

· 专家述评 ·

重视病理检查工作 提高眼部疾病的诊疗水平

李永平

510060 广州,中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

通信作者:李永平,Email:yongpingli1961@aliyun.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.001

【摘要】 临床病理学检查是对组织活检标本、大体取材和切片进行组织形态学检查的临床应用技术,可结合临床表现、手术所见、肉眼变化和光学显微镜下的组织细胞形态改变进行病理学诊断,并可进一步对组织切片进行免疫组织化学和分子生物学检测,从而对疾病进行精确诊断,为疾病的病因和发病机制研究、病理转归及预后判断等提供可靠依据。临床病理学检查结果不仅是多种疾病诊断的金标准,一些病理学新技术还是治疗的一种手段。眼科是一门与外科手术相关的应用临床学科,临床工作中我们发现,忽视对手术切除组织标本的病理检查是造成眼病误诊误治的根本原因,此外诊断上的延误也会增加疾病恶化和致死的风险。眼科临床病理学检查是避免眼病误诊误治的具体措施之一,建议眼科临床医师重视眼科疾病的病理检查工作,以对眼科疾病实施精准治疗。

【关键词】 眼疾病; 眼科病理学; 鉴别诊断; 误诊; 精准医疗

Pay attention to the pathological examination and improve the level of diagnosis of eye diseases Li Yongping
State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Li Yongping, Email: yongpingli1961@aliyun.com

【Abstract】 Clinicopathology is a clinical application technology of histomorphological examination on tissue biopsy specimens, gross sampling and slice, and a pathological diagnosis is obtained by combining with clinical manifestations, surgical findings, gross changes and the cell morphology change under the optical microscope and further immunohistochemistry and molecular biological detection on tissue sections, thus to accurately diagnose the disease and provide a reliable basis for pathological disease etiology, pathogenesis research, eye disease outcome and prognosis judgement. Ocular pathology was not only the gold standard of the diagnosis, but also a therapeutic tool for eye diseases. Ophthalmology is a surgery related clinical disciplines. In clinical work, we found that ignoring the pathological examination of resected tissue specimens is the primary cause of misdiagnosis and mistreatment of eye disease, diagnostic delays can also increase the disease deterioration and mortality risk. Ocular clinical and pathological examination is one of the specific measures to avoid misdiagnosis and mistreatment, it is suggested that ophthalmology clinicians pay attention to the pathological examination in order to carry out precise treatment of eye diseases.

【Key words】 Eye disease; Ophthalmic pathology; Differential diagnosis; Misdiagnosis; Precision medicine

眼病理学的发展得益于病理技术的发展。近年来,高通量测序技术的快速发展及液态活检概念的提出大大推动了精准医学的发展^[1-2]。生物学研究领域的新技术在临床上的广泛应用使得对眼组织及相应细胞的形态、蛋白和分子变化的精细检测成为可能。实际上,临床病理学检查不仅呈现了细胞和组织的形态学变化信息,还包涵了生物蛋白、分子多方面和多层次的结构信息,为眼病理学的诊断和研究提供了更加科

学、准确和可靠的形态学、蛋白质组学和分子生物学依据,不仅进一步提高了病理诊断的准确率,而且加深了人们对疾病发生和发展本质的认识,提高了对眼科疾病预后的合理判断能力。但目前从中国眼科临床现状来看,病理诊断技术的进步和发展仍不能改变医师对病理检查认识的不足,如手术标本行病理检查的送检率明显偏低,有时造成部分眼病的误诊和误治,是眼病理学发展的主要问题。本文就中国目前影响眼科病理

学工作的主要问题进行述评。

1 眼病理检查是避免眼病误诊的根本措施

将患者手术治疗过程中切除的组织标本进行病理学检查和诊断是临床医师的责任和义务。目前,手术切除组织标本的病理检查送检率低不仅是中国存在的突出问题,也是世界上广泛存在的问题,这种状况不仅在发展中国家非常突出,也存在于发达国家,因此这并不仅仅受制于经济问题,而是由于一些临床医师对疾病本质认识的愿望不够强烈所致。此外,中国从事一线工作的临床外科医师医疗工作繁忙,无瑕深究疾病的发病机制也是其中的原因之一。

手术切除的组织标本不进行病理检查的后果不仅阻碍了眼病理学学科的发展,也可能直接造成疾病的误诊或漏诊,从而延误疾病的治疗,甚者导致错误治疗方案的制定,引起肿瘤扩散和转移,危及患者生命,人为地将低度恶性的肿瘤组织转化为高度恶性并极易发生转移的肿瘤。在眼科,眼睑皮脂腺癌极易误诊为一些良性的非肿瘤性疾病,如霰粒肿、睑缘炎、结膜炎,甚至睑缘结膜炎、角膜结膜炎等,仅凭借临床症状和体征得到临床诊断造成的偏差极大地增加了疾病恶化和患者死亡的风险^[3-5]。

霰粒肿与睑板腺癌的临床表现极为相似,但前者仅由于睑板腺管的开口阻塞,分泌物滞留和刺激管壁,诱发周围组织发生肉芽肿性炎症所致,而后者则为睑板腺的恶性肿瘤。两者的病变性质完全不同,其共性仅在于病变组织均来源于睑板腺。睑板腺癌早期表现为眼睑内及皮下质地较硬的结节,其活动度好,与皮肤及周围组织无粘连,表面皮肤无红肿,生长缓慢,因此与眼睑霰粒肿的表现极易混淆。即便是经验丰富的医师也难以鉴别,不进行病理检查难以避免误诊的发生^[4]。目前,霰粒肿刮除组织不送病理检查已是常态,但临床工作中发现,这些不重视病理检查的医师常将早期睑板腺癌误诊为霰粒肿,反复多次将复发的恶性病变看作是霰粒肿的再次发生。睑板腺癌的早期误诊率很高,常误诊为霰粒肿和睑缘结膜炎,故称伪装综合征^[4-5]。多个国外文献报道,睑板腺癌术前正确诊断者仅占 18.5%~35.0%,其中不同研究中报道的误诊为霰粒肿者分别占 6.2%、21.6%和 44.1%^[4-6]。曾有文献报道,误诊为霰粒肿的睑板腺癌患者反复行霰粒肿刮除术 5~6 次后才经病理检查得以确诊^[7-8]。中国曾有将睑板腺癌误诊为霰粒肿的报道,1982—2013 年误诊率为 28.6%~84.0%^[9-11],此外有文献报道 13 例睑板腺癌,其中除 1 例经病理学检查得以正确

诊断外,其他 12 例均误诊为霰粒肿,多次行霰粒肿刮除术,误诊时间长达 1~8 年^[12]。以上报道说明将睑板腺癌误诊为霰粒肿者并非仅发生于基层医院,一些三级甲等医院也时有发生。此外,在过去的几十年间,医疗水平虽然已有了巨大的进步,但睑板腺癌的误诊率并未相应地下降。

临床上如何能够降低睑板腺癌的误诊误治率?近年来,河北医科大学第二医院对睑板腺肿物病例的手术标本术中冰冻切片病理检查,均确诊为睑板腺癌,无一例误诊。因此病理学检查是诊断睑板腺癌的金标准,也是避免睑板腺癌误为霰粒肿、睑缘结膜炎、结膜角膜炎等的最佳方法。为了避免将睑板腺癌误诊为霰粒肿,美国 McGill 大学已制定了霰粒肿诊疗指南,建议所有霰粒肿切除的组织标本均应常规进行病理学检查^[5]。因此,建议针对霰粒肿刮除术的任何组织标本均应报送病理学检查,尤其是来自于成年人的标本。对术前不能排除恶性肿瘤或怀疑睑板腺癌的患者,最好行冰冻切除或石蜡快速组织控制切除术,然后在病理学检查结果的指导下制定进一步的手术方案,确定病灶的切除范围,以免造成医源性的病变扩散和转移。

眼部病变因术前未行活检、术后又未经病理检查而造成误诊误治者并不仅限于睑板腺癌,多数常见病也可发生,如将鳞状上皮癌误诊为角膜溃疡或翼状胬肉^[13-14],将眼内肿瘤误诊为出血性疾病,将眼内髓上皮瘤误诊为白内障、青光眼、眼外伤、眼球萎缩等,且行眼内容物摘出术后切除组织仍忽视病理学检查,直至义眼台植入数月后眶内肿块生长才经病理学检查得以确诊的情况也时有发生。眼科常见的视网膜母细胞瘤也易与 50 多种眼科疾病相混淆,临床上也有误诊为外伤性眼球萎缩而弃去手术标本者。

2 现代病理学检查本身也是治疗的措施

现代临床病理学检查已不仅仅是诊断的手段,其本身也是治疗的一种措施,其作用涉及到术前诊断、手术方案设计的依据及术中治疗方法,病理学检查结果可为手术切除范围的界定和术后随访的预测提供有用信息。临床医师除应建立将切除组织常规送病理检查的意识外,还应学会充分利用病理知识和诊断进行眼病治疗这一工具。

目前,一些发达国家对包括眼睑在内的皮肤肿瘤采用了术前标准程序的冰冻活检或标准程序改良的 Mohs 技术;一些仍主张先进行传统的活检,3~5 d 后依据病理诊断结果再进一步确定治疗方案。Mohs 技术即是在冰冻切片建立的病理诊断基础上同时对肿瘤

边缘进行观察,指导临床医师在手术过程中进行各种肿瘤的切除。基于标准的冰冻切片技术与 Mohs 技术结果一样,而标准的冰冻切片在综合医院均为常规技术,故国外一些著名的眼科肿瘤专家更倾向于使用标准的冰冻切片技术^[4]。采用 Mohs 技术或冰冻切片技术控制手术范围是较好的选择。

冰冻切片是一种借助低温使组织达到一定硬度而进行切片的方法,由于不需要经过固定、石蜡包埋和切片等步骤,操作时间短,步骤简单,为病理科较常用的快速制片的方法之一,能最大限度地保存组织细胞抗原和酶活性,是科学研究和临床中常用的快速病理诊断方法。但冰冻切片的缺点是远不如石蜡切片清晰,组织形态和结构不如石蜡切片典型,定位也不甚准确,且标本不能永久保存,故在辅助疾病的诊断和肿瘤的分类方面作用非常有限,最终的诊断还需石蜡切片法进行验证,不可能替代传统的石蜡切片。

冰冻切片病理检查的另一个主要问题是,其即使作出了恶性肿瘤的正确诊断,也容易将仍有肿瘤组织的切缘误诊为无肿瘤细胞存在,其发生率可高达 25%,导致不适当的治疗,即治疗不足^[4,15]。此外,高分化的上皮内瘤变、鳞状上皮癌、皮脂腺癌和一些表皮及结膜的黑色素瘤除了纵向向深层组织发展外,还常呈横向地浸润性上皮内扩散或发生多中心病变,并以上皮补丁式的受累为特征,有时上皮内病灶呈跳跃式扩散,冰冻切片难以发现。冰冻切片也很难对组织边缘瘤细胞内空泡是脂滴胞质还是冰冻造成的人为水泡或裂隙进行区分。因此病理医师在冰冻切片上有时很难确认待诊病变是否为肿瘤,如皮脂腺癌。冰冻切片对受检组织的大小及方向有一定的要求,而睑缘及眼结膜组织标本微小,切缘细薄,冰冻切片难以切出满意的切片,更无法保证切出好的连续切片,漏诊的风险非常高。最重要的是临床上发现,有时冰冻切片上认为组织切缘没有瘤细胞,但经永久性石蜡切片包埋切片染色后,仍能发现瘤细胞的存在^[4,16-18],故永久性切片的病理检查结果更为可靠。

早在 20 世纪 70 年代初期,庞有鉴等^[19]即提出采用快速组织石蜡切片指导眼睑、眼周和眼表结膜、角膜等肿瘤的控制切除,即石蜡快速肿瘤控制切除术,其优点在于除可对切除的肿瘤组织快速作出诊断外,更关键的是可对肿瘤切除后相邻边缘疑似正常的组织进行病理检查验证以达到最大限度保存健康组织,利于眼睑成形与重建的目的,特别是病变接近下泪点、提上睑肌或眶隔者应尽可能在病理检查的指导下保留健康组织,以避免术后溢泪、睑下垂或污染眶内组织等并发症

的发生,同时也可缩短重建眼部结构的时间,如需游离植皮者皮瓣移植于新鲜创面,有利于皮瓣成活。经石蜡快速病理指导的控制切除术后,睑板腺癌的复发率仅为 9%,基底细胞癌的复发率仅为 3%,较进行单纯肿瘤切除者高达 50% 的复发率相比大大降低。这种技术将传统病理的准确性和冰冻切片的快速性相结合,将病理报告的时间由常规的 3~7 d 缩短为 4 h,实现了手术即日下午或翌晨即可进行眼睑及眼表成形术的目标,而且石蜡固定的标本和切片能永久保留。这种肿瘤快速石蜡切片控制术经过几十年的实施,其安全性、可靠性和精准度已得到证实,突显了精准诊断、精准定位和精准肿瘤切除的优势,符合当前精准医学的治疗理念。目前,中山大学中山眼科中心已将组织学控制切除术作为眼睑、眼周、眼表及部分浅眶恶性肿瘤的常规诊疗方法。

3 小结

眼科病理学技术的进展为避免眼病的误诊误治提供了保障,同时新的病理技术也是治疗手段的一部分。眼科临床医师应关注相关知识的进展,高度重视眼科疾病的病理学检查,力求从根源上避免眼部疾病的误诊,在病理诊疗技术的指导下实现精准医疗,提高眼部病变的治愈率。近年来,病理诊疗技术的快速发展和进步使我们有理由相信,好的病理学检查技术必将带来高质量的治疗方法。

参考文献

- [1] 赵晓宇,刁天喜,高云华,等. 美国“精准医学计划”解读与思考[J]. 军事医学, 2015, 39(4): 241-244. DOI: 10. 7644/j. issn. 1674-9960. 2015. 04. 001. Zhao XY, Diao TX, Gao YH, et al. Interpretation and contemplation of U. S. precision medicine initiative[J]. Mil Med Sci, 2015, 39(4): 241-244. DOI: 10. 7644/j. issn. 1674-9960. 2015. 04. 001.
- [2] Meyers TJ, Meyers FJ. Editorial-Accelerating precision oncology in the 21st century[J]. Surg Oncol, 2015, 24(4): 359-360. DOI: 10. 1016/j. suronc. 2015. 11. 001.
- [3] Saito A, Tsutsumida A, Furukawa H, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelids; a review of 21 cases[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2008, 61(11): 1328-1331. DOI: 10. 1016/j. bjps. 2007. 09. 016.
- [4] Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the ocular region; a review[J]. Surv Ophthalmol, 2005, 50(2): 103-122. DOI: 10. 1016/j. survophthal. 2004. 12. 008.
- [5] Pereira PR, Odashiro AN, Rodrigues-Reyes AA, et al. Histopathological review of sebaceous carcinoma of the eyelid[J]. J Cutan Pathol, 2005, 32(7): 496-501. DOI: 10. 1111/j. 0303-6987. 2005. 00371. x.
- [6] Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelids; personal experience with 60 cases[J]. Ophthalmology, 2004, 111(12): 2151-2157. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2004. 07. 031.
- [7] 吴向华,李永平,张平,等. 睑板腺癌多次手术病例临床特征及组织病理学特点分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(5): 437-440.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.012.
- Wu XH, Li YP, Zhang P, et al. A clinical and pathologic study of meibomian gland carcinoma with reduplicative operations [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(5): 437-440. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.012.
- [8] 姚毅, 司晓华, 李星星, 等. 眼睑恶性肿瘤延误诊治因素的临床分析[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(4): 832-833.
- Yao Y, Si XH, Li XX, et al. Clinical analysis on factors of delay or misdiagnosis of carcinoma on eyelids [J]. Int J Ophthalmol, 2008, 8(4): 832-833.
- [9] 王成业. 再论睑板腺癌早期误诊原因分析[J]. 眼科新进展, 1991, 11(2): 36-37.
- [10] 张哲, 李彬, 高飞, 等. 67 例眼睑皮脂腺癌临床特征及组织病理学分析[J]. 眼科, 2007, 16(3): 212-216.
- Zhang Z, Li B, Gao F, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid: a clinicopathological study [J]. Ophthalmol CHN, 2007, 16(3): 212-216.
- [11] 郭勇献, 张征善. 眼睑皮脂腺癌 25 例临床病理分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2013, 30(5): 616-617.
- [12] 周训昌. 睑板腺癌 12 例误诊分析[J]. 贵州医药, 1999, 23(2): 147.
- [13] Rankin JK, Jakobiec FA, Zakka FR, et al. An improved approach to diagnosing and treating conjunctival mucoepidermoid carcinoma [J]. Surv Ophthalmol, 2012, 57(4): 337-346. DOI: 10.1016/j.survophthal.2011.12.002.
- [14] Mahmood MA, Al-Rajhi A, Riley F, et al. Sclerokeratitis: an unusual presentation of squamous cell carcinoma of the conjunctiva [J]. Ophthalmology, 2001, 108(3): 553-558.
- [15] Khan JA, Doane JF, Grove AS. Sebaceous and meibomian carcinomas of the eyelid. Recognition, diagnosis, and management [J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 1991, 7(1): 61-66.
- [16] Folberg R, Whitaker DC, Tse DT, et al. Recurrent and residual sebaceous carcinoma after Mohs' excision of the primary lesion [J]. Am J Ophthalmol, 1987, 103(6): 817-823.
- [17] Jakobiec FA, To K. Sebaceous tumors of the ocular adnexa [M] // Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 3400-3401.
- [18] Yount AB, Bylund D, Pratt SG, et al. Mohs micrographic excision of sebaceous carcinoma of the eyelids [J]. J Dermatol Surg Oncol, 1994, 20(8): 523-529.
- [19] 庞有鉴, 易玉珍, 杜念祖, 等. 眼睑恶性肿瘤的组织学控制性切除 [J]. 眼科研究, 1991, 9(1): 45-47.
- Pang YJ, Yi YZ, Du NZ, et al. Histological controlled excision of the eyelid malignant tumors [J]. Chin Ophthalmic Res, 1991, 9(1): 45-47.

(收稿日期: 2016-05-11)

(本文编辑: 尹卫靖)

读者 · 作者 · 编者

本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述, 本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下, 患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息, 包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开, 除非这些信息对于本研究是必需的, 如需在出版物上显示, 应征得患者(或者父母、监护人)签署的书面同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息, 但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部, 不足以保护患者的隐私权), 应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法, 作者应该确保这些改变不影响研究的科学性, 并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为实验对象的研究, 作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题, 作者应当做出客观说明并解释研究的合理性, 提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究, 作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和利用指南。

本刊投稿方式

投稿请登陆中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>), 登录后点击“业务中心”, 经中华医学会远程稿件处理系统(<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>)或中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn/>), 根据提示进行注册后投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中著录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)