



Skrining dan Diagnosis Melanoma Kulit

Caryn Miranda

Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Melanoma merupakan salah satu keganasan kulit yang paling berbahaya dan banyak menyebabkan kematian. Tanpa skrining dan diagnosis dini, tindakan preventif akan sangat sulit, sehingga akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas.

Kata kunci: Diagnosis, melanoma, skrining

ABSTRACT

Melanoma is one of the most dangerous skin malignancies and causes many death. Without early screening and diagnosis, preventive measures will be very difficult and may increase morbidity and mortality. **Caryn Miranda. Screening and Early Diagnosis of Melanoma.**

Keywords: Diagnosis, melanoma, screening

PENDAHULUAN

Melanoma adalah tumor ganas dari sel melanosit dan terutama terjadi di kulit. Melanoma juga dapat timbul di mata (uvea, konjungtiva dan tubuh *ciliary*), meninges, dan mukosa permukaan tubuh yang mengandung melanin. Penampakan melanoma biasanya berpigmen dan difus, tetapi bisa juga amelanotik atau tidak berpigmen.¹⁻² Melanoma cenderung bermetastasis dan dengan demikian prognosinya relatif kurang baik. Melanoma menyumbang 90% dari kematian terkait tumor kulit.¹⁻²

Insidens melanoma meningkat di seluruh dunia pada populasi kulit putih, terutama di tempat yang memiliki pajanan sinar matahari berlebihan.³⁻⁵ Di Eropa, tingkat kejadiannya lebih dari 10-25 kasus melanoma baru per 100.000 penduduk; di Amerika Serikat (AS) 20-30 per 100.000 penduduk; dan di Australia, dengan insidens tertinggi, adalah 50-60 per 100.000 penduduk. Di Indonesia yang merupakan negara beriklim tropis juga ditemukan banyak kejadian melanoma yang diabaikan atau tidak terdiagnosis.⁶ Di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, data tahun 2000-2009 menunjukkan angka kejadian kasus karsinoma sel basal (KSB) adalah sebesar 261 kasus, karsinoma sel skuamosa (KSS) sebanyak 69 kasus, dan melanoma sebanyak 22 kasus. Faktor risiko

paling umum adalah pajanan sinar matahari/radiasi UV, dan varian reseptor melanokortin-1 yang diwariskan secara genetik.⁶ Individu yang memiliki banyak nevi atau nevus kongenital besar, nevus multipel dan/ atau atipikal (displastik) memiliki risiko lebih besar untuk terkena melanoma.⁷

Secara klinis dan histologis terdapat empat sub tipe klasik melanoma:⁸

1. Melanoma superfisial: dimulai dengan fase pertumbuhan arah horizontal atau radial dari intra-epidermal, muncul pertama kali sebagai makula yang perlahan-lahan menjadi plak, dengan beberapa warna dan daerah regresi pucat. Area noduler sekunder juga dapat muncul. Ciri histologisnya adalah adanya komponen epidermis dengan penyebaran pagetoid (dari bawah ke atas) melanosit ganas di seluruh epidermis.
2. Melanoma noduler adalah tumor noduler, eksofitik, coklat-kehitaman, sering terjadi erosi atau berdarah, ditandai dengan fase pertumbuhan vertikal yang agresif, dengan fase pertumbuhan horizontal pendek atau bahkan tidak ada. Dengan demikian, identifikasi awal dalam tahap intra-epidermal hampir tidak mungkin.
3. Lentigo Maligna. Melanoma sering muncul

setelah bertahun-tahun dari lentigo maligna (*melanoma in situ*) terutama pada wajah orang tua yang rusak akibat sinar matahari. Secara histologis ditandai dengan proliferasi lentanus melanosit atipikal di taut dermo-epidermal dan adanya elastosis abnormal (*solar elastosis*).

4. Lentigo Akral. Biasanya terjadi di daerah palmoplantar atau subungual. Pada fase intra-epidermal awal, terdapat pigmentasi tidak teratur dan berbatas tidak tegas; kemudian daerah noduler menunjukkan pertumbuhan invasif.

Beberapa varian melanoma yang lebih jarang, kurang dari 5% kasus, antara lain melanoma desmoplastik, amelanotik, dan polipoid.⁸

PATOFISIOLOGI

Melanoma biasanya muncul dari sel-sel penghasil pigmen yang dikenal sebagai melanosit yang telah mengalami mutasi genetik; paling sering dikaitkan dengan pajanan radiasi sinar ultraviolet (UV).¹¹ Perkembangan penyakit ditandai secara klinis dan histopatologis, dan dapat dengan cepat berkembang dari stadium 0 (*melanoma in situ*) ke stadium 4 (*melanoma metastatik*).¹¹

Imunitas juga memiliki peranan penting dalam terjadinya melanoma. Pasien immunosupresif

Alamat Korespondensi email: carynmiranda@yahoo.com



(termasuk penerima transplantasi organ dan pasien HIV/ AIDS) lebih berisiko mengalami melanoma.¹²

Banyak teori patofisiologi melanoma, salah satunya membagi melanoma menjadi beberapa klasifikasi:

1. Melanoma yang terpajan sinar matahari terputus-putus; terutama terletak di batang tubuh dan ekstremitas dan sering membawa mutasi BRAF (*B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*), merupakan 45% melanoma kulit.
2. Melanoma yang terpajan sinar matahari terus-menerus; terutama di daerah kepala dan leher dan memiliki frekuensi NRAS (*Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*) dan mutasi RAS lain yang moderate, terdapat pada sekitar 15% melanoma kulit. Kelompok lain sekitar 10% melanoma kulit tampaknya ditandai oleh mutasi gen NF1.
3. Non-melanoma yang berhubungan dengan matahari terutama terletak di situs akral dan mukosa, membawa frekuensi rendah mutasi C-KIT.

Mutasi BRAF, NRAS, dan NF-1 dianggap sebagai penyebab melanoma namun lebih sering dicetuskan karena pajanan sinar matahari.¹²

Sekitar 90% melanoma didiagnosis sebagai tumor primer tanpa bukti metastasis.¹³ Kelangsungan hidup 10 tahun sebesar 30-50% untuk pasien dengan transit satelit metastasis, 30-70% untuk pasien dengan mikrometastasis kelenjar getah bening, dan 20-40% untuk pasien dengan metastasis kelenjar getah bening regional yang terlihat secara klinis.¹³

TANTANGAN DIAGNOSIS

Selama dua dekade terakhir, jumlah pasien di Amerika Serikat yang didiagnosis melanoma terus meningkat, sehingga menjadikan melanoma sebagai kanker paling sering kelima di negara ini. Dalam satu tahun, diperkirakan 73.000 kasus baru dan 9.000 kematian akibat penyakit ini.¹⁴ Pada tahun 2020, diperkirakan 100.350 kasus baru dan 6.850 kematian akibat penyakit ini. Meskipun melanoma tahap awal memiliki tingkat kelangsungan hidup baik (tingkat kelangsungan hidup 5 tahun stadium IA adalah 97%), tanpa deteksi dini dan perawatan pencegahan, melanoma dapat cepat menyebar dan menjadi fatal

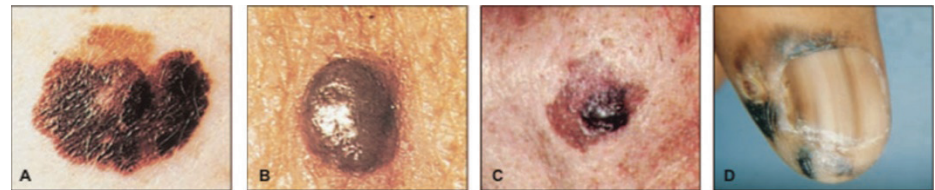
(tingkat kelangsungan hidup 5 tahun stadium IV adalah 10-20%).¹⁵ Kurangnya ketepatan diagnostik menambah sekitar 673 juta dollar Amerika untuk biaya keseluruhan penyakit ini.¹⁵

DIAGNOSIS

Pemeriksaan Fisik

Untuk diagnosis tepat, salah satu hal terpenting adalah pemeriksaan fisik secara teliti terutama oleh dokter di tingkat pelayanan

primer. Pemeriksaan fisik terutama menilai secara visual lesi kulit berpigmen dengan metode ABCDE (*asymmetry, border, colour, diameter, evolution*). ABCDE adalah metode penilaian dengan melihat asimetri bentuk lesi, batas lesi yang tidak tegas, warna lesi yang beragam, diameter lesi lebih dari 6 mm, dan evolusi lesi atau perkembangan bentuk lesi.¹⁶ Namun, akurasi diagnostik visual melanoma tidak cukup dan membutuhkan penunjang lain.

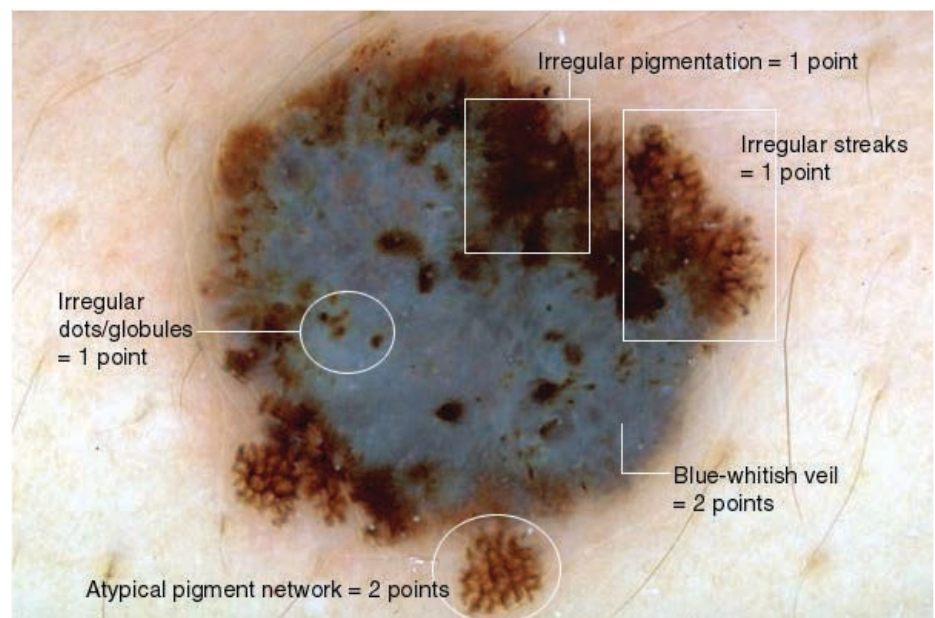


A. Superficial spreading melanoma with an irregular border, B. Nodular melanoma, C. Lentigo melanomamaligna, D. Acral lentiginous melanoma with pigment spread to the periungual skin

Gambar 1. Subtipe melanoma⁸⁻¹⁰

<p>A ASYMMETRY</p>	<p>A = Asymmetry One half is unlike the other half.</p>	<p>C COLOR</p>	<p>C = Color Is varied from one area to another; has shades of tan, brown, or black, or is sometimes white, red, or blue.</p>
<p>B BORDER</p>	<p>B = Border An irregular, scalloped or poorly defined border.</p>	<p>D DIAMETER</p>	<p>D = Diameter Melanomas are usually greater than 6mm (the size of a penil eraser) when diagnosed, but they can be smaller</p>
<p>E EVOLVING</p>		<p>E = Evolving A mole or skin lesion that looks different from the rest or is changing in size, shape or color</p>	

Gambar 2. ABCDE melanoma¹⁹



Gambar 3. Melanoma pada dermoskopi.²²⁻²³



Tabel 1. Klasifikasi tumor primer untuk melanoma³²

T classification of primary tumour for melanoma		
T classification	Tumour thickness	Additional prognostic parameters
Tis		Melanoma <i>in situ</i> , no tumour invasion
Tx	No information	Stage cannot be determined ^a
T1	≤1.0 mm	a: No ulceration, no mitosis b: Ulceration or mitotic rate ≥1/mm ²
T2	1.01-2.0mm	a: No ulceration b: Ulceration
T3	2.01-4.0mm	a: No ulceration b: Ulceration
T4	>4.0mm	a: No ulceration b: Ulceration

^a Tumour thickness or information on ulceration not available or unknown tumour

Tabel 2. Klasifikasi kelenjar limfa regional untuk melanoma³²

N classification of the regional lymph nodes for melanoma		
N classification	Number of involved lymph nodes (LN)	Extent of lymph node metastases
N1	1 LN	a: Micronetastases b: Macronetastases
N2	2-3 LN	a: Micronetastases b: Macronetastases c: Satellite or in-transit metastases
N3	≥4 LN, satellite or in-transit metastases plus node involvement	

Tabel 3. Klasifikasi metastasis untuk melanoma³²

M classification of distant metastases for melanoma			
M classification	Type of distant metastasis	LDH	
M1a	Skin, subcutaneous tissue or lymph node	Normal	
M1b	Lungs	Normal	
M1c	All other distant metastases Any distant metastasis	Normal Elevated	

LDH, lactate dehydrogenase

Tabel 4. Stadium melanoma³²

staging of melanoma				
Stage	primary tumour (pT)	Regional lymph node metastases (N)	Distant metastases (M)	
0	<i>In situ</i> tumour	None	None	
IA	≤1.0 mm, no ulceration	None	None	
IB	≤1.0 mm with ulceration or mitotic rate ≥1/mm ²	None	None	
	1.01-2.0 mm, no ulceration	None	None	
IIA	1.01-2.0 mm, with ulceration	None	None	
	2.01-4.0 mm, no ulceration	None	None	
IIB	2.01-4.0 mm, with ulceration	None	None	
	>4mm, no ulceration	None	None	
IIC	>4mm, with ulceration	None	None	
IIIA	Any tumour thickness, no ulceration	Micrometastases	None	
IIIB	Any tumour thickness, with ulceration	Micrometastases	None	
	Any tumour thickness, no ulceration	Up to three macrometastases	None	
	Any tumour thickness, ± ulceration	None but satellite and/or in-transit metastases	None	
IIIC	Any tumour thickness, with ulceration	Up to three macrometastases	None	
	Any tumour thickness, ± ulceration	Four or more macrometastases, or lymph node involvement extending beyond capsule, or satellite and/or in-transit metastases with lymph node involvement	None	
IV			Distant metastases	

Dermoskopi memfasilitasi visualisasi morfologis yang tidak dapat dilihat dengan mata telanjang, sehingga memungkinkan diagnosis yang lebih baik.¹⁷ Namun, dermoskopi dapat menurunkan akurasi diagnostik jika dilakukan oleh tenaga medis tidak berpengalaman. Dermoskopi yang dilakukan para ahli dapat mencapai sensitivitas 90% dan spesifisitas 59%, sedangkan dengan kurangnya pengalaman turun menjadi 62%-63% untuk dokter umum.¹⁸ Histopatologi tetap menjadi baku emas diagnosis melanoma yang akurat.

Pemeriksaan Penunjang

Dermoskopi

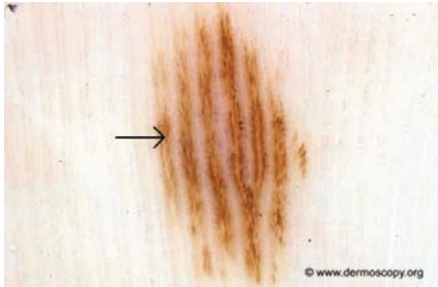
Teknik pemeriksaan menggunakan alat pembesaran 10 kali untuk membedakan lesi berpigmen jinak dan ganas. Teknik ini memerlukan pelatihan dan keahlian. Meta-analisis 22 studi menunjukkan bahwa dermoskopi oleh para ahli meningkatkan akurasi diagnostik dibandingkan diagnosis klinis saja dan mencapai sensitivitas 89% dan spesifisitas 79%.²¹ Ciri-ciri karakteristik diagnosis, juga disebut kriteria spesifik melanoma, termasuk jaringan pigmen atipikal, titik/ globula coklat-hitam tidak beraturan, garis-garis dan pigmentasi dengan beberapa warna yang terdistribusi asimetris.²²⁻²³ Kriteria tambahan adalah lapisan biru-keputihan dan pembuluh darah polimorfik pada melanoma invasif.^{22,23}

Melanoma amelanotik dapat menjadi tantangan diagnostik; harus dicurigai jika terlihat pola vaskular polimorfik atau jika pada dermoskopi tidak menampilkan gambaran melanosit sesuai karakteristik atau menampilkan gambaran non-melanositik yang khas.^{24,25} Hal ini merupakan penanda untuk ekresi segera lesi kulit yang dicurigai tumor kulit walaupun secara fisik lebih mirip lesi skuamosa.

Dermoskopi untuk LMM (Lentigo Melanoma Maligna) progresif pada wajah memiliki empat pola gambaran yang berkesinambungan, yaitu bukaan folikel hiperpigmentasi, pola annular-granular, struktur rhomboidal, dan *pseudo-network* atipikal,^{26,27} selain itu ada beberapa gambaran tambahan penting seperti peningkatan jaringan pembuluh darah dan struktur rhomboid merah dikaitkan dengan perkembangan tumor yang menginduksi neovaskularisasi.²⁸ Ciri khas melanoma akril

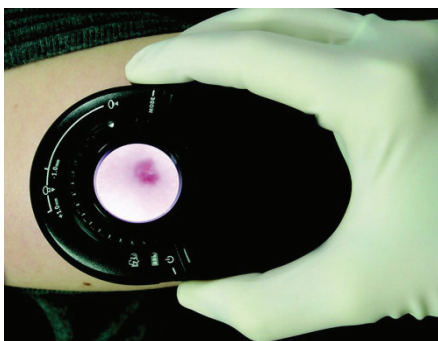


fase awal dan invasif adalah ditemukannya pola paralel dan pigmentasi yang menyebar atau difus.²⁹



Gambar 4. Pola paralel.²⁹

Pada pasien risiko tinggi, terutama kasus sindrom *mole* atipikal, deteksi perubahan lesi atau lesi baru muncul, pemeriksaan lanjutan dermoskopi digital dan fotografi tubuh total dapat bermanfaat.^{30,31}



Gambar 5. Dermoskop²⁰

Tumor Staging

Histopatologi

Setiap pengangkatan lesi kulit mencurigakan, harus dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi. Kesulitan diagnosis klinis melanoma juga dapat ditemui pada tingkat histologis. Laporan histopatologis harus mencakup informasi berikut:³³

1. Diagnosis dan tipe patologi klinik; jika ada ketidakpastian, harus dinyatakan pada simpulan laporan
2. Ketebalan tumor dalam mm (*Breslow's depth*)

3. Ada atau tidaknya ulkus
4. Jumlah mitosis per mm²
5. Mikrosatelit jika ada, digambarkan dengan adanya ketidaksinambungan metastasis intralimfatik sel >0,05 mm dalam diameter yang jelas dipisahkan oleh dermis normal atau lemak subkutan dari komponen tumor yang invasif dengan jarak minimal 0,3 mm.
6. Batas potongan dalam dan lateral

Selain gambaran histologi wajib, tambahan informasi lain juga dapat dimasukkan, seperti fase perkembangan (horizontal atau vertikal), ada atau tidaknya regresi menetap, ada atau tidaknya tumor yang menginfiltrasi limfosit - lebih dikenal dengan istilah cepat, tidak cepat atau tidak ada, emboli limfatik, dan keterlibatan pembuluh darah atau perineural.³³

Jika diagnosis histologis tidak jelas, pewarnaan imunohistokimia dapat membantu.³³

Penatalaksanaan

Modalitas pengobatan didasarkan pada stadium tumor saat diagnosis. Eksisi bedah dengan batas adekuat untuk kelainan lokal tanpa keterlibatan kelenjar getah bening (stadium I dan II). Keterlibatan kelenjar getah bening yang diidentifikasi secara klinis atau melalui pencitraan ditangani dengan diseksi kelenjar getah bening. Terapi adjuvan adalah pilihan untuk stadium II atau III yang berisiko tinggi, untuk menghilangkan mikrometastasis subklinik.³⁴

Dalam beberapa tahun terakhir, pemahaman genetika molekuler melanoma telah berkembang. Beberapa pengobatan yang baru-baru ini disetujui menargetkan mutasi BRAF V600E (*cobimetinib*, *trametinib*, *dabrafenib*, dan *vemurafenib*),³⁴ beberapa menargetkan *receptor programmed cell death protein 1/ PD-1* (*pembrolizumab* dan *nivolumab*),³⁴ sementara yang lain bertindak melalui imunomodulasi (*ipilimumab*).^{35,36} *Talimogene laherparepvec*, yang juga merupakan modalitas pengobatan adjuvan

baru, merupakan virus onkolitik dan merupakan yang pertama di kelasnya dalam mengobati tumor yang tidak dapat dioperasi.³⁴

Stadium IV, dengan prognosis buruk dan angka rata-rata kelangsungan hidup 9 bulan, diobati dengan pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi sistemik, atau terapi baru yang sedang diteliti,^{35,36} namun juga fokus pada peningkatan kualitas hidup. Terapi imunomodulasi masih aktif diteliti dengan pilihan meliputi sitotoksik limfosit T terkait blokade antigen 4 (CTLA-4) dan vaksin kanker.^{35,36} CTLA-4 adalah antibodi monoklonal yang bekerja menghambat *check point* dalam aktivasi sel-T dan telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik - terutama bila dikombinasikan dengan kemoterapi sistemik.^{35,36}

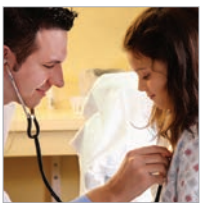
Vaksin tumor berupaya meningkatkan respons imun untuk mengenali dan memerangi melanoma. Sayangnya, sebagian besar uji klinis vaksin tumor menunjukkan hasil negatif,^{35,36} sampai saat ini masih diteliti vaksin peptida yang lebih baru.^{35,36} Pemahaman patogenesis melanoma dan ketersediaan genotipe tumor telah memungkinkan terapi yang ditargetkan, termasuk molekul kecil yang secara selektif menghambat kinetik BRAF mutan pada pasien dengan mutan spesifik BRAF.^{35,36} BRAF kinase *inhibitor* dapat cepat memberikan respons, namun sering tidak berkelanjutan karena tingkat mutasi tumor yang tinggi, yang mengarah pada resistensi obat.

SIMPULAN

Melanoma merupakan keganasan kulit dengan morbiditas dan mortalitas tinggi dan sering terjadi misdiagnosis atau keterlambatan diagnosis. Langkah awal untuk meningkatkan skrining adalah mengasah kemampuan anamnesis dan pemeriksaan fisik di tingkat pelayanan primer didukung pemeriksaan penunjang sederhana.

DAFTAR PUSTAKA

1. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383(9919):816-27.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010;46(2):270-83.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
4. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and non-melanoma skin cancer: the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:89-103.



5. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009;27(1):3-9.
6. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: Projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations to 2031. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1161-71.
7. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003;16(3):297-306.
8. McGovern VJ, Mihm Jr MC, Bailly C, Booth JC, Clark Jr WH, Cochran AJ, et al. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer* 1973;32(6):1446-57.
9. Nettina SM. *Lippincott Manual of Nursing Practice.* 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014 .p. 1166.
10. Goodheart HP. *Goodheart's photo guide to common skin disorders diagnosis and management.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009 .p. 421.
11. Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/ AIDS in the pre- and post-HAART eras: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2014;9(4):95096.
12. Anderson WF, Pfeiffer RM, Tucker MA, Rosenberg PS. Divergent cancer pathways for early-onset and late-onset cutaneous malignant melanoma. *Cancer.* 2009;115(18):4176-85.
13. 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;27(36):6199-206.
14. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2015.* doi:10.3322/caac.21254
15. American Cancer Society. Melanoma skin cancer what is cancer? [Internet]. 2019 Aug 14 [cited 2020 March 22]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/what-is-melanoma.html>
16. Wurm EM, Soyer HP. Scanning for melanoma. *Aust Prescr.* 2010;33:150-5.
17. Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust.* 1997;167:206-10.
18. Menzies SW, Bischof L, Talbot H, Gutenev A, Avramidis M, Weng L, et al. The performance of SolarScan: An automated dermoscopy image analysis instrument for the diagnosis of primary melanoma. *Arch Dermatol.* 2005;141:1388-96.
19. Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, Brewer JD, Taylor S, Bordeaux JS, et al. Early detection of melanoma: Reviewing the ABCDEs. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;72(4):717-23 .
20. Russak JE, Friedman RJ. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA: a cancer journal for clinicians* 2010;60(5):301-16 .
21. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3(3):159-65.
22. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res.* 1996;6(1):55-62.
23. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):679-93.
24. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol.* 2006;142(9):1113-9.
25. Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, Soyer HP, Magi S, Canzonieri V, et al. Dermoscopic features of difficult melanoma. *Dermatol Surgery* 2007;33(1):91-9.
26. Stolz W, Schiffner R, Burgdorf WH. Dermoscopy for facial pigmented skin lesions. *Clin Dermatol.* 2002;20(3):276-8.
27. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cognetta AB, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 1):25-32.
28. Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: Report of 125 cases. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):280-7.
29. Koga H, Saida T. Revised 3-step dermoscopic algorithm for the management of acral melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2011;147(6):741-3.
30. Kittler H, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital dermoscopy: risks and benefits. *Arch Dermatol* 2002; 138(10):1379.
31. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, et al. Results from an observational trial: digital epi- luminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126(5):980-5.
32. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol* 2005;141(4):434-8.
33. Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol* 2002;29(4):370-81
34. Kohlhaup FJ, Zloza A, Kaufman HL. Talimogene laherparepvec (T-VEC) as cancer immunotherapy. *Drugs Today (Barc).* 2015;51(9):549-58.
35. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature.* 2007;445(7130):851-7.
36. Boni A, et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res.* 2010;70(13):5213-9.