

## Conjunctival Lesions; a Histopathologic Review in Fars Province

Aliakbar-Navahi R, MD<sup>1\*</sup>; Ashraf MJ, MD<sup>2</sup>; Seirfar N, MD<sup>2</sup>; Koohestani S, MD<sup>1</sup>; Abedi E, MSc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Khalili Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; <sup>2</sup>Department of Pathology, Khalili Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

\*Corresponding Author: ronavahi@gmail.com

**Purpose:** To determine the prevalence of various types of conjunctival lesions, at a tertiary ophthalmic center in Fars Province, South of Iran.

**Methods:** Histopathologic slides and medical records of conjunctival lesions submitted to the pathology department of Khalili Hospital, Shiraz, Iran was reviewed from April, 2009 to July, 2013. The histopathologic diagnoses were categorized into benign, pre-malignant, and malignant lesions. The prevalence of various types of conjunctival lesions was calculated.

**Results:** Histologic sections of 631 conjunctival lesions were reviewed. Benign lesions were most prevalent (81.8%), followed by premalignant (10.8%) and malignant (7.4%) lesions. Pterygia were the most common benign lesions (69.2%), intraepithelial dysplasia constituted most cases of premalignant lesions (94.1%), and squamous cell carcinoma was the most frequent malignant lesion (93.6%). Benign lesions were the most common type of lesions in all age groups; however the prevalence of malignant lesions increased significantly with age ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Benign lesions were the most common conjunctival lesions with pterygia on top of the list, while intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma were the most common premalignant and malignant lesions, respectively. Conjunctival malignant lesions were more prevalent with older age.

**Keywords:** Conjunctival Lesions; Intraepithelial Dysplasia; Squamous Cell Carcinoma

• Bina J Ophthalmol 2015; 21 (2): 154-158.

Received: 6 September 2015

Accepted: 26 October 2015

### ضایعات ملتحمه، بازبینی بافت‌شناسی در استان فارس

دکتر روشنگ علی‌اکبر نواهی<sup>۱</sup>، دکتر محمدجواد اشرفی<sup>۲</sup>، دکتر نصیبه سیرفر<sup>۲</sup>، دکتر سمانه کوهستانی<sup>۱</sup> و الهام عابدی<sup>۵</sup>

**هدف:** ارزیابی شیوع انواع ضایعات ملتحمه در یک مرکز چشم ارجاعی در استان فارس، جنوب ایران.

**روش پژوهش:** اسلایدهای بافت‌شناسی و گزارش‌های طبی مربوط به نمونه ضایعات ملتحمه ارسال شده به بخش پاتولوژی بیمارستان خلیلی شیراز، از فروردین ۱۳۸۸ تا خرداد ۱۳۹۲ بازبینی شدند. تشخیص‌های هیستوپاتولوژیک در سه گروه خوش‌خیم، پیش‌بدخیم و بدخیم قرار گرفتند و شیوع انواع مختلف ضایعات ملتحمه محاسبه شد.

**یافته‌ها:** مقاطع بافتی ۶۳۱ مورد از ضایعات ملتحمه بررسی شد. بیش‌ترین شیوع مربوط به ضایعات خوش‌خیم بود (۸۱/۸ درصد) و پس از آن به ترتیب انواع پیش‌بدخیم (۱۰/۸ درصد) و بدخیم (۷/۴ درصد) قرار داشتند. شایع‌ترین ضایعه خوش‌خیم، ناخنک بود (۶۹/۲ درصد)، دیسپلازی اپی‌تلیوم شایع‌ترین ضایعات پیش‌بدخیم (۹۴/۱ درصد) و کارسینوم سلول سنگفرشی شایع‌ترین بدخیمی‌های ملتحمه را تشکیل می‌دادند. در تمام گروه‌های سنی، ضایعات خوش‌خیم ملتحمه بیش‌ترین میزان را داشتند اما با افزایش سن، شیوع انواع بدخیم به طور مشخصی افزایش می‌یافت ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** ضایعات خوش‌خیم، شایع‌ترین ضایعات ملتحمه را تشکیل می‌دادند. در حالی که ناخنک در راس این آمار بوده و اینتراپی‌تلیال نئوپلازی و کارسینوم سلول سنگفرشی شایع‌ترین ضایعه‌های پیش‌بدخیم و بدخیم بودند. ضایعات بدخیم ملتحمه با افزایش سن، شیوع بیش‌تری پیدا می‌کردند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۴؛ دوره ۲۱، شماره ۲: ۱۵۴-۱۵۸.

• پاسخگو: دکتر روشنگر نواحی (e-mail: ronavahi@gmail.com)

۱- چشم‌پزشک - فلوشیپ پاتولوژی چشم - دانشگاه علوم پزشکی شیراز - شیراز - ایران

۲- دانشیار - متخصص پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز - شیراز - ایران

۳- دستیار پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز - شیراز - ایران

۴- دستیار چشم‌پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز - شیراز - ایران

۵- کارشناسی ارشد همانولوژی - بخش پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز - شیراز - ایران

📍 شیراز - خیابان ملاصدرا - خیابان خلیلی - بیمارستان خلیلی

دریافت مقاله: ۱۵ شهریور ۱۳۹۴

تایید مقاله: ۲۶ مهر ۱۳۹۴

شدیدتر در مقایسه با نواحی دیگر کشور است.

## مقدمه

ملتحمه بافتی است که به آسانی قابل مشاهده بوده و نسبتاً در معرض نور آفتاب قرار دارد. بنابراین، تومورهای ملتحمه و ضایعات همراه، در مراحل اولیه قابل تشخیص می‌باشند.<sup>۱</sup>

تومورهای ملتحمه براساس منشا به دو گروه ملانوسیتی و غیرملانوسیتی تقسیم می‌شوند که هر دو از اپی‌تلیال و بافت زمینه‌ای استرومال برمی‌خیزند.<sup>۲</sup> ضایعات اپی‌تلیال ملتحمه از تومورهای خوش‌خیم مثل پاپیلوما تا ضایعات بدخیم مثل کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) را شامل می‌شوند.<sup>۳</sup> تومورهای ملانوسیتی و غیرملانوسیتی ۵۳-۴۷ درصد از تمام تومورهای برداشته شده از ملتحمه را تشکیل می‌دهند.<sup>۴</sup>

نئوپلازی سنگفرشی سطح چشم (OSSN) در برگیرنده ضایعات اپی‌تلیال مانند دیسپلازی، کارسینوم (In situ) و کارسینوم سلول سنگفرشی است که ملتحمه و قرنیه را مبتلا می‌سازند.<sup>۴</sup> عوامل اصلی مرتبط با ضایعات اپی‌تلیال ملتحمه عبارتند از تماس با نور آفتاب، ویروس پاپیلوم انسانی (HPV)، زیرگروه‌های ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ و هم‌چنین عفونت با HIV<sup>۵</sup>. سایر عوامل مرتبط با OSSN عبارتند از سن بالا، جنس مذکر، پوست روشن<sup>۶</sup>. طبق گزارش نیوتن و همکاران<sup>۸</sup>، به ازای هر ۱۰ درجه کاهش در عرض جغرافیایی، میزان SCC چشمی ۴۹ درصد افزایش می‌یابد. مواجهه بیش‌تر افراد مذکر به نور آفتاب در زمان کار بیرون از منزل، می‌تواند توضیح‌دهنده شیوع بیش‌تر OSSN در این جنس باشد<sup>۹</sup>.

اگرچه پیش از این، یک مطالعه در بیمارستان چشم‌فراپی به عنوان یک مرکز ارجاعی چشم‌پزشکی در ایران انجام شده است اما در مورد کثرت وقوع ضایعات ملتحمه در سایر نقاط ایران با میزان متغیر مواجهه با نور آفتاب اطلاعاتی در دسترس نیست. مطالعه حاضر به منظور شناختن شیوع انواع مختلف ضایعات ملتحمه در بخش پاتولوژی بیمارستان خلیلی شیراز، استان فارس، به عنوان یک مرکز ارجاعی چشم‌پزشکی واقع در جنوب ایران صورت گرفته است. این ناحیه متشکل از جمعیت همگن روستایی ساکن در منطقه (با مهاجرت کم) همراه با مواجهه با طولانی و نور آفتاب

## روش پژوهش

پس از اخذ مجوز کمیته اخلاق بخش پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز در یک مطالعه گذشته‌نگر، اسلایدهای بافت‌شناسی و اطلاعات نمونه‌های دریافتی ملتحمه در بیمارستان خلیلی شیراز از فروردین ۱۳۸۸ تا خرداد ۱۳۹۲ توسط سه پاتولوژیست مورد بازبینی قرار گرفتند. تشخیص‌های پاتولوژی به سه دسته خوش‌خیم، پیش‌بدخیم و بدخیم براساس طبقه‌بندی تومورهای ملتحمه در WHO، تقسیم شدند<sup>۱</sup>. شیوع انواع مختلف ضایعات ملتحمه محاسبه شده و ارتباط بین ضایعات ملتحمه و اطلاعات جمعیت‌شناسی با SPSS و ویرایش ۱۷ مورد تحلیل آماری قرار گرفت. توصیف داده‌ها توسط میانگین، انحراف معیار و درصد و تحلیل داده‌ها توسط آزمون آماری کای‌مربع انجام شد.

## یافته‌ها

به طور کلی ۶۳۱ نمونه ملتحمه از ۶۲۸ بیمار مورد تحلیل آماری قرار گرفت. حدود سنی بیماران ۸۸-۲ سال بود (میانگین ۴۵/۷±۱۹ سال) و ارجحیت جنسی وجود نداشت (۵۰/۷ درصد از بیماران زن بودند). از میان ۶۳۱ نمونه، ۵۱۶ مورد خوش‌خیم (۸۱/۸ درصد)، ۶۸ مورد پیش‌بدخیم (۱۰/۸ درصد) و ۴۷ مورد بدخیم (۷/۴ درصد) بودند. ۱۳/۳ درصد از تمام نمونه‌ها را ضایعات ملانوسیتی تشکیل می‌دادند که شامل خال (۱۲/۵ درصد)، ملانوزیس اکتسابی اولیه (۰/۴ درصد) (PAM) و ملانوم بدخیم (۰/۴ درصد) بودند. اطلاعات مربوط به سه گروه ضایعات ملتحمه در جدول ۱ نمایش داده شده است.

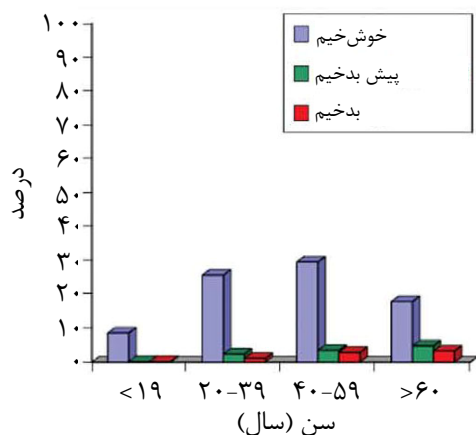
ناخنک، شایع‌ترین ضایعه خوش‌خیم بود (۶۹/۲ درصد) که در ۲/۳ درصد موارد با کیست و خال همراهی داشت. از نظر شیوع ضایعات ملانوسیتی از قبیل خال و لنتیگو (۱۵/۳ درصد) و کیست‌های ملتحمه (۴/۱ درصد) به ترتیب دومین و سومین

پیش‌بدخیم را ملانوزیس اکتسابی اولیه (PAM) و کراتوز آکتینیک تشکیل می‌دادند. SCC شایع‌ترین ضایعه بدخیم بود (۹۳/۶ درصد) و پس از آن ملانوم بدخیم از نظر رتبه قرار می‌گرفت (۶/۴ درصد).

ضایعات خوش‌خیم را تشکیل می‌دادند. نئوپلازی اینتراپی‌تلیال ملتحمه (CIN) شایع‌ترین ضایعه پیش‌بدخیم را شامل می‌شد (۹۴/۱ درصد). ۳۱/۲ درصد این ضایعات به طور بالینی به عنوان ناخنک تشخیص داده شده بودند. دومین و سومین ضایعه شایع

جدول ۱- گروه‌بندی و میزان تکرار ضایعات ملتحمه

نوع ضایعه	میزان کل تکرار (درصد)	درصد در گروه	سن متوسط (سال)
<b>خوش‌خیم</b>	۵۱۶ (۸۱/۸)		۴۳/۷
ناخنک	۳۵۷ (۵۶/۶)	۶۹/۲	
کیست ملانوسیستی ملتحمه	۷۹ (۱۲/۵)	۱۵/۳	
پیوژنیک گرانولوما	۱۰ (۱/۶)	۱/۹	
هیپرپلازی لنفوی خوش‌خیم	۹ (۱/۴)	۱/۷	
درموئید و درمولیپوما	۹ (۱/۴)	۱/۷	
هیپرپلازی اپی‌تلیال	۸ (۱/۳)	۱/۶	
پاپیلوم سنگ‌فرشی	۶ (۱)	۱/۲	
همانژیوما	۵ (۰/۸)	۱	
فیبروما	۲ (۰/۳)	۰/۴	
سایر ضایعات	۱۰ (۱/۷)	۱/۹	
<b>پیش‌بدخیم</b>	۶۸ (۱۰/۸)		۵۳/۹
نئوپلازی اینتراپی‌تلیال ملتحمه I، II و III (CIN)	۶۴ (۱۰/۲)	۹۴/۱	
ملانوزیس اکتسابی اولیه (PAM)	۳ (۰/۴)	۴/۴	
آکتینیک کراتوزیس	۱ (۰/۲)	۱/۵	
<b>بدخیم</b>	۴۷ (۷/۴)		۵۶
کارسینوم سلول سنگ‌فرشی (SCC)	۴۴ (۷)	۹۳/۶	
ملانوم بدخیم	۳ (۰/۴)	۶/۴	
<b>کل</b>	۶۳۱ (۱۰۰)	۱۰۰	



تصویر ۱- شیوع تشخیص‌های بافت‌شناسی براساس سن

Benign: خوش‌خیم، Premalignant: پیش‌بدخیم و Malignant: بدخیم

سن متوسط بیماران با ضایعات خوش‌خیم، پیش‌بدخیم و بدخیم به ترتیب ۴۳/۷، ۵۳/۹ و ۵۶ سال بود. توزیع سنی بیماران با توجه به تشخیص بافت‌شناسی در تصویر ۱ نشان داده شده است. ارجحیت جنسی مشخص بین ضایعات خوش‌خیم (۵۲/۹ درصد زن) و بدخیم (۵۱ درصد زن) وجود نداشت اما ضایعات بدخیم در مردان دو برابر زنان بود (۶۶/۲ درصد در مردان در مقایسه با ۳۳/۸ درصد در زنان). اگرچه ضایعات خوش‌خیم در تمام گروه سنی شایع‌ترین ضایعات بودند اما پس از سن ۶۰ سالگی کاهش در شیوع ضایعات خوش‌خیم و افزایش مشخص در شیوع ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم مشاهده شد ( $P < 0/001$ ).

می‌شدند). از سوی دیگر، ناهمگن بودن بیماران ارجاع‌شده از تمام نقاط ایران و خاورمیانه به بیمارستان فارابی می‌تواند توجیه‌کننده تفاوت باشد. به علاوه، در مطالعه آملی و همکاران<sup>۱۴</sup>، ناخنک جز آمار مطالعه قرار نگرفته بود (برخلاف مطالعه حاضر) و به نظر می‌رسد شیوع ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم در مطالعه حاضر، به دلیل وجود موارد زیاد ناخنک کم‌تر تخمین زده شده باشند.

برخلاف مطالعات پیشین که ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم در افراد مذکر شایع‌تر بودند<sup>۳،۹</sup>، در این مطالعه ارجحیت جنسی در این ضایعات وجود نداشت. این عدم ارجحیت جنسی با این فرضیه که به دلیل شرایط اجتماعی-اقتصادی حاکم بر این بخش از ایران، زنان اوقات بیشتری را به کار در خارج از منزل اشتغال دارند قابل توجیه است، همان‌گونه که در مطالعه‌ای در زمبابوه<sup>۱۵</sup> ضایعات OSSN در زنان شایع‌تر گزارش شد.

در مطالعه حاضر، تقریباً یک سوم ضایعات CIN (۳۱/۲ درصد) از نظر بالینی با تشخیص ناخنک برداشته شده بودند و میزان کلی CIN در تمام نمونه‌های بررسی‌شده ناخنک، ۵/۳ درصد بود. شیوع OSSN در ناخنک‌هایی که از طریق جراحی برداشته می‌شوند، ۱/۷ درصد (توسط Ollers و همکاران<sup>۱۶</sup>) و ۹/۸ درصد (توسط Hirst و همکاران<sup>۱۷</sup>) گزارش شده است که تاییدکننده اهمیت بررسی بافت‌شناسی تمام ناخنک‌های برداشته شده از طریق جراحی می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه، ضایعات خوش‌خیم شایع‌ترین ضایعات ملتحمه در تمام گروه‌های سنی بوده و ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم در گروه‌های سنی بالاتر شایع‌تر بودند. از آن‌جایی که تغییرات دیسپلاستیک و بدخیم می‌توانند روی ناخنک سوار شوند، ارزیابی بافتی تمام ناخنک‌های برداشته شده با جراحی، ضروری است.

### بحث

این مطالعه نشان داد که در میان تمام گروه‌های سنی، ضایعات خوش‌خیم ملتحمه شایع‌ترین نوع ضایعات بودند. موارد پیش‌بدخیم و بدخیم به ترتیب دومین و سومین شیوع را در ضایعات ملتحمه داشتند که تمایل مشخصی به افزایش شیوع در ارتباط با افزایش سن نشان می‌دادند. نتایج این مطالعه از نظر شیوع ضایعات ملتحمه قابل مقایسه با مقالات پیشین بوده<sup>۱۱،۴</sup> و با گزارش Lee و Hirst<sup>۴</sup> که افزایش سن را به عنوان عامل خطر مهم ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم اپی‌تلیوم ملتحمه بیان کرده بودند، مطابقت دارد.

متوسط سنی ضایعات OSSN، ۵۶ سالگی است اما در افرادی که در نواحی نزدیک‌تر به استوا زندگی می‌کنند، در سنین پایین‌تری بروز می‌کند. سن متوسط بیماران دارای کارسینوم درجا (In situ) معمولاً ۹-۵ سال کم‌تر از افراد مبتلا به کارسینوم مهاجم است که بیانگر ماهیت پیش‌رونده بدخیمی است<sup>۱۲،۶</sup>. در این مطالعه، سن متوسط بیماران مبتلا به ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم به ترتیب ۵۳/۹ و ۵۶ سال بود که با گزارش‌های قبلی مطابقت دارد<sup>۱۲،۶</sup>. با این حال ضایعات بدخیم ممکن است در سنین پایین‌تری در افراد دارای گزردورماپیگمنتوزا (XP) بروز کند، همانطوری که در یکی از بیماران این مطالعه که فردی ۱۲ ساله و مبتلا به XP بود، کارسینوم سلول سنگ‌فرشی ملتحمه پدید آمده بود.

با وجود مواجهه با نور آفتاب شدیدتر در استان فارس، در جنوب ایران، شیوع ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم گزارش شده در مطالعه آملی و همکاران<sup>۱۴</sup> بیش از دو برابر مطالعه حاضر بود (یعنی ۴۱/۶ درصد در مقابل ۱۸/۱ درصد در این مطالعه). این تفاوت ممکن است به دلیل الگوهای متفاوت ارجاع این مراکز باشد (مثلاً بیماران بیش‌تری با تشخیص بالینی ضایعات بدخیم ملتحمه به بیمارستان فارابی، در مقایسه با بیمارستان خلیلی، ارجاع

### منابع

- Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49:3-24.
- Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004;111:1747-1754.
- Alves LF, Fernandes BF, Burnier JV, et al. Incidence of epithelial lesions of the conjunctiva in a review of 12,102 specimens in Canada (Quebec). *Arq Bras Oftalmol* 2011;74:21-3.
- Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review. *Cornea* 1987;6:78-116.
- Pe'er J. Ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:1-13.
- Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39:429-450.
- Sun EC, Fears TR, Goedert JJ. Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:73-77.
- Newton R, Ferlay J, Reeves G, et al. Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of

- squamous-cell carcinoma of the eye. *Lancet* 1996;347:1450-1451.
9. Lee GA, Hirst LW. Retrospective study of ocular surface squamous neoplasia. *Aust NZ J Ophthalmol* 1997;25:269-276.
  10. Campbell RJ, Sobin LH, In Collaboration with Pathologists in 11 Countries. World Health Organization International Histological Classification of Tumors, Histological Typing of Tumors of the Eye and Its Adnexa. 2nd ed. Berlin: Springer; 1998.
  11. Mondal SK, Nag DR, Bandyopadhyay R, et al. Conjunctival biopsies and ophthalmic lesions: A histopathologic study in eastern India. *J Res Med Sci* 2012;17:1176-1179.
  12. Elsas FJ, Green WR. Epibulbar tumors in childhood. *Am J Ophthalmol* 1975;79:1001-1007.
  13. Hertle RW, Durso F, Metzler JP, et al. Epibulbar squamous cell carcinomas in brothers with Xeroderma pigmentosa. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28:350-353.
  14. Amoli FA, Heidari AB. Survey of 447 patients with conjunctival neoplastic lesions in Farabi Eye Hospital, Tehran, Iran. *Ophthalmic Epidemiol* 2006;13:275-279.
  15. Pola EC, Masanganise R, Rusakaniko S. The trend of ocular surface squamous neoplasia among ocular surface tumour biopsies submitted for histology from Sekuru Kaguvi Eye Unit, Harare between 1996 and 2000. *Cent Afr J Med* 2003;49:1-4.
  16. Oellers P, Karp CL, Sheth A, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent ocular surface squamous neoplasia and pterygium. *Ophthalmology* 2013;120:445-450.
  17. Hirst LW, Axelsen RA, Schwab I. Pterygium and associated ocular surface squamous neoplasia. *Arch Ophthalmol* 2009;127:31-32.