

# 复发性角膜缘型结膜鳞状上皮乳头状瘤 1 例及文献回顾

冯珂, 陈鹏, 孔宇, 袁军

作者单位:(450006)中国河南省郑州市第二人民医院 郑州市眼科医院 郑州市眼科研究所  
作者简介:冯珂,女,硕士研究生,研究方向:角结膜病、白内障。  
通讯作者:冯珂. fengke19820705@126.com  
收稿日期:2011-05-16 修回日期:2011-07-19

## Recurrent limbus-based conjunctival squamous papilloma: a case report and review of literature

Ke Feng, Peng Chen, Yu Kong, Jun Yuan

Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450006, Henan Province, China

Correspondence to: Ke Feng. Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450006, Henan Province, China. fengke19820705@126.com

Received: 2011-05-16 Accepted: 2011-07-19

### Abstract

• Conjunctival papilloma is a benign and epithelial tumour, it can be classified into conjunctiva type and limbus type depending on its site. Compared to the limbus type which is common in middle-aged people the conjunctiva type which usually occurs in children or adolescents is more common. The hyperplasia of conjunctival papilloma may lead to conjunctival squamous cell carcinoma. Conjunctival papilloma can be of viral origin (human papilloma virus, HPV), which is also related to conjunctival squamous cell carcinoma, so it is very important to detect HPV in patients for treatment and follow-up. The common treatment of conjunctival papilloma is surgical excision, but simple treatment is associated with high recurrence rate. Several types of therapy have been described, including liquid nitrogen cryotherapy, cauterization, cytotoxic drug and interferon. We report a case of recurrent limbus-based papilloma treated successfully with combined therapy.

• KEYWORDS: conjunctival papilloma; human papillomavirus; recurrence; treatment

Feng K, Chen P, Kong Y, et al. Recurrent limbus-based conjunctival squamous papilloma: a case report and review of literature. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011; 11(9): 1574-1576

### 摘要

结膜乳头状瘤是结膜上皮组织呈乳头状增生的良性肿瘤,根据发病部位可分为结膜型和角膜缘型。结膜型多见,好

发于儿童或青少年;角膜缘型少见,好发于中老年人,过度增生有演变成鳞状上皮细胞癌的可能。结膜乳头状瘤发病原因与人乳头状瘤病毒(HPV)感染有关,而HPV在结膜鳞状上皮细胞癌的发生过程中也起着重要作用。因此对结膜乳头状瘤患者进行常规HPV检测对于治疗和随访是非常重要的。手术切除是结膜乳头状瘤基本的治疗方法,但单纯手术切除复发率高,目前采用多种方法防治复发,包括冷冻及电灼、细胞毒药物及干扰素的应用。我们报道了成功应用多种方法综合治疗1例复发性角膜缘型鳞状上皮乳头状瘤的病例。

关键词:结膜乳头状瘤;人乳头状瘤病毒;复发;治疗  
DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.09.025

冯珂,陈鹏,孔宇,等.复发性角膜缘型结膜鳞状上皮乳头状瘤1例及文献回顾.国际眼科杂志2011;11(9):1574-1576

### 0 引言

结膜乳头状瘤是结膜上皮组织呈乳头状增生的良性肿瘤,男性多发,多为单眼发病,复发率较高。根据发病部位可分为结膜型乳头状瘤和角膜缘型乳头状瘤。结膜型多见,多发于儿童或青年,好发于泪阜、内眦皱襞及穹隆部结膜,外观呈桑椹状或菜花状隆起于结膜表面,粉红色,有蒂,活动度好,手术切除效果好,发病原因可能与人乳头状瘤病毒(HPV)感染有关<sup>[1]</sup>。角膜缘型较为少见,好发于中老年人,病变常起于球结膜,可明显朝向角膜表面生长,外观呈半透明或粉红色,扁平膜状或草莓样隆起,基底较宽,较为固定,裂隙灯下可见肿物富含血管,毛细血管扩张呈松针状。切除后易复发,有恶变的可能性。

### 1 对象和方法

1.1 对象 患者贾某,男,74岁,因“左眼红、视力下降3mo余”入院。患者曾于3a前因左眼角膜缘肿物于我院行角膜缘肿物切除术,术后病理证实为结膜鳞状上皮乳头状瘤。3mo前自觉左眼视力开始缓慢下降,伴眼红,入院检查:右眼视力0.6,眼压Tn,结膜轻度充血,角膜透明,晶状体皮质轻度混浊,余未见异常。左眼视力0.04,眼压Tn,球结膜充血,11:00~3:00颞上方角巩膜缘和6:30~8:30鼻下方角巩膜缘各有一肿物(图1),大小分别为8mm×6mm,5mm×3mm,肿物呈半透明略带粉红色的膜状延伸至角膜,遮盖角膜近1/2,累及瞳孔区,肿物富含血管,基底固定,裂隙灯下可见毛细血管呈松针状向角巩缘方向生长,前房深清,虹膜纹理清,瞳孔圆,对光反应正常,晶状体皮质轻度混浊,眼底因肿物遮挡窥不清。眼眶SCT平扫未见明显异常。

1.2 方法 于局部麻醉下行右眼结膜肿物切除联合电灼冷冻及羊膜移植术。术中沿肿物边缘约2mm处分离肿物,发现肿物与角膜、巩膜粘连并不紧密,较易分离,角膜基质未受侵犯。完全分离后切除肿物并在肿物周围进行电灼和冷冻。由于结膜缺损区较大,采用羊膜移植进行修

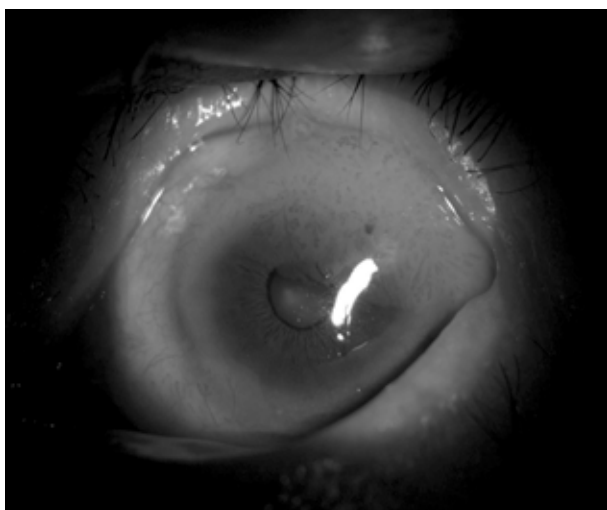


图1 患者结膜乳头状瘤。

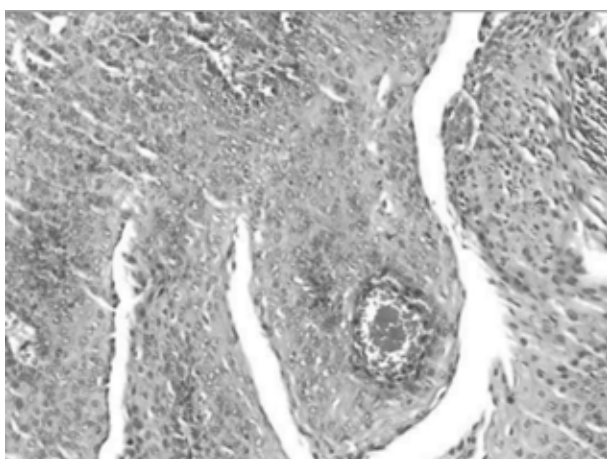


图2 术后病理切片(HE ×400)。

补,术中将羊膜上皮面向上铺在结膜缺损处,用8-0可吸收缝线将羊膜边缘和结膜间断缝合,并适度修剪羊膜使羊膜植片的张力大小合适,并与巩膜贴附紧密。

## 2 结果

术后病理检查示结膜鳞状上皮乳头状瘤,局部细胞增生活跃(图2)。HPV基因检测分型报告示:高危型 HPV-16 感染。术后1wk患者左眼视力0.2,结膜充血,羊膜移植片良好,角膜透明。出院后给予丝裂霉素滴眼液点眼,4次/d,2wk后改为1次/d,1mo后改为隔日1次,随访3mo无复发。

## 3 讨论

结膜乳头状瘤是结膜上皮组织呈乳头状增生的良性肿瘤,多数研究认为发病原因与 HPV 感染密切相关,显微镜下瘤体由乳头组成,结膜型以增生柱状上皮为主,角膜缘者以复层鳞状上皮为主,增生的鳞状上皮可见不同程度的角化,过度增生可演变成鳞状上皮细胞癌。手术切除是基本的治疗方法,但单纯切除复发率高,有文献报道约6%~27%<sup>[2]</sup>,减少复发率则是目前治疗中最关键要解决的问题。

**3.1 人乳头瘤病毒** 人乳头瘤病毒(HPV)是一种长约8kbp,无胞膜的双链闭环 DNA 病毒。到目前为止已鉴定出100多种类型,根据 HPV 与恶性病变的关系分为低危型和高危型,低危型以 HPV6,11 常见,与良性病变有关;

高危型以 HPV16,18,31,45 最常见,与恶性病变有关<sup>[3]</sup>。

**3.1.1 HPV 与结膜乳头状瘤的关系** 在结膜乳头状瘤的患者中,通过 ISH,PCR 或 SB 方法检测到 HPV DNA 的阳性率为50%~100%<sup>[4]</sup>,大部分研究表明 HPV 与乳头状瘤有密切关系。而各项研究中结膜乳头状瘤的类型不同,HPV 的检测方法不同及区域差别可能导致了检出率的差异。Sjö 等<sup>[1]</sup>对165例结膜乳头状瘤进行研究,发现81%结膜乳头状瘤中能检测到 HPV6,11 型是最常见的类型,并且第一次检测到45型,所有正常组织中 HPV 均为阴性。而在 Karcioglu 等<sup>[5]</sup>的报道中,HPV 不只存在于结膜乳头状瘤,还在于其他非瘤病变甚至正常结膜,且在正常结膜中阳性率高达32%。两者之间的冲突原因可能是检测人群的不同。因此要进一步证实两者之间的关系,还有待于大样本多区域的联合研究。

**3.1.2 HPV 与结膜乳头状瘤癌变的关系** 早在1990年代,Odrich 等<sup>[6]</sup>就对3例双眼广泛性结膜病变进行了研究,提出 HPV 在“正常结膜—高度增生—乳头状病变—增生不良—癌”发展过程中起着重要作用。Saegusa 等<sup>[7]</sup>在75%结膜乳头状瘤,50%的增生不良及25%的结膜鳞状上皮癌中检测到了 HPV16,他认为 HPV 在良性及恶性病变中均可存在,但是单纯的 HPV 不能导致增生不良及结膜鳞状上皮癌。之后 Sjö 等<sup>[4]</sup>在对52例乳头状瘤患者进行 HPV 检测时,发现1例 HPV6/11 合并 HPV16 感染,他认为高危型 HPV 在结膜乳头状瘤中少见,这验证了一个事实,即结膜乳头状瘤很少发展成癌,而当高危型与低危型同时感染时可能对乳头状瘤发展成癌有促进作用。而临床上关于结膜乳头状瘤癌变的个案追踪报道并不多见,最近 Bredow 等<sup>[8]</sup>对1例角膜缘型乳头状瘤患者进行随访观察,患者手术切除术后1a第一次复发,4mo后第二次复发,3次病理均为乳头状瘤,HPV 均为阴性。而2a后第3次复发时,病理为鳞状上皮细胞癌,HPV 为阳性,因而他提出 HPV 感染可能在结膜鳞状上皮乳头状瘤恶化癌变的过程中占据着重要角色。综合上述研究可以考虑 HPV 的感染是否与结膜乳头状瘤癌变有关,这还需进一步大样本的前瞻性研究。

**3.2 冷冻和电灼** 到目前为止,结膜乳头状瘤的治疗尚无统一的标准。单纯肿物切除复发率高,目前多采用手术切除辅以冷冻和电灼。冷冻是在肿物周围及基底部分,一般采用-30℃×25s×2次。作用机制是冷冻使细胞内外形成冰晶,蛋白质变性,细胞及细胞核遭到破坏,冰晶形成导致细胞脱水,使细胞内液电解质紊乱,产生细胞酸中毒,同时冷冻使局部组织的血液、淋巴循环中断,进一步加剧了组织细胞的死亡。此外,冷冻后局部组织释放出组织特异性抗原,激发机体产生组织特异性抗体,从而防止肿瘤的再生复发。冷冻具有无痛苦、可重复应用、瘢痕形成少、操作简单、并发症少、安全有效的特点。电灼是在肿物周围用烧灼器作连续的电灼点,里外共两周。作用机制是使角化细胞崩解,使被病毒感染的上皮细胞空泡化,继而坏死;并引起继发性炎症反应,提高机体对 HPV 的免疫力。虽然在冷冻和电灼临床上运用广泛,但是关于对结膜乳头状瘤的疗效如何,国内外相关文献很少,有待进一步的研究。

**3.3 羊膜的应用** 1995年 Kim 等<sup>[9]</sup>利用人羊膜移植到严重破坏的兔眼表,获得了眼表重建术的成功,从此拓宽了羊膜移植在眼科领域的应用。人羊膜厚度为0.02~0.5mm,透明,有韧性,由一层厚的基底膜和无血管无神经

和淋巴管的基质组成。由内到外分为5层:上皮细胞层、基底膜、致密层、纤维母细胞层和海绵层。它具有促进上皮愈合、维持正常上皮表型、减轻炎症和血管化、减少瘢痕增生等作用,还能促进炎症细胞的凋亡、减轻炎症。羊膜移植的机制不同于其它类型的黏膜移植,它移植的是上皮活细胞,功能是作为眼表上皮的替代物质。结膜乳头状瘤累切除后一般存在较大的结膜缺损面,用结膜瓣转移难以完全修补,取对侧眼结膜又会造成额外的损伤,因此采用羊膜移植的方法进行结膜修补是临床上常用的重建眼表的方法。Asoklis等<sup>[10]</sup>曾对9例患者,包括结膜瘤、结膜癌和痣进行了手术切除和羊膜移植,他认为羊膜移植可以做为结膜和角膜缘肿瘤切除后重建眼表的有效方法,大多数病例可完全治愈并且无明显临床并发症。Chen等<sup>[11]</sup>对26例结膜肿瘤患者包括良性肿瘤和恶性肿瘤进行了手术切除,他同样认为羊膜移植是结膜肿瘤切除后重建眼表的有效方法,并且指出病变部位的完全切除和羊膜的良好固定是手术成功的关键。

**3.4 细胞毒药物和抗病毒药物的使用** 近年来不断有文献报道术后使用细胞毒药物如丝裂霉素C可以减少结膜乳头状瘤的复发。Lam等<sup>[12]</sup>报道1例经多次电灼、冷冻治疗后仍复发的乳头状瘤,术后1wk开始用0.2g/L丝裂霉素C溶液滴眼,4次/d,1滴/次,连续使用2wk。结果该患者2a内未见复发。Yuen等<sup>[13]</sup>也将0.2g/L丝裂霉素C用于1例复发性乳头状瘤,手术后1wk开始局部点丝裂霉素溶液2wk,随访24mo未见复发,并且未发现任何并发症。多数研究表明丝裂霉素可明显减少复发,但过量的丝裂霉素会引起角膜毒性作用,如巩膜溶解、白内障、虹膜炎等。如何更安全有效的应用丝裂霉素仍有待大样本的临床研究。抗病毒药物干扰素的使用也是近年来的研究热点。Muralidhar等<sup>[14]</sup>用a-2b局部点眼治疗1例复发性乳头状瘤,4次/d,疗程1mo,乳头状瘤消失,随访1a无复发,他认为考虑到药物费用因素,1mo的治疗时间是以经验为主的选择。de Keizer等<sup>[15]</sup>采用a-IF治疗2例复发性乳头状瘤,1例结膜型乳头状瘤局部应用a-IF滴眼(从 $7 \times 10^6$ U减量到 $2.8 \times 10^6$ U)联合全身应用1a,随访84mo未见复发,另1例角膜缘型乳头状瘤局部应用a-IF滴眼1a(2d 1次→1wk 3次→1wk 2次,每次1滴约 $2.8 \times 10^6$ U),应用3mo时复发的乳头状瘤已经完全消失,随访91mo未见复发,除了有轻度浅层角膜炎外,无全身副作用。Kothari等<sup>[16]</sup>将干扰素用于1例7岁儿童,用生理盐水将干扰素稀释到100万U/mL,4次/d,并局部注射0.2mL新鲜配制的,20wk完全消退。综合以上研究可以看出应用于干扰素治疗复发性结膜乳头状瘤是非常有效的,局部应用并发症少并可用于儿童,可作为复发性乳头状瘤的辅助疗法。

我们报道了一个复发性角膜缘型鳞状上皮乳头状瘤的病例。很多研究表明HPV与结膜乳头状瘤的发生有着密切关系,还有一些研究表明在结膜乳头状瘤患者中,HPV的感染可能激发恶性肿瘤的发生,HPV与结膜乳头状瘤的癌变有着密切关系。因此我们建议在结膜乳头状瘤患者中,HPV应该常规检查,带有高危HPV型甚至HPV阴性的患者都应该及时治疗或随访观察监测HPV以预防癌的发生。

关于结膜乳头状瘤的复发问题,一直是临床上的棘手问题,综合近年来的研究,可以看出术中应用冷冻及电灼,术后应用细胞毒药物是目前防止复发的主要手段,干扰素的应用也可作为复发性乳头状瘤的有效辅助疗法。而关于冷冻和电灼的具体疗效及如何安全有效的应用细胞毒药物和干扰素将是进一步研究的方向。

#### 参考文献

- 1 Sjö NC, von Buchwald C, Cassonnet P, et al. Human papillomavirus in normal conjunctival tissue and in conjunctival papilloma: types and frequencies in a large series. *Br J Ophthalmol* 2007;91(8):1014-1015
- 2 Sjö N, Heegaard S, Prause JU. Conjunctival papilloma: a histopathologically based retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(6):663-666
- 3 Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storzhz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):727-746
- 4 Sjö NC, Heegaard S, Prause JU, et al. Human papillomavirus in conjunctival papilloma. *Br J Ophthalmol* 2001;85(7):785-787
- 5 Karcioğlu ZA, Issa TM. Human papilloma virus in neoplastic and non-neoplastic conditions of the external eye. *Br J Ophthalmol* 1997;81(7):595-598
- 6 Odrich MG, Jakobiec FA, Lancaster WD, et al. A spectrum of bilateral squamous conjunctival tumors associated with human papillomavirus type 161. *Ophthalmology* 1991;98:628-635
- 7 Saegusa M, Takano Y, Hashimura M, et al. HPV type 16 in conjunctival and junctional papilloma, dysplasia, and squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol* 1995;48(12):1106-1110
- 8 Bredow L, Martin G, Reinhard T, et al. Recurrent conjunctival papilloma progressing into squamous cell carcinoma with change of HPV-finding during the course. *Br J Ophthalmol* 2009;93(11):1437
- 9 Kim JC, Tseng SCG. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995;14(5):473-484
- 10 Asoklis RS, Damijonaityte A, Butkiene L, et al. Ocular surface reconstruction using amniotic membrane following excision of conjunctival and limbal tumors. *Eur J Ophthalmol* 2010;21(5):552-558
- 11 Chen Z, Yan J, Yang H, et al. Amniotic membrane transplantation for conjunctival tumor. *Yan Ke Xue Bao* 2003;19(3):165-167
- 12 Lam DS, Wong AK, Fan DS, et al. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision. *Ophthalmology* 1998;105(5):901-904
- 13 Yuen HK, Yeung EF, Chan NR, et al. The use of postoperative topical mitomycin C in the treatment of recurrent conjunctival papilloma. *Cornea* 2002;21(8):838-839
- 14 Muralidhar R, Sudan R, Bajaj MS, et al. Topical interferon alpha-2b as an adjunctive therapy in recurrent conjunctival papilloma. *Int Ophthalmol* 2009;29(1):61-62
- 15 de Keizer RJ, de Wolff-Rouendaal D. Topical alpha-interferon in recurrent conjunctival papilloma. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(2):193-196
- 16 Kothari M, Mody K, Chatterjee D. Resolution of recurrent conjunctival papilloma after topical and intralesional interferon alpha-2b with partial excision in a child. *J AAPOS* 2009;13(5):523-525