

Mast Cell Frequency in Oral Squamous Cell Carcinoma

Najmeh Jafari¹,
Seyed Mostafa Mahmoudi¹,
Fatemeh Taherneghad²

¹ Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² Dental Surgeon, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

(Received October 23, 2024; Accepted February 4, 2025)

Abstract

Background and purpose: Oral squamous cell carcinoma is the most common malignancy of the oral cavity. In solid tumors, cancer cells and stromal cells (fibroblasts, inflammatory cells, endothelial cells) play a role in tumor progression, angiogenesis, local invasion, and metastasis. Mast cells contribute to carcinogenesis by releasing chemical mediators in their granules through various pathways, including suppressing the immune system, enhancing angiogenesis, destroying the extracellular matrix, and increasing the mitosis of tumoral cells. Several studies have investigated the role of mast cells in oral squamous cell carcinoma. While some suggest that mast cells play an angiogenic and tumorigenic role, others do not confirm this, highlighting the contradictory findings in this area. In this study, we discuss the role of mast cells in oral squamous cell carcinoma.

Materials and methods: The mean number of mast cells was significantly lower in higher microscopic grades compared to poor grades ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the average number of mast cells based on age, gender, or location of occurrence ($P > 0.05$).

Results: the mean number of mast cells was significantly lower in microscopic grade and higher than poor ($P\text{-value} < 0/05$). But there was no significant difference in the average number of mast cells based on age, gender and place of occurrence ($P > 0/05$).

Conclusion: The significant increase in the average number of mast cells in microscopic grades II and III compared to grade I indicates the role of mast cells as an indicator of disease progression. This finding may support the use of novel treatment approaches, such as mast cell degranulation inhibitors and anti-angiogenic therapies.

Keywords: mast cell, oral squamous cell carcinoma, giemsa

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (242): 59-67 (Persian).

Corresponding Author: Najmeh Jafari - School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
(E-mail: jafarynajmeh@yahoo.com)

فراوانی ماست سل در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

نجمه جعفری^۱

سید مصطفی محمودی^۱

فاطمه طاهر نژاد^۲

چکیده

سابقه و هدف: کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (OSCC) شایع‌ترین نئوپلاسم حفره دهان است. در تومورهای توپر، سلول‌های سرطانی و سلول‌های استرومال (سلول‌های فیروبلست، التهابی و اندوتلیال) در هماهنگی با یکدیگر در پیشبرد تومور، آنژیوژنز، تهاجم موضعی و متاستاز نقش دارند. ماست سل‌ها با آزاد کردن مدیاتورهای شیمیایی موجود در گرانول‌های خود از طریق مسیرهای مختلفی شامل سرکوب سیستم ایمنی، تقویت آنژیوژنز، تخریب ماتریکس خارج سلولی و افزایش میتوز سلول‌های تومورال در کارسینوژنز نقش دارند. تعدادی مطالعه در زمینه بررسی نقش ماست سل در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان انجام شده است که برخی نقش آنژیوژنز و تومورزایی را پیشنهاد کرده‌اند و عده‌ای هم این نقش را تایید نکرده‌اند، با توجه به نتایج متناقض در این زمینه به بررسی نقش ماست سل در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان در این مطالعه پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی - مقطعی بر روی ۵۵ نمونه از کارسینوم سلول سنگفرشی دهان در بخش پاتولوژی دانشکده دندانپزشکی یزد، ایران، انجام شد. لام‌های تهیه شده از بلوک‌های پارافینی، توسط گیمسا رنگ آمیزی و میانگین تعداد ماست سل‌ها در ۵ فیلد تصادفی تعیین گردید. داده‌های جمع‌آوری شده، کدگذاری و با استفاده از نرم‌افزار SPSS 25 و آزمون‌های ناپارامتری من ویتنی و کروسکال والیستحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین تعداد ماست سل‌ها به طور معنی‌داری در درجه میکروسکوپی II و III نسبت به درجه I بالاتر بود ($P < 0.05$) ولی مقایسه میانگین تعداد ماست سل‌ها بر اساس سن، جنس و محل بروز OSCC، اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P > 0.05$).

استنتاج: میانگین بالاتر تعداد ماست سل‌ها در درجات میکروسکوپی II و III در مقایسه با درجه I، نشان دهنده نقش ماست سل به عنوان شاخص پیشرفت بیماری می‌باشد. این نکته می‌تواند در جهت به کارگیری روش‌های درمانی جدید مانند عوامل مهارکننده دگرانولاسیون ماست سل و درمان‌های ضد آنژیوژنیک کمک کننده باشد.

واژه‌های کلیدی: ماست سل، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، گیمسا

مقدمه

سرطان‌ها، یک گروه بزرگ از بیماری‌های انسانی هستند که با وجود وسایل تشخیصی مدرن و روش‌های درمانی پیشرفته میزان مرگ و میر ناشی از آن‌ها زیاد بوده است (۱).

E-mail: jafarynajmeh@yahoo.com

مؤلف مسئول: نجمه جعفری - یزد دانشکده دندانپزشکی یزد

۱. استادیار، آسیب شناسی دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۲. دکترای عمومی، دانشکده دندانپزشکی یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۸/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۸/۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱۱/۱۶

هم‌اکنون سرطان، پس از بیماری‌های قلبی - عروقی، مهم‌ترین عامل مرگ در بسیاری از جوامع می‌باشد (۲). کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (OSCC: Oral Squamous Cell Carcinoma) یکی از شایع‌ترین سرطان‌های شناخته شده در سطح جهان (۳) و شایع‌ترین نئوپلاسم حفره دهان است و تقریباً ۹۵-۹۰ درصد بدخیمی‌های حفره دهان را به خود اختصاص می‌دهد (۴). این نئوپلاسم، از اپی‌تلیوم مخاطی منشا می‌گیرد (۵) و رفتار بیولوژیکی پیچیده‌ای دارد، ولی با وجود پیشرفت در روش‌های درمانی، میزان بقای ۵ ساله بیماران تنها اندکی بهبود یافته است و این امر منجر به علاقه برای بررسی سلولی بیش‌تر این بیماری شده است، به این صورت که شاید بتوان با مطالعه مارکرهای بیولوژیکی مولکولی، به پیشگیری و بهبود پروگنوز کمک کرد (۶). در تومورهای توپر هم‌چون OSCC سلول‌های سرطانی و سلول‌های استرومال (سلول‌های فیروپلاست، التهابی و اندوتلیال) در هماهنگی با یکدیگر در پیشبرد تومور، آژیوتنزی، تهاجم موضعی و متاستاز نقش دارند (۷). ماست سل‌ها سلول‌های التهابی هستند که در بافت همبند همه ارگان‌ها حضور دارند (۸) و از سلول‌های پیش‌ساز CD34+ در مغز استخوان منشا گرفته و وارد جریان خون می‌شوند. این سلول‌ها به دلیل آزاد کردن مدیاتورهای شیمیایی موجود در گرانول‌های خود به عنوان غدد درون ریز تک سلولی شناخته شده‌اند (۹). ماست سل با آزاد کردن موادی مثل فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF)، آژیوتنژین، هیپارین، هیستامین، فاکتور نکروز تومور α (TNF- α : Tumor Necrosis Factor)، فاکتور رشد فیروپلاست (Fibroblast Growth Factor: FGF)، اینترلوکین ۴ (IL-4) نقش اساسی در آلرژی، ترمیم زخم، دفاع علیه پاتوژن‌ها، آژیوتنزی و واکنش‌های التهابی دارد (۱۰-۱۳).

نقش ماست سل‌ها در کارسینوژنیز احتمالاً از طریق مسیرهای مختلفی شامل سرکوب سیستم ایمنی، تقویت

آژیوتنزی، تخریب ماتریکس خارج سلولی و افزایش میتوز سلول‌های تومورال باشد (۱۴). افزایش تعداد ماست سل می‌تواند ثانویه به گسترش و تهاجم تومور باشد و از طرف دیگر خود ماست سل‌ها هم در پیشرفت تومور موثرند (۱۵). تعدادی مطالعه در زمینه بررسی نقش ماست سل در OSCC انجام شده است که برخی نقش آژیوتنژیک و تومورزایی را پیشنهاد کرده‌اند و عده‌ای هم این نقش را تایید نکرده‌اند (۱۶). با توجه به نتایج متناقض در این زمینه به بررسی نقش ماست سل در OSCC در این مطالعه پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها

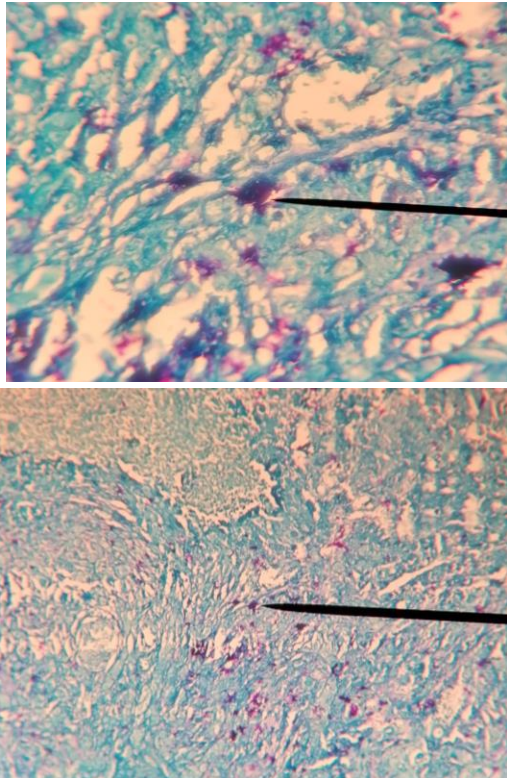
در این مطالعه توصیفی-مقطعی پس از بررسی پرونده‌ها و گزارش‌های پاتولوژی بیماران مراجعه کننده به بخش پاتولوژی دانشکده دندانپزشکی یزد، لام‌های مربوط به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان از آرشیو درخواست شد.

پس از مشاهده لام‌ها و تایید توسط پاتولوژیست، ۵۵ بلوک پارافینی از OSCC که حاوی بافت کافی و مورد تایید بودند، انتخاب شدند.

با استفاده از دستگاه میکروتوم، مقاطع ۴ میکرومتری از بلوک‌ها تهیه و بر روی لام‌ها انتقال داده شد. بعد از پارافین زدایی اولیه، لام‌ها به مدت یک ساعت درون دستگاه فور جهت مراحل آبگیری و پارافین زدایی نهایی، قرار گرفت. در مرحله بعد، لام‌ها درون الکل طی ۳ مرحله یک دقیقه‌ای و گزیریل طی ۲ مرحله دو دقیقه غوطه‌ور شده و سپس توسط رنگ گیمسا ۱ درصد در مدت زمان ۱۰ دقیقه رنگ آمیزی شد.

در زیر میکروسکوپ نوری، لام‌های تهیه شده با بزرگ‌نمایی $\times 400$ توسط پاتولوژیست مشاهده گردید و تعداد کل ماست سل‌ها (سلول‌هایی با هسته آبی و سیتوپلاسم ارغوانی) در ۵ منطقه تصادفی شمارش و برای هر لام میانگین در نظر گرفته شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، نتایج با استفاده از نرم‌افزار



تصویر شماره ۱: حضور ماست سل در کارسینوم سلول سنگفرشی به رنگ ارغوانی
الف) بزرگ نمایی $\times 100$ ب) بزرگ نمایی $\times 400$

میانگین تعداد ماست سل ها در گروه سنی ۵۰-۶۴ سال بالاتر بود اما آنالیز آماری بین سه گروه سنی نتایج معنی داری را نشان نداد ($P=0/740$).

جدول شماره ۳: بررسی ارتباط میانگین تعداد ماست سل ها بامتغیر جنس

متغیر	دسته بندی	تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین	میان	نتیجه آماری آزمون
سن	۴۹-۲۶	۱۱	$21/09 \pm 1/75$	۲	۰/۷۴۰
	۶۴-۵۰	۲۱	$27/33 \pm 2/66$	۲	
	۶۵ و بالاتر	۲۳	$21/28 \pm 2/46$	۱/۵	

Kruskal-Wallis test

در بررسی همبستگی سن و میانگین تعداد ماست سل ها، به ارتباط معکوس غیر معنی دار بین سن و میانگین تعداد ماست سل ها رسیدیم ($P=0/461$ ، $\text{Correlation Coefficient} = -0/101$).

از بین سه درجه میکروسکوپی OSCC، درجه II بالاترین و درجه III پایین ترین میانگین را نشان داد و نتایج معنی داری به دست آمد ($P=0/041$).

SPSS 25 و دو آزمون ناپارامتری من ویتنی (Mann-whitney) و کروسکال والیس (Kruskal-Wallis) تحلیل شدند.

یافته ها

مطالعه حاضر، به منظور بررسی تعداد ماست سل ها در ۵۵ نمونه کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، با استفاده از رنگ آمیزی گیمسا انجام شد. بر اساس اطلاعات استخراج شده از پرونده ها، اکثر نمونه ها در سنین ۶۵ سال و بالاتر، جنس مونث و در لته (۴۰ درصد) بودند. اکثریت ضایعات (۵۰/۹ درصد) درجه میکروسکوپی I داشتند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: فراوانی نمونه ها بر اساس متغیرها

متغیر	فراوانی	تعداد (درصد)
سن	۴۹-۲۶	(۲۰/۱۱)
	۶۴-۵۰	(۲۸/۲/۲۱)
	۶۵ و بالاتر	(۴۱/۸/۲۳)
جنس	مذکر	(۴۷/۳/۲۶)
	مونث	(۵۲/۷/۲۹)
	لته	(۴۰/۲۲)
محل	کام	(۹/۱/۵)
	زبان	(۳۳/۶/۱۳)
	مخاط باکال	(۲۰/۱۱)
درجه میکروسکوپی (grade)	کف دهان	(۷/۳/۴)
	I	(۵۰/۹/۲۸)
	II	(۳۶/۴/۲۰)
	III	(۱۲/۷/۷)

پس از مشاهده لام ها و شمارش تعداد ماست سل میانگین تعداد ماست سل ها در نمونه ها، ۲/۴۱ مشخص شد (تصویر شماره ۱).

بررسی میانگین تعداد ماست سل ها در نمونه ها بر اساس متغیر جنس در دو گروه مذکر و مونث رابطه معنی داری را نشان نداد ($P=0/533$)، (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: بررسی ارتباط میانگین تعداد ماست سل ها بامتغیر جنس

متغیر	دسته بندی	تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین	میان	نتیجه آماری آزمون
جنس	مذکر	۲۶	$21/26 \pm 2/39$	۱/۷۵	۰/۵۳۳
	مونث	۲۹	$21/55 \pm 2/41$	۲	

Mann-whitney test

جدول شماره ۴: بررسی ارتباط میانگین تعداد ماست سل ها با درجه

میکروسکوپی

متغیر	دسته بندی	تعداد	انحراف معیار ± میانگین	میان	نتیجه آماری
درجه میکروسکوپی (grade)	I	۲۸	۱/۷۸ ± ۱/۳۸	۱/۷۵	۰/۰۴۱
	II	۲۰	۳/۷۰ ± ۳/۱۶	۳	
	III	۷	۱/۲۸ ± ۱/۴۹	۱	

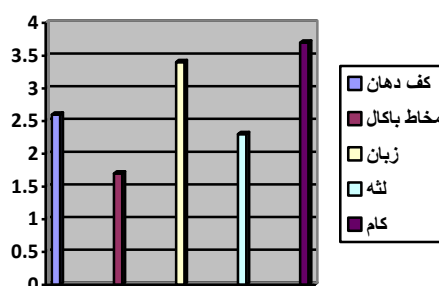
Kruskal-Walli's test

مقایسه دو به دو درجات میکروسکوپی نشان داد که ارتباط بین دو درجه میکروسکوپی I و II معنی دار نبوده ($P=0/425$) ولی بین دو درجه میکروسکوپی II و III ($P=0/32$) و I و III ($P=0/39$) ارتباط معنی داری مشاهده شده است.

جدول شماره ۵: مقایسات جفتی درجات میکروسکوپی

درجات میکروسکوپی	میانگین تعداد ماست سل ها	نتیجه آماری آزمون
I	۱/۷۸	۰/۴۲۵
II	۳/۷۰	
I	۱/۷۸	۰/۰۳۲
III	۱/۲۸	
II	۳/۷۰	۰/۰۳۹
III	۱/۲۸	

از میان نواحی مورد بررسی، کام بالاترین بیان ماست سل را داشت اما معنی دار نبود ($P=0/813$).



نمودار شماره ۱-۳: میانگین تعداد ماست سل ها در محل های بروز OSCC

بحث

مطالعه حاضر که به منظور بررسی تراکم ماست سل در OSCC انجام شد، نشان داد که میانگین تعداد این

سلول ها در جنس مونث و در ناحیه کام، گروه سنی ۶۴-۵۰ سال و درجه میکروسکوپی II، بالاتر بوده است.

نتایج مطالعه حاضر با نتایج تعدادی از مطالعات، مشابه یا در تناقض می باشد. در مطالعه Cheema، تراکم ماست سل در درجات میکروسکوپی I و II در مقایسه با درجه III به طور معنی داری بالاتر بود (۶). دست پاک و همکاران بیشترین تعداد ماست سل ها را در مخاط نرمال دهان نسبت به درجات مختلف میکروسکوپی OSCC مشاهده کردند و تعداد ماست سل ها در OSCC درجه پایین نسبت به بالا بیشتر بود و همانند مطالعه ما، ارتباط معنی داری بین میانگین ماست سل ها بر اساس متغیر سن و جنس دیده نشد (۱۵).

در مطالعه کده، میانگین ماست سل ها در تومورهای درجه I بیش تر از سایر درجات بوده است، ولی در مطالعه ما در تومورهایی با درجه II میانگین تعداد ماست سل ها بیش تر بود. در هر دو گروه کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و پوست، بین متوسط تعداد ماست سل ها و جنس افراد ارتباط معنی داری یافت نشده و هم چنین مانند مطالعه حاضر، بین سن افراد و متوسط تعداد ماست سل ها با آزمون ضریب همبستگی پیرسون نیز ارتباط معنی داری یافت نشد (۸).

در مطالعه Kabiraj تراکم ماست سل ها در OSCC به طور معنی داری بیش تر از مخاط نرمال دهان بود (۱۷). Ansari در مطالعه خود به این نتیجه رسید که تراکم ماست سل ها، به طور معنی داری در درجه I و تمایز خوب، بیش تر و در تمایز ضعیف از همه کم تر است (۳). Narayan در مطالعه خود با استفاده از رنگ آمیزی تولوئیدن بلو دریافت که میانگین تعداد ماست سل ها در درجه پایین (I / تمایز خوب) بیش تر بوده است. ولی برخلاف مطالعه کنونی، به رابطه معنی داری براساس درجات مختلف دست نیافت (۱۸).

رضوانی و همکاران تفاوت معنی داری در میانگین تعداد ماست سل ها در گروه های OSCC و مخاط دیسپلاستیک و مخاط نرمال مشاهده نکردند و به این

نتیجه رسیدند که ماست سل‌ها فعالیت خود را در همان ابتدای بدخیمی آغاز می‌کنند (۱۹).

در حالی که Teófilo مانند دست پاک در مطالعه خود مشاهده کرد که ماست سل‌ها در OSCC کم‌تر از مخاط نرمال و دیسپلازی ردیابی می‌شوند (۱۵،۴).

برخلاف مطالعه فوق، Shrestha با مقایسه میانگین تعداد ماست سل‌ها در دو ضایعه OSCC و اختلالات بدخیم بالقوه دهان (Oral Potentially Malignant Disorders : OPMDs) دریافت که تعداد ماست سل‌ها در دو گروه مطالعه شده نسبت به مخاط نرمال به‌طور معنی‌داری بیش‌تر است ولی با کاهش میانگین تعداد ماست سل‌ها از OPMDs به OSCC نقش محافظتی ماست سل‌ها را می‌توان دریافت (۲۰).

از علل نتایج متناقض و متفاوت بین مطالعات می‌توان به تفاوت بین محل تومورها، تفاوت جنسیتی، سن و نوع رنگ‌آمیزی مورد استفاده اشاره نمود (۱۵).

Cheema معتقد است که این نتایج گوناگون می‌تواند ناشی از روش‌های مختلف بررسی و متغیرهای مربوط به مشاهده گر باشد (۶). روش‌های مختلف ارزیابی تراکم ماست سل شامل رنگ‌آمیزی تولوئیدن بلو، آلسین بلو، سافارین، گیمسا و تکنیک ایمونوهیستوشیمی با استفاده از آنتی تریپتاز و... می‌باشد (۴).

بسیاری از مارکرهای ایمونوهیستوشیمی تشخیصی و پیش‌آگهی دهنده برای تشخیص OSCC وجود دارد. با این حال، به دلیل محدودیت‌های اقتصادی و سهولت رنگ‌آمیزی با گیمسا، ما در این مطالعه با رنگ‌آمیزی گیمسا به بررسی ماست سل پرداختیم.

می‌توان علت کاهش تعداد ماست سل از درجات پایین به بالا را ناشی از آن دانست که احتمالاً همزمان با پیشرفت بیماری، ماست سل‌ها نیز دگرانوله می‌شوند و در نتیجه در مراحل پیشرفته بیماری به علت عدم وجود گرانول‌های ماست سل‌ها و اضمحلال آن‌ها در تومور، این سلول‌ها در رنگ‌آمیزی با تولوئیدن بلو و یا گیمسا رنگ نمی‌گیرند.

شاید بتوان بیان کرد که تعداد کاهش یافته ماست سل‌ها در درجات بالای میکروسکوپی ناشی از تغییرات اساسی و مهمی در محیط تومور طی شروع و پیشرفت تومور است و همچنین، برخی از محققان عملکردهای ضد توموری ماست سل‌ها را بیان کرده‌اند، که شامل سمیت سلولی طبیعی و آزادسازی ترکیبات ضد توموری می‌باشد. شایان توجه است که ممکن است، تأثیر ماست سل‌ها بر روی سلول‌های سرطانی به غلظت محصولات ماست سل در ریز محیط بستگی داشته باشد (۶).

رشد پایدار تومور به تعادل مثبت بین تکثیر سلولی تومور و مرگ سلولی یا آپوپتوز نیاز دارد. با استفاده از یک مدل حیوانی آزمایشی، نشان داده شد که شروع آنژیوژنز هم‌زمان با کاهش آپوپتوز سلول تومور ظاهر می‌شود، در حالی که سطوح تکثیر سلولی تومور ثابت می‌ماند، بنابراین منجر به رشد خالص تومور می‌شود (۲۱). آنژیوژنز نتیجه عدم تعادل بین فاکتورهای رگ‌زایی مثبت و منفی است که هم توسط تومور و هم سلول میزبان تولید می‌شوند. از جمله سلول‌های میزبانی که فاکتورهای پیش رگ‌زایی و رگ‌زایی را تولید و آزاد می‌کنند، ماست سل‌ها هستند. ماست سل، فرآیند کارسینوژنز را از طریق مهار ایمنی، آنژیوژنز و تحریک میتوز سلول تنظیم می‌کند. این سلول‌ها به عنوان سلول‌های کلیدی و اصلی ایمنی در محیط تومور هستند که به دنبال فعال شدن رستپورهای موجود در سطح خود، فاکتورهایی مانند TGF، bFGF، VEGF (Transforming Growth Factor)، IL8، MMP (Matrix metalloproteinase)، تریپتاز و کیماز آزاد کرده و منجر به تشکیل عروق جدید می‌شود (۲۲).

رگ‌زایی تومور و رشد تومور در موش‌های دارای کمبود ماست سل در مقایسه با موش‌هایی با تعداد ماست سل طبیعی کم‌تر گزارش شده است (۲۳) علاوه بر این، ماست سل‌ها از طریق سرطان‌زایی سلول‌های سنگفرشی باعث ایجاد نئواسکولاریزاسیون می‌شوند (۲۴). فاکتورهای رگ‌زایی شامل VEGF، bFGF و فاکتورهای رشد مشتق

شده از پلاکت، مهاجرت ماست سل را تحریک می کنند. عوامل رگ زایی مختلفی که توسط ماست سل ها ترشح می شوند یا به طور مستقیم با تحریک مهاجرت و/یا تکثیر ماست سل ها یا به طور غیر مستقیم از طریق تحریک ماتریکس خارج سلولی، باعث رگ زایی می شوند (۲۵).

در مطالعه Cheema همبستگی بین MCD (Mast Cell Density) و پیشرفت کارسینوم سلول سنگفرشی دهان از تمایز خوب به تمایز ضعیف، همبستگی منفی بین آن ها را نشان داد. با این حال، اگر حضور ماست سل ها عامل کلیدی در رگ زایی بود، به جای کاهش، افزایش تصاعدی وجود داشت، بنابراین به طور غیر مستقیم نقش عوامل دیگری را نشان داد که می توانستند رگ زایی را تعدیل کنند (۶). این یافته که تعداد ماست سل ها در مخاط نرمال نسبت به ضایعات پیش بدخیم و بدخیم دهانی بیش تر گزارش شده است را می توان ناشی از شکست در مهاجرت ماست سل ها هنگام بدخیمی و پیش بدخیمی دانست همان طور که مطالعه Oliveira و Cheema نیز به آن اشاره کرده اند (۱۶، ۶).

حقیقتا رشد تومورها به ذخیره خونی کافی آن ها بستگی دارد. این عامل توسط تولید استروما (محل ورود سلول های التهابی است و تشکیل مویرگ های جدید در آن رخ می دهد)، حاصل می شود. به همین دلیل تغییرات در میزان استروما و سلول های تومور ممکن است بر تعداد متوسط ماست سل ها تأثیر بگذارد، به عبارت دیگر در یک تومور میزان عروق و سلول های التهابی از جمله ماست سل ها بستگی به میزان استرومای تومور دارد و هر چه استرومای تومور بیش تر باشد، میزان تشکیل عروق خونی جدید و مهاجرت ماست سل ها نیز بیش تر است (۶، ۲۶).

محققینی هم چون Varicchi و Ekoff معتقد هستند که تکثیر سلول های سرطانی در محل هایی با غلظت پایین ماست سل مشاهده می شود. زیرا این احتمال وجود دارد که این سلول ها در غلظت بالا، فعالیت ضد توموری داشته و ممکن است رشد تومور را مهار کنند. به عبارتی ماست سل ها با فراخوانی لنفوسیت های ممانعت کننده از تولید فاکتور هایی مثل IL8 مانع رشد تومور بدخیم می شوند (۲۷، ۲۸).

در ارتباط با نقش ماست سل در شکل گیری بدخیمی، برخی معتقدند که ارتشاح ماست سل در مراحل اولیه تشکیل تومور در اثر تحریک سیستم ایمنی و ویژگی سایتوتوکسیک می باشد، اما آن دسته از محققانی که معتقدند تراکم ماست سل با افزایش درجه بدخیمی کاهش می یابد دلیل این کاهش را اینگونه توصیف می کنند که تماس طولانی مدت ماست سل با آنتی ژن تومورال باعث کاهش حساسیت آن شده و نوعی سازگاری در این سلول ایجاد می کند و کم کم مهاجرت این سلول به اطراف تومور کاهش می یابد. یک علت دیگر کاهش تعداد ماست سل، دگرانوله شدن آن ها و اختلال در تشخیص و شمارش آن می باشد (۲۴). می توان کاهش تراکم ماست سل در درجات بالا نسبت به درجات پایین تر میکروسکوپی را ناشی از نکات بالا دانست.

نقش دقیق ماست سل در تکامل و رشد تومور به منظور اهداف درمانی جدید حیاتی است. از دیدگاه درمانی، کاربرد مهار کننده های ماست سل مثل تیروزین کیناز برای مهار گیرنده (C-KiteImatinib mastinib) و مهار کننده تریپتاز (Tranilast) ممکن است منجر به کاهش رشد، رگ زایی و متاستاز تومورها شود (۲۹).

افزایش قابل توجه میانگین تعداد ماست سل ها در درجات میکروسکوپی II و III در OSCC در مقایسه با OSCC با درجه I نشان دهنده نقش ماست سل به عنوان شاخص پیشرفت بیماری در تومورهای دهان می باشد. این نکته می تواند در جهت به کارگیری روش های درمانی جدید مانند عوامل مهار کننده دگرانولاسیون ماست سل و درمان های ضد آنژیوژنیک کمک کننده باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه در «کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده دندانپزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد» به شماره IR.SSU.DENTISTRY.REC.1401.005 به تصویب رسیده است.

References

1. Keshani F, Jalayer S, Esfehni M. Prevalence of oral squamous cell carcinoma cases for ten years in Qazvin province (2003-13). J Qazvin Univ Med Sci 2017; 21(2):95-99. (Persian).
2. Greenberg M. Glick M. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment. DeRossi SS, Garfunkel A, Greenberg MS Hematologic Diseases 10th ed Hamilton: BC Decker. 2003: 429-453.
3. Ansari FM, Asif M, Kiani MN, Ara N, Ishaque M, Khan R. Evaluation of Mast Cell Density using CD117 antibody and Microvessel Density Using CD34 Antibody in Different Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2020; 21(12): 3533-3538 PMID: 33369449.
4. Teófilo CR, Ferreira Junior AEC, Batista AC, Fechini Jamaru FV, Sousa FB, Lima Mota MR, et al. Mast Cells and Blood Vessels Profile in Oral Carcinogenesis: An Immunohistochemistry Study. Asian Pac J Cancer Prev 2020; 21(4): 1097-1102 PMID: 32334476.
5. Saeidian V. evaluation of mast cell in oral SCC according to staging and grading: Qazvin University of Medical Sciences; 2013.
6. Cheema VS, Ramesh V, Balamurali PD. The relevance of mast cells in oral squamous cell carcinoma. J Clin Diagn Res 2012; 6(10): 1803-1807 PMID: 23373059.
7. Mohammadnia Sarvi E, Siadati S, Mohammadpour A, Abbaszadeh H. Comparative Evaluation of the Mast Cells between Oral and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Babol Univ Med Sci 2017; 19(4): 36-40. (Persian).
8. Kadeh H, Saravani S. A Comparative Study of the Mast Cells Count between Oral Squamous Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(142): 60-67. (Persian).
9. Telagi N, Ahmed Mujib BR, Kulkarni PG, Naik R. The master switch: Comparative study of mast cell in oral epithelial dysplasia, oral submucous fibrosis and oral squamous cells carcinoma and their association with inflammation and angiogenesis. J Oral Maxillofac Pathol 2015; 19(1):25-29 PMID: 26097302.
10. Ribatti D, Crivellato E. Immune cells and angiogenesis. J Cell Mol Med 2009; 13(9A): 2822-2833 PMID: 19538473.
11. Ribatti D, Crivellato E. Mast cells, angiogenesis, and tumour growth. Biochim Biophys Acta 2012;1822(1):2-8 PMID: 21130163.
12. Stockmann C, Schadendorf D, Klose R, Helfrich I. The Impact of the Immune System on Tumor: Angiogenesis and Vascular Remodeling. Front Oncol 2014; 4(69) PMID: 24782982.
13. Ribatti D, Tamma R, Vacca A. Mast Cells and Angiogenesis in Human Plasma Cell Malignancies. Int J Mol Sci 2019; 20(3): 481 PMID: 30678047.
14. Ch'ng S, Wallis R, Yuan L, Davis P, Tan S. Mast cells and cutaneous malignancies. Mod Pathol 2006; 19(1): 149-159 PMID: 16258517.
15. Dastpak M, Nafarzadeh S, Khafri S. A comparative study on the mast cells count in oral squamous cell carcinoma and normal oral mucosa. Caspian J Dent Res 2015; 4(1): 17-22.
16. Oliveira-Neto H, Leite A, Costa N, Alencar R, Lara V, Silva T, et al. Decrease in mast cells in oral squamous cell carcinoma:

- possible failure in the migration of these cells. *Oral Oncol* 2007; 43(5): 484-490 PMID: 16979374.
17. Kabiraj A, Jaiswal R, Singh A, Gupta J, Singh A, Samadi F. Immunohistochemical evaluation of tumor angiogenesis and the role of mast cells in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res Ther* 2018; 14(3): 495-502 PMID: 29893305.
 18. Narayan KV, Sonia G, Shrestha P, Hemadala G. A Comparative Study of Mast Cells Count in Different Histological Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma by Using Toluidine Blue Stain. *Cureus* 2020; 12(9): e10626 PMID: 33123439.
 19. Rezaei Z, Rezvani G, Jalali M, Yazdani F, Kharazi M. Survey of mast cell density in laryngeal squamous cell carcinoma and dysplastic laryngeal. *DANESHVAR MEDICINE*[Internet]. 2015;22(115):1-6. Available from: <https://sid.ir/paper/30875/en>.
 20. Shrestha A, Keshwar S, Raut T. Evaluation of Mast Cells in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Dent* 2021; 2021: 5609563 PMID: 34490052.
 21. Macluskey M, Chandrachud LM, Pazouki S, Green M, Chisholm DM, Ogden GR, et al. Apoptosis, proliferation, and angiogenesis in oral tissues. Possible relevance to tumour progression. *J Pathol* 2000; 191(4): 368-375 PMID: 10918211.
 22. Michailidou E, Markopoulos A, Antoniadis D. Mast cells and angiogenesis in oral malignant and premalignant lesions. *Open Dent J* 2008; 2:126-132 PMID: 19444318.
 23. Dethlefsen S, Matsuura N, Zetter B. Mast cell accumulation at sites of murine tumor implantation: implications for angiogenesis and tumor metastasis. *Invasion Metastasis* 1994; 14(1-6):3 95-408 PMID: 7544776.
 24. Coussens LM, Raymond WW, Bergers G, Laig-Webster M, Behrendtsen O, Werb Z, et al. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes Dev* 1999; 13(11): 1382-1397 PMID: 10364156.
 25. Gruber BL, Marchese MJ, Kew R. Angiogenic factors stimulate mast-cell migration. *Blood* 1995; 86(7): 2488-2493 PMID: 7545457.
 26. Tomita M, Matsuzaki Y, Onitsuka T. Effect of mast cells on tumor angiogenesis in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(6): 1686-1690 PMID: 10892907.
 27. Ekoff M, Nilsson G. Mast cell apoptosis and survival. *Adv Exp Med Biol* 2011; 716: 47-60 PMID: 21713651.
 28. Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Marone G, Iannone R, Marone G, et al. Are mast cells MASTers in cancer? *Front immunol* 2017; 8:424 PMID: 28446910.
 29. Ammendola M, Sacco R, Sammarco G, Luposella M, Patruno R, Gadaleta CD, et al. Mast cell-targeted strategies in cancer therapy. *Transfus Med Hemother* 2016; 43(2): 109-113 PMID: 27330532