical Outcome across Four BRAFi and MEKi Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 2016;22:567-574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446943>.
104. Skorokhod A. Universal BRAF State Detection by the Pyrosequencing((R))-Based U-BRAF (V600) Assay. *Methods Mol Biol* 2015;1315:63-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103892>.
105. Long E, Ilie M, Lassalle S, et al. Why and how immunohistochemistry should now be used to screen for the BRAFV600E status in metastatic melanoma? The experience of a single institution (LCEP, Nice, France). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2436-2443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377147>.

106. Aung KL, Donald E, Ellison G, et al. Analytical validation of BRAF mutation testing from circulating free DNA using the amplification refractory mutation testing system. *J Mol Diagn* 2014;16:343-349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631158>.
107. Lamy PJ, Castan F, Lozano N, et al. Next-Generation Genotyping by Digital PCR to Detect and Quantify the BRAF V600E Mutation in Melanoma Biopsies. *J Mol Diagn* 2015;17:366-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25952101>.
108. Routhier CA, Mochel MC, Lynch K, et al. Comparison of 2 monoclonal antibodies for immunohistochemical detection of BRAF V600E mutation in malignant melanoma, pulmonary carcinoma, gastrointestinal carcinoma, thyroid carcinoma, and gliomas. *Hum Pathol* 2013;44:2563-2570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071017>.
109. Ihle MA, Fassunke J, Konig K, et al. Comparison of high resolution melting analysis, pyrosequencing, next generation sequencing and immunohistochemistry to conventional Sanger sequencing for the detection of p.V600E and non-p.V600E BRAF mutations. *BMC Cancer* 2014;14:13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24410877>.
110. Tetzlaff MT, Pattanaprichakul P, Wargo J, et al. Utility of BRAF V600E Immunohistochemistry Expression Pattern as a Surrogate of BRAF Mutation Status in 154 Patients with Advanced Melanoma. *Hum Pathol* 2015;46:1101-1110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058727>.
111. Nardin C, Puzenat E, Pretet JL, et al. BRAF mutation screening in melanoma: is sentinel lymph node reliable? *Melanoma Res* 2015;25:328-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020488>.
112. Saroufim M, Habib RH, Gerges R, et al. Comparing BRAF mutation status in matched primary and metastatic cutaneous melanomas: implications on optimized targeted therapy. *Exp Mol Pathol* 2014;97:315-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25236573>.
113. Riveiro-Falkenbach E, Villanueva CA, Garrido MC, et al. Intra- and Inter-Tumoral Homogeneity of BRAF(V600E) Mutations in Melanoma Tumors. *J Invest Dermatol* 2015;135:3078-3085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26083553>.
114. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373:1926-1936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559571>.
115. Dai B, Cai X, Kong YY, et al. Analysis of KIT expression and gene mutation in human acral melanoma: with a comparison between primary tumors and corresponding metastases/recurrences. *Hum Pathol* 2013;44:1472-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528861>.
116. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478659>.
117. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337983>.
118. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007;110:1107-1114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620286>.
119. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2858-2865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782925>.

120. Gold JS, Jaques DP, Busam KJ, et al. Yield and predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2133-2140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453294>.

121. Miranda EP, Gertner M, Wall J, et al. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Arch Surg* 2004;139:831-836; discussion 836-837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302691>.

122. Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:506-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734149>.

123. Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI, et al. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2104-2108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636554>.

124. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, et al. Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes. *Ann Surg Oncol* 1997;4:396-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9259966>.

125. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:252-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142387>.

126. Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010;28:3042-3047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479405>.

127. Clark PB, Soo V, Kraas J, et al. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006;141:284-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549694>.

128. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 2007;17:147-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505260>.

129. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005;104:570-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15977211>.

130. Bikhchandani J, Wood J, Richards AT, Smith RB. No benefit in staging fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in clinically node-negative head and neck cutaneous melanoma. *Head Neck* 2014;36:1313-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956077>.

131. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, et al. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13:525-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474909>.

132. Schule SC, Eigentler TK, Garbe C, et al. Influence of (18)F-FDG PET/CT on therapy management in patients with stage III/IV malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:482-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384681>.

133. Schroer-Gunther MA, Wolff RF, Westwood ME, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev* 2012;1:62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23237499>.

134. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:129-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21081714>.
135. Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, Meguerditchian AN. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556310>.
136. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456429>.
137. Sia J, Paul E, Dally M, Ruben J. Stereotactic radiosurgery for 318 brain metastases in a single Australian centre: the impact of histology and other factors. *J Clin Neurosci* 2015;22:303-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304434>.
138. Press RH, Prabhu RS, Nickleach DC, et al. Novel risk stratification score for predicting early distant brain failure and salvage whole-brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Cancer* 2015;121:3836-3843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242475>.
139. Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, et al. Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiosurgery Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases. *Am J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017484>.
140. Ostheimer C, Bormann C, Fiedler E, et al. Malignant melanoma brain metastases: Treatment results and prognostic factors - a single-center retrospective study. *Int J Oncol* 2015;46:2439-2448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891163>.
141. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases. *J Neurooncol* 2016;126:91-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26369769>.
142. Lucas JT, Jr., Colmer HGt, White L, et al. Competing Risk Analysis of Neurologic versus Nonneurologic Death in Patients Undergoing Radiosurgical Salvage After Whole-Brain Radiation Therapy Failure: Who Actually Dies of Their Brain Metastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:1008-1015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050609>.
143. Hauswald H, Stenke A, Debus J, Combs SE. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery in 140 brain metastases from malignant melanoma. *BMC Cancer* 2015;15:537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201853>.
144. Goyal S, Silk AW, Tian S, et al. Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2015;1:668-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181286>.
145. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:19-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16384752>.
146. Bedrosian I, Faries MB, Guerry Dt, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (< or = 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol* 2000;7:262-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819365>.
147. Staius Muller MG, van Leeuwen PA, van Diest PJ, et al. No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0.9 mm. *Melanoma Res* 2001;11:303-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468520>.

148. Rousseau DL, Jr., Ross MI, Johnson MM, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10:569-574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794025>.

149. Olah J, Gyulai R, Korom I, et al. Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol* 2003;149:662-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511013>.

150. Jimenez-Heffernan A, Ellmann A, Sado H, et al. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. *J Nucl Med* 2015;56:1338-1344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229148>.

151. Stoffels I, Boy C, Poppel T, et al. Association between sentinel lymph node excision with or without preoperative SPECT/CT and metastatic node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA* 2012;308:1007-1014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968889>.

152. Abrahamsen HN, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, Steiniche T. Sentinel lymph nodes in malignant melanoma: extended histopathologic evaluation improves diagnostic precision. *Cancer* 2004;100:1683-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073857>.

153. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2253-2260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626228>.

154. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86:617-627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10440689>.

155. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17:1578-1585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968875>.

156. Scheri RP, Essner R, Turner RR, et al. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2861-2866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882497>.

157. Gambichler T, Scholl L, Stucker M, et al. Clinical characteristics and survival data of melanoma patients with nevus cell aggregates within sentinel lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2013;139:566-573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596107>.

158. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:676-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12839853>.

159. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302-311; discussion 311-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135917>.

160. van den Broek FJ, Sloots PC, de Waard JW, Roumen RM. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: results of 10 years' experience in two regional training hospitals in the Netherlands. *Int J Clin Oncol* 2013;18:428-434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402887>.

161. Neves RI, Reynolds BQ, Hazard SW, et al. Increased post-operative complications with methylene blue versus lymphazurin in sentinel lymph node biopsies for skin cancers. *J Surg Oncol* 2011;103:421-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21400527>.

162. Gad D, Hoiland-Carlsen PF, Bartram P, et al. Staging patients with cutaneous malignant melanoma by same-day lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy: a single-institutional experience with emphasis on recurrence. *J Surg Oncol* 2006;94:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847917>.
163. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:778-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15993029>.
164. Chakera AH, Drzewiecki KT, Eigtved A, Juhl BR. Sentinel node biopsy for melanoma: a study of 241 patients. *Melanoma Res* 2004;14:521-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577324>.
165. Wasserberg N, Tulchinsky H, Schachter J, et al. Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:851-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336731>.
166. Voss RK, Cromwell KD, Chiang YJ, et al. The long-term risk of upper-extremity lymphedema is two-fold higher in breast cancer patients than in melanoma patients. *J Surg Oncol* 2015;112:834-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26477877>.
167. Read RL, Pasquali S, Haydu L, et al. Quality assurance in melanoma surgery: The evolving experience at a large tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:830-836. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595509>.
168. White I, Mills JK, Diggs B, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: comparison of lymphocele rates by surgical technique. *Am Surg* 2013;79:388-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574849>.
169. Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis? *Am J Dermatopathol* 2003;25:371-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501285>.
170. Borgognoni L, Urso C, Vaggelli L, et al. Sentinel node biopsy procedures with an analysis of recurrence patterns and prognosis in melanoma patients: technical advantages using computer-assisted gamma probe with adjustable collimation. *Melanoma Res* 2004;14:311-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15305163>.
171. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2006;107:2436-2445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17058288>.
172. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 2006;24:4464-4471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983115>.
173. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521106>.
174. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1655-1663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17016755>.
175. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2678-2683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711850>.
176. Speijers MJ, Bastiaannet E, Sloot S, et al. Tumor mitotic rate added to the equation: melanoma prognostic factors changed? : a

single-institution database study on the prognostic value of tumor mitotic rate for sentinel lymph node status and survival of cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2978-2987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605514>.

177. Munsch C, Lauwers-Cances V, Lamant L, et al. Breslow thickness, clark index and ulceration are associated with sentinel lymph node metastasis in melanoma patients: a cohort analysis of 612 patients. *Dermatology* 2014;229:183-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171688>.

178. Morris KT, Busam KJ, Bero S, et al. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:316-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18004626>.

179. Baker JJ, Meyers MO, Deal AM, et al. Prognostic significance of tumor mitotic rate in T2 melanoma staged with sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2015;111:711-715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663414>.

180. Cavanaugh-Hussey MW, Mu EW, Kang S, et al. Older Age is Associated with a Higher Incidence of Melanoma Death but a Lower Incidence of Sentinel Lymph Node Metastasis in the SEER Databases (2003-2011). *Ann Surg Oncol* 2015;22:2120-2126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940571>.

181. Mahiques Santos L, Oliver Martinez V, Alegre de Miquel V. Sentinel lymph node status in melanoma: prognostic value in a tertiary hospital and correlation with mitotic activity. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:60-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021663>.

182. Lima Sanchez J, Sanchez Medina M, Garcia Duque O, et al. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a 6 years study. *Indian J Plast Surg* 2013;46:92-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960312>.

183. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007;109:100-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146784>.

184. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1075-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531700>.

185. Yamamoto M, Fisher KJ, Wong JY, et al. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer* 2015;121:1628-1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25677366>.

186. Wright BE, Scheri RP, Ye X, et al. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2008;143:892-899; discussion 899-900. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794428>.

187. Freeman SR, Gibbs BB, Brodland DG, Zitelli JA. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy compared with that of Breslow thickness: implications for informed consent in patients with invasive melanoma. *Dermatol Surg* 2013;39:1800-1812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24299573>.

188. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:308-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401063>.

189. Venna SS, Thummala S, Nosrati M, et al. Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:560-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182069>.

190. Han D, Zager JS, Shyr Y, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:4387-4393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190111>.
191. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, et al. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:927-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16788753>.
192. Wong SL, Brady MS, Busam KJ, Coit DG. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:302-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16485151>.
193. Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255:128-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975320>.
194. Wat H, Senthilselvan A, Salopek TG. A retrospective, multicenter analysis of the predictive value of mitotic rate for sentinel lymph node (SLN) positivity in thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:94-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542815>.
195. Stitzenberg KB, Groben PA, Stern SL, et al. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma (Breslow thickness < or =1.0 mm). *Ann Surg Oncol* 2004;11:900-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383424>.
196. Puleo CA, Messina JL, Riker AI, et al. Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered? *Cancer Control* 2005;12:230-235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258494>.
197. Hershko DD, Robb BW, Lowy AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in thin melanoma patients. *J Surg Oncol* 2006;93:279-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496355>.
198. Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (<1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:558-561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794023>.
199. Cecchi R, Pavesi M, Buralli L, et al. Tumour regression does not increase the risk of sentinel node involvement in thin melanomas. *Chir Ital* 2008;60:257-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689175>.
200. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2252-2258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652352>.
201. Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2780-2786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720068>.
202. Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, et al. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2003;21:1326-1331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663722>.
203. Cooper C, Wayne JD, Damstetter EM, et al. A 10-year, single-institution analysis of clinicopathologic features and sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:693-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978604>.
204. Vermeeren L, Van der Ent F, Sastrowijoto P, Hulsewe K. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma: occurrence of nodal metastases and its prognostic value. *Eur J Dermatol* 2010;20:30-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889594>.

205. Murali R, Shaw HM, Lai K, et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. *Cancer* 2010;116:4130-4138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564101>.
206. Mohebbati A, Ganly I, Busam KJ, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of head and neck desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4307-4313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766985>.
207. Han D, Zager JS, Yu D, et al. Desmoplastic melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Ann Surg Oncol* 2013;20:2345-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389470>.
208. Broer PN, Walker ME, Goldberg C, et al. Desmoplastic melanoma: a 12-year experience with sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:681-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522951>.
209. Gyorki DE, Busam K, Panageas K, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:403-407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734089>.
210. Pawlik TM, Ross MI, Prieto VG, et al. Assessment of the role of sentinel lymph node biopsy for primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Cancer* 2006;106:900-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411225>.
211. Smith VA, Lentsch EJ. Sentinel node biopsy in head and neck desmoplastic melanoma: an analysis of 244 cases. *Laryngoscope* 2012;122:116-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072330>.
212. Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM, et al. Biology of desmoplastic melanoma: a case-control comparison with other melanomas. *J Clin Oncol* 2005;23:6739-6746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170181>.
213. Sassen S, Shaw HM, Colman MH, et al. The complex relationships between sentinel node positivity, patient age, and primary tumor desmoplasia: analysis of 2303 melanoma patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:630-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080717>.
214. Eppsteiner RW, Swick BL, Milhem MM, et al. Sentinel node biopsy for head and neck desmoplastic melanoma: not a given. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147:271-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22399279>.
215. Weissinger SE, Keil P, Silvers DN, et al. A diagnostic algorithm to distinguish desmoplastic from spindle cell melanoma. *Mod Pathol* 2014;27:524-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051699>.
216. Lin MJ, Mar V, McLean C, et al. Diagnostic accuracy of malignant melanoma according to subtype. *Australas J Dermatol* 2014;55:35-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283461>.
217. Jaimes N, Chen L, Dusza SW, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. *JAMA Dermatol* 2013;149:413-421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325288>.
218. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer* 2008;113:2770-2778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823042>.
219. Hall BJ, Schmidt RL, Sharma RR, Layfield LJ. Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2013;140:635-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124141>.
220. Cangiarella J, Symmans WF, Shapiro RL, et al. Aspiration biopsy and the clinical management of patients with malignant melanoma and

palpable regional lymph nodes. Cancer 2000;90:162-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10896329>.

221. Basler GC, Fader DJ, Yahanda A, et al. The utility of fine needle aspiration in the diagnosis of melanoma metastatic to lymph nodes. J Am Acad Dermatol 1997;36:403-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091471>.

222. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 1991;126:438-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2009058>.

223. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. N Engl J Med 1988;318:1159-1162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3079582>.

224. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. Cancer 2000;89:1495-1501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013363>.

225. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). Cancer 2003;97:1941-1946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673721>.

226. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. Lancet 2011;378:1635-1642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027547>.

227. Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. Ann Surg Oncol 2001;8:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258773>.

228. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, 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; discussion 267-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8373269>.

229. Haigh PI, DiFronzo LA, McCreedy DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Can J Surg 2003;46:419-426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680348>.

230. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. Lancet Oncol 2016;17:184-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26790922>.

231. Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA, et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. Ann Surg 2013;258:152-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23426339>.

232. Koskivuo I, Giordano S, Verajankorva E, Vihinen P. One-cm Versus 2-cm Excision Margins for Patients With Intermediate Thickness Melanoma: A Matched-Pair Analysis. Dermatol Surg 2015;41:1130-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356846>.

233. Hunger RE, Angermeier S, Seyed Jafari SM, et al. A retrospective study of 1- versus 2-cm excision margins for cutaneous malignant melanomas thicker than 2 mm. J Am Acad Dermatol 2015;72:1054-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877659>.

234. MacKenzie Ross AD, Haydu LE, Quinn MJ, et al. The Association Between Excision Margins and Local Recurrence in 11,290 Thin (T1) Primary Cutaneous Melanomas: A Case-Control Study. Ann Surg Oncol 2016;23:1082-1089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561405>.

235. Haydu LE, Stollman JT, Scolyer RA, et al. Minimum Safe Pathologic Excision Margins for Primary Cutaneous Melanomas (1-2 mm in Thickness): Analysis of 2131 Patients Treated at a Single Center. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1071-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956574>.
236. Doepker MP, Thompson ZJ, Fisher KJ, et al. Is a Wider Margin (2 cm vs. 1 cm) for a 1.01-2.0 mm Melanoma Necessary? *Ann Surg Oncol* 2016;23:2336-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957503>.
237. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973217>.
238. Hazan C, Dusza SW, Delgado R, et al. Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:142-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029055>.
239. Gardner KH, Hill DE, Wright AC, et al. Upstaging From Melanoma in Situ to Invasive Melanoma on the Head and Neck After Complete Surgical Resection. *Dermatol Surg* 2015;41:1122-1125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356849>.
240. Felton S, Taylor RS, Srivastava D. Excision Margins for Melanoma In Situ on the Head and Neck. *Dermatol Surg* 2016;42:327-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866286>.
241. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:438-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196979>.
242. Hilari H, Llorca D, Traves V, et al. Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:614-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572575>.
243. Duffy KL, Truong A, Bowen GM, et al. Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:835-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25219711>.
244. Akhtar S, Bhat W, Magdum A, Stanley PR. Surgical excision margins for melanoma in situ. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:320-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444795>.
245. Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:659-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17870430>.
246. de Vries K, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* 2016;174:588-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616840>.
247. Hou JL, Reed KB, Knudson RM, et al. Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic surgery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. *Dermatol Surg* 2015;41:211-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25590473>.
248. Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM. Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision. *Dermatol Surg* 2008;34:147-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18093206>.
249. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 66:66-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616356>.
250. Powell AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:15-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14723712>.

251. Spenny ML, Walford J, Werchniak AE, et al. Lentigo maligna (melanoma in situ) treated with imiquimod cream 5%: 12 case reports. *Cutis* 2007;79:149-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388218>.

252. Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE. Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study of 34 primary lesions in 32 patients. *Arch Dermatol* 2008;144:943-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645150>.

253. Mahoney MH, Joseph MG, Temple C. Topical imiquimod therapy for lentigo maligna. *Ann Plast Surg* 2008;61:419-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812714>.

254. Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2009;160:994-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222462>.

255. Ly L, Kelly JW, O'Keefe R, et al. Efficacy of imiquimod cream, 5%, for lentigo maligna after complete excision: a study of 43 patients. *Arch Dermatol* 2011;147:1191-1195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006136>.

256. Hyde MA, Hadley ML, Tristani-Firouzi P, et al. A randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0.1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions. *Arch Dermatol* 2012;148:592-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431716>.

257. Wong JG, Toole JW, Demers AA, et al. Topical 5% imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *J Cutan Med Surg* 2012;16:245-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784516>.

258. Read T, Noonan C, David M, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*

2016;30:748-753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299846>.

259. Kai AC, Richards T, Coleman A, et al. Five-year recurrence rate of lentigo maligna after treatment with imiquimod. *Br J Dermatol* 2016;174:165-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595446>.

260. Gautschi M, Oberholzer PA, Baumgartner M, et al. Prognostic markers in lentigo maligna patients treated with imiquimod cream: A long-term follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:81-87 e81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601565>.

261. Mora AN, Karia PS, Nguyen BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:205-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088690>.

262. Swetter SM, Chen FW, Kim DD, Egbert BM. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1047-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791801>.

263. Kirtschig G, van Meurs T, van Doorn R. Twelve-week treatment of lentigo maligna with imiquimod results in a high and sustained clearance rate. *Acta Derm Venereol* 2015;95:83-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696093>.

264. Alarcon I, Carrera C, Alos L, et al. In vivo reflectance confocal microscopy to monitor the response of lentigo maligna to imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:49-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725478>.

265. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA, et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2014;170:52-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24032599>.

266. Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:60-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22030019>.
267. Robinson JK. Use of digital epiluminescence microscopy to help define the edge of lentigo maligna. *Arch Dermatol* 2004;140:1095-1100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381550>.
268. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *WHO Melanoma Programme. Lancet* 1998;351:793-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519951>.
269. Matthey-Gie ML, Gie O, Deretti S, et al. Prospective Randomized Study to Compare Lymphocele and Lymphorrhea Control Following Inguinal and Axillary Therapeutic Lymph Node Dissection With or Without the Use of an Ultrasonic Scalpel. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1716-1720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714939>.
270. Slagelse C, Petersen KL, Dahl JB, et al. Persistent postoperative pain and sensory changes following lymph node excision in melanoma patients: a topical review. *Melanoma Res* 2014;24:93-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346167>.
271. Theodore JE, Frankel AJ, Thomas JM, et al. Assessment of morbidity following regional nodal dissection in the axilla and groin for metastatic melanoma. *ANZ J Surg* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102082>.
272. Hyingstrom JR, Chiang YJ, Cromwell KD, et al. Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. *Melanoma Res* 2013;23:290-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752305>.
273. Kretschmer L, Bertsch HP, Zapf A, et al. Nodal Basin Recurrence After Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: A Retrospective Multicenter Study in 2653 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356697>.
274. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2008;247:687-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362633>.
275. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161539>.
276. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;29:699-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729520>.
277. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, et al. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3677-3684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365064>.
278. Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg* 2005;201:37-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978442>.
279. Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* 2007;14:906-912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136471>.
280. Cadili A, McKinnon G, Wright F, et al. Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Surg*

Oncol 2010;101:191-194. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039281>.

281. Quaglini P, Ribero S, Osella-Abate S, et al. Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. Surg Oncol 2011;20:259-264. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145730>.

282. Glumac N, Hocevar M, Zadnik V, Snoj M. Inguinal or inguino-iliac/obturator lymph node dissection after positive inguinal sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. Radiol Oncol 2012;46:258-264. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23077465>.

283. Nagaraja V, Eslick GD. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2013;39:669-680.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23571104>.

284. Gyorki DE, Boyle JO, Ganly I, et al. Incidence and location of positive nonsentinel lymph nodes in head and neck melanoma. Eur J Surg Oncol 2014;40:305-310. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361245>.

285. Bertolli E, Macedo MP, Pinto CA, et al. Metastatic area ratio can help predict nonsentinel node positivity in melanoma patients. Melanoma Res 2016;26:42-45. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397049>.

286. Kibrite A, Milot H, Douville P, et al. Predictive factors for sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes metastatic involvement: a database study of 1,041 melanoma patients. Am J Surg 2016;211:89-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26275921>.

287. Rutkowski P, Szydłowski K, Nowecki ZI, et al. The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery

using sentinel node biopsy with triple technique. World J Surg Oncol 2015;13:299. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462471>.

288. Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. J Clin Oncol 2008;26:4296-4303. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606982>.

289. Holtkamp LH, Wang S, Wilmott JS, et al. Detailed pathological examination of completion node dissection specimens and outcome in melanoma patients with minimal (<0.1 mm) sentinel lymph node metastases. Ann Surg Oncol 2015;22:2972-2977. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25990968>.

290. Elias N, Tanabe KK, Sober AJ, et al. Is completion lymphadenectomy after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? Arch Surg 2004;139:400-404; discussion 404-405. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078708>.

291. Dewar DJ, Newell B, Green MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. J Clin Oncol 2004;22:3345-3349. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310779>.

292. Rossi CR, De Salvo GL, Bonandini E, et al. Factors predictive of nonsentinel lymph node involvement and clinical outcome in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node. Ann Surg Oncol 2008;15:1202-1210. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165880>.

293. Leung AM, Morton DL, Ozao-Choy J, et al. Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. JAMA Surg 2013;148:879-884. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23903435>.

294. Fritsch VA, Cunningham JE, Lentsch EJ. Completion Lymph Node Dissection Based on Risk of Nonsentinel Metastasis in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:94-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399717>.
295. Wevers KP, Murali R, Bastiaannet E, et al. Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:179-184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137997>.
296. Feldmann R, Fink AM, Jurecka W, et al. Accuracy of the non-sentinel node risk score (N-SNORE) in patients with cutaneous melanoma and positive sentinel lymph nodes: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:73-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075029>.
297. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:4441-4449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823419>.
298. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 2011;29:2206-2214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519012>.
299. Starz H, Balda BR, Kramer KU, et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001;91:2110-2121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391592>.
300. Cadili A, Dabbs K, Scolyer RA, et al. Re-evaluation of a scoring system to predict nonsentinel-node metastasis and prognosis in melanoma patients. *J Am Coll Surg* 2010;211:522-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729103>.
301. Egger ME, Bower MR, Czyszczon IA, et al. Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma. *J Am Coll Surg* 2014;218:519-528. Available at:
302. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:137-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888869>.
303. Kettlewell S, Moyes C, Bray C, et al. Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735303>.
304. Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N, et al. Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study. *J Clin Oncol* 2014;32:935-941. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516022>.
305. Brown RE, Ross MI, Edwards MJ, et al. The prognostic significance of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3330-3335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645010>.
306. Ghaferi AA, Wong SL, Johnson TM, et al. Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2978-2984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711133>.
307. Satzger I, Meier A, Zapf A, et al. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res* 2014;24:454-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811213>.

308. Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, et al. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3117-3123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833100>.
309. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg* 2012;99:1396-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22961519>.
310. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726566>.
311. Strobbe LJ, Jonk A, Hart AA, et al. Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1999;6:255-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340884>.
312. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321665>.
313. Kretschmer L, Preusser KP, Marsch WC, Neumann C. Prognostic factors of overall survival in patients with delayed lymph node dissection for cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res* 2000;10:483-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095410>.
314. Kretschmer L, Preusser KP, Neumann C. Locoregional cutaneous metastasis in patients with therapeutic lymph node dissection for malignant melanoma: risk factors and prognostic impact. *Melanoma Res* 2002;12:499-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394192>.
315. Khosrotehrani K, Dasgupta P, Byrom L, et al. Melanoma survival is superior in females across all tumour stages but is influenced by age. *Arch Dermatol Res* 2015;307:731-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103951>.
316. Glover AR, Allan CP, Wilkinson MJ, et al. Outcomes of routine ilioinguinal lymph node dissection for palpable inguinal melanoma nodal metastasis. *Br J Surg* 2014;101:811-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752717>.
317. van Akkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN, et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161577>.
318. van der Ploeg IM, Kroon BB, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. Evaluation of lymphatic drainage patterns to the groin and implications for the extent of groin dissection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2994-2999. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653043>.
319. Mozzillo N, Pasquali S, Santinami M, et al. Factors predictive of pelvic lymph node involvement and outcomes in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node of the groin: A multicentre study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:823-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800935>.
320. Pasquali S, Mocellin S, Bigolin F, et al. Pelvic lymph node status prediction in melanoma patients with inguinal lymph node metastasis. *Melanoma Res* 2014;24:462-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24999756>.
321. Karakousis GC, Pandit-Taskar N, Hsu M, et al. Prognostic significance of drainage to pelvic nodes at sentinel lymph node mapping in patients with extremity melanoma. *Melanoma Res* 2013;23:40-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250048>.

322. Chu CK, Delman KA, Carlson GW, et al. Inguinopelvic lymphadenectomy following positive inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma: true frequency of synchronous pelvic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3309-3315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21541825>.
323. West CA, Saleh DB, Peach H. Combined clearance of pelvic and superficial nodes for clinical groin melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1711-1718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25219338>.
324. Koh YX, Chok AY, Zheng H, et al. Cloquet's node trumps imaging modalities in the prediction of pelvic nodal involvement in patients with lower limb melanomas in Asian patients with palpable groin nodes. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1263-1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947073>.
325. Coit DG. Extent of groin dissection for melanoma. *Surg Clin North Am* 1992;1:271-280. Available at: <http://www.surgical.theclinics.com/>.
326. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989;124:162-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2464981>.
327. Shen P, Conforti AM, Essner R, et al. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* 2000;6:93-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11069226>.
328. Mann GB, Coit DG. Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol* 1999;6:263-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340885>.
329. Soderman M, Thomsen JB, Sorensen JA. Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg* 2016:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27146716>.
330. Bertheuil N, Sulpice L, Levi Sandri GB, et al. Inguinal lymphadenectomy for stage III melanoma: a comparative study of two surgical approaches at the onset of lymphoedema. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:215-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524886>.
331. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983;51:2152-2156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6839303>.
332. Friedman JF, Sunkara B, Jehnsen JS, et al. Risk factors associated with lymphedema after lymph node dissection in melanoma patients. *Am J Surg* 2015;210:1178-1184; discussion 1184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482511>.
333. Tsutsumida A, Takahashi A, Namikawa K, et al. Frequency of level II and III axillary nodes metastases in patients with positive sentinel lymph nodes in melanoma: a multi-institutional study in Japan. *Int J Clin Oncol* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26759315>.
334. Gentile D, Covarelli P, Picciotto F, et al. Axillary Lymph Node Metastases of Melanoma: Management of Third-level Nodes. *In Vivo* 2016;30:141-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912825>.
335. Nessim C, Law C, McConnell Y, et al. How often do level III nodes bear melanoma metastases and does it affect patient outcomes? *Ann Surg Oncol* 2013;20:2056-2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370671>.
336. Dossett LA, Castner NB, Pow-Sang JM, et al. Robotic-Assisted Transperitoneal Pelvic Lymphadenectomy for Metastatic Melanoma: Early Outcomes Compared with Open Pelvic Lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 2016;222:702-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875071>.

337. Jakub JW, Terando AM, Sarnaik A, et al. Safety and Feasibility of Minimally Invasive Inguinal Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma (SAFE-MILND): Report of a Prospective Multi-institutional Trial. *Ann Surg* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918640>.
338. Jakub JW, Terando AM, Sarnaik A, et al. Training High-Volume Melanoma Surgeons to Perform a Novel Minimally Invasive Inguinal Lymphadenectomy: Report of a Prospective Multi-Institutional Trial. *J Am Coll Surg* 2016;222:253-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711792>.
339. Pathak I, O'Brien CJ, Petersen-Schaeffer K, et al. Do nodal metastases from cutaneous melanoma of the head and neck follow a clinically predictable pattern? *Head Neck* 2001;23:785-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505490>.
340. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3771-3778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332243>.
341. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840693>.
342. National Institutes of Health. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02362594>. Accessed January 25, 2016.
343. National Institutes of Health. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02523313>. Accessed January 25, 2016.
344. National Institutes of Health. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients (OpACIN). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02437279>. Accessed January 25, 2016.
345. National Institutes of Health. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322>. Accessed January 25, 2016.
346. National Institutes of Health. A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01176474>. Accessed January 25, 2016.
347. National Institutes of Health. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIB/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02388906>. Accessed January 25, 2016.
348. National Institutes of Health. A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection. (COMBI-AD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083>. Accessed January 25, 2016.

349. National Institutes of Health. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02656706>. Accessed January 25, 2016.
350. National Institutes of Health. Trial of Ipilimumab After Isolated Limb Perfusion, in Patients With Metastases Melanoma (ILP+/-IPI). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02094391>. Accessed January 25, 2016.
351. Lewis KD, Maio M, Mandala M, et al. BRIM8: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib adjuvant therapy in patients with surgically resected, cutaneous BRAF-mutant melanoma at high risk for recurrence (NCT01667419). ASCO Meeting Abstracts 2014;32:TPS9118. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/TPS9118.
352. National Institutes of Health. Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01274338>. Accessed January 25, 2016.
353. National Institutes of Health. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00025181>. Accessed January 25, 2016.
354. Grossmann KF, Othus M, Tarhini AA, et al. SWOG S1404: A phase III randomized trial comparing high dose interferon to pembrolizumab in patients with high risk resected melanoma. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:TPS9085. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/TPS9085.
355. National Institutes of Health. Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01682213>. Accessed January 25, 2016.
356. National Institutes of Health. Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib in Melanoma: NEO-VC. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02303951>. Accessed January 25, 2016.
357. Wargo JA, Amaria RN, Ross MI, et al. Neoadjuvant BRAF (dabrafenib) and MEK (trametinib) inhibition for high-risk resectable stage III and IV melanoma. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:TPS9091. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/TPS9091.
358. Rusciani L, Petraglia S, Alotto M, et al. Postsurgical adjuvant therapy for melanoma. Evaluation of a 3-year randomized trial with recombinant interferon-alpha after 3 and 5 years of follow-up. Cancer 1997;79:2354-2360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9191523>.
359. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1998;16:1425-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047>.
360. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351:1905-1910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256>.
361. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. Br J Cancer 2001;84:1146-1149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379605>.

362. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:866-869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567700>.
363. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:53-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665609>.
364. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004;40:390-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746858>.
365. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-2458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856105>.
366. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014018>.
367. Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer* 2016;55:111-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26790144>.
368. Garbe C, Radny P, Linse R, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol* 2008;19:1195-1201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281266>.
369. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:144-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256809>.
370. Agarwala SS, Lee SJ, Flaherty LE, et al. Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 15):Abstract 8505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8505.
371. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:939-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139440>.
372. Mao L, Si L, Chi Z, et al. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alpha-2b in high-risk acral melanoma patients. *Eur J Cancer* 2011;47:1498-1503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493058>.
373. Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan P, et al. Phase II Pilot Study of Intravenous High-Dose Interferon With or Without Maintenance Treatment in Melanoma at High Risk of Recurrence. *J Clin Oncol* 2014;32:185-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344211>.
374. Mohr P, Hauschild A, Trefzer U, et al. Intermittent High-Dose Intravenous Interferon Alfa-2b for Adjuvant Treatment of Stage III Melanoma: Final Analysis of a Randomized Phase III Dermatologic

Cooperative Oncology Group Trial. J Clin Oncol 2015;33:4077-4084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503196>.

375. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. J Clin Oncol 1995;13:2776-2783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595738>.

376. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620949>.

377. Eggermont AM, Suci 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008300>.

378. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14:7-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558223>.

379. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol 2001;19:2370-2380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331315>.

380. McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, et al. Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by

Sentinel Lymph Node Biopsy. J Clin Oncol 2016;34:1079-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858331>.

381. E.R. Squibb & Sons, LLC. Prescribing information: YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2015. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2265ef30-253e-11df-8a39-0800200c9a66&type=display>. Accessed February 29, 2016.

382. Feng Y, Roy A, Masson E, et al. Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res 2013;19:3977-3986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741070>.

383. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Med 2015;13:211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26337719>.

384. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. Cancer Immun 2010;10:9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20957980>.

385. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010;11:155-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004617>.

386. Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. Cancer 2014;120:1369-1378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142775>.

387. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma.

Cancer 2014;120:1361-1368. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142803>.

388. Oliver DE, Patel KR, Switchenko J, et al. Roles of adjuvant and salvage radiotherapy for desmoplastic melanoma. *Melanoma Res* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397051>.

389. Vongtama R, Safa A, Gallardo D, et al. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck* 2003;25:423-428. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12784232>.

390. National Institutes of Health. A Randomised Trial of Post-operative Radiation Therapy Following Wide Excision of Neurotropic Melanoma of the Head and Neck (RTN2). Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00975520>. Accessed January 21, 2016.

391. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836-5844. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701906>.

392. Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E, et al. Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:702-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773393>.

393. Stojan P, Jancar B, Cemazar M, et al. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1039-1045. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910139>.

394. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011;6:12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294913>.

395. 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. *The Lancet Oncology* 2015;16:1049-1060. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00187-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00187-4).

396. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575589>.

397. Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1376-1382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774657>.

398. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16973303>.

399. Mendenhall WM, Shaw C, Amdur RJ, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol* 2013;34:320-322. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375588>.

400. Hallemeier CL, Garces YI, Neben-Wittich MA, et al. Adjuvant hypofractionated intensity modulated radiation therapy after resection of regional lymph node metastases in patients with cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:e71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674323>.

401. Conill C, Valduvico I, Domingo-Domenech J, et al. Loco-regional control after postoperative radiotherapy for patients with regional nodal

metastases from melanoma. Clin Transl Oncol 2009;11:688-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828412>.

402. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990;322:494-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.

403. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993;33:583-590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498838>.

404. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 1996;78:1470-1476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839553>.

405. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 1998;280:1485-1489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728>.

406. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA 2006;295:2483-2491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.

407. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2009;10:1037-1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.

408. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-

26001 study. J Clin Oncol 2011;29:134-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>.

409. Samlowski WE, Watson GA, Wang M, et al. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). Cancer 2007;109:1855-1862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351953>.

410. Hauswald H, Dittmar JO, Habermehl D, et al. Efficacy and toxicity of whole brain radiotherapy in patients with multiple cerebral metastases from malignant melanoma. Radiat Oncol 2012;7:130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857154>.

411. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? Ann Surg 2003;238:743-747. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578738>.

412. Ridolfi L, Ridolfi R. Preliminary experiences of intralesional immunotherapy in cutaneous metastatic melanoma. Hepatogastroenterology 2002;49:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11995445>.

413. Si Z, Hersey P, Coates AS. Clinical responses and lymphoid infiltrates in metastatic melanoma following treatment with intralesional GM-CSF. Melanoma Res 1996;6:247-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8819128>.

414. Nasi ML, Lieberman P, Busam KJ, et al. Intradermal injection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with metastatic melanoma recruits dendritic cells. Cytokines Cell Mol Ther 1999;5:139-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10641571>.

415. Hoeller C, Jansen B, Heere-Ress E, et al. Perilesional injection of r-GM-CSF in patients with cutaneous melanoma metastases. J Invest Dermatol 2001;117:371-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511318>.

416. Kaufman HL, Ruby CE, Hughes T, Slingluff CL, Jr. Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2014;2:11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971166>.
417. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-2788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014293>.
418. Andtbacka RHI, Chastain M, Li A, et al. Phase 2, multicenter, randomized, open-label trial assessing efficacy and safety of talimogene laherparepvec (T-VEC) neoadjuvant treatment (tx) plus surgery vs surgery for resectable stage IIIB/C and IVM1a melanoma (MEL). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:TPS9094. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/TPS9094.
419. Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer* 2010;116:4139-4146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564107>.
420. Radny P, Caroli UM, Bauer J, et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer* 2003;89:1620-1626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583759>.
421. Byers BA, Temple-Oberle CF, Hurdle V, McKinnon JG. Treatment of in-transit melanoma with intra-lesional interleukin-2: a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;110:770-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24996052>.
422. Temple-Oberle CF, Byers BA, Hurdle V, et al. Intra-lesional interleukin-2 therapy for in transit melanoma. *J Surg Oncol* 2014;109:327-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24453036>.
423. Ikic D, Spaventi S, Padovan I, et al. Local interferon therapy for melanoma patients. *Int J Dermatol* 1995;34:872-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647672>.
424. Tan JK, Ho VC. Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:985-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8245304>.
425. Krown SE, Hilal EY, Pinsky CM, et al. Intralesional injection of the methanol extraction residue of Bacillus Calmette-Guerin (MER) into cutaneous metastases of malignant melanoma. *Cancer* 1978;42:2648-2660. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728866>.
426. Cohen MH, Jessup JM, Felix EL, et al. Intralesional treatment of recurrent metastatic cutaneous malignant melanoma: a randomized prospective study of intralesional Bacillus Calmette-Guerin versus intralesional dinitrochlorobenzene. *Cancer* 1978;41:2456-2463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/657108>.
427. Mastrangelo MJ, Sulit HL, Prehn LM, et al. Intralesional BCG in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1976;37:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/766947>.
428. Thompson JF, Agarwala SS, Smithers BM, et al. Phase 2 Study of Intralesional PV-10 in Refractory Metastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2135-2142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348780>.
429. Thompson JF, Hersey P, Wachter E. Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional Rose Bengal. *Melanoma Res* 2008;18:405-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830132>.
430. Boyd KU, Wehrli BM, Temple CL. Intra-lesional interleukin-2 for the treatment of in-transit melanoma. *J Surg Oncol* 2011;104:711-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21744347>.

431. Garcia MS, Ono Y, Martinez SR, et al. Complete regression of subcutaneous and cutaneous metastatic melanoma with high-dose intralesional interleukin 2 in combination with topical imiquimod and retinoid cream. *Melanoma Res* 2011;21:235-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464773>.
432. Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, et al. Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:487-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21174093>.
433. Dehesa LA, Vilar-Alejo J, Valeron-Almazan P, Carretero G. [Experience in the treatment of cutaneous in-transit melanoma metastases and satellitosis with intralesional interleukin-2]. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:571-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19715642>.
434. Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, et al. BCG immunotherapy of malignant melanoma: summary of a seven-year experience. *Ann Surg* 1974;180:635-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4412271>.
435. van Jarwaarde JA, Wessels R, Nieweg OE, et al. CO2 laser treatment for regional cutaneous malignant melanoma metastases. *Dermatol Surg* 2015;41:78-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521108>.
436. Kandamany N, Mahaffey P. Carbon dioxide laser ablation as first-line management of in-transit cutaneous malignant melanoma metastases. *Lasers Med Sci* 2009;24:411-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566850>.
437. Gibson SC, Byrne DS, McKay AJ. Ten-year experience of carbon dioxide laser ablation as treatment for cutaneous recurrence of malignant melanoma. *Br J Surg* 2004;91:893-895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227697>.
438. Hill S, Thomas JM. Use of the carbon dioxide laser to manage cutaneous metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 1996;83:509-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8665245>.
439. Lingam MK, McKay AJ. Carbon dioxide laser ablation as an alternative treatment for cutaneous metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 1995;82:1346-1348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7489160>.
440. Waters RA, Clement RM, Thomas JM. Carbon dioxide laser ablation of cutaneous metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 1991;78:493-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1903320>.
441. Hill S, Thomas JM. Treatment of cutaneous metastases from malignant melanoma using the carbon-dioxide laser. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:173-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8491321>.
442. Turza K, Dengel LT, Harris RC, et al. Effectiveness of imiquimod limited to dermal melanoma metastases, with simultaneous resistance of subcutaneous metastasis. *J Cutan Pathol* 2010;37:94-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602071>.
443. Bong AB, Bonnekoh B, Franke I, et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatology* 2002;205:135-138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218228>.
444. Kibbi N, Ariyan S, Faries M, Choi JN. Treatment of In-Transit Melanoma With Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Topical Imiquimod 5% Cream: A Report of 3 Cases. *J Immunother* 2015;38:371-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448581>.
445. Heber G, Helbig D, Ponitzsch I, et al. Complete remission of cutaneous and subcutaneous melanoma metastases of the scalp with

imiquimod therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:534-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250248>.

446. Miller AK, Dusing R, Meggison A, Aires D. Regression of internal melanoma metastases following application of topical imiquimod to overlying skin. J Drugs Dermatol 2011;10:302-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21369648>.

447. Arbiser JL, Bips M, Seidler A, et al. Combination therapy of imiquimod and gentian violet for cutaneous melanoma metastases. J Am Acad Dermatol 2012;67:e81-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22794825>.

448. Shistik G, Prakash AV, Fenske NA, Glass LF. Treatment of locally metastatic melanoma: a novel approach. J Drugs Dermatol 2007;6:830-832. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763615>.

449. Li X, Naylor MF, Le H, et al. Clinical effects of in situ photoimmunotherapy on late-stage melanoma patients: a preliminary study. Cancer Biol Ther 2010;10:1081-1087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890121>.

450. Florin V, Desmedt E, Vercambre-Darras S, Mortier L. Topical treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma using combined imiquimod and 5-fluorouracil. Invest New Drugs 2012;30:1641-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748297>.

451. Green DS, Bodman-Smith MD, Dagleish AG, Fischer MD. Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. Br J Dermatol 2007;156:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223875>.

452. Kidner TB, Morton DL, Lee DJ, et al. Combined intralesional Bacille Calmette-Guerin (BCG) and topical imiquimod for in-transit melanoma. J Immunother 2012;35:716-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090081>.

453. Shi VY, Tran K, Patel F, et al. 100% Complete response rate in patients with cutaneous metastatic melanoma treated with intralesional interleukin (IL)-2, imiquimod, and topical retinoid combination therapy: Results of a case series. J Am Acad Dermatol 2015;73:645-654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26259990>.

454. Hinz T, Ehler LK, Bieber T, Schmid-Wendtner MH. Complete remission of extensive cutaneous metastatic melanoma on the scalp under topical mono-immunotherapy with diphenylcyclopropenone. Eur J Dermatol 2013;23:532-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002471>.

455. Kim YJ. Topical diphenycprone as an effective treatment for cutaneous metastatic melanoma. Ann Dermatol 2012;24:373-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879730>.

456. Damian DL, Thompson JF. Topical diphenycprone immunotherapy for a large primary melanoma on an elderly leg. Am J Clin Dermatol 2011;12:403-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967115>.

457. Martiniuk F, Damian DL, Thompson JF, et al. TH17 is involved in the remarkable regression of metastatic malignant melanoma to topical diphenycprone. J Drugs Dermatol 2010;9:1368-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21061759>.

458. Damian DL, Thompson JF. Treatment of extensive cutaneous metastatic melanoma with topical diphenycprone. J Am Acad Dermatol 2007;56:869-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276544>.

459. Damian DL, Shannon KF, Saw RP, Thompson JF. Topical diphenycprone immunotherapy for cutaneous metastatic melanoma. Australas J Dermatol 2009;50:266-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916970>.

460. Harland CC, Saihan EM. Regression of cutaneous metastatic malignant melanoma with topical diphenycprone and oral cimetidine.

Lancet 1989;2:445. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2569622>.

461. Trefzer U, Sterry W. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in combination with DTIC and radiation for cutaneous metastases of melanoma. *Dermatology* 2005;211:370-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286751>.

462. Damian DL, Saw RP, Thompson JF. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone for in transit and cutaneously metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 2014;109:308-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522938>.

463. Omlor G, Gross G, Ecker KW, et al. Optimization of isolated hyperthermic limb perfusion. *World J Surg* 1992;16:1117-1119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1455882>.

464. Stehlin JS, Jr., Giovanella BC, de Ipolyi PD, Anderson RF. Results of eleven years' experience with heated perfusion for melanoma of the extremities. *Cancer Res* 1979;39:2255-2257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/445425>.

465. Ko SH, Ueno T, Yoshimoto Y, et al. Optimizing a novel regional chemotherapeutic agent against melanoma: hyperthermia-induced enhancement of temozolomide cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2006;12:289-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397054>.

466. Lindner P, Doubrovsky A, Kam PC, Thompson JF. Prognostic factors after isolated limb infusion with cytotoxic agents for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:127-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888868>.

467. Barbour AP, Thomas J, Suffolk J, et al. Isolated limb infusion for malignant melanoma: predictors of response and outcome. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3463-3472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830498>.

468. Di Filippo F, Garinei R, Giannarelli D, et al. Hyperthermic antitumor perfusion in the treatment of locoregional spreading limb melanoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:89-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767913>.

469. Vroenenraets BC, Eggermont AM, Hart AA, et al. Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor-alpha versus toxicity after melphalan alone. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:390-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417986>.

470. Thompson JF, Eksborg S, Kam PC, et al. Determinants of acute regional toxicity following isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:267-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8819130>.

471. Creech O, Jr., Ryan RF, Kremetz ET. Treatment of melanoma by isolation-perfusion technique. *J Am Med Assoc* 1959;169:339-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13610669>.

472. Thompson JF, Lai DT, Ingvar C, Kam PC. Maximizing efficacy and minimizing toxicity in isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res* 1994;4 Suppl 1:45-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8038596>.

473. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, Kam PC. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg* 1997;132:903-907. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267277>.

474. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15:416-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348274>.

475. Noorda EM, Vroenenraets BC, Nieweg OE, et al. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg*

- 2004;139:1237-1242. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545572>.
476. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006;24:4196-4201. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943537>.
477. Kroon HM. Treatment of locally advanced melanoma by isolated limb infusion with cytotoxic drugs. *J Skin Cancer* 2011;2011:106573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822495>.
478. Thompson JF, Kam PC, Waugh RC, Harman CR. Isolated limb infusion with cytotoxic agents: a simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol* 1998;14:238-247. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9548607>.
479. Kroon HM, Lin DY, Kam PC, Thompson JF. Efficacy of repeat isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for recurrent melanoma. *Cancer* 2009;115:1932-1940. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19288571>.
480. Kroon HM, Lin DY, Kam PC, Thompson JF. Safety and efficacy of isolated limb infusion with cytotoxic drugs in elderly patients with advanced locoregional melanoma. *Ann Surg* 2009;249:1008-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474677>.
481. Kroon HM, Huismans AM, Kam PC, Thompson JF. Isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for melanoma: a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;109:348-351. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522939>.
482. Beasley GM, Caudle A, Petersen RP, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J Am Coll Surg* 2009;208:706-715; discussion 715-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476821>.
483. Santillan AA, Delman KA, Beasley GM, et al. Predictive factors of regional toxicity and serum creatine phosphokinase levels after isolated limb infusion for melanoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2570-2578. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543771>.
484. Lidsky ME, Turley RS, Beasley GM, et al. Predicting disease progression after regional therapy for in-transit melanoma. *JAMA Surg* 2013;148:493-498. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558401>.
485. Chai CY, Deneve JL, Beasley GM, et al. A multi-institutional experience of repeat regional chemotherapy for recurrent melanoma of extremities. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1637-1643. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143576>.
486. Raymond AK, Beasley GM, Broadwater G, et al. Current trends in regional therapy for melanoma: lessons learned from 225 regional chemotherapy treatments between 1995 and 2010 at a single institution. *J Am Coll Surg* 2011;213:306-316. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493111>.
487. Reintgen M, Reintgen C, Nobo C, et al. Regional Therapy for Recurrent Metastatic Melanoma Confined to the Extremity: Hyperthermic Isolated Limb Perfusion vs. Isolated Limb Infusion. *Cancers (Basel)* 2010;2:43-50. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24281032>.
488. Sharma K, Beasley G, Turley R, et al. Patterns of recurrence following complete response to regional chemotherapy for in-transit melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2563-2571. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476748>.
489. Steinman J, Ariyan C, Rafferty B, Brady MS. Factors associated with response, survival, and limb salvage in patients undergoing isolated limb infusion. *J Surg Oncol* 2014;109:405-409. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318953>.

490. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795410>.
491. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037941>.
492. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431>.
493. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-1888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265492>.
494. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014;15:436-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582505>.
495. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115796>.
496. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399552>.
497. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399551>.
498. Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2014;32:3697-3704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287827>.
499. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891304>.
500. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891173>.
501. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-1876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265494>.
502. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 8:viii6-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918931>.
503. Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:41-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325346>.
504. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015;35 Suppl:S185-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818339>.

505. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995;182:459-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543139>.
506. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437870>.
507. Huard B, Prigent P, Tournier M, et al. CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins. *Eur J Immunol* 1995;25:2718-2721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7589152>.
508. Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, et al. LAG-3 regulates CD8+ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. *J Clin Invest* 2007;117:3383-3392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932562>.
509. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med* 2009;206:1717-1725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581407>.
510. Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72:917-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186141>.
511. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2:846-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872026>.
512. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525992>.
513. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639810>.
514. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1191-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713437>.
515. Wolchok JD, Weber JS, Maio M, et al. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann Oncol* 2013;24:2174-2180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666915>.
516. Lebbe C, Weber JS, Maio M, et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol* 2014;25:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210016>.
517. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889-1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667295>.
518. Robert C, Schadendorf D, Messina M, et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res* 2013;19:2232-2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444228>.
519. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858804>.

520. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109-1117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034862>.
521. Puzanov I, Dummer R, Schachter J, et al. Efficacy based on tumor PD-L1 expression in KEYNOTE-002, a randomized comparison of pembrolizumab (pembro; MK-3475) versus chemotherapy in patients (pts) with ipilimumab-refractory (IPI-R) advanced melanoma (MEL). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:3012. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/3012.
522. National Institutes of Health. A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02320058>. Accessed February 16, 2016.
523. National Institutes of Health. A Phase II Study of Nivolumab and Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Melanoma Brain Metastases. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02374242><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02374242>. Accessed February 16, 2016.
524. National Institutes of Health. An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients With Symptomatic Brain Metastases. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02621515>. Accessed February 16, 2016.
525. Hodi FS, Gibney G, Sullivan R, et al. An open-label, randomized, phase 2 study of nivolumab (NIVO) given sequentially with ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (CheckMate 064). *ESMO Meeting Abstracts* 2015:23LBA Available at: <http://www.eurocancercongress.org/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=23090>.
526. Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2016. Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf. Accessed February 17, 2016.
527. Merck & Co., Inc. Prescribing information: KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125514s004s006lbl.pdf. Accessed February 17, 2016.
528. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:91-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445516>.
529. Ledezma B, Heng A. Real-world impact of education: treating patients with ipilimumab in a community practice setting. *Cancer Manag Res* 2013;6:5-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379698>.
530. Seeley K, DeMeyer E. Nursing care of patients receiving Campath. *Clin J Oncol Nurs* 2002;6:138-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11998606>.
531. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J* 2014;20:119-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667956>.
532. Kong YC, Flynn JC. Opportunistic Autoimmune Disorders Potentiated by Immune-Checkpoint Inhibitors Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1. *Front Immunol* 2014;5:206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904570>.
533. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:371-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610577>.

534. Della Vittoria Scarpati G, Fusciello C, Perri F, et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events. *Onco Targets Ther* 2014;7:203-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24570590>.

535. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist* 2013;18:733-743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774827>.

536. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2015;21:749-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538262>.

537. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4078-4085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25078147>.

538. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-2697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614989>.

539. Rastogi P, Sultan M, Charabaty AJ, et al. Ipilimumab associated colitis: an IpiColitis case series at MedStar Georgetown University Hospital. *World J Gastroenterol* 2015;21:4373-4378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892889>.

540. De Felice KM, Gupta A, Rakshit S, et al. Ipilimumab-induced colitis in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2015;25:321-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25933207>.

541. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*

2010;21:1712-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147741>.

542. Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic Profiling of Immune-Related Adverse Events in Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer Immunol Res* 2015;3:1185-1192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100356>.

543. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013;119:1675-1682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400564>.

544. Sarnaik AA, Yu B, Yu D, et al. Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: immune correlates associated with clinical benefit in patients with resected high-risk stage IIIc/IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:896-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106722>.

545. Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23:6043-6053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087944>.

546. Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, et al. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann Pharmacother* 2014;48:806-810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651165>.

547. Pages C, Gornet JM, Monsel G, et al. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res* 2013;23:227-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458760>.

548. Beniwal-Patel P, Matkowskyj K, Caldera F. Infliximab Therapy for Corticosteroid-Resistant Ipilimumab-Induced Colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26405697>.

549. Arriola E, Wheeler M, Krishnan R, et al. Immunosuppression for ipilimumab-related toxicity can cause pneumonia but spare antitumor immune control. *Oncoimmunology* 2015;4:e1040218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26451305>.
550. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013;8:e53745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341990>.
551. Lam T, Chan MM, Sweeting AN, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis in melanoma patients: an Australian case series. *Intern Med J* 2015;45:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26010858>.
552. Mahzari M, Liu D, Arnaout A, Lochnan H. Immune checkpoint inhibitor therapy associated hypophysitis. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2015;8:21-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25861234>.
553. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci* 2012;57:2233-2240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22434096>.
554. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:e237-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220617>.
555. Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1075-1084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26034866>.
556. Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs* 2014;32:769-773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687600>.
557. Thajudeen B, Madhira M, Bracamonte E, Cranmer LD. Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. *Am J Ther* 2015;22:e84-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067875>.
558. Thompson JA, Hamid O, Minor D, et al. Ipilimumab in treatment-naive and previously treated patients with metastatic melanoma: retrospective analysis of efficacy and safety data from a phase II trial. *J Immunother* 2012;35:73-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130164>.
559. Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:5591-5598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671877>.
560. Simeone E, Grimaldi AM, Esposito A, et al. Serious haematological toxicity during and after ipilimumab treatment: a case series. *J Med Case Rep* 2014;8:240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986059>.
561. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24:2283-2289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710025>.
562. Minor DR, Chin K, Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biother Radiopharm* 2009;24:321-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538054>.
563. Johnston RL, Lutzky J, Chodhry A, Barkin JS. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its

management with infliximab. *Dig Dis Sci* 2009;54:2538-2540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104936>.

564. Yu C, Chopra IJ, Ha E. A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015;2015:140092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25759760>.

565. Ekedahl H, Cirenajwis H, Harbst K, et al. The clinical significance of BRAF and NRAS mutations in a clinic-based metastatic melanoma cohort. *Br J Dermatol* 2013;169:1049-1055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23855428>.

566. Sala E, Mologni L, Truffa S, et al. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2008;6:751-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458053>.

567. Halaban R, Zhang W, Bacchiocchi A, et al. PLX4032, a selective BRAF(V600E) kinase inhibitor, activates the ERK pathway and enhances cell migration and proliferation of BRAF melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:190-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20149136>.

568. Lemech C, Infante J, Arkenau HT. The potential for BRAF V600 inhibitors in advanced cutaneous melanoma: rationale and latest evidence. *Ther Adv Med Oncol* 2012;4:61-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22423265>.

569. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22356324>.

570. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3205-3211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918947>.

571. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051966>.

572. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663011>.

573. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31:482-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248257>.

574. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014;15:954-965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037139>.

575. Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, et al. Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:9020. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/9020.

576. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1102-1109 e1101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440439>.

577. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006;106:2005-2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565971>.

578. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2005;92:1398-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846297>.
579. Legha SS, Ring S, Bedikian A, et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 1996;7:827-835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8922197>.
580. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-1759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586888>.
581. O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L, et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2002;8:2775-2781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231516>.
582. Atkins MB, Gollob JA, Sosman JA, et al. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, temozolomide, interleukin 2, and IFN-alpha 2B in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3075-3081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12374674>.
583. Ron IG, Sarid D, Ryvo L, et al. A biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, temozolomide (Temodal), interferon-alfa and interleukin-2 for metastatic melanoma: a phase II study. *Melanoma Res* 2006;16:65-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432458>.
584. Gonzalez Cao M, Malvey J, Marti R, et al. Biochemotherapy with temozolomide, cisplatin, vinblastine, subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2006;16:59-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432457>.
585. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-1607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896110>.
586. Feun L, Marini A, Moffat F, et al. Cyclosporine A, alpha-Interferon and interleukin-2 following chemotherapy with BCNU, DTIC, cisplatin, and tamoxifen: a phase II study in advanced melanoma. *Cancer Invest* 2005;23:3-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15779861>.
587. Su PJ, Chen JS, Liaw CC, et al. Biochemotherapy with carmustine, cisplatin, dacarbazine, tamoxifen and low-dose interleukin-2 for patients with metastatic malignant melanoma. *Chang Gung Med J* 2011;34:478-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035892>.
588. Johnston SR, Constenla DO, Moore J, et al. Randomized phase II trial of BCDT [carmustine (BCNU), cisplatin, dacarbazine (DTIC) and tamoxifen] with or without interferon alpha (IFN-alpha) and interleukin (IL-2) in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 1998;77:1280-1286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579834>.
589. Atzpodien J, Lopez Hanninen E, Kirchner H, et al. Chemoimmunotherapy of advanced malignant melanoma: sequential administration of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha after intravenous dacarbazine and carboplatin or intravenous dacarbazine, cisplatin, carmustine and tamoxifen. *Eur J Cancer* 1995;31A:876-881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7646914>.
590. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956264>.

591. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5748-5754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001327>.
592. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17:571-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469753>.
593. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-6755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170182>.
594. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5426-5434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048825>.
595. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008;14:5610-5618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765555>.
596. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8120958>.
597. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6 Suppl 1:S11-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10685652>.
598. Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2119-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631324>.
599. Dillman RO, Depriest C, McClure SE. High-dose IL2 in metastatic melanoma: better survival in patients immunized with antigens from autologous tumor cell lines. *Cancer Biother Radiopharm* 2014;29:53-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380630>.
600. Schwartz RN, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:11-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12469935>.
601. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840932>.
602. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623706>.
603. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-2116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561265>.
604. Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: a double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin

(C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):8511. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8511.

605. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol 2009;27:2823-2830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349552>.

606. Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma [abstract]. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18):8510. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/8510.

607. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. Cancer 2006;106:375-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342250>.

608. Papadopoulos NE, Bedikian A, Ring S, et al. Phase I/II Study of a Cisplatin-Taxol-Dacarbazine Regimen in Metastatic Melanoma. Am J Clin Oncol 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506454>.

609. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. Cancer 2010;116:155-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877111>.

610. Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, 3rd, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma : a North Central Cancer Treatment Group Study, N057E(1). Cancer 2011;117:1704-1710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472717>.

611. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41

randomised clinical trials. Lancet Oncol 2003;4:748-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662431>.

612. Houghton AN, Coit DG, Daud A, et al. Melanoma. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:666-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16884669>.

613. Konefal JB, Emami B, Pilepich MV. Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. Cancer 1988;61:243-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334956>.

614. Olivier KR, Schild SE, Morris CG, et al. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. Cancer 2007;110:1791-1795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721993>.

615. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, et al. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:401-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9607358>.

616. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:429-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1995527>.

617. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:607-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348291>.

618. Jahanshahi P, Nasr N, Unger K, et al. Malignant melanoma and radiotherapy: past myths, excellent local control in 146 studied lesions

at Georgetown University, and improving future management. *Front Oncol* 2012;2:167. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162795>.

619. Frakes JM, Figura ND, Ahmed KA, et al. Potential role for LINAC-based stereotactic radiosurgery for the treatment of 5 or more radioresistant melanoma brain metastases. *J Neurosurg* 2015;1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140482>.

620. Selek U, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1097-1106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234044>.

621. Bernard ME, Wegner RE, Reineman K, et al. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases. *J Cancer Res Ther* 2012;8:215-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22842364>.

622. Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, et al. Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res* 2014;34:5079-5082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202094>.

623. Christ SM, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Surg Neurol Int* 2015;6:S355-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392919>.

624. Bates JE, Youn P, Usuki KY, et al. Brain metastasis from melanoma: the prognostic value of varying sites of extracranial disease. *J Neurooncol* 2015;125:411-418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354772>.

625. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2725874>.

626. Nieder C, Leicht A, Motaref B, et al. Late radiation toxicity after whole brain radiotherapy: the influence of antiepileptic drugs. *Am J Clin Oncol* 1999;22:573-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597741>.

627. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013;31:65-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213105>.

628. Satzger I, Degen A, Asper H, et al. Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:e220-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530102>.

629. Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol* 2013;23:879-881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192487>.

630. Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH, et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:e283-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650406>.

631. Merten R, Hecht M, Haderlein M, et al. Increased skin and mucosal toxicity in the combination of vemurafenib with radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 2014;190:1169-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24965480>.

632. Schulze B, Meissner M, Wolter M, et al. Unusual acute and delayed skin reactions during and after whole-brain radiotherapy in combination with the BRAF inhibitor vemurafenib. Two case reports. *Strahlenther Onkol* 2014;190:229-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362499>.

633. Harding JJ, Barker CA, Carvajal RD, et al. Cutis verticis gyrata in association with vemurafenib and whole-brain radiotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32:e54-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470011>.

634. Forschner A, Zips D, Schraml C, et al. Radiation recall dermatitis and radiation pneumonitis during treatment with vemurafenib. *Melanoma Res* 2014;24:512-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743051>.

635. Reigneau M, Granel-Brocard F, Geoffrois L, et al. Efflorescence of scalp cysts during vemurafenib treatment following brain radiation therapy: a radiation recall dermatitis? *Eur J Dermatol* 2013;23:544-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24001519>.

636. Lang N, Sterzing F, Enk AH, Hassel JC. Cutis verticis gyrata-like skin toxicity during treatment of melanoma patients with the BRAF inhibitor vemurafenib after whole-brain radiotherapy is a consequence of the development of multiple follicular cysts and milia. *Strahlenther Onkol* 2014;190:1080-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972891>.

637. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015;26:1238-1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762352>.

638. Gaudy-Marqueste C, Carron R, Delsanti C, et al. On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol* 2014;25:2086-2091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057167>.

639. Silk AW, Bassetti MF, West BT, et al. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med* 2013;2:899-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403263>.

640. Mathew M, Tam M, Ott PA, et al. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery.

Melanoma Res 2013;23:191-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462208>.

641. Schoenfeld JD, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Ipilimumab and cranial radiation in metastatic melanoma patients: a case series and review. *J Immunother Cancer* 2015;3:50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672895>.

642. Gerber NK, Young RJ, Barker CA, et al. Ipilimumab and whole brain radiation therapy for melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2015;121:159-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25273687>.

643. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol* 2016;27:434-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712903>.

644. Barker CA, Postow MA, Khan SA, et al. Concurrent radiotherapy and ipilimumab immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer Immunol Res* 2013;1:92-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777500>.

645. Johnson DB, Friedman DL, Berry E, et al. Survivorship in Immune Therapy: Assessing Chronic Immune Toxicities, Health Outcomes, and Functional Status among Long-term Ipilimumab Survivors at a Single Referral Center. *Cancer Immunol Res* 2015;3:464-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25649350>.

646. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, et al. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012;117:227-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22702482>.

647. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

- 2015;92:368-375. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754629>.
648. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology* 2014;3:e28780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083318>.
649. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology* 2015;4:e1046028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26451318>.
650. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925-931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397654>.
651. Genentech, Inc. Prescribing information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. 2015. Available at: http://www.gene.com/download/pdf/zelboraf_prescribing.pdf. Accessed December 3, 2015.
652. GlaxoSmithKline. Prescribing information: TAFINLAR (dabrafenib) capsules, for oral use. 2015. Available at: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tafinlar.pdf>. Accessed February 17, 2016.
653. Genentech, Inc. Prescribing information: COTELLIC (cobimetinib) tablets, for oral use. 2015. Available at: http://www.gene.com/download/pdf/cotellic_prescribing.pdf. Accessed November 17, 2015.
654. GlaxoSmithKline. Prescribing information: MEKINIST (trametinib) tablets, for oral use. 2015. Available at: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/mekinist.pdf>. Accessed Feb. 17, 2016.
655. Bristol-Myers Squibb Company. BLA 125377 YERVOY (ipilimumab) injection, for intravenous infusion: Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). 2012. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM249435.pdf>. Accessed November 16, 2015.
656. Janssen Biotech, Inc. Prescribing information: REMICADE (infliximab) Lyophilized Concentrate for Injection, for Intravenous Use. 2015. Available at: <https://www.remicade.com/shared/product/remicade/prescribing-information.pdf>. Accessed January 19, 2016.
657. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.
658. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009;361:849-857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710483>.
659. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346:f2360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23694687>.
660. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995;191:199-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8534937>.
661. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 1999;140:249-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233217>.

662. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, et al. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002;87:151-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107834>.
663. Baker JJ, Meyers MO, Frank J, et al. Routine restaging PET/CT and detection of initial recurrence in sentinel lymph node positive stage III melanoma. *Am J Surg* 2014;207:549-554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674829>.
664. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003;21:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560444>.
665. Moore Dalal K, Zhou Q, Panageas KS, et al. Methods of detection of first recurrence in patients with stage I/II primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2206-2214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18512102>.
666. Meyers MO, Yeh JJ, Frank J, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. *Ann Surg Oncol* 2009;16:941-947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101766>.
667. Morton RL, Craig JC, Thompson JF. The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:571-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19030934>.
668. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, et al. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995;274:1703-1705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7474276>.
669. Brown RE, Stromberg AJ, Hagendoorn LJ, et al. Surveillance after surgical treatment of melanoma: futility of routine chest radiography. *Surgery* 2010;148:711-716; discussion 716-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800862>.
670. McGovern PM, Gross CR, Krueger RA, et al. False-positive cancer screens and health-related quality of life. *Cancer Nurs* 2004;27:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15525861>.
671. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016;164:256-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756737>.
672. Bond M, Garside R, Hyde C. A crisis of visibility: The psychological consequences of false-positive screening mammograms, an interview study. *Br J Health Psychol* 2015;20:792-806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944747>.
673. Wu GX, Raz DJ, Brown L, Sun V. Psychological burden associated with lung cancer screening: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130469>.
674. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380:499-505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22681860>.
675. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, et al. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol* 1998;67:228-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579369>.
676. Salama AK, de Rosa N, Scheri RP, et al. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. *PLoS One* 2013;8:e57665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516415>.
677. Joyce KM, Joyce CW, Jones DM, et al. An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3:e301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25750840>.

678. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. *Int J Cancer* 2015;136:2453-2457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331444>.
679. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2375648>.
680. Yang GB, Barnholtz-Sloan JS, Chen Y, Bordeaux JS. Risk and survival of cutaneous melanoma diagnosed subsequent to a previous cancer. *Arch Dermatol* 2011;147:1395-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184761>.
681. Slingluff CL, Jr., Vollmer RT, Seigler HF. Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery* 1993;113:330-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441968>.
682. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005;294:1647-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204664>.
683. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Wendtner CM, et al. Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2001;145:981-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11899153>.
684. Youlten DR, Youl PH, Soyer HP, et al. Distribution of subsequent primary invasive melanomas following a first primary invasive or in situ melanoma Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol* 2014;150:526-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093216>.
685. Caini S, Boniol M, Botteri E, et al. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: a comprehensive review of the literature and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2014;75:3-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680127>.
686. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Jr., Sober AJ. Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer* 1992;70:1911-1916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1525766>.
687. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:681-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8357293>.
688. Gutman M, Cnaan A, Inbar M, et al. Are malignant melanoma patients at higher risk for a second cancer? *Cancer* 1991;68:660-665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2065289>.
689. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, et al. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res* 2010;20:240-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216239>.
690. Voit C, Mayer T, Kron M, et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001;91:2409-2416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413532>.
691. Murali R, Moncrieff MD, Hong J, et al. The prognostic value of tumor mitotic rate and other clinicopathologic factors in patients with locoregional recurrences of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2992-2999. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425144>.
692. Rychetnik L, McCaffery K, Morton R, Irwig L. Psychosocial aspects of post-treatment follow-up for stage I/II melanoma: a systematic review

of the literature. *Psychooncology* 2013;22:721-736. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431448>.

693. Rhodes AR. Cutaneous melanoma and intervention strategies to reduce tumor-related mortality: what we know, what we don't know, and what we think we know that isn't so. *Dermatol Ther* 2006;19:50-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16405570>.

694. Geller AC, Swetter SM, Oliveria S, et al. Reducing mortality in individuals at high risk for advanced melanoma through education and screening. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S87-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018072>.

695. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29:257-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135266>.

696. MacCormack MA, Cohen LM, Rogers GS. Local melanoma recurrence: a clarification of terminology. *Dermatol Surg* 2004;30:1533-1538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15606834>.