

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.07.12

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.07.12>

眼球表面鳞状细胞性肿瘤临床和病理学特点

林锦镛

(天津市眼科医院病理科, 天津 300020)

[摘要] 眼球表面鳞状细胞性肿瘤是比较常见的眼表肿瘤, 包括鳞状细胞乳头状瘤、日光性角化病、结膜上皮内瘤变和鳞状细胞癌。深入了解这些病变的临床和病理学特点, 有利于提高临床诊断的正确性。本文对眼球表面鳞状细胞性肿瘤的类型、临床表现和病理学特点进行阐述, 以期对临床诊治提供参考。

[关键词] 眼表肿瘤; 鳞状细胞肿瘤; 临床病理特征

Clinicopathological features of ocular surface squamous neoplasia

LIN Jinyong

(Department of Pathology, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China)

Abstract Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) is the most common tumor of the ocular surface, including squamous cell papilloma, actinic keratosis, conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. The extended understanding of clinicopathological features could help improve clinical accurate diagnosis of these lesions. This article reviews the classification, clinical features and pathological characteristics of OSSN to provide the reference for clinical diagnosis and treatment.

Keywords ocular surface tumor; squamous neoplasia; clinicopathological features

眼球表面鳞状细胞性肿瘤(ocular surface squamous neoplasia, OSSN)指起源于结膜或角膜表面鳞状上皮细胞的一组上皮性肿瘤^[1-3]。从病理学角度, OSSN包括鳞状细胞乳头状瘤、上皮内瘤变、日光性角化病和鳞状细胞癌等多种肿瘤。因此OSSN是对结膜或角膜上皮性肿瘤的一个概括性临床诊断用语, 而不是一个确切的病理诊断。尽

管这组肿瘤在病因学方面有很多相关性, 但每一种病变都具有不同的临床病理学特点和生物学行为。临床上OSSN并不少见, 尤其角结膜缘部位是最常好发部位。因此, 充分了解这些病变的组织发生、临床表现和病理学特点有助于提高对不同类型病变的认识和治疗方案的选择, 提高临床治疗的效果。

收稿日期 (Date of reception): 2021-02-21

通信作者 (Corresponding author): 林锦镛, Email: ykyylin@126.com

1 鳞状细胞乳头状瘤

1.1 病因和临床表现

鳞状细胞乳头状瘤(squamous papilloma of conjunctiva)属于良性上皮性肿瘤,组织起源于结膜或角膜缘的上皮细胞。文献[4]中报道部分病例可能与人类乳头状瘤6型或11型病毒感染有关。本瘤可发生于任何年龄,多见于中青年人,好发于睑缘、内眦部、角结膜缘或球结膜。肿瘤一般呈单发性病灶,向结膜表面外生性生长,呈肉红

色或粉红色的乳头状或菜花状,其内可见细小的血管襻。睑缘或内眦部的鳞状细胞乳头状瘤常呈桑葚状或息肉状、体积较小、有蒂;而球结膜或角结膜缘部位的鳞状细胞乳头状瘤常呈扁平状、基底比较广泛(图1),这可能是由于眼睑覆盖在肿瘤表面,从而限制了瘤体的生长。有些肿瘤蒂较窄,除与角结膜缘粘连外,游离部分的瘤体可向前覆盖在角膜上皮表面,但与角膜上皮无明显粘连。多灶性结膜乳头状瘤比较少见,好发于睑结膜或穹隆部结膜,多见于儿童或青少年患者。

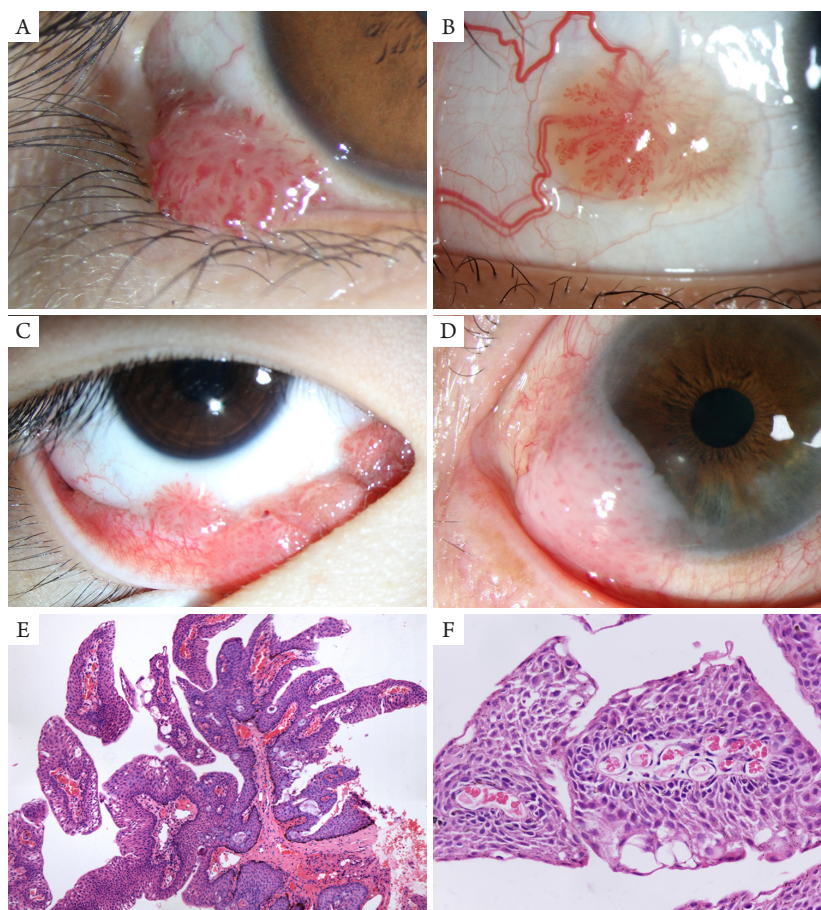


图1 结膜鳞状细胞乳头状瘤

Finger 1 Conjunctival squamous papilloma

(A)下睑缘粉红色乳头状肿物,可见明显的血管襻;(B)球结膜表面扁平的乳头状肿物,可见明显的血管襻和营养血管;(C)右眼下穹隆部和睑结膜面数个相互分离的粉红色乳头状肿物;(D)角结膜缘粉红色薄片状肿物,表面比较光滑,可见细小的血管攀;(E)病理图像示睑缘部鳞状细胞乳头状瘤,瘤细胞排列成长短不一的乳头(HE, × 40);(F)瘤细胞为分化较好的非角化性鳞状细胞,乳头中央可见纤维血管束(HE, × 200)。

(A) A pink papilloma arising from lower eyelid margin; (B) A solitary and sessile papilloma in bulbar conjunctiva, with markedly dilated feeder vessels; (C) Multiple and separate conjunctival papilloma arising from bulbar and forniceal conjunctiva; (D) A pink papilloma with smooth surface at nasal limbus; (E) Pathological features of squamous papilloma at eyelid margin, the tumor cells arranged in longer or short fronds with fibrovascular cones (HE, × 40); (F) Higher magnification photomicrograph shows fibrovascular cones within acanthotic epithelium (HE, × 200).

1.2 病理特点

主要特点为非角化性鳞状上皮细胞呈指状或乳头状增生, 细胞层次增多, 细胞形态和极向较正常, 无细胞异型性, 乳头中央有纤维血管束。有些肿瘤的上皮乳头内含有较丰富的毛细血管或鳞状上皮细胞间掺杂有数量不等的黏液细胞, 这些细胞来自于结膜上皮内杯状细胞增生。极少数肿瘤的上皮乳头向下生长, 称为内翻性乳头状瘤。与发生于睑结膜和球结膜的肿瘤比较, 角结膜缘部位的鳞状细胞乳头状瘤通常增生比较活跃或伴有非典型增生, 容易侵及角膜周边部、术后复发和恶变(图2)。

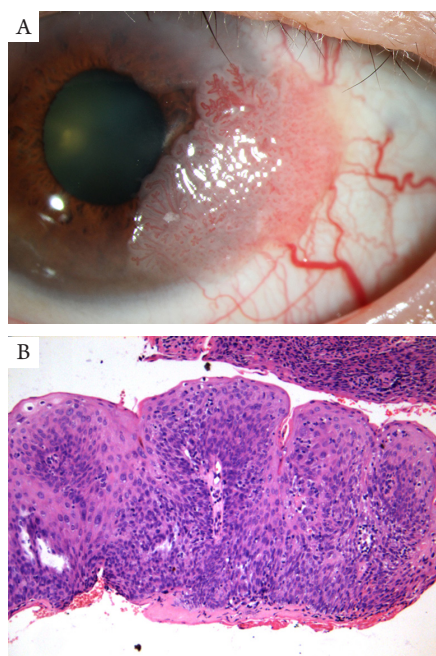


图2 角结膜缘鳞状细胞乳头状瘤, 伴有非典型增生

Finger 2 Squamous papilloma of limbus with severe dysplasia

(A)左眼颞侧角结膜缘粉红色低乳头状肿物侵及角膜周边部, 表面可见细小的血管襻, 周围见充血扩张的结膜血管; (B)病理活检证实为鳞状细胞乳头状瘤, 肿瘤基底广泛, 瘤细胞伴有明显非典型增生(HE, ×200)。

(A) Larger and pink sessile tumor arising from limbus, with markedly dilated feeder vessels; (B) Pathological section shows squamous papilloma with severe dysplasia, but the epithelial basement membrane was intact (HE, ×200).

1.3 治疗和预后

本瘤为良性上皮性肿瘤, 大部分肿瘤以手术彻底切除为主, 预后较好。有些多灶性、无蒂或

扁平状肿物的基底部比较宽广, 彻底切除比较困难, 术后容易复发。近年来有些学者对弥漫性肿物、术后反复复发或伴有非典型增生的病例给予局部滴用0.04%丝裂霉素C、5-Fu或干扰素 α -2b, 部分病例有一定疗效, 但对眼部组织的影响和长期疗效还应进一步观察^[5-6]。有些角结膜缘鳞状细胞乳头状瘤与乳头状鳞状细胞癌的临床鉴别比较困难, 主要依靠病理学诊断。少数病例可恶变为鳞状细胞癌, 尤其角结膜缘部位的肿瘤。

2 日光性角化病

2.1 病因和临床表现

结膜日光性角化病(actinic keratosis of conjunctiva)好发于成年人睑裂部位的角结膜缘, 其发生可能与长期日光照射有关, 有些病例可发生于结膜慢性炎症、翼状胬肉或睑裂斑的表面。相关研究显示大多数日光性角化病中, P53蛋白过表达, 其表达程度与细胞非典型增生的程度相关, P53蛋白聚集可能是由于P53基因突变的结果^[7]。本病属于癌前病变, 少数病例可发展为浸润性鳞状细胞癌。最近有学者^[7-8]报道18例结膜日光性角化病的HPV检测均为阴性, 提示HPV感染可能不是本病的致病因素。

本病主要发生在中老年人睑裂部位的角结膜缘, 多见于男性, 一般为单发病变。大多数病变表现为轻度隆起的结节状或斑块状白色或乳白色肿物, 体积一般<5 mm, 边界比较清楚、厚薄不一, 病变发展比较缓慢。有些病变可伸入到角膜缘内, 肿物边缘可见充血扩张的结膜血管(图3)。少数病变呈棕褐色, 类似于一个色素痣样肿物。有些翼状胬肉或睑裂斑可伴发日光性角化病。

2.2 病理特点

主要表现为角结膜缘上皮增生和鳞状化生, 结膜上皮细胞转化为角化性鳞状上皮细胞, 表层上皮不全角化或过度角化, 有些区域显示上皮细胞发育不良或排列比较紊乱, 深层基底细胞轻度非典型性增生, 但无明显细胞异型性, 基底膜完整。一些病变中可见鳞状细胞松懈和上皮细胞间树突状黑色素细胞增生, 后者可能是病变外观呈棕褐色的原因(图3)。结膜下组织可伴有嗜碱性变性或少量炎性细胞浸润。

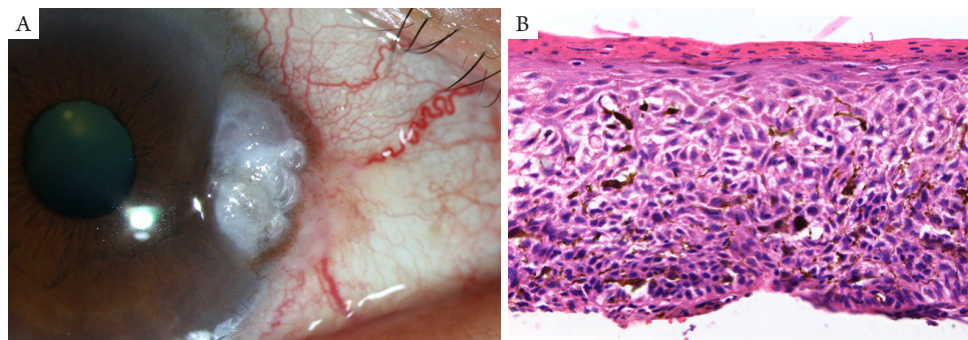


图3 结膜日光性角化病

Figure 3 Conjunctival actinic keratosis

(A)左眼颞侧角结膜缘扁平状白色肿物，边缘有少许色素沉着，邻近部位结膜血管扩张；(B)病理活检显示上皮细胞鳞状化和发育不良，棘细胞层松懈，之间散在一些树突状黑色素细胞，表层细胞不全角化(HE, × 200)。

(A) A flat and white plaque at temporal limbus in the interpalpebral region, with dilated vessels and minimal pigmentation; (B) Pathological section shows acanthosis, acantholysis, parakeratosis and dysplasia of conjunctival epithelium, with a few of dendritic melanocytes (HE, × 200).

2.3 鉴别诊断

本病非常少见，主要应与结膜上皮鳞状化生、结膜上皮内瘤变和早期鳞状细胞癌鉴别。

2.3.1 结膜上皮鳞状化生

某些结膜或角膜慢性炎症、外伤或全身性病变更可引起结膜或角膜上皮鳞状化生，病变部位呈白斑状，其与日光性角化病的主要区别为上皮层棘细胞增生和上皮芽突形成，无明显上皮发育不良和表层细胞角化不全。

2.3.2 结膜上皮内瘤变

大多数上皮内瘤变表现为灰白色、薄片状病变，边界不清，部分或全层上皮细胞异型增生，细胞极向失常；而日光性角化病大多数为局限性白色或乳白色斑块状，体积多<5 mm，边界清楚，角结膜上皮增厚、鳞状化生或上皮发育不良，而上皮细胞异型性较轻或不明显。

2.3.3 结膜早期鳞状细胞癌

有些鳞状细胞癌表层细胞可发生过度角化，临床上与日光性角化病的鉴别比较困难，主要依靠病理诊断。

2.4 治疗与预后

体积较小或无明显临床症状者可定期随诊观察。有生长倾向者可采用手术切除或辅以冷冻治疗。大多数病变术中容易分离，彻底切除后不复发。本病属于癌前病变，少数病变可发展为浸润性鳞状细胞癌。

3 结膜上皮内瘤变

上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)指被覆于器官表面或腔面的上皮组织层结构和细胞形态发生了异型增生性变化、遗传学上发生了克隆性的改变、生物学上具有发展为浸润性癌为特征的一种癌前病变。上个世纪70年代，Pissaret和Jakobiec首先将“上皮内瘤变”这一命名应用在眼科结膜肿瘤的诊断中，并被许多眼科医生所接受，逐渐替代了上皮非典型增生、上皮异型增生、原位癌或Bowen's病的诊断术语^[1-2,4]。尽管有些病变可侵及到角膜，但大多数病变仍局限于角结膜缘部位，其组织起源于角结膜缘部位的结膜上皮，因此目前普遍称为结膜上皮内瘤变(conjunctival intraepithelial neoplasia, CIN)。

3.1 病因和临床表现

本病发生可能与紫外线照射和人乳头状瘤病毒感染有密切相关，其它高危因素包括重度吸烟、经常使用石油类产品、伴发于翼状胬肉、着色性干皮症、HIV感染、免疫功能抑制或器官移植后患者^[3]。本病好发于成年人，一般单眼发病，主要发生在角结膜缘部位，有些病变可侵及角膜缘内。大多数病变表现为角结膜缘乳白色或粉红色，扁平状或膜状肿物，有些肿物呈半透明状或胶样感，边界清楚或不清楚，肿物周围常见扩张充血的结膜血管。有些病变比较弥漫，病灶周围的上皮存在潜伏

性早期病变。极少数病变发生于角膜, 表现为角膜表面灰白色斑块状肿物, 其通常局限在角膜上皮层内, 很少侵及角膜深层, 手术切除时容易分离。本病很少发生于泪阜部、穹隆部或睑结膜(图4)。

大多数病变根据临床特征和某些辅助检查可以做出初步诊断, 少数弥漫性病变可采用局部切取活检。近年来有些学者采用印迹细胞学、活体共聚焦显微镜或高分辨率眼前节OCT检查, 对上皮内瘤变的临床诊断有一定参考价值, 尤其对弥漫性病变、监测局部用药后病变消退的程度或手术切除后有无残留的亚临床病灶, 但这些辅助检查不能代替病理诊断^[9]。

3.2 病理特点

低倍显微镜下观察, 大多数病变区异型增生的上皮与正常上皮分界明显, 呈现山坡陡峭的界

限。病变部位的鳞状上皮细胞异型性增生, 细胞层次增多, 形态不规则, 失去正常上皮细胞的排列极向; 胞核增大, 深染, 有不同程度的异型性和病理性核分裂象, 上皮基底膜完整。目前大多数学者根据细胞异型增生的程度和累及上皮的不同厚度, 采用低级别和高级别CIN的分类方法^[3]: 低级别CIN: 异型增生的细胞仅累犯上皮层的下1/2以内, 异型性较轻(包括以往诊断的结膜上皮细胞轻度和中度非典型增生); 高级别CIN: 异型增生的细胞累犯上皮层1/2以上或上皮全层, 异型性明显(包括以往诊断的结膜上皮细胞重度非典型增生和原位癌)。有些病变中, 上皮芽突变长或呈杵状生长, 并向上皮下伸延, 但未突破基底膜。对于弥漫性病变, 应当注意到局部切除活检的局限性, 不要忽视有些高级别CIN可能同时伴有上皮下浸润(浸润性鳞状细胞癌)。

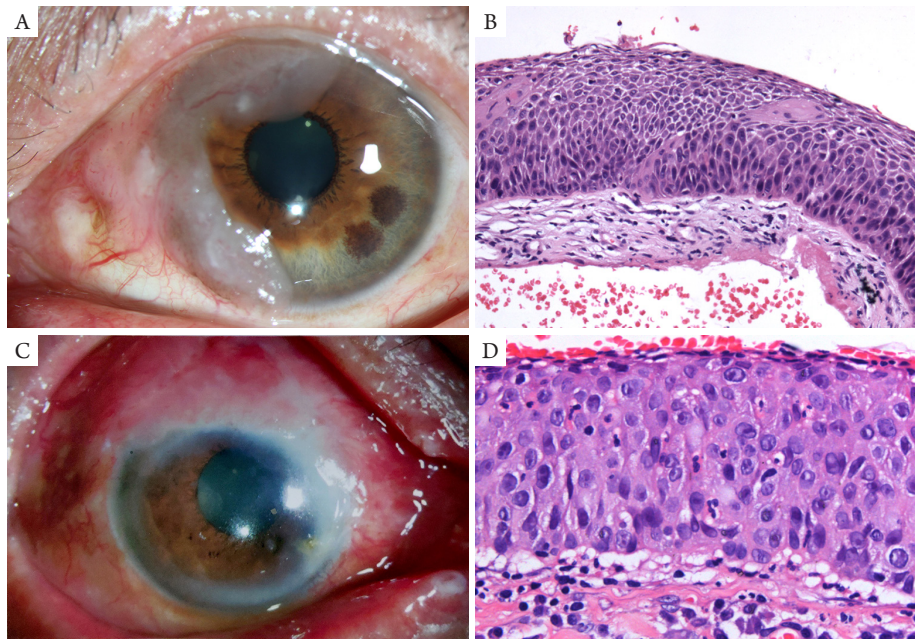


图4 结膜上皮内瘤变

Figure 4 Conjunctival intraepithelial neoplasia

(A, B)左眼鼻侧角结膜缘灰白色、弥漫性薄片状肿物, 累及角膜, 病理活检证实为高级别CIN, 上皮全层被异型性增生的瘤细胞代替, 上皮基底膜完整(HE, $\times 200$); (C, D)右眼角结膜缘上方弥漫性轻度隆起的肿物, 周围结膜充血严重, 病理活检显示高级别CIN, 异型增生的细胞累及上皮全层, 基底膜完整(HE, $\times 400$)。

(A,B) A fleshy, flat and diffuse leukoplakia at nasal limbus and corneal periphery, the pathological section shows high-class CIN, full-thickness replacement of the epithelium by anaplastic cells, but basement membrane was intact (HE, $\times 200$); (C,D) Diffuse and minimally elevated pink tumor at limbus, simulating severe conjunctivitis, the pathological section of the excisional biopsy shows high-class CIN (HE, $\times 400$).

3.3 鉴别诊断

低级别和高级别CIN的鉴别主要依靠于病理检查。病理诊断中应与结膜日光性角化病、早期浸润性鳞状细胞癌区别。临床上本病应与睑裂斑鉴别,后者表现为睑裂区邻近角膜缘处体积较小、局限性轻度隆起的灰白色斑块,其表面欠光滑、干燥、无鲜质感,周围无肿瘤性滋养性血管,病程发展缓慢或静止。睑裂斑病理特点为结膜上皮细胞轻度增生和上皮下组织嗜碱性变性。有些上皮内瘤变的临床表现类似于结膜翼状胬肉,鉴别诊断比较困难,可疑病例应密切随访,尤其发生于颞侧角结膜缘的肿物。对翼状胬肉切除标本应当送做病理学检查,有些翼状胬肉表面的结膜上皮常伴有不规则增生或异型增生。

本病还应与有些病变或外伤引起的继发性角膜淀粉样变性鉴别,后者表现为角膜表面轻度隆起的小结节状灰白色混浊,很类似于角膜表面肿物。病理特点为病变区上皮增生或变薄,上皮下有大小不一、云朵样、球状、带状红染均质性物质,其间可见角膜上皮细胞向内生长或围绕在淀粉样物质周围。使用刚果红染色,淀粉样物质呈深浅不一的橙黄色。

3.4 治疗与预后

本病治疗主要以肿物局部或扩大切除为主,有些病例可辅以冷冻治疗。术中手术器械不要直接接触瘤体,以避免被瘤细胞污染,导致瘤细胞种植。肿物侵及角膜缘者可采用酒精角膜上皮刮除或部分角膜巩膜板层切除。近年有些文献报道对弥漫性或反复复发的病变可首选局部滴用0.04%的丝裂霉素C、5-Fu或干扰素 α -2b滴眼液,部分病例有一定疗效^[10-11]。但由于大多数报道的病例随诊时间较短,仍需进行较长期的观察。

一般讲,低级别上皮内瘤变预后较好,高级别上皮内瘤变容易发展成浸润性鳞状细胞癌,对这些患者应定期随诊观察。文献[12]报道HIV感染者愈后较差。有些病变比较弥漫或广泛累及角膜组织,彻底切除比较困难,术后容易反复复发。文献中报道CIN的复发率为7%~53%,多发生在术后2年内,其主要与手术边缘是否切除干净、治疗方法和随诊时间有关。

4 鳞状细胞癌

结膜鳞状细胞癌是眼球表面恶性上皮性肿瘤的主要类型,其可以是原发性,亦可由于结膜上皮内瘤变或日光性角化病恶变。角结膜缘是结膜上皮移行角膜上皮的部位,细胞增生比较活跃,因此是结膜鳞状细胞癌最常好发部位。

4.1 病因和临床表现

多见于成年人。少数病例可发生于年轻人,尤其AIDS病患者。目前认为结膜鳞状细胞癌的病因与上皮内瘤变基本相同,可能与过度的紫外光照射和人类乳头状瘤病毒16型感染等多种因素有关,长期使用免疫抑制剂和HIV患者中发生肿瘤的风险增加^[3,13]。鳞状细胞癌可发生于眼球表面任何部位,最多见于角结膜缘、穹隆部、睑结膜或泪阜部,极少数病例可发生于角膜表面。肿物形状多样,常呈乳头状、菜花状或斑块状,粉红色或灰白色,表面含有丰富的血管。一般讲,鳞状细胞癌要比CIN或日光性角化病的肿瘤体积大。

极少数肿瘤弥漫性扁平状生长,类似于不典型性结膜炎的表现,临床诊断比较困难。体积较大的肿瘤可同时累及球结膜和睑结膜,位于穹隆部或内眦部的鳞状细胞癌更容易蔓延到眼眶前部。少数病例癌细胞可穿透角巩膜缘侵入到眼球内,患者表现有非典型性前部葡萄膜炎和眼压增高的症状。因此对曾有角结膜鳞状细胞癌切除术病史的患者,如果伴有前部葡萄膜炎和眼压增高,应注意排除肿瘤侵犯眼球内的可能性。角膜表面的鳞状细胞癌非常少见,癌细胞可侵犯前弹力层或角膜浅实质层,但很少穿透角膜实质层(图5)。

4.2 病理特点

根据肿瘤生长方式,结膜鳞状细胞癌分为乳头状和浸润性鳞状细胞癌2种类型。乳头状鳞状细胞癌表现为大小不一的乳头状肿物,癌细胞向眼球表面生长,同时伴有上皮下癌细胞浸润。浸润性鳞状细胞癌的特点为癌细胞突破上皮基底膜,侵犯到结膜上皮下组织内,形成大小不一的癌巢、条索或片块。对于眼球表面乳头状生长的肿物、上皮全层呈现原位癌样改变,而缺乏上皮下浸润的病变可诊断为原位乳头状鳞状细胞癌或

鳞状细胞乳头状瘤伴重度非典型增生(图6)。大多数结膜鳞状细胞癌分化程度较高,少数表现为腺样鳞状细胞癌、梭形细胞鳞状细胞癌或淋巴上皮癌。免疫组织化学染色,鳞状细胞癌表达上皮性标记,对广谱细胞角蛋白(AE1/AE3)呈阳性表达,部分瘤细胞对EMA阳性表达。

4.3 鉴别诊断

有些结膜鳞状细胞癌的临床表现类似于鳞状细胞乳头状瘤、CIN、日光性角化病或结膜炎,临床鉴别比较困难,主要依靠病理检查。一些病变通常需要连续切片和观察不同的组织切面,排除早期浸润性病变。本病还应与结膜假上皮瘤样增生鉴别,后者通常发生于结膜外伤或慢性炎症后,表面结膜上皮沿着上皮损伤部位向上皮下生长,增生的上皮细胞分化良好,无明显异型性。

4.4 治疗和预后

本病首选治疗是肿瘤扩大或彻底切除术,体积较大者可辅以羊膜移植。大多数学者采用非接触性或Mohs手术法,术中可行冰冻切片,观察肿物边缘有无残留的癌细胞。有些学者报道对侵及角膜缘者可采用酒精角膜上皮刮除或部分角膜巩膜板层切除,或对肿物边缘辅以冷冻治疗均可减少术后复发^[3,14]。早期或局限性鳞状细胞癌一般体积较小,边界比较清楚,瘤细胞多局限于上皮浅层或角膜浅实质层,容易完整切除。肿瘤累及

巩膜和角膜者,术中可联合部分角膜巩膜板层切除。如果肿瘤面积较大很难完全切除,且手术创面较大,应辅以羊膜移植术、结膜瓣转移术或口腔黏膜移植,可以促进局部上皮增生、减少新生血管和瘢痕样纤维组织增生。

有些学者^[14]报道肿物切除并辅以冷冻治疗的效果明显好于单独手术切除,可以明显减少肿瘤复发率。局部冷冻治疗的不良反应包括虹膜炎、眼压异常,局限性虹膜萎缩,前房出血、周边部视网膜脱离、角膜新生血管和角膜缘干细胞缺乏。角膜表面的鳞状细胞癌非常少见,但手术切除的难度较大。

近年来对眼表鳞状细胞性肿物局部滴用化疗药物或干扰素alpha-2b的文献报道逐渐增多,对一些病例证实有一定疗效,其优点是药物可以作用于眼球全表面,可选择性用于微小的或亚临床病灶、不适宜手术的个体、手术边缘残留有肿瘤细胞、反复复发性或弥漫性角结膜鳞状细胞癌^[3,15]。有些学者对复发性或病变范围较大的鳞状细胞癌给予局部滴用0.04%丝裂霉素C、干扰素alpha-2b或5-Fu滴眼液,观察到可使肿瘤消退和减少复发,但对眼部组织的影响和长期疗效还应进一步观察^[16]。结膜鳞状细胞癌术后容易复发,考虑与肿物发生部位或切除不完全有关。体积较大或侵犯眼眶前部者可辅以局部放疗或行眶内容剜除术^[4,17-18]。鳞状细胞癌容易通过结膜下淋巴管转移到同侧耳前或颌下淋巴结,部分病例可发生全身转移。

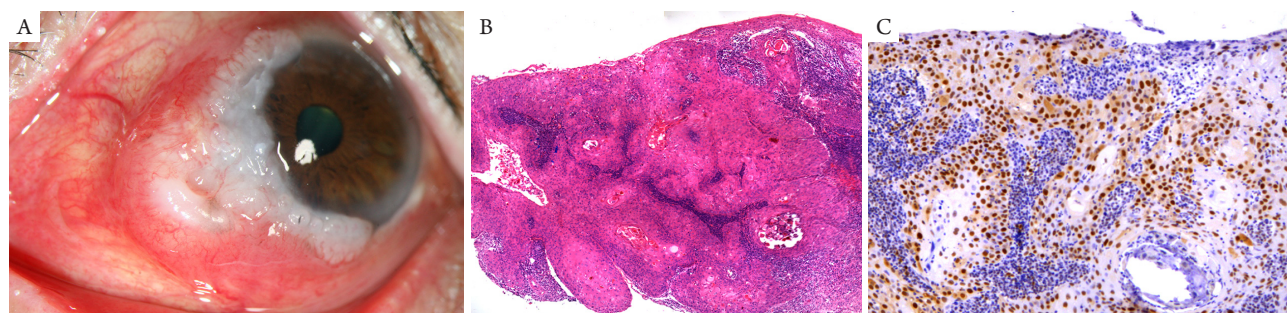


图5 角结膜浸润性鳞状细胞癌

Figure 5 Squamous cell carcinoma of limbus

(A)角结膜缘弥漫性灰白色肿物,边界不清,侵及角膜周边部,周围结膜血管充血;(B)病理活检显示癌细胞巢向结膜下浸润性生长,癌巢间有许多淋巴细胞浸润(HE, ×40);(C)免疫组织化学染色示瘤细胞PCNA指数较高(EnVision, ×100)。

(A) Diffuse and elevated white mass at limbus, with corneal invasion; B pathological section shows invasive squamous carcinoma of conjunctiva, accompanying with inflammatory cells infiltrating (HE, ×40); (C) Immunohistochemical stain by PCNA, showing higher index of tumor cells (EnVision, ×100).

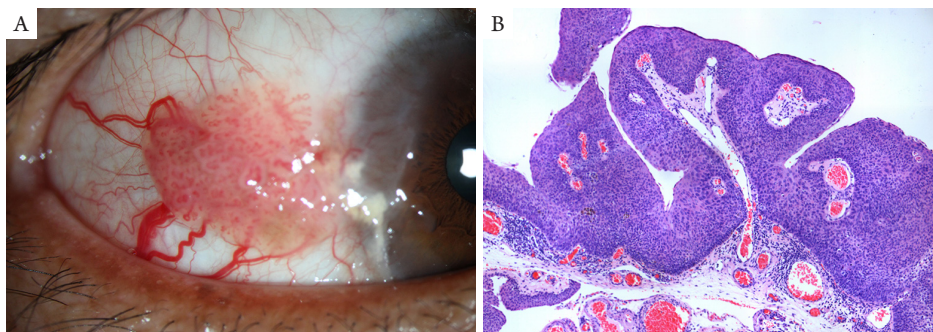


图6 结膜原位乳头状鳞状细胞癌

Figure 6 In-situ papillary squamous cell carcinoma of conjunctiva

(A) 颞侧球结膜粉红色低乳头状肿物，侵及角膜缘，周围有粗大的结膜血管；(B) 病理活检示肿瘤细胞呈乳头状生长，上皮全层被异型增生的瘤细胞所代替，上皮基底膜完整，上皮间质中可见充血扩张的血管(HE, $\times 40$)。

(A) A sessile and pink papillary neoplasm arising from bulbar conjunctiva, with dilated vessels and invading near cornea; (B) Pathological section shows papillary growth and full-thickness replacement of the epithelium by anaplastic cells, with intact basement membrane (HE, $\times 40$).

5 临床诊断和治疗中应注意的问题

5.1 某些临床辅助检查的局限性

目前临床上采用的一些非伤害性辅助检查，包括印迹细胞学、共聚焦显微镜和高分辨率眼前节OCT，对OSSN的确切诊断和分类仍然有一定局限性。印迹细胞学只能观察到病变浅层细胞的形态、密度、核质比及有无异型性，但不能获得深层细胞或观察有无结膜上皮浸润。活体共聚焦检查(in vivo confocal microscopy, IVCN)的扫描方式是平行于眼球表面的点状扫描，其图像为同一平面内的组织细胞，不能提供整个上皮层面的图像，因此不能判定上皮内瘤变的程度和有无上皮浸润。而且由于IVCM扫描深度和分辨率有限，对于瘤体较厚的深部组织结构不能进行很好的观察。高分辨率OCT(high resolution optical coherence tomography, HR-OCT)的优点是可以获得与组织切片相一致的组织切面，观察病变部位上皮层与上皮组织的分界面是否清楚，用来监测局部用药后病变消退的程度或手术切除后有无残留的亚临床病变；但其缺点是如果病变较厚，不容易看到上皮基底界面和上皮浸润的程度，也不能分辨鳞状细胞癌的分化程度。

5.2 病理学诊断的重要性

目前对于眼表鳞状细胞性肿物的诊断仍然主

要依靠全层病变活检或手术切除标本的病理学检查，尤其在确定OSSN的类型、上皮内瘤变的级别、浸润性鳞状细胞癌分化程度等，仅凭目前辅助检查和临床表现很难做到正确诊断。结膜上皮内瘤变和日光性角化病与鳞状细胞癌的鉴别只能依靠病理学诊断，如果能早期经活检证实为浸润性鳞状细胞癌，可以使临床医生及时采取恰当的治疗方法，控制病变发展。另外仅根据临床表现和某些辅助检查的形态可能会把其他一些结膜病变或肿瘤误认为OSSN，从而导致过度治疗或延误治疗。

5.3 OSSN 的治疗

目前对于大多数OSSN的治疗主要是采用非接触性手术切除，将肿物完整切除。有些病变可采用酒精角膜上皮刮除、部分角巩膜板层切除或结膜病变边缘冷冻治疗。近年来一些学者对手术切除边缘残留病变、复发性或弥漫性病变给予局部滴用干扰素 α -2b, 0.04%丝裂霉素C或1%5-Fu, 有一定疗效。但应当注意这些局部化疗药物均有一定不良反应，有些病变停药后复发，其远期疗效还需要进一步观察。虽然有些学者将局部滴用化疗药物作为首选治疗，但我们认为对全层病变病理活检后再选择针对性治疗更为恰当。由于OSSN病变类型很多，生物学行为和病变范围不同，临床治疗方法的选择要结合每个患者的情况。

6 结论

眼球表面鳞状细胞性肿瘤包括了不同类型的良性、交界性和恶性上皮性肿瘤, 掌握这些肿瘤的临床病理学特点和生物学行为有助于提高临床诊断的正确性、治疗方案的选择和治疗效果。某些范围较大的弥漫性病变或累及角膜表面的肿瘤, 临床治疗比较困难, 术后容易反复复发。近年来一些学者对手术边缘残留肿瘤、术后复发、弥漫性或累及角膜表面的肿瘤选择术前或术后局部滴用0.04%丝裂霉素C、干扰素alpha-2b或5-Fu滴眼液, 部分患者获得一定疗效, 其长期的效果和对眼部的副作用还需要进一步观察。

参考文献

- Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review[J]. *Cornea*, 2003, 22(7): 687-704.
- Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia[J]. *Surv Ophthalmol*, 1995, 39(6): 429-450.
- Margo CE, White AA. Ocular surface squamous neoplasia: terminology that is conceptually friendly but clinically perilous[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(5): 507-509.
- Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(12): 1930-1948.
- Theotoka D, Morkin MI, Galor A, et al. Update on diagnosis and management of conjunctival papilloma[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2019, 6: 18.
- Singh M, Gautam N, Gupta A, et al. Interferon alfa-2b in the management of recurrent conjunctival papillomatosis[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2016, 64(10): 778-780.
- Rudkin AK, Dempster L, Muecke JS. Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia: efficacy and complications of topical chemotherapy[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 43(1): 20-25.
- 王玉川, 陈陆霞, 李静, 等. 结膜日光性角化病的临床病理学特点及其与HPV的关系[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(7): 531-535.
- WANG Yuchuan, CHEN Luxia, LI Jing, et al. The clinicopathological features and HPV detection of conjunctival actinic keratosis[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2019, 55(7): 531-535.
- Shields JA, Shields CL. *Eyelid, conjunctival, and orbital tumors: an Atlas and textbook*[M]. 2nd ed. St. Walnut: Philadelphia, 2008: 284-285.
- Karp CL, Mercado C, Venkateswaran N, et al. Use of high-resolution optical coherence tomography in the surgical management of ocular surface squamous neoplasia: a pilot study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 206: 17-31.
- Shah SU, Kaliki S, Kim HJ, et al. Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: outcomes based on American Joint Committee on Cancer classification[J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(2): 159-164.
- Parrozzani R, Frizziero L, Trainiti S, et al. Topical 1% 5-fluorouracil as a sole treatment of corneconjunctival ocular surface squamous neoplasia: long-term study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(8): 1094-1099.
- Galor A, Karp CL, Oellers P, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(10): 1974-1981.
- Chalkia AK, Bontzos G, Spandidos DA, et al. Human papillomavirus infection and ocular surface disease (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5): 1503-1510.
- Santoni A, Thariat J, Maschi C, et al. Management of invasive squamous cell carcinomas of the conjunctiva[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 200: 1-9.
- Midena E, Angeli CD, Valenti M, et al. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil[J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(3): 268-272.
- Venkateswaran N, Mercado C, Galor A, Karp CL. Comparison of topical 5-fluorouracil and interferon alfa-2b as primary treatment modalities for ocular surface squamous neoplasia[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 199: 216-222.
- Arepalli S, Kaliki S, Shields CL, et al. Plaque radiotherapy in the management of scleral-invasive conjunctival squamous cell carcinoma: an analysis of 15 eyes[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(6): 691-696.

本文引用: 林锦镛. 眼球表面鳞状细胞性肿瘤临床和病理学特点[J]. *眼科学报*, 2021, 36(8): 576-584. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.07.12

Cite this article as: LIN Jinyong. Clinicopathological features of ocular surface squamous neoplasia[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2021, 36(8): 576-584. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.07.12