

光相干断层扫描技术在眼表鳞状上皮瘤诊疗中的应用及展望

李育霖 综述 张弘 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院 150001

通信作者:张弘,Email:13804505456@163.com

【摘要】 眼前节光相干断层扫描技术(AS-OCT)作为一种无创性检查手段,具有检测肿瘤性上皮病变的巨大潜力。依据 AS-OCT 上的特征性表现,可在多种眼表疾病中检测出眼表鳞状上皮瘤(OSSN)的存在,其诊断效果堪比病理组织活检。随着技术的发展,AS-OCT 成像模式已从时域 OCT 发展到具有更高外显率和分辨率的频域 OCT,其呈现的高质量图像有助于精细辨别 OSSN 的良恶性,提高 OSSN 的检出率,完善眼表肿瘤的鉴别诊断,从而提高 OSSN 的诊断效率。此外,在监测 OSSN 复发及化疗评估等临床管理阶段,AS-OCT 可辅助优化治疗方案,有效监测疾病的转归。本文就 OSSN 的形态学表现、OSSN 各种辅助检查的优劣性、AS-OCT 的发展、OSSN 在 AS-OCT 上的特异表现、AS-OCT 在非典型 OSSN 中的应用、AS-OCT 在 OSSN 诊疗中的应用及局限性进行综述。

【关键词】 眼表鳞状上皮瘤;光相干断层扫描技术;诊疗

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671844)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190709-00302

Application and prospect of optical coherence tomography in the diagnosis and management of ocular surface squamous neoplasia

Li Yulin, Zhang Hong

Eye Hospital, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhang Hong, Email: 13804505456@163.com

【Abstract】 As a non-invasive examination method, anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) has huge potential in detecting neoplastic epithelial lesion. With AS-OCT, detection and differentiation of ocular surface squamous neoplasia (OSSN) within ocular surface pathologies can be achieved and the diagnosis rate is comparable to that of biopsy. With the development of technology, AS-OCT imaging mode has developed from time-domain OCT to spectral-domain OCT with higher penetrance and resolution, the high-quality images of which are helpful to distinguish the benign and malignant OSSN, enhance the detection rate of OSSN, improve the differentiation of ocular surface tumors, and thus improve the diagnostic accuracy of OSSN. In addition, AS-OCT can help optimize the treatment regimen and effectively monitor the outcome of the disease in the clinical management stage, such as monitoring the recurrence of OSSN and evaluating chemotherapy. In this article, the morphological features of OSSN, the advantages and disadvantages of OSSN auxiliary examinations, the development of AS-OCT, the specific manifestation of OSSN on AS-OCT, the application of OCT in atypical OSSN, as well as the value and limitation of AS-OCT in the diagnosis and management of OSSN were reviewed.

【Key words】 Ocular surface squamous neoplasia; Optical coherence tomography; Management

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671844)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190709-00302

1995年, Lee 和 Hirst^[1]首次提出眼表鳞状上皮瘤(ocular surface squamous neoplasia, OSSN)这一概念,以概述眼表肿瘤性鳞状上皮异常这一系列疾病。OSSN 传统的确诊方式依赖组织病理学检查,依据其上皮鳞状病变的程度可分为良性病变、交界性病变及癌性病变,包括鳞状发育不良、原位鳞状细胞癌和浸润性鳞状细胞癌等^[2]。OSSN 的典型表现为单侧睑裂区角

膜缘处的血管化肿块。实际临床中 OSSN 的表现往往并不典型,裂隙灯显微镜检查较难与其他眼表疾病区分。随着对该疾病认识的不断深入,许多研究者发现 OSSN 还较常与翼状胬肉、眼表的慢性炎症等多种疾病共存^[3]。以翼状胬肉为例,近 10 年研究翼状胬肉与 OSSN 共生情况的文献表明, OSSN 在翼状胬肉中的发生率为 0.65%~9.80%^[4-6]。流行病学统计结果显

示, OSSN 和翼状胬肉的全球发病率分别为每年 0.03 ~ 3.40 例/十万人和每年 1 000 ~ 33 000 例/十万人^[4-5]。如取上述共生比率 1% 进行统计, OSSN 的发病率可达每年 10 ~ 330 例/十万人, 这一数据表明 OSSN 在各类眼表疾病中实际发病情况可能被严重低估, 而单纯通过裂隙灯显微镜检查极易漏诊。临床中有待寻找一种高效的检查手段以完善 OSSN 的诊断与治疗。眼前节光相干断层扫描 (anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT) 作为一种非侵入性成像技术, 拥有明确检测肿瘤性上皮病变的巨大潜力^[2]。研究表明, 依据 OSSN 在 OCT 上呈现的特征性图像而做出的临床诊断, 其准确率堪比病理组织活检^[3], 其应用价值在提高 OSSN 检出率、监测化疗进程、监测术后肿物复发等方面均有所体现。AS-OCT 正在迅速成为 OSSN 诊疗中的必备法宝。本文就 AS-OCT 在 OSSN 诊疗中的应用、该技术的诊疗价值及其未来发展的潜在方向进行综述。

1 OSSN 的形态学表现

OSSN 典型的肿物形态表现多样, 常累及结膜、角膜缘及角膜。结膜肿物呈乳头状、菜花状、结节状、凝胶状等外观, 可见粗大的滋养血管供应瘤体。角膜受累时可呈现半透明的浅灰色角膜混浊和流苏状边缘^[7]。而实际临床中, OSSN 可表现为角膜表面孤立的乳白色团块状病灶, 或呈慢性结膜炎表现^[8], 偶尔还会累及睑板腺^[9]。当 OSSN 同翼状胬肉等多种眼表病变并存时, 其表现更为隐匿^[6]。临床中需与角膜缘干细胞缺乏症、Salzmann 结节变性以及角膜血管祥等相鉴别^[10-11], 这使得 OSSN 的诊断极具挑战性。

2 OSSN 的辅助检查手段

2.1 OSSN 各种辅助检查的优劣性

OSSN 有多种辅助检查手段, 其中, 活体组织病理学检查仍是 OSSN 诊断的金标准, 常采用切口活检或切除活检等有创的方式采集病灶标本^[12]。近年来, OSSN 手术向单纯局部化疗模式的转变使非侵入性检查手段的需求日益增加, 常用的检查手段包括印迹细胞学、体内激光扫描共焦显微镜、超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscopy, UBM) 及 AS-OCT 检查^[13-15]。以上各种检查方法均有其优势及局限性。印迹细胞学可识别浅表发育不良的病变, 但无法评估病灶有无潜在浸润性^[16]; UBM 具有较高穿透性, 可显示相邻深层组织的浸润情况, 但因分辨率较低无法为非侵入性 OSSN 提供精确的信息^[15]; 体内激光扫描共焦显微镜可显示细胞层面异常, 但特异性及灵敏度较低^[17-18]。这些诊断技术的局限性促使我们寻找更便捷、实用、灵敏的非侵入性检查手段。

2.2 AS-OCT 的发展

AS-OCT 形成的二维断层图像可用于上皮结构的精细评估。2005 年, 一项涉及子宫颈的小规模临床研究表明, OCT 在宫颈肿瘤组织中具有区分异常上皮和正常上皮的能力^[19]。随后多个研究者发现, OCT 亦可有效展现眼表肿瘤的光学特征^[6, 20]。早先的时域 OCT 轴向分辨率为 11 ~ 18 μm , 因

其分辨率有限而不能有效显示上皮、Bowman 层及内皮层的细节, 因而不能有效探及肿瘤深度和边缘, 对于色素型眼表肿瘤的成像效果也相对较差^[21]。随着技术的改进, 时域 OCT 向频域 OCT 的升级使其在轴向分辨率和扫描速度等方面均得到优化, 从而呈现更加精细的角结膜图像^[10, 20, 22]。高分辨率 OCT (high resolution OCT, HR-OCT) 和超高分辨率 OCT (ultrahigh resolution OCT, UHR-OCT) 设备可有效区分眼表的上皮层与其下层组织结构, 分辨率分别为 5 ~ 10 μm 和 < 5 μm 。2011 年, Shousha 等^[20]首次报道使用 UHR-OCT 跟踪监测了 7 例采用化学治疗的角结膜上皮内瘤变 (conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia, CCIN) 患者的病变处上皮变化, 结果发现 UHR-OCT 所提供的临床信息与相应活体组织病理学检查结果高度一致。然而, 目前 UHR-OCT 仍为不可商业化采购的定制设备。但 Nanji 等^[11]研究发现, 目前较易采购的 RTVue HR-OCT 成像的清晰度堪比 UHR-OCT 设备。RTVue HR-OCT 具有几种用于评估眼表病变的特定模式。该设备可以对扫描部位进行实时成像和厚度的测量, 还可定位先前扫描处以便评估病灶的转归^[23]。此外, 还能将所得图像反转为负图像, 从而更好地描绘病变边缘^[11]。

反向光谱 OCT (inverse spectroscopic OCT, ISOCT) 是最近研究报道的一种新兴技术, 有望通过采集目标组织密度以检测超微结构水平的癌前病变。ISOCT 使用频域 OCT 技术采集不同深度组织的光学信号, 分辨率可低至 30 ~ 40 nm。通过三维扫描技术采集目标区域内所有个体像素反向散射的强度光谱, 经过叠加和干涉后终获得组织密度相关参数 D 。通常情况下, D 值越高, 组织或细胞密度越大。之前对结肠直肠癌和胰腺癌患者离体活检的研究发现, 与正常对照组相比, 这些癌变组织中的 D 值增加。此研究表明, ISOCT 可用于检测 OSSN 超微结构水平的癌前病变^[24]。

3 OSSN 在 AS-OCT 上的特异表现

OSSN 在 AS-OCT 上有几个特征性的表现。首先, 不同于正常眼表上皮所呈现的低反射层面, OSSN 表现为显著增厚的高反射上皮层。正常眼表上皮厚度约为 50 μm , 而 OSSN 的上皮厚度常大于 120 μm 。侵袭性 OSSN 的上皮厚度可达 1 662 μm ^[25]。但肿物厚度并非区分 OSSN 良恶性的指标。与正常上皮相比, OSSN 病变上皮的高反射状态可能是大量角化不良的肿瘤细胞密集排列的结果。组织学层面, 肿瘤细胞所呈现的核仁突出、核色素过多、核-质比增高以及双核或异常有丝分裂象等一系列特征性改变均可导致异常上皮层的高反射表现^[20]; 其次, AS-OCT 上, OSSN 异常上皮与正常上皮之间的分界通常清晰可见 (图 1), 这一特点在体内激光扫描共焦显微镜及病理组织学活检中均有相应体现^[26]; 此外, Singh 等^[25]的前瞻性研究中发现, 90% CCIN 的病灶下界可见一呈低反射的清晰而连续的线状横截面。而浸润型 OSSN 中, 此横截面常模糊不清或伴局部中断。这一特征性表现提示, 病变下方与正常组织之间有无连续的线状横截面可作为评价 OSSN 良恶性的指标。

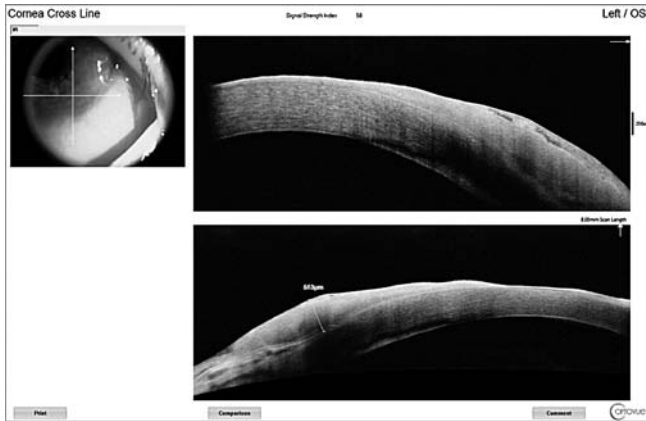


图 1 OSSN 的 AS-OCT 断层图像 病灶处上皮呈异常高反射,厚度达 553 μm ,肿瘤性上皮组织与正常上皮组织分界清晰

4 AS-OCT 在非典型 OSSN 中的应用

4.1 应用 AS-OCT 进行眼表疾病的鉴别诊断

基于如上特点,AS-OCT 可将 OSSN 与翼状胬肉、睑裂斑、角膜缘干细胞缺乏症、结膜原发性获得性黑变病、无色素瘤以及角结膜瘢痕等多种肿瘤性或退行性眼表疾病相鉴别^[10-11]。

OSSN 常需与翼状胬肉相鉴别,因二者有共同的发病因素(紫外线照射)而具有一定的共生概率^[5-6,27-31]。因不同地域的紫外线照射强度不同,二者共生的概率略有差异。美国南佛罗里达州地区研究中心统计二者的伴发概率为 1.7%(紫外线指数为 6~7),澳大利亚布里斯班为 9.8%,澳大利亚悉尼为 5%(紫外线指数为 8~9),加拿大为 0%(紫外线指数为 2~3)^[5,27-29]。通常,翼状胬肉的上皮下组织在 UHR-OCT 呈现高反射异常增厚,而上皮层的厚度及反射多正常^[32],这与 OSSN 的典型表现明显不同。Kieval 等^[6]报道,UHR-OCT 能够可靠地将 34 例临床上怀疑为 OSSN 或翼状胬肉的角结膜病变区分开来,其临床定性诊断与病理结果一致。该研究发现,OSSN 组与翼状胬肉组的平均上皮厚度分别为 346 μm 和 101 μm ,2 个组上皮厚度的差异有统计学意义。该研究中心以 140 μm 作为上皮厚度的临界值以区分翼状胬肉和 OSSN,灵敏度为 94%,特异性可达 100%。而另一研究认为二者的临界值为 120 μm ^[11]。因此,在没有明确数据来界定肿瘤性上皮增厚之前,所有数据均应考虑在内。

此外,AS-OCT 还可将 OSSN 与多种眼表疾患相鉴别,通常这些病变单凭裂隙灯显微镜检查极难区分。裂隙灯显微镜下的眼表病变可表现为角结膜处无色素的肉质状增厚(无色素瘤)^[11];或呈凝胶状外观伴血管簇状富集(结膜组织细胞增生症)^[10];有的可表现为斑片状扁平的色素沉着(结膜原发性获得性黑变病)^[10];还有的表现为角膜上若干蓝灰色团片状病灶(萨尔兹曼的结节变性)以及结膜下范围广泛的肉粉色团块(淋巴瘤)^[11]等。这些病变的 AS-OCT 图像有着共性的表现,即上皮组织的厚度和反光均正常,而上皮下组织多呈不同程度的高反光、瘢痕及异常增厚^[10-11]。依据这一诊断要点可将这些疾病与 OSSN 相鉴别。但明确具体病变类型时,还需行病理

组织学活检予以确诊。

4.2 应用 AS-OCT 检测伴随眼表疾病的 OSSN

OSSN 可伴发于多种常见或罕见疾病中,如角膜溃疡、慢性眼脸炎、坏死性巩膜炎、硬化性角膜炎、眼眶蜂窝织炎、义眼等^[3]。在这些情况下,眼部原发病征常常掩盖 OSSN 的典型表现,单纯通过裂隙灯显微镜检查较易漏诊。OCT 能够准确地检测到多种复杂眼表疾病中 OSSN 的存在。Atallah 等^[3]通过 HR-OCT 入组了 16 例复杂的眼表疾病(角膜瘢痕、角结膜血管翳等)中怀疑伴发 OSSN 的患者,研究中依据 HR-OCT 结果所做的定性诊断均与相应的病理活检结果相符,其一致率高达 100%。由此可见,AS-OCT 可有效检测各类复杂眼表疾病中 OSSN 病变。理想情况下,可避免多次活检或手术切除,从而减少角膜瘢痕或角膜缘干细胞缺乏等潜在的并发症。

5 AS-OCT 在 OSSN 治疗中的应用

5.1 AS-OCT 用于指导 OSSN 治疗方案的选择

OSSN 的治疗主要分为手术治疗和化学药物治疗。通过 AS-OCT 评估 OSSN 的侵袭程度有利于优化治疗方案。依据 2018 年最新推出的临床分类,累及范围广泛但无眼内浸润的 OSSN 采用局部化学药物点眼治疗为宜,当伴眼内浸润时才需手术干预^[8]。这种情况下,可通过 OCT 观察病灶下界有无低反射的连续性线状横截面以评估病灶下方浸润情况。如若病灶下方界限模糊并伴朝向巩膜组织蔓延的趋势则提示为浸润型 OSSN。

此外,AS-OCT 还可降低因临床误诊、漏诊而带来的不良治疗后果。由于 OSSN 易复发,手术常采用“非接触”肿物切除辅助周边冷冻疗法以减少肿物复发,复发率可降至约 7.7%^[33];而将 OSSN 误诊为翼状胬肉而单纯切除肿物者,术后复发率可高达 24%^[5,34]。另一文献报道,对 1 例行 AS-OCT 检查后高度怀疑为 OSSN 的“翼状胬肉”患者给予术后病理活检,结果显示为浸润性鳞状细胞癌。以上研究表明,AS-OCT 检查可提高 OSSN 的检出率,减少误诊,以尽早采取最优治疗方案^[27]。

5.2 AS-OCT 用于检测 OSSN 术后切缘

OSSN 术后复发有多种因素^[33],其中阳性切缘是复发的高危因素之一^[35-36]。复发型 OSSN 往往比初发型更具侵袭性^[37],为确保首次诊疗即消灭整个肿瘤,可应用 AS-OCT 来检测肿物残留情况。Chin 等^[26]报道了 1 例 CCIN 行手术切除的患者,该患者术后裂隙灯显微镜下观察原病灶处几乎无肿物残留,而 AS-OCT 在颞侧角膜缘附近显示与初始表现相似、高反射、较厚的上皮层,这一发现高度提示有肿物残留,其及时给予患者辅助局部干扰素- $\alpha 2b$ 药物治疗直至病灶消退。由此可见,AS-OCT 可有效探测术后切缘情况。

5.3 AS-OCT 用于监测 OSSN 疾病的转归

研究表明,OSSN 的治疗有从手术治疗转向化学药物治疗的趋势。相较 2003 年,肿瘤基底直径 < 2 mm 的 OSSN 选用化学药物治疗的人数增加了 5 倍,直径 > 8 mm 者增加了 10 倍^[38]。与传统的手术切除和冷冻疗法相比,化学药物治疗不仅能对原发病灶进行治疗,还能治疗整个眼表,从而可能消除亚临床

OSSN,同时避免角膜缘干细胞缺乏等术后并发症^[39]。这种无创性治疗方案存在 1 个隐患,由于缺少病理活检确诊而无法实时准确监测肿瘤控制情况,不能明确化学药物治疗停药时机。文献报道,仅通过裂隙灯显微镜检查会做出“肿瘤完全消退”的误判,因这种漏诊而提前终止局部治疗时,眼表残留的微观病灶会沿基底结膜层向临床病灶外扩散,从而增加肿瘤复发的风险^[20]。AS-OCT 可以克服裂隙灯显微镜检查的局限性并呈现出敏感且客观的图像以指导所随访的 OSSN 病例。

化学药物治疗过程中可每 6~8 周复查 1 次 AS-OCT,此时间间隔足以监测病变改善情况并防止增加不必要的药物使用时长。化学药物治疗随访过程中,OSSN 异常增厚的上皮会逐渐变薄,高反射基底膜的厚度也会逐渐减少,最终扫描病灶区的上皮厚度和形态学特征趋于正常化^[25]。Shousha 等^[20]还观察到,与翼状胬肉切除术后患者相似,部分仅行干扰素- α 2b 局部点眼(未做切口内活检)的 CCIN 患者可观察到肿瘤消退后残留的上皮下高反射组织及瘢痕。这种相似性表明上皮高反光的瘢痕不仅来自手术,还可能是干扰素- α 2b 治疗过程中上调免疫反应的结果^[20]。局部化学药物治疗所涉及的具体细胞机制还需进一步研究。

5.4 AS-OCT 在 OSSN 化学药物治疗中的作用

理想情况下,局部化学药物点眼治疗需持续至肿瘤完全消散。AS-OCT 有助于明确此时机。肿瘤消退后,不同研究中心建议的巩固用药时长尚不统一,有研究认为需继续点眼 1 个月^[40-41],而 Sturges 等^[42]则认为需继续用药 4 个月。在判定肿瘤完全消退时,Thomas 等^[2]认为裂隙灯显微镜检查可比 UHR-OCT 平均早 4 个月,最长者可达 29 周。因此,该研究者建议在设有 UHR-OCT 的医疗机构,如单通过裂隙灯显微镜检查判定肿瘤消退的情况下,仍需持续用化学药物点眼治疗 16 周为宜。总体来说,化学药物治疗总时长依据患者个体化临床疗效而定,通常为 3~7 个月^[35]。停药后应每季度进行 AS-OCT 随访。监测正常满 1 年后,可以每隔 6~12 个月进行 1 次随访。在随访中,增厚的高反射上皮复现,则高度怀疑为肿瘤复发,可再次行药物治疗或做病理组织活检来明确诊断^[2]。

6 AS-OCT 在 OSSN 诊疗应用中的局限性

AS-OCT 技术存在一定局限性:其一,OCT 无法表征细胞层面的细节;其二,对于较厚的病变(厚度大于 1 000 μm)或结节状病灶,OCT 图像经常因光信号无法穿透病灶组织而显示阴影,从而影响侵袭程度的评估;其三,OCT 较难扫描穹窿和睑结膜处病变;其四,尽管所获得的结果可观,部分 AS-OCT 的光学切片有时仍可能与组织病理学结果不相符^[25]。此外,AS-OCT 在 OSSN 的研究相对较少,所得结论的可靠性有待进一步证实。但不可否认的是,近年来大量研究为 AS-OCT 在 OSSN 中的应用提供了新的见解。AS-OCT 在 OSSN 诊疗方面潜力巨大,日后仍需要大样本量的前瞻性研究来进一步提高该诊断技术的预测效能,并揭示目前研究结论中存在的假阳性或假阴性结果。希望未来可进一步改进外显率,延展扫描宽度,增强图像质量,使 UHR-OCT 可用于角结膜上皮以外的区域,甚至推出更

高分辨率的机器以获得单个细胞水平的成像。目前已有研究证实 AS-OCT 可用于标记手术切缘边界^[43],未来的研究还可在实用性上进一步探索,例如计算肿瘤体积及术中实时判定手术切缘等^[2]。

综上所述,AS-OCT 具有无创性,可呈现出 OSSN 简单而易于识别的特征性表现,并可辅助临床医生做出与病理活检高度一致的定性诊断,在该疾病的诊疗和鉴别中展现出巨大的潜力及应用价值。随着眼科医生对此技术认识的不断提高,AS-OCT 有助于提高临床中 OSSN 的检出率,降低误诊率,并在肿瘤良恶性的判断、亚临床病灶及肿瘤复发的监控等方面起到重要作用。随着对 AS-OCT 的成像技术的开发和实用性方面的探索,该机器有望在 OSSN 的诊疗方面作出进一步突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia [J]. *Surv Ophthalmol*, 1995, 39(6): 429-450. DOI: 10.1016/s0039-6257(05)80054-2.
- [2] 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 [J]. *Ocul Surf*, 2014, 12(1): 46-58. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.11.001.
- [3] 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 [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(4): 688-695. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.03.003.
- [4] Barros JD, Lowen MS, Moraes-Filho MN, et al. Use of impression cytology for the detection of unsuspected ocular surface squamous neoplasia cells in pterygia [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2014, 77(5): 305-309. DOI: 10.5935/0004-2749.20140077.
- [5] Oellers P, Karp CL, Sheth A, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent ocular surface squamous neoplasia and pterygium [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(3): 445-450. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.08.010.
- [6] Kieval JZ, Karp CL, Abou Shousha M, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography for differentiation of ocular surface squamous neoplasia and pterygia [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(3): 481-486. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.08.028.
- [7] Honavar SG, Manjandavida FP. Tumors of the ocular surface: a review [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63(3): 187-203. DOI: 10.4103/0301-4738.156912.
- [8] Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, et al. Clinical management of ocular surface squamous neoplasia: a review of the current evidence [J]. *Ophthalmol Ther*, 2018, 7(2): 247-262. DOI: 10.1007/s40123-018-0140-z.
- [9] Kaliki S, Mohammad FA, Tahiliani P, et al. Concomitant simple limbal epithelial transplantation after surgical excision of ocular surface squamous neoplasia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 174: 68-75. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.10.021.
- [10] Shousha MA, Karp CL, Canto AP, et al. Diagnosis of ocular surface lesions using ultra-high-resolution optical coherence tomography [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(5): 883-891. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.025.
- [11] 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 [J]. *Ocul Surf*, 2015, 13(3): 226-235. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.02.001.
- [12] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea [J]. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49(1): 3-24. DOI: 10.1016/j.survophthal.2003.10.008.
- [13] Barros JN, Lowen MS, Ballalai PL, et al. Predictive index to differentiate invasive squamous cell carcinoma from preinvasive ocular surface

- lesions by impression cytology [J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93 (2) : 209-214. DOI:10.1136/bjo.2008.147710.
- [14] Alomar TS, Nubile M, Lowe J, et al. Corneal intraepithelial neoplasia; *in vivo* confocal microscopic study with histopathologic correlation [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151 (2) : 238-247. DOI:10.1016/j.ajo.2010.08.035.
- [15] Ong SS, Vora GK, Gupta PK. Anterior segment imaging in ocular surface squamous neoplasia [J/OL]. J Ophthalmol, 2016, 2016 : 5435092 [2020-03-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069377/>. DOI:10.1155/2016/5435092.
- [16] Nolan GR, Hirst LW, Bancroft BJ. The cytomorphology of ocular surface squamous neoplasia by using impression cytology [J]. Cancer, 2001, 93 (1) : 60-67.
- [17] Zarei-Ghanavati M, Mousavi E, Nabavi A, et al. Changes in *in vivo* confocal microscopic findings of ocular surface squamous neoplasia during treatment with topical interferon alfa-2b [J]. Ocul Surf, 2018, 16 (2) : 235-241. DOI:10.1016/j.jtos.2017.12.003.
- [18] 梁庆丰, 黄晶晶, 曹凯, 等. 眼表鳞状上皮肿瘤的组织病理学与活体共聚焦显微镜影像学特征分析 [J]. 中华眼科杂志, 2018, 54 (9) : 652-660. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.09.004.
- Liang QF, Huang JJ, Cao K, et al. Histopathology manifestation and imaging characteristics of *in vivo* confocal microscopy for diagnosis of ocular surface squamous neoplasia [J]. Chin J Ophthalmol, 2018, 54 (9) : 652-660. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.09.004.
- [19] Zuluaga AF, Follen M, Boiko I, et al. Optical coherence tomography: a pilot study of a new imaging technique for noninvasive examination of cervical tissue [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193 (1) : 83-88. DOI:10.1016/j.ajog.2004.11.054.
- [20] Shousha MA, Karp CL, Perez VL, et al. Diagnosis and management of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia using ultra high-resolution optical coherence tomography [J]. Ophthalmology, 2011, 118 (8) : 1531-1537. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.01.005.
- [21] Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, et al. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases [J]. Ophthalmology, 2011, 118 (7) : 1297-1302. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.11.011.
- [22] 张鹏. 光学相干断层扫描技术在眼前节结构应用的新进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32 (4) : 380-384. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.04.022.
- Zhang P. Progression in application of optical coherence tomography in ocular anterior segment examination [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32 (4) : 380-384. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.04.022.
- [23] 陶玉林, 蒋正轩, 陶黎明. 频域光相干断层扫描在原发性青光眼诊断中的应用研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35 (10) : 955-960. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.022.
- Tao YL, Jiang ZX, Tao LM. Research progress of the spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35 (10) : 955-960. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.022.
- [24] Lee HJ, Zhang L, Zhang S, et al. Detection of malignancy in ocular surface lesions by inverse spectroscopic optical coherence tomography and two-photon autofluorescence [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2019, 8 (3) : 16 [2020-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506202/>. DOI:10.1167/tvst.8.3.16.
- [25] Singh S, Mittal R, Ghosh A, et al. High-resolution anterior segment optical coherence tomography in intraepithelial versus invasive ocular surface squamous neoplasia [J]. Cornea, 2018, 37 (10) : 1292-1298. DOI:10.1097/ICO.0000000000001680.
- [26] Chin EK, Cortés DE, Lam A, et al. Anterior segment OCT and confocal microscopy findings in atypical corneal intraepithelial neoplasia [J]. Cornea, 2013, 32 (6) : 875-879. DOI:10.1097/ICO.0b013e318285cab9.
- [27] Hirst LW, Axelsen RA, Schwab I. Pterygium and associated ocular surface squamous neoplasia [J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127 (1) : 31-32. DOI:10.1001/archophthol.2008.531.
- [28] Chui J, Coroneo MT, Tat LT, et al. Ophthalmic pterygium; a stem cell disorder with premalignant features [J]. Am J Pathol, 2011, 178 (2) : 817-827. DOI:10.1016/j.ajpath.2010.10.037.
- [29] Yeung SN, Kim P, Lichtinger A, et al. Incidence of ocular surface squamous neoplasia in pterygium specimens; an 8-year survey [J/OL]. Br J Ophthalmol, 2011, 95 (4) : 592 [2020-04-06]. <https://bjo.bmj.com/content/95/4/592>. 1. long. DOI:10.1136/bjo.2010.197491.
- [30] Di Girolamo N. Association of human papilloma virus with pterygia and ocular-surface squamous neoplasia [J]. Eye (Lond), 2012, 26 (2) : 202-211. DOI:10.1038/eye.2011.312.
- [31] Zoroquiain P, Jabbour S, Aldrees S, et al. High frequency of squamous intraepithelial neoplasia in pterygium related to low ultraviolet light exposure [J]. Saudi J Ophthalmol, 2016, 30 (2) : 113-116. DOI:10.1016/j.sjopt.2016.02.007.
- [32] Furuya-Kanamori L, Dulanto-Reinoso CM, Stone JC, et al. Squamous neoplasia of the ocular surface in patients with pterygium in Peru [J]. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2014, 31 (4) : 689-694.
- [33] Li AS, Shih CY, Rosen L, et al. Recurrence of ocular surface squamous neoplasia treated with excisional biopsy and cryotherapy [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 160 (2) : 213-219. DOI:10.1016/j.ajo.2015.04.027.
- [34] Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture [J]. Arch Ophthalmol, 1997, 115 (6) : 808-815. DOI:10.1001/archophth.1997.01100150810025.
- [35] Viani GA, Fendi LI. Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia; a systematic review [J]. Arq Bras Oftalmol, 2017, 80 (2) : 131-136. DOI:10.5935/0004-2749.20170032.
- [36] Galor A, Karp CL, Oellers P, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (10) : 1974-1981. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.04.022.
- [37] Kiire CA, Srinivasan S, Karp CL. Ocular surface squamous neoplasia [J]. Int Ophthalmol Clin, 2010, 50 (3) : 35-46. DOI:10.1097/HO.0b013e3181e246e5.
- [38] Adler E, Turner JR, Stone DU. Ocular surface squamous neoplasia; a survey of changes in the standard of care from 2003 to 2012 [J]. Cornea, 2013, 32 (12) : 1558-1561. DOI:10.1097/ICO.0b013e3182a6e6c.
- [39] Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2013, 24 (4) : 336-342. DOI:10.1097/ICU.0b013e3283622a13.
- [40] Schechter BA, Koreishi AF, Karp CL, et al. Long-term follow-up of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia treated with topical interferon alfa-2b [J]. Ophthalmology, 2008, 115 (8) : 1291-1296. DOI:10.1016/j.ophtha.2007.10.039.
- [41] Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, et al. Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b [J]. Cornea, 2002, 21 (1) : 6-11. DOI:10.1097/00003226-200201000-00003.
- [42] Sturges A, Butt AL, Lai JE, et al. Topical interferon or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia [J]. Ophthalmology, 2008, 115 (8) : 1297-1302. DOI:10.1016/j.ophtha.2008.01.006.
- [43] 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 [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 206 : 17-31. DOI:10.1016/j.ajo.2019.05.017.

(收稿日期:2020-07-09 修回日期:2020-12-06)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)