

Pogostost in histopatološke značilnosti tumorjev veznice

Frequency and histopathological features of conjunctival tumors

Ana Pajtlar, Brigita Drnovšek Olup

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1525
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

izr. prof. Brigita
Drnovšek-Olup, dr. med.,
višja svetnica
Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center, Grablovičeva 46,
1525 Ljubljana
E-mail: brigita.
drnovsek@kclj.si,
Tel. +386 1 5221900
Fax +386 1 522 1960

Ključne besede:

neoplazme veznice,
razvrstitev, diagnoza,
kirurgija

Key words:

conjunctival neoplasms,
classification, diagnosis,
surgery

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 1-56-61

Prispelo: 6. apr. 2009,
Sprejeto: 27. okt. 2009

Izvleček

Izhodišča: Predstaviti pogostost, klinične in histopatološke značilnosti tumorjev veznice, ki smo jih operirali na Očesni kliniki v Ljubljani v zadnjih desetih letih.

Metode: Retrospektivna študija 111 bolnikov s tumorji veznice, operiranih od junija 1998 do junija 2008. Vključili smo le primere s histopatološkim izvidom spremembe na veznici. Določili smo starost, spol, trajanje anamneze, mesto, velikost in histopatološko diagnozo tumorja ter klinične značilnosti primerjali med skupinama benignih in malignih tumorjev.

Rezultati: Mediana starosti bolnikov je bila 35 let (od 4 do 86), 63 (57 %) je bilo žensk, 48 (43 %) je bilo moških. 68 (61 %) od 111 bolnikov je imelo melanocitne tumorje, 12 (11 %) benigne tumorje epitela, 8 (7 %) predmaligne in maligne epitelne tumorje, 4 (4 %) žilne tumorje, 4 (4 %) limfoidne tumorje, 1 (1 %) miksom, 1 (1 %) dermoid, 13 (11 %) neneoplastične spremembe. Od 111 bolnikov je imelo 15 (14 %) bolnikov maligne tumorje in 96 (86 %) benigne tumorje. Mediana starosti bolnikov z malignimi tumorji je bila statistično pomembno višja (70 let; od 30 do 86) kot pri benignih tumorjih (32,5 let; od 4 do 85). Mediana trajanja simptomov je bila pri malignih spremembah statistično pomembno krajša (4 mesece, od 1 do 24) kot pri benignih tumorjih (24 mesecev; od 1 do 660). Velikost spremembe je bila statistično pomembno večja pri malignih tumorjih (10 mm; od 3 do 20) kot pri benignih tumorjih (5 mm; od 2 do 14).

Zaključki: Spekter tumorjev veznice je zelo raznolik. Večina tumorjev veznice je benignih. Najpogosteje se pojavljajo melanocitni tumorji ter na drugem in tretjem mestu benigni in maligni tumorji epitela.

Abstract

Background: To present the frequency, clinical and histopathological features of conjunctival tumors operated at Eye hospital in Ljubljana over a 10-year period.

Methods: A retrospective study of 111 patients with conjunctival tumors operated from June 1998 till June 2008. All samples were histopathologically verified. The age, gender, duration of patient history, location, size of lesion and histopathological diagnosis were recorded and clinical features were compared between benign and malignant tumors.

Results: Median patient age was 35 years (range from 4 to 86 years), 63 (57 %) were female, 48 (43 %) were male. 68 (61 %) out of 111 patients had melanocytic tumors, 12 (11 %) patients had benign tumors of epithelium, 8 (7 %) had premalignant and malignant epithelial tumors, 4 (4 %) had vascular tumors, 4 (4 %) had lymphoid tumors, 1 (1 %) had myxoma, 1 (1 %) had dermoid, 13 (11 %) had non-neoplastic lesions. 15 (14 %) patients out of 111 had malignant conjunctival tumors and 96 (86 %) had benign tumors. Median age of patients with malignant tumors was significantly higher (70 years; range 30 do 86) then in patients with benign tumors (32.5 years; range 4 do 85). Median duration of history in patients with malignant tumors was significantly shorter (4 months, range 1 do 24) then in patients with benign tumors (24 months; range 1 do 660). Maximum diameter of malignant lesion was significantly larger (10 mm; range 3 do 20) then in benign tumors (5 mm; range 2 do 14).

Conclusions: Tumors of the conjunctiva occupy a large spectrum of conditions. Most of them are benign. The most common are melanocytic tumors, second and third most common are benign and malignant epithelial tumors.

Tabela 1: Pogostost in histopatološka razvrstitev tumorjev veznice.

Histopatološka razvrstitev	Št. bolnikov	(%)
Melanocitni tumorji	68	61
Nevusi	60	54
Primarna pridobljena melanoza (PPM)	3	3
Maligni melanom (MM)	5	4
Benigni tumorji epitela	12	11
Aktinična keratoza	2	2
Papilom	9	8
Epitelijske inkluzijske ciste	1	1
Premaligni in maligni tumorji epitela	8	7
Konjunktivalna intraepitelijska neoplazija	1	1
Ploščatocelični karcinom	7	6
Žilni tumorji	4	4
Limfoidni tumorji	4	4
MALT-Limfom (angl. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)	2	2
Benigna reaktivna limfoidna hiperplazija	2	2
Miksom	1	1
Kongenitalne spremembe – Kompleksni horistom (dermoid z vložki zrele skeletne mišice)	1	1
Neneoplastične spremembe (pingvekula, piogeni granulom, kronično nespecifično vnetje, kovinski tujek)	13	11
Skupaj	111	100

Uvod

Tumorji veznice so raznovrstna skupina sprememb, od pogostih, kot je nevus, do zelo redkih, kot je miksom. Tumorje veznice lahko razdelimo na prirojene (kongenitalne) in pridobljene spremembe. Pridobljene spremembe razdelimo naprej glede na izvor na: epitelne, melanocitne, žilne, fibrozne, neuralne, histiocitne, miksoide, miogene, lipomatozne, limfoidne, leukemične in metastatske tumorje. Melanocitne spremembe vključujejo: nevus, primarno pridobljeno melanozo (PPM) in maligni melanom (MM). Najpogostejši nemelanocitni neoplastični spremembi sta ploščatocelični karcinom in limfom.^{1,2} Žmurka ima nekoliko drugačno vrsto tumorjev. Najpogostejša sta nevus in papilom, lahko pa najdemo tudi onkocitom in adenom.³ Klinično razlikova-

nje med tumorji temelji na anamnezi in določenih kliničnih značilnostih tumorjev, kot so velikost, obarvanje in mesto spremembe.

V članku predstavljamo pogostost, klinične in histopatološke značilnosti tumorjev ter primerjavo kliničnih značilnosti med benignimi in malignimi tumorji.

Metode

V retrospektivno študijo smo vključili 111 bolnikov, ki so bili operirani na Očesni kliniki v Ljubljani od junija 1998 do konca junija 2008. Vključili smo le primere s histopatološkim izvidom spremembe na veznici.

Pri vseh bolnikih smo določili starost, spol, trajanje anamneze, mesto, velikost in histopatološko diagnozo tumorja ter klinične značilnosti primerjali med benignimi in malignimi tumorji. Za statistično analizo

Tabela 2: Primerjava starosti, trajanja anamneze in največjega premera spremembe na veznici med bolniki z benignimi in malignimi tumorji.

	Benigni tumorji (n = 96)	Maligni tumorji (n = 15)	P vrednost
Starost (leta)	32,5 (4–85)	70 (30–86)	< 0,0005
Trajanje anamneze (mesece)	24 (1–660)	4 (1–24)	< 0,0005
Največji premer (mm)	5 (2–14)	10 (3–20)	< 0,0005

podatkov smo uporabili program SPSS 13.0. Za analizo kliničnih značilnosti smo uporabili opisne statistične metode. Za primerjavo kliničnih značilnosti med skupinama benignih in malignih tumorjev smo uporabili test hi-kvadrat za kategorične spremenljivke (spol in mesto tumorja) in Mann-Whitneyjev test za zvezne spremenljivke (starost, trajanje anamneze in velikost spremembe na veznici). Rezultati so prikazani za kategorične spremenljivke v odstotkih, za zvezne spremenljivke zaradi nesimetrične razporeditve v skupini kot mediana (srednja) vrednost z minimumom in maksimumom.

Rezultati

V desetih letih je bilo na Očesni kliniki v Ljubljani operiranih 111 bolnikov z spremembami na veznici. Mediana starosti bolnikov je bila 35 let (od 4 do 86), 63 (57 %) je bilo žensk, 48 (43 %) je bilo moških. 29 (26 %) je bilo otrok, mlajših od 16 let, in 82 (74 %) odraslih. Pogostost in histopatološka razvrstitev tumorjev veznice je prikazana v Tabeli 1. 68 (61 %) od 111 bolnikov je imelo melanocitne tumorje, 12 (11 %) benigne tumorje epitelija, 8 (7 %) predmaligne in maligne epitelne tumorje, 4 (4 %) žilne tumorje, 4 (4 %) limfoidne tumorje, 1 (1 %) miksom, 1 (1 %) dermoid, 13 (11 %) neneoplastične spremembe. Od 111 bolnikov jih je imelo 15 (14 %) maligne tumorje in 96 (86 %) benigne tumorje.

Tabela 2 prikazuje primerjavo starosti, trajanja anamneze in največjega premera spremembe med bolniki z benignimi in malignimi tumorji. Mediana starosti bolnikov z malignimi tumorji je bila statistično pomembno višja (70 let; od 30 do 86) kot pri benignih tumorjih (32,5 let; od 4 do 85). Mediana trajanja anamneze je bila pri ma-

lignih spremembah statistično pomembno krajša (4 mesece, od 1 do 24) kot pri benignih tumorjih (24 mesecev; od 1 do 660) ($p < 0,0005$). Velikost spremembe je bila statistično pomembno večja pri malignih tumorjih (10 mm; od 3 do 20) kot pri benignih tumorjih (5 mm; od 2 do 14). Razporeditev benignih in malignih tumorjev glede na mesto na veznici je prikazana v Tabeli 3. Najpogostejše mesto vseh tumorjev je bila bulbarna veznica (74 %), sledijo ji žmurka (15 %), semilunarna plika (8 %) in palpebralna veznica (2 %). Maligni tumorji se v 80 % pojavljajo na bulbarni veznici ob limbusu in v 20 % drugje. Benigni tumorji se v 51 % pojavljajo na bulbarni veznici ob limbusu in v 49 % drugje. Maligni tumorji v 40 % vraščajo na roženico, medtem ko benigni le v 3 %.

Razpravljanje

Na veznici se lahko pojavi veliko različnih benignih in malignih tumorjev, vendar so maligni tumorji redki in predstavljajo manj kot 1 % vseh malignih tumorjev.¹

Pri primerjavi med skupinama benignih in malignih tumorjev smo ugotavljali, da so bili bolniki z malignimi tumorji veznice statistično pomembno starejši (mediana 70 let) kot bolniki z benignimi tumorji (mediana 32,5 let). Prav tako je bilo statistično pomembno krajše trajanje anamneze (mediana 4 mesece) kot pri benignih tumorjih (mediana 24 mesecev). Zaključimo torej lahko, da benigne spremembe na veznici rastejo počasneje. Največji premer tumorja je bil pri malignih tumorjih statistično pomembno večji (10 mm) kot pri benignih tumorjih (5 mm), kar si lahko razlagamo, da se z velikostjo spremembe večja verjetnost maligne alternacije.

Tabela 3: Razporeditev benignih in malignih tumorjev glede na mesto na veznici.

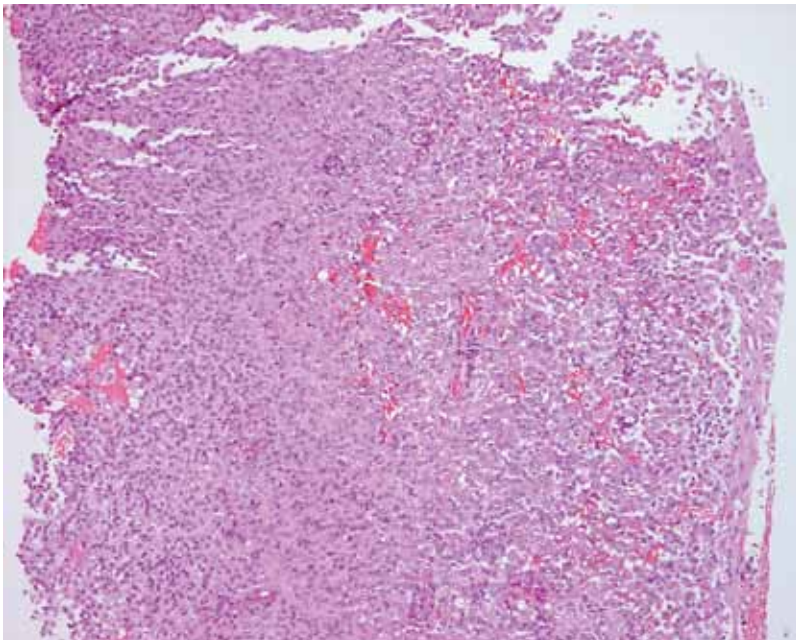
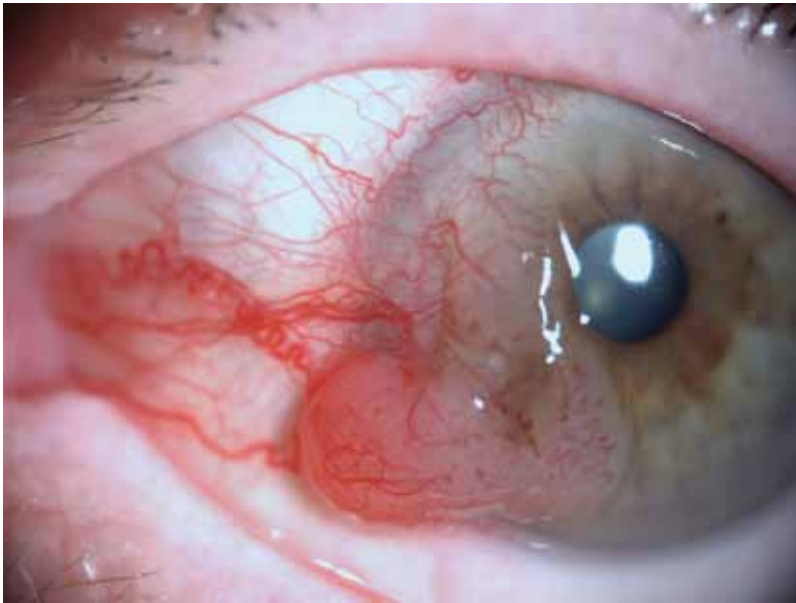
		Tumorji		Skupaj
		Benigni	Maligni	
Lokacija	Žmurka	17 (18 %)	0 (0 %)	17(15 %)
	Semilunarna plika	8 (9 %)	1 (6 %)	9(8 %)
	Bulbarna veznica: ob limbusu	46 (48 %)	6 (40 %)	52 (47 %)
	Bulbarna veznica: ob limbusu raste na roženico	3 (3 %)	6 (40 %)	9 (8 %)
	Bulbarna veznica: zunaj limbusa	21 (22 %)	1 (7 %)	22 (20 %)
	Palpebralna veznica	1 (1 %)	1 (7 %)	2 (2 %)
Skupaj		96(100 %)	15 (100 %)	111 (100 %)

Do sedaj je bilo objavljenih le nekaj večjih raziskav o veznicih tumorjih.^{1,2,4} Grossniklaus s sodelavci je objavil veliko serijo 2455 veznicih tumorjev pri starejših od 15 let.⁴ V njegovi raziskavi so bile najpogostejše spremembe pterigij (18 %), nevus (8 %) in vnetne nespecifične spremembe (7 %). Najpogostejši maligni tumorji so bili ploščatocelični karcinom (4 %) in maligni melanom (MM) (3 %). Podobna je razvrstitev veznicih tumorjev, ki jo je objavil Shields v retrospektivni raziskavi 1643 melanocitnih in nemelanocitnih tumorjev, v kateri je bilo melanocitnih tumorjev 53 % in nemelanocitnih tumorjev 47 %.² Najpogostejši so bili nevus (28 %), maligni melanom (13 %), ploščatocelični karcinom (11 %) in limfoidni tumorji (8 %). Čeprav je bila naša serija bolnikov manjša, je razporeditev podobna, kot sta jo objavila Grossniklaus in Shields s sodelavci. V naši študiji nekoliko izstopa visok odstotek nevusov (54 %), vendar so bili v študijo vključeni tudi otroci, mlajši od 16 let (26 %), medtem ko je Grossniklaus objavil rezultate le za starejše od 15 let. Elsas in Green sta objavila serijo 302 epibilbarnih tumorjev pri otrocih, mlajših od 15 let, in ugotovila, da se pojavlja nevus v 29 %.⁵ Shields je naredil pregled kliničnih značilnosti in naravnega poteka pri 410 bolnikih z nevusom in objavil, da so spremembe v 65 % močno pigmentirane, v 19 % rahlo pigmentirane in v 16 % nepigmentirane.⁶ Običajno se nevus klinično pokaže v prvem ali drugem desetletju življenja, kar potrjujejo tudi naši rezultati, saj je bila mediana starosti bolnikov z

nevusi 14 let (od 4–48 let). Nevus se tipično pojavlja na interpalpebralni bulbarni veznici.⁶ Interpalpebralno mesto je tako značilno, da moramo v primeru, da se pigmentirana sprememba pojavi zunaj tega področja, dvomiti v diagnozo nevusa. Razvoj nevusa v maligni melanom (MM) je bil izredno redek.⁶

Maligni melanom (MM) veznice se sicer pojavlja sorazmerno redko. Približno 1/40 redkeje kot MM horoideje in 500-krat redkeje kot MM na koži. Incidenca je 0,2 do 0,8 na milijon pri beli populaciji.^{7,8,9} Običajno se pojavi v srednji starosti in pri starejših, kar potrjujejo tudi naši rezultati, saj je bila mediana starost bolnikov z MM 65 (od 49 do 86) let. V 12 % vznikne na novo, v 75 % pa iz PPM z atipijo, redko pa lahko tudi iz nevusa.¹⁰ Klinično se lahko MM kaže zelo raznoliko. Pojavlja se lahko kjer koli na veznici, najpogosteje pa ob limbusu (Slika 1), tako kot tudi v naši študiji, kjer je bil v 80 % na bulbarni veznici ob limbusu.^{11,12} Debelina tumorja, ki jo izmerijo od površinskega epitela do najglobljega dela tumorja v substaciji proprijji, je glavni napovedni dejavnik za preživetje. Desetletna umrljivost zaradi MM veznice je 25–30 % in je višja, če je MM zunaj bulbarne veznice, pri večžariščnih tumorjih, lokalnem recidivu MM in večji debelini tumorja.^{10,13,14}

Drugi in tretji najpogostejši tumorji veznice so bili v naši raziskavi benigni tumorji epitela ter predmaligni in maligni tumorji epitela, ki so predstavljali 11 % oz. 7 % vseh tumorjev veznice. Shields je v primerjavi z



Slika 1: 81-letna bolnica z malignim melanomom (zgoraj), ki je vzniknil iz primarno pridobljene melanoze s hudo atipijo, in histopatološki razrez spremembe na veznici (spodaj).

našimi rezultati opazal več predmalignih in malignih tumorjev epitela (11 %) in manj benignih tumorjev epitela (2 %).² Prav tako je bil odstotek MM v njegovi študiji (11 %) višji in je bil na drugem mestu po pogostosti med vsemi tumorji, medtem ko je v naši študiji nižji (4 %) in je na četrtem mestu po pogostosti med vsemi tumorji. Višji odstotek Shields razlaga tudi sam kot posledico njihovega posebnega zanimanja za MM in pristranskih napotitev, saj k njim pošiljajo predvsem bolnike s sumljivimi spremembami na veznici.² Glede mesta pojavljanja ploščatoceličnega karcinoma je Shields ugotavljal, da se v 65 % pojavlja na bulbarni

veznici ob limbusu.² Prav tako smo v naši študiji ugotavljali, da se maligni tumorji najpogosteje pojavljajo na bulbarni veznici ob limbusu in v 40 % vraščajo na roženico, kar je posledica bolj invazivne rasti malignih tumorjev. Benigni tumorji vraščajo na roženico zelo redko.¹ Na žmurki so maligni tumorji zelo redki in imajo nekoliko drugačno razporeditev.^{3,15}

Kljub temu, da naša serija predstavlja manjšo skupino, zajema tudi zelo redke oblike tumorjev veznice, kot je miksom. Do sedaj je objavljenih le 29 dobro dokumentiranih primerov miksoma na veznici.^{16,17}

Zaključki

Tumorji veznice predstavljajo zelo raznovrstno skupino sprememb, od pogostih, kot je nevus, do zelo redkih, kot je miksom. Večina tumorjev veznice je benignih. Najpogosteje se pojavljajo melanocitni tumorji, na drugem in tretjem mestu benigni in maligni tumorji epitela.

Literatura

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 3–24.
2. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004; 111: 1747–54.
3. Kaeser PF, Uffer S, Zografos L, Hamédani M. Tumors of the caruncle: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 448–55.
4. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review. *Cornea* 1987; 6: 78–116.
5. Elsas FJ, Green WR. Epibulbar tumors in childhood. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 1001–7.
6. Shields CL, Fasiuddin A, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 167–75.
7. Seregard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 321–50.
8. Yu GP, Hu DN, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 800–6.
9. Missotten GS, Keijser S, de Keizer RJ, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 75–82.
10. Shields CL, Shields JA, Gunduz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1497–507.

11. Seregard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 321–50.
12. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control* 2004; 11: 310–6.
13. Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, Bader E, Bornfeld N, Steuhl KP. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 163–7.
14. Damato B, Coupland SE. Clinical mapping of conjunctival melanomas. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1545–9.
15. Østergaard J, Prause JU, Heegaard S. Caruncular lesions in Denmark 1978–2002: a histopathological study with correlation to clinical referral diagnosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 130–6.
16. Demirci H, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA. Report of a conjunctival myxoma case and review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 735–8.
17. Chen CL, Tai MC, Chen JT, Chen CH, Jin JS, Lu DW. A rare case of conjunctival myxoma and a review of the literature. *Ophthalmologica* 2008; 222: 136–9.