



Tatalaksana Melanoma Maligna Kutaneus

Rudi Chandra

Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Melanoma merupakan suatu tumor maligna dari melanosit, dengan lokasi paling sering adalah kulit (95% kasus). Tatalaksana melanoma tergantung stadium saat diagnosis; dengan pembedahan masih merupakan pilihan utama. Pengobatan melanoma primer adalah bedah eksisi definitif dengan batas eksisi berdasarkan ketebalan tumor. Pada keterlibatan nodus limfatikus regional, dapat dilakukan diseksi elektif komplit. Pada rekurensi lokal dilakukan bedah reseksi komplit dengan penutupan luka primer atau eksisi lokal luas disertai *skin grafting* ataupun penutupan *flap*. Metastasis melanoma dibedakan menjadi metastasis kulit atau jauh. Tatalaksana metastasis melanoma dapat berupa terapi sistemik (*targeted therapy*, terapi imun, dan kemoterapi) dan/atau radiasi. Terapi adjuvan diberikan hanya untuk pasien tanpa bukti metastasis tetapi berisiko tinggi penyebaran tumor lebih lanjut.

Kata kunci: Melanoma kutaneus, tatalaksana

ABSTRACT

Melanoma is a malignant tumor of melanocytes, the most frequent location is in the skin (95% cases). Management of melanoma depends on the stage at diagnosis. Surgery is still the main choice of therapy. Treatment of primary melanoma is definitive excision surgery with excision limit based on the thickness of the tumor. In regional lymph node involvement, complete elective dissection can be performed. In local recurrence, complete resection is performed with primary wound closure or extensive local excision with skin grafting or flap closure. Treatment of melanoma metastasis can be divided into skin metastases or distant. Management of melanoma metastases can be systemic therapy (*targeted therapy*, immune therapy, and chemotherapy) and radiation. Adjuvant therapy is only given to patients without evidence of metastasis but is at high risk for further spread of the tumor. **Rudi Chandra. Management of Cutaneous Malignant Melanoma**

Keywords: Cutaneous melanoma, management

PENDAHULUAN

Melanoma merupakan tumor maligna dari melanosit.¹ Lokasi paling sering pada melanoma adalah kulit, mencakup 95% kasus.² Insidens melanoma maligna (MM) di dunia adalah 160.000 kasus baru per tahun, dengan 48.000 kematian.³ Melanoma umumnya didiagnosis pada dekade ketiga sampai keempat kehidupan, sedikit lebih sering pada wanita <40 tahun dan pada pria >40 tahun.⁴ Tatalaksana MM tergantung stadium saat diagnosis.⁵ Sampai saat ini, pembedahan masih merupakan pilihan utama.^{2,5} Kombinasi diagnosis dini dan pembedahan yang sesuai akan meningkatkan kesembuhan.² Terapi lain yang juga dapat dipertimbangkan adalah terapi sistemik dan adjuvan.⁵

TATALAKSANA

Pengobatan Melanoma Primer

Bedah eksisi definitif merupakan pilihan utama dan harus dilakukan dengan batas keamanan

husus dalam 4-6 minggu dari diagnosis awal.^{6,7} Tujuan utama terapi pembedahan ini adalah untuk kontrol lokal penyakit dan memberikan keamanan jangka panjang *survival* pasien tanpa gangguan fungsi dan estetik.² Penelitian prospektif internasional oleh WHO secara acak melibatkan 612 pasien melanoma primer dengan ketebalan lesi tidak lebih dari 2,0 mm, yang dilakukan eksisi luas dengan batas 1 cm atau 3 cm, rerata *follow-up* 90 bulan, rekurensi lokal, bebas penyakit, serta keseluruhan angka harapan hidup sama pada kedua kelompok.⁷ Penelitian acak *The National Intergroup Trial* melibatkan 468 pasien

melanoma dengan ketebalan 1 sampai 4 mm, dilakukan eksisi luas dengan batas 2 cm atau 4 cm, rerata *follow-up* 10 tahun, hasilnya tidak ada perbedaan rekurensi lokal, bebas penyakit dan keseluruhan harapan hidup.⁶ Luas batas eksisi ditentukan berdasarkan ketebalan lesi dalam milimeter.⁴ Tepi perifer melanoma yang sedikit berpigmen atau regresi dapat menyulitkan, terutama pada kulit yang sangat rusak akibat sinar matahari.^{4,6} Pemeriksaan lesi menggunakan dermoskopi atau lampu Wood dapat membantu memberikan gambaran tepi melanoma ini untuk menghindari eksisi lesi terlalu sedikit, sehingga batas pembedahan

Tabel 1. Pedoman batas eksisi melanoma kutaneus primer.⁴

Ketebalan Melanoma	Batas Eksisi
<i>in situ</i>	5 mm
<1 mm	1 cm
≥1 sampai <4 mm	2 cm
≥4 mm	2 cm

Alamat Korespondensi email: rudichandra1989@gmail.com



tidak cukup.⁴

Melanoma maligna *in situ* dieksisi dengan batas 5 mm. Pembedahan mikrografik Mohs telah diuji dalam pengobatan lesi non-invasif awal ini, tetapi hasilnya mengecewakan.^{4,6} Melanoma tipis (<1 mm) memiliki angka rekurensi (<2%) dari rekurensi lokal dan dieksisi dengan batas 1 cm.⁴ Untuk lesi dengan ketebalan *intermediate* (1-4 mm), batas keamanan eksisi 2 cm telah dikonfirmasi melalui penelitian prospektif acak.⁷ Batas eksisi lebih sempit (1 cm) cukup untuk lesi kurang dari 2 mm pada penelitian prospektif acak.^{4,6} Angka rekurensi lokal sedikit lebih tinggi, tetapi tidak signifikan mempengaruhi harapan hidup keseluruhan, sehingga mendukung penggunaan batas eksisi yang lebih sempit untuk lesi tertentu dan dapat meningkatkan hasil kosmetik pada area anatomi seperti wajah.⁴

Untuk melanoma yang lebih tebal (>4 mm) pedomannya kurang jelas. Batas eksisi 2 cm mungkin sesuai, tetapi pada kondisi tertentu (lesi sangat tebal atau munculnya metastasis satelit multipel) banyak ahli bedah

menyarankan batas eksisi yang lebih luas, yaitu 3 cm.^{4,6,7} Batas melebihi 2 cm secara signifikan berdampak pada angka rekurensi lokal lebih tinggi (12%) dan harapan hidup buruk (55% dalam 5 tahun) yang dihubungkan dengan lesi ini.^{4,6} Kegagalan prosedur lebih radikal menggunakan batas eksisi lebih luas (3-5 cm) merupakan bukti lanjut bahwa rekurensi lokal menggambarkan agresifitas biologik lesi primer, bukan ketidakcukupan eksisi primer.⁴

Pengobatan Nodus Limfatikus Regional

Pada kebanyakan pasien melanoma yang baru terdiagnosis, tidak didapatkan adanya metastasis nodus limfatikus regional.⁴ Potensi metastasis nodus limfatikus regional dinilai paling akurat dengan ketebalan tumor.⁶ Melanoma *in situ* tidak memiliki potensi signifikan untuk metastasis nodus limfatikus regional.⁴ Untuk melanoma tipis (<1 mm) risiko metastasis nodal minimal (<5%), sehingga diseksi elektif komplis nodus limfatikus regional tidak diperlukan.^{4,6} Pasien dengan ketebalan lesi *intermediate* (1-4 mm) memiliki insidens penyakit regional mikroskopik 20-25% dan risiko metastasis jauh 3-5%,⁴ sehingga menjadi kelompok yang paling mungkin

mendapat keuntungan terapeutik dari diseksi nodus limfatikus elektif.^{2,4,6}

Pengobatan Rekurensi Lokal

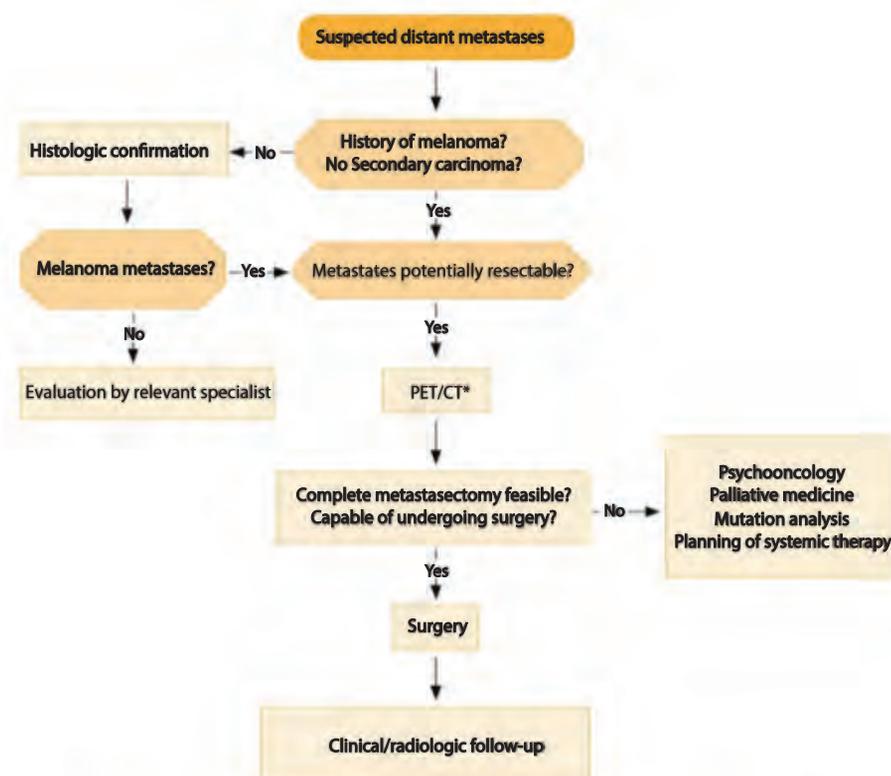
Rekurensi lokal adalah kejadian klinis yang buruk dan hampir selalu berhubungan dengan perkembangan metastasis sistemik.⁶ Harapan hidup pasien ini sangat buruk, yaitu <5% dalam 10 tahun.⁷ Rekurensi lokal paling sering muncul secara klinis sebagai nodul subkutan berwarna biru, timbul 2-5 cm dari lokasi eksisi melanoma primer (metastasis satelit), atau berjalan ke nodus limfatikus regional (*in-transit metastasis*).⁶ Setiap nodul subkutan yang muncul di sekitar lokasi eksisi melanoma harus dianggap sebagai rekurensi penyakit atau progresi sampai dapat dibuktikan penyebab lain.^{6,7} Diagnosis ditegakkan secara cepat dan akurat dengan biopsi aspirasi jarum halus.⁷ Biopsi eksisi nodul dengan anestesi lokal kadang diperlukan untuk konfirmasi diagnosis. Pemeriksaan metastasis komplis (CT, MRI, atau FDG-PET) harus dilakukan karena kebanyakan pasien ini juga akan mengalami metastasis sistemik.⁶

Bedah reseksi komplis dengan penutupan luka primer merupakan pilihan untuk lesi rekuren tunggal.⁷ Metastasis subkutan multipel berkelompok dalam satu fokus tunggal dapat diobati dengan eksisi lokal luas disertai *skin grafting* atau penutupan *flap* yang menutupi luka.⁴ Meskipun luas batas reseksi tidak ditentukan pada rekurensi lokal seperti pada melanoma kutaneus primer, lesi rekuren harus direseksi dengan batas jaringan normal jika memungkinkan.^{4,6,7} Meskipun dilakukan bedah reseksi komplis dari metastasis kutaneus multipel, rekurensi lokal dan regional dapat muncul pada lebih dari 67% pasien dan sangat berhubungan dengan progresi penyakit, dengan 70-82% pasien tersebut meninggal karena metastasis jauh.⁶

Pengobatan Metastasis

a. Metastasis Kulit

Pilihan pengobatan metastasis kulit adalah pembedahan; sedangkan terapi sistemik harus dipertimbangkan jika lesi banyak atau luas yang tidak dapat dibedah.^{4,6} Lesi multipel di tungkai dapat diberi *isolated limb infusion* berupa *melphalan* (*nitrogen mustard ankyllating agent*) ± *tumor necrosis factor* (TNF), yang memiliki nilai paliatif.⁷ Pasien stadium III dengan metastasis satelit/*in-transit* dapat dilakukan prosedur kuratif,



* alternatively other whole-body workup by crosssectional imaging, if PET/CT is not available



dengan angka harapan hidup 5 tahun dan 10 tahun adalah 40% dan 30%.^{4,7} Alternatif pilihan terapi meliputi *cryotherapy*, terapi laser, dan pemberian IL-2 intralesi/topikal, *electrochemotherapy*, *miltefosine*, interferon- α atau *imiquimod*.⁷

b. Metastasis Jauh

Jika memungkinkan, pembedahan komplrit harus dipertimbangkan sebagai pilihan terapi.⁷ Terapi radiasi *stereotactic* efektif pada metastasis otak.^{6,7} Eksisi satu atau beberapa metastasis pada pasien stadium IV dapat berhasil baik.^{7,8} Terapi adjuvan disertai bedah eksisi untuk lesi-lesi metastasis dapat dipertimbangkan.^{6,8}

Terapi Radiasi

Terapi radiasi tumor primer sangat jarang diindikasikan, dan hanya secara khusus dilakukan pada pasien yang tidak mungkin dilakukan pembedahan.^{6,7} Metastasis kulit *in-transit* yang terlalu luas untuk dilakukan pembedahan, dapat dikontrol dengan terapi radiasi saja.⁷ Metastasis tulang dapat diberi terapi radiasi paliatif.^{6,7} Pada metastasis otak, terapi radiasi dapat memperbaiki defisit neurologis pada 50-75% kasus.⁶ Terapi radiasi *stereotactic* dosis tunggal dan bedah reseksi sesuai untuk satu atau beberapa lesi serta lesi yang tidak terlalu besar (>3 cm).⁷

Terapi Adjuvan

Terapi adjuvan diberikan pada pasien tanpa bukti metastasis yang berisiko tinggi terjadi penyebaran tumor lebih lanjut.³ Saat ini, terapi adjuvan harus dipertimbangkan dengan hati-hati.⁶ Pada kondisi penelitian, terapi adjuvan terutama digunakan pada pasien dengan ketebalan tumor >1.5 mm atau kriteria staging AJCC melanoma stadium II dan III.^{3,6,7}

Imunoterapi adjuvan dengan agen imunostimulan non-spesifik (*Bacille Calmette Guerin*/BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, ekstrak *mistletoe*), sitokin (interferon- γ , interleukin-2, GM-CSF) pada penelitian prospektif acak gagal menunjukkan efikasi terapeutik,^{6,7} sehingga tidak ada yang direkomendasikan kecuali untuk penelitian terkontrol.⁷ Saat ini, antibodi anti-CTLA-4 ipilimumab dan vaksin MAGE-3 sedang diuji sebagai terapi adjuvan pada penelitian fase III.^{3,6} Agen baru seperti antibodi terhadap PD-1 dan PDL-1 merupakan pilihan tambahan untuk diuji dalam penelitian klinis.^{6,7}

Interferon- α merupakan bahan pertama terapi adjuvan untuk melanoma yang menghasilkan perbaikan signifikan.⁶ Interferon adjuvan diberikan di beberapa negara Eropa untuk melanoma stadium II atau III yang menjalani reseksi berisiko tinggi dapat mengurangi harapan hidup bebas relaps, tetapi tidak secara universal karena manfaatnya kecil dalam memperpanjang harapan hidup dan sangat toksik.⁷ Penelitian besar adjuvan *pegylated interferon- α 2b* pada pasien melanoma stadium III menunjukkan harapan hidup bebas relaps lebih lama secara signifikan untuk semua pasien dan manfaat signifikan harapan hidup bebas metastasis jauh pada pasien melanoma positif nodus limfatikus secara mikroskopik.^{3,6,9}

Terapi Sistemik

Indikasi utama terapi sistemik adalah metastasis regional yang tidak dapat dioperasi dan metastasis jauh (stadium IV).^{6,8} Tujuan utama terapi sistemik adalah untuk memperpanjang harapan hidup dan mengurangi ukuran tumor.⁷

a. Targeted Therapy

Sekitar 50% pasien melanoma kutaneus mengalami mutasi BRAF V600 yang aktif, sehingga dikembangkan penghambat selektif.^{7,9} *Vemurafenib* responsif pada 50% pasien yang mengalami mutasi V600 dan lebih lama bebas progresi dibandingkan *dacarbazine* (DTIC).^{6,7} *Vemurafenib* telah disetujui digunakan sebagai terapi melanoma di Amerika Serikat dan Eropa⁷ diberikan oral dengan dosis 960 mg dua kali/hari. Efek samping minor (arthralgia, fatigue/kelelahan) dan mayor (fotosensitivitas, tumor epitelial) telah dilaporkan.⁶ Penghambat BRAF lain yang sedang dikembangkan adalah *dabrafenib* yang menunjukkan efektivitas sama dengan *vemurafenib* pada percobaan fase III.⁷ Penghambur MEK (*trametinib*) menunjukkan aktivitas lebih baik dan memperpanjang harapan hidup dibandingkan *dacarbazine* pada penelitian fase III.¹⁰ Terapi target secara radikal mengubah penanganan melanoma stadium IV, tetapi munculnya resistensi dengan cepat terhadap terapi agen tunggal masih membatasi penggunaan klinis.^{7,10} Kombinasi penghambat

Tabel 2. Monoterapi untuk melanoma kutaneus lanjut pada penelitian prospektif acak atau penelitian fase II.⁷

Medikasi	Dosis	Tingkat Respons (%)
<i>Dacarbazine</i> :		
Ringborg (1989), Middleton (2000)	250 mg/m ² i.v. per hari selama 5 hari setiap 3-4 minggu	12,1-17,6
Chiaroni Sileni (2001), Young (2001)	800-1200 mg/m ² i.v. per hari pada hari pertama setiap 3-4 minggu	5,3-23
<i>Temozolomide</i> :		
Bleehen (1995), Middleton (2000)	150-200 mg/m ² p.o. per hari selama 5 hari setiap 4 minggu	13,5-21
<i>Fotemustine</i> :		
Jacquilat (1990), Mornex (2003)	100 mg/m ² i.v. pada hari 1, 8, dan 15, kemudian berhenti 5 minggu, dan diulangi dosis tunggal setiap 3 minggu	7,4-24,2
<i>Vindesine</i> :		
Nelimark (1983), Carmichael (1982)	3 mg/m ² i.v. setiap 14 hari	12-26

Tabel 3. Polikemoterapi dan kemoimunoterapi untuk melanoma kutaneus lanjut pada penelitian prospektif acak dan penelitian fase II.⁷

Rejimen	Dosis	Tingkat Respons (%)
DVC: Gunderson (1987), Pectasides (1989), Jungnelius (1998)	DTIC 250 mg/m ² i.v. hari 1-5 Vindesine 3 mg/m ² i.v. hari 1 Cisplatin 100 mg/m ² i.v. hari 1 setiap 3-4 minggu	31,4-45
DVC: Verschraegen (1988)	DTIC 450 mg/m ² i.v. hari 1 + 8 Vindesine 3 mg/m ² i.v. hari 1 + 8 Cisplatin 50 mg/m ² i.v. hari 1 + 8 setiap 3-4 minggu	24
DBC: McClay (1987) Chapman (1999), Creagan (1999)	DTIC 220 mg/m ² i.v. hari 1-3 BCNU 150 mg/m ² i.v. hari 1 dari setiap siklus lainnya Cisplatin 25 mg/m ² i.v. hari 1-3	18,5-31,9
CarboTax	Carboplatin AUC6 i.v. hari 1, setelah 4 siklus kurangi menjadi AUC4	12,1 (lini kedua)
Rao (2006)	Paclitaxel 225 mg/m ² i.v. hari 1 setiap 3 minggu, setelah 4 siklus kurangi menjadi 175 mg/m ²	



BRAF dan MEK masih diteliti untuk mengurangi toksisitas dan peningkatan efikasi.⁷

Sejumlah kecil melanoma pada lokasi yang terlindungi sinar matahari, memiliki mutasi pada cKIT dan telah diobati dengan penghambat cKIT (imatinib). Pada beberapa laporan kasus dan penelitian fase II memberikan respons pada 23% pasien.⁷

b. Terapi Imun

Sitokin-sitokin seperti interferon- α dan interleukin-2 telah diteliti pada beberapa penelitian klinis dan mendapatkan respons sedang, tetapi peningkatan harapan hidup belum diketahui.^{7,8,10} Sampai saat ini belum ada vaksin yang efektif.⁷ Blokade CTLA-4 dari molekul PD-1 yang diekspresikan oleh limfosit untuk menghentikan penurunan regulasi respons imun, akan menyebabkan aktivasi terus-menerus limfosit yang dapat membunuh sel-sel tumor. Imunostimulasi ini non-spesifik dan menyebabkan toksisitas diperantarai imun.¹⁰

Antibodi anti-CTLA-4 (*ipilimumab*) telah disetujui sebagai terapi melanoma di Amerika Serikat dan Eropa, diberikan dengan infus intravena dengan dosis 3-10 mg/KgBB/infus terpisah selama tiga minggu.^{7,10} Reaksi autoimun berat termasuk *skin rashes*, kolitis, tiroiditis, hepatitis, dan lainnya dapat muncul pada beberapa pasien, sehingga membutuhkan penanganan interdisiplin.⁷ Respons *ipilimumab* hanya sekitar 15%, tetapi remisinya bertahan sangat lama pada pasien-pasien stadium IV yang sebelumnya diterapi dengan obat lain.^{7,8} Pasien dengan penyakit yang stabil atau progresi awal dapat juga diberi *ipilimumab* dengan angka harapan hidup memanjang. Hanya saja, tidak ada *biomarker* prediktif yang tersedia saat ini.⁷ Antibodi PD-1

menunjukkan efikasi tinggi pada penelitian besar fase II dengan respons objektif 28% dan angka progresi bebas harapan hidup 41% setelah 24 minggu. Bukti sebelumnya menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 pada jaringan tumor dapat dipilih untuk pasien dengan perbaikan respons terhadap *inhibitor* aksis PD-1.^{7,10}

c. Kemoterapi

Kemoterapi dapat meregresi tumor dan mengurangi gejala yang disebabkan tumor.⁷ Monoterapi yang paling lama digunakan adalah *dacarbazine* (DTIC). Remisi objektif (>50% reduksi massa tumor) dilaporkan pada literatur lama pada 28,6% pasien.^{7,8} Kombinasi agen sitostatik dan sitokin meningkatkan angka respons objektif.⁸ Tolerabilitas monokemoterapi memburuk saat interferon- α atau IL-2 ditambahkan.⁷ Kombinasi agen kemoterapeutik multipel (polikemoterapi) atau agen kemoterapeutik multipel dan sitokin (polikemoimunoterapi) juga menghasilkan angka remisi yang lebih tinggi dibandingkan monoterapi.^{7,8,10}

PROGNOSIS DAN FOLLOW UP

Sekitar 90% melanoma didiagnosis sebagai tumor primer tanpa bukti metastasis.^{2,7} Frekuensi *follow-up* tergantung karakteristik tumor primer; *5-year survival rate* setelah pembedahan sangat penting karena 90% metastasis terjadi selama periode ini.^{7,8} Besarnya *10-year-survival rate* melanoma adalah 75–85%.⁷ Prognosis lebih buruk pada peningkatan usia, pada pria, dan tumor di badan/kepala dan leher dibandingkan di tungkai.³ Pada pasien dengan mikrometastasis, *10-year-survival rate* sekitar 30-70%, 30-50% pada pasien dengan metastasis satelit dan *in-*

transit, dan 20-40% pada pasien yang secara klinis tampak metastasis nodus limfatikus regional.^{7,8} Metastasis jauh memiliki prognosis buruk dengan rerata harapan hidup pasien yang tidak diobati hanya 6-9 bulan.⁷

Pedoman *follow-up* bervariasi, berkisar dari 2 sampai 4 kali per tahun selama 5 sampai 10 tahun.^{7,8,10} Pada melanoma stadium I dan II, tujuan *follow-up* adalah untuk mendeteksi rekurensi *loco-regional* dini sehingga frekuensi *follow-up* biasanya setiap 3 bulan selama lima tahun pertama, sedangkan pada tahun keenam sampai sepuluh cukup setiap 6 bulan.^{7,8} Pada pasien dengan ketebalan melanoma (≤ 1 mm), interval per enam bulan tampak cukup dan beberapa pedoman mendukung *follow-up* 1 tahun untuk melanoma stadium 1A.⁷

SIMPULAN

Tatalaksana definitif melanoma primer adalah bedah eksisi dengan batas eksisi berdasarkan ketebalan tumor. Tatalaksana melanoma dengan keterlibatan nodus limfatikus regional dan rekuren berupa diseksi elektif komplisit. Tatalaksana metastasis dapat berupa pembedahan, terapi sistemik (*targeted therapy*, terapi imun, dan kemoterapi), terapi radiasi, dan terapi adjuvan. Angka harapan hidup melanoma yang menjalani pembedahan menurun sejalan dengan stadium melanoma saat didiagnosis. Prognosis lebih buruk dengan peningkatan usia, jenis kelamin pria, dan lokasi tumor di badan/kepala dan leher dibandingkan pada tungkai. Metastasis jauh memiliki prognosis buruk dengan rerata durasi harapan hidup pada pasien yang tidak diobati hanya sekitar 6-9 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. McCourt C, Dolan O, Gormley G. Malignant melanoma: A pictorial review. *Ulster Med J.* 2014;83(2):103-10.
2. Rutkowski P, Zdzienicki M, Nowecki ZI, Van Akkooi AC. Surgery of primary melanomas. *Cancers (Basel)* 2010;2(2):824-41.
3. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816–27.
4. Levine SM, Shapiro RL. Surgical treatment of malignant melanoma-practical guidelines. *Dermatol Clin.* 2012;30:487–501.
5. Tan ST, Dewi IP. Melanoma maligna. *CDK.* 2015;42(12): 908-13.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Chang JWC. Cutaneous melanoma: Taiwan experience and literature review. *Chang Gung Med J.* 2010;33(6):602-11.
10. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, et al. Cutaneous melanoma, Version 2.2019. *JNCCN.* 2019; 17(4):367-402.