

眼表鳞状上皮瘤研究进展

李经纬, 杨燕宁

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 李经纬, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜及眼表疾病。

通讯作者: 杨燕宁, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜及眼表疾病. ophyyn@163.com

收稿日期: 2018-01-05 修回日期: 2018-05-03

Research progress of ocular surface squamous neoplasia

Jing-Wei Li, Yan-Ning Yang

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Ning Yang. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ophyyn@163.com

Received: 2018-01-05 Accepted: 2018-05-03

Abstract

• Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) is a type of ocular surface tumor, which is difficult to diagnose because of its low incidence is low and it is easy to be confused with pterygium. In recent years, the improvement of various diagnostic techniques and the extensive application of interferon (IFN) to OSSN therapy have greatly reduced the recurrence rate, and the diagnostic and therapeutic methods of OSSN tend to be diversified. Understanding the current causes of OSSN and the ways of treatment can better guide the OSSN study.

• KEYWORDS: ocular surface squamous neoplasia; conjunctival intraepithelial neoplastic lesions; squamous cell carcinoma of conjunctiva and cornea; interferon; mitomycin C; 5-fluorouracil

Citation: Li JW, Yang YN. Research progress of ocular surface squamous neoplasia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6): 1047-1050

摘要

眼表鳞状上皮瘤 (OSSN) 是临床上少见的眼表肿瘤, 由于其发病率低, 且易与翼状胬肉等混淆, 给诊断造成困难。近年来, 各种诊断技术的提高, 以及干扰素 (interferon, IFN) 广泛应用于 OSSN 治疗, 大幅度降低复发率, OSSN 诊断治疗手段趋于多样化。了解当前 OSSN 发病原因以及

治疗方式, 可以更好地指导 OSSN 研究。

关键词: 眼表鳞状上皮瘤; 结膜上皮内瘤变; 角结膜鳞状细胞癌; 干扰素; 丝裂霉素 C; 5-氟尿嘧啶

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.15

引用: 李经纬, 杨燕宁. 眼表鳞状上皮瘤研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(6):1047-1050

0 引言

眼表鳞状上皮瘤 (ocular surface squamous neoplasia, OSSN) 是一种宽泛的学术用语, 包含了结膜上皮内瘤变 (conjunctival intraepithelial neoplastic lesions, CIN) 以及角结膜侵袭性鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma of conjunctiva and cornea, SCC)^[1]。也有文献将良性肿瘤包含在 OSSN 定义中, 比如结膜乳头状瘤, 由于良性肿瘤在临床诊治过程中意义较小, 本文主要阐述 OSSN 恶性肿瘤临床表现及诊治进展。CIN 包含了由轻到重不同等级的非典型增生的鳞状上皮以及原位癌。这种分类类似于宫颈上皮内瘤变。所以 CIN 也可以称为癌前病变, 由于眼科临床尚未普及结膜刮片检查, CIN 基本毫无症状, 所以临床上难以见到典型 CIN 病例, 而一旦 CIN 发展为原位癌并且突破基底膜, 演变为角结膜 SCC, 肉眼可见眼表肿物, 临床眼科医师更容易识别, 因而近年来文献报道的大量病例均为角结膜 SCC 病例。HPV、HIV 感染、老年男性、紫外光照射、免疫缺陷均是 OSSN 易感因素。OSSN 常发生于睑裂区角膜缘附近, 可由结膜蔓延到角膜, 也可仅仅累及角膜。

1 流行病学

2013 年报道全球男性 OSSN 发病率为 0.18 例/年/100000 人, 女性 OSSN 发病率为 0.08 例/年/100000 人^[2]。多发于赤道部地区, 其中发病率高峰在南纬 16 度。已发现非洲地区最高发病率男性 OSSN 可达 1.38 例/年/100000 人, 女性 OSSN 发病率为 1.18 例/年/100000 人。这种热带地区紫外线强, HIV、HPV 感染多, 均是其高发病率主因。而且 OSSN 发病率在眼部肿瘤占据比例大, 2015 年 Fahimeh 等研究 274 例结膜肿物, 发现角结膜 SCC 最为常见, 约占 40.8%^[3]。2016 年一份 5 002 例结膜肿瘤分析发现 52% 结膜肿瘤为良性, 18% 为交界性, 30% 为恶性。30% 恶性肿瘤包括 12% 黑色素瘤, 9% 角结膜 SCC, 7% 淋巴瘤, 2% 其他特殊类型肿瘤^[4]。可见角结膜 SCC 在结膜恶性肿瘤相当常见, 发病率位居前列, 需要引起临床眼科医生重视。

2 发病诱因

控制分化与增殖的基因受到损伤便会发生细胞恶性增殖, 几种不同的潜在因素影响着 OSSN 进展。目前认为

角膜缘干细胞受到突变因子刺激,从而产生 OSSN。目前已知的危险因素包括紫外线照射、HPV 及 HIV 感染、吸烟、石油与砷等化学物暴露、维生素 A 缺乏、着色性干皮病及其他免疫缺陷病。

2.1 紫外线 许多研究表明 OSSN 与紫外线密切相关,发病危险性与紫外线 (ultraviolet, UV) 种类、暴露密度、累计剂量等因素关联。紫外线根据光谱波长可分为 UVA、UVB、UVC。UVA 波长为 320 ~ 400nm, UVB 波长为 280 ~ 320nm, UVC 波长为 200 ~ 280nm。目前认为 UVB 为 OSSN 主要的危险因素。UVB 可以导致 DNA 嘧啶二聚体形成,也损伤参与 DNA 修复的核苷酸切除修复系统。这种 DNA 基因改变可以通过 DNA 复制遗传给下一代,造成蛋白质表达异常,并最终产生癌变。

2.2 着色性干皮病 着色性干皮病 (xeroderma pigmentosum, XP) 是一种常染色体隐性疾病。由于核酸内切酶缺陷造成 DNA 修复功能异常,在受到日光照射时,由于紫外线造成的 DNA 损伤无法及时修复,极易发生皮肤及黏膜癌症。大部分患者临床表现包括皮肤异常斑点、日晒反应、各种早期皮肤癌^[5]。神经方面表现为听力、运动、认知障碍。40% ~ 100% 病例^[6] 表现出眼周皮肤及眼表症状,包括结膜充血、结膜黑色素瘤、角膜白斑、角膜变性、翼状胬肉、干眼、畏光等。2017 年 Rongxuan 等报道约 2% XP 患者发展为 OSSN,而有 44% XP 患者发展为结膜黑色素瘤 (conjunctival melanosis)^[7]。之前也有报道 10% XP 患者发生 OSSN^[8],由于这些研究病例数都不足 100 例,难以确定 XP 患者发生 OSSN 准确数据。XP 在欧洲发病率为 0.09 例/年/100000 人^[9],所以由 XP 诱发的 OSSN 少见,但也是 OSSN 发病不可忽略的因素。

2.3 HPV 人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 是一种无包膜的二十面体 DNA 病毒。皮肤型有 HPV 1、2、3、4、5、7、8 等,黏膜型 HPV 分为低危型及高危型,低危型有 HPV 6、11、40、42、43、44、54 等;高危型有 HPV 16、18、31、35、39、45、51、52、56、58、59、68、78 等^[10]。不少研究提示 HPV 感染与 OSSN 发病高度相关,HPV 6 和 11 是 OSSN 良性肿瘤中常见类型^[11], HPV 16 和 18 是 CIN 及角结膜 SCC 中常见类型。HPV 基因分为早期区 (E 区)、晚期区 (L 区) 和长调控区 (LCR 区)。E 区包括 E1 和 2, E4 ~ 7 等 6 个亚区。E1 与病毒复制有关,它编码的蛋白有 ATP 依赖性解旋酶活性。E2 与转录调节有关, E2 蛋白是转录因子,可以抑制 E6 和 E7 基因启动子活性,调节 E6、E7 癌基因的转录。E4 编码晚期胞质蛋白,与病毒成熟有关。E5 有较弱的转化活性。E6 和 E7 与细胞转化、HPV 的致癌性有关,编码 HPV 最主要的癌蛋白。L 区编码主要衣壳蛋白 L1,次要衣壳蛋白 L2。L1 高度保守,是种特异性抗原; L2 高度可变,是型特异性抗原。LCR 区有 DNA 复制与表达的调控元件,位于 E 区与 L 区之间^[12]。当高危型 HPV 病毒基因整合入宿主基因时,这种 DNA 整合引起插入突变, E1 及 E2 基因在病毒整合入宿主基因过程中失活,导致无法产生正常的 E2 蛋白,从而无法抑制 E6、E7 蛋白表达, E6、7 蛋白过量表达。最后 E6 与抑癌基因 P53 编码的蛋白结合, E7 与抑癌基因 pRB 编码的蛋白结合,共同促进细胞恶性化增殖。

2.4 HIV HIV 感染会增加 OSSN 发病率,大量研究表明 HIV 患者中 OSSN 发病率明显提高,在非洲 OSSN 相对多发也与非洲地区 HIV 流行有关。2011 年尼日利亚一份研究显示 32 例结膜 SCC 患者中有 75% HIV 阳性^[13]。有一种假说认为 HIV 病毒导致了免疫缺陷,从而促进高危型 HPV 活化,因为这类 HIV 患者常伴有 HPV 等多种病毒感染。而且体液免疫系统受到 HIV 病毒产生细胞因子,这种长期慢性炎症也能刺激肿瘤形成。而且这种伴随免疫缺陷的 OSSN 通常更具有侵袭性,肿瘤体积更大,恶性化程度更高,相当多的患者需要眼球摘除以及眼内容物剜除^[14],手术之后复发率也比一般患者高。HIV 患者发生 OSSN 风险相比正常人增加 8 倍^[15],而且免疫功能正常的患者大多在 60 岁之后发生 OSSN,而对于 HIV 患者发病年龄可以提前至 30 ~ 40 岁。Kamal 等^[16] 研究了 200 例 OSSN 患者发现,与控制组相比, HIV 阳性的 OSSN 患者具有更大更厚的肿瘤组织;角膜、巩膜、眼内侵袭浸润比例更高;眼球摘除或眼内容物剜除更多,预后更差;双眼发病多;控制组多发 T1 肿瘤, HIV 患者多发 T4 肿瘤。

2.5 维生素 A 缺乏 维生素 A 维持着眼表稳态,一旦缺乏也可以导致 OSSN。维生素 A 是 CD4⁺ 细胞及 Treg 细胞参与的机体免疫以及黏膜免疫的免疫促进因子^[17]。CD4⁺ 细胞及 Treg 细胞与肿瘤免疫监视有关。维甲酸 (retinoid) 是一种类维生素 A,据研究也具有预防皮肤癌及肝癌作用^[18]。有学者提出 3 种维生素 A 作用机制,即维生素 A 缺乏产生了眼表上皮稳态破坏,为 HPV 等病毒提供了侵袭时机;细胞免疫也由于维生素 A 缺乏产生了缺陷或异常;干细胞分化调节产生异常^[19]。

3 诊断

3.1 组织病理学 目前 OSSN 诊断金标准仍然是组织病理学切片。手术切除的病理组织外观常为灰白色,显微镜下可见大量形态不一的非典型鳞状细胞,有丝分裂旺盛,排列不规则,分化不完全。CIN 1 级表示上皮低于 1/3 深度的细胞表现为不典型增殖, CIN 2 级表示上皮 1/3 到 2/3 深度的细胞表现为不典型增殖, CIN 3 级表现为大于 2/3 深度上皮细胞进行不典型增殖,全层上皮细胞表现为不典型增殖称之为原位癌。一旦突破基底膜,临床常可见角结膜肿物,称之为 SCC。CIN 随着级别的提高,肿瘤细胞分化也越差,甚至可以表现为类基底细胞样形态。癌细胞普遍细胞核大而不规则,染色深,细胞过度角化,组织内可见癌巢,伴随 HPV 感染也可见到细胞病变效应。

3.2 脱落细胞学 眼表脱落细胞学是一种简单、安全、非侵入性检查,可在手术切除之前帮助诊断 OSSN,也可用于复发患者检测及化疗患者随访检测,但仍不能完全代替组织切片检查。有学者对比脱落细胞学与组织病理切片检测 OSSN,发现脱落细胞学检测能在组织病理切片前区分 80% 患者是恶性还是良性^[20],细胞异型性等级越低, CIN 等级越低,脱落细胞学检测准确率越低。脱落细胞学是手术切除之前价值较高的检查手段。

3.3 共聚焦检查 活体共聚焦检查 (in vivo confocal microscopy, IVCM) 是一种活体非侵入性检查,可观察眼表角结膜等各种病损。在共聚焦显微镜下可观察到多形性上皮细胞,上皮高反光,肿瘤与正常细胞之间的分界线,在

基底层高反光细胞核(星空外观)。有学者使用 IVCN 观察化疗前后 OSSN 患者图像变化,发现角膜缘树突状细胞(dendritic cells, DC)密度增多^[21]。但是 IVCN 并不能可靠地区分良性肿瘤与恶性 OSSN,因为它们之间图像表现有许多重叠,相比良性肿瘤,恶性 OSSN 没有特别重要的特征。IVCN 对于恶性 OSSN 敏感性为 38.5%,良性肿瘤敏感性为 66.7%^[22]。IVCN 对于诊断以及治疗检测有重要意义,恶性 OSSN 在 IVCN 上特征仍需要进一步研究。

3.4 OCT 高分辨率 OCT(high resolution optical coherence tomography, HR-OCT)属于眼前段常见的非侵入性检查,使用了超高分辨率频域技术,轴向分辨率能够达到 5~10 μm 。HR-OCT 典型的 OSSN 图像表现为上皮增厚并且高反光,正常上皮与异常上皮明显的边界^[23]。还有一种超高分辨率 OCT(ultra high-resolution optical coherence tomography, UHR-OCT)轴向分辨率可达 3 μm ,有学者观察到角膜 SCC 的特征性 OCT 表现,称之为“熔岩流”(river of lava)^[24],其实就是在角膜基质中高反光,类似鸭舌的长条形病损。随着 OCT 分辨率及功能的改善, OSSN 的 OCT 图像特征仍然值得进一步研究。

4 临床表现

CIN 病损仅局限于上皮内,眼表无实质性肿块。临床上 SCC 多表现为各种各样形状的角结膜肿物。早期 SCC 无明显症状,未达瞳孔不影响视力,易被患者忽视。肿物多表现为角膜缘灰白色隆起,无蒂,肿物表面不光滑。形状有乳头状、菜花状、结节状、草莓状^[25]。肿物常伴随丰富的血管,肿瘤组织很容易侵犯巩膜及眼内深层组织,但早期很少侵犯眼外其他组织器官。部分表现为无明显边界,弥散平坦型肿瘤。

5 鉴别诊断

翼状胬肉为从结膜向角膜生长的三角形病灶,边缘的角膜上皮有一些脂质改变,伴随粗大血管,表面更加平滑。而 SCC 表面可有结节或胶状外观,血管偏细小,肿块没有明显的头部体部之分^[26]。坏死性巩膜炎一般没有结膜肿物。结膜 SCC 若为弥散平坦型,无明显肿物,在侵犯巩膜引起巩膜坏死时极易与坏死性巩膜炎混淆,若是再难以鉴别,病理检查可能是唯一诊断方式。

6 治疗方法

6.1 手术 当肿物范围局限,可以完整切除肿瘤,切除范围在肿瘤组织边界外 4mm 左右,切除肿瘤时要使用无接触技术(“no-touch” technique)。仅部分涉及角膜缘时,可行乙醇辅助的角膜上皮切除,若累及角膜基质及巩膜,需行角膜巩膜部分切除。当角膜缘附近肿物切除超过 1/4 区域时,有报道可发生角膜缘干细胞缺乏(limbal stem cell deficiency, LSCD),可行角膜缘干细胞移植(simple limbal epithelial transplantation, SLET)^[27]。单纯行手术切除肿瘤复发率可能有 50% 左右。但是,许多学者推荐手术切除肿瘤的同时辅助冷冻疗法(cryotherapy),辅助冷冻疗法以及综合化疗可以将复发率降低至 7.1%^[28]。这种冷冻疗法是在切除肉眼可见肿瘤组织边缘 2mm 后,将结膜切口边缘提起反复冷冻 3s,之后解冻,重复 2 次,围绕结膜周围冷冻一圈,可冷冻至角膜缘内侧约 0.5mm,这是一个循环。做 2 个循环为标准治疗,他们称之为两次冻融治疗

(double freeze-thaw cryotherapy)。目前还没有学者给出确切标准在何种情况下行眼球摘除或眼内容物剜除,但是复发病例中大多进行了眼球摘除或眼内容物剜除。

6.2 化疗 化疗是治疗 OSSN 常用的辅助治疗手段。常用于 OSSN 化疗的药物主要有 2 种:丝裂霉素 C(mitomycin C, MMC),5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)。MMC 是从头状链霉菌培养液中分离提取的一种广谱抗肿瘤抗生素,它的抗肿瘤机制 MMC 是与 DNA 的双螺旋形成交联,破坏 DNA 的结构,抑制增殖期 DNA 复制,对增殖期的细胞均有杀伤作用,同时也作用于静止期的细胞。0.4mg/mL(0.04%) MMC 滴眼一天 4 次,持续 1wk,之后是 3wk 停药间歇,这是一次标准治疗循环。初发病例在手术切除肿瘤之后一般接受 MMC 3 个循环治疗^[29]。5-FU 是尿嘧啶的类似物,抗代谢原理是在细胞内转化为有效的氟尿嘧啶脱氧核苷酸后,抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,从而干扰 DNA 的合成。1% 5-FU 滴眼一天 4 次,持续 1wk,3wk 停药间歇,与 MMC 一样的治疗循环,初发患者平均接受 4 个循环治疗^[30]。2012 年在肯尼亚 49 例 OSSN 患者使用手术切除辅助 1% 5-FU 治疗,结果大约 11% 复发率^[31]。局部 MMC 及 5-FU 治疗存在许多副作用,常见的有角结膜炎、流泪、疼痛、角结膜干细胞缺乏、泪小点闭塞、白内障等^[32]。由于其眼表毒性,才会有一个循环 3wk 停药期,也可使用低浓度短效激素如 0.1% 氟米龙每天 4 次,以帮助缓解化疗副作用带来的危害。

6.3 干扰素 干扰素(interferon, IFN)是一种白细胞分泌的细胞因子,具有抑制细胞分裂、调节免疫、抗病毒、抗肿瘤等多种作用。抗肿瘤作用包括延长肿瘤细胞的细胞分裂周期,抑制生物合成酶,诱导细胞凋亡,抗新生血管效应等^[33]。治疗 OSSN 的干扰素常见的有 IFN α 2b(interferon α 2b), IFN α 2a(interferon α 2a)。这 2 种 IFN 仅有一个氨基酸不同。IFN α 2b 是使用最多的一种干扰素,相比化疗药物,它的副作用少,仅少数患者有结膜充血。不需要像使用化疗药物那样有停药间隔,可以滴眼 1 天 4 次,连续数周,耐受性好。但是治疗时间长,平均治疗时间为 12~14wk^[34]。有学者研究发现 IFN α 2b 与 IFN α 2a 有一个氨基酸不同,但是发挥着相似的作用^[35],在某些国家,IFN α 2a 相比 IFN α 2b 更易购买,且更廉价。有学者使用手术切除后辅助结膜下注射 IFN α 2b 治疗 15 例 OSSN 患者,10a 后随访仅 1 例复发^[33],可见 IFN α 2b 对于治疗 OSSN,防止复发效果显著。

7 结语

OSSN 需要综合治疗,单纯切除病灶或者单纯化疗都是不行的。许多学者在手术切除肿物以及冷冻治疗之后,辅助 IFN 治疗取得了良好效果,复发率能达到 10% 以下。冷冻治疗及 IFN 治疗是近 10a 来 OSSN 应用最新治疗方式。化疗由于其副作用大,近年来研究报道相比 IFN 较少。OSSN 病例许多伴随有 HPV 感染,近年来也有学者提出局部西多福韦治疗,具体疗效仍有待进一步观察^[36]。OSSN 一旦复发,多数患者不得不摘眼球或眼内容物剜出,更多治疗方法有待研究以降低 OSSN 复发率。

参考文献

1 Mittal R, Rath S, Vemuganti GK. Ocular surface squamous neoplasia-

Review of etio-pathogenesis and an update on clinico-pathological diagnosis. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27(3):177-186

2 Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, et al. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health* 2013; 12(18):1424-1443

3 Asadi-Amolia F, Ghanadan A. Survey of 274 patients with conjunctival neoplastic lesions in Farabi Eye Hospital, Tehran 2006-2012. *J Curr Ophthalmol* 2015;9(27):37-40

4 Shields CL, Alset AE, Boal NS, et al. Conjunctival Tumors in 5002 Cases. Comparative Analysis of Benign Versus Malignant Counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. *Am J Ophthalmol* 2017;173:106-133

5 DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 2):785-796

6 Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum; long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology* 2013; 120(7):1324-1336

7 Lim R, Sethi M, Morley AMS. Ophthalmic Manifestations of Xeroderma Pigmentosum: A perspective from the United Kingdom. *Ophthalmology* 2017;124(11):1652-1661

8 Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum. Longterm follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology* 2013; 120(7):1324-1336

9 Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair* 2008;7(5):744-750

10 邵杨杨, 张朝然. 人乳头瘤病毒与眼表鳞状上皮肿瘤关系的研究进展. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2017;17(3):213-216

11 Mlakar J, Kocjan BJ, Hosnjak, et al. Morphological characteristics of conjunctival squamous papillomas in relation to human papillomavirus infection. *Br J Ophthalmol* 2015;3(3):431-436

12 冯松涛, 张志刚. 人乳头瘤病毒致癌机制的研究进展. *国际病理科学与临床杂志* 2010;30(1):81-85

13 Osahon AI, Ukponmwan CU, Uhumwangho OM. Prevalence of HIV seropositivity among patients with squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Asian Pac J Trop Biomed* 2011;1(2):150-153

14 Shields CL, Ramasubramanian A, Mellen PL, et al. Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). *Ophthalmology* 2011;118(11):2133-2137

15 Makupa II, Swai B, Makupa WU, et al. 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

16 Kamal S, Kaliki S, Mishra DK, et al. 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

17 Ross AC. Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity. *Am J Clin Nutr* 2012;96(5):1166-1172

18 Alizadeh F, Bolhassani A, Khavari A, et al. Retinoids and their biological effects against cancer. *Int Immunopharmacol* 2014;18(1):43-49

19 Gichuhi S, Ohnuma SI, Sagoo MS, et al. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res* 2014;129(2):172-182

20 Semenova EA, Milman T, Finger PT, et al. The Diagnostic Value of Exfoliative Cytology vs Histopathology for Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Am J Ophthalmol* 2009;148(5):772-778

21 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. *Ocul Surf* 2018;1(3):401-417

22 Nguena MB, van den Tweel JG, Makupa W, et al. Diagnosing Ocular Surface Squamous Neoplasia in East Africa: Case-Control Study of Clinical and *In Vivo* Confocal Microscopy Assessment. *Ophthalmology* 2014;121(2):484-491

23 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

24 Rodríguez-Ausín P, Hita-Antón C, Míguez-García C, et al. A new OCT sign of invasive squamous cell carcinoma of the cornea. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2016;91(2):90-93

25 Yin VT, Merritt HA, Sniegowski M, et al. Eyelid and ocular surface carcinoma: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2015;33(2):159-169

26 张锐, 钱江, 郭洁, 等. 眼表鳞状细胞瘤的临床表现. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2017;17(3):180-183

27 Kaliki S, Ali Mohammad F, Tahiliani P, et al. Concomitant Simple Limbal Epithelial Transplantation After Surgical Excision of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Am J Ophthalmol* 2017;174(2):68-75

28 Li AS, Shih CY, Rosen L, et al. Recurrence of Ocular Surface Squamous Neoplasia Treated With Excisional Biopsy and Cryotherapy. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):213-219

29 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

30 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

31 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):378-385

32 Vora GK, Demirci H, Brian Marr B, et al. Advances in the management of conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 2017;62(1):26-42

33 Karp CL, Galor A, Chhabra S, et al. Subconjunctival/perilesional recombinant interferon α 2b for ocular surface squamous neoplasia: a 10-year review. *Ophthalmology* 2010;117(12):2241-2246

34 Galor A, Karp CL, Chhabra S, et al. Topical interferon alpha 2b eye drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study. *Br J Ophthalmol* 2010;94:551-554

35 Cruzado-Sánchez D, Salas-Díaz M, Tellez WA, et al. Interferon alpha-2a as alternative treatment for conjunctival squamous cell carcinoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2017;92(11):539-542

36 Ip MH, Robert George CR, Naing Z. Topical Cidofovir for Treatment-Refractory Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Ophthalmology* 2017;11(15):21-23