

Artikel Penelitian

Ocular Surface Squamous Neoplasia di Rumah Sakit Rujukan Nasional Indonesia: Studi Deskriptif Observasional Lima Tahun

Neni Anggraini,^{1*} Cecilia Anggraini,² Mutmainah¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Mata, ²Program Studi Ilmu Kesehatan Mata
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

*Penulis korespondensi: neniangga@gmail.com
Diterima 20 Desember 2023; Disetujui 15 Mei 2024
<https://doi.org/10.23886/ejki.12.464.21>

Abstrak

Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) merupakan tumor ganas konjungtiva tersering dan memiliki tingkat rekurensi tinggi. Studi ini bertujuan untuk memperoleh profil demografis, karakteristik klinis, evaluasi tatalaksana dan tingkat rekurensi pasien OSSN di Jakarta, Indonesia. Studi ini merupakan studi deskriptif retrospektif potong lintang menggunakan data rekam medis pasien terdiagnosis OSSN berdasarkan pemeriksaan histopatologi pada 2015 hingga 2020 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Kirana (RSCM), Jakarta, Indonesia. Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2020 hingga April 2021. Prevalensi OSSN selama lima tahun studi sebesar 0,9%. Pada studi ini, 61 pasien OSSN dengan karakteristik mayoritas adalah laki-laki (75,5%) berusia rata-rata $54,8 \pm 2,4$ tahun dengan faktor risiko paparan sinar matahari (68,4%) dan kebiasaan merokok (71,9%). Median onset yaitu 4 bulan dengan median durasi kontrol 5 bulan. Tanda klinis tersering adalah massa kemerahan di konjungtiva (44,3%), bersifat unilateral (98,4%), dengan tampilan klinis terbanyak berbentuk papiliformis (57,4%). Konjungtiva bulbi-limbus-kornea merupakan struktur bola mata yang paling sering terlibat (47,5%). Histopatologi tersering adalah squamous cell carcinoma (44,3%) dan conjunctival intraepithelial neoplasia (44,2%). Tatalaksana terbanyak berturut-turut adalah bedah eksisi luas dengan terapi adjuvan (47,6%), bedah eksisi luas (42%) dan Mitomycin C 0,04% topikal (4,9%). Tumor dengan lebih dari 1 lokasi memiliki hubungan yang signifikan dengan histopatologi invasif ($p=0,013$). Tingkat rekurensi didapatkan sebesar 14% dengan median periode rekuren 12 bulan.

Kata kunci: Eksisi, MMC, ocular surface squamous neoplasia, rekurensi.

Ocular Surface Squamous Neoplasia at Indonesia's National Referral Hospital: A 5-Year Observational Descriptive Study

Abstract

Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) is the most frequent malignant conjunctival tumour and has a high recurrence rate. This study aimed to evaluate the demographic profile, clinical characteristics, treatment evaluation, and recurrence rate of OSSN patients in Jakarta, Indonesia. This cross-sectional retrospective descriptive analysis uses secondary data from comprehensive medical records of patients with OSSN based on histopathological findings from 2015 to 2020 at Cipto Mangunkusumo Kirana Hospital (RSCM), Jakarta, Indonesia. The study was conducted from December 2020 to April 2021. The prevalence of OSSN over the five-year study was 0.9%. In this study, 61 OSSN patients were identified, with the majority being male (75.5%), with a mean age of 54.8 ± 2.4 years with risk factors such as sunlight exposure (68.4%) and smoking habits (71.9%). The median onset was four months, and the median follow-up was five months. The most clinical symptoms were reddish conjunctival mass (44.3%), unilateral (98.4%), and papiliformis (57.4%). The bulbar conjunctiva-limbus-cornea were the most affected structures (47.5%). Histopathologically predominated by squamous cell carcinoma (44.3%) and conjunctival intraepithelial neoplasia (44.2%). The management was mainly performed by surgical excision with adjuvant treatment (47.6%), surgical excision alone (42%), and topical Mitomycin C 0.04% alone (4.9%). Tumors with more than 1 site had statistically significant differences with invasive histopathology ($p=0.013$). The recurrence rate was 14% within a median of a 12-month period.

Keywords: Excision, MMC, ocular surface squamous neoplasia, recurrence.

Pendahuluan

Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) merupakan spektrum penyakit dengan pertumbuhan abnormal displasia sel epitel skuamosa pada permukaan okular, yaitu konjungtiva, limbus, dan kornea mulai dari displasia epitel (ringan hingga berat), *carcinoma in situ*, dan karsinoma skuamosa invasif.¹ Insiden OSSN termasuk jarang, yaitu berkisar 0,003–1,9 per 100.000/tahun pada populasi Kaukasia, tetapi merupakan tumor konjungtiva ganas tersering, diikuti dengan melanoma dan limfoma.^{1,2} Pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan Sanglah Denpasar selama periode 2013 – 2015 terdapat 29 pasien OSSN.³ Berdasarkan data RSCM tahun 2016 – 2019 ditemukan sebanyak 172 pasien dengan tumor permukaan okular bola mata (*ocular surface tumor*), dimana 70% diantaranya merupakan tumor ganas. Etiologi OSSN adalah mutasi genetik gen tumor supresor p53 atau gen promotor pada *telomerase reverse transcriptase* (TERT). Mutasi genetik sekunder dapat juga disebabkan akibat infeksi penyakit, seperti pada infeksi *human papillomavirus* (HPV).⁴ Faktor-faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya OSSN terdiri dari faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah jenis kelamin, usia, wilayah Indonesia di ekuator, dan penyakit bawaan seperti penyakit autoimun lainnya. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain radiasi sinar ultraviolet (UV) B, kebiasaan merokok, trauma atau inflamasi kronis permukaan okular.¹ Disregulasi imun pasien juga dapat menjadi risiko untuk terjadinya penyakit ini, seperti pasien dengan *human immunodeficiency virus* (HIV) positif dan penggunaan obat supresi imun dalam transplantasi organ, penyakit infeksi virus hepatitis B dan C, pemfigoid, *human papillomavirus* (HPV) *serotypes* 16 dan 18, dan *xeroderma pigmentosum* (XP).⁴

Manifestasi klinis OSSN tersering berupa massa di konjungtiva yang membesar baik berwarna merah atau putih, konjungtivitis kronis dan dapat disertai rasa mengganjal.⁵ Lesi awal dapat menyerupai pertumbuhan tumor jinak seperti pterygium atau pinguecula.⁶ Lesi OSSN sendiri memiliki tampilan klinis seperti *leukoplakia*, *gelatinous*, papiliformis, dan *fungating*.^{6,7} Berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi kedelapan, klasifikasi histopatologi OSSN dibagi menjadi jinak, pre-invasif (pre-malignan) dan invasif (malignan). Pada jenis jinak dapat berupa papiloma skuamosa dan diskarotosis jinak intraepitelial herediter. Pada jenis pre-invasif sendiri *conjunctival intraepithelial*

neoplasia (CIN) dapat dibagi dari displasia sel ringan, sedang, dan ketika displasia sudah melibatkan seluruh lapisan epitel maka disebut sebagai *squamous cell carcinoma in situ* (CIS). Apabila displasia yang melibatkan seluruh lapisan epitel tersebut telah menembus membrana basalis dan menginvasi lapisan stroma dibawahnya, maka jenis invasif ini dikenal sebagai karsinoma sel skuamosa (SCC). Pada stadium lanjut OSSN invasif yang bersifat malignan dapat menginvasi sklera, intraokular, hingga orbita.^{4,8}

Tatalaksana utama OSSN adalah eksisi luas tumor menggunakan teknik “*no touch*” dengan menambahkan sayatan bebas tumor 2-4 mm dari batas lesi, dilanjutkan dengan krioterapi.^{1,2,9,10} Persentase rekurensi OSSN mencapai 33% hingga 56%, namun setelah menambahkan terapi ajuvan krioterapi dan agen kemoterapeutik secara topikal, seperti mitomycin C (MMC), 5-fluorouracil (5-FU), dan interferon alpha-2b (IFN α 2b), persentase rekurensi turun menjadi 18-25%.¹¹⁻¹⁴ OSSN merupakan tumor permukaan okular yang tingkat rekurensinya tinggi. Hingga saat ini, data yang ada mengenai jumlah pasien OSSN di RSCM belum terinci secara lengkap. Oleh karena itu, studi ini diperlukan untuk mengetahui data karakteristik demografis, karakteristik klinis, evaluasi tatalaksana dan persentase rekurensi terkini. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh profil demografis, karakteristik klinis, evaluasi tatalaksana dan tingkat rekurensi pasien OSSN di Jakarta, Indonesia.

Metode

Penelitian ini merupakan studi deskriptif retrospektif potong lintang berdasarkan penelusuran rekam medik pasien OSSN yang dilakukan di Divisi Tumor Departemen Ilmu Kesehatan Mata RSCM. Waktu penelitian adalah pada bulan Desember 2020 hingga April 2021. Kriteria inklusi adalah pasien dengan diagnosis secara histopatologi sebagai OSSN (berdasarkan klasifikasi OSSN AJCC edisi kedelapan) dan rekam medis dapat ditelusuri. Data yang dikumpulkan dari rekam medis berupa karakteristik demografis, karakteristik klinis, jenis histopatologi, *staging*, tatalaksana dan rekurensi pasien OSSN di RSCM dari tahun 2015 hingga 2020. Kriteria eksklusi adalah apabila pasien tidak melakukan kontrol sama sekali pasca tatalaksana. Uji non-parametrik dilakukan dengan metode Kaplan-Meier untuk melihat proporsi *recurrence-free*. Perhitungan statistik menggunakan program IBM SPSS *statistic for mac* versi 20.0 dan didapatkan data signifikan bila $p < 0,05$.

Hasil

Selama periode penelitian, terdapat 75 kasus dengan tumor konjungtiva atau suspek OSSN. Sebanyak tujuh puluh pasien memenuhi kriteria inklusi, dan sembilan pasien tereksklusi, sehingga total subjek penelitian ini berjumlah 61 pasien.

Pasien OSSN di RSCM mayoritas berjenis kelamin laki-laki (75,5%). Rerata usia subjek penelitian adalah $54,8 \pm 2,4$ tahun. Diantara subjek penelitian, hanya terdapat 3 pasien dengan usia muda, yaitu 12, 24, dan 25 tahun dimana ketiganya memiliki faktor risiko komorbid XP. Sebagian besar subjek berlatar belakang pendidikan menengah (54,1%) dengan pekerjaan sebagai pedagang (23%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Demografis Pasien OSSN (n=61)

Karakteristik	n (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	46 (75,5%)
Perempuan	15 (24,5%)
Usia (rerata \pm SD) tahun	54,8 \pm 2,4
Pendidikan	
Dasar	19 (31,1%)
Menengah	33 (54,1%)
Lanjut	9 (14,8%)
Pekerjaan	
Tidak bekerja	11 (18%)
Pelajar	4 (6,6%)
Ibu rumah tangga	10 (16,4%)
Petani	4 (6,6%)
Buruh	9 (14,8%)
Pedagang	14 (23%)
Karyawan/PNS	9 (14,6%)

PNS: Pegawai Negeri Sipil

Karakteristik klinis pasien OSSN di RSCM memiliki onset gejala dengan median 4 bulan (2 minggu sampai dengan 240 bulan), median durasi *follow-up* 5 bulan (1-66 bulan) dengan sebagian besar berdurasi di bawah 5 bulan (52,5%); 5-12 bulan sebanyak 21,3% dan di atas 12 bulan 26,2% (Tabel 2). Durasi *follow-up* subjek penelitian ukuran *in-clock hours* jam 1-3 rerata 5 bulan, 4-6 jam rerata 22 bulan dan lebih dari jam 6 rerata 14 bulan. Keluhan utama paling banyak adalah massa kemerahan (44,3%), yang bersifat unilateral (98,4%). Mayoritas pasien memiliki faktor risiko

riwayat pajanan terhadap matahari (68,4%) dan kebiasaan merokok (71,9%), sedangkan lebih banyak pasien yang tidak memiliki riwayat trauma sebelumnya (95,2%), tidak ada riwayat operasi sebelumnya (55,7%) serta tidak ada riwayat tumor di keluarga (96,7%). Komorbid HIV didapatkan pada 1 pasien (1,6%), komorbid XP pada 3 pasien (4,9%). Tampilan klinis yang paling banyak ditemui adalah papiliformis (57,4%), diikuti oleh *leukoplakia* (26,2%), dan *gelatinous* (9,8%).

Struktur mata yang paling banyak terlibat adalah konjungtiva bulbi-limbus-kornea (47,5%) dengan lokasi OSSN di area temporal (29,5%), diikuti nasal (21,3%), dan superior/inferior (14,8%); luas ukuran *in-clock hours* paling banyak 1–3 jam (41%); histopatologi terbanyak adalah SCC (44,3 %) dan CIN (44,2%); *staging* OSSN terbanyak adalah Tis (49,2%) dan T2 (32,8%) serta tatalaksana tersering adalah eksisi luas dengan terapi ajuvan (47,6%). Persentase rekurensi didapatkan sebesar 14% dengan median periode rekurensi 12 bulan (Tabel 2).

Lokasi tumor diketahui memiliki hubungan yang signifikan ($p=0,013$) dengan jenis histopatologi, dimana OSSN yang terjadi lebih dari satu lokasi 4,6 kali lebih besar memiliki jenis histopatologi invasif (*odds ratio* 4,6 (1,4-14,4)). Pada kelompok pre-invasif, struktur mata yang terlibat mayoritas berada di area limbus-kornea (75%), sedangkan pada kelompok invasif di area konjungtiva-palpebra dan sklera-orbita-palpebra (100%) namun secara statistik tidak signifikan ($p=0,163$). *Feeding vessel* tidak signifikan berbeda pada histopatologi tumor pre-invasif atau invasif ($p=0,636$). Tatalaksana pembedahan (eksisi luas saja/eksisi luas dengan terapi ajuvan) banyak dilakukan pada kelompok pre-invasif, sedangkan pembedahan dengan terapi ajuvan lebih banyak dilakukan pada kelompok invasif ($p<0,05$) (Tabel 3).

Pada uji bivariat karakteristik demografis dan klinis terhadap rekurensi, didapatkan jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, riwayat faktor risiko, tampilan klinis, lokasi, tatalaksana, histopatologi, dan *staging* tidak berpengaruh secara signifikan terhadap rekurensi (Tabel 4). Pasien dengan usia yang lebih muda yaitu rerata 43,3 tahun cenderung mengalami rekurensi namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,05$).

Tabel 2. Karakteristik Klinis Pasien OSSN

Karakteristik Klinis	n (%)	Karakteristik Klinis	n (%)
Onset (median, min – maks) bulan	4 (0,5-240)	Limbus-kornea	4 (6,6)
Durasi <i>follow-up</i> (median, min – maks) bulan	5 (1-66)	Konjungtiva bulbi-limbus	6 (9,8)
Keluhan utama		Konjungtiva bulbi-limbus-kornea	29 (47,5)
Mata merah	10 (16,4)	Konjungtiva-palpebra	1 (1,6)
Selaput putih	4 (6,6)	Sklera-orbita-palpebra	4 (6,6)
Massa kemerahan	27 (44,3)	Lokasi	
Massa keputihan	13 (21,3)	Fisura palpebral	
Mata mengganjal	2 (3,3)	Nasal	13 (21,3)
Mata buram	4 (6,6)	Temporal	18 (29,5)
Mata nyeri	1 (1,6)	Nasal-temporal	1 (1,6)
Lateralitas		Selain fisura palpebral	
Unilateral	60 (98,4)	Superior/inferior	9 (14,8)
Bilateral	1 (1,6)	Seluruh kuadran	20 (32,8)
Riwayat pajanan matahari		Ukuran <i>in-clock hours</i>	
Ya	39 (68,4)	1-3 jam	25 (41)
Tidak	18 (31,6)	4-6 jam	21 (34,4)
Kebiasaan merokok		Lebih dari 6 jam	15 (24,6)
Ya	41 (71,9)	<i>Feeding vessels</i>	
Tidak	16 (28,1)	Ada	35 (57,4)
Riwayat trauma		Tidak	26 (42,6)
Ya	3 (4,8)	Histopatologi	
Tidak	58 (95,2)	CIN	27 (44,2)
Riwayat operasi sebelumnya		CIS	7 (11,5)
Ya	27 (44,3)	SCC	27 (44,3)
Tidak	34 (55,7)	<i>Staging</i>	
Riwayat tumor di keluarga		Tis	30 (49,2)
Ya	2 (3,3)	T1	4 (6,6)
Tidak	59 (96,7)	T2	20 (32,8)
Komorbid HIV		T3	3 (4,9)
Ya	1 (1,6)	T4	4 (6,6)
Tidak	2 (3,3)	Tatalaksana	
Tidak diketahui	58 (95,1)	Eksisi luas	26 (42)
Komorbid XP		Eksisi luas & ajuvan	29 (47,6)
Ya	3 (4,9)	Krioterapi	16 (26,2)
Tidak	58 (95,1)	MMC topikal	9 (14,8)
Tampilan klinis		Krioterapi dan MMC topikal 0,04%	4 (6,6)
<i>Leukoplakia</i>	16 (26,2)	MMC topikal 0,04%	3 (4,9)
<i>Gelatinous</i>	6 (9,8)	Eksenterasi	3 (4,9)
Papiliformis	35 (57,4)	Rekurensi	
<i>Fungating</i>	4 (6,6)	Ya	8 (14)
Struktur yang terlibat		Tidak	49 (86)
Konjungtiva bulbi	17 (27,9)	Periode rekuren (median, min – maks) bulan	12 (2 – 60)

MMC: *Mitomycin C*; CIN: *Conjunctival Intraepithelial Neoplasia*; CIS: *Carcinoma in-situ*; SCC: *Squamous Cell Carcinoma*

Kelompok pre-invasif memiliki tingkat rekurensi sebesar 12,1% dan kelompok invasif sebesar 17,9%, namun perbandingan ini secara statistik tidak signifikan ($p=0,529$). Analisis pada kelompok pre-invasif dan invasif dilakukan juga untuk mengetahui tatalaksana yang dapat menurunkan persentase rekurensi. Pada kelompok

pre-invasif, persentase rekurensi lebih rendah pada kelompok dengan tatalaksana pembedahan dan terapi ajuvan yaitu 28,6% dibandingkan dengan pembedahan saja 33,3% (eksisi luas dan eksenterasi), tetapi secara statistik tidak signifikan ($p=1.0$). Pada kelompok pre-invasif dengan tatalaksana pembedahan saja, mayoritas subjek

Tabel 3. Hubungan antara Karakteristik Klinis dengan Jenis Histopatologi

Karakteristik Klinis	Histopatologi		Odds Rasio (IK95%)	Nilai p
	Pre-invasif n (%)	Invasif n (%)		
Tampilan Klinis				
<i>Leukoplakia</i>	8 (50)	8 (50)		1*
<i>Gelatinous</i>	4 (66,7)	2 (33,3)		
Papiliformis	19 (54,3)	16 (45,7)		
<i>Fungating</i>	2 (50)	2 (50)		
Lokasi				
Satu lokasi	25 (69,4)	11 (30,6)	4,6	0,013**
Lebih dari satu lokasi	7 (33,3)	14 (66,7)	(1,4-14,4)	
Struktur yang terlibat				
Konjungtiva bulbi	11 (64,7)	6 (35,3)		0.163*
Limbus-kornea	3 (75)	1 (25)		
Konjungtiva bulbi-limbus	2 (33,3)	4 (66,7)		
Konjungtiva bulbi-limbus- kornea	16 (55,2)	13 (44,8)		
Konjungtiva-palpebra	0 (0)	1 (100)		
Sklera-orbita-palpebra	0 (0)	4 (100)		
Feeding vessel				
Ya	18 (51,4)	17 (48,6)		0.636**
Tidak	15 (57,7)	11 (42,3)		
Tatalaksana				
Eksisi luas	18 (69,2)	8 (30,8)		0.002*
Eksisi luas & ajuvan	15 (51,7)	14 (48,2)		
Krioterapi	12 (75)	4 (25)		
MMC topikal 0,04%	3 (33,3)	6 (66,7)		
Krioterapi & MMC + topikal 0,04%	0 (0)	4 (100)		
MMC topikal 0,04% saja	0 (0)	3 (100)		
Eksenterasi	0 (0)	3 (100)		

MMC: *Mitomycin C**uji *Kolmogorov-Smirnov*; **uji *Chi-square*

penelitian memiliki ukuran *in-clock hours* 1-3 jam (42%). Pada kelompok ukuran tersebut diketahui memiliki durasi kontrol singkat yaitu dibawah tiga bulan sebesar 37,5%. Pada kelompok invasif, persentase rekurensi lebih rendah pada kelompok dengan tatalaksana pembedahan saja yaitu 9,1% dibandingkan pembedahan dan terapi ajuvan (40%), namun secara statistik tidak signifikan ($p=0,178$) (Tabel 5).

Diskusi

Mayoritas pasien OSSN di RSCM adalah laki-laki (75%). Hal ini juga didapatkan pada penelitian Dandala et al¹⁵ yang melaporkan 65,48% pasien OSSN berjenis kelamin laki-laki dan cenderung memiliki pekerjaan di luar ruangan, dimana pajanan terhadap sinar ultraviolet tinggi.¹⁵ OSSN rerata terjadi diatas dekade keempat pada pasien (40-45 tahun)^{15,16}

seperti pada penelitian ini yaitu $54,8 \pm 2,4$ tahun. OSSN pada pasien usia muda biasanya memiliki faktor risiko lainnya. Gupta et al¹⁴ menemukan bahwa pasien OSSN disertai xeroderma pigmentosum (XP) cenderung terjadi pada usia 6-22 tahun, bersifat agresif dan memiliki rerata rekurensi yang tinggi (64%) dibandingkan pasien OSSN lainnya. Dandala et al¹⁵ menemukan asosiasi yang signifikan antara pasien OSSN usia muda dengan status HIV. Pendidikan dapat berkaitan dengan terjadinya OSSN. Gichuhi et al¹⁷ menemukan asosiasi OSSN dengan tingkat pendidikan rendah, karena mempengaruhi pekerjaan yang didapat. Pekerjaan yang didapatkan cenderung pekerjaan buruh dengan pajanan matahari rerata 6,5 hingga 8,4 jam per hari.¹⁷ Walaupun rerata subjek penelitian memiliki pendidikan menengah, tetapi pekerjaan didominasi sebagai pedagang menyebabkan pajanan matahari tinggi.

Tabel 4. Pengaruh Karakteristik Demografis dan Klinis terhadap Rekurensi OSSN

Karakteristik	Rekurensi		Odds Rasio (IK95%)	p
	n (%)	n (%)		
Jenis kelamin				
Laki-laki	14 (30,4)	32 (69,6)		1*
Perempuan	6 (40)	9 (60)		
Usia	43,3 (\pm 20,1)	56,4 (\pm 17,6)		0,05***
Pendidikan				
Dasar	7 (36,8)	12 (63,1)		0,1*
Menengah	11 (33,0)	22 (66,7)		
Lanjut	2 (22,2)	7 (77,8)		
Pekerjaan				
Tidak bekerja	6 (54,5)	5 (45,5)		0,425*
Pelajar	2 (50)	2 (50)		
Ibu rumah tangga	3 (30)	7 (70)		
Petani	1 (25)	3 (75)		
Buruh	1 (11,1)	8 (88,9)		
Pedagang	7 (50)	7 (50)		
Karyawan/PNS	0 (0)	9 (100)		
Riwayat pajanan matahari				
Ya	11 (26,8)	30 (73,2)		1*
Tidak	9 (45)	11 (55)		
Riwayat merokok				
Ya	14 (31,1)	31 (68,9)		1*
Tidak	6 (37,5)	10 (62,5)		
Tampilan klinis				
Leukoplakia	3 (18,8)	13 (81,25)		0,643*
Gelatinous	4 (66,7)	2 (33,3)		
Papiliform	11 (31,4)	24 (68,6)		
Fungating	2 (50)	2 (50)		
Lokasi				
Satu lokasi	12 (30)	28 (70)	0,4 (0,1-2,3)	0,461**
Lebih dari satu lokasi	8 (38,1)	13 (61,9)		
Tatalaksana				
Eksisi luas	6 (23,1)	20 (76,9)		0,928****
Eksisi luas & ajuvan	5 (17,2)	24 (82,8)		
Krioterapi	3 (18,8)	13 (81,2)		
MMC topikal 0,04%	2 (22,2)	7 (77,8)		
Krioterapi & MMC 0,04%	0 (0)	4 (100)		
MMC topikal 0,04% saja	2 (66,7)	1 (33,3)		
Eksenterasi	1 (33,3)	2 (66,7)		
Histopatologi				
CIN	6 (22,2)	21 (77,8)		0,587*
CIS	3 (42,9)	4 (57,1)		
SCC	11 (37,9)	16 (55,2)		
Staging				
Tis	9 (30)	21 (70)		0,373****
T1	2 (50)	2 (50)		
T2	7 (35)	13 (65)		
T3	0 (0)	3 (100)		
T4	2 (50)	2 (50)		

MMC: *Mitomycin C*

*uji Fischer's exact; **uji Chi-square; ***uji T; ****uji kolmogorov-smirnov

Tabel 5. Rekurensi Berdasarkan Histopatologi dan Tatalaksana

Karakteristik	Rekuren	Tidak Rekuren	Nilai p
Histopatologi			
Pre-invasif	4 (12,1%)	29 (87,9%)	0,529*
Invasif	5 (17,9%)	23 (82,1%)	
Tatalaksana kelompok pre-invasif			
Pembedahan saja	6 (33,3%)	12 (66,7%)	1**
Pembedahan & terapi ajuvan	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
Tatalaksana kelompok invasif			
Pembedahan saja	1 (9,1%)	10 (90,9%)	0,178**
Pembedahan & terapi ajuvan	6 (40,0%)	9 (60,0%)	

*uji *Chi-square*; **uji *Fisher's exact*

Subjek penelitian ini memiliki *onset* bervariasi dari yang relatif singkat hingga bertahun-tahun. *Onset* gejala yang lambat dapat disebabkan oleh panjangnya jenjang rujukan dari tingkat fasilitas primer sampai ke RSCM yang merupakan rumah sakit tersier rujukan nasional. Nguena et al¹⁴ menyatakan bahwa OSSN memiliki *onset* gejala yang lebih cepat dibandingkan lesi jinak lainnya, karena OSSN memiliki karakteristik yang lebih cepat menginvasi. Akan tetapi, Rathi et al⁷ menyatakan bahwa OSSN merupakan lesi yang bertumbuh secara lambat pada populasi umum, kecuali terdapat faktor risiko lainnya seperti HIV.

OSSN merupakan suatu spektrum dari kelainan yang sifatnya jinak, pre-invasif (pre-malignan) dan invasif (malignan), dimana secara klinis kadang sulit dibedakan. Nguena et al¹⁴ menyatakan hal tersebut bahkan dengan penggunaan *in vivo confocal microscopy* (IVCM) sekalipun. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan histopatologi sangat dibutuhkan untuk mengkonfirmasi diagnosis OSSN.¹⁴ Kunjungan pasien untuk *follow up* menjadi penting dalam mengevaluasi diagnosis, keberhasilan terapi, dan rekurensi. Median durasi *follow-up* pada penelitian ini sangat singkat yaitu 5 bulan, dibandingkan beberapa penelitian lainnya yang rerata 13 hingga 30 bulan.^{11,18,19} Kim et al²⁰ menunjukkan bahwa semakin lama *follow-up* dilakukan, maka dapat berasosiasi dengan rekurensi yang lebih tinggi.

Keluhan utama tersering pasien OSSN pada penelitian ini adalah adanya massa di bola mata berwarna kemerahan (44,3%), keputihan (21,3%), dan mata merah (16,4%). Hal ini sesuai dengan penelitian Sayed-Ahmed et al⁶ yang mendapatkan keluhan tersering berupa munculnya massa pada mata dan mata merah yang tidak kunjung sembuh. Selain itu, 98,4% pasien OSSN pada penelitian

ini bersifat unilateral. Kasus bilateral biasanya ditemukan dengan faktor risiko seperti XP atau HIV positif.^{7,21} Pada penelitian ini hanya ditemukan 1 kasus bilateral dengan faktor risiko XP.

Pajanan matahari sebagai salah satu faktor risiko, secara patogenesis telah dideskripsikan dapat menyebabkan mutasi gen akibat radiasi sinar UV.^{7,17} Selain memicu terjadinya OSSN, faktor risiko juga dikatakan dapat mempengaruhi tingkat rekurensi OSSN. Penelitian Shields et al²² menyatakan bahwa pasien OSSN dengan riwayat merokok memiliki rekurensi yang tinggi. Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan antara tingginya tingkat riwayat merokok subjek penelitian dengan rekurensi. Hal ini sejalan dengan penelitian Waddell et al¹⁶ yang menyatakan tidak terdapat hubungan signifikan riwayat merokok dengan rekurensi OSSN.

Waddell et al¹⁶ mendapatkan riwayat terjadinya trauma berhubungan dengan terjadinya OSSN dengan *odds ratio* (OR) 2,4 (95% CI 1,2 – 4,3). Pada penelitian ini mayoritas subjek tidak memiliki riwayat trauma (95,2%) ataupun riwayat operasi mata sebelumnya (55,7%). Meel et al¹⁹ melaporkan pada penelitiannya 87% pasiennya tidak memiliki riwayat trauma okular dan riwayat operasi mata, sehingga tidak ditemukan hubungan faktor-faktor tersebut dengan terjadinya OSSN.

Komorbid HIV memiliki hubungan dengan patogenesis OSSN, akan tetapi data status HIV subjek penelitian tidak diketahui jelas pada penelitian ini. Dandala et al¹⁵ menyatakan OSSN dapat menjadi presentasi awal pada pasien HIV. Status HIV pada pasien jarang teridentifikasi karena tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium sebagai skrining rutin setiap pasien tumor konjungtiva. Data anamnesis pasien OSSN yang lengkap mengenai faktor-faktor terkait HIV, terjadi pada pasien usia

muda, dan bilateral harus menjadi perhatian untuk dilakukan pemeriksaan status HIV.⁷ Pada penelitian ini hanya terdapat satu kasus yang telah terdiagnosis HIV positif sebelum timbulnya keluhan yang berhubungan dengan OSSN.

Ma et al¹⁸ menyatakan tampilan klinis papiliformis pada OSSN memiliki kecenderungan lebih invasif dan memiliki *staging* OSSN yang berat pada populasi Kaukasia. Kim et al²⁰ juga mendapatkan hasil yang sama pada populasi Korea. Korelasi antara infeksi HPV yang aktif menyebabkan tampilan papiliformis dan menjadi lebih berat. Dandala et al¹⁵ menemukan lesi paling banyak pada limbus (75%). Berbeda dengan hal tersebut, pada penelitian ini mayoritas subjek penelitian telah melibatkan sekaligus konjungtiva bulbi, limbus dan kornea (47,5%). Hal ini kemungkinan sesuai dengan onset gejala subjek penelitian yang rentangnya hingga tahunan dan struktur yang terlibat sudah cukup luas karena kesadaran berobat yang rendah ataupun karena keterlambatan proses rujukan ke rumah sakit tersier dengan pelayanan yang lebih lengkap seperti RSCM.

Penelitian multi senter yang dilakukan oleh Gichuhi et al²³ pada 496 pasien, melaporkan bahwa lesi di limbus pada area nasal secara signifikan lebih banyak merupakan lesi jinak dibandingkan dengan OSSN. Lokasi lesi di temporal memberikan OR 2,0 (95% IK, 1,7-3,9) kali lebih tinggi untuk terjadinya OSSN.¹⁵ Pada penelitian ini OSSN banyak ditemukan di lokasi temporal, akan tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan rekurensi. Ukuran *in-clock hours* menyatakan lesi *circumlimbal* dan *feeding vessel* akan meningkatkan OR 5,8 (95% IK 1,7-3,9) dengan terjadinya OSSN.²³ Pada penelitian ini, hal tersebut tidak didapatkan hubungan untuk terjadinya rekurensi.

Semua faktor risiko berkaitan dengan rusaknya lapisan sel epitel basal. Radiasi UV merusak selular DNA, sehingga terjadi disregulasi dari gen supresor p53 dan perubahan ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) yang berperan pada proliferasi, migrasi, differensiasi hingga apoptosis dan *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMPs) dapat menyebabkan terjadinya pertumbuhan OSSN. Kondisi lain seperti penyakit yang menyebabkan supresi imun akan menyebabkan gangguan sistem pengawasan mutasi atau sel terinfeksi, sehingga penyakit lainnya dapat teraktivasi. Contoh pada pasien dengan infeksi virus HPV. Protein HPV E6 akan menghentikan kerja dari gen p53, sehingga menyebabkan disregulasi fungsi gen p53. Hal ini merusak efek supresi tumor, menurunkan fungsi protein HPV E2 yang mengontrol ekspresi gen ini dalam replikasi, transkripsi, dan

partisi genom dari virus HPV. Proses tersebut menyebabkan terjadinya metaplasia pada transisi epitel skuamosa-kolumnar permukaan okular dan menyebabkan invasi jaringan keganasan.⁴

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan tampilan klinis papiliformis dengan klasifikasi histopatologi OSSN. Hal ini didukung dengan penelitian *case-control* yang dilakukan Nguena et al¹⁴ bahwa tampilan klinis tidak terbukti secara signifikan berhubungan dengan histopatologi tumor ($p=1,00$). Pada penelitian ini, hubungan yang signifikan dengan klasifikasi histopatologi hanyalah lokasi dan tatalaksana ($p=0.013$ dan $p=0.002$). OSSN yang terjadi pada lebih dari satu lokasi 4,6 kali lebih besar memiliki jenis histopatologi invasif (OR=4,6). Tatalaksana pembedahan dan terapi ajuvan cenderung diberikan kepada subjek penelitian dengan OSSN invasif. Ma et al¹⁸ melaporkan lokasi tumor pada lebih satu lokasi di permukaan okular berhubungan dengan beratnya OSSN dan peningkatan persentase rekurensi. Struktur mata yang terlibat seharusnya berkaitan dengan lokasi yang memberikan asosiasi, tetapi hal ini tidak terbukti pada penelitian ini. *Feeding vessel* juga tidak memberikan hubungan yang bermakna dengan klasifikasi histopatologi pada penelitian ini. Hal ini bertentangan dengan penelitian Nguena et al¹⁴ yang menyatakan bahwa *feeding vessel* secara statistik bermakna signifikan sebagai tanda klinis OSSN ($p=0,034$) dan cenderung ditemukan pada tampilan klinis *leukoplakia* dan *gelatinous*.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara karakteristik demografis dan karakteristik klinis terhadap rekurensi. Hal ini disebabkan karena penelitian ini merupakan penelitian potong lintang retrospektif dan jumlah sampel penelitian yang tidak cukup besar untuk dapat menghindari bias. Hal yang perlu diperhatikan terkait tingginya persentase rekurensi adalah durasi *follow-up*. Semakin lamanya durasi *follow-up* berasosiasi dengan tingginya persentase rekurensi.¹¹ Rerata durasi *follow-up* selama 20 bulan mendapatkan rekurensi sebesar 18,8%,¹¹ sedangkan durasi *follow-up* hingga 89 bulan menunjukkan persentase rekurensi sebesar 25%.¹⁴

Tatalaksana bedah masih menjadi standar utama OSSN. Pembedahan tidak hanya memberikan keuntungan dalam tatalaksana tetapi juga dalam hal penegakkan diagnosis. Eksisi luas dilakukan dengan rerata 2-4 mm dari batas tumor, dengan teknik *no-touch*.²⁴ Krioterapi dengan teknik *double freeze-thaw* di tepi limbus dan konjungtiva batas bebas tumor diharapkan

dapat menghancurkan sel tumor, menghentikan mikrosirkulasi tumor yang menyebabkan terjadinya iskemia dan tumor tidak dapat lagi berkembang.¹¹ Galor et al²⁵ menunjukkan bahwa rekurensi tumor OSSN berkurang secara signifikan melalui krioterapi, dengan *hazard ratio* 0,51 ($p=0,03$).

Kelemahan tatalaksana pembedahan pada kasus OSSN luas dan invasif adalah sulitnya mendapatkan batas sayatan yang bebas tumor. Komplikasi sekunder tatalaksana bedah adalah dapat terjadi penipisan sklera, simblefaron, defisiensi sel punca dan kekeruhan kornea.²⁶ Pemberian topikal kemoterapi saat ini menjadi salah satu tatalaksana ajuvan untuk menurunkan angka kekambuhan akibat batas sayatan yang tidak bebas tumor. Kemoterapi topikal juga dapat dipakai sebagai tatalaksana primer terutama pada tumor yang sangat luas sehingga tidak memungkinkan untuk dilakukan eksisi total. Jenis kemoterapi topikal yang sering digunakan adalah MMC, 5-FU, dan IFN α 2b. Kemoterapi topikal ini membantu untuk menghentikan pertumbuhan sel tumor OSSN, namun mempunyai efek samping seperti hiperemis, konjungtivitis hingga keratopati.^{26,27}

Mitomycin C merupakan agen *alkylating* terhadap properti antineoplastik. Mekanisme kerja obat ini berkaitan dengan proses sintesis DNA yang menyebabkan inhibisi pertumbuhan dan gangguan fungsi sel. MMC memiliki toksisitas pada sel yang berproliferasi dan juga sel yang sedang tidak berproliferasi dengan menyebabkan apoptosis sel dan menghambat migrasi fibroblas. Pada OSSN, MMC digunakan sebagai tatalaksana primer tanpa operasi pada kasus yang bersifat mencegah rusaknya sel punca limbus pada eksisi luas yang ekstensif.²⁷ Hingga saat ini belum ada konsensus terkait protokol penggunaan MMC topikal.¹⁶ Dosis yang digunakan juga beragam yaitu konsentrasi 0,02% (0,2 mg/ml) dan 0,04% (0,4 mg/ml). Salah satu protokol MMC yaitu *rule of four: 4 times a day, 4 days a week, 4 weeks, and 2 weeks of treatment-free interval*.²⁴ Rerata rekurensi MMC topikal 0,02% menunjukkan persentase rekurensi 4,3% setelah 24 bulan.¹³ Pada penelitian ini, secara keseluruhan pasien dengan tatalaksana bedah eksisi luas dan terapi ajuvan menunjukkan rekurensi yang lebih rendah, yaitu sebesar 17,2% dibandingkan tatalaksana lainnya.

Terapi ajuvan lainnya yang sering digunakan adalah 5-FU. 5-FU merupakan analog dari *pyrimidine* yang akan mencegah sintesis dari *thymidine*, sehingga formasi DNA terhambat dan terjadi kematian sel. Penggunaan 5-FU sebagai obat topikal biasanya

dengan dosis 1% digunakan empat kali sehari, dengan regimen pemberian seperti MMC.²⁴ Topikal 5-FU 1% sebagai tatalaksana primer menunjukkan tingkat rekurensi sebesar 7,3%.¹³ Selain 5-FU, dapat digunakan juga IFN α 2b dengan dosis 1.000.000 IU/ml digunakan empat kali sehari terus hingga resolusi dan dilanjutkan hingga dua bulan setelahnya. IFN α 2b dengan dosis 3.000.000 IU/0,5 ml per minggu diberikan sampai terjadi resolusi.²⁴

Pemberian kortikosteroid topikal dan air mata buatan sebaiknya diberikan untuk mencegah efek samping pemberian obat-obat kemoterapi topikal ini. 5-FU topikal memiliki efek samping lebih sedikit dibandingkan dengan MMC topikal, sedangkan IFN α 2b memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan 5-FU topikal.²⁴ Venkateswaran et al²⁸ menemukan bahwa kedua tatalaksana memiliki frekuensi resolusi tumor yang tinggi dan rerata rekurensi yang kurang lebih hampir sama. Sebagai tatalaksana ajuvan, MMC topikal dan 5-FU memiliki efikasi, efek samping, dan persentase rekurensi yang tidak jauh berbeda.¹³ Darda et al²⁹ melaporkan efektifitas tatalaksana OSSN baik 5-FU topikal dan MMC topikal adalah sama, tetapi efek samping memang terbukti secara statistik signifikan lebih berat pada pasien dengan MMC ($p<0,005$).

Pada penelitian ini, persentase rekurensi pada kelompok pre-invasif sedikit lebih rendah pada tatalaksana pembedahan dan terapi ajuvan (28,6%) dibandingkan tatalaksana pembedahan saja (33,3%). Hal yang dapat menjelaskan temuan ini adalah mayoritas pasien kelompok pre-invasif memiliki hasil histopatologi CIN (45,6%) dengan durasi *follow-up* jangka pendek yaitu rerata 5 bulan dan sebanyak 37,5% dibawah tiga bulan. Tingkat rekurensi akan meningkat bila dilakukan durasi *follow-up* yang lebih lama.²⁰ Besarnya tumor yang dapat dilihat dari ukuran *in-clock hours* 1-3 (42%) juga menunjukkan rerata pasien pada kelompok pre-invasif berukuran kecil. Hal ini mempengaruhi tingkat rekurensi. Polski et al³⁰ menyatakan tatalaksana primer bedah eksisi luas OSSN dilanjutkan dengan pemberian krioterapi dan keraktektomi alkohol dilakukan semaksimal mungkin tidak menyisakan area yang belum bebas tumor. Sedangkan, pada kelompok invasif yang memiliki luas tumor yang relatif lebih besar dan luas, terkadang sulit untuk melakukan tatalaksana pembedahan eksisi luas saja, sehingga dibutuhkan terapi ajuvan.³⁰

Studi restrospektif memiliki keterbatasan tidak dapat menganalisis asosiasi dengan baik. Penelitian ini memiliki beberapa limitasi, yaitu durasi *follow-up* jangka pendek dengan median 5 bulan (52,5% di

bawah 5 bulan) dan sangat bervariasi (1-66 bulan), pencatatan data rekam medis yang berbeda-beda atau tidak terstandarisasi. Selain hal diatas, penelitian dilakukan di rumah sakit rujukan tertinggi (fasilitas kesehatan tersier) sehingga terdapat perbedaan kondisi awal pasien saat pertama kali datang, terutama pasien dengan riwayat tatalaksana yang telah diberikan di rumah sakit sebelumnya.

Kesimpulan

Pasien OSSN di RSCM mayoritas laki-laki dengan usia rerata diatas dekade keempat, berpendidikan menengah dengan pekerjaan sebagai pedagang. Karakteristik klinis pasien OSSN memiliki median onset gejala 4 bulan dan median durasi *follow-up* jangka pendek yaitu 5 bulan dan rentang waktu yang beragam. Keluhan utama tersering adalah adanya massa kemerahan di konjungtiva, bersifat unilateral dengan tampilan klinis papiliformis yang melibatkan konjungtiva bulbi-limbus-kornea. Status HIV pada pasien muda atau bilateral tidak diketahui. Klasifikasi histopatologi tersering adalah tipe pre-invasif yaitu CIN, diikuti tipe invasif yaitu SCC. *Staging* terbanyak adalah Tis dan T2. Mayoritas tatalaksana adalah bedah eksisi luas dengan terapi adjuvan. Tumor dengan lebih dari 1 lokasi memiliki hubungan yang signifikan dengan klasifikasi histopatologi invasif. Persentase rekurensi selama lima tahun terakhir sebesar 14%, dengan median periode rekuren 12 bulan.

Daftar Pustaka

- Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, Modorati G. Clinical management of ocular surface squamous neoplasia: a review of the current evidence. *Ophthalmol Ther.* 2018;7:247–62. doi: 10.1007/s40123-018-0140-z
- Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival tumors: review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes—The 2017 J. Donald M. Gass lecture. *Asia-Pac J Ophthalmol.* 2017;6:109-120. doi: 10.22608/APO.201710
- Ardjaja YK, Yuliawati P, Djelantik AAAS, Triningrat AAMP, Utari NML. Karakteristik penderita ocular surface squamous neoplasia di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2013-2015. *Medicina.* 2017;48:157–62. doi:10.15562/medi.v48i3.144
- Gichuhi S, Ohnuma S ichi, Sagoo MS, Burton MJ. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res.* 2014;129:172–82. doi: 10.1016/j.exer.2014.10.015
- Chen Q, Wang H, Zhao Y, Wang P. Combination of cryotherapy and mitomycin C in excision for treatment of ocular surface squamous neoplasia. *Int J Clin Exp Med.* 2019;12:12494–9.
- Sayed-Ahmed IO, Palioura S, Galor A, Karp CL. Diagnosis and medical management of ocular surface squamous neoplasia. *Expert Rev Ophthalmol.* 2017;12:11–9. doi: 10.1080/17469899.2017.1263567
- Rathi SG, Ganguly Kapoor A, Kaliki S. Ocular surface squamous neoplasia in HIV infected patients: Current perspectives. *HIV/AIDS.* 2018;10:33–45. doi: 10.2147/HIV.S120517
- Krishnaraj J, Das SS, Vendhan KE. Ocular surface squamous neoplasia (OSSN). *IJOOO.* 2016;2:19–30.
- Höllhumer R, Williams S, Michelow P. Ocular surface squamous neoplasia: management and outcomes. *Eye.* 2021;35:1562–73. doi: 10.1038/s41433-021-01422-3
- Alvarez OP, Zein M, Galor A, Karp CL. Management of ocular surface squamous neoplasia: Bowman club lecture 2021. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6:e000842. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000842
- Mirzayev I, Gündüz AK, Ateş FSÖ, Özcan G, Işık MU. Factors affecting recurrence after surgical treatment in cases with ocular surface squamous neoplasia. *Int J Ophthalmol.* 2019;12:1426–31. doi: 10.18240/ijo.2019.09.09
- Li AS, Shih CY, Rosen L, Steiner A, Milman Tlimi, Udell IJ. Recurrence of ocular surface squamous neoplasia treated with excisional biopsy and cryotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:213-219.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.027
- Viani GA, de Fendi LI. Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia: A systematic review. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80:131–6. doi: 10.5935/0004-2749.20170032
- Nguena MB, Van Den Tweel JG, Makupa W, Hu VH, Weiss HA, Gichuhi S, et al. Diagnosing ocular surface squamous neoplasia in East Africa: Case-control study of clinical and in vivo confocal microscopy assessment. *Ophthalmology.* 2014;121:484–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.027
- Dandala PP, Malladi P, Kavitha. Ocular surface squamous neoplasia (OSSN): A retrospective study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:NC10–3. doi: 10.7860/JCDR/2015/16207.6791
- Waddell K, Kwehangana J, Johnston WT, Lucas S, Newton R. A case-control study of ocular surface squamous neoplasia (OSSN) in Uganda. *Int J Cancer.* 2010;127:427–32. doi: 10.1002/ijc.25040
- Gichuhi S, Macharia E, Kabiru J, Zindamoyen AM bongo, Rono H, Ollando E, et al. Risk factors for ocular surface squamous neoplasia in Kenya: a case–control study. *Trop Med Int Health.* 2016;21:1522–30. doi: 10.1111/tmi.12792
- Ma IH, Hu FR, Wang IJ, Chen WL, Hsu YJ, Chu HS, et al. Clinicopathologic correlation of ocular surface squamous neoplasia from a university hospital in North Taiwan 1994 to 2014. *J Formos Med Assoc.* 2019;118:776–82. doi: 10.1016/j.jfma.2018.09.001
- Meel R, Dhiman R, Vanathi M, Pushker N, Tandon R, Devi S. Clinicodemographic profile and treatment outcome in patients of ocular surface squamous neoplasia. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65:936–41. doi: 10.4103/ijo.IJO_251_17

20. Kim BH, Kim MK, Wee WR, Oh JY. Clinical and pathological characteristics of ocular surface squamous neoplasia in an Asian population. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:2569–73. doi: 10.1007/s00417-013-2450-0
21. Gupta N, Sachdev R, Tandon R. Ocular surface squamous neoplasia in xeroderma pigmentosum: Clinical spectrum and outcome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:1217–21. doi: 10.1007/s00417-011-1679-8
22. Shields CL, Constantinescu AB, Paulose SA, Yaghy A, Dalvin LA, Shields JA, et al. Primary treatment of ocular surface squamous neoplasia with topical interferon alpha-2b: Comparative analysis of outcomes based on original tumor configuration. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:563–7. doi: 10.4103/ijo.IJO_1665_20
23. Gichuhi S, Macharia E, Kabiru J, Zindamoyen AM bongo, Rono H, Ollando E, et al. Clinical presentation of ocular surface squamous neoplasia in Kenya. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:1305–13. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.3335
24. Al Bayyat G, Arreaza-Kaufman D, Venkateswaran N, Galor A, Karp CL. Update on pharmacotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Eye Vis*. 2019;6:24. doi: 10.1186/s40662-019-0150-5
25. Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology*. 2012;119:1974–81. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.04.022
26. Chaugule SS, Park J, Finger PT. Topical chemotherapy for giant ocular surface squamous neoplasia of the conjunctiva and cornea: Is surgery necessary? *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:55–60. doi: 10.4103/ijo.IJO_590_17
27. Murli Manohar J, Kochar A, Chauhan A, Professor A. Topical 0.02% Mitomycin C for management of primary corneal-conjunctival intraepithelial neoplasia as primary therapy: A long term follow up. *IAIM*. 2016; Available from <http://iaimjournal.com/>
28. Venkateswaran N, Mercado C, Galor A, Karp CL. Comparison of Topical 5-Fluorouracil and Interferon Alfa-2b as Primary Treatment Modalities for Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:216–22. doi: 10.1016/j.ajo.2018.11.007
29. Darda A. Comparison of 5-Fluorouracil and Mitomycin-C in primary treatment of ocular surface squamous neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;10.
30. Polski A, Sibug Saber M, Kim JW, Berry JL. Extending far and wide: the role of biopsy and staging in the management of ocular surface squamous neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47:193–200. doi: 10.1111/ceo.13382