

Interrelațiile mastocite și densitatea microvasculară în leziunile neoplazice ale colului uterin

L. Șaptefrați

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Interrelations between Mast Cells and Microvessel Density in Neoplastic Lesions of the Uterine Cervix

This study examined targeted biopsies of the uterine cervix and specimens taken from cold knife conisation in patients with macroscopically detectable lesions. Lesions were stratified as follows: CIN1 (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), microinvasive carcinoma (n=10) and invasive carcinoma (n=49). Normal uterine cervix samples taken from conisation specimens were used as control (n=5). We applied a double stain method for mast cells and vessels identification. Vessels were revealed with a CD34 antibody QBEnd 10 clone, and mast cells with a tryptase antibody, A1 clone. We noticed a higher number of mast cells, which are disposed in small groups or isolated around tumoral cells and blood vessels, in microinvasive carcinomas than in the normal cervix. In invasive carcinomas we found high number of vessels with variable morphology.

Key words: mast cells, blood vessels, angiogenesis, immunohistochemistry, cervix uteri.

Взаимосвязь между тучными клетками и плотностью микрососудов в неопластических образованиях шейки матки

Были изучены ткани, взятые с помощью прицельных биопсий и конизации шейки матки у пациенток с патологическими участками шеечного эпителия, выявленные макроскопически. Поражения были классифицированы следующим образом: CIN1 (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), микроинвазивная карцинома (n=10) и инвазивная карцинома (n=49). В качестве контроля (n=5) были изучены конизации шейки матки с неизменной гистологической картиной. Было применено двойное иммуногистохимическое исследование с идентификацией тучных клеток и сосудов. Сосуды были выявлены с помощью антител CD34 клон QBEnd 10, тучные клетки – соответственно при помощи антител антитриптазы клон А1. Большее количество тучных клеток выявлено у пациенток с микроинвазивной карциномой. Тучные клетки располагались мелкими группами или изолированно вокруг опухолевых клеток, или кровеносных сосудов. Большее количество сосудов микроциркуляторного русла различного строения было выявлено у пациенток с инвазивной карциномой шейки матки.

Ключевые слова: тучные клетки, кровеносные сосуды, ангиогенез, иммуногистохимия, шейка матки.

Introducere

Diagnosticul histopatologic are o importanță deosebită în evaluarea pacientei cu cancer de col uterin, nu numai pentru confirmarea sau infirmarea suspiciunii clinice, dar și din punct de vedere al prognosticului. Având în vedere particularitățile de evoluție a acestei neoplazii, numeroși autori și-au pus întrebarea dacă examinarea microscopică poate avea și valoare predictivă. Până în prezent nu există argumente certe asupra acestui punct de vedere, poate și datorită faptului că majoritatea studiilor s-au concentrat asupra componentei epiteliale a tumorii, iar referirile la elementele stromale sunt rare și cu rezultate discordante.

Mastocitele (bazofilele tisulare), grație complexului de substanțe biologice active pe care le sintetizează și le secretă, se implică într-un spectru larg de procese: imune, inflamatorii, reparative, în diverse schimbări fiziologice și patologice [1]. Pentru aprecierea implicării mastocitelor în patogenia diferitelor afecțiuni, este necesar să se precizeze datele histologice – distribuția, modificările numărului de mastocite și prezența degranulării acestor celule [2]. În colul uterin, mastocitele sunt distribuite în stroma conjunctivă, sub masivele epiteliale, în nemijlocita apropiere de vasele sangvine, ce condiționează accesibilitatea mediatorilor mastocitari pentru un șir întreg de celule – fibroblaste, epiteliocite glandulare, celule endoteliale, miocite, celulele imunocompetente etc. În pofida celor menționate, particularitățile numerice și de structură ale mastocitelor în neoplaziile colului uterin devin obiectul

cercetărilor numai în ultimii ani [3], prezentând un teren științific sumbru, practic neexplorat.

Pe de altă parte, în stroma colului uterin, normal și patologic, sunt prezente numeroase vase sangvine. Vasele au o morfologie și o distribuție particulară, în funcție de leziunea investigată. Studiile lui Folkman J. din ultimele patru decenii au polarizat atenția cercetătorilor asupra vaselor sangvine. Printr-o serie de experimente elegante (majoritatea confirmate pe material uman), Folkman J. a demonstrat caracterul angiogen-dependent al proliferării și al diseminării tumorilor maligne. Altfel spus, fără cooptarea vaselor sangvine și angiogeneză (formarea de noi vase sangvine din vase preexistente), proliferarea tumorală este imposibilă.

Datele recente atestă că unele subtipuri de mastocite sunt capabile să sintetizeze VEGF (*vascular endothelial growth factor*), regulatorul-cheie al angiogenezei fiziologice și patologice [4].

Astfel, scopul lucrării a fost studiul comparativ al distribuției și al densității mastocitelor și al vaselor sangvine din cervixul uterin în funcție de sporirea severității neoplaziilor colului uterin.

Material și metodă

Specimenele și procesia primară. În studiul prezent au fost prelevate și incluse biopsiile țintite din leziuni evidente macroscopic și piesele de conizație. Biopsiile au fost prelucrate după tehnica histologică uzuală, fixate în formalină și incluzionate în parafină.

Histopatologie. Din fiecare bloc au fost efectuate secțiuni în serii cu grosimea de 3 μ m. Secțiunile inițiale au fost colorate prin metoda hematoxilină-eozină, pentru diagnosticul patologiei și pentru stabilirea gradului de diferențiere a tumorii. Leziunile au fost clasificate după cum urmează: CIN1 (*cervical intraepithelial neoplasia 1*) (n = 17), CIN2 (n = 11), CIN3 (n = 7), carcinom microinvaziv (n = 10) și carcinom invaziv (n = 49). Cazurile control (n = 5) au fost reprezentate de speciemenle normale rezultate în urma procedurii de conizație. La subgrupurile de carcinom microinvaziv și invaziv, gradul de diferențiere (G) a fost: G1 la 29 de cazuri, G2 la 22 de cazuri și G3 la 8 cazuri.

Imunohistochimie. Dubla imunocolorare anti-CD34/antitriptază mastocitară. În această dubla imunocolorare am folosit 2 anticorpi monoclonali: anti-CD34, clona QBEnd-10, pentru evidențierea endoteliului vaselor microcirculației, și anticorpi antitriptază mastocitară clona AA1, pentru identificarea mastocitelor. Sistemul de lucru *Envision Doublestain (DakoCytomation)* a inclus anticorpi secundari antișoarece/iepure/berbec, metoda HRP (peroxidază) pentru CD34 și AP (fosfatază alcalină) pentru triptază. Produsul final de reacție pentru CD34 s-a colorat în brun cu DAB, iar mastocitele au avut afinitate pentru *Fast Red*, colorându-se în roșu.

Particularitatea metodei a constat în utilizarea CD34 la o diluție de 1:25, urmată de incubarea 30 de minute la temperatura camerei. Diluția anticorpilor antitriptază a fost 1:200, urmată de incubarea 30 de minute la temperatura camerei, fără a folosi un sistem de amplificare sau sistemele de tip *Envision+* sau *LSAB+*. Contracolorarea nucleară s-a realizat cu hematoxilină *Lille* modificată. Montarea s-a realizat în mediu apos, fără a se realiza deshidratarea și clarefierea uzuală în etanol absolut urmat de benzen, datorită solubilității cromogenului *Fast Red* în alcool.

Interpretarea CD105 și scorul Ki67. În toate cazurile s-a calculat densitatea mastocitelor și a vaselor la microscopul optic, după metoda *hot spot*, utilizând următorul protocol: pentru fiecare secțiune, la amplificare mică, au fost selectate trei câmpuri cu densitate maximă a mastocitelor și a vaselor, numărarea fiind efectuată la obiectivul $\times 20$. Media aritmetică

a acestor trei câmpuri alcătuia rezultatul final. Pe parcursul numărării au fost respectați toți pașii recomandați de Weidner *et al.* [5]. Examinarea preparatelor s-a efectuat cu microscopul optic Nikon Eclipse E 600, cu capturarea imaginilor în formatul JPEG.

Analiza statistică. A fost realizată cu ajutorul programului statistic SPSS13.0, utilizând criteriile *Chi patrat* și *Student*, unde $p < 0,05$ era considerat semnificativ.

Rezultate

Specificitatea dublei imunocolorări anti-CD34/antiactină de mușchi neted. În cervixul uterin normal stroma subepitelială a fost pozitivă pentru CD34. Altfel spus, controlul pozitiv intern pentru CD34 a fost reprezentat de reacția pozitivă a fibrocitelor și a fibroblastelor stromale. Produsul final de reacție pentru CD34, fibrocitele dar și celulele endoteliale, s-au colorat în brun cu DAB. Produsul final de reacție pentru antitriptaza mastocitară, mastocitele pozitive la triptază, s-au colorat în roșu cu *Fast Red*.

Distribuția vaselor sangvine CD34 pozitive și a mastocitelor în cervixul uterin normal. În speciemenle normale mastocitele erau prezente în toate tunicile cervixului, de la mucoasă până la musculară. Mastocitele erau mai numeroase în jurul vaselor sangvine și la interfața stromei cu epiteliul stratificat. Destul de frecvent aceste celule aderau intim la membrana bazală a endoteliului vascular. Sub epiteliul stratificat scuamos și în papilele conjunctive mastocitele erau omniprezente, însoțind vasele sangvine ale microcirculației.

În mai multe cazuri a fost constatată infiltrarea mastocitelor în epiteliul cervixului uterin. În aceste cazuri mastocitele puteau fi întâlnite în toate straturile epiteliului exocolului: de la stratul bazal până la stratul superficial. Aceleași legități de amplasare a mastocitelor, cum ar fi situarea la interfața stromei cu epiteliul cervixului, apropierea lor de vasele sangvine, infiltrarea epiteliului, au fost perfect valabile și pentru joncțiunea scuamocolumnară a cervixului uterin (fig. 1).

Vasele sangvine CD34 pozitive și mastocitele în leziunile precursore. În CIN1 distribuția și numărul vaselor sangvine

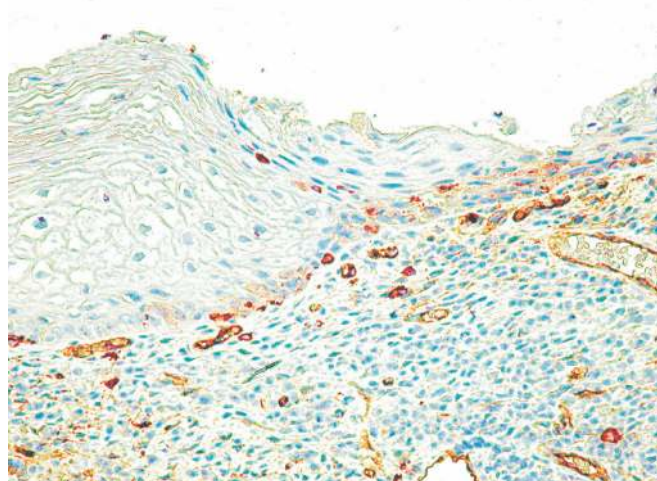


Fig. 1. Amplasarea mastocitelor în regiunea joncțiunii scuamocolumnare a cervixului uterin, $\times 200$. Imunoreacție pentru CD34/Triptază, DAB/*Fast Red*.

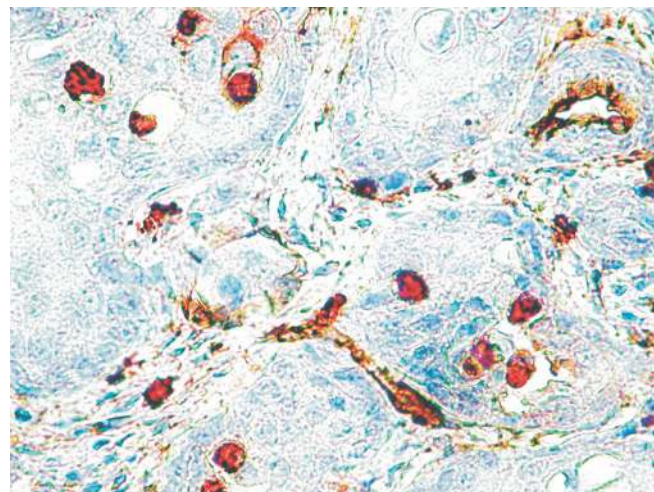


Fig. 2. Mastocite peri- și intratumorale în frontul de invazie a tumorii, $\times 400$. Imunoreacție pentru CD34/Triptază, DAB/*Fast Red*.

CD34 pozitive nu se deosebeau semnificativ de rezultatele obținute în cervixul normal. Astfel, densitatea vaselor sangvine CD34+ a fost de $12,3 \pm 1,2$. Densitatea mastocitelor în aceste leziuni, de asemenea, nu varia în comparație cu cazurile de control, fiind de $39,4 \pm 2,8$. În CIN2 densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive și a mastocitelor era mai mare, respectiv $18,8 \pm 2,4$, și $43,4 \pm 3,6$. Și în aceste cazuri distribuția mastocitelor era similară cu cazurile control, ocazional mastocitele infiltrau epiteliul stratificat al cervixului uterin.

O creștere semnificativă a numărului de vase sangvine CD34 pozitive și de mastocite a fost observată în cazurile cu CIN3. În aceste cazuri densitatea vaselor CD34 pozitive a fost de $23,4 \pm 4,8$, iar a mastocitelor – de $49,3 \pm 4,3$. Atât vasele sangvine CD34 pozitive, cât și mastocitele erau situate mai ales la interfața stromei cu epiteliul neoplazic, ocazional infiltrat cu mastocite.

Vasele sangvine CD34 pozitive și mastocitele în carcinoamele microinvasive și invazive. În carcinoamele microinvasive densitatea vaselor CD34 pozitive creștea considerabil, atingând valori de $28,4 \pm 4,0$. Vasele erau concentrate în special în apropierea neoplaziei, fiindacompaniate de un număr sporit de mastocite, unde densitatea acestora era de $65,5 \pm 10,0$.

În frontul de invazie a carcinomului stroma devenea mai săracă în fibrocite CD34 pozitive. Numărul de mastocite în frontul de invazie a tumorii atingea valori maxime. Mastocitele, pozitive la triptază, erau localizate de o manieră variată: în stroma peritumorală, în imediata apropiere a plajelor tumorale și chiar intratumoral (fig. 2.). Vasele sangvine CD34 pozitive peri- și intratumorale din regiunea frontului de invazie a tumorii aveau un traiect sinuos, un lumen mic sau nedefinit, frecvent având aspectul unui cordon de celule endoteliale CD34 pozitive.

Densitatea vaselor sangvine în carcinoamele invazive scuamocelulare ale cervixului uterin atingea valori maxime – $37,9 \pm 3,4$. Surprinzător, însă densitatea mastocitelor stromale în cazurile cu carcinoame invazive a fost mai mică decât în cazurile cu carcinoame microinvasive, fiind de

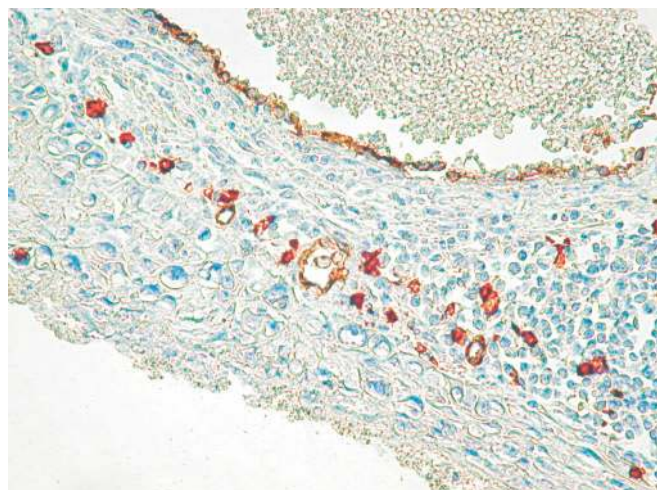


Fig. 3. Mastocite distribuite la interfața între celulele tumorale și stromă, $\times 200$. Imunoreacție pentru CD34/Triptază, DAB/Fast Red.

$47,9 \pm 4,0$. Mai mult, *hot spoturile*, pentru aceste două elemente histologice nu coincideau. Altfel spus, în majoritatea cazurilor studiate ariile densității maxime a vaselor sangvine CD34 pozitive nu coincideau cu ariile densității maxime a mastocitelor.

Ariile cu densitate maximă a mastocitelor mai des erau depistate la periferia tumorii, în jurul insulelor tumorale și, mai ales, la interfața între celulele tumorale și stroma tumorală (fig. 3).

Vasele sangvine CD34 pozitive, în carcinoamele microinvasive și în carcinoamele invazive, aveau un aspect diferit comparativ cu vasele patului microcirculator din cervixul normal. În ariile peritumorale puteau fi întâlnite și vase sangvine mari, morfologic similare cu vasele limfatice. Mult mai frecvent însă erau vizualizate vase sangvine cu lumen mic, uneori nedefinit sub formă de cordoane de celule endoteliale sau/și celule endoteliale solitare CD34 pozitive. Remarcăm că vasele sangvine mici CD34 pozitive frecvent erau ramificate cu aspect de „înmugurire” (fig. 4.).

În ariile intratumorale densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive era mult mai mică, comparativ cu densitatea vaselor peritumorale. Lumenul acestor vase era mic, se întâlneau vase sangvine neperfuzabile și celule endoteliale solitare CD34 pozitive. În 14 cazuri de carcinoame scuamocelulare invazive am observat prezența embolurilor tumorale în vasele sangvine peri- și intratumorale CD34 pozitive.

În rezultatul acestui studiu am stabilit că, în cazurile cu carcinoame scuamocelulare microinvasive, în stroma subepitelială dispar fibrocitele CD34 pozitive. Lipsa sau numărul redus de fibrocite CD34 pozitive este caracteristică și pentru stroma tumorală în cazurile cu carcinoame scuamocelulare invazive de cervix uterin.

Datele despre densitatea mastocitelor, cât și despre densitatea microvasculară a vaselor sangvine CD34 pozitive în cadrul progresiei neoplaziei de col uterin, sunt oglindite în tabelele 1-3.

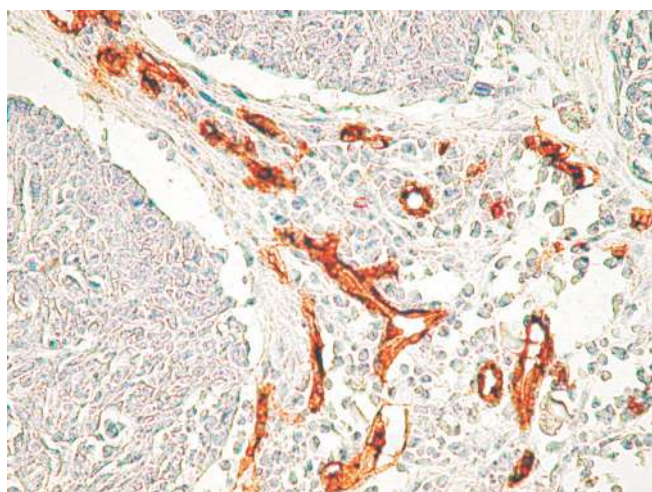


Fig. 4. Vase sangvine CD34 pozitive cu lumen îngust în stroma peritumorală în carcinom scuamocelular invaziv de cervix uterin. Cordoane de celule endoteliale neperfuzabile și celulele endoteliale solitare CD34 pozitive în aria peritumorală, prezența fenomenului de „înmugurire” a vaselor sangvine, $\times 200$. Imunoreacție pentru CD34/Triptază, DAB/Fast Red.

Tabelul 1

Densitatea microvasculară a vaselor sangvine CD34+ din stroma conjunctivă/tumorală în cadrul progresiei neoplaziei de col uterin

	Cazuri control (normă)	CIN1	CIN2	CIN3	Carcinom micro-invaziv	Carcinom invaziv
Mastocite	39,1 ± 1,5 n = 5	39,4 ± 2,8 n = 17	43,9 ± 3,6 n = 11	49,3 ± 4,3 n = 7	60,5 ± 10,0 n = 10	47,9 ± 4,0 n = 49
Vase CD31+	11,4 ± 2,4 n = 5	12,3 ± 1,2 n = 17	17,8 ± 2,4 n = 11	23,4 ± 4,8 n = 7	28,4 ± 4,0 n = 10	37,9 ± 3,4 n = 49

Tabelul 2

Compararea densității microvasculare a vaselor sangvine CD34+ în cazurile control, CIN1-3, carcinom microinvaziv și carcinom invaziv scuamocelular al colului uterin

Diagnosticul histologic	t	p
Control, CIN1	0,98	1*
Control, CIN2	5,56	<0.001
Control, CIN3	5,90	<0.001
Control, carcinom microinvaziv	10,94	<0.001
Control, carcinom invaziv	26,10	<0.001
CIN1, CIN2	7,03	<0.001
CIN1, CIN3	5,99	<0.001
CIN1, carcinom microinvaziv	12,33	<0.001
CIN1, carcinom invaziv	45,21	<0.001
CIN2, CIN3	2,85	<0.05
CIN2, carcinom microinvaziv	7,24	<0.001
CIN2, carcinom invaziv	22,98	<0.001
CIN3, carcinom microinvaziv	2,25	<0.05
CIN3, carcinom invaziv	7,67	<0.001
Carcinom microinvaziv, carcinom invaziv	9,51	<0.001

* Între grupurile comparate nu au fost stabilite deosebiri statistice veridice.

Datele obținute în studiul prezent atestă că, pe măsura sporirii severității neoplaziei de cervix uterin, crește ponderea vaselor sangvine CD34 pozitive (tab. 1, 2). Mai mult, această creștere are un caracter liniar. Densitatea mastocitelor în neoplazia de cervix uterin creștea până la stadiul de carcinom microinvaziv. În cazurile cu carcinoame invazive scuamocelulare densitatea mastocitelor scădea, atingând valori similare cu cele din CIN3 (tab. 1, 3).

Densitatea mastocitelor s-a corelat direct cu densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive, în cazurile cu CIN3 ($p = 0,016$), și indirect ($p = 0,032$), în cazurile cu carcinoame scuamocelulare invazive.

Discuții

Cancerul nu constă doar din celulele canceroase, dar și din infrastructura stromală. Componenta stromală a tumorii nu este un sistem inert simplu, destinat nutriției stromale, dar

Tabelul 3

Compararea densității mastocitelor triptază pozitive cu cazurile control, CIN1-3, carcinom microinvaziv și carcinom invaziv scuamocelular al colului uterin

Diagnosticul histologic	t	p
Control, CIN1	0,12	1*
Control, CIN2	2,18	<0.05
Control, CIN3	4,10	<0.01
Control, carcinom microinvaziv	5,81	<0.001
Control, carcinom invaziv	4,41	<0.001
CIN1, CIN2	3,58	<0.01
CIN1, CIN3	5,72	<0.001
CIN1, carcinom microinvaziv	6,55	<0.001
CIN1, carcinom invaziv	9,67	<0.001
CIN2, CIN3	2,81	<0.05
CIN2, carcinom microinvaziv	4,98	<0.001
CIN2, carcinom invaziv	3,29	<0.01
CIN3, carcinom microinvaziv	3,18	<0.01
CIN3, carcinom invaziv	0,85	1*
Carcinom microinvaziv, carcinom invaziv	3,94	<0.001

* Între grupurile comparate nu au fost stabilite deosebiri statistice veridice.

și un element regulatoriu activ [6]. Altfel spus, fără stromă nu există cancer. În procesul evoluției tumorale are loc perturbarea interacțiunii populația neoplazică și anturajul ei – stroma, compusă din celulele țesutului conjunctiv, celule inflamatorii, vase sangvine și matrice intercelulară. Într-o astfel de manieră, celulele canceroase creează un cerc vicios, unde sunt antrenate și celulele stromale.

Inhibiția apoptozei, pierderea controlului asupra ciclului celular, stimularea și proliferarea celulelor infectate cu papilomavirusuri (HPV) – sunt evenimente esențiale în proliferarea carcinomului invaziv de col uterin [7]. După unele date, mastocitele și neutrofilele potențiază acțiunea oncogenilor codate de HPV16 [8], prin sinteza metaloproteinazei-9 (MMP-9), factor esențial în progresia tumorii. În afară de metaloproteinaze, în literatura de specialitate, sunt descriși și alți mediatori mastocitari care pot favoriza proliferarea tumorală, inclusiv prin stimularea angiogenezei [8]. Printre ei pot fi menționați, în special, triptaza și chimaza mastocitară care, cu certitudine, sunt implicați în evenimentele timpurii ale progresiei neoplazice, adică în activarea fibroblastelor, remodelarea matricei extracelulare, activarea angiogenezei [8]. Pe de altă parte, în literatură sunt date cu privire la implicarea heparinei și a histaminei mastocitare în inhibiția proliferării celulare, mai ales este discutat rolul heparinei în inhibiția creșterii tumorii primare, invaziei tumorale, metastazării și angiogenezei [9]. Mai mult, există încercări de a corela numărul mare de mastocite cu prognosticul favorabil al tumorii glandei mamare, cu diferențierea ei tumorală și expresia receptorilor hormonală [10].

Datele noastre atesta că densitatea mastocitelor crește pe măsura progresiei neoplaziei de col uterin, cu o scădere în

carcinomul invaziv de col uterin la nivelul neoplaziei CIN3. În carcinomul microinvaziv de col uterin densitatea mastocitelor este cea mai mare, ele fiind concentrate în jurul celulelor carcinoatoase.

Pe de altă parte, densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive înregistrează o creștere liniară pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin, atingând valori maxime în carcinomul scuamocelular invaziv de col uterin. Mai mult, în această neoplazie vasele CD34 pozitive sunt de o morfologie variabilă, fiind frecvente cordoanele de celule endoteliale neperfuzabile și de celulele endoteliale solitare CD34 pozitive, prezența fenomenului de „înmușurire” a vaselor sangvine.

Semnificația acestor aspecte este deocamdată incertă și necesită studii ulterioare aprofundate. Reieșind din cele expuse, devine clar că utilizarea densității populației mastocitare drept criteriu de prognostic în evoluția carcinomului de col uterin este prematură.

Concluzii

1. Densitatea mastocitelor crește în neoplaziile severe de col uterin, atingând valori maxime în carcinomul scuamos microinvaziv.

2. În carcinoamele scuamoase microinvazive și invazive mastocitele sunt mult mai numeroase în frontul de invazie a tumorii, fiind dispuse în grupuri mici sau izolat în jurul celulelor tumorale și/sau al vaselor sangvine.

3. Densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive crește pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin.

4. Densitatea mastocitelor s-a corelat direct cu densitatea vaselor sangvine CD34 pozitive, în cazurile cu CIN3, și indirect, în cazurile cu carcinoame scuamocelulare invazive.

Bibliografie

1. Galli S. J. Mast cells and basophils. *Current opinion in hematology*. 2000; 7: 32-39.
2. Overveld F. J. Van. Some aspects of mast cell subtypes from human lung tissue. A comparison between normal individuals and patients with chronic obstructive lung disease. *Rijkuniversiteit Utrecht*, 1988.
3. Naik R., Pai M. R., Poornima Baliga B., Nayak K. S., Shankarnarayana., Dighe P. Mast cell profile in uterine cervix. *Indian. J. Pathol. Microbiol.*, 2004; Apr, 47(2): 178-80.
4. Detoraki A., Staiano R. I., Granata F. et al. Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2009; May, 123(5): 1142-9, 1149.e1-5, Epub. 2009; Mar 10.
5. Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1995; 36(2): 169-80.
6. Bosman F. T., De Brune A., Flohil C. et al. Epithelial/stromal interactions in colon cancer. *Int. J. Dev. Biol.*, 1993; 37: 203-11.
7. Tjalma W. A. A., Van Wayes T. R., Van de Eeden L. E. M., Bogers J. J. P. M. Role of humanpapillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2005; 19: 469-83.
8. Coussens L. M., Raymond W. W., Bergers G. et al. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes. Dev.*, 1999; 13: 1382-97.
9. Niers T. M., Klerk C. P., Dinisio M. et al. Mechanism of heparin induced anti-cancer activity in experimental cancer models. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2006; 60: 1-88.
10. Dabiri Sh., Huntsmann D., Makretsov N. et al. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Modern Pathol.*, 2004; 17: 690-95.

Lilian Șaptefrăți, dr., conferențiar
Catedra Histologie, Citologie și Embriologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 192
Tel.: 205229
E-mail: la_saptefrati@yahoo.com

Recepționat 23.11.2009