

Comparação entre a concentração de mastócitos em carcinomas espinocelulares da pele e da cavidade oral*

A comparison between the concentration of mast cells in squamous cell carcinomas of the skin and oral cavity

Ana Carolina Gomes Parizi¹
José Luiz Santos Parizi³

Ricardo Luís Barbosa²
Gisele Alborghetti Nai⁴

Resumo: FUNDAMENTOS: A letalidade dos carcinomas espinocelulares (CECs) de pele é considerada baixa. Os CECs de boca têm prognóstico ruim. Evidências atuais sugerem que os mastócitos, residentes no tecido normal, contribuem para a tumorigênese dos CECs, provavelmente por promoverem angiogênese. OBJETIVO: Comparar a concentração de mastócitos em CECs da pele e da boca e avaliar se há correlação com o grau de diferenciação desses tumores.

MATERIAL E MÉTODOS: Foram analisados 30 casos de CEC de pele e 34 casos de CEC de boca. A coloração de azul de toluidina, para evidenciar os mastócitos, foi realizada nos blocos com a área central da neoplasia.

RESULTADOS: Apenas um caso de CEC de pele apresentou concentração de mastócitos de 0-10 e nenhum caso de CEC de boca apresentou concentração maior que 201 mastócitos no tumor. A maioria dos CECs de boca tem concentração de mastócitos entre 0 e 10 (47% – n = 16); 80% dos CECs de pele têm concentração acima de 51 mastócitos. Todos os casos de CEC de boca com concentração entre 100 e 200 mastócitos e 80% daqueles com concentração entre 51 e 99 eram de lábio. A concentração de mastócitos não está relacionada ao grau de diferenciação do tumor.

CONCLUSÃO: A concentração de mastócitos é menor nos CECs de boca, exceto nos de lábio, podendo refletir uma menor necessidade de ativação de células do microambiente para melhorar a vascularização nos cânceres de boca..

Palavras-chave: Boca; Carcinoma de células escamosas; Mastócitos; Pele

Abstract: BACKGROUND: The lethality of squamous cell carcinomas (SCC) of the skin is considered low. SCC in the mouth is usually associated with poor prognosis. Current evidence suggests that mast cells in the normal tissue contribute to the tumorigenesis of SCC, probably by promoting angiogenesis.

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare the concentration of mast cells in SCC of the mouth and skin and evaluate whether there is a correlation with the degree of differentiation of these tumors.

MATERIAL AND METHODS: Thirty cases of SCC of the skin and 34 of the mouth were investigated. Toluidine blue staining was used to identify mast cells in blocks containing the central portion of the neoplasm.

RESULTS: A concentration of between 0 and 10 mast cells was found in one single case of SCC of the skin and there were no cases of SCC of the mouth with concentrations of mast cells in the tumor >201. In the majority of cases of SCC of the mouth (47%; n=16), mast cell concentration was between 0 and 10, with a concentration >51 mast cells in 80% of cases of SCC of the skin. All the cases of SCC of the mouth with a concentration of mast cells between 100 and 200 and 80% of those with a concentration of 51-99 were located on the lip. The concentration of mast cells was unrelated to the degree of differentiation of the tumor.

CONCLUSION: The concentration of mast cells is lower in SCC of the mouth except when the tumor is located on the lip. This may reflect a lower need for cell activation in the microenvironment to improve vascularization in oral cancer.

Keywords: Mast cells; Mouth; Skin; Squamous cell carcinoma

Recebido em 16.09.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 22.05.2010.

* Trabalho realizado na Universidade do Oeste Paulista (Unoeste) – Presidente Prudente (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Especialista. Médica, ex-acadêmica da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente – Universidade do Oeste Paulista (Unoeste) – Presidente Prudente (SP), Brasil.

² Doutor. Matemático do Laboratório de Bioestatística – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Especialista. Professor do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina e Faculdade de Odontologia de Presidente Prudente – Universidade do Oeste Paulista (Unoeste) – Presidente Prudente (SP), Brasil.

⁴ Doutora. Professora do Departamento de Patologia da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste) – Presidente Prudente (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Os carcinomas espinocelulares (CECs) são neoplasias malignas originadas do epitélio escamoso e podem ser bem, moderadamente ou pouco diferenciados, ou ainda indiferenciados. Esses tumores podem ocorrer na pele (local mais frequente), boca, laringe, esôfago e colo uterino, locais esses revestidos por epitélio escamoso, ou no contexto de metaplasia escamosa, em que o epitélio original sofre transformação para epitélio escamoso, como é observado nos casos de CEC brônquico.¹

O número de casos novos de câncer de pele não melanoma (carcinomas espinocelulares e basocelulares) estimado para o Brasil no ano de 2008 foi de 55.890 em homens e de 59.120 em mulheres.² A letalidade do câncer de pele não melanoma é considerada baixa; porém, em alguns casos em que há demora no diagnóstico, esse câncer pode levar a ulcerações e deformidades físicas graves.^{2,3} É quase certo que haja um considerável sub-registro devido ao subdiagnóstico e também ao fato de ser uma neoplasia de excelente prognóstico, com taxas altas de cura completa se tratada de forma adequada e oportuna.²

A maioria dos cânceres de pele é devida à exposição excessiva ao sol.^{2,3} A Sociedade Americana de Câncer estimou que, em 2007, mais de 1 milhão de casos de carcinomas basocelulares e espinocelulares e cerca de 60 mil casos de melanoma estariam associados à radiação UV (ultravioleta).²

Câncer de boca é uma denominação que inclui os cânceres de lábio e da cavidade oral (mucosa bucal, gengivas, palato mole e duro, língua e assoalho da boca). O câncer de lábio é mais frequente em pessoas brancas e registra maior ocorrência no lábio inferior em relação ao superior.² As neoplasias malignas da cavidade oral apresentam uma incidência maior em homens e nas regiões Sul e Sudeste do país.² Os fatores que podem levar ao câncer de boca são idade superior a 40 anos, tabagismo (uso de cachimbos ou cigarros), consumo de álcool, má higiene bucal, uso de próteses dentárias mal ajustadas² e – nos casos dos cânceres de lábio – exposição solar.^{2,4}

Em comparação com as neoplasias malignas da pele, aquelas que ocorrem na cavidade oral apresentam prognóstico pior, com morbimortalidade elevada, devido à grande vascularização dessa área, que propicia a disseminação neoplásica, e ao tratamento, que pode provocar mutilação nos pacientes.^{2,5}

Muitos tipos celulares localizados no microambiente estromal têm sido envolvidos com a tumorigênese dos mais variados tumores. A infiltração de leucócitos nos tecidos é um achado comum de muitas condições fisiológicas e patológicas. Populações específicas de leucócitos infiltrando os

epitélios escamosos com queratinócitos pré-malignos ou malignos foram recentemente descritas como tendo um papel significativo na patogênese dos carcinomas espinocelulares.⁶

Mastócitos são células residentes no tecido conectivo normal. Sua densidade varia de um órgão para outro, mas está constantemente bem representada no trato respiratório. A hiperplasia de mastócitos foi encontrada em muitos tumores, porém seu significado é questionável.⁷ Dados recentes sugerem que os mastócitos podem ter papéis opostos na biologia tumoral e que o microambiente pode polarizar essas células para possuírem efeito tanto promotor quanto inibidor nos tumores.^{1,8}

A angiogênese, um importante fator prognóstico em muitos tumores, é um evento complexo mediado por fatores angiogênicos liberados pelas células neoplásicas ou por células imunes do hospedeiro. Entre as células imunes do hospedeiro, os mastócitos têm sido relacionados à progressão tumoral via promoção de angiogênese.⁹ Recentemente, a triptase dos mastócitos foi identificada como outro potente fator pró-angiogênico nos tumores, e seu papel tem sido estudado em vários cânceres.^{9, 10} O estudo de Sawatsubashi e cols.¹¹ sugere que as células do CEC e os mastócitos podem controlar a resposta angiogênica pela liberação de VEGF.

Embora os mastócitos sejam associados à promoção de angiogênese em alguns tumores malignos, especialmente do trato aerodigestivo, pouco é conhecido sobre sua atuação nos CECs orais.¹² Alguns trabalhos mostraram significativa correlação entre a concentração de mastócitos e a microdensidade vascular em lesões pré-neoplásicas e no CEC oral^{12,13} e sugeriram que os mastócitos aumentam a angiogênese nesses tumores via triptase.¹²

OBJETIVO

Analisar comparativamente a concentração de mastócitos em CECs da pele e da boca, bem como avaliar se há correlação com o grau de diferenciação desses tumores.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com seleção de 64 laudos anatomopatológicos de exérese de CEC (30 casos de pele e 34 casos de boca) emitidos no período de 2005 a 2008.

Foram excluídos os casos de biópsia por *punch* de pele, pois não permitem a avaliação da lesão como um todo (margem e área central).

Dos laudos de exame foram retirados os dados relacionados à idade dos pacientes, à

localização e ao grau de diferenciação da neoplasia (bem, moderadamente ou pouco diferenciada).

Foram selecionados os blocos de parafina com a área central da neoplasia para a realização da coloração de azul de toluidina (Merck, Darmstadt, Germany) para evidenciar os mastócitos. A contagem dos mastócitos em cada lâmina foi feita em 10 campos de grande aumento (objetiva de 40x), o que corresponde a cerca de 1 mm², por dois observadores treinados (ACGP e GAN). A contagem foi realizada primeiramente na área central da neoplasia e posteriormente nas margens livres de neoplasia, como controle. A concentração dos mastócitos foi dividida em cinco categorias: 0 a 10 mastócitos em 10 campos de grande aumento; de 11 a 50; de 51 a 99; de 100 a 200; e mais de 201.

Os testes estatísticos foram realizados com o pacote SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) v. 15.0. Para a comparação das proporções foi utilizado o teste da razão de verossimilhança (RV) em função das baixas frequências esperadas. Para a comparação das médias, foi utilizado o teste-t quando a variável apresentou distribuição normal; caso contrário foi utilizado o equivalente não paramétrico Mann-Whitney (MW). A correlação foi testada com o coeficiente de Pearson quando as variáveis apresentaram normalidade, ou com o coeficiente rho de Spearman, caso contrário. O teste de normalidade aplicado foi o de Kolmogorov-Smirnov (KS). Para controlar possíveis fatores de confusão, foi realizada uma regressão linear múltipla com o método de *backward* para seleção das variáveis, tendo como variável resposta a concentração de mastócitos na neoplasia. O nível de significância utilizado foi $\alpha = 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista – Unoeste (processo n. 112/08).

RESULTADOS

A maioria dos pacientes estava na faixa etária acima de 50 anos (92,2% – n = 59). A maioria dos pacientes com CEC de boca (73,5% – n = 25) e 53,3% (n = 16) dos pacientes com CEC de pele eram do sexo masculino.

Dos casos de CEC de boca, a maioria estava localizada no lábio (35,2% – n = 12); os de pele estavam localizados, em sua maioria (56,6% – n = 17), na região de cabeça e pescoço.

CECs bem diferenciados representaram 57,85% de todos os casos (n = 37). Nos CECs de boca houve o predomínio de tumores bem diferenciados (58,8% – n = 20) – sendo um caso de CEC bem diferenciado do tipo verrucoso –, seguidos pelos moderadamente diferenciados (38,2% – n = 13). Dentre os CECs de pele, 56,6% (n = 17) eram bem diferenciados e 33,3% (n = 10) eram moderadamente diferenciados.

A média de concentração de mastócitos na área central da neoplasia nos CECs de pele foi de 116,7 mastócitos/mm², enquanto na boca foi de 46,8 mastócitos/mm². O teste de normalidade para essa variável apresentou distribuição normal (p = 0,14; KS) e a diferença entre as médias foi significativa (p = 0,0001; teste-t). A média de concentração de mastócitos na margem livre na pele foi de 115,5 mastócitos/mm² e na boca foi de 53,9 mastócitos/mm² (p = 0,74; KS e p = 0,0001; teste-t). Analisando isoladamente os casos de CEC de lábio e os de cavidade bucal, eles apresentaram concentração de mastócitos na área central da neoplasia, respectivamente, de 108,5 e 13,1 mastócitos/mm² (p = 0,07; KS e p = 0,000051; teste-t) e na margem livre de tumor, respectivamente, de 138,5 e 7,8 mastócitos/mm² (p = 0,00; KS e p = 0,00001; MW).

Nenhum caso de CEC de boca apresentou concentração na área central da neoplasia maior que 201 mastócitos no tumor (Gráfico 1). A maioria dos CECs de boca teve concentração de mastócitos entre 0 e 10 (47% – n = 16) (Figura 1). Todos os

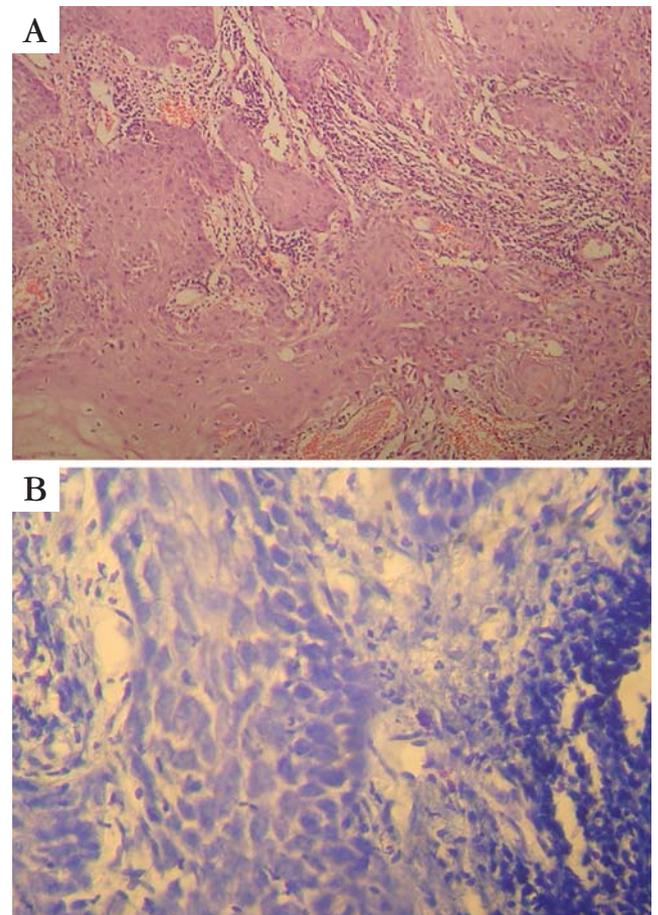


FIGURA 1: CEC bem diferenciado de assoalho da boca. A – Hematoxilina-eosina, 200x; B – concentração de mastócitos entre 0 e 10 (azul de toluidina, 400x)

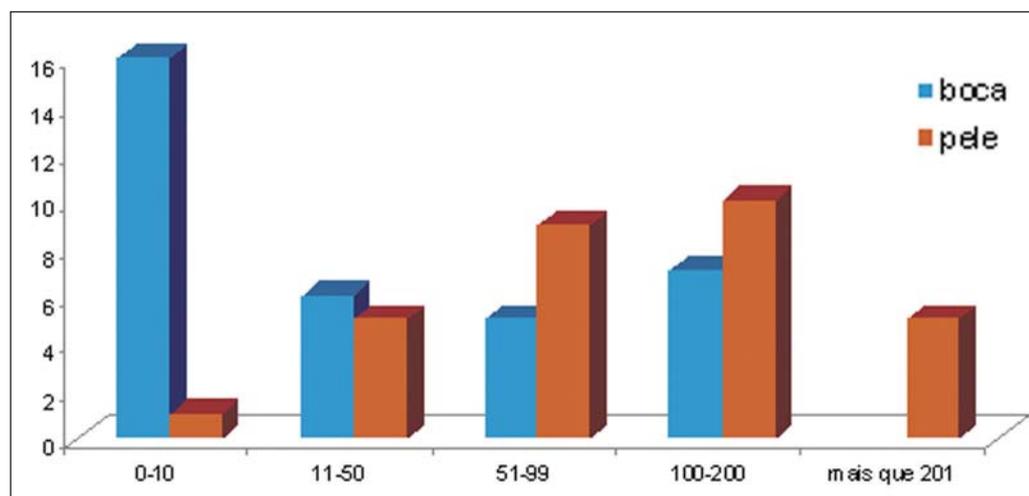


GRÁFICO 1: Distribuição dos carcinomas espinocelulares de boca e pele segundo a concentração de mastócitos (n = 64) (p = 0,001)

casos de CEC de boca com concentração entre 100 e 200 mastócitos (n = 7) e 80% (n = 4) daqueles com concentração entre 51 e 99 estavam localizados no lábio (Gráfico 2). Apenas um caso de CEC de pele apresentou concentração de mastócitos na área central da neoplasia de 0 a 10. A maioria dos casos (80% - n = 24) teve concentração acima de 51 mastócitos e 50% (n = 15), acima de 100 (Gráfico 1, Figura 2). Há diferença estatisticamente significativa entre a concentração de mastócitos na área central da neoplasia nos CECs de boca e de pele (p = 0,001), assim como há diferença estatística entre a proporção da concentração de mastócitos nos CECs de lábio e de outras localizações na boca (p = 0,03; RV).

O único caso de CEC de pele com concentração na área central da neoplasia entre 0 e 10 apresentou essa mesma concentração nas margens; dos casos com concentração entre 100 e 200 na neoplasia, 30% apresentaram concentração na margem entre 51 e 99, 50% entre 100 e 200 e 20% dos casos, maior que 201. A correlação entre concentração na neoplasia (p = 0,59; KS) e na margem (p = 0,49; KS) não foi significativa (p = 0,079 e r = 0,326). Em relação aos CECs de lábio, o único caso com concentração entre 0 e 10 apresentou concentração na margem entre 51 e 99; dos casos com concentração entre 100 e 200 na neoplasia, 57,1% apresentaram concentração na margem entre 100 e 200 e 42,9%, maior que 201. A correlação entre a concentração na neoplasia de lábio (p = 0,08; KS) e na margem (p = 0,84; KS) não foi significativa (p = 0,129 e r = 0,464). A maioria dos CECs da cavidade bucal que apresentaram concentração na área central da neoplasia de entre 0 e 10 (93,3%) e daqueles com concentração entre 11 e 50 (83,3%) apresentaram concentração nas margens de 0-10. A correlação entre a concentração na neoplasia de boca (p = 0,04; KS) e na margem (p

= 0,01; KS) foi significativa (p = 0,001 e rho de Spearman = 0,744). Dez casos de CEC de pele (30%), sete casos de CEC de lábio (58,3%) e dois da cavidade bucal (9,1%) apresentaram concentração de mastócitos maior nas margens que na área central da neoplasia (Figura 3).

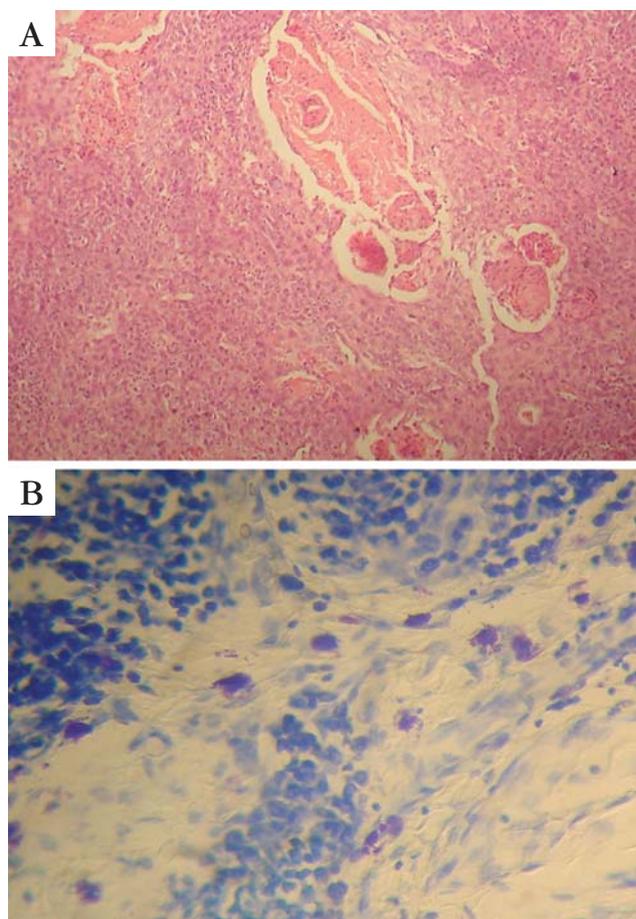


FIGURA 2: CEC bem diferenciado de pele. A - Hematoxilina-eosina, 200x; B - concentração de mastócitos maior que 201 (azul de toluidina, 400x);

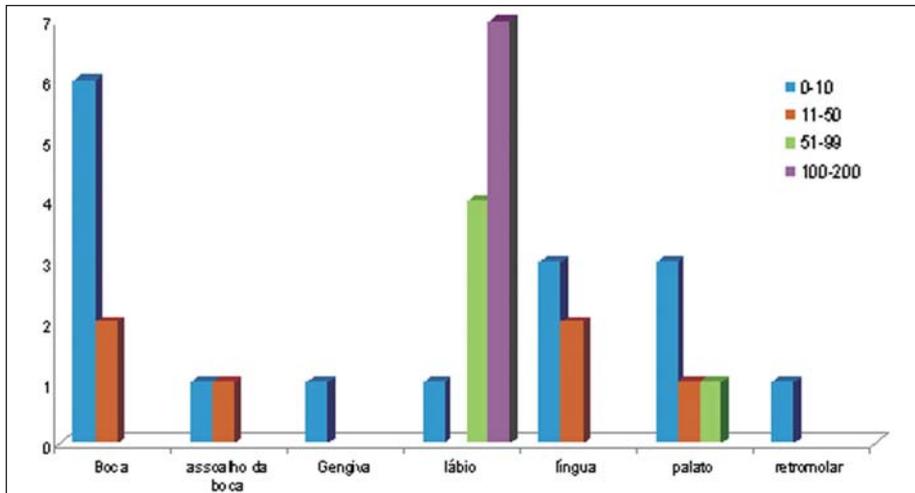


GRÁFICO 2: Distribuição dos carcinomas espinocelulares de boca segundo a localização e a concentração de mastócitos (n = 34) (p > 0,05)

Não houve associação estatisticamente significativa entre a concentração de mastócitos na área central da neoplasia e o grau de diferenciação dos tumores, tanto na pele quanto no lábio ou na cavidade bucal, nem entre a concentração na margem livre de tumor em nenhuma localização e o grau de diferenciação (p > 0,05) (Gráfico 3).

Foi realizada uma regressão linear múltipla para controlar possíveis fatores de confusão na concentração de mastócitos no tumor em relação à localização (pele, lábio e cavidade bucal), faixa etária, sexo, diferenciação e concentração na margem. Foi escolhido o método *backward* de seleção das variáveis, com critério de exclusão $p \geq 0,10$. O modelo apresentou um R^2 ajustado de 0,532, ou seja, 53,2% da variação da concentração de mastócitos no tumor são explicados pelas variáveis do modelo. Não houve problemas de autocorrelação dos resíduos, pois o teste de Durbin-Watson foi de 1,88, e a multicolinearidade foi aceitável, pois os fatores de inflação da variância (FIV) para as variáveis preditoras foram: sexo = 1,10; localização = 1,81 e mastócitos na margem = 1,76. A análise dos resíduos padronizados não apresentou *outliers*. Pelo modelo ajustado, o sexo feminino apresentou média de 40,12 mastócitos/mm² a mais do que o masculino (p = 0,006). A concentração média de mastócitos no tumor foi 0,48 vez maior para cada mastócito na margem, independente da localização (p = 0,00001).

DISCUSSÃO

No presente trabalho, observamos um predomínio de CEC de boca em pacientes do sexo masculino e número proporcional de casos de CEC de pele entre homens e mulheres. Esse predomínio de CEC de boca em homens pode ser explicado pelo fato de que a principal causa desses tumores é o

tabagismo, o qual é maior na população masculina do que na feminina. Os CECs de pele têm como principal causa exposição à radiação solar, que é comum em ambos os sexos. Tanto os CECs de pele quanto os de boca são mais frequentes em pacientes acima de 50 anos, como observado neste estudo.

Os mastócitos podem acumular-se ao redor das neoplasias cutâneas.¹ Raros trabalhos não evidenciaram aumento de mastócitos nessas neoplasias.¹⁴ Evidências atuais sugerem que os mastócitos contribuem para a tumorigênese das neoplasias cutâneas por quatro mecanismos:

1. Imunossupressão. A radiação ultravioleta B (UVB), o iniciador mais importante de neoplasias cutâneas, ativa mastócitos. Após a irradiação da pele, o ácido trans-urocânico na epiderme é isomerizado para ácido cis-urocânico, o qual estimula a liberação de neuropeptídeos pelas fibras c neurais. Esses neuropeptídeos promovem liberação de histamina pelos mastócitos, levando à supressão do sistema imune celular.

2. Angiogênese. Mastócitos são a maior fonte de fator de crescimento vaso-endothelial (VEGF) em carcinomas basocelulares e melanomas. O VEGF é o fator angiogênico mais potente, o qual induz liberação de outros fatores angiogênicos através da parede endotelial na matriz. As proteases dos mastócitos reorganizam o estroma para facilitar a migração das células endoteliais. Além disso, a heparina, o proteoglicano predominante dos mastócitos, contribui para a invasão vascular nas metástases.

3. Degradação da matriz extracelular. Por meio de suas próprias proteases e indiretamente pela interação com outras células, os mastócitos participam na degradação da matriz extracelular, a qual é necessária para a disseminação do tumor.

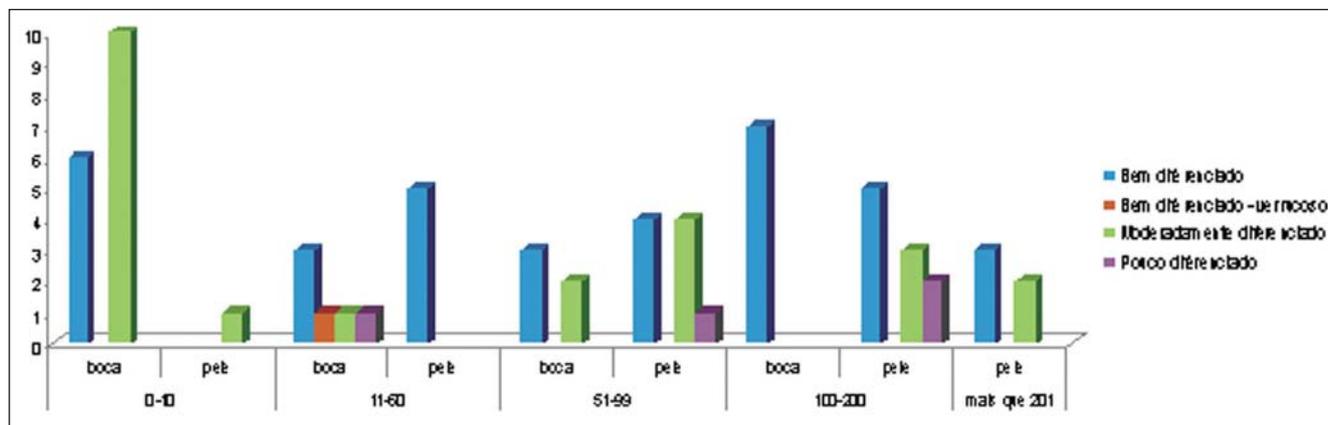


GRÁFICO 3: Distribuição dos carcinomas espinocelulares de boca e pele segundo o grau de diferenciação da neoplasia e a concentração de mastócitos (n = 64) (p > 0,05)

4. Mitogênese. Mediadores de mastócitos, incluindo o fator de crescimento fibroblástico 2 e a interleucina 8, são mitogênicos para células do melanoma.^{1,15}

Estudos *in vivo* têm demonstrado que há infiltração e degranulação sequencial de mastócitos durante a carcinogênese dos CECs e que a ativação de mastócitos tem correlação estreita com as distintas fases de hiperqueratose, displasia, carcinoma *in situ* e carcinoma oral invasor.⁵

As metaloproteínas da matriz (MMPs) são uma família de endopeptidases zinco-dependentes capazes de degradar essencialmente componentes da matriz extracelular. Essas enzimas podem ser produzidas por diferentes tipos celulares na pele, tais como fibroblastos, queratinócitos, macrófagos, células endoteliais, mastócitos e eosinófilos. Geralmente, MMPs não são expressas constitutivamente na pele, mas são induzidas temporariamente em resposta a sinais exógenos, assim como várias citocinas, fatores de crescimento, interações da matriz extracelular e alteração do contato célula a célula. Atualmente, há muitas evidências do importante papel das MMPs no remodelamento proteolítico da matriz extracelular em várias situações fisiológicas, incluindo desenvolvimento da morfogênese tecidual, reparo tecidual e angiogênese. Por outro lado, as MMPs têm também um importante papel patogênico na destruição excessiva de componentes do tecido conectivo, por ex., na artrite reumatoide, osteoartrite, úlceras crônicas, fotoenvelhecimento da pele, periodontite, invasão das células tumorais e metástases.^{16,17}

A MMP-9, predominantemente expressa por neutrófilos, macrófagos e mastócitos, está expressa em excesso em displasias angiogênicas e em carcinomas invasivos da epiderme em modelos animais de

tumorigênese em múltiplos passos. Ratos transgênicos com perda de MMP-9 mostraram redução da proliferação de queratinócitos em todos os estágios da neoplasia e diminuição da incidência de tumores invasivos. Porém, aqueles carcinomas que se originaram na ausência de MMP-9 exibiram perda de diferenciação dos queratinócitos, a qual é indicativa de um tumor mais agressivo e com pior prognóstico.¹⁶ Assim, a expressão de MMPs pelos mastócitos pode ser mais um fator que contribua para a agressividade do CEC.

Oliveira Neto e cols.⁸ mostraram diminuição do número de mastócitos em lesões pré-malignas e malignas da cavidade oral e sugeriram que esse fato poderia estar associado à falha de migração dessas células, possivelmente refletindo uma importante modificação no microambiente durante a iniciação e progressão tumoral.

Neste estudo, CECs de pele e boca mostram uma correlação inversamente proporcional em relação à concentração de mastócitos, ou seja, nos CECs de pele há um predomínio de altas concentrações de mastócitos no tumor (80% dos casos) e nos de boca, um predomínio de pequeno número de mastócitos (47% dos casos). Os CECs de lábio constituem uma exceção no grupo dos CECs de boca, pois na maioria dos casos apresentam concentração alta de mastócitos (entre 100 e 200), semelhantemente aos CECs de pele, assim como relatado por Rojas e cols.⁴

A concentração média de mastócitos no tecido livre de neoplasia é muito maior na pele e no lábio (115,5 e 138,5 mastócitos/mm², respectivamente) do que na cavidade bucal, onde observamos uma média de 7,8 mastócitos/mm², concordando com outros trabalhos que mostram que há um aumento da prevalência de mastócitos dérmicos na pele cronicamente exposta ao sol.¹⁵

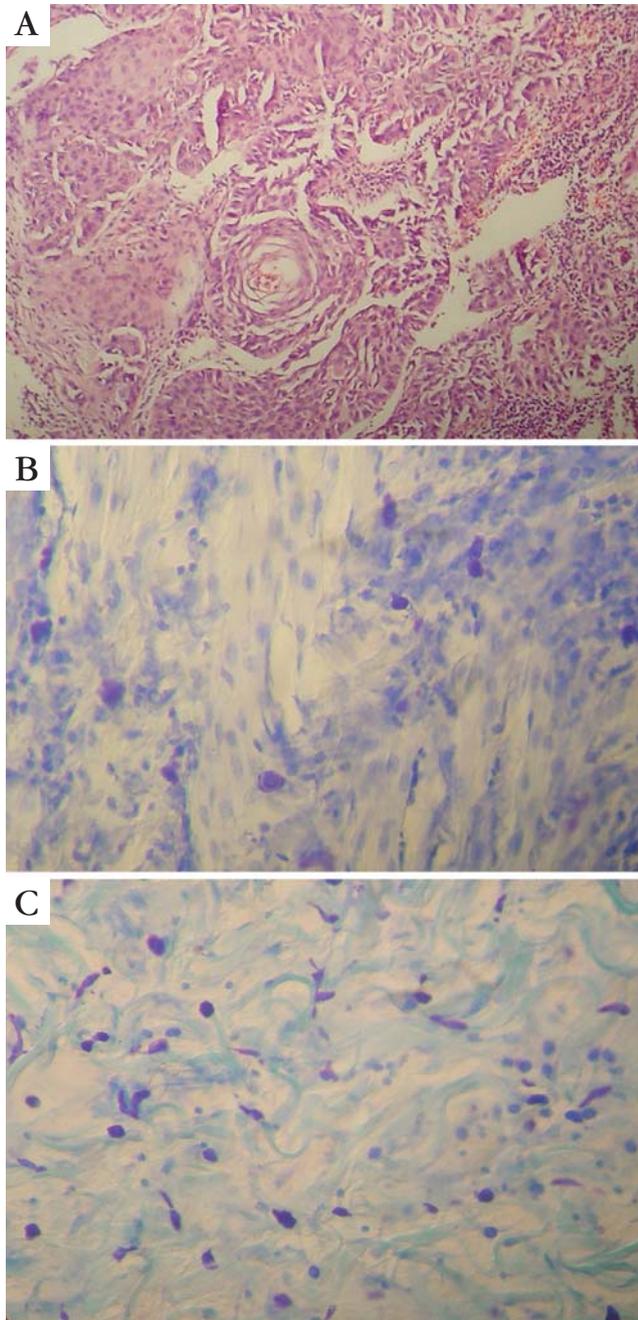


FIGURA 3: CEC moderadamente diferenciado de pele. A – Hematoxilina-eosina, 200x; B – Concentração de mastócitos entre 100 e 200 na área central da neoplasia (azul de toluidina, 400x); C – Concentração de mastócitos maior que 201 na margem da neoplasia (azul de toluidina, 400x)

No estudo de Costa e cols.,¹⁸ a concentração de mastócitos em CEC de lábio e em queilite actínica foi significativamente maior quando comparada à da mucosa labial normal. No presente estudo, 58,3% dos CECs de lábio apresentaram concentração maior de

mastócitos na área livre de neoplasia. A diferença entre os dois estudos pode estar no fato de que o primeiro utilizou, como controle, mucosa normal de outros pacientes que não apresentavam CEC e de que neste foi usada como controle a mucosa adjacente das margens cirúrgicas do CEC que estavam livres de neoplasia.

Naik e cols.¹⁹ observaram relação inversa entre a concentração de mastócitos e o grau de anaplasia e o número de figuras de mitose nos CECs do colo uterino, sugerindo a possibilidade de essas células estarem relacionadas com o grau de diferenciação desses tumores.

No presente estudo, a concentração de mastócitos no tumor e nas margens livres de neoplasia não esteve relacionada ao grau de diferenciação dos CECs, mostrando que talvez a concentração de mastócitos possa estar relacionada a estímulos externos (como a radiação ultravioleta B), necessidade de maior angiogênese e dificuldade de degradação do colágeno em determinadas áreas.

Neste estudo, observou-se uma concentração muito maior de mastócitos nos pacientes do sexo feminino. Esse fato pode ser parcialmente explicado pela maior exposição de mulheres à radiação ultravioleta (natural ou artificial) para bronzeamento com fins estéticos. Isso, porém, não explica a concentração de mastócitos também ser maior na cavidade bucal de mulheres, sugerindo que pode haver outros mecanismos de recrutamento e ativação de mastócitos relacionados ao sexo feminino.

Este estudo realizou uma avaliação isolada da concentração de mastócitos nos CECs de pele e boca e a comparou com o grau de diferenciação tumoral. Estudos que avaliem comparativamente a concentração de mastócitos, a quantidade de vasos no tecido e a concentração de mediadores químicos liberados pelos mastócitos poderão contribuir para esclarecer se essas células contribuem para a agressividade dos CECs.

CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que a concentração de mastócitos é quase 0,5 vez maior no tumor do que na margem livre de neoplasia, independente da localização e do grau de diferenciação. Tal achado sugere que o aumento da concentração de mastócitos no tecido seja importante para o desenvolvimento dos CECs (crescimento e invasão tecidual), mas não para a diferenciação celular. □

REFERÊNCIAS

- Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cells and cutaneous malignancies. *Modern Pathology*. 2006;19:149-59.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
- Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol*. 2009;84:469-75.
- Rojas IG, Spencer ML, Martínez A, Maurelia MA, Rudolph MI. Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer. *J Oral Pathol Med*. 2005;34:268-73.
- Ch'ng S, Sullivan M, Yuan L, Davis P, Tan ST. Mast cells dysregulate apoptotic and cell cycle genes in mucosal squamous cell carcinoma. *Cancer Cell International*. 2006;6:28, doi:10.1186/1475-2867-6-28.
- Junankar SR, Eichten A, Kramer A, de Visser KE, Coussens LM. Analysis of immune cell infiltrates during squamous carcinoma development. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2006;11:36-43.
- Balica N, Raica M, Cotulbea S, Doros C. Mast cell reaction in malignant laryngeal neoplasm. *Rom J Morphol Embryol*. 2007;48:395-401.
- Oliveira-Neto HH, Leite AF, Costa NL, Alencar RC, Lara VS, Silva TA, et al. Decrease in mast cells in oral squamous cell carcinoma: possible failure in the migration of these cells. *Oral Oncol*. 2007;43:484-90.
- Elpek GÖ, Gelen T, Aksoy NH, Erdogan A, Dertsiz L, Demirçan A, et al. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol*. 2001;54:940-4.
- Benítez-Bribiesca L, Wong A, Utrera D, Castellanos E. The Role of Mast Cell Tryptase in Neoangiogenesis of Premalignant and Malignant Lesions of the Uterine Cervix. *J Histochem Cytochem*. 2001;49:1061-62.
- Sawatsubashi M, Yamada T, Fukushima N, Mizokami H, Tokunaga O, Shin T. Association of vascular endothelial growth factor and mast cells with angiogenesis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Virchows Arch*. 2000;436:243-8.
- Iamaroon A, Pongsiriwet S, Jittidecharaks S, Pattanaporn K, Prapayasatok S, Wanachantararak S. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:195-9.
- Ranieri G, Labriola A, Achille G, Florio G, Zito AF, Grammatica L, et al. Microvessel density, mast cell density and thymidine phosphorylase expression in oral squamous carcinoma. *Int J Oncol*. 2002;21:1317-23.
- Grimbaldeston MA, Skov L, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Squamous cell carcinoma is not associated with high dermal mast cell prevalence in humans. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1204-6.
- Grimbaldeston MA, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Mast cells in photodamage skin: what is their role in skin cancer? *Photochem Photobiol Sci*. 2006;5:177-83.
- Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell*. 2000;103:481-90.
- Kähäri VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol*. 1997;6:199-213.
- Costa NL, Oton-Leite AF, Cheim-Junior AP, Alencar RC, Bittar GO, Silva TA, Batista AC. Density and migration of mast cell in lip squamous cell carcinoma and actinic cheilitis. *Histol Histopathol*. 2009;24:457-65.
- Naik R, Pai MR, Poornima Baliga B, Nayak KS, Shankarnarayana, Dighe P. Mast cell profile in uterine cervix. *Indian J Pathol Microbiol*. 2004;47:178-80.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Gisele Alborghetti Nai
 Departamento de Patologia – Unoeste
 Rua José Bongiovani, 700
 19050 680 – Presidente Prudente – SP
 Tel./Fax: 18 3229 1059 / 18 3229 1194
 E-mail: patologia@unoeste.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Parizi ACG, Barbosa RL, Parizi JLS, Nai GA. Comparação entre a concentração de mastócitos em carcinomas espinocelulares da pele e da cavidade oral. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):811-18.