

### Review

## *A review of ocular surface squamous neoplasia in people with HIV*

Amir Ahmadzadeh Amiri<sup>1</sup>, Fatemeh Daneshvar<sup>2</sup>, Ali Ahmadzadeh Amiri<sup>3</sup>, Ahmad Ahmadzadeh Amiri<sup>4\*</sup>

1. Medical student, department of medicine, Tehran University of medical sciences, Tehran, Iran.

2. Head of Sari Behavioral Disease Counseling Center, Mazandaran University Faculty of Medicine, Sari, Iran.

3. Ophthalmologist, Department Ophthalmology, Bu Ali Hospital, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical, Sari, Iran.

\*. Corresponding Author: E-mail: Ahmadzdh@yahoo.com

(Received 29 September 2019; Accepted 28 December 2019)

---

### **Abstract**

Ocular surface squamous cell neoplasia (OSSN) refers to a wide range of conjunctival and corneal epithelial tumors including: dysplasia, in situ carcinoma, and invasive cancer. The incidence of OSSN with human immunodeficiency virus (HIV) is increased due to its associated risk factors, such as human papillomavirus and exposure to sunlight. In this review, we discuss the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of OSSN associated with HIV infection. A search of the Google Scholar, Elsevier, Pubmed, ISI (Web of Science), Iran Medex, Scopus database in English from 1992 to 2018 was used to investigate the prevalence and prevalence of HIV positive squamous cell neoplasia. Eligibility criteria include any type of study that addresses the clinical manifestations of OSSN according to HIV status. Cases involving or screening for other types of malignancies in other groups were excluded. The 101 articles identified through the search were, in this review, OSSN reported as the first HIV / AIDS marker in 26 -86% of cases, and HIV positive testing in 38 -92% of patients with OSSN listed. The median age of onset of OSSN in HIV-infected patients in developing countries has dropped to the third to fourth decade. Those infected with HIV have shown larger invasive tumors, more severe malignancy, more invasive corneal, scleral and orbital invasion; more advanced stage tumors (T4), greater need for enucleation and wider exentration, and increased risk of tumor recurrence. It is noteworthy that current management of OSSN in HIV-positive people is based on the same standard treatment guidelines as described for OSSN in the general population. Most studies have shown that OSSN can occur at any time during the HIV / AIDS courses, and no significant association was found between CD4 count and severity of OSSN. In addition, the impact of antiretroviral treatment on OSSN is controversial. Based on the available evidence, HIV screening is recommended in all cases associated with OSSN to rule out HIV infection. The importance of the disease and the risk of relapse and its spread to patients should be counseled, with emphasis on regular follow-up and timely referral to the ophthalmologist for any unspecified ocular symptoms.

**Keywords:** Cognitive Behavior Therapy, Development, Children. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), Eye Surface, Squamous Neoplasia, Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Clin Exc 2019; 9(1-11) (Persian).

## مروری بر نئوپلازی سنگفرشی سطح چشم در افراد مبتلا به HIV

امیر احمدزاده امیری<sup>۱</sup>، فاطمه دانشورا<sup>۲</sup>، علی احمدزاده امیری<sup>۳</sup>، احمد احمدزاده امیری<sup>۳\*</sup>

### چکیده

نئوپلازی سنگفرشی سطح چشم (OSSN) به طیف وسیعی از تومورهای اپیتلیال ملتحمه و قرنيه شامل دیسپلازی، کارسینوما درجا و سرطان تهاجمی اشاره دارد. افزایش بروز OSSN با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) به دلیل عوامل خطر مرتبط با آن، مانند ویروس پاپیلوما انسانی و قرار گرفتن در معرض نور ماوراءبنفش خورشید قابل ملاحظه است. در این مرور، اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی، نحوه تشخیص و درمان OSSN مرتبط با عفونت HIV را مورد بحث قرار می‌دهیم. جستجوی الکترونیک با کلیدواژه‌های لاتین شامل: Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), Eye: Surface, Squamous Neoplasia, Human Immunodeficiency Virus (HIV) Google Scholar, Elsevier, Pubmed, ISI (Web of Science), Iran Medex, Scopus با زبان انگلیسی از سال ۲۰۱۸-۱۹۹۲ استفاده شد. ۱۰۱ مقاله مرتبط از طریق جستجو شناسایی شده‌اند، در این مرور، OSSN به‌عنوان اولین نشانگر HIV/AIDS در ۸۶-۲۶ درصد موارد گزارش شده است، تست مثبت HIV در ۹۲-۳۸ درصد بیماران با OSSN ذکر شده است. سن متوسط بروز OSSN در بیماران مبتلا به HIV در کشورهای در حال توسعه به دهه سوم تا چهارم کاهش یافته است. مبتلایان به ویروس HIV، تومورهای تهاجمی بزرگ‌تر، بدخیمی شدیدتر، تهاجم قرنيه‌ای، اسکالرال و ارییتال بیشتر، تومورهایی با مرحله پیشرفته‌تر (T4)، نیاز بیشتر به تخلیه و وسیع‌تر و افزایش خطر عود مجدد تومور را نشان داده‌اند. قابل توجه است که مدیریت فعلی OSSN در افراد دارای HIV مثبت مبتنی بر همان دستورالعمل‌های استاندارد درمانی است که برای OSSN در عموم جامعه شرح داده شده است. اغلب مطالعات نشان دادند که OSSN می‌تواند در هر زمانی از دوره بیماری HIV/AIDS رخ دهد و هیچ ارتباط قابل توجهی بین تعداد CD4 و درجه OSSN پیدا نشده است. علاوه بر این، تأثیر درمان ضد رتروویروس بر OSSN بحث‌برانگیز است. براساس شواهد موجود غربالگری HIV در کلیه موارد همراه با OSSN توصیه می‌شود. اهمیت بیماری و خطر عود و گسترش آن به بیماران با تأکید بر پیگیری منظم و مراجعه بهنگام به چشم‌پزشک برای هرگونه علائم نامشخص چشمی گوشزد گردد.

**واژه‌های کلیدی:** سندرم نقص ایمنی اکتسابی، نئوپلازی، سنگفرشی، سطح چشم، ویروس نقص ایمنی انسانی.

### مقدمه

قرنيه از جمله دیسپلازی، کارسینوما در محل و کارسینوم تهاجمی (سرطان سلول سنگفرشی) گفته می‌شود که ممکن است با گسترش داخل چشمی یا تهاجم ارییتال همراه باشد (۱-۲).

براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، شیوع HIV AIDS در سراسر جهان در شروع سال ۲۰۱۷ به ۳۶/۷ میلیون نفر رسیده است (۱). نئوپلازی سنگفرشی سطح چشم (OSSN) به طیفی از تومورهای اپیتلیال ملتحمه و

۱. دانشجوی دانشکده پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران.

۲. پزشک مسئول مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری شهرستان ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.

۳. هیئت علمی، بخش چشم مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.

\* نویسنده مسئول: ساری، مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا، بخش چشم.

E-mail: Ahmadzdh@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۷/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۹/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۷

به نوع سرطان سطح چشم نیز مورد استفاده قرار گرفته و به فارسی برگردانده شدند. در کل، ۱۰۱ مقاله از طریق جستجو مشخص شد. از این تعداد، ۵۰ مورد با موضوع مرتبط بودند و در مورد بررسی متن قرار گرفتند.

### یافته‌ها

یافته‌ها نشان داد که OSSN به‌عنوان اولین نشانگر HIV/AIDS در ۸۶-۲۶ درصد موارد گزارش شده است (۱۱). گرچه تشخیص OSSN عمدتاً براساس یافته‌های بالینی است، اما گاهی اوقات همپوشانی بین خصوصیات بالینی OSSN و ضایعات خوش‌خیم، نظیر ناخنک، افتراق اندو را مشکل می‌سازد. روش‌های، مانند اولتراسوند بیومیکروسکوپی، توموگرافی انسجام نوری سگمان قدامی، توموگرافی کامپیوتری یا تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی اریبت، برای رد کردن تهاجم استروما، درگیری قرنیه اسکالرال و گسترش داخل مغزی/اریتال ضروری است. در این مقوله ما به اپیدمیولوژی، صور بالینی و مدیریت OSSN در افراد مبتلا به HIV می‌پردازیم.

### بروز و خطر ابتلا به OSSN با عفونت HIV

عفونت HIV به‌عنوان یک عامل خطر ایجاد OSSN در مطالعات مختلف شناخته شده است، به طوری که خطر ابتلا به OSSN در افراد آلوده به HIV، ۳۰-۳ برابر افزایش می‌یابد (۷، ۱۰). با اینکه برخی از بیماران مبتلا به OSSN از وضعیت HIV خود آگاه نیستند، در مطالعات غربالگری که در کشورهای جنوب صحرای آفریقا در کلیه بیماران مبتلا به OSSN انجام شده، تست مثبت HIV در ۹۲-۴۹ درصد موارد دیده شده است که نشان‌دهنده ارتباط بالایی بین وضعیت OSSN و HIV در کشورهای آفریقایی است (۱۴-۱۲). یک بررسی سیستمیک و متاآنالیز روی ۱۲ مطالعه، نشان داده است که آلودگی HIV خطر OSSN را با تخمین ۸/۰۶ (۹۵٪ CI، ۵.29-12.3) افزایش داده است (۹). میانگین سنی بروز OSSN از دهه ششم زندگی به دهه چهارم در بیماران مبتلا به HIV نسبت غیر مبتلا به HIV

بدخیمی‌های متعددی در افراد مبتلا به HIV/AIDS دیده می‌شود، مانند نئوپلازی سنگفرشی سطح چشم<sup>۱</sup>، سارکوم کاپوسی و لنفوم غیرهوچکین، که در این مقوله OSSN، ۴-۸ درصد از بیماران را شامل می‌شود (۴-۳). اگرچه در سال‌های اخیر شیوع ویروس HIV کاهش یافته و توزیع جغرافیایی OSSN در سرتاسر جهان نیز تحت تأثیر همه‌گیری HIV است، ولی به دلیل همه‌گیری HIV در دهه گذشته و افزایش عمر مبتلایان با داروی رتروویروس، شیوع OSSN در جمعیت مبتلا به HIV افزایش یافته است. ابتلا به HIV نه تنها شانس OSSN را افزایش می‌دهد بلکه باعث شدت بیماری و پیش‌آگهی بدتر آن نیز می‌شود (۸-۵). در این بررسی مروری، ما متون موجود در مورد میزان شیوع، صور بالینی و مدیریت OSSN در جمعیت مبتلا به HIV مورد بحث قرار می‌دهیم.

### روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است که در پایگاه داده‌های Google Scholar, Elsevier, Pubmed, ISI (Web of Science), Iran Medex, Scopus منتشر شده‌ای را که وقوع بدخیمی OSSN در HIV با استفاده از واژه‌های کلیدی زیر جستجو کردیم: نئوپلاسم سنگفرشی، سندرم نقص ایمنی اکتسابی، سطح چشم، ویروس نقص ایمنی انسان HIV. این جستجوی طی سال‌های ۲۰۱۸-۱۹۹۲ بوده و شامل مطالعات با زبان انگلیسی بوده است. همه انواع مطالعاتی را که میزان شیوع، صور بالینی و نوع درمان OSSN در جمعیت مبتلا به HIV را بحث کردند، وارد شده‌اند. مطالعات بدخیمی‌های دیگر و غیر مرتبط با ایدز، از مطالعه حذف شدند. مقالاتی که از طریق غربالگری اولیه در مطالعه گنجانده شده‌اند، در معرض بررسی مستقل و کامل متن قرار گرفتند. به‌طور خاص، ما اطلاعات توصیفی را در مورد طرح مطالعه، اندازه، جمعیت، نوع مطالعه و نتیجه آن را استخراج کردیم. بعلاوه مطالعات مقایسه‌ای با توجه

<sup>۱</sup>. OSSN: Ocular Surface Squamous Neoplasia

سقوط کرده است. همچنین در حال حاضر میانگین سنی OSSN در افراد مبتلا به HIV/AIDS در مطالعات مختلف تقریباً ۴۱-۳۵ سال است (۱۶-۱۵). برخی مطالعات از ویژگی متفاوت و گاهی متناقض ابتلا بیشتر زنان، بدون تفاوت جنسی، تا مردان مسن را در بیماران مبتلا به HIV با OSSN گزارش کرده‌اند (۱۷،۹). این تفاوت گزارش‌ها ممکن است ناشی از نوع همه‌گیری HIV، قرار گرفتن در معرض بالای از ویروس پاپیلومای انسانی<sup>۲</sup> و تابش خورشید در منطقه باشد. در کشورهای توسعه‌یافته، شانس ابتلای مردان هم در جمعیت عمومی و هم در HIV بیشتر از زنان است، به طوری که بر اساس گزارش‌ها در استرالیا، انگلیس و آمریکا ۸۰-۷۰ درصد از بیماران مبتلا به OSSN با یا بدون آلودگی HIV را مردان تشکیل می‌دهند (۱۸-۱۷). اگرچه اتیوپاتوزن دقیق OSSN مشخص نیست، اما HIV، HPV و اشعه UV خورشید از عوامل خطر برای ایجاد آن مطرح‌اند (۲۰،۲۰،۹). کارب و کارپ و همکاران به‌طور جداگانه نشان دادند که فقط نوع جلدی HPV با افزایش خطر ابتلا به OSSN همراه است، با اینکه HIV به‌تنهایی نمی‌تواند عامل اصلی در ایجاد OSSN باشد، اما HIV با فراهم کردن بستر بافتی مستعد برای فعال‌سازی HPV انکوژنیک، به‌عنوان یک عامل مؤثر در ایجاد نئوپلازی OSSN نقش ایفا کند (۲۲،۹).

### صور بالینی

علائم بیماران مبتلا به OSSN از بدون علائم، درد شدید و یا کاهش بینایی می‌باشد. شایع‌ترین تظاهرات چشمی، قرمزی، سوزش چشم و یا ایجاد توده در چشم است (۱). OSSN در جمعیت عادی به‌صورت یک ضایعه با رشد آرام نشان داده می‌شود، درحالی‌که در افراد آلوده به HIV در کشورهای در حال توسعه و توسعه‌یافته، رفتاری تهاجمی با ضایعات بزرگ و آزاردهنده دارد (۱۳،۱۷،۲۲). معمولاً نئوپلازی OSSN بر روی ملتحمه فورنیکس رشد می‌کند، و غالباً از لیمبوس نازال شروع می‌شود که

می‌تواند منفرد یا منتشر باشد. تومورهای منفرد در مورفولوژی می‌توانند از نوع؛ گره‌ای، ندولو اولسراتیو، ژلانی، لکوپلاکی، پلاکوئید یا پاپیلار باشند (۲۳-۲۲). ماکوپا و همکاران شیوع بیشتری از لکوپلاکیا و رگ‌های تغذیه‌کننده را در زمان بروز بیماری‌های آلوده به HIV گزارش کردند (۷)، درحالی‌که کبرا و همکاران، ضایعات بزرگی را که دارای گسترش به فورنیکس بودند، را ذکر کردند (۲۴). بیشتر موارد ضایعات یک‌طرفه است (۱)، با این حال، در ۱۵ درصد موارد با درگیری دوطرفه و در ۳ درصد موارد ضایعات چند کانونی ذکر شده‌اند (۱۷). کالیکی و همکاران تفاوت معناداری در چگونگی بروز OSSN بین بیماران با یا بدون HIV مثبت نشان دادند که از جمله آن اندازه تومور بزرگ‌تر، تهاجم قرنیه‌ای بیشتر، تمایل به گسترش اسکالرال و اربیتال بیشتر، مرحله پیشرفته‌تر طبقه‌بندی (T4) تومورهای سرطانی و نیاز به انکولاسیون، اگرانتراسیون اربیتال بیشتر را در بیماران HIV، می‌توان اشاره کرد (۲۲،۲۵). نئوپلازی OSSN می‌تواند به غدد لنفاوی مجاور، سینوس‌های پاراناژال و مغز در افراد دارای تست مثبت HIV دست‌اندازی کند. مرگ ممکن است ناشی از متاستازهای منطقه‌ای یا دوردست و همچنین گسترش داخل جمجمه رخ دهد (۲۲،۲۷). بنابراین، درمان ضد رتروویروسی در هر بیمار OSSN با سرولوژی مثبت همراه با معاینه کامل سیستماتیک، مشاوره و مدیریت آن ضروری است. مقالات منتشر شده در مورد OSSN و HIV در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

### درمان

درمان OSSN در بیماران مبتلا به HIV/AIDS به یک یا دوطرفه بودن تومور، میزان تهاجم به ساختارهای مجاور و وضعیت کلی عمومی بیمار بستگی دارد. متداول‌ترین روش درمان برای تومورهای قابل برداشتن (کمتر از دو ربع)، مدیریت جراحی با برداشتن گسترده تومور با هدف برداشتن کامل تومور برای به حداقل رساندن عود است (۲۹). پیوند اپیتلیال لیمبال هم‌زمان پس از برداشتن

2. HPV: Human Papilloma Virus

گسترده تومور OSSN با گسترش بیش از ۳ ساعت به عمل می‌آید (۳۰). تومور منتشر (بیش از سه ربع سطح چشم) و ضایعات بزرگ حلقوی را می‌توان با کمورداکسیون و شیمی‌درمانی با عوامل موضعی مانند؛ میتوماکسین-سی، سیدوفوویر و ۵-فلوروئوراسیل کنترل کرد (۳۳-۳۱) و یا از واکسیناسیون/ایمونوتراپی با تزریق موضعی و پیرامون ضایعه با IFN $\alpha$ 2b و یا مهار سیستم ایمنی با IFN $\alpha$ 2b توپیکال استفاده نمود (۳۴). تخلیه وسیع تومور با کرایوتراپی در حاشیه ملتحمه، برای تومورهایی با تهاجم داخل چشم و یا مواردی که درگیری کامل سطح چشم به‌ویژه فورنیکس دارند، ایده‌آل است.

اگرانتراسیون اربیت براساس یافته‌های CT با تهاجم به اربیت ضروری است (۳۵،۳۱،۲۶). درمان ثانویه دیگر رادیو پلاک‌تراپی است که در مواردی که باقیمانده تومور در قاعده تومور در هیستوپاتولوژی مثبت باشد، در نظر گرفته می‌شود (۳۶-۳۷).

رادیوتراپی با پرتودرمانی خارجی نیز برای ضایعات منتشر و تهاجم داخل چشمی پیشنهاد می‌شود (۳۸). استفاده از انترفرون IFN $\alpha$ 2b به دلیل اثرات ضدویروسی و انکوستانتیک و همچنین خاصیت فعال‌سازی سلول‌های کشنده طبیعی که سلول‌های تومور را شناسایی و از بین می‌برند در درمان OSSN مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳۹).

جهت درمان با IFN $\alpha$ 2b به سیستم ایمنی سالم نیاز است، بنابراین، تجویز موضعی IFN $\alpha$ 2b انتخاب ایده‌آلی برای بیماران که داروی سرکوب‌گر سیستم ایمنی دریافت می‌کنند، نمی‌باشد. لذا ترجیح داده می‌شود که در این موارد به عامل غیر ایمنومدولاتور نظیر ۵-فلوروئوراسیل یا میتوماکسین C تبدیل گردد. علاوه بر این، در بیماران مبتلا به HIV، پاسخ به درمان ممکن است متناقض باشد و اندازه ضایعات ممکن است به دنبال استفاده از IFN $\alpha$ 2b افزایش یابد. در این موارد بهتر است قبل از شروع درمان با IFN $\alpha$ 2b موضعی، بررسی سرولوژی HIV در بیماران مبتلا به OSSN انجام شود (۴۰-۴۱).

میزان عود بعد از برداشتن کامل عمل جراحی OSSN در جمعیت عمومی بین ۳۳-۵ درصد متفاوت است (۴۲-۴۳). در

یک مطالعه‌ای از ایالات متحده، میزان عود با بیوپسی ساده، ۲۸/۵ درصد گزارش شد، که در صورت همراه با کرایوتراپی به ۷/۷ درصد کاهش یافته است، در این حال حدود ۴۳ درصد بیماران پس از درمان با داروهای موضعی دچار عود شدند (۴۳،۴۲،۳۱). بعلاوه، یک مطالعه از هند نیز نشان داد که عود در بیماران مبتلا به HIV بالای ۳۰ درصد است، درحالی‌که در بیماران بدون آلودگی HIV ۲۰ درصد بوده است (۲۶). ترکیب درمان جراحی با تجویز موضعی IFN $\alpha$ 2b می‌تواند خطر عود را در بیماری پیشرفته چشم کاهش می‌دهد، گرچه معلوم نیست که آیا این مداخلات در افراد مبتلا به عفونت HIV نیز اثرات مشابهی دارند. با این حال، تجویز قطره‌های موضعی 5-FU بعد از عمل نشان داده شده است که میزان عود OSSN در بیماران HIV کاهش داشته است (۴۴). تائین و همکاران به اهمیت برداشتن حاشیه در زمان جراحی در بروز عود اشاره کردند. آن‌ها مشاهده کردند که تومورهای کاملاً خارج شده در ۳۳ درصد به عود منجر می‌شود، اما بیش از ۵۶ درصد موارد که تومور به‌طور ناقص خارج شده یا با دیسپلازی در حاشیه ضایعه همراه بوده منجر به عود شده است. آن‌ها توضیح دادند که در ضایعات داخل اپیتلیالی، مهم‌ترین عامل عود تومور برداشتن ناقص تومور بود، نه عمق نفوذ بافتی ضایعه (۴۵). با وجود درمان‌های تهاجمی، بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته با عودهای مکرر مستعد ابتلا به تهاجم داخل چشم هستند، که در این صورت نیازمند تخلیه چشم یا اگرانتراسیون با تهاجم به اربیت هستند (۴۶).

از آنجا که اکثر تومورها در عرض ۶ ماه از درمان عود می‌کنند، پیگیری مکرر بعد از عمل در هفته اول، هفته ۶، ۳ ماه و ۶ ماه بعد و متعاقباً در فواصل ۶ ماه تا ۲ سال پس از درمان توصیه می‌شود (۴۷). با توجه به اینکه ضایعات عودکننده دارای رشد آهسته و پتانسیل بدخیمی هستند، لذا پیگیری سالانه و مستمر برای کلیه بیماران OSSN با سابقه عود تأکید می‌شود (۴۵). با درمان‌های جدید ضدویروس بسیار فعال (HAART) در بیماران، HIV/AIDS از یک بیماری حاد و کشنده به یک بیماری

کرده است. درمان تومورهای فرصت طلب در HIV/AIDS مؤلفه بسیار مهم در مراقبت از افراد HIV مثبت است. استفاده از متدهای جایگزین مانند استفاده از ضد متابولیت‌های موضعی به‌تنهایی یا در ترکیب با جراحی در درمان زودرس OSSN بسیار مؤثر است. توصیه می‌شود، راه‌های عملی و ارزان برای جلوگیری از OSSN در جمعیت HIV با افزایش مداخلات برای کاهش اثرات جهش‌زایی تابش اشعه ماوراءبنفش خورشیدی، مانند؛ عینک آفتابی محافظ، و افزایش دامنه استفاده از واکسیناسیون HPV و ویروس‌های آنکوژنیک مرتبط با این بیماری شناسایی و اجرایی شوند (اشاره به استفاده از عینک آفتابی و واکسیناسیون).

مزمین کنترل‌شده تبدیل‌شده و منجر به افزایش طول عمر بیماران گردیده است. این وضعیت به افزایش احتمال بیماری OSSN و همچنین افزایش فرم دوطرفه آن منجر می‌شود (۴۸). تأثیر ART بسیار فعال<sup>۳</sup> بر OSSN است بحث‌برانگیز است. مطابق مطالعه گوجه‌انگی و همکاران، درمان HAART شیوع OSSN را کاهش نمی‌دهد (۲۸). ولی شواهدی از بهبودی کامل پس از ۶ ماه از شروع درمان با HAART وجود دارد (۴۹). هیچ روند قابل توجهی بین تعداد CD4 و میزان درگیری OSSN کشف نشده است (۷،۶،۱). حدس زده می‌شود که سرکوب سیستم ایمنی ناشی از HIV نقش مهمی در اتیوپاتوژنز OSSN دارد. بنابراین، مانیتورینگ CD4 در کلیه بیماران OSSN مبتلا به HIV توصیه می‌شود. اغلب گزارشات تعداد لنفوسیت‌های CD4 کمتر از ۲۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب را در ۱۰۰-۸۵ درصد بیماران OSSN در زمان تشخیص ذکر کرده‌اند (۱۶،۷). این تعداد پایین سلول‌ها نشان می‌دهد که اکثر بیماران OSSN مبتلا به HIV به‌طور قابل توجهی در زمان بروز آن سیستم ایمنی سرکوب‌شده‌ای دارند (۱۶،۷).

اختصار	تعریف اختصار
AKE	keratoepithelictomy با الکل
CIN	نئوپلازی داخل اپیتالی ملتحمه
CIS	سرطان درجا
MMC	میتومایسین سی
OSSN	نئوپلازی سنگفرشی سطح چشمی
PCR	واکنش زنجیره ای پلیمراز
SCC	سرطان سلول سنگفرشی

### نتیجه‌گیری

غریب‌الگری HIV در همه موارد همراه با OSSN برای رد عفونت HIV تشخیص داده نشده، به‌خصوص در افراد بالای ۶۰ سال، ضایعات ملتحمه آتیپیک، ضایعات بزرگ، تومورهای دوطرفه یا چند کانونه و دارای رشد تهاجمی توصیه می‌شود. براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت آفریقا به‌عنوان مرکز جهانی پاندمی بیماری HIV/AIDS، بالاترین شیوع ویروس پاپیلوما‌ی انسانی HPV در جهان و قرار گرفتن زیاد در معرض ماوراءبنفش خورشید، دارای هر سه گروه از عوامل خطر ساز بوده، با بیشترین میزان وقوع موارد OSSN همراهند. این موضوع پس از ورود HAART در درمان HIV/AIDS و افزایش امید به زندگی، به وقوع بیشتر OSSN در مبتلایان به HIV کمک

<sup>3</sup>. HAART

جدول شماره یک: مقالات منتشر شده در مورد OSSN و HIV											
نویسندگان	کشور	نوع مطالعه	نسبت بیماران HIV به کل بیماران OSSN	محدوده سن، سال	جنس (مرد به زن)	دوره بیماری OSSN	مشخصه بالینی	مشخصه پاتولوژی	درمان/عود	ملاحظات	سال انتشار
											سال انتشار
گوج-اونگی (۲۷)	امریکا	مروری	048, 15/ 491 بیمار مبتلا به ایدز	15-29 (n=1) 30-39 (n=5) 40-49 (n=4) ≥50 (n=5)	۱۴:۱	-	-	همگی SCC	-	بیش از ۱۲ برابر خطر SCC در بیماران مبتلا به ایدز	۲۰۰۸
اسپیتزر (۱۱)											۲۰۰۸
مالوی افریقا	سری موارد	سری موارد	۳۰/۳۸	۱۹-۶۰	۴/۱:۱	یک ماه تا بیش از ۲ سال	عمدتا نازال با اندازه توموراز ۲ میلی متر تا چند سانتی متر و درگیری اریبت در ۶ درصد،	CIN 35%, SCC 65%	-	امتناع از تست HIV با ازدواج، عدم اختلاف سنی بین گروه HIV <sup>+</sup> و HIV <sup>-</sup> عدم اطلاع از HIV با OSSN	۲۰۰۸
شیلد (۲۲)											۲۰۱۱
امریکا	سری موارد	سری موارد	۴	۴۲-۶۵	همه مرد	-	لکوپلاکی ۱۰۰ درصد، میانگین ابعاد قاعده تومور ۱۳ میلی متر	-	بیوپسی اکسیژنال + AKE مدت زمان سرکوب سیستم ایمنی ۵ سال	کرایوتراپی حاشیه، عود تومور (۱ نفر)	۲۰۱۱
برادپ (۱۶)											۲۰۱۲
هند	موردی شاهد	موردی شاهد	۶/۲۱	۳۱-۴۰	۴,۲:۱	یک تا ۴ ماه	تومورها در بروز < ۸ میلی متر یا < ۳ ساعت، موقیعت همگی در تمپورال	+ کرایوتراپی حاشیه ± MMC موضعی SCC ۱۰۰ درصد	میانگین تعداد CD <sub>4</sub> در بیماران مبتلا به HIV با OSSN 133 سلول در میلی متر مکعب، در همه موارد HIV <sup>+</sup>	-	۲۰۱۲
ماکوپا (۷)											۲۰۱۲
تانزانیا افریقا	موردی شاهد	موردی شاهد	۷۹/۱۳۲	۱۸/۸۶	۱:۲,۱	بیش از ۶ ماه	اندازه ضایعه < ۵ میلی متر ۷۲ درصد، لکوپلاکی ۶۴ درصد، رگ های تغذیه کننده ۶۷ درصد	دیسپلازی خفیف تا متوسط ۱۵/۴ درصد، دیسپلازی شدید ۵۳/۸ درصد ۳۰/۸ SCC درصد	عود در ۸۲ درصد	زمان طولانی تر علائم، افزایش اندازه تومور، وجود عروق فیدر، عود بیشتر در بیماران مبتلا به HIV <sup>+</sup> میانگین شمارش CD <sub>4</sub> 103 سلول/میلی متر مکعب	۲۰۱۲
گیچوهی (۱۳)											۲۰۱۵
کنیا افریقا	اینده نگر مقطعی	اینده نگر مقطعی	۹۸/۱۳۳	متوسط ۳۹	۱:۱/۸	۸ ماه	متوسط ضایعه ۶/۸ میلی متر، کوادران نازال ۶۱ درصد، لکوپلاکی ۷۲ درصد، درگیری قرینه ۶۵ درصد	کارسینوم سلول سنگفرشی تمایز یافته ۴۶، دیسپلازی خفیف-متوسط ۱۸ درصد، دیسپلازی شدید ۲۱ درصد	بیوپسی اکسیژنال	سیگاری شدید، میانگین تعداد سلول های CD <sub>4</sub> 265 سلول/میلی متر مکعب	۲۰۱۵
گچیوهی (۱۳)											۲۰۱۵

ملاحظات	درمان/عود	مشخصه پاتولوژی	مشخصه بالینی	دوره بیماری OSSN	جنس (مرد به زن)	محدوده سن، سال	نسبت بیماران HIV به کل بیماران OSSN	نوع مطالعه	کشور	نویسندگان
										سال انتشار
مدت زمان طولانی تر علائم، افزایش قاعده تومور، ضخامت و شیوع بیشتر موضع تمپورال، در HIV <sup>+</sup> در مقایسه با HIV <sup>-</sup>	بیوپسی اکسیژنال + AKE کرایوترابی حاشیه ۶۹ درصد، درمان موضعی MMC 12 درصد، تخلیه چشم ۴ درصد، اگزتراسیون، ۱۶ درصد، عود تومور در ۳۰ درصد	دیسپلازی خفیف متوسط ۶ درصد، دیسپلازی شدید CIS ۱ درصد، تهاجم استروما ۶۰ درصد، تهاجم اسکلرال ۱۹ درصد، تهاجم قرنیه ۱۸ درصد، حاشیه جراحی مثبت ۲۳ درصد، در قاعده مثبت ۲۰ درصد	درگیری تمپورال ۴۵ درصد، میانگین ابعاد پایه ۱۲ میلی متر، میانگین ضخامت ۳ میلی متر، لیمبوس ۸۰ درصد، درگیری قرنیه ۸۲ درصد	۱۵ ماه	۲/۸:۱	متوسط ۴۰	۸۳/۲۰۰	سری موارد	هند	کامل (۲۵)
										۲۰۱۵
-	-	CIS 36%, SCC 63%	قاعده < ۵ میلی متر ۲۱,۶ درصد، درگیری فورنیکس ۲۷,۲ درصد، عروق فیدر در ۱۰۰ درصد	-	۱۰:۱	۱۴-۶۶	۱۱/۴۸	سری موارد	هند	کایرا (۲۴)
										۲۰۱۵
موارد HIV+ تازه تشخیص داده شده ۷۰ درصد	بیوپسی اکسیژنال + AKE کرایوترابی حاشیه ۷۵ درصد، MMC موضعی ۷ درصد، تخلیه چشم ۶ درصد، اگزتراسیون اربیت ۱۲ درصد، عود تومور ۲۳ درصد	55% SCC	دو طرفه ۱۵ درصد، میانگین ابعاد قاعده ۱۱ میلی متر درگیری اربیت ۹ درصد، گسترش داخل چشم ۱ درصد	۱۶ ماه	۳:۱	۲۴-۲۶	۸۶/۲۲۸	سری موارد	هند	کالیک (۱۷)
										۲۰۱۶

## References

- World Health Organization. HIV/AIDS. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en>. Accessed October 12, 2017.
- Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(6):429–450.
- Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea*. 2003;22(7):687–704.
- Chisi SK, Kollmann MK, Karimurio J. Conjunctival squamous cell carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection seen at two hospitals in Kenya. *East Afr Med J*. 2006;83(5):267–270.
- Nkomazana O, Tshitswana D. Ocular complications of HIV infection in sub-Saharan Africa. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5(3):120–125.
- Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, Burton MJ. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health*. 2013;18(12):1424–1443.
- Makupa II, Swai B, Makupa WU, White VA, Lewallen S. Clinical factors associated with malignancy and HIV status in patients with ocular surface squamous neoplasia at Kilimanjaro Christian Medical Centre, Tanzania. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(4):482–484.
- Osahon AI, Ukponmwan CU, Uhunmwangho OM. Prevalence of HIV seropositivity among patients with squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2011;1(2):150–153.
- Carreira H, Coutinho F, Carrilho C, Lunet N. HIV and HPV infections and ocular surface squamous neoplasia: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1981–1988.
- Chinogurei TS, Masanganise R, Rusakaniko S, Sibanda E. Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) and human immunodeficiency virus at Sekuru Kaguvi Eye Unit in Zimbabwe: the role of operational research studies in a resource poor environment? *Cent Afr J Med*. 2006;52(5–6):56–58.
- Spitzer MS, Batumba NH, Chirambo T, Bartz-Schmidt KU, Kayange P, Kalua K, Szurman P. Ocular surface squamous neoplasia as the first apparent manifestation of HIV infection in Malawi. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(5):422–425.
- Newton R, Ziegler J, Ateenyi-Agaba C, Bousarghin L, Casabonne D, Beral V, et al. The epidemiology of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda. *Br J Cancer*. 2002;87(3):301.
- Gichuhi S, Macharia E, Kabiru J, et al. Clinical presentation of ocular surface squamous neoplasia in Kenya. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(11):1305–1313.
- Steele KT, Steenhoff AP, Bisson GP, Nkomazana O. Ocular surface squamous neoplasia among HIV-infected patients in Botswana. *S Afr Med J*. 2015;105(5):379–383.
- Timm A, Stropahl G, Schittkowski M, Sinzidi C, Kayembe D, Guthoff R. [Association of malignant tumors of the conjunctiva and HIV infection in Kinshasa (DR Congo): first results]. *Ophthalmologe*. 2004;101(10):1011–1016.
- Pradeep TG, Gangasagara SB, Subbaramaiah GB, Suresh MB, Gangashettappa N, Durgappa R. Prevalence of undiagnosed HIV infection in patients with ocular surface squamous neoplasia in a tertiary center in Karnataka, south India. *Cornea*. 2012;31(11):1282–1284.
- Kaliki S, Kamal S, Fatima S. Ocular surface squamous neoplasia as the initial presenting sign of human immunodeficiency virus infection in 60 Asian Indian patients. *Int Ophthalmol*. 2017 Oct;37(5):1221–1228.
- McKelvie PA, Daniell M, McNab A, Loughnan M, Santamaria JD. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):168–173.
- Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):98–103.
- Nakamura Y, Mashima Y, Kameyama K, Mukai M, Oguchi Y. Detection of human papillomavirus infection in squamous tumours of the conjunctiva and lacrimal sac by immunohistochemistry, in situ hybridisation, and polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(4):308–313.
- Ateenyi-Agaba C, Dai M, le Calvez F, et al. TP53 mutations in squamous-cell

- carcinomas of the conjunctiva: evidence for UV-induced mutagenesis. *Mutagenesis*. 2004;19(5):399–401.
22. Shields CL, Ramasubramanian A, Mellen PL, Shields JA. Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). *Ophthalmology*. 2011;118(11):2133–2137.
  23. Karp CL, Scott IU, Chang TS, Pflugfelder SC. Conjunctival intraepithelial neoplasia: a possible marker for human immunodeficiency virus infection? *Arch Ophthalmol*. 1996;114(3):257–261.
  24. Kaliki S, Freitag SK, Chodosh J. Nodulo-ulcerative ocular surface squamous neoplasia in 6 patients: a rare presentation. *Cornea*. 2017;36(3):322–326.
  25. Kabra RC, Khaitan IA. Comparative analysis of clinical factors associated with ocular surface squamous neoplasia in HIV infected and non HIV patients. *J Clin Diagn Res*. 2015 May;9(5):NC01-3.
  26. Kamal S, Kaliki S, Mishra DK, Batra J, Naik MN. Ocular surface squamous neoplasia in 200 patients: a case-control study of immunosuppression resulting from human immunodeficiency virus versus immunocompetency. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1688–1694.
  27. Tabbara KF, Kersten R, Daouk N, Blodi FC. Metastatic squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Ophthalmology*. 1988;95(3):318–321.
  28. Guech-Ongey M, Engels E, Goedert J, Biggar R, Mbulaiteye S. Elevated risk for squamous cell carcinoma of the conjunctiva among adults with AIDS in the United States. *Int J Cancer*. 2008; 122 (11):2590–2593.
  29. Shields JA, Shields CL, de Potter P. Surgical management of conjunctival tumors: the 1994 Lynn B McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):808–815.
  30. Kaliki S, Mohammad FA, Tahiliani P, Sangwan VS. Concomitant simple limbal epithelial transplantation after surgical excision of ocular surface squamous neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 2017;174 (Suppl C):68–75.
  31. Midena E, Angeli CD, Valenti M, de Belvis V, Boccato P. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(3):268–272.
  32. Sherman MD, Feldman KA, Farahmand SM, Margolis TP. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical cidofovir. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(3):432–433.
  33. Besley J, Pappalardo J, Lee GA, Hirst LW, Vincent SJ. 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.
  34. Karp CL, Galor A, Chhabra S, Barnes SD, Alfonso EC. Subconjunctival /perilesional recombinant interferon  $\alpha$ 2B for ocular surface squamous neoplasia: a 10-year review. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2241–2246.
  35. Kaliki S, Mohammad FA, Tahiliani P, Sangwan VS. Concomitant simple limbal epithelial transplantation after surgical excision of ocular surface squamous neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 2017;174 (Suppl C):68–75.
  36. Walsh-Conway N, Conway RM. Plaque brachytherapy for the management of ocular surface malignancies with corneoscleral invasion. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(6):577–583.
  37. Arepalli S, Kaliki S, Shields CL, Emrich J, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy in the management of scleral-invasive conjunctival squamous cell carcinoma: an analysis of 15 eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(6):691–696.
  38. Ramonas KM, Conway RM, Daftari IK, Crawford JB, O'Brien JM. Successful treatment of intraocularly invasive conjunctival squamous cell carcinoma with proton beam therapy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(1):126–128.
  39. Lake DF, Briggs AD, Akporiaye ET. Immunopharmacology. In: Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9th ed. Boston: McGraw-Hill; 2004:931–957.
  40. Ashkenazy N, Karp CL, Wang G, Acosta CM, Galor A. Immunosuppression as a possible risk factor for interferon nonresponse in ocular surface squamous neoplasia. *Cornea*. 2017;36(4):506–510.
  41. Mata E, Conesa E, Castro M, Martínez L, de Pablo C, González ML. Conjunctival squamous cell carcinoma: paradoxical response to interferon

- eyedrops. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014;89(7):293–296.
42. Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, et al. Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology*. 1997;104(12):2085–2093.
43. Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC Jr, Laibson PR. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms: the experience from a cornea center. *Cornea*. 2000;19(3):278–283.
44. Gichuhi S, Macharia E, Kabiru J, et al. Topical fluorouracil after surgery for ocular surface squamous neoplasia in Kenya: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2016;4(6):e378–e385.
45. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology*. 1997;104(3):485–492.
46. Tsatsos M, Karp CL. Modern management of ocular surface squamous neoplasia. *Expert Rev Ophthalmol*. 2013;8(3):287–295.
47. Gichuhi S, Irlam JJ. Interventions for squamous cell carcinoma of the conjunctiva in HIV-infected individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005643.
48. Masanganise R, Mukome A, Dari J, Makunike-Mutasa R. Bilateral HIV related ocular surface squamous neoplasia: a paradigm shift. *Cent Afr J Med*. 2010;56(5–8):23–26.
49. Holkar S, Mudhar HS, Jain A, et al. Regression of invasive conjunctival squamous carcinoma in an HIV-positive patient on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2005;16(12):782–783.

