

2. E. Borovski. Stomatologie terapeutica. Chişinău 1990
3. Papilian V. Anatomia omului. Vol II. Bucureşti 1998
4. Ionescu E. Anomalii dentare. Cluj-Napoca 2006
5. Dorobat V. Ortodontie si ortopedia dento-faciala. Bucureşti 1991
6. Severin E. Genetica anomaliilor dentomaxilare la om. Bucureşti 2000

EPITELIUL ŞI STROMA ÎN NEOPLAZIILE COLULUI UTERIN (ARTICOL DE SINTEZĂ)

Lilian Şaptefraţi

Catedra Histologie, Citologie şi Embriologie USMF „Nicolae Testemiţanu”

Summary

Epithelium and stroma in neoplasia of the uterine cervix

Epithelial changes from preneoplastic lesions (dysplasia), preinvasive carcinoma and invasive carcinoma, caused by the HPV infection are detailed described. Although that data from the last years have been well demonstrated the main importance of growth factors secreted by the stromal cells with mesenchymal origin for proliferation, differentiation and morphogenesis of the epithelial structures, studying the connective stroma's changes inside the lesions mentioned above have been remaining in shadow till recently. The connective stroma plays an important role in nutrition and supporting of the tumour prechyme, which permanently grows.

Rezumat

Schimbările care se produc în epiteliu în cadrul infecţiei cu papilomavirusuri, în procesele precanceroase (displazii), în carcinomul preinvaziv şi cel invaziv al colului uterin sunt expuse în numeroase lucrări ştiinţifice, rămânând în umbră modificările stromei conjunctive în leziunile menţionate, deşi datele din ultimii ani demonstrează că factorii de creştere secretaţi de celulele de origine mezenchimală din stroma conjunctivă au un rol important în proliferarea, diferenţierea şi morfogeneza structurilor epiteliale. Stroma conjunctivă joacă un rol important în alimentarea şi suportul parenchimului tumoral, aflat în permanentă creştere.

Introducere

În patologia umană nu există un alt capitol în care să se facă atâtea căutări neobosite ca în domeniul cancerului. Efortul şi finanţele consumate pentru cercetarea acestei boli sunt în ţările civilizate cele mai mari din domeniul medicinei. Tratamentul cancerului este bazat pe tehnologii avansate şi necesită, după datele OMS, cel puţin de două ori mai multe cheltuieli decât tratamentul celorlalte maladii umane. Cu mult mai puţin costisitor şi mult mai eficient este tratamentul leziunilor precursore cancerului şi a cancerului în stadiile incipiente, cum este carcinomul *in situ* al colului uterin.

Rolul cauzativ a HPV este ferm stabilit în cancerul de col uterin, de asemenea în apariţia carcinoamelor anogenitale şi orofaringiale [1]. Schimbările care se produc în epiteliu în cadrul infecţiei cu papilomavirusuri, în procesele precanceroase (displazii), în carcinomul preinvaziv şi cel invaziv ale colului uterin sunt larg investigate. Modificările structurale ale stromei conjunctive din leziunile menţionate au rămas până în prezent în afara atenţiei cercetătorilor, deşi datele din ultimii ani demonstrează că factorii de creştere secretaţi de celulele de origine mezenchimală din stroma conjunctivă au un rol important în proliferarea, diferenţierea şi morfogeneza structurilor epiteliale. După unele date [2], anumiţi factori produşi de celulele stromale joacă un rol important în estimarea prognosticului neoplaziei colului uterin.

Morfologia componentei epiteliale a neoplaziilor de col uterin

Leziunile intraepiteliale scuamoase

Leziunile scuamoase intreepiteliale sau displaziile epitelului scuamos cuprind un grup de leziuni proliferative, caracterizate prin anomalii ale diferențierii, maturării și stratificării epitelului scuamos. Încă în anul 1953 Reagan JW și coaut. [3] au identificat două tipuri de leziuni intraepiteliale ale cervixului uterin: displazia și carcinomul *in situ* (CIS). În categoria displaziei au fost incluse modificările histologice ale epitelului scuamos, bazate pe proporția din grosimea epitelului ocupată de celule imature în proliferare, unde stratul superficial al epitelocitelor manifestă trăsături de maturizare celulară. Altfel spus, termenul „displazia” se referă la epiteliul cervical care conține celule atipice dar nu e de-diferențiat total (toată grosimea). În noțiunea de CIS au fost incluse leziunile, unde celulele imature ocupă toată grosimea epitelului.

Clasificarea leziunilor intraepiteliale scuamoase

Displaziile epitelului scuamos al cervixului au fost divizate în trei grade [4, 5, 6]: simplă, moderată și severă. În displazia simplă modificările sunt limitate la nivelul treimeii inferioare a epitelului, iar în cea severă ocupă toată grosimea epitelului cu excepția a câteva rânduri de celule din stratul superficial. În displazia moderată modificările au un caracter intermediar comparativ cu cele menționate mai sus [7]. Porțiunea modificată a epitelului conține celule de tip bazal și parabazal, aflate în hiperplazie, cu nuclee polimorfe, citoplasmă bazofilă și raport nucleocitoplasmatic mare. În displazia severă celulele devin atipice, se observă multe figuri de mitoză, are loc micșorarea cantității de glicogen în celule [8, 9].

CIS reprezintă o reacție de suprafață cu sau fără antrenarea glandelor, histologic identică cu carcinomul invaziv cu excepția absenței invaziei stromale [10]. În CIS stratificarea epitelului este dereglată [10]. Celulele au nuclee pronunțat atipice și citoplasmă bazofilă, raportul nucleocitoplasmatic se modifică în favoarea nucleului. Sunt observate numeroase mitoze (deseori patologice) pe întreaga grosime a epitelului. Celulele atipice morfologic puțin se deosebesc de celulele carcinomului invaziv. Leziunea a fost descrisă pentru prima dată în 1888 [10] și a fost definită drept o reacție de suprafață a epitelului, cu sau fără implicarea glandelor/fantelor endocervicale, histologic identică cu carcinomul invaziv, dar fără invazie stromală.

Sunt descrise mai multe variante de CIS, cea mai frecventă fiind carcinomul *in situ* scuamocelular, sau clasic [11]. Este dificil de identificat histogeneza acestei variante de CIS deoarece această leziune, de regulă, apare în regiunea joncțiunii scuamo-celulare, este localizată atât în ecto-, cât și în endocervix și poate să se dezvolte atât din epiteliu stratificat scuamos, cât și din epiteliu metaplastic [4, 11]. Altfel spus, CIS poate fi multicentric în spațiu și timp. Din aceste considerente CIS este clasificat nu după tipul histogenetic, ci în funcție de diferențierea scuamoasă a celulelor după cum urmează: I – forma diferențiată keratinizată, II – forma diferențiată mekeratinizată și III – forma nediferențiată [11, 12]. Alți patologii [13] clasifică CIS după morfologia celulelor, adică după criteriile utilizate în cazul carcinomului scuamocelular invaziv, în trei subtipuri: I – cu celule mici anaplastice, II – cu celule mari keratinizate și III – cu celule mari nekeratinizate.

Experiența clinică în continuare a arătat mari dificultăți din partea histopatologului de a diferenția displazia gravă de CIS, iar a clinicianului de a alege corect tactica tratamentului (conizație sau histerectomie), dictată de sistemul de clasificare „displazia – CIS”. Ținând cont de faptul că diverși specialiști apreciază în mod diferit leziunile epiteliale severe, ne având criterii obiective de a le diferenția, Richart R.M. în 1973 [6] introduce termenul de neoplazie cervicală intraepitelială (CIN), cu gradarea în CIN I, CIN II, CIN III. Categoria de leziuni CIN III include displazia severă și CIS, prevede un tratament de ambulator cu conservarea uterului și un accent mai mic privind histerectomia [5, 14, 15].

Unele publicații mai recente au arătat că gradele de CIN nu întotdeauna reflectă natura mai puțin sau mai mult gravă a leziunii. Mai mult, au fost relatări că CIN III poate apărea de novo [16, 17, 18]. Astfel, nomenclatura citologică variază în diverse laboratoare, făcând dificultăți în

comunicare și compararea rezultatelor. Recunoscând aceste probleme un grup de savanți s-a întrunit în anul 1991 la Bethesda, SUA, introducând sistemul din două trepte în loc la cel existent din trei gradații [19].

Nomenclatura nouă, denumită The Bethesda System (Sistemul Bethesda) – include termenul „low-grade squamous intraepithelial lesion” (LSIL) și „High-grade squamous intraepithelial lesion” (HSIL). LSIL include CIN I, koilocitoza, atipia koilocitotică și condilomul plat. HSIL include CIN II și CIN III, sau displazia moderată, displazia severă și CIS (tabelul 1).

Tabelul 1

Gradarea leziunilor intraepiteliale scuamoase

Tipul lezional	Gradul leziunii			
Displazia	simplă	moderată	severă	CIS
CIN	I	II	III	
SIL	LSIL	HSIL		

Ultrastructura leziunilor intraepiteliale scuamoase

Conform datelor din literatura de specialitate [20], în leziunile intraepiteliale scuamoase nucleele celulelor epiteliale formează invaginări profunde, au un conținut sporit de heterocromatină. În citoplasma celulelor neoplazice sporește cantitatea de ribozomi și mitocondrii. În contrast, sunt puține sau absente granulele de glicogen.

În CIS numărul desmozomilor scade, apar forme imature de astfel de joncțiuni intercelulare [11]. Suprafața bazală a celulelor bazale devine netedă sau slab ondulată, conține un număr redus de semidesmozomi. Frecvent se observă subțierea membranei bazale, cu absența filamentelor de ancoră și fibrelor de collagen subiacente. Uneori se constată absența membranei bazale [11].

Profilul imunohistochimic al leziunilor intraepiteliale scuamoase

În ciuda faptului că metoda histologică rămâne în continuare cea mai valoroasă pentru stabilirea diagnosticului leziunilor intraepiteliale [66] studiile imunohistochimice s-au dovedit a fi utile pentru stadializarea cu exactitate a leziunilor. În acest aspect de real folos s-au dovedit a fi proteina supresoare tumorală p16 și markerul de proliferare Ki67.

Proteina p16 (INK4a), componentă a cascadei reglatorii a ciclului celular este supraexprimată în nucleul și citoplasma celulelor infectate cu HPV. Această proteină reprezintă un inhibitor de ciclin kinază dependentă care încetinește ciclul celular. Expresia p16 se află sub control de tip feedback negativ exercitat de pRb (proteina supresoare tumorală a retinoblastomului) [21]. Oncoproteina E7 a HPV se leagă și inactivează pRb, ultima fiind inhibată drept urmare a infecției, astfel, p16 este supraexprimată de celulele infectate cu HPV. Prin urmare, proteina p16 mai este și un marker surogat al prezenței HPV [22]. Această proteină s-a dovedit a fi un marker specific și sensibil pentru aprecierea gradului CIN, mai ales în leziunile HSIL. Astfel, dacă în leziunile LSIL se constată imunomarcaj slab și focal în circa 80% cazuri, localizat cu precădere în treimea inferioară a epiteliului stratificat scuamos, în leziunile HSIL și în carcinoame p16 este supraexprimată intens și difuz pe toată grosimea epiteliului în aproape 100% cazuri [23, 24, 25]. Ținând cont de faptul că p16 se exprimă atât în LSIL, cât și în HSIL, discriminarea definitivă dintre aceste se face prin evaluarea combinată a p16 și Ki67.

Ki67 este un marker al proliferării celulare [26]. Acest marker definește în manieră acceptabilă proliferarea celulară atât a celulelor tumorale, cât și endoteliale din vasele sanguine asociate tumorii. În timpul interfazei, Ki67 poate fi decelat exclusiv în nucleu, iar în timpul mitozei, cea mai mare parte a proteinei este realocată suprafeței cromozomilor. Proteina Ki67 este prezentă în toate fazele active ale ciclului celular (G₁, S, G₂, și mitoză), dar este absentă în celulele aflate în fază de repaus (faza G₀). Ki67 este un excelent marker utilizat pentru determinarea fracției de creștere a unei anumite populații celulare [27]. Deși la ora actuală există

mai mulți anticorpi anti-Ki67 care pot fi utilizați pe secțiunile la parafină (MM1, NCL-ki-67p, Rah Ki-67, MIB-1), studiile arată ca anticorpusul MIB-1 are cea mai mare sensibilitate, oferind cea mai bună colorare [26].

Ki67 are importanță dovedită în patologia cervicală, fiind util în asocieră cu p16 pentru aprecierea LSIL și HSIL, precum și pentru diferențierea de unele modificări benigne [28]. În epiteliul normal al exocervixului cu Ki67 sunt marcați liniar și uniform doar nucleii celulelor parabazale, fără marcarea celulelor bazale. În zonele de metaplazie scuamoasă marcajul este parabazal și focal. Marcajul Ki67 anormal, însoțit de supraexpresia p16 confirmă HSIL, precum și carcinomul scuamos cervical [29].

În ultimii ani au apărut mai multe studii vis-a-vis de markerul de proliferare ProEx C, care reprezintă un cocktail de anticorpi monoclonali împotriva proteinelor asociate cu aberanții de inducție a fazei S a ciclului celular. În asocieră cu p16 acest marker oferă cea mai mare valoare diagnostică pentru detectarea leziunilor intraepiteliale scuamoase ale cervixului uterin [30, 31, 32].

În studiul leziunilor epiteliale scuamoase au fost utilizați și alți anticorpi cu obținerea unor date mai mult sau mai puțin contradictorii. Astfel, survivina (un inhibitor al proteinelor apoptozei, exprimat în țesuturile fetale și în carcinogeneză) se supraexprimă în CIN și este propusă drept un marker independent precoce în carcinogeneza cervicală [33]. CK 13 și 14 indică relație de expresie inversă cu gradul CIN, fapt care alături de scorul Ki67 poate oferi informații asupra riscului de progresie a leziunilor [28]. CK 17 în leziunile CIN poate fi utilizată drept un indicator al progresiei leziunilor, iar lipsa expresiei – cu regresia acestora [34]. Investigația moleculelor de adeziune celulară indică pierderea expresiei E-cadherinelor în leziunile preinvazive, cât și în carcinoamele scuamoase cervicale, dar semnificația acestor procese rămâne încă neclară [35]. Interesant este faptul că și C-erbB2 (HER-2/New), utilizat pe larg pentru imunofenotipizarea tumorii de glandă mamară, se supraexprimă în SIL proporțional cu gradul leziunii [34, 36].

Proteina p53 controlează transcripția bcl-2, astfel încât degradarea p53 în urma legării de oncoproteina E6 a HPV determină supraexpresia bcl-2, suprimând apoptoza și contribuind la creșterea neoplazică [37]. În mod normal bcl-2 se exprimă în celulele stem doar în stratul bazal al epiteliului scuamos. Progresia SIL este însoțită de creșterea expresiei bcl-2 și Ki67, indicând implicarea bcl-2 în stadiile incipiente ale carcinogenezei cervicale [38]. Coexpresia acestor proteine, p53 și bcl-2, sugerează intervenția lor în carcinogeneza cervicală, în pofida funcțiilor lor antagoniste [39].

Investigarea expresiei receptorilor pentru estrogeni și progesteronă indică descreșterea expresiei receptorilor estrogeni pe măsura progresiei SIL [40]. Receptorii androgeni în SIL și carcinoamele scuamoase cervicale sunt prezenți în 100% din epiteliile normale și LSIL, în 63% din HSIL și doar în 23% din carcinoamele scuamoase, sugerând eventuala lor implicare în carcinogeneza cervicală [41].

Carcinomul scuamos de col uterin

Carcinomul scuamos de col uterin este o neoplazie alcătuită din celule scuamoase cu caractere de malignizare. Este cel mai frecvent carcinom al colului uterin, incidența lui variind în funcție de diferite studii între 60-90% dintre carcinoamele invazive cu această localizare [42]. Majoritatea carcinoamelor scuamoase se dezvoltă din leziunile precursoră, în jur de 1/3 de CIN III netratate evoluind către un carcinom invaziv într-o perioadă de timp cuprinsă între 3 și 20 ani [43]. Din punct de vedere prognostic și morfologic carcinomul scuamos de col uterin poate fi împărțit în două categorii: carcinom scuamos microinvaziv (microcarcinom) și carcinom scuamos franc invaziv.

Carcinomul scuamos microinvaziv (CSMI) (microcarcinomul)

Mestwerdt G. A fost primul în 1947 [44] care a descris această entitate distinctă a carcinoamelor invazive. După descrierea leziunii au existat multe confuzii vis-a-vis de

terminologia, diagnosticul și terapia acesteia. Astfel, aprecierea profunzimii microinvaziei tumorale s-a modificat de-a lungul timpului, ultima dată fiind specificate două varietăți de CSMI [45]: stadiul Ia1 pentru care invazia stromală, măsurată de la membrana bazală, nu depășește 3mm, cu o extensie laterală ce nu depășește 7mm; și stadiul Ia2, definit drept o invazie stromală cu profunzimea cuprinsă între 3 și 5mm, cu o extensie laterală ce nu depășește 7mm. În SUA, Societatea Ginecologilor Oncologi (SGO) a mai adăugat un criteriu al CSMI – absența embolilor limfatici și vasculari [46].

Aspectul histopatologic al CSMI este asemănător cu cel al CIN de la baza căruia pornesc prelungiri neregulate în stroma subiacentă, membrana bazală epitelială în această zonă fiind absentă. Celulele din zona de microinvazie țin să aibă un aspect mai diferențiat decât cele din CIN, având a citoplasmă mai abundentă, eozinofilă cu nucleee mari și nucleoli proeminenți [47]. În jurul zonelor de invazie stromală apare evidentă reacția desmoplastică a stromei și infiltratul inflamator. Acest infiltrat de multe ori (de rând cu edemul local și diferențierea scuamoasă bună a epiteliului) ascunde invazia tumorală [48].

Ultramicroscopic celulele din zona de microinvazie conțin nucleee polimorfe, cu conținut sporit de heterocromatină, nucleoli mici și denși. În apropierea zonei de microinvazie membrana bazală este întreruptă, în regiunea acestei zone – dispare complet. Aici celulele formează excrescențe polimorfe, din stromă dispar fibrele de collagen, se întâlnesc numeroase limfocite, macrofage și plasmocite [11].

Imunohistochimic celulele CSMI pot fi identificate cu aceeași markeri ca și în CIN, fiind pozitive pentru CK13, dar și CK8 și CK18 [12]. Este foarte utilă în diagnosticul cancerului de col uterin și pancitokeratina AE1/AE3. În acest tip de pancitokeratină AE1 cuprinde CK1, CK2, CK4, CK5, CK6 și CK8, iar AE3 respectiv CK9, CK10, CK14, CK15, CK16 și CK19. un astfel de anticorp este de o mare sensibilitate și largă specificitate, ceea ce permite confirmarea originii epiteliale a tumorii [49].

Prin aprecierea zonelor în care s-a produs ruperea membranei bazale se pot utiliza anticorpi anti membrană bazală, cum ar fi laminina și collagenul IV [50]. Reacția are însă valoare limitată deoarece pot fi identificate mici focare de discontinuitate ale membranei bazale și în cazul epiteliului scuamos normal, al CIN, precum și în zonele cu infiltrat inflamator abundent. Din aceste considerente, pentru evidențierea invaziei precoce, este necesară dubla imunocolorare pentru citokeratine și laminină/collagenIV [51].

Carcinomul scuamos franc invaziv (CSFI)

Carcinomul scuamos franc invaziv prezintă aspecte histopatologice de o varietate considerabilă. Mai frecvent se observă existența unor cordoane sau insule compacte de celule epiteliale neoplazice anastomozate între ele, care infiltrează stroma fibroasă a cervixului [52]. Caracteristic pentru insulele neoplazice infiltrante sunt marginile lor neregulate, zdrențuite și aspectul desmoplastic al stromei. În centrul insulelor tumorale, celulele sunt fie necrozate, fie prezintă cheratinizare excesivă [52]. Celulele din periferia maselor neoplazice sunt adesea alungite, iar legăturile intercelulare sunt dificil de evidențiat. Celulele carcinoatoase au în general formă poliedrică sau ovală, citoplasmă eozinofilă și limite citoplasmice nete. Nucleii pot fi uniformi, dar adesea sunt pleiomorfi, cu cromatina granulară și frecvent cu mitoze atipice. Stroma cancerului este fibroasă, frecvent cu infiltrat inflamator. Mai rar în stromă pot fi întâlnite depozite de amiloid, hialinizări stromale sau zone mixoide [52].

Având în vedere tipul celular predominant, CSFI sunt împărțite în două grupuri: cu celule keratinizate și cu celule nekeratinizate.

Carcinomul scuamos keratinizat cu celule mari sau mici, reprezintă aproximativ 25% din carcinoamele scuamoase cervicale. Este alcătuit dintr-o proliferarea de celule scuamoase bine diferențiate, dispuse în insule cu forme și dimensiuni variabile. Aspectul caracteristic carcinoamelor scuamoase keratinizate îl constituie prezența „perlelor” de keratină în interiorul insulelor de celule neoplazice. Ele sunt alcătuite din celule keratinizate cu dispoziție concentrică una în jurul celeilalte și în jurul unei zone centrale acelulare, formată din lamele de keratină.

Celulele carcinoamelor keratinizate sunt adesea de dimensiuni mari, cu citoplasmă abundentă, eozinofilă și punți intercelulare evidente. Nucleele lor sunt mărite în volum, cu mitoze prezente în special la periferia maselor neoplazice, în timp ce în interiorul „perlelor” de keratină pot prezenta picnoză [52].

Carcinomul scuamos nekeratinizat se caracterizează prin prezența insulelor de celule scuamoase neoplazice cu formă poligonală, în care keratinizarea este frecvent unicelulară și în care nu se formează „perle” de keratină. Limitele citoplasmatică ale celulelor sunt mai puțin nete, cu rare punți intercelulare, iar nucleele lor au formă rotundă sau ovală, cu cromatina dispusă în grămezi și prezintă numeroase mitoze. Sunt descrise două forme a acestui carcinom. Prima formă reprezintă tipul nekeratinizat cu celule mici (aproximativ 5% din carcinoamele scuamoase). Este format din celule puțin diferențiate asemănătoare celulelor bazale sau a celor de rezervă, cu nucleee hiper cromatice de formă ovală și citoplasmă redusă. În aceste cazuri infiltrarea se produce sub formă de insule tumorale mici sau mari, dispuse aleator, cu o reacție inflamatorie stromală intensă. A doua formă este tipul nekeratinizat cu celule mari, care reprezintă aproximativ 70% din carcinoamele scuamoase. Acest tip de carcinom este compus din cordoane largi de celule scuamoase, de obicei moderat diferențiate. Nucleele deseori au o formă neregulată. De remarcat faptul că pot fi întâlnite și combinații a acestor două forme [52, 53].

Mai rar în CSFI pot fi întâlnite: prezența mucinei intracelulare evidențiată prin colorații specifice, în absența structurilor glandulare; prezența celulelor clare care apar datorită conținutului sporit de glicogen în citoplasmă; prezența focală a pigmentului de melanină în melanocitele dendritice, situate în insulele tumorale [52, 53, 54].

În funcție de gradul de diferențiere CSFI sunt clasificate după criteriile utilizate și în cazurile CIS în trei subtipuri: I – forma diferențiată keratinizată, II – forma diferențiată mekeratinizată și III – forma nediferențiată [11, 12, 52].

Microscopia electronică a evidențiat că pe măsură ce gradul de diferențiere al carcinoamelor scuamoase este mai redus, celulele carcinomatoase prezintă alterări progresive ale tonofilamentelor și complexelor desmozomi-tonofilamente. Aceste modificări sunt ușor de identificat în formele diferențiate ale carcinoamelor scuamoase, tonofilamentele și agregatele formând mase compacte de dimensiuni mari, cu aspect globulos. În formele cu grad scăzut de diferențiere tonofilamentele sunt aplatizate, dezmozomii slab dezvoltati și reduși numeric. Scăderea sau pierderea legăturilor desmozomale și separarea complexelor desmozomi-tonofilamente, determină pierderea coeziunii celulelor neoplazice [11].

Imunohistochimic au fost investigați atât markeri ce confirmă diferențierea celulelor scuamoase cât și markeri corelați cu evoluția și prognosticul tumorilor. Drept markeri ai gradului de diferențiere al celulelor scuamoase neoplazice sunt utilizate citokeratinele și involucrina, expresia lor corelându-se în mare parte cu diferențierea celulară. Involucrina poate fi identificată în marea majoritate a carcinoamelor scuamoase [34, 55]. CK cu greutate moleculară mare (4, 5, 6, 8, 13, 14, 16, 17, 18, 19) sunt pozitive în carcinoamele scuamoase keratinizate bine diferențiate, în timp ce carcinoamele nekeratinizate exprimă CK 6, 14, 17, 19 și ocazional CK 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16 și 18 [56]. În acest context este clar că CSFI va exprima pancitokeratina AE1/AE3.

Investigarea moleculelor de adeziune a indicat pierderea expresiei lor în formele agresive ale carcinoamelor cervicale. Mai multe studii au comunicat pierderea expresiei E-cadherinelor în leziunile preinvazive și în carcinoamele scuamoase cervicale, dar semnificația a rămas încă neclară [33, 57].

Senescența și apoptoza sunt două mecanisme cheie care protejează împotriva dezvoltării cancerului. Proteina bcl-2 este una din componentele cheie care controlează apoptoza, în timp ce proteinei P53 joacă rol cheie în ambele mecanisme, senescența și apoptoza [58, 59]. Imunoexpresia aberantă a proteinelor p53 și bcl-2 în carcinomul scuamos cervical poate fi utilă ca un marker independent de diagnostic tumorile asociate cu infecția cu HPV. Această asociere sugerează că infecția cu HPV poate fi responsabilă de supraexpresia p53 și bcl-2, chiar dacă acestea au funcție antagonistă [39]. P63 este omologul genei tumorale supresoare p53, detectata

în celulele proliferative ale epiteliului cervical. Carcinomul scuamos tipic chiar în formele slab diferențiate este pozitiv pentru p63, considerat un marker important al diferențierii scuamoase [58]. De utilitate considerabilă este și markerul de proliferare Ki-67, care este semnificativ crescut de la normal către leziunile invazive [58, 60], în timp ce markerii senescenței p15INK4b, p16INK4a și p14ARF sunt supraexpresiți în displazii și carcinoame. Aceste date sugerează că unele căi ale senescenței sunt activate în displazia cervicală și menținute și în carcinoame [61]. De mare interes pentru diagnosticul de rutină este posibilitatea de a utiliza testarea imunohistochimică pentru p16 cu scopul identificării celulelor HPV pozitive și de a recunoaște riscul crescut de progresie acestor leziuni [60, 62].

Stroma conjunctivă în neoplaziile de col uterin

Compartimentul stromal al tumorii nu este un sistem inert simplu cu funcția de a asigura nutriția celulară, ce un element regulatoriu activ. Altfel spus, fără stromă nu există cancer. Kozłowski H. și Hrabowska M. [63] descriu trei tipuri de reacție mezenchimală în carcinomul colului uterin (mixoid, angioplazic și fibroblastic) fără a explica cum se instalează aceste tipuri în cadrul progresiei neoplaziei.

Matricea extracelulară (ECM) a stromei conjunctive în neoplaziile de col uterin

ECM are un rol cheie în procese normale și patologice, cum ar fi angiogeneza, inflamația și invazia tumorală [64]. ECM a stromei conjunctive este constituită din substanța amorfă și fibre. Ambele componente reprezintă produsul activității celulelor țesutului conjunctiv, în special al fibroblastelor.

Substanța amorfă a ECM în neoplaziile de col uterin

Substanța amorfă a ECM completează spațiile dintre componentul fibrilar și celulele țesutului conjunctiv. În microscopia optică apare transparentă bazofilă, iar în microscopia electronică este electronoptic clară. Are o organizare complicată din punct de vedere molecular și este formată din proteoglicani și glicoproteine structurale.

Proteoglicanii sunt macromolecule formate dintr-un lanț peptidic și cel puțin un glicozaminoglican (GAG), cum ar fi chondroitinsulfatul, dermatansulfatul, heparansulfatul și cheratansulfatul [65]. Aceste macromolecule sunt implicate în mai multe procese, cum ar fi: reglarea formării fibrelor de colagen; asigurarea legăturii dintre suprafața celulelor și ECM; transportul apei și electroliților; legarea, stocarea și eliminarea factorilor de creștere și citokinelor [64]. Conform datelor literaturii de specialitate, proteoglicanii au un rol controversat în procesul de carcinogeneză. Astfel, decorinul (proteoglican bogat în leucină), are funcție de supresie tumorală, prin implicarea sa în procesele de proliferare, adhezie și migrare celulară [66]. Perlecanul (proteoglicanul major al membranelor bazale), din contra; este implicat prin multiple mecanisme în progresia tumorală [65]. Există date contradictorii și despre implicarea în procesul de carcinogeneză a altor familii de proteoglicani cum ar fi: glipticanii, syndecanii, familia CD44 [65, 67].

Glicoproteinele structurale sunt proteine nefibrilare, ce contribuie la formarea membranelor bazale, fibrilogeneza și asigură interacțiunea dintre celule și ECM. Cele mai cunoscute glicoproteine structurale sunt fibronectina, laminina și entactina/nidogen. Fibronectinele sunt o familie de glicoproteine sintetizate de fibroblaste și de alte celule de proveniență mezenchimală, care este implicată în organizarea ECM, modificând mai multe funcții celulare (adhezia, proliferarea, secreția, mobilitatea). În carcinoamele scuamoase de col uterin fibronectinele se exprimă citoplasmatic difuz în celulele tumorale, ceea ce este explicat prin degradarea matricei extracelulare de lizozomii acestor celule [68]. Mai mult, fibronectinele pot fi depistate și de-a lungul colagenului interstițial. Lamininele sunt o familie de proteine extracelulare ce constituie componentul major al membranelor bazale, care sunt legate de colagenul tip IV și receptorii celulelor epiteliale [50]. În carcinomul scuamos de col uterin lamininele sunt exprimate de insulele tumorale din frontul de invazie a tumorii sau în jurul

acestora [50, 68]. Entactina/nidogen se leagă cu colagenul tip IV și lamininele, făcând parte din lamina densa a membranelor bazale atât a epitelului scuamos, cât și a endoteliului vascular [69].

Fibrele ECM în neoplaziile de col uterin

În ECM al colului uterin sunt prezente cele trei tipuri principale de fibre, omniprezente în țesuturile conjunctive fibroase: de colagen, reticulare și elatice.

La nivelul exocolului fibrele de colagen au dispoziție paralelă cu traseu ondulat, aspect determinat de papilele epiteliale și de vasele sanguine. În porțiunea subepitelială a stromei densitatea fibrelor de colagen este mai mică, spre deosebire de stroma profundă, unde se văd fascicule dense de fibre de colagen, dispuse ondulat, orizontal [12]. Fibrele de colagen asigură proprietățile mecanice ale stromei conjunctive, determină arhitectonica ei, asigură activitatea funcțională, proliferarea, diferențierea și migrarea celulelor țesutului conjunctiv. Fibrele reticulare din colul cervixului uterin sunt concentrate în membrana bazală a epitelului, în jurul vaselor sanguine și glandelor endocervicale [70]. Fibrele elastice sunt concentrate în anumite regiuni ale stromei conjunctive cervicale. Astfel, după Leppert P.C. și col. (1986) [71], fibrele elastice sunt orientate de la orificiul extern al colului spre stroma lui profundă, de unde pornesc fascicule de fibre elastice spre orificiul intern al cervixului, devenind treptat tot mai rare. În alte regiuni ale stromei densitatea fibrelor elastice este mică [71].

În neoplaziile de col uterin se modifică arhitectonica fibrelor ECM. Sub epitelul neoplazic în CIN2-3, în regiunea frontului de invazie, în domeniile centrale ale CSFI sunt prezente modificări distructive ale fibrelor până la dispariția lor completă. Dimpotrivă, la hotarul țesuturilor normale cu infiltratul inflamator tumoral densitatea tuturor tipurilor de fibre crește. Pe de altă parte, după Sano T. și Ueki M. (1987) reiese că numărul sporit de celulele plasmatice, fibre reticulare și indicele colagen/colagenază sunt mecanisme de protecție în invazia carcinomului cervical [72].

Rolul MMPs (Matrix metalloproteinases) în neoplaziile de col uterin

Degradarea ECM este de o importanță deosebită în multe procese fiziologice: dezvoltare, creștere și reparație tisulară [73]. În procesele de invazie tumorală și metastazare degradarea ECM este esențială, or în aceste procese MMPs au un rol central [73].

După datele recente sunt cunoscute cel puțin 26 tipuri MMPs incluse în 6 grupe: colagenaze, gelatinize, stromelizine, matrilizine, MT-MMPs (membrane type-MMPs,) și alte MMPs [73, 74]. Conțin un predomeniu cu peptidul semnal pentru secreția lor, un pro-domeniu care este îndepărtat în momentul activării, un domeniu catalitic, domeniul hemopexinei care conține situsul de legare pentru TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases) [73, 74]. În plus, gelatinazele mai conțin și un domeniu pentru fibronectină inclus în domeniu catalitic. MMPs sunt substanțe secretate solubile, cu excepția MT-MMPs, care conține un domeniu carboxyl transmembranar și este restricționat la suprafața celulei [74]. În linii mari, MMPs degradează toate componentele ECM [74]. MMP1, MMP8 și MMP13 sunt capabile de a degrada colagenul fibrilar de tip I, II, III, V și XI [74]. MMP2 și MMP9 sunt specifice pentru colagenul tip IV din membrana bazală [75]. Alte MMPs implicate în degradarea membranei bazale sunt stromelizinele (MMP3, MMP10, MMP11). Expresia genică a MMPs este dictată de citokine și factori de creștere cum ar fi FGF și VEGF, în timp ce activarea lor este sub controlul pro-MMPs și TIMPs [74]. Supraexpresia TIMPs. poate induce apoptoza celulelor normale și maligne. Acest fapt sugerează că celulele maligne au nevoie de MMP atât pentru invazie, cât și pentru supraviețuire [73].

În afară de funcția proteolitică MMPs sunt implicate activ în procesele de angieneză, invazie tumorală și metastazare [74, 75]. A fost descrisă în repetate rânduri supraexpresia MMP2 și MMP9 în HSIL și CSFI de col uterin. În contrast, activitatea acestor enzime în LSIL și în epitelul scuamos normal era slabă [76]. În CSFI crește și activitatea MMP1, MMP14, MMP15 [76]. A fost raportată și expresia MMPs, în particular a MMP2 și MMP9 de către celulele stromale și inflamatorii din vecinătatea tumorii, fapt care sugerează importanța acestor proteaze

în patogenia cancerului [73, 74]. Din multitudinea celulelor inflamatorii aflate în aria tumorală se pare că anume macrofagele asociate tumorii (TAM) au un rol cheie în elaborarea factorilor de creștere, factorilor angiogenici, proteinazelor, chemokimelor și citokinelor prin interacțiuni încruciate cu celulele tumorale și celulele stromale [75]. Acești factori stimulează migrarea și motilitatea celulară, proliferarea și supraviețuirea celulelor tumorale, angiogeneza, metastazarea, creând un micromediu dinamic ce favorizează progresia tumorală [77].

Celulele stromei în neoplaziile de col uterin

În stroma colului uterin este prezentă o populație complexă de celule, eterogene morfologic și funcțional, ce interacționează atât cu ECM, cât și reciproc. Carcinomul scuamos de col uterin constă din celule maligne, stromă și rețea vasculară. Dacă celulele maligne sunt atipice, stroma și vasele sunt considerate derivate din progenitori normali [77].

Fibroците, fibroblastele și miofibroblastele în neoplaziile de col uterin

În stroma cervixului uterin normal din celulele șirului fibroblastic predomină fibrocitele CD34 pozitive, numărul fibroblastelor fiind semnificativ mai mic. În contrast, în condiții normale stroma cervicală nu conține miofibroblastele [78]. Pe măsura progresiei neoplaziei de col uterin se reduce esențial populația de fibrocite CD34 pozitive. În paralele cu acest fenomen crește densitatea miofibroblastelor pozitive la actina de mușchi neted- α (α -SMA) [78]. Acest lucru este privit drept semnal epitelial dat stromei înainte de invazie. În CSFI densitatea fibrocitelor CD34 pozitive în stroma tumorală și peritumorală scade considerabil până la dispariție totală, iar numărul miofibroblastelor în ariile nominalizate crește considerabil [78].

Astfel, ca și în alte tumori, în stroma tumorală a CSFI tipul predominant de celule sunt miofibroblastele [79]. Drept surse de miofibroblastele în stroma tumorală pot fi: fibroblastele, celulele stem, pericitele și miocitele. Prin sinteza MMPs și a unui spectru larg de factori de creștere miofibroblastele se implică activ în formarea și remodelarea stromei tumorale [79]. Sato T. și col (1999) au relatat că în culturile de carcinoame scuamocelulare invazia tumorală este facilitată de interacțiunea dintre celulele tumorale cu celulele stromale, în special cu fibroblastele [80]. Pe de altă parte există date despre efectul antiproliferativ profund al fibroblastelor asupra celulelor tumorale in vitro [81].

Mastocitele în neoplaziile de col uterin

Mastocitele prezintă aspecte morfologice, histochimice și funcționale diferite, atât de la o specie la alta, cât și în cadrul aceleași specii ceea ce demonstrează heterogenitatea sistemului mastocitar. Mastocitele sunt prezente în majoritatea țesuturilor, însă numărul lor depinde de organul în care sunt studiate, de vârstă, specie, dar și de o serie de condiții patologice. Fiind o celulă fixă a țesutului conjunctiv a fost identificată cu ajutorul unor metode specifice în țesutul conjunctiv perivascular, periglandular, în submucoasa organelor cavitare. Au mai fost observate în interstițiul muscular de la nivelul tubului digestiv, căile respiratorii, glanda mamara, uter, vezică urinară, dar și în țesutul adipos printre adipocite [82].

Mastocitele au ca precursor celula stem multipotentă CD 34+ din măduva hematogenă de unde ajung apoi în sângele periferic ca celule granulare asemănătoare monocitului. După migrarea în țesuturi ca celulă imatură apar granulele caracteristice. În condiții normale mastocitele mature nu se observă în circulația sanguină periferică. Precursorii mastocitari din sânge exprimă CD34+, receptori pentru tirozin-kinaza c-kit, care leagă SCF (stem cell factor), receptori pentru IgG (Fc γ RII) și receptori cu afinitate scăzută pentru IgE [82].

Creșterea, diferențierea și supraviețuirea mastocitelor este influențată de o serie de factori, unii cu efect stimulator, alții cu efect inhibitor. Dintre aceștia SCF are un rol major în creșterea și diferențierea acestor celule, dar are și un efect chemotactic și anti-apoptotic. SCF este produs de mai multe celule cum ar fi fibroblastele, celulele stromale ale măduvei osoase, celule musculare netede, dar și de keratinocite și celulele endoteliale, ceea ce explică localizarea preferențială a mastocitelor în ariile subepiteliale sau perivasculare [83].

Funcția mastocitelor constă în sinteza, acumularea și secreția unui șir de substanțe biologice active, numite mediatori mastocitari, care influențează permeabilitatea vaselor patului microcirculator și funcția altor celule ale țesutului conjunctiv. Mai mult, degranularea masivă a mastocitelor, de exemplu în reacțiile anafilactice, poate avea influență și asupra întregului organism [84]. Datele acumulate în ultimii ani [83, 84] atestă că mediatorii mastocitelor pot fi clasificați în trei grupe: mediatori preformați (stocați în granule) – acumulați de mastocitele aflate în repaus funcțional, mediatori sintetizați *de novo* numai de mastocitele stimulate (după degranulare) și citokine, chemokine, factori de creștere. Din mediatorii preformați fac parte aminele biogene (histamina și dofamina la om, la șobolani serotonina), proteoglicanii (heparina, hondroitinsulfatii) și enzimele (triptazele, chimaza, β -glucuronidaza, elastaza, catepsina G, carboxipeptidaza, hidrolaze acide). Mediatorii sintetizați *de novo* sunt metaboliții acidului arahidonic – prostaglandinele PGD₂, PGF₂, PGE₂, leucotrienile. Mastocitele sintetizează un șir întreg de chemokine (IL-8, MCP-3, MCP-4, RANTES), citokine (TNF- α , INF- γ , MIF, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-16) și factori de creștere (SCF, GN-CSF, GnRH-1, bFGF, VEGF, NGF) [85].

Mai multe studii arată că un număr mare de mastocite sunt prezente în stadiile inițiale ale proliferării pentru ca apoi să dispară în formele invazive și metastatice [85]. Hiperplazia reactivă a mastocitelor este pusă pe seama unor celule locale aparent inactive, și mai puțin pe seama migrării mastocitelor din alte regiuni ale organismului. Hiperplazia mastocitară se însoțește de o creștere a numărului de granule pe celulă, se activează metacromazia prin acumulare de GAG sulfatați. Corelațiile dintre prezența mastocitelor și infiltratul inflamator cronic din stroma tumorilor maligne nu este întâmplătoare; hiperplazia mastocitară nu se produce în absența limfocitelor care sintetizează IL-3, una din cele mai importante citokine mastocitogenetice [82].

În multe studii a fost arătată prezența mastocitelor în jurul leziunilor tumorale. Mastocitele se acumulează în stroma peritumorală, iar mediatorii eliberați din granule pot avea efect stimulator asupra tumorii. Mai mult, mastocitele pot infiltra membranele bazale ale epitelului și ale endoteliului în cadrul progresiei neoplazice. Din categoria de mediatori cu efect stimulator asupra tumorii fac parte IL-8 și VEGF, care induc neovascularizația, histamina cu efect imunosupresor, proteazele care distrug matricea din jurul tumorii și facilitează metastazarea. Mastocitele peritumorale secretă cantități mari de MMPs, ce degradează matricea extracelulară și favorizează invazia tumorală. [86].

În numeroase leziuni maligne se observă un număr mare de mastocite chiar înainte de a se observa neovascularizația. bFGF, IL-4 și IL-8, TNF- α prezenți în granulele mastocitare sunt puternici inductori ai angiogenezei tumorale, care la rândul ei joacă un rol important în creșterea tumorală și apariția metastazelor [87].

În granulele mastocitare se găsesc și mediatori cu acțiune antitumorală. Din acest grup de mediatori fac parte citokinele (IL-1, IL-4, IL-6) și TNF- α , triptazele și condroitinsulfatul. Astfel triptazele mastocitelor pot activa receptorii PAR1 și PAR2 și favoriza apariția procesului inflamator [87]. IL-4 se leagă de un receptor specific IL-4Rs exprimat pe suprafața celulelor canceroase mamare, inducând apoptoza acestora. Efectula antitumorală al TNF- α rezultă din trei mecanisme biologice diferite: necroza hemoragică primară a endoteliului tumoral; imunomodularea activității celulelor imune efectorii; efectul citotoxic direct al TNF- α asupra celulelor tumorale [88]. Din păcate, multe celulele maligne pierd capacitatea de a răspunde la acest mecanism citolitic endogen, posibil din cauza expresiei lor slabe a receptorilor TNFR I și TNFR II [88].

Acumularea mastocitelor în jurul tumorii este un subiect controversat pentru că rezultatele obținute sunt contradictorii. Mastocitele se acumulează în jurul tumorilor și pot induce sau inhiba creșterea tumorală în funcție de condițiile de micromediu [89].

În carcinoamele colului uterin observațiile histochemice arată că mastocitele stromei tumorale conțin un GAG diferit biochimic decât cei sintetizați în mod normal. GAG au unele proprietăți comune atât cu mastocitele IL-3 dependente, cât și cu cele IL-3 independente. În CIS de la nivelul colului uterin mastocitele sunt localizate în jurul celulelor carcinoatoase cu

densitate mai mare decât carcinoamele invazive. În formele invazive sunt rare, localizate în special în stroma profundă și foarte rar pot fi observate între insulele de celule carcinoatoase [89].

Histochimic, studii efectuate pentru aprecierea densității mastocitelor în leziunile cervicale tumorale și nontumorale, au indicat o valoare medie a numărului de mastocite mult mai mare în cervicite, comparativ cu carcinoamele scuamoase. În leziunile invazive ele au fost dispuse în apropierea de glandelor endocervicale și al vaselor de sânge, fiind în număr crescut în carcinoamele microinvazive comparativ cu cele franc invazive. A existat o relație de inversă proporționalitate între populația de mastocite și gradul anaplaziei, și al activității mitotice [90].

Este dovedit, că mastocitele și neutrofilele potențiază acțiunea oncogenilor codate de HPV16 [86]. Coussens LM și coaut. (1999) consideră că în procesul de carcinogeneză epitelială scuamoasă mastocitele acționează bifazic: la etapele premaligne (displazii) mastocitele degranulând provoacă proliferarea fibroblastelor, iar la etapele maligne mastocitele stimulează angiogeneza și remodelarea stromei conjunctive [91].

Macrofagele în neoplaziile de col uterin

Dvorak HF (1986) a definit tumora drept o plagă care nu se vindecă [92]. Infiltrarea leucocitelor în țesutul neoplazic poate fi privită drept un răspuns antitumoral, dar sunt numeroase date științifice care confirmă că macrofagele și limfocitele activate din acest infiltrat sunt surse majore de citokine proinflamatoare, factori de creștere și factori angiogenici. Mai mult, există opinii conform cărora inflamația protejează tumorile de răspunsul imun. Datele recente sugerează că macrofagele au un rol important în invazia tumorală, proliferarea, supraviețuirea metastazelor apropiate și la distanță [93].

În condiții normale, din monocitele sanguine extravazate în țesutul conjunctiv se dezvoltă un tip specific de macrofage „rezidente”, care îndeplinesc un șir de funcții cum ar fi: recunoașterea, captarea și digestia celulelor alterate, ECM, microorganismelor și substanțelor exogene; implicarea în reacțiile imune; remodelarea tisulară; reglarea turnoverului celular normal. Pe de altă parte macrofagele reprezintă componentul major al infiltratului inflamator în tumorile primare și secundare unde au un fenotip distinctiv și sunt numite macrofage asociate tumorii (TAM) [93]. TAM au un fenotip relativ imatur, caracterizat prin expresia slabă a antigenilor macrofagelor diferențiate, carboxipeptidazei M, CD51, expresia înaltă a IL-1 și IL-16, expresia joasă a factorului necrozei tumorale- α (TNF- α). Bineînțeles, expresia acestor markeri variază în limite largi în funcție de tumori și chiar diferite arii tumorale [93]. Spre deosebire de macrofagele țesutului normal, TAM din tumorile experimentale umane au abilități foarte reduse de a leza celulele tumorale, de a prezenta antigenele tumorale T-limfocitelor și de a expresa citokinele imunostimulatorii pentru proliferarea și funcția antitumorală ale limfocitelor T și NK [226]. Macrofagele au abilitatea de a-și modifica rapid profilul funcțional drept răspuns la modificările din microanturajul lor, transformându-se într-un suport pentru celulele tumorale [94]. După modelul clasificării Th1/Th2, două extreme ale macrofagelor au primit nume de M1 și M2 macrofage [94]. Macrofagele M1 au acțiune antitumorală, exprimă lipopolisaharidele și interferonul- γ . Macrofagele M2 susțin progresia tumorală, exprimă IL-4, IL-13 și alte citokine proprii limfocitelor Th2 [95].

În progresia tumorală TAM sunt implicate prin mai multe mecanisme. Astfel, TAM situându-se sub membrana bazală în zona de invazie tumorală, facilitează acest proces prin mecanismul de inducție a ciclooxigenazei-2 [95]. TAM secretă intens MMPs, în special MMP9 [93]. În mai multe tumori infiltrația cu TAM se corelează pozitiv cu proliferarea tumorală, estimată prin MIB-1, Ki67 sau indicele mitotic [93]. Acest lucru se explică prin faptul că TAM exprimă mai mulți factori care stimulează proliferare și supraviețuirea celulelor tumorale. Printre acești factori pot fi menționați EGF (epidermal growth factor), PDGF (plateled-derived growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), HGF (hepatocyte growth factor) și bFGF (basic fibroblast growth factor) [96].

Există multiple date despre implicarea TAM în angiogeneză [93]. Expresia fenotipului angiogenic de către TAM este stimulată de hipoxie și concentrația crescută de lactat. Migrarea TAM în zonele hipoxice/necrotice este extrem de importantă pentru supraviețuirea celulelor tumorale, care au nevoie de vascularizare. Acest lucru se explică prin faptul că în hipoxie este supresată activitatea antitumorală a macrofagelor, abilitatea lor de a fagocita celulele moarte și a prezenta antigenul limfocitelor T, cât și de a sintetiza TNF- α [93]. TAM produc peste 20 de factori care stimulează proliferarea, migrarea și diferențierea celulei endoteliale. Este demonstrat că TAM perivasculare sintetizează intens VEGF [96]. Mai mult TAM pot sintetiza VEGF-C, ceea ce sugerează că TAM stimulează și limfogeneza tumorală. Mai mult, sunt date despre corelarea pozitivă a densității TAM cu metastazarea tumorii în limfonoduli. Majoritatea autorilor corelează numărul mare de macrofage în tumori cu un prognostic rău [93].

În literatura de specialitate există puține date despre rolul macrofagelor în neoplazia de col uterin. Conform Kobayashi A. și col (2008), densitatea macrofagelor CD68 pozitive crește pe măsura sporirii severității neoplaziei, iar expresia MMP-9 de către aceste celule este maximală în CINIII [97]. Davidson B. și col (1999) susțin că densitatea macrofagelor nu corelează cu supraviețuirea în cancerul cervical [98], iar Gonçalves M.A. și Donadi E.A. (2004) susțin că prezența macrofagelor ar putea fi un indicator al regresiei leziunii [99].

Limfocitele în neoplaziile de col uterin

Infecția cu HPV este frecventă și de obicei decurge fără manifestări clinice majore. HPV codează proteine virale discrete, dar detectabile de sistemul imun local, ceea ce duce la rezolvarea spontană a infecției în majoritatea cazurilor [97]. În cazuri rare infecția duce la modificări displazice ale cervixului, eterogene din punct de vedere clinic, cu tendință de regresie, persistență sau în cazuri rare progresie spre carcinom invaziv. Faptul că mai mult de 95% cancere cervicale conțin genomul HPV [100] indică că în aceste cazuri răspunsul imun eșuează în eradicarea infecției HPV.

Regresia spontană a afecțiunilor cervicale induse de HPV infecție este acompaniată de infiltrarea în focar a macrofagelor și limfocitelor T [101]. Faptul este explicat prin producerea de interferon- γ (INF- γ) de către limfocitele T CD4+, CD8+, dar și de celulele killeri naturali (NK). În contrast, în CSFI numărul celulelor INF- γ + scade dramatic [97]. Un mecanism posibil al acestui fenomen este apariția unui subset imatur sau parțial matur de celule mieloide dendritice (DC) – o clasă rară de leucocite prezentatoare de antigen de eterogenitate fenotipică și funcțională complexă [256] – care produc citokine imunosupresive de tipul IL-10 sau TGF- β (transforming growth factor- β), dar și enzima indolamin 2,3-dioxigenaza care catabolizează triptofanul, astfel supresând răspunsul imun T-dependent [97].

În cervixul uterin normal predomină limfocitele T CD3+, care sunt situate în stroma conjunctivă imediat sub membrana bazală a epitelului sau infiltrează epiteliul scuamos. Majoritatea limfocitelor T sunt CD8+, iar limfocitele CD4+ infiltrează epiteliul scuamos, mai ales epiteliul metaplastic al joncțiunii scuamo-columnare [99]. Limfocitele B CD19+ și CD20+ sunt asamblate în agregate foliculare. Plasmocitele, într-un număr redus, se situează în stroma conjunctivă și nu infiltrează epiteliul exocervixului. Pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin numărul NK scade, iar numărul limfocitelor T și B sporește [102]. Trebuie de remarcat însă că creșterea densității limfocitelor T se produce pe contul limfocitelor T CD8+, iar numărul limfocitelor T CD4+ scade [102].

Răspunsul imun calitativ în carcinomul cervical poate fi identificat prin modelul citokinic Th1/Th2 de reglare imună. Aceste citokine pot fi produse atât de celulele imunocompetente, cât și de celulele stromale și tumorale [99]. Astfel, celulele Th1 produc citokinele IL-2, INF- γ și limfotoxina, iar celulele Th2 produc citokinele IL-4, IL-5, IL-6 și IL-10 [99]. Tipul 2 de citokine favorizează progresarea tumorală, iar tipul 1 o inhibă [103].

Concluzii

Schimbările care se produc în epiteliu în cadrul infecției cu papilomavirusuri, în procesele precanceroase (displazii), în carcinomul preinvaziv și cel invaziv al colului uterin sunt expuse în numeroase lucrări științifice, rămânând în umbră modificările stromei conjunctive în leziunile menționate, deși datele din ultimii ani demonstrează că factorii de creștere secretați de celulele de origine mezenchimală din stroma conjunctivă au un rol important în proliferarea, diferențierea și morfogeneza structurilor epiteliale. Stroma conjunctivă joacă un rol important în alimentarea și suportul parenchimului tumoral, aflat în permanentă creștere.

Bibliografie

1. zur Hausen H. Papillomaviruses – to Vaccination and Beyond, *Biochemistry (Mosc)*, 2008 May;73(5):498-503.
2. Kodama J, Seki N, Tokumo K, Hongo A, Miyagi Y, Yoshinouchi M, Okuda H, Kudo T. Vascular endothelial growth factor is implicated in early invasion in cervical cancer. *Eur J Cancer*. 1999 Mar;35(3):485-9.
3. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1953 Mar;6(2):224-34.
4. Briggs RM. Dysplasia and early neoplasia of the uterine cervix. A review. *Obstet Gynecol Surv*. 1979 Jan;34(1):70-99.
5. Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol*. 1982 Jan;35(1):1-13.
6. Richart R. M. Cervical intraepithelial neoplasia: a review. In: *Pathology Annual*. Sommers S. C. ed., East Norwalk, CT. 1973: 301-28.
7. Nelson JH Jr, Hall JE. Detection, diagnostic evaluation, and treatment of dysplasia and early carcinoma of the cervix. *CA Cancer J Clin*. 1970 May-Jun;20(3):150-63.
8. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Feb 3;91(3):252-8.
9. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. RESPONSE: re: natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Aug 18;91(16):1420A-1421.
10. Warren E., Jones M.D. Carcinoma In Situ of the Uterine Cervix. *California Med*. 1968 Nov; 109 (5): 353-62.
11. Черный А.П. Изменения структур клеточной поверхности и организации эпителиальной ткани в процессе развития рака шейки матки. Дисс. доктора медицинских наук. Москва, Кишинев, 1985, 463с.
12. Simionescu C, Cernea N, Mărgăritescu C, Georgescu C, Iliescu D. *Patologia colului uterin*. Ed. Med. Univ. Craiova, 2009, România.
13. Patten SF. *Diagnostic cytopathology of the uterine cervix*. Volume 3, 2d, rev. edition., New York. 1978, 336p.
14. Anderson MC, Brown CL, Buckley CH, Fox H, Jenkins D, Lowe DG, Manners BT, Melcher DH, Robertson AJ, Wells M. Current views on cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Pathol*. 1991 Dec;44(12):969-78.
15. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician*. 2006 Jan 1;73(1):105-12.
16. Kiviat N. V., Critchlow C. W., Kurman R. J. Reassessment of the morphological continuum of the cervical intraepithelial lesions: does it reflect different stages in the progression to cervical carcinoma. In: *The Epidemiology of Cervical Cancer and HPV*. IARC Scientific Publications No 119. Lyon, IARC, 1992. 59-66.
17. Sherman ME, Kurman RJ. Intraepithelial carcinoma of the cervix: reflections on half a century of progress. *Cancer*. 1998 Dec 1;83(11):2243-6.
18. Duggan MA. Cytologic and histologic diagnosis and significance of controversial squamous lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol*. 2000 Mar;13(3):252-60.

19. Luff R. D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of 1991 Bethesda Workshop, Hum. Pathology, 1992, 23, 719-721.
20. Shingleton HM, Wilbanks GD. Fine structure of human cervical intraepithelial neoplasia in vivo and in vitro. Cancer. 1974 Apr;33(4):981-9.
21. Li Y, Nichols MA, Shay JW, Xiong Y. Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product pRb. Cancer Res. 1994 Dec 1;54(23):6078-82.
22. Sano T, Masuda N, Oyama T, Nakajima T. Overexpression of p16 and p14ARF is associated with human papillomavirus infection in cervical squamous cell carcinoma and dysplasia. Pathol Int. 2002 May-Jun;52(5-6):375-83.
23. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman RJ, Schmidt D, Stoler M, von Knebel Doeberitz M. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol. 2002 Nov;26(11):1389-99.
24. Keating JT, Ince T, Crum CP. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis. Adv Anat Pathol. 2001 Mar;8(2):83-92.
25. Tringler B, Gup CJ, Singh M, Groshong S, Shroyer AL, Heinz DE, Shroyer KR. Evaluation of p16INK4a and pRb expression in cervical squamous and glandular neoplasia. Hum Pathol. 2004 Jun;35(6):689-96.
26. Scholzen T., Gerdes J. *The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J. Cell. Physiol.* 2000, 182, 3: 311-22.
27. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. BJOG. 2003 Sep;110(9):794-8.
28. Kruse AJ, Gudlaugsson E, Helliesen T, Janssen EA, van Diermen B, Sandvik S, Baak JP. Evaluation of prospective, routine application of Ki-67 immunohistochemistry in early CIN for assessment of short-term progression risk. Anal Quant Cytol Histol. 2004 Jun;26(3):134-40.
29. Kruse AJ, Skaland I, Janssen EA, Buhr-Wildhagen S, Klos J, Arends MJ, Baak JP. Quantitative molecular parameters to identify low-risk and high-risk early CIN lesions: role of markers of proliferative activity and differentiation and Rb availability. Int J Gynecol Pathol. 2004 Apr;23(2):100-9.
30. Pinto AP, Schlecht NF, Woo TY, Crum CP, Cibas ES. Biomarker (ProEx C, p16(INK4A), and MiB-1) distinction of high-grade squamous intraepithelial lesion from its mimics. Mod Pathol. 2008 Sep;21(9):1067-74.
31. Shi J, Liu H, Wilkerson M, Huang Y, Meschter S, Dupree W, Schuerch C, Lin F. Evaluation of p16INK4a, minichromosome maintenance protein 2, DNA topoisomerase IIalpha, ProEX C, and p16INK4a/ProEX C in cervical squamous intraepithelial lesions. Hum Pathol. 2007 Sep;38(9):1335-44. Epub 2007 May 18.
32. Siddiqui MT, Hornaman K, Cohen C, Nassar A. ProEx C immunocytochemistry and high-risk human papillomavirus DNA testing in papanicolaou tests with atypical squamous cell (ASC-US) cytology: correlation study with histologic biopsy. Arch Pathol Lab Med. 2008 Oct;132(10):1648-52. 39
33. Branca M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Ciotti M, Costa S, Benedetto A, Casolati EA, Favalli C, Paba P, Di Bonito P, Mariani L, Syrjänen S, Bonifacio D, Accardi L, Zanconati F, Syrjänen K. Survivin as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus and a predictor of virus clearance and prognosis in cervical cancer. Am J Clin Pathol. 2005 Jul;124(1):113-21.
34. Smedts F, Ramaekers F, Troyanovsky S, Pruszczynski M, Link M, Lane B, Leigh I, Schijf C, Vooijs P. Keratin expression in cervical cancer. Am J Pathol. 1992 Aug;141(2):497-511.
35. Branca M, Giorgi C, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Mariani L, Syrjänen S, Favalli C, Syrjänen K; HPV-

- PathogenISS Study Group. Down-regulation of E-cadherin is closely associated with progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but not with high-risk human papillomavirus (HPV) or disease outcome in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(3):215-23.
36. Protrka Z, Mitrović S, Arsenijević N, Baskić D, Radosavljević G, Stanković M, Arsenijević S. HER-2 expression in uterine cervix carcinogenesis. *J BUON.* 2007 Jan-Mar;12(1):91-7.
 37. Guimarães MC, Gonçalves MA, Soares CP, Bettini JS, Duarte RA, Soares EG. Immunohistochemical expression of p16INK4a and bcl-2 according to HPV type and to the progression of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Histochem Cytochem.* 2005 Apr;53(4):509-16.
 38. Looi ML, Dali AZ, Ali SA, Ngah WZ, Yusof YA. Expression of p53, bcl-2 and Ki-67 in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Anal Quant Cytol Histol.* 2008 Apr;30(2):63-70.
 39. Grace VM, Shalini JV, Iekha TT, Devaraj SN, Devaraj H. Co-overexpression of p53 and bcl-2 proteins in HPV-induced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2003 Oct;91(1):51-8.
 40. Fonseca-Moutinho JA, Cruz E, Carvalho L, Prazeres HJ, de Lacerda MM, da Silva DP, Mota F, de Oliveira CF. Estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 are markers with prognostic significance in CIN III. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 Sep-Oct;14(5):911-20.
 41. Noël JC, Bucella D, Fayt I, Simonart T, Buxant F, Anaf V, Simon P. Androgen receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jul;27(3):437-41.
 42. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States - a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000 Aug;78(2):97-105.
 43. Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer* 1989;60:132-41.
 44. Mestwerdt G. Die Frühdiagnose des Kollumkarzinom. *Zentralb Gynäkol* 1947;69:198-202.
 45. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions and staging. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:405-6.
 46. Seski JC, Murray RA, Morley G. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix. Definition, histologic analysis, late results of treatment. *Obstet Gynecol* 1977;57:410-4.
 47. Lécuru F, Hoffman H, Mezan de Malartic C, Taurelle R. Cancer micro-invasif du col utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26 : 662-670.
 48. Nelson JH Jr, Averette HE, Richart RM. Detection, diagnostic evaluation and treatment of dysplasia and early carcinoma of the cervix. *CA Cancer J Clin.* 1975 May-Jun;25(3):134-51.
 49. Tseng SCG, Jarvinen MJ, Nelson WG, Huang JW, Woodcock-Mitchell J, Sun TTL. Correlation of specific keratins with different types of epithelial differentiation: Monoclonal antibody studies. *Cell* 1982; 30:361.
 50. Skyldberg B, Salo S, Eriksson E, Aspenblad U, Moberger B, Tryggvason K, Auer G. Laminin-5 as a marker of invasiveness in cervical lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Nov 3;91(21):1882-7.
 51. Rush D, Hyjek E, Baergen RN, Ellenson LH, Pirog EC. Detection of microinvasion in vulvar and cervical intraepithelial neoplasia using double immunostaining for cytokeratin and basement membrane components. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Jun;129(6):747-53.
 52. Vacher-Lavenu MC. Histologie et cytologie des cancers du col. *La Revue du praticien.* 2001; 51: 1417-1423.
 53. BoulangerJC , Naepels P. Dépistage et diagnostic des cancers du col. *La Revue du praticien.* 2001; 51: 1426 –1430.

54. Masuzawa N, Kishimoto M, Takahashi Y. Pigmented squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2003 Jul;22(3):285-8.
55. Sassoon AF, Said JW, Nash G, Shintaku IP, Banks-Schlegel S. Involucrin in intraepithelial and invasive squamous cell carcinomas of the cervix: an immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 1985 May;16(5):467-70.
56. Smedts F, Ramaekers F, Troyanovsky S, Pruszczynski M, Link M, Lane B, Leigh I, Schijf C, Vooijs P. Keratin expression in cervical cancer. *Am J Pathol.* 1992 Aug;141(2):497-511.
57. Piura B, Rabinovich A, Aizenberg N, Wolfson M. Cadherins in malignancies of the female genital tract. *Harefuah.* 2005 Apr;144(4):261-5, 303, 302.
58. Jung WW, Chun T, Sul D, Hwang KW, Kang HS, Lee DJ, Han IK. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer. *J Microbiol.* 2004 Dec;42(4):255-66.
59. Crum CP. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host, and the stem cell. *Mod Pathol.* 2000 Mar;13(3):243-51.
60. Kalof AN, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 2007 May;60(5):449-55. Epub 2006 Oct 17.
61. Feng W, Xiao J, Zhang Z, Rosen DG, Brown RE, Liu J, Duan X. Senescence and apoptosis in carcinogenesis of cervical squamous carcinoma. *Mod Pathol.* 2007 Sep;20(9):961-6. Epub 2007 Jul 13.
62. Yamazaki T, Tomita S, Ichikawa K, Ono Y, Inaba F, Fukasawa I, Imai Y, Imura J, Fukui H, Fujimori T, Inaba N. P16-immunostaining pattern as a predictive marker of lymph node metastasis and recurrence in early uterine cervical cancer. *Pathobiology.* 2006;73(4):176-82.
63. Kozłowski H, Hrabowska M. Types of mesenchymal reactions in the carcinoma of uterine cervix. *Arch Geschwulstforsch.* 1976;46(6):478-89.
64. McKenzie EA. Heparanase: a target for drug discovery in cancer and inflammation. *Br J Pharmacol.* 2007 May;151(1):1-14.
65. Tímár J, Lapis K, Dudás J, Sebestyén A, Kopper L, Kovalszky I. Proteoglycans and tumor progression: Janus-faced molecules with contradictory functions in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2002 Jun;12(3):173-86.
66. Iozzo RV. The family of the small leucine-rich proteoglycans: key regulators of matrix assembly and cellular growth. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1997 32:141-74.
67. Filmus J, Selleck SB. Glypicans: proteoglycans with a surprise. *J Clin Invest.* 2001, 108: 497-501.
68. Goldberg I, Davidson B, Lerner-Geva L, Gotlieb WH, Ben-Baruch G, Novikov I, Kopolovic J. Expression of extracellular matrix proteins in cervical squamous cell carcinoma--a clinicopathological study. *J Clin Pathol.*
69. Baluk P, Morikawa S, Haskell A, Mancuso M, McDonald DM. Abnormalities of basement membrane on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol.* 2003 Nov;163(5):1801-15.
70. Şaptefraţi L., Cernîi A., Pelin E. Particularities du stroma du col uterin chez les patientes avec SIL. 87 Congres de l'association des morfologues, Constanţa, Romania, 25-28 mai, 2005, p. 125.
71. Leppert PC, Cerreta JM, Mandl I. Orientation of elastic fibers in the human cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Jul;155(1):219-24.
72. Sano T, Ueki M. Stromal reactions to squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Apr;156(4):906-10.
73. Westermarck J, Kähäri VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J.* 1999 May;13(8):781-92.
74. Amălinei C, Căruntu ID, Bălan RA. Biology of metalloproteinases. *Rom J Morphol Embryol.* 2007;48(4):323-34.

75. Libra M, Scalisi A, Vella N, Clementi S, Sorio R, Stivala F, Spandidos DA, Mazzarino C. Uterine cervical carcinoma: role of matrix metalloproteinases (review). *Int J Oncol.* 2009 Apr;34(4):897-903.
76. Sheu BC, Lien HC, Ho HN, Lin HH, Chow SN, Huang SC, Hsu SM. Increased expression and activation of gelatinolytic matrix metalloproteinases is associated with the progression and recurrence of human cervical cancer. *Cancer Res.* 2003 63: 6537-42.
77. Hashimoto G, Inoki I, Fujii Y, Aoki T, Ikeda E, Okada Y. Matrix metalloproteinases cleave connective tissue growth factor and reactivate angiogenic activity of vascular endothelial growth factor 165. *J Biol Chem.* 2002 277: 36288-95.
78. Barth PJ, Ramaswamy A, Moll R. CD34(+) fibrocytes in normal cervical stroma, cervical intraepithelial neoplasia III, and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri. *Virchows Arch.* 2002 Dec;441(6):564-8.
79. Desmoulière A, Guyot C, Gabbiani G. The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Dev Biol.* 2004;48(5-6):509-17.
80. Sato T, Iwai M, Sakai T, Sato H, Seiki M, Mori Y, Ito A. Enhancement of membrane-type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) production and sequential activation of progelatinase A on human squamous carcinoma cells co-cultured with human dermal fibroblasts. *Br J Cancer.* 1999 Jun;80(8):1137-43.
81. Proia DA, Kuperwasser C. Stroma: tumor agonist or antagonist. *Cell Cycle.* 2005 Aug;4(8):1022-5.
82. Raica M. Sistemul mastocitar. Ed. MIRTON, Timișoara, 1995, 189p.
83. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res.* 2006;34(2):97-115.
84. Galli SJ, Tsai M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci.* 2008 Jan;49(1):7-19.
85. Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev.* 2007 Jun;217:65-78.
86. Coussens LM, Werb Z. Inflammatory cells and cancer: think different! *J Exp Med.* 2001 Mar 19;193(6):F23-6.
87. Conti P, Castellani ML, Kempuraj D, Salini V, Vecchiet J, Tetè S, Mastrangelo F, Perrella A, De Lutiis MA, Tagen M, Theoharides TC. Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci.* 2007 Autumn;37(4):315-22.
88. Diaconu NC, Rummukainen J, Mättö M, Naukkarinen A, Harvima RJ, Pelkonen J, Harvima IT. Cervical squamous carcinoma cells are resistant to the combined action of tumor necrosis factor-alpha and histamine whereas normal keratinocytes undergo cytolysis. *BMC Cancer.* 2008 Feb 7;8:46.
89. Theoharides TC, Conti P. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol.* 2004 May;25(5):235-41.
90. Jing Y, Xue RM, Zhang ZY, Yao HW, Dong ZL. Distribution and histochemical characteristics of mast cells in stroma of the cervix squamous cell carcinoma. *Chin Med J (Engl).* 1993 Sep;106(9):698-702.
91. Coussens LM, Raymond WW, Bergers G, Laig-Webster M, Behrendtsen O, Werb Z, Caughey GH, Hanahan D. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes Dev.* 1999 Jun 1;13(11):1382-97.
92. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med.* 1986 Dec 25;315(26):1650-9.
93. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006 Jan 15;66(2):605-12.
94. Martinez FO, Gordon S, Locati M, Manotvani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J Immunol.* 2006 199: 7303–11.

95. Tjiu JW, Chen JS, Shun CT, Lin SJ, Liao YH, Chu CY, Tsai TF, Chiu HC, Dai YS, Inoue H, Yang PC, Kuo ML, Jee SH. Tumor-associated macrophage-induced invasion and angiogenesis of human basal cell carcinoma cells by cyclooxygenase-2 induction. *J Invest Dermatol.* 2009 Apr;129(4):1016-25.
96. Lin EY, Li JF, Bricard G, Wang W, Deng Y, Sellers R, Porcelli SA, Pollard JW. Vascular endothelial growth factor restores delayed tumor progression in tumors depleted of macrophages. *Mol Oncol.* 2007 Dec;1(3):288-302.
97. Kobayashi A, Weinberg V, Darragh T, Smith-McCune K. Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis. *Mucosal Immunol.* 2008 Sep;1(5):412-20.
98. Davidson B, Goldberg I, Gotlieb WH, Lerner-Geva L, Ben-Baruch G, Agulansky L, Novikov I, Kopolovic J. Macrophage infiltration and angiogenesis in cervical squamous cell carcinoma – clinicopathologic correlation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Mar;78(3):240-4.
99. Gonçalves MA, Donadi EA. Immune cellular response to HPV: current concepts. *Braz J Infect Dis.* 2004 Feb;8(1):1-9.
100. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K1-16.
101. Woo YL, Sterling J, Damay I, Coleman N, Crawford R, van der Burg SH, Stanley M. Characterising the local immune responses in cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional and longitudinal analysis. *BJOG.* 2008 Dec;115(13):1616-21.
102. Hachisuga T, Fukuda K, Kawarabayashi T. Local immune response in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;52(1):3-8.
103. Clerici M, Merola M, Ferrario E, Trabattoni D, Villa ML, Stefanon B, Venzon DJ, Shearer GM, De Palo G, Clerici E. Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Feb 5;89(3):245-50.

ROLE OF MAST CELLS IN TUMOR PROGRESSION

Nadejda Stratan, Victor Cazac

(Academic adviser: Vitalie Mazuru – Senior lecturer)

Department Histology, Cytology and Embriology

State Medical and Pharmaceutical University “Nicolae Testemițanu”

Summary

The aim of this article is to show the key points regarding the crucial role of mast cells in supporting and promoting tumor progression. The article reveals important facts about both the immunosuppressive function of mast cells, that greatly enhances the tumor progression, as well as the changes in intercellular junctions induced by mast cell activity. Additionally, the article focuses on blood and lymphatic vessels growth provided by mast cell activity, an essential prerequisite necessary for tumor growth.

Rezumat

Rolul mastocidelor în progresia tumorală

Scopul acestui articol este de a prezenta momentele cheie privitor la rolul crucial al mastocitelor în promovarea progresiei tumorale. Articolul aduce informații importante atât despre funcția imunosupresivă a mastocitelor, care considerabil duce la accelerarea progresiei tumorale, cât și despre modificările joncțiunilor intercelulare induse de activitatea mastocitelor.