

Melanoma ของผิวหนัง (cutaneous melanoma)

กุลวิชญ์ อโนทัยสกาพร
จิระโรจน์ มีวาสนา
อภิชัย อังสพันธ์

บทนำ

Malignant melanoma เป็นมะเร็งที่เกิดจากการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ melanocyte หรือ pigment-producing cell สามารถเกิดขึ้นที่ใดก็ตามที่มี melanocyte ซึ่งรวมถึง skin, eye, mucous membrane of upper digestive tract, sinuses, anus, vagina และ leptomeninge แต่จะพบมากที่สุดที่บริเวณผิวหนัง⁽¹⁾ ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึง cutaneous melanoma เท่านั้น

Cutaneous melanoma เกิดจากการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ melanocyte ซึ่งอยู่ในชั้น basal layer ของ epidermis โดย melanocyte มีหน้าที่สร้าง melanin ซึ่งเป็นสารที่ช่วยดูดซับรังสี ultraviolet (UV) ที่เป็นอันตรายต่อเซลล์ผิวหนัง โดยรังสี UV จะทำให้เกิดความเสียหายให้กับ DNA strand ในเซลล์ผิวหนัง ถึงแม้ว่าในภาวะปกติร่างกายจะสามารถ ซ่อมแซม DNA strand ที่เสียหายจากรังสี UV ได้ แต่ด้วยปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ สามารถทำให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการซ่อมแซม DNA strand ที่เสียหาย ซึ่งจะทำให้เกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ melanocyte กลายเป็น malignant melanoma

ข้อมูลล่าสุดจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ฉบับที่ 9 รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังในประเทศไทยในปี ค.ศ. 2013-2015⁽²⁾ พบว่ามี age-specific incidence rate (ASR) เท่ากับ 3.6 ในผู้ชายและ 3.8 ในผู้หญิงต่อประชากร 100,000 ราย และมีรายงานอุบัติการณ์ของมะเร็งผิวหนังชนิด cutaneous melanoma เท่ากับ 0.5 ในผู้ชาย และ 0.6 ในผู้หญิงต่อประชากร 100,000 ราย ขณะที่ประเทศอเมริกามีอุบัติการณ์เท่ากับ 15 ต่อประชากร 100,000 ราย จากข้อมูลข้างต้นพบว่า malignant melanoma ในประเทศไทยยังพบไม่มาก เมื่อเทียบกับอุบัติการณ์ในต่างประเทศ เนื่องจากพบมากในคนผิวขาว แต่ melanoma เป็นมะเร็งผิวหนังที่ทำให้ เสียชีวิตมากที่สุดถึงร้อยละ 65 ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังทั้งหมด⁽³⁾

การรักษาหลักของ cutaneous melanoma คือ การผ่าตัด ร่วมกับการรักษาแบบ adjuvant therapy ซึ่งปัจจุบันมีวิวัฒนาการการรักษาด้วย Immunotherapy เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง molecular target therapy และ neoantigen melanoma vaccine ซึ่งเป็นการรักษาเฉพาะตัวบุคคล ซึ่งทำให้ได้ผลการรักษาที่ดี และลดผลข้างเคียงจากการรักษา

ปัจจัยเสี่ยง

1. ปัจจัยด้านคนไข้⁽⁴⁾ อายุ: พบมากในอายุมากกว่า 60 ปี และ เพศ: พบมากในเพศชาย

2. ลักษณะทาง phenotypic

ดวงตาสีอ่อน เช่น สีฟ้า หรือ เขียว, คนที่มีผมสีแดงหรือบรอนซ์

100 typical nevi⁽⁵⁾: หากมีจำนวน common nevus มากกว่า 100 จุด จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด melanoma ถึง 7 เท่า

Atypical mole/dysplastic nevus pattern⁽⁶⁾: ความเสี่ยงของการเกิด melanoma มีความสัมพันธ์กับจำนวนของ atypical nevus ที่มากขึ้น หากมี atypical nevus 5 ตำแหน่ง จะเพิ่มความเสี่ยงถึง 6 เท่า

Sun-phenotype/tendency to sun burn⁽⁵⁾: เป็นลักษณะผิวขาวหรือเม็ดสีน้อย ในคนกลุ่ม Caucasian populations เนื่องจากคนผิวขาวมีเม็ดสี melanin น้อยทำให้ประสิทธิภาพในการป้องกันผิวจากแสง UV A และ UV B (photoprotection) ลดลง จึงเกิด cell death และ malignant transformation ได้ง่ายกว่าเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิด melanoma ในคนผิวขาว⁽³⁾

3. โรคประจำตัว

Xeroderma pigmentosum มีโอกาสเสี่ยงเกิด melanoma เพิ่มขึ้นถึง 1,000 เท่า

Precancer lesion เช่น actinic keratosis และ skin cancer lesion เช่น basal cell and squamous cell carcinomas

Chronic immunosuppression⁽⁷⁾ สามารถพบ melanoma ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ป่วยโรค AIDS, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, hematopoietic cell transplantation และ solid organ transplantation

4. ปัจจัยทางพันธุกรรม

Family history of melanoma⁽⁸⁾: ผู้ป่วยที่มี first-degree relative 1 คนเป็น melanoma จะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเป็น melanoma เพิ่มขึ้น 1.7 เท่า และหากมี first-degree relative 2 คนเป็น melanoma จะมีโอกาสเสี่ยงมากขึ้นถึง 9 เท่า

History of gene mutation⁽⁹⁾: BRAF mutation พบได้ร้อยละ 50 cutaneous melanomas,

CDKN2A (or *p16*) mutation สามารถถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ได้ และ *BRCA2* mutation ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และรังไข่ จะมีโอกาสเกิด melanoma เพิ่มขึ้น 3 เท่า

5. ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม

Sunburn หรือ tanning bed use ทั้งรูปแบบ intermittent หรือ sporadic high levels of exposure⁽¹⁰⁾

Excessive chronic exposure to sunlight การได้รับรังสี UV แบบ intense intermittent มีโอกาสเสี่ยงในการเกิด melanoma มากกว่าการได้รับรังสีแบบ chronic continuous นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลว่าหากมีประวัติผิวหนังไหม้จากแสงแดดทั้งในต่อนเด็กและตอนโต เฉพาะอย่างยิ่งก่อนอายุ 35 ปีจะเพิ่มโอกาสการเกิด melanoma เกือบถึง 2 เท่า

กลไกการเกิดเนื้องอกและการเป็นมากขึ้น (tumorigenesis and tumor progression)

Malignant transformation ของ melanocyte ประกอบด้วย 5 ระยะ⁽¹¹⁾ ได้แก่

1. Benign-melanocytic nevi การเกิด melanocytes proliferation ปกติ และสามารถควบคุมการเพิ่มจำนวนได้

2. Atypical nevi การเจริญเติบโตที่ผิดปกติของ melanocyte ซึ่งสามารถเกิดจากไฟเดิมหรือ ไฟที่เพิ่งเกิดใหม่ ทำให้เกิด pre-malignant lesion ซึ่งมักพบลักษณะ flat macule ขนาดมากกว่า 5 มม. ขอบเขตไม่เรียบ (irregular border) และสีไม่สม่ำเสมอ (variable pigmentation)

3. Radial growth phase เกิดการเจริญของ melanocyte ในแนว horizontal ในชั้น epidermis (intraepidermal proliferation) และพบความผิดปกติของเซลล์แบบ atypia (melanoma in situ) แต่ E-cadherin ยังสามารถยึดเซลล์ให้อยู่ในชั้น epidermis ได้ หรืออาจมีเพียงเล็กน้อยที่ลุกลามไปบริเวณ papillary dermis

4. Vertical growth phase เกิดการเปลี่ยนแปลงโดย E-cadherin จะหายไปและมี N-cadherin แทนที่ซึ่งทำให้เกิดการลุกลามแบบ vertical ในชั้น basement membrane ลงไปยังชั้น dermis เป็น invasive melanoma ประมาณร้อยละ 30 ของ melanoma สัมพันธ์กับ precursor nevi และร้อยละ 70 ที่ไม่มี precursor nevi แต่สัมพันธ์กับปัจจัยอื่น ๆ เช่น UV exposure, phenotypic, genetic

5. Metastatic malignant melanoma เกิดกระบวนการลุกลามของ melanocyte ไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย โดยส่วนใหญ่จะเริ่มจากไปบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงก่อน และหลังจากนั้นเป็นชั้นผิวหนัง ชั้นไขมัน ปอด และสมอง

ประเภทของ melanoma (subtypes of melanoma)

1. Superficial spreading melanoma (SSM)

เป็นประเภทที่พบได้มากที่สุด ประมาณร้อยละ 70 ของ melanoma พบในช่วงอายุ 40-50 ปี สามารถเจอที่ตำแหน่งใดก็ได้ ส่วนใหญ่พบมากที่สุดที่ upper back ในผู้ชาย และ lower extremities ในผู้หญิง และร้อยละ 30 มีสัมพันธ์ pre-existing nevi แต่โดยส่วนใหญ่มักจะเกิดขึ้นเอง ลักษณะทางพยาธิสภาพมักจะโตช้า ๆ แบบ radial growth ซึ่งจะใช้เวลาเป็นเดือนหรือเป็นปี หลังจากนั้นจะมี vertical (invasive) growth ลักษณะทางคลินิกโดยทั่วไปจะมี variably pigmented macule หรือ thin plaque with irregular boarder หากเป็นมากขึ้นอาจมีลักษณะ ulceration หรือ bleeding with growth

2. Nodular melanoma (NM)

เป็นประเภทที่พบได้อันดับที่สอง ซึ่งพบประมาณร้อยละ 15-30 ของ melanoma อายุโดยเฉลี่ย 53 ปี พบมากที่สุดที่ลำตัว ศีรษะ และคอ ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเองไม่มี pre-existing nevi ลักษณะพยาธิสภาพไม่มีการโตแบบ radial growth phase แต่จะโตแบบ vertical growth phase โดยโตขึ้นอย่างรวดเร็วใช้เวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน จึงทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี มีลักษณะ dark pigment, pedunculate หรือ polypoid nodule แต่อาจมีลักษณะ uniform color, symmetrical boarder หรืออาจมีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาดเล็ก ซึ่งอาจทำให้การวินิจฉัย nodular melanoma ล่าช้า

3. Lentigo maligna (LM) และ lentigo maligna melanoma (LMM)

พบประมาณร้อยละ 10-15 ของ melanoma อายุโดยเฉลี่ย 70-80 ปี และพบได้น้อยมากในอายุน้อยกว่า 40 ปี ตำแหน่งที่พบมักจะเป็นตำแหน่งที่ถูกแสงแดดมาก (sun-damaged area) ได้แก่ face, cheek, nose, neck, scalp and ear เกิดบริเวณที่เป็น pre-existing lentigo melanoma (Hutchinson freckle) ซึ่งสัมพันธ์กับ cumulative sun exposure มากกว่า intermittent exposure LM เป็น melanoma in situ มีการโตเป็นแบบ radial growth มากกว่า vertical growth กลายเป็นและอยู่ใน radial growth phase นานอาจถึงหลายสิบปี จึงมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าประเภทอื่น ๆ ลักษณะ flat, brown, macular ill-defined border ลักษณะที่สำคัญคือมี extensive sub-clinical lateral growth ทำให้มีโอกาสตัดออกไม่หมดถึงแม้จะทำตาม standard recommended margin ทำให้มีโอกาส recurrence ได้สูง

4. Acral lentiginous melanoma

พบน้อยกว่าร้อยละ 5 ของ melanoma อายุโดยเฉลี่ยที่พบ คือ 65 ปี พบมากที่สุดที่ฝ่าเท้า รองลงมาคือ ฝ่ามือ และฐานรองเล็บ (subungual) ตามลำดับ ซึ่งประเภทนี้มักจะพบในคนผิวสีดำน้อยกว่า (ร้อยละ 60-72) และคนเอเชีย (ร้อยละ 29-46) มากกว่าคนผิวขาว (ร้อยละ 2-8) โดยเฉพาะอย่างยิ่งมักจะเจอมากบริเวณฝ่าเท้า ลักษณะทางคลินิก คือ จะมีสี dark brown to black,

irregular pigmented or patches และมี ulcer หรือ bleeding ได้ หากเป็น subungual melanoma จะมีลักษณะเป็นแถบสีน้ำตาล ดำในแนวยาวของเล็บโดยอาจมี nail atrophy ร่วมด้วย เรียกว่า Hutchinson's sign (รูปที่ 1⁽¹²⁾ และ 2⁽¹²⁾) ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัย subtype นี้



รูปที่ 1. Hutchinson's freckle⁽¹²⁾

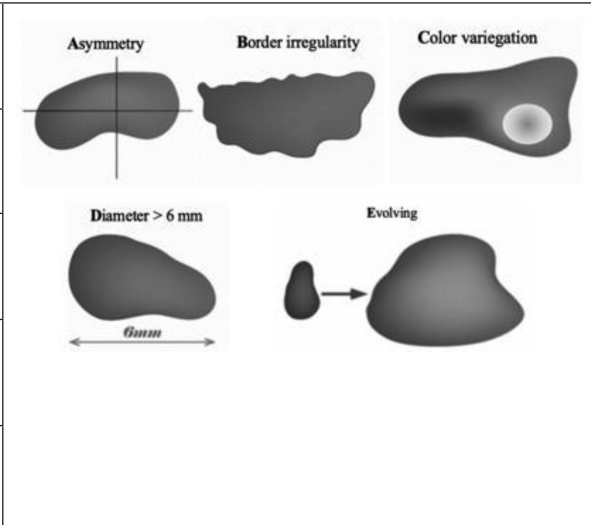
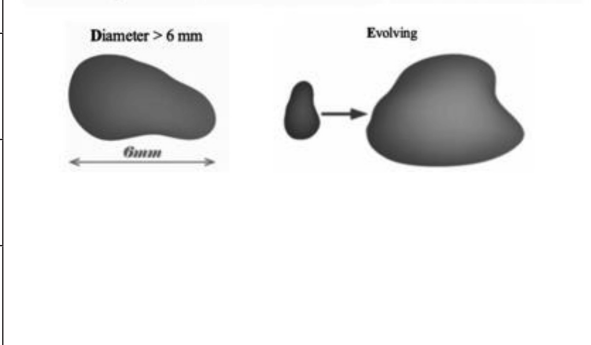


รูปที่ 2. Hutchinson's sign⁽¹²⁾

ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัย melanoma

การวินิจฉัย melanoma ตั้งแต่ระยะแรกเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากการพยากรณ์โรคนั้นจะขึ้นกับระยะของโรค โดยลักษณะทางคลินิกที่สำคัญในการวินิจฉัย ได้แก่ ABCDE criteria (ดังตารางที่ 1⁽¹³⁾) แพทย์ต้องให้ความสำคัญกับการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของโรคทั้ง ขนาด รูปร่าง ขอบเขต พื้นผิว ที่มี contact bleeding สีของ lesion อาการคันหรือเจ็บ โดยมีข้อมูลพบว่า หากมีการใช้ทั้ง ABCDE criteria มีความไวของแต่ละพยาธิสภาพร้อยละ 57 ร้อยละ 57 ร้อยละ 65 ร้อยละ 90 และร้อยละ 84 ตามลำดับ ส่วนความจำเพาะร้อยละ 72 ร้อยละ 71 ร้อยละ 59 ร้อยละ 63 และร้อยละ 90 ตามลำดับ หากมีลักษณะ ABCDE criteria ครบพบว่าความไวร้อยละ 100 [95% confidence interval (CI) 54-100] และความจำเพาะร้อยละ 98 (95% CI 95-99)⁽¹³⁾

ตารางที่ 1. ABCDE checklist⁽¹³⁾

<p>A = Asymmetry (one half is unlike the other half)</p>	
<p>B = Border irregularity (irregular, poorly defined border)</p>	
<p>C = Color variation (varied from one area to another)</p>	
<p>D = Diameter >6mm (usually > 6 mm, but they can be smaller)</p>	
<p>E = Elevation/Evolving (lesion change in size, shape or color)</p>	

Dermoscopy เป็น non-invasive technique ที่ช่วยเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย โดยอาศัย immersion oil และ hand-held lens กำลังขยาย 10 แต่ต้องอาศัยประสบการณ์และการฝึกหัดมากในการวินิจฉัย ลักษณะที่ใช้ในการวินิจฉัย melanoma ได้แก่ atypical pigment network pattern, brown globules, atypical vascular pattern, irregular streaks และ black dot

Biopsy พยาธิสภาพที่สงสัยว่าเป็น melanoma จำเป็นต้องได้ histopathological diagnosis ซึ่งการทำ excisional biopsy ถือเป็น gold standard แต่ก็ยังมีการใช้วิธี incisional, punch หรือ shave biopsy ในตรวจชิ้นเนื้อด้วย ซึ่งไม่แนะนำ เนื่องจากไม่สามารถเอาพยาธิสภาพออกได้หมด และมีโอกาสผลลบลงสูงกว่า จากการศึกษาของ Mills และคณะ⁽¹⁴⁾ พบว่าวิธีการที่แตกต่างกันไม่มีผลต่อ SLNB accuracy or result, tumor recurrence หรือ disease-specific survival (DSS)

และจากการศึกษาของ Doolan และคณะ⁽¹⁵⁾ พบว่าการใช้วิธี incisional, punch หรือ shave biopsy สามารถให้ข้อมูลในการผ่าตัดได้ไม่แตกต่างกับ excisional biopsy แต่ทำให้อัตราการลุกลามเพิ่มมากขึ้น (rate of upstaging) โดยเฉพาะประเภท acral lentiginous melanoma โดยคำแนะนำจาก NCCN guideline version 3.2020⁽¹⁶⁾ ได้แนะนำหลักการ biopsy ดังนี้

- ก. Narrow margin excisional biopsy 1-3 mm margin ไม่ควรเหลือขอบเขตมาก
- ข. วางแผนการลงมีดแบบ elliptical/fusiform ในแนวที่เหมาะสมในการทำ definitive wide local excision เช่น longitudinal orientation ตามแนวแขนขา ให้ขนานกับทางเดินต่อมน้ำเหลือง
- ค. บริเวณที่สำคัญ เช่น ใบหน้า หู ฝ่ามือ ฝ่าเท้า นิ้วมือ ควรทำการตรวจชิ้นเนื้อโดย full-thickness incisional หรือ punch biopsy ในบริเวณที่มีความหนาสุดของพยาธิสภาพ หรือหากพยาธิสภาพขนาดใหญ่ สามารถใช้การ full-thickness incisional หรือ punch biopsy หลายตำแหน่ง
- ง. หากการตัดชิ้นเนื้อครั้งแรก ไม่สามารถวินิจฉัยหรือแบ่งระยะได้ (inadequate for diagnosis or microstaging) สามารถทำการตัดชิ้นเนื้อซ้ำโดยใช้หลัก narrow margin excisional biopsy เหมือนเดิม แต่ไม่ควรทำในกรณีที่ผลครั้งแรกมีข้อบ่งชี้ในการทำ sentinel lymph node (SLN) staging แล้ว ควรไปผ่าตัดรักษาเลย

ระยะ (stage) ของ melanoma

American joint committee on cancer (AJCC) ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8⁽¹⁷⁾ ได้ใช้หลักการ staging เพื่อแบ่งระยะความรุนแรงของโรค เพื่อทำนาย prognosis และใช้เป็นแนวทางในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม โดยแบ่งตาม TNM staging system ดังตารางที่ 2⁽¹⁷⁾

ตารางที่ 2. ตารางแสดง tumor, node, metastasis (TNM) system ของ American joint committee on cancer ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8⁽¹⁷⁾

Primary tumor (T)		
T category	Thickness	Ulceration status
T0 (no tumor) Tis (in situ)	Not applicable	Not applicable
T1		
T1a	< 0.8 mm	without ulceration
T1b	<0.8 mm 0.8-1.0 mm	with ulceration with or without ulceration
T2		
T2a	>1.0 - 2.0 mm	without ulceration
T2b	>1.0 - 2.0 mm	with ulceration
T3		
T3a	>2.0 - 4.0 mm	without ulceration
T3b	>2.0 - 4.0 mm	with ulceration
T4		
T4a	>4.0 mm	without ulceration
T4b	>4.0 mm	with ulceration

Regional lymph node (N)		
N category	Number of metastatic nodes	Non-nodal metastasis*
No	no regional metastatic node	No
N1		
N1a	1 clinical occult	No
N1b	1 clinical detected	No
N1c	no regional LN disease	Yes
N2		
N2a	2-3 clinical occult	No
N2b	2-3 clinical detected	No
N2c	1 clinical occult or clinical detected	Yes
N3		
N3a	≥ 4 clinical occult	No
N3b	≥ 4 or at least one clinical detected or presence of any number of matted nodes	No
N3c	≥ 2 clinical occult or clinical detected or presence of any number of matted nodes	Yes

* Non-nodal metastasis: in-transit, satellites, microsatellite

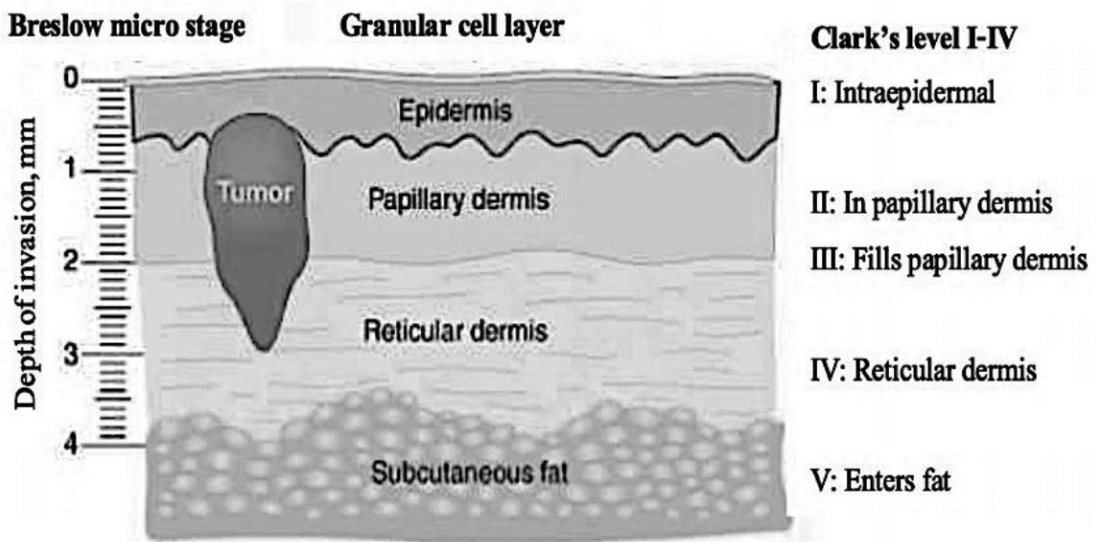
Melanoma stage/prognostic groups				5-year survival
Stage	T	N	M	
Stage 0	Tis	N0	M0	>98%
Stage IA	T1a	N0	M0	97-92%
	T1b	N0	M0	
Stage IB	T2a	N0	M0	81-53%
Stage IIA	T2b	N0	M0	
	T3a	N0	M0	
Stage IIB	T3b	N0	M0	
	T4a	N0	M0	
Stage IIC	T4b	N0	M0	
Stage IIIA	T1- T2a	N1a	M0	78-40%
	T1- T2a	N2a	M0	
Stage IIIB	T0	N1b-c	M0	
	T1-T2a	N1b-c	M0	
	T1-T2a	N2b	M0	
	T2b-T3a	N1a- N2b	M0	
Stage IIIC	T0	N2b-c	M0	
	T0	N3b-c	M0	
	T1-T3a	N2c-N3c	M0	
	T3b- T4a	Any N ≥ N1	M0	
Stage IIID	T4b	N1a- N2c	M0	
	T4b	N3a-c	M0	
Stage IV	Any T, Tis	Any N	M1	20-15%

Distant metastasis (M)		
M	Anatomic site	LDH level
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1a	Distant skin, subcutaneous or distance lymph node metastasis	(0) Normal, (1) elevated
M1b	Lung metastasis	(0) Normal, (1) elevated
M1c	Other visceral (non-CNS) metastasis	(0) Normal, (1) elevated
M1d	Distant CNS metastasis	(0) Normal, (1) elevated

ก. Primary tumor (T)

Tumor thickness เป็นปัจจัยที่มีผลต่อ survival ของผู้ป่วยมากที่สุด โดยในปี ค.ศ. 1969 Clark และคณะ⁽¹⁸⁾ ได้แบ่งระดับความลึกของ melanoma invasion ตาม anatomic level of invasion เป็น 5 ระดับ (รูปที่ 3⁽¹⁷⁾) แต่เนื่องจาก Clark level เป็นการแบ่งในเชิงคุณภาพ และมีความแม่นยำต่ำ ปัจจุบันจึงใช้ในการบอก prognosis เฉพาะในกลุ่มที่มีความหนา <1 มม. เท่านั้น ในปี ค.ศ. 1970 ทาง Breslow ได้เสนอการประเมินความลึกโดยการแบ่งในเชิงปริมาณ เพื่อให้ง่ายและ

แม่นยำในการประเมิน staging โดย Breslow thickness ได้นำมาใช้ในการประเมิน T category ใน TNM staging ตาม AJCC ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8⁽¹⁷⁾ โดยใช้ ocular micrometer วัดผ่าน microscope วัดความหนาจากชั้นบนสุดของของ tumor ในชั้น epidermis ถึงจุดที่ลึกที่สุดของ tumor invasion เป็นมิลลิเมตร จากการศึกษากของ Jeffrey และคณะ⁽¹⁹⁾ พบว่า Breslow's thickness เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่บ่งชี้ถึง survival ข้อมูลพบว่าผู้ป่วย T1aN0 มี 10-year melanoma-specific survival (MSS) ถึงร้อยละ 98 แต่ในผู้ป่วยที่มี tumor thickness >4.0 มม. หรือ T4bN0 จะมี 10-year MSS ร้อยละ 75



รูปที่ 3. แสดง Clark anatomic level of invasion⁽¹⁷⁾

Ulceration เป็น independent prognostic factor ใน localized disease stages I-II และการพบ ulceration จะมีโอกาสเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบ ulceration เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มี tumor thickness เท่ากัน⁽¹⁹⁾

Mitotic rate เป็น independent prognostic factor ใน localized disease stages I-II มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับอัตราการเสียชีวิต จากการศึกษากของ Francken และคณะ⁽²⁰⁾ โดยพบว่าใน melanoma ที่มี tumor thickness <1.0 มม. ที่มี mitotic rate <1 mitoses/มม.² มี 10-year MSS ร้อยละ 97 ซึ่งสูงกว่า mitotic rate ≥ 11 mitoses/มม.² มี 10-year MSS ร้อยละ 77 อย่างมีนัยสำคัญ ปัจจุบัน American joint committee on cancer (AJCC) ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8 ไม่ได้รวม mitotic rate ในการแบ่ง T1 subcategory แต่ก็ยังมีความสัมพันธ์กับโอกาสเสียชีวิตในการพบ sentinel lymph node metastasis

ข. Regional lymph nodes (N)

การแพร่กระจายของ melanoma นั้นส่วนใหญ่กว่าร้อยละ 90 กระจายผ่านทาง lymphatic channel แต่ส่วนน้อย อาจแพร่กระจายผ่านทาง direct hematogenous ได้ N category ใน TNM system ของ AJCC ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8 แบ่งเป็น 2 ลักษณะ ดังนี้

Regional lymph node metastasis การแพร่กระจายขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ primary tumor โดยหากอยู่บริเวณแขน/ขา จะแพร่กระจายไปยัง regional nodal basin (groin, axillary lymph node) แต่หากตำแหน่งของ primary tumor อยู่บริเวณลำตัว/แผ่นหลัง ใช้หลักการการแพร่กระจายด้วย Sappey's concept^(21, 22) โดยมีหลักการดังนี้

หาก tumor อยู่เหนือสะดือ (belt line) >2.5 ซม. จะมีการแพร่กระจายไปที่ axillary lymph node (LN) แต่หากต่ำกว่าสะดือ >2.5 ซม. จะมีการแพร่กระจายไปที่ groin LN

หาก tumor อยู่ห่างจาก midline >2.5 ซม. จะมีการแพร่กระจายไปในด้านเดียวกับ tumor

หาก tumor อยู่กึ่งกลางลำตัวภายใน 5 ซม. ของ vertical/horizontal band จะสามารถแพร่กระจายไปได้ทั้ง 2 ด้าน

Regional LN metastasis ตาม AJCC ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8 ถูกแบ่งแยกออกเป็น 2 รูปแบบ ดังนี้

1. Clinical occult nodal metastasis คือ ผู้ป่วยที่ตรวจต่อมน้ำเหลืองไม่โตจากการตรวจร่างกายหรือรังสีวินิจฉัย (clinically negative regional LN) แต่ตรวจพบ microscopic regional LN metastasis จากการทำ sentinel LN biopsy (SLNB)

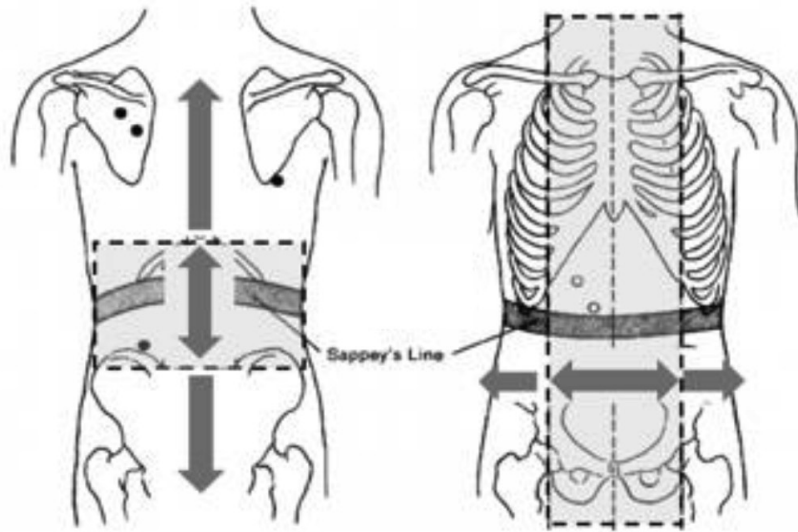
2. Clinical detected nodal metastasis คือ ผู้ป่วยที่ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโต (clinically positive regional LN) จากการตรวจร่างกายหรือรังสีวินิจฉัย

Non-nodal locoregional metastasis สามารถการแพร่กระจายพบได้ 3 รูปแบบ

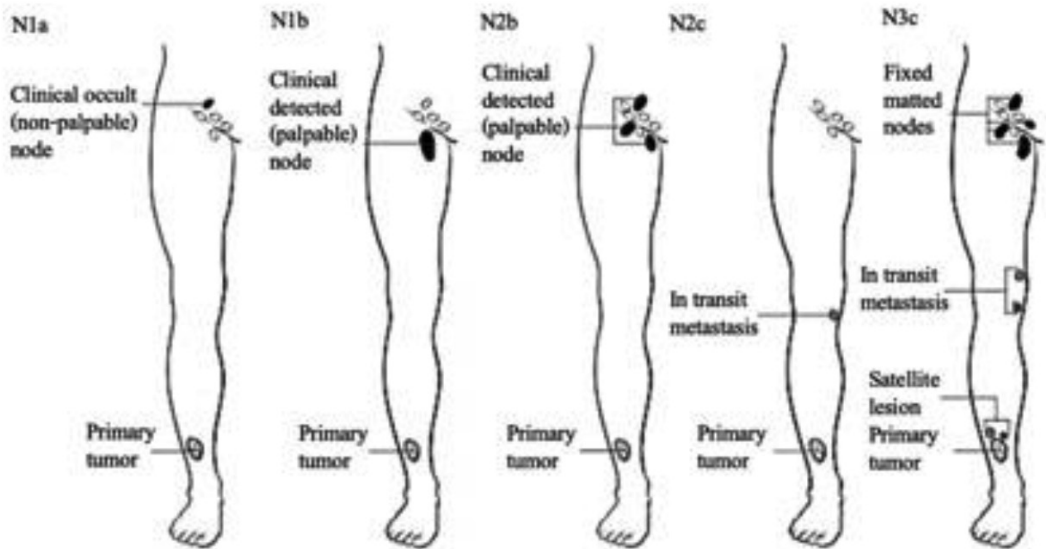
1. Satellites metastasis คือ มี cutaneous และ/หรือ subcutaneous metastasis ห่างจาก primary tumor ≤ 2 ซม.

2. Microsatellites metastasis คือ มี microscopic cutaneous metastasis ในเนื้อเยื่อข้างเคียง เช่น reticular dermis, panniculus หรือ beneath vessels โดยห่างจาก primary tumor อย่างน้อย 0.3 มม.

3. In-transit metastasis คือ มี cutaneous และ/หรือ subcutaneous metastasis ซึ่งพบในจุดที่อยู่ห่างจาก primary tumor ≥ 2 ซม. และอยู่ก่อน regional LN ในบริเวณนั้น



รูปที่ 4. หลักการ Sappey's concept regional lymph node metastasis⁽²⁰⁾



รูปที่ 5. Nodal lymph node metastasis and non-nodal locoregional metastasis⁽²⁰⁾

ค. Metastasis (M)

ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการประเมิน distant organ metastasis โดยการตรวจร่างกาย ระบบอื่น ๆ เช่น การตรวจ chest และ abdomen ร่วมด้วย ตรวจ chest X-ray เพื่อมองหา lung metastasis นอกจากนี้ควรเจาะเลือดตรวจ liver function test เพื่อตรวจหา liver metastasis อีก ทั้งหากตรวจไม่พบความผิดปกติ สามารถใช้เป็น baseline ในการตรวจติดตามต่อไปได้ โดยอวัยวะ ส่วนใหญ่ที่มักพบการลุกลามของมะเร็งคือ ปอด ตับ กระดูก ทางเดินอาหาร และระบบประสาท ตามลำดับ⁽²³⁾

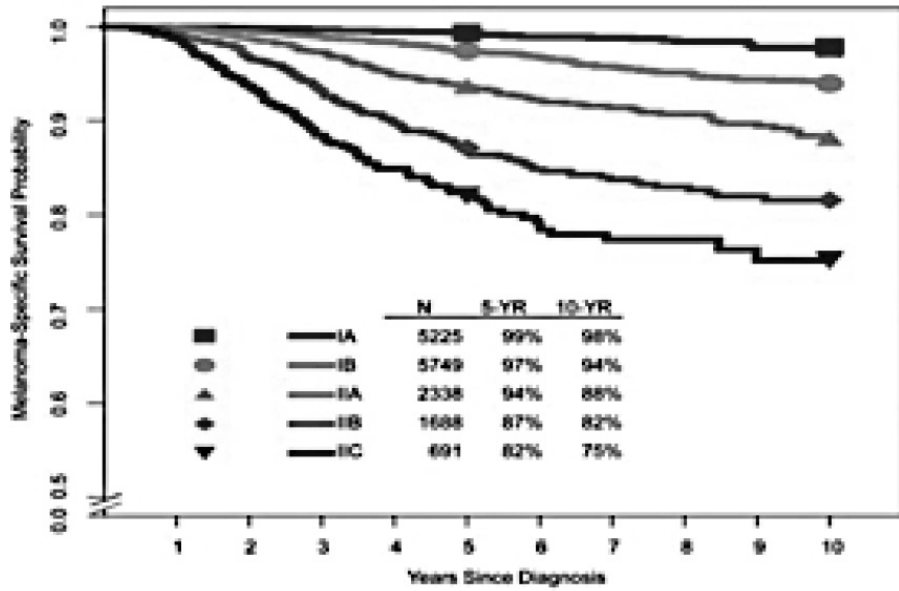
M category ใน TNM system ของ AJCC ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8 ได้ใช้ anatomic site of distant metastasis และใช้ serum lactate dehydrogenase (LDH) ในการแบ่ง subcategory ได้มีการเพิ่ม M1d category เข้ามาเนื่องจากมีข้อมูลพบว่าในผู้ป่วยที่มี CNS metastasis จะมี overall survival ไม่ดี⁽²³⁾ นอกจากนี้ยังมีการแบ่ง subcategory โดยใช้ serum LDH ร่วมกับ ข้อมูลพบว่า serum LDH ในผู้ป่วย stage IV นั้นมีความสัมพันธ์ต่อ response, progression-free survival, melanoma-specific survival และ overall survival^(24, 25) ในการรักษาด้วย adjuvant therapy

การดำเนินโรค

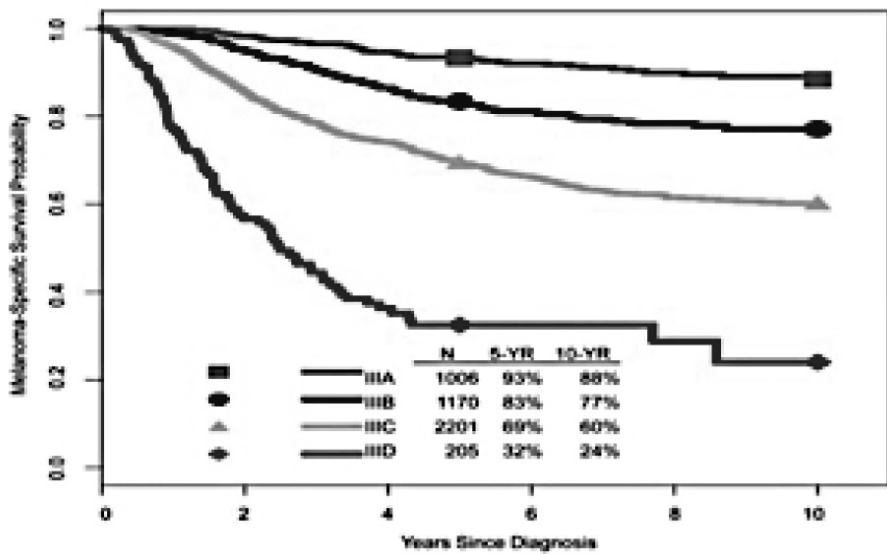
Stages I and II melanoma จากข้อมูลพบว่า melanoma ใน stage IA มี 5-year และ 10-year MSS ที่ร้อยละ 99 และร้อยละ 98 ตามลำดับ (ดังรูปที่ 6⁽¹⁵⁾) ส่วน melanoma ใน stage IIC มี 5-year และ 10-year MSS ที่ร้อยละ 82 และร้อยละ 75⁽¹⁹⁾ ผู้ป่วย stage I-II จะมีร้อยละ 15-36 ที่พบ local, regional หรือ distant metastasis เกิดขึ้น ส่วนใหญ่แล้วการเกิด recurrence มักเกิดภายใน 1-5 ปีแรกหลังจากการวินิจฉัย แต่อย่างไรก็ตาม มีร้อยละ 1-5 ที่เกิด late recurrence ตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไปในกลุ่มนี้มี intermediate thickness เฉลี่ย 1.6 มม. และพบมี ultra late recurrence ได้คือตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป⁽²⁶⁾

Stage III melanoma ตาม AJCC ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8⁽²⁷⁾ ได้มีกล่าวเพิ่มเติมเกี่ยวกับ ปัจจัยที่มีผลต่อ MSS ปัจจัยด้าน regional LN และ tumor category โดยพบว่า 5-year MSS ของ stage IIIA และ IIID แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ คือ ร้อยละ 93 และร้อยละ 32 (ดังรูปที่ 7⁽¹⁵⁾) แสดงให้เห็นว่าอัตรา recurrence ในกลุ่มที่เป็น early stage III melanoma (SLN-positive, micrometastasis) มีอัตรา recurrence มากกว่ากลุ่มที่เป็น SLN-negative นัยสำคัญ คือ ร้อยละ 15.5 และร้อยละ 6.0 ตามลำดับ และจากการศึกษาของ EORTC melanoma group⁽²⁸⁾ พบว่า กลุ่มที่เป็น SLN-positive และ SLN negative มี 5-year overall survival rate แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ คือ ร้อยละ 51-67 และร้อยละ 88-93 ตามลำดับ ในกลุ่มที่เป็น stage III melanoma เองนั้น สิ่งที่สำคัญในการบอการดำเนินโรคที่ดีที่สุด คือ จำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่เป็น metastatic node และ clinical nodal status (nonpalpable และ palpable) รองลงมาคือ การมีหรือไม่มี ulceration ของ primary tumor

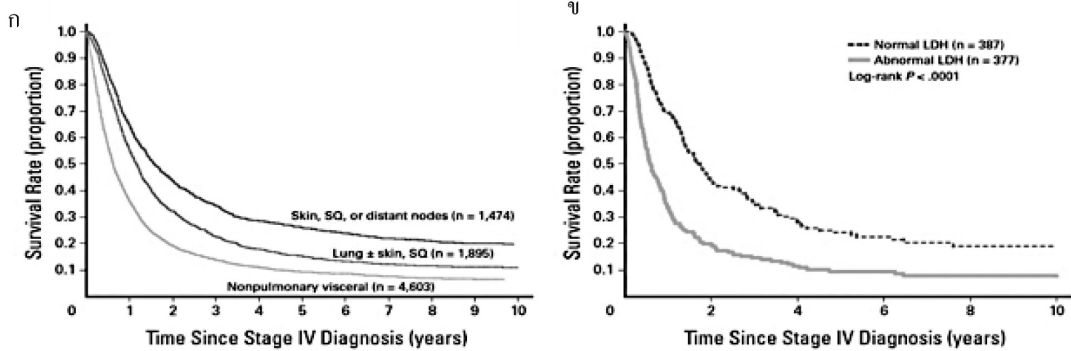
Stage IV melanoma เมื่อพบว่าผู้ป่วยที่มี metastasis ไปที่ใดก็ตามแล้วนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี median survival rate ประมาณ 6-8 เดือน แบ่งเป็น ไปผิวหนังหรือเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง และ distant LN ร้อยละ 42-57 ไปปอดร้อยละ 18-36 ไปตับร้อยละ 14-20 ไปกระดูกร้อยละ 11-17 และ gastrointestinal tract ร้อยละ 1-7 และตำแหน่งที่ metastasis และการเพิ่มของ LDH ยังมีผลต่อการรอดชีวิตดังรูปที่ 8⁽²⁹⁾



รูปที่ 6. แสดงกราฟ Kaplan-Meier ของ melanoma-specific survival ใน melanoma ระยะ I และ II⁽¹⁵⁾



รูปที่ 7. แสดงกราฟ Kaplan-Meier ของ melanoma-specific survival ใน melanoma ระยะ III⁽¹⁵⁾



รูปที่ 8. ก. แสดงกราฟ survival ของ melanoma ระยะที่ 4 ที่ลุกลามไปยังที่ต่าง ๆ⁽²⁹⁾ ข. แสดงกราฟ survival ของ melanoma ระยะที่ 4 ที่มี serum lactate dehydrogenase ผิดปกติ⁽²⁹⁾

การรักษาด้วยการผ่าตัด

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักของ cutaneous melanoma โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา, เพื่อนำชิ้นออกโดยมีขอบเขตที่เหมาะสมเพื่อให้อายจากโรค และทำให้โอกาสการกลับมาเป็นซ้ำ (local recurrence) น้อยที่สุด โดยมีหลักการผ่าตัดที่ต้องคำนึงถึง 2 ปัจจัยคือ ผ่าตัดพยาธิสภาพหลัก (primary tumor assessment) และผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง (LN assessment)

ก. การผ่าตัดพยาธิสภาพหลัก (primary tumor assessment)

Wide local excision⁽³⁰⁾ เป็นมาตรฐานในการรักษา localized cutaneous melanoma โดย NCCN guideline version 3.2020⁽¹⁶⁾ ดังตารางที่ 3⁽¹⁴⁾ แนะนำให้ wide local excision (WLE) โดยยึดขอบเขตตามความหนาของ primary tumor โดยไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเอา muscle fascia ออกทุกกรณี⁽³¹⁾ และมีการศึกษาที่สำคัญซึ่งมีผลต่อแนวทางการยึดขอบเขตการผ่าตัด (clinical margin)

ตารางที่ 3. Principle of surgical margin for wide excision of primary tumor⁽¹⁴⁾

Tumor thickness	Recommended clinical margin
In situ	0.5-1.0 cm
≤1.0 mm	1.0 cm
>1.0-2 mm	1-2 cm
>2.0-4 mm	2.0 cm
>4 mm	2.0 cm

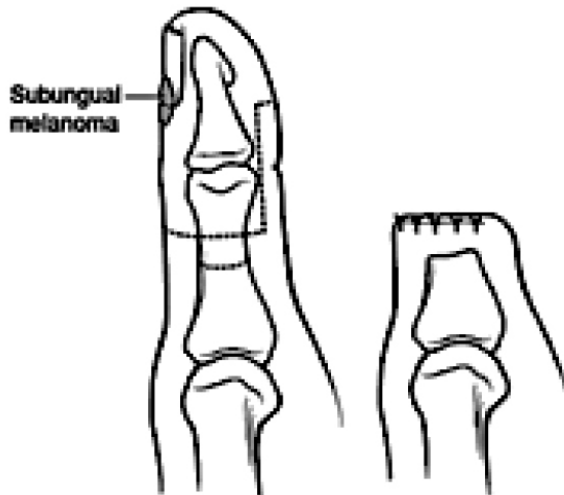
The world health organization (WHO) melanoma program⁽³²⁾ ทำการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม (RCT) ในปี ค.ศ. 1991 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 612 ราย ที่มี primary tumor thickness <2 มม. โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทำ WLE 1-ซม. กับ 3-ซม. margin ระยะเวลาติดตามเฉลี่ยนาน 90 เดือน ผลการศึกษาพบว่า primary tumor thickness <1 ซม. การทำ WLE 1-ซม. margin นั้น safe และ effective เพียงพอ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านของ local recurrence, disease-free survival และ overall survival

จากการศึกษาของ cancer research UK-based⁽³³⁾ ทำการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม ในปี ค.ศ. 2016 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย melanoma 900 ราย ที่มี tumor thickness >2 มม. เปรียบเทียบผู้ป่วย WLE 1-ซม. กับ 3-ซม. margin โดยระยะเวลาติดตามเฉลี่ยนาน 8.8 ปี พบว่า primary tumor thickness >2 มม. การทำ WLE 1-ซม. margin นั้นไม่เพียงพอ สอดคล้องกับการศึกษาของ the swedish cancer society⁽³⁴⁾ ทำการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม ในปี ค.ศ. 2019 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย melanoma 936 ราย ที่มี tumor thickness >2 มม. โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม WLE 2-ซม. กับ 4-ซม. margin ติดตามเฉลี่ยนาน 19.6 ปี โดยพบว่า primary tumor thickness >2 มม. การทำ WLE 2-ซม. margin นั้น safe และ effective เพียงพอไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในของ 5-year overall survival และ 5-year recurrence-free survival

ปัจจุบัน primary tumor thickness >1.0-2 มม. ยังไม่มีข้อสรุปเรื่อง clinical margin ที่ชัดเจน โดย NCCN guidelines version 3.2020⁽¹⁶⁾ ควรทำ WLE 1-2 ซม. ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ primary tumor และการเย็บปิดแผล โดยงานวิจัยล่าสุด⁽³⁵⁻³⁷⁾ พบว่าการผ่าตัดแบบ WLE 1-ซม. มี local recurrence มากกว่า WLE 2-ซม. อย่างมีนัยสำคัญ แต่มี overall survival ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งหากมีลักษณะ high risk feature (tumor thickness, ulceration, lymphovascular invasion, location, LN, melanoma subtype และ satellitosis) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด locoregional recurrence สูงจึงควรผ่าตัด WLE 2-ซม.

Phan และคณะ⁽³⁸⁾ ศึกษา surveillance, epidemiology, and end results (SEERs) cancer registry แบบ retrospective analysis ในปี ค.ศ. 2020 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย melanoma in situ 7,933 ราย เปรียบเทียบการผ่าตัดด้วยวิธี Mohs micrographic surgery (MMS) และวิธี wide local excision (WLE 0.5-ซม.) พบว่า 5-year cancer-specific survival rates (WLE ร้อยละ 99 และ MMS ร้อยละ 99) 10-year cancer-specific survival rates (WLE ร้อยละ 98 และ MMS ร้อยละ 98) และ 5-year overall survival rate (WLE ร้อยละ 85 และ MMS ร้อยละ 86) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการผ่าตัดแบบ MMS สามารถใช้ในการสงวนเนื้อเยื่อเพื่อให้ยังคงความสวยงาม และหน้าที่การทำงานโดยเฉพาะบริเวณที่ศีรษะและคอ

Subungual melanoma เป็นบริเวณที่มีลักษณะเฉพาะมักเกิดจาก acral lentiginous melanoma subtype พบ น้อยกว่าร้อยละ 5 ของ melanoma ทั้งหมด โดยหากพบว่าเป็น melanoma in situ หรือ thin melanoma <1 มม. อาจจะทำ wide local excision โดยทำการตัด periosteum ออกไปด้วย หาก tumor ไม่ทะลุถึงชั้น periosteum และสามารถปิด defect ด้วย full thickness skin graft แต่หากพบ thick melanoma >1 มม. แนะนำให้ wide local excision โดยการทำ interphalangeal joint amputation หรือ ray amputation⁽³⁹⁾ ดังรูปที่ 9⁽³¹⁾



รูปที่ 9. Typical level ของการ amputation สำหรับการรักษา subungual melanoma⁽³¹⁾

ข. การผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง (lymph node assessment)

การวินิจฉัยจากการตรวจร่างกาย และอัลตราซาวด์ต่อมน้ำเหลือง หากตรวจพบการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง (clinical positive nodes) ต้องทำการตรวจทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติมด้วยวิธี core needle biopsy (CNB) หรือ fine needle biopsy (FNA) เพื่อยืนยันก่อนการผ่าตัด หลักการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองมี 2 วิธีการ คือ sentinel lymph node biopsy (SLNB) และ complete lymph node dissection (CLND)

1. Sentinel lymph node biopsy (SLNB)

Sentinel lymph node (SLN) คือ ต่อมน้ำเหลืองลำดับแรกที่รับ lymphatic drainage โดยตรงจากเนื้อมะเร็ง ดังนั้นถ้าเซลล์มะเร็งมีการแพร่กระจายมาทางต่อมน้ำเหลืองจะไปที่ SLN ก่อน แล้วจึงกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองลำดับอื่น ๆ SLN อาจมีได้มากกว่า 1 node โดยหากตรวจ SLNB แล้วไม่พบเซลล์มะเร็ง เชื่อว่าต่อมน้ำเหลืองบริเวณนั้นทั้งหมดไม่ควรจะมีเซลล์มะเร็งเช่นกัน^(40, 41) โดยพบว่าการทำ SLN มีผลลบลง ร้อยละ 12.5 และมี negative predictive value ร้อยละ 96⁽⁴²⁾

จากการศึกษาของ multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-I)⁽⁴³⁾ ทำการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม ในปี ค.ศ. 2014 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย melanoma 2,001 ราย เปรียบเทียบระหว่าง WLE with SLNB (CLND if SLN- positive) กับ WLE alone (observation) พบว่าในผู้ป่วยที่มี tumor thickness ≥ 1.2 มม. และได้รับการทำ SLNB จะมี 10-year disease-free survival (DFS) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ทำ SLNB อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การศึกษาของ Portinari และคณะ⁽⁴⁴⁾ พบว่า 10-year MSS ในผู้ป่วยที่ SLNB-negative สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ SLNB-positive

ปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้ SLN positive คือ tumor thickness มากที่สุด โดย Mitteldorf และคณะ⁽⁴⁵⁾ ทำการศึกษาแบบ systematic พบว่าในผู้ป่วย thin melanoma (≤ 1.0 มม. thickness) หากมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อยหนึ่งข้อ คือ ulceration, Clark level IV, nodular growth, mitosis, regression หรืออายุ ≤ 40 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงที่จะพบ SLN metastasis สูงขึ้นถึงร้อยละ 18 และมีรายงานที่พบ SLN metastasis ใน tumor thickness 1.01-2.0 มม. ที่ร้อยละ 12-20 2.01-4.0 มม. ที่ร้อยละ 28-33 และ >4 มม. ที่ร้อยละ 40-44

ปัจจุบันการทำ SLN biopsy จึงเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานในผู้ป่วย stages I/II melanoma ที่การตรวจร่างกายและรังสีวินิจฉัยไม่พบหลักฐานการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง การทำ SLNB ไม่ได้ช่วยเพิ่ม disease-specific survival (DSS) แต่ nodal status ของผู้ป่วยยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญและมีผลต่อการรักษาต่อไปด้วย โดยจาก NCCN guideline version 3.2020⁽¹⁶⁾ ได้แนะนำการพิจารณาทำ SLN biopsy ใน stages IB และ II ดังนี้

Stage IA ที่มี T1a category มีโอกาส positive SLN <ร้อยละ 5 จึงไม่แนะนำให้ทำ SLNB

Stage IB คือ stage IA ที่มี T1b category หรือ T1a category ที่มี adverse features (very high mitotic index ≥ 2 /ตาราง มม. หรือ lymphovascular invasion, positive deep margin) มีโอกาส positive SLN ร้อยละ 5-10 จึงแนะนำให้ทำ SLNB

Stage IB ที่มี T2a category หรือ stage II มีโอกาส positive SLN >ร้อยละ 10 จึงแนะนำให้ทำ SLNB

หากผู้ป่วยมีความเสี่ยง positive SLN แต่สภาพร่างกายผู้ป่วยไม่พร้อมที่จะทำ SLNB สามารถใช้วิธีอื่นทดแทน เช่น surveillance nodal basin ultrasound, CLND, adjuvant therapy หรือ การตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด

ตารางที่ 4. แสดงผล intraoperative pathological investigation/frozen section ในการผ่าตัด sentinel lymph node biopsy ของผู้ป่วย melanoma

ผู้นิพนธ์ และคณะ	ปี ค.ศ.	Definitive pathological examination	Metastases intraoperatively /จำนวนคนไข้ (ร้อยละ)	Metastases permanent /จำนวนคนไข้ (ร้อยละ)	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)
Gibbs และคณะ ⁽⁴⁶⁾	1999	H&E and IHC	6/64 (9)	14/64 (22)	43	100
Pieter และคณะ ⁽⁴⁷⁾	2000	H&E and IHC	8/99 (8)	17/99 (17)	47	100
Alexander และคณะ ⁽⁴⁸⁾	2002	H&E and IHC	44/360 (12)	74/360 (20)	59	100
Dariusz และคณะ ⁽⁴⁹⁾	2008	H&E and IHC	7/148 (5)	16/148 (11)	43.7	100
Nives และคณะ ⁽⁵⁰⁾	2017	Modified Giemsa and IHC	20/201 (9)	25/201 (12)	57	99

H&E: hematoxyline-eosin, IHC: immunohistochemistry

การส่ง intraoperative pathological investigation หรือ frozen section มีความไวเพียงร้อยละ 43-59 จึงยังไม่แนะนำให้ทำร่วมกับการทำ SLN biopsy ทำให้การทำ frozen section ไม่ช่วยลดการ re operation ได้ เนื่องจาก melanoma มี incidence of micrometastases สูง และการตรวจทาง pathological ต้องใช้การตรวจ immunohistochemistry (IHC) ไม่สอดคล้องกับผล frozen section ทำให้ยังไม่แนะนำการทำ frozen section ใน จาก NCCN guidelines version 3.2020⁽¹⁶⁾

2. Complete lymph node dissection (CLND)

การทำ CLND ถือเป็น standard of care เมื่อสามารถคลำต่อมน้ำเหลืองได้ (clinically positive node หรือ macro-metastasis), radiographically detectable adenopathy หรือ SLN-positive (micrometastasis) ผู้ป่วยทุกคนที่ positive sentinel lymph node จะได้รับคำแนะนำในการทำ CLND ต่อ เพราะผู้ป่วย มีโอกาสเสี่ยงที่จะการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมาที่ non-sentinel lymph node (NSLNs) โดยผู้ป่วยที่มี positive-NSLNs จะมี DFS, MSS และ OS ที่แย่กว่ากลุ่ม negative-NSLNs⁽⁵¹⁾ แต่ข้อมูลจากการศึกษาของ Morton และคณะ⁽⁴⁰⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ positive SLN ที่ได้รับการทำ CLND จะมี positive-NSLNs เพียงประมาณร้อยละ 20 ของ CLND specimen ในขณะที่อีกร้อยละ 80 เป็น negative-NSLNs

ปัจจุบันมีการศึกษาของ dermatological group trial (DeCOG-SLT)⁽⁵²⁾ ทำการศึกษาแบบ multicenter randomized controlled ในระยะที่ 3 ในปี ค.ศ. 2016 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย melanoma with positive SLN 5,547 ราย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการทำ immediate CLND กับ observation ติดตามเฉลี่ยนาน 34 เดือน พบว่าการทำ CLND ไม่ช่วยลดเรื่อง recurrence-free survival, distant-metastasis-free survival และ OS สอดคล้องกับการศึกษาของ multicenter selective lymphadenectomy trial II (MSLT-II)⁽³⁰⁾ ทำการศึกษาแบบ multicenter randomized controlled ในระยะที่ 3 ในปี ค.ศ. 2017 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย melanoma with positive SLN 1,934 ราย พบว่า 3-year rate of MSS ไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ immediate CLND จะช่วยเพิ่ม DFS เล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่ม observation group (ร้อยละ 68 และร้อยละ 63 ตามลำดับ)

จึงอาจสรุปได้ว่า ตาม NCCN guidelines version 3.2020⁽¹⁶⁾ ในผู้ป่วยที่ negative-SLN ไม่มีความจำเป็นต้องทำ CLND แต่ในผู้ป่วย stage III จากการที่มี positive SLN การทำ CLND ในต่อมน้ำเหลืองกลุ่มนั้น ๆ จะช่วยเรื่อง regional disease control และช่วยบอกข้อมูลของ NSLN metastasis ซึ่งช่วยบอกการพยากรณ์โรคแต่ไม่ได้เพิ่ม survival⁽⁵³⁾ จึงควรแจ้งข้อมูลในแง่มุมต่าง ๆ ทั้งโอกาสในการตรวจพบ NSLN และ prognosis จากการตรวจพบ NSLNs อีกทั้ง morbidity จากการทำ CLND ให้แก่ผู้ป่วยทราบก่อนทำการผ่าตัด

Anatomical complete LN dissection (CLND) ใน regional LN ตำแหน่งต่าง ๆ มีดังต่อไปนี้

Axillary lymphadenectomy การทำ CLND ในตำแหน่งนี้ทำทั้ง levels I-III การผ่าตัด ควรจะลงเป็น S-shape incision และ arm abduction ควรจะระวังการบาดเจ็บต่อ axillary vein, brachial plexus, long thoracic nerve, thoracodorsal nerve, และ medial pectoral nerves

Head and neck หากมี clinically positive หรือ microscopically positive lymph nodes ควรพิจารณาการทำ neck dissection ในต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่าง ๆ ตาม drainage ของ primary tumor ตำแหน่งต่าง ๆ หากพยาธิสภาพที่อยู่บริเวณ ใบหน้าและศีรษะ ส่วนหน้าจะไปยังต่อมน้ำเหลือง parotid และ cervical levels I-IV ส่วน lesion ที่อยู่บริเวณศีรษะส่วนหลังจะไปยังต่อมน้ำเหลือง occipital และ postauricular แต่หากพยาธิสภาพอยู่ที่ midline หรือ coronal band อาจจะไปที่ได้ก็ได้ให้พิจารณาตำแหน่งที่ตรวจร่างกาย พบต่อมน้ำเหลืองโตหรือการทำ preoperative imaging หรือ preoperative lymphoscintigram

Inguinal lymphadenectomy การทำ CLND ในตำแหน่งนี้ประกอบไปด้วยการเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม superficial (inguinofemoral) และพิจารณาเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม deep (iliac และ obturator) nodes ในกรณีที่มีความเสี่ยงที่จะพบการกระจายของมะเร็งได้สูงในกรณีต่อไปนี้

Clinically positive inguinofemoral nodes

Positive ≥ 3 inguinofemoral nodes

Pelvic computed tomogram (CT) reveals iliac/obturator lymphadenopathy

Positive Cloquet's node (the highest deep inguinal node)

การรักษาแบบ adjuvant

ก. Interferon (IFN) alfa

IFN alfa เป็น immune modulator ที่สามารถกระตุ้น antitumor activity โดยกระตุ้น dendritic cell and T lymphocyte มาบริเวณ nodal tumor tissue ผ่านกระบวนการ STAT 1 upregulation⁽⁵⁴⁾ โดยได้รับการรับรองจาก food and drug administration (FDA) ของสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1996 ให้ใช้ IFN alfa ในการรักษา adjuvant therapy หลังการผ่าตัดผู้ป่วย high-risk melanoma (stages IIB/C, III) ซึ่งมี prognosis แย่กว่าผู้ป่วย stages I-IIA⁽⁵⁵⁾ มีการศึกษาของ Mocellin และคณะ⁽⁵⁶⁾ แบบ meta-analysis ในการใช้ adjuvant IFN alfa เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการใช้ adjuvant IFN therapy ช่วยเพิ่ม disease-free survival (ร้อยละ 18 risk reduction) และ overall survival (ร้อยละ 11 risk reduction) โดยสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ร้อยละ 8 ที่ 5 ปี และร้อยละ 10.5 ที่ 10 ปี โดยขนาดของยา และระยะเวลาของการรักษาไม่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษา

หลังจากใช้ IFN alfa ขนาดสูงแล้วพบว่ามีผลข้างเคียงจากยา เช่น flu-like symptom (fatigue, anorexia, weight loss, myalgia, fever, nausea, headache), depression, hepatotoxicity, myelosuppression จึงมีการใช้ pegylated IFN alfa โดยการศึกษา european organization for research and treatment of cancer (EORTC) trial 18991⁽⁵⁷⁾ ซึ่ง randomized ผู้ป่วย 1,256 ราย ซึ่งเป็น completely resected stage III melanoma เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ observation หรือให้ pegylated IFN alfa โดยให้ในระยะเวลา 5 ปี พบว่า 4-year relapse-free survival สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ pegylated IFN alfa แต่ไม่แตกต่างใน overall survival หลังจากนั้น pegylated IFN alfa ได้รับ FDA Approval ในปี ค.ศ. 2011 และปัจจุบัน NCCN guideline version 3.2020⁽¹⁶⁾ แนะนำให้เป็น second-line หรือ subsequent therapy ใน metastasis หรือ unresectable stage

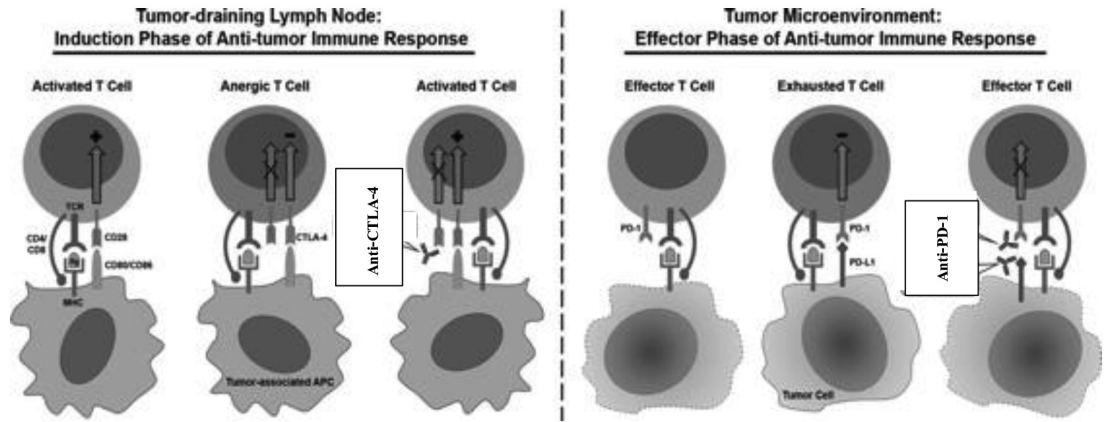
ข. Immunotherapy (รูปที่ 10⁽⁵⁸⁾)

Immune checkpoint inhibitor ถูกพัฒนาเป็นยาหลักในการรักษา advanced melanoma เพื่อเพิ่ม overall survival โดยเป็น monoclonal antibody ที่จะป้องกันการเกิด receptor-ligand interaction ระหว่างเซลล์มะเร็งกับ T cell⁽³⁾ ทำให้มีฤทธิ์ช่วยกระตุ้น T cell activity เกิด T cell

proliferation, IL-2 production และช่วยกระตุ้น T cell activity ในการต่อต้านเซลล์มะเร็ง⁽⁵⁸⁾

Anti-CTLA-4 ได้แก่ ipilimumab

Anti-PD-1 ได้แก่ nivolumab, pembrolizumab, avelumab, atezolizumab และ duvalumab



รูปที่ 10. แสดงกลไกการทำงานของ immune check point inhibitor⁽⁵⁸⁾

Anti-CTLA-4: ipilimumab

เป็น monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ immune checkpoint receptor CTLA-4 โดยมี การศึกษาของ Hodi และคณะ⁽⁵⁹⁾ พบว่าการให้ ipilimumab ในผู้ป่วย unresected stage III หรือ metastatic melanoma (stage IV) ช่วยเพิ่ม progression-free survival และ overall survival อย่างมีนัยสำคัญ จึงทำให้ ipilimumab ได้รับการรับรองโดย FDA ในปี ค.ศ. 2011 สำหรับการ รักษาผู้ป่วย unresected/metastatic melanoma

หลังจากนั้น ปี ค.ศ. 2015 มีการศึกษา the european organization for research and treatment of cancer (EORTC) trial 18071^(60, 61) ซึ่งเป็น phase III double-blind, randomized, multicenter โดยทำการเปรียบเทียบ adjuvant high-dose ipilimumab (10 มก./กก.) กับ placebo ในผู้ป่วย complete resected stage III melanoma โดยรวมผู้ป่วย stage IIIA (ถ้า N1a ต้องมี at least one metastasis >1 มม.) หรือ stage IIIB/C แต่ไม่รวม in-transit metastasis ซึ่งผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับการตัด⁽³⁰⁾ primary tumor ที่ได้ adequate surgical margin และได้รับการทำ CLND ร่วมด้วย ซึ่งผลการศึกษาพบว่า การให้ high-dose ipilimumab ช่วยเพิ่ม median recurrence-free survival (RFS) โดยเพิ่มเป็น 26.1 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ ipilimumab เทียบกับ 17.1 เดือนในกลุ่มที่ได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญ

แต่การให้ high-dose ipilimumab มีโอกาสเสี่ยงต่อ immune-related adverse event ซึ่งทำให้ต้องหยุดการรักษาสูงถึงร้อยละ 52 อีกทั้งยังพบผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 1) ที่เสียชีวิตจากการ

ให้ ipilimumab (drug-related death) ดังนั้น การพิจารณาให้ adjuvant ipilimumab นั้นต้องมีการพูดคุยกับผู้ป่วยถึงประโยชน์และโทษจากการรักษาอย่างละเอียด⁽⁶²⁾

Anti-PD-1: nivolumab

จากข้อมูลที่ ipilimumab ช่วยในการรักษาผู้ป่วย melanoma ดีขึ้น แต่ก็พบ adverse event ค่อนข้างสูงรวมถึงพบการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการใช้ ipilimumab ถึงร้อยละ 1 จึงมีการศึกษา CheckMate-238 trial⁽⁶³⁾ ซึ่งศึกษาผลการรักษาของ nivolumab ซึ่งเป็น anti-PD-1 เปรียบเทียบกับการใช้ ipilimumab ในผู้ป่วย resected stages IIIB/IIIC/IV melanoma ศึกษาแบบ randomized, double-blind, phase 3 โดยติดตามเฉลี่ยนาน 18 เดือน ได้รายงาน 12-month rate of RFS พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ nivolumab นั้นมี RFS ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ คือ ร้อยละ 70.5 ต่อร้อยละ 60.8 เมื่อเทียบกับ ipilimumab อีกทั้งยังพบ treatment-related adverse event ในเกรดที่ 3 หรือ 4 เพียงร้อยละ 14.4% ต่อร้อยละ 45.9 และอัตราการหยุดการรักษาเนื่องจากมี adverse event เพียงร้อยละ 9.7 ต่อร้อยละ 42.6 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ nivolumab เทียบกับ ipilimumab ตามลำดับ โดยไม่พบผู้เสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ nivolumab ในขณะที่พบผู้เสียชีวิต 2 ราย (ร้อยละ 0.4) ในกลุ่มที่ได้รับ ipilimumab นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วย unresected stages III/IV melanoma^(63, 64) พบว่า การให้ nivolumab อย่างเดียวหรือให้ร่วมกับ ipilimumab นั้นช่วยเพิ่ม progression-free survival (PFS) เมื่อเทียบกับการให้ ipilimumab อย่างเดียว แต่ก็พบ treatment-related adverse event ในเกรดที่ 3 หรือ 4 สูงกว่าเช่นกัน

ปัจจุบัน NCCN guidelines version 3.2020⁽¹⁶⁾ แนะนำให้เป็น first-line ใน metastasis หรือ unresectable stage จากข้อมูลข้างต้นช่วยยืนยันว่ายาในกลุ่ม anti-PD1 คือ nivolumab นอกจากนี้ยังมี pembrolizumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกัน ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า ipilimumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anti-CTLA 4 อีกทั้งยังมี adverse event น้อยกว่าด้วย สำหรับการรักษาเป็น adjuvant therapy ในผู้ป่วย stages III/IV melanoma

ค. Molecular targeted

ในผู้ป่วย cutaneous melanoma สามารถพบ *BRAF* mutation ได้ถึงประมาณร้อยละ 40 โดยสามารถพบในคนผิวขาวร้อยละ 54.8 และพบในคนเอเชียร้อยละ 38.2⁽⁶⁵⁾ โดยการ mutation นั้นเกิดจากการแทนที่ของ glutamic acid ใน valine (V600E mutation พบประมาณร้อยละ 90 ของ *BRAF* mutation ทั้งหมด) โดยหากมี *BRAF* mutation เกิดขึ้นจะทำให้เกิดการกระตุ้น mitogen-activated protein (MAP) kinase pathway ทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวมากผิดปกติ ซึ่งการค้นพบ *BRAF* mutation ทำให้เกิดการรักษามelanoma โดยใช้ targeted therapy ซึ่งมีหลายการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม *BRAF* inhibitors หรือ MAP kinase (MEK) inhibitor ช่วยเพิ่ม PFS และ OS^(62, 66)

มีการศึกษาในผู้ป่วย unresected stages IIIB/C,IV melanoma ที่มี *BRAF* V600E หรือ V600K mutation โดยใช้ *BRAF* inhibitor ร่วมกับ *MEK* inhibitor เปรียบเทียบกับการใช้ *BRAF* inhibitor alone พบว่าการใช้ combined therapy ช่วยเพิ่ม PFS และ OS อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁶⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา COMBI-AD trial ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย resected stage III (IIIA >1 มม., IIIB/C) melanoma ที่มี *BRAF* V600 mutation โดยเปรียบเทียบการใช้ combined therapy เทียบกับ placebo พบว่าช่วยเพิ่ม RFS และ OS อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน⁽⁶⁸⁾

ปัจจุบันแนะนำให้ตรวจ *BRAF* V600 mutation ในผู้ป่วย melanoma ทุกราย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี nodal/distant metastasis และสามารถให้ combined therapy ระหว่าง *BRAF/MEK* inhibitor ในการเป็น adjuvant therapy ในผู้ป่วย resected stage III หรือในผู้ป่วย unresected/metastatic melanoma ได้ หากที่มี *BRAF* V600 mutation

ง. Radiation therapy

Melanoma เป็น radioresistant tumor เพราะฉะนั้นการรักษาด้วย radiation จึงมีข้อบ่งชี้ที่จำกัด โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้

Primary disease radiation therapy

Definitive therapy เมื่อ in situ melanoma (lentigo maligna) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้เนื่องจากปัจจัยด้านสุขภาพของผู้ป่วย

Adjuvant therapy ในกรณีไม่สามารถตัดได้ adequate surgical margin และ negative resection margin ที่มี high risk feature (head and neck tumor location, a Breslow depth >4 มม. หรือ a Clark level V tumor)⁽⁶⁹⁾ เพื่อช่วยในเรื่อง local control

Regional disease radiation therapy

Definitive or palliative therapy เมื่อ unresectable nodal, satellite หรือ in-transit disease ซึ่งจะช่วยลดเรื่อง pain, mass effect, tumor-related hemorrhage และ local irritation จาก skin และ subcutaneous metastasis ได้

Adjuvant therapy ในกรณี high risk of nodal relapse⁽⁷⁰⁾ ได้แก่

Extracapsular extension

≥4 nodes involved

Large lymph nodes (size ≥3 ซม. ใน parotid, neck และ axilla และขนาด ≥4 ซม. for groin location)

Multiple positive nodes (≥1 parotid ≥2 cervical หรือ axillary หรือ ≥3 groin-positive nodes)

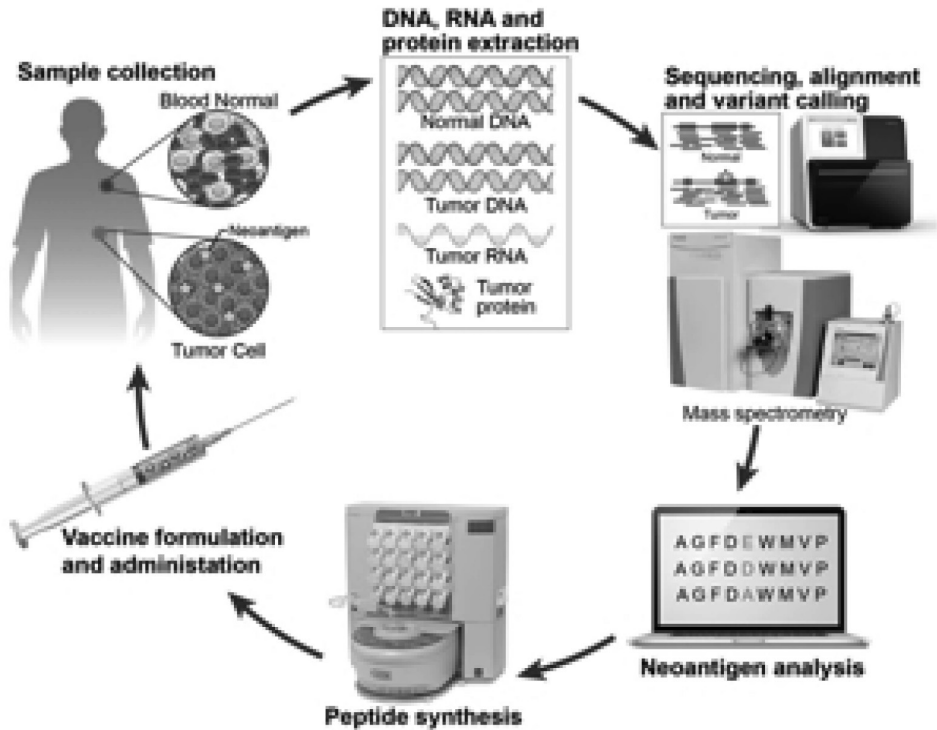
Recurrent disease after prior complete nodal dissection

จากการศึกษาของ Burmeister และคณะ⁽⁷¹⁾ แบบ randomized controlled ในผู้ป่วย melanoma จำนวน 250 ราย ที่มี positive LN และมีความเสี่ยงสูงที่จะมี locoregional recurrence โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ radiation (48 Gy ใน 20 fractions) กับกลุ่ม observation โดยติดตามผู้ป่วย กลุ่มนี้นานเฉลี่ย 40 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ radiation มีอัตราการเกิด nodal recurrence น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ radiation อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่าช่วยเพิ่ม RFS และ OS นอกจากนี้มี ข้อมูลยืนยันจากการศึกษาของ american society of clinical oncology 2015⁽⁷²⁾ โดยติดตามผู้ป่วยนาน 6 ปี โดย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ radiation มี 5-year local recurrence ร้อยละ 21 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ radiation ที่ร้อยละ 36 และไม่พบว่าช่วยลด RFS และ OS เช่นกัน

จ. Melanoma vaccine (รูปที่ 11⁽⁷³⁾)

ความต้องการในการรักษาแบบ target cancer จากการที่เซลล์มะเร็งสร้าง tumor-associated antigen (TAA) ซึ่งไม่พบในเซลล์ปกติทั่วไป โดยปกติเซลล์มะเร็งมีความสามารถในการหลบหลีกจากการกระตุ้นการทำงานของ T cell ได้ แนวคิดในการสร้าง personalized cancer neoantigen vaccine⁽⁷³⁾ จึงมีการนำเซลล์มะเร็งจากตัวผู้ป่วยมาทำการผลิตเป็น neoantigen เพื่อนำมาทำการฉีดกลับไปกระตุ้นการทำงานของ specific T cell ให้มีการตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งในร่างกายเป็นสิ่งแปลกปลอม โดยออกฤทธิ์ได้เฉพาะกับมะเร็งที่มีลักษณะ heterogenous mutation ของแต่ละคน นอกจากนี้หลังจากมีการกำจัดเซลล์มะเร็งแล้วก็ทำให้เกิดการปล่อย antigen เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด cancer immune cycle เป็น positive feed back ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ adjuvant อื่น ๆ⁽⁷³⁾

มีการศึกษาของ Patrick และคณะ⁽⁷⁴⁾ ทำการผลิต melanoma vaccine phase I ในผู้ป่วย unresected stages IIIB/C, IV melanoma ในผู้ป่วย 6 ราย โดยหลังการผ่าตัดผู้ป่วย 4 ราย ไม่มี recurrence หลังจากตรวจติดตามไป 25 เดือน ส่วนผู้ป่วยอีก 2 รายมี recurrence ซึ่งสามารถรักษาด้วย anti PD-1 จนสามารถเกิด complete tumor regression ได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Sahin และคณะ⁽⁷⁵⁾ ทำการผลิต melanoma vaccine phase II ในผู้ป่วย unresected stage IIIB/C, IV melanoma ในผู้ป่วย 19 ราย พบว่าสามารถลดอัตราการเกิด metastasis และเพิ่ม PFS ได้อย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 11. แสดงกระบวนการผลิต melanoma vaccine⁽⁷³⁾

Surveillance (ตารางที่ 5⁽¹⁶⁾)

Tumor recurrence มีความสัมพันธ์กับ tumor thickness โดยพบว่าผู้ป่วย melanoma กว่าร้อยละ 60-70 มี recurrence ในช่วง 18-24 เดือนแรกหลังจากได้รับการผ่าตัด หลักการตรวจติดตามผู้ป่วย cutaneous melanoma ทุกระยะดังนี้

ซักประวัติ และตรวจร่างกายโดยเฉพาะต่อมน้ำเหลืองและผิวหนัง อย่างน้อยปีละครั้ง ขึ้นอยู่กับระยะของโรค

สอนผู้ป่วยในการตรวจผิวหนังและ ต่อมน้ำเหลืองเพื่อเฝ้าระวังการกลับมาเป็นซ้ำ ไม่จำเป็นต้อง การตรวจเลือดประจำปี

ตรวจติดตาม radiologic imaging ในผู้ป่วยที่สงสัยการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง และผู้ป่วย positive SLNB แต่ไม่ได้รับการผ่าตัด CLND แนะนำให้ตรวจทุก 4 เดือนใน 2 ปีแรก หลังจากนั้นทุก 6 เดือน จนถึง 3-5 ปี

ให้คำปรึกษาเรื่อง genetic counseling (p16/CDKN2A mutation) ในผู้ป่วยที่มี invasive cutaneous melanomas มากกว่า 3 ตำแหน่ง mix of invasive melanoma, pancreatic cancer หรือ astrocytoma

ตารางที่ 5. Surveillance ตามคำแนะนำของ National Comprehensive Cancer Network guidelines version 3.2020 recommendation⁽¹⁶⁾

Stage	Physical examination	Imaging	Investigation
0	ทุกปี	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ
IA-IIA	ทุก 6 เดือน นาน 5 ปี ต่อด้วยทุกปี	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ
IIB-IV	ทุก 3 เดือน นาน 2 ปี ต่อด้วย ทุก 6 เดือน นาน 3 ปี ต่อด้วยทุกปี	CXR/CT/PET ทุก 3-12 เดือน และ brain MRI ทุกปี	ไม่แนะนำ

CXR: chest X-ray, CT: computed tomogram, PET: positron emission tomogram, MRI: magnetic resonance imaging

ข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ตารางที่ 6)

ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย และรักษา cutaneous melanoma ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2563 แสดงในตารางที่ 6 ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วยบางกลุ่มที่ไม่สามารถเข้าถึง adjuvant therapy ด้วยเหตุผลด้านเศรษฐกิจ 13 รายจากผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ IIIC-IV 26 ราย และมีการส่งตรวจ *BRAF* mutation เพียง 9 รายจากผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ IV จำนวน 26 ราย

ตารางที่ 6. แสดงข้อมูลผู้ป่วย cutaneous melanoma ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2563

Year		N = 68	Stage		N = 68	Distance Metastasis		Person	
2558	19	27.9%	Stage 0(Tis)	1	1.5%	none		40	
2559	12	17.6%	Stage IA	5	7.4%	Skin, Subcutaneous, LN		18	
2560	13	19.1%	Stage IB	0	0%	Lung		17	
2561	8	11.8%	Stage IIA	6	8.8%	Liver		8	
2562	15	22.1%	Stage IIB	2	2.9%	Bowel & peritoneum		4	
2563	1	1.5%	Stage IIC	10	14.7%	Bone		5	
Age(years)		Mean = 64.5	Stage IIC	10	14.7%	CNS metastasis		5	
20-30	1	1.5%	Stage IIIA	3	4.4%	Surgery			
31-40	5	7.4%	Stage IIIB	2	2.9%	None	3	4.4%	
41-50	8	11.8%	Stage IIIC	11	16.2%	WLE	2	2.9%	
51-60	16	23.5%	Stage IIID	2	2.9%	WLE+ SLNB	40	58.8%	
61-70	13	19.1%	Stage IV	26	38.2%	WLE+ CLND	23	33.8%	
≥71	25	36.8	Primary tumor (T)		N = 68	Outcome			
Location		N = 68	Tis	1	1.5%	Cure	38	55.9%	
Head and neck	4	5.8%	T1	7	10.3%	Primary recurrence	6	8.8%	
Upper limb	4	5.8%	T2	9	13.2%	Nodal recurrence	18	26.5%	
Lower limb	50	73.5%	T3	9	13.2%	Death	6	8.8%	
trunk	10	14.7%	T4	42	61.8%	Adjuvant treatment			
Subtype		N = 68	Regional LN (N)		N = 68	none	21	Not effort	13
SMM	20	29.4%	N0	29	42.6%	BNF	1	FDR001	1
NM	14	20.6%	N1	7	10.3%	Ipilimumab	2	Vaccine	2
LMM	2	2.9%	N2	13	19.1%	Nivolumab	4	Chemotherapy	5
Acral lentiginous	32	47.1%	N3	19	27.9%	Pembrolizumab	4	Radiation	45

เอกสารอ้างอิง

- Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant melanoma: beyond the basics. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:330e-40e.
- Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Suwanrungruang K, Sangrajrang S, Buasom R. *Cancer in Thailand IX 2013-2015*. Vol. 9. Bangkok, Thailand: Cancer Registry Unit, National Cancer Institute Thailand; 2018.
- Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Cutaneous melanoma: Etiology and therapy. In: Ward WH, Farma JM, editors. *Cutaneous melanoma*. Brisbane, Australia: Codon Publications; 2017. p. 3-22.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2019*. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
- Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Dermatol Rep* 2013;2:24-34.
- Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, et al. Dysplastic nevi. markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989;63:386-98.

7. Robbins HA, Clarke CA, Arron ST, Tatalovich Z, Kahn AR, Hernandez BY, et al. Melanoma risk and survival among organ transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2015;135:2657-65.
8. Chen T, Hemminki K, Kharazmi E, Ji J, Sundquist K, Fallah M. Multiple primary (even in situ) melanomas in a patient pose significant risk to family members. *Eur J Cancer* 2014;50:2659-67.
9. Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum Pathol* 2014;45:1315-26.
10. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H, Hopper JL, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer* 2011;128:2425-35.
11. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005;365:687-701.
12. Campos S, Lencastre A. Dermatoscopic correlates of nail apparatus disease. In: Hamblin MR, Avci P, Gupta GK, editors. *Imaging in dermatology*. London: Elsevier; 2016. p. 43-58.
13. Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:717-23.
14. Mills JK, White I, Diggs B, Fortino J, Vetto JT. Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2013;205:585-90; discussion 90.
15. Doolan BJ, Robinson AJ, Wolfe R, Kelly JW, McLean C, McCormack C, et al. Accuracy of partial biopsies in the management of cutaneous melanoma. *Australas J Dermatol* 2019;60:209-13.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Cutaneous melanoma: NCCN Evidence blocks, version 3.2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 5]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma_blocks.pdf.
17. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, et al. Principles of cancer staging. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017. p. 3-30.
18. 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;29:705-27.
19. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *Cancer* 2017;67:472-91.
20. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, 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;11:426-33.
21. Sugarbaker EV, McBride CM. Melanoma of the trunk: the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis. *Surgery* 1976;80:22-30.
 22. Hayley M Reynolds, Cameron G Walker, P Rod Dunbar, Michael J O'Sullivan, Roger F Uren, John F Thompson, et al. Functional anatomy of the lymphatics draining the skin: a detailed statistical analysis. *J Anat* 2010;216:344-55.
 23. Marcoval J, Ferreres JR, Martin C, Gomez S, Penin RM, Ochoa de Olza M, et al. Patterns of visceral metastasis in cutaneous melanoma: a descriptive study. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:593-7.
 24. Gao D, Ma X. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma. *Panminerva Med* 2017;59:332-7.
 25. Frauchiger AL, Mangana J, Rechsteiner M, Moch H, Seifert B, Braun RP, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status. *Br J Dermatol* 2016;174:823-30.
 26. Tsao H, Cosimi AB, Sober AJ. Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma. *Cancer* 1997;79:2361-70.
 27. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2105-10.
 28. van Akkooia ACJ, de Wilt JHW, Verhoefa C, Gravelandb WJ, van Geela AN, Kliffenc M, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol: Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer* 2006;42:372-80.
 29. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;36:6199-206.
 30. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.
 31. Hunger RE, Seyed Jafari SM, Angermeier S, Shafighi M. Excision of fascia in melanoma thicker than 2 mm: no evidence for improved clinical outcome. *Br J Dermatol* 2014;171:1391-6.
 32. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin) a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-41.
 33. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, 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;17:184-92.
34. Utjés D, Malmstedt J, Teras J, Drzewiecki K, Gullestad HP, Ingvar C, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2019;394:471-7.
 35. Doepker MP, Thompson ZJ, Fisher KJ, Yamamoto M, Nethers KW, Harb JN, et al. Is a wider margin (2 cm vs. 1 cm) for a 1.01-2.0 mm melanoma necessary? *Ann Surg Oncol* 2016;23:2336-42.
 36. Hudson LE, Maithel SK, Carlson GW, Rizzo M, Murray DR, Hestley AC, et al. 1 or 2 cm margins of excision for T2 melanomas: do they impact recurrence or survival? *Ann Surg Oncol* 2013;20:346-51.
 37. Moncrieff MD, Gyorki D, Saw R, Spillane AJ, Peach H, Oudit D, et al. 1 versus 2-cm excision margins for pT2-pT4 Primary cutaneous melanoma (MelMarT): A feasibility study. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2541-9.
 38. Phan K, Onggo J, Loya A. Mohs micrographic surgery versus wide local excision for head and neck melanoma-in-situ. *J Dermatolog Treat* 2020;31:559-62.
 39. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA Jr, Neumeister MW. Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plast Reconstr Surg* 2014;134:259-73.
 40. Han D, Thomas DC, Zager JS, Pockaj B, White RL, Leong SP. Clinical utilities and biological characteristics of melanoma sentinel lymph nodes. *World J Clin Oncol* 2016;7:174-88.
 41. Tardelli E, Mazzarri S, Rubello D, Gennaro M, Fantechi L, Duce V, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: standard and new technical procedures and clinical advances. a systematic review of the literature. *Clin Nucl Med* 2016;41:e498-507.
 42. Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:1479-87.
 43. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
 44. Portinari M, Baldini G, Guidoboni M, Borghi A, Panareo S, Bonazza S, et al. The long-term prognostic impact of sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: a prospective study with 10-year follow-up. *Ann Surg Treat Res* 2018;95:286-96.
 45. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, Thoms KM, Schon MP, Tronnier M, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an

- additional risk factor. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2252-8.
46. John F. Gibbs, Peter P. Huang, Paul J. Zhang, William G. Kraybill, Richard Cheney. Accuracy of pathologic techniques for the diagnosis of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 1999;6:699–704.
 47. Tanis PJ, Boom RPA, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;8:222–6.
 48. Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG. Value of frozen-section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2002;235:92–8.
 49. Nejc D, Pasz-Walczak G, Piekarski J, Pluta P, Sek P, Bilski A, et al. 94% accuracy of intraoperative imprint touch cytology of sentinel nodes in skin melanoma patients *Anticancer Res* 2008;28:465-70.
 50. Jonjić N, Molek KR, Seili-Bekafigo I, Ivanković SG, Giroto N, Jurišić D, et al. Predictive value of intraoperative sentinel lymph node imprint cytology analysis for metastasis in patients with melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat* 2017;25:99-106.
 51. Leung AM, Morton DL, Ozao-Choy J, Hari DM, Shin-Sim M, Difronzo AL, 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;148:879-84.
 52. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking 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;17:757-67.
 53. Bello DM, Faries MB. The landmark series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (management of lymph nodes). *Ann Surg Oncol* 2020;27:15-21.
 54. Agha A, Tarhini AA. Adjuvant therapy for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2017;19:36.
 55. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD011123.
 56. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD008955.
 57. Trolia RD, Simeone E, Lorenzo GD, Grimaldi AM, Romano A, Ayala F, et al. Update on PEG-interferon α -2b as adjuvant therapy in melanoma. *Anticancer Res* 2012;32:3901-9.
 58. Filipovic A, Mayor S. The role of immunotherapy in treating solid cancers. *Cancer Wold* 2017;5:45-50.

59. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
60. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, 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;16:522-30.
61. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:393-403.
62. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-55.
63. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35.
64. Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7325.
65. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1036-46 e2.
66. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
67. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-88.
68. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-23.
69. Strom T, Caudell JJ, Han D, Zager JS, Yu D, Cruse CW, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120:1369-78.
70. Kan CE, Mansur DB. The role of radiation therapy in the management of cutaneous melanoma. *Melanoma Manag* 2016;3:61-72.

71. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589-97.
72. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1049-60.
73. Hodge K, Supabphol S, Kumar P, Poomipak W, Pisitkun T. Recent developments in neoantigen-based cancer vaccines. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:91-101.
74. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017;547:217-21.
75. Sahin U, Derhovanesian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Lower M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017;547:222-6.