

结肠腺癌伴神经内分泌分化的临床病理学意义

闵晓红¹⁾, 陆建波²⁾, 宋精玲³⁾, 李凯声⁴⁾, 刘文丽⁴⁾, 郭晋⁴⁾, 林萍³⁾

(1)昆明医科大学,云南昆明 650031; 2)昆明医科大学第一附属医院病理科,云南昆明 650032; 3)昆明医科大学电镜室,云南昆明 650500; 4)昆明医科大学第四附属医院病理科,云南昆明 650021)

[摘要] **目的** 探讨伴有神经内分泌分化(NED)结肠腺癌的临床病理学意义. **方法** 通过光镜观察伴NED结肠腺癌的细胞形态、组织结构,采用免疫组织化学 Elivision 法检测神经内分泌标志物 Syn、CgA、NSE 及 CEA、COX2、CDX2PAS 染色情况. **结果** 86 例结肠腺癌中神经内分泌阳性表达 35 例(40.70%). PAS 染色阳性,结肠腺癌伴 NED 在不同年龄、性别、肿瘤大小、不同部位、浸润深度、组织学分级及 CDX2 之间的表达均无明显相关性 ($P>0.05$),而与转移能力、CEA 及 COX2 表达具有相关性 ($P<0.05$). NED 肿瘤细胞呈现一般腺癌细胞及神经内分泌细胞的一些特点. NED 肿瘤细胞极少见核分裂或病理性核分裂,而周围一般腺癌细胞相对增生活跃,核分裂多见. **结论** 结肠腺癌细胞具有双向分化功能,即为双向分泌细胞(amphicrine cell). NED 细胞可能是一种处于静止状态或增殖能力低下,但可能直接或通过分泌相关因子对周边肿瘤细胞分化程度及增殖状况产生作用的细胞. 结肠腺癌伴 NED 时具有一般结肠腺癌不完全一致的生物学特点.

[关键词] 结肠腺癌;神经内分泌分化;增殖能力;双向分泌细胞

[中图分类号] R73.2**[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2013)03-0067-06

Clinicopathological Significance in Colon-adenocarcinomas with Neuroendocrine Differentiation

MIN Xiao-hong¹⁾, LU Jian-bo²⁾, SONG Jing-ling³⁾, LI Kai-sheng⁴⁾, LIU Wen-li⁴⁾,
GUO Jin⁴⁾, LIN Ping³⁾

(1) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031; 2) Dept. of Pathology, The1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 3) Electron Microscope Room, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 4) Dept. of Pathology, Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650021, China)

[Abstract] **Objective** Investigate clinicopathological significance in colon adenocarcinomas with neuroendocrine differentiation (NED). **Methods** To observe the histologic structures and expressions of CgA, Syn, NSE, CEA, COX-2 and CDX-2 using immunohistochemistry method in 86 patients with advanced colon adenocarcinoma. The clinicopathological and biologic characteristics were evaluated, and the relationship among NED and other clinicopathological features were analyzed retrospectively. **Results** Histologically, all of NED cancer cells were predominantly presented in the adenocarcinomas. Immunohistochemically, 35 cases were positive for NE marker observed mainly in cytoplasm. The positive of NE marker and secretory granule reflected double-directional differentiation of tumor cell. From the multivariate analysis, there was no significant correlation between NED expression and age, sex, tumorsize, tumor location, infiltrate depth, histological type and CDX2 ($P>0.05$). However, high NED expression was strongly correlated with CEA, COX2 and metastases ($P<0.05$). **Conclusions** The histologic characteristics of colon-adenocarcinoma with NED supported the hypothesis that NED cell originated from tumor stem cell in morphologic genesis and turn in amphicrine cell. The tumor cell surrounding NED cell proliferated significantly, but NED cell was none of caryomitosis and proved that it was in

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (03Y469C)

[作者简介] 闵晓红 (1979~), 女, 湖北随州市人, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤病理研究工作.

[通讯作者] 陆建波. E-mail:kmlujianbo@163.com

quiescent stage. There were more difference in the biologic characteristics between colon-adenocarcinoma with NED and colon-adenocarcinoma.

[**Key words**] Colon-adenocarcinoma; Neuroendocrine differentiation; Proliferation; Amphicrine cell

肿瘤患者实行个体化治疗是提高治疗效果、改善患者生活质量及预后的有效方法。而恶性肿瘤的异质性是影响个体化治疗的主要难题之一。目前研究发现,许多恶性肿瘤多存有神经内分泌分化(neuroendocrine differentiation, NED)这一异质现象,伴有NED的恶性肿瘤具有特定的病理形态学特征及生物学特点,不仅对肿瘤诊断治疗带来一定的困难,也对肿瘤发生发展产生重要的影响。

1 材料与方法

1.1 观察标本

选自昆明医科大学第四附属医院1993年1月至2005年1月术前未经任何放化疗的原发性结肠癌手术根治切除标本86例。男37例,女49例,50岁或以下26例,50岁以上60例。

1.2 方法

所选标本经10%中性福尔马林固定后,常规石蜡切片,HE染色,光镜观察。按全国结直肠癌诊疗规范(2010版)标准行组织学分类,低级别腺癌[高分化(管状)腺癌、乳头状腺癌、中分化(管状)腺癌],高级别腺癌[低分化(管状)腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌、未分化腺癌、髓样癌]。采用Elivision法显示肿瘤细胞CgA、Syn、NSE、CEA、COX2、CDX2表达情况。3种抗体购自福州迈新公司即用型试剂,组织切片经高压抗原热修复。每批染色均用结肠神经内分泌癌作为阳性对照,PBS代替第一抗体作为阴性对照。结果判断:采用半定量方法即:每例随机取10个高倍视野,计每个高倍视野阳性细胞占整个视野肿瘤细胞数的百分比,再取这10个高倍视野均值,按阳性细胞的百分比来确定,凡3种神经内分泌标志物中1种标志物阳性表达超过所测肿瘤细胞>5%即为神经内分泌分化阳性,5%~25%为(+),26%~50%为(++),51%~75%为(+++),76%~100%为(++++)。按参考文献^[1-3]在一张切片上同时进行神经内分泌标记物Syn及组织化学PAS双重染色。

2 结果

低级别腺癌49例、高级别腺癌37例;无淋巴结或器官转移39例,局部淋巴结转移23例;远处

器官转移24例。86例结肠腺癌NED阳性表达35例,表达阳性率40.70%。其中CgA阳性3例,Syn阳性6例,NSE阳性1例,CgA、Syn、NSE3种均阳性10例,CgA、Syn、NSE其中2种标记物阳性15例。CgA、Syn、NSE阳性表达,见图1~3。COD2、CDX2及CEA免疫组化阳性表达,见图4~6。结肠腺癌同一肿瘤细胞Syn表达与PAS粘液染色阳性,见图7。各临床病理因素在NED表达阳性及阴性组之间 χ^2 检验结果,见表1,COD2、CDX2及CEA在NED表达阳性及阴性组之间秩和检验,见表2。

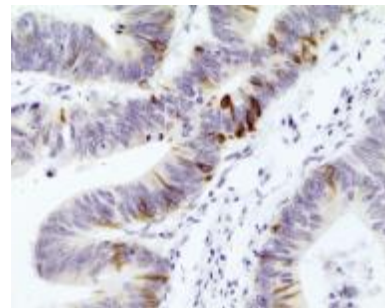


图1 结肠腺癌肿瘤细胞CgA表达 Elivision (10×40)
Fig. 1 CgA expression of colon adenocarcinomas cells (10×40)

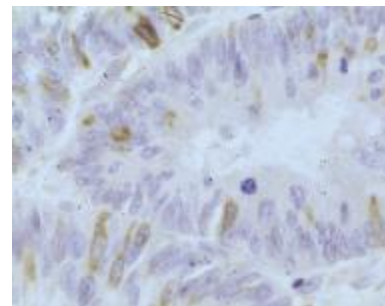


图2 结肠腺癌肿瘤细胞Syn表达 Elivision (10×40)
Fig. 2 Syn expression of colon adenocarcinomas cells (10×40)

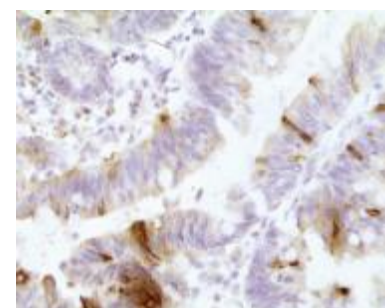


图3 结肠腺癌肿瘤细胞NSE表达 Elivision (10×40)
Fig. 3 NSE expression of colon adenocarcinomas cells (10×40)

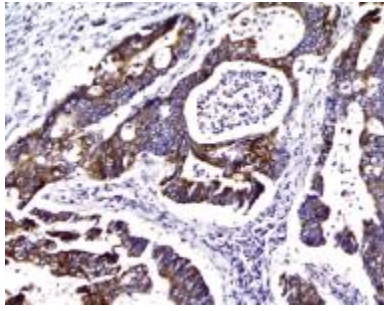


图 4 结肠腺癌细胞 COX2 表达 Elivision (10×40)

Fig. 4 COX2 expression of colon adenocarcinomas cells (10×40)

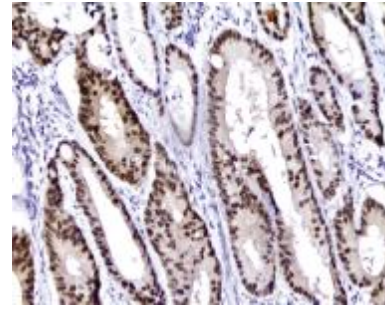


图 6 结肠腺癌肿瘤细胞 CDX2 表达 Elivision (10×40)

Fig. 6 CDX2 expression of colon adenocarcinomas cells (10×40)

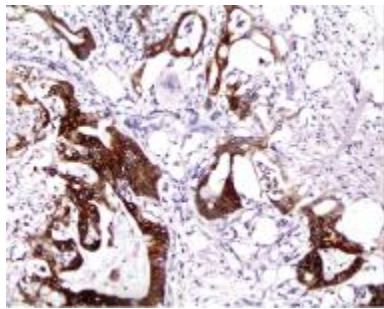


图 5 结肠腺癌肿瘤细胞 CEA 表达 Elivision (10×40)

Fig. 5 CEA expression of colon adenocarcinomas cells (10×40)

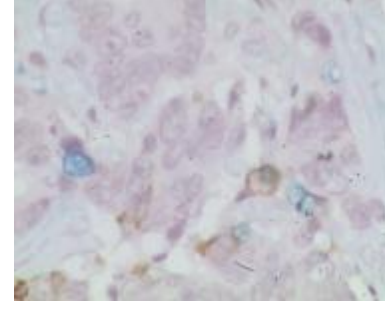


图 7 结肠腺癌同一肿瘤细胞 Syn 表达与 PAS 粘液染色阳性 Elivision

Fig. 7 Syn expression and PAS mucous staining colon adenocarcinomas

表 1 结肠腺癌 NED 与其它临床病理参数的关系

Tab. 1 The relationship of colon adenocarcinomas NED and other clinicopathological parameters

临床参数		NED 阳性组	NED 阴性组	χ^2	P 值
年龄	≤50	12	14	0.460	0.498
	>50	23	37		
性别	男	16	21	0.174	0.676
	女	19	30		
肿瘤大小	≥5 cm	22	25	1.604	0.205
	<5 cm	13	26		
肿瘤部位	升结肠	9	17	1.428	0.699
	横结肠	8	7		
	降结肠	3	4		
	乙状结肠	15	23		
分化程度	低级别腺癌	29	14	2.361	0.124
	高级别腺癌	22	21		
浸润深度	浅肌层	1	3	0.773	0.412
	深肌层	12	8		
	浆膜层及浆膜外	36	26		
转移	无淋巴结或器官转移	14	25	6.898	0.032
	局部淋巴结转移	9	14		
	远处器官转移	12	12		

表 2 结肠腺癌 NED 与 CEA、COX2 及 CDX2 参数的关系

Tab. 2 The relationship of colon adenocarcinomas NED and CEA, COX2 and CDX2

免疫组化	等级	NED 阳性组	NED 阴性组	Z	P
CEA	+	3	11	-2.121	0.034
	++	7	13		
	++++	14	12		
	++++	14	12		
COX2	+	9	15	8.651	0.034
	++	15	15		
	+++	9	13		
	++++	2	8		
CDX2	+	2	9	6.703	0.082
	++	11	7		
	+++	13	14		
	++++	9	21		

3 讨论

Gould 和 Chejfec^[3]在 1978 年首次报道了结肠中的神经内分泌癌。Chao^[4]2010 年报道在结直肠癌中有 77.0%存在 NED 现象。结直肠癌伴 NED 以其不良的预后而众所周知^[5]，而且结肠腺癌伴有 NED 会对肿瘤发生发展产生不同的影响。

3.1 结肠腺癌伴 NED 的形态结构特征与 NED 细胞的组织起源

结肠腺癌组织根据不同分化程度呈现不同的组织结构特点。在低级别腺癌中，细胞大多排列形成腺管状或乳头状；高级别腺癌，细胞呈不规则的腺腔样或呈实性条索状、团块状分布，或有成团的粘液性肿瘤细胞并漂浮在粘液湖中。而结肠神经内分泌癌也有多种组织结构类型如类癌，表现为腺腔样、实心巢状、梁索状、缎带样，常见菊形团结构，细胞大小较一致，核分裂少，间质血管丰富。分化较低者，往往细胞圆形或短梭形，可弥漫成片，核分裂多见，明显坏死。伴有 NED 的结肠腺癌具有腺癌和神经内分泌癌的某些共同的形态学特点：可呈腺管状、绒毛状或乳头结构，NED 的结肠腺癌细胞呈多点散在楔形嵌入腺体组织中，局部呈现团块状、实心巢状。本实验还观察到部分 NED 瘤细胞胞浆内出现粘液空泡，呈现为双向分泌细胞 (Amphicrine cell)，并 NED 瘤细胞随着浸润，在转移的肠壁各层、淋巴结及远处器官中出现。NED 肿瘤组织细胞的这种分布特点，从某一侧面支持了结肠腺癌中 NED 细胞起源于肿瘤干细胞学说。目前对 NED 肿瘤细胞的组织起源有多种学说，但近年来学者根据实验依据提出，腺癌中的

NED 细胞同其他类型癌细胞一样共同起源于内胚层的肿瘤干细胞。Kirkland^[6]对肠癌 HRA-19 细胞进行体外实验，将单个细胞进行克隆化并移植到裸鼠的腹腔，然后将移植瘤取出进行光镜、电镜及免疫组化研究，发现移植瘤中可见到散在的 NED 细胞，证实了 NED 细胞起源于肿瘤干细胞。较多研究者则认为^[7]在肿瘤的发生及演进过程中，内胚层的多能干细胞受激素、局部微环境及其基因组稳定性的影响，使某些被调节基因抑制的基因组密码发生随机脱抑制，在 RNA 转录水平选择性地激活 2 种以上的调节基因，产生双向或多向分化，这时癌细胞可将正常时只在肿瘤主体细胞或 NED 细胞中表达的各种基因组合在一起表达，因而既有瘤有瘤主体细胞特征又有内分泌细胞特点。对肿瘤细胞谱系的研究发现，胃肠道的神经内分泌细胞与肠道的其他类型细胞有着共同的克隆性起源，在结直肠上皮细胞中，即使是单个恶性的上皮细胞也可以分化成所有的细胞类型^[8,9]。

3.2 结肠腺癌伴 NED 形态结构特征与 NED 肿瘤细胞的生物学特点

结肠腺癌中的 NED 肿瘤细胞具有腺癌细胞的一些共性：明显的细胞异型性、胞核深染、核仁明显、核浆比增大；同时也具有神经元细胞的特点：细长的胞突、胞浆内大小不等的致密核心颗粒等。本实验观察到在高级别腺癌中，NED 的肿瘤细胞呈圆形、卵圆形或不规则形，极性消失，这些细胞的胞核与周围肿瘤细胞一样具有明显的异型性，细胞核远离腺腔侧呈“闭合型”。在低级别腺癌中，NED 的肿瘤细胞呈楔形或长条形，顶端朝向腺腔侧，有时可见其突起抵达腔面。同

时 NED 的腺癌细胞未见有明显的有丝核分裂或病理性核分裂, 有学者认为这类细胞无有丝分裂现象, 是一群静止的细胞群, Cox 和 Pierce 等^[10]用结肠直肠癌细胞植入大鼠体内培养, 发现分化出的神经内分泌细胞均处于有丝分裂后期, 是一种已分化的细胞. 又有用 H3-thymidin 间断和连续标记、放射自显影、电镜观察方法, 证实不成熟的神经内分泌细胞有一些增殖能力. 用 CgA 和 Brdurd 双重免疫组化染色法在体外培养的胃癌细胞中发现, 胃癌 454 个神经内分泌细胞中只有一个吸收 Brdurd 呈阳性, 因此认为胃癌中的神经内分泌细胞不处于 S 期, 体外细胞系的一些研究结果证明, 处于 G₁ 期细胞在某些生物活性物质的刺激下, 可重新进入 S 期进行 DNA 复制, 完成细胞增殖. 除此之外 Bonkhoff 等^[11]还观察到, 这种 NED 细胞缺乏增殖相关抗原 MIB-1, 从而表明 NED 细胞已停止在 G₀ 期.

本组资料的统计结果反应出 NED 阳性腺癌组与 NED 阴性腺癌组在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、浸润深度、分化程度等方面显示无统计学差异 ($P > 0.05$), 但在肿瘤转移能力上存在统计学差异 ($P < 0.05$). 同时观察到 NED 肿瘤细胞核分裂极为少见, 这与 NED 周边增生明显且核分裂或病理性核分裂多见的腺癌细胞形成了明显的对照. 在对前列腺癌的研究中也有类似的现象^[12]. NED 瘤细胞这一特点可从形态转变与功能转换相一致中得到解释, 另一方面, NED 在肿瘤中分布不均匀, 且表现出 NED 肿瘤细胞增殖活性低下, 但可能存在分泌功能的加强, 通过旁分泌产生一些生物活性物质而影响周边的非 NED 肿瘤细胞的增殖能力, 这为局部高增殖、高侵袭能力的细胞克隆形成创造了条件. 目前有临床资料及实验研究也证明, NED 肿瘤细胞不仅有神经内分泌免疫组化染色阳性表达, 电镜下也观察到 NED 肿瘤细胞中含有多种激素的神经内分泌颗粒, 在血清中也可测出高水平的内分泌激素^[13].

3.3 结肠腺癌伴 NED 与 CEA、COX2 及 CDX2 的关系

NED 对肿瘤细胞的生物学行为会产生不同的影响, 一直是人们研究和关注的焦点. 然而肿瘤的生物学行为却存在众多影响因素, 其中恶性肿瘤细胞浸润转移及肿瘤的分化程度是影响患者预后的重要因素之一.

癌胚抗原 (CEA) 于 1956 年被 Gold 和 Pretman 首先从胎儿及结肠癌组织中发现, 是一种分子量为 22 kD 的多糖蛋白复合体, 45% 为蛋白

质, 编码基因位于 19 号染色体, 通常仅低浓度存在于胚胎及胎儿内脏、胰腺和肝细胞中. 目前 CEA 作为结肠直肠癌肿瘤标记物, 主要用于检测结肠直肠癌的诊断、转移、复发及细胞分化^[14]. 在本实验中发现结肠腺癌肿瘤细胞表达 CEA 阳性率与肿瘤伴 NED 有相关关系 ($P < 0.05$), 其作用机制有待研究. 环氧化酶 (COX) 是完整的膜结合蛋白 (AA) 合成前列腺素 (PGs) 过程中的一个限速酶. COX2 被认为是一种“应答基因”, 在正常组织不表达或微弱表达, 被细胞内外各种刺激因素如白介素 -1 (IL-1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、表皮生长因子 (EGF)、转移生长因子 (TGF)、内皮素 (ET) 及癌基因等因素刺激后快速增加, 产生过量 PGs, 启动炎症反应, 并通过调控癌基因表达, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤增殖和微血管形成及免疫抑制等途径影响肿瘤的发生发展. 特异性肠道肿瘤抑制基因 -2 (CDX2) 通过与转录因子, NF- κ B 作用抑制 COX2 基因启动子活性使 COX2 表达下降. 不仅控制着胚胎细胞的发育和分化, 而且在成人组织的分化和增殖调控中起着重要作用^[15]. 而且 CDX2 刺激肠道上皮细胞的发育和分化, 维持其正常形态. CDX2 与 COX2 蛋白在结肠直肠癌中的表达呈负相关关系, CDX2 可通过 NF-kappaB 作用促进 COX2 活化, CDX2 通过阻碍 COX2 与 NF-kappaB 的结合, 进而抑制 COX2 的转录, COX2 表达上调和 CDX2 表达的下调可能都是通过使细胞增加抵制凋亡的能力促进结肠直肠癌的发生发展^[16]. 但本实验结果显示, NED 与无明显相关性 ($P > 0.05$), 而与 COX-2 相关 ($P < 0.05$), 结肠腺癌伴 NED 与 CEA、COX2 及 CDX2 的关系.

[参考文献]

- [1] 陈水平, 郑伟, 肖志芸. 介绍一种 PAS 与免疫组化双重染色技术 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22(4): 497.
- [2] 林蓁. 粘液特殊染色与免疫组化双重染色技术 [J]. 诊断病例学杂志, 2006, 13(6): 470.
- [3] GOULD V E, CHEJFEC G. Neuroendocrine carcinomas of the colon. ultrastructural and biochemical evidence of their secretory function [J]. Am J Surg Pathol, 1978, 2: 31 - 38.
- [4] CHO Y B, YANG S S, LEE W Y, et al. The clinical significance of Neuroendocrine differentiation in T3-T4 node-negative colorectal cancer [J]. Int J Surg Pathol, 2010, 18(3): 201 - 206.
- [5] GRABOWSKI P, STURM I, STURM Z, et al. Analysis of neuroendocrine differentiation and the P53/BAX pathway in

- UICC stage III colorectal carcinoma identifies patients with good prognosis [J]. *Int Colorectal Dis*, 2006, 21: 221 - 230.
- [6] KIRKLAND S C. Colonal origin of a columnar, mucous, and endocrine cell lineages in human colorectal epithelium [J]. *Cancer*, 1988, 61: 1 359 - 1 363.
- [7] BRITTAN M, WRIGHT N A. Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development [J]. *Gut*, 2004, 53: 899 - 910.
- [8] AGIUS L M. Neuroendocrine neoplasms as a result of gene desuppression rather than of a specific cell type of origin [J]. *Med Hypotheses*, 2003, 60(3): 408 - 412.
- [9] BARTLEY A N, RASHID A, FOURNIER K F, et al. Neuroendocrine and mucinous differentiation in signet ring cell carcinoma of the stomach: evidence for a common cell of origin in composite tumors [J]. *Human Pathology*, 2011, 42: 1 420 - 1 429.
- [10] COX W F, PIERCE G. The endodermal origin of the endocrine cell of an adenocarcinoma of colon of the rat [J]. *Cancer*, 1982, 50: 1 530 - 1 536.
- [11] BONKHOFF H, WERNERT N, DHHOM G, et al. Relation of endocrine paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic and neoplastic human prostate [J]. *Prostate*, 1991, 19: 91 - 98.
- [12] BONKHOFF H, STEIN U, REMBERGER K. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells [J]. *Hum Pathol*, 1995, 26(2): 167 - 170.
- [13] BONKHOFF H, FIXEMER T. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: an unrecognized and therapy resistant phenotype [J]. *Pathology*, 2005, 26 (6): 453 - 460.
- [14] 王立峰, 刘保瑞, 钱晓萍, 等. 四株人结直肠腺癌细胞 CEA 表达水平的检测及其意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(30): 2 933 - 2 937.
- [15] SOBOLEWSKI C, CERELLA C, DICATO M, et al. The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies [J]. *International Journal of Cell Biology*, 2010, 22(1A): 395 - 416.
- [16] SANG-PRO K, JONG-WOOK P, SUNG-HEE L, et al. Homeodomain protein CDX-2 regulates COX-2 expression in colorectal cancer [J]. *Biochemical and biophysical research communication*, 2004, 315: 93 - 99.
- (2013-01-10 收稿)

(上接第 50 页)

正常视乳头面积的两倍, 生理凹陷正常, 视乳头周围有窄的环形弧形斑, 黄斑部正常, 视网膜及血管相对较细, 黄斑至视乳头颞侧缘的距离较正常缩短^④; (4) 脉络膜骨瘤: 视盘附近黄白色肿块, 肿块表面凹凸不平; 荧光造影示瘤体早期呈颗粒状、斑块状高荧光, 至晚期高荧光持续存在^[10]; (5) 原发性视盘玻璃膜疣: 视盘呈桑椹状疣体堆积, 疣体呈半透明状, 大小不等, 可向玻璃体腔突出^[11]。

[参考文献]

- [1] HARASYMOWYCZ P, CHEVRETTE L, DECARIE J C, et al. Morning glory syndrome: clinical, computerized tomographic, and ultrasonographic findings [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2005, 42(5): 290 - 295.
- [2] KANSKI J J. *Clinical Ophthalmology* [M]. Butterworth Heinemann: UK, 2007: 84 - 85.
- [3] 郑志坤, 黎铎, 李娟娟, 等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的荧光素眼底血管造影分析 [J]. *临床眼科杂志*, 2011, (06): 542 - 544.
- [4] 张承芬. *眼底病学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 179 - 180.
- [5] KINDLER P. Morning glory syndrome: unusual congenital optic disk anomaly [J]. *Am J Ophthalmol*, 1970, 69(3): 376 - 384.
- [6] MANSCHOT W A. Morning glory syndrome: a histopathological study [J]. *Br J Ophthalmol*, 1990, 74(1): 56 - 58.
- [7] BRODSKY M C. Congenital optic disk anomalies [J]. *Surv Ophthalmol*, 1994, 39(2): 89 - 112.
- [8] SAKA N, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N, et al. Long-term changes in axial length in adult eyes with pathologic myopia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150(4): 562 - 568.
- [9] 夏卫东, 陈积中. 巨大视乳头 1 例 [J]. *临床眼科杂志*, 2007, 15(3): 235 - 235.
- [10] NAVAJAS E V, COSTA R A, CALUCCI D, et al. Multimodal fundus imaging in choroidal osteoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(5): 890 - 895.
- [11] CEKIC S, STANKOVIC-BABIC G, VISNJIC Z, et al. Optic disc abnormalities—diagnosis, evolution and influence on visual acuity [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010, 10(2): 125 - 132.
- (2013-01-04 收稿)