



# Gambaran Klinis dan Patologi Melanoma Maligna Kutaneus

**Rudi Chandra**

Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

## ABSTRAK

Melanoma maligna (MM) merupakan keganasan sel-sel melanosit terutama di kulit. Paling sering didiagnosis pada pada wanita <40 tahun, dan pada pria >40 tahun. Predileksi MM tersering pada kulit punggung (pria) dan pada ekstremitas bawah (wanita). Secara klinis dan patologis, melanoma maligna diklasifikasikan sebagai *superficial spreading melanoma*, *nodular melanoma*, *lentigo maligna melanoma*, *acral lentiginous melanoma*, dan varian lain yang jarang.

**Kata kunci:** Klinis, melanoma kutaneus, patologis

## ABSTRACT

Malignant melanoma (MM) is melanocyte cells malignancy located mainly in the skin; most often diagnosed in women <40 years, and in men >40 years. MM predilection is in the back (men) and in lower extremities (women). Clinically and pathologically, malignant melanoma is classified as *superficial spreading melanoma*, *nodular melanoma*, *lentigo maligna melanoma*, *acral lentiginous melanoma*, and other rare variants. **Rudi Chandra. Clinical and Pathological Features of Cutaneous Malignant Melanoma**

**Keywords:** Clinical, cutaneous melanoma, pathological

## Pendahuluan

Tipe kanker kulit yang paling umum adalah karsinoma sel basal (KSB), karsinoma sel skuamosa (KSS), dan melanoma kulit atau kutaneus.<sup>1</sup> Melanoma maligna merupakan keganasan sel-sel penghasil pigmen (melanosit) yang terletak terutama di kulit. Insidens melanoma kutaneus terus meningkat, peningkatan pada pria lebih cepat dibandingkan keganasan lain, dan pada wanita lebih cepat dibandingkan keganasan lain, kecuali kanker paru.<sup>2,3</sup> Menurut GLOBOCAN 2018, insidens global sekitar 287.723 kasus baru per tahun, dengan 60.712 kematian. Insidens tertinggi di Queensland, Australia (56 kasus per 100.000 per tahun untuk pria, dan 41 kasus per 100.000 per tahun untuk wanita).<sup>3</sup> Untuk orang kulit putih di Amerika Serikat, insidens tahunan sekitar 19 kasus per 100.000 untuk pria, dan 14 kasus per 100.000 untuk wanita.<sup>3</sup> Secara kasar, 86% melanoma dapat dianggap berasal dari pajanan radiasi ultraviolet (UV) sinar matahari.<sup>1</sup>

## Definisi

Melanoma maligna (MM) merupakan

keganasan sel-sel penghasil pigmen (melanosit), yang terletak terutama di kulit, tetapi juga di telinga, saluran gastrointestinal, mata, mukosa oral dan genital, serta leptomeningen.<sup>5</sup>

## Epidemiologi

Insidens melanoma kutaneus meningkat cepat dibandingkan tumor solid lainnya. Menurut GLOBOCAN 2018, insidens global sekitar 287.723 kasus baru per tahun, dengan 60.712 kematian. Insidens tertinggi dicatat di Queensland, Australia (56 kasus per 100.000 per tahun untuk pria, dan 41 kasus per 100.000 per tahun untuk wanita). Untuk kulit putih di Amerika Serikat, insidens tahunan adalah 19 kasus per 100.000 untuk pria, dan 14 kasus per 100.000 untuk wanita. Di Eropa, insidens tahunan tertinggi adalah di Switzerland (15,3 kasus per 100.000 untuk pria dan 15,5 kasus per 100.000 untuk wanita), Austria (21,5 kasus per 100.000 untuk pria dan 17,5 kasus per 100.000 untuk wanita), dan Norwegia (16,1 kasus per 100.000 untuk pria dan 15,7 kasus per 100.000 untuk wanita).<sup>3,6,7</sup>

Melanoma mulai didiagnosis pada dekade ketiga kehidupan, sedikit lebih sering pada wanita lebih muda (<40 tahun) dan pada pria lebih dari 40 tahun.<sup>8</sup> Meskipun puncak insidens pada usia akhir 40-an, melanoma merupakan kanker yang paling sering didiagnosis pada dewasa muda (25 sampai 29 tahun) dan tumor maligna kedua tersering pada usia 15 sampai 29 tahun.<sup>8</sup>

Melanoma paling sering muncul di kulit punggung pada pria dan di ekstremitas bawah pada wanita. Pada kelompok etnik yang berkulit lebih gelap (Afrika Amerika, Asia, dan Hispanik), melanoma sering muncul pada kulit volar dan plantar (akral) atau pada *nail bed* (subungual). Meskipun 95% melanoma berasal dari kulit, dapat berkembang di lokasi anatomi lain, seperti mata dan membran mukosa, termasuk vagina dan anus. Sekitar 3% sampai 10% pasien datang dengan metastasis tanpa melanoma primer.<sup>8</sup>

## Etiologi dan Faktor Risiko Melanoma Maligna Kutaneus

Terdapat interaksi kompleks antara faktor

**Alamat Korespondensi** email: rudichandra1989@gmail.com



eksogen (lingkungan) dan endogen (genetik).<sup>9</sup> Lebih dari 65% melanoma maligna berhubungan dengan pajanan sinar matahari.<sup>10</sup> Akumulasi total pajanan sinar matahari dan pajanan sinar matahari intermiten merupakan faktor yang sangat penting.<sup>9,10</sup> Berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* (IARC), pajanan terhadap radiasi UV sinar matahari yang terlalu banyak merupakan penyebab utama baik pada melanoma maligna maupun kanker kulit non-melanoma pada manusia.<sup>1,9</sup> Riwayat >10 kali *sunburn* berat memiliki risiko melanoma dua kali lipat.<sup>1</sup> Risiko pajanan sinar matahari intermiten umumnya berhubungan dengan aktivitas rekreasi di luar ruangan pekerja *indoor* yang kulitnya tidak beradaptasi terhadap sinar matahari.<sup>1,11</sup>

### Gambaran Klinis dan Klasifikasi

Secara histologi, melanoma maligna diklasifikasikan oleh Wallace Clark, dkk. menjadi tipe *superficial spreading*, tipe *lentigo malignant*, dan tipe noduler. Kemudian Dr. Richard Reed menambahkan tipe keempat yang disebut *lentiginous malignant melanoma*. Sejak saat itu, klasifikasi melanoma maligna dengan insidensinya: (a) *superficial spreading melanoma* (50-75%), (b) *nodular melanoma* (15-35%), (c) *lentigo maligna melanoma* (5-15%), (d) *acral lentiginous melanoma* (5-10%), *desmoplastic melanoma* (*uncommon*), kelompok lainnya (jarang).<sup>10</sup> Melanoma menunjukkan tiga langkah progresi tumor yang dapat dilihat secara klinis dan histomorfologi: (1) Melanoma maligna yang terbatas pada epidermis (melanoma *in situ*), disebut *Radial Growth Phase (RGP)-confined melanoma*; (2) *Radial Growth Phase (RGP)-confined microinvasive*, yang menunjukkan beberapa sel-sel maligna di papilla dermis superfisial; (3) *Vertical Growth Phase (VGP)*, yang berarti bahwa melanoma telah memasuki fase tumorigenik dan/atau mitogenik (biasanya *level Clark II* dan terkadang *level Clark III*).<sup>9,10</sup>

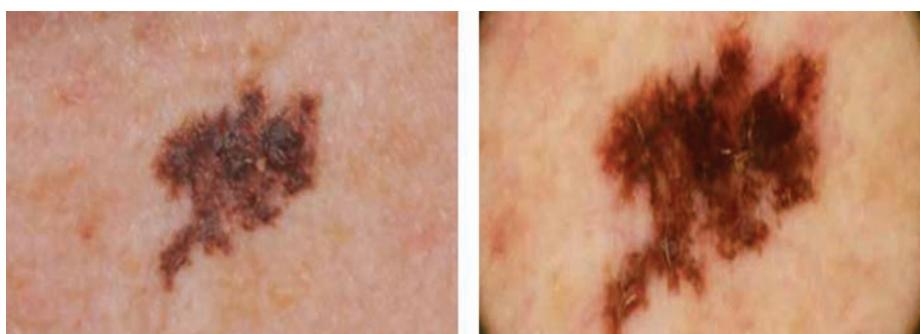
#### 1. Superficial Spreading Melanoma (SSM)

SSM merupakan subtype yang paling sering, sekitar 75% dari seluruh melanoma kutaneus.<sup>8</sup> SSM terdiagnosis paling sering pada area yang terpajan sinar matahari secara intermiten, paling sering di ekstremitas bawah pada wanita, dan punggung atas pada pria. SSM dimulai dengan pertumbuhan horizontal intraepidermal atau fase pertumbuhan radial, mulanya tampak sebagai makula yang

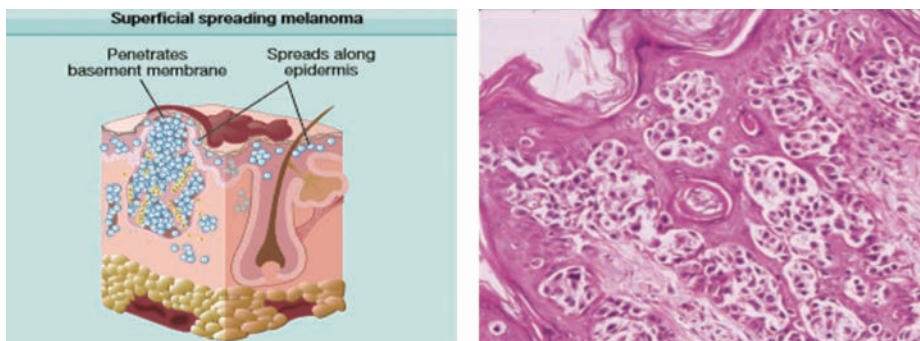
### Risk Factors for Cutaneous Melanoma

Ultraviolet radiation exposure
■ Blistering sunburns at any time in life; intermittent or sporadic high levels of exposure
■ Excessive chronic exposure to sunlight
Phenotypic characteristics
■ Fair skin, inability to tan, tendency to sunburn or freckle (SPT I and II)
■ Blue or green eyes
■ Red or blond hair
■ Numerous typical nevi and/or more than one atypical nevus
■ Large congenital nevus
History of prior melanoma
Family history of melanoma
Mutation in p16, BRAF, or MC1R
Xeroderma pigmentosum
Immune suppression (debatable)

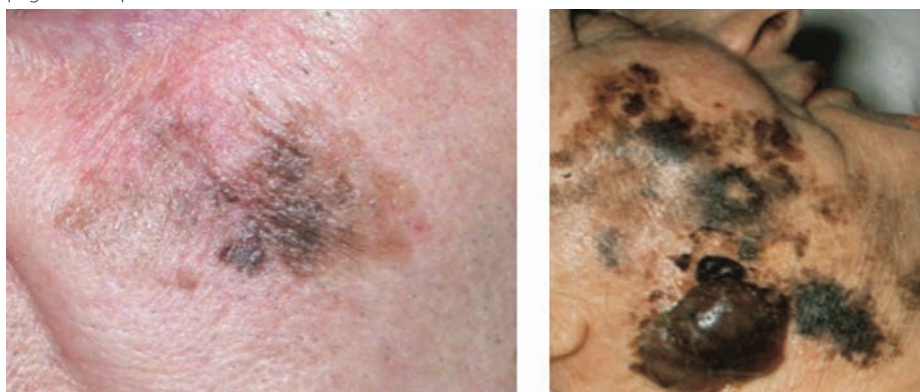
Gambar 1. Faktor risiko melanoma kutaneus.<sup>11</sup>



Gambar 2. (A) Melanoma maligna – lesi asimetris dengan tepi ireguler dan beraneka warna; (B) gambar dermoskopi – jaringan pigmen ireguler luas dengan garis-garis yang memancar pada perifer lesi.<sup>5</sup>



Gambar 3. Histopatologi *superficial spreading melanoma*. (A) penyebaran pagetoid sel-sel melanosit besar secara tunggal atau di dalam sarang, secara uniformis atipikal, dan adanya nodul berisi melanosit maligna yang sangat besar dan sitoplasma banyak; (B) tumor menunjukkan pertumbuhan intraepidermal, distribusi pagetoid di epidermis.<sup>9</sup>



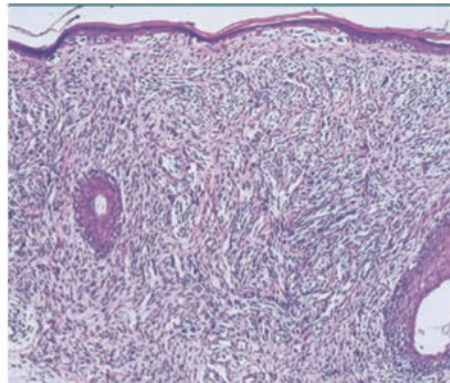
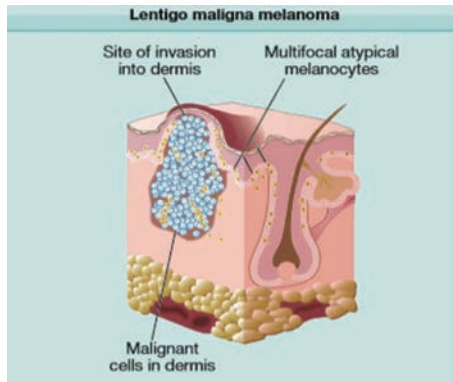
Gambar 5. (A) Lentigo maligna (*in situ*) – asimetris, dengan batas ireguler tidak tegas dan variasi pigmen; (B) LMM ekstensif dengan nodul besar.<sup>9</sup>



secara perlahan menjadi plak, sering dengan warna multipel dan area pucat pada regresi.<sup>9</sup> Gambaran klinis klasiknya sesuai kriteria ABCD, dengan tepi ireguler dan pigmentasi ireguler, tetapi mungkin muncul secara halus

sebagai fokus area yang berbeda dari yang menghitam di dalam suatu nevus yang ada sebelumnya (**Gambar 2**). SSM merupakan sub tipe melanoma yang paling sering berhubungan dengan nevi yang telah ada

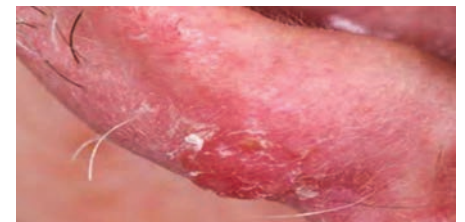
sebelumnya.<sup>9</sup> Gambaran histologi ditandai dengan munculnya komponen lateral epidermal dengan penyebaran pagetoid dari melanosit ganas (yang tampak atipikal secara uniformis) yang jelas di sepanjang epidermis (**Gambar 3**).<sup>11</sup>



**Gambar 6.** Lentigo maligna melanoma. (A) makula seperti *freckles* besar, tepi ireguler, terdapat peningkatan jumlah melanosit atipikal dan *bizarre* berdistribusi tunggal di sepanjang lapisan basal, dan terdapat sarang melanosit maligna di dermis. Terdapat nodul besar yang terdiri dari sel-sel epiteloid; (B) terdapat perluasan dari sejumlah besar melanosit yang memanjang dari epidermis ke dermis, sel-sel ini sering berbentuk *spindle*.<sup>9</sup>

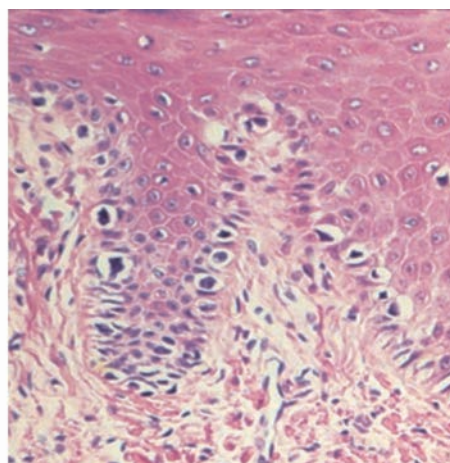
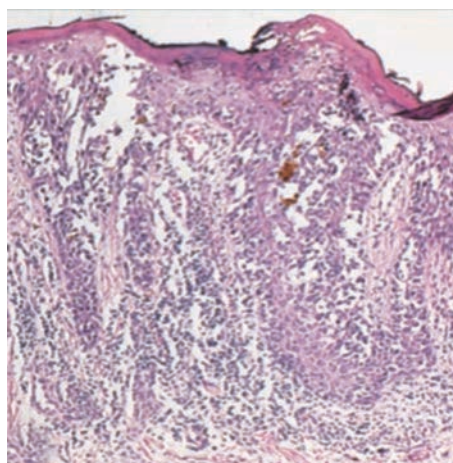
2. Nodular Melanoma (NM)

Melanoma noduler merupakan sub tipe melanoma kedua tersering, sekitar 15-30% dari semua melanoma.<sup>7</sup> Melanoma noduler merupakan suatu nodul eksofitik coklat-kehitaman, sering berulserasi dan berdarah, ditandai dengan fase vertikal agresif, dengan fase pertumbuhan horizontal yang singkat atau tidak ada.<sup>11</sup> Melanoma maligna dapat muncul di lokasi manapun, paling sering di area terpajan sinar matahari di kepala dan leher dan biasanya muncul sebagai benjolan yang cepat membesar (mingguan sampai bulanan) (**Gambar 4**).<sup>5</sup> Sekitar 5% NM amelanotik. Lesi awal sering kurang asimetris, memiliki tepi reguler, dan warna uniform. Lesi amelanotik dapat keliru sebagai karsinoma sel basal, granuloma piogenik, atau hemangioma, sedangkan lesi berpigmen dapat keliru sebagai *blue nevi* atau karsinoma sel basal berpigmen. Secara histopatologi, NM cenderung tumbuh intraepidermal, terdapat massa dermis dari melanosit atipikal.<sup>9</sup>



**Gambar 7.** ALM subungual; (A) keterlibatan ekstensif kulit periungual (tanda *Hutchinson*) dengan distrofi dan kehilangan lempeng kuku sekunder akibat tumor; (B) ALM subungual lanjut dengan komponen makular periungual proksimal dan komponen noduler yang berulserasi di subungual dan distal.<sup>9</sup>

**Gambar 4.** Nodul telangiektatik eritematosa tak berpigmen di lokasi yang sebelumnya melanoma malignan lentigo.<sup>5</sup>



**Gambar 8.** Acral lentiginous melanoma. (A) tampak hiperkeratosis di epidermis, fibrosis di dermis; (B) tampak proliferasi lentigenosa dari melanosit abnormal di sepanjang taut dermal-epidermal.<sup>9</sup>

3. Lentigo Maligna Melanoma (LMM)

LMM berkisar dari 10–15% dari melanoma kutaneus, sering didiagnosis pada dekade ketujuh atau delapan, jarang sebelum usia 40 tahun. Lokasi paling sering adalah area yang terpajan sinar matahari kronik secara khusus di wajah, dagu, dan hidung; leher, *scalp*, dan telinga pada pria (**Gambar 5**).<sup>1</sup> Lentigo maligna (juga disebut *Hutchinson freckles*) pada dasarnya merupakan melanoma *in situ* ditandai dengan atrofi epidermal, solar lentigen luas, proliferasi *back to back* sel-sel melanoma dengan pembentukan sarang dengan perluasan ke dalam adneksa kutaneus.



Hanya 5% pasien lentigo maligna berprogresi menjadi LMM, dan biasanya membutuhkan waktu beberapa tahun.<sup>10</sup> Secara histologi ditandai dengan proliferasi lentigenosa dari melanosit atipikal secara tunggal dan di dalam sarang terutama pada lapisan basal, yang menjadi konfluen tanpa penyebaran pagetoid, dan gambaran histologi pajanan sinar matahari kronik (solar elastosis) (**Gambar 6**).<sup>11</sup>

#### 4. Acral Lentiginous Melanoma (ALM)

ALM adalah subtype melanoma yang memiliki distribusi frekuensi etnik berbeda. ALM dilaporkan hanya 2–8% di antara melanoma pada Kaukasia, paling sering pada individu berpigmen gelap seperti Afrika-Amerika (60–72%) dan Asia (29–46%).<sup>1</sup> ALM didiagnosis lebih sering pada populasi lansia, dengan rerata onset usia 65 tahun.<sup>1,9</sup> Predileksi ALM tersering adalah telapak kaki, telapak tangan, dan subungual.

Tidak semua melanoma palmar atau plantar adalah ALM; sebagian kecil merupakan tipe SSM atau NM.<sup>9</sup> Gambaran klinis ALM dapat berupa bercak kecoklatan, hitam, atau merah dengan variasi warna dan tepi ireguler. ALM sering terlambat atau salah didiagnosis sebagai kutil plantar atau hematoma, sehingga lebih parah saat didiagnosis dengan hasil lebih

buruk.<sup>1,9</sup> ALM dianggap tidak berhubungan dengan pajanan sinar matahari.<sup>1</sup>

Melanoma subungual juga dianggap sebagai varian ALM.<sup>1</sup> Melanoma subungual biasanya muncul dari matriks kuku, paling sering di ibu jari kaki atau tangan.<sup>9</sup> Tampak sebagai diskolorasi coklat sampai hitam pada *nail bed*. Garis kuku longitudinal yang berpigmen melebar, hitam, atau ireguler (melanokonia striata) dengan atau tanpa distrofi kuku atau elevasi lempeng kuku. Tanda *Hutchinson* berupa pigmentasi pada lipatan kuku proksimal atau lateral, merupakan tanda diagnostik untuk melanoma subungual (**Gambar 7**).<sup>1,9</sup> Secara histopatologi, ALM ditandai adanya pola lentigenosa dari banyak sel yang tunggal dan terletak di dekat taut dermal-epidermal (**Gambar 8**).<sup>9</sup>

#### 5. Varian Langka

Terdapat varian langka melanoma maligna yang tidak menunjukkan histopatologi klasik yang khas. Di antaranya melanoma desmoplastik/ melanoma neurotropik yang mudah salah didiagnosis sebagai proliferasi fibroblastik dan skar. Varian ini biasanya muncul sebagai plak berindurasi atau tumor besar di lokasi kepala atau leher yang ditandai dengan proliferasi pausiseluler melanosit *spindle* dermal atipikal, kumpulan limfosit

dermal, dengan epidermis di atasnya yang menunjukkan lentigo maligna.<sup>9</sup> Varian ini biasanya memiliki neurotropisme. Komponen dermal melanoma dermoplastik biasanya negatif terhadap Melan-A (atau Mart-1) dan HMB45. Pewarnaan imun ini muncul pada lentigo maligna *in situ*. Baik komponen epidermal maupun melanosit *spindle* dermal atipikal positif untuk pewarnaan imun S100.<sup>8</sup> Secara histologi, melanoma dermoplastik terdiri dari untaian-untaian memanjang sel-sel berbentuk *spindle* yang sering menginfiltrasi secara dalam.<sup>9</sup>

Varian langka lainnya termasuk melanoma nevoid, melanoma verukosa, *small cell melanoma*, *signet ring melanoma*, *myxoid melanoma*, *melanoma osteogenik*, *animal-type melanoma*, *childhood melanoma excongenital nevus*, *rhabdoid melanoma*, *minimal-deviation melanoma*, dan *malignant blue nevus*. Deviasi minimal subtype ditandai dengan proliferasi uniformis melanosit yang menunjukkan sitomorfologi atipia yang minimal.<sup>9,10</sup>

#### Simpulan

Melanoma maligna kutaneus secara klinis dan patologis dibedakan terutama menjadi 4 tipe, yaitu *superficial spreading melanoma*, *nodular melanoma*, *lentigo maligna melanoma*, dan *acral lentiginous melanoma*.

## REFERENSI

1. Arrangoiz R, Dorantes J, Cordera F, Juarez MM, Paquentin EM, León EL. Melanoma review: Epidemiology, risk factors, diagnosis and staging. *J Cancer Treatment and Research* 2016;4(1):1-15.
2. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, Daud A, et al. Melanoma clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN* 2012;10(3):366-400.
3. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816-27.
4. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrief M, Murali R, Mc Carthy SW, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(21): 2678-83.
5. McCourt C, Dolan O, Gormley G. Malignant melanoma: A pictorial review. *Ulster Med J*. 2014;83(2):103-10.
6. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JWW. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44:1345-89.
7. Stang A, Valiukeviciene S, Aleknaviciene B, Kurtinaitis J. Time trends of incidence, mortality, and relative survival of invasive skin melanoma in Lithuania. *Eur J Cancer* 2006;42:660-7.
8. Levine SM, Shapiro RL. Surgical treatment of malignant melanoma-practical guidelines. *Dermatol Clin*. 2012;30:487-501.
9. Paek S, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM. Cutaneous melanoma. In: Wolff K, Goldsmith LS, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Co; 2008. p. 1134-57.
10. Bandarchi B, Ma L, Navab R, Seth A, Rasty G. From melanocyte to metastatic malignant melanoma. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:583748.
11. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2012. *Eur J Cancer* 2012;48:2375-90.