

结膜原发性肿块 422 例的临床病理探讨

张 洋, 白琳琳, 闫禄春

作者单位: (110031) 中国辽宁省沈阳市第四人民医院病理科
作者简介: 张洋, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼肿瘤病理诊断。
通讯作者: 张洋. ab4909@qq.com
收稿日期: 2017-05-03 修回日期: 2017-07-28

Clinical pathological analysis of 422 primary conjunctival masses

Yang Zhang, Lin-Lin Bai, Lu-Chun Yan

Department of Pathology, Shenyang the Fourth Hospital of People, Shenyang 110031, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yang Zhang, Department of Pathology, Shenyang the Fourth Hospital of People, Shenyang 110031, Liaoning Province, China. ab4909@qq.com

Received: 2017-05-03 Accepted: 2017-07-28

Abstract

• **AIM:** To improve accuracy of the diagnosis of primary conjunctival masses (PCM) through analyze the clinicopathological characteristics and pathogenic causes of 422 cases of PCM.

• **METHODS:** Clinical manifestations, histological characteristics and immunophenotypes were reviewed. Relevant literatures were reviewed.

• **RESULTS:** Benign conjunctival masses were 403 cases (95.5%). Those included masses from squamous cell papilloma (71 cases, 17.6%), conjunctival cyst (68 cases, 16.9%), inflammatory masses (62 cases, 15.4%), pigmented nevus (60 cases, 14.9%), lipoma (58 cases, 14.4%). Malignant conjunctival neoplasms were 19 cases (4.5%). Those included tumors from B Cell Lymphoma (6 cases, 31.6%), melanoma (6 cases, 31.6%), and squamous cell carcinoma (5 cases, 26.3%). Different types of primary conjunctival masses were induced by the same cause.

• **CONCLUSION:** The pathological types of primary conjunctival masses are various and the majority of which is benign. For the diagnosis of primary conjunctival masses, morphological analysis, immunohistochemical examination should be combined to increase the diagnostic accuracy and decrease misdiagnosis rate.

• **KEYWORDS:** conjunctival mass; pathological diagnosis; pathogeny

Citation: Zhang Y, Bai LL, Yan LC. Clinical pathological analysis of 422 primary conjunctival masses. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(9):1780-1782

摘要

目的: 分析结膜原发性肿块的病理学特点, 探讨部分肿块发生的过程及病因, 提高结膜肿块诊断的准确性。

方法: 回顾性分析 422 例结膜肿块的临床表现、组织学特点及免疫组化结果, 复习文献。

结果: 原发性结膜肿块 422 例中, 良性肿块 403 例 (95.5%), 恶性肿块 19 例 (4.5%)。良性肿块中, 鳞状细胞乳头状瘤 71 例 (17.6%), 结膜囊肿 68 例 (16.9%), 炎性肿块 62 例 (15.4%), 色素痣 60 例 (14.9%), 皮样脂肪瘤 58 例 (14.4%)。恶性肿块中, B 细胞淋巴瘤 6 例 (31.6%), 黑色素瘤 6 例 (31.6%), 鳞状细胞癌 5 例 (26.3%)。部分肿块的发生有共同的诱因。

结论: 结膜原发肿块病理类型丰富, 部分病理类型间有一定相关性, 以良性肿块为主。为保证病理诊断的准确性, 降低误诊率, 应在形态学的基础上结合免疫组化检查确诊。

关键词: 结膜肿块; 病理诊断; 病因

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.9.47

引用: 张洋, 白琳琳, 闫禄春. 结膜原发性肿块 422 例的临床病理探讨. *国际眼科杂志* 2017;17(9):1780-1782

0 引言

结膜覆盖于眼睑后表面及眼球前段, 向前至角膜缘移行为角膜上皮。因直接与环境接触, 处于暴露部位, 易受外界环境的影响而发生不同类型的肿块。本文回顾性分析 422 例沈阳地区结膜肿块标本, 总结其临床病理分型特点并探讨部分肿块发生的诱因。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2011/2015 沈阳市第四人民医院 (沈阳市眼病医院) 422 例有完整电子病历及病理诊断资料的原发性结膜肿块病例, 其中男 223 例, 平均年龄 43.1 岁; 女 199 例, 平均年龄 42.0 岁。患者以痒感、异物感、压迫感、溢泪、较大肿物影响眼睑闭合等症状就诊, 有些患者虽无明显不适, 但发现结膜有局灶性颜色改变而就诊。约 1/5 患者 1a 内有因结膜红肿、结膜囊异物、日光及显示屏光线刺激不适等就诊经历, 均行保守治疗。

1.2 方法 手术标本固定于 40g/L 中性甲醛溶液中, 常规脱水、透明、浸蜡, 石蜡包埋、切片, HE 染色, 光镜观察。免疫组化采用 SP 法, CD20、Ki-67、HMB45、S-100、Vimentin 等均购于福州迈新生物技术开发有限公司, 均为即用型抗体。美国 Thermo 自动免疫组化仪。操作步骤和抗原修复按说明书进行, 设阳性及阴性对照。眼睑皮肤、皮肤附件、睑板腺发生的恶性肿瘤累及结膜不计入统计数据。

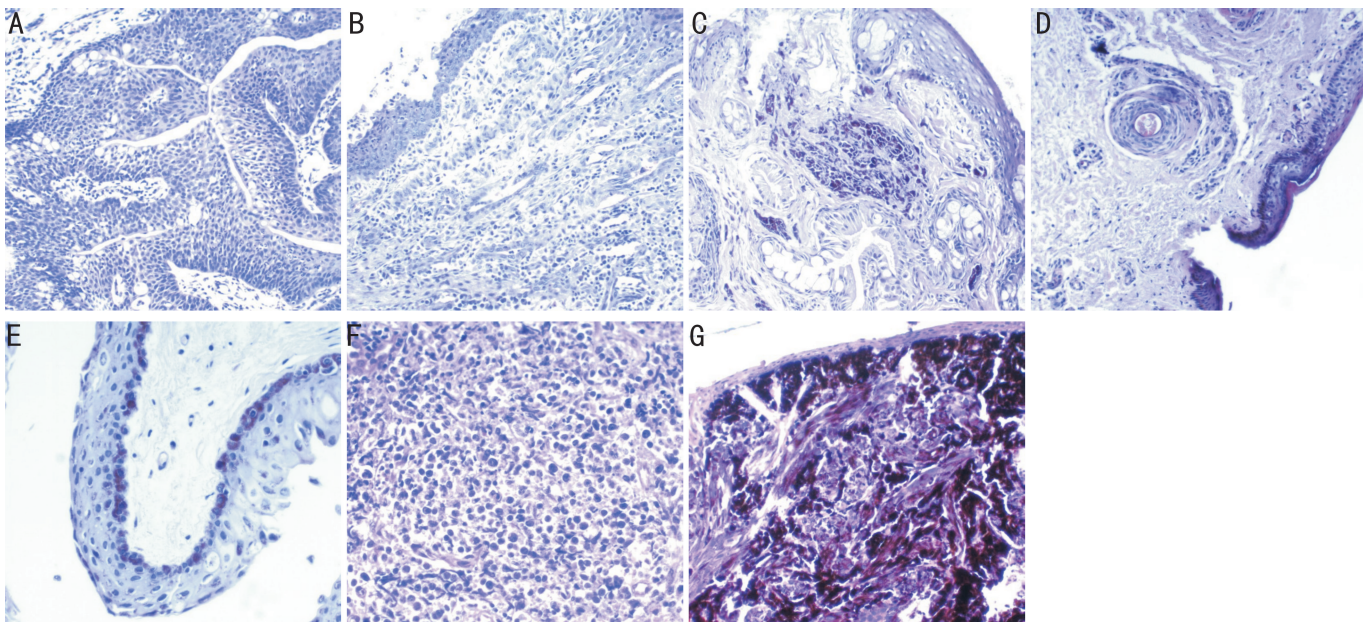


图1 结膜原发性肿块病理类型(HE×100) A:纤维血管轴心表面被覆复层鳞状上皮,上皮层内可见杯状细胞;B:上皮下纤维组织、血管、慢性炎细胞增生;C:结膜固有层内痣细胞巢旁可见含有杯状细胞的上皮岛及小黏液囊肿;D:结膜固有层内可见皮肤附件;E:上皮基底层细胞内黑色素含量增加;F:小淋巴细胞样肿瘤细胞在上皮下弥漫分布;G:肿瘤由上皮样细胞及梭形细胞组成,侵犯上皮层,瘤细胞内可见黑色素颗粒。

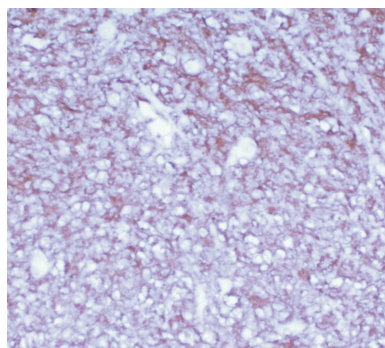


图2 肿瘤细胞 CD20 表达强阳性,上皮细胞表达阴性(SP×200)。

2 结果

2.1 肿瘤病理类型 分析422例结膜原发性肿块,良性肿块403例(95.5%),其中鳞状细胞乳头状瘤71例(17.6%,图1A),结膜囊肿68例(16.9%),炎性肿块62例(15.4%,图1B),色素痣60例(14.9%,图1C),皮样脂肪瘤58例(14.4%),血管瘤35例(8.7%),皮样瘤23例(5.7%,图1D),上皮内瘤变14例(3.5%),假上皮瘤样增生6例(1.5%),黑变病(图1E)、泪腺异位、结核各2例(0.5%);男209例(51.9%),女194例(48.1%),男女比例相近。恶性肿块19例(4.5%),其中B细胞淋巴瘤6例(31.6%,图1F),黑色素瘤6例(31.6%,图1G),鳞状细胞癌5例(26.3%),原位癌2例(10.5%);男14例(73.7%),女性5例(26.3%)。

2.2 肿瘤组织学类型 分析403例良性肿块,其中上皮源性肿瘤(包括鳞状细胞乳头状瘤、结膜囊肿、皮样瘤、上皮内瘤变、假上皮瘤样增生)182例(45.2%);间叶源性肿瘤(包括皮样脂肪瘤、血管瘤)93例(23.1%);神经外胚叶源性肿瘤(包括色素痣、黑变病)62例(15.4%);瘤样病变(包括炎性肿块、泪腺异位、结核)66例(16.4%)。19例恶性肿瘤中,上皮源性肿瘤(包括鳞状细胞癌、原位癌)7例(36.8%);神经外胚叶源性肿瘤(黑色素瘤)6例

(31.6%);淋巴造血系统肿瘤(B细胞淋巴瘤)6例(31.6%)。

2.3 肿瘤免疫表型 上皮源性肿瘤表达 Ckpan、EMA;间叶源性肿瘤共同表达 Vimentin,其中血管瘤表达 CD34、CD31,皮样脂肪瘤部分表达 S-100;神经外胚叶源性肿瘤表达 HMB45、S-100、Vimentin;淋巴造血系统肿瘤中B细胞淋巴瘤 CD20 呈阳性表达(图2)。

3 讨论

结膜是一层位于眼睑后表面与眼球前段表面的薄而透明的黏膜。组织学上,结膜由2~5层非角化的复层上皮细胞层及下方的固有层组成。上皮基底层内含有黑色素细胞,是发生黑变病等黑色素肿瘤的细胞学基础^[1]。本组中发现黑变病2例,均为继发性获得性黑变病,多由于慢性炎症、异物等刺激使结膜基底层黑色素细胞活性增强产生过多的黑色素,导致外观颜色变深。结膜穹隆部上皮层内含有杯状细胞,分泌的黏液对泪膜的稳定性有重要意义,起到保护结膜的作用。杯状细胞受损,结膜表面干燥,失去润滑作用,外来的颗粒物质容易破坏结膜上皮,引起炎症反应或致瘤、致癌作用增强;固有层由浅层的腺样层和深层的纤维层组成,腺样层薄而疏松,含有血管、淋巴管、神经纤维及少量结缔组织,有些先天性发育异常患者,此层内亦可见毛囊、汗腺、皮脂腺等上皮成分,形成皮样瘤^[2]。当灰尘、病原体、致癌物等颗粒物质进入结膜囊后,结膜固有层的感觉神经受到刺激,将神经冲动经第V颅神经传入中枢神经系统,支配眼轮匝肌收缩,产生眨眼运动,同时泪腺分泌活动增强,泪液量增加,泪液经泪小管进入结膜囊,配合眨眼运动将外来异物经泪囊、鼻泪管或眼睑裂排出结膜囊,完成清除异物的过程。当体内、体外异常因素破坏结膜正常功能的时候,结膜肿块的发生几率就会大幅增加。

结膜由于直接与外部环境接触,其发生肿块的类型易受环境因素的影响,其中炎症直接和间接导致肿块的形成占有重要比例。结膜组织长期持续的受致炎因子刺激时,

会引起上皮层及固有层反应性增生,增生的细胞主要有纤维母细胞、组织细胞、血管外皮细胞、淋巴细胞及上皮细胞。适度的增生可以修复被致炎因子破坏的组织,但有时过度的增生会造成结膜肿块的形成。结膜固有层中炎症细胞的过度增生,会在局部形成淋巴滤泡,有的中央可见生发中心,形成肉眼可见的结膜粗糙,有时伴有纤维血管的过度增生,形成带有纤维血管轴心的真性小乳头,肉眼可见到结膜表面呈铺路石样增厚;上皮层的过度增生形成假上皮瘤样增生;穹隆部杯状细胞增生显著时,上皮组织内陷,形成假腺体,分泌旺盛时,形成潴留性囊肿。有些色素痣短期内体积增大,颜色变深,隆起明显,临床怀疑痣恶变采取手术切除,HE切片并无恶变证据,其原因可能为:(1)此种痣间质内多有慢性炎症细胞浸润,炎症加重造成肿物体积增大;(2)痣细胞间可见含有杯状细胞的上皮岛及小黏液囊肿,当杯状细胞因炎症等刺激分泌黏液增多,囊肿增大造成痣体积增大;(3)炎症细胞刺激痣细胞,使痣细胞分泌黑色素增加,痣颜色加深。致炎因子的种类因地理分布及经济发展条件的不同有如下几类:(1)北方燃煤取暖为主的地区以含有大量有毒化合物的煤粉尘为主;(2)光照强烈地区的紫外线损伤;(3)汽车尾气中含硫化物的刺激;(4)病原微生物的感染,较多见于不注意手卫生直接揉眼的个体;(5)高温、低温、毒性气体的长期接触等。本组研究中,直接或间接与炎症相关的结膜切除肿物有结膜炎性肿块、假上皮瘤样增生、部分体积短期内增大及或颜色加深的色素痣、部分结膜囊肿等,约占良性肿物的1/5。

结膜良性肿瘤中,以鳞状上皮来源肿瘤为主^[3],为结膜最常见的良性肿物^[4]。本组中包括鳞状细胞乳头状瘤71例(17.6%)、上皮内瘤变14例(3.5%)。McDonnell等^[5]报道在结膜乳头状瘤的患者中HPV DNA的检出率可达32%,本组中患者好发年龄为20~50岁,与HPV易感染人群年龄相一致,提示此种肿瘤的发生与HPV的感染有一定联系。上皮内瘤变为癌前病变,异型细胞未累及上皮层全层,此阶段手术切除可根治肿物,当癌前病变进展为原位癌时,虽然瘤细胞未破坏基底膜,几乎不发生远处转移,但部分病例局部切除后可复发,进一步发展,当瘤细胞突破基底膜时,发展为鳞状细胞癌^[6]。结膜囊肿为排名第二位的良性肿瘤,本组中占全部良性肿物的16.9%,临床上多见于结膜下,呈半透明水泡状,分为先天性和获得性两种,以获得性囊肿较常见。先天性者,发病较早,本组中,15岁以下病例有6例,占全部结膜囊肿的8.8%,较为少见。依据囊壁是否含有皮肤附属器成分,组织学上又分为皮样囊肿和表皮样囊肿两种,两者囊壁均被覆角化的复层鳞状上皮,与获得性囊肿不同,先天性者囊壁可有乳头形成。获得性囊肿发病较晚,主要由炎症、外伤等原因使结膜上皮进入固有层所致,与先天性囊肿不同的是,囊壁常见杯状细胞,极少数病例囊壁完全由杯状细胞构成,囊腔内充满胶冻样物。色素痣为另一种常见的结膜良性肿物,是在胚胎基础上的一种错构瘤样病变^[2],非出生时即有。儿童期10岁以内,痣随年龄而增长,青春期或成人早期,病变内色素可发生变化,染色多加深,患者担心痣恶变或影响美观,此年龄段手术切除较多。本组中11~30岁手术病例26例,占全部结膜色素痣的43.3%。组织学上,痣分为交界痣、上皮痣和复合痣。交界痣的痣细胞沿上皮基底层生长,具有低度恶性潜能趋势;上皮痣

的痣细胞仅在上皮下固有层组织内生长,无恶变倾向;复合痣具有交界痣和上皮痣两种成分。痣细胞表达HMB45、S-100、Vimentin阳性,可辅助无黑色素痣的诊断。

本研究中,结膜恶性肿瘤以B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、鳞状细胞癌较为常见,占结膜原发肿物的4.0%。与杨于力等^[7]2011年统计的结果21.7%相比,结膜恶性肿瘤发生率低,原因分析如下:(1)结膜与眼睑相邻,眼睑尤其靠近睑缘的恶性肿瘤容易累及结膜,产生结膜的继发恶性肿瘤,此类肿瘤不计入本研究中;(2)人群健康意识的提高及就医条件改善,患者癌前病变阶段就医的比例增加;(3)部分鳞状细胞癌与HPV感染有关,随着人群勤洗手等卫生习惯的养成,揉眼等使结膜接触HPV病毒的机会降低。淋巴瘤主要为非何杰金B细胞淋巴瘤,以MALT和弥漫性大B细胞淋巴瘤两种为主。本组中6例B细胞淋巴瘤中,5例为MALT,1例为弥漫性大B细胞淋巴瘤。MALT组织主要由小淋巴细胞样细胞组成,可见小核仁,病理性核分裂像少见。CD20阳性,ki-67指数较低,此型预后较好^[8];当肿瘤完全由中等大小肿瘤细胞组成时,则为弥漫性大B细胞淋巴瘤,此型预后较差。结膜原发性黑色素瘤是一种恶性程度较高的肿瘤,黑色素多少不等,一般情况下黑色素含量越高,肿瘤恶性程度越高。本组中4例为混合型黑色素瘤,由上皮样和梭形黑色素细胞组成,黑色素颗粒较多,其中两例侵犯结膜上皮层,另2例分别为上皮样细胞型和梭形细胞型黑色素瘤,大多数瘤细胞对HMB45、S-100、Vimentin呈阳性表达。

结膜肿块治疗方式以手术切除为主,恶性肿块采取扩大切除,一般认为切除2mm宽的边缘组织可保证病变几乎被完整切除,手术中冰冻切片监测安全缘治疗效果更好。黑色素瘤虽然恶性程度较高,但手术后用0.4g/L丝裂霉素C滴眼液可减少肿瘤复发,且无明显并发症^[9-10]。

参考文献

- Horio N, Kachi S, Hori K, et al. Progressive change of optical coherence tomography scans in retinal degeneration slow mice. *Arch Ophthalmol* 2001;119(9):1329-1332
- 孙宪丽. 眼部肿瘤临床与组织病理学诊断. 北京:北京科学技术出版社 2006:77
- 李娟娟, 吴敏, 胡竹林. 眼结膜乳头状瘤的临床病理分析. *临床与实验病理学杂志* 2011;27(3):315-316
- Ogun OA, Ogun GO, Bekibele CO, et al. Squamous papillomas of the conjunctiva: a retrospective clinicopathological study. *Niger J Clin Pract* 2012;15(1):89-92
- McDonnell JM, McDonnell PJ, Mounts P, et al. Demonstration of papillomavirus capsid antigen in human conjunctival neoplasia. *Arch Ophthalmol* 1986;104(12):1801-1805
- Panda A, Bajaj MS, Sethi HS, et al. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1462
- 杨于力, 秦伟, 刘勇, 等. 原发性结膜肿瘤728例临床病理分析. *中国实用眼科杂志* 2011;29(5):464-467
- Decandin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A, et al. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood* 2006;108(5):1451-1460
- Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. *Arch Ophthalmol* 2000;118(7):885-891
- Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7):819-822