



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Hubungan Polimorfisme Gen Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) rs3918242 (C-1562T) dengan Metastasis Kanker Payudara



CrossMark

I Komang Wira Ananta Kusuma¹, I Wayan Gede Sutadarma^{2*}, I Wayan Surudarma²,
Ida Ayu Dewi Wiryanthini²

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer, constituting 16.6% of all cancer cases in Indonesia, involves uncontrolled cell growth in the breast epithelium. Diagnostic delays contribute to decreased survival rates. Despite screening efforts, treatment delays persist, necessitating effective early detection markers. The MMP-9 rs3918242 gene polymorphism's link to breast cancer risk remains inconclusive. This study investigates the association between MMP-9 gene polymorphism rs3918242 (C-1562T) and breast cancer metastasis, aiming to enhance understanding and early detection strategies.

Method: This analytical descriptive research with a cross-sectional design was carried out for 6 months at the Biochemistry Laboratory, Faculty of Medicine and Integrated Biomedical Laboratory, Udayana University. The samples for this research were 46 stored biological materials from venous blood samples. Identification of the MMP-9 rs3918242 polymorphism was carried

out by DNA isolation, PCR, and sequencing. Data were analyzed using software tools in the form of univariate and bivariate analysis to determine the relationship between the MMP-9 rs3918242 gene polymorphism and breast cancer metastasis.

Results: In 46 research samples, metastatic cases were found in 18 samples (37%) and non-metastatic cases in 29 samples (63%). The distribution of polymorphisms was found to be dominant in the CC (60.8%), CT (19.6%) and TT (19.6%) genotypes. There is a significant relationship between the MMP-9 gene polymorphism rs3918242 CT + TT genotype and breast cancer metastasis with a p-value of 0.036 (<0.05) and a prevalence ratio of 2.132 (95% CI: 1.047-4.343).

Conclusion: There is a significant relationship between the MMP-9 rs3918242 gene polymorphism and breast cancer metastasis.

Keywords: breast cancer, metastasis, MMP-9 rs3918242 gene polymorphism.

Cite This Article: Kusuma, I.K.W.A., Sutadarma, I.W.G., Surudarma, I.W., Wiryanthini, I.A.D. 2024. Hubungan Polimorfisme Gen Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) rs3918242 (C-1562T) dengan Metastasis Kanker Payudara. *Intisari Sains Medis* 15(1): 68-72. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1917

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker payudara merupakan pertumbuhan sel secara abnormal dan tidak terkontrol pada epitel payudara. Prevalensi kanker payudara mencapai 16,6% dari seluruh jenis kanker di Indonesia. Keterlambatan diagnosis sampai saat ini masih menjadi permasalahan dalam penatalaksanaan kanker payudara sehingga *survival rate* pasien menurun. Upaya *screening* dan diagnostik sudah dilakukan, namun keterlambatan penanganan masih tinggi, sehingga diperlukan marker yang efektif sebagai deteksi dini risiko kanker payudara. Beberapa studi telah mengkaji mengenai hubungan polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 dengan risiko kanker payudara namun hasil yang didapatkan masih bervariasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 (C-1562T) dengan metastasis pada kanker payudara.

Metode: Penelitian deskriptif analitik dengan desain potong lintang ini dilaksanakan selama 6 bulan berloaksi di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran dan Laboratorium Biomedik Terpadu, Universitas Udayana. Sampel penelitian ini adalah bahan biologi tersimpan sampel darah vena berjumlah 46. Identifikasi polimorfisme MMP-9 rs3918242 dilakukan isolasi DNA, PCR dan sequencing. Data dianalisis menggunakan piranti perangkat lunak berupa analisis univariat dan bivariat untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 dengan metastasis kanker payudara.

Hasil: Pada 46 sampel penelitian ditemukan kasus metastasis sebanyak 18 sampel (37%) dan non-metastasis sebanyak 29 sampel (63%). Distribusi polimorfisme ditemukan dominan pada genotipe CC (60,8%), CT (19,6%) dan TT (19,6%). Terdapat

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia;

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia.

*Korespondensi:

I Wayan Gede Sutadarma;
Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran,
Universitas Udayana, Bali, Indonesia;
gede_sutadarma@unud.ac.id

hubungan signifikan antara polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 genotipe CT + TT terhadap metastasis kanker payudara dengan nilai p 0.036 (<0.05) dan *prevalence ratio* sebesar 2.132 (95% CI: 1.047-4.343).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan dan bermakna antara polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 dengan metastasis kanker payudara.

Kata kunci: kanker payudara, metastasis, polimorfisme gen MMP-9 rs3918242.

Sitasi Artikel ini: Kusuma, I.K.W.A., Sutadarma, I.W.G., Surudarma, I.W., Wiryanthini, I.A.D. 2024. Hubungan Polimorfisme Gen Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) rs3918242 (C-1562T) dengan Metastasis Kanker Payudara. *Intisari Sains Medis* 15(1): 68-72. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1917

PENDAHULUAN

Kanker payudara (*carcinoma mammae*) adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel secara abnormal dan tidak terkontrol pada epitel duktus maupun lobulus pada payudara.^{1,2} Prevalensi terjadinya kanker payudara di Indonesia pada tahun 2020 sudah mencapai 16,6% dari seluruh penderita kanker di Indonesia dan pada wanita mencapai angka 30,8% dari seluruh jenis kanker yang diderita oleh wanita di Indonesia.³ Data ini membuktikan bahwa kanker payudara perlu mendapat penanganan serius dari para ahli dan pihak terkait.

Berdasarkan hasil studi yang mengkaji mengenai keterlambatan penanganan pasien kanker payudara yang dilakukan oleh Narisuari dan Manuaba, 2020 di rumah sakit Sanglah, Bali menyebutkan bahwa masyarakat kurang memiliki pengetahuan dan perhatian terhadap penyakit kanker payudara, apalagi untuk melakukan pemeriksaan dan pengobatan sejak dini. Seringkali pasien datang melakukan pemeriksaan dan berobat setelah kondisi kanker payudara dalam stadium akhir atau sudah mengalami metastasis. Berdasarkan data menunjukkan bahwa metastasis yang masih berada pada *primary site (localized)* maka *survival rate* yang ditunjukkan sebesar 63%, pada fase regional atau sudah menyebar pada pembuluh limfe sebesar 30%, kemudian kanker yang sudah bermetastasis *survival rate* yang ditunjukkan sebesar 6%.⁴ Sehingga, semakin jauh kanker bermetastasis, maka *survival rate* yang dimiliki oleh pasien akan semakin menurun.

Sebenarnya sudah ada metode untuk mendeteksi kanker payudara seperti metode *screening* dan juga diagnostik,

namun metode ini belum efektif untuk mengatasi kasus keterlambatan penanganan pada pasien kanker payudara yang dibuktikan dengan masih tingginya persentase pasien mendapatkan keterlambatan penanganan.^{2,5} Berdasarkan kelemahan dan belum efektifnya metode deteksi metastasis kanker payudara di atas, maka perlu dicari upaya preventif yang lebih efektif sebagai pendeteksi risiko metastasis dari kanker payudara sesuai dengan permasalahan yang dihadapi saat ini. Seiring dengan berkembangnya metode pengobatan kanker payudara, salah satu metode yang potensial untuk digunakan berupa skrining genetik sebagai upaya preventif dan marker terkait dengan risiko seorang individu dapat mengalami metastasis pada kanker payudara.⁶

Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) berpotensi dijadikan sebagai marker yang efektif dalam mendeteksi progresivitas dan juga risiko terjadinya metastasis pada kanker payudara. Gen MMP-9 termasuk ke dalam golongan enzim yang paling kompleks dari famili MMPs dengan molekul seberat 92 kDa. Gen ini mengandung 13 ekson dan 12 intron yang tersusun atas *hemopexin like domain*, *katalytic domain*, sinyal peptide, engsel dan propeptida *region*.⁷ MMP-9 juga terlibat dalam proses pembelahan proteolitik di ekstraseluler matriks sehingga banyak terlibat dalam berbagai proses biologis seperti degradasi proteolitik dari ECM, perubahan interaksi sel-sel di ECM, pembelahan sel di ekstraseluler matriks. Gen MMP-9 berperan dalam proses perkembangan kanker apabila mengalami perubahan ekspresi.⁸ Peningkatan ekspresi gen MMP-9 akan berperan dalam migrasi, invasi, metastasis, angiogenesis, inflamasi dan proliferasi dari sel kanker.⁷

Penggunaan gen MMP-9 ini kemudian

diperkuat lagi penelitian-penelitian yang dilakukan untuk menguji hubungan antara polimorfisme gen MMP-9 pada risiko kanker payudara, seperti Rahimi *et al.*, 2015 yang menjelaskan bahwa polimorfisme gen MMP-9 khususnya tipe MMP-9 rs3918242 dimana terjadi substitusi dari C menjadi T dan letaknya pada -1562 dapat menjadi risiko kanker payudara karena memiliki nilai p 0,036 dan *Odds Ratio* (OR) sebesar 2.015. Penelitian yang mendapatkan hasil hampir sama, dilakukan oleh Zahra *et al.*, 2018 yang menjelaskan bahwa polimorfisme MMP-9 rs3918242 dapat menjadi risiko kanker payudara dengan OR sebesar 4,822. Polimorfisme MMP-9 rs3918242 terletak pada bagian promoter gen dan memiliki kemampuan untuk meningkatkan ekspresi dan aktivitas enzim sehingga terjadi peningkatan degradasi ekstraseluler matriks (ECM) sehingga terjadi peningkatan risiko sel tumor mengalami migrasi ke dalam stroma. Bukan hanya itu, perubahan ekspresi dan aktivitas yang diakibatkan dari polimorfisme ini juga berpengaruh kepada kepekaan dan progresivitas dari pasien kanker payudara serta kemampuannya untuk bermetastasis.¹¹ Berdasarkan hasil penelitian tersebut, terlihat hubungan antara polimorfisme gen MMP-9 pada risiko kanker payudara, tentu hal ini juga berkaitan dengan metastasis yang merupakan perpindahan sel kanker ke jaringan di sekitarnya. Saat ini khususnya di Indonesia, belum ada penelitian yang secara khusus mengukur peranan dari polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 (C-1562T) dengan kanker payudara. Di samping itu, belum banyak studi yang membahas mengenai permasalahan ini sehingga perlu diadakan kajian secara lebih mendalam

dan melakukan penelitian terkait dengan polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 (C-1562T) dan menambahkan variabel berupa hubungan antara polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 dengan metastasis dari kanker payudara.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain potong lintang untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme MMP-9 rs3918242 dengan metastasis kanker payudara. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Terpadu dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana selama 6 bulan. Sampel yang digunakan adalah bahan biologi tersimpan sampel darah vena pasien kanker payudara di Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana. Seleksi sampel ditentukan berdasarkan kriteria inklusi yaitu sampel darah vena yang terdaftar sebagai bahan biologi tersimpan di Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana dengan data karakteristik dasar dan metastasis yang lengkap. Kriteria eksklusi yang ditetapkan dalam penelitian ini adalah sampel darah vena yang sudah lisis, jumlah serum yang tidak cukup untuk proses isolasi dan PCR, serta sampel yang tercampur maupun terkontaminasi dengan bahan maupun sampel lainnya.

Sampel yang ditetapkan dalam penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang menjalani terapi di RSUP Prof. dr. I. G. N.G. Ngoerah. Data yang dikumpulkan dan dianalisis meliputi karakteristik dasar seperti usia, usia diagnosis, paritas, status menstruasi, stadium, grade histologis, lokasi tumor, ekspresi reseptor seperti estrogen reseptor, progesterone reseptor dan human epidermal receptor 2, serta status metastasis. Identifikasi polimorfisme MMP-9 rs3918242 dilakukan isolasi DNA, PCR dan sequencing. Instrumen yang digunakan dalam prosedur PCR meliputi primer MMP-9 rs3918242 reverse TCTCCAGCCCCAATTATCACA dan forward TAGGCCCTTTAAATACAGCTT, GoTaq® Green Master Mix, thermocycler, tabung PCR, mikropipet 1-20 µl, 20-200µl, dan 200-1000µl, tip warna blue,

Tabel 1. Karakteristik data subjek penelitian

Variabel	Frekuensi (n)	%
Rerata Usia (±SD)	54.24 ±10.67	
Rerata Usia Menarche (±SD)	13.41±1.40	
Usia		
<50 Tahun	14	30.4
≥50 Tahun	32	69.6
Usia Diagnosis		
<50 Tahun	21	45.7
≥50 Tahun	25	52.5
Paritas		
0	4	8.7
≥1	42	91.3
Status Menstruasi		
Pre-Menopause	20	43.5
Post-Menopause	26	56.6
Stadium		
Stadium Awal	9	19.6
Stadium Lanjut	37	80.4
Grade Histologis		
Low Grade (I-II)	26	56.5
High Grade (III)	20	43.5
Lokasi Tumor		
Mammae Dextra	23	50.0
Mammae Sinistra	23	50.0
Metastasis		
Non-Metastasis	28	63.0
Distant Metastasis	18	37.0
ER		
Negatif	16	34.8
Positif	30	65.2
PR		
Negatif	23	50.0
Positif	23	50.0
HER2		
Negatif	22	47.8
Positif	24	52.2

Keterangan: ER, *Estrogen Receptor*; PR, *Progesterone Receptor*; HER2, *Human Epidermal Receptor*

White, yellow, template DNA, agarose gel, ethidium bromide, microwave, instrument elektroforesis dan aqua bebas nuclease. Diolah dan dianalisis sehingga dapat diinterpretasikan menggunakan piranti perangkat lunak SPSS versi 26.0 berupa analisis univariat untuk menganalisis distribusi karakteristik sampel penelitian meliputi usia, usia diagnosis, paritas, status menstruasi, stadium, grade histologis, lokasi tumor, ekspresi reseptor seperti estrogen reseptor, progesterone reseptor dan human epidermal receptor 2, status metastasis dan distribusi genotipe polimorfisme. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 dengan metastasis kanker payudara menggunakan uji *chi-*

square dan uji *fisher* dilakukan jika uji *chi-square* tidak memenuhi syarat. Nilai *p* yang dianggap signifikan secara statistic adalah $p < 0.05$.

HASIL

Karakteristik Sampel Penelitian

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sampel yang ditetapkan dan dianalisis sebanyak 46 sampel. Karakteristik dasar subjek penelitian yang dianalisis ditampilkan pada **Tabel 1**.

Berdasarkan hasil analisis deskriptif rerata usia ± SD didapatkan sebesar 54,24 ±10,67 tahun dan rerata usia menarche ± SD berada pada 13,41±1,40. Ditinjau berdasarkan usia dan usia diagnosis, mayoritas sampel penelitian berusia

Tabel 2. Distribusi polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 pada Subjek Penelitian

Polimorfisme MMP-9 rs-3918242 (C-1562T)	Sampel (n = 46)	
	n	%
CC	28	60.8
CT	9	19.6
TT	9	19.6
CT + TT	18	39.2

Tabel 3. Hasil Analisis Hubungan Polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 dengan Metastasis Kanker Payudara

Polimorfisme MMP-9 rs-3918242	Metastasis		PR (95% CI)	Nilai p
	Distant	Non		
CT + TT	10	8	2.132 (95% CI: 1.047-	0.036
CC	8	20	4.343)	

Keterangan: Nilai signifikan p < 0,05

diatas 50 tahun dengan persentase secara berurutan adalah 69,6% dan 52,5%. Jumlah paritas ditemukan berbeda secara signifikan antara primi dan multipara dengan nullipara sebesar 91,3% dan 8,7%. Post-menopause ditemukan lebih tinggi yaitu 56,6%.

Berkaitan dengan perkembangan kanker payudara, 80,4% tergolong pada stadium lanjut dan grading secara histologis ditemukan grade I-II dengan persentase 56,5% dan grade III sebesar 43,5%. Lokasi tumor ditemukan sama baik pada mammae dekstra dan juga sinistra. Kasus distant metastasis ditemukan sebanyak 37% dan non-metastasis sebanyak 63%, serta ekspresi reseptor estrogen, progesterone dan HER2 sebagian besar positif secara berturut-turut 65,2%, 50% dan 52,2%

Distribusi Genotipe Polimorfisme MMP-9 rs3918242

Berdasarkan hasil *sequencing* didapatkan distribusi genotipe dari polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 secara dominan pada total 46 sampel penelitian yaitu genotipe CC sebanyak 28 sampel (60,8%), kemudian genotipe CT sembilan sampel (19,6%) dan genotipe TT sebanyak sembilan sampel (19,6%) seperti pada Tabel 2.

Hubungan Polimorfisme MMP-9 rs3918242 dengan Metastasis Kanker Payudara

Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara genotipe CT + TT yang merupakan genotipe varian polimorfik, sedangkan genotipe CC dijadikan sebagai varian acuan atau

varian umum dijumpai dalam populasi yang dibuktikan dengan nilai p sebesar 0.036 (p < 0.05). Ditinjau berdasarkan hasil prevalence ratio (95% CI) ditemukan sebesar 2.132 (95% CI: 1.047-4.343) yang menunjukkan polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 khususnya genotipe CT + TT meningkatkan risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara sebesar 2.132 kali seperti pada Tabel 3.

PEMBAHASAN

Beberapa studi telah mengkaji mengenai degradasi ekstraseluler matriks dan membran basal oleh enzim matriks metalloproteinase yang dapat berperan penting dalam proses apoptosis, invasi sel tumor, proliferasi sel dan metastasis pada kanker payudara.¹² Khususnya, MMP-9 memiliki hubungan yang erat dengan dalam proses malignansi dan pertumbuhan sel tumor.¹³ Polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 merupakan varian polimorfisme yang paling umum dijumpai. Pada penelitian ini, didapatkan bahwa genotipe CC pada polimorfisme gen MMP-9 rs 3918242 merupakan varian *wild homozygous* dan genotipe CT dan TT merupakan varian polimorfik serta secara langsung berhubungan dengan risiko metastasis kanker payudara.¹⁴ Dalam beberapa studi dari berbagai negara yang membagi subjek kedalam kelompok kasus dan kontrol menunjukkan bahwa distribusi genotipe CC ditemukan dominan pada sebagian besar sampel pasien kanker payudara dan khususnya pada pembawa alel T dan genotipe CT maupun TT dapat

meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 1.44 kali dibandingkan kelompok kontrol.¹⁵

Studi lain juga menunjukkan bahwa MMP-9 dapat menjadi biomarker dan juga target terapi pada kanker payudara.⁷ Sebuah studi di Iran pada tahun 2018 menemukan polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 berhubungan dengan meningkatkan risiko kanker payudara khususnya pada genotipe CT dan TT sebesar 4.83 kali dengan 95% CI berkisar antara 2.276-9.167 dengan nilai p yang signifikan secara statistik sebesar p < 0.01.¹⁰ Hasil yang serupa juga didapatkan berdasarkan hasil meta-analisis pada tahun 2022 yang menunjukkan bahwa polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 meningkatkan risiko kejadian kanker payudara dibandingkan dengan varian polimorfisme lain seperti rs17576 dan rs2250889, serta varian rs3787268 berperan sebagai faktor protektif.¹⁶

Peranan MMP-9 pada perkembangan kanker dan juga metastasis kanker payudara melalui proses degradasi kolagen yang sudah terdenaturasi dan juga kolagen tipe IV yang berhubungan erat dengan kerusakan membran basal.¹¹ Invasi dan juga motilitas sel tumor juga dapat dipengaruhi oleh ekspresi berlebih dari MMP-9 melalui degradasi membran basal khususnya kolagen tipe 4 dan juga laminin. Akibat dari proses degradasi basal membrane yang berlebih tersebut adalah jaringan akan kehilangan polaritas dan kontrol pertumbuhan yang secara langsung akan berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian metastasis pada kanker payudara.¹⁷

Mekanisme yang mendasari polimorfisme MMP-9 rs3918242 dalam proses terjadinya metastasis kanker payudara disebabkan oleh terletaknya pada bagian promotor gen sehingga mempengaruhi proses transkripsi gen. Secara khusus, untuk pembawa alel T memiliki aktivitas proteolitik dan degradasi membrane basal yang lebih tinggi dibandingkan pembawa alel C yang secara molekuler lebih berkaitan dengan penekanan transkripsi sehingga dapat menekan proses transkripsi dari gen MMP-9. Peningkatan aktivitas transkripsi berhubungan erat dengan peningkatan kadar MMP-9 dalam serum.¹⁸ Peningkatan

kadar serum MMP-9 berhubungan secara signifikan dengan metastasis kanker payudara, sebanyak 112 pasien kanker payudara dengan metastasis sampai ke kelenjar getah bening ditemukan serum MMP-9 yang meningkat dengan koefisien korelasi Pearson (r) sebesar 0,81 dan nilai p yaitu 0,001, sehingga tingkat serum MMP-9 dapat menjadi faktor diagnosis untuk memprediksi metastasis kanker payudara.¹⁹

Eksresi berlebih dari MMP-9 dapat berperan dalam perkembangan tumor payudara seperti invasi, metastasis dan juga prognosis yang lebih rendah. Pada kasus *invasive ductal carcinoma* (IDC), MMP-9 juga diekspresikan pada 97,5% dan juga ditemukan meningkat pada 55% sampel. Selain itu, ekspresi MMP-9 berhubungan dengan *overall survival* (OS) sampel serta ekspresi MMP-9 berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia (IHC) pada 52-62% kasus kanker payudara. Dalam studi yang sama juga menunjukkan bahwa MMP-9 berperan pada grade tumor secara histologis.²⁰

Hasil penelitian yang sejalan dengan dasar teori mengenai hubungan polimorfisme MMP-9 rs3918242 dengan metastasis kanker payudara, masih diperlukan pengembangan lebih lanjut dalam hal marker risiko metastasis pada pasien kanker payudara sehingga dapat dijadikan sebagai database mengenai karakteristik genetik dalam sebuah populasi serta dapat membantu dalam deteksi dini, pemberian tatalaksana dan juga peningkatan peluang keberlangsungan hidup pasien kanker payudara.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara polimorfisme gen MMP-9 rs3918242 genotipe CT + TT terhadap metastasis kanker payudara yang dibuktikan signifikan dengan nilai p 0.036 (<0.05) dan *prevalence ratio* sebesar 2.132 (95% CI: 1.047-4.343).

KONFLIK KEPENTINGAN

Dalam proses penulisan dan juga hasil penelitian, tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ini.

SUMBER PENDANAAN

Sumber dana yang digunakan mulai dari penyusunan dan pelaksanaan penelitian ini, peneliti menggunakan dana mandiri

ETIKA DALAM PENELITIAN

Studi ini telah mengikuti prosedur pengajuan dan dinyatakan sudah memenuhi kriteria etik oleh Komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan nomor etik: 405/UN14.2.2.VII.14/LT/2023.

KONTRIBUSI PENULIS

Dalam proses pelaksanaan dan juga penyusunan artikel, seluruh penulis telah terlibat secara aktif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara (Breast Cancer Treatment Guideline). 2019;1–50. Available from: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf>
2. Narisuari IDAPM, Manuaba IBTW. Prevalensi dan gambaran karakteristik penderita kanker payudara di poliklinik bedah onkologi RSUP Sanglah, Bali, Indonesia tahun 2016. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(1):183.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). Indonesia - Global Cancer Observatory. *Globocan*. 2020;858:1–2.
4. SEER Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2017; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
5. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukeins JS. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(6):1145–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.004>
6. Kabel AM. Tumor markers of breast cancer: New prospectives. *J Oncol Sci*. 2017;3(1):5–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jons.2017.01.001>
7. Huang H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: Recent advances. *Sensors* (Switzerland). 2018;18(10):5–7.
8. Dofara SG, Chang SL, Diorio C. Gene polymorphisms and circulating levels of MMP-2 and MMP-9: A review of their role in breast cancer risk. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3619–31.
9. Rahimi Z, Yari K, Rahimi Z. Matrix Metalloproteinase-9 -1562T allele and its combination with MMP-2 -735 C allele are risk factors for breast cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(3):1175–9.

10. Zahra Dehghan Manshadi, Mohammad Hamid FK, Heidar Tayebinia IK. Metalloproteinase Gene Polymorphisms Metastasis in Women with Breast Cancer in Central Iran. 2018;9(April):123–31.
11. Xu T, Zhang S, Qiu D, Li X, Fan Y. Association between matrix metalloproteinase 9 polymorphisms and breast cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene*. 2020;759(July):144972. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144972>
12. de Oliveira VA, Chagas DC, Amorim JR, Pereira R de O, Nogueira TA, Borges VML, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism and breast cancer in brazilian women. *Clinics*. 2020;75(7):1–5.
13. Kalali D. The Role of the Matrix Metalloproteinase-9 Gene in Tumor Development and Metastasis: A Narrative Review. *Glob Med Genet*. 2023;10(02):048–53.
14. Felizi RT, Veiga MG, Carelli Filho I, Souto RP Do, Fernandes CE, Oliveira E. Association between Matrix Metalloproteinase 9 Polymorphism and Breast Cancer Risk. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2018;40(10):620–4.
15. Padala C, Tupurani MA, Puranam K, Gantala S, Shyamala N, Kondapalli MS, et al. Synergistic effect of collagenase-1 (MMP1), stromelysin-1 (MMP3) and gelatinase-B (MMP9) gene polymorphisms in breast cancer. *PLoS One*. 2017;12(9):1–19.
16. Yan C, Sun C, Lu D, Zhao T, Ding X, Zamir I, et al. Estimation of associations between MMP9 gene polymorphisms and breast cancer: Evidence from a meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2022;37(1):13–20.
17. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in tumour pathogenesis and progression. *Cancers* (Basel). 2014;6(1):240–96.
18. Wu H Di, Bai X, Chen DM, Cao HY, Qin L. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese han population: A case-control study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(9):707–12.
19. Heo DS, Choi H, Yeom MY, Song BJ, Oh SJ. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 predict lymph node metastasis in breast cancer patients. *Oncol Rep*. 2014;31(4):1567–72.
20. Merdad A, Karim S, Schulten HJ, Dallol A, Buhmeida A, Al-Thubaity F, et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer: MMP-9 as a potential biomarker for cancer invasion and metastasis. *Anticancer Res*. 2014;34(3):1355–66.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution