

## 皮膚黑色素癌之診斷、治療與追蹤

譯者:傅雪美

### 發生率：

Malignant Melanoma 在歐盟的粗略發生率為每年每十萬人口為 9 人。其發生率隨緯度的增高有增加的趨勢，例如在地中海區域國家為每年每十萬人口為 3~5 人，而北歐為每年每十萬人口為 12~17 人(less pigmented skin type)，死亡率則是每年每十萬人口為 2~3 人，與地理位置較少差異。UV-B 曝露的增加與近年來逐漸增高的發生率有關。

Type of Melanoma	Common Locations	Median Age (yr)	Sex Predilection	Duration	Identifying Features of Radial Growth Phase
Lentigo maligna	Sun-exposed surfaces; head & neck most common	70	None	5-15 yr	Flat. Shades of tan to black. Frequent areas of hypopigmentation
Superficial Spreading	All body surfaces	56	Males: head, neck, trunk Females: lower legs	1-5 yr	Flat to slightly raised. Irregular margins. Shades of brown, black, pink
Nodular	All body surfaces	49	None overall Males: head, neck, trunk	1 mo -2yr	None
Acral lentiginous	Volar and subungul areas	59	Slight female preponderance	2 mo – 10 yr	Tan to dark-brown macule
Mucosal lentiginous	Oral, ocular, and genital mucosa	56	Slight male preponderance but varies from area to area	4-20 yr	Tan to dark- brown macular area

Table 74-2 Differential Clinical Features of the Common Types of Melanoma from HASKELL CANCER TREATMENT 5<sup>th</sup> Edition ( Pg1160 )

### 診斷：

(1) 可疑病灶的特徵：(ABCDE rule)

- A : Asymmetry (不對對)
- B : Border irregularities (邊緣不規則)
- C : Color heterogeneity (顏色不均勻)
- D : Diameter > 6mm (直徑 > 6mm)

E : Evolution of color , elevation of size in recent months (顏色改變，大小增加)

- (2) 診斷必須依據 Excisional Bx 的 full thickness. 建議是病灶周圍 2mm 的正常皮膚，接著由有經驗的病理部來處理標本是必要的。
- (3) 組織學應以 WHO 分類為準，包括最大厚度(mm)(Breslow)，侵犯的程度(Clark level 1-V)，手術邊緣的界線，潰瘍的有無以及復原的程度。

<Clark Level>	5-year Survival
Level 1 : Intraepidermal (in situ)	100%
Level 2 : Penetrates the papillary dermis	95%
Level 3 : Spans the papillary dermis	82%
Level 4 : Penetrates the reticular dermis	71%
Level 5 : Penetrates into the subcutaneous fat	49%

#### 檢查：

- (1) 理學檢查特別針對 tumor satellites, in-transit meta，局部淋巴結及全身性轉移為排除轉移，CXR、CBC/DC、LDH、ALK-P 為必要檢查。
- (2) 腹部及局部淋巴結的超音波是針對 melanoma 厚度 > 1mm 或臨床表現為高度懷疑時才安排，其他的影像檢查則視情況需要而定。
- (3) 對臨床上為 localized melanoma 者，PET-scanning (正子電腦斷層)對初步分期沒有益處。

#### 分期和危險評估：

- (1) 分期以 new AJCC 系統(2002)為準，並包括了原發腫瘤的 Breslow levels, 潰瘍的有無及局部或全身性轉移的情形。

(2)表如下：

AJCC	TNM Stage	10-y survival	Criteria for staging
IA	T1aN0M0	87.9%	T1a= Breslow $\leq$ 1mm,no ulceration(U-)and Clark level $\leq$ III
IB	T1bN0M0	83.1%	T1b= Breslow $\leq$ 1mm with ulceration(U+) or Clark level $\geq$ IV
	T2aN0M0	79.2%	T2a= Breslow 1.01-2.0mm U-
IIA	T2b/T3a N0M0	64.4/63.8%	T2b= Breslow 1.01-2.0mm,U+/ T3=2.01-4.0mm U-
IIB	T3b/T4a N0M0	53.9/50.8%	T3b=Breslow 2.01-4.0mm U+/ T4=> 4.0mm U-
IIC	T4bN0M0	32.3%	T4b=Breslow >4.0mm U+

IIIA	AnyTaN1a/N2 aM0	63.0/56.9%	U-,N1a = 1 lymph node microscopically +/N2= 2-3 nodes
IIIB	AnyTbN1a/N2 aM0	47.7/35.9%	U+,N1a= 1 lymph node microscopically +/N2 = 2-3 nodes
IIIC	AnyTbN1b/N2 bM0 AnyTN3M0	24.4/15.0%  18.45	U+,N1b= 1 lymph node macroscopically +/N2=2-3 nodes U- OR U+,N3= $\geq$ 4 nodes,satellite or in transit metastases
IV	AnyTanyN M1 a AnyTanyNM1 b AnyTanyNM1c	15.7%  2.5%  6.0%	M1a= nodal metastases with normal LDH distant skin, subcutaneous with normal LDH M1b= lung metastases with normal LDH M1c= LDH elevated and/or any non-pulmonary visceral metastases

Percentage figures are median values for disease- specific survival with a standard deviation between 1 and 7%

### Localized Disease 的治療

- (1) 原發腫瘤的 wide excision 範圍如下：
  - (a) In situ melanoma： 0.5cm 的正常皮膚邊緣
  - (b) Breslow 厚度 1-2mm： 1.0cm 的正常皮膚邊緣
  - (c) 較厚的腫瘤： 2.0cm 的正常皮膚邊緣

對於手指、腳指及耳朵的 melanoma，治療方式必須因保留功能而做修正。
- (2) 不鼓勵對局部淋巴結例行的進行選擇性淋巴切除或放射治療
- (3) 假如 Sentinel Lymph node(前哨淋巴)為(+)，則做 Sentinel node 切片，並選擇性的清除局部淋巴結或許有效，但一定要在有經驗的醫學中心實施。
- (4) 對高危險性的 Melanoma 來說，目前尚未有標準的 adjuvant therapy.高劑量的 Interferon (Adjuvant Immuno-therapy)只是有意義的延長 disease-free survival 而已，對於整體存活率沒有影響，這些結果讓我們必須更謹慎的來評估治療的毒性。輔助性化療是無效的，所以不被建議。至於用 Interleukin-2，tumor vaccination 當輔助免疫治療或用 immunochemo-therapy 目前仍尚未有定論，不可在治療 protocol 之外的情形下做。
- (5) 當原病灶的切除邊緣不完整或重新再切除為不可行時，可以考慮放射治療，特別是頭頸部的 Melanoma。

### Locoregional Metastatic Disease (局部轉移) 的治療

- (1) 若可承受手術，完整切除所有陽性的局部淋巴結是必要的。

- (2) 對於 transit meta 或肢體無法手術的病灶，可以用 Melphalan 及 TNF 做 Isolated Limb Perfusion，然而因為是大手術，故必須限於有經驗的醫學中心，也可以用放射治療代替。
- (3) 完全切除後的輔助性全身治療，如前述，目前仍無標準療法。

### **Systemic Metastatic Disease (全身性轉移) 的治療**

- (1) 目前沒有證據顯示全身性治療可延長存活率。單一配方的緩和性化療（如 dacarbazine, vindesine, temozolomide）可以投於活動力尚良好的病患，要不然就是提供最好的支持性療法。多元化療配方或化療加免疫療法並沒有證據比 dacarbazine 更好。
- (2) 切除轉移的臟器可以考慮在活動力尚佳的病患，或是以單一腫瘤表現的病患。
- (3) 對有症狀的腦部轉移或局部骨頭轉移可以考慮緩和性放射線治療。

### **局部性疾病的追蹤：**

- (1) 目前沒有規定追蹤的時間間隔，或任何特別的檢驗項目。對願意接受實驗性治療的病患來說，規則性的抽血檢驗，影像學檢查包括超音波或 PET scan (正子電腦斷層) 目前亦無足夠證據顯示有必要。
- (2) 以下為 Esmo Faculty 專家認為是適當的處置：
  - (a) 偶發性或家族性的 Dysplastic Naevus Syndrome 患者視為高危險群，必須追蹤一輩子。
  - (b) 孩童時期若有晒傷或無保護性的 UV 曝露(陽光或人造 UVB 視為危險因子)
  - (c) Localized Melanoma ( $\leq 1.5\text{mm}$  Breslow thickness) 若追蹤五年，其他病灶追蹤十年，基本上已足夠，雖然也可能晚年復發，但罕見。
  - (d) 發病後前 2 年，每 3 個月要再詢問病史，對局部淋巴結做理學檢查，皮膚視診及原發病灶的觸診；接下來則每 6-12 個月重複一次即可。
  - (e) 必須教導病患避免曬傷及缺乏保護性的長時間日晒，或人造 UV 曝露，並一輩子有規律性的自己做檢查，特別是皮膚及周邊淋巴結。

### **參考資料：**

1. ESMO Guidelines Task Force: August 2002
2. Haskell Cancer Treatment ,Fifth Edition
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Practice Guidelines in Oncology- v.1.2002