

## 睑板腺癌治疗的研究进展

徐玲, 吴晓梅

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西临床医学院眼科

作者简介: 徐玲, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表肿瘤。

通讯作者: 吴晓梅, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 泪道疾病、眼表肿瘤。wuxiaomei20050716@163.com

收稿日期: 2009-10-12 修回日期: 2009-11-24

### Recent advances on treatment of meibomian gland carcinoma

Ling Xu, Xiao-Mei Wu

Department of Ophthalmology, West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Xiao-Mei Wu. Department of Ophthalmology, West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. wuxiaomei20050716@163.com

Received: 2009-10-12 Accepted: 2009-11-24

### Abstract

• Meibomian gland carcinoma is a malignant tumor that arises from meibomian glands. It is also the fourth most common malignant neoplasm of the eyelid. Historically, this neoplasm was notorious for masquerading as other benign and less malignant lesions, resulting in delays in diagnosis and treatment. Because these tumors can behave in an aggressive manner, local recurrence and regional lymph node metastasis are common. These factors create difficulties for the early detection and diagnosis. Although based on surgery, cryotherapy, radiation therapy, supplemented by a comprehensive treatment of meibomian gland carcinoma is still the first choice, but with improvements in surgery and radiotherapy methods, meibomian gland carcinoma-related gene discovery, local use of chemotherapy drugs have become possible, as well as the emergence of photodynamic therapy and so on for the treatment of meibomian gland carcinoma has created endless possibilities. This article makes a brief overview of the recent advances on treatment of meibomian gland carcinoma.

• **KEYWORDS:** treatment; carcinoma; meibomian gland

Xu L, Wu XM. Recent advances on treatment of meibomian gland carcinoma. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010; 10(2): 298-300

### 摘要

睑板腺癌是一种起源于睑板腺的恶性肿瘤, 居眼睑恶性肿瘤的第四位。因其临床表现多样, 常常被误诊为其它良性或低度恶性病变而延误诊治。肿瘤具有侵袭性, 局部复发及淋巴结转移不难发现。上述各种因素为肿瘤的早期诊

断、早期治疗带来了巨大的困难。虽然以手术为主、冷冻、放疗为辅的综合性治疗仍为睑板腺癌的首选, 但随着手术及放疗方式的改进, 睑板腺癌相关基因的发现、局部使用化疗药物成为可能以及光动力疗法的出现等都为睑板腺癌的治疗创造了无限的可能。我们就睑板腺癌治疗的新进展作一概述。

**关键词:** 治疗; 恶性肿瘤; 睑板腺

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.02.031

徐玲, 吴晓梅. 睑板腺癌治疗的研究进展. 国际眼科杂志 2010; 10(2): 298-300

### 0 引言

睑板腺癌是眼睑恶性肿瘤中较为常见的一种, 其发病率次于眼睑基底细胞癌、鳞状细胞癌及黑色素瘤而占第四位<sup>[1]</sup>。该肿瘤易误诊、易转移、术后易复发, 5a 死亡率较高。目前, 传统的以手术为主、冷冻、放疗为辅的综合性治疗仍为睑板腺癌的首选, 但随着手术及放疗方式的改进, 睑板腺癌相关基因的发现、局部使用化疗药物成为可能以及光动力疗法的出现等都为睑板腺癌的治疗提供了新的契机。睑板腺癌临床分期: 按曾水清等<sup>[2]</sup>的标准分三期: I 期: 睑板内肿块与皮肤无粘连, 肿块在皮下滑动自如。II 期: 肿块与皮肤粘连, 有的在结膜面出现不均匀的黄色斑点, 有的肿块已在皮肤或结膜面穿破, 形成菜花样溃疡。III 期: 肿瘤已侵犯眼睑邻近组织、眼球、眶内组织或有远处转移。手术方式: 对于 I 期肿块大小在 1cm × 1cm × 0.3cm 以下的肿瘤, 单纯作肿块切除, 加局部修复。对于 I 期肿块大于 1cm × 1cm × 0.3cm 大小及 II 期的肿瘤作肿块切除加眼睑成形术。对于 III 期肿瘤如不伴耳前淋巴结转移作眶内容物剜出加术后放疗; 如伴有耳前淋巴结转移则在眶内容物剜出同时行腮腺切除加颈淋巴结清扫, 术后常规放疗, 化疗。

### 1 手术治疗

1.1 肿瘤切除 手术切除至今仍是睑板腺癌首选的治疗方法。而近年来随着对 Mohs 显微外科手术认识的加深, 手术治愈睑板腺癌也逐渐成为可能。Mohs 显微外科手术是一种将皮肤外科技术与特殊冰冻组织切片技术相结合的手术方法, 为国外治疗皮肤肿瘤的常规手段。它不是一般认为的在显微镜下进行精细手术, 而是指手术切除、化学组织固定切片或特殊冰冻切片检测方法(水平冰冻切片和染色)以及成形修复技术的结合体。Mohs 显微外科手术具有两大优势, 一是治愈率高, 复发及转移率低。此法属于水平取样, 不仅能检测病灶侧面, 而且能检测底部有无残余肿瘤; 二是能最大程度保存正常组织, 避免无谓地扩大手术创面, 这对于美容敏感部位非常重要。安晓燕等<sup>[3]</sup>对 11 例 Mohs 法切除睑板腺癌的患者进行随访观察, 得出 Mohs 法能准确控制眼睑恶性肿瘤切除范围, 尽可能保留了眼睑正常组织, 有利于缺损修复。而 Spencer 等<sup>[4]</sup>对 18 例 Mohs 法切除眼睑皮脂腺癌患者以及 Garcia 等<sup>[5]</sup>

对 1 例 Mohs 法切除眼睑鳞状细胞癌患者的长期随访观察, 都得出相同的结论。但由于该手术的实施不仅需要施术者具有熟练的手术操作技巧和扎实的皮肤组织病理学基础, 而且需要配备专业护理人员, 所以 Mohs 显微外科手术在我国的实施及推广任重而道远。

**1.2 眼睑重建** 对于肿瘤手术切除后眼睑的重建直接关系到手术的成败。常用的睑板修复材料可分为自体组织、异体组织及生物材料, 包括用外侧眶骨膜瓣<sup>[6]</sup>、硬腭黏膜<sup>[7,8]</sup>、睑板结膜瓣<sup>[9,10]</sup>、眼轮匝肌肌瓣<sup>[11,12]</sup>、鼻中隔软骨<sup>[13]</sup>、耳软骨<sup>[14,15]</sup>、唇黏膜或口腔黏膜<sup>[16]</sup>、羊膜<sup>[17]</sup>、异体的巩膜或睑板<sup>[18-20]</sup>以及 Medpor 生物种植体<sup>[21]</sup>等。较小的眼睑缺损可通过直接缝合或采用皮瓣滑行转移修复缺损, 而超过眼睑 1/2 以上长度的中重度眼睑缺损, 却因其修复比较困难, 是眼科的难题之一。最新的指南<sup>[22]</sup>根据眼睑缺损的程度及范围给出了重建的基本方案: (1) 当眼睑外层缺损且血供良好时, 只需转移皮瓣重建。(2) 伴或不伴睑板缺损的结膜缺失, 最好是用口腔黏膜重建, 当然硬腭也是选择之一。(3) 部分或全部睑板缺损, 并不需要重建。当面神经麻痹、上睑下垂时, 表明起主要支撑作用的是眼轮匝肌, 而不是睑板。睑板由结缔组织和胶原纤维组成, 没有软骨组织, 所以使用软骨会导致眼睑扭曲。最好用有张力的黏膜瓣, 并确保重建的眼睑与中间及周围的眶壁连接紧密, 以避免睑外翻。(4) 眼轮匝肌的作用是使眼睑闭合及支撑下睑。当上睑的眼轮匝肌缺损时, 不会影响其功能。但当下睑的缺损时, 就需要用移植片重建来避免睑外翻。(5) 眦部韧带缺损时, 需要使其维持在适当的位置上, 以便使眼睑回复成原貌, 现行的许多技术可以使其固定在眶骨上。(6) 提上睑肌在维持上睑功能方面起重要作用。提上睑肌缺损需要用前额部的肌肉瓣来重建。(7) 对于全层缺损, 最好的重建材料是上睑, 其次是耳前后的皮瓣, 再次是锁骨上及上臂内侧的皮肤。a 对于  $\leq 1/3$  眼睑长度的全层缺损, 最重要是使眼睑闭合, 局部转移肌瓣, 特别在上睑缺损时是非常有用的。一些专家建议松解中间及外侧眦部韧带来减低张力, 从而使眼睑早期闭合。b 对于  $1/3 \sim 1/2$  眼睑全层缺损, 需要局部皮肌瓣联合黏膜移植。c 对于  $1/2 \sim 3/4$  眼睑全层缺损, 患侧局部皮肌瓣转移是不能够完全覆盖创面的, 一般需要对侧眼睑皮肌瓣联合黏膜转移。d 上睑或下睑全层缺损: 下睑缺损时, 皮肌瓣联合黏膜移植。或用颊部移植瓣也是可行的。Garces 等<sup>[11]</sup>随访了 1995/2007 年间 33 例应用黏膜 + 眼轮匝肌肌瓣一步重建法重建下睑全层缺损的患者, 无论从功能还是美容方面来看, 效果都是可喜的。但此法有其局限性: 只能用于 Mohs 显微外科术后, 因 Mohs 法允许保留部分下睑的黏膜。上睑缺损时, 可以完全用下睑的皮瓣来重建, 也可以用眉弓上下的皮肌瓣来重建。e 上下睑全层缺损: 远处带血管的移植瓣。f 内眦部的缺损可用上睑全层皮瓣重建, 而对于外眦部的缺损选择颞侧移植瓣重建。总之, 手术方式及重建材料的选择主要依据病变部位、肿瘤大小、浸润深度以及患者全身情况而定。其原则是在尽可能彻底切除肿瘤组织的前提下, 充分考虑到患者的美容问题及眼睑的功能。

## 2 化学治疗

睑板腺癌的化学治疗, 一般作为术后的辅助治疗, 适用于病理证实有淋巴结转移或远处转移的患者。最新研究发现<sup>[23,24]</sup>: 眼睑恶性肿瘤切除术后局部滴用 0.4g/L 的丝裂霉素 C、5-氟尿嘧啶、 $\alpha$ -干扰素 2B 等能有效治疗表皮

内转移及预防复发, 特别是 0.4g/L 的丝裂霉素, 因其副作用较少而在国外广泛应用。Adam 等研究发现丝裂霉素对高发部位皮脂腺癌的治疗具有良好的效果<sup>[25]</sup>。Sang 等报道的 1 例角巩膜缘皮脂腺癌复发患者应用丝裂霉素, 效果也是非常理想<sup>[26]</sup>。Michael 等对于眼表恶性肿瘤局部药物治疗的研究, 进一步证实了其疗效<sup>[24]</sup>。0.4g/L 丝裂霉素 C 主要通过抑制肿瘤细胞的分裂起作用, 一般是在创面愈合后, 手术后 1mo 内使用, 4 次/d, 隔周进行, 根据具体情况, 使用不同周期, 最常见的副作用是出现过敏等现象。另外, 张峰伟等<sup>[27]</sup>提出静脉化疗方法: 环磷酰胺每天 200mg/次, 静脉注射, 8 ~ 10d/疗程, 阿霉素: 60 ~ 75mg/m<sup>2</sup> 静脉给药, 每 3wk 1 次, 主要在睑板腺癌临床 III 期肿瘤伴有耳前淋巴结转移, 眶内容物挖除同时行腮腺切除加颈淋巴结清扫术后常规进行。

## 3 放射治疗

放射治疗主要作为手术切除后的辅助疗法, 有文献报道, 把放射治疗作为睑板腺癌的首选治疗, 效果是非常糟糕的。但近年来发现放射性粒子近距离治疗<sup>[28,29]</sup> 由于其创伤小、疗效肯定和易于保留眼球, 使其成为一种非常理想的替代手术的疗法, 特别适合于侵及眼眶的眼睑恶性肿瘤的治疗。而 I<sup>125</sup> 因其特殊的物理特性: 如可封闭性、剂量率、穿透性、相对比较长的半衰期和费用低廉等被认为是最理想的核素。也有报道超分割放疗在眼睑恶性肿瘤治疗中的作用。超分割放疗的基本原理是使用小于常规的分割剂量, 在不增加后期反应及组织损伤的基础上提高总剂量, 使肿瘤受到更高生物效应剂量的照射。超分割的益处还包括: 增加细胞周期再分布机会和降低细胞杀灭对氧的依赖性, 从而提高了肿瘤的放射敏感性。金梅良等<sup>[30]</sup> 报道对 3 例睑板腺癌患者用超分割短疗程放疗, 剂量控制在 42 ~ 48Gy。放疗结束时肿瘤均有不同程度的缩小, 随诊观察 15d ~ 1mo 后局部肿瘤基本消失。张峰伟等<sup>[27]</sup> 主张对睑板腺癌临床 III 期进行常规放疗。放疗方法: 眼睑浅表局限性肿瘤, 采用接触 X 线或浅层 X 线治疗。肿块侵犯眼球及眶壁采用中深层 X 线或 60Co 治疗。照射前后眼内应用抗生素眼膏, 放疗时戴铅眼镜。放疗剂量: 照射 2 ~ 3 次/wk, 200 ~ 300cGy/次, 每 4 ~ 6wk 原发肿瘤部位照射 4000 ~ 7000cGy, 每 5 ~ 6wk 淋巴结转移者放射量为 4000 ~ 6000cGy。

## 4 光动力治疗

光动力疗法<sup>[5,31,32]</sup> 是近年新兴的一种治疗多种疾病的有效方法。其应用于治疗睑板腺癌主要是利用癌细胞能特异性摄取一种叫光敏剂的物质。光敏剂被癌细胞摄取后, 转化为卟啉蓄积在细胞内。卟啉本身无毒性, 但经一种特殊波长的光(常用 630nm 的激光)照射后, 产生一种具有毒性作用的活性态氧离子, 从而破坏癌细胞。光动力疗法有以下优点: (1) 主要破坏癌细胞, 不损伤正常细胞。对肿瘤细胞具有相对选择性和组织特异性; (2) 光敏剂无毒性、安全, 不会抑制人的免疫功能, 也不会抑制骨髓而引起白细胞、红细胞和血小板减少; (3) 与手术、放疗和化疗有相辅相成作用, 可同时应用; (4) 可作多疗程, 不会产生耐药性; (5) 治疗时间短, 一般 48 ~ 72h 后即可出现疗效。唯一缺点是可引起皮肤光敏毒性反应。由此可见, 光动力治疗眼睑恶性肿瘤前景是非常乐观的。

## 5 基因治疗

近年来, 由于对睑板腺癌相关基因的研究不断取得新的进展, 使得睑板腺癌基因治疗成为可能, 尤其是对高危

人群的防治,意义更为深远。Kumar等<sup>[33]</sup>研究发现与睑板腺癌有关的基因中,44种发生上调,149种发生下调,并且用半定量的方法检测到 *GTF2H4*, *RBM12*, *UBE2D3*, *DDX17* 及 *LZTS1* 的含量,同时发现位于1,12,19号染色体上的基因组调节紊乱。牛膺筠等<sup>[34]</sup>在研究 P53 和 rasP21 蛋白的表达与眼睑恶性肿瘤发生及预后的关系时发现: P53 和 rasP21 蛋白阳性表达率在睑板腺癌分别为 56.5%, 65.2%。同时 P53 和 rasP21 蛋白阳性表达与组织分化程度之间呈显著负相关,且与肿瘤淋巴转移有关。所结果得出: P53 和 rasP21 的表达可作为判断眼睑肿瘤恶性程度、淋巴结转移的重要指标。李宁东等<sup>[35]</sup>探讨了端粒酶 RNA (hTR) 及端粒酶催化亚单位基因 *hTERT* 在睑板腺癌中的表达意义,结果发现: hTR 在睑板腺癌中的阳性表达率为 84.45%, *hTERT* 的阳性表达为 51.8%, hTR 及 *hTERT* 在睑板腺癌中的表达明显高于癌旁组织、霰粒肿、睑板腺瘤等,从而证实端粒酶与睑板腺癌变有关。以上的研究都从基因层面揭示了睑板腺癌发生的原因,也为我们从基因调节上治疗睑板腺癌提供了理论依据。

## 6 微波治疗

微波热疗是近年发展起来的新的热疗技术,在临床中的使用也越来越多。微波仪具有操作简单,加热效率高,副作用少,能够定向的优点。微波对肿瘤有直接杀伤作用,也可作为放疗和化疗的辅助手段,减少放、化疗剂量,降低其并发症。赵军阳等<sup>[36]</sup>在兔眼上观察微波热凝固的效果,发现浅层损伤多在 7d 内修复,深层损伤也在 14d 内修复,并且晶状体未见混浊。在此基础上对 64 例浅表眼病进行了微波治疗,其中包括睑板腺癌,随诊 6~12mo,效果良好。总之,对于用微波治疗眼部肿瘤的研究越来越多,相信随着微波热疗技术的不断发展和完善,将会在睑板腺癌的治疗中得到充分的应用。

## 7 小结

睑板腺癌是原发于睑板腺的一种恶性肿瘤。多发于老年女性,其发病率在眼睑恶性肿瘤居第四位。癌肿多发于上睑,可能与上睑睑板腺较下睑丰富有关。传统治疗方法很多,如手术、化疗、放疗等,但术后复发及病死率颇高。手术治疗是睑板腺癌的首选治疗方法,手术不仅需要彻底切除肿瘤,而且还要考虑到患者的美容及眼睑的功能,因此手术方式的选择尤为重要。随着手术及放疗方式的改进,睑板腺癌相关基因的发现、局部使用化疗药物成为可能以及光动力疗法的出现等,我们相信睑板腺癌的治疗将会进入一个全新的局面。

## 参考文献

- 1 Kumar A, Kumar-Dorairaj S, Prabhakaran VC, et al. Identification of genes associated with tumorigenesis of meibomian cell carcinoma by microarray analysis. *Genomics* 2007;90(5):559-566
- 2 曾水清,钱元赞. 睑板腺癌 15 例临床分析. *中华眼科杂志* 1980;16(2):146-147
- 3 安晓燕,蔡晓松,刘江. Moths 法切除睑板腺癌及上方皮瓣转位眼睑重建术 11 例. *哈尔滨医药* 2008;28(4):6
- 4 Spencer JM, Nossa R, Tse DT, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatologic Surgery* 2001;44(6):1004-1009
- 5 Garcia C, Sullivan S, Fowler E, et al. A case of tarsal conjunctival squamous cell carcinoma treated with mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2007;33(1):120-121
- 6 高涛,王凯军,姜节凯. 用外侧眶骨膜瓣代替睑板行眼睑重建术. *中华眼科杂志* 2009;45(2):127-130
- 7 刘桂琴,周凤,欧阳明,等. 硬脂黏膜移植联合眶周皮瓣转移重建眼

- 睑的眼表功能. *眼科* 2008;17(3):178-181
- 8 杨蕊,杨建刚,王峰,等. 眼睑恶性肿瘤切除术后自体硬脂黏膜移植眼睑再造. *中国修复重建外科杂志* 2006;20(5):519-521
- 9 朱惠敏,屠晓勤. 对位睑板结膜瓣滑行修复眼睑缺损. *中国实用眼科杂志* 2001;19(2):142-143
- 10 陈庆民. 自体睑板结膜移植在眼睑缺损中的应用. *眼科* 1998;7(3):158-159
- 11 Garces JR, Guedes A, Alegre M, et al. Double Mucosal and Myocutaneous Island Flap: A One-Stage Reconstruction for Full-Thickness Lower Eyelid Defect. *Dermatol Surg* 2009;35(5):779-785
- 12 Moesen I, Paridaens D. A technique for the reconstruction of lower eyelid marginal defects. *Ophthalmology* 2007;91(12):1695-1697
- 13 赵振民,李森恺,杨明勇. 岛状鼻中隔软骨粘膜瓣修复眼睑结膜和睑板缺损. *中华整形外科杂志* 2001;17(2):69-71
- 14 郭波,郭祥文,罗清礼. 自体耳软骨移植重建眼睑远期观察. *中国实用眼科杂志* 2003;21(6):438
- 15 Azuma R, Wakamatsu K. A dynamic reconstruction of the upper eyelid with a reversed orbital septum flap. *Plast Surg* 2006;57(5):578-580
- 16 熊全臣,郑玉萍,杨建刚. 利用唇粘膜代替睑板行全上睑再造一例. *中国美容医学* 2005;14(3):315-316
- 17 余钦其,文智伟. 羊膜移植在睑板腺癌切除加睑结膜成形术中的临床应用. *世界今日医学杂志* 2005;6(2):104-105
- 18 戴晓秦,池新昌,王成炎. 同种异体巩膜移植眼睑重建术. *中国医学美容杂志* 1999;5(1):33-34
- 19 李盈龙,凌叶盛,廖荣丰. 异体睑板在眼睑再造术中的应用. *中华整形外科杂志* 2000;16(4):246-247
- 20 Kamiya H, Kitajima Y. Successful use of preserved sclera of eyelid reconstruction. *Eur J Dermatol* 2003;13(3):267-271
- 21 Maloof A, Ng S, Leatherbarrow B. The maximal hughes procedure. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001;17(2):96-102
- 22 Mathijssen IM, van der Meulen JC. Guidelines for reconstruction of the eyelids and canthal regions. *J Plastic Reconstr Aes Surg* 2009;25(6):1-14
- 23 Poothullil AM, Colby KA. Topical medical therapies for ocular surface tumors. *Semin Ophthalmol* 2006;21(3):161-169
- 24 Boehm MD, Huang AJ. Treatment of recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa 2b. *Ophthalmology* 2004;111(9):1755-1761
- 25 Rudkin AK, Muecke JS. Mitomycin-C as adjuvant therapy in the treatment of sebaceous gland carcinoma in high-risk locations. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37(4):352-356
- 26 Park SJ, Wee WR, Lee JH, et al. Primary sebaceous carcinoma of the corneoscleral limbus with pagetoid recurrence. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(2):104-107
- 27 张峰伟,王香云. 睑板腺癌的治疗及远期观察. *浙江肿瘤* 2000;6(1):18-19
- 28 王俊杰,张占春. 放射性粒子近距离治疗眼部肿瘤. *放射医学核医学* 2002;26(1):29-32
- 29 Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the ocular region: A Review. *Surv Ophthalmol* 2005;50(2):103-122
- 30 金梅良,李菊花. 大剂量超分割短疗程放疗治疗睑板腺癌 3 例报告. *肿瘤防治研究* 2001;28:91
- 31 Kotimäki J. Photodynamic therapy of eyelid basal cell carcinoma. *Jeadv* 2009;23(9):1083-1087
- 32 Puccioni M, Santoro N, Giansanti F, et al. Photodynamic Therapy using methyl aminolevulinate acid in eyelid basal cell carcinoma: A 5-Year Follow-up Study. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2009;25(2):115-118
- 33 Kumar A, Kumar-Dorairaj S, Prabhakaran VC, et al. Identification of genes associated with tumorigenesis of meibomian cell carcinoma by microarray analysis. *Genomics* 2007;90(5):559-566
- 34 牛膺筠,王集江,刘夫玲,等. 眼睑肿瘤 p53 和 ras p21 的表达及与临床预后的关系. *眼科研究* 2001;19(5):339-342
- 35 李宁东,李彬,孙宪丽,等. 端粒酶 RNA 及其催化亚单位基因 hTERT 在睑板腺癌的表达. *中华眼科杂志* 2002;38(11):684-687
- 36 赵军阳,孙宪丽. 微波热疗对眼部肿瘤的治疗现状. *中华眼科杂志* 2004;40(4):284-286