



# Teknik Diagnostik dan *Staging* Melanoma Maligna Kutaneus

Rudi Chandra

Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

## ABSTRAK

Melanoma maligna merupakan keganasan pada sel-sel penghasil pigmen (melanosit) yang lokasinya terutama di kulit. Tujuan setiap alat diagnostik adalah deteksi dini dan membedakan lesi jinak dan ganas, dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Diagnosis melanoma klinis dapat menggunakan *Glasgow 7-point checklist*, *checklist ABCD*, *total-body photography*, dan dermoskopi. Diagnosis histopatologi merupakan pemeriksaan baku emas untuk diagnosis. Diagnosis molekuler dengan menilai status mutasi BRAF V600, MEK, NRAS, dan CKIT. Sedangkan teknik *staging* TNM menggunakan modalitas pencitraan lanjutan dengan kontras intravena, seperti *computed tomography* (CT) atau *fluorodeoxyglucose* (FDG)-based positron emission tomography (PET) CT scan, dan pemeriksaan *sentinel nodus lymphatic*.

**Kata kunci:** Diagnosis, melanoma kutaneus, *staging*.

## ABSTRACT

Malignant melanoma is a malignancy in pigments producing cells (melanocytes), located mainly in the skin. The aim of each diagnostic tool is early detection and differentiating benign and malignant lesions with high sensitivity and specificity. Clinical diagnosis can use the Glasgow 7-point checklist, ABCD checklist, total-body photography, and dermoscopy. Histopathological examination is a gold standard for diagnosis. Molecular diagnosis is done by assessing the status of mutations of BRAF V600, MEK, NRAS, and CKIT. Diagnostic techniques in melanoma TNM staging system use advanced imaging modalities with intravenous contrast, such as computed tomography (CT) or fluorodeoxyglucose (FDG)-based positron emission tomography (PET) CT scans and examination of sentinel lymphatic lymph nodes. **Rudi Chandra. Diagnostic and Staging Techniques for Malignant Cutaneous Melanoma**

**Keywords:** Cutaneous melanoma, diagnosis, staging.

## PENDAHULUAN

Melanoma maligna merupakan keganasan pada sel-sel penghasil pigmen (melanosit), yang terutama terletak di kulit.<sup>1</sup> Insidens global sekitar 160.000 kasus baru per tahun, dengan 48.000 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 orang kulit putih non-Hispanik di AS, insidens tahunan sekitar 19 kasus per 100.000 untuk pria, dan 14 kasus per 100.000 untuk wanita.<sup>2</sup> Mortalitas melanoma berhubungan dengan penyebaran metastatik ke lokasi yang jauh dari tumor primer.<sup>3</sup> Prediksi prognosis yang akurat penting untuk menentukan perlunya pemeriksaan lebih lanjut, mengarahkan penanganan yang sesuai, dan menilai status risiko pada melanoma kutaneus primer lokalisata; tergantung terutama pada ketebalan tumor, perluasan, dan pada ciri lain

tumor primer seperti angka mitotik, stadium ulserasi, dan lokasi anatomi, juga karakteristik pasien seperti usia dan jenis kelamin.<sup>3,4</sup> Informasi prognostik tambahan didapatkan dari biopsi nodus limfatikus sentinel, yang merupakan prosedur invasif minimal yang menentukan status nodus regional dengan akurasi sangat baik.<sup>3</sup>

## DIAGNOSIS

Tujuan setiap alat diagnostik adalah deteksi dini, mampu membedakan lesi jinak dan ganas, dengan sensitivitas 100% dikombinasikan dengan spesifisitas tinggi; namun hal ini sangat sulit dicapai.<sup>1</sup> Deteksi dini merupakan kunci untuk meningkatkan prognosis. Melanoma berkembang dari nevi pada sekitar 20-40% kasus, 60-80% kasus terjadi secara *de novo*.<sup>2</sup> Meskipun melanoma memiliki gambaran khas, tidak ada satu pun tanda klinis yang dapat memastikan atau

mengeksklusi diagnosis melanoma. Di antara ahli dermatologi, diagnosis klinis melanoma ditegakkan pada 80–90% kasus.<sup>2,4</sup>

## A. Diagnosis Klinis dan Dermoskopi

Riwayat klinis dan pemeriksaan kulit secara teliti akan membantu identifikasi individu yang paling berisiko melanoma.<sup>1</sup> Salah satu alat penilai risiko yang banyak digunakan adalah *Glasgow 7-point checklist*, yang dikembangkan di Glasgow pada tahun 1980-an untuk membantu non-dermatologis mendeteksi kemungkinan melanoma kutaneus. Penilaiannya 2 poin untuk kriteria mayor dan 1 poin untuk kriteria minor, jika skor  $\geq 3$ , pasien harus dirujuk ke spesialis (**Tabel 1**).<sup>1,5</sup>

Akronim ABCD diperkenalkan pada tahun 1985 merupakan metode sistematis untuk evaluasi lesi-lesi berpigmen yang dapat digunakan klinis dan publik untuk membantu



mendeteksi melanoma kutaneus stadium dini.<sup>1</sup> Sensitivitas *checklist* ABCD ini sangat tinggi, tetapi spesifisitasnya lebih rendah.<sup>1,4</sup> Metode ABCD lama cukup kaku dan tidak memperhitungkan elemen penting perubahan. Untuk alasan ini, tahun 2004 diperkenalkan kembali menjadi ABCDE (Tabel 2). Lesi-lesi yang memiliki karakteristik ini mungkin berpotensi menjadi melanoma.<sup>4</sup>

*Total-body photography* digunakan untuk pasien observasi karena banyaknya jumlah nevi atipikal. Penelitian menunjukkan bahwa 40% melanoma yang terdeteksi dengan *total-body photography* bukanlah lesi berpigmen yang ditandai dengan dermoskopi.<sup>2</sup>

Penggunaan dermoskopi dapat membantu menurunkan kebutuhan biopsi.<sup>2</sup> Tanda-tanda morfologi baru pada dermoskopi membantu deteksi dini melanoma kutaneus.<sup>4</sup> Metaanalisis menunjukkan bahwa sensitivitas dermoskopi (90%) lebih tinggi daripada pemeriksaan dengan mata telanjang (71%) saja.<sup>6</sup> Karakteristik gambaran melanoma (*melanoma specific-criteria*), termasuk *atypical pigment network*, globul atau titik coklat-hitam ireguler, *streaks*, dan pigmentasi. Kriteria tambahan seperti *blue-whitish veil*, *polymorphic vessels*, dan lakuna merah sering didapatkan pada melanoma invasif.<sup>2,4,6</sup>

**B. Diagnosis Histopatologi**

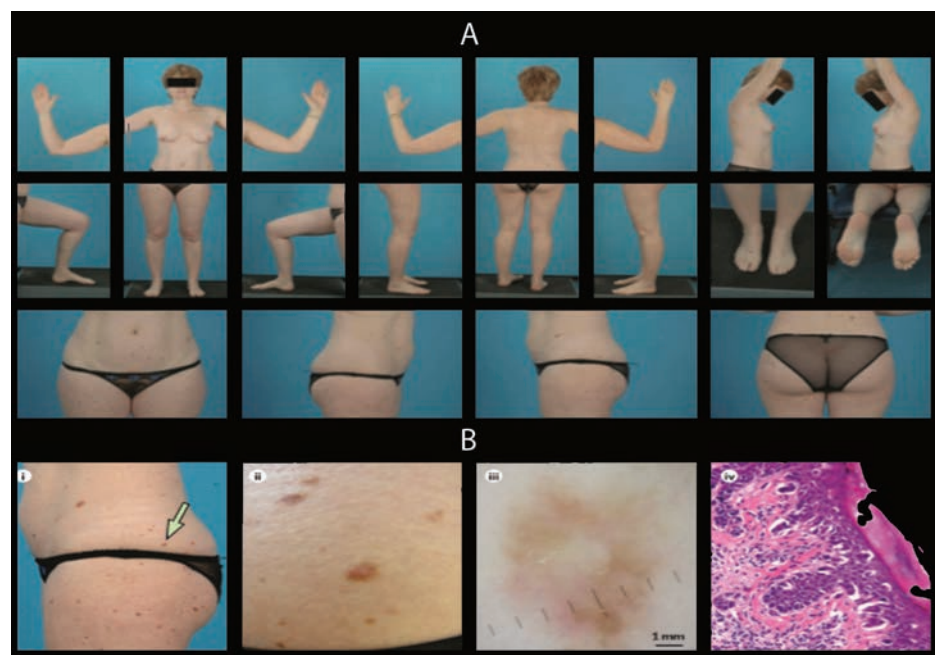
Baku emas diagnosis melanoma adalah berdasarkan evaluasi histopatologi spesimen biopsi oleh dermatopatologis atau patologis yang berpengalaman.<sup>4</sup> Diagnosis histologi melanoma adalah berdasarkan kumpulan temuan yang meliputi gambaran arsitektural dan sitologi.<sup>6</sup> Tidak ada satupun tanda tunggal yang diagnostik.<sup>4</sup> Atipia sitologi, pembesaran seluler, pembesaran inti, pleomorfisme inti, hiperkromasi inti, variabilitas nukleolar, dan munculnya mitosis terutama di dalam dermis, dianggap penting untuk diagnosis melanoma.<sup>4,6</sup> Gambaran arsitektural utama melanoma meliputi asimetri, batas buruk (sel-sel di tepi lesi cenderung menjadi kecil, tunggal, dan tersebar), dan ukuran besar (>5-6 mm). Sarang melanosit pada epidermis bagian bawah dan dermis cenderung bervariasi dalam ukuran dan bentuk, dan dapat menjadi konfluens.<sup>1,4</sup> Kurangnya maturasi sarang-sarang melanosit di epidermis bagian bawah dan dermis cenderung bervariasi dalam ukuran dan bentuk, dan menjadi konfluen.

Tabel 1. *Glasgow 7-point checklist*.<sup>5</sup>

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Perubahan ukuran (2)</li> <li>■ Bentuk ireguler (2)</li> <li>■ Warna ireguler (2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Diameter &gt;7 mm (1)</li> <li>■ Inflamasi (1)</li> <li>■ Oozing (1)</li> <li>■ Perubahan sensasi (1)</li> </ul>

Tabel 2. *Checklist ABCDE* untuk melanoma.<sup>1</sup>

Akronim	Definisi
A	<i>Asymmetry</i> (asimetris)
B	<i>Border irregularity</i> (tepi ireguler)
C	<i>Color variation</i> (variasi warna)
D	Diameter >6 mm
E	<i>Evolving</i> (perubahan)



Gambar 1. *Total-body photography*; (a) *Total-body photographs* pasien 48 tahun dengan sindrom nevus displastik berisiko tinggi. Tidak ada mutasi untuk predisposisi melanoma yang teridentifikasi. (b) Identifikasi lesi yang mengalami perubahan (tanda panah), pada dermoskopi ditemukan lesi melanositik ireguler heterokromus, patologi menunjukkan melanoma dengan ketebalan 0-3 mm (pewarnaan *haematoxylin* dan eosin, 10x).<sup>2</sup>

Tabel 3. Level Clark.<sup>1</sup>

Level	Derajat Invasi Tumor	5-Year Survival (%)
Level I	Melanosit maligna terbatas di epidermis	99
Level II	Melanosit maligna menginfiltrasi dermis papilaris secara tunggal atau dalam sarang-sarang kecil	95
Level III	Melanosit maligna mengisi dan meluas di dermis papilaris, dengan perluasan tumor ke <i>papillary-reticular dermal interface</i> (fase pertumbuhan vertikal yang signifikan)	82
Level IV	Melanosit maligna menginfiltrasi dermis retikularis secara signifikan	71
Level V	Melanosit maligna menginfiltrasi lapisan subkutan	49

Tabel 4. Level Breslow.<sup>1</sup>

Level	Derajat Invasi Tumor
Level I	<1 mm
Level II	1 - 2 mm
Level III	>2 - 4 mm
Level IV	>4 mm



Terdapat kurangnya maturasi sarang-sarang yang masuk ke dalam dermis. Penyebaran pagetoid melanosit epidermal soliter yang besar, biasanya dianggap diagnostik melanoma, harus dinilai berkelanjutan karena penyebaran pagetoid dapat terlihat pada lesi-lesi jinak, termasuk *Spitz nevi*, *spindle cell nevi*, *vulvar nevi*, dan *acral nevi*.<sup>4</sup>

Melanoma dapat diklasifikasikan berdasarkan derajat invasi melalui lapisan kulit berbeda (*vertical growth phase*), seperti level Clark dan Breslow, yang berhubungan dengan *five-year survival* (Tabel 3 dan 4).<sup>1,7</sup>

**C. Diagnosis Molekuler**

Analisis molekuler dibutuhkan untuk pasien dengan metastasis jauh atau metastasis regional yang tidak dapat direseksi, yang merupakan kandidat pengobatan sistemik.<sup>6</sup> Saat ini, pemeriksaan utama termasuk status mutasi BRAF V600, bertujuan mengidentifikasi kecocokan pasien untuk

menerima pengobatan penghambat BRAF dan penghambat MEK.<sup>4,6</sup> Mutasi NRAS diidentifikasi pada sekitar 15% sampel dan karena mutasi BRAF dan NRAS bersifat mutual, maka mutasi NRAS positif berperan untuk memastikan bahwa adanya mutasi BRAF.<sup>6</sup> Saat ini, penghambat NRAS sedang dalam pengembangan klinis.<sup>6</sup> Mutasi CKIT harus dianalisis pada melanoma akral dan mukosa, meskipun angka positifnya lebih rendah. Jika positif, pasien dapat diobati dengan penghambat CKIT. Di masa akan datang, pemeriksaan genomik lain diharapkan dapat sebagai penanda prediktif untuk pasien melanoma stadium IV.<sup>4,6</sup>

**D. Teknik Diagnostik Staging**

Versi terakhir sistem *staging The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* dan *Union for International Cancer Control (UICC)* adalah berdasarkan evaluasi tumor primer (T), dengan ketebalan dan ulserasi Breslow sebagai faktor prognostik utama; ada atau

tidaknya metastasis limfatik regional (N), dengan jumlah nodus limfatikus yang terlibat sebagai faktor prognostik sekunder utama; dan metastasis jauh (M), dengan lokasi metastatik dan konsentrasi laktat dehidrogenase sebagai faktor prognostik utama.<sup>1,2</sup> Sistem ini membagi pasien menjadi empat kelompok. Untuk evaluasi tumor primer, sistem AJCC 2009 telah menambahkan aktivitas mitotik untuk penilaian patologi ketebalan tumor ( $\leq 1$  mm). Sistem AJCC 2009 lebih menekankan gambaran mikroskopik dibandingkan makroskopik, dan keterlibatan nodus sentinel.<sup>2</sup>

Stadium klinis termasuk *microstaging* melanoma primer dan evaluasi klinis/radiologi untuk metastasis. *Staging* ini harus digunakan setelah eksisi komplit melanoma primer dengan penilaian klinis untuk metastasis regional dan metastasis jauh.<sup>1</sup> Pembagian stadium klinis:<sup>2</sup>

- Stadium 0 : Melanoma *in situ*

**Tabel 5.** Sistem *staging* TNM dari *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* untuk Melanoma (edisi ke-7, 2010).<sup>1</sup>

Tumor Primer (T)			Nodus Limfatikus Regional (N)		
Tx : tumor primer tidak dapat dinilai (contoh: kuretase atau berat)			NX : pasien yang nodus limfatikus regionalnya tidak dapat dinilai (contoh: telah dilakukan pengangkatan karena alasan lain)		
T0 : tidak terbukti ada tumor primer			N0 : tidak ada metastasis regional yang terdeteksi		
Tis : melanoma <i>in situ</i>			N1-3 : metastasis regional berdasarkan jumlah nodus metastatik dan metastasis intralimfatik ( <i>in transit</i> atau metastasis satelit)		
T1 : melanoma (ketebalan <1,0 mm)					
T2 : melanoma (1,01-2,0 mm)					
T3 : melanoma (2,01-4,0 mm)					
T4 : melanoma (>4,0 mm)					
Catatan: Sub-kategori a dan b dari T dinilai berdasarkan ulserasi dan jumlah mitosis per mm <sup>2</sup> sebagai berikut:			Catatan: N1-3 dan sub-kategori a-c dinilai sebagai berikut:		
Klasifikasi T	Ketebalan (mm)	Status Ulserasi/Mitosis	Klasifikasi N	Jumlah Nodus Metastatik	Nodal Metastatic Mass
T1	≤ 1,0	a:dengan/tanpa ulserasi dan mitosis < 1/mm <sup>2</sup> b:dengan ulserasi atau mitosis ≥1/mm <sup>2</sup>	N1	1 nodus	a: <i>micrometastases</i> * b: <i>macrometastases</i> **
T2	1,01-2,0	a:dengan/tanpa ulserasi b:dengan ulserasi	N2	2-3 nodus	a: <i>micrometastases</i> * b: <i>macrometastases</i> ** c: metastasis <i>in transit</i> / satelit tanpa nodus metastatik
T3	2,01-4,0	a:dengan/tanpa ulserasi b:dengan ulserasi	N3	4 atau lebih nodus metastatik, atau <i>matted nodes</i> , atau metastasis <i>in transit</i> /satelit dengan nodus metastatik	
Metastasis Jauh (M)					
M0	Tidak ada bukti metastasis jauh yang terdeteksi				
M1a	Metastasis ke kulit, subkutaneus, atau nodus limfatikus jauh				
M1b	Metastasis ke paru				
M1c	Metastasis ke seluruh organ viseral lain atau metastasis jauh ke lokasi mana pun dikombinasikan dengan peningkatan serum LDH				
Catatan: Serum LDH digabungkan ke dalam kategori M sebagai berikut:					
Klasifikasi M	Lokasi			Serum LDH	
M1a	metastasis kulit, subkutaneus, atau nodus jauh			normal	
M1b	metastasis paru			normal	
M1c	metastasis organ viseral lain metastasis jauh mana pun			normal meningkat	

\**Micrometastases* didiagnosis setelah biopsi sentinel nodus limfatikus dan limfadenektomi komplit (jika dilakukan).

\*\**Macrometastases* ditentukan sebagai metastasis nodus yang terdeteksi secara klinis yang dikonfirmasi dengan limfadenektomi terapeutik atau saat metastasis nodus menunjukkan ekstensi ektrakapsular yang besar.



- Stadium IA : Ketebalan 1,0 mm atau kurang; angka mitotik kurang dari 1 per mm<sup>2</sup>; tidak ada ulserasi; dengan atau tanpa gambaran prognostik yang buruk, seperti ketebalan >0,75 mm; *positive deep margins*; invasi limfovaskuler; atau level Clark IV
- Stadium IB-II : Ketebalan 1,0 mm atau kurang dengan ulserasi atau angka mitotik ≥1 per mm<sup>2</sup>; atau ketebalan >1,0 mm dan secara klinis nodus negatif
- Stadium III : Secara klinis nodus positif dan/atau penyakit yang berkembang
- Stadium IV : Metastatik jauh.<sup>2</sup>

Stadium patologi termasuk *microstaging* melanoma primer dan informasi patologi nodus limfatikus regional setelah limfadenektomi parsial atau total.<sup>1,2</sup> Pasien stadium patologi 0 atau IA merupakan pengecualian; mereka tidak memerlukan evaluasi patologi nodus limfatikusnya.<sup>1</sup>

Pasien yang secara klinis stadium lokalisata I-II dapat lebih lanjut diklasifikasikan secara patologi dengan pemetaan limfatik dengan biopsi nodus limfatikus sentinel.<sup>8</sup> Tergantung ketebalan tumor primer, ulserasi, dan faktor lainnya, 5% sampai 40% pasien yang menjalani biopsi nodus limfatikus sentinel akan naik dari stadium klinis I-II menjadi stadium patologi III berdasarkan mikrometastatik subklinis nodus limfatikus sentinel.<sup>1,8</sup> Kelompok ini memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan yang secara klinis nodus positif makrometastatik. Sistem *staging* AJCC secara jelas mengenali perbedaan ini pada prognosis pasien stadium patologi III.<sup>8</sup>

**Evaluasi Metastasis Pra-operatif**

Penilaian metastasis pra-operatif ditentukan terutama dari ketebalan dan gambaran histologi melanoma primer dan stadium klinis.<sup>9</sup> Tidak ada evaluasi laboratorium dan radiologi untuk melanoma maligna *in situ* atau lesi invasif melanoma yang kurang dari 0,5 mm.<sup>1,2</sup> Pasien dengan ketebalan melanoma invasif antara 0,5 – 1,0 mm harus menjalani pemeriksaan radiografi dan kimia darah rutin (termasuk LDH) terutama untuk dasar penilaian, meskipun risiko metastasis jauhnya minimal (<3%).<sup>9</sup> Pasien dengan ketebalan lesi *intermediate* (1-4 mm) juga diperiksa awal dengan radiografi dada dan pemeriksaan kimia darah rutin, meskipun konfirmasi metastasisnya rendah.<sup>6,9</sup> Pasien

dengan lesi tebal (>4 mm), lesi kurang tebal (>2 mm) dengan ulserasi atau mitosis, atau muncul lesi satelit atau metastasis *in-transit* yang memiliki risiko metastasis ke nodus regional yang signifikan (60-75%) dan lokasi jauh (30-50%), harus dievaluasi menggunakan modalitas pencitraan lanjutan dengan kontras intravena, termasuk *computed tomography* (CT) atau *fluorodeoxyglucose* (FDG)-based *positron emission tomography* (PET) CT scan, dan *magnetic resonance imaging* (MRI) otak.<sup>9</sup> Meskipun masih kontroversial, pemeriksaan ini dapat membantu menentukan stadium lebih akurat dan stratifikasi pasien dalam percobaan klinis.<sup>6,9</sup> Kecurigaan temuan metastasis pada pencitraan dapat dikonfirmasi lebih lanjut

secara sitologi atau histologi menggunakan *image-guided needle aspiration biopsy*.<sup>9</sup>

**Biopsi Sentinel Nodus Lymphatic (SNL)**

Metastasis ke nodus regional merupakan faktor prognostik penting pada melanoma stadium awal dan telah terjadi pada sekitar 20% pasien dengan ketebalan tumor *intermediate*.<sup>1,6</sup> Dengan demikian, penting sekali untuk identifikasi pasien yang diharapkan mendapatkan manfaat dari reseksi nodus limfatikus regional lebih baik dari pembedahan. Biopsi nodus limfatikus sentinel umumnya digunakan di Amerika Serikat, Kanada, Australia.<sup>10</sup>

Tabel 6. Stadium klinis/anatomik melanoma.<sup>1</sup>

Stadium Anatomi/ Kelompok Prognostik			
Stadium Klinis*			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stadium IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	T mana pun	≥ N1	M0
Stadium IV	T mana pun	N mana pun	M1

\*Stadium klinis meliputi stadium mikro dari melanoma primer dan evaluasi klinis/radiologis untuk metastasis. Dengan ketentuan, harus digunakan setelah eksisi komplit melanoma primer dengan penilaian klinis untuk metastasis regional dan jauh.

Tabel 7. Stadium patologi melanoma.<sup>1</sup>

Stadium Patologi*			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stadium IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium IIIA	T(1-4)a	N1a	M0
	T(1-4)a	N2a	M0
Stadium IIIB	T(1-4)b	N1a	M0
	T(1-4)b	N2a	M0
	T(1-4)a	N1b	M0
	T(1-4)a	N2b	M0
	T(1-4)a	N2c	M0
Stadium IIIC	T(1-4)b	N1b	M0
	T(1-4)b	N2b	M0
	T(1-4)b	N2c	M0
	T mana pun	N3	M0
Stadium IV	T mana pun	N mana pun	M1

\*Stadium patologi meliputi stadium mikro melanoma primer dan informasi patologi kelenjar getah bening regional setelah limfadenektomi parsial atau komplit. Pasien-pasien dengan stadium patologi 0 atau IA adalah pengecualian; yaitu tidak memerlukan evaluasi patologi kelenjar getah bening.



Eropa dan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) menggunakan SNL untuk menentukan stadium melanoma yang berisiko *occult nodal metastases*.<sup>10</sup> Prosedur penentuan stadium ini sangat akurat dan morbiditas rendah membantu menentukan pengobatan (contohnya, reseksi nodus limfatikus komplit dan terapi adjuvan).<sup>1,6,10</sup> Pedoman biopsi SNL yang direkomendasikan *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dan *Society of Surgical Oncology* (SSO) tahun 2012, adalah:<sup>10</sup>

Tinjauan sistematis menunjukkan bahwa biopsi SNL merupakan teknik yang mudah dan akurat, dengan tingkat keberhasilan 97,3% sampai 98,6%.<sup>10</sup> Setelah biopsi SNL yang

positif, 97,5% pasien menjalani reseksi nodus limfatikus komplit, dan 20,1% ditemukan nodus limfatikus tambahan yang positif.<sup>6,10</sup>

Salah satu manfaat utama biopsi SNL pada melanoma tebal adalah kontrol penyakit regional yang lebih baik, terutama pada populasi dengan >30% kemungkinan keterlibatan nodus limfatikus.<sup>1,10</sup> Penelitian yang mengevaluasi biopsi SNL pada >100 pasien melanoma T4, menunjukkan biopsi SNL merupakan prediktor signifikan harapan hidup.<sup>10</sup>

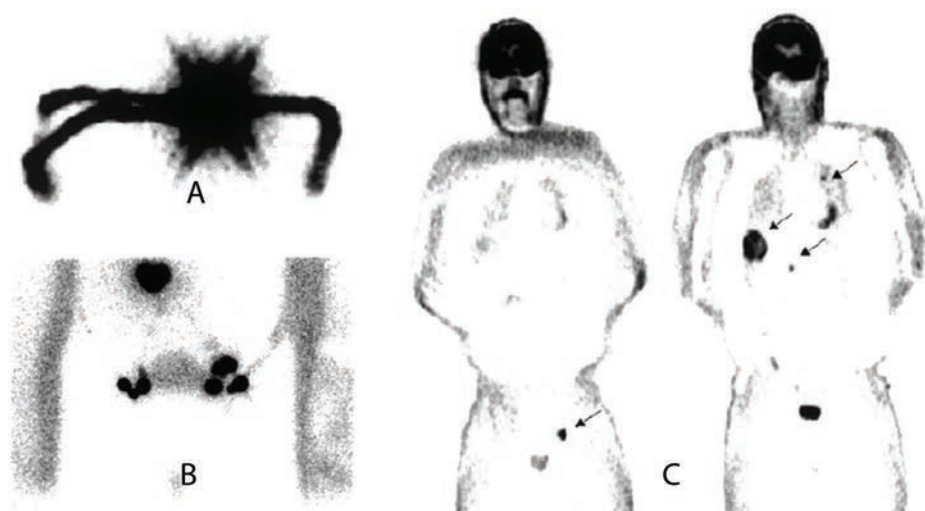
Kebanyakan melanoma (70%) yang didiagnosis di Amerika Serikat adalah melanoma tipis.<sup>10</sup>

Penggunaan rutin biopsi SNL pada melanoma tipis belum dianjurkan, karena risiko keterlibatan nodal diperkirakan hanya sekitar 5,1%, meskipun terdapat laporan SNL positif pada >20% pasien melanoma tipis (terutama pada ketebalan 0,75 sampai 0,99 mm dengan ulserasi dan/atau laju mitotik 1/mm<sup>2</sup>).<sup>8,10</sup> Pendekatan individual untuk biopsi SNL pada pasien melanoma tipis telah dianjurkan pada banyak pusat pengobatan berdasarkan faktor risiko metastasis SNL.<sup>10</sup> Biopsi SNL pada melanoma tipis harus mempertimbangkan tingkat positif yang rendah.<sup>8,10</sup> Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk identifikasi lebih baik subkelompok pasien melanoma tipis yang berisiko metastasis nodal lebih besar.<sup>10</sup>

**Tabel 8.** Rekomendasi ASCO dan SSO (2012) untuk biopsi SNL pada melanoma.<sup>10</sup>

Pertanyaan Klinis	Rekomendasi
Apa indikasi biopsi SNL?	
Melanoma ketebalan <i>intermediate</i>	Biopsi SNL direkomendasikan untuk pasien melanoma kutaneus ketebalan <i>intermediate</i> (ketebalan Breslow 1-4 mm) pada lokasi anatomi manapun. Penggunaan rutin biopsi SNL pada populasi ini memberikan <i>staging</i> yang akurat, dengan perkiraan tinggi untuk PSM dan estimasi untuk FNR, PTPN, dan PVP.
Melanoma tebal	Beberapa studi memfokuskan terutama pada melanoma tebal (T4; ketebalan Breslow >4 mm), biopsi SNL pada populasi ini dapat direkomendasikan untuk tujuan <i>staging</i> dan memfasilitasi kontrol penyakit regional
Melanoma tipis	Kurang bukti yang mendukung penggunaan rutin biopsi SNL untuk pasien melanoma tipis (T1; ketebalan Breslow <1 mm), meskipun dapat dipertimbangkan pada pasien risiko tinggi saat <i>staging</i> patologik mungkin melebihi risiko potensial prosedur. Faktor risiko tersebut meliputi ulserasi atau laju mitosis $\geq 1/\text{mm}^2$ , terutama pada sub-kelompok melanoma dengan ketebalan Breslow 0,75-0,99 mm.
Apa peran CLND?	CLND direkomendasikan untuk semua pasien dengan biopsi SNL positif. CLND menghasilkan kontrol penyakit regional; MSLT II masih meneliti apakah CLND setelah biopsi SNL positif meningkatkan harapan hidup

Singkatan: CLND (*Complete Lymph Node Dissection*); FNR (*False-Negative Rate*); MSLT II (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*); PSM (*Proportion Successfully Mapped*); PTPN (*Post-Test Probability Negative*); PVP (*Positive Predictive Value*); SNL (*Sentinel Nodus Lymphatic*)



**Gambar 2.** Gambaran setelah injeksi *Tc99m-nanocolloid* di sekitar skar melanoma punggung melalui dua saluran limfe (a); Gambaran setelah 2 jam injeksi pada pasien yang sama menunjukkan nodus sentinel multipel di lipat paha (b); Gambaran FDG-PET pasien 44 tahun dengan melanoma penis setelah amputasi parsial penis, diseksi nodus limfatikus inguinal kanan dan para-iliak, tampak metastasis nodus limfatikus di inguinal kiri, hati, paru kiri, dan para-aortal (c).<sup>13</sup>

Reseksi komplit nodus limfatikus direkomendasikan pada semua pasien dengan biopsi SNL positif.<sup>6</sup> Tujuan utama reseksi komplit nodus limfatikus adalah untuk meningkatkan angka harapan hidup, mengontrol penyakit regional secara maksimal, dan meminimalkan morbiditas operatif.<sup>6,8,9</sup> Pada penelitian retrospektif multi-institusional oleh Wong, *et al*, yang meneliti 134 pasien SNL positif yang tidak menjalani reseksi komplit SNL, metastasis nodal regional merupakan komponen utama rekurensi pada 15% pasien.<sup>10</sup> Pada penelitian *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I* (MSLT-I), terdapat 4,2% rekurensi nodal regional setelah reseksi komplit SNL,<sup>11</sup> sedangkan pada penelitian *Sunbelt Melanoma Trial* adalah 4,9%.<sup>12</sup> Angka ini lebih rendah dari angka rekurensi nodal pada lokasi metastasis awal (15%) dan 41% dari keseluruhan angka rekurensi nodal regional saat reseksi komplit SNL tidak dilakukan.<sup>10</sup>

**Positron Emission Tomography (PET)**

PET merupakan modalitas klinis lain untuk meneliti stadium, menentukan ulang stadium, dan *monitoring* terapi pasien melanoma karena sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi.<sup>13</sup> Metabolisme tumor dapat menjadi parameter yang lebih akurat untuk mendeteksi deposit tumor dan memonitor efek berbagai bentuk terapi pada viabilitas tumor. PET sangat baik untuk meneliti metabolisme secara *in vivo*.<sup>13,14</sup>

Sel-sel tumor melanoma memiliki *uptake* glukosa dan metabolisme yang meningkat, injeksi intravena pelacak glukosa radioaktif, *fluorine-18 labelled 2-deoxy-2-floro-D-glucose* ([18F]FDG), suatu analog-glukosa akan



berakumulasi di dalam sel-sel kanker.<sup>14</sup> Kebanyakan melanoma memiliki *uptake* glukosa sangat tinggi.<sup>13,14</sup> PET digunakan untuk memetakan distribusi FDG di seluruh tubuh, dan dapat mengidentifikasi fokus-fokus sejumlah besar sel-sel dengan peningkatan metabolisme dan dengan demikian akumulasi FDG pada jaringan maligna atau infeksi.<sup>4,14</sup> Kombinasi PET dan CT memungkinkan identifikasi fokus secara anatomis dengan *uptake* patologis FDG, dan meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan.<sup>14</sup>

Pada penelitian 76 pasien melanoma stadium II sampai IV sensitivitasnya 94,2% dan spesifisitasnya 83,3% untuk PET, dibandingkan CT scan sensitivitasnya hanya 55,3% dan

spesifisitasnya 84,4%.<sup>13</sup> PET secara khusus dapat mendeteksi metastasis nodus limfatikus regional. Nodul terkecil yang terdeteksi adalah diameter  $\pm$  4-5 mm.<sup>13,14</sup>

Meskipun hasil PET baik untuk menentukan stadium melanoma, biopsi SNL terbukti superior untuk deteksi metastasis nodus limfatikus regional pada pasien yang secara klinis nodus negatif.<sup>13</sup> Sensitivitas biopsi SNL untuk deteksi metastasis nodus limfatikus regional tersembunyi adalah 94,4%, dan spesifisitas 100%, nilai prediktif positif 100% dan nilai prediktif negatif 98,6%.<sup>10,13</sup> Sensitivitas FDG-PET hanya 16,7%, spesifisitas 95,8%, nilai prediktif positif 50%, dan nilai prediktif negatif 81,9%.<sup>13,14</sup> Kegagalan deteksi mikrometastasis

disebabkan terbatasnya perlengkapan pencitraan dan teknik.<sup>13</sup>

#### SIMPULAN

Diagnosis klinis melanoma kutaneus bertujuan untuk deteksi dini pasien dengan risiko tinggi. Diagnosis histopatologi digunakan sebagai pemeriksaan baku emas. Diagnosis molekuler bertujuan untuk identifikasi kecocokan pasien untuk menerima pengobatan penghambat BRAF V600, MEK, NRAS, dan CKIT. Stadium melanoma dapat ditentukan berdasarkan *The American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging* tahun 2009. Evaluasi metastasis dapat dengan biopsi nodus limfatikus sentinel serta *Positron Emission Tomography*.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Arrangoiz R, Dorantes J, Cordera F, Juarez MM, Paquentin EM, León EL. Melanoma review: epidemiology, risk factors, diagnosis and staging. *cancer treatment r es*. 2016; 4(1):1-15.
2. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816-27.
3. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy 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.
4. Paek S, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM. Cutaneous melanoma. In: Wolff K, GoldSmith LS, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leff el DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Co; 2008:1134-57.
5. McCourt C, Dolan O, Gormley G. Malignant melanoma: A pictorial review. *Ulster Med J*, 2014; 83(2):103-10.
6. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, *et al*. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2012. *Eur J Cancer* 2012 ;48:2375-90.
7. 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.
8. 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.
9. Levine SM, Shapiro RL. Surgical treatment of malignant melanoma-practical guidelines. *Dermatol Clin*. 2012; 30: 487-501.
10. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, *et al*. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2012; 30(23): 2912-18.
11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, *et al*: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355:1307-17.
12. Amersi F, Morton DL. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Adv Surg*. 2007;41:241-56.
13. Cobben DCP, Koopal S, Tiebosch ATMG, Jager PL, Elsinga PH, Wobbles Th, *et al*. New diagnostic techniques in staging in the surgical treatment of cutaneous malignant melanoma. *EJSO*. 2002; 28:692-700.
14. Danielsen M, Højgaard M, Kjær A, Fischer BMB. Positron emission tomography in the follow-up of cutaneous malignant melanoma patients:a systematic review. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4(1):17-28.
15. Pflgfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, *et al*. Malignant melanoma S3-guideline diagnosis, therapy and follow-up of melanoma. *JDDG*. 2013; 11(6):1-116.