

Hubungan antara Ekspresi CD-10 dan Grading Histopatologi Karsinoma Payudara Invasif

Fitri Dewi Ismida, Soekimin, Delyuzar

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
Medan

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma payudara invasif merupakan suatu keganasan epitelial payudara yang ditandai oleh invasi sel-sel epitel ke dalam stroma. Secara global, insidensi karsinoma payudara invasif menduduki peringkat tertinggi dan terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada jaringan payudara normal, ekspresi CD-10 terlokalisir pada sel-sel mioepitel dan tidak teridentifikasi pada stroma. Demikian juga, pada *ductal carcinoma in situ* (DCIS), CD-10 tidak terekspresi pada stroma. Namun pada karsinoma payudara invasif CD-10 akan terekspresi pada stroma. CD-10 merupakan suatu *cell-surface zinc-dependent metalloproteinase* yang sering direkomendasikan sebagai marker leukemia limfoblastik. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai hubungan antara ekspresi CD-10 dan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, namun sampai kini hasilnya masih kontroversi. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan antara ekspresi imunohistokimia CD-10 dan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah blok parafin, berasal dari jaringan payudara yang didiagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma payudara invasif. Sampel dipulas dengan teknik imunohistokimia menggunakan CD-10; dan kemudian ekspresi CD-10 dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis.

Hasil

Berdasarkan analisa statistik Kruskal-Wallis terhadap 60 sampel kasus karsinoma payudara invasif menguji hubungan ekspresi imunohistokimia CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, diperoleh $p\text{-value}=0,0001$ ($p<0,05$).

Kesimpulan

Ekspresi CD-10 dan *grading* histopatologik karsinoma payudara invasif menunjukkan hubungan yang signifikan.

Kata kunci : CD-10, ekspresi di stroma, karsinoma payudara invasif.

ABSTRACT

Background

Invasive breast carcinoma is a malignant epithelial tumours characterized by invasion of epithelial cells to stromal. Globally, the insidency of invasive breast carcinoma is the highest and rise from year to year. In normal breast tissue, CD-10 expressed in myoepithelial cells and unexpressed on stromal, eventhough for ductal carcinoma (DCIS), CD-10 unexpressed on stromal too. But in invasive breast carcinoma CD-10 would be expressed in stromal. CD-10 is a cell-surface zinc-dependent metalloproteinase that has been used to for the common leukemia limfoblastik. Many researches have been done to assessing the relationship between expression CD-10 with *grading* histopathological invasive breast carcinoma although until now the result still controversy. The objectives to analyzed the association between immunohistochemistry expression of CD-10 with histopathological *grading* of invasive breast carcinoma.

Methods

This is an analytical descriptive study with cross sectional approach. The sample of this study are paraffin blocks of breast tissue which diagnose histopathologically as invasive breast carcinoma. Then the samples will be stained with immunohistochemistry CD-10 (Dako®). Expression of CD-10 will be analyzed by Kruskal-Wallis statistical analysis to investigate their association with histopathological *grading* of invasive breast carcinoma.

Results

Based on an analysis statistics kruskal wallis test to 60 sample cases of invasive breast carcinoma to evaluated the correlation between the expression of CD-10 with histopathological *grading* of invasive breast carcinoma with $p\text{-value}=0.0001$ ($p<0.005$).

Conclusion

The expression of CD-10 and histopathological *grading* of invasive breast carcinoma showed significant correlation.

Key words : CD-10, invasive breast carcinoma, stromal expression.

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara invasif menurut *The World Health Organization's Pathology and Genetics of Tumours of The Breast and Female Genital Organs* merupakan suatu keganasan epitelial dengan karakteristik dijumpainya sel-sel epitel ganas yang menginvasi ke jaringan penunjang dan hal ini merupakan tanda akan adanya tendensi untuk terjadinya metastasis.^{1,2}

Karsinoma payudara invasif merupakan karsinoma yang paling sering dialami wanita secara global. Insidensi karsinoma payudara mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Di Amerika Serikat, data terbaru dari *American Cancer Society* melaporkan bahwa pada tahun 2013, ada 2.240 kasus baru karsinoma payudara dan sekitar 39.620 wanita meninggal dunia setiap tahunnya karena karsinoma payudara. Diperkirakan jumlah kasus karsinoma payudara akan meningkat menjadi 1.050.346 kasus per tahun. Di Asia, berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2012 kasus karsinoma payudara terutama pada wanita terhitung 1.671.149 kasus, sementara di Indonesia data yang dikumpulkan oleh Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007 karsinoma payudara menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh Rumah Sakit di Indonesia yaitu sebanyak 16,85%. *World Health Organization* (WHO) bahkan memperkirakan kasus karsinoma payudara pada wanita akan terus meningkat tiap tahunnya.³⁻⁶

Payudara terdiri dari lobulus, duktus, jaringan lemak dan jaringan ikat fibrous, pembuluh darah dan limfe. Komponen utama payudara adalah *mammary ductal tree* yakni yang terdiri dari bagian lapisan dalam yaitu sel-sel epitelial luminal (LEPs), bagian lapisan luar yaitu sel-sel mioepitel (MEPs) dan membran basal yang memisahkan duktus dengan stroma dibawahnya. MEPs memiliki peranan dalam memelihara polaritas jaringan.^{1,4}

Pada jaringan payudara normal, ekspresi CD-10 hanya terlokalisir pada sel-sel mioepitel dan hanya sedikit (>10%) terekspresi pada stroma. Demikian juga pada *ductal carcinoma in situ* (DCIS), CD-10 tidak terekspresi pada stroma. Namun pada karsinoma payudara invasif CD-10 akan terekspresi pada stroma. Hal ini terjadi karena sel-sel ganas menghasilkan sitokin TGF β yang menstimulasi transdiferensiasi *fibroblast* menjadi *myofibro-*

blast yang akan terekspresi positif dengan CD-10 pada stroma.⁷⁻¹⁵

CD-10 merupakan suatu *cell-surface zinc-dependent metalloproteinase* yang sering direferensikan untuk leukemia limfoblastik. Namun, beberapa penelitian menyebutkan bahwa CD-10 dapat terekspresi pada beberapa sel lainnya, misalnya sel-sel mioepitel kelenjar prostat, kandung kemih, kandung empedu, lambung, kolorektal, nasofaring dan payudara.⁷⁻²⁶

Beberapa parameter seperti usia, tipe histopatologi, *grading* histopatologi (*Nottingham Histologic Grade* atau skor Bloom & Richardson yang dimodifikasi oleh Elston dan Ellis), keterlibatan nodus limfatik, metastasis jauh, status *estrogen reseptor*, status *progesteron reseptor* dan ukuran tumor digunakan dalam penelitian ekspresi CD-10 pada karsinoma payudara invasif. Menurut penelitian Puri *et al.*, Kim *et al.*, Mohammadzadeh *et al.*, dan Makretsov *et al.*, ekspresi CD-10 pada stroma karsinoma payudara invasif memiliki hubungan dengan *grading* histopatologi. Namun menurut penelitian Iwaya *et al.*, dan Vo *et al.*, CD-10 dapat terekspresi pada stroma karsinoma payudara invasif namun tidak ada hubungan antara ekspresi CD-10 dengan *grading* histopatologi.⁷⁻¹⁴

Selama ini penelitian-penelitian mengenai CD-10 tersebut hanya terfokus pada kasus leukemia limfoblastik yang memang secara penelitian CD-10 ini lebih dulu ditemukan dalam mendiagnosa kasus leukemia limfoblastik. Namun, berdasarkan penelitian-penelitian yang sudah pernah dilakukan seperti yang disebutkan di atas, peneliti ingin menganalisis hubungan antara ekspresi CD-10 dan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik Medan. Sampel penelitian berasal dari jaringan payudara dan didiagnosa sebagai karsinoma payudara invasif yang sesuai dengan kriteria inklusi, didapatkan sampel sejumlah 60 (enam puluh).

Pada penelitian ini, slaid didiagnosa sebagai karsinoma payudara invasif direview

oleh peneliti dan Ahli Patologi Anatomi untuk menentukan *grading* histopatologinya kemudian diambil blok parafin sampel jaringannya untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimia CD-10. Hasil pewarnaan imunohistokimia CD-10 dievaluasi kembali oleh dua orang ahli patologi bersama dengan peneliti kemudian dinilai ekspresinya, selanjutnya dianalisa secara statistik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis.

Hasil ekspresi CD-10 adalah tampilan ekspresi warna coklat pada sitoplasma sel stroma, di mana ekspresinya dinilai dengan cara menghitung *positivity index* (PI) yang mewakili persentase dari distribusi sel stroma yang positif pada pembesaran 100x dan 400x (mikroskop Olympus BX 51). Dalam hal ini, apabila sitoplasma sel stroma terwarnai coklat kurang dengan 10% dari seluruh sel stroma maka dapat dianggap negatif, apabila terwarnai coklat 10-30% maka dianggap positif lemah, apabila terwarnai coklat lebih dari 30% maka dianggap positif kuat (berdasarkan penelitian Puri *et al.*).⁸

HASIL

Penelitian ini dilakukan terhadap 60 sampel karsinoma payudara invasif kemudian diperoleh distribusi penderita karsinoma payudara invasif berdasarkan usia penderita, *grading* histopatologi, ekspresi CD-10 berdasarkan *grading* histopatologi dan hubungan ekspresi CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif seperti pada tabel-tabel di bawah ini.

Tabel 1. Distribusi kelompok usia penderita karsinoma payudara invasif.

Usia (tahun)	Jumlah penderita
28-33	3
34-39	8
40-45	15
46-51	11
52-57	13
58-63	8
64-69	2
Total	60

Pada Tabel 1, diketahui bahwa kelompok usia terbanyak penderita karsinoma payudara invasif yakni 40-45 tahun yakni sejumlah 15 penderita, dan tersedikit dikelompok usia 64-69 tahun yakni sejumlah 2 penderita, sedangkan kelompok usia 34-39 tahun sejumlah 3 penderita, kelompok usia 46-51 tahun sejumlah 8 penderita, kelompok usia

52-57 tahun sejumlah 11 penderita dan kelompok usia 58-63 sejumlah 8 penderita.

Tabel 2. Distribusi usia penderita karsinoma payudara invasif.

Variabel	Rata-rata	Simpangan baku
Usia (tahun)	48,2	9,3

Pada Tabel 2, diketahui bahwa usia rata-rata penderita karsinoma payudara invasif yakni 48,2 tahun, dengan simpang deviasi 9,3 tahun. Berdasarkan distribusi usia penderita diketahui penderita termuda berusia 28 tahun sedangkan penderita tertua berusia 69 tahun.

Tabel 3. Distribusi penderita karsinoma payudara invasif berdasarkan *grading* histopatologi.

<i>Grading</i>	n	Persentase (%)
<i>Grade 1</i>	12	20,0
<i>Grade 2</i>	12	20,0
<i>Grade 3</i>	36	60,0
Total	60	100

Pada Tabel 3, diketahui bahwa distribusi penderita karsinoma payudara invasif berdasarkan *grading* terbanyak adalah *grade 3* yakni sebanyak 36 penderita (60%), sedangkan *grade 1* dan *grade 2* masing-masing sebanyak 12 penderita (20%).

Tabel 4. Distribusi usia karsinoma payudara invasif berdasarkan *grading* histopatologi.

<i>Grading</i>	Usia (tahun)	
	Rata-rata	Simpangan baku
<i>Grade 1</i>	41,1	7,6
<i>Grade 2</i>	49,0	9,2
<i>Grade 3</i>	50,2	8,9

Pada Tabel 4, diketahui bahwa rata-rata distribusi usia penderita karsinoma payudara invasif berdasarkan *grading* yakni *grade 1* pada usia 41,1 tahun dengan simpangan baku 7,6 tahun; *grade 2* pada usia 49 tahun dengan simpangan baku 9,2 tahun; sedangkan *grade 3* pada usia 50,2 tahun dengan simpangan baku 8,9 tahun.

Tabel 5. Distribusi penderita karsinoma payudara invasif berdasarkan ekspresi imunohistokimia CD-10.

Ekspresi CD-10	n	Persentase (%)
Negatif	8	13,3
Positif lemah	13	21,7
Positif kuat	39	65,0
Total	60	100

Pada Tabel 5, diketahui bahwa ekspresi imunohistokimia CD-10 tertampil positif kuat pada 39 slaid karsinoma payudara invasif (65%), tertampil positif lemah pada 13 slaid karsinoma payudara invasif (21,7%), selebihnya negatif pada 8 slaid karsinoma payudara invasif (13,3%).

Tabel 6. Tabulasi silang distribusi ekspresi imunohistokimia CD-10 berdasarkan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif .

Ekspresi CD-10	<i>Grading histopatologi</i>					
	<i>Grade 1</i>		<i>Grade 2</i>		<i>Grade 3</i>	
	n	%	n	%	n	%
Negatif	7	87,5	1	12,5	0	0
Positif lemah	5	38,5	8	61,5	0	0
Positif kuat	0	0	3	7,7	36	92,3

Pada Tabel 6, setelah dilakukan tabulasi silang distribusi ekspresi imunohistokimia CD-10 berdasarkan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, diperoleh hasil yakni ekspresi imunohistokimia CD-10 tertampil negatif pada 7 slaid karsinoma payudara invasif *grade 1* (87,5%) dan pada 1 slaid karsinoma payudara invasif *grade 2* (12,5%); ekspresi imunohistokimia CD-10 tertampil positif lemah pada 5 slaid karsinoma payudara invasif *grade 1* (38,5%) dan pada 8 slaid karsinoma payudara invasif *grade 2* (61,5%); ekspresi imunohistokimia CD-10 tertampil positif kuat pada 3 slaid karsinoma payudara invasif *Grade 2* (7,7%) dan pada 36 slaid karsinoma payudara invasif *grade 3* (92,3%).

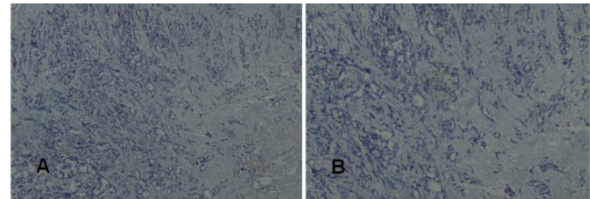
Tabel 7. Hubungan ekspresi CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif.

Ekspresi CD-10	<i>Grade</i>			p-value
	<i>Grade 1</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 3</i>	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Negatif	7 (58,3)	1 (8,3)	0 (0)	0,0001
Positif lemah	5 (41,7)	8 (66,7)	0 (0)	
Positif kuat	0 (0)	3 (25)	36 (100)	
Total	12 (100)	12 (100)	36 (100)	

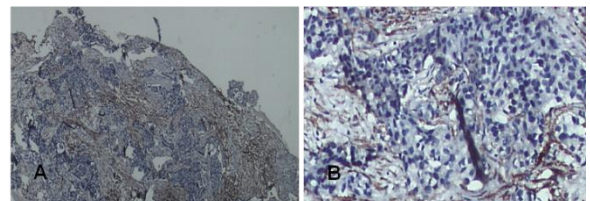
*Menggunakan uji Kruskal-Wallis

Pada Tabel 7, setelah dilakukan uji statistik Kruskal-Wallis untuk menguji hubungan ekspresi imunohistokimia CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, diperoleh *p-value*=0,0001 (*p*<0,05). Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi imunohistokimia CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, di mana semakin tereksresi

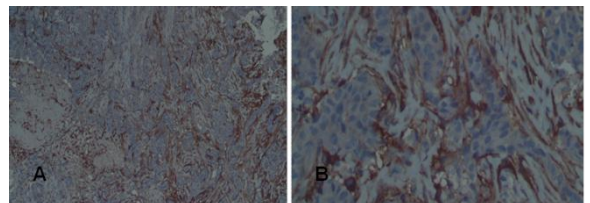
CD-10 maka semakin tinggi pula *grading* karsinoma payudara invasif.



Gambar 1. Karsinoma payudara invasif CD-10 negatif. A. Pembesaran 100x; B. Pembesaran 400x.



Gambar 2. Karsinoma payudara invasif CD-10 positif lemah. A. Pembesaran 100x; B. Pembesaran 400x.



Gambar 3. Karsinoma payudara invasif CD-10 positif kuat. A. Pembesaran 100x; B. Pembesaran 400x.

DISKUSI

Pada penelitian ini, diketahui bahwa kelompok usia paling banyak penderita karsinoma payudara invasif adalah 40-45 tahun yakni sejumlah 15 penderita, dan yang paling sedikit dikelompok usia 64-69 tahun yakni sejumlah 2 penderita (Tabel 1). Pada penelitian ini juga diketahui bahwa usia tertua penderita karsinoma payudara invasif adalah berusia 69 tahun dan termuda berusia 28 tahun dengan rata-rata 48,2 tahun (Tabel 2). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa usia rata-rata penderita karsinoma payudara invasif yakni 48,5 tahun,^{8,11,13,14} sedangkan penelitian lain menyatakan usia rata-rata penderita karsinoma payudara invasif adalah 61 tahun. Hal tersebut menunjukkan bahwa berdasarkan epidemiologi, usia penderita karsinoma payudara invasif di benua Asia masih relatif lebih muda dibandingkan usia penderita dibenua Amerika.¹²

Pada penelitian ini, diketahui bahwa *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif terbanyak adalah *grade* 3 yakni sebanyak 36 penderita (60%), sedangkan *grade* 1 dan *grade* 2 masing-masing sebanyak 12 penderita (20%) (Tabel 3). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa dari 28 penderita karsinoma payudara invasif yang diteliti, 14 penderita di antaranya (50%) adalah *grade* 3, 11 penderita *grade* 2 (39%) dan 3 penderita *grade* 1 (11%). Hasil ini juga sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa dari 2.219 penderita karsinoma payudara invasif yang diteliti, 1.017 penderita di antaranya (45%) adalah *grade* 3, 790 penderita *grade* 2 (35,6%) dan 412 penderita *grade* 1 (19,4%). Pada Tabel 4 diketahui bahwa rata-rata usia penderita histopatologi karsinoma payudara invasif *grade* 1 yakni berusia 41 tahun, sedangkan *grade* 2 berusia 49 tahun dan *grade* 3 berusia 50 tahun.^{8,10,13}

Pada penelitian ini diketahui bahwa ekspresi CD-10 tertampil positif kuat pada 39 slaid karsinoma payudara invasif (65%), tertampil positif lemah pada 13 slaid karsinoma payudara invasif (21,7%), selebihnya negatif pada 8 penderita karsinoma payudara invasif (13,3%) (Tabel 5). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa dari 49 slaid karsinoma payudara invasif yang diteliti, ekspresi CD-10 tertampil positif kuat 24 slaid karsinoma payudara invasif (49%), tertampil positif lemah pada 16 slaid karsinoma payudara invasif (33%), selebihnya negatif pada 9 slaid karsinoma payudara invasif (18%). Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekspresi CD-10 yang terbanyak adalah CD-10 tertampil positif kuat, hal ini didukung karena jumlah penderita karsinoma payudara invasif yang terbanyak adalah penderita karsinoma payudara invasif 3.⁸

Pada penelitian ini diketahui bahwa distribusi ekspresi imunohistokimia CD-10 berdasarkan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, yakni ekspresi imunohistokimia CD-10 tertampil negatif pada 7 slaid karsinoma payudara invasif *grade* 1 (87,5%) dan pada 1 slaid karsinoma payudara invasif *grade* 2 (12,5%); ekspresi imunohistokimia CD-10 tertampil positif lemah pada 5 slaid karsinoma payudara invasif *grade* 1 (38,5%) dan pada 8 slaid karsinoma payudara invasif *grade* 2 (61,5%); ekspresi imunohistokimia CD-10 tertampil positif kuat pada 3 slaid karsinoma

payudara invasif *grade* 2 (7,7%) dan pada 36 slaid karsinoma payudara invasif *grade* 3 (92,3%) (Tabel 6), sehingga diperoleh hasil setinggi 86,7% CD-10 positif pada karsinoma payudara invasif. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan 80% CD-10 positif pada karsinoma payudara invasif.^{7,12,14} Pada Tabel 7 diketahui bahwa setelah dilakukan uji statistik Kruskal-Wallis untuk menguji hubungan ekspresi imunohistokimia CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, diperoleh $p\text{-value}=0,0001$ ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi imunohistokimia CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, di mana semakin terekspressi CD-10 maka semakin tinggi *grading* karsinoma payudara invasif. Hasil ini sesuai studi terdahulu yang menyatakan adanya hubungan CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif,^{7,8,12,14} sedangkan penelitian lain menyatakan bahwa tidak ada hubungan CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif.^{11,13}

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ada hubungan antara ekspresi CD-10 dengan *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, di mana semakin kuat ekspresi CD-10 maka semakin tinggi pula *grading* histopatologi karsinoma payudara invasif, hal ini terjadi karena sel-sel ganas menghasilkan sitokin yang dapat merubah mikroenvironment sehingga mendukung metastasis dan invasi limfovaskular dengan mende-differensiasi *fibroblast* menjadi myofibroblas yang akan tertampil positif dengan imunohistokimia CD-10.^{7,8,11-14}

KESIMPULAN

Ekspresi CD-10 dan *grading* histopatologi payudara invasif menunjukkan hubungan yang signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lakhani, Ellis, Schnitt, Tan, Vijer. WHO Classification of Tumours of the Breast. International Agency for Research on Cancer; 2012.p. 34-90.
2. Liu Hayyan. Application of immunohistochemistry in breast pathology. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:1629-42.
3. Breast Cancer in Asia [internet]. USA: 2003.

- [update March 2003 1^{3th}; cited [2015 August 25th]. Available at: www.biosensingtech.co.uk.
4. Arora G, Girdhar M, Baghla A, Lajpal K, Manjari M, Jagga K. Comparing the expression of myoepithelial cell markers CD-10 and smooth muscle actin with estrogen in the invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Invest J*. 2013; 2: 20-4.
 5. Ferlay J, Shin HR, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer in mortality worldwide [internet]. USA: 2012. [update 2012 December 19th; cited 2015 August 10th]. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
 6. Racha E, Filho JS, Baehner F, Dabbs D, Decker T, Eusebi V, *et al*. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010; 12: 1-12.
 7. Kim H, Kim G, Kim Y, Park Y, Song J, Lim S. Stromal CD-10 expression and relationship with the e-cadherin/b-catenin complex in breast carcinoma. *Histopathol*. 2010; 56: 708-19.
 8. Puri V, Jain M, Thomas S. Stromal expression of CD-10 in invasive breast carcinoma and its correlation with ER, PR, HER2-neu, and Ki-67. *Int J Breast Cancer*. 2011: 1-4. Article ID 437957. doi:10.4061/2011/437957.
 9. Desment C, Majjaj S, Kheddoumi N, Singhal S, Kains B, Ouriaghli F, *et al*. Characterization and clinical evaluation of CD-10 stroma cells in the breast cancer microenvironment. *Human Cancer Biol*. 2012; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0383.
 10. Rakha E, Sayed E, Lee A, Elston C, Grainge M, Hodi Z, *et al*. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3153-8.
 11. Iwaya K, Ogawa H, Izumi M, Kuroda M and Mukai K. Stromal expression of CD-10 in invasive breast carcinoma: a new predictor of clinical outcome. *Virchows Arch* 2002; 440: 589-93.
 12. Makretsov N, Hayes M, Carter B, Dabiri S, Gilks C, Hutsman D. Stromal CD-10 expression in invasive breast carcinoma correlates with poor prognosis, estrogen receptor negativity and high grade. *Mod Pathol*. 2007; 20: 84-9.
 13. Vo T, Mokata F, Umeda T, Abe H, Kawal Y, Mori T, *et al*. Prognostic impact of CD-10 expression in clinical outcome of invasive breast carcinoma. *Breast Cancer*. 2015; 22: 117-28.
 14. Mohammadizadeh F, Salavati M and Moghaddam N. CD 10 Expression in Stromal Invasive Breast Carcinoma: A potential prognostic determinant. *J Res Med Sci Iran*: 2012; 194-9.
 15. Wever O and Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol*. 2003; 200: 429-47.
 16. Khamis Z, Sahab Z and Sang Q. Active Roles of Tumor Stroma in Breast Cancer Metastasis. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 625-9.
 17. Jana S, Jha Bharti, Patel C, Jana D, Agarwal A. CD-10 a new prognostic stromal marker in breast carcinoma its limitations and role in breast cancer pathogenesis. *Indian journal of pathology & microbiology*. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014; 57: 530-6.
 18. Cascales E, Chapellier M, Delay E, Pochon G, Voeltzel T, Puisieux A, *et al*. The CD-10 enzyme is a key player to identify and regulate human mammary stem cells. *Stem Cells* 2010; 28: 1081-8.
 19. Moritani S, Kushima R, Bamba M, Kobayashi T and Hattori T. Availability of CD-10 immunohistochemistry as a marker of breast myoepithelial cells on paraffin sections. *Mod Pathol*. 2002; 15: 397-405.
 20. Keller P, Arent L, Skibinski A, Logvinenko T, Klebba I, Dong S, *et al*. Denifying the cellular precursor to human breast cancer [internet]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 109:8.2772-7, doi:10.1073/pnas.1017626108.
 21. Kermani A, Jafarian A, Ashabyamin R, Toosi M, Pourali L, Mashhadi L. The stromal overexpression of CD-10 in Invasive breast cancer and its association with clinico-pathologic factors. *Iran J Cancer*. 2014; 7: 17-21.
 22. Maguer-Satta V, Besançon R. Bachelard-Cascales E. Concise review: neutral endopeptidase (CD10): a multifaceted environment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer. *Stem Cells*. 2011; 29: 389-96.

23. Huang WB, Zhou XJ, Chen JY, Zhang LH, Meng K, Ma HH. CD-10-positivity stromal cells in gastric carcinoma : correlation with invasion and metastasis. *Jepun J Clin Oncol.* 2005; 35: 245-50.
24. Bains A, Sidhu J. CD-10 positivity in breast epithelial neoplasms. *J Clin Oncol.* 2007; 60: 958-9.
25. Salama M, Ibrahim M, Khairy D. Comparison of CD-10 expression in stroma and mesenchymal tumors of the breast. *Global Adv Res J.* 2015; 4: 051-6.
26. Sloan, John P. *Biopsy Pathology of Breast.* Biopsy Pathology series 24^{2nd} ed. New York. Arnold; 2001: 62-9.