BRUNO DE SANTANA SILVA

**Infiltrados eosinofílico e linfocítico em
carcinoma espinocelular de lábio
como fatores prognósticos**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Dermatologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Cyro Festa Neto

São Paulo

2005

DEDICATÓRIA

À minha mãe, **Sônia**, que me serviu como inspiração por seu caráter, garra, determinação e responsabilidade, e por ter me dedicado o que há de mais precioso na vida: amor.

À minha esposa, **Adriana**, por seu companheirismo, dedicação, compreensão, amor e carinho em todos os momentos, principalmente nos mais críticos.

Ao meu pai, **Gamaliel**, que se estivesse presente estaria orgulhoso e feliz por esta conquista.

À minha avó, **Lindinalva**, por sua energia e dedicação à família, que servem de modelo para todos.

Aos meus irmãos, **Neto**, **Túlio** e **Thiego**, pelo carinho e amizade que me dedicam cada um a sua maneira.

Aos meus verdadeiros **amigos** pelo apoio e motivação constante que me dispensaram.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente a **DEUS**, maestro desta orquestra que é a vida;

Ao **Prof. Dr. Cyro Festa Neto**, meu orientador, por sua dedicação, sabedoria e competência para comandar este projeto.

À **Profa. Dra. Zilda Najar** e ao **Prof. Dr. Eugênio Raul Pimentel** que, no princípio, tornaram possível este sonho, hoje transformado em realidade.

À **Dra. Mirian N. Sotto** pela cooperação na execução desta tese, inclusive pela proposição do tema.

Ao **Dr. Luís Roberto Medina** pela colaboração, cedendo parte dos dados por nós utilizados.

Ao **Prof. Dr. Evandro A. Rivitti** e aos professores responsáveis pela pós-graduação da divisão de dermatologia do HCFMUSP, pela oportunidade que me proporcionaram.

À Sra. **Eli Maria**, pela cooperação e presteza no transcorrer da pós-graduação.

Aos demais **colegas e funcionários da Divisão de Dermatologia** que contribuíram para a realização desta tese.

A todos que compõem o **Serviço de Dermatologia do Hospital Guilherme Álvaro** em Santos, principalmente **Dra. Darlene Polito**, que me incentivou a iniciar este projeto.

Ao **Dr. Nestor Piva** (*in memorian*), que me ajudou, enquanto possível, a chegar ao final desta empreitada.

Ao meu AMIGO, **Alberto Cardoso**, que esteve junto comigo em vários momentos da execução deste projeto, me acolhendo nas minhas vindas a São Paulo.

À **Ana Clei**, enfermeira diretora do CEMAR – Siqueira Campos, pela compreensão durante meus períodos de ausência, que tornaram possível neste último ano a conclusão desta pós-graduação.

À **Dra. Mariana Cajaíba**, pela realização dos exames histopatológicos.

A **Cecília Farhat** e **Daniel Neyra**, pela execução da análise estatística.

À Sra. **Rute M. Tomida** pelos serviços de formatação, impressão e encadernação.

À Sra. **Miriã Soares dos Santos**, pela revisão ortográfica e tradução.

Aos **funcionários do SAME** e da **biblioteca da FMUSP**, pela cooperação na execução desta tese.

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Objetivos	4
3. Revisão bibliográfica	6
3.1. Epidemiologia do CEC de lábio	7
3.2. Fatores de risco para CEC	9
3.3. Manifestações clínicas do CEC e de lesões precursoras	13
3.4. Características anátomo-patológicas do CEC e lesões precursoras	16
3.5. Fatores prognósticos	18
3.6. Infiltrado inflamatório tumoral	22
3.7. Eosinófilo	25
3.8. Infiltrado eosinofílico em CEC	28
4. Casuística e Métodos	32
4.1. Casuística	33
4.2. Métodos	34
4.2.1. Dados clínicos	34
4.2.2. Dados histológicos	35
4.2.3. Análise estatística	43
5. Resultados	44
5.1. Resultados clínicos	45
5.1.1. Distribuição quanto ao sexo	45
5.1.2. Distribuição quanto à idade	45
5.1.3. Presença do tabagismo	46
5.1.4. Duração da lesão	46
5.1.5. Frequência de recidiva	47
5.1.6. Frequência de metástase	47
5.2. Resultados histológicos	48
5.2.1. Grau de diferenciação dos tumores	48
5.2.2. Invasão perineural	48
5.2.3. Invasão perivascular	49
5.2.4. Comprometimento da camada muscular	49
5.2.5. Espessura tumoral	50
5.2.6. Infiltrado linfocítico tumoral	50
5.3. Quantidade de eosinófilos nos infiltrados inflamatórios peritumoral e intratumoral	51
5.3.1. Infiltrado eosinofílico intratumoral	51
5.3.2. Infiltrado eosinofílico peritumoral	52
5.3.3. Relação entre os infiltrados eosinofílicos intratumoral e peritumoral	53
5.4. Resultados comparativos	54
5.4.1. Infiltrado eosinofílico x espessura tumoral	55
5.4.2. Infiltrado eosinofílico x duração da lesão	56
5.4.3. Infiltrado eosinofílico x grau de diferenciação do tumor	57

5.4.4. Infiltrado eosinofílico x recidiva do tumor	58
5.4.5. Infiltrado eosinofílico x metástase tumoral	59
5.4.6. Infiltrado eosinofílico x invasão perineural	61
5.4.7. Infiltrado eosinofílico x invasão perivascular	62
5.4.8. Infiltrado eosinofílico x comprometimento da camada muscular	63
5.4.9. Infiltrado linfocítico x espessura tumoral	64
5.4.10. Infiltrado linfocítico x duração da lesão	65
5.4.11. Infiltrado linfocítico x grau de diferenciação do tumor	66
5.4.12. Infiltrado linfocítico x recidiva do tumor	67
5.4.13. Infiltrado linfocítico x metástase tumoral	68
5.4.14. Infiltrado linfocítico x invasão perineural	69
5.4.15. Infiltrado linfocítico x invasão perivascular	70
5.4.16. Infiltrado linfocítico x comprometimento da camada muscular	71
5.4.17. Infiltrado eosinofílico x infiltrado linfocítico	72
6. Discussão	73
7. Conclusão	85
8. Anexos	87
9. Referências	90

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

CEC - carcinoma espinocelular

INCa - Instituto Nacional do Câncer

CBC - carcinoma basocelular

HPV - human papiloma virus

UV - ultravioleta

NK - Células natural killer

GM-CSF - fator estimulador de colônia de granulócito e mastócito

IL - interleucina

HE - hematoxilina e eosina

HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

LISTA DE FOTOS

Foto 1	Diferential cell counter	36
Foto 2	Infiltrado eosinofílico intratumoral com menos de 01 eosinófilo/campo	38
Foto 3	Infiltrado eosinofílico intratumoral com mais de 01 eosinófilo/campo	39
Foto 4	Infiltrado eosinofílico peritumoral com menos de 01 eosinófilo/campo	39
Foto 5	Infiltrado eosinofílico peritumoral com mais de 01 eosinófilo/campo	40
Foto 6	Infiltrado linfocítico discreto	41
Foto 7	Infiltrado linfocítico moderado	41
Foto 8	Infiltrado linfocítico intenso	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes quanto ao sexo	45
Tabela 2	Distribuição dos pacientes quanto à idade	45
Tabela 3	Frequência de tabagismo	46
Tabela 4	Período decorrente entre surgimento da lesão e tratamento	46
Tabela 5	Frequência de recidiva nos casos estudados no período de acompanhamento de cinco anos	47
Tabela 6	Frequência de metástase nos casos estudados no período de acompanhamento de cinco anos	47
Tabela 7	Distribuição dos tumores quanto ao grau de diferenciação	48
Tabela 8	Distribuição dos casos quanto à invasão perineural	48
Tabela 9	Distribuição dos casos quanto à invasão perivascular	49
Tabela 10	Distribuição dos casos quanto ao comprometimento muscular	49
Tabela 11	Distribuição dos casos quanto à espessura tumoral	50
Tabela 12	Distribuição dos casos quanto ao infiltrado linfocítico	50
Tabela 13	Distribuição dos casos quanto aos infiltrados eosinofílicos intra e peritumoral	51
Tabela 14	Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e espessura tumoral	55
Tabela 15	Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e duração da lesão	56
Tabela 16	Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e grau de diferenciação tumoral	57
Tabela 17	Comparação entre infiltrado eosinofílico e recidiva tumoral	58
Tabela 18	Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e ocorrência de metástase tumoral	59
Tabela 19	Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e presença de invasão perineural	61
Tabela 20	Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e invasão perivascular	62
Tabela 21	Comparação entre infiltrado eosinofílico e comprometimento da camada muscular	63

Tabela 22	Comparação entre infiltrado linfocítico e espessura tumoral	64
Tabela 23	Comparação entre infiltrado linfocítico e duração da lesão	65
Tabela 24	Comparação entre infiltrado linfocítico e grau de diferenciação tumoral	66
Tabela 25	Comparação entre infiltrado linfocítico e recidiva tumoral	67
Tabela 26	Comparação entre infiltrado linfocítico e ocorrência de metástase tumoral no período de acompanhamento de 05 anos	68
Tabela 27	Comparação entre infiltrado linfocítico e presença de invasão perineural	69
Tabela 28	Comparação entre infiltrado linfocítico e invasão perivascular	70
Tabela 29	Comparação entre infiltrado linfocítico e comprometimento da camada muscular	71
Tabela 30	Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e infiltrado linfocítico	72

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição dos casos quanto ao infiltrado linfocítico	51
Gráfico 2	Distribuição dos casos quanto ao infiltrado eosinofílico intratumoral	52
Gráfico 3	Distribuição dos casos quanto ao infiltrado eosinofílico peritumoral	52
Gráfico 4	Relação entre infiltrados eosinofílicos intratumoral e peritumoral	53
Gráfico 5	Comparação entre infiltrado eosinofílico peritumoral e espessura do tumor	55
Gráfico 6	Comparação entre infiltrado eosinofílico e duração da lesão	56
Gráfico 7	Comparação entre o infiltrado eosinofílico e o grau de diferenciação do tumor	57
Gráfico 8	Relação entre o infiltrado eosinofílico e a recidiva do tumor	59
Gráfico 9	Relação entre o infiltrado eosinofílico e metástase tumoral no período de 5 anos de acompanhamento	60
Gráfico 10	Relação entre infiltrado eosinofílico e invasão perineural	61
Gráfico 11	Relação entre infiltrado eosinofílico e ocorrência de invasão perivascular	62
Gráfico 12	Relação entre infiltrado eosinofílico e comprometimento da camada muscular	63
Gráfico 13	Comparação entre infiltrado linfocítico e espessura do tumor	64
Gráfico 14	Comparação entre infiltrado linfocítico e duração da lesão	65
Gráfico 15	Comparação entre infiltrado linfocítico e o grau de diferenciação do tumor	66
Gráfico 16	Relação entre infiltrado linfocítico e recidiva da lesão	67
Gráfico 17	Relação entre o infiltrado linfocítico e metástase tumoral num período de 05 anos de acompanhamento	68
Gráfico 18	Relação entre infiltrado linfocítico e invasão perineural ...	69
Gráfico 19	Relação entre infiltrado linfocítico e ocorrência de invasão perivascular	70

Gráfico 20	Relação entre infiltrado linfocítico e comprometimento da camada muscular	71
Gráfico 21	Relação entre infiltrado eosinofílico categorizado e infiltrado linfocítico	72

RESUMO

Silva BS. *Infiltrados eosinofílico e linfocítico em carcinoma espinocelular de lábio inferior como fatores prognósticos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 104 p.

O carcinoma espinocelular de lábio (CEC) é uma patologia relativamente freqüente e acomete preferencialmente indivíduos de pele clara e com antecedentes de exposição solar. A localização labial do CEC está associada ao comportamento clínico mais agressivo. Algumas características clínicas e histológicas, como tamanho do tumor, grau de diferenciação, espessura, invasão perineural e perivascular, atuam como fatores prognósticos do CEC de lábio. A presença do infiltrado inflamatório vem sendo associada ao comportamento de diversos tumores, dentre eles o CEC. Esse infiltrado é composto por linfócitos T, B, células *natural killer*, macrófagos e eosinófilos. O papel do infiltrado eosinofílico no CEC é bastante controverso, mostrando associação tanto com melhor como com pior prognóstico. Neste trabalho, tentamos relacionar os infiltrado eosinofílico e linfocítico entre si e estabelecer uma possível associação com o prognóstico do tumor. Foram avaliados 29 casos de CEC de lábio atendidos no ambulatório de cirurgia dermatológica do HC-FMUSP, no período de 1980 a 1989. Foram colhidos dados clínicos provenientes dos prontuários (sexo, idade, tabagismo, duração da lesão, presença de recidiva e metástase) e dados histológicos (grau de diferenciação, espessura, invasão perineural e perivascular, comprometimento da camada muscular, contagem de eosinófilos peritumoral e intratumoral, contagem de linfócitos) em lâminas coradas pela hematoxilina-eosina. A comparação entre a quantificação dos eosinófilos na área intra e peritumoral mostrou-se semelhante. Não foi encontrada significância estatística entre a contagem de eosinófilos tumorais e fatores que funcionam como prognósticos do CEC de lábio (espessura, duração da lesão, infiltrado perivascular e perineural, comprometimento da camada muscular, grau de diferenciação, presença de recidiva e metástase). O infiltrado linfocítico desempenha fator prognóstico nos casos de melanoma, porém, no CEC, ainda é controverso. Foi realizada a classificação semiquantitativa do infiltrado linfocítico e comparada às mesmas variáveis estudadas com os eosinófilos. Foi encontrada relação estatisticamente significativa entre maior infiltrado linfocítico e menor grau de diferenciação das células tumorais, sugerindo um papel importante dos antígenos de superfície presentes no desencadeamento da resposta imune linfocitária anti-tumoral. As outras comparações não se mostraram significativas. Tentamos relacionar ainda a quantidade de eosinófilos e linfócitos no infiltrado, e observamos que as duas populações de células se comportam de maneira independente. Concluímos então que os infiltrados eosinofílicos peritumoral e intratumoral apresentam quantidades semelhantes de eosinófilos; o infiltrado eosinofílico não tem relação com prognóstico do CEC de lábio; o número de linfócitos no infiltrado tumoral é maior em tumores mais indiferenciados; o infiltrado linfocítico não influencia no restante dos fatores que funcionam como prognóstico do CEC de lábio; a

quantidade de eosinófilos e linfócitos no CEC de lábio comportam-se de maneira independentes.

Descritores: 1. NEOPLASIAS LABIAIS 2. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS 3. LINFÓCITOS DO INTERSTÍCIO TUMORAL 4. EOSINÓFILOS/imunologia 5. RECIDIVA 6. METÁSTASE NEOPLÁSICA 7. PROGNÓSTICO

ABSTRACT

Silva BS. Eosinophilic and lymphocytic infiltrating in squamous-cell carcinoma of the lip as prognosis [thesis]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2005. 103 p.

The squamous-cell carcinoma (SCC) is a pathology quite frequent in people in general, mostly in white persons with history of excessive exposition to the sun rays. The fact of the SCC is located on the lips is associated with the most aggressive clinical behavior. Some clinical and histological characteristics, as the size of the tumor, degree of differentiation, density, perineural and perivascular invasion, act as prognostic factors of SCC of the lip. The presence of the tumor-infiltrating has been associated with the behavior of several tumors, including SCC. This infiltrating is composed by lymphocytes T, B, natural killer cells, macrophages and eosinophils. The role of the eosinophilic infiltrating in SCC is controversial enough because it shows association with both best and worst prognosis. In this study, we tried to establish relations between the eosinophilic and the lymphocytic infiltrations, to establish a possibility of association with the tumor prognosis. In order to achieve our objective, we have analyzed 29 cases of SCC of lip observed in the ambulatory of dermatologic surgery of HC-FMUSP from 1980 to 1989. We have also collected clinical data from the patient's promptuaries (sex, age, tobaccoism, time of lesion, presence of recurrence and metastasis) and histological data (degree of differentiation, depth, perineural and perivascular invasion, infiltration of the muscle layer, counting of peritumoral and intratumoral eosinophils, counting of lymphocytes) in microscopic features stained with hematoxylin and eosin. When comparing quantities of eosinophils in the intra and peritumoral areas we found them similar. We have not found any significant differences between the counting of tumoral eosinophils and factors that work as SCC of lips prognosis (depth, time of lesion, perivascular and perineural invasion, infiltration of the muscle layer, degree of differentiation, presence of recurrence and metastasis). The lymphocytic infiltrating acts as prognostic factor in the cases involving melanoma, however, in CEC it is still controversial. We have proceeded a classification of the lymphocytic infiltrating and compared with the same fluctuations studied with the eosinophils. We have found a significant relationship between the higher lymphocytic infiltrating and a minor degree of differentiation of tumoral cells, which suggests that the surface antigens in the lymphocytic anti-tumor immune response have an important role. Other comparisons were not significant. We tried to list the quantity of eosinophils and lymphocytes in the infiltrating and we noted that two groups of cells had different behaviors. We conclude, therefore, that: the peritumoral and intratumoral eosinophilic infiltrating present similar quantities of eosinophils; the eosinophilic infiltrating is not related to the SCC of lips prognosis; the number of lymphocytes in the tumoral infiltrating is higher in less differentiated tumors; the lymphocytic infiltrating has no influence in the other factors that work as lips' CEC

prognosis; and the quantity of eosinophils and lymphocytes in the SCC of lips have independent behaviors.

Key words: 1. LIP CANCER 2. SQUAMOUS CELL CARCINOMA 3. INFILTRATING LYMPHOCYTIC 4. EOSINOPHILS/immunology 5. RECCURENCE 6. METASTASIS 7. PROGNOSIS

1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa e melhoria das condições de vida dos indivíduos, houve uma mudança na distribuição das patologias que mais freqüentemente assolam a população mundial, diminuindo a morbimortalidade pelas doenças infecto-contagiosas e aumentando as crônico-degenerativas.

O câncer de pele é uma das neoplasias mais freqüentes do mundo e responsável por inúmeras mortes. O lábio é uma área específica do tegumento que se mantém exposta à radiação UV por um período prolongado, principalmente o inferior por sua localização anatômica, tornando-se sítio bastante suscetível à neoplasia. Dos cânceres que acometem o lábio, o carcinoma espinocelular (CEC) é responsável por cerca de 90% dos casos. No Brasil, a incidência de CEC de lábio é de cerca de 2 casos por 100.000 habitantes.

O comportamento do CEC de lábio é bastante agressivo, merecendo abordagem adequada o mais precocemente possível. O tratamento consiste, na sua quase totalidade, em exérese da lesão com margem de segurança associada, ou não, à exérese ganglionar e seguida, ou não, de radioterapia. Alguns critérios clínicos e anátomo-patológicos, como tamanho da lesão, grau de diferenciação e acometimento ganglionar, servem como parâmetro

de comportamento do tumor e, conseqüentemente, de orientação para seu tratamento.

Não são poucos os trabalhos sobre CEC de lábio, mas ainda não foi estabelecido um critério que funcione como variável independente na determinação do prognóstico do paciente acometido por esta neoplasia.

Com este trabalho, tentaremos determinar a importância dos infiltrados eosinofílico e linfocítico no comportamento do CEC de lábio.

2. OBJETIVOS

Com base em análise retrospectiva de prontuários e exame anátomo-patológico, este trabalho teve como objetivo avaliar a importância dos infiltrados eosinofílico intra e peritumoral e linfocítico no prognóstico de pacientes com CEC de lábio atendidos e tratados no ambulatório da Divisão de Dermatologia do HC da FMUSP/SP de 1980 a 1989.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os lábios desempenham papel importante na vida cotidiana dos indivíduos. Têm função na composição dos sons e articulação das palavras, participa de maneira muito ativa no momento da alimentação como elemento importante na deglutição e, principalmente nos dias atuais, assumiu relevante importância na estética facial.

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CEC DE LÁBIO

Os lábios, especialmente o lábio inferior, por sua localização, ficam expostos ao sol grande parte do dia. Não é hábito da população em geral o uso diário de protetores solares labiais, como vem se tornando na pele, especialmente da face.

As neoplasias de lábio são patologias bastante freqüentes nos consultórios médicos e odontológicos em todo o mundo. Na região sul da Austrália a incidência de câncer de lábio chega a 13,49 casos/100.000 habitantes/ano nos homens e 3,21 casos/100.000 habitantes/anos nas mulheres. Na Europa, essa distribuição também ocorre com predomínio do

acometimento no sexo masculino. A maior incidência de câncer de lábio da Europa em homens é observada em Granada (Espanha), 12,7 casos/100.000 habitantes/ano e em mulheres em Graubunden (Suíça), 0,83 casos/100.000 habitantes/ano.⁽¹⁾

O tumor maligno mais freqüente no lábio é o CEC, que corresponde a cerca de 90% dos casos.⁽²⁾ O CEC representa cerca de 15% a 40% dos casos de câncer bucal.⁽³⁾ A incidência de CEC de lábio no mundo é de aproximadamente 0,3 e 1,2 casos por 100.000 habitantes/ano para mulheres e homens, respectivamente, podendo haver variações regionais importantes.^(3,4) No Brasil, esta incidência é de 2 casos por 100.000 habitantes/ano.⁽⁴⁾ Um último levantamento oficial feito no Brasil sobre a incidência de neoplasias na população, o Registro Nacional de Patologia Tumoral, publicado em 1991, foi realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCa), coordenado pelo Ministério da Saúde, mais especificamente pela coordenação de programas de controle de câncer (Pró-Onco). Esse relatório levou em conta as neoplasias notificadas que ocorreram em todo o território nacional no período de 1981 a 1985. Nesse período, foram notificados 17.088 casos de CEC de pele em homens e 13.203 em mulheres do total de 70.896 casos de câncer de pele em homens e 68.511 em mulheres. O CEC de pele representou cerca de 24% dos casos de neoplasias cutâneas em homens e 19% nas mulheres. Nos lábios, foram relatados 1.279 casos de CEC em homens e 419 em mulheres, representando, respectivamente, 7,5% e 3,2% do total dos casos de CEC cutâneos em homens e mulheres.⁽⁵⁾

Devido à escassez de dados, hoje não sabemos exatamente quais são os atuais dados sobre o CEC de lábio no Brasil.

O desenvolvimento de outras neoplasias nessa área é pouco freqüente. Algumas vezes é acometido por contigüidade à pele adjacente. São descritos casos de carcinoma basocelular, melanoma e carcinoma de glândulas salivares. Mais raramente ocorrem fibrohistiocitoma maligno, leiomiossarcoma, fibrossarcoma, linfoma, rabdomiossarcoma e angiossarcoma. ^(6,7,8)

O carcinoma basocelular (CBC) é uma neoplasia com pequena ocorrência no lábio, tendo o lábio superior como sítio principal de acometimento. Algumas hipóteses foram postuladas para a origem do CBC nos lábios, como, por exemplo, o surgimento do tumor a partir de células pluripotentes, a partir de glândulas sebáceas heterotópicas ou de implantação epitelial traumática. As lesões de CBC no lábio são em geral ulceradas e sangram com certa facilidade. A invasão de estruturas profundas ocorre comum e precocemente. ⁽⁷⁾

3.2 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO CEC

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular primário da pele são: exposição ao arsênico, imunossupressão, radiodermite, infecções pelo HPV ⁽⁹⁻¹²⁾, genodermatoses

e, principalmente, a exposição à radiação ultravioleta. Ao surgimento do CEC nos lábios somam-se outros fatores, como o tabagismo, o etilismo, má higiene oral e infecções herpéticas recorrentes.⁽¹³⁾

Sem dúvida alguma, a radiação ultravioleta (UV) é o mais importante deles, ficando evidente ao analisarmos a incidência de CEC em relação à posição geográfica do indivíduo quanto à linha do Equador.^(8,14-16) Com a diminuição de 8 a 10 graus de latitude ocorre uma duplicação na incidência de CEC, isto é, quanto mais perto do Equador, maior a incidência de luz solar, maior a quantidade de radiação UV e, conseqüentemente, maior a incidência de CEC de pele.⁽¹⁷⁾ Outro dado importante é quanto à exposição solar na infância, pois a incidência de CEC de pele é maior em pessoas que foram expostas ao sol na infância e principalmente nas quais há história de queimaduras solares. O risco relativo de apresentar CEC de pele é três vezes maior nas pessoas que nasceram em áreas nas quais eram expostas a altas doses de radiação UV em relação àquelas que mudaram para estas áreas quando adultas.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

A radiação UV é um dos componentes do espectro de luz, sendo dividida em três subtipos: UVA, UVB e UVC.⁽⁶⁾ A fração UVC é compreendida entre 200 e 290nm e tem pouca importância para a dermatologia, sendo retida completamente na atmosfera; a UVB situa-se entre 290 e 320nm, sendo responsável pela produção de eritema, pigmentação e principalmente por mutações no DNA dos queratinócitos que levam ao câncer cutâneo; e a UVA corresponde à faixa de 320 a 400nm, sendo a fração de maior penetração na pele e responsável pela

pigmentação e por alterações que induzem ao desenvolvimento de neoplasias da pele.^(6,20)

A radiação UV causa afinamento da camada córnea e hiperplasia da epiderme, sendo que doses suberitematosas de UVA têm maior capacidade em gerar tais alterações que doses suberitematosas de UVB.⁽²⁰⁾ Além das alterações na espessura da epiderme, a radiação UV provoca diminuição no número de células de Langerhans na epiderme, causando alterações na resposta imune da pele. A ação da radiação UV provoca diminuição da atividade mitótica e diminuição da produção de queratina, produzindo o aspecto atrófico do epitélio.^(20,21) Dessa maneira, ocorre aumento da suscetibilidade deste ao dano causado pela radiação UV. Há evidências de que a ativação de proto-oncogenes e a alteração nos genes supressores de tumores, com a expressão alterada dos seus produtos protéicos, são eventos moleculares precoces no CEC cutâneo e de lábio.⁽²²⁾ Mutações no gene p53 causadas pela ação dos raios UV parecem importantes na patogênese das fases precoces do CEC. A presença de células positivas para p53 e a expressão de marcadores de proliferação celular em lesões potencialmente malignas, como a queratose e a queilite actínica⁽²³⁾, podem representar um sinal molecular de ativação neoplásica em lesões morfolologicamente benignas.^(22,24)

Os pacientes transplantados têm uma incidência elevada de CEC de pele associado à terapia imunossupressora instituída no pós-transplante.^(12,25) A incidência de CEC de pele aumenta cerca de 65 vezes e de lábio 20 vezes no transplantado quando comparado à população controle e as lesões

aparecem em média de 2 a 4 anos após o transplante.⁽²⁶⁾ A incidência de CEC no paciente transplantado é maior do que a incidência de CBC, indo de encontro às taxas que acometem a população não transplantada.⁽¹⁴⁾ Quanto mais jovem o paciente transplantado, maior o risco de desenvolvimento de neoplasia cutânea. Em pacientes abaixo dos 18 anos, a incidência de CEC de lábio é em torno de 23% comparada com 12% nos transplantados adultos (maiores que 18 anos). Isto ocorre provavelmente pelo maior tempo que o paciente permanecerá submetido à imunossupressão e devido à contínua exposição solar que se seguirá. O tipo de transplante também interfere na incidência de tumores de pele. O transplantado cardíaco é o que apresenta a maior taxa de acometimento por neoplasia cutânea, 2 a 3 vezes maior que o transplantado renal e também superior ao transplantado hepático. Parece que a intensidade da imunossupressão é responsável por esta diferença.^(27,28)

A imunossupressão parece atuar de duas maneiras distintas no aumento da incidência de CEC nos pacientes transplantados. A primeira maneira seria a capacidade carcinogênica do agente imunossupressor. Uma evidência desse mecanismo foi encontrada em um estudo feito por Hojo *et alli*, em 1999, em ratos onde fora comprovado o efeito carcinogênico da ciclosporina independente de seu papel imunossupressor.⁽²⁹⁾ O segundo mecanismo de indução da carcinogênese pelo uso de imunossupressores seria a indução de um estado imune no qual a vigilância e a erradicação de elementos pré-cancerosos estariam inativadas ou diminuídas.⁽³⁰⁾

Dentre as drogas imunossupressoras, ainda não existe consenso sobre qual delas tem o maior potencial carcinogênico associado à exposição à radiação ultravioleta. Alguns autores acreditam que a azatioprina seria o imunossupressor com a maior capacidade de induzir o surgimento de neoplasias cutâneas.⁽³¹⁾ Outros estudos conferem esse posto à ciclosporina.⁽³²⁾ Essas diferenças se dão, na maior parte das vezes, devido à heterogeneidade entre as amostras comparadas no que diz respeito ao tempo de uso das medicações.⁽³⁰⁾

O HPV já foi relacionado ao surgimento de lesões neoplásicas em diversas áreas do corpo humano como, por exemplo, no colo de útero. Mais especificamente no lábio, a presença de HPV parece estar associada ao desenvolvimento da leucoplasia oral florida, lesão que, para alguns autores, representa um CEC de baixo poder agressivo, e para outros é uma lesão que pode sofrer transformação em CEC, principalmente na presença do HPV 16.^(33,34) O HPV 16 tem relação não só com o CEC de lábio, como também com o de cavidade oral.⁽³⁵⁾

3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO CEC E DE LESÕES PRECURSORAS

A queilite actínica é uma alteração nos lábios provocada pela exposição crônica aos raios solares. É mais freqüente em idosos de pele clara e com antecedentes de exposição intensa e crônica ao sol.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Seu

surgimento guarda estreita relação com os fatores de risco para o CEC de lábio. ⁽³⁹⁾ Semelhante ao CEC de lábio, a queilite actínica é 10 vezes mais freqüente no lábio inferior que no superior ^(36,40) e acomete cerca de 8 a 10 vezes mais homens que mulheres, por prováveis questões ocupacionais, estando os homens mais sujeitos a tarefas expostas ao sol, como agricultores, pescadores, marinheiros, jardineiros e esportistas. ^(36,37,40,41)

Clinicamente, a queilite actínica apresenta-se no vermelhão dos lábios como áreas leucoplásicas associadas a áreas eritematosas, com a presença ou não de erosões, úlceras e crostas. Xerose e estrias ou fissuras labiais perpendiculares ao limite entre a pele e o vermelhão estão presentes. ^(6,39) Pode ainda ser encontrado, nos casos mais avançados, edema difuso e perda da definição do limite pele-vermelhão. ⁽⁴²⁾ A condição é geralmente assintomática, podendo esporadicamente haver prurido e dor. A queilite actínica é um quadro de evolução crônica, mas, excepcionalmente, pode apresentar-se agudamente por exposição solar intensa. O surgimento de área eritematosa infiltrada é um sinal clínico importante da transformação maligna da lesão. ⁽⁴³⁾ O real poder de transformação da queilite actínica em CEC de lábio é ainda incerto, porém, este é diretamente proporcional ao tempo de evolução da mesma. Ou seja, quanto maior for o tempo de evolução sem tratamento adequado, sem a aplicação de medidas preventivas e com a persistência dos agentes causais, maior é o risco de transformação neoplásica. ^(6,39,43) A característica clínica mais confiável para indicação de gravidade da queilite actínica e sua possível transformação

neoplásica é a perda da nitidez da linha de transição do vermelhão do lábio para a pele. ⁽⁴²⁾

Outra lesão de importância quando o assunto é CEC de lábio é a papilomatose oral florida. ⁽⁴⁴⁾ Essa é uma patologia rara e que pode acometer cavidade oral e lábios, e consiste de múltiplas lesões verrucosas (papilomas) que podem confluir formando placas ou vegetações. ⁽⁴⁵⁾ A localização preferencial é na mucosa gengival e bucal, mas o lábio também pode ser acometido. A papilomatose oral florida acomete mais frequentemente homens que mulheres, principalmente na faixa etária entre 60 e 80 anos. Imunodeficiência e o hábito de fumar parecem predispor o desenvolvimento da lesão. ⁽⁴⁴⁾ Evidências apontam para a associação do HPV com o desenvolvimento da papilomatose oral florida. ⁽⁴⁶⁾ Segundo revisão realizada por S. Syrjänen, 41% dos casos de papilomatose oral florida testados para HPV apresentaram resultado positivo para HPV DNA, sendo o HPV 16 o subtipo mais freqüentemente identificado. ⁽³⁴⁾

O CEC pode apresentar-se com características clínicas bastante variáveis. As lesões de CEC podem surgir em áreas de tegumento com lesões precursoras ou previamente sadias (CEC *de novo*). ⁽⁶⁾

Lesões iniciais, CEC *in situ*, se caracterizam por placas eritematosas bem delimitadas e com a presença ou não de pequenas áreas de infiltração, ora descamativas ora crostosas, donde a retirada destas crostas redonda num sangramento discreto. ^(6,8,21,39)

O CEC é um tumor com crescimento moderadamente rápido, sendo que, em alguns meses, pode evoluir de lesão com alguns milímetros a nódulo com alguns centímetros. O CEC pode evoluir com o surgimento de infiltração importante, nódulo e ulceração.^(8,9) Habitualmente, a ulceração surge sobre área nodular e apresenta bordas infiltradas e o centro recoberto por crostas. A depender da evolução, pode haver predomínio da ulceração, do crescimento exofítico (lesão vegetante) ou combinação de ambos (lesão úlcero-vegetante).⁽²¹⁾

As características clínicas das lesões podem servir como parâmetros para o diagnóstico, mas na maioria dos casos é necessária confirmação ou mesmo a elucidação diagnóstica por meio de exame de anatomia patológica. Com relação ao CEC de lábio e suas lesões precursoras existem características anátomo-patológicas importantes a serem analisadas para orientação na escolha do tratamento e previsão do prognóstico do paciente.
(8,36)

3.4 CARACTERÍSTICAS ANÁTOMO-PATOLÓGICAS DO CEC E LESÕES PRECURSORAS

Histologicamente, a queilite actínica representa áreas de displasia queratinocítica leve, moderada ou até severa. A epiderme encontra-se espessada, com áreas de proliferação em direção à derme, delimitadas pelas porções superiores desta. Uma quantidade variável de queratinócitos

da camada malpighiana apresenta perda da polaridade e arranjo desordenado. Algumas destas células apresentam pleomorfismo e atipia nuclear, com núcleos grandes, irregulares e hipercromáticos. Células da porção média da epiderme podem apresentar queratinização precoce, resultando em células disqueratóticas ou *corpos apoptóticos*.⁽²¹⁾

Analisada do ponto de vista histológico a papilomatose oral florida apresenta epitélio parcialmente queratinizado, acantolítico, com intensa papilomatose e com alongamento das papilas dérmicas. Os núcleos das células basais apresentam-se hipercromáticos. Podem ocorrer também distúrbios de queratinização lembrando neoplasias intraepiteliais.^(44,47,48)

Histologicamente, o CEC consiste em massas irregulares de células epiteliais que se proliferam irregularmente em direção à derme. Essa massa tumoral é composta em proporções variáveis de queratinócitos normais e queratinócitos atípicos (anaplásicos). Essa atipia é representada por variação no tamanho e forma da célula, hiperplasia e hiperecromasia do núcleo, ausência de pontes intercelulares e presença de figuras de mitoses atípicas.⁽²¹⁾ Quanto maior a proporção de queratinócitos atípicos, maior é a indiferenciação do tumor. A diferenciação do CEC é relacionada à queratinização, que está associada à formação de pérolas córneas, estruturas características compostas por camadas de queratinócitos que concentricamente vão sofrendo queratinização. Esse grau de diferenciação foi utilizado por Broders, em 1926, para a elaboração de uma classificação histológica do CEC. Assim, o CEC grau I seria um tumor com grau de diferenciação que podia variar de 100% a 75%, ou seja, o percentual de

indiferenciação seria, no máximo, de 25%; o CEC grau II apresentaria de 75% a 50% de suas células bem diferenciadas; o CEC grau III de 50% a 25% de queratinócitos diferenciados e o de grau IV possuiria um grau de diferenciação inferior a 25%. ⁽⁴⁹⁾ Na microscopia eletrônica, o CEC, em comparação com a pele normal, apresenta uma redução no número de desmossomos na superfície celular. No lugar destes, microvilosidades se estendem para o interior do citoplasma em direção aos tonofilamentos. Essa formação de desmossomos intracitoplasmáticos não é específica do CEC, mas pode ocorrer em queratoacantomas, doença de Bowen, outros processos proliferativos epidérmicos e inclusive na pele normal, mas não na proporção encontrada no CEC. Quando da invasão da derme, são notadas áreas de descontinuidade na zona de membrana basal com a penetração de longas protusões citoplasmáticas de queratinócitos em direção a esta. O CEC é o protótipo de tumor de origem epidérmica com tendência de invasão da derme. ⁽²¹⁾

3.5 FATORES PROGNÓSTICOS

Uma série de fatores, isolados ou associados, são determinantes no prognóstico do CEC cutâneo, o mesmo se aplicando ao de lábio. ^(8,27,35,50,51) Essa localização, por si só, representa maior tendência a metástases e recidiva. As lesões localizadas na orelha e nos lábios têm taxas de recidiva

de 18,7% e 10,5%, respectivamente, quando comparadas a 7,9% para lesões em outras áreas de pele exposta ao sol. Quanto às taxas de metástase em áreas expostas ao sol esta é de 5,2%, nas lesões de orelha é de 11% e de lábio 13,7%. ⁽²⁷⁾

Para o CEC de pele, existem características que determinam pior evolução do tumor. O CEC de tamanho maior que 2cm está associado à elevação da taxa de metástase de 9,1% para 30,3%, quando comparados pacientes com tumores menores que 2cm e da taxa de recidiva de 7,4% para 15,2%, comparando esses mesmos grupos. ^(14,35,51,53)

O fato de uma lesão ser recidivante aumenta a chance de ocorrer nova recidiva e metástase no seu tratamento. A taxa de recidiva do tratamento de lesão recidivante é de 23,3% para CEC de lábio e de metastatização é de 25,1%, 45% e 31,5% para CEC de pele, orelha e lábio, respectivamente. ^(8,14,51)

Alguns trabalhos mostram que pacientes imunossuprimidos, como os transplantados, têm maior incidência de tumores de pele, ocorrência mais precoce e pior prognóstico. ^(12,25,30) Os pacientes infectados pelo HIV também podem desenvolver CEC mais precoces e mais agressivos, com taxas de recidiva e metástase mais altas, o que justifica uma abordagem terapêutica mais agressiva sobre os mesmos. ⁽⁵⁴⁾

Em estudos em que foram analisadas taxas de recidiva e metástase de CEC de lábio com relação a sua espessura, ou nível de Clark, observou-se que as taxas de recidiva e metástase se elevam de 5,3% e 6,7%,

respectivamente, para 17,2% e 45,7%, quando se comparam lesões com menos de 4mm de profundidade e Clark de I a II com lesões com mais de 4mm de profundidade e Clark IV ou V. ⁽¹¹⁾

As lesões bem e moderadamente diferenciadas têm taxas de recidiva e metástase de 13,6% e 9,2%, respectivamente, enquanto em lesões pouco diferenciadas essas taxas são de 28,6% e 32,8%, respectivamente. ⁽¹⁴⁾

A Invasão perineural é um achado pouco freqüente, mas quando presente eleva as taxas de recidiva e metástase do CEC de pele para 47,2% e 47,3%, respectivamente. ^(14,55)

As lesões que surgem em áreas com danos provocados pela radiação UV são tumores menos agressivos e com baixo poder metastático, 0,5%, se comparado com os pacientes com CEC em áreas não fotolesadas, 2% a 3%. ⁽¹⁴⁾

Diferentemente do melanoma, a presença de ulceração não representa sinal de pior prognóstico ⁽²¹⁾.

Além das características clínicas e histopatológicas, inúmeros trabalhos tentam correlacionar o perfil prognóstico do CEC com alguns marcadores imuno-histoquímicos. Os dois mais estudados foram o p53 e o ki-67.

O p53 é um gene de supressão tumoral e localiza-se no braço curto do cromossomo 17 que, quando alterado, leva a uma produção anômala da proteína p53. ⁽⁵⁶⁻⁶¹⁾ Quando normalmente produzida, a proteína p53 apresenta uma meia vida curta, o que a torna praticamente indetectável aos

exames de imuno-histoquímica. Quando ocorre a mutação nesse gene, passa a ser produzida uma proteína anômala que se deposita no núcleo da célula e então se torna detectável pelos exames de imuno-histoquímica. ^(56,59-61) Bioquimicamente, a proteína p53 desempenha na célula humana duas funções bem estabelecidas: a primeira seria a regulação da transcrição de genes que suprimem a proliferação celular ⁽⁶²⁾, permitindo assim a passagem de evolução no ciclo de desenvolvimento celular do final da fase G1 para o início da fase S; a segunda seria o controle da fase G1 (check-point). ^(24,57) O Ki-67 é uma proteína de 67kd que serve como marcador de entrada no ciclo celular. ^(56,63)

Tanto o p53 como o ki-67 não se mostraram importantes no prognóstico do CEC cutâneo. Foi demonstrada relação entre reação imunohistoquímica para ki-67 e p53 e grau de diferenciação histológica, em que os tumores mais indiferenciados apresentavam reações mais intensas para os dois marcadores que os tumores bem diferenciados. Não foi comprovada relação entre ki-67 e p53 com pior evolução prognóstica do paciente bem como com espessura tumoral e nível de Clark. ⁽⁵⁶⁾ Shimizu & cols concluíram que a proteína p53 pode ou não ser detectada nos CECs, não se tornando então sua presença necessária para o crescimento da neoplasia. Porém, ficou claro que as lesões p53 positivas apresentam velocidade de crescimento mais acelerada que as p53 negativas. ⁽⁶⁴⁾

As características do infiltrado inflamatório ao redor do tumor têm sido consideradas em alguns cânceres cutâneos como um fator prognóstico.

Exemplo disso é o melanoma em que o próprio infiltrado é utilizado no microestadiamento do tumor. ^(21,65,66)

3.6 INFILTRADO INFLAMATÓRIO TUMORAL

Quando ocorre produção celular de maneira descontrolada e imperfeita, estamos diante da tumorigênese, ou produção de células neoplásicas.

As células tumorais são células com grau de atipia variável quando comparadas às células normais do tecido que as originou, porém, apresentam propriedades antigênicas que as podem diferenciar destas, provocando, em algumas situações, respostas imunes específicas. Por vezes, células tumorais são reconhecidas como *self*, ou seja, normais do próprio indivíduo, dificultando sua identificação como células “invasoras” e retardando a resposta imune adequada contra a neoplasia. ^(67,68)

A presença de infiltrado inflamatório em tumores vem sendo objeto de estudos a fim de determinar se esse é apenas um mero epifenômeno ou representa resposta imune com algum grau de eficiência contra a proliferação tumoral. Entretanto, antes de determinar a função do infiltrado inflamatório, foi preciso padronizar sua composição nos diversos tumores.

No infiltrado do CBC foram encontrados mastócitos degranulados, pequena quantidade de linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+, células natural

killer e granulócitos estavam ausentes enquanto que, no infiltrado do CEC grande quantidade de linfócitos T CD8+, células natural killer, macrófagos, mastócitos e eosinófilos. ⁽⁶⁹⁾

Esses achados foram concordantes em outros trabalhos notando-se no CEC de pele predomínio de linfócitos T (60% a 80%) e dentre estes uma maior quantidade de linfócitos T CD4+ que CD8+, na proporção de 2:1. Havia quantidades variáveis de outras células inflamatórias (células natural killer (NK), linfócitos B e granulócitos). ^(70,71)

Ao comparar-se a intensidade do infiltrado em lesões de queratose actínica, CEC insitu e CEC invasivo não foi observada significância nas diferenças entre eles. ⁽⁷²⁾

Os diversos componentes do sistema imune desempenham papéis diferentes, porém, muitas vezes complementares, na resposta contra o desenvolvimento de tumores. O infiltrado inflamatório tumoral é composto por: linfócitos T, linfócitos B, células NK, macrófagos e eosinófilos. ⁽⁶⁹⁾

Linfócitos T: são, na maioria dos casos, o principal componente do infiltrado inflamatório tumoral, tendo papel de promover a destruição das células tumorais ⁽⁷²⁾, quer por ação direta na célula tumoral, quer pela ativação de outros componentes do sistema imune. ⁽⁷³⁾

Duas subpopulações de células T são responsáveis pela ação anti-tumoral: linfócitos CD4 T helper, com grande especificidade por moléculas classe II de histocompatibilidade, agindo através da secreção de linfocinas para a ativação de outras células efectoras; e linfócitos CD8, com maior

afinidade por moléculas de classe I de histocompatibilidade, que também podem secretar linfocinas, mas têm sua maior ação através de lise tumoral direta. ⁽⁷⁴⁾

Linfócitos B: através de sua superfície reativa com antígenos tumorais, podem ter papel na ligação, no processamento e na apresentação de antígenos tumorais para o desencadeamento da resposta das células T. ^(72,75)

Existem duas maneiras pelas quais pode ocorrer a lise da célula tumoral. Complementos fixadores de anticorpos se ligam à membrana da célula tumoral e promovem a adesão de componentes do complemento que provocam “furos” na membrana celular, levando à perda do equilíbrio osmótico e bioquímico da célula e conseqüente destruição da mesma. Outro mecanismo seria propiciado pela citotoxicidade mediada por célula e dependente de anticorpo (ADCC) no qual anticorpos, geralmente da classe IgG, formam uma ponte intercelular por ligação através de região variável para um determinante específico na célula-alvo e via região fixadora de complemento para o receptor Fc da célula efetora. Inúmeras células podem mediar esta lise, incluindo natural killer, macrófagos e granulócitos. ^(67,68,75)

Células *natural killer* (NK): são células que têm a capacidade de reconhecer células-alvo que apresentem redução do número de moléculas de histocompatibilidade da classe I de sua superfície. O *down regulation* é comumente observado em infecções virais e células que sofreram transformações. As células NK representam a primeira linha de defesa do hospedeiro contra o crescimento de células modificadas, sejam elas

primárias ou metastáticas e são responsáveis pelo recrutamento de células T para suplementar a resposta específica anti-tumoral. ^(67,68,75)

Macrófagos: são importantes na imunidade tumoral, como apresentadores de antígeno desencadeando a resposta imune específica e como célula efetora da lise tumoral. Macrófagos não são citolíticos *in vitro* a não ser que sejam ativados pelos MAF (fatores de ativação macrofágicos). Os MAF são geralmente secretados por células T em resposta a um estímulo específico, e por isso a participação de macrófagos na resposta anti-tumoral pode ser dependente das células T. O mecanismo pelo qual os macrófagos reconhecem as células tumorais e, conseqüentemente, provocam sua lise ainda não está completamente elucidado. O que se sabe é que, igualmente às células NK, a ligação do macrófago à célula-alvo é um processo dependente de energia e de estruturas de membrana sensíveis à tripsina. ^(67,68,75)

Além dessas células inflamatórias já citadas, são encontrados eosinófilos compondo o infiltrado inflamatório tumoral nos casos de CEC.

3.7 EOSINÓFILO

O eosinófilo é um subtipo de célula sangüínea presente principalmente em processos alérgicos e infecções parasitárias. Os eosinófilos se originam nos granulócitos, igualmente aos basófilos e

neutrófilos. Possuem uma vida média curta, sendo necessários de 2 a 6 dias para sua maturação na medula óssea. Têm meia vida na circulação sanguínea, de 6 a 12 horas, e ficam ainda ativos por alguns dias quando no tecido conjuntivo. Os eosinófilos representam cerca de 1% a 3% dos linfócitos circulantes. Para cada eosinófilo circulante na corrente sangüínea, estima-se que existam 200 eosinófilos maduros na medula óssea e 500 eosinófilos depositados no tecido conjuntivo. A diferenciação do granulócito em eosinófilo é estimulada por: GM-CSF (fator estimulador de colônia de granulócito e macrófago), IL-3 e IL-5. Esta última é denominada fator de diferenciação de eosinófilo. ^(76,77)

Ultraestruturalmente, o eosinófilo apresenta características importantes, como a presença de núcleo bilobado envolvendo os nucléolos. Outra característica importante é a presença de grânulos citoplasmáticos, aproximadamente 200 por eosinófilo, o que corresponde à décima parte do número de grânulos presentes num neutrófilo. Os grânulos citoplasmáticos dos eosinófilos são constituídos de duas partes distintas: a parte central, com composição cristalóide mais eletrodensa, e a porção periférica, composta por uma matriz menos densa. O eosinófilo humano mede cerca de 12 a 17 μ m de diâmetro, tendo cada grânulo citoplasmático o diâmetro aproximado de 0,5 μ m. A composição destes grânulos é dada por peroxidase eosinofílica, que é diferente de outras peroxidases, outras enzimas capazes de produzir metabólitos tóxicos de oxigênio, um lisofosfato citotóxico (Charcot-Leyden crystal protein) e três outras proteínas básicas. Mais especificamente a proteína básica maior confere ao eosinófilo uma alta

afinidade por corantes ácidos, como, por exemplo, a eosina, resultando na coloração vermelha quando da utilização da hematoxilina e eosina para coloração de tecidos onde existem eosinófilos. ^(67,68,76)

A superfície dos eosinófilos é povoada por duas classes de receptores. Os receptores Fc de imunoglobulina se subdividem em receptores para IgE, também presentes em mastócitos e basófilos, e receptores para IgG, presentes em cerca de 10% a 30% dos eosinófilos de indivíduos normais. Os receptores de complemento estão presentes em cerca de 40% a 50% dos eosinófilos de indivíduos normais, comparados com 90% nos neutrófilos. Essa quantidade apresenta-se aumentada na presença de síndrome hipereosinofílica, infecções helmínticas e atopia, sugerindo, desta maneira, a participação da ativação desses receptores na resposta inflamatória dos eosinófilos. ^(67,68)

No sangue periférico, é possível determinar duas subpopulações de eosinófilos: os de baixa densidade, ou hipodensos, e os de densidade normal, ou normodensos. Os eosinófilos hipodensos apresentam alterações nos determinantes antigênicos de superfície, aumento na expressão de receptores para IgG e IgE, alteração no metabolismo oxidativo e aumento na capacidade de destruição do schistosomula do *Schistosoma mansoni* in vitro. Eosinófilos hipodensos no sangue periférico são encontrados em situações como: atopia, asma, infecções crônicas por helmintos, síndrome hipereosinofílica e neoplasias. A ativação dos eosinófilos pode ser dada pelo endotélio vascular, citocinas derivadas de células T (GM-CSF, IL-3 e IL-5) e

citocinas derivadas de monócitos e macrófagos (IL-1 e fator de necrose tumoral).^(67,68)

Já é bastante conhecido o papel do eosinófilo na resposta imune diante de helmintos e reações inflamatórias nas vias aéreas superiores, porém, seu papel na resposta contra tumores ainda permanece desconhecido.

3.8 INFILTRADO EOSINOFÍLICO EM CEC

A busca do papel do infiltrado eosinofílico em diversos tumores teve início no final do século XIX.⁽⁷⁸⁾ Inicialmente, o conceito de eosinofilia abrangia os eosinófilos circulantes e os depositados nos tecidos.⁽⁷⁹⁾ Por isso, criou-se uma confusão sobre o significado clínico da eosinofilia tumoral, não se dando a devida importância aos primeiros estudos que mostravam uma associação entre maior quantidade de eosinófilos e pior prognóstico tumoral.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Quando os estudos começaram a avaliar em separado a quantidade de eosinófilos na corrente sanguínea e no sítio tumoral, os resultados se tornaram mais confiáveis. A presença de grande quantidade de eosinófilos na corrente sanguínea parecia estar associada ao pior prognóstico das lesões neoplásicas em geral.⁽⁸³⁻⁸⁶⁾ Quando os eosinófilos se localizavam ao redor do tumor e não havia aumento de eosinófilos na corrente sanguínea, estaria relacionado com o melhor prognóstico tumoral.⁽⁸⁷⁾

O eosinófilo, objeto de nosso estudo, parece se comportar de maneira heterogênea nos diversos tumores em que se encontra presente. Lowe e colaboradores realizaram estudo comparativo entre queratoacantomas, CEC não invasivos e CEC invasivos. Ficou evidente que não há relação entre a intensidade do infiltrado eosinofílico e tamanho, localização e etiologia do tumor embora, casos de dificuldade diagnóstica entre queratoacantoma e CEC o infiltrado mostrava-se mais intenso nos CEC. ⁽⁸⁸⁾

O infiltrado inflamatório eosinofílico parece desempenhar papel importante no prognóstico em carcinomas espinocelulares dependendo da sua localização.

Em trabalho realizado por Ohashi e colaboradores, os autores associaram maior quantidade de eosinófilos no infiltrado tumoral com menor taxa de metástase ganglionar em casos iniciais de CEC esofágico, com comprometimento limitado à camada submucosa. Aqui também os autores não conseguiram explicar qual mecanismo estaria associado a esse papel do eosinófilo. ⁽⁸⁹⁾

Em 1987, Goldsmith e colaboradores publicaram estudo com 82 casos de CEC de cabeça e pescoço, em que o maior infiltrado eosinofílico estava relacionado ao melhor prognóstico do tumor. ⁽⁹⁰⁾ Em estudo seguinte, com 120 casos de CEC de cabeça e pescoço, o mesmo grupo ratificou o resultado anterior, mostrando o infiltrado eosinofílico maior como protetor contra metástase à distância. ⁽⁹¹⁾

Deron e cols., em 1996, tentaram relacionar o infiltrado eosinofílico tecidual com um melhor prognóstico de pacientes com carcinoma espinocelular de laringe e/ou traquéia, sem sucesso. Os autores encontraram diferenças no prognóstico dos pacientes com tumor associado à eosinofilia tecidual e dos pacientes com tumor não associados à eosinofilia tecidual, porém, essas diferenças não se apresentavam estatisticamente significativas e concluíram que era necessário um estudo mais amplo para definição da questão. ⁽⁵³⁾

O papel prognóstico do eosinófilo no CEC de colo de útero também se apresenta controverso. Segundo Bethwaite e colaboradores, a presença de infiltrado eosinofílico intenso (mais de 30 eosinófilos por mm²) em casos de CEC de colo uterino, estágio IB, está relacionada ao melhor prognóstico. ⁽⁹⁵⁾ Já segundo van Driel e cols., a presença de um maciço infiltrado eosinofílico em paciente com linfonodos negativos e margens cirúrgicas de ressecção livres estaria relacionado à pior evolução clínica, sugerindo, dessa maneira, resposta imune menos efetiva. ⁽⁹²⁾

Nos casos de CEC de cavidade oral, os trabalhos são discordantes, pois alguns demonstram que maior quantidade de eosinófilos estaria ligado ao pior prognóstico e outros ao melhor. ^(93,94)

Dorta e colaboradores, em estudo com 125 pacientes com CEC de cavidade oral, mostraram que o infiltrado eosinofílico intenso confere melhor evolução prognóstica para o paciente. Os autores encontraram menores taxas de recidiva e metástase e maior sobrevida dos pacientes com CEC de cavidade oral estágios II e III que apresentavam infiltrado eosinofílico mais

intenso em relação a pacientes com infiltrado mais escasso.⁽⁹³⁾ Alguns possíveis mecanismos através dos quais os eosinófilos poderiam desempenhar tal função foram citados pelos autores, como, por exemplo: capacidade citotóxica dos eosinófilos mediada por anticorpo, ^(53,79,95,96) capacidade do eosinófilo em sintetizar ^(76,95) e secretar proteínas como a proteína básica maior, proteína catiônica eosinofílica e a peroxidase eosinofílica. ^(77,95,97,98)

Diante de resultados tão controversos, resolvemos estudar a relação entre o infiltrado eosinofílico e o prognóstico do CEC de lábio, e qual o possível mecanismo de ação do eosinófilo nesses tumores.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Este estudo retrospectivo foi realizado com base em dados referentes a 29 pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de CEC primário de lábio, sem invasão ganglionar e metástase à distância (N0, M0) no momento do diagnóstico, submetidos a tratamento cirúrgico no ambulatório de cirurgia dermatológica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 1980 a 1989.

Foram listados 76 pacientes que tiveram diagnóstico clínico e histológico de CEC de lábio e receberam o primeiro tratamento no ambulatório de cirurgia dermatológica. Os critérios de inclusão dos pacientes no grupo a ser estudado foram:

- Ter prontuários devidamente preenchidos e que pudessem fornecer os dados necessários para o estudo, ou ter possibilidade de comparecer ao ambulatório para fornecimento desses dados;
- Ter um acompanhamento pós-operatório mínimo de cinco anos, excetuando-se os casos de óbito pela doença;

- Ter sido submetido à exérese total da lesão, para poder permitir a avaliação histológica de todo o tecido tumoral;
- Possuir lâminas e/ou blocos com material referente ao tumor tratado em bom estado de conservação que permitissem o estudo dos espécimes.

Dos 76 pacientes listados, 29 preencheram os critérios de inclusão e compuseram a amostra populacional do estudo.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Dados Clínicos

Os dados clínicos foram obtidos através de análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes.

Foram coletados dados epidemiológicos (identificação, sexo, idade e hábito de fumar) e clínicos, como a duração da lesão (período desde a percepção até o dia do tratamento) e a presença de recidivas e metástases num período mínimo de cinco anos, exceto naqueles que evoluíram a óbito pela doença.

4.2.2 Dados Histológicos

Primeiramente, foi realizada a revisão do exame macroscópico das peças cirúrgicas que precederam o exame histológico, anotados seus tamanhos e, nos casos possíveis, o tamanho do tumor.

Os dados histológicos necessários para a realização deste estudo foram obtidos com a leitura de novas lâminas montadas a partir dos blocos de parafina contendo os espécimes cirúrgicos armazenados no arquivo do laboratório de dermatopatologia do HCFMUSP.

Foram realizados cortes dos blocos de parafina com 5µm de espessura, e então montadas lâminas que posteriormente foram coradas pela hematoxilina e eosina (HE) no laboratório de dermatopatologia do HCFMUSP. Foi escolhida a HE pela praticidade da coloração, baixo custo, baixa complexidade e facilidade na identificação e contagem de eosinófilos e linfócitos. A HE é tão eficiente quanto as técnicas de imunohistoquímica para a identificação dos eosinófilos.⁽³²⁾

A leitura das lâminas foi realizada num microscópio Nikon Labophot, binocular, sendo a contagem dos eosinófilos realizadas com a objetiva de grande aumento, 40X (0,65 160/0,17), em campos contíguos com o auxílio de grátula de 100 campos, para permitir o mapeamento da lâmina e impedir a contagem inadvertida da mesma área mais de uma vez. Além da grátula, utilizamos o *differential cell counter*, aparelho manual para totalização de células lidas, para armazenamento, no período da leitura, da quantidade de eosinófilos em cada campo examinado (**Foto 1**). Foram

desprezadas áreas com presença de microabcessos, úlceras e vasos sanguíneos, pois permitiriam um acúmulo ou escassez de células inflamatórias não representativas do restante do tumor. A leitura das lâminas foi realizada por três observadores em separado, sendo dois patologistas e um dermatologista, e no caso de valores discrepantes, foi realizada nova leitura. Quando os valores eram compatíveis, realizava-se o cálculo da média dos valores encontrados e atribuía-se este valor para o infiltrado do caso em questão.

Foto 1 - Differential cell counter

O número de campos foi escolhido aleatoriamente, pois na literatura não existe padronização para esse número. Optou-se ainda por fazer a contagem dos eosinófilos em duas áreas distintas: intratumoral (**Fotos 2 e 3**) e peritumoral (**Fotos 4 e 5**). Com isso, buscava-se verificar a existência de diferença no comportamento do infiltrado eosinofílico nessas áreas distintas. Considerou-se o infiltrado intratumoral aquele que permeava as células tumorais e o peritumoral aquele que se localizava até dois campos de grande aumento em torno da massa tumoral. A padronização para a área peritumoral foi por nós estabelecida devido à inexistência da mesma na literatura. Em cada uma das áreas foram lidos 25 campos, perfazendo um total de 50 campos por caso, na tentativa de diminuir a margem de erro da leitura. Essa medida foi adotada porque, quando se iniciou a contagem dos eosinófilos, notamos que, em alguns casos, havia irregularidade muito grande na distribuição destes, podendo levar a resultados inconsistentes. Após a contagem dos 25 campos intratumorais, foi realizada somatória dos mesmos e calculada a média aritmética, valor este atribuído como número de eosinófilos intratumorais no caso em estudo. O mesmo foi feito para o infiltrado peritumoral.

Os valores obtidos foram agrupados em duas categorias, sendo que a primeira engloba casos com até 01 eosinófilo em média por campo (**Fotos 2 e 4**) e a segunda, casos com mais de 01 eosinófilo (**Fotos 3 e 5**). Essa categorização foi adotada para possibilitar a realização da análise estatística com maior facilidade e precisão. A determinação dos valores limítrofes de cada classe não se baseou em quaisquer indícios de mudança de

comportamento do tumor. Essa classificação foi feita de maneira a agrupar o maior número de casos nas categorias criadas e com distribuição mais homogênea possível. Não há na literatura padronização para essa categorização.

Foto 2 - Infiltrado eosinofílico intratumoral com menos de 01 eosinófilo /campo. (Aumento 10x)

Foto 3 - Infiltrado eosinofílico intratumoral com mais de 01 eosinófilo/campo. (Aumento 40x)

Foto 4 - Infiltrado eosinofílico peritumoral com menos de 01 eosinófilo/campo. (Aumento 10x)

Foto 5 - Infiltrado eosinofílico peritumoral com mais de 01 eosinófilo/campo. (Aumento 10x)

Além da quantificação do infiltrado eosinofílico, realizamos análise semiquantitativa do restante do infiltrado inflamatório no tumor, que foi classificado como leve, moderado e intenso. Sendo considerado discreto (**Foto 6**) o infiltrado com menos de 50 células por campo em média; moderado (**Foto 7**) entre 50 e 200 células por campo; e intenso (**Foto 8**) com mais de 200 células por campo.

Foto 6 - Infiltrado linfocítico discreto. (Aumento 10x)

Foto 7 - Infiltrado linfocítico moderado. (Aumento 10x)

Foto 8 - Infiltrado linfocítico intenso. (Aumento 10x)

Foram avaliadas outras características histológicas do tumor, como grau de diferenciação, espessura, invasão perineural e perivascular. Os valores referentes à espessura tumoral foram agrupados em 2 subgrupos para facilitar a análise estatística: até 4mm de espessura e com mais de 4mm de espessura.

4.2.3 Análise Estatística

Inicialmente, foram aplicados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da amostra quanto aos valores do infiltrado eosinofílico. Amostras que atendem à normalidade apresentam valores que se distribuem de acordo com a curva de Gauss. A amostra selecionada não atendeu à suposição de normalidade ($p < 0,05$).

Para a análise comparativa dos eosinófilos categorizados com as variáveis espessura tumoral, presença de recidiva e metástase, invasão perineural e peri vascular, comprometimento da camada muscular e grau de diferenciação, aplicamos o teste exato de Fisher.

Para a análise comparativa dos valores encontrados para o infiltrado eosinofílico com as mesmas variáveis, aplicamos o teste de Mann-Whitney.

Para a análise comparativa do infiltrado linfocítico com as mesmas variáveis, aplicamos o teste Gamma.

Para a comparação do infiltrado linfocítico com o eosinofílico, utilizamos o teste de Kruskal-Wallis.

Para representação dos resultados, utilizamos tabelas, gráficos em setograma, gráfico de regressão linear, diagrama de barras e *box plot*.

A análise estatística foi feita com o auxílio do Software Package for Social Science (SPSS) versão 12.0.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS CLÍNICOS

5.1.1 Distribuição quanto ao sexo

Nos 29 pacientes estudados, houve predomínio do sexo masculino, 4,8 :1. (Tabela 1)

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes quanto ao sexo

SEXO	Nº Casos	%
Masculino	24	82,75
Feminino	05	17,25

5.1.2 Distribuição quanto à idade

Houve um predomínio de casos em pacientes com idade maior que 60 anos (44,8%), seguido das faixas etárias de 46 a 60 anos, de 31 a 45 anos e pacientes com menos de 30 anos. (Tabela 2)

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes quanto à idade

IDADE (anos)	Nº Casos	%
Até 30	03	10,4
31 a 45	05	17,3
46 a 60	08	27,5
Maior que 60	13	44,8

5.1.3 Presença do tabagismo

O hábito de fumar foi alvo de nossa investigação. A maior parte dos 29 pacientes estudados era tabagista. (**Tabela 3**)

Tabela 3 - Frequência de tabagismo

TABAGISMO	Nº Casos	%
Sim	20	69
Não	5	17,2
Não informado	4	13,8

5.1.4 Duração da lesão

Quando do tratamento, a maioria dos pacientes já apresentava a lesão há mais de um ano (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Período decorrente entre o surgimento da lesão e o tratamento (meses)

DURAÇÃO DA LESÃO	Nº Casos	%
Até 12 meses	11	38
Mais que 12 meses	18	62

5.1.5 Frequência de recidiva

Uma pequena parcela dos pacientes apresentou recidiva das lesões durante o período de 5 anos de acompanhamento. (**Tabela 5**)

Tabela 5 - Frequência de recidiva nos casos estudados no período de acompanhamento de cinco anos

RECIDIVA	Nº Casos	%
Sim	04	13,8
Não	25	86,2

5.1.6 Frequência de metástase

A Taxa de metástase foi superior à de recidiva (**Tabela 6**). Em todos os casos em que ocorreu, a metástase se deu para cadeias ganglionares regionais.

Tabela 6 - Frequência de metástase nos casos estudados no período de acompanhamento de cinco anos

METÁSTASE	Nº Casos	%
Sim	08	27,6
Não	21	72,4

5.2 RESULTADOS HISTOLÓGICOS

5.2.1 Grau de diferenciação dos tumores

Com relação ao grau de diferenciação, houve uma distribuição com predomínio dos graus II e III. (Tabela 7)

Tabela 7 - Distribuição dos tumores quanto ao grau de diferenciação

GRAU DE DIFERENCIAÇÃO	Nº Casos	%
I	03	10,4
II	13	44,8
III	08	27,5
IV	05	17,3

5.2.2 Invasão perineural

Foi detectada invasão perineural em quase metade dos pacientes. (Tabela 8)

Tabela 8 - Distribuição dos casos quanto à invasão perineural

INVASÃO PERINEURAL	Nº Casos	%
Presente	12	41,4
Ausente	17	58,6

5.2.3 Invasão perivascular

O comprometimento perivascular foi encontrado em um pequeno número de casos. (**Tabela 9**)

Tabela 9 - Distribuição dos casos quanto à invasão perivascular

INVASÃO PERIVASCULAR	Nº Casos	%
Presente	04	13,8
Ausente	25	86,2

5.2.4 Comprometimento da camada muscular

Na maioria dos casos, o tumor já invadia a camada muscular, conforme demonstra a **Tabela 10**.

Tabela 10 - Distribuição dos casos quanto ao comprometimento muscular

COMPROMETIMENTO MUSCULAR	Nº Casos	%
Presente	19	65,5
Ausente	10	34,5

5.2.5 Espessura tumoral

Quanto à espessura, houve predomínio de tumores com menos de 04 mm. (Tabela 11)

Tabela 11 - Distribuição dos casos quanto à espessura tumoral (mm)

ESPESSURA	Nº Casos	%
Até 04mm	22	75,9
Mais que 04mm	07	24,1

5.2.6 Infiltrado linfocítico tumoral

Houve predomínio de tumores com infiltrado linfocítico moderado (Tabela 12, Gráfico 1).

Tabela 12 - Distribuição dos casos quanto ao infiltrado linfocítico

INFILTRADO LINFOCÍTICO	Nº Casos	%
Discreto	4	13,8
Moderado	14	48,2
Intenso	11	38,0

Gráfico 1 - Distribuição dos casos quanto ao infiltrado linfocítico

5.3 QUANTIDADE DE EOSINÓFILOS NOS INFILTRADOS INFLAMATÓRIOS PERITUMORAL E INTRATUMORAL

5.3.1 Infiltrado eosinofílico intratumoral

Com relação ao infiltrado intratumoral, a maior parte dos doentes apresentava até 01 eosinófilo por campo. (**Tabela 13 e Gráfico 2**)

Tabela 13 - Distribuição dos casos quanto aos Infiltrados eosinofílicos intra e peritumoral

	Intratumoral	Peritumoral
Até 01 eosinófilo	16	21
Mais que 01 eosinófilo	13	08

Gráfico 2- Distribuição dos casos quanto ao infiltrado eosinofílico intratumoral

5.3.2 Infiltrado eosinofílico peritumoral

No que diz respeito ao infiltrado peritumoral, o comportamento foi semelhante. (Tabela 13 e Gráfico 3)

Gráfico 3 - Distribuição dos casos quanto ao infiltrado eosinofílico peritumoral

5.3.3 Relação entre os infiltrados eosinofílicos intratumoral e peritumoral

Os infiltrados eosinofílicos intra e peritumoral tenderam a uma concordância com coeficiente de correlação igual a 0,8279, ou seja, aproximando-se de 1 (**Gráfico 4**). Devido à semelhança na quantidade de eosinófilos em ambos os infiltrados, optamos por trabalhar a partir deste ponto com a média dos mesmos como valor para infiltrado eosinofílico do caso em questão.

Gráfico 4 - Relação entre infiltrados eosinofílicos intratumoral e peritumoral

5.4 RESULTADOS COMPARATIVOS

Após a obtenção dos dados desejados, iniciamos uma série de comparações a fim de atingirmos nosso objetivo, que é determinar a importância do infiltrado eosinofílico junto ao prognóstico tumoral no CEC de lábio.

5.4.1 Infiltrado eosinofílico X Espessura tumoral

A análise da comparação entre infiltrado eosinofílico e espessura tumoral através do teste exato de Fisher não mostrou diferença estatisticamente significativa entre as amostras ($p=0,665$). Observamos um maior número de casos de tumores finos, com menos de 04mm e com até um eosinófilo por campo (51,7% dos casos). (**Tabela 14 e Gráfico 5**)

Tabela 14 - Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e espessura tumoral

Espessura	Eosinófilo até um n (%)	Eosinófilos maiores que um n (%)	Total
Até 4mm	15 (51,7%)	7 (24,1%)	22 (75,9%)
> 4mm	4 (13,8%)	3 (10,3%)	7 (24,1%)
Total	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (100,0%)

Gráfico 5 - Comparação entre infiltrado eosinofílico e espessura do tumor

5.4.2 Infiltrado eosinofílico X Duração da lesão

Quando comparados o infiltrado eosinofílico e a duração da lesão, detectou-se um maior número de pacientes com menos de 12 meses de evolução e com até um eosinófilo por campo (37,9%). Aplicando-se o teste exato de Fisher para essa comparação, não foi encontrada significância estatística ($p=0,694$). (Tabela 15 e Gráfico 6)

Tabela 15 – Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e duração da lesão

Duração da lesão	Eosinófilo até um n (%)	Eosinófilos maiores que um n (%)	Total
Até 12 meses	11 (37,9%)	7 (24,1%)	18 (62,1%)
Acima de 12 meses	8 (27,6%)	3 (10,3%)	11 (37,9%)
Total	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (100,0%)

Gráfico 6 - Comparação entre infiltrado eosinofílico e duração da lesão

5.4.3 Infiltrado eosinofílico X Grau de diferenciação do tumor

Esta comparação não pôde ser testada pela existência de caselas vazias, impedindo a aplicação de qualquer teste estatístico. (Tabela 16 e Gráfico 7)

Tabela 16 – Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e grau de diferenciação tumoral

Grau	Até um eosinófilo n (%)	Mais que um eosinófilo n (%)	Total
I	3 (10,3%)	0 (0%)	3 (10,3%)
II	8 (27,6%)	5 (17,2%)	13 (44,8%)
III	3 (10,3%)	5 (17,2%)	8 (27,6%)
IV	5 (17,2%)	0 (0%)	5 (17,2%)
Total	19	10	29

Gráfico 7 – Comparação entre o infiltrado eosinofílico e o grau de diferenciação do tumor

5.4.4 Infiltrado eosinofílico X Recidiva do tumor

Com a aplicação do teste exato de Fisher, não encontramos significância estatística na comparação entre o infiltrado eosinofílico categorizado e a recidiva tumoral ($p=0,592$). (Tabela 17 e Gráfico 8)

Tabela 17 - Comparação entre infiltrado eosinofílico e recidiva tumoral

Recidiva	Até um eosinófilo n (%)	Mais que um eosinófilo n (%)	Total
Não	17 (58,6%)	8 (27,6%)	25 (86,2%)
Sim	2 (6,9%)	2 (6,9%)	4 (13,8%)
Total	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (100,0%)

Quando comparados o valor do infiltrado eosinofílico tumoral e a presença de recidiva, também não observamos diferença estatisticamente significativa entre as amostras por meio da aplicação do teste de Mann Withney ($p=0,255$).

Gráfico 8 - Relação entre Infiltrado eosinofílico e recidiva da lesão

5.4.5 Infiltrado eosinofílico X Metástase tumoral

Ao analisar o infiltrado eosinofílico categorizado e a presença de metástase tumoral, não foi observada, por meio da aplicação do teste exato de Fisher, diferença estatisticamente significativa entre as amostras ($p=0,675$). (Tabela 18)

Tabela 18 - Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e ocorrência de metástase tumoral

Metástase	Até um eosinófilo n (%)	Mais que um eosinófilo n (%)	Total
Não	13 (44,8%)	8 (27,6%)	21 (72,4%)
Sim	6 (20,7%)	2 (6,9%)	8 (27,6%)
Total	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (100,0%)

Quando realizada a comparação entre o valor do infiltrado eosinofílico e a presença de metástase tumoral, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as amostras por meio da aplicação do teste Mann Whitney ($p=0,961$). (**Gráfico 9**)

Gráfico 9 - Relação entre o infiltrado eosinofílico e metástase tumoral num período de acompanhamento de 05 anos

5.4.6 Infiltrado eosinofílico X Invasão perineural

Não houve resultado estatisticamente significativo na comparação entre o infiltrado eosinofílico e a ocorrência de invasão perineural ($p=0,694$). (Tabela 19 e Gráfico 10)

Tabela 19 - Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e presença de invasão perineural

Invasão Perineural	Até um eosinófilo n (%)	Mais que um eosinófilo n (%)	Total
Não	12 (41,4%)	5 (17,2%)	17 (58,6%)
Sim	7 (24,2%)	5 (17,2%)	12 (41,4%)
Total	19 (65,6%)	10(34,4%)	29 (100%)

Gráfico 10 - Relação entre infiltrado eosinofílico e invasão perineural

5.4.7 Infiltrado eosinofílico X Invasão perivascular

Ao se aplicar o teste exato de Fisher na relação do infiltrado eosinofílico categorizado com a invasão perivascular, não foi evidenciado resultado estatisticamente significativo ($p= 1$). (Tabela 20 e Gráfico 11)

Tabela 20 - Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e invasão perivascular

Invasão perivascular	Até um eosinófilo n (%)	Mais que um eosinófilo n (%)	Total
Sim	3 (10,3%)	1 (3,4%)	4 (13,8%)
Não	16 (55,2%)	9 (31,0%)	25 (86,2%)
Total	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (100,0%)

Gráfico 11 - Relação entre infiltrado eosinofílico e ocorrência de invasão perivascular

5.4.8 Infiltrado eosinofílico X Comprometimento da camada muscular

Não foi observada significância estatística na relação do infiltrado eosinofílico categorizado com o comprometimento da camada muscular quando aplicado o teste exato de Fisher ($p=0,698$). (Tabela 21 e Gráfico 12)

Tabela 21 - Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e comprometimento da camada muscular

Comprometimento da camada muscular	Até um eosinófilo n (%)	Mais que um eosinófilo n (%)	Total
Sim	13 (44,8%)	6 (20,7%)	19 (65,5%)
Não	6 (20,7%)	4 (13,8%)	10 (34,5%)
Total	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (100,0%)

Gráfico 12 - Relação entre infiltrado eosinofílico e comprometimento da camada muscular

5.4.9 Infiltrado linfocítico X Espessura tumoral

A análise da comparação entre infiltrado linfocítico e espessura tumoral através do Gamma teste não mostrou diferença estatisticamente significativa entre as amostras ($p=0,073$). (**Tabela 22 e Gráfico 13**)

Tabela 22 - Comparação entre infiltrado linfocítico e espessura tumoral

Espessura	Discreto n (%)	Moderado n (%)	Intenso n (%)	Total
Até 4 mm	4 (13,8%)	7 (24,1%)	11 (37,9%)	22 (75,9%)
Maior que 4 mm	-	7 (24,1%)	-	7 (24,1%)
Total	4 (13,8%)	14 (48,3%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)

Gráfico 13 - Comparação entre infiltrado linfocítico e espessura do tumor

5.4.10 Infiltrado linfocítico X Duração da lesão

Quando comparados o infiltrado linfocítico e a duração da lesão, aplicando-se o teste Gamma para essa comparação, não foi encontrada significância estatística ($p=0,898$). (Tabela 23 e Gráfico 14)

Tabela 23 - Comparação entre infiltrado linfocítico e duração da lesão

Duração da lesão	Discreto n (%)	Moderado n (%)	Intenso n(%)	Total
Até 12 meses	3 (10,3%)	8 (27,6%)	7 (24,1%)	18 (62,1%)
Mais que 12 meses	1 (3,4%)	6 (20,7%)	4 (13,8%)	11 (37,9%)
Total	4 (13,8%)	14 (48,3%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)

Gráfico 14 - Comparação entre infiltrado linfocítico e duração da lesão

5.4.11 Infiltrado linfocítico X Grau de diferenciação do tumor

Aplicando-se o teste Gamma à comparação entre o infiltrado linfocítico e o grau de diferenciação tumoral, foi encontrada significância estatística ($p = 0,023$). (Tabela 24 e Gráfico 15)

Tabela 24 - Comparação entre infiltrado linfocítico e grau de diferenciação tumoral

Grau de Diferenciação	Discreto n (%)	Moderado n (%)	Intenso n (%)	Total
I	1 (3,4%)	2 (6,9%)	-	3 (10,3%)
II	2 (6,9%)	7 (24,1%)	4 (13,8%)	13 (44,8%)
III	1 (3,4%)	3 (10,3%)	4 (13,8%)	8 (27,6%)
IV	-	2 (6,9%)	3 (10,3%)	5 (17,2%)
Total	4 (13,8%)	14 (48,3%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)

Gráfico 15 - Comparação entre o infiltrado linfocítico e o grau de diferenciação do tumor

5.4.12 Infiltrado linfocítico X Recidiva do tumor

Através do teste Gamma não encontramos significância estatística na comparação entre o infiltrado linfocítico e a recidiva tumoral ($p= 0,893$). (Tabela 25 e Gráfico 16)

Tabela 25 - Comparação entre infiltrado linfocítico e recidiva tumoral

Recidiva	Discreto n (%)	Moderado n (%)	Intenso n (%)	Total
Não	4 (13,8%)	11 (37,9%)	10 (34,5%)	25(86,2%)
Sim	-	3 (10,3%)	1 (3,4%)	4 (13,8%)
Total	4 (13,8%)	14 (48,3%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)

Gráfico 16 - Relação entre infiltrado linfocítico e recidiva da lesão

5.4.13 Infiltrado linfocítico X Metástase tumoral

Ao analisar o infiltrado linfocítico e a presença de metástase tumoral, não foi observada, ao aplicar o teste Gamma, diferença estatisticamente significativa entre as amostras ($p=0,669$). (Tabela 26 e Gráfico 17)

Tabela 26 - Comparação entre infiltrado linfocítico e ocorrência de metástase tumoral no período de acompanhamento pós-operatório de 05 anos

Metástase	Discreto n (%)	Moderado n (%)	Intenso n (%)	Total
Não	2 (6,9%)	11 (37,9%)	8 (27,6%)	21 (72,4%)
Sim	2 (6,9%)	3 (10,3%)	3 (10,3%)	8 (27,6%)
Total	4 (13,8%)	14 (48,3%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)

Gráfico 17 - Relação entre o infiltrado linfocítico e metástase tumoral num período de 05 anos de acompanhamento

5.4.14 Infiltrado linfocítico X Invasão perineural

Não houve significância estatística na comparação entre o infiltrado linfocítico e a ocorrência de invasão perineural ($p=0,496$). (Tabela 27 e Gráfico 18)

Tabela 27 - Comparação entre infiltrado linfocítico e presença de invasão perineural

Invasão perineural	Discreto n (%)	Moderado n (%)	Intenso n (%)	Total
Sim	1 (3,4%)	8 (27,6%)	3 (10,3%)	12 (41,4%)
Não	3 (10,3%)	6 (20,7%)	8 (27,6%)	17 (58,6%)
Total	4 (13,8%)	14 (48,3%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)

Gráfico 18 - Relação entre infiltrado linfocítico e invasão perineural

5.4.15 Infiltrado linfocítico X Invasão perivascular

Ao se aplicar o teste Gamma na relação do infiltrado linfocítico com a invasão perivascular, não foi evidenciada significância estatística ($p= 0,893$).

(Tabela 28 e Gráfico 19)

Tabela 28 - Comparação entre infiltrado linfocítico e invasão perivascular

Invasão perivascular	Discreto n (%)	Moderado n (%)	Intenso n (%)	Total
Sim	-	3 (10,3)	1 (3,4%)	4 (13,8%)
Não	4 (13,8%)	11 (37,9%)	10 (34,5%)	25 (86,2%)
Total	4 (13,8%)	14 (48,3%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)

Gráfico 19 - Relação entre infiltrado linfocítico e ocorrência de invasão perivascular

5.4.16 Infiltrado linfocítico X Comprometimento da camada muscular

Não foi observada significância estatística na relação do infiltrado linfocítico com o comprometimento da camada muscular quando aplicado o teste Gamma ($p=0,581$). (Tabela 29 e Gráfico 20)

Tabela 29 - Comparação entre infiltrado linfocítico e comprometimento da camada muscular

Comprometimento da camada muscular	Discreto n (%)	Moderado n (%)	Intenso n (%)	Total
Sim	1 (3,4%)	11 (37,9%)	7 (24,1%)	19 (65,5%)
Não	3 (10,3%)	3 (10,3%)	4 (13,8%)	10 (34,5%)
Total	4 (13,8%)	14 (48,3%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)

Gráfico 20 - Relação entre infiltrado linfocítico e comprometimento da camada muscular

5.4.17 Infiltrado eosinofílico X Infiltrado linfocítico

Não houve significância estatística na relação entre o infiltrado eosinofílico e o infiltrado linfocítico ($p=0,754$). (Tabela 30 e Gráfico 21)

Tabela 30 - Comparação entre infiltrado eosinofílico categorizado e infiltrado linfocítico

Linfócitos	Até um eosinófilo n (%)	Mais que um eosinófilo n (%)	Total
Discreto	3 (10,3%)	1 (3,4%)	4 (13,8%)
Moderado	9 (31,0%)	5 (17,2%)	14 (48,3%)
Intenso	7 (24,1%)	4 (13,8%)	11 (37,9%)
Total	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (100,0%)

Gráfico 21 - Relação entre infiltrado eosinofílico catagorizado e infiltrado linfocítico

6. DISCUSSÃO

O CEC de lábio é uma patologia relativamente freqüente e representa 90% dos cânceres nessa localização.⁽²⁾ Embora subnotificado em nosso meio, representa 7,5% e 3,2% do total de casos de CEC cutâneos em homens e mulheres, respectivamente.⁽⁵⁾

Existe predominância em pacientes do sexo masculino, conforme relatado na literatura ⁽¹⁻⁴⁾ e confirmado em nossos casos (4,8 : 1), o que se justifica parte pela maior exposição ocupacional dos homens ao sol, parte pelo hábito de fumar, principalmente nos indivíduos de nível socioeconômico mais baixo, em que é freqüente o uso de cigarro sem filtro, de palha ou de fumo de rolo.⁽³⁹⁾

Embora não fosse o objetivo deste trabalho, chamaram a atenção alguns dados epidemiológicos. A maior parte das lesões surgiu em pacientes acima dos 60 anos e com incidência decrescente nas faixas etárias menores relacionadas a provável efeito cumulativo de carcinógenos cutâneos (radiação UV e fumo).

Existem inúmeros fatores associados ao desenvolvimento do CEC primário da pele. Os mais importantes ligados ao CEC de lábio são a radiação UV e o fumo.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ O hábito de fumar esteve presente em mais de 60% dos doentes estudados. Nenhum dos doentes apresentava os demais

fatores de risco para o desenvolvimento do CEC como: exposição ao arsênico, imunossupressão endêmica ou adquirida, radiodermite, infecção pelo HPV ou herpética de repetição e genodermatose que favoreça a doença.

Características clínicas, como tamanho da lesão, surgimento sobre lesão prévia (principalmente queilite actínica), tipo de crescimento (lento ou rápido) e localização (principalmente nas mucosas) são de grande importância na avaliação prognóstica e terapêutica do tumor. ^(14,99)

O estudo retrospectivo da análise dos prontuários nos permitiu compilar a obtenção do tamanho da peça cirúrgica em 29 casos e somente em 6 casos o tamanho exato do tumor, quando da entrada destes no laboratório de patologia. Em 4 casos, é descrita a associação de queilite actínica. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam estadiamento clínico N0M0.

Chama a atenção que a maioria dos pacientes (62%), no momento da consulta, apresentava seus tumores com mais de um ano de evolução. A provável causa seria o perfil sócio-econômico da população atendida no nosso ambulatório, que encontra dificuldades na obtenção de tratamento especializado. Entretanto, esse dado deve ser avaliado com parcimônia, pois faz parte da história relatada pelo paciente e, portanto, sem condições de ser validado.

Nos casos estudados, foram encontradas taxas de recidiva e metástase de 13,8% e 27,6%, respectivamente, mostrando-se superiores às

encontradas na literatura. ^(8,14) Os motivos para tal comportamento serão discutidos adiante.

As características histológicas dos CEC são bem conhecidas. Dados importantes, como o grau de diferenciação tumoral, espessura, invasão perineural, perivascular, da camada muscular e a presença de infiltrado inflamatório auxiliam na avaliação prognóstica de alguns tumores. ^(14,99)

Na amostra analisada, notaram-se elevadas taxas de comprometimento perineural, perivascular e invasão da camada muscular (41,4%, 13,8% e 65,5%, respectivamente). Esses dados são maiores que a média, o que, em parte, pode ser explicado pela demora dos doentes em procurar atendimento médico especializado, favorecendo o crescimento e disseminação do tumor.

Apesar das elevadas taxas de infiltração perineural e perivascular a amostra estudada apresentava na sua maioria tumores considerados finos, com menos de 4mm de espessura, e bem diferenciados. Para os tumores de lábios não só a espessura e o grau de diferenciação são de importância no seu prognóstico. Essa área, por si só, já confere ao tumor maior agressividade com maior risco de recidiva e metástases ⁽²⁷⁾ justificando nos nossos casos este comportamento (13,8% e 27,6%, respectivamente). Possivelmente, isso se deva ao elevado comprometimento de nervos e vasos, conforme pudemos detectar.

A presença do infiltrado inflamatório ao redor do tumor representa provavelmente resposta imune do hospedeiro contra as células

tumorais^(67,68,74,100) e em alguns casos, como no melanoma, um importante fator prognóstico. Neste, tumores com pouco infiltrado inflamatório teriam pior prognóstico que os com infiltrado intenso.^(65,101) Especificamente no CEC, inúmeros estudos buscam mostrar alguma relação neste sentido.^(53,79,92,93)

A natureza do infiltrado peritumoral é diversa. Podem ser encontrados linfócitos T, B, células *natural killer*, macrófagos e eosinófilos.^(67,68,74,100)

Os eosinófilos podem ser encontrados em diversos tumores cutâneos, inclusive no CEC. O primeiro passo do trabalho foi investigar se existia ou não a presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório do CEC de lábio. Foram contados os eosinófilos dentro e ao redor do tumor e calculada a proporção entre eles.

A presença de eosinófilos foi constatada e sua mensuração encontrou valores semelhantes nos infiltrados de localização peri e intratumorais. A relação calculada entre eles é de 0,8279, valor muito próximo da relação linear, igual a 01, o que nos permitiu estudar de maneira única o infiltrado eosinofílico tumoral.

A real função do eosinófilo no infiltrado inflamatório tumoral ainda não é conhecida. Provavelmente ele auxilia na tentativa de destruição de células tumorais no processo imune.^(67,68,90,91,93,100)

A migração eosinofílica em direção ao tumor pode ser estimulada pela produção local de interleucina 5 (IL5), de IL4 e fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF).⁽⁷⁷⁾ Esta produção pode ocorrer nas

próprias células tumorais ou em outras células do infiltrado inflamatório tumoral, como os linfócitos T CD4 e CD8 positivos.^(71,92)

A ação da IL4 sobre os eosinófilos já foi bastante estudada não só em tumores como em outras situações. A capacidade da IL4 de atrair eosinófilos para o local da reação inflamatória é inespecífica, podendo ocorrer em tumores, quadros alérgicos, infecções e outras inflamações. Esta capacidade é dose dependente, aumentando proporcionalmente com a quantidade de IL4.⁽⁹⁶⁾ Inicialmente, imaginava-se que a IL4 tinha ação direta na destruição das células tumorais, porém, ao introduzir IL4 em cultura de células tumorais, *in vitro*, não houve inibição do crescimento tumoral.⁽¹⁰²⁾ *In vivo*, ao injetar-se IL4 no sítio tumoral em cobaias, observou-se que nas 48 horas seguintes havia aumento significativo da migração de granulócitos, sendo aproximadamente 99% destes eosinófilos. A IL4 parece atuar especificamente nos eosinófilos, pois em ratos com deficiência de linfócitos T, a atividade desta mantém-se normal.^(100,103)

A IL5 tem atividade quimiotática exclusiva para eosinófilos, não estimulando a migração de neutrófilos.^(104,105) Tanto a IL5 como GM-CSF são quimioatratores menos potentes que a IL4.⁽⁷⁷⁾

Inúmeros mecanismos foram propostos na literatura para explicar a ação anti-tumoral desempenhada pelo eosinófilo no infiltrado inflamatório.⁽⁹⁾ Esses mecanismos variam desde a capacidade de o eosinófilo desencadear citotoxicidade celular anticorpo dependente, como a capacidade de produzir e processar proteínas como proteína básica maior,^(53,79,95,96) proteína

catiônica eosinofílica e a peroxidase eosinofílica, ^(76,95) que têm propriedades citotóxicas. ^(77,95,97,98)

A proteína básica maior tem sua ação citotóxica comprovada para algumas células de cobaias. Atua também na neutralização da heparina secretada nas reações de hipersensibilidade imediata. Posteriormente foi demonstrada sua capacidade na destruição do schistosomula do *Schistosoma mansoni*, bem como de células ascíticas de cobaias.

A peroxidase eosinofílica, que é a substância liberada pelo eosinófilo após a degranulação, se depositaria nas células endoteliais vasculares e no estroma do tecido conectivo dentro e/ou ao redor do tumor, promovendo então um remodelamento do tecido que engloba as células tumorais, provocando destruição das mesmas. ^(106, 107)

Há muito se tenta correlacionar o infiltrado eosinofílico como um dos fatores prognósticos nos tumores. Os primeiros trabalhos nesse sentido datam do final do século XIX, que evidenciavam pior prognóstico nos tumores com infiltrado eosinofílico mais intenso. Nesse período, os autores, quando se referiam ao infiltrado eosinofílico, englobavam o infiltrado tecidual e os eosinófilos circulantes. A partir de 1925, os trabalhos abordavam em separado as populações de células inflamatórias. Desde então, o infiltrado eosinofílico tecidual vem sendo relacionado por alguns autores a melhor prognóstico de CEC no colo uterino, ⁽¹⁰⁸⁾ cavidade oral, ^(79,93) cabeça e pescoço, ⁽⁵³⁾ esôfago, ⁽⁸⁹⁾ genitália externa e ânus. ⁽⁷⁹⁾ Em contrapartida, outros já relacionaram o infiltrado eosinofílico a pior prognóstico em CEC de colo uterino ⁽⁹²⁾ e cavidade oral. ⁽⁹⁴⁾

Os que advogam o melhor prognóstico justificam a diminuição das metástases e recidivas tumorais através do efeito citotóxico efetivo dos eosinófilos contra as células tumorais. A ação eosinofílica seria um dos componentes da resposta imune tipo Th2 e teria a capacidade de limitar o crescimento do tumor. ⁽⁹³⁾

Os autores que relacionam o infiltrado eosinofílico com pior prognóstico do CEC acreditam que existe, em condições normais, um equilíbrio entre as respostas imunes Th1 e Th2, e nos casos de pior evolução prognóstica ocorre desequilíbrio quanto à Th2 e esta não seria capaz de destruir células tumorais de maneira a diminuir a eficácia da resposta imune anti-tumoral. ^(10,92) Outra hipótese para o mau prognóstico associado ao maior infiltrado eosinofílico seria a possível produção de fator de crescimento tumoral α (TGF- α) por essas células. O TGF- α estimularia o crescimento tumoral, agindo negativamente na evolução prognóstica. ⁽¹⁰⁹⁾

Baseados nesses fatos controversos, tentamos correlacionar o infiltrado eosinofílico tumoral e vários fatores indicativos de prognóstico do CEC de lábio.

Não observamos resultados estatisticamente significativos nas comparações entre infiltrado eosinofílico com espessura, duração da lesão, recidiva, metástase, invasão perineural e perivascular, comprometimento da camada muscular e grau de diferenciação tumoral.

Nossa opinião é que o eosinófilo se encontra presente no infiltrado inflamatório na tentativa de destruir as células tumorais, controlando o

crescimento do tumor. Porém, para o CEC de lábio, segundo nossos estudos, a presença do eosinófilo no infiltrado tumoral não interfere positivamente nem negativamente na sua evolução prognóstica.

Levantou-se então a possibilidade de que a quantidade de eosinófilos seria proporcional ao número de linfócitos no infiltrado inflamatório tumoral do CEC de lábio. Esse fato foi anteriormente descrito em CEC de cavidade oral por Dorta e colaboradores, em que os tumores com intenso infiltrado eosinofílico apresentavam também intenso infiltrado linfocítico.⁽⁹³⁾ Para avaliarmos esse fato, realizamos a mensuração linfocítica semiquantitativa no infiltrado tumoral e a comparação deste com os eosinófilos. Não foi encontrada significância estatística nesta relação. As duas populações celulares se distribuem quantitativamente de maneira independente no infiltrado.

Com esses dados em mãos, procuramos relacionar o infiltrado linfocítico com os mesmo indicadores prognósticos anteriores (espessura, duração da lesão, recidiva, metástase, invasão perineural e perivascular, comprometimento da camada muscular e grau de diferenciação tumoral). Trabalhos realizados em melanoma mostraram que o infiltrado linfocítico tumoral teria relação com melhor prognóstico dos pacientes.^(65,108)

Somente foi encontrada significância estatística entre o infiltrado linfocítico e o grau de diferenciação do tumor ($p=0,023$). Nos casos em que os tumores eram mais indiferenciados, tivemos maior concentração de linfócitos no infiltrado. O embasamento da resposta imune anti-tumoral está na expressão antigênica na superfície das células tumorais, o que as torna

diferentes das normais. As células tumorais expressam dois tipos distintos de antígenos de superfície: antígenos tumorais únicos e antígenos associados ao tumor. ^(67,68)

Os antígenos tumorais únicos são encontrados exclusivamente em células tumorais. Os antígenos associados ao tumor encontram-se expressos nas células tumorais e, em algumas fases de diferenciação das células normais do hospedeiro, a quantidade e/ou combinação desses antígenos permitem a diferenciação entre células normais e tumorais. ^(67,68)

As células tumorais mais indiferenciadas apresentam maior quantidade de antígenos tumorais únicos e/ou maior variação nos antígenos associados ao tumor que as células normais do hospedeiro. Conseqüentemente, elas têm maior capacidade em desencadear resposta imune anti-tumoral. ^(67,68)

Os linfócitos são as células mais numerosas no infiltrado inflamatório do CEC, cerca de 60% a 80%. Sua presença vem associada à tentativa de destruição das células tumorais pela resposta imune do hospedeiro. ⁽¹¹⁰⁾

A migração do linfócito para o sítio tumoral é estimulada pela alteração de moléculas de adesão endotelial, como ICAM-1 e VCAM-1, e pela produção de citocinas pelas células tumorais e outras células inflamatórias, sendo a IL2 e a IL7 responsáveis também pela sua ativação. ^(66-68,110)

A resposta imune celular mediada pelos linfócitos pode ser exercida de duas maneiras distintas. A primeira seria pela destruição direta da célula

tumoral pelo linfócito. A segunda, pela ativação de outros componentes do sistema imune. ^(67,68)

Basicamente, duas subpopulações distintas de linfócitos são responsáveis pela resposta imune linfocitária anti-tumoral: T CD4 *helper* e T CD8 citotóxico. Os linfócitos T CD4 *helper* mediam a ação anti-tumoral linfocitária via secreção de linfocinas para ativar outras células efetoras (linfócitos T CD8 citotóxicos, linfócitos B, células *natural killer* e macrófagos) e induzir resposta inflamatória, através da liberação de linfotóxina e fator de necrose tumoral (TNF). Os linfócitos T CD8 citotóxicos também secretam linfocinas, mas têm como principal mecanismo contra o tumor a lise direta da célula do tumoral, provocando ruptura da membrana plasmática e nuclear destas. ^(73,75)

É indiscutível que a presença do linfócito no infiltrado tumoral representa uma tentativa do organismo em controlar o crescimento tumoral ^(67,68,73,75), porém, com base em nossos resultados, o infiltrado linfocítico não interfere significativamente no prognóstico do tumor.

O trabalho realizado abre perspectivas futuras na identificação dos possíveis responsáveis pela quimiotaxia eosinofílica e linfocítica no CEC de lábio, já que esses achados foram suposições baseadas em casos de outros tumores.

Questões como a existência de antígenos específicos para essa neoplasia, a combinação característica de antígenos associados ao tumor, a produção e identificação da(s) IL nas células tumorais que promovem a

migração de eosinófilos e linfócitos, poderão ser respondidas em trabalhos futuros.

7. CONCLUSÃO

Com base nos dados levantados neste trabalho, podemos concluir que:

1. O número de eosinófilos encontrado nos infiltrados peritumoral e intratumoral no CEC de lábio são estatisticamente semelhantes;
2. O infiltrado inflamatório eosinofílico tumoral não interfere na evolução prognóstica do tumor;
3. As quantidades de eosinófilos e linfócitos no infiltrado inflamatório tumoral se comportam de maneira independente;
4. A quantidade de linfócitos no infiltrado inflamatório tumoral tem relação estatisticamente significativa com o grau de diferenciação tumoral; tumores indiferenciados apresentam infiltrado linfocitário mais intenso;
5. O infiltrado linfocítico isoladamente não tem relação com o prognóstico do tumor.

8. ANEXOS

TABELA GERAL - Tabela com todos os dados colhidos no estudo

Nº	Registro Geral	Número do Bloco	SEXO	IDADE	DURAÇÃO LESÃO	TABAGISMO	DATA TRATAMENTO	RECIDIVA	METÁSTASE
1	22353942k	2366/84	M	37 (3/4/47)	4 meses	Sim	8/10/1984	Não	Não
2	2314352G	260/84	m	54(30/03/30)	24 meses	Sim	8/2/1984	Não	Não
3	2349690H	2409/84	M	48(29/4/36)	36 meses	Sim	10/10/1984	Sim	Sim (85) Ganglionar
4	2431151A	1858/86	M	70(7/04/13)	24 meses	?	14/7/1986	Não	Não
5	2467197A	562/87	M	74(10/04/12)	24 meses	Não	16/2/1987	Não	Não
6	2593761I	3326/88	F	69(18/12/19)	12 meses	Sim	10/12/1988	Não	Não
7	2476382K	731/87	M	54(08/03/33)	12 meses	Sim	18/3/1987	Não	Sim (88) ganglionar
8	2452606G	2707/86	M	35(23/06/51)	07 meses	Sim	6/10/1986	Não	Sim (87) Ganglionar e (88) Mandíbula
9	2268716K	624/83	M	41(28/12/41)	04 meses	Não	28/3/1983	Sim	Não
10	2267269G	222/83, 495/83 e 496/83	F	27(04/07/56)	12 meses	Sim	11/3/1983	Não	Não
11	2164406I	2567/80	M	72(15/08/08)	03 meses	?	12/12/1980	Não	Não
12	2162629B	2667/80	M	49(18/07/31)	120 meses	Sim	3/12/1980	Não	Não
13	2121371C	301/80	F	53(02/12/26)	36 meses	Sim	2/4/1980	Não	Não
14	2193806B	1225/81	M	43(16/12/37)	12 meses	Sim	26/6/1981	Não	Não
15	2223910C	309/82, 310/82 e 311/82	M	82(12/12/00)	36 meses	Sim	17/2/1982	Não	Não
16	2355215B	1064/83	M	68(29/11/21)	20 meses	Sim	jul/83	Não	Sim (85) Ganglionar
17	2120406I	824/82	M	70(12/11/12)	08 meses	Sim	1/6/1982	Sim	Não
18	2183952D	1331/82	M	83(15/03/1899)	12 meses	Sim	19/7/1982	Não	Sim (84) Ganglionar
19	2283646H	1090/83	M	55(20/09/27)	06 meses	Não	30/5/1983	Não	Não
20	2153622J	2393/83	F	68(03/08/05)	12 meses	Não	25/11/1983	Não	Sim (88) Ganglionar
21	2438408F	1762/86	M	49(02/08/37)	12 meses	Sim	4/7/1986	Sim	Não
22	2397530J	340/86	M	25(17/04/61)	03 meses	Sim	30/5/1986	Não	Sim (86) Ganglionar
23	2280279E	921/83	F	61(19/04/22)	24 meses	?	20/6/1983	Não	Não
24	2397133A	1914/85	M	61(09/11/23)	05 meses	Sim	13/8/1985	Não	Não
25	2215615F	2279/81	M	67(24/03/16)	02 meses	Sim	13/12/1981	Não	Sim (82) ganglionar submandibular
26	2181704B	532/81	M	20(20/03/61)	48 meses	?	15/4/1981	Não	Não
27	5007971J	46/82	M	78(18/07/03)	24 meses	Não	3/12/1981	Não	Não
28	2219930F	47/82 e 48/82	M	54(26/02/27)	07 meses	Sim	11/1/1982	Não	Não
29	2211418I	2000/81 e 1934/81	M	34(26/03/47)	08 meses	Sim	10/11/1981	Não	Não

M: Masculino; F: Feminino; Idade: Idade em anos (data de nascimento); Metástase: Sim (ano) localização; ?: não informado

TABELA GERAL - Tabela com todos os dados colhidos no estudo

Nº	GRAU DIFERENCIAÇÃO	INVASÃO PERINEURAL	INVASÃO VASCULAR	COMPROMETIMENTO MUSCULAR	ESPESSURA (mm)	EOSINÓFILOS INTRA-TUMORAL	EOSINÓFILOS PERI-TUMORAL	MÉDIA EOSINÓFILOS	INFILTRADO LINFOCÍTICO
1	III	+	-	+	5,4	25,08	13,12	19,1	Moderado
2	IV	-	-	+	4,8	0,48	0,76	0,62	Moderado
3	I	+	+	+	3	0,96	0,84	0,9	Moderado
4	II	-	+	+	5	1,08	0,56	0,82	Moderado
5	IV	+	+	+	1	0	0	0	Intenso
6	II	+	-	+	4	1,64	0,48	1,06	Intenso
7	III	+	-	+	7	19,92	20,52	20,22	Moderado
8	II	-	-	-	1,2	0,6	1,04	0,82	Discreto
9	III	-	-	-	2,7	39,6	65,2	52,4	Intenso
10	III	-	-	-	2	1,04	0,24	0,64	Discreto
11	II	-	-	-	1,6	9,8	8	8,9	Moderado
12	II	+	-	-	3,7	2,32	0,08	1,2	Discreto
13	II	-	-	-	1,2	0,32	0,64	0,48	Intenso
14	II	+	-	+	6	0,16	0,8	0,48	Moderado
15	II	+	+	+	6	2,48	0,64	1,56	Moderado
16	III	-	-	+	3,1	2	2,04	2,02	Intenso
17	II	-	-	-	1,2	1,12	4,88	3	Moderado
18	IV	-	-	-	1,1	0,36	0,12	0,24	Intenso
19	II	-	-	+	1,8	0,56	0,12	0,68	Moderado
20	I	-	-	+	1,7	0,52	0,44	0,48	Discreto
21	II	+	-	+	7	0,12	0,28	0,2	Moderado
22	III	-	-	+	2,5	0,92	0,28	0,6	Intenso
23	I	+	-	+	1	0	0,08	0,04	Moderado
24	II	+	-	+	3	1,64	0,08	0,86	Intenso
25	III	+	-	+	4	0,12	0,12	0,12	Moderado
26	IV	-	-	-	1	0,12	0,12	0,12	Moderado
27	IV	-	-	+	2	0,42	0,24	0,33	Intenso
28	III	-	-	+	1,4	20,08	12,56	16,32	Intenso
29	II	-	-	-	2,2	0,2	0,12	0,16	Intenso

9. REFERÊNCIAS¹

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

- 1 - Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer incidence in five continents*. Vol VII. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Scientific Publication. 1997; 143.
- 2 - De Visscher JG, van der Waal I. Etiology of cancer of the lip. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 27: 199-203.
- 3 - Chen J. Lip cancer incidence trends in Connecticut, 1935-1985. *Cancer*. 1992;70(8):2025-30.
- 4 - Moore S. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis*. 1999; 5(3): 185-95.
- 5 - Registro Nacional de Patologia Tumoral – *Diagnóstico de câncer no Brasil 1981 a 1985*. Ministério da Saúde – Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro 1991.
- 6 - Sampaio SAP, Riviti EA. *Dermatologia*. 1ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998. 1155p.
- 7 - Silapunt S, Peterson SR, Goldberg LH, Friedman PM, Alam M. Basal cell carcinoma on the vermilion lip: A study of 18 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(3):384-7.
- 8 - Hawrot A, Alam M, Ratner D. Current problems in dermatology: Squamous cell carcinoma. Mosby. 2003; 15(3): 85-134.
- 9 - Jerant A, Johnson J, Sheridan C, Caffrey T. Early detection and treatment of skin cancer. *American Family Physician* 2000; 62(2):357-68.

-
- 10 - Driel W, Tyson P, Broek L, Zwinderman A, Trimbos J, Fleuren G. Presence of an eosinophilic infiltrate in cervical squamous carcinoma results from a type 2 immune response. *Gynecol Oncol.* 1999;74:188-95.
 - 11 - Rodolico V, Barresi E, Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, Bernardo C. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumor size, histologic variables and p27 protein expression. *Oral Oncol.* 2004;40:92-98.
 - 12 - Otley C. Immunossupression and skin cancer. *Arch Dermatol.* 2002;138:827-28.
 - 13 - de Visscher J, van der Waal I. Etiology of cancer of the lip. A review. *J Oral Max Surg.* 1998;27:199-203.
 - 14 - Alam M, Ratner D. Primary care: cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344(13):975-83.
 - 15 - Ayres Jr. S. Chronic actinic cheilitis. *J Am Med Assoc.* 1923; 81(14): 1183-86.
 - 16 - Lindqvist C, Teppo L. Epidemiological evaluation of sunlight as a risk factor of lip cancer. *Br J Cancer.* 1978; 37(6): 983-89.
 - 17 - Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 467-84.
 - 18 - English D, Armstrong B, Kricker A, Winter M, Heenan P, Randell P. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case control study. *Int J Cancer.* 1998; 76: 628-34.

-
- 19 - Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer*. 1990; 46: 356-61.
- 20 - Lavker RM, Gerberick GF, Veres D, Irwin CJ, Kaidbey KH. Cumulative effects from repeated exposures to suberythral doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32:53-62.
- 21 - Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Lever's: Histopathology of the skin*. 8ed Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. 1073p.
- 22 - De Rosa I. Potentially malignant and malignant lesions of the lip. Role of silver staining molecular organizer regions, proliferating cell nuclear antigen p53 and c-myc in differentiation and prognosis. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28(6): 252-58.
- 23 - Shimizu T, Oga A, Murakami T, Muto M. Overexpression of p53 protein associated with proliferative activity and histological degree of malignancy in solar keratosis. *Dermatology*. 1999; 199: 113-18.
- 24 - Lavertu P, Adelstein D, Myless J, Secic M. P53 and ki-67 as outcome predictors for advanced squamous cell cancer of the head and neck treated with chemoradiotherapy. *Laryngoscope*. 2001; 111: 1878-92.
- 25 - Purdue M. Glucocorticoid use and skin cancers. *Br J Cancer*. 2003;89:951-53.
- 26 - Jesen P, Hansen S, Moller B. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 177-86.
- 27 - Rowe D, Carrol R, Day C. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:976-90.

-
- 28 - Veness MJ, Quinn DI, Ong CS. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: the Australian experience. *Cancer*. 1999; 85: 1758-64.
- 29 - Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999; 397: 530-34.
- 30 - Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(1):1-16.
- 31 - Kelly GE, Meikle W, Sheil AG. Effects of immunosuppressive therapy on the induction of skin tumors by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Transplantation*. 1987; 44: 429-34.
- 32 - Lorena SC, Dorta RG, Landman G, Nonogaki S, Oliveira DT. Morphometric analysis of the tumor associated tissue eosinophilia in the oral squamous cell carcinoma using different staining techniques. *Histol Histopathol*. 2003; 18: 709-13.
- 33 - Greer RO, Eversole LR, Crosby LK. Detection of human papillomavirus-genomic DNA in oral epithelial dysplasias, oral smokeless tobacco-associated leukoplakias and epithelial malignancies. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990; 48: 1201-05.
- 34 - Syrjänen S. HPV infections and oral tumors. *Med microbil Immunol*. 2003.
- 35 - Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a metaanalysis, 1982-1987. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endot*. 2001;91:622-35.

-
- 36 - Kaugars GE. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88(2): 181-86.
- 37 - Lundeen RC. Sunscreen protection for lip mucosa: a review and update. *J Am Dent Assoc.* 1985; 111(4): 617-21.
- 38 - Manganaro AM. Actinic cheilitis: a premalignant condition. *Gen Dent.* 1997; 45(5): 492-94.
- 39 - Pires FR, Bueno HR, Alves FA, Almeida OP. Queilite actínica: aspectos clínicos e preventivos. *Revista da APCD* 2001;55(3):200-03.
- 40 - Oliveira MQ. Alterações dos tecidos moles bucais em pescadores baianos. *Rev Fac Odont UFBA.* 1985; 5: 53-74.
- 41 - Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles county women (Califórnia, United States). *Cancer Causes Control.* 1996; 7(4): 458-63.
- 42 - Aguiar SM. *Contribuição ao estudo da queilite actínica: correlação anátomo-clínica.* Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em medicina, São Paulo, 1995.
- 43 - Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology.* 2003; 149:31-33.
- 44 - Wenzel K, Saka B, Zimmermann R, Gundlach K, Barten M, Gross G. Malignant conversion of florid oral and labial papillomatosis during topical immunotherapy with imiquimod. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192:161-64.

-
- 45 - Cannon CR, Hayne ST. Concurrent verrucous carcinomas of the lip and buccal mucosa. *South Med J*. 1993; 86: 691-93.
- 46 - Greer RO, Eversole LR, Crosby LK. Detection of human papillomavirus-genomic DNA in oral epithelial dysplasias, oral smokeless tobacco-associated leukoplakias and epithelial malignancies. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48:1201-05.
- 47 - Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol*.1999;35:354-59.
- 48 - Wechsler HL, Fisher ER. Oral florid papillomatosis. *Arch Dermatol*. 1962;86:480-492.
- 49 - Broders AC. Carcinoma: grading and practical application. *Arch. Pathol*. 1926;2:376-81.
- 50 - Daniele E, Rodolico V, Leonardi V, Tralongo V. Prognosis in lower lip squamous cell carcinoma: assessment of tumor factors. *Pathol Res Pract*. 1998;194:319-24.
- 51 - Santos LR, Cernea C, Kowalski L, Carneiro P, Soto M, Nishio S, Hojaij F, Dutra A, Filho G, Brandão L, Tavares M, Filho V, Volpi E, Cordeiro A, Ferraz ^a Fatores prognósticos em carcinoma espinocelular de lábio inferior. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Cir Cab Pesc*. 1993;17(1):58-68.
- 52 - Angel IF, Rodriguez-Archilla A, Cachaza JA, Medina MM, Ortega SS. Markers of metastasis lip cancer. *Eur J Dermatol*. 2003;13:276-79.
- 53 - Deron P, Goossens A, Halama A. Tumor-associated tissue eosinophilia in head and neck squamous-cell carcinoma. *ORL* 1996;58:167-70.

-
- 54 - Nguyen P, Vin-Christian K, Ming M, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*. 2002;138:758-763.
- 55 - Mendenhall W, Amdur R, Williams L, Mancuso A, Stringer S, Mendenhall N. Carcinoma of the skin of the head and neck with perineural invasion. *Head Neck* 2002;24:78-83.
- 56 - Mansoor A, McKee P, Simpson J, McGuire B, Hobbs C. Prognostic significance of Ki-67 and p53 immunoreactivity in cutaneous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 1996; 18(4):351-57.
- 57 - Lane DP. P53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;351:453-56.
- 58 - Lane DP, Benichou S. P53: Oncogene or anti-oncogene. *Genes Dev*. 1990; 4: 1-8.
- 59 - Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC. Mutations in the p53 occur in diverse human tumor types. *Nature*. 1989; 342: 705-08.
- 60 - Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris C. P53 mutations in humans cancers. *Science*. 1991; 253: 49-53.
- 61 - Sun XF, Carstensen JM, Zhang H. Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. *Lancet*. 1992; 340: 1369-73.
- 62 - Fields S, Jang SK. Presence of a potent transcription activating sequence in the p53 protein. *Science*. 1990; 249: 1046-48.
- 63 - Gonzalez-Moles M, Galindo P, Gutierrez-Fernandez J, Sanchez-Fernandez E, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Bravo M. P53 protein

- expression in oral squamous cell carcinoma. Survival analysis. *Anticancer Research*. 2001;21:2889-94.
- 64 - Shimizu T, Muto M, Murakami T, Furumoto H, Mogami S, Asagami C. Overexpression of p53 protein associated with proliferative activity as evaluated by Ki-67 immunostaining in well-differentiated squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatology*. 1997;195:224-227.
- 65 - Bernego MG, Lisa F, Meregalli M, De Matteis A, Zina G. The prognostic value of T-lymphocyte levels in malignant melanoma. A five year follow-up. *Cancer*. 1983;52(10):1841-8.
- 66 - Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous oncology: pathophysiology, diagnosis, and management*. Blackwell Science. 1998.
- 67 - Stites DP, Terr AI. Basic and Clinic Immunology, 7a. edição 1991, editora Applenton & Longe
- 68 - Stites DP, Terr AI. Basic and Clinic Immunology, 8a. edição 1994, editora Applenton & Longe
- 69 - Claudatus Jr JC, d'Ovidio R, Lospalluti M, Meneghini CL. Skin tumors and reactive cellular infiltrate: further studies. *Acta Derm Venereol*. 1986;66:29-34.
- 70 - Viac J, Bustamante R, Thivolet J. Characterization of mononuclear cells in the inflammatory infiltrates of cutaneous tumours. *Br J Dermatol*. 1977; 97: 1-9.
- 71 - Chu AC, Fergin PE, MacDonald DM. In-situ T lymphocyte identification in cutaneous tissue sections of benign and malignant dermatoses. *Histopathology*. 1982; 6(1): 25-33.

-
- 72 - Haeffner AC, Zepter K, Elmetts CA, Wood GS. Analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1997;133(5):585-90.
- 73 - Austyn JM, Wood KJ. Principles of cellular and molecular immunology. Oxford University Press. 1994.
- 74 - De Panfilis G, Colli V, Manfredi G, Misk I, Rima S, Zampetti M, Allegra F. In situ identification of mononuclear cells infiltrating cutaneous carcinoma: an immuno-histochemical study. *Acta Derm Venereol*. 1979; 59(3): 219-22.
- 75 - Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder Jr. HW. *Clinical Immunology – principles and practice*. Mosby. 2001; second edition: volumes 1 e 2.
- 76 - Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM. The biology of the eosinophil leukocyte. *Annu Rev Med*. 1993; 44: 85-101.
- 77 - Resnick MB, Weller PF. Mechanisms of eosinophil recruitment. *Am J Respr Cell Mol Biol*. 1993; 8: 349-55.
- 78 - Prvewoski E. Ueber die locale eosinophilie beim krebs nebst bemerkungen über die bedeutung der eosinophilen zellen im allgemeinen. *Centralblatt für Allgemeinen Pathologie und Pathologische Anatomie*. 1896; 5: 177-91.
- 79 - Lowe D, Fletcher CD. Eosinophilia in squamous cell carcinoma of the oral cavity, external genitalia and anus – clinical correlations. *Histopathology*. 1984; 8: 627-32.

-
- 80 - Pavlovski AJ, Widakowich V. La eosinofilia local en el cancer. Las celulas eosinofilas elementos oncolyticos? *Semana Médica*. 1926; 1: 1265-278.
- 81 - Gill AJ. Local eosinophilia in malignant neoplasms. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1944; 29: 820-24.
- 82 - Schoch EO. Eosinophilie in probeexzisionen, ein prognostisch günstiges zeichen für die strahlenbehandlung der portiokarzinome. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1925; 16: 35-83.
- 83 - Brick IB, Glazer LG. Marked eosinophilia with cancer: a poor prognostic sign. *Annals of Internal Medicine*. 1951; 35: 213-18.
- 84 - Sataline LR, Mobley E. Eosinophilia associated with metastatic carcinoma. *Ohio State Medical Journal*. 1967; 63: 1474-476.
- 85 - Viola MV, Mukhopadhyay MG. Eosinophilia and metastatic carcinoma. *Medical Annals of the District of Columbia*. 1972; 41: 1-3.
- 86 - Isaacson NH, Rapoport P. Eosinophilia in malignant tumours: its significance. *Annals of Internal Medicine*. 1946; 25: 893-902.
- 87 - Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumour-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol*. 1981; 34: 1343-348.
- 88 - Lowe D, Fletcher C, Shaw M, McKee P. Eosinophil infiltration in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Histopathology*. 1984;8:619-25.
- 89 - Ohashi Y, Ishibashi S, Suzuki T, Shineha R, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Significance of tumor associated tissue eosinophilia and

- other inflammatory cell infiltrate in early esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Research*. 2000; 20: 3025-30.
- 90 - Goldsmith MM, Cresson DH, Askin FB. The prognostic significance of stromal eosinophilia in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987; 96(4): 319-24.
- 91 - Goldsmith MM, Belchis BA, Cresson DH, Merritt WD 3rd, Askin FB. The importance of the eosinophil in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992; 106(1): 27-33.
- 92 - Driel W, Hogendoorn P, Jansen F, Zwinderman A, Trimpos J, Fluiter G. Tumor-associated eosinophilic infiltrate of cervical cancer is indicative for a less effective immune response. *Hum Pathol*. 1996;27(9):904-11.
- 93 - Dorta R, Landman G, Kowalski L, Lauris J, Latorre M, Oliveira D. Tumor-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas. *Histopathology*. 2002;41:152-57.
- 94 - Horiuchi K, Mishima K, Ohsawa M, Sugimura M, Aozasa K. Prognostic factors for well-differentiated squamous cell carcinoma in the oral cavity with emphasis on immunohistochemical evaluation. *J Surg Oncol*. 1993; 53: 92-96.
- 95 - Weller PF. Eosinophils: structure and functions. *Cur Opin Immunol*. 1994; 6: 85-90.
- 96 - Tepper RI. The eosinophil-mediated antitumor activity of interleukin 4. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 1225-31.
- 97 - Wardlaw AJ, Moqbel R, Kay B. Eosinophils: biology and role in disease. *Adv Immunol*. 1995; 60: 151-266.

-
- 98 - Silberstein DS. Eosinophil function in health and disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995; 19: 47-77.
- 99 - Santos LRM. *Fatores prognósticos em carcinomas espinocelulares de lábio inferior: Análise retrospectiva em 10 anos*. Tese de doutorado na área de clínica cirúrgica, apresentada na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1991.
- 100 - Tepper RI, Coffman RL, Leder P. An eosinophil-dependent mechanism for the antitumor effect of interleukin-4. *Science*. 1992, 257: 548-51.
- 101 - Landanyi A, Somlai B, Gilde K, Fejos Z, Guadi I, Timar J. T-cell activation marker expression on tumor-infiltrating lymphocytes as prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Cancer Res*. 2004;15(2):521-30.
- 102 - Mosley B, Beckmann P, March CJ. The murine interleukin-4 receptor: molecular cloning and characterization of secreted and membrane bound forms. *Cell*. 1989; 59: 335-48.
- 103 - Tepper RI, Pattengale PK, Leder P. Murine interleukine-4 displays potent anti-tumor activity in vivo. *Cell*. 1989; 57: 503-12.
- 104 - Sehmi R, Wardlaw AJ, Cromwel O, Kurihara K, Waltman P, Kay AB. Interleukin-5 selectively enhances the chemotactic responses of eosinophils obtained from normal but non eosinophilic subjects. *Blood*. 1992; 79: 2952-9.
- 105 - Sanderson CJ, Campbell HD, Young IG. Molecular and celular biology of eosinophil differentiation factor (interleukin-5) and its effects on human and mouse B cells. *Immunol Rev*. 1988;102:29-50.

-
- 106 - Samoszuk MK, Nguyen V, Gluzman I, Pham JH. Occult deposition of eosinophil peroxidase in a subset of human breast carcinomas. *Am J Pathol.* 1996;148:701-6.
- 107 - Samoszuk MK, Nathwani BN, Lukes RJ. Extensive deposition of eosinophil peroxidase in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Pathol.* 1986;125:426-9.
- 108 - Bethwaite PB, Holloway LJ, Yeong ML, Thornton A. Effect of tumor associated tissue eosinophilia on survival of women with stage IB carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 1993; 46: 1016-20.
- 109 - Wong DTW, Bowen SM, Elovic A, Gallagher GT, Weller PF. Eosinophil ablation and tumor development. *Oral Oncology.* 1999; 35: 496-501.
- 110 - Halliday GM, Patel A, Hunt MJ, Tefany FJ, Barnetson RSC. Spontaneous regression of huma melanoma/nonmelanoma skin cancer: Association with infiltrating CD4⁺ T cells. *World J Surg.* 1995; 19:352-358.