

## ABSTRACT

**Background:** Melanoma is an aggressive skin cancer with a high risk of metastasis and death rate. *BRAF* inhibitor has been used as the standard therapy to treat melanoma, however the resistance that was found in some patients challenged the therapeutical application. A recent study showed that a synergistic inhibition of both *KRAS* and *BRAF* can overcome resistance to *BRAF*. Unlike *NRAS*, only minor attention has been paid to *KRAS* mutation in melanoma. Several point mutations in exon 2, 3, and 4 of the *KRAS* gene had been identified in melanoma. However, there was no valid data regarding the profile of *KRAS* mutation and its clinicopathological significance for age, sex, anatomical site, and lymph node metastases in primary cutaneous melanoma in Indonesia.

**Objective:** Present study aims to identify *KRAS* mutations status in Indonesian primary skin melanomas and its association with age, sex, anatomical site, and lymph node metastasis.

**Method:** Clinical and histopathological data of sixty-three primary skin melanoma cases were retrospectively taken from the Department of Anatomical Pathology, Dr. Sardjito Hospital, Sleman, Yogyakarta, and dr. Soeradji Tirtonegoro Hospital, Klaten, Central Java from 2011-2020. *KRAS* mutations were detected using qualitative real time PCR. The association of *KRAS* mutation with age, sex, anatomical site and lymph node metastasis were analyzed using Fisher's Exact Test (IBMM SPSS software, 23rd version).

**Result:** *KRAS* mutations were found in 12 (19 %) samples, 11 cases (91,7 %) at exon 2 and 1 cases (8,3 %) at exon 3. The frequency of *KRAS* mutations in this study was 19 %, higher than in melanoma cases worldwide (2-3%) but relatively similar to mucosal melanoma cases (16,9%) and lower than female genital melanoma cases in china (32%). These mutations were significantly associated with lymph node metastasis ( $p=0.01$ ) but not associated with age ( $p=0.35$ ), sex ( $p=0.53$ ), and anatomical location ( $p=0,67$ ).

**Conclusion:** The higher prevalence of *KRAS* mutations in our local population compared to other countries needs a special attention, especially due to its association with lymph node metastasis as proven in this study.

**Keywords:** Melanoma, *KRAS* mutation, RAS gene family, lymph node metastasis

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Melanoma adalah kanker kulit agresif yang memiliki risiko metastasis dan tingkat kematian yang tinggi. Inhibitor BRAF telah dipakai sebagai standard terapi untuk melanoma, akan tetapi ditemukan resistensi pada beberapa pasien. Studi terbaru menunjukkan bahwa inhibisi *KRAS* dan *BRAF* dapat mengatasi resistensi terhadap *BRAF* inhibitor. Tidak seperti NRAS, hanya sedikit perhatian yang diberikan pada mutasi *KRAS* pada melanoma. Beberapa titik mutasi di ekson 2, 3, dan 4 pada gen *KRAS* telah diidentifikasi pada melanoma. Namun, tidak ada data yang valid mengenai profil mutasi *KRAS* dan hubungannya dengan umur, jenis kelamin, lokasi anatomis dan metastasis ke kelenjar getah bening pada melanoma kulit primer di Indonesia.

**Objektif:** Penelitian yang disajikan bertujuan untuk mengidentifikasi status mutasi *KRAS* pada melanoma kulit primer di Indonesia dan hubungannya dengan umur, jenis kelamin, letak anatomis, dan metastasis ke kelenjar getah bening.

**Metode:** Data klinis dan histopatologis kasus melanoma kulit primer pada tahun 2011-2020 dikumpulkan secara retrospektif dari Departemen Patologi Anatomi, Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito, Sleman, Yogyakarta dan Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Jawa Tengah. Mutasi *KRAS* dideteksi menggunakan qualitative real time PCR dan hubungannya dengan umur, jenis kelamin, lokasi anatomis dan metastasis ke kelenjar getah bening dianalisis secara statistik memakai metode Fisher's Exact Test (software IBMM SPSS, versi ke-23).

**Hasil:** Mutasi *KRAS* ditemukan pada 12 (19,0 %) sampel, 11 kasus (91,7%) pada ekson 2 dan 1 kasus (8,3 %) pada ekson 3. Frekuensi mutasi *KRAS* dalam penelitian ini adalah 19,0%, lebih tinggi daripada kasus melanoma di seluruh dunia secara umum (2-3%) tetapi relatif sama dengan kasus akral melanoma di Taiwan (13,3%) dan lebih rendah dibandingkan kasus melanoma genital pada wanita di Cina (32%). Mutasi ini berhubungan secara signifikan dengan metastasis kelenjar getah bening ( $p=0,01$ ) namun tidak berhubungan dengan umur ( $p=0,35$ ), jenis kelamin ( $p=0,53$ ) maupun lokasi anatomis ( $p=0,67$ ).

**Kesimpulan:** Tingginya prevalensi mutasi *KRAS* pada populasi lokal patut mendapat perhatian, terlebih lagi karena terbukti berhubungan dengan tingkat kejadian metastasis ke kelenjar getah bening.

**Kata kunci:** Melanoma, Mutasi *KRAS*, metastasis ke kelenjar getah bening.