

眼表鳞状细胞肿瘤诊断及治疗新进展

耿雯, 谢华桃, 王家松, 张明昌

引用: 耿雯, 谢华桃, 王家松, 等. 眼表鳞状细胞肿瘤诊断及治疗新进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(5): 743-748.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 82070934, 82171025)

作者单位: (430022) 中国湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科

作者简介: 耿雯, 女, 博士, 研究方向: 眼表、角膜疾病。

通讯作者: 张明昌, 男, 博士, 二级教授, 主任医师, 博士研究生导师, 中华眼科学会委员, 中国医师协会眼科医师分会常委兼眼表与干眼学组副组长, 湖北省眼科学会第十任主任委员, 武汉市眼科学会第十四、十五任主任委员, 中华眼科学会专家会员, 国家重点研发计划首席科学家, 华中卓越学者, 研究方向: 眼表、角膜疾病. mingc_zhang@hust.edu.cn

收稿日期: 2024-12-18 修回日期: 2025-03-20

摘要

眼表鳞状细胞肿瘤(OSSN)是由角结膜上皮异常增生而形成的一系列病态实体瘤,是成年人最常见的眼表肿瘤之一。近二十年来,对于眼表鳞状细胞肿瘤的治疗逐步从手术治疗向局部药物治疗发生转变。干扰素、5-氟尿嘧啶和丝裂霉素是临床治疗该疾病最常用的局部药物。文章总结了眼表鳞状细胞肿瘤的诊断及各种局部化疗治疗方案,并强调高分辨率光学相干断层扫描技术(HR-OCT)在该疾病诊治中的潜在作用。

关键词: 眼表鳞状细胞肿瘤; 局部药物治疗; 高分辨率光学相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.5.09

Advances in the diagnosis and treatment of ocular surface squamous neoplasia

Geng Wen, Xie Huatao, Wang Jiasong, Zhang Mingchang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82070934, 82171025)

Department of Ophthalmology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhang Mingchang. Department of Ophthalmology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. mingc_zhang@hust.edu.cn

Received: 2024-12-18 Accepted: 2025-03-20

Abstract

• Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) is a series of pathological solid tumors formed by dysplasia of

keratoconjunctival epithelium, which is one of the most common ocular surface tumors in adults. In the past two decades, the treatment of OSSN has gradually changed from surgical resection to topical chemotherapy. Interferons, 5-fluorouracil and mitomycin are the most commonly used topical agents for the clinical treatment of this disease. This paper summarizes the diagnosis of OSSN and various local chemotherapy treatment options, highlights the potential role of high-resolution optical coherence tomography (HR-OCT) technology in the diagnosis and treatment of this disease.

• **KEYWORDS:** ocular surface squamous neoplasia; topical chemotherapy; high-resolution optical coherence tomography

Citation: Geng W, Xie HT, Wang JS, et al. Advances in the diagnosis and treatment of ocular surface squamous neoplasia. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(5): 743-748.

0 引言

眼表鳞状细胞肿瘤(ocular surface squamous neoplasia, OSSN)是角结膜最常见的非色素恶性肿瘤,是一类包括不典型增生、角膜和结膜上皮内瘤变(conjunctival intraepithelial neoplasia, CIN)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)在内的疾病^[1],在白种人群中发病率为(0.03-1.9)/10万人·年,在非洲人群中发病率为33.4/10万人·年^[2]。

采用无接触技术(no-touch technique)的手术切除是治疗OSSN的基本治疗方法,但往往也可导致角结膜瘢痕形成、睑球黏连和角膜缘干细胞缺失等并发症^[3-4]。近年来,采用化疗药物进行局部治疗已成为手术干预的替代方案。局部药物作用于整个眼表,在治疗弥漫性、微小病灶和手术后残余肿瘤等具有显著优势^[1]。另一个最新进展是前段高分辨率光学相干断层扫描(high resolution optical coherence tomography, HR-OCT)技术的应用。作为一种非侵入性的检查,HR-OCT可以提供快速、无创和高分辨率的眼表图像,是诊断和监测OSSN极好的工具^[5]。

1 OSSN 临床表现及分类

OSSN最常发生于角膜缘,向角膜及结膜方向扩大延伸,其典型形态多为白斑、乳白色、乳头状或凝胶状外观,可有滋养或异常血管与其相连^[6-7]。多数OSSN患者可因持续的眼部疼痛、眼红、瘙痒、异物感甚至视力下降等症状就诊,少量无症状患者在体检筛查中发现。根据其形态学表现,OSSN可大致分为以下几种类型:(1)乳头状瘤——良性OSSN,外生性、草莓状。由于病变区存在纤维血管,外观呈红色点状。乳头状瘤具有双峰型的年龄分布和生长特征。在儿童人群中,表现为穹窿或眼睑边缘的多发病灶;成人表现为存在于结膜和角膜缘的孤立无蒂病变区域;(2)白斑型——病变区增厚导致组织表面细胞过度角

化,呈现灰白色外观,是一种癌前病变;(3)胶冻状——瘤体生长受限并具有结膜血管结构,可分为结节型和弥漫型。结节型病灶局限且结构清晰,易向附近淋巴结转移。弥漫型较少见,早期易与其他眼表疾病混淆,累及结膜时常常伪装成慢性结膜炎的症状,生长缓慢但在疾病后期易出现组织肿胀^[8]。累及角膜的 OSSN 是由于邻近角膜缘的异常上皮细胞扩散所致;边缘呈流苏状或伪足状,表面斑驳无血管结构,呈半透明乳白色的磨玻璃样外观。角膜 OSSN 通常生长较慢甚至处于静止期,但是术后易复发^[9]。临床上的 OSSN 也可有多种形态并存,通常很难从外观区分肿瘤的良恶性。侵入深部结构的大肿块通常提示恶性肿瘤。SCC 与 CIN 具有相似的形态学表现,但双眼病变罕见,结膜肿块角化明显,更易呈现为白斑型且活动性差,滋养血管丰富,病变突破上皮基底膜^[10]。

2 OSSN 的诊断及辅助检查

OSSN 的初步诊断通常基于患者眼部临床表现,切除活检后的病理分析仍是诊断的金标准。其他微创诊断方法包括细针穿刺活检、印迹细胞法或剥脱细胞学等检查^[6]。近年来,超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope, UBM)、HR-OCT、活体共聚焦显微镜 (*in vivo* confocal microscopy, IVCM)、光学相干断层扫描血管造影 (Optical coherence tomography angiography, OCTA) 等非侵入性手段也被用于辅助诊断 OSSN^[11-12]。

2.1 HR-OCT

HR-OCT 是诊断和监测 OSSN 的有力工具。OSSN 在 HR-OCT 图像上显示出 3 个明显特征:(1)病变区域增厚;(2)上皮高反射;(3)正常上皮向病变区域快速过渡^[13-14]。这些特征与 OSSN 的组织病理学表现一致,有助于临床医生快速诊断 OSSN^[14]。Singh 等^[15]使用超高分辨率 OCT 和 3 μm 深度的 OCT 图像来评估上皮内和侵袭性 OSSN 的病理特征,发现上皮内和侵袭性 OSSN 病灶均表现出高反射性上皮增厚,由正常突然向异常上皮转变。上皮内 OSSN 病灶在异常上皮与底层间质组织之间有清晰的、低反射的分离平面,其上覆盖高反射的完整基底膜,而侵袭性 OSSN 病灶可突破基底膜。

从不典型增生到侵袭性 SCC, OSSN 表现多种多样,临床上常常伪装成慢性睑结膜炎、边缘性角膜炎、角膜溃疡、翼状胬肉及坏死性巩膜炎等多种眼表疾病^[16]。HR-OCT 通过识别和显示各种病变的经典影像学特征,可协助区分不同的眼表病理^[17]。除了形态学上的改变,HR-OCT 通过设定特定的角膜上皮厚度阈值来帮助鉴别恶性 OSSN 和良性翼状胬肉,该方法具有 94% - 100% 的敏感性和特异性^[18-19]。

HR-OCT 图像也可用于监测 OSSN 病灶对局部化疗的反应。Singh 等^[15]发现,在局部点眼或结膜下注射化疗药物后,连续 HR-OCT 图像的上皮高反射率和厚度显著降低,正常解剖结构恢复。Tran 等^[20]最近的一项研究表明,在已经接受过局部化疗的病例中,HR-OCT 是诊断亚临床 OSSN 的一种重要方式。在该研究中,17% 的患者在 HR-OCT 成像中发现有亚临床改变,而在临床检查中未得到重视,经过额外 1-2 mo 的化疗治疗才使肿瘤完全消退,亚临床病变消失,在 2 a 的随访中没有复发。通过 HR-OCT 检测到 OSSN 患者的亚临床疾病可以让临床医生延长治疗时间,增加肿瘤完全消退的治疗比例,以预防疾病进展和复发,因而采用 HR-OCT 辅助的 OSSN 治疗周期往往长于单纯依赖临床表现的 OSSN 治疗周期^[20]。

HR-OCT 也具有一定的局限性,如:其扫描区域依赖于检查人员的主观判断和临床经验;对于增厚明显的病变,光影效应影响了穿透深度,难以评估肿瘤的浸润深度,无法对肿瘤进行分期^[7,18,21]。因此,在高度怀疑恶性 SCC 时,仍需结合局部超声、CT 或者 MRI 甚至必要的病理活检来确定病理分期,进而制定相应的治疗方案^[22]。

2.2 UBM

UBM 有助于观察 OSSN 对眼内和周围组织的侵袭情况^[23]。它具有更高的光学穿透力,能够穿过肿瘤主体,可清晰显示病变周围的组织结构。然而,UBM 对肿瘤的局部细节特征描述欠佳。因此,对于厚度大于 5 mm 的结节性或溃疡性病变以及既往有过手术切除史的高危肿瘤,应当采用 UBM 辅助判断肿瘤的局部浸润情况^[24]。

2.3 IVCM

IVCM 是一种更高级的成像技术,它可以通过显示细胞的核质比、细胞的形态和高反射情况,从细胞水平上鉴别肿瘤组织的异常形态。IVCM 可实现肿瘤组织内 5-20 μm 厚度的断层扫描,从细胞学角度进行细节观察。在 IVCM 显微镜下,可看见 OSSN 肿瘤表面大面积的浅表细胞和角蛋白碎片,结膜上皮和角膜基底上皮细胞正常结构丧失,甚至可以观察到乳头状组织和大型纤维血管内的细胞核。但正是因为其高倍率特点,IVCM 对病灶的观察范围较为局限,缺乏对肿瘤形态特征的整体把握,且对角化和坏死肿瘤组织的观察作用也较为有限^[25]。

2.4 OCTA

OCTA 是一种较新的成像技术,能够使 OSSN 血管系统可视化。Liu 等^[26]团队的研究结果证实,血管区域密度是亚临床 OSSN 病变中识别供血血管的潜在标志物。OCTA 有助于我们理解 OSSN 的病理生理基础并对 OSSN 的治疗监测有一定意义。

2.5 免疫组织化学检测

免疫组织化学检测也为研究 OSSN 的病理学特征提供了新方向。如:肿瘤抑癌基因 p16 在诊断宫颈癌和 HPV 感染相关头颈部鳞状细胞肿瘤中具有重要价值,最近研究也证实 p16 高表达与 HIV 感染的侵袭性 SCC 关系密切^[27]。IL-6 在不典型增生结膜组织的诊断中也具有潜在应用价值^[28]。

3 OSSN 的鉴别诊断

OSSN 的常见鉴别诊断包括:翼状胬肉、睑裂斑、角膜血管翳、维生素 A 缺乏病、Salzmann 结节变性、化脓性肉芽肿和结膜色素痣等。其它可能混淆的眼部疾病包括:皮脂腺细胞癌、无色黑色素瘤、结膜淋巴瘤和角化棘皮瘤等^[3,6]。

4 OSSN 的治疗

OSSN 的治疗目的是消除肿瘤,防止肿瘤复发,挽救视力,减少药物或者手术并发症。手术切除是 OSSN 治疗的基础方法。然而,术后并发症也是降低手术治疗效果的重要因素,如角膜缘干细胞缺失、结膜瘢痕、睑球黏连以及切除不彻底易导致肿瘤复发等。因此,近二十年来,局部药物治疗已发展成为更普遍的手术替代方案。常用的局部药物包括化疗药、免疫调节剂、抗病毒药物及光动力治疗药物^[29-30](表 1)。局部药物治疗可以独立或者辅助手术治疗,用于术前减小肿瘤体积、术后预防肿瘤复发。药物可作用于整个眼表,对症状不明显的亚临床病变和弥漫性病变更有治疗效果^[31]。

4.1 手术治疗

对于累及钟点位少于 4 个、基底直径不超过 15 mm 的肿瘤病灶,手术切除仍是 OSSN 治疗的金标准。手术切除可以快速离断肿瘤并进行组织活检,确定病理类型及病理诊断。手术应遵循“no-touch”原则,避免肿

表 1 OSSN 的局部治疗药物

常用药物	使用形式	使用剂量	副作用
IFN α 2b	局部点眼:100-300 万 IU/mL 结膜下注射:300 万 IU/0.5 mL 或 1000 万 IU(累计每月)	局部点眼:4 次/天,每天使用 结膜下注射:每周一次直到肿瘤消失 (通常使用 1-3 mo)	局部点眼毒副作用最少 结膜下注射副作用常表现为流感样症状
5-FU	局部点眼:1%浓度	4 次/天,使用 1 wk 停 3 wk;或 4 次/天, 使用 4 d,停 30 d	中度疼痛,眼睑水肿,上皮病变
MMC	局部点眼: 0.02%-0.04%浓度	4 次/天,使用 1 wk 停 1 wk,直到肿瘤消退 (通常需使用 3-4 个周期)或 7-14 d 一个周期	较剧烈的疼痛,角膜病变,泪道狭窄, 角膜缘干细胞缺失

瘤细胞的播种转移,手术切缘一般距肿瘤边缘 3-4 mm,保证足够的切除范围^[32]。亚甲基蓝和孟加拉玫瑰染色以及最近发展起来的术中 OCT 技术可辅助术中识别肿瘤范围,协助确定手术切缘^[21]。此外,手术切除标本的病理检测结果亦可指导术后药物治疗方案,如病灶切缘肿瘤检测为阳性,可术后辅助药物治疗,常用药物有重组干扰素 α -2b (Interferon alpha-2b, IFN α 2b)、5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU)、丝裂霉素 C (Mitomycin-C, MMC) 等^[31,33]。术前使用局部药物辅助治疗,也可显著减小肿瘤体积,抑制肿瘤部位的出血,从而使病灶更易切除。

外科手术切除的复发率与局部药物治疗相当,它不是最具成本效益的治疗选择,但是具有能够快速移除肿瘤的优势,仍是治疗较小肿物的金标准。

4.2 药物治疗

4.2.1 化疗药物

局部点眼和结膜下注射给药途径简单易行,为化疗药物使用提供众多优势。药物弥散整个眼表,对病灶边缘的确定无具体要求;化疗药物对增殖较快肿瘤细胞具有特异的杀伤作用,避免了大范围手术切除引起角膜缘干细胞缺失的风险。此外,与手术切除相比,化疗药物使用简单经济,在初发病例和复发病例中均可应用^[9]。

MMC 是一种具有抗肿瘤特性的强效烷化剂,可以抑制细胞 DNA 的合成,作用于细胞周期的 G1 和 S 期。当作为 OSSN 的主要治疗药物时,MMC 的常用浓度为 0.02%-0.04%,4 次/天,用药 1 wk,然后停药 1 wk,一般使用 3 个周期,最长不超过 8 个周期^[9,34-35]。研究^[36]表明,术中和术后使用 MMC 辅助化疗可以显著降低手术切除后的肿瘤复发率。使用 MMC 作为初级治疗的有效率为 79.1%-100%,复发率为 1%-15.1%^[34-35,37]。在一项前瞻性随机临床试验中,26 例患者接受了 MMC 治疗,其中 93% 患者在平均 121 d 的治疗周期内病变完全消失,而安慰剂组无明显变化^[37]。对于恶性 SCC,MMC 单独治疗后的复发率为 67%^[38]。MMC 使用时间较短,研究发现 MMC 化疗 (0.04%,4 次/天,用 1 wk 停 1 wk) 和 IFN α 2b 化疗 (100 万 IU/mL,4 次/天,持续使用) 的肿瘤完全消失时间分别为 1.5、3.5 wk^[39]。但是,与 5-FU 和 IFN α 2b 相比,MMC 具有更加严重的药物副作用,如角膜上皮点状缺损、过敏性结膜炎、角膜缘干细胞缺失等^[34]。因此,MMC 通常只用于挽救其他药物治疗失败的顽固性 OSSN 病例。

5-FU 是一种抑制 DNA 合成和细胞增殖的嘧啶类似物,作用于细胞周期的 S 期,抑制胸腺嘧啶合成酶的活性,影响肿瘤细胞的分裂,促进肿瘤细胞凋亡。5-FU 可以联合手术切除或者单独使用,是治疗 OSSN 的有效药物^[40-41]。5-FU 的常用浓度为 1%,4 次/天点眼,连续 1 wk,暂停 3 wk,循环使用直到肿瘤完全消失 (平均使用

4 个周期)^[40-41]。其他给药方案包括 1% 浓度的 5-FU 4 次/天,连续 4 d,然后停用 30 d (平均 6 个周期)^[42];5-FU 局部用药治疗的有效率在 82%-100% 之间,在 7-122 mo 的随访中,复发率在 1.1%-14%^[36,43]。在一项多中心对照临床试验中,5-FU 被用于 OSSN 手术切除后的辅助治疗,在 12-112 mo 的随访中,肿瘤复发率为 1%-7.3%;与术后辅助安慰剂的对照组相比,5-FU 组的肿瘤复发率明显降低^[33,43]。5-FU 在临床使用中具有较好的性价比且更易保存,但是相较于 IFN α 2b,5-FU 的药物副作用更加明显,包括局部的疼痛、眼睑肿胀、丝状角膜炎和浅层角膜炎等。

4.2.2 免疫调节剂

IFN α 2b 是 OSSN 治疗中最常用的免疫调节剂,它是由免疫细胞合成的天然蛋白质,具有抗病毒和抗肿瘤特性,可以增强吞噬细胞活性、提高细胞毒性机制、抑制生物合成酶、减少血管增殖、诱导细胞凋亡并灭活病毒 RNA^[44]。针对 OSSN 的治疗,IFN α 2b 常以滴眼液、病灶周围结膜下注射或两者联合的形式进行,浓度从 100-300 万 IU/mL 不等^[45-46]。最常见的方案是 100 万 IU/mL 4 次/天点眼,直到肿瘤完全消失^[4,40]。结膜下注射的方案为每周 300 万 IU (溶于 0.5 mL 注射用水) 或累计每月 1 000 万 IU,通常使用 1-3 mo^[4,47]。研究表明,IFN α 2b 作为 OSSN 的初级治疗,总体成功率在 76%-100%,复发率在 0%-17%^[4,15,45,47-48]。尽管尚无评估 OSSN 手术治疗和 IFN α 2b 单药治疗的前瞻性随机临床试验,但在 Nanji 等^[4]报道的大型回顾性研究中,两种治疗方式的复发率无明显差别。IFN α 2b 对于 OSSN 术后复发病例的治疗,也表现出良好的治疗效果;与单独手术相比,术后辅助 IFN α 2b 治疗可以显著降低肿瘤复发率^[48-50]。对切缘阳性的患者使用 100 万 IU/mL IFN α 2b 4 次/天点眼,用药 2 mo,术后复发率与切缘阴性病例无显著差异^[4]。IFN α 2b 也可用于肿瘤切除前的辅助治疗,对于肿瘤范围超过 6 个钟点或肿瘤基底直径大于 20 mm 的广泛病变,术前使用 IFN α 2b 可以减小肿瘤范围,最大限度降低手术致角膜缘干细胞缺失的风险^[47,51]。尽管 IFN α 2b 具有引起结膜充血和眼部刺激等副作用,结膜下注射时可出现流感样症状,但临床表现较轻微且具有自限性^[40,50]。由于 IFN α 2b 治疗周期较长,单独局部使用 IFN α 2b 可能增加患者的自付费用并延长随访的次数和时间^[52]。在 COVID-19 流行期间,随访复查难度的增加导致更多患者倾向于手术快速切除肿瘤^[53]。IFN α 2b 滴眼液需要冷藏 (2-8 °C) 保存,这将进一步增加治疗成本并可能降低远程患者的依从性^[51]。此外,患者自身的系统性疾病,如非特异性免疫疾病也可影响 OSSN 病灶对 IFN α 2b 治疗的反应性。Ashkenazy 等^[54]也指出,免疫抑制状态,如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤

等,会降低外用 IFN α 2b 药物的治疗效果。因此,对于该类 IFN α 2b 治疗反应不明显的个体,应使用更强效的 5-FU 或者 MMC 进行 OSSN 局部治疗^[55]。

4.2.3 其他药物 抗血管内皮生长因子(anti-VEGF)药物,如贝伐单抗和雷尼单抗,也被作为 OSSN 的初级或者辅助治疗药物应用于临床试验^[56]。维甲酸、西多福韦和芦荟的使用也有文献报道^[30,57]。维生素 A 和维甲酸可参与细胞生长、分化等多种细胞生物学过程。类维甲酸具有强大的抗肿瘤作用,可以通过阻碍细胞成熟来调节细胞生长和凋亡^[58]。西多福韦是一种单磷酸核苷酸类似物,在体外对多种 DNA 病毒复制具有抑制作用。有研究表明,西多福韦对复发性、难治性 OSSN 治疗有效,该过程可能涉及到西多福韦的抗病毒效应^[3]。HPV、HIV 等感染也是引发 OSSN 的危险因素,因此。针对病因的抗病毒治疗也是西多福韦的治疗基础。

5 OSSN 的预后

总体来说, OSSN 预后良好,转移倾向小,死亡率低(多与肿瘤侵入颅内有关)。但是 OSSN 治疗不及时,甚至向巩膜或眼眶进一步转移,会引起视力损害,显著影响患者生存质量^[59]。经单纯手术切除的 OSSN,1 a 复发率为 10%,5 a 复发率为 21%、恶性结膜 SCC 的复发率高达 39%^[60-61]。据文献报道,手术切缘阳性病例的术后复发率约为 56%,常发生在手术切除后的 6 mo 内^[62]。引起复发的因素多与手术切缘阳性、滋养血管丰富、HIV 等病毒感染以及肿瘤本身的病理学等级较高有关^[62-63]。其中,肿瘤累及角膜、位于颞侧及上方、外观呈现乳头状或结节状及肿瘤边缘细胞增殖活跃均被认为是高级别病变,术后复发率更高^[64]。

SCC 主要转移方式为局部侵袭。一项大型病例系列研究表明,SCC 侵及眼眶的概率约为 10%,远处转移率在 1% 以下^[65]。SCC 往往是通过巩膜直接蔓延至眼球内,眼内手术切口种植或沿睫状前血管血行转移也可导致眼内组织受累^[66]。近年来,SCC 侵袭性的相关文献报道较前明显增多。一项包含 26 例 SCC 的病例系列研究中,转移性 SCC 的死亡率为 8%,这些患者有较高的组织病理学分级,手术切除时发现眼眶受累^[67]。此外,对 1 661 例转移性 SCC 病例的随访研究发现,该人群死亡率高达 24%^[68]。

6 总结与展望

随着对检查技术和局部治疗方案的探索, OSSN 的诊疗已经取得了巨大进展。HR-OCT 使得临床和亚临床的病变得到了更明确的诊断和细致的监测。IFN α 2b、5-FU 和 MMC 是有效的局部治疗药物,被广泛用于 OSSN 的主要和辅助治疗。局部化疗是亚临床病变、大面积病变和多灶性病变的首选,可实现眼表病灶区的充分治疗,并降低角膜缘干细胞缺乏风险。然而,局部药物治疗持续时间较长,需要患者良好的依从性并定期随访。对于高度怀疑恶性 SCC 的病例,手术切除仍是一线治疗。术后辅助放疗对于减少肿瘤的转移、降低阳性切缘的患者的复发率也是必要的。因此,临床医生在为患者决定适当的治疗方案时,应综合考虑患者的疾病程度、治疗成本、医疗保健的可及性、副作用情况和患者的倾向性。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突

作者贡献声明: 耿雯论文选题与修改,初稿撰写;王家松文

献检索;谢华桃、张明昌选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Patel U, Karp CL, Dubovy SR. Update on the management of ocular surface squamous neoplasia. *Curr Ophthalmol Rep*, 2021,9(1):7-15.
- [2] Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, et al. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health*, 2013,18(12):1424-1443.
- [3] Al Bayyat G, Arreaza-Kaufman D, Venkateswaran N, et al. Update on pharmacotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Eye Vis*, 2019,6:24.
- [4] Nanji AA, Moon CS, Galor A, et al. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia: a comparison of recurrences and complications. *Ophthalmology*, 2014,121(5):994-1000.
- [5] 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. *Am J Ophthalmol*, 2019,206:17-31.
- [6] Nanji AA, Mercado C, Galor A, et al. Updates in ocular surface tumor diagnostics. *Int Ophthalmol Clin*, 2017,57(3):47-62.
- [7] Sayed-Ahmed IO, Palioura S, Galor A, et al. Diagnosis and medical management of ocular surface squamous neoplasia. *Expert Rev Ophthalmol*, 2017,12(1):11-19.
- [8] Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol*, 1995,39(6):429-450.
- [9] Höllhumer R, Williams S, Michelow P. Ocular surface squamous neoplasia: management and outcomes. *Eye*, 2021,35(6):1562-1573.
- [10] Savino G, Cuffaro G, Maceroni M, et al. Advanced ocular surface squamous cell carcinoma (OSSC): long-term follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021,259(11):3437-3443.
- [11] Theotoka D, Liu ZP, Wall S, et al. Optical coherence tomography angiography in the evaluation of vascular patterns of ocular surface squamous neoplasia during topical medical treatment. *Ocul Surf*, 2022,25:8-18.
- [12] Venkateswaran N, Sripawadkul W, Karp CL. The role of imaging technologies for ocular surface tumors. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021,32(4):369-378.
- [13] Venkateswaran N, Galor A, Wang JH, et al. Optical coherence tomography for ocular surface and corneal diseases: a review. *Eye Vis (Lond)*, 2018,5:13.
- [14] Thomas BJ, Galor A, Nanji AA, et al. Ultra high-resolution anterior segment optical coherence tomography in the diagnosis and management of ocular surface squamous neoplasia. *Ocul Surf*, 2014,12(1):46-58.
- [15] Singh S, Mittal R, Ghosh A, et al. High-resolution anterior segment optical coherence tomography in intraepithelial versus invasive ocular surface squamous neoplasia. *Cornea*, 2018,37(10):1292-1298.
- [16] Sridhar MS, Honavar SG, Vemuganti G, et al. Conjunctival intraepithelial neoplasia presenting as corneal ulcer. *Am J Ophthalmol*, 2000,129(1):92-94.
- [17] Nanji AA, Sayyad FE, Galor A, et al. High-resolution optical coherence tomography as an adjunctive tool in the diagnosis of corneal and conjunctival pathology. *Ocul Surf*, 2015,13(3):226-235.
- [18] Kieval JZ, Karp CL, Abou Shousha M, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography for differentiation of ocular surface squamous neoplasia and pterygia. *Ophthalmology*, 2012,119(3):481-486.
- [19] Lozano García I, Romero Caballero MD, Sellés Navarro I. High resolution anterior segment optical coherence tomography for differential

diagnosis between corneo – conjunctival intraepithelial neoplasia and pterygium. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed), 2020,95(3):108–113.

[20] Tran AQ, Venkateswaran N, Galor A, et al. Utility of high – resolution anterior segment optical coherence tomography in the diagnosis and management of sub – clinical ocular surface squamous neoplasia. Eye Vis, 2019,6;27.

[21] Atallah M, Joag M, Galor A, et al. Role of high resolution optical coherence tomography in diagnosing ocular surface squamous neoplasia with coexisting ocular surface diseases. Ocul Surf, 2017, 15 (4): 688–695.

[22] Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, et al. Clinical management of ocular surface squamous neoplasia; a review of the current evidence. Ophthalmol Ther, 2018,7(2):247–262.

[23] Finger PT, Tran HV, Turbin RE, et al. High – frequency ultrasonographic evaluation of conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Arch Ophthalmol, 2003,121(2):168–172.

[24] Meel R, Dhiman R, Sen S, et al. Ocular surface squamous neoplasia with intraocular extension; clinical and ultrasound biomicroscopic findings. Ocul Oncol Pathol, 2019,5(2):122–127.

[25] Parrozzani R, Lazzarini D, Dario A, et al. In vivo confocal microscopy of ocular surface squamous neoplasia. Eye, 2011, 25 (4): 455–460.

[26] Liu ZP, Karp CL, Galor A, et al. Role of optical coherence tomography angiography in the characterization of vascular network patterns of ocular surface squamous neoplasia. Ocul Surf, 2020,18(4): 926–935.

[27] Chauhan S, Sen S, Sharma A, et al. p16^{INK4a} overexpression as a predictor of survival in ocular surface squamous neoplasia. Br J Ophthalmol, 2018,102(6):840–847.

[28] Eghtedari M, Beigi V, Maalagh M, et al. Expression of interleukin – 6 in ocular surface squamous neoplasia. Clin Ophthalmol, 2019,13;1675–1680.

[29] Ip MH, Coroneo MT. Treatment of previously refractory ocular surface squamous neoplasia with topical cidofovir. JAMA Ophthalmol, 2017,135(5):500–502.

[30] Ip MH, Robert George CR, Naing Z, et al. Topical cidofovir for treatment – refractory ocular surface squamous neoplasia. Ophthalmology, 2018,125(4):617–619.

[31] Sepulveda R, Pe'er J, Midena E, et al. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia; current status. Br J Ophthalmol, 2010,94(5):532–535.

[32] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. Surv Ophthalmol, 2004,49(1):3–24.

[33] Viani GA, Fendi LI. Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia; a systematic review. Arq Bras Oftalmol, 2017,80(2):131–136.

[34] Ballalai PL, Erwenne CM, Martins MC, et al. Long – term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and recurrent conjunctival – corneal intraepithelial neoplasia. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2009, 25(4):296–299.

[35] Besley J, Pappalardo J, Lee GA, et al. Risk factors for ocular surface squamous neoplasia recurrence after treatment with topical mitomycin C and interferon alpha – 2b. Am J Ophthalmol, 2014,157(2): 287–293.e2.

[36] Bahrami B, Greenwell T, Muecke JS. Long – term outcomes after adjunctive topical 5 – fluorouracil or mitomycin C for the treatment of surgically excised, localized ocular surface squamous neoplasia. Clin Exp Ophthalmol, 2014,42(4):317–322.

[37] Hirst LW. Randomized controlled trial of topical mitomycin C for

ocular surface squamous neoplasia; early resolution. Ophthalmology, 2007,114(5):976–982.

[38] Russell HC, Chadha V, Lockington D, et al. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia; a 10 – year review of treatment outcomes and complications. Br J Ophthalmol, 2010, 94(10):1316–1321.

[39] Kusumesh R, Ambastha A, Kumar S, et al. Retrospective comparative study of topical interferon α 2b versus mitomycin C for primary ocular surface squamous neoplasia. Cornea, 2017,36(3):327–331.

[40] Venkateswaran N, Mercado C, Galor A, et al. Comparison of topical 5 – fluorouracil and interferon Alfa – 2b as primary treatment modalities for ocular surface squamous neoplasia. Am J Ophthalmol, 2019,199:216–222.

[41] Joag MG, Sise A, Murillo JC, et al. Topical 5 – fluorouracil 1% as primary treatment for ocular surface squamous neoplasia. Ophthalmology, 2016,123(7):1442–1448.

[42] Al – Barrag A, Al – Shaer M, Al – Matary N, et al. 5 – Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the conjunctiva, and Cornea. Clin Ophthalmol, 2010,4:801–808.

[43] Parrozzani R, Lazzarini D, Alemany – Rubio E, et al. Topical 1% 5 – fluorouracil in ocular surface squamous neoplasia; a long – term safety study. Br J Ophthalmol, 2011,95(3):355–359.

[44] Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoeediting. Nat Rev Immunol, 2006,6(11):836–848.

[45] Shields CL, Kaliki S, Kim HJ, et al. Interferon for ocular surface squamous neoplasia in 81 cases; outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification. Cornea, 2013,32(3):248–256.

[46] Moon CS, Nanji AA, Galor A, et al. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia A cost comparison. Ophthalmology, 2016,123(3):497–504.

[47] Karp CL, Galor A, Chhabra S, et al. Subconjunctival/perilesional recombinant interferon α 2b for ocular surface squamous neoplasia. Ophthalmology, 2010,117(12):2241–2246.

[48] Rocha – de – Lossada C, Alba – Linero C, Borroni D, et al. Relapsed ocular squamous surface neoplasia treated with topical interferon alpha – 2b. Rom J Ophthalmol, 2020,64(1):62–65.

[49] Kanaya R, Kase S, Ishijima K, et al. Usefulness of topical interferon alpha – 2b eye drop as an adjunctive therapy following surgical resection in ocular surface squamous neoplasia. In Vivo, 2019,33(6): 2211–2215.

[50] Siedlecki AN, Tapp S, Tosteson AN, et al. Surgery versus interferon alpha – 2b treatment strategies for ocular surface squamous neoplasia; a literature – based decision analysis. Cornea, 2016,35(5): 613–618.

[51] Kaliki S, Singh S, Iram S, et al. Recombinant interferon alpha 2b for ocular surface squamous neoplasia; an efficient and cost – effective treatment modality in Asian Indian patients. Indian J Ophthalmol, 2016, 64(10):702–709.

[52] Saffra NA, Emborgo TS, Iacob CE, et al. Cost – effective treatment of ocular surface squamous neoplasia for an undocumented and uninsured New York City patient; a case report. J Med Case Rep, 2020, 14 (1):174.

[53] Manjandavida FP, Honavar SG, Kim U, et al. Ocular oncology practice guidelines during COVID – 19 pandemic – An expert consensus. Indian J Ophthalmol, 2020,68(7):1281–1291.

[54] Ashkenazy N, Karp CL, Wang GF, et al. Immunosuppression as a possible risk factor for interferon nonresponse in ocular surface squamous neoplasia. Cornea, 2017,36(4):506–510.

[55] Zhang L, Mercado C, Galor A, et al. Challenging treatment of

ocular surface squamous neoplasia in patients with atopic disease. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019,27(2):288-293.

[56] Asena L, Dursun Altunörs D. Topical bevacizumab for the treatment of ocular surface squamous neoplasia. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015,31(8):487-490.

[57] Damani MR, Shah AR, Karp CL, et al. Treatment of ocular surface squamous neoplasia with topical Aloe vera drops. *Cornea*, 2015,34(1):87-89.

[58] Krilis M, Tsang H, Coroneo M. Treatment of conjunctival and corneal epithelial neoplasia with retinoic acid and topical interferon Alfa-2b: long-term follow-up. *Ophthalmology*, 2012,119(10):1969-1973.

[59] Theotoka D, Morkin MI, Naranjo A, et al. Spontaneous regression of ocular surface squamous neoplasia: Possible etiologic mechanisms in cancer resolution. *Ocul Surf*, 2020,18(3):351-353.

[60] Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, et al. Conjunctival tumors: review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes—the 2017 J. donald M. gass lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017,6(2):109-120.

[61] Cruzado-Sanchez D, Tellez WA, Villarreal-Aguilar B, et al. Conjunctival squamous cell carcinoma: prognostic factors for the recurrence and metastasis and clinicopathological characteristics at an oncological hospital in Peru. *Br J Ophthalmol*, 2020,104(7):1010-1015.

[62] Tabin G, Levin S, Snibson G, et al. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology*, 1997,104(3):485-492.

[63] Singh S, Mohamed A, Kaliki S. Ocular surface squamous neoplasia: analysis based on the 8th American Joint Committee on Cancer classification. *Int Ophthalmol*, 2019,39(6):1283-1291.

[64] Kao AA, Galor A, Karp CL, et al. Clinicopathologic correlation of ocular surface squamous neoplasms at bascom palmer eye institute: 2001 to 2010. *Ophthalmology*, 2012,119(9):1773-1776.

[65] Cervantes G, Rodríguez AA Jr, Leal AG. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: clinicopathological features in 287 cases. *Can J Ophthalmol*, 2002,37(1):14-19.discussion 19-20.

[66] Murillo JC, Galor A, Wu MC, et al. Intracorneal and intraocular invasion of ocular surface squamous neoplasia after intraocular surgery: report of two cases and review of the literature. *Ocul Oncol Pathol*, 2017,3(1):66-72.

[67] McKelvie PA, Daniell M, McNab A, et al. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br J Ophthalmol*, 2002,86(2):168-173.

[68] Abt NB, Zhao JW, Huang YR, et al. Prognostic factors and survival for malignant conjunctival melanoma and squamous cell carcinoma over four decades. *Am J Otolaryngol*, 2019,40(4):577-582.