

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Melanoma maligna merupakan tumor ganas yang muncul dari sel melanosit, yaitu sel penghasil pigmen pada lapisan basal epidermis kulit atau mukosa serta organ lainnya. Melanoma dibagi menjadi dua kelompok besar oleh World Health Organization (WHO) yaitu melanoma yang disebabkan karena paparan sinar *Ultra Violet* (UV) dan yang tidak berkaitan dengan paparan sinar UV. Melanoma yang disebabkan karena paparan UV dibagi dalam tiga kelompok, yaitu melanoma *Cumulative Sun Exposure* (CSD) rendah (termasuk *superficial spreading melanoma* dan melanoma nodular CSD rendah), CSD tinggi (termasuk lentigo maligna dan melanoma nodular CSD tinggi) serta melanoma desmoplastik. Melanoma yang tidak berkaitan dengan paparan sinar UV dibagi atas melanoma spitz, melanoma akral, melanoma mukosa, melanoma yang timbul pada nevus kongenital, melanoma yang timbul pada *blue nevus*, melanoma primer yang timbul di sistem saraf pusat, melanoma pediatrik, melanoma uvea, dan melanoma konjungtiva. Berdasarkan lokasinya, melanoma dibagi menjadi melanoma kulit, mukosa, okular dan organ lain.¹

Melanoma berada pada posisi ke-17 kanker terbanyak menurut GLOBOCAN 2022. Diperkirakan insidensi melanoma kulit 18 hingga 20 kali lebih rendah dibandingkan kanker kulit non-melanoma, namun melanoma bertanggung jawab atas sebagian besar kematian akibat kanker kulit.^{2,3} Melanoma sering ditemukan di negara-negara Barat dengan insiden yang terus meningkat. Prevalensi melanoma maligna kulit pada tahun 2021 mencapai 833.215 kasus, meningkat 161,3% sejak tahun 1990. Tingkat prevalensi standar usia naik dari 19,13 menjadi

25,37 per 100.000, meskipun tingkat mortalitas standar usia menurun dari 0,84 menjadi 0,73 per 100.000.⁴ Australia dan Selandia Baru melaporkan tingkat insiden dan mortalitas tertinggi di dunia untuk kasus melanoma.⁵ Data insidensi melanoma di Indonesia belum terlalu banyak. Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2022-2024 tentang angka kejadian melanoma maligna adalah sebanyak 33 orang.⁶ Rumah Sakit Sanglah di Bali melaporkan sebanyak 11 orang pasien melanoma pada tahun 2015-2016.⁷

Melanoma sebagai kanker kulit yang paling agresif, menjadikannya sebagai salah satu masalah kesehatan yang perlu mendapat perhatian khusus. Diagnosis dini yang akurat sangat krusial untuk prognosis pasien, mengingat stadium lanjut penyakit ini memiliki tingkat metastasis yang sangat tinggi.⁸⁻¹⁰ Beberapa penelitian terbaru menyebutkan bahwa kasus melanoma yang didiagnosis dini, dengan reseksi bedah lengkap, juga memiliki tingkat metastasis yang tinggi, sehingga perilaku melanoma sangat sulit untuk diprediksi.¹¹

Stadium tumor pada awal diagnosis dan laju pertumbuhannya memengaruhi waktu terjadinya metastasis.¹² Melanoma seringkali sudah menyebar jauh sebelum diagnosisnya ditegakkan, yang menegaskan urgensi dalam identifikasi risiko tinggi pada pasien.¹³ Prognosis sangat buruk pada melanoma yang telah bermetastasis, dengan tingkat kelangsungan hidup selama 5 tahun hanya sekitar 5% hingga 10%.^{2,14}

Pemahaman tentang biologis melanoma terus berkembang, penanda biologis yang dapat secara akurat memprediksi kapan metastasis akan muncul masih sangat terbatas, terutama dalam konteks praktik klinis dan patologi anatomi sehari-hari. Belum ada satu pun biomarka molekuler yang secara rutin atau luas

digunakan saat ini untuk memandu keputusan perawatan pasien. Indikator prognostik utama masih mengacu pada parameter klinikopatologis konvensional seperti ketebalan Breslow, ulserasi, laju mitosis, dan keterlibatan Kelenjar Getah Bening (KGB).¹⁵

Faktor yang mempengaruhi prognostik dan agresivitas melanoma sangat banyak. Faktor ini meliputi kedalaman invasi tumor yang dinilai dengan Indeks Breslow dan Clark Level. Keberadaan ulserasi pada lesi melanoma yang diakibatkan oleh penetrasi sel tumor ke epidermis, juga merupakan salah satu indikator yang signifikan dalam agresivitas melanoma. Jumlah mitosis sel tumor yang mencerminkan laju proliferasinya, invasi sel tumor ke dalam pembuluh darah, adanya nodul satelit serta keterlibatan KGB juga merupakan tanda perilaku agresif pada melanoma.^{2,16,17} Vita *et al.* melaporkan Indeks Breslow >2 mm, tingkat Clark level yang tinggi, laju mitosis tinggi, dan ulserasi merupakan faktor prognostik terpenting pada melanoma kulit yang telah bermetastasis ke KGB.¹⁸

Kedalaman invasi melanoma dilaporkan sebagai faktor prognostik oleh ahli patologi Alexander Breslow di Universitas George Washington pada tahun 1970. Banyak penelitian telah mengonfirmasi peran kedalaman invasi (ketebalan Indeks Breslow) dalam prognosis melanoma. Ketebalan Breslow melanoma tetap menjadi prediktor hasil yang paling penting, diikuti oleh usia pasien, ulserasi dan lokasi. Penelitian menunjukkan risiko kematian 6 kali lebih tinggi pada pasien dengan ketebalan Breslow yang lebih dalam.¹⁹

Kehadiran ulserasi pada melanoma berkaitan dengan prognosis yang buruk. Ulserasi merupakan prediktor *survival rate* ketiga yang paling kuat dalam sistem staging melanoma berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC)

setelah kedalaman invasi tumor dan aktivitas mitosis. Kedalaman invasi tumor memang dianggap sebagai kriteria prognosis untuk melanoma, dan tumor yang lebih tebal atau dalam cenderung lebih sering mengalami ulserasi. Keberadaan ulserasi juga dapat mencerminkan fenotipe proliferasif yang tinggi, sering kali terkait dengan tingkat mitosis yang lebih tinggi, tetapi tidak semua lesi tebal atau dengan tingkat mitosis tinggi mengalami ulserasi. Di antara fitur melanoma ulseratif, banyak yang menunjukkan potensi sebagai alat prognostik, penanda imunogenisitas yang berbeda, dan indikator dalam invasi dan metastasis. Kehadiran ulserasi dikaitkan dengan penurunan ekspresi protein *E-cadherin* dan *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN) serta peningkatan kadar *N-cadherin* dan *matrix metalloproteinase* (MMP).²⁰

Salah satu enzim yang mendorong progresivitas dan metastasis melanoma ke KGB dan organ lain adalah *Matrix Metalloproteinase 9* (MMP9). Enzim ini berperan penting dalam memfasilitasi invasi serta penyebaran sel tumor, yang dikaitkan dengan perilaku yang lebih agresif.^{2,14} *Matrix metalloproteinase 9* bekerja dengan mendegradasi kolagen tipe IV dalam *Basal Membran* (BM), sehingga membuka jalan bagi sel tumor untuk berinvasi menuju KGB dan jaringan disekitarnya. Mekanisme ini didukung oleh temuan bahwa persentase sel yang terekspresi positif terhadap MMP9 cenderung meningkat pada lesi melanoma dibandingkan dengan nevus *junctional* maupun kulit normal, serta berkaitan erat dengan kejadian metastasis ke KGB.²¹

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) MMP9 adalah metode yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan dan tingkat ekspresi protein MMP9 dalam sampel jaringan. Ekspresi MMP9 yang dinilai melalui IHK dapat mencerminkan aktivitas

biologi sel tumor, terutama terkait dengan potensi invasif dan metastatik melanoma. Ekspresi MMP9 oleh sel neoplasma atau sel stroma di sekitarnya memainkan peran penting dalam terjadinya metastasis.^{2,14} Tingkat MMP9 yang tinggi, baik dalam serum maupun ekspresi jaringan, sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien melanoma, termasuk kelangsungan hidup keseluruhan yang lebih pendek dan korelasi dengan situs metastasis yang luas.²²

Enzim MMP9 berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler yang memfasilitasi invasi dan progresivitas melanoma maligna. Ekspresinya pada jaringan tumor primer yang dinilai melalui imunohistokimia diduga mencerminkan aktivitas biologis dan derajat agresivitas tumor. Hubungan antara tingkat ekspresi MMP9 dengan parameter-parameter tersebut masih belum konsisten dilaporkan, khususnya pada populasi Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan ekspresi MMP9 dengan parameter agresivitas melanoma maligna.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut “Apakah terdapat hubungan ekspresi MMP9 dengan parameter agresivitas melanoma maligna?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi MMP9 dengan parameter agresivitas melanoma maligna.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna kulit berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, Indeks Breslow, Clark Level, ada atau tidak ulserasi, keterlibatan KGB dan ekspresi MMP9.
2. Mengetahui hubungan ekspresi MMP9 dengan Indeks Breslow pada melanoma maligna.
3. Mengetahui hubungan ekspresi MMP9 dengan ada atau tidak ulserasi pada melanoma maligna.
4. Mengetahui hubungan ekspresi MMP9 dengan keterlibatan KGB pada melanoma maligna.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah pengetahuan tentang hubungan ekspresi MMP9 dengan parameter agresivitas melanoma maligna.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi MMP9 dengan parameter agresivitas melanoma maligna.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam memperkirakan agresivitas dan prognosis pasien melanoma maligna.

1.4.3 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data penelitian mengenai ekspresi MMP9 dengan parameter agresivitas melanoma maligna di Laboratorium Patologi Anatomi RS Dr. M. Djamil.

