

# Korelasi Ekspresi MMP-9 dengan Derajat Histologik dan Faktor Karakteristik Derajat Histologik pada Karsinoma Payudara Invasif

Yolanda Isabela Simon, A.A.A.N Susraini, Moestikaningsih  
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
Denpasar

## ABSTRAK

### Latar belakang

Derajat histologik dan ekspresi MMP-9 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik merupakan faktor prognosis, namun hubungan antara derajat histologik dengan ekspresi MMP-9 masih menimbulkan perdebatan. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan adanya hubungan antara ekspresi MMP-9 dengan derajat histologik dan untuk mengetahui faktor karakteristik derajat histologik yang dominan terhadap ekspresi MMP-9 pada karsinoma payudara.

### Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang. Sampel penelitian adalah sediaan blok parafin karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat histologik I, II, dan III di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak tanggal 1 Januari 2013 sampai dengan 31 Juli 2016. Dilakukan re-diagnosis pada 47 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang terdiri dari 7 kasus derajat histologik I, 18 kasus derajat histologik II, dan 22 kasus derajat histologik III. Dilakukan pulasan imunohistokimia untuk MMP-9, kemudian ekspresinya dihubungkan dengan derajat histologik dan masing-masing karakteristik derajat histologik.

### Hasil

Ekspresi MMP-9 pada derajat histologik I 2,1% (n=1), pada derajat histologik II 19,2% (n=9), dan pada derajat histologik III 36,2% (n=17). Uji *Chi-square* menunjukkan perbedaan bermakna ( $p=0,010$ ) antara derajat histologik dengan ekspresi MMP-9. Uji regresi logistik menunjukkan hasil yang bermakna adalah hitung mitosis ( $p=0,012$ ), sedangkan formasi tubular dan pleomorfik inti tidak bermakna secara statistik ( $p>0,05$ ).

### Kesimpulan

Ekspresi MMP-9 yang tinggi berhubungan dengan derajat histologik yang tinggi sehingga perlu dilakukan pemeriksaan ekspresi MMP-9 untuk menentukan tingkat agresivitas tumor dan merencanakan terapi yang efektif.

**Kata kunci :** derajat histologik, karsinoma payudara invasif, MMP-9.

## ABSTRACT

### Background

Histological grade and MMP-9 expression are prognostic factors in invasive breast carcinoma, nevertheless the correlation between both prognostic factors is still debatable. The aim of this study was to determine the relationship between expression of MMP-9 and histological grade and to evaluate which characteristic factor of the histological grade is dominant to MMP-9 expression in invasive breast carcinoma.

### Methods

This study was carried out using a cross sectional analytical method. The samples were paraffin blocks from invasive carcinoma of no special type grade I, II, and III at Pathology Anatomy Department Udayana University/RSUP Sanglah Denpasar from 1<sup>st</sup> January 2013 to 31<sup>st</sup> July 2016. Histopathologically re-diagnosis was conducted to get the eligible samples and obtained 47 samples, consisted of 7 samples grade I, 18 samples grade II, and 22 samples grade III. Immunohistochemistry of the MMP-9 was done and the result was correlated to histological grade and characteristic factor of histological grade.

### Results

The study results showed high expression of MMP-9 2.1% (n=1) in grade I, 19.2% (n=9) in grade II, and 36.2% (n=17) in grade III. Chi-square test analysis showed there was a significant correlation between tumor grade and MMP-9 expression ( $p=0,010$ ). The logistic regression test showed the mitotic counting was statistically significant dominant factor ( $p=0.012$ ) determining MMP-9 expression, whereas tubular formation and nuclear pleomorfia were not statistically significant ( $p>0.05$ ).

### Conclusion

High expression of MMP-9 was correlated with high histological grade, which also indicated worse prognosis. MMP-9 testing is an important examination to determine the level of tumour aggressive-ness and plan the effective therapies.

**Key words :** histological grade, invasive breast carcinoma, MMP-9.

## PENDAHULUAN

Karsinoma payudara merupakan karsinoma terbanyak kedua di dunia, dengan perkiraan 1,67 juta kasus karsinoma baru yang didiagnosis pada tahun.<sup>1</sup> Angka kejadian pada negara berkembang mencapai 6%, di mana angka kejadiannya mencapai dua kali lipat pada daerah lain.<sup>2</sup> Di Indonesia berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker Ikatan Dokter Ahli Patologi Indonesia (I-API) pada tahun 2011, karsinoma payudara di Indonesia mengalami peningkatan menjadi 28,99%. Sementara itu di Bali pada tahun 2011 merupakan kejadian karsinoma peringkat pertama sebesar 23,33% dari keseluruhan karsinoma primer pada wanita, di mana terjadi peningkatan dibandingkan tahun 2006 sebesar 21,45%.<sup>3,4</sup>

Karsinoma payudara di dunia lebih sering terjadi pada wanita dengan usia yang lebih tua dengan puncak insiden pada usia 75-80 tahun. Karsinoma payudara sangat jarang terjadi sebelum usia 25 tahun.<sup>5</sup> Di Indonesia dan Bali, sebagian besar kasus karsinoma payudara terdiagnosis pada rentang usia 35-44 tahun.<sup>3,4</sup>

Derajat histologik pada karsinoma invasif tipe tidak spesifik dinilai berdasarkan penggabungan skor penilaian tiga karakteristik yaitu formasi tubular (kelenjar), pleomorfia inti sel, dan hitung mitosis per 10 lapang pandang besar. Penilaian derajat histologik ini mengacu pada *Nottingham Grading System* atau disebut juga *Nottingham Combined Histologic Grade/Patey & Scarff and Bloom & Richardson modified by Elston & Ellis*.<sup>6</sup>

Sel-sel epitelial dapat juga berkonversi menjadi sel-sel mesenkimal melalui proses yang dikenal sebagai *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Hal ini akan meningkatkan kapasitas migrasinya.<sup>10</sup> Perubahan karakteristik morfologi sel pada EMT berhubungan dengan beberapa perubahan ekspresi molekul. Molekul ini sering digunakan sebagai penanda untuk mendeteksi EMT. Salah satunya adalah peningkatan ekspresi protein *matrix metalloproteinases* yaitu MMP-2, MMP-3, dan MMP-9.<sup>10</sup>

Matriks metalloproteinase merupakan suatu kelompok endopeptidase yang tergantung pada zinc dan terlibat dalam degradasi matriks ekstraselular baik pada proses fisiologis maupun patologis. Pada keadaan fisiologis MMP ini membantu proses morfogenesis, angiogenesis, dan perbaikan jaringan. Sementara pada proses patologis, MMP terlibat pada terjadinya sirosis,

arthritis, dan kanker.<sup>11</sup> MMP-9 atau gelatinase B lebih banyak mendapat perhatian oleh karena aktivitas dan regulasinya lebih kompleks dibandingkan semua kelompok MMP yang lain.<sup>12</sup>

Matriks metalloproteinase-9 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik terlibat pada semua tahap progresivitas sel kanker mulai dari proliferasi, angiogenesis, apoptosis, *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), dan metastasis. Proses metastasis dimudahkan oleh kemampuan sel tumor untuk berubah dari bentuk sel epitel yang tidak mampu bergerak menjadi sel mesenkimal yang mampu bergerak.<sup>11</sup> MMP-9 ini dikatakan berpartisipasi dalam invasi tumor dan metastasis dengan menurunkan matriks ekstraselular pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik.<sup>13,14</sup>

Meskipun penelitian yang menghubungkan ekspresi MMP-9 dengan derajat histologik pada karsinoma payudara sudah pernah dilakukan akan tetapi masih terdapat hasil yang kontradiktif. Pada penelitian ini dilakukan pulasan imunohistokimia MMP-9 untuk melihat apakah ada hubungan antara ekspresi MMP-9 dengan derajat histologik pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang. Sampel penelitian adalah sediaan blok parafin karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat histologik I, II, dan III di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Ndayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak tanggal 1 Januari 2013 sampai dengan 31 Juli 2016 dilakukan re-diagnosis untuk mendapatkan sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan diperoleh 47 sampel yang terdiri dari 7 derajat histologik I, 18 derajat histologik II, dan 22 derajat histologik III. Sediaan blok parafin berasal dari bahan biopsi atau operasi payudara yang mengandung cukup jaringan tumor karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik yang berasal dari bahan biopsi atau operasi karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik yang belum mendapat radioterapi, kemoterapi, dan terapi hormonal.

Ekspresi MMP-9 adalah penilaian protein MMP-9 secara imunohistokimia menggunakan *Monoclonal Rabbit Anti Human MMP-9 Antigen, Abcam* (pengenceran 1:100) selama 30 menit pada suhu kamar atau semalam pada suhu 4°C, yang dilanjutkan dengan dicuci

dengan *phosphate buffer saline* (PBS) sebanyak 2 kali, masing-masing selama 10 menit. Kemudian panaskan di dalam oven *microwave* selama 15 menit, mula-mula dengan pemanasan tinggi (80°C) sampai tepat mendidih kemudian dengan pemanasan sedang (50°C) selama 5 menit. Kontrol positif disertakan untuk setiap pewarnaan antibodi, sedangkan kontrol negatif disertakan untuk setiap kasus.

Secara semikuantitatif kemudian diamati dengan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus CX21 dimulai dari pembesaran lemah 40 kali untuk melihat persentase sel tumor yang terpulas positif sampai pembesaran kuat 400 kali untuk menilai intensitas pewarnaan pada sel yang terpulas positif. Sel yang mengekspresikan MMP-9 akan tampak berwarna coklat pada sitoplasma sel epitel ganas maupun stroma. Penilaian ekspresi MMP-9 dibuat berdasarkan perkalian skor persentase sel yang terpulas positif dan intensitas pewarnaannya. Berdasarkan persentase sel yang terpulas positif oleh MMP-9 maka dibagi menjadi skor 0-4 yaitu: 0 (tidak terwarnai), 1+(1-10% sel terpulas), 2+ (10-50% sel terpulas), 3+ (50-70% sel terpulas), dan 4+ (70-100%). Berdasarkan intensitas warna coklat pada sel ganas yang menunjukkan pulasan positif MMP-9 maka dibagi menjadi skor 0-3 yaitu: 0 (negatif), 1 (lemah), 2 (sedang) dan 3 (kuat). Skor persentase dari sel yang terpulas positif kemudian dikalikan dengan skor intensitasnya, sehingga didapatkan hasil perkalian 0-12 dan dibagi menjadi skor 0-4 yaitu tingkat rendah dan skor 5-12 yaitu tingkat tinggi.<sup>15</sup> Interpretasi ekspresi MMP-9 dilakukan oleh peneliti utama dan seorang ahli Patologi Anatomi senior.

Hasil penelitian dianalisis dengan uji *chi square* untuk melihat hubungan derajat histologik dengan ekspresi MMP-9 serta dianalisis dengan uji regresi logistik untuk melihat faktor karakteristik derajat histologik yang paling dominan yang dipengaruhi oleh ekspresi MMP-9. Hasil penelitian dinyatakan signifikan secara statistik jika  $p < 0,05$ .

**HASIL**

Rentang usia pasien pada penelitian ini bervariasi yaitu mulai dari usia 30 tahun sampai 70 tahun dengan jumlah terbanyak pada rentang usia 40-49 tahun baik pada derajat histologik I, II, maupun III (Tabel 1).

Tabel.1 Distribusi kasus berdasarkan kelompok usia dan derajat histologik.

Usia (tahun)	Derajat histologik			Total
	I	II	III	
30-39	1	1	2	4
40-49	4	3	11	18
50-59	0	9	7	16
60-69	2	4	2	8
70-79	0	1	0	1
Jumlah	7	18	22	47

Rerata usia untuk keseluruhan kasus penderita karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik dalam penelitian ini adalah  $51,45 \pm 8,87$  tahun, sedangkan rerata usia untuk masing-masing derajat histologik yaitu derajat histologik I adalah  $48,14 \pm 9,39$  tahun dengan rentang usia 38 sampai 62 tahun, derajat histologik II adalah  $54,89 \pm 8,66$  tahun dengan rentang usia 39 sampai 70 tahun, derajat histologik III adalah  $49,68 \pm 8,32$  dengan rentang usia 30 sampai 69 tahun.

Berdasarkan diagnosis didapatkan sampel karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat histologik I sebanyak 7 kasus (14,9%), derajat histologik II sebanyak 18 kasus (38,3%), dan derajat histologik III sebanyak 22 kasus (46,8%)

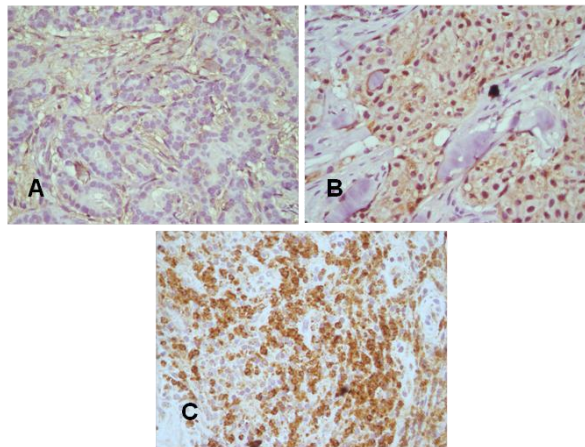
Untuk mengetahui hubungan antara derajat histologik dengan ekspresi MMP-9, maka dilakukan uji korelasi uji *chi square* berdasarkan uji silang 3x2 seperti disajikan pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Uji *chi-square* antara derajat histologik dengan ekspresi MMP-9.

Derajat histologik	Ekspresi MMP-9		p
	Rendah	Tinggi	
I	6	1	0,010
II	9	9	
III	5	17	

Berdasarkan uji *chi-square* maka terdapat hubungan yang bermakna antara derajat histologik dengan ekspresi MMP-9 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik ( $p=0,010$ ).

Gambaran ekspresi MMP-9 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat histologik I, II, dan III dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Ekspresi MMP-9 pada kasus karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat histologik I (A), II (B), dan III (C) yang menunjukkan ekspresi MMP-9 rendah, sedang, dan tinggi.

Terdapat tiga faktor karakteristik untuk menentukan derajat histologik yaitu formasi tubular, pleomorfia inti, dan hitung mitosis per 10 lapang pandang besar. Untuk mengetahui faktor karakteristik derajat histologik yang paling dominan yang dipengaruhi oleh ekspresi MMP-9 maka dilakukan uji regresi logistik.

Tabel 3. Uji regresi logistik.

	b	Sig (p)	Exp(b)
Tubular	0,057	0,922	1,059
Pleomorfia inti	0,312	0,594	1,367
Mitosis	1,204	0,012	3,334
Constant	-2,944	0,078	0,053

Uji regresi logistik didapatkan hasil bahwa hitung mitosis merupakan faktor yang paling dominan yang dipengaruhi oleh ekspresi MMP-9. Pada hitung mitosis didapatkan hasil yang bermakna secara statistik dengan ( $p=0,012$ ), sedangkan untuk faktor formasi tubular dan pleomorfia inti tidak bermakna secara statistik ( $p=0,922$  dan  $p=0,594$ ).

**DISKUSI**

Matriks metalloproteinase-9 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik terlibat pada semua tahap progresivitas sel kanker mulai dari proliferasi, angiogenesis, apoptosis, *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), dan metastasis.<sup>16</sup> Matriks metalloproteinase-9 ini juga mampu mendegradasi matriks ekstraselular dari *stem cell niche* yang mengakibatkan terjadinya perubahan bentuk *stem cell niche* menjadi

bentuk bebas, dan selanjutnya meningkatkan promosi *c-KIT* yang terkait dengan proliferasi sel. Proses angiogenesis pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik dipicu melalui mobilisasi dan aktivasi mitogen angiogenik dari matriks penyimpanannya. Proses ini difasilitasi oleh MMP-9 yang tidak terikat TIMP-1 yang sekaligus mampu melepaskan faktor pertumbuhan FGF dan VEGF dari matriks. Proses metastasis dimudahkan oleh kemampuan sel tumor untuk berubah dari bentuk sel epitel yang tidak mampu bergerak menjadi sel mesenkimal yang mampu bergerak (EMT). Matriks metalloproteinase-9 dikatakan juga terlibat pada proses ini.<sup>11</sup>

Matriks metalloproteinase-9 tampak terpulsa pada sebagian besar sel tumor, sel stroma, endotel, maupun sel radang neutrofil baik pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik dengan histologik tinggi maupun rendah. Hal ini membuktikan bahwa MMP-9 dihasilkan baik oleh sel tumor itu sendiri maupun melalui interaksi dengan lingkungan mikro-nya.<sup>11</sup> Interaksi tumor dan lingkungan sekitar juga ikut mempengaruhi ekspresi MMP-9, dimana semakin banyak sel tumor berinteraksi dengan lingkungan sekitarnya maka akan semakin kuat ekspresi MMP-9.

Matriks metalloproteinase-9 pada proses keganasan tidak hanya memiliki kemampuan dalam mendegradasi kolagen tipe IV yang merupakan komponen utama dari membran basalis epitel dan vaskuler, namun juga memiliki kemampuan *pro-oncogenic* yaitu transformasi keganasan, penempelan tumor, dan instabilitas genetik. Matriks metalloproteinase-9 juga dikenal sebagai gen yang penting dalam proses transisi epitel menjadi mesenkimal atau yang dikenal sebagai *epithelial mesenchymal transition* (EMT) dan sekaligus menjadi penyebab EMT. *Epithelial mesenchymal transition* ada 3 tipe yaitu tipe 1, tipe 2, dan tipe 3. Tipe 3 dari EMT ini berfungsi dalam progresi tumor maupun aktivasi dalam *stem cell* serta pergerakan sel kanker menjadi invasif.<sup>11,17</sup>

Selanjutnya MMP-9 yang berasal dari sel radang neutrofil meregulasi penarikan perisit serta apoptosis yang mengandung prekursor angiogenik ke stroma tumor, sehingga dapat meningkatkan proses angiogenik dan vaskulogenik. Proses angiogenik oleh sel tumor terjadi kemudian MMP-9 juga merangsang angiogenik melalui mobilisasi dan aktivasi mitogen angio-

genik dari matriks penyimpanannya. Selain itu MMP-9 juga mampu melepaskan faktor pertumbuhan yaitu FGF dan VEGF, *serpin protease nexin-1* (PN-1), *urokinase plasminogen activator* (uPA) yang penting pada proses invasi dan angiogenesis pada keganasan.<sup>11,17,18</sup> Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat histologik dengan ekspresi MMP-9. Hal ini juga ditemukan pada sejumlah penelitian.<sup>13-15,19-21</sup>

Tingginya ekspresi MMP-9 yang sejalan dengan peningkatan derajat histologik pada penelitian ini menunjukkan peranan penting MMP-9 pada setiap tahap progresivitas tumor sehingga dapat dijadikan sebagai marka penting agresivitas karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik.

Penilaian derajat histologik dengan *Nottingham Combined Histologic Grade (Elston-Ellis Modification of Scarff-Bloom-Richardson Grading System)* atau biasa disebut dengan *Nottingham Grading System*. Sistem ini menilai karsinoma payudara berdasarkan tiga karakteristik yaitu formasi tubular, pleomorfia inti sel, dan hitung mitosis per 10 lapang pandang besar. Selain didapatkannya hubungan bermakna antara derajat histologik dengan ekspresi MMP-9, pada penelitian ini dilakukan pula uji regresi logistik untuk menilai faktor karakteristik derajat histologik (formasi tubular, pleomorfia inti sel, atau hitung mitosis) yang paling dominan yang dipengaruhi oleh ekspresi MMP-9.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa hitung mitosis merupakan faktor yang paling dominan yang dipengaruhi oleh ekspresi MMP-9. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa pada analisis *multivariate*, hitung mitosis merupakan penunjuk faktor prognosis yang lebih baik daripada formasi tubular dan pleomorfia inti.<sup>22</sup>

Ekspresi MMP-9 lebih tinggi pada derajat histologik yang tinggi termasuk pada hitung mitosis yang tinggi. Hitung mitosis dapat dipengaruhi oleh laju proliferasi sel, dimana semakin tinggi laju proliferasi maka akan semakin tinggi pula hitung mitosisnya dan hal ini menunjukkan suatu agresivitas karsinoma tersebut. Formasi tubular dan pleomorfia inti tidak berpengaruh dominan oleh karena pada kedua faktor tersebut tidak selalu berjalan seiring dengan laju proliferasi. Meskipun pada penelitian ini hitung mitosis memiliki pengaruh yang dominan, namun semua faktor-faktor

karakteristik derajat histologik yaitu formasi tubular, pleomorfia inti, dan hitung mitosis tetap memiliki peranan yang penting dalam penentuan derajat histologik tumor.

### KESIMPULAN

Ekspresi MMP-9 berhubungan dengan agresivitas tumor pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik. Pemeriksaan MMP-9 perlu dilakukan untuk menentukan prognosis pasien dan perencanaan terapi pada pasien karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Global cancer statistics; 2012 [cited 2016 January 17]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/full>.
2. Muhammad EMS, Ahmad AN, Guirguis MN, Ali AM. Immunohistochemical MMP9 expression in breast carcinoma with correlation to clinico-pathological parameters. *Med J Cairo Univ.* 2012; 80: 179-89.
3. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia Tahun 2006; Data Histopatologik. Jakarta; 2013.
4. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2011; Data Histopatologik. Jakarta; 2013.
5. Lester SC. *The Breast*. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbin and Cotran's Pathology Basic of Diseases Eighth Edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015; 1043-71.
6. Colditz G, Chia KS. *Invasive Breast Carcinoma: Introduction and General Feature*. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumours of the Breast Fourth Edition*. Lyon: IARC; 2012; 14-17.
7. Scully OJ, Bay B, Yip G, Yu Y. *Breast Cancer Metastasis*; 2012 [cited 2016 January 17]. Available from: <http://cgj.iiarjournals.org/content/9/5/311.short>.
8. Li H, Fan X, Houghton J. Tumor microenvironment: The role of the tumor stroma in cancer; 2007 [cited 2016 February 27]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.21159/full>.
9. Rohan TE, Xue X, Lin HM, Alfonso TM, Ginter PS. Tumor microenvironment of metastasis and risk of distant metastasis of breast cancer; [cited 2016 January 17].

- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24895374>.
10. Lee K, Nelson CM. New Insights into the Regulation of Epithelial–Mesenchymal Transition and Tissue Fibrosis. *International Review of Cell and Molecular Biology*, Volume 294. Elsevier Inc. 2012; 173-93.
  11. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression. *Cancers*. 2014; 6: 240-96.
  12. Loffek S, Schilling O, Franzke CW. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur Respir J*. 2011; 38: 191-208.
  13. Mahmood NA, Fakhoury RM, Yaseen NY, Moustafa ME. 2015. Matrix Metalloproteinases MMP2 and MMP9 Expression in Stages II-III Breast Cancer in Iraqi Women. *AL-Mustansiriya Univ, Baghdad Iran*; 2015 [cited 2016 February 27]. Available from: <http://pearlresearchjournals.org/journals/jmbsr/index.html>.
  14. Benson CS, Babua SD, Radhakrishnan S, Selvamurugan N, Sankara BR. Expression of matrix metalloproteinases in human breast cancer tissues. Department of Biotechnology, School of Bioengineering, SRM University, Kattankulathur, Chennai, India; 2013 [cited 2016 August 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568046>.
  15. Yousef EM, Tahir MR, Pierre YS, Gaboury LA. MMP-9 expression varies according to molecular subtypes of breast cancer; 2014 [cited 2016 January 17]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/609>.
  16. Gong Y, Chippada-venkata UD, William K. Review : Roles of Matrix Metalloproteinases and their natural Inhibitors in Prostate Cancer Progression. *Cancers*. 2014; 6:1298-1327.
  17. Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS Journal*. 2010; 278: 16-27.
  18. Patil DP, Kundu GC. MMP-9 (matriks metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase). *Atlas Genet Cytogenet Onco Haematol*. 2006; 10(3):168-170.
  19. Irianiwati, Harijadi, Prabawa S, Hermanto Y, Septiana A, Arditya B. The correlation between TAM, MVD, VEGF, and MMP-9 expressions among various histological progression, histological grading and staging of breast cancer; 2012 [cited 2016 January 17]. Available from: <http://jurnal.ugm.ac.id/bik/article/view/3271.com>.
  20. Vasaturo F, Solai F, Malacrino C, Nardo T, Vincenzi B, Modesti M, Scarpa S. Plasma levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 correlate with histological grade in breast cancer patients. *University Sapienza Italy*; 2012 [cited 2016 February 27]. Available from: <http://www.pubpdf.com/search/author/Fortunata+Vasaturo>.
  21. Pellikainen JM, Ropponen KM, Kataja VV, Kellokoski JK, Eskelinen MJ, Kosma V. Expression of Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in Breast Cancer with a Special Reference to Activator Protein-2, HER2, and Prognosis; 2014 [cited 2016 August 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569994>.
  22. Boder JME. Nuclear Morphometry, Apoptotic and Mitotic Indices, and Tubular Differentiation in Lybian Breast Cancer (tesis). Turkey: University of Turkey; 2013.