

มะเร็งผิวหนังหนังเมลาโนมา

สุรชัย สิตวาริน*

นรินทร์ วรวิทย์* จิตรลดา วิกากุล*

Sitawarin S, Voravud N, Vipakool J. Cutaneous malignant melanoma. Chula Med J 1998
Dec; 42(12): 1099-130

Malignant melanoma is one of the most aggressive and highly metastatic skin cancers. Its incidence is increasing and nowadays the increase of incidence is higher than for any other solid malignancy, especially in young caucasians. In these countries with high incidence rates of this cancer, such as Australia and the USA, screening programs have been shown to be beneficial in detection of early stages of malignant melanoma, "thin melanoma", that can be cured by surgical resection. But the impact on survival needs to be confirmed. In metastatic disease, the result of all forms of treatment are not satisfactory and the survival rate has not changed for more than twenty years. These poor outcomes are due to the biology of this cancer as it is highly metastatic and chemoresistant. But other approaches, including biotherapy, are encouraging. Interferone has been proven by many studies that its activity against malignant melanoma is at least as effective as the most active chemotherapeutic agents and has now been approved to be the standard adjuvant therapy in the high risk group. Malignant melanoma is a good model for cancer immunotherapy. Many immunologic agents producing active or passive immunity have been studied. Gene therapy may also have a role in the treatment of malignant melanoma, such as in increased tumor immunogenicity and immunologic response. To improve the treatment outcome, many multimodality treatment have been combined. The results are interesting and many studies are ongoing. Before achieving effective treatment, the most useful strategies used currently to improve the treatment outcome of this disease are prevention and early detection.

Key words : *Malignant melanoma, Review, Diagnosis, Prognosis, Treatment.*

Reprint request: Sitawarin S, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn
University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. October 20, 1998.

ระบาดวิทยา

โรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาเป็นโรคที่พบมากขึ้นเมื่อปี 1995 ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบผู้ป่วยประมาณ 32100 รายและเสียชีวิต 7200 ราย ในปี 1996 พบผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากปี 1995 ถึงร้อยละ 12 ซึ่งไม่มีโรคมะเร็งใด ๆ ที่มีอัตราการเพิ่มของผู้ป่วยเร็วมากอย่างนี้ ในระยะเวลา 35 ปีที่ผ่านมาอัตราการตายเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า ในแต่ละวันมีผู้หญิง 12 รายและผู้ชาย 7 รายตายด้วยโรคนี้นี้ ต้องใช้เงินถึง 1.25 พันล้านเหรียญในแต่ละปี ในการดูแลผู้ป่วยด้วยโรคนี้นี้ ส่วนใหญ่พบโรคนี้นี้ในคนผิวขาว แต่คนที่เป็นโรคนี้นี้ทั่วโลก ร้อยละ 40 ที่เป็นในคนผิวสี ประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคนี้นี้สูงที่สุด คือ ประเทศออสเตรเลีย โดยมีอุบัติการณ์ 28.4 คนต่อประชากร 100000 คนในปี 1979-1980⁽¹⁾ เทียบกับของประเทศจีนที่มีอุบัติการณ์ต่ำเพียง 0.8 คน ต่อประชากร 100,000 คน⁽²⁾ มะเร็งชนิดนี้พบมากในคนอายุน้อยเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ โดยเฉพาะในวัยเจริญพันธุ์ จึงก่อให้เกิดปัญหาทางสาธารณสุขอย่างมาก ส่วนสาเหตุที่มีการเพิ่มของอัตราป่วยด้วยโรคนี้นี้อย่างมากยังไม่แน่ชัด แต่อาจจะเป็นจากการที่แสงรังสีอัลตราไวโอเล็ต แพร่ลงมาสู่พื้นโลกเพิ่มขึ้นหรือจากการที่ตรวจพบโรคตั้งแต่ระยะแรกได้มากขึ้น

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา มีดังนี้

1. จำนวนไฝทั้งหมด⁽³⁾
 - 1.1 ที่กันตั้งแต่ 5 เม็ดขึ้นไป (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 11.27)
 - 1.2 ที่แขนตั้งแต่ 4 เม็ดขึ้นไป (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 2.26)
 - 1.3 ไฝขนาดระหว่าง 1-5 มิลลิเมตร จำนวนมากกว่า 120 เม็ด (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 19.6)
 - 1.4 ไฝขนาดระหว่าง 5-10 มิลลิเมตร จำนวนมากกว่า 5 เม็ด (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 10)
 - 1.5 ไฝชนิดผิดปกติ (atypical nevi) จำนวน 1 เม็ด (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 2.77)
2. กระ (freckling)⁽⁴⁾

3. ประวัติเป็นตุ่มใสจากแสงแดดเผา⁽⁴⁾
4. ผิวไหม้จากแสงแดดได้ง่าย⁽⁴⁾
5. ประวัติโรคมะเร็งผิวหนังที่ไม่ใช่มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา⁽⁵⁾
6. อยู่กลางแจ้งตั้งแต่อายุ 10-24 ปี⁽⁴⁾
7. ประวัติครอบครัวเป็นโรคมะลาโนมา⁽⁶⁾
8. ประวัติไฝชนิด dysplastic⁽⁶⁾
9. ผิวสีอ่อนและไวต่อแสงแดด^(6,7)
10. การเปลี่ยนแปลงของไฝ⁽⁶⁾
11. ประวัติโรคผิวหนังชนิด actinic lentiginos⁽⁷⁾

ผู้ที่มีประวัติว่าเคยเป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาขึ้นมาใหม่ (second primary melanoma) ร้อยละ 3-7⁽⁸⁾ หรือประมาณ 900 เท่าของประชากรทั่วไป⁽⁹⁾

ประวัติครอบครัวของโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาพบไม่บ่อย ประมาณร้อยละ 4-10 ของผู้ป่วยจะให้ประวัติว่ามีประวัติการเป็นโรคนี้นี้ในครอบครัว โรคนี้นี้ถ่ายทอดแบบ autosomal dominance ซึ่งชื่อดั้งเดิมของโรคนี้นี้คือ B-K mole syndrome แต่ในปัจจุบันเปลี่ยนชื่อเป็น familial atypical multiple mole-melanoma (FAMMM) หรือ dysplastic nevus syndrome⁽¹⁰⁾ ผู้ป่วยโรคนี้นี้จะมีรอยโรคจำนวน 10 ถึง 100 ตำแหน่งส่วนมากจะอยู่ที่ลำตัว สะโพก หรือขาและมีขนาดค่อนข้างใหญ่ (ใหญ่กว่า 5 มิลลิเมตร) มีอุบัติการณ์ของ multiple primary melanoma สูง และมักเริ่มเป็นในคนอายุน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช่มะเร็งผิวหนังเมลาโนมาในครอบครัว (familial melanoma) เพราะฉะนั้นถ้าพบโรคมะลาโนมาในผู้ป่วยอายุน้อย มีขนาดใหญ่ ลักษณะรอยโรคน่าเกลียด เป็นหลายตำแหน่งพร้อมกัน และมีประวัติครอบครัวเป็นโรคมะลาโนมา ต้องคำนึงว่าผู้ป่วยรายนี้อาจเป็นโรคมะลาโนมาในครอบครัว เพราะว่าการให้คำปรึกษา รวมทั้งการค้นคว้ามีความสำคัญสำหรับโรคนี้นี้มาก

อาการและอาการแสดง

มะเร็งผิวหนังเมลาโนมาเกิดได้ทุกตำแหน่งของร่างกาย ส่วนใหญ่มักเป็นที่ขาในผู้หญิง และที่หลังระหว่างสะบักในผู้ชาย ลักษณะเฉพาะของเมลาโนมาหยาบปานกลางและหยาบมากมีดังนี้

1. สีแตกต่างกัน
2. ขอบเขตไม่เรียบและขรุขระ
3. ผิวยกขึ้นไม่สม่ำเสมอ
4. เยื้องผิวแตกเป็นแผล

โดยทั่วไปโรคมะลาโนมามีลักษณะทางคลินิกได้หลายแบบ แต่มีลักษณะที่บ่งบอกสำคัญคือจุดสีที่ผิวหนังใด ๆ ก็ตามถ้ามีการเปลี่ยนแปลงในรูปร่าง ขนาด หรือสี ต้องสงสัยว่าอาจเป็นมะเร็งเมลาโนมาได้ เพราะฉะนั้นควรจะทำการตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์ดู เนื่องจากมะเร็งเมลาโนมาถ้าอยู่ในระยะที่เรียกว่า “ชนิดบาง” จะเป็นระยะที่โอกาสหายขาดได้ด้วยการตัดออก เพราะฉะนั้นการตรวจคัดกรองผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงต่อโรคนี้เพื่อจะได้วินิจฉัยโรคนี้ได้ตั้งแต่ระยะแรกคือมะเร็งเมลาโนมาชนิดบาง จึงมีประโยชน์อย่างมาก ลักษณะอาการแสดงของมะเร็งเมลาโนมาชนิดบางมีดังนี้ (ABCD)

- A Asymmetry of the lesion
- B Border irregularity
- C Color variation
- D Diameter greater than 6 mm.

รูปแบบการเจริญเติบโต

ถ้าใช้รูปแบบของการเจริญเติบโตเป็นหลักสามารถแบ่งชนิดของมะเร็งเมลาโนมาได้ดังนี้^(11, 12)

1. Superficial Spreading Melanoma (SSM)

พบมากที่สุด (ร้อยละ 70) เกิดได้ทุกอายุหลังวัยรุ่น โดยทั่วไปมักเกิดจากไฟ (nevus) ที่มีอยู่ก่อน จะมีประวัติค่อย ๆ เปลี่ยนแปลงมาอย่างช้า ๆ มากกว่า 1-5 ปี แต่จะโตเร็วมากก่อนการวินิจฉัยเพียงไม่กี่เดือน เริ่มแรกจะมีรูปร่างแบน ต่อมาอาจมีผิวขรุขระและไม่สมมาตรโดยขึ้นกับระยะการเจริญเติบโตแนวตั้ง เมื่อโตขึ้นมากผิวจะเริ่มมัน และจะมีลักษณะเฉพาะคือมีขอบเขต (notching) หรือมีรอยบุ๋ม (indentation)

2. Nodular Melanoma (NM)

พบบ่อยเป็นอันดับสอง (ร้อยละ 15-30) โตเร็วกว่า และมีความรุนแรงของโรคมะลาโนมา SSM เป็นได้ทุกอายุ แต่มักพบช่วงวัยกลางคน และตำแหน่งที่พบบ่อยคือ ลำตัวหรือศีรษะและคอพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง มักจะเกิดจากผิวหนังที่ปกติ ลักษณะจะมีสีน้ำตาลดำคล้ำถึงดำสีเลือด

หรือเนื้องอกเส้นเลือดชนิดไม่ร้ายแรง (hemangioma) แต่อาจจะมีสีอื่น ๆ เช่น แดง เทาหรือม่วง แต่มีร้อยละ 5 ที่ไม่มีสี (amelanotic) โดยทั่วไปจะมีรูปร่างสมมาตร แต่บางครั้งอาจมีขอบไม่เรียบขนาด 1-2 เซนติเมตร ขอบเขตชัดเจน เนื่องจากไม่มี radial growth phase ถ้า NM มีรูปร่างเป็นตั้งเนื้อยื่นออกมาหรือลักษณะคล้ายดอกกะหล่ำจะเป็นชนิดที่มีความรุนแรง เปรียบเทียบกับ SSM แล้ว โดยทั่วไป NM จะต่ำกว่า สม่ำเสมอกว่า นูนหรือเป็นรูปโดมมากกว่า

3. Lentigo Maligna Melanoma (LMM)

พบประมาณร้อยละ 4-5 ลักษณะเฉพาะ คือ เป็นที่ใบหน้าของสตรีผิวขาวสูงอายุ มีประวัติเป็นมานาน 5-15 ปี ขนาดมากกว่า 3 เซนติเมตร เกือบทั้งหมดจะพบที่ศีรษะและคอ อาจจะได้ที่หลังมือหรือขาแต่บ่อยมาก มีสี tan เมื่อเมื่อโตใหญ่ขึ้นจะมี irregular mottling or flecking และจะมีสีน้ำตาลดำถึงดำที่บางตำแหน่งหรือตำแหน่งที่มี regression และอาจจะมีโค้งเว้า (convoluted border) ร่วมกับ prominent notching และ indentation LMM มีลักษณะการเติบโตที่แตกต่างจากชนิดอื่น คือ ไม่มีคุณสมบัติในการแพร่กระจาย (metastases)⁽¹³⁾ และการวินิจฉัยต้องมีการเปลี่ยนแปลงในพยาธิวิทยาอันเนื่องจากแสงแดดทั้งในผิวหนังชั้น epidermis และ dermis⁽¹⁴⁾

4. Acral Lentiginous Melanoma (ALM)

พบประมาณร้อยละ 2 ของ ผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมา ผิวขาว แต่ร้อยละ 35-60 ของผู้ป่วยผิวดำ เช่น คนดำเอเชีย และ Hispanics ลักษณะเฉพาะ คือ เกิดที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือใต้เล็บ โดยทั่วไปมีขนาดใหญ่เฉลี่ย 3 เซนติเมตร เป็นในผู้สูงอายุเฉลี่ย 60 ปี เริ่มจากลักษณะแบนสี tan หรือน้ำตาลที่ฝ่ามือหรือฝ่าเท้าคล้าย LMM แต่มีลักษณะเฉพาะคือการเรียงตัวของสีไม่เป็นระเบียบเรียบร้อย ส่วนน้อยที่จะเป็นสีเนื้อ ไม่พบแตกเป็นแผลบ่อย และถ้าเป็นก้อนยื่นออกมามักเป็นรายที่ปล่อยประหลาด ขอบเขตของก้อนคล้าย LMM แต่มีความรุนแรงของโรคมะลาโนมา LMM

มะเร็งเมลาโนมาใต้เล็บ (Subungual melanoma) เป็นอีกแบบหนึ่ง พบพอ ๆ กันทั้งในผู้ชายและผู้หญิง และผู้สูงอายุโดยเฉลี่ย 55-65 ปีมากกว่า 3 ใน 4 จะพบที่หัวแม่เท้าหรือหัวแม่มือ อาการที่พบบ่อยในระยะแรกคือ สีของใต้เล็บเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลถึงดำ

ชนิดของ เมลาโนมา	ตำแหน่งที่พบบ่อย	อายุเฉลี่ย (ต่อปี)	เพศ	ระยะเวลา (ปี)
LMM	ผิวหนังที่สัมผัสแสง ศีรษะและคอพบมากที่สุด	70	ไม่แตกต่าง	5 - 15
SSM	ลำตัวทั้งหมด	56	ผู้ชาย: ศีรษะคอและลำตัว ผู้หญิง: ขา	1 - 5
NM	ลำตัวทั้งหมด	49	ไม่แตกต่าง ผู้ชาย: ศีรษะคอและตัว	1 เดือน - 2 ปี
ALM	ฝ่ามือ เท้าและใต้เล็บ	59	ผู้หญิงพบบ่อยกว่าเล็กน้อย	2 เดือน - 10 ปี

ชีววิทยาและพันธุศาสตร์ของการเกิดโรค

Melanocytic Lineage Markers

ประโยชน์ของ marker คือ ช่วยในการวินิจฉัยในกรณีที่ไม่แน่ใจหรือเป็นมะเร็งชนิด undifferentiated มีอยู่ 2 ตัว ที่ใช้กันอย่างกว้างขวางคือ S-100 protein และ HMB-45⁽¹⁵⁾ โดยสามารถตรวจใน paraffin-embedded tissue ได้ โดยการใช้ antibody ต่อ marker นี้ มะเร็งเมลาโนมาเกือบทั้งหมดจะมี S-100 แต่ sarcoma, nerve sheath tumors และ บางส่วนของมะเร็ง carcinoma มี S-100 ได้เหมือนกัน ส่วน HMB-45 จะเฉพาะเจาะจงสำหรับมะเร็งเมลาโนมามากกว่า แต่อาจไม่พบเสมอไป โดยสรุปต้องตรวจหาทั้งชุด คือ HMB-45, S-100, Cytokeratins, LCA และอื่น ๆ

Melanoma Associated Antigens

Melanoma tumor associated antigen (TAA) ที่ถูกตรวจจับโดย T cell โดยผ่านทาง T-cell receptor และ HLA-restricted mechanism เท่าที่ค้นพบมีดังนี้

1. (HLA-A1) MAGE-1,⁽¹⁶⁾ 2, 3
2. (HLA-A2) MART-1, Tyrosinase

จากการทดลองพบว่า cytotoxic T lymphocyte (CTL) ที่จำเพาะต่อ melanoma associated antigen นี้ สามารถทำลายเซลล์มะเร็งเมลาโนมาได้ในสัตว์ทดลองและมนุษย์ และมีฤทธิ์แรงกว่า tumor infiltrating lymphocyte (TIL) ในปัจจุบันนี้ สามารถโคลนยีนที่เป็น receptor ของ antigen นี้ได้ และสามารถทำให้ CTL มี receptor ต่อ antigen เหล่านี้

เพื่อสามารถตรวจจับและทำลายเซลล์มะเร็งเมลาโนมาได้⁽¹⁶⁾

ความเสี่ยงทางพันธุกรรม

โดยอาศัยเทคนิคทางอนุชีววิทยา สามารถที่ค้นหาผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเมลาโนมาได้ โดยการตรวจว่ามีความผิดปกติที่ขึ้น p16 บนโครโมโซมคู่ที่ 9^(17, 18) ความผิดปกติโปรตีนที่มีขึ้นนี้ควบคุมอยู่จะทำหน้าที่ควบคุม cyclin-dependent kinase 4 (cdk 4) ตัว cdk 4 นี้เป็นเอนไซม์ที่ทำให้เซลล์เข้าสู่วัฏจักร เพราะฉะนั้นถ้ายีนนี้ผิดปกติจะทำให้ไม่มีตัวควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของโครโมโซม 7 และ 11 ซึ่งสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วยระยะที่ IV ด้วย⁽¹⁹⁾ แต่โดยสรุปต้องให้มีการศึกษาที่ช่วยสนับสนุนข้อมูลนี้ก่อนที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้

ระบาดวิทยา

แสงอัลตราไวโอเลตบีเป็นสาเหตุสำคัญ โดยการสนับสนุนจากหลักฐาน ดังต่อไปนี้

1. DNA ไวต่อการถูกทำลายโดยแสงอาทิตย์⁽²⁰⁾
2. สามารถทำให้เกิดมะเร็งเมลาโนมาในสัตว์ทดลองโดยการใช้แสงอัลตราไวโอเล็ตและสารก่อมะเร็ง⁽²¹⁾
3. มีหลักฐานว่าแสงอัลตราไวโอเล็ตสามารถก่อกำเนิดของระบบภูมิคุ้มกัน⁽²²⁾
4. เป็นสัดส่วนผกผันกันระหว่างอัตราการเกิดโรค

กับระดับความเข้มของสีผิว

5. อัตราการเกิดโรคของผู้ที่อาศัยอยู่ใกล้เส้นศูนย์สูตรสูงกว่าบริเวณอื่น⁽²³⁾
6. พบรอยโรคที่ตำแหน่งที่ถูกกับแสงบ่อยมากกว่า⁽²⁴⁾
7. การที่ไม่สามารถมีผิวสีแทนเมื่อถูกแดด ถูกแดดเผาบ่อยหรือ ถูกแดดตั้งแต่เล็กมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้^(23, 24)

แต่มีข้อมูลที่ได้แย้งดังนี้ คือ

1. อัตราการเกิดโรคไม่ได้เพิ่มขึ้นอย่างสม่ำเสมอในบริเวณที่มีการเพิ่มขึ้นของแสงอาทิตย์
2. มะเร็งเมลานิวมา มักเป็นในพวกผิวขาวที่มีการศึกษามากกว่าพวกมีผิวสีและทำงานนอกบ้าน
3. มะเร็งเมลานิวมาส่วนใหญ่เกิดในคนอายุน้อย
4. มะเร็งเมลานิวมาบางชนิดจะเกิดในบริเวณร่มผ้าสำหรับสาเหตุอื่น ๆ เช่น พันธุกรรม และ trauma (ยังเป็นที่ถกเถียงกันโดยยังไม่มีข้อสรุป)

การตรวจค้นโรคมะเร็งเมลานิวมา

การดำเนินโรคของมะเร็งเมลานิวมาจะอยู่ในระยะ radial growth phase เป็นระยะเวลานานหลายเดือนถึงหลายปีก่อนที่จะเริ่มมีการลุกลาม (invasiveness)⁽³⁶⁾ การวินิจฉัยได้ในระยะนี้จะทำให้มีโอกาสหายขาดหรือมีชีวิตรอดสูง มีการศึกษาที่สนับสนุนดังนี้

จากเมืองซิดนีย์ ประเทศออสเตรเลียในปี 1960 ความหนาเฉลี่ยของเนื้องอก 2.5 มิลลิเมตร ได้ลดลงเหลือ 0.8 มิลลิเมตร ในปี 1986⁽²⁵⁾ และอัตราชีวิตรอดที่ห้าปีของผู้ป่วย ระยะ I, II เท่ากับร้อยละ 82 ในปี 1960 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 94 ในปี 1986

จากประเทศสกอตแลนด์ ที่เมืองกลาสโกว์ หลังจากมีการรณรงค์ให้มาตรวจ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเมลานิวมาเพิ่มขึ้น 2 เท่าต่อเดือน โดยสามารถตรวจพบมะเร็งเมลานิวมาที่มีความหนาน้อยกว่า 1.5 มิลลิเมตร จากร้อยละ 38 ในปี 1979-1984 เพิ่มขึ้นร้อยละ 54 ในปี 1985-1989⁽²⁶⁾ แต่อัตรายามีแนวโน้มลดลงเฉพาะในกลุ่มผู้หญิง^(38, 39) อาจเป็นเพราะว่าผู้หญิงตอบรับการรณรงค์มารับการตรวจมากกว่ากลุ่มอื่น ๆ

ที่ประเทศอเมริกาโดยสมาคมโรคมะเร็งวิทยา ได้รณรงค์ให้ความรู้ผ่านสื่อต่าง ๆ รวมทั้งมีอาสาสมัครที่เป็นแพทย์ผิวหนังมาให้ความรู้และตรวจค้นโรคตามงานสาธารณะต่าง ๆ ในขั้นแรกได้ทำการติดตามประชาชนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเมลานิวมาจากการตรวจค้น ในปี 1992-1993 จำนวน 257 ราย⁽²⁷⁾ พบว่าเป็นระยะแรกของโรค (ความหนาน้อยกว่า 1.5 มิลลิเมตร) ถึงร้อยละ 77 ซึ่งมากกว่าที่พบในปี 1990 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.003$) แต่ยังไม่สามารถสรุปนำไปถือปฏิบัติได้ เนื่องจากการศึกษาขาดกลุ่มควบคุมและระยะเวลาติดตามผู้ป่วยยังสั้นไปที่จะบอกถึงอัตราการรอดชีวิตได้

การป้องกันโรคมะเร็งเมลานิวมาแบบปฐมภูมิ

เนื่องจากการที่ผิวหนังจะกลายเป็นมะเร็งเมลานิวมาต้องอาศัยเวลาอาจจะมากกว่า 20 ปี จึงเป็นการยากยิ่งที่จะทำการศึกษาถึงการป้องกันโรคแบบปฐมภูมิ แต่อาศัยระบาดวิทยาว่าสาเหตุสำคัญในการเกิดมะเร็งเมลานิวมาคือแสงอัลตราไวโอเล็ตทำให้หลายประเทศได้พยายามป้องกันโรคนี้โดยการรณรงค์ให้ใช้ครีมทาผิวป้องกันแสงแดด หลีกเลี่ยงการตากแดดจัด และใช้สิ่งของที่ป้องกันไม่ให้ถูกแดด เช่น กางร่ม สวมเสื้อผ้าปิด สวมหมวก เป็นต้น ตลอดจนรวมถึงการควบคุมการใช้แสงอัลตราไวโอเล็ตเทียม เช่น บริการทำให้ผิวมีสี tan ในสถานเสริมความงามที่นิยมมากในอเมริกา ซึ่งอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงได้ ในประเทศออสเตรเลียที่มีอุบัติการณ์ของโรคนี้สูงมากจะทำการรณรงค์การป้องกันโรคให้ประชาชนทุกราย แต่ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ต่ำ เช่น ทางยุโรป จะทำในบุคคลที่มีอัตราเสี่ยงสูง

การแบ่งระยะของโรค

การแบ่งระยะของโรคทางพยาธิสภาพ (microstaging)

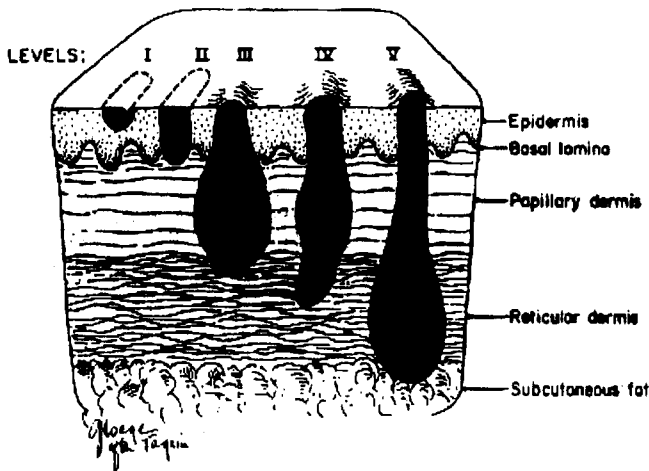
มี 2 ระบบ ดังนี้

1. Breslow

เป็นการวัดความหนาโดยใช้ ocular micrometer วัดความสูงตั้งฉากจากชั้น granular layer ไปจนถึงจุดลึกสุดของลุกลามของมะเร็ง⁽²⁸⁾ ถ้ารอยโรคเป็นแผล ควรวัดเริ่มจากผิวบนสุดของแผล

2. Clark

เป็นการวัดความลึกของการลุกลามของรอยโรค (depth of invasion) ดูรูปต่อไปนี้



เมื่อเปรียบเทียบ 2 ระบบนี้ ความหนาของก้อนมะเร็งจะมีความถูกต้องในการพยากรณ์โรคได้มากกว่าการลุกลามของก้อนมะเร็ง⁽²⁹⁾

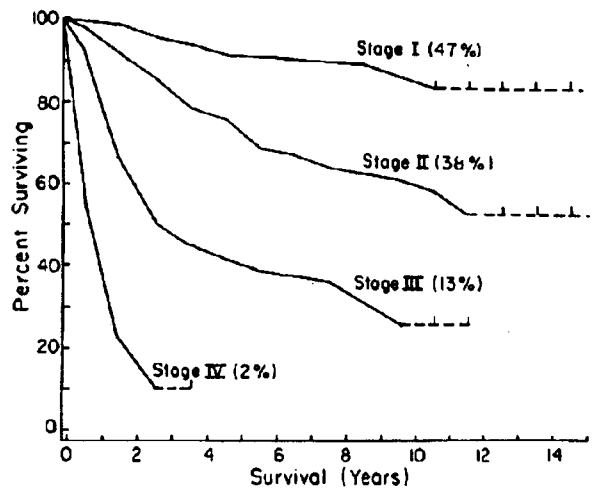
AJCC Staging System

New Staging System for Melanoma Adopted by the American Joint Committee on Cancer

ระยะ ลักษณะ

- IA Localized melanoma ≤ 0.75 mm or level II (T1N0M0)
- IB Localized melanoma 0.76-1.5 mm or level III (T2N0M0)
- IIA Localized melanoma 1.5-4 mm or level IV (T3N0M0)
- IIB Localized melanoma > 4 mm or level V (T4N0M0)
- III Limited nodal metastases involving only one regional lymph node basin, or fewer than 5 in-transit metastases without nodal metastases (any T, N1M0)
- IV Advanced regional metastases (any T, N2M0) or any patient with distant metastases (any T, any N, M1 or M2)

Survival curve by stage



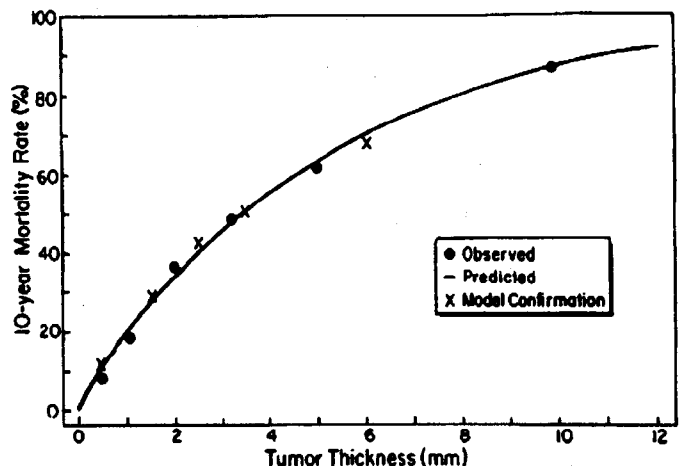
การพยากรณ์โรค

จากข้อมูลจากการศึกษาของ UAB และ SMU ที่มีผู้ป่วย 8500 ราย ระยะเวลาติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ยนาน 8 ปี

ระยะที่เป็นเฉพาะที่ (AJCC Stage I,II)

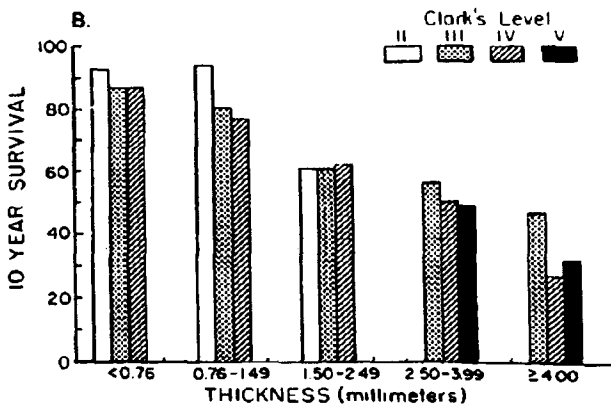
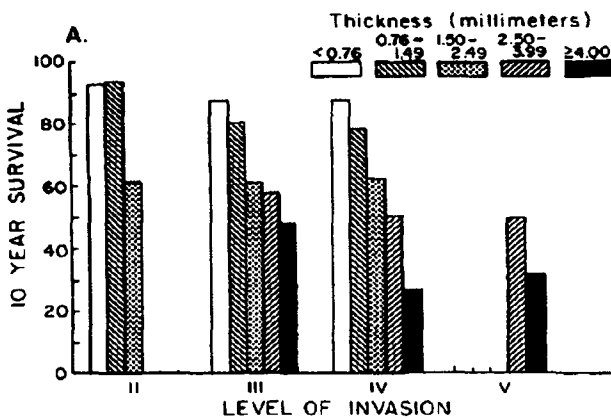
1. ความหนาของรอยโรคมะเร็ง

เป็นปัจจัยการพยากรณ์ที่สำคัญที่สุดใน AJCC ระยะที่ I และ II ($P < 0.00001$)⁽³⁰⁾ แต่ค่าระดับความหนาของมะเร็ง และอัตราการรอดชีวิต มีความสัมพันธ์กันเป็นแบบต่อเนื่อง ไม่มีจุดแบ่งอย่างชัดเจน⁽³¹⁾ (ดูในรูปต่อไปนี้)



2. ระยะการลุกลาม

เป็นตัวบอการพยากรณ์โรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.00001$) ได้มีการเปรียบเทียบกับ ความหนาของรอยโรคมะเร็ง ดังนี้



3. Ulceration⁽³²⁾

ระยะ I, II	อัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี
without ulceration	79%
with ulceration	50% ($p < 0.0001$)

4. Multifactorial Analysis

(ข้อมูลของ UAB และ SMU) มีการพยากรณ์โรคที่สำคัญคือ

- 4.1 ความหนา
- 4.2 ตำแหน่งทางกายวิภาค
- 4.3 การแตกออกของก้อน
- 4.4 วิธีของการผ่าตัดตัดก้อนมะเร็งที่ผิวหนัง

หรือตัดก้อนมะเร็งที่ผิวหนังร่วมกับการตัดต่อมน้ำเหลือง

4.5 ระยะทางพยาธิสภาพ (ระยะที่ I และ ระยะที่ II เทียบกับระยะที่ III)

4.6 ระดับการลุกลาม

4.7 เพศ

จากข้อมูลจากที่อื่น ๆ ยังมีการพยากรณ์โรคอื่น ๆ ดังนี้ คือ เชื้อชาติ,⁽³³⁾ อายุ,⁽³⁴⁾ ลักษณะของโรคเมลาโนมา เช่น ชนิดของเซลล์,⁽³⁵⁾ การแทรกซึมเข้าต่อมน้ำเหลือง,⁽³⁶⁾ microscopic satellites,⁽³⁸⁾ mitotic activity,⁽²⁹⁾ เส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นมะเร็ง,⁽³⁵⁾ เวลาตั้งแต่ตัดชิ้นเนื้อตรวจจนถึงการรักษา⁽⁴⁹⁾ และการวิเคราะห์ flow cytometry⁽³⁷⁾

ส่วนเรื่องการตั้งครุภัก โดยสรุป พบว่ามีอุบัติการณ์ของการลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลือง ได้สูงกว่าคนที่ไม่ได้ตั้งครุภัก แต่อัตราตายไม่แตกต่างกัน⁽³⁸⁾

ระยะการกระจายของโรคไปสู่ต่อมน้ำเหลือง (AJCC ระยะที่ III)

ถ้าโรถึงชั้นลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองแล้วตัวมะเร็งเมลาโนมาปฐมภูมิ ไม่ค่อยมีผลต่อการพยากรณ์โรค จาก ข้อมูล UAB, SMU⁽³⁹⁾ ได้พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคคือ จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่โรคแพร่กระจาย ดังนี้ คือ

จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่แพร่กระจาย	อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี
1	40%
2-4	26%
≥ 5	15%

จากข้อมูลแหล่งอื่น ๆ พบว่ามีปัจจัยการพยากรณ์โรคอื่น ๆ อีก เช่น ความหนาของมะเร็ง⁽⁴⁰⁾ และการลุกลามนอกแค่ปซูล⁽⁴¹⁾

การลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองทำให้อัตราการรอดชีวิตลดไปประมาณร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับการที่ไม่มี การลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลือง เพราะฉะนั้นการมีหรือไม่มี การลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลือง มีความสำคัญอย่างมากในการพยากรณ์โรค แต่การตัดต่อมน้ำเหลืองมาตรวจทางพยาธิวิทยานั้นมีโอกาสผิดพลาดได้สูง ได้มีการพยายามที่จะเพิ่มความไวของการตรวจ โดยการตรวจให้ละเอียดทั่วทั้งก้อนเนื้อที่ตัดออกมาและเพิ่มการตรวจด้วย immuno-

histochemistry แต่ยังคงพบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบมีการลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองเกิดการเป็นซ้ำของโรค และเสียชีวิตภายใน 5 ปี ซึ่งแสดงว่าการตรวจพยาธิวิทยา ยังมีข้อจำกัดไม่ไวพอ จึงทำให้ Moffitt Cancer Center⁽⁴²⁾ ได้พัฒนาวิธีการตรวจหา tyrosinase messenger RNA ในต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธี RT-PCR โดยพบว่ามีความไวอย่างมาก โดยสามารถตรวจพบเซลล์มะเร็ง 1 ในล้านของ lymphocyte ที่ปกติ (วิธีเดิมสามารถตรวจพบเซลล์มะเร็ง 1 ใน 10⁽⁴⁾-10⁽⁵⁾ เซลล์ของ lymphocyte ที่ปกติ) และในกลุ่มที่มี RT-PCR ให้ผลบวกมีการพยากรณ์โรคแยกว่ากลุ่มที่มี RT-PCR ให้ผลลบ นอกจากนี้ยังมีผู้วิจัยอื่นๆ ได้ใช้การตรวจหาเซลล์มะเร็ง จำนวนเล็กน้อยในกระแสเลือดโดยอาศัย markers คือ tyrosinase, MAGE-3, MUC-18 และ P97 โดยพบว่าสำหรับทุกระยะของ AJCC stage ในผู้ป่วย 53 รายที่มีชีวิต โดยมีโรคนี้อยู่มีระดับของ marker ทั้ง 4 ตัวดังกล่าวสูงกว่าผู้ป่วย 21 รายที่มีชีวิตโดยปลอดจากโรคนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.025)⁽⁴³⁾

โดย single-factor analysis ตำแหน่งของการแพร่กระจายโรคสามารถบ่งบอกการพยากรณ์โรคได้มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.0001)

2. จำนวนตำแหน่งการแพร่กระจาย

จำนวนตำแหน่งการแพร่กระจาย	การรอดชีวิตเฉลี่ย (ต่อเดือน)	1 year - survival rate
1	7	36%
2	4	13%
≥ 3	2	0%

โดยการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงจำนวนของตำแหน่งของการแพร่กระจายเป็นตัวพยากรณ์โรคที่สำคัญที่สุด (p< .00005)

ความสัมพันธ์ทางคลินิกของสถานะต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจด้วยวิธี RT-PCR

สถานะต่อมน้ำเหลือง	จำนวนผู้ป่วย	การกลับเป็นซ้ำ	การเป็นเฉพาะที่	การแพร่กระจาย
พยาธิสภาพตรวจพบ RT-PCR ให้ผลบวก	22	14(64%)	8(57%)	6(43%)
พยาธิสภาพตรวจไม่พบ RT-PCR ให้ผลบวก	59	6(10%)	2(33%)	4(66%)
พยาธิสภาพตรวจไม่พบ RT-PCR ให้ผลลบ	43	1(2%)	1	0

ระยะการแพร่กระจายของโรคมะเร็งเมลาโนมา (AJCC ระยะที่ IV)

1. ตำแหน่งของการแพร่กระจาย

ตำแหน่ง	การรอดชีวิตเฉลี่ย (ต่อเดือน)	อัตราการรอดชีวิต ที่ 1 ปี
ผิวหนัง, ต่อมน้ำเหลือง, เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	7	25%
isolated lung metastases	11	
สมอง, ตับ, กระดูก	2 - 6	8% - 10%

3. ระยะเวลาที่โรคไม่กำเริบ

ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการพยากรณ์โรค ด้วยวิธี single-factor analysis

4. Multifactorial analyses

1.1 จำนวนตำแหน่งของการแพร่กระจาย (1, 2 มากกว่าหรือเท่ากับ 3)⁽⁴⁴⁾

1.2 ระยะเวลาสงบของโรค (น้อยกว่า 12 หรือ มากกว่า 12 เดือน)⁽⁴⁴⁾

1.3 ตำแหน่งการแพร่กระจาย (nonvisceral or visceral)⁽⁴⁴⁾

1.4 Performance status⁽⁴⁵⁾

1.5 เพศหญิง⁽⁴⁵⁾

1.6 ไม่ลามไปดื่บ⁽⁴⁵⁾

การกลับเป็นซ้ำของโรค

ร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยที่อยู่รอดถึง 10 ปี หรือมากกว่าจะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเพราะฉะนั้นการปลอดโรคเป็นเวลา 10 ปี ไม่ถือว่าเป็นหายขาด ข้อมูลจากมหาวิทยาลัย Duke พบว่า ขณะที่วินิจฉัยโรคได้ โอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคใน 5 ปีแรกประมาณร้อยละ 44 และเมื่อขณะครบปีที่ 6 ของการติดตามโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคใน 5 ปีลดเหลือร้อยละ 21 โอกาสเสี่ยงต่อการตายใน 5 ปีเท่ากับร้อยละ 26 หลัง 1 ปี ลดลงเหลือร้อยละ 16 หลัง 9 ปี ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือมะเร็งเมลาโนมาชนิดแพร่กระจายอัตราเสี่ยงที่จะเสียชีวิตประมาณร้อยละ 20 ต่อปี ใน 3 ปีแรก และจะลดลงอย่างมากหลังจากนั้น แต่ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเมลาโนมาชนิดบางจะมีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตค่อนข้างคงที่ คือ ร้อยละ 6 ใน 5 ปีแรก และหลังจากนั้นจะคงที่ร้อยละ 8-9 จนถึง 9 ปีหลังจากวินิจฉัยโรคครั้งแรกได้⁽⁴⁶⁾

การติดตามผู้ป่วย

เนื่องจากในปัจจุบันนี้ได้มีการเน้นถึงประสิทธิภาพและความคุ้มค่าในแง่การดูแลผู้ป่วยทำให้ยังมีการโต้แย้งกันในเรื่องของการติดตามผู้ป่วย มีการศึกษาที่สำคัญดังต่อไปนี้ คือ

1. Jillella และคณะ⁽⁴⁸⁾ ได้ทำการติดตามผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งเมลาโนมาระยะที่ I-III จำนวน 279 คนด้วยวิธีการตรวจร่างกาย และเอ็กซเรย์ปอด และสอนให้ผู้ป่วยคอยตรวจตราด้วยตนเองด้วย ระยะเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วยนาน 4.5 ปี พบว่าร้อยละ 94 ของการกลับเป็นซ้ำของโรคเป็นการตรวจพบด้วยตัวผู้ป่วยเอง มีเพียง 3 รายเท่านั้นที่ตรวจพบโดยแพทย์ คือ ตรวจพบโดยวินิจฉัยของปอด 2 ราย และ 1 รายโดยการตรวจร่างกายโดยแพทย์

2. Buzaid A และคณะ⁽⁴⁸⁾ ได้ทำการศึกษาและสรุปได้ว่าในผู้ป่วยระยะที่ I-III การตรวจหาการแพร่กระจายเริ่มแรก ด้วยการทำคอมพิวเตอร์สมอง ปอด ช่องท้อง และอุ้ง

เชิงกรานนั้นได้ประโยชน์น้อยมาก ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงของโรคไม่จำเป็นต้องทำ CT หรือ MRI ของสมอง การทำคอมพิวเตอร์ปอดไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติมจากการทำเอ็กซเรย์ปอด

3. NCCTG⁽⁴⁹⁾ ได้ทำการติดตามผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมาความหนาแน่นกว่า 1.6 มิลลิเมตร จำนวน 261 คนด้วยวิธีการตรวจ CBC, blood chemistry และเอ็กซเรย์ปอดพบว่า มีอาการแสดงนำมาก่อนและชี้แนะให้แพทย์ตรวจพบการกลับเป็นซ้ำของโรคร้อยละ 68 ตรวจพบด้วยการตรวจร่างกายโดยแพทย์อย่างเดียวร้อยละ 26 และตรวจพบด้วยวิธีเอ็กซเรย์ปอดเพียงร้อยละ 4

4. มหาวิทยาลัย Alabama เมือง Birmingham⁽⁵⁰⁾ พบว่า ร้อยละ 90 ของการกลับเป็นซ้ำของโรคนั้นจะมีอาการแสดงนำมาก่อนและสามารถชี้แนะตำแหน่งของการเกิดซ้ำได้อย่างถูกต้อง และการที่รอให้ผู้ป่วยมีอาการแสดงแล้วค่อยนำไปสู่การสืบค้นว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคนั้นไม่มีผลต่อการรอดชีวิตทั้งหมด

Serum Tumor Markers ที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วย

- 1. NSE - ความไว 27% ความจำเพาะ 77%
- 2. LASA-P⁽⁵¹⁾ - ความไว 65% ความจำเพาะ 76%
- ตรวจพบก่อนการค้นพบการกลับ

ซ้ำของโรคเฉลี่ยนาน 9.3 เดือน

3. S-100⁽⁵²⁾ ถ้าได้ผลบวกจะเป็นตัวทำนายว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของโรค ($p < .0001$) และการอยู่รอด ($p < .0059$)

4. Tyrosinase โดยการหา mRNA สำหรับ tyrosinase gene ด้วยวิธี PCR Germany⁽⁵³⁾ และ John Wayne Cancer Center⁽⁴³⁾ ได้รายงานที่สามารถตรวจพบในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมา และอัตราผลบวกของการตรวจพบ marker ตัวนี้สัมพันธ์กับระยะของโรค

โดยสรุปในการติดตามผู้ป่วยเพื่อคอยตรวจตราว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือไม่ด้วยวิธีต่าง ๆ นั้น ยังไม่จำเป็นและมีประโยชน์น้อย แต่กลับมีโอกาสนำให้ผู้ป่วยเกิด morbidity ถ้าเกิดผลบวกลวงขึ้นและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย วิธีที่เหมาะสมที่สุดคือการให้ผู้ป่วยคอยตรวจตราตนเองหรือรอให้มีอาการแสดงก่อนแล้วค่อยทำการสืบค้น

ในทางตรงกันข้าม ถ้าการติดตามผู้ป่วยเพื่อตรวจหามะเร็งทุติยภูมิ ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น

รอยโรคชนิดบางที่รักษาหายขาดได้ โดยจากการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมา 2,500 คนพบว่ามะเร็งทุติยภูมิ (second primary tumor) 4.3%⁽⁵⁴⁾ ซึ่งกลับต้องอาศัยการตรวจโดยแพทย์เป็นประจำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีไฝจำนวนมาก

การรักษารอยโรคปฐมภูมิ ข้อบ่งชี้และวิธีการตัดชิ้นเนื้อ

รอยโรคที่สงสัยว่าอาจจะเป็นมะเร็งเมลาโนมา จะต้องทำการพิสูจน์ด้วยการทำการตัดชิ้นเนื้อ ข้อสำคัญในการตัดชิ้นเนื้อตรวจคือจะต้องได้ชิ้นเนื้อพอที่จะทำการตรวจระยะทางพยาธิสภาพได้ เพราะฉะนั้นต้องทำการตัดแบบชั้นได้ผิวหนังให้ถึงชั้นเนื้อเยื่อ จึงเป็นข้อห้ามถ้าจะทำการ biopsy ด้วยวิธีโกนหรือขูด วิธีการตัดชิ้นเนื้อตรวจที่ถูกต้องสามารถทำได้ 2 วิธี คือ

1. **Excisional biopsy** พิจารณาทำในรายที่มีขนาดของรอยโรคเล็ก (น้อยกว่า 1.5 เซนติเมตร) หรือมีรอยโรคอยู่ในตำแหน่งที่มีเนื้อที่ของผิวหนังเพียงพอที่จะทำการตัดออกได้หมด

2. **Incisional biopsy** พิจารณาทำในรายที่มีขนาดของรอยโรคใหญ่หรือมีรอยโรคอยู่ในตำแหน่งที่มีพื้นที่ของผิวหนังไม่เพียงพอที่จะทำการตัดออกได้หมด เช่น ที่ใบหน้า, มือ, เท้า เป็นต้น

ทั้งสองวิธีนี้ไม่มีความแตกต่างกันเลยในแง่ของอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หรืออัตราการรอดชีวิต⁽⁵⁵⁾

การผ่าตัด

การผ่าตัด wild local excision (WLE) ถือเป็นหลักในการรักษาของมะเร็งเมลาโนมาปัญหาในการทำ WLE คือต้องตัดให้มี free margin เท่าไหร่ มีเหตุผลสำคัญอยู่ที่เกี่ยวข้องกับเรื่องนี้ คือ

- การเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่เป็นตัวชี้บ่งหรือเป็นเหตุนำไปสู่การแพร่กระจายไปไกลของโรค

- ประมาณร้อยละ 5 ของมะเร็งเมลาโนมาจะมีรอยโรคเล็ก ๆ กระจุกกระจายอยู่รอบรอยโรคหลัก

- ขอบ มี 2 ด้าน คือ ด้านลึก (thickness) และด้านกว้างโดยรอบ (radial) ของรอยโรค โดยขนาดของความลึก

จะมีผลต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่มากกว่า⁽⁶²⁾ มีการศึกษา free margin ดังนี้

1. **Melanoma in situ** ถึงแม้ว่าไม่มีการแพร่กระจาย แต่อาจมีการกลับเป็นซ้ำของโรคได้จึงควรมี free margin 0.5-1 เซนติเมตร

2. **Thin melanoma** (หนาน้อยกว่า 1 มิลลิเมตร) โอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยมากทำให้ขนาดของ free margin ไม่มีผลต่ออัตราการอยู่รอด แต่การศึกษาได้กำหนดไว้ที่ 1 เซนติเมตร^(55, 57)

3. **Intermediate thickness melanoma** (1-4 มิลลิเมตร) ผลการศึกษาเปรียบเทียบขนาด free margin 2 เซนติเมตร กับ 4 เซนติเมตร พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน จึงกำหนดขนาดไว้ที่ไม่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร⁽⁵⁸⁾

4. **Melanoma** หนามากกว่า 4 มิลลิเมตร โอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงถึงร้อยละ 10-20⁽⁵⁷⁾ ไม่มีการศึกษาถึงขนาดของ free margin

การผ่าตัดตำแหน่งจำเพาะ

- **นิ้วมือและนิ้วเท้า** ต้องทำการตัดนิ้วออกหมดทั้งนิ้ว แต่ถ้าการตัดออกทำให้ผลสูญเสียในหน้าที่การใช้งานมาก โดยเฉพาะถ้าเป็นที่นิ้วหัวแม่มือ อาจไม่ต้องตัดออกหมดทั้งนิ้วถ้ามีรอยโรคอยู่ปลายนิ้วขนาดเล็กหรืออยู่ในได้เล็บ สำหรับนิ้วเท้าสามารถตัดออกได้ทั้งนิ้วได้โดยไม่ทำให้สูญเสียหน้าที่ไป

- **ฝ่าเท้า** รอยโรคบริเวณฝ่าเท้าให้พยายามคงบางส่วนของสันเท้าไว้พอสำหรับให้รับน้ำหนักของขาได้ และพยายามคง deep fascia เหนือ extensor tendon ไว้

- **ใบหู** ถ้ารอยโรคมีขนาดเล็กให้ทำ wedge resection ถ้ารอยโรคมีขนาดใหญ่ให้ตัดบางส่วน ถ้ารอยโรคกระจุกกระจายไปทั่วหรือเป็นซ้ำหลังจากที่เคยทำการตัดออกไปบางส่วนไปแล้ว ให้ทำการตัดใบหูทั้งหมด

- **ใบหน้า** ต้องพิจารณาตามตำแหน่งที่เป็นและขนาดของรอยโรคเป็นราย ๆ ไป แต่โดยทั่ว ๆ ไปไม่สามารถทำการตัดให้ได้ขนาดของ free margin เกิน 1 เซนติเมตร มีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ถึงร้อยละ 4

การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่

นิยาม คือ มีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่ในตำแหน่งที่ไม่ไกลเกินกว่า 5 เซนติเมตรจากตำแหน่งของรอยโรคเดิมที่ถูกตัดออกไปแล้ว โอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่โดยรวมประมาณร้อยละ 3.2⁽⁵⁷⁾ และส่วนใหญ่จะเกิดภายในระยะเวลา 5 ปีหลังจากที่ทำการตัดมะเร็งเมลาโนมาไปแล้ว แต่บางรายอาจล่าช้าไปถึง 10 ปีได้ อัตราเฉลี่ยการรอดชีวิตที่ 3 ปี และ 10 ปี ประมาณร้อยละ 20⁽⁵⁵⁾

การรักษา

มีทางเลือกในการรักษา 3 ทาง ดังนี้

1. การผ่าตัด พิจารณาในรายที่เป็นซ้ำเฉพาะที่ตำแหน่งเดียว โดยเฉพาะในรายที่มีพยากรณ์โรคดี โดยไม่ต้องมีการรักษาเสริมด้วยวิธีอื่น ๆ มีรายงานหนึ่งได้แนะนำว่าควรจะมีขนาดของ free margin 2 cm.⁽⁵⁹⁾
2. การฉีดยาเคมีบำบัดเฉพาะที่และบำบัดด้วยความร้อน พิจารณาในรายที่เป็นซ้ำเฉพาะที่หลายตำแหน่งหรือมีลักษณะการพยากรณ์โรคไม่ดี ถ้าใช้ยา melphalan, IFN และ TNF ได้ผล CR 91%⁽⁶⁰⁾
3. การฉายแสงรังสีรักษา พิจารณาในรายที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้หรือมีการกลับเป็นซ้ำหลายครั้ง

รอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง

การแพร่กระจายสู่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง เป็นตำแหน่งที่พบมากที่สุดของมะเร็งเมลาโนมาแพร่กระจาย และสามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวได้ถึงร้อยละ 25-50 เพราะฉะนั้น ถ้าสงสัยว่ามีการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองจะต้องทำการพิสูจน์ให้ได้ว่ามีจริงหรือไม่ ถ้าสงสัยน้อยอาจทำการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด แต่ถ้าไม่สามารถเฝ้าติดตามได้หรือไม่แน่ใจว่าจะมีการกระจายแล้วให้ทำ FNA หรือ biopsy

มีคำนิยาม 2 คำที่เกี่ยวกับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง

1. Therapeutic or delayed lymph node dissection (TLND)
2. Elective lymph node dissection (ELND)

Ilioinguinal Nodal Metastases

มีต่อมน้ำเหลืองที่ต้องพิจารณา คือต่อมน้ำเหลือง femoral, iliac และ obturator

ในรายที่มี Cloquet's node metastases (เป็นต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ในตำแหน่งที่สูงที่สุดของ inguinal chain และอยู่ทางด้านในต่อเส้นเลือดดำ femoral vein) หรือมี superficial inguinal nodes metastases มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน้ำเหลือง จะต้องทำการตัดทั้งต่อมน้ำเหลือง femoral และ iliac⁽⁶¹⁾ แต่มีการศึกษาที่มีการขัดแย้งกันในด้านประโยชน์ของการตัดต่อมน้ำเหลือง iliac

- ศัลยแพทย์บางท่านมีความเห็นว่า การที่ผู้ป่วยที่มีมะเร็งเมลาโนมาที่ขาแล้วมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่อยู่เหนือต่อ inguinal ligament แล้วนั้น ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ และการทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง ilioinguinal มีโอกาสเสี่ยงอย่างสูงที่จะก่อให้เกิด lymphedema และผลแทรกซ้อนจากแผล⁽⁶²⁾

- ศูนย์มะเร็ง MD Anderson ได้ทำการเปรียบเทียบผลของการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง femoral กับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง iliac และ femoral พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางด้านอัตราการอยู่รอดหรือการควบคุมโรคเฉพาะที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ตัวที่บ่งบอกถึงการกลับเป็นซ้ำหรือมีผลต่ออัตราการอยู่รอด คือ การลุกลามนอกต่อมน้ำเหลืองและจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบเซลล์มะเร็ง⁽⁶³⁾

- Fortner JG ได้รายงานผู้ป่วยบางรายที่มีการแพร่กระจายสู่ต่อมน้ำเหลือง สามารถรักษาให้หายขาดหรืออยู่รอดได้ยาวนาน โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 9-30 ได้ด้วยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง ilioinguinal⁽⁶⁴⁾

- Harris MN ได้รายงานว่าการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง obturator เป็นสิ่งสำคัญถ้ามีการแพร่กระจายสู่ต่อมน้ำเหลือง เพราะว่าต่อมน้ำเหลือง obturator อาจมีโรคกระจายมาถึงได้⁽⁶⁵⁾

ภาวะแทรกซ้อน

ในผู้ป่วย 112 ราย ศึกษาโดย Intergroup Melanoma Trial⁽⁶⁶⁾

- | | | | |
|--------------|--------|----------------------|--------|
| - Lymphedema | 24 ราย | - Wound separation | 23 ราย |
| - DVT | 1 ราย | - Pulmonary embolism | 1 ราย |
| - UTI | 1 ราย | | |

ในปัจจุบันได้มีมาตรการหลายอย่างที่ใช้ในการป้องกันการเกิดการบวมของขาเช่น การให้ยาปฏิชีวนะระหว่างผ่าตัด ใช้ถุงเท้ายืด การนวด การออกกำลังกายโดยการยกขา ใส่รองเท้าบูทรัดเป็นระยะและขาจับปีศาจวะ มีการศึกษาที่ได้แสดงให้เห็นว่า การใช้มาตรการป้องกันเหล่านี้สามารถลดอัตราการเกิดการบวมที่ขาเหลือร้อยละ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับไม่ได้ใช้มาตรการป้องกันซึ่งเกิดได้ถึงร้อยละ 46 ($p < .001$)⁽⁶⁷⁾

การลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองรักแร้

การรักษา คือการผ่าตัดเอาออกให้หมดถึง level III ซึ่งอยู่ด้านในต่อกล้ามเนื้อ pectoralis minor

ผลแทรกซ้อน ผู้ป่วย 197 ราย ศึกษาโดย Inter-group Melanoma Trial⁽⁶⁶⁾

- Wound 21 ราย - แผลแยก 7 ราย
- Lymphedema 6 ราย - DVT 2 ราย

การลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองที่คอ

ควรทำ lymphoscintigraphy เพื่อค้นหาต่อมน้ำเหลืองที่มีการแพร่กระจายของโรคก่อนทำการผ่าตัด ด้วยเหตุผลที่ว่า มะเร็งเมลาโนมาที่เกิดขึ้นที่ศีรษะและคอไม่สามารถที่จะคาดเดาว่ามีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองกลุ่มไหน⁽⁶⁹⁾ และเกิดการผิดพลาดได้ถึงร้อยละ 50 จากการทำ ELND

ถ้าพบว่าการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้ว หลักการรักษา คือ **radical neck dissection** แต่ในปัจจุบันได้มีการใช้วิธีผ่าตัดแบบ modified neck dissection เนื่องจากมีข้อดีก็คือ หน้าที่ของหลอดเลือดไม่มีไหลตกและคู่สวยงามกว่า แต่ไม่มีข้อมูลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับวิธีผ่าตัดแบบเดิมเพียงแต่เลียนแบบข้อมูลจากมะเร็งศีรษะและคอ

ผลแทรกซ้อน⁽⁶⁸⁾

1. ผลแทรกซ้อนระยะสั้น : seroma, อาการปวด, ผิวหนังลอกหลุดออก ร้อยละ 10-19
2. ผลแทรกซ้อนระยะยาว : เจ็บคอ, การทำหน้าที่

ผิดปกติร้อยละ 6-7

การตัดต่อมน้ำเหลือง Parotid

มะเร็งปฐมภูมิที่อยู่ตำแหน่งต่อไปนี้ หนึ่งศีรษะ ใบหน้า หน้าคอบนุ และ เหนือต่อริมฝีปาก มีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง parotid และจะต่อเนื่องไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ เพราะฉะนั้นการรักษานอกจากจะผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลือง parotid ออกแล้วต้องทำการผ่าตัด radical or modified neck dissection ด้วย

ภาวะแทรกซ้อน - Temporary paralysis of facial nerve ร้อยละ 10-20

- Permanent paralysis of facial nerve ร้อยละ 1-3

Metastases Melanoma With Unknown Primary

พบประมาณร้อยละ 1-12^(39, 70) โดยสองในสามพบที่ต่อมน้ำเหลืองและอีกหนึ่งในสามเป็นแบบการแพร่กระจาย ในการหาตำแหน่งของมะเร็งเมลาโนมาปฐมภูมิมีตำแหน่งที่อาจจะพลาดได้ คือ หนึ่งศีรษะ ตา และประวัติอดีตที่เคยมีหรือขูครอยโรคที่มีสีออกไปโดยไม่ได้ส่งตรวจทางด้านพยาธิวิทยา การรักษาคือการผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออก อัตราของการอยู่รอดจะเหมือนกับชนิดที่ทราบตำแหน่งตั้งต้น (ระยะที่ III) อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยให้ที่ 2 ปี ร้อยละ 30-40⁽⁷⁰⁾ โดยในรายที่มีการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองเพียง 1 ต่อจะมีพยากรณ์โรคดีกว่าในรายที่มีการแพร่กระจายหลายต่อม

การรักษาการแพร่กระจายแบบ Transit

การวินิจฉัยโรค

In-transit metastases เกิดจาก เซลล์เมลาโนมาที่ลุกลามไปตามคินน้ำเหลือง มีลักษณะเป็นก้อนที่อยู่ใต้ผิวหนังและอยู่ในตำแหน่งระหว่างเมลาโนมาและต่อมน้ำเหลืองกลุ่มแรกที่โรคลุกลามไป อาจมีจำนวนเพียงก้อนเดียวหรือหลายก้อน โดยประมาณสองในสามจะพบร่วมกับการแพร่กระจายเข้าต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ลักษณะที่บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดีคือ in-transit metastases หลายก้อนและมีการแพร่กระจายเข้าต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง

ร่วมด้วย⁽⁷¹⁾

การรักษา

การรักษา ยังไม่สามารถสรุปวิธีหลักในการรักษาได้ ทางเลือกในการรักษาขึ้นอยู่กับจำนวนและตำแหน่งของรอยโรค การมีตำแหน่งอื่นๆ ที่มีการแพร่กระจายของโรคหรือไม่ และความสำเร็จหรือไม่ในการรักษาก่อนหน้านี้ ทางเลือกในการรักษามีดังนี้

1. การผ่าตัด พิจารณาในรายที่มีรอยโรคไม่เกิน 2-3 อัน ส่วนกรณีถ้ามีรอยโรคจำนวนมากอาจจะพิจารณาทำการตัดเฉพาะรอยโรคที่มีขนาดใหญ่ (มากกว่า 2 เซนติเมตร) เพื่อช่วยป้องกันหรือบรรเทาอาการที่เกิดขึ้น โดยทั่วไปจะตัดต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงร่วมด้วย ส่วนการทำผ่าตัดจะทำเฉพาะในรายที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ และร่วมกับมีอาการเช่น เลือดออก ปวด หรือมีกลิ่นเหม็น

2. **Isolated limb perfusion (ILP)** มักจะเป็นตัวเลือกหลักในการรักษา in-transit metastases ของแขนหรือขาโดยที่ไม่มีโรคแพร่กระจาย สามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดได้⁽⁷²⁾ ถ้าใช้ ILP กับยา melphalan จะได้ผลตอบสนองสมบูรณ์ โดยเฉลี่ยถึงร้อยละ 50 - ในรายที่เป็น in-transit metastases เพียงอย่างเดียวการรักษาด้วย ILP โดยใช้ยา melphalan ร่วมกับ IFN และ rTNF- α ให้ผลตอบสนองแบบสมบูรณ์ร้อยละ 10 และหลังจากผ่าตัดตามก่อนาน 26 เดือน พบว่ามีการเป็นซ้ำบริเวณข้างเคียงร้อยละ 23 การแพร่กระจายร้อยละ 29 และการรอดชีวิตเฉลี่ย 28 เดือน แต่ในรายที่มีการลุกลามไปสู่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงร่วมด้วยให้ผลตอบสนองแบบสมบูรณ์ร้อยละ 91 โดยมีการเปรียบเทียบกับการใช้ยา melphalan ตัวเดียวให้ผลตอบสนองสมบูรณ์ร้อยละ เพียง 52⁽⁶⁰⁾

นอกจากนี้วิธีนี้สามารถพิจารณาใช้ในการรักษาเพื่อบรรเทาอาการในรายที่เป็นมะเร็งเมลาโนมาของแขนขาที่มีอาการ โดยมีรายงานจาก สถาบันวิจัยสาธารณสุขแห่งชาติ⁽⁷³⁾ พบว่าสามารถลดอาการปวดได้ร้อยละ 82 ลดอาการบวมได้ร้อยละ 100 และลดเลือดออก และ ลดการ

เป็นแผลได้ร้อยละ 83 ของผู้ป่วยและยังได้ผลอัตราการตอบสนองร้อยละ 100 และ การตอบสนองสมบูรณ์ร้อยละ 36 โดยที่มีผลข้างเคียงจากยาน้อย และเพียงชั่วคราวเท่านั้น

การฉีดยาเคมีบำบัดเฉพาะที่

ข้อบ่งชี้ในการเลือกวิธีนี้คือ รายที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยวิธี ILP โดยการให้ยาทางหลอดเลือดแดง ยาที่ใช้คือ decarbazine หรือ cisplatin⁽⁷⁴⁾ ผลการตอบสนองแบบบางส่วนร้อยละ 40-50 แต่ระยะเวลาที่ตอบสนองสั้น

รังสีรักษา

ข้อบ่งชี้ คือ ในรายที่เป็นมากจนผ่าตัดไม่ได้ หรือใช้เป็นการฉายแสงหลังการผ่าตัดในรายที่กลับเป็นซ้ำหลังจากเคยผ่าตัดมาแล้ว

Intralesional Immunotherapy

ยาที่ใช้มีดังนี้ BCG, vaccinia virus, dinitrochlorobenzene (DNCB) หรือสารอื่น ๆ เป็นทางเลือกหนึ่งในรายที่มีจำนวนของ in-transit metastases ไม่มาก⁽⁷⁵⁾

ยาเคมีบำบัด

โดยทั่วไปได้ผลสำเร็จน้อยและเพียงชั่วคราว แต่อาจจะพิจารณาใช้ในรายที่มีรอยโรคหลายตำแหน่งมีอาการ และได้ลองใช้วิธีอื่น ๆ มาแล้วแต่ไม่ประสบความสำเร็จ ยาที่ใช้ คือ DTIC ร่วมกับตัวอื่น ๆ

Electroporation

โดยใช้ร่วมกับยา bleomycin ที่บริหารแบบทางเส้นเลือด หรือฉีดเข้าโดยตรงที่ก้อนมะเร็งสามารถทำให้ in-transit metastases ยุบลงได้

ELECTIVE LYMPH NODE DISSECTION

ELND เป็นวิธีที่มีการโต้แย้งกันมาก แต่มีการศึกษาแบบ randomized prospective เปรียบเทียบ WLE และ ELND เทียบกับ WLE ที่สำคัญ 4 การศึกษา ดังนี้

1. WHO Melanoma Program (trial 1)

การศึกษาในผู้ป่วย 553 คนที่เป็น ระยะ I และ II ของมะเร็งเมลาโนมาที่ตำแหน่งปลายสองในสามของแขนขา ไม่พบความแตกต่างของ survival ระหว่างกลุ่มที่ทำ ELND กับกลุ่มที่ทำการตัดต่อมน้ำเหลืองเฉพาะเมื่อมีการตรวจพบทางคลินิก⁽⁷⁶⁾

2. WHO Melanoma Program (trial 15)

ศึกษาเฉพาะที่เป็นมะเร็งเมลาโนมาที่ลำตัวไม่พบความแตกต่างกันอีก แต่การวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยได้แสดงให้เห็นว่า ถ้าเป็นผู้ชายและมีขนาดของความหนาน้อยกว่า 4 มิลลิเมตรแล้ว การทำ WLE + ELND มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าการทำ WLE เพียงอย่างเดียว ($P < 0.03$)^(77, 78)

3. Mayo Clinic

ศึกษาผู้ป่วย ระยะ I จำนวน 171 ราย โดยคัดเอาผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ศีรษะ คอ และกลางลำตัวออก ได้สรุปผลไม่แตกต่างกัน แต่การศึกษาในรายงานนี้มีอคติและขนาดตัวอย่างน้อยไป

4. Intergroup Melanoma Trial

เป็นการศึกษาที่ออกแบบมาอย่างถูกต้อง และทำ lymphoscintigraphy ด้วย โดยมีผู้ป่วยจำนวน 742 คนที่เป็นมะเร็งเมลาโนมาความหนาปานกลาง (1-4 มิลลิเมตร) และ การตรวจทางคลินิกไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต สรุปไม่พบความแตกต่างกันโดยรวม แต่ใน การวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยพบว่า กลุ่มที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี การทำ ELND มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ดีกว่า (ร้อยละ 89 และ ร้อยละ 80 $P < 0.047$) และกลุ่มที่มีความหนาของเนื้องอก 1.1-2 มิลลิเมตร การทำ ELND มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ 5 ปี ดีกว่า (ร้อยละ 92 และ ร้อยละ 84 $P=0.05$) และถ้ารวมทั้งมีความหนา 1.1-2 มิลลิเมตร และอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี การทำ ELND มี อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ 5 ปี ดีกว่า (ร้อยละ 96 และ ร้อยละ 84 $P=0.007$)⁽⁷⁸⁾

Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy

Morton⁽⁷⁹⁾ เป็นคนแรกที่ได้เสนอว่า ในมะเร็งเมลาโนมาการแพร่กระจายของโรคตามต่อมน้ำเหลือง จะไปตามลำดับไม่มีการข้ามกลุ่มเหมือนอย่างมะเร็งอื่น ๆ จะมีต่อมน้ำเหลืองเฉพาะ (SLN) ที่เป็นต่อมแรกของต่อมน้ำเหลือง

ข้างเคียง ที่มีเซลล์มะเร็งเมลาโนมาแพร่กระจายมาถึง ได้รับผลการยืนยันจากการศึกษาของ MCC, ศูนย์มะเร็ง MD Anderson⁽⁸⁰⁾ และ Sydney Melanoma Unit⁽⁸¹⁾ เพราะฉะนั้น การทำ SLN แล้วทำการตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์ว่ามีการแพร่กระจายหรือไม่จะเป็นตัวตัดสินใจว่าทำตัดต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ การค้นหา SLN มี 2 วิธีคือ

1. Vital blue dye lymphatic mapping
2. Radioisotope localization

จากการศึกษาของ MCC⁽⁸²⁾ วิธีที่ 1 สามารถค้นหา SLN ได้ถึงร้อยละ 70 และวิธีที่ 2 สามารถค้นหา SLN ได้ถึงร้อยละ 84 แต่ถ้าใช้ทั้ง 2 วิธี จะได้ผลถึงร้อยละ 96 และมีการศึกษาจาก MD Anderson พบว่ายังมี regional nodes recurrence ร้อยละ 2.8 ในผู้ที่มี negative SLN metastases แต่พบน้ำ SLN ที่ตรวจไม่พบโดยการดู histology ไปตรวจด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น immunohisto-chemical staining หรือ RT-PCR กลับพบว่ามี เซลล์มะเร็งที่แพร่กระจาย ถึงร้อยละ 83 แสดงว่าการที่มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะบริเวณต่อมน้ำเหลืองไม่ใช่ความผิดพลาดของการทำ mapping แต่เป็นเพราะการตรวจทางด้าน histology นั้นไม่สามารถตรวจหาการแพร่กระจายมากกว่า

ในขณะนี้ปัจจุบันนี้ ทาง NCI ได้ทำการศึกษาแบบ randomized prospective เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการทำ WLE กับ WLE และการตัดชิ้นเนื้อ SLN ผลสรุปยังไม่ได้เพราะว่ากำลังศึกษาอยู่

จากข้อมูลที่มีอยู่พอสรุปได้ว่า การผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีความหนามากกว่า 1 มิลลิเมตรให้ทำการตัดเนื้อตรวจ SLN ก่อนเพื่อตัดสินใจทำการตัดต่อมน้ำเหลือง แต่ถ้าทำ mapping ไม่ได้, ไม่มีการทำ mapping ในโรงพยาบาลนั้น หรือผล mapping ไม่ชัดเจน ให้ใช้ข้อแนะนำสำหรับ ELND ในการศึกษาของ Intergroup Melanoma Surgical trial

การป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคระยะที่ II และ III หลังการผ่าตัด

กลุ่มที่ควรได้รับ adjuvant treatment คือ กลุ่มที่มีความหนามากกว่า 4 มิลลิเมตร หรือมีการลุกลามสู่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง เพราะว่าร้อยละ 50 มีโอกาสเกิดเป็นโรคกลับซ้ำและเสียชีวิตใน 5 ปีหลังจากวินิจฉัยโรคได้ จึงเกิด

ความหนาแน่นมากกว่า 4 มิลลิเมตร หรือมีการลุกลามสู่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง เพราะว่ามีร้อยละ 50 มีโอกาสเกิดเป็นโรคกลับซ้ำและเสียชีวิตใน 5 ปีหลังจากวินิจฉัยโรคได้ จึงเกิดความพยายามที่จะให้ adjuvant therapy

บทบาทของรังสีรักษาเพื่อป้องกันการเป็นซ้ำ

โดยสรุปยังไม่ใช่ การรักษามาตรฐาน เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized prospective แต่มีการศึกษาของโรงพยาบาลศูนย์มะเร็ง MD Anderson ที่ได้ผลน่าสนใจ ดังนี้

Ang และคณะ⁽⁸³⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 224 คน ระยะเวลาติดตามโดยเฉลี่ย 38 เดือน โดยทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 รอยโรคมากกว่า 1.8 มิลลิเมตร หรือ Clark ลำดับที่ IV หรือ V โดยยังคงมีต่อมน้ำเหลืองไม่ได้ (118 ราย) ได้รับการทำ WLE และการฉายแสงรังสีรักษาหลังการผ่าตัด 30 Gy

กลุ่มที่ 2 ต่อมน้ำเหลืองโตจากมะเร็งได้รับการฉายแสงรังสีรักษาหลังการผ่าตัด 30 Gy บางรายได้รับการฉายแสงรังสีรักษาก่อนการผ่าตัดด้วย (39 ราย)

กลุ่มที่ 3 การกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งข้างเคียงหรือเฉพาะที่ได้รับ การรักษาเหมือนกลุ่ม II

ควบคุมโรคเฉพาะที่ แต่ไม่มีอัตราการมีชีวิตรอดแตกต่างกัน

Role Of Adjuvant ILP⁽⁸⁴⁾

ไม่แนะนำเนื่องจากถึงแม้ว่าสามารถลดการเป็นซ้ำเฉพาะที่ได้ แต่ไม่สามารถลดการปลดการแพร่กระจายโรค และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้

Role Of Adjuvant Systemic Therapy

โดยมีการศึกษา randomized โดยใช้ยา decarbazine, nitrosoureas, และตัวอื่น ๆ ทั้งการใช้แบบยาชนิดเดียวหรือหลายชนิดร่วมกัน, BCG, Corynebacterium parvum, tranfer factor รวมทั้งแบบให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ผลสรุปยังไม่ประสบความสำเร็จ

Interferon

การศึกษาที่สำคัญคือ

1. ECOG E 1684⁽⁸⁵⁾

ผู้ป่วยระยะที่ IIB หรือ III AJCC 280 คน ให้ IFN- α 2b 20 mu/m²/dIV OD 5 วันต่อสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ตามด้วย IFN α 2b 10 mu/m²/วัน SC สัปดาห์ละ 3 ครั้งเป็นเวลา 11 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมผลการศึกษา

ยา	ระยะเวลาเฉลี่ยที่โรคเป็นซ้ำ	ระยะเวลาเฉลี่ยที่รอดชีวิต	อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ 5 ปี (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีวิตปลอดโรคที่ 5 ปี (ร้อยละ)
IFN-a2b	1.7 ปี (p = .005)	3.8 ปี (p = .047)	47	37
NONE	0.98 ปี	2.8 ปี	36	26

ผลการรักษา	การควบคุมโรคเฉพาะที่ 5 ปี	อัตราเฉลี่ยรอดชีวิตที่ 5 ปี
I	86%	63%
II	92%	21%
III	88%	45%

เมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดอย่างเฉื่อย (historical comparison) การให้ adjuvant radiation ได้ผลดีในแง่การ

ด้วยการศึกษานี้ทำให้องค์ การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา อนุมัติให้ใช้ IFN- α 2b เป็นยาป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการผ่าตัดสำหรับในรายที่เป็นมะเร็งเมลาโนมาที่มีความเสี่ยงสูง ปัญหาของการให้ยา คือ ผลข้างเคียง โดยมีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ระดับปานกลางถึงรุนแรงจนต้องเลื่อนหรือหยุดการให้ยามากกว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วย มีเพียงร้อยละ 70 ที่สามารถรับยาได้จนครบ 1 ปี

2. NCCTG 83-7052⁽⁸⁶⁾

จำนวนผู้ป่วย 260 รายที่เป็น ระยะ T3 หรือ T4 และ N1(subset of AJCC stage IIA or IIB and III) โดยให้ INF- α 2b 20 MU IM สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน ได้ผลไม่แตกต่างจากการ observation

3. WHO Melanoma Program Trial 16⁽⁸⁷⁾

จำนวนผู้ป่วย 444 ราย ส่วนใหญ่จะมีการลุกลามออกนอกแค่ปซูล โดยให้ยา INF- α 2b 3MU SC สัปดาห์ละ 3 ครั้งเป็นเวลา 3 ปี ได้ผลไม่แตกต่างจากการกลุ่มควบคุมจากการเฝ้าติดตาม 39 เดือนโดยเฉลี่ย

4. Intergroup study (E1690/SWOG 911/CALGB 9190)⁽⁸⁸⁾

ออกแบบการศึกษาเหมือน ECOG 1684 และยังมีการทดสอบสูตรที่ให้ INF- α 2b 3 MU สัปดาห์ละ 3 ครั้งเป็นเวลา 2 ปี ด้วย และในผู้ป่วยที่มีมะเร็งหนามกกว่า 4 มิลลิเมตรไม่ต้องทำการตัดต่อมน้ำเหลือง ผลการศึกษายังไม่สรุปออกมา

Immunotherapy

Tumor vaccine เป็นการกระตุ้น ภูมิคุ้มกัน โรคเพื่อต่อต้านเซลล์มะเร็งเมลาโนมา แบ่งออกเป็น 3 ชนิด คือ

1. Allogenic tumor cell immunization
2. Autologous tumor cell immunization
3. Immunization against synthetic chemically defined antigens

- Directed at the induction of Ab response : such as gangliosides

- Directed at the induction of T-cell response to antigens

เนื่องจากการคำนึงถึงความปลอดภัยการพัฒนาเริ่มต้นในโรคที่แพร่กระจายก่อน ซึ่งผลออกมาแทบจะไม่มีผลต่อโรคระยะแพร่กระจายเลย ต่อมาทดลองแบบ adjuvant therapy ปรากฏว่าในกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันโรคจะมีระยะปลอดโรค และการรอดชีวิตทั้งหมดเพิ่มขึ้น⁽⁸⁹⁾ แต่โดยสรุปยังไม่ประสบความสำเร็จมากนัก

เพราะว่ามีปัญหาในการใช้ immunotherapy คังนี้คือ

- กระตุ้นภูมิคุ้มกันโรคได้น้อย
- ความแตกต่างกันของ tumor-restricted antigen

ในก้อนมะเร็ง

- ความสามารถของมะเร็งที่หลบเลี่ยงต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

- Melanoma antigens ส่วนมากไม่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งเท่านั้น

จึงทำให้มีการพัฒนาวัคซีนมะเร็งกันมาก โดยมีจุดมุ่งหมายที่จะเพิ่มภูมิต้านทานต่อ antigens ของมะเร็ง วัคซีนชนิดต่าง ๆ พร้อมทั้งการศึกษาแบบ prospective randomized control มีดังต่อไปนี้ คือ

1. Vaccinia melanoma oncolysate-active specific immunotherapy โดยการใช้ โปรตีนของไวรัส (จากการทำให้เซลล์เมลาโนมาติดเชื้อไวรัสชนิด New castle disease) เป็นตัวเพิ่มภูมิต้านทาน ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 250 รายที่เป็นชนิดความเสี่ยงปานกลางถึงหนามากหลังผ่าตัดแล้วได้รับวัคซีนนี้ ผลการศึกษาไม่ได้ประโยชน์จากการให้วัคซีนชนิดนี้⁽⁹⁰⁾

2. Allogenic tumor vaccine ผสมกับ immunologic adjuvant DETOX กำลังทำการศึกษาอยู่ เป้าหมายต้องการศึกษาผู้ป่วยจนครบ 600 ราย ในผู้ป่วยระยะ T₃N₀

3. GM2/BCG โดยอาศัยการศึกษาหลายรายงานว่า anti-GM2 ganglioside antibody ในผู้ป่วยเมลาโนมา เป็นตัวบ่งบอกพยากรณ์โรคที่ดี⁽⁹¹⁾ MSKCC ทำการศึกษาวัคซีนนี้ในผู้ป่วย AJCC ระยะที่ III 122 ราย ติดตามนาน 5 ปี พบว่าสามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดมี IgM anti-GM antibodies ขึ้นมาได้ สามารถเพิ่ม อัตราการรอดชีวิตปลอดโรคได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หลังจากวิเคราะห์แล้วพบว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนมี anti - GM₂ antibodies เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ เพราะฉะนั้นหลังจากตัดเอารายที่มี anti-GM₂ โดยธรรมชาติออก พบว่าการให้ vaccine นี้ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตปลอดโรค (p=0.02)⁽⁹²⁾

4. GM2-KLH vaccine with the Qs 21 adjuvant⁽⁹³⁾ อยู่ในขั้นได้มีการวางแผนที่จะทำการศึกษาโดย ECOG,US Intergroup และ อังกฤษแล้ว

การแพร่กระจายของโรค

ตำแหน่งและลักษณะของการแพร่กระจาย⁽⁹⁴⁾

ตำแหน่ง	Clinical Series* (%)	Autopsy Series* (%)
ผิวหนัง, เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง, ต่อมน้ำเหลือง	42-59	50-75
ปอด	18-36	70-87
ตับ	14-20	54-77
สมอง	12-20	36-54
กระดูก	11-17	23-49
ทางเดินอาหาร	1-7	26-58
หัวใจ	<1	40-45
ตับอ่อน	<1	38-53
ต่อมหมวกไต	<1	36-54
ไต	<1	35-48
ต่อมไทรอยด์	<1	25-39

* Adapted from Balch CM, Milton GW. Diagnosis of metastatic melanoma at distant sites. In: Balch CM, Milton GW, eds. Cutaneous melanoma: clinical management and treatment results worldwide. Philadelphia: JB Lippincott, 1985: 221

ตำแหน่งแรกที่มีการเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายที่พบบ่อยที่สุดคือ ผิวหนัง, เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง และ ต่อมน้ำเหลือง⁽³²⁾ มีการรอดชีวิตเฉลี่ย 7 เดือน แต่ก่อนข้างมีความหลากหลายในกลุ่มนี้ ตำแหน่งที่สองถัดมาคือ ปอด มีการรอดชีวิตเฉลี่ย 11 เดือน ตำแหน่งถัดออกไปอีกคือ ตับ, สมอง, กระดูกมีการรอดชีวิตเฉลี่ย 2-6 เดือน สาเหตุที่ทำให้เสียชีวิตบ่อยที่สุดคือการหายใจล้มเหลวหรือผลแทรกซ้อนต่อสมอง ร้อยละ 80 จะเสียชีวิตภายใน 1 ปี และเกือบทั้งหมดเสียชีวิตภายใน 2 ปี⁽³²⁾ จากการศึกษาที่ John Wayne Cancer Institute รายงานว่า ผู้ป่วย 1521 ราย ระยะเวลาเฉลี่ยของการรอดชีวิตทั้งหมด 7.5 เดือน และการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 6 และตัวเลขเหล่านี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเลขตลอด 22 ปีที่ศึกษา⁽⁹⁵⁾ การแพร่กระจาย อาจอยู่คงที่นานนับเดือนได้ หรืออาจจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ทำให้บ่อยครั้งที่ทำให้การพยากรณ์โรคลำบากหรือผิดพลาดได้

การวินิจฉัยโรคระยะแพร่กระจาย

วิธีการตรวจหาว่ามีกระจายของโรคไปที่ใดใน

ผู้ป่วย ระยะที่ I,II,III ที่อยู่ในระยะปลอดโรค คือ การตรวจร่างกายการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการขั้นพื้นฐานและเอ็กซเรย์ปอด ส่วนการทำการวินิจฉัยด้วยวิธีทางรังสีวินิจฉัย อาทิเช่น chest tomogram, upper GI study, barium enema, abdominal ultrasound, IVP, and CT ของสมอง ปอด ช่องท้อง และอุ้งเชิงกราน นั้นแทบไม่สามารถที่จะพบตำแหน่งการกระจายของโรคได้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการหรือมีความผิดปกติของการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการขั้นพื้นฐาน⁽⁹⁶⁾ แต่ที่ชัดเจนในการตรวจดังกล่าวจะเกิดผลบวกสูงมากและทำให้ผู้ป่วยต้องเสียเงินเป็นจำนวนมากและมีผลต่อคุณภาพชีวิต

การรักษา

เนื่องจากในระยะนี้มีการพยากรณ์โรคแย่มาก การรอดชีวิตเฉลี่ยเพียง 6 เดือน^(32, 44, 96) เพราะฉะนั้นการรักษาหลักเป็นการรักษาแบบประคับประคอง โดยต้องคำนึงถึงสภาพทั่วไปของผู้ป่วย การป้องกัน และดูแลอาการ และการเพิ่มคุณภาพชีวิต โดยดูวิธีการรักษาจากตารางต่อไป

วิธีการรักษา	ตำแหน่งการแพร่กระจาย	รายละเอียด
การผ่าตัด	Superficial lesions Brain Symptomatic visceral Occasional lung	Best for solitary lesions, especially symptomatic; low-risk patients
รังสีรักษา	Superficial lesions Brain	Treatment of symptomatic lesions
เคมีบำบัด	Systemic metastases	Skin, subcutaneous tissue, lymph node, and lung lesions most responsive
Limb perfusion	Local recurrences	Restricted to extremity lesions; requires major surgery
Hyperthermia	Liver lesions Large superficial lesions	Experimental treatment
Intralesional therapy	Skin lesions	Experimental treatment; can be local effective for dermal metastases
Systemic immunotherapy	Systemic metastases	Experimental treatment

Adapted from Houghton AN, Balch CM. Treatment for advanced melanoma. In: Balch CM, ed. Cutaneous melanoma, ed 2. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:468

และการเพิ่มคุณภาพชีวิต โดยดูวิธีการรักษาจากตารางต่อไป

1. ไม่รักษา

พิจารณาในราย

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ และก้อนมะเร็งอยู่ในตำแหน่งที่มีพยากรณ์โรคดี เช่น ที่ปอดหรือกระดูก ถ้าก้อนโตช้า ๆ อาจเพียงแค่เฝ้าติดตามก็เพียงพอ จะเริ่มรักษาต่อเมื่อก้อนโตอย่างรวดเร็ว หรือ เริ่มมีอาการแสดงออกมา

2. ผู้ป่วยระยะสุดท้ายของโรคหรืออายุแก่มาก

2. การผ่าตัด

การผ่าตัดถือว่าเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการรักษาการแพร่กระจายตำแหน่งเดียว เนื่องจาก มะเร็งเมลาโนมา จะมีการกระจายของโรคตามลำดับ และยาเคมี

บำบัดไม่ค่อยได้ผล การผ่าตัดอาจเป็นวิธีที่ดีที่สุด ได้ผลเร็วที่สุด และบรรเทาอาการได้นานมากที่สุด แต่มีข้อจำกัดคือ ผู้ป่วยยังคงเสียชีวิตจากการแพร่กระจายที่ตำแหน่งอื่น ๆ อีก

ข้อพิจารณาในการเลือกการผ่าตัด

- ก้อน มะเร็ง ควรจะมีจำนวนและขนาดเหมาะสมที่จะทำการผ่าตัดแล้วไม่เกิดอันตรายหรือผลแทรกซ้อนมาก
- ตำแหน่งของก้อน และระยะเวลาที่คาดว่าจะมีชีวิต ถ้าคาดว่าจะอยู่ได้เพียงไม่กี่สัปดาห์ การผ่าตัดก้อนที่ใหญ่ลงไม่เหมาะสม

- ในกรณีให้ การรักษาแบบ systemic therapy ถ้าหลังจากรักษาไปประมาณ 4-6 เดือนยังไม่ได้ผล สมเหตุสมผลที่จะเลือกวิธีการผ่าตัดเป็นวิธีต่อไปถ้าโรคยังเป็นการแพร่กระจายตำแหน่งเดียวและการผ่าตัดยังสามารถทำให้ผู้ป่วยปลอดโรคได้

ผลการรักษา

Median Survival of Melanoma Patients After Complete Surgical Resection of Distant Metastases

Site	Survival in Months (Patients)			
	M.D. Anderson Cancer Center	Memorial Hospital	Univ. of Alabama Hospitals	Roswell Park Institute
ผิวหนัง เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	23 (64)	25 (12)	17 (13)	31 (25)
ปอด	16 (26)	19 (17)	9 (17)	9 (13)
สมอง	15 (16)	7.5 (5)	8 (17)	5 (4)
ทางเดินอาหาร (excluding liver)	18 (9)	15 (12)	8 (5)	8 (3)
Overall 2-year survival rate	15%	21%	16%	31%

3. รังสีรักษา

โดยทั่วไปมักใช้วิธีนี้บรรเทาอาการปวดหรืออาการที่เกิดจากการแพร่กระจายไปสู่สมอง ไขสันหลัง และกระดูก มีการศึกษาจำนวนมากได้แสดงให้เห็นว่าระยะแพร่กระจายตอบสนองต่อการฉายแสงรังสี โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็น การลุกลามที่ผิวหนัง และ ต่อมน้ำเหลือง และจากการวิเคราะห์จากการลุกลามที่ผิวหนัง และ ต่อมน้ำเหลืองจำนวน 204 ราย พบว่าการตอบสนองของการรักษาขึ้นกับขนาดของ dose per fraction และ ปริมาตรของโรค แต่จากการศึกษาของ RTOG⁽⁹⁹⁾ โดยเปรียบเทียบการฉายแสงรังสี 2 ขนาด คือ 4 fractions of 8 Gy และ 20 fractions of 2.5 Gy ในผู้ป่วย 137 รายพบว่าอัตราการตอบสนองร้อยละ 59.7 และ ร้อยละ 57.8 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันเลย

4. ยาเคมีบำบัด

โดยทั่วไปควรพิจารณาการรักษาวิธีนี้เป็นการศึกษาทดลอง เนื่องจากมีการตอบสนองค่อนข้างน้อยโดยมีการศึกษาวิจัยในระยะ II สนับสนุนโดย สถาบันมะเร็งแห่งชาติประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ยาเคมีบำบัดเพียง 2 ใน 30 ชนิด ที่ให้ผลตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 10 หรือมากกว่า และไม่มีชนิดใดที่ให้ผลตอบสนองสูงเกินร้อยละ 20 ตัวที่ให้ผลที่ดีที่สุดคือยา decarbazine หรือ nitrosourea ให้ผลตอบสนองระหว่างร้อยละ 10 ถึง 20 การตอบสนองสมบูรณ์พบน้อยมากและไม่สามารถเพิ่มการรอดชีวิตได้

ชนิดของมะเร็ง ที่มีโอกาสตอบสนองได้บ่อยกว่าคือเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง, ต่อมน้ำเหลือง และการแพร่กระจายไปปอด

Single-Agent CMT

1. Decarbazine เป็นยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพที่สุด ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ให้ผลตอบสนองร้อยละ 20 ระยะเวลาตอบสนอง 5-6 เดือน, การตอบสนองสมบูรณ์ร้อยละ 5 และมีเพียงร้อยละ 2 ที่มีการตอบสนองสมบูรณ์ยาวนาน ขนาดยาที่แนะนำมี 3 ขนาด คือ 850-1000 mg/m² วันที่ 1 ทุก 3-4 สัปดาห์, 250mg/m²/d วันที่ 1-5 ทุก 3 สัปดาห์, หรือ 4.5 mg/kg/day วันที่ 1-10 ทุก 4 สัปดาห์ ซึ่งให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน

2. Temozolomide ดีกว่า decarbazine ในแง่เป็นยาบริหารทางปาก มี volume distribution มากกว่า สามารถเข้าน้ำไขสันหลังมากกว่า หลังจากที่ได้รับประทานยาเข้าไปจะถูกดูดซึมได้ดี และจะเปลี่ยนเป็น mitozolomide ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ ของ decarbazine ผลการศึกษาระยะที่ II ที่อังกฤษพบว่าได้ผลคล้ายกับ decarbazine⁽⁹⁸⁾ ขณะนี้อยู่ในขั้นทำการศึกษาในระยะที่ III เปรียบเทียบระหว่าง temozolo- mide กับ decarbazine

3. Nitrosoureas ตัวอย่างเช่น BCNU, CCNU, Methyl CCNU โดยทั่วไปได้ผลการรักษาอัตราตอบสนองร้อยละ 10-20 แต่มีปัญหาคือ การกดไขกระดูกรุนแรงกว่ายา decarbazine และยังมีฤทธิ์สะสมด้วย แต่ในกลุ่มนี้มียา

ใหม่ชื่อ fotemustine สามารถที่จะเข้าไปในเซลล์และผ่าน blood brain barrier ได้มากขึ้น ผลการรักษาเหมือน decarbazine แต่ข้อดีคือ มีรายงานว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยที่มีโรคกระจายเข้าสมองเกิดการตอบสนองต่อการรักษา 9 ใน 36 ราย⁽⁹⁹⁾

4. Platinum \pm WR 2721 จากการศึกษาของอังกฤษและอเมริกา ได้ผลตอบสนองไม่มากและไม่นาน

- Glover D ใช้ cisplatin 60-150 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรและ WR 2721 ได้ผลการตอบสนอง ร้อยละ 45 ระยะเวลาคอบสนองเฉลี่ย 3 เดือน⁽¹⁰⁰⁾

- Mastrangelo MJ. ใช้ cisplatin 150 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรร่วมกับ WR 2721 ได้ผลอัตราตอบสนองร้อยละ 53 ในผู้ป่วย 36 ราย, ระยะเวลาคอบสนองเฉลี่ย 6 เดือน⁽¹⁰¹⁾

- Us Cooperative Group ใช้ cisplatin ขนาดสูงร่วมกับ WR 2721 ได้ผลดีกว่า cisplatin อย่างเดียว แต่ผลแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

5. Vinca alkaloid ได้ผลอัตราตอบสนองร้อยละ 12 - ร้อยละ 14 มักใช้ร่วมกับยาตัวอื่น

6. Paclitaxel คอบสนองร้อยละ 12 - 18 ที่ขนาดยา 200-250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร⁽¹⁰²⁾

7. Dibromodulcitol (Mitolactol) มีคุณสมบัติแบบ alkylating agent⁽¹⁰³⁾

8. Detorubicin semisynthetic anthracycline⁽¹⁰⁴⁾

9. Piritrexim dihydrofolate reductase inhibitor⁽¹⁰⁴⁾

High-Dose CMT \pm Autologous BMT

เนื่องจากยา CMT ให้ผลต่ำ จึงเกิดความพยายามที่จะเพิ่มผลการรักษาด้วยการเพิ่มขนาดยา ผลการรักษามีดังนี้

1. BCNU ขนาดสูง อัตราคอบสนองร้อยละ 38

2. Melphalan หรือ Thiotepa ขนาดสูงอัตราคอบสนองร้อยละ 50 - 60⁽¹⁰⁵⁾

3. BCNU ขนาดสูงและยาอื่น ๆ (CCDP, cyclophosphamide, melphalan หรือ thiotepa) อัตราคอบสนองร้อยละ 50⁽¹⁰⁶⁾

4. Decarbazine และ Melphalan หรือ ifosfamide ขนาดสูง อัตราคอบสนองร้อยละ 49⁽¹⁰⁷⁾

มีการศึกษาแบบ randomized adjuvant study อยู่

ที่มหาวิทยาลัย Duke โดยให้ยา cyclophosphamide 5625 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร, cisplatin 165 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร, BCNU 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในผู้ป่วยที่มีต่อน้ำเหลืองหลายต่อม 56 ราย ประเมินผลจาก 39 ราย พบว่าการให้ยานี้ได้ การรอดชีวิตเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ไม่ให้การรักษา 6 เดือน

ปัญหาที่ยังไม่สามารถแนะนำให้นำไปรักษา

- ผลข้างเคียงสูง

- ขนาดตัวอย่างน้อย

- ระยะเวลาคอบสนองเฉลี่ยสั้น (3-6 เดือน)

- การตอบสนองสมบูรณ์น้อยมาก

Intrahepatic Arterial Chemoembolization

ใช้ยา cisplatin ร่วมกับ polyvinyl sponges ได้ผลอัตราการคอบสนอง 46% ในผู้ป่วยที่มี การแพร่กระจายเข้าตับ จำนวน 30 ราย⁽¹⁰⁸⁾ ทำให้ในขณะนี้ Kirkwood ซึ่งอยู่ใน Collaborative Ocular Melanoma Study Group กำลังทำการศึกษา โดยการเพิ่มขนาดของยา cisplatin ร่วมกับการฉีดยาอุดเส้นเลือดแดงของตับ

Combination CMT

มักจะมี decarbazine หรือ cisplatin เป็นตัวหลัก ตัวเลขที่รายงานดูเหมือนว่ากลุ่ม cisplatin based combination จะได้ผลคอบสนองมากกว่า แต่ไม่เคยมีการเปรียบเทียบกันโดยตรง ส่วนยาทั้ง 2 ตัว ใช้ร่วมกันเลยมีอยู่ 2 รายงาน คือ

- รายงานแรกเสนอโดย Hill และคณะใช้ cisplatin ร่วมกับ decarbazine และ vincristine ได้การคอบสนองร้อยละ 32⁽¹⁰⁹⁾

- รายงานที่สองจากศูนย์มะเร็งศึกษา MD Anderson และคณะใช้ cisplatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน ในวันที่ 1-5 และ vinblastine 1.6 มิลลิกรัมต่อวันต่อตารางเมตร วันที่ 1-5 และ decarbazine 800 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรวันแรก⁽¹¹⁰⁾

โดยสรุปมีการศึกษาชนิด phase II มากมายที่ใช้ยาชุดหลายชนิด มักรายงานว่าได้ผลดี แต่พอทำการ ศึกษาแบบ multicenter หรือ phase III มักได้ผลไม่ดีไปกว่า decarbazine alone

5. ฮอโมนบำบัด

โดยสรุปการใช้ยา tamoxifen, antiandrogen, cyproterone acetate หรือ medroxyprogesterone acetate ไม่มีฤทธิ์รักษาโรค หรือมีน้อยมาก⁽¹¹¹⁾

6. ฮอโมนและยาเคมีบำบัด

Dartmouth regimen ประกอบด้วยยา decarbazine, BCNU, cisplatin และ tamoxifen ได้ผลการตอบสนองร้อยละ 46 การตอบสนองสมบูรณ์ร้อยละ 11 แต่ไม่เคยศึกษาเปรียบเทียบกับ decarbazine จากสุตครั้งนี้ ได้มีรายงานหนึ่งเห็นว่า tamoxifen ไม่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง จึงได้ตัดขาดตัวนี้ออก ได้ผลการตอบสนองร้อยละ 10 (2/20) แต่การศึกษาต่อมาได้ให้ยาตัวนี้เข้าไปใหม่ กลับได้ผลการตอบสนองร้อยละ 53 ซึ่งดูเหมือนว่า tamoxifen ช่วยเพิ่มการตอบสนอง แต่หลังจากนั้นได้รับการพิสูจน์ว่าไม่จริง โดยมีการศึกษาแบบ randomized 2 การศึกษาที่สรุปว่าการให้ tamoxifen ร่วมด้วยหรือไม่ ได้ผลไม่แตกต่างกัน (จาก NCI-Canada และจากมหาวิทยาลัย Pittsburgh) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ ECOG (E 3690) ที่ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 271 คน เปรียบเทียบผลของการให้ยา decarbazine หรือ tamoxifen กับ decarbazine และ IFN- α 2b ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันเลย

7. การรักษาทางชีวภาพ

Biologic agents หลายตัวที่สามารถต่อต้านมะเร็งนี้ได้ แต่ที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง คือ IFN, IL-2, mAb และวัคซีนมะเร็ง

Interferon

มีการศึกษาในผู้ป่วยหลายร้อยคนแล้วพบว่า IFN มีฤทธิ์ต่อต้านเซลล์มะเร็งเมลาโนมาได้ในระดับเดียวกับยาเคมีบำบัดที่แรงที่สุด (อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยร้อยละ 15-16)⁽¹¹²⁾ การให้ยาทุกวันหรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ดีกว่าการให้แบบให้ยาเป็นครั้ง ๆ การตอบสนองโดยทั่วไปเป็นเพียงแต่การตอบสนองบางส่วน มีระยะเวลาที่ตอบสนองสั้น มักได้ผลในผิวหนัง เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ต่อมมน้ำเหลือง และ ปอด พบการตอบสนองสมบูรณ์ร้อยละ 5 แต่มีระยะเวลาตอบ

สนองนาน ขนาดของยาที่เหมาะสมนั้นยังไม่ทราบแต่รู้ว่าขนาดสูงให้ผลดีกว่าขนาดต่ำ

Interleukin-2 (IL-2)

การศึกษาทางคลินิก การฉีด IL-2 ยาขนาดสูงร่วมกับ LAK รายงานว่ามีการตอบสนองร้อยละ 10-25⁽¹¹³⁾ ระยะเวลาตอบสนองสั้นแต่ยาวถ้าเป็นการตอบสนองสมบูรณ์ ปัญหาสำคัญคือพิษจากยา มีอัตราการตายจากการให้ยาร้อยละ 1-2 การบริหารยาแบบให้ทางเส้นเลือดดำแบบต่อเนื่องได้ผลน้อยกว่าการให้แบบฉีด มีรายงานจาก Mitchell ว่าการให้ยา cyclophosphamide ขนาดต่ำ ๆ กับ IL-2 ขนาดต่ำได้ผลมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับการให้ IL-2 ขนาดต่ำเพียงอย่างเดียว⁽¹¹⁴⁾ และมีรายงานจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ หน่วยศัลยกรรมว่าการฉีด IL-2 ร่วมกับ TIL ร่วมกับ cyclophosphamide ได้ผลตอบสนองร้อยละ 55 (ผู้ป่วย 20 ราย)⁽¹¹⁵⁾

Monoclonal Antibody (mAb)

ที่มีรายงานว่าให้ผลตอบสนองต่อการรักษา มีการใช้อยู่ 2 แบบ คือ

- mAb ต่อ GD2 or GD3
- mAb ต่อ P97 combined radionuclide หรือ A chain ของไรซินซึ่งเป็นยาพิษที่สกัดมาจากพืช

mAb ต่อ GD3 ได้รับการศึกษามากที่สุดโดยเฉพาะ mAb ต่อ R24⁽¹¹⁶⁾ มีผลข้างเคียงน้อยถึงปานกลางจากการให้ยาขนาดต่ำ ที่อันตรายคือความดันโลหิตสูงมากจากการที่ mAb R24 มีผลกระตุ้นต่อมหมวกไตทำให้หลัง catecholamine มากไป การตอบสนองอาจได้ผลการตอบสนองเป็นระยะเวลานานในบางราย มีรายงานผู้ป่วยบางรายมีชีวิตรอดนานกว่า 2 ปี

mAb ต่อ GD2 ไม่นิยมใช้ เพราะว่าเป็นพิษต่อประสาทส่วนปลายมาก⁽¹¹⁷⁾

mAb ต่อ P97 ร่วมกับไรซิน โดยพบว่ามีการตอบสนองสมบูรณ์ 1 รายในผู้ป่วย 46 ราย และ การตอบสนองบางส่วน 3 รายในผู้ป่วย 46 ราย ไรซินเอ มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน สกัดได้จากพืช Ricinus communis มีผลข้างเคียงน้อยเช่น อาการไข้หวัดใหญ่และการเพิ่มขึ้นของ

เอ็นไซม์ของตับ⁽¹¹⁸⁾

ปัญหาของ mAb คือ ทำจากหนู ซึ่งอาจทำให้เกิด IgG ต่อต้าน mAb นี้ในคน^(116, 117) ซึ่งทำให้ mAb ไปถึงตำแหน่งของมะเร็งได้น้อยลง การตอบสนองต่อการรักษาจึงต่ำ ทำให้ในปัจจุบันนี้ได้มีการพยายามทำจาก mAb ของมนุษย์

Active Immunization : วัคซีนมะเร็งและยีนบำบัด

มีการรักษาอยู่ 2 แบบ

1) กระตุ้นให้มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อ melanoma antigen มากขึ้น เช่น

- การใช้เทคนิคทางพันธุศาสตร์ทำให้เซลล์เมลาโนมาแสดง p97 antigen ได้ โดยการใช้ไวรัสเป็นพาหะในการนำยีนของ p97 (สามารถ clone ได้แล้ว) เข้าไปใน melanoma cell และเริ่มมีการศึกษาทดลองโดยใช้วัคซีนที่มี P97 melanoma antigen ซึ่งพบว่าสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้⁽¹¹⁹⁾

- การใช้ gene therapy โดยการทำให้เซลล์มะเร็งเมลาโนมาสามารถสร้าง cytokine และทำลายตัวเองได้ เช่น TNF, IFN เป็นต้น

- การใช้ DETOX เพื่อเพิ่มภูมิต้านทานโรค มี

รายงานว่าได้ผลตอบสนองต่อการรักษา 4 ใน 25 รายที่เป็นโรคแพร่กระจาย และมีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดหลายชนิด แบบ prospective randomized study พบว่าได้ผลไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับวัคซีนมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า⁽¹²⁰⁾

- การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดยเลียนแบบเซลล์มะเร็งเมลาโนมา คือ antiidiotype mAb

2) ลดการยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันซึ่งเกิดจาก suppressor lymphocytes โดยการใช้ cyclophosphamide เพื่อทำลาย suppressor lymphocytes มีรายงานว่าการตอบสนองต่อการรักษาได้ในการใช้วัคซีนมะเร็ง ร่วมกับยา cyclophosphamide ขนาดต่ำ⁽¹²¹⁾

8. CMT + IFN- α 2

เริ่มจาก Falkson รายงานว่าการใช้ยา decarbazine ร่วมกับ IFN ให้ผลตอบสนองดีกว่า decarbazine เพียงอย่างเดียวทั้งในแง่การตอบสนองและการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁽¹²²⁾ แต่หลังจากนั้น ECOG ได้ทำการทดลอง โดยเปรียบเทียบระหว่าง decarbazine อย่างเดียว หรือ decarbazine ร่วมกับ IFN และ decarbazine ร่วมกับ tamoxifen กลับไม่พบความแตกต่างกันเลย

การศึกษา	ยาที่ใช้	จำนวนผู้ป่วย	การตอบสนอง		อัตราการตอบสนอง (ร้อยละ)
			สมบูรณ์	บางส่วน	
Falkson et al. 1991 ⁽¹²²⁾	DTIC	30	2	4	20
	IFN-? 15 MU/m ² IV M-F x 3 wks, then DTIC + IFN-? 10 MU/m ² สัปดาห์ละ 3 ครั้ง	30	12	4	53*
Thomson et al. 1993 ⁽¹²³⁾	DTIC	83	2	12	17
	DTIC (200-800) \pm + IFN-? 9 MU/d SQ	87	6	12	21
Bajetta et al. 1994 ⁽¹²⁴⁾	DTIC	82	4	12	20
	DTIC + IFN-? 9 MU/d SQ	76	6	15	28
	3 MU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง	84	6	13	23

Abbreviations: DTIC, dacarbazine; IV, intravenous; SQ, subcutaneous.

*P<.05 V DTIC alone.

\pm The dose of DTIC was 200 mg/m² on the first course, 400 mg/m² on the second course, and 800 mg/m² on the third course.

9. CMT + IFN + IL-2 (Biochemotherapy)

โดยเฉลี่ยได้ผลการตอบสนองประมาณร้อยละ 50 ความตอบสนองสมบูรณ์ประมาณร้อยละ 6 และยังมีระยะเวลาตอบสนองนานกว่าการใช้ ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว ตำแหน่งที่ได้ CR มักเป็นที่กระดูกและค้ำ ส่วนยาเคมีบำบัดที่ใช้ เช่น cisplatin, vinblastine, decarbazine

10. Intralesional Therapy

Morton (1971) และหลายรายงานอีกต่อมาขึ้นันว่า การใช้ BCG ฉีดเข้าที่รอยโรคที่ผิวหนังทำให้เกิดการตอบสนองต่อการรักษาที่ตำแหน่งที่ฉีดประมาณ 2/3 และตำแหน่งอื่นที่ไม่ได้ฉีดร้อยละ 21⁽¹²⁹⁾ สารอื่นๆ ที่รายงานผลเหมือน BCG คือ purified protein derivative, methanol extracted residue และ dinitrochlorobenzene รวมทั้ง IFN- α 2b และ mAb⁽¹²⁹⁾

การศึกษา	ยาที่ใช้	จำนวนผู้ป่วย	No. of responses		
			ความสมบูรณ์	บางส่วน	อัตราตอบสนอง (ร้อยละ)
Khayat et al. 1993 ⁽¹²⁵⁾	Cisplatin/BIO	39	5	16	54
Richards et al. 1992 ⁽¹²⁶⁾	Cisplatin, carmustine, dacarbazine, tamoxifen, BIO	42	10	14	57
Legha et al. 1991 ⁽¹²⁷⁾	Alternating CVD/BIO	39	2	11	33
Legha et al. 1994 ⁽¹²⁸⁾	Sequential				
	CVD BIO	30	9	13	73*
	BIO/CVD	30	5	9	47
Legha et al. 1994 ⁽¹²⁸⁾	Concurrent CVD+BIO	52	6	27	63*

Abbreviation: BIO, IL-2 plus IFN- α

*P <.05 (corrected chi-aquared test) compared with CVD alone, which resulted in a 40% response rate in 50 patients

อ้างอิง

- Green A. Incidence and reporting of cutaneous melanoma in Queensland. *Aust J Dermatol* 1982;Dec;23(3): 105-9
- Balch CM, Cascinelli N, Drzewiecki KT. A comparison of prognostic factors worldwide. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober A, Soong S-J, eds. *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 188
- Grobb JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano HM, Collet AM, Noe MC, Diconstanzo MP. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990 Jul 15;66(2):387-95
- MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk-factor chart for melanoma. *Lancet* 1989 Aug 26;2(8611):487-90
- Kopf A, Marghoob A, Slade J. Basal and squamous cell carcinomas: risk factors for cutaneous malignant melanoma. (Abstract). *The Sixth World Congress on Cancers of the Skin*, Buenos Aires, Argentina, 1995.

6. Koh HK, Caruso A, Gage I, Geller AC, Prout MN, White H, O'Connor K, Balash EM. Evaluation of melanoma/skin cancer screening in Massachusetts. Preliminary results. *Cancer* 1990 Jan 15; 65(2): 375-9
7. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: Multi-center case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994 May; 102(5):700-5
8. Brobeil A, Rapaport D, Wells K, Cruse CW, Glass F, Fenske N, Miliotis G, Albertini J, Messina J, DeConti R. Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997 Jan; 4(1): 19-23
9. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R. Evaluation of the risk of multiple primaries in malignant cutaneous melanoma. *Tumori* 1976 Jan-Feb; 62(1):127-30
10. Elder DE, Green MH, Guerry D^{4th}, Kraemer KH, Clark WH Jr. The dysplastic nevus syndrome: our definition. *Am J Dermatopathol* 1982 Oct; 4(5): 455-60
11. Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM Jr, Reed RJ. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol* 1975 Jun; 2(2): 83-103
12. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969 Mar; 29(3):705-27
13. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM, McCarthy WH. Head and neck melanoma in 536 clinical stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1984 Dec; 200(6): 769-75
14. Clark WH Jr, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol* 1969 Apr; 55(1):39-67
15. Barnhill RL, Mihm MC Jr. Histopathology of malignant melanoma and its precursor lesions. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW. eds. *Cutaneous Melanoma*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:234
16. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, Knuth A, Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991 Dec 13; 254(5038): 1643-7
17. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, Liu Q, Gruis NA, Ding W, Hussey C, Tran T, Miki Y. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nature Genet* 1994 Sep; 8(1):23-6
18. Serrano M, Hannon J, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993 Dec 16; 366(6456):704-7
19. Trent JM, Meyskens FL, Salmon SE, Ryschon K, Leong SP, Davis JR, McGee DL. Relation of cytogenetic abnormalities and clinical outcome in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 1990 May 24; 322(21):1508-11.
20. Lee JA. Melanoma and exposure to sunlight. *Epidemiol Rev* 1982; 4:110-36

21. Berkelhammer J, Oxenhandler RW. Evaluation of premalignant and malignant lesions during the induction of mouse melanomas. *Cancer Res* 1987 Mar 1; 47(5):1251-4
22. Kripke ML, Fisher MS. Immunologic parameters of ultraviolet carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1976 Jul; 57(1): 211-5
23. Crombie IK. Variation of melanoma incidence with latitude in North America and Europe. *Br J Cancer* 1979 Nov; 40(5):774-81
24. Elwood JM, Gallagher RP. Site distribution of malignant melanoma. *Can Med Assoc J* 1983 Jun 15; 128(12): 1400-4
25. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, McCarthy WH, Murad TM, Maddox WA. Changing trends in cutaneous melanoma over a quarter of century in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Cancer* 1983 Nov 1; 52(9):1748-53
26. MacKie RM, Hole D. Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. *BMJ* 1992 Apr 18; 304 (6833): 1012-5
27. Koh HK. Melanoma education and screening in the US. Third International Conference on Melanoma. *Melanoma Res* 1993; 3:7
28. Lynch HT, Frichot BC 3d, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978 Oct; 15(5): 352-6
29. Day CL Jr, Sober AJ, Kopf AW, Lew RA, Mihm MC Jr, Golomb FM, Hennessey P, Harris MN, Gumport SL, Raker JW. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the lower extremity. Location on foot as independent risk factor for recurrent disease. *Surgery* 1981 May; 89(5):599-603
30. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970 Nov; 172(5): 902-8
31. Day CL Jr, Lew RA, Mihm MC Jr, Harris MN, Kopf AW, Sober AJ, Fitzpatrick TB. The natural break points for primary-tumor thickness in clinical stage I melanoma. *N Engl J Med* 1981 Nov 5; 305(19): 1155
32. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Urist MM, McCarthy WH. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober A, Soong SJ, eds. *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:165
33. Reintgen DS, Mc Carty KM Jr, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma in black American and white American populations A comparative review. *JAMA* 1982 Oct 15; 248 (15): 1856-9
34. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol* 1994 Nov 1; (6):487-94
35. Drzewiecki KT, Andersen PK. Survival with malignant melanoma. a regression analysis of prognostic factors. *Cancer* 1982 Jun 1; 49(11): 2414-9
36. Cox EB. Prognostic factors in malignant melanoma. In: Seigler HF, ed. *Clinical Management of Melanoma*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1982: 279
37. Kheir SM, Bines SD, Vonroenn JH, Soong SJ, Urist MM, Coon JS. Prognostic significance of DNA aneuploidy in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1988 Apr; 207(4):455-61
38. Slingluff CL Jr, Vollmer R, Reintgen DS, Seigler HF. Malignant melanoma arising during

- pregnancy. A study of 100 patients. *Ann Surg* 1990 May; 211(5): 552-9
39. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg* 1981 Mar; 193(3): 377-88
40. Day CL Jr, Sober AJ, Lew RA, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Kopf AW, Harris MN, Gumport SL, Raker JW. Malignant melanoma patients with positive nodes and relatively good prognoses: microstaging retains prognostic significance in clinical stage I melanoma patients with metastases to regional nodes. *Cancer* 1981 Mar 1; 47(5): 955-62
41. Prognosis of stage I melanoma of the skin. WHO collaborating centres for evaluation of methods of diagnosis and treatment of melanoma. *Int J Cancer* 1980 Dec 15; 26(6): 733-9
42. Wang X, Heller R, VanVoorhis N, Cruse DW, Glass F, Fenske N, Berman C, Leo-Messina J, Rappaport D. Detection of submicroscopic metastases with polymerase chain reaction in patients with malignant lymph node melanoma. *Ann Surg* 1994 Dec; 220(6): 768-74
43. Dale P, Wang Y, Conrad A, Foshag L. Multiple marker polymerase chain reaction assay for evaluating circulating melanoma cells. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 413
44. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983 Feb; 1(2): 126-34
45. Presant CA, Bartolucci AA. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma. The Southeastern Cancer Study Group experience. *Cancer* 1982 May 15; 49(10): 2192-6
46. Slingluff CL Jr, Dodge RK, Stanley WE, Seigler HF. The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure. *Cancer* 1992 Oct; 70(7): 1917-27
47. Jillella A, Mani S, Nair B, Poo WJ, Bologna J, Ariyan S, Buzaid A. The role for close follow-up of melanoma patients with AJCC stage I-III: a preliminary analysis. *Proc ASCO* 1995; 14: 413
48. Buzaid A, Tinoco L, Ross M, et al. Role of CT scans in the staging of melanoma patients with local-regional disease. *Proc ASCO* 1995; 14: 411
49. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, Dalton RJ, Novotny P, O'Fallon JR. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *JAMA* 1995 Dec 6; 274(21): 1703-5
50. Shumate CR, Urist MM, Maddox WA. Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? *Ann Surg* 1995 May; 221 (5): 566-71
51. Reintgen DS, Cruse CW, Wells KE, Saba HI, Fabri PJ. The evaluation of putative tumor markers for malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992 Jan; 28(1): 55-9
52. Militosis G, Lyman G, Cruse CW, et al. The evaluation of new putative tumor markers for melanoma. *Proceedings AACR* 1994; 35: 1426
53. Brossart P, Schmier JW, Kruger S, Willhauck M, Scheibenbogen C, Mohler T, Keilholz U. A polymerase chain reaction-based semiquantitative assessment of malignant melanoma cells in peripheral blood. *Cancer Res* 1995 Sep 15;

- 55(18):4065-8
54. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Stankard C, Saba H, Schroer K, Cox C, Berman C, Glass F. The effectiveness of skin cancer screening and continuing medical education program toward increasing the survival of patients with malignant melanoma. *Surg Oncol* 1992 Dec;1(16):379-84
55. Singletary SE, Balch CM, Urist MM, McCarthy WH, Cascinelli N: Surgical treatment of primary melanoma. In: Balch CM, Houghton A, Milton GW, Sober A, Soong SJ, eds. *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:269
56. WHO Collaborating Centres for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma. Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins. *Eur J Cancer* 1980;16:1079-85
57. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Richards PC, Maddox WA. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer* 1979 Mar; 43(3):883-8
58. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996 Sep; 3(5): 446-52
59. Brown CD, Zitelli JA. The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1995 Apr; 21(4): 285-90
60. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Leizune FJ. High dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992 Jan; 10(1): 52-60
61. Dasmahapatra KS, Karakousis CP. Therapeutic groin dissection in malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1983 Jan; 156(1): 21-4
62. McCarthy JG, Haagensen CD, Herter FP. The role of groin dissection in the management of melanoma of the lower extremity. *Ann Surg* 1974 Feb; 179(2): 156-9
63. Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF. Surgical management of groin nodal metastases from primary melanoma of the lower extremity. *Surg Gynecol Obstet* 1992 Mar; 174(3):195-200
64. Fortner JG, Booher RJ, Pack GT. Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients. *Surgery* 1964 Apr; 55(4): 485-94
65. Harris MN, Gumpert SL, Berman IR, Bernard RW. Ilioinguinal lymph node dissection for melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1973 Jan; 136(1):33-9
66. Smith TJ, Balch CM, Bartolucci AA, et al. Current results of the Intergroup Surgical Trial in Intermediate Thickness Melanoma. (Abstract) 38th Annual Clinical Congress: Advances in the Biology and Clinical management of Melanoma. MD Anderson Cancer Conference 1995.
67. Karakousis CP, Heiser MA, Moore RH. Lymphedema after groin dissection. *Am J Surg* 1983 Feb; 145(2): 205-8
68. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983 Jun 1; 51(11): 2152-6
69. Norman J, Cruse CW, Espinosa C, Cox C, Berman C, Clark E, Saba H, Wells K. Redefinition of

- cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. *Am J Surg* 1991 Nov; 162(5):432-7
70. Reintgen DS, McCarty KS, Woodard B, Cox E, Seigler HF. Metastatic malignant melanoma with an unknown primary. *Surg Gynecol Obstet* 1983 Mar; 156(3): 335-40
71. Stehlin JS Jr, Smith JL Jr, Jing BS, Sherrin D. Melanomas of the extremities complicated by in-transit metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1966 Jan; 122(1): 3-14
72. Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, Stutzer H. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1984 Dec; 200 (6): 764-8
73. Fraker D, Alexander HR, Andrich M, Rosenberg S. Palliation of regional symptoms of advanced extremity melanoma by isolated limb perfusion with melphalan and high dose tumor necrosis factor. (in press).
74. Calvo DB 3d, Patt YZ, Wallace S, Chuang VP, Benjamin RS, Pritchard JD, Hersh EM, Bodey GP Sr, Mavligit GM. Phase I-II trial of percutaneous intra-arterial cis-diamminedichloro platinum (II) for regionally confined malignancy. *Cancer* 1980 Mar 15; 45(6):1278-83
75. Karakousis CP, Choe KJ, Holyoke ED. Biologic behavior and treatment of intransit metastasis of melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1980 Jan; 150(1):29-32
76. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. *J Clin Oncol* 1988 Jan; 6(1): 163-72
77. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, Claudis F, Ikonopisov RL, Javorski VV. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982 Jun 1; 49(11): 2420-30
78. Blach CNM, Miltion GW, Caseinelli N, Miltion GW, Sim FH. Elective node dissection: pros and cons. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober A, Soong SJ, eds. *Cutaneous melanoma*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:345
79. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm KS, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992 Apr; 127(4): 392-9
80. Thompson JF, JcCarthy WH, Robinson E. Sentinel lymph node biopsy in 102 patients with clinical stage I melanoma undergoing elective lymph node dissection. (Abstract 47th) *Cancer Symposium, Society of Surgical Oncology, Houston TX*, 1994.
81. Ross MI, Reintgen DS, Balch CM. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Semin Surg Oncol* 1993 May-Jun; 9(3): 219-23
82. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, De Conti R, Berman CG, Jared K, Messina J. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996 Feb; 223(2): 217-24
83. Ang KK, Byers RM, Peters LJ, Maor MH, Wendt CD, Morrison WH, Hussey DH. Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. Preliminary results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990 Feb; 116(2):169-72
84. Ross M. Results of randomized surgical trials for

- melanoma. 6th World Congress on Cancers of the skin. (Abstract) Buenos Aires, Argentina, 1995.
85. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alpha-2b Adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1984. *Jan;14(1): 7-17*
86. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon RM Jr, Kugler J, Rodrigue LJ. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol 1995; 13: 2776-83*
87. Cascinelli N. Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN α 2a in melanoma patients with regional node metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14: 410*
88. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon-alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The ECOG trial 1684. *J Clin Oncol 1996 Jan; 14(1): 7-17*
89. Livingston PO, Wong GYC, Adluri S, Tao Y, Padavan M, Parente R, Hanlon C, Calves MJ, Helling F. Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with CM2 ganglioside. *J Clin Oncol 1994 May; 12 (5):1036-44*
90. Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, Urist MM, Bland KI, Murray D, Robinson WA, Flaherty LE. A phase III randomized, double-blind, multiinstitutional trial of vaccinia melanoma oncolysate-active specific immunotherapy for patients with stage II melanoma. *Cancer 1995 Jan 1; 75(1): 34-42*
91. Livingston PO, Watanabe T, Shiku H, Houghton AN, Albino A, Takahashi T, Resnick LA, Michitsch R, Pinsky CM. Serological response of melanoma patients receiving melanoma cell vaccines. I. Autologous cultured melanoma cells. *Int J Cancer 1982 Oct 15; 30(4): 413-22*
92. Jones PC, Sze LL, Liu PY, Morton DL, Irie RF. Prolonged survival for melanoma patients with elevated IgM antibody to oncofetal antigen. *J Natl Cancer Inst 1981 Feb; 66(2): 249-54*
93. Livingston PO. Approaches to augmenting the immunogenicity of melanoma gangliosides: from whole melanoma cells to ganglioside-KLH conjugate vaccines. *Immunol Rev 1995 Jun; 145:147-66*
94. Lee YT. Malignant melanoma: patterns of metastasis. *CA Cancer J Clin 1980 May-Jun; 30(3): 137-42*
95. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patient with distant metastases. *J Am Coll Surg 1995 Sep; 181(3): 193-201*
96. Nambisan RN, Alexiou G, Reese PA, Karakousis CP. Early metastatic patterns and survival in malignant melanoma. *J Surg Oncol 1987 Apr; 34(3); 248-52*
97. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, Jan Jan N, Lipsett J. Fraction size in external beam radiation therapy in treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 Mar; 20(3): 429-32*
98. Hill GJ 2d, Krementz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy.

- Cancer 1984 Mar 15; 53(6):1299-305
99. Khayat D, Lokiec F, Bizzari JP, Weil M, Meeus L, Sellani M, Rouesse J, Banzet P. Phase I clinical study of the new amino acid-linked nitrosourea, S10036, administered on a weekly schedule. *Cancer Res* 1987 Dec 15; 47(24 Pt1): 6782-5
100. Glover D, Glick J, Weiler C, Fox K, Grabelsky S, Guerry D. High dose cis-platinum (DDP) and WR-2721 in metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: 247
101. Mastrangelo MJ, Berd D, Bellet RE. Aggressive chemotherapy for melanoma. *PPO Updates* 1991;50
102. Einzig AI, Hochster H, Wiernik PH, Trump DL, Dutcher JP, Garowski E, Sasloff J, Smith TJ. A phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drugs* 1991 Feb; 9(1): 59-64
103. Andrews NC, Weiss AJ, Ansfield FJ, Rochlin DB, Mason JH. Phase I study of dibromodulcitol (NSC-104800). *Cancer Chemother Rep* 1971 Feb; 55(1): 61-5
104. Frustaci S, Gasparini G, Galligioni E, Tirelli U, DiPietro N. Phase II trial of esorubicin in patients with advanced melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987 Mar; 71(3): 325-6
105. Lazarus HM, Herzig RH, Wolff SN, Phillias GL, Spitzer TR, Fay JW, Herzig GP. Treatment of metastatic malignant melanoma with intensive melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Cancer Treat Rep* 1985 May; 69(5): 473-7
106. Antman K, Eder JP, Elias A, Shea T, Peters WP, Andersen J, Schryber S, Henner WD, Finberg R. High dose combination alkylating agent preparative regimen with autologous bone marrow support: the Dana-Farber Cancer Institute/Beth Israel Hospital experience. *Cancer Treat Rep* 1987 Feb; 71(2): 119-25
107. Thatcher D, Lind M, Morgenstern G, Carr T, Chadwick G, Jones R, Craig P. High-dose, double alkylating agent chemotherapy with DTIC, melphalan or ifosfamide and marrow rescue for metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1989 Apr 1; 63(7): 1296-302
108. Mavligit G, Carrasco C, Papadopoulos N. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987; 6: 830
109. Hill GJ 2d, Metter GE, Kremenz ET, Fletcher WS, Golomb FM, Ramirez, Grage TB, Moss SE. DTIC and combination therapy for melanoma. II. Escalating schedules of DTIC with BCNU, CCNU, and vincristine. *Cancer treat Rep* 1979 Nov-Dec; 63(11-12): 1989-92
110. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989 Nov 15; 64(10): 2024-9
111. McClay EF, Mastrangelo MJ, Sprandio JD, Bellet RE, Berd D. The importance of tamoxifen to a cisplatin-containing regimen in the treatment of metastatic melanoma. *Cancer* 1989 Apr; 63(7): 1292-5
112. Creagan ET, Loprinzi CL, Ahmann DL, Schaid DJ. A phase I-II trial of the combination of recombinant leukocyte A interferon and recombinant human interferon-gamma in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1988 Dec 15; 62(12): 2472-4
113. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Change AE,

- patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1988 Dec 15; 62(12): 2472-4
113. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Change AE, Avis FP, Leitman S, Linehan WN, Robertson CN, Lee RE. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987 Apr 9; 316(15): 899-907
114. Mitchell MS, Kempf RA, Harel W, Shau H, Boswell WD, Lind S, Dean G, Moore J. Low-dose cyclophosphamide and low-dose interleukin-2 for malignant melanoma. *Bull NY Acad Med* 1989 Jan; 65(1):128-44
115. Dillman RO, Oldham RK, Barth NM, Chen RJ, Minor DR, Birch R, Yannelli JR, Malekar JR. Continuous interleukin-2 and tumor-infiltrating lymphocytes as treatment of advanced melanoma. A national biotherapy study group trial. *Cancer* 1991 Jul 1; 68(1):1-8
116. Houghton AN, Mintzer D, Cordon-Cardo C, Welt S, Fliegel B, Vadhan S, Carswell E, Melamed MR. Mouse monoclonal IgG3 antibody detecting GD3 ganglioside: a phase I trial in patients with malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 Feb; 82(4): 1242-6
117. Goodman GE, Beaumier P, Hellstrom I, Fernyhough B, Hellstrom KE. Pilot trial of murine monoclonal antibodies in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1985 Mar; 3(3): 340-52
118. Vitetta ES, Fulton RJ, May RD, Till M, Uhr JW. Redesigning nature's poisons to create anti-tumor reagents. *Science* 1987 Nov 20; 238(4830): 1098-104
119. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, Knuth A, Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991 Dec 13; 254(5038): 1643-7
120. Mitchell MS, Harel W, Kempf RA, HUE, Kan-Mitchell J, Boswell WD, Dean G. Active-specific immunotherapy for melanoma. *J Clin Oncol* 1990 May; 8(5): 856-69
121. Berd D, Maguire HC Jr, McCue P, Mastrangelo MJ. Treatment of metastatic melanoma with an autologous tumor-cell vaccine: clinical and immunologic results in 64 patients. *J Clin Oncol* 1990 Nov; 8(11): 1858-67
122. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1991 Aug; 9(8): 1403-8
123. Thomson DB, Adena M, McLeod GR, Hersey P, Gill PG, Coates AS, Olver IN, Kefford RF, Lowenthal RM. Interferon alpha-2a dose not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. *Melanoma Res* 1993 Apr; 3(2): 133-8
124. Bajetta E, Negretti E, Giannotti B, Brogelli I, Brogelli L, Brunetti I, Sertoli MR, Bernengo MG. Phase II study of interferon alpha-2a and dacabazine in advanced melanoma. *Am J Clin Oncol* 1990; 13(5): 405-9
125. Khayat D, Borel C, Tourani JM, Benhamouda A, Antoine E, Rixe O, Vuillemin E, Bazex PA. Sequential chemoimmunotherapy with cisplatin, interleukin-2, and interferon alfa-2a for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1993 Nov;

126. Richards JM, Mehta N, Ramming K, Skosey P. Sequential chemoimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1992 Aug; 10(8): 1338-43
127. Legha S, Ring S, Plager C. Biochemotherapy using interleukin-2(IL-2)+ interferon alfa 2-a (IFN) in combination with cisplatin (C), vinblastine (V) and DTIC (D) in advanced melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 10: 293
128. Legha S, Buzaid A, Ring S, et al: Improved results of treatment of metastatic melanoma with combined use of biotherapy and chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 394
129. Von Wussow P, Block B, Hartmann F, Deicher H. Intralesional interferon-alpha therapy in advanced malignant melanoma. *Cancer* 1988 Mar 15; 61(6): 1071-4