

基质金属蛋白酶家族在恶性肿瘤中的相关表达及其临床特征

李 萌*, 王淼舟#

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月13日; 发布日期: 2022年5月20日

摘 要

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases)是一组锌依赖性的酶家族, 在调节人体生理过程和病理过程尤其恶性肿瘤中的地位日渐显著。经研究表明, 降解细胞外基质、调节基因多态性、促进上皮间质转化、诱导黏附分子表达等是MMPs参与肿瘤细胞侵袭和转移的具体过程。同时, MMPs在作为肿瘤诊断标志物、癌症预后、药物靶点等方面为临床提供了一定依据。在本篇综述中, 阐述了MMPs在恶性肿瘤中的相关表达、对肿瘤细胞的作用特点以及关于临床生存、预后等情况。在本篇综述中, 阐述了MMPs在恶性肿瘤中的相关表达、对肿瘤细胞的作用特点以及关于临床生存、预后等情况。

关键词

基质金属蛋白酶, 恶性肿瘤, 转移, 标志物

Expression and Clinical Characteristics of Matrix Metalloproteinases in Malignant Tumors

Meng Li*, Miao Zhou Wang#

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 18th, 2022; accepted: May 13th, 2022; published: May 20th, 2022

Abstract

Matrix metalloproteinases are a family of zinc-dependent enzymes, which play an increasingly

*第一作者。

#通讯作者。

prominent role in regulating human physiological and pathological processes, especially in malignant tumors. Studies have shown that MMPs are involved in the specific processes of tumor cell invasion and metastasis, such as degradation of extracellular matrix, regulation of gene polymorphism, promotion of epithelial mesenchymal transformation, and induction of adhesion molecule expression. At the same time, MMPs as tumors diagnostic markers, cancer prognosis, drug targets and other aspects provide a certain basis for clinical. In this review, the relevant expression of MMPs in malignant tumors, the characteristics of its effects on tumors cell, as well as its clinical survival and prognosis were described.

Keywords

MMPs, Malignant Tumors, Metastasis, Biomarkers

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

MMPs 是一组锌依赖性的酶家族, 根据氨基酸序列同源性、特定肽结构域、以及与体外底物结合的特异性不同, 将 MMPs 分为胶原酶(MMP1、MMP8、MMP13、MMP18)、明胶酶(MMP2、MMP9)、溶基质素(MMP3、MMP10、MMP11、MMP12、MMP26、MMP7)、膜型 MMP (MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP24、MMP25)和未分类的 MMP (MMP19、MMP20、MMP21、MMP23、MMP27、MMP28), 有趣的是, 在不同类型 MMP 之间有底物重叠的特异性[1]。MMPs 不仅在生理过程中充当效应器, 而且在病理条件下发挥额外作用。随着相关研究的不断证实, MMPs 在肿瘤的侵袭和转移、生物标志物、肿瘤预后、作为药物靶点等方面有了新的进展。本综述将对 MMPs 在恶性肿瘤中的相关表达和作用特征进行概述。

2. MMPs 在恶性肿瘤中的相关表达

消化系统恶性肿瘤: 通过对家族性腺瘤病(FAP)的 Min 小鼠研究后发现, MMP7 是肿瘤形成和疾病进展的关键介质[2]。MMP11 在原发性结直肠癌(CRC)中过度表达, 在促进 CRC 的肝转移方面发挥重要作用, 而且与疾病的阶段有关[3]。MMP2 和 MMP9 不仅参与良性结直肠上皮向直肠癌恶性转化过程, 并且通过降解基底膜中的 IV 胶原蛋白促进肿瘤侵袭。越来越多的证据表明, MMP 表达与晚期疾病和 CRC 的不良预后之间存在关系, 所以 MMP 的表达模式在未来可以作为这类人群的预后工具。Sun 等人[4]通过实验证明, 与正常的胃粘膜组织相比, 胃癌组织中的 MMP9 呈高表达状态。在胰腺癌的相关研究中表明, MMP1、MMP2、MMP7、MMP9 的表达明显升高[5]。

呼吸系统恶性肿瘤: Sonam [6]等人通过研究证实, 在非小细胞肺癌(NSCLC)中, MMP1 和 MMP7 显著升高。通过比较不同组织学类型, MMP1、MMP8、MMP9、MMP12 在鳞癌中的表达明显高于腺癌。上述研究发现, MMPs 可能在同一肿瘤的不同组织学中有差异表达。

女性恶性肿瘤: 与正常乳腺组织相比, MMP8、-10、-12、-27 在乳腺癌中表现出肿瘤分级依赖性表达[7]。在一项关于卵巢癌和低恶性潜能卵巢肿瘤的研究中, 89%的卵巢癌病例表达 MMP11, 肿瘤基质周围的 MMP11 的高表达与国际妇产医师联合会(FIGO)的分期有关。有研究进一步证实, MMP2 的低表达与组织学肿瘤分级(3级)、肌层浸润深度、盆腔淋巴结转移、肿瘤血管分布相关[8]。

泌尿系统恶性肿瘤: 在前列腺癌的研究中, Laurie 等人[9]表明, 随着向浸润性转移癌转变的同时 MMP2、MMP7 和 MMP9 的活性也呈明显增加。MMP11 和 MMP13 的整体表达与较高的复发率相关[10]。在膀胱癌的研究中, 通过对复发性和非复发性的基因谱进行 cDNA 微阵列研究后发现, MMP1 和 MMP12 表达升高与膀胱癌患者的高复发率有关[11]。迄今为止, 与乳腺癌、胃癌相比, 关于 MMPs 参与肾细胞(RCC)的研究相对较少。有一项研究[5]通过对 57 例接受根治性肾切除术的患者进行研究后证实, MMP2 的活化率与组织学分级、分期、T 分类、组织学类型和 MMP9 的活性都是临床结果重要的预测因子。

3. MMPs 在恶性肿瘤中的作用特点

3.1. 促进肿瘤侵袭和转移

大多数恶性肿瘤患者的最终致死结果均是由于肿瘤细胞的侵袭和转移至远处脏器后引起的继发性肿瘤的生长。在此过程中, 蛋白水解酶为肿瘤细胞侵袭提供进入血管和淋巴管的通道, 进而支持肿瘤生长并构成进一步传播的逃逸途径[12]。黏附分子的松解、血管生成、启动子区的多态性、上皮间质转化等都可能参与肿瘤侵袭和转移过程。

3.1.1. MMPs 诱导黏附分子表达

细胞粘附复合物在肿瘤细胞侵袭过程中起主要作用。众所周知, 在许多癌症中, 细胞黏附分子(比如: E-钙粘蛋白/连环蛋白)经常会出现丢失和(或)重新分布[13] [15]。E-钙粘蛋白是一种细胞-细胞粘附分子, 对维持上皮结构至关重要, 在上皮间质转化(EMT)期间下调, 另外, 细胞-ECM 黏附分子的切割与 MMP 诱导的细胞侵袭有关。细胞基质黏附分子 CD44、透明质酸受体、细胞黏附分子(RHAMM)与 ECM 的透明质酸结合并启动结构和生化信号。细胞黏附分子 CD147 和 ECM 金属蛋白酶(EMMPRIN)在人类恶性肿瘤中表达增加, 其中 EMMPRIN 主要通过刺激 MMP-1、-2、-3、-9 的产生来促进肿瘤细胞的侵袭[14]。

3.1.2. MMPs 促进血管生成

MMPs 不仅有促进血管生成作用, 也有抗血管生成作用。众所周知, MMPs 在促进血管生成方面对恶性肿瘤进展和转移具有重要影响。细胞增殖和迁移、ECM 降解和结构重组是血管生成的重要阶段, 在这些不同的发展阶段, 均受内源性刺激物或抑制剂的调节, 血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成的重要刺激物[15]。肿瘤血管生成包括血管和肿瘤细胞血管生成、含腔血管生成系统以及 MMPs 促进 VEGF 在血管生成中的诱导作用三个方面。在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞似乎是体内诱导 VEGF 生成的主要来源[16]。在 MMPs 中 MMP2 和 MMP9 具有促进 VEGF 生成作用, 进而刺激肿瘤细胞的侵袭和转移。

3.1.3. 肿瘤转移与基因多态性

肿瘤细胞的侵袭和转移与 MMPs 启动子区多态性密切相关, Dan [17]等人通过一项荟萃分析研究后发现, MMP1、MMP3、MMP9、MMP7 启动子区域的多态性可能与某些癌症转移有关, 但并未对具体癌症类型做出明显分析。Przybylowska 等人[18]经过对乳腺癌研究后发现, 携带 2G 等位基因的患者淋巴结转移风险明显增加, 尤其是 2G/2G 基因型患者。Decock[19]等人对 140 例乳腺癌患者研究后发现, MMP8 基因中的 9 个标记 SNP, 其中 4 个 SNP (rs11225395、rs1940475、rs1892886 和 rs1276284)与淋巴结转移密切相关, 其中最明显的是 rs11225395 启动子 SNP。除外 SNP, 杂合性缺失(LOH)也是许多肿瘤中常见的遗传变异类型, 一般情况下, 这与疾病晚期有关。通过对 MMP 基因的多态性进行研究和分析后表明, 基因多态性在恶性肿瘤中的侵袭和转移过程中发挥重要作用。因为本章节内容阐述的是 MMP 基因多态性在促进肿瘤侵袭和进展的作用, 故对于 MMP 基因多态性与肿瘤的易感性之间的关系不再进一步阐述和总结。

3.1.4. MMP 刺激上皮间质转化

与肿瘤相关的 MMP 刺激上皮间质转化(EMT)是肿瘤细胞在侵袭和转移过程中被激活的过程。虽然已经对肿瘤 MMPs 通过降解 ECM 促进肿瘤细胞侵袭进行深入研究, 但有相关实验进一步表明 MMPs 可以在培养细胞中诱导 EMT 或者 EMT 相关过程, 比如: MMP28 导致 A549 肺癌中表达稳定的 EMT [20]。识别诱导 EMT 细胞表面的 MMP 靶标是目前的一个关键目标。MMP 不仅可以直接刺激 EMT, 而且可以通过激活自身诱导产生 EMT 因子。从上述研究中可以发现, 经过 EMT 的肿瘤细胞在肿瘤微环境中增强 MMP 的产生似乎是肿瘤侵袭的关键。目前许多研究人员正在探索微环境元素诱导的 EMT 诱导细胞信号通路, 这些信号通路在未来可能为靶向致瘤 EMT 提供新靶点。

3.2. MMPs 作为癌症诊断标志物

肿瘤标志物在肿瘤侵袭和转移过程中具有重要作用, 不同的实体肿瘤用于检测肿瘤的复发和评估治疗效果的标志物不同。有研究表明, 作为 CRC 患者筛查的前景性方法, 粪便中 MMP7 的 mRNA 水平及粪便中 MMP9 的蛋白浓度可能适合区分 CRC 患者和识别高危腺瘤[21], 从而为 MMP 作为 CRC 早期标志物提供了证据。Marni 等人[22]通过对原发性口腔鳞状细胞癌(OSCC)和非肿瘤性口腔上皮进行研究对比后发现, MMP1、MMP3 的浓度在原发性 OSCC 中高表达, 经过至少 4 个月的时间随访后发现, MMP1、MMP3 与生存时间明显相关, 从而进一步表明, 唾液蛋白酶是 OSCC 强有力的诊断生物标志物。在前列腺癌的相关研究中[23], MMP26 可以用于高级别前列腺上皮内瘤变(HGPIN)发展为侵袭和转移性前列腺癌的生物标志物, 从而对一部分 HGPIN 患者进一步早期诊断。

3.3. MMPs 用于肿瘤预后

过去几十年里, 血清癌胚抗原(CEA)和碳水化合物抗原(CA-199)一直被认为是 CRC 患者中公认的预后标志物。随着分子技术的发展, Kouichirou 等人通过激光显微切割(LMD)和微阵列分析对 73 例 CRC 患者的基因分析后发现, CRC 的 MMP 家族中 MMP1 与根治性 CRC 患者的低生存率有关, 并且进一步证实, 血清 MMP1 是根治性 CRC 患者生存的独立和特异性预后因素[24]。Langers [25]等人研究后发现, 在距肿瘤 5~10 cm 处的正常黏膜组织中, MMP9 和 MMP2 的高蛋白表达与较差的 5 年生存率有关, 所以 MMP9 和 MMP2 增加 CRC 患者正常黏膜中的蛋白质表达是生存的预后因素。就相关研究结果而言, MMP1、MMP2、MMP7、MMP9 在 CRC 患者的预后中的地位显而易见, 随着分子生物学的快速发展, 相信在不久的将来, MMP 将作为标志物而应用于临床。在肺癌相关研究中, Luukaa 及其同事表明, MMP-7 在腺泡细胞癌和唾液腺粘液表皮样癌中的高表达与更好的总生存期相关[26]。出现这样相矛盾的结论, 考虑可能与肺癌的具体组织类型有关, 这样则需要更多的研究进一步证实 MMP7 与肺癌患者总生存期之间的关系。Helge [27]等人对 335 例 I 期至 IIIA 期 NSCLC 患者的肿瘤细胞和肿瘤相关基质通过使用免疫组织化学研究后发现, 无论在单变量分析水平还是多变量分析水平, 肿瘤基质中 MMP9 的高表达和肿瘤细胞中高水平的 MMP7 是 NSCLC 患者独立的阳性预后因素。

3.4. MMPs 作为癌症治疗的药物靶点

MMPs 不仅在细胞侵袭、血管生成、转移中具有重要作用, 而且在细胞转化、信号转导、免疫调节等方面发挥重要作用, 因此基质金属蛋白酶抑制剂(MMPIs)作为治疗癌症的靶点被研究。因为 MMPs 是锌离子依赖型的蛋白酶, 所以 MMPi 的设计来源于锌离子和底物的结合。Batimastat 作为第一个 MMPi 被证实具有显著的抗癌作用, 尤其在晚期癌症中疗效更好。对各种实体瘤的患者进行 III 期临床试验 Marimastat 联合化疗治疗后发现, Marimastat 对晚期胃癌患者的治疗有明显改善[28], 其中上述 MMPi 在

治疗肿瘤过程中因为口服利用度差以及严重的不良反应在临床试验中以失败告终。然而, 因为 MMPs 的分类较多, 并且在不同实体瘤中的表达程度不同, 相信随着新技术的发展, 未来其他新型的 MMPIs 将进一步被研究并应用于临床。

4. 总结

通过对 MMPs 在恶性肿瘤中血管生成、基因多态性、促进黏附分子表达等方面具有促进肿瘤进展等方面进行总结后发现, 不同的实体瘤中, MMPs 的表达状态不同, 部分高表达状态促进肿瘤细胞侵袭, 然而少部分低表达状态也具有促进肿瘤的转移的作用。同样, 一部分研究证实 MMPs 在肿瘤中有促进转移作用, 但一些研究与之相反, 出现相矛盾的结果可能与肿瘤的分期、组织学分级、实验方法、病例数等相关, 如需确定 MMPs 在肿瘤中的作用, 则需要改善实验技术、严格执行排除及纳入标准等措施。经过阅读大量文献后发现, MMPI 作为肿瘤治疗靶点的情况并不乐观, 大多数是由于药物的严重不良反应而终止于临床应用, 随着新技术的发展, 相信在未来的靶向药物的研究中, 不良反应的这一棘手问题将得到解决。

参考文献

- [1] Egeblad, M. and Werb, Z. (2002) New Functions for the Matrix Metalloproteinases in Cancer Progression. *Nature Reviews Cancer*, **2**, 161-174. <https://doi.org/10.1038/nrc745>
- [2] Wilson, C.L., Heppner, K.J., Labosky, P.A., Hogan, B.L. and Matrisian, L.M. (1997) Intestinal Tumorigenesis Is Suppressed in Mice Lacking the Metalloproteinase Matrilysin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 1402-1407. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.4.1402>
- [3] Porte, H., Chastre, E., Prevot, S., Nordlinger, B., Empereur, S., Basset, P., *et al.* (1995) Neoplastic Progression of Human Colorectal Cancer Is Associated with Overexpression of the Stromelysin-3 and BM-40/SPARC Genes. *International Journal of Cancer*, **64**, 70-75. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910640114>
- [4] Rha, S., Jeung, H., Roh, J., Nishitani, M.-A., Kanda, K., Kanayama, H.-O., *et al.* (2002) Biological Phenotype Determination with *ex Vivo* Model in Gastric Cancer for Matrix-Metalloproteinase Inhibitor Treatment. *International Journal of Molecular Medicine*, **10**, 251-256. <https://doi.org/10.3892/ijmm.10.3.251>
<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.10.3.251>
- [5] Takahashi, M., Oka, N., Naroda, T., Nishitani, M.A., Kanda, K., Kanayama, H.O., *et al.* (2002) Prognostic Significance of Matrix Metalloproteinases-2 Activation Ratio in Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Urology*, **9**, 531-538. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2002.00516.x>
- [6] Shah, S.A., Spinale, F.G., Ikonomidis, J.S., Stroud, R.E., Chang, E.I., Reed, C.E., *et al.* (2010) Differential Matrix Metalloproteinase Levels in Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **139**, 984-990. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.016>
- [7] Köhrmann, A., Kammerer, U., Kapp, M., Dietl, J. and Anacker, J. (2009) Expression of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Primary Human Breast Cancer and Breast Cancer Cell Lines: New Findings and Review of the Literature. *BMC Cancer*, **9**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-188>
- [8] Ueda, M., Terai, Y., Yamashita, Y., Kumagai, K., Ueki, K., Yamaguchi, H., *et al.* (2002) Correlation between Vascular Endothelial Growth Factor-C Expression and Invasion Phenotype in Cervical Carcinomas. *International Journal of Cancer*, **98**, 335-343. <https://doi.org/10.1002/ijc.10193>
- [9] Littlepage, L.E., Sternlicht, M.D., Rougier, N., Phillips, J., Gallo, E., Yu, Y., *et al.* (2010) Matrix Metalloproteinases Contribute Distinct Roles in Neuroendocrine Prostate Carcinogenesis, Metastasis, and Angiogenesis Progression. *Cancer Research*, **70**, 2224-2234. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3515>
- [10] Escaff, S., Fernández, J.M., González, L.O., Suárez, A., González-Reyes, S., González, J.M., *et al.* (2010) Study of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Prostate Cancer. *British Journal of Cancer*, **102**, 922-929. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605569>
- [11] Choi, Y.D., Cho, N.H., Ahn, H.S., Cho, K.S., Cho, S.Y. and Yang, W.J. (2007) Matrix Metalloproteinase Expression in the Recurrence of Superficial Low Grade Bladder Transitional Cell Carcinoma. *Journal of Urology*, **177**, 1174-1178. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.031>
- [12] Aggarwal, B.B., Kumar, A. and Bharti, A.C. (2003) Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies.

- Anticancer Research*, **23**, 363-398.
- [13] Hirohashi, S. (1998) Inactivation of the E-Cadherin-Mediated Cell Adhesion System in Human Cancers. *The American Journal of Pathology*, **153**, 333-339. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65575-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65575-7)
- [14] Gabison, E.E., Hoang-Xuan, T., Mauviel, A. and Menashi, S. (2005) EMMPRIN/CD147, a MMP Modulator in Cancer, Development and Tissue Repair. *Biochimie*, **87**, 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.09.023>
- [15] Xie, K., Wei, D., Shi, Q. and Huang, S. (2004) Constitutive and Inducible Expression and Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **15**, 297-324. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.04.003>
- [16] Hoeben, A., Landuyt, B., Highley, M.S., Wildiers, H., Van Oosterom, A.T. and De Bruijn, E.A. (2004) Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacological Reviews*, **56**, 549-580. <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.3>
- [17] Liu, D., Guo, H., Li, Y., Xu, X., Yang, K. and Bai, Y. (2012) Association between Polymorphisms in the Promoter Regions of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Risk of Cancer Metastasis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **7**, Article ID: e31251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031251>
- [18] Przybyłowska, K., Zielinska, J., Zadrozny, M., Krawczyk, T., Kulig, A., Wozniak, P., *et al.* (2004) An Association between the Matrix Metalloproteinase 1 Promoter Gene Polymorphism and Lymphnode Metastasis in Breast Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **23**, 121-125.
- [19] Decock, J., Paridaens, R. and Ye, S. (2007) Genetic Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases in Lung, Breast and Colorectal Cancer. *Clinical Genetics*, **73**, 197-211. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00946.x>
- [20] Illman, S.A., Lehti, K., Keski-Oja, J. and Lohi, J. (2006) Epilysin (MMP-28) Induces TGF- β Mediated Epithelial to Mesenchymal Transition in Lung Carcinoma Cells. *Journal of Cell Science*, **119**, 3856-3865. <https://doi.org/10.1242/jcs.03157>
- [21] Annaházi, A., Ábrahám, S., Farkas, K., Rosztóczy, A., Inczeffi, O., Földesi, I., *et al.* (2016) A Pilot Study on Faecal MMP-9: A New Noninvasive Diagnostic Marker of Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **114**, 787-792. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.31>
- [22] Stott-Miller, M., Houck, J.R., Lohavanichbutr, P., Méndez, E., Upton, M.P., Futran, N.D., *et al.* (2011) Tumor and Salivary Matrix Metalloproteinase Levels Are Strong Diagnostic Markers of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **20**, 2628-2636. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0503>
- [23] Lee, S., Desai, K.K., Iczkowski, K.A., Newcomer, R.G., Wu, K.J., Zhao, Y.G., *et al.* (2006) Coordinated Peak Expression of MMP-26 and TIMP-4 in Preinvasive Human Prostate Tumor. *Cell Research*, **16**, 750-758. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310089>
- [24] Tahara, K., Mimori, K., Iinuma, H., Iwatsuki, M., Yokobori, T., Ishii, H., *et al.* (2010) Serum Matrix-Metalloproteinase-1 Is a Bona Fide Prognostic Marker for Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **17**, 3362-3369. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1149-2>
- [25] Groblewska, M., Mroczo, B. and Szmítkowski, M. (2010) The Role of Selected Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Colorectal Cancer Development. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej*, **64**, 22-30.
- [26] Luukkaa, H., Klemi, P., Hirsimäki, P., Vahlberg, T., Kivisaari, A., Kähäri, V.M., *et al.* (2010) Matrix Metalloproteinase (MMP)-7 in Salivary Gland Cancer. *Acta Oncologica*, **49**, 85-90. <https://doi.org/10.3109/02841860903287197>
- [27] Stenvold, H., Donnem, T., Andersen, S., Al-Saad, S., Al-Shibli, K., Busund, L.T., *et al.* (2012) Overexpression of Matrix Metalloproteinase-7 and -9 in NSCLC Tumor and Stromal Cells: Correlation with A Favorable Clinical Outcome. *Lung Cancer*, **75**, 235-241. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.06.010>
- [28] Hidalgo, M. and Eckhardt, S.G. (2001) Development of Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, **93**, 178-193. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.3.178>