Aus der Klinik für Ophthalmologie

(Direktor Prof. Dr. Roider)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Genauigkeit klinischer Diagnosen von Neoplasien der Konjunktiva verglichen mit den histologischen Befunden nach Exzision

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von

Arved Rikus Gruben

Aus Leer (Ostfriesland)

Kiel 2025

Aus der Klinik für Ophthalmologie

(Direktor Prof. Dr. Roider)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Genauigkeit klinischer Diagnosen von Neoplasien der Konjunktiva verglichen mit den histologischen Befunden nach Exzision

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von

Arved Rikus Gruben

Aus Leer (Ostfriesland)

Kiel 2025

1. Berichterstatter PD Dr. Christoph Ehlken
2. Berichterstatterin PD Dr. Katharina C. Kähler (Zweitgutachter)

Tag der mündlichen Prüfung: 03.09.2026

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 20.05.2026

Gez.: PD Dr. Christoph Elhken

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis 1
Abbildungsverzeichnis 1
Tabellenverzeichnis 2
1. Einleitung 1
1.1 Anatomie und Funktion der Bindehaut 1
1.2 Art und Häufigkeit von verschiedenen Neoplasien der Bindehaut 2
1.3 Benigne Bindehauttumore 3
1.3.1 Benigne Melanozytäre Veränderungen 4
1.3.2 Benigne epitheliale Neoplasien 4
1.3.3 Übrige benigne Tumore der Bindehaut 7
1.4 Nicht neoplastische Veränderungen, die tumorös erscheinen können 14
1.5 Maligne Tumore der Bindehaut 16
1.5.1 Maligne melanozytäre Tumore und Präkanzerosen der Bindehaut 16
1.5.2 Maligne epitheliale Tumore der Bindehaut und prämaligne Läsionen 19
1.5.3 Übrige maligne Tumore 22
1.6 Tumore der Karunkel 24
1.7 Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnostik von Bindehauttumoren 26
1.8 Ziele dieser Arbeit 26
2. Methoden 27
2.1 Studiendesign 27
2.2 Studienpopulation 28
2.3 Statistik 29
2.4 Datenschutz und Ethik 29
3. Ergebnisse 32
3.1 Allgemeine Patientencharakteristika und Übersicht der Befunde 32
3.2 Kriterien der Testgüte 34
3.3 Deskriptive Auswertung der jeweiligen Diagnosen 39
3.4 Eigenschaften und Unterschiede klinischer Diagnosen und histologischer Befunde 65
3.5 Sekundärer Endpunkt: Identifizierung von Eigenschaften, die eine klinisch falsche Vorhersage der Dignität beeinflussen könnten 71
4. Diskussion 76
4.1 Häufigkeiten der Befunde 76
4.2 Parameter der Testgüte 80
4.3. Mögliche Parameter, die eine sichere Einschätzung der Dignität schwierig machen 84
4.4 Limitationen 85

5. Zusammenfassung 86
6. Quellen und Referenzen 88
7. Danksagung 92

Abkürzungsverzeichnis

BH = Bindehaut

BRLH = benigne, reaktive, lymphoide Hyperplasie

CMIN = conjunctivale melanozytäre intraepitheliale Neoplasie

CIN = conjunctivale intraepitheliale Neoplasie

KI = Konfidenzintervall

IQR = Interquartisquotient

PAM = primary aquired melanosis

UKSH = Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Abbildungsverzeichnis

1 Bindehautnävus 3
2 Bindehautpapillom 6
3 Dermoidzyste 8
4 Dermolipom 10
5 pyogenes Granulom 12
6 Orbitafettprolaps 15
7 Bindehautmelanom 17
8 Plattenepithelkarzinom der Bindehaut 21
9 Bindehautlymphom 23
10 Karunkeltumore 25
11 Befundgruppen 27
12 Sekundäre Zielgrößen 28
13 Workflow Auswertung 30
14 Workflow Regressionsanalyse 31
15 Parameter zur Ausbreitung und Lokalisation benigner, epithelialer Befunde 41
16 Darstellung der Lokalisationen benigner, melanozytärer Befunde 43
17 Merkmale zur Lokalisation und Ausbreitung sonstiger Befunde 47
18 Merkmale und Lokalisation und Ausbreitung übriger benigner Tumore 50
19 Parameter zur Lage und Ausbreitung maligner, epithelialer Befunde 53
20 Parameter zur Lokalisation und Ausbreitung maligner, melanozytärer Befunde 57
21 Paramter zur Lokalisation von Bindehautlymphome 62
22 Spaltlampenfoto klinisch falsch benigner Befund 1 68
23 Spaltlampenfoto klinisch falsch benigner Befund 2 70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika 32
Tabelle 2 Übersicht der Befunde (bezogen auf den histopathologischen Befund) 33
Tabelle 3 Kriterien der Testgüte für Dignität 34
Tabelle 4 Kreuztabelle benigne Dignität 35
Tabelle 5 Kreuztabelle maligne Dignität 35
Tabelle 6 Kreuztabelle diagnostische Gruppen 36
Tabelle 7 Kriterien der Testgüte benigne diagnostische Gruppen 37
Tabelle 8 Kriterien der Testgüte für maligne diagnotische Gruppen 38
Tabelle 9 Morphologische Kriterien epithelial benigner Fälle 40
Tabelle 10 Morphologische Kriterien melanozytär benigner Neoplasien 42
Tabelle 11 Veränderung von konjunktivalen Nävi 44
Tabelle 12 Morphologische Kriterien übrige benigne Tumore 46
Tabelle 13 Morphologische Kriterien übrige benigne Tumore 49
Tabelle 14 Morphologische Kriterien epithelial malgine Neoplasien 52
Tabelle 15 OP-Modalität und Follow-Up maligner epithelialer Neoplasien 54
Tabelle 16 Morphologische Kriterien melanozytärer maligner Neoplasien 56
Tabelle 17 Symptome und Veränderung melanozytärer maligner Neoplasien 58
Tabelle 18 Therapie und Follow-Up melanozytärer maligner Neoplasien 59
Tabelle 19 Morphologische Kriterien übriger maligner Neoplasien 61
Tabelle 20 Symptome und Veränderung übriger maligner Neoplasien 63
Tabelle 21 Therapie und Follow-Up übriger maligner Neoplasien 64
Tabelle 22 Anzahl an Unterschieden in klinischer und histologischer Dignität 66
Tabelle 23 Klinisch falsch maligne oder klinisch unklare Diagnosen gegenüber den histologischen Diagnosen 67
Tabelle 24 Klinisch falsch benigne Diagnosen gegenüber den histologischen Diagnosen 68
Tabelle 25 Unterschiede in Morphologie und Lage/Ausbreitung für Befunde mit klinisch falscher Vorhersage der Dignität und klinisch richtiger Vorhersage der Dignität 73
Tabelle 26 Regressionsmodell explorative Datenanalyse 74
Tabelle 27 Parameter zur Modellgüte zum Regressionsmodell 75

1. Einleitung

Neoplasien der Bindehaut umfassen eine Vielzahl verschiedener Entitäten mit jeweils unterschiedlicher klinischer Präsentation (1). Diese sind anhand klinischer Merkmale nicht immer voneinander zu unterscheiden. Die in sano Resektion gilt als Goldstandard in der Behandlung maligner Bindehautläsionen. Dabei ist zu beachten, dass ausgedehnte invasive Exzisionen benigner Läsionen mit Komplikationen wie z.B. Vernarbung einhergehen und ein gutes funktionelles und kosmetisches Ergebnis gefährden. Dennoch kann eine zu knappe Exzision eines malignen Befundes mit einer non-in-sano Situation zu einer erneuten Operation führen. Außerdem ist bei einer ausgebliebenen frühen Exzision einer malignen Läsion die Gefahr einer Progression mit teilweise weitreichenden Konsequenzen wie z.B. die Notwendigkeit einer aufwändigeren Operation oder der Entstehung von Metastasen zu denken. Im klinischen Alltag muss insbesondere bei unklarer Dignität häufig ein konservatives Vorgehen gegen eine operative Exzision abgewogen werden. Zwar wurden in großen Studien klinisch verdächtige Malignitätskriterien, wie Größenzunahme, Vaskularisation, Ulzeration, Prominenz, Änderung der Pigmentierung sowie Lage und Ausbreitung festgestellt, dennoch ist eine eindeutige klinische Diagnose nicht immer sicher zu stellen (1, 2). Für die Genauigkeit der klinischen Diagnose von Bindehautneoplasien/- tumoren besteht aktuell nur wenig Evidenz. Seitz et al. fanden, dass 18 % der Carcinoma in situ und Plattenepithelkarzinome initial klinisch fälschlicherweise als benigner Befund diagnostiziert wurden (3). Eine andere Studie ergab, dass bei Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut, die <10 mm groß sind, nur in 23 % die klinische präoperative Diagnose korrekt war (4). Cinotti et al. untersuchten die Genauigkeit der klinischen Diagnose und fanden für maligne Neoplasien der Bindehaut eine Sensitivität von 88 % und Spezifität von 88 % (5). Ziel dieser Arbeit war es, die Genauigkeit klinischer Diagnosen von verschiedenen Neoplasien der Konjunktiva zu ermitteln, um einen Hinweis auf mögliche Schwierigkeiten und Hindernisse bei der Diagnostik zu bekommen. Zu diesem Zweck wurden die konjunktivalen Neoplasien, die im Zeitraum 2011 bis 2020 an der Klinik für Ophthalmologie des UKSH Campus Kiel gesehen und operativ behandelt wurden, beschrieben und ausgewertet.

1.1 Anatomie und Funktion der Bindehaut

Die Bindehaut (Konjunktiva) ist eine dünne Schleimhautschicht, die das Auge nach außen abgrenzt (6). Sie lässt sich nach ihrer Lokalisation in Konjunktiva tarsi, auf der Innenseite der Lider, und Konjunktiva bulbi, der Lederhaut (Sklera) aufliegend, unterscheiden (6). Die beiden Anteile gehen in der

Umschlagsfalte, dem Fornix konjunktivae, ineinander über (6). Die Konjunktiva tarsi ist wenig verschieblich, da sie mit dem Tarsus im Lid fest verwachsen ist. Hingegen liegt die Konjunktiva bulbi der Sklera nur auf, um eine Beweglichkeit des Augapfels (Bulbus oculi) zu ermöglichen (7). Weitere Strukturen der Konjunktiva sind die Plica semilunaris, eine Duplikatur der Konjunktiva am inneren Lidwinkel und die Karunkula, ein Schleimhauthöcker am medialen Augenwinkel (6). Die gesamte Bindehaut ist reich an Blut- und Lymphgefäßen (6). Arteriell werden diese durch die anterioren Ziliararterien sowie den Gefäßbogen der Lider versorgt (8). Die venöse Drainage verläuft über die Ziliarvenen und die superiore und inferiore V. Ophthalmica (8). Die Lymphbahnen drainieren in präaurikulare, submandibulare und zervikale Lymphknoten (8).

Histologisch ist die Konjunktiva eine bindegewebige Schleimhautschicht aus lockerem bindegewebigem Stroma, das von 2-5 Schichten nicht verhornendem Plattenepithel bedeckt ist (7). Zudem finden sich zwischen den Epithelzellen viele Becherzellen, die zur Produktion der Muzinschicht des Tränenfilms beitragen (7). In den basalen Schichten des Epithels treten Melanozyten auf (8). In der gesamten Bindehaut sind reichliche Ansammlungen an Lymphozyten zu finden, die zum Schutz vor Erregern dienen (7).

Die Bindehaut zeigt eine Vielzahl an verschiedenen Zellen, von denen jeweils verschiedene Neoplasien ausgehen können.

1.2 Art und Häufigkeit von verschiedenen Neoplasien der Bindehaut

Shields et al. fanden in einer großen Erhebung mit über 5002 Fällen, dass die häufigste Neoplasie der Bindehaut der melanozytäre benigne Nävus mit etwa 23 % aller Bindehauttumore ist (9). Gefolgt wurde dieser von epithelialen Neoplasien der Bindehaut mit etwa 14 % und dem malignen Melanom mit 12 % aller Bindehauttumore (2). Lymphoide Tumore machten 4 % in dieser Erhebung aus (9). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei einer Erhebung der Augenklinik der Universität Erlangen Nürnberg. Hier war ebenfalls der Nävus die häufigste Neoplasie der Bindehaut. Als zweithäufigste Tumore wurden hier die malignen melanozytären Tumore der Bindehaut angegeben, gefolgt von den malignen Neoplasien des Bindehautepithels. Lymphoide Tumore wurden mit einer Häufigkeit von 9 % angegeben (10). Auch Garcia et al. aus Spanien fanden, dass in ihrem Studienkollektiv der melanozytäre Nävus mit 29,9 % der häufigste Tumor der Bindehaut ist (11). Als zweithäufigste Neoplasien wurden hier die malignen Tumore des Bindehautepithels angegeben, gefolgt von den malignen melanozytären Tumoren (11). Lymphoide Tumore wurden hier mit 3,5 % angegeben (11).

1.3 Benigne Bindehauttumore

Die benignen Tumore der Bindehaut lassen sich weiter unterteilen auf Basis ihres Ursprungsgewebes. Dabei wird hier die Einteilung in melanozytär, epithelial und übrige, wie zum Beispiel lymphoid, vaskulär, fibrös und choristomatös verwendet. Am häufigsten lässt sich der gutartige Nävus beobachten (9).

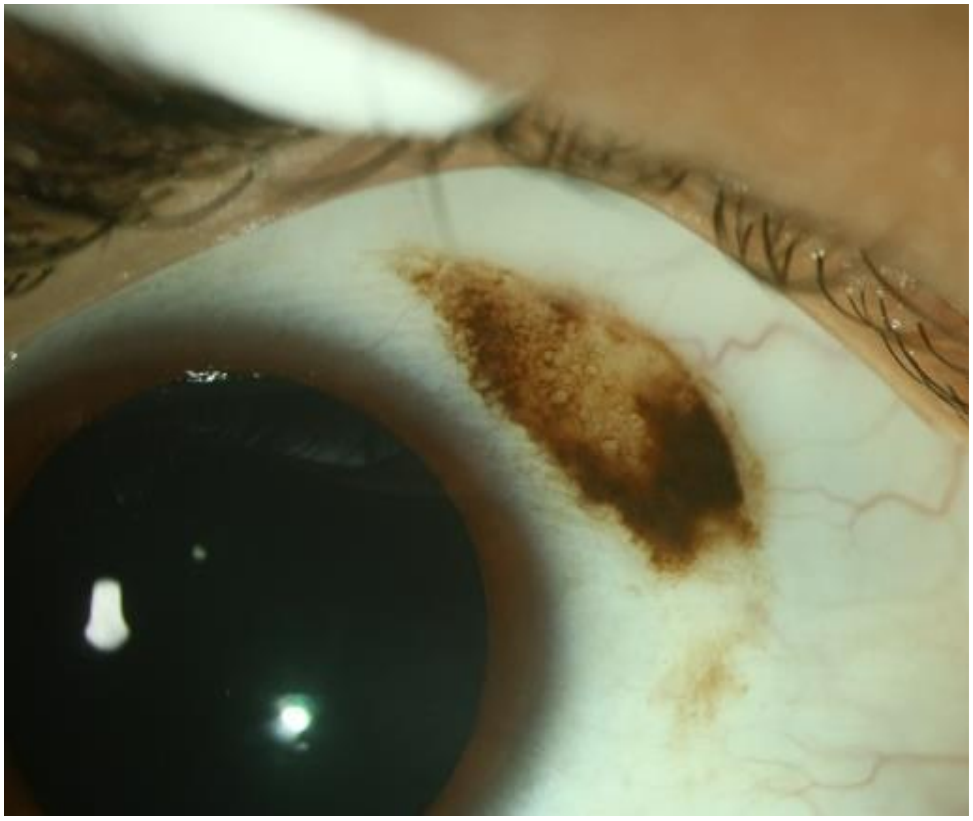

Abbildung 1: Oberes Bild: Ein 28-jähriger, männlicher Patient mit zystischer, dunkler pigmentierter, limbusnaher, flacher BH-Veränderung am rechten Auge. Bei klinischem Verdacht auf BH-Nävus operative Entfernung mit Sicherheitsabstand von 1,5-2 mm. In der Histologie als benigner melanozytärer Compund-Nävuszellnävus beschrieben.

Unteres Bild: Das linke Auge eines 34-jährigen, männlichen Patienten mit zystischer, pigmentierter, prominenter BH-Auffälligkeit. Bei klinischen V.a. Bindehautnävus in No-Touch Technik komplette Exzision. In der Histologie als juveniler Compund-Nävuszellnävus beschrieben.

1.3.1 Benigne Melanozytäre Veränderungen

Benigner melanozytärer Nävus

Der benigne melanozytäre Nävus ist die häufigste benigne Neoplasie der Bindehaut (9). Klinisch präsentiert er sich vielfältig und wird häufig zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr apparent (10). Typischerweise zeigt er sich als leicht prominenter Prozess mit unterschiedlicher Pigmentierung und Pseudozysten (siehe Abbildung 1) (10, 12). Selten handelt es sich um einen nicht pigmentierten Nävus, der durch die Pseudozysten auffällt oder um einen blauen Nävus (12, 13). Am häufigsten befindet sich der Nävus bulbär nahe am Limbus cornea im Lidspaltenbereich, am zweithäufigsten an der Karunkula oder der Plica semilunaris (10, 12). In der Regel reicht die Spaltlampenuntersuchung und Fotodokumentation zur Diagnosestellung (10). Eine Therapie ist meist nicht notwendig, eine Verlaufskontrolle wird empfohlen (10). Ungewöhnliche Konstellationen wie unregelmäßige, diffuse Struktur oder große Ausbreitung und ungewöhnliche Lokalisation können auftreten und können zu einem Verdacht auf ein malignes Melanom führen (10). Dennoch gehen nur ca. 7 % aller Nävi in ein Melanom über (12). Klinische Faktoren zur Abgrenzung zum malignen Melanom sind ein unauffälliges, diskretes Gefäßumfeld sowie das Fehlen von Malignitätskriterien wie Wachstum, Ulzeration, Blutung, Veränderung der Pigmentierung (1). Dennoch können sich melanozytäre Nävi im Verlauf von Jahren verändern, sodass in einigen Fällen eine Exzision gerechtfertigt ist, um einen malignen Prozess auszuschließen (1). Im histologischen Schnitt zeigt sich der unauffällige Nävus mit Nestern aus benignen Melanozyten in den basalen Epithelzellschichten (10). Diese lassen sich anhand ihrer Lage zu den Schichten der Konjunktiva in junktionale, Compound oder dermale Nävi einteilen (10).

1.3.2 Benigne epitheliale Neoplasien

Papillome der Bindehaut

Bis zu 16 % aller Bindehautläsionen bei Erwachsenen sind Papillome, bei Kindern bis zu 10 % (14). Typischerweise treten diese zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf, wobei Männer häufiger betroffen sind (15). Dabei besteht eine direkte Beziehung zu einer Infektion mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV) (14, 16). Besonders häufig sind die HPV-Typen 6 und 11 in Papillomen der Bindehaut nachweisbar (14, 15). Klinisch zeigen sich Patienten mit Papillomen sehr unterschiedlich. Kleine Neoplasien sind häufig asymptomatisch, während größere Tumore mit einem Fremdkörpergefühl, inkomplettem Lidschluss mit resultierender Benetzungsstörung und kosmetischer

Beeinträchtigung einhergehen können (14). In seltenen Fällen können Papillome in den Tränenkanal einwachsen und ihn dadurch verlegen (17). Typischerweise sind Papillome im nasalen inferioren Teil der bulbären Bindehaut zu finden, wobei häufig auch die Karunkel beteiligt ist. Dabei können diese multi- oder unilokal sowie unilateral oder bilateral auftreten (18). Morphologisch präsentieren sich Papillome mit einer fleischigen, rötlichen Oberfläche, auf der zahlreiche vaskuläre Kanäle zu sehen sind (siehe Abbildung 2) (1). Das Wachstumsmuster ist am häufigsten exophytisch (sessil oder gestielt) oder kann seltener auch endophytisch (invertiert) sein. Histologisch zeigen exophytisch wachsende Papillome ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel mit vereinzelten Becherzellen und Immunzellen. In gutartigen Papillomen können kleinere Areale mit Zelldysplasien in Form von zytologischen Atypien, Epithelverdickung, Becherzellverlust und Mitosefiguren außerhalb der Basalzellschicht auftreten. Diese sind häufiger bei sessilen Wachstumsformen zu finden. Eine maligne Transformation ist selten (14, 18). Die Diagnose wird meistens über die klinische Untersuchung an der Spaltlampe und Fotodokumentation gestellt (1). Bei untypischen Läsionen (besonders sessile oder inverse Wachstumsformen) kann eine Exzision mit histopathologischer Untersuchung erfolgen, um einen malignen Tumor auszuschließen und die Diagnose des Papilloms zu sichern (14).

Zur Therapie von Papillomen der Bindehaut stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Das häufigste Verfahren ist eine operative Exzision des Tumors in „No-Touch“ Technik mit doppelter Kryokoagulation (14, 19). Ein Wiederauftreten nach operativer Therapie ist dennoch häufig und kann in einigen Fällen sogar eine stärkere Ausprägung aufweisen, weshalb weitere medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dabei werden Substanzen wie Interferone und Mitomycin C verwendet (20, 21). Diese können entweder einzeln oder in Kombination als adjuvante Therapie nach Operation eingesetzt werden (14, 21). Die Auswahl der richtigen Therapie ist aufgrund individueller Faktoren und Modalitäten des Patienten und seines Papilloms zu treffen.

Benigne reaktive Hyperplasie der Konjunktiva und Keratoakanthom

Die gutartige, reaktiv entzündliche Proliferation vom Bindehautepithel zeigt sich mit einem hyperkeratotischen knötchenförmigen Befall (10). Histologisch lässt sich eine akanthotische Epithelverbreiterung, Hyperkeratose und Parakeratose ohne Zellatypien erkennen. Das Keratoakanthom zeigt sich histologisch und klinisch ähnlich und wird auch als hochdifferenzierte Version des Plattenepithelkarzinoms gewertet. Es wächst aber deutlich schneller und kann eine spontane Rückbildung aufweisen. Da ein Plattenepithelkarzinom ausgeschlossen werden sollte, ist es empfohlen, den Befund zu exzidieren. Es besteht eine gute Prognose (10).

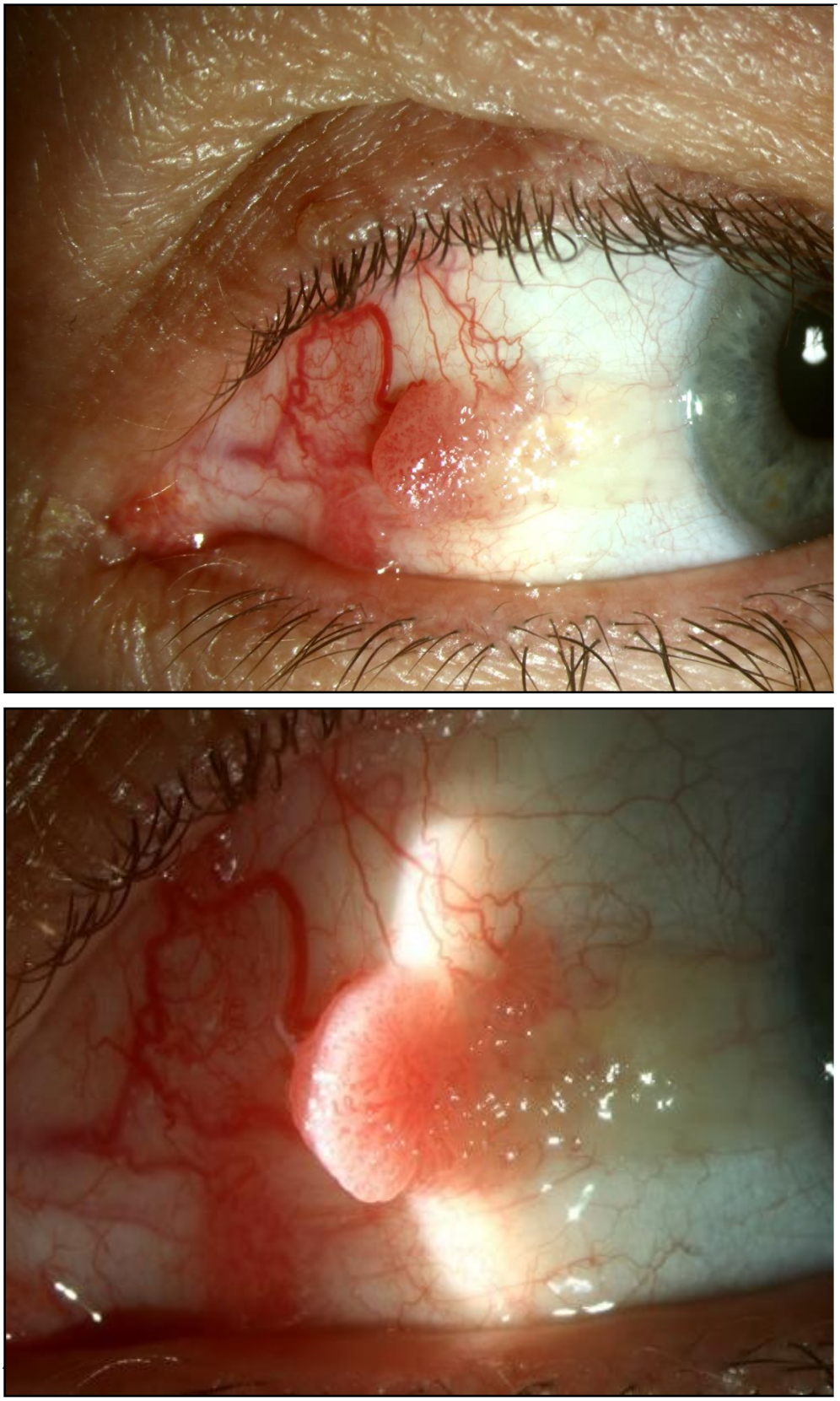

Abbildung 2: Das rechte Auge einer 50-jährigen Patientin mit seit längerem bestehendem, gestieltem, rötlichem BH-Tumor mit gefächerter Vaskularisation. Bei klinischem V.a. BH-Papillom Resektion in toto. Die histologische Aufarbeitung ergab ein Bindehaut-papillom.

Zirkumskripte Hyperkeratose / Keratotischer Plaque

Diese Form der konjunktivalen Läsion tritt meistens als weißer limbaler Plaque (Leukoplakie) im Lidspaltenbereich auf. Histologisch ist eine Akanthose und Parakeratose mit Verhornung des Epithels zu erkennen, die in einigen Fällen dem Plattenepithelkarzinom mit Leukoplakie ähnelt (19). Diese Plaque ist benigne und zeigt keine Progression in ein Plattenepithelkarzinom, eine Verlaufskontrolle wird empfohlen (10).

Aktinische Keratose

Die aktinische Keratose ist eine intraepitheliale Neoplasie in einem oft lichtgeschädigtem Bereich der Bindehaut und tritt häufig in Verbindung mit einem chronischen Pingueculum oder Pterygium auf (19). Sie zeigt sich oft als Leukoplakie, und ist klinisch schwer von der keratotischen Plaque zu unterscheiden. In 5-10 % der Fälle kann die Läsion in ein Plattenepithelkarzinom übergehen. Da sich die Atypien jedoch zurückbilden können, wurde hier die Läsion als benigne eingeordnet. Therapeutisch sollte eine komplette Exzision erwogen werden, in einigen Fällen ist auch eine Verlaufskontrolle ausreichend (10).

1.3.3 Übrige benigne Tumore der Bindehaut

Benigne reaktive lymphoide Hyperplasie (BRLH)

Die benigne reaktive lymphoide Hyperplasie ist ein seltener lymphoproliferativer Prozess unbekannter Ursache (22). Sie gehört zu der Gruppe der „ocular adnexal lymphoid tumors“, zu denen auch die wichtigen Differentialdiagnosen der konjunktivalen Lymphome gehören (23). Klinisch ist diese als lachsfarbene, wenig prominente stromale Läsion zu sehen, die sich am häufigsten in der nasalen bulbären Konjunktiva finden lässt (22). Klinisch lässt sich die BRLH nicht von anderen konjunktivalen Lymphomen unterscheiden, weshalb eine sichere Abgrenzung nur durch Biopsie und immunohistochemische sowie molekulargenetische Untersuchung möglich ist (24). Ein therapeutischer Konsens bei dieser seltenen Neoplasie besteht nicht. Therapeutische Optionen sind Steroide, topisches Cyclosporin, Interferon a2b, systemisches Doxycyclin, Bestrahlung, chirurgische Therapie und Kryotherapie (1, 25, 26).

Angeborene benigne Tumore

Zu der Gruppe der angeborenen Tumore der Konjunktiva gehören die Choristome. Diese sind Neoplasien aus normalen Gewebearten, die normalerweise nicht in der Konjunktiva vorkommen (19, 27). Dazu zählen das Dermoid, Dermolipom, Tränendrüsenchoristom sowie das ossäre und komplexe Choristom (19).

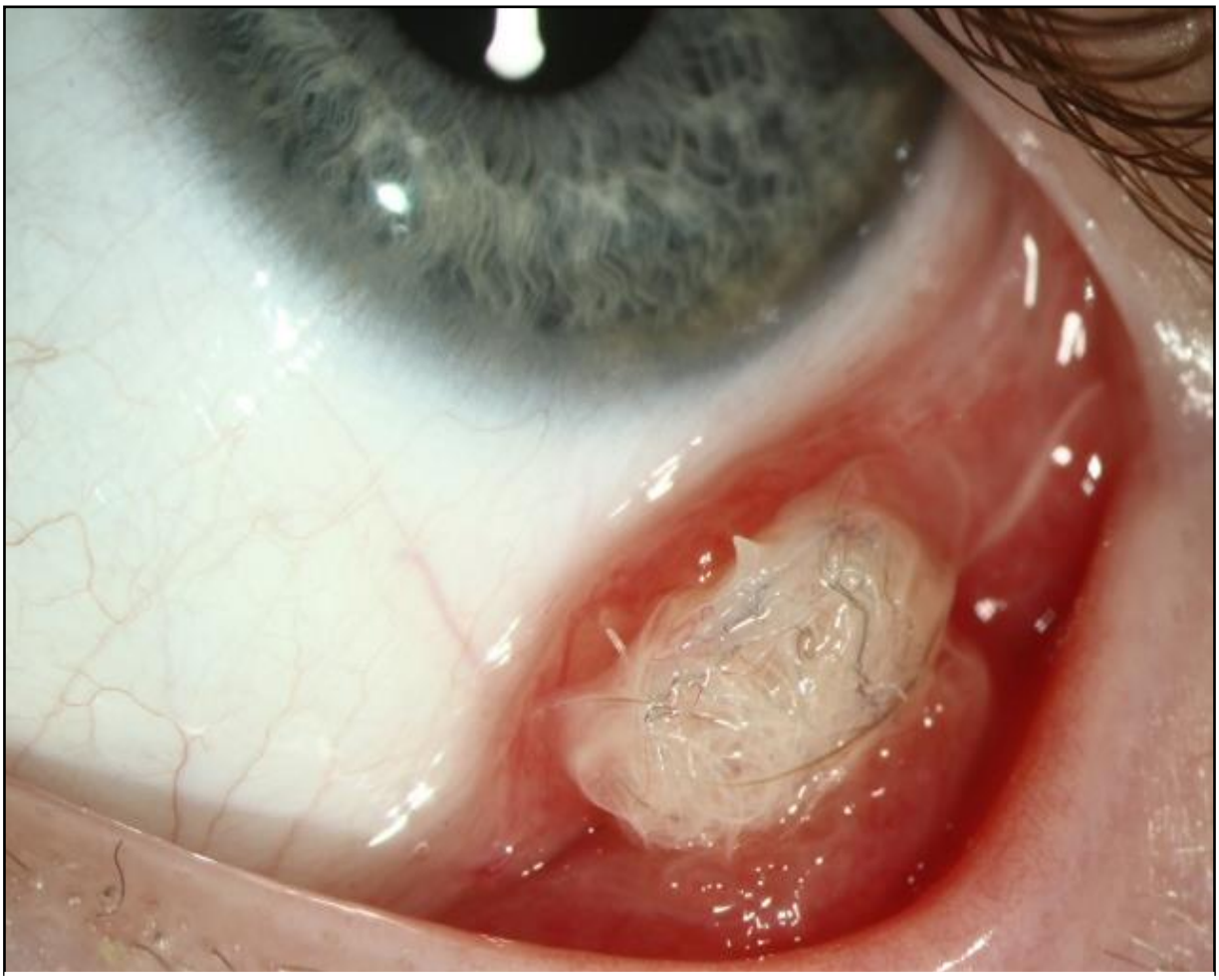

Abbildung 3: Das linke Auge eines 5-jährigen Jungen mit weißer derber BH-Prominenz. Es sind Haare auf dem Tumor zu erkennen. Die histopathologische Untersuchung ergab eine Dermoidzyste.

Das Dermoid tritt in dieser Gruppe am häufigsten auf (10). Dieses ist meist als scharf begrenzte, gelblich-weiße, solide Prominenz im unteren temporalen Quadranten direkt limbal an der bulbären Konjunktiva zu finden (19, 27). Häufig lassen sich auch kleine Härchen auf den Läsionen finden (siehe Abbildung 3). Größere Dermoide könne auch die Hornhaut und den vorderen Augenabschnitt mit betreffen (27). Einteilen lässt es sich in drei Grade. Der erste Grad zeigt einen Durchmesser unter 5 mm, Grad 2 eine Beteiligung der gesamten Hornhaut bis zur Descemetmembran und Grad 3 eine Beteiligung der Hornhaut und Vorderkammer (19). Das Dermoid kann sporadisch oder im Rahmen

eines Goldenhar Syndroms auftreten. Dieses Syndrom ist eine seltene angeborene Entwicklungsstörung mit Dysplasien der Augen, der Ohren und der Wirbelsäule (27). Therapeutisch lassen sich kleinere Dermoide über eine einfache Exzision entfernen, größere mit Beteiligung der Cornea können eine komplexere Operation bis hin zur Keratoplastik erfordern (19).

Das Dermolipom ist zwar angeboren, wird aber meist erst im Erwachsenenalter präsent, da es dann häufig aus dem temporal superioren Fornix prolabiert (19). Es ist meistens eine gelbliche, weiche, bewegliche Masse, die ähnlich dem Dermoid auch kleine Härchen enthalten kann. Kleinere Läsionen benötigen keine Therapie, größere können exzidiert werden (siehe Abbildung 4) (19).

Das Tränendrüsenchoristom ist eine seltene angeborene Läsion, die sich bei jungen Kindern ähnlich dem Dermolipom im superioren temporalen Fornix als rötliche stromale Masse finden lässt. Häufig wird zur Sicherung des Befundes eine Biopsie entnommen, um einen malignen Prozess auszuschließen, in der sich dann normales Tränendrüsengewebe nachweisen lässt (19).

Ein weiterer, seltener angeborener Tumor der Bindehaut ist das ossäre Choristom. Es ist eine meist im oberen temporalen Quadranten gelegene bulbäre Ansammlung von Knochenzellen von harter Konsistenz. Da diese Kalzium einlagern, kann ein Nachweis über Ultraschall oder eine Computertomographie erfolgen. Eine Exzision kann bei Symptomen erfolgen. Da die Läsion aber in einigen Fällen mit der Sklera verwachsen ist, kann die Operation erschwert sein (19).

Als letzte Entität dieser Gruppe steht das komplexe Choristom. Dieses zeigt eine große Vielfalt an verschiedenen Gewebearten wie zum Beispiel Knochen-, Knorpel-, Tränendrüsen-, Haar-, Hautgewebe. Da die Ursprungsgewebe sehr unterschiedlich sein können, ist auch das Aussehen dieser Pathologie sehr unterschiedlich (19). Es besteht eine Assoziation zum linearen Nävus Sebaceous Syndrom. Dies ist ein sehr seltenes, sporadisch auftretendes Syndrom, bei welchem große linear verlaufende Nävi im Gesicht, Kopfhaut und Nacken und weitere Organdysfunktionen, besonders des zentralen Nervensystems, auftreten (28).

Vaskuläre Tumore

Vaskuläre Tumore sind selten und machen insgesamt bis zu 4 % aller Neoplasien der Bindehaut aus (9). Zu ihnen zählen unter anderem das pyogene Granulom, Hämangiome (kapillär, kavernös), Lymphangiome, Varizen und das maligne Hämangioperizytom sowie das maligne Kaposi Sarkom (19). Die beiden malignen Tumore werden im Abschnitt *Übrige maligne Tumore* beschrieben.

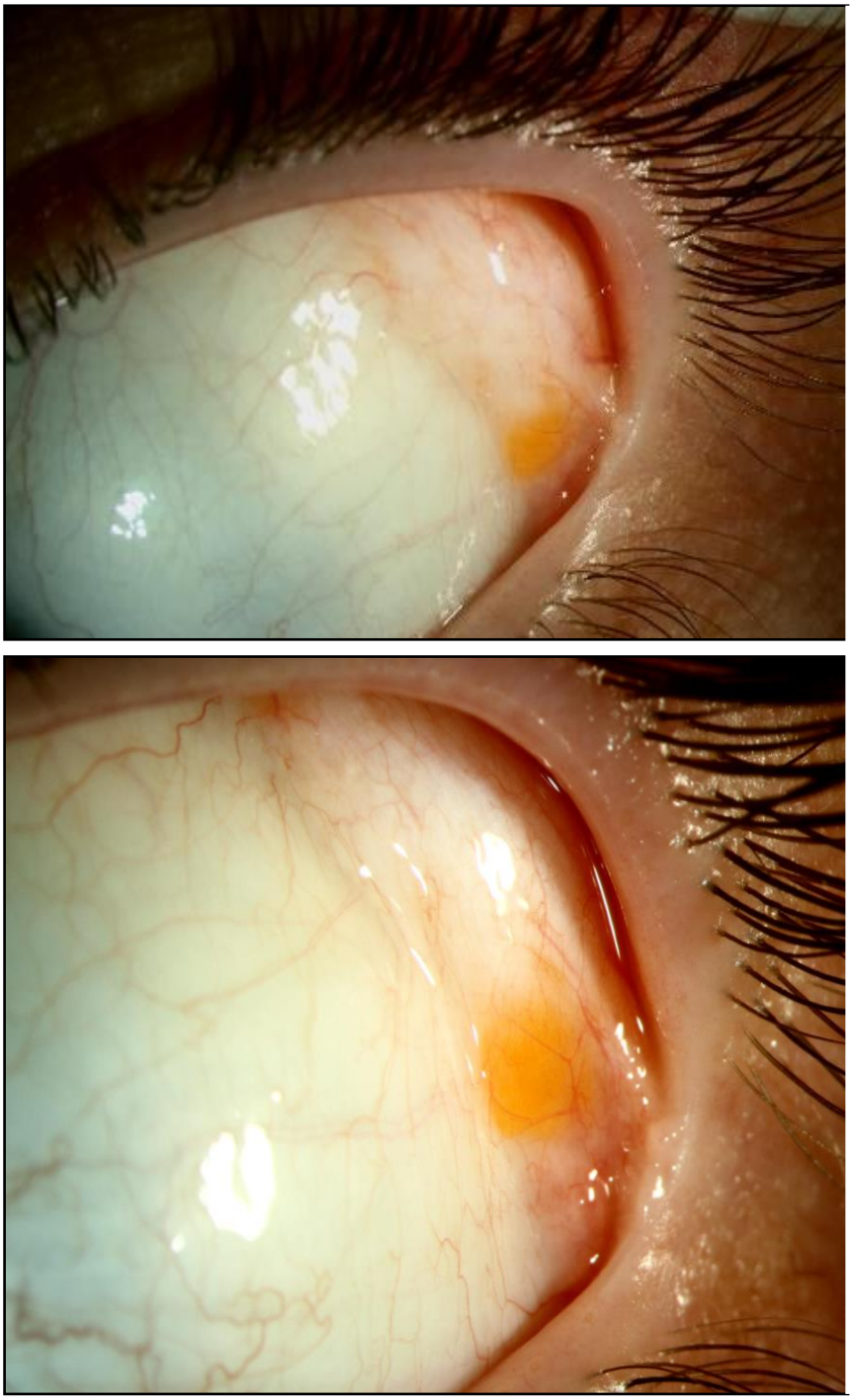

Abbildung 4: Das linke Auge einer 21-jährigen Frau mit weißem und teils gelblichem BH-Tumor an der temporalen oberen bulbärer Bindehaut. Bei V.a. Dermolipom erfolgte eine komplette Resektion. Die histologische Untersuchung zeigte konjunktivales mehrschichtiges Plattenepithel mit Becherzellen sowie darunterliegende Plasmazellen und Granulozyten mit verdichtetem kollagenreichem Bindegewebe und Fettgewebe, passend zu einem Dermolipom.

Das pyogene Granulom ist eine proliferative fibrovaskuläre Antwort nach einem vorherigen Reiz durch Entzündung oder Trauma. Klinisch zeigt es sich als prominente rote Läsion (siehe Abbildung 5). In der histologischen Untersuchung lässt sich Granulationsgewebe mit vielen Immunzellen und kleinen Blutgefäßen darstellen. Therapeutisch lassen sich topische Steroide verwenden oder eine chirurgische Exzision durchführen (19).

Hämangiome der Bindehaut sind insgesamt selten und lassen sich in kavernöse und kapilläre Formen unterteilen. Beide Formen treten bevorzugt bei Kindern auf (19, 29). Kapilläre Hämangiome können

bei Neugeborenen als rote stromale Masse in der Bindehaut auffallen, die sich nach einigen Monaten spontan auflösen (19, 29). Falls dies nicht der Fall ist, wird eine Therapie mit topischen Beta-Blockern empfohlen (29).

Ein Lymphangiom tritt selten einzeln auf, es ist häufiger der sichtbare Teil eines tieferen orbitalen Lymphangioms. Klinisch präsentiert es sich als diffuse weiße Masse mit zystischen Kanälen verschiedener Größe. Tritt Blut in diese zystischen Kanäle ein, spricht man von „Schokoladenzysten“. Die Therapie kann äußerst schwierig sein, da das komplette Lymphangiom schwer zu exzidieren ist (19). Ähnlich dem Lymphangiom stellt sich die Varix da (19). Sie ist eine venöse Malformation, die sehr selten an der Bindehaut auftritt (19). Ein Valsalva Manöver kann zu einem Anschwellen der Malformation führen (30).

Fibröse Tumore

Diese Gruppe seltener konjunktivaler Neoplasien besteht aus dem Fibrom, dem fibrösen Histozytom und der nodulären Fasziitis (19).

Das Fibrom ist ein sehr seltener, bindegewebiger, gutartiger Tumor, der im Stroma der Konjunktiva entsteht. Klinisch präsentiert er sich als weiße, gut verschiebliche, subepitheliale Läsion der bulbären Konjunktiva (31). Eine Exzision kann erfolgen (19).

Abbildung 5: Das rechte Auge eines 45-jährigen Mannes mit rötlichen gestielten BH-Tumoren. Bei V.a. pyogenes Granulom erfolgte eine komplette Resektion. In der histologischen Untersuchung zeigt sich zystisches Bindegewebe mit Granulozyten und Plasmazellen ohne Atypien oder Mitosen. Die Diagnose des pyogenen Granuloms konnte bestätigt werden.

Ähnlich dem Fibrom ist auch das fibröse Histozytom ein sehr seltener Tumor im bindegewebigen Stroma der Konjunktiva. Klinisch präsentiert er sich als gelblicher, randunscharfer Tumor mit oberflächlichen Gefäßen. Ein Hornhautbefall ist ebenfalls möglich. Diese Art von Neoplasie besteht aus spindelförmigen Fibroblasten und Histiozyten. In Einzelfällen wurde eine maligne Verlaufsform beschrieben, die sogar Metastasen verursachen kann (32). Ein Konsens in der Therapie besteht aufgrund der Seltenheit nicht, dennoch wird eine vollständige Exzision mit tumorfreien Schnitträndern empfohlen (10).

Die letzte Entität dieser Gruppe ist die noduläre Fasziitis, die eine gutartige, bindegewebige Proliferation der oberflächlichen Faszien darstellt. Zwar tritt diese häufiger an der Haut auf, kann aber in seltenen Fällen auch die Konjunktiva betreffen. Klinisch präsentiert sich dann ein solitärer, episkleraler weißer Knoten. Eine komplette Exzision wird empfohlen (10).

Neurogene Tumore

Die Neurogenen Tumore sind selten und es werden das Neurofibrom, das Schwannom und der Granularzelltumor unterschieden (10).

Das Neurofibrom ist ein Tumor der peripheren Nervenscheiden, der diffus, solitär oder in plexiformer Form auftreten kann. Die plexiforme Form geht häufig einher mit der Neurofibromatose Typ I (von Recklinghausen) und ist dann vergesellschaftet mit weiteren Neurofibromen an anderen Stellen des Körpers. Eine Exzision kann bei der solitären Form gut erfolgen, die Exzision der plexiformen oder diffusen Formen ist komplizierter (19).

Eine Proliferation von Schwann-Zellen, die die Nerven der peripheren Nerven umgeben, ist das Schwannom (19). Dieses tritt typischerweise in der Orbita auf, kann aber gelegentlich auch in der Bindehaut vorkommen (33). Dort stellt es sich als heller prominenter Knoten dar. Eine komplette chirurgische Exzision inklusive der Pseudokapsel wird empfohlen. Eine maligne Transformation, wie es bei einem Schwannom in der Orbita auftreten kann, wurde noch nicht beschrieben (10).

Der Granularzelltumor ist eine äußerst seltene benigne Neoplasie, die sich klinisch als flache, vaskularisierte, rötliche, stromale Läsion darstellt. Es wird diskutiert, ob der Granularzelltumor der Bindehaut sich, ähnlich dem Schwannom, aus Schwann-Zellen bildet (19).

Xanthogranulome

Diese Neoplasien treten im Kindesalter auf und zeigen sich als solitäre oder multiple gelblich-rötliche, knotige, limbusnahe Veränderungen. Häufig bilden sich diese Veränderungen im Verlauf zurück, bei Wachstum oder fehlender Rückbildung kann eine Exzision erfolgen (10).

Myxom

Myxome sind seltene gutartige Tumore des bindegewebigen Stromas der Konjunktiva, die sich aus spindelförmigen Zellen in einer mukoiden Substantia propria zusammensetzen (34). Neben der

Bindehaut können Myxome auch an anderen Orten wie zum Beispiel an Herz, Haut und Skelettmuskulatur auftreten. Treten Myxome am Lid, der Bindehaut und am Herz in Verbindung mit Pigmentierungen im Gesicht und der Konjunktiva auf, besteht der Verdacht auf einen Carney-Komplex, der unter anderem mit Hodentumoren assoziiert ist (10). Die Therapie eines solitären Myxoms ist die komplette Exzision, ein Wiederauftreten ist selten (34).

Lipome und lipomatöse Hernie

Solitäre Lipome der Bindehaut sind sehr selten und treten als rot-gelbliche stromale Läsion auf. Häufiger als ein solitäres Lipom der Bindehaut ist eine prolabierte Hernie aus orbitalem Fettgewebe zu finden. Dabei kann das Fettgewebe aufgrund einer bindegewebigen Schwäche meistens vom temporalen oberen Orbitaraum vordringen (siehe Abbildung 6) (19). Es gibt einige Fallberichte, bei denen ein Lipom der Orbita in diesen prolabierten Hernien gefunden wurde (35). Wird die Hernie oder das Lipom als störend empfunden oder ist es verantwortlich für andere Symptome, kann es operativ entfernt werden (19)

1.4 Nicht neoplastische Veränderungen, die tumorös erscheinen können

In dieser Gruppe werden kurz die wichtigsten Entitäten erwähnt, die zwar einen Prozess an der Bindehaut darstellen, aber keine Neoplasie darstellen und damit nicht Gegenstand dieser Arbeit sind. Dazu gehört das Pingueculum, das Pterygium, benigne konjunktivale Inklusionzysten und entzündliche Granulome (19). Diese stellen wichtige Differentialdiagnosen dar, können aber meistens durch sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sowie Kenntnisse ihrer typischen Morphologie sicher erkannt werden (1).

Abbildung 6: Das linke Auge eines 79-jährigen Mannes mit gelblicher, verschieblicher BH-Prominenz von temporal oben. Bei V.a. Orbitafettprolaps erfolgte die Resektion und Septumplastik. Die histopathologische Untersuchung ergab reifes Fettgewebe ohne Atypien oder Dysplasien. Die Diagnose des Orbitafettprolaps wurde bestätigt.

1.5 Maligne Tumore der Bindehaut

Shields et al. fanden in einer großen retrospektiven Auswertung (n=5002), dass 30 % aller Neoplasien der Bindehaut maligne und 18 % Präkanzerosen sind (9). Im Folgenden werden die wichtigsten malignen Tumoren und Präkanzerosen der Bindehaut näher erläutert. Dabei wird analog zu den benignen Tumoren in die drei Gruppen melanozytär, epithelial und übrige unterteilt.

1.5.1 Maligne melanozytäre Tumore und Präkanzerosen der Bindehaut

Primär erworbene Melanose (primary aquired melanosis / PAM / C-MIN)

Dieses klinische Bild zeigt sich als diffuse, flache, nicht-zystische, braune Pigmentierung, die häufig im mittleren Alter meist einseitig auftritt (19). Histologisch zeigen sich diese Läsionen mit abnormalen Melanozyten in der basalen Schicht des Epithels der Konjunktiva, wobei eine weitere Unterteilung in Melanozyten mit Atypien und Melanozyten ohne Atypien erfolgen kann (36). Neben dieser Einteilung schlugen Damato et al. 2008 eine neue Einteilung anhand eines histologischen Scoring-Systems vor und die Umbenennung des Begriffes PAM in „conjunctival melanocytic intraepithelial neoplasia (C-MIN)“, um eine genauere Beschreibung der vorliegenden Läsion zu ermöglichen (37). Dabei haben die Läsionen mit Atypien ein 50-prozentiges Risiko in ein malignes Melanom überzugehen, während die ohne Atypien ein Risiko von nahezu 0 % aufweisen (36) . Diese Läsionen der Konjunktiva mit Atypien stellen also eine wichtige Präkanzerose dar. Dennoch haben nicht alle primär erworbenen Melanosen ein hohes Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms, was die Einordnung als klassische Präkanzerose bzw. Melanoma in situ schwierig macht (36, 38). Da es klinisch nicht möglich ist, eine PAM ohne Atypien von einer PAM mit Atypien zu unterscheiden, wird häufig eine Exzision mit histopathologischer Befundung empfohlen (39). Dabei können kleinere Läsionen, die nur 1-2 Uhrzeiten betreffen, auch nur an verdächtigen Stellen mehrfach biopsiert werden (19). Wenn keine Atypien nachgewiesen werden, reicht eine Verlaufskontrolle und ggf. eine erneute Evaluation über Biopsie bei Veränderung. Werden Atypien nachgewiesen, stehen mehrere Therapieoptionen zur Wahl (38). Es kommen Kryotherapie, komplette Exzision oder lokale Mitomycin C Therapie zur Anwendung. Die geeignete Therapie ist für den Patienten individuell nach Ausprägung, Risiko und Vorgeschichte auszuwählen (19).

Abbildung 7: Das rechte Auge eines 21-jährigen Mannes. Im ersten Bild ist ein kleiner, dunkel pigmentierter, prominenter BH-Tumor in limbaler Position bei 9:30 Uhr zu sehen. Dieser wurde bei V.a. Melanom in No-Touch Technik mit einem Sicherheitsabstand von 3mm exzidiert. Zusätzlich wurde eine tiefe Skleralamelle entfernt. Die Histologie zeigte dichte konfluente Nester aus atypischen melanozytären Zellen mit wenig Mitosen. Die Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms wurde bestätigt. Da zunächst keine komplette Resektion erfolgt war (R1-Situation), erfolgte eine Nachresektion bis tumorfreie Schnittränder vorhanden waren (R0-Situation). Nach kompletter Durchführung des Staging ergab sich ein Tumorstadium: pT1a N0 M0. In der Nachsorge (Bild unten) zeigte sich bisher kein Rezidiv.

Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist eine seltene, aber dennoch potenziell lebensbedrohliche maligne Neoplasie der Bindehaut. Lommatzsch et al. berechneten eine Inzidenz von 0,03-0,08 pro Jahr pro 100.000 Einwohner und 28,8 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Dabei treten die malignen Melanome der Bindehaut meist zwischen dem 49. und 55. Lebensjahr auf. Klinisch präsentiert es sich oft als unregelmäßig pigmentierter, braun-schwarzer prominenter Tumor ohne Zysten, der aber auch lachsfarben oder nicht pigmentiert auftreten kann. Typischerweise lassen sich stark erweiterte Bindehautgefäße, die zu dem Tumor führen, finden. Die häufigste Lokalisation ist limbal, wobei das Hornhautepithel mit betroffen sein kann (siehe Abbildung 7). Die malignen Melanome können solitär oder auch multiple auftreten. Die Entwicklung eines Melanoms kann entweder „de novo“, aus einem Nävus oder einer primär erworbenen Melanose mit Atypien entstehen (39). In einigen Studien wurde

gefunden, dass das Melanom in 53 % der Fälle aus einem PAM entstand und in 4 % aus einem Nävus, sowie 37 % „de novo“ (38). Histologisch zeigt sich das Melanom aus atypischen Melanozyten mit Invasion von Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäße (39). Metastasen sind zumeist zuerst lymphogen in die regionalen präaurikulären und submandibulären Lymphknoten oder über den Tränenweg in die Nasen- und Rachenhöhle zu finden; erst später metastasiert es hämatogen in andere Organe (39). Bei Verdacht auf ein malignes Melanom der Bindehaut sollte die weitere Diagnostik in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Dort erfolgt bei bestätigtem Verdacht eine komplette Exzision des Befundes in „No-Touch“ Technik und operativer Rekonstruktion. Eine histopathologische Untersuchung des Präparates mit einer molekulargenetischen Bestimmung von BRAF, c-Kit und NRAS sollte erfolgen, da ungefähr die Hälfte der konjunktivalen Melanome diese molekulargenetischen Marker aufweisen und eine Therapieoption in Form der Immuntherapie (BRAF1/MEK Inhibitoren) zur Verfügung steht (40, 41). Sind die Schnitträndern nicht tumorfrei (R1-2), sollte eine Nachresektion erfolgen (40). Bei intraokulärem bzw. orbitalem Wachstum ist eine Exenteratio (Ausräumen des Orbitainhalts) oder Bestrahlung indiziert. Zum Staging gehören Palpation und Sonographie der Lymphknoten im Abflussgebiet, eine fachärztliche Abklärung zum Ausschluss andere Tumoren der Haut oder einer Beteiligung im Mund-Rachen Raum, eine Bildgebung über Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) vom Hals, Thorax, Abdomen und Schädel zum Ausschluss von Metastasen und die Laboruntersuchung auf den Tumormarker S100 sowie Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH) (40). Eingeteilt werden die malignen Melanome der Bindehaut nach der 8. Auflage des Cancer Staging Manual des American Joint Committee on Cancer (42, 43). Wurde der Tumor histopathologisch bestätigt, kann eine adjuvante Therapie sinnvoll sein. Dabei kommen die Brachytherapie mit Applikator oder die Bestrahlung mit Protonen zum Einsatz (40). Eine Therapie mit lokaler Applikation von Mitomycin C oder Interferon-a-2b kann zusätzlich bereits intraoperativ erfolgen. In einem metastasierten Stadium ist eine interdisziplinäre Behandlung in einem onkologischen Zentrum empfohlen. Wie oben erwähnt, kann in Abhängigkeit vom molekulargenetischen Befund eine Immuntherapie indiziert sein. Eine palliative Bestrahlung oder palliative Operationen sind weitere Optionen. Nach erfolgreicher Therapie sollte eine enge Nachsorge entsprechend der Ausprägung mit klinischer Untersuchung, Bildgebung, und Bestimmung der Tumormarker für mindestens 5 Jahre erfolgen. Die Prognose bleibt trotz Therapie ungünstig (40). Die 5-Jahres Mortalität bei T1 (bulbäre Konjunktiva) Melanomen beträgt 5 %, bei T2 (nicht bulbäre Konjunktiva / Karunkelbeteiligung) Melanomen 20 % und bei T3 (Invasion umliegender Strukturen) Melanomen 23 %. Die 5-Jahres-Rezidivrate ist bei T1-Tumoren mit 44 %, bei T2- Tumoren mit 78 % und bei T3-Tumoren mit 76 % angegeben (43, 44).

1.5.2 Maligne epitheliale Tumore der Bindehaut und prämaligne Läsionen

Zu dieser Gruppe an malignen Tumoren des Bindehautepithels gehört die konjunktivale intraepitheliale Neoplasie (CIN) und das Plattenepithelkarzinom (1). In der englisch sprachigen Literatur wird diese Gruppe als *Ocular Surface Squamous Neoplasia* (OSSN) bezeichnet. Zusammen machen sie 11-15 % aller Bindehauttumoren aus (45). Der Altersgipfel liegt bei 60 Jahren und Männer sind häufiger betroffen als Frauen (46). Risikofaktoren für die Entwicklung einer malignen epitheliale Neoplasie sind UV-Licht, Immunsuppression, HIV-Infektion und eine HPV-Infektion als Ko-Faktor (46, 47). Zu erwähnen ist eine deutlich erhöhte Inzidenz in äquatornahen Regionen Afrikas (46).

Konjunktivale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

Dieser Begriff beschreibt intraepitheliale Dysplasien, die nicht die Basalmembran durchbrochen haben und nicht in die Substantia propria infiltrieren. Es gilt als prämaligne Läsion, aus der sich ein invasives Plattenepithelkarzinom entwickeln kann (48). Ist das Epithel nur teilweise durchsetzt von dysplastischen Zellen, spricht man von einer CIN I-II, die früher auch Dysplasie genannt wurde (1). Liegt eine vollständige Durchwanderung des Epithels mit dysplastischen Zellen vor, spricht man von einer CIN III, welche früher auch Carcinoma in situ genannt wurde. Klinisch erscheint es häufig als wenig prominente, fleischfarbene limbale Läsion, die häufig im Lidspaltenbereich zu finden ist. Häufig liegt eine weiße Oberfläche aufgrund einer Hyperkeratose vor, die Leukoplakie genannt wird (10). Therapeutisch ist eine komplette Exzision und ggf. Kryotherapie notwendig, die in einigen Fällen mit einer lokalen Therapie durch Mitomycin C und 5-Fluorouracil ergänzt werden kann (3, 10, 49). Eine komplette Exzision mit tumorfreien Schnitträndern (R0) ist wichtig, da sonst ein Rezidiv bzw. die Entwicklung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms möglich ist. Eine Metastasierung tritt bei der konjunktivalen intraepithelialen Neoplasie nicht auf (3).

Invasives Plattenepithelkarzinom

Das invasive Plattenepithelkarzinom geht häufig aus der CIN hervor und liegt vor, wenn dysplastische Epithelzellen der Bindehaut die Basalmembran durchbrechen und in die Substantia propria vordringen (48). Klinisch ist es schwer von der CIN zu unterscheiden. Es zeigt sich häufig größer und prominenter. Eine Leukoplakie kann ebenfalls vorliegen (siehe Abbildung 8) (19). Fortgeschrittene Formen können die Sklera durchwandern oder in die Orbita eindringen (50). Lymphogene Metastasen im Abflussgebiet können auftreten. Hämatogene Metastasen sind eine Rarität (51). Es wird eine komplette chirurgische

Exzision in „No-Touch“ Technik empfohlen, an die ggf. eine Kryotherapie oder Strahlentherapie als Brachytherapie angeschlossen werden kann (1, 52). In einigen Fällen ist eine Sklerokeratektomie und eine plastische Rekonstruktion der Bindehaut notwendig (52). Eine histopathologische Untersuchung mit Bestätigung tumorfreier Schnittränder (R0) sollte erfolgen. Das Rezidivrisiko ist abhängig von der Ausprägung und wird von 5-53% angegeben (1). Ein Staging mittels klinischer Untersuchung, MRT des Orbita sowie des Schädel-Hals-Gebietes, sonographische Untersuchung des Abdomens und des Lymphabflussgebietes und eine HNO-Ärztliche Untersuchung sollten angeschlossen werden. Nach erfolgreicher Therapie sollte eine regelmäßige augenärztliche Kontrolluntersuchung erfolgen (1).

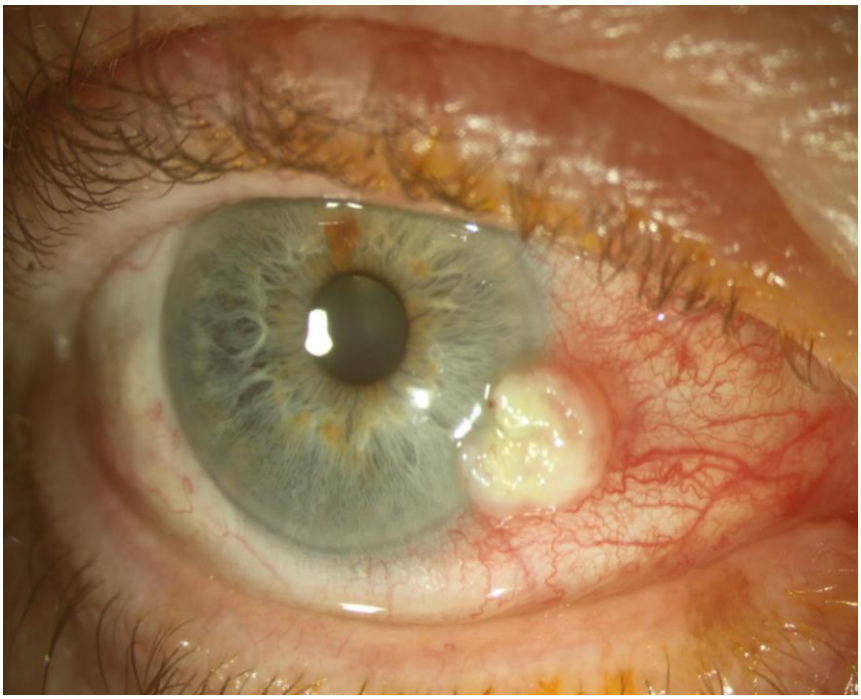

Abbildung 8: Oberes Bild: Das rechte Auge einer 81-jährigen Frau mit weißem, prominenten limbusnahen BH-Tumor. Dieser wurde bei V.a. Plattenepithel-Carcinom mit Sicherheitsabstand komplett exzidiert. Die Histologie ergab Zellatypien mit verstärkter Pleomorphie sowie atypische Mitosefiguren und Parakeratose mit fokalem Durchbruch der Basalmembran. Es wurde die Diagnose eines mäßig differenzierten invasiven Plattenepithelkarzinoms bestätigt.

Unteres Bild: Das linke Auge einer 66-jährigen Frau mit fleischfarbener, auf die Hornhaut übergreifender Prominenz mit entzündlicher Komponente. Nach initialer Resektion ergab die Histologie ein nicht verhornendes Plattenepithel mit Schichtungsstörung sowie zahlreichen atypischen dyskeratotischen Zellen, die die Basalmembran durchbrechen. Die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms wurde bestätigt.

1.5.3 Übrige maligne Tumore

Maligne lymphoide Tumore und Leukämien

Etwa 7 % aller Neoplasien der Bindehaut sind Lymphome und 3-5 % aller extranodalen Lymphome treten epibulbär auf (9, 53). Dabei kann sich diese Gruppe von Bindehauttumoren als isolierter Tumor oder als Teil einer systemischen hämatoonkologischen Erkrankung manifestieren (10, 19). Ein leukämisches Infiltrat bei einer Leukämie tritt aber selten auf (54). Als häufigste maligne lymphoide Neoplasie der Konjunktiva tritt das B-Zell Non-Hodgkin Lymphom auf (23). Klinisch zeigt sich diese Gruppe an Neoplasien als wenig prominente, lachsfarbene stromale Läsion, die häufig im Fornix angesiedelt ist (siehe Abbildung 9) (19). Da über die klinische Untersuchung kein Rückschluss auf die Art des lymphoiden Tumors gezogen werden kann, muss eine Biopsie genommen werden, um die Diagnose zu sichern (23). Es ist zu beachten, dass ein Lymphom auch in der Orbita auftreten kann, weshalb eine Magnetresonanztomographie der Orbita bzw. des Kopfes zur ergänzenden Diagnostik sinnvoll ist (1). Zudem sollte eine Mitbeurteilung und Behandlung über eine hämatoonkologische Fachabteilung erfolgen (23). Die Therapie richtet sich nach der entsprechenden Entität und dem Stadium nach Ann-Arbor. Ein solitärer Befall der Bindehaut ist dabei ein Ann Arbor Stadium IE (extranodale Lokalisation). In diesem Stadium ist die perkutane fraktionierte Bestrahlung die Therapie der Wahl. Eine komplette Exzision ist meist nicht möglich und mit einem sehr hohen Rezidivrisiko verbunden. Bei systemischer Beteiligung ist eine hämatoonkologische Radiochemotherapie indiziert. Die Prognose ist abhängig von der Entität und dem Befall. Im lokalisierten extranodalen Stadium IE unter Strahlentherapie hat es eine gute Prognose mit Remissionsraten von 85-100 % (1).

Maligne vaskuläre Tumore

Wie oben beschrieben, gehören zu der Gruppe der malignen vaskulären Tumore das Hämangioperizytoma und das Kaposi Sarkom (55). Unter den seltenen vaskulären Neoplasien sind diese beiden vaskulären malignen Tumore eine Rarität (19).

Hämangioperizytoma entstammen den Perizyten der Gefäßwände. Dieser seltene Tumor stellt sich klinisch als rote konjunktivale stromale Läsion dar. Es gibt maligne Verläufe, weshalb eine Exzision mit tumorfreien Schnitträndern empfohlen wird (56).

Das Kaposi-Sarkom ist typischerweise ein maligner Tumor der Haut, der vornehmlich bei Patienten mit AIDS auftritt. Tritt er an der Bindehaut auf, stellt er sich als rote, diffuse vaskuläre Läsion dar. Therapeutisch kann eine Radiotherapie oder Chemotherapie notwendig sein (19).

Abbildung 9: Oberes Bild: Das rechte Auge einer 54-jährigen Patientin mit inferiorer, lachsfarbener BH-Schwellung und zystischer Veränderung der inferioren tarsalen Bindehaut. Bei V.a. BH-Lymphom wurde eine Probebiopsie genommen. Die Histologie ergab ein primäres Marginalzonenlymphom der okulären Adnexe. Nach erfolgten Staging wurde das Ann Arbor Stadium I AE festgelegt und eine lokale Strahlentherapie durchgeführt.

Unteres Bild: Zustand 6 Monate nach erfolgter Therapie.

Rhabdomyosarkom

Das primäre Rhabdomyosarkom der Bindehaut ist sehr selten, da es klassischerweise am Kopf und Nacken sowie in der Orbita auftritt. Dieser Tumor tritt häufiger bei Kindern auf und macht dort 5 % aller Neoplasien aus. Tritt es konjunktival auf, präsentiert es sich als rötlicher, vaskularisierter Tumor mit schneller Wachstumsrate. Eine komplette Exzision und ggf. Radiochemotherapie werden empfohlen. Mit 90 % Überlebensrate ist die Prognose unter Therapie gut (57).

Metastasen

Filiae von extraokulären Malignomen treten an der Konjunktiva nur sehr selten auf (58). Klinisch präsentieren sie sich dann als pigmentierter, rötlicher, vaskularisierter, stromaler Tumor, der solitär oder multipel auftreten kann (58). Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung, kann aber durch eine Bestrahlung der Bindehaut ggf. auch als Brachytherapie per Applikator ergänzt werden (10).

1.6 Tumore der Karunkel

Die Karunkel enthält Anteile der Konjunktiva und der Haut. Dementsprechend ähneln Tumore der Karunkel auch den Tumoren der Konjunktiva oder der Haut (55). Dabei werden am häufigsten Nävi und Papillome beobachtet, aber es können auch pyogene Granuloma, Zysten oder andere seltenere Tumore auftreten (19). Maligne Läsionen der Karunkel, wie Melanome oder Plattenepithelkarzinome, sind selten (55). Ein weiterer seltener Tumor der Karunkel ist das Onkozytom. Dieses ist ein gutartiger Tumor, der wahrscheinlich aus akzessorischem Tränendrüsengewebe in der Karunkel entsteht. Als Therapie reicht meist eine komplette Exzision (55). Es zeigen sich verschiedene Tumore an der Karunkel, weshalb eine Differenzierung der einzelnen Entitäten klinisch meist schwierig erscheint (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10: Oberes Bild: Das linke Auge eines 50-jährigen Mannes mit zystischer Raumforderung der Karunkel. Mit der klinischen Verdachtsdiagnose unklarer Karunkeltumor wurde der Befund komplett exzidiert. Die histologische Aufarbeitung zeigte eine benigne epitheliale Einschlusszyste ohne Zeichen von Atypien.

Unteres Bild: Linkes Auge einer 54-jährigen Frau mit rötlichem vaskularisiertem BH-Tumor von der Karunkel auf die bulbäre BH wachsend. Unter der klinischen Verdachtsdiagnose eines Plattenepithel-karzinoms wurde eine komplette Exzision des Befundes angestrebt. Die histologische Aufarbeitung ergab ein Plattenepithel-karcinom in situ.

1.7 Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnostik von Bindehauttumoren

Wie oben ausgeführt wurde, gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Neoplasien der Bindehaut. Diese sind klinisch nicht immer eindeutig voneinander zu unterscheiden. Als Beispiel lässt sich das seltene pigmentierte Plattenepithelkarzinom der Bindehaut nennen, das mit einem malignen Melanom verwechselt werden könnte (59). Auch ein nicht pigmentiertes malignes Melanom kann eine diagnostische Herausforderung sein (60). In einer Arbeit von Seitz et al. wurden 18 % aller Plattenepithelkarzinome und ihre prämalignen Vorläufer (Carcinoma in situ) klinisch zuerst als Papillome diagnostiziert (3). Mc Kelvie et al. fanden in ihrer Untersuchung zu Plattenepithelkarzinomen, dass 15 % der Fälle eine falsche präoperative klinische Diagnose hatten (4). Ähnliche Zahlen wurden auch in anderen Studien gefunden, wobei Lee et al. 30 % diagnostische Genauigkeit für Plattenepithelkarzinome ermittelten (61, 62). Nguena et al. fanden in ihrer Untersuchung, dass die korrekte Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms anhand klinischer Merkmale in 56-86 % der Fälle gestellt wurde (63). Als häufige Fehldiagnosen wurden das Pterygium, Papillom, Pingueculum, Dyskeratose und Nävus genannt (61). Neben den Neoplasien des Bindehautepithels können auch melanozytäre Neoplasien schwierig zu differenzieren sein, wobei häufige Fehldiagnosen der Nävus und das Pingueculum sind (64, 65). Cinotti et al. fanden für die klinische Diagnose eines malignen Melanoms der Bindehaut eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 96 % sowie einen positiv prädiktiven Wert von 89 % und einen negativ prädiktiven Wert von 90 % im Vergleich zur histologischen Untersuchung (5). Die klinische Diagnose des Plattenepithelkarzinoms zeigte bei Cinotti et al. eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 40 % sowie einen positiv prädiktiven Wert von 79 % und einen negativ prädiktiven Wert von 100 % (5). Größere Studien zur Untersuchung der Genauigkeit klinischer Diagnosen von Neoplasien der Bindehaut liegen nicht vor. Da im klinischen Alltag bei Patienten mit Neoplasien der Bindehaut häufig ein konservatives Vorgehen mit Verlaufskontrollen gegen eine operative Exzision abgewogen werden muss, ist eine zuverlässige und genaue klinische Diagnose für Patient und Arzt wichtig (66).

1.8 Ziele dieser Arbeit

Das primäre Ziel dieser Arbeit war, die Genauigkeit klinischer Diagnosen bei Neoplasien der Bindehaut zu ermitteln. Zudem wurden alle Neoplasien der Bindehaut in den Jahren 2011 bis 2020, die an der Klinik für Ophthalmologie am UKSH Campus Kiel exzidiert worden sind, ausgewertet und beschrieben.

Als sekundäres Ziel wurden Aspekte der Tumore, die eine genaue Diagnose erschweren, identifiziert und beschrieben.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

In einem monozentrischen, retrospektiven Design wurden die Daten aller Patienten nach Exzision eines Bindehautbefundes im Zeitraum zwischen 2011 und 2020, die an der Klinik für Ophthalmologie am UKSH Campus Kiel operiert wurden, extrahiert und ausgewertet. Es wurden alle Fälle eingeschlossen, bei denen eine primäre Exzision durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen ein histologischer Befund bereits vor der Operation vorlag (z. B.: externe Biopsie, Nachresektion).

Die klinische Diagnose vor Exzision wurde aus dem histologischen Einsendebogen ermittelt, die von Fachärzten der Augenklinik am UKSH in Kiel gestellt wurden. Der histologische Befund wurde der Dokumentation des histologischen Labors der Augenklinik des UKSH in Kiel entnommen.

Zur Vergleichbarkeit wurden die klinischen Diagnosen und die histopathologischen Befunde zuerst anhand der Dignität in zwei Gruppen (benigne/maligne) eingeteilt. Danach wurde eine weitere Einteilung in jeweils 3 Subgruppen anhand der Zelllinien durchgeführt. Die Abbildung 11 zeigt die Einteilung. Primär erworbene Melanosen (PAM) mit Dysplasien wurden als maligne eingeordnet, PAM ohne Dysplasien als benigne. Carcinoma in situ wurden als maligne eingeordnet.

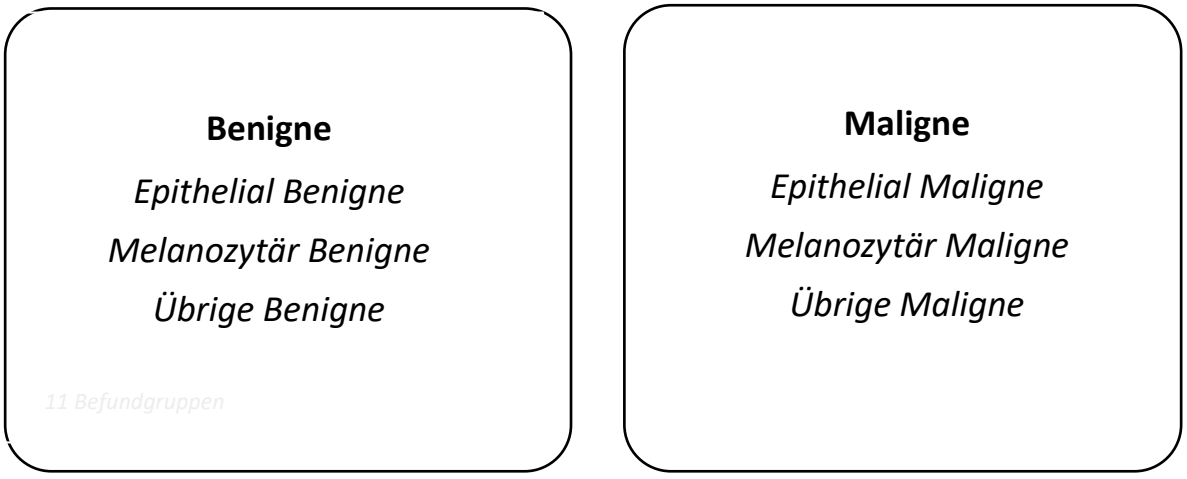

Abbildung 11: Einteilung der Befunde in diagnostische Gruppen

Zudem wurden sekundäre Zielgrößen ermittelt, die in Abbildung 12 dargestellt sind. Die morphologischen Aspekte und die Lage sowie die Ausbreitung wurden anhand der Dokumentation des klinischen Befundes und anhand von Spaltlampenfotos ermittelt. Aufgetretene Veränderungen des Tumors wurden ebenfalls ermittelt. Dabei wurde zwischen anamnestischen Angaben und Veränderungen im klinischen Befund unterschieden. Die OP-Technik wurde dem OP-Bericht entnommen, der Zustand nach Resektion dem histopathologischen Befund. Tumorfreie Schnittränder bzw. in sano Resektion wurde als R0 definiert. Keine Tumorinfiltration der Schitträndер bzw. non in sano wurden als R1 definiert. Die Anzahl der Nachresektionen bis R0 sowie weitere Therapien wurden ebenfalls aus der Patientenakte ermittelt.

Sekundäre Zielgrößen

- Patientendaten (Alter, Geschlecht, betroffenes Auge, Symptomatik)
- Morphologische Aspekte (Pigmentierung, Farbe, Prominenz, Durchmesser, Vaskularisation, Vorhandensein von Zysten, Blutungen, Ulzerationen)
- Lage und Ausbreitung des Tumors am Auge anhand des klinischen Befundes und präoperativer Bildgebung (in Uhrzeit, tarsal, bulbär, medial, temporal, im Lidspaltenbereich, limbal, Karunkelläsion, Beteiligung der Hornhaut)
- Entwicklung des Befundes im Verlauf (anamnestische angegebene Veränderungen, dokumentierte Veränderung im klinischen Befund)
- OP-Technik (Fadenmarkierung, unmarkierte Resektion)
- Zustand nach Resektion (in sano bzw. R0/R1)
- Anzahl der Nachresektionen bzw. Vorgehen falls R0 nicht erreicht
- Weitere Therapien

Abbildung 12: Sekundäre Zielgrößen

2.2 Studienpopulation

Es wurden alle Fälle eingeschlossen, bei denen zwischen 2011 und 2020 an der Universitätsklinik für Augenheilkunde am UKSH in Kiel eine primäre Exzision einer konjunktivalen Läsion durchgeführt worden ist. Ausgeschlossen wurden die Fälle, bei denen ein histologischer Befund bereits vor der Operation vorlag (z. B.: externe Biopsie und mitgebrachter histopathologischer Befund, Nachresektionen). Zudem wurden Patienten mit fehlender klinischer Diagnose nicht mitaufgenommen.

2.3 Statistik

Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichung oder Mediane und Interquartisquotient (IQR) berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Zudem wurden die häufigsten morphologischen Aspekte sowie die Parameter der Lage und Ausbreitung für die jeweiligen histologischen Untergruppen deskriptiv dargestellt. Zur Ermittlung des primären Ziels wurden die beiden Gruppen (Dignität: benigne oder maligne) und die entsprechenden Subgruppen (*epithelial benigne, melanozytär benigne, übrige benigne, epithelial maligne, melanozytär maligne, übrige maligne*) der klinischen Diagnosen mit denen der histopathologischen Diagnosen als Goldstandard verglichen. Es wurde jeweils die Spezifität, Sensitivität und der positive Vorhersagewert sowie der positive und negative Likelihoodquotient für die jeweilige Gruppe und Subgruppe der klinischen Diagnose errechnet. Zudem wurde ein Cohens Kappa Wert ermittelt.

Für das sekundäre Projektziel wurde explorativ nach Eigenschaften von konjunktivalen Läsionen gesucht, die eine falsche klinische Vorhersage der Dignität begünstigen könnte. Dazu wurde zunächst über einen Fisher´s exact test Unterschiede in morphologischen Eigenschaften zwischen den klinisch korrekten Einschätzungen und den klinisch nicht korrekten Einschätzungen der Dignität gesucht. In einem zweiten Schritt wurden die signifikanten Unterschiede als unabhängige Variablen in ein binäres logarithmisches Regressionsmodell eingefügt. Über Rückwärtsselektion wurde dieses Modell optimiert, bis alle übrigen Faktoren eine Signifikanz zeigten (Abbildung 14).

Das Signifikanzniveau wird mit p=0,05 angegeben bei einem 95 % Konfidenzintervall. Die Statistische Auswertung erfolgte über die Software R Version 4.1.1. und Microsoft Excel. Dabei wurden die zusätzlichen Pakete „EpiR“, „Psych“, „openxlsx“ und „DescTools“ verwendet (67-70). Die Abbildung 13 fasst das Vorgehen zusammen.

2.4 Datenschutz und Ethik

Ein Ethikvotum der Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel liegt vor. Ein Verarbeitungsverzeichnis nach Art. 30 der DSGVO liegt vor. Es wurden nur Patienten aufgenommen, die ihre Zustimmung nach DSGVO für die weitere Verarbeitung ihrer Daten gegeben haben. Alle Patienten wurden anhand der Fallnummern, die in der pathologischen Untersuchung gegeben wurden, codiert. Diese sind pseudonymisiert. Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Augenheilkunde am UKSH Kiel gespeichert und anschließend dort ausgewertet.

Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

Workflow statistische Auswertung

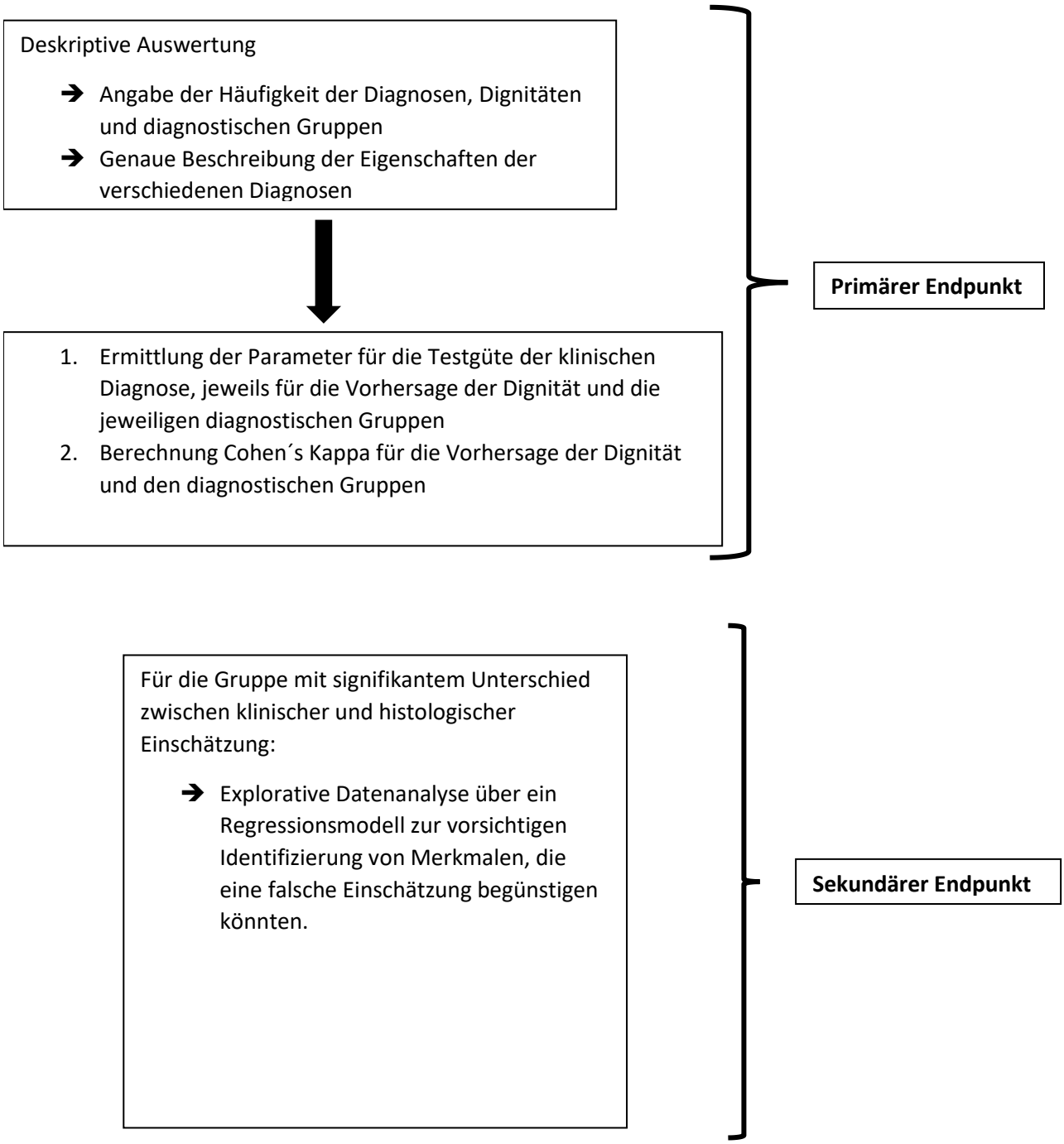

Abbildung 13: Workflow Auswertung

Identifizierung von Eigenschaften zur Morphologie und Lage, die die klinische Vorhersage der Dignität beeinflussen könnten

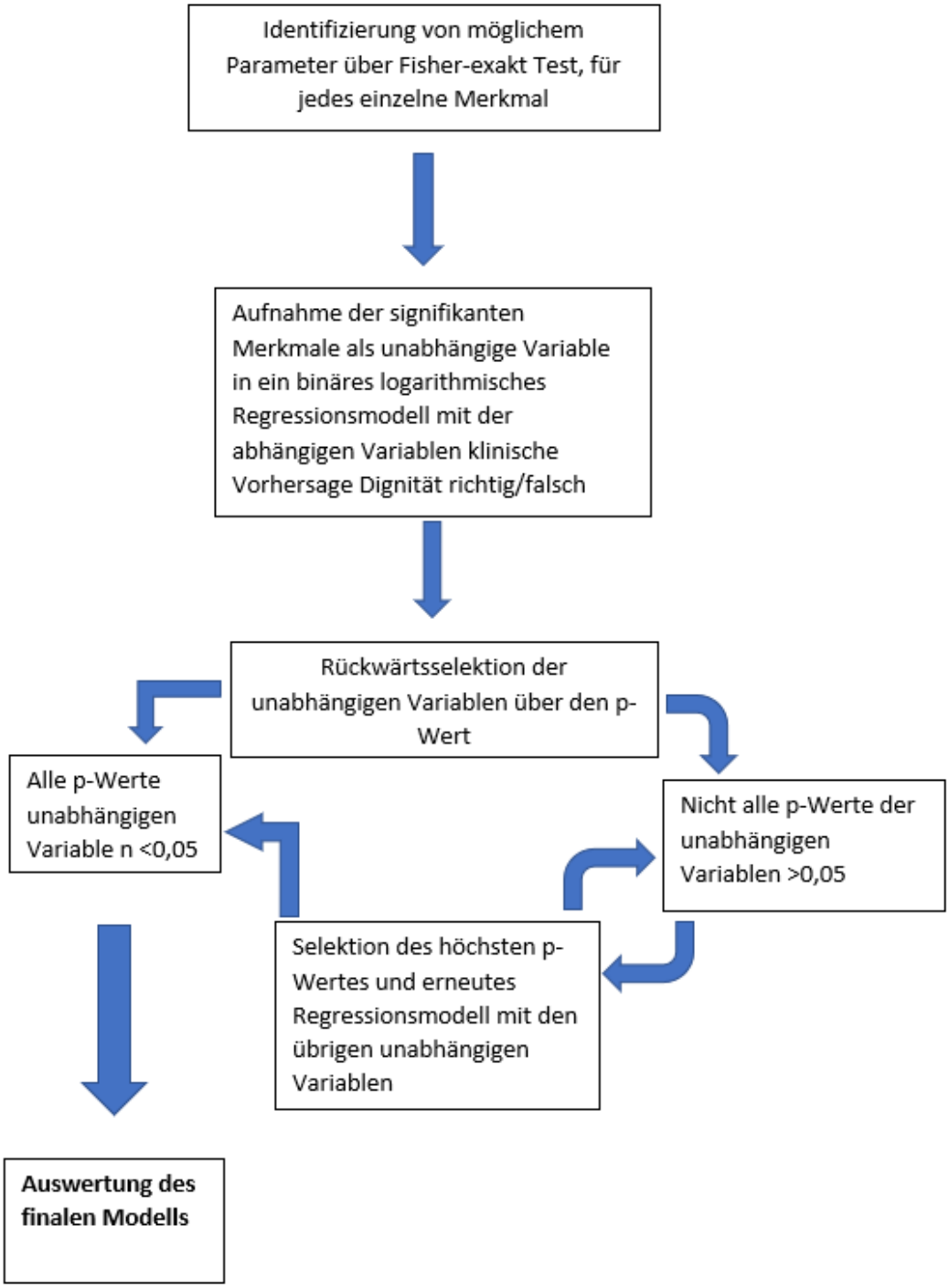

Abbildung 14 Workflow Regressionsanalyse

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientencharakteristika und Übersicht der Befunde

Insgesamt wurden 220 Fälle in die Auswertung eingeschlossen. Davon waren 120 (54,5 %) weiblich und 100 (45,5 %) männlich. Der Median des Alters betrug 64 Jahre (IQR *23*). In 106 Fällen (48,2 %) war das rechte Auge betroffen, in 114 Fällen (51,8 %) das linke Auge (Tabelle 1).

Bei der Darstellung der Häufigkeiten wurde sich auf den histopathologischen Befund bezogen. Von den aufgenommenen Fällen war der größte Anteil mit 75 % aller Fälle mit benigner Dignität, während 25 % aller aufgenommenen Fälle maligne Neoplasien der Konjunktiva darstellten. Die diagnostische Gruppe mit der höchsten Häufigkeit war mit 54,5 % die der *übrigen benignen* Veränderungen, gefolgt von den *melanozytären benignen* Neoplasien mit 13,2 % aller Befunde. Die Gruppen der malignen Neoplasien präsentierten sich mit einer Häufigkeit von 9,5 % *für epithelial maligne* Befunde, 8,6 % für *melanozytär maligne Befunde* und 6,8 % für Lymphome (Tabelle 2).

Die häufigste Diagnose war das Pterygium (diagnostische Gruppe übrige benigne). Als zweithäufigste Diagnose wurde der konjunktivale Nävus mit 12,5% aller Fälle gesehen. Plattenepithelkarzinome, maligne Melanome und Lymphome kamen mit jeweils 6,7% (15 Fälle) vor.

Tabelle 1 Patientencharakteristika

Patientencharakteristika		
Geschlecht	Männlich	100 (45,5 %)
	Weiblich	120 (54,5 %)
Seite	Rechtes Auge	106 (48,2 %)
	Linkes Auge	114 (51,8 %)
Alter	Mittleres Alter	64
	IQR*	23
	Min//Max	5//91

*(in %) *Interquartilsquotient*

Tabelle 2 Übersicht der Befunde (bezogen auf den histopathologischen Befund)

Übersicht der Befunde **(histopathologische Befunde)**	Absolute Anzahl	Anteil gesamt (%)	Anteil an Gruppe (%)
Benigne	165	75,0	
Epithelial benigne	16	7,3	
Papillome	8	3,6	50,0
Zirkumskripte Hyperkeratose / Keratotischer Plaque	3	1,4	18,8
Benigne reaktive entzündliche Epithelhyperplasie	3	1,4	18,8
Aktinische Keratose	2	0,9	12,5
Melanozytär benigne	29	13,2	
Nävus	27	12,3	93,1
Primär erworbene Melanose ohne Atypie	2	0,9	7,4
Übrige benigne	120	54,5	
nicht neoplastisch benigne Veränderungen	109	49,5	90,8
Pterygium	69	31,4	57,5
Konjunktivale Inklusionszyste	11	5,0	9,2
Pingueculum	4	1,8	3,3
Unspezifische entzündliche Veränderungen	23	10,5	19,2
Orbitafettprolaps	2	0,9	1,7
Vaskuläre benigne Tumore	6	2,7	5,0
Pyogenes Granulom	5	2,3	4,2
Venöse Malformation	1	0,5	0,8
Choristomatöse Neoplasien	2	0,9	1,7
Dermoidzyste	1	0,5	0,8
Dermolipom	1	0,5	0,8
Fibröse Tumore	1	0,5	0,8
Fibrom	1	0,5	0,8
Sonstige Tumore	3	1,4	2,5
Benigne reaktive lymphoide Hyperplasie	1	0,5	0,8
Karunkelzyste	1	0,5	0,8
Onkozytom	1	0,5	0,8
Maligne	55	25,0	
Epithelial maligne	21	9,5	
Carcinoma in situ	6	2,7	28,6
Plattenepithelkarzinom	15	6,8	71,4
Melanozytär maligne	19	8,6	
Primär erworbene Melanose mit Atypie	4	1,8	21,1
Malignes Melanom	15	6,8	78,9
Lymphome	15	6,8	100,0

3.2 Kriterien der Testgüte

Als primärer Endpunkt der Studie stand die Ermittlung der Kriterien zur Testgüte für die klinische Vorhersage der Dignität und der diagnostischen Untergruppen. Für die Auswertung der Parameter der Testgüte wurden jeweils zwei separate Kreuztabellen erstellt, da in vier Fällen klinisch die Dignität als unklar angegeben wurde. Diese Fälle wurden der Gruppe „nicht benigne / nicht maligne“ zugeordnet (siehe Tabelle 4 + 5). In 145 Fällen wurde klinisch eine benigne Dignität vermutet. Hingegen wurde in 165 Fällen histologisch eine benigne Dignität gefunden. In drei Fällen wurde fälschlicherweise klinisch eine benigne Dignität vermutet, im histopathologischen Befund aber ein maligner Befund festgestellt. Die Sensitivität für die klinische Vorhersage einer benignen Läsion lag bei 0,86 (*KI 0,59-0,92*), die Spezifität bei 0,95 (*KI 0,85-0,99)* und der positive Vorhersagewert bei 0,98 (*KI 0,94-1,0*). Der positive Likelihoodquotient ergab 15,78 (*KI 5,24-47,49*) und der negative Likelihoodquotient 0,15 (*KI 0,10-0,22*). Der ermittelte Cohens Kappa Wert betrug 0,72 (*KI 0,62-0,82*) (siehe Tabelle 3). IQR = Interquartisquotient

Eine klinische Vorhersage maligner Dignität wurde in 71 Fällen getätigt. In 55 Fällen wurde histologisch eine maligne Dignität gefunden. Die ermittelte Sensitivität ergab 0,95 (*KI 0,85-0,99*), Spezifität 0,88 (*KI 0,83-0,93)* und der positive Vorhersagewert mit 0,73 (*KI 0,61-0,83*). Der positive Likelihoodquotient wurde mit 8,21 (*KI 5,35-12,59*) und der negative Likelihoodquotient mit 0,06 (*KI 0,02-0,19*) ermittelt. Der Cohens Kappa Wert ergab 0,76 (*KI 0,66-0,85*). Die Tabelle 3 fasst die genannten Ergebnisse für die klinische Vorhersage der Dignität zusammen.

Tabelle 3 Kriterien der Testgüte für Dignität

	Benigne	**Maligne**
Anzahl klinischer Diagnosen	145	71
Anzahl histologischer Diagnosen	165	55
Sensitivität	0,86 (0,59-0,92)	0,95 (0,85-0,99)
Spezifität	0,95 (0,85-0,99)	0,88 (0,83-0,93)
Pos. Vorhersagewert	0,98 (0,94-1,0)	0,73 (0,61-0,83)
Neg. Vorhersagewert	0,69 (0,56-0,79)	0,98 (0,94-1)
Pos. Likelihoodquotient	15,78 (5,24-47,49)	8,21 (5,35-12,59)
Neg. Likelihoodquotient	0,15 (0,10-0,22)	0,06 (0,02-0,19)
Cohens Kappa	0,72 (0,62-0,82)	0,76 (0,66-0,85)

(95 % Konfidenzintervall)

Tabelle 4 Kreuztabelle benigne Dignität

Klinische Diagnose	**Histologische Diagnose**		
	benigne	*nicht benigne*	*Summe*
benigne	142	3	145
nicht benigne	23*	52	75
Summe	165	55	220

**Davon klinisch 4 Fälle mit unklarer Dignität und 19 Fälle maligne*

Eine Kreuztabelle zwischen allen Gruppen findet sich in Tabelle 6. Die Kriterien der Testgüte für die diagnostischen Untergruppe der benignen Diagnosen werden in Tabelle 7 dargestellt. Insgesamt wurden klinisch zwölf *epithelial benigne* Diagnosen gestellt, sechzehn wurden histologisch befundet. In zehn Fällen stimmte die Einordnung der klinischen Diagnose in *epithelial benigne* mit der histologischen Einordnung überein. Von den zwölf klinischen *epithelial benignen* Diagnosen stellte sich histologisch eine als *melanozytär benigne* und eine *als epithelial maligne* heraus. In fünf Fällen wurde klinisch zunächst ein Verdacht auf einen *epithelial malignen* Befund gestellt, in einem Fall wurde klinisch ein *benigne melanozytärer* Befund gestellt. Die Sensitivität betrug 0,62 (*KI 0,35-0,85*), die Spezifität 0,99 (*KI 0,97-1*) und der positive Vorhersagewert 0,83 (*KI 0,52-0,98*). Der errechnete Cohens Kappa Wert betrug 0,7 (*KI 0,49-0,90*).

Tabelle 5 Kreuztabelle maligne Dignität

Klinische Diagnose	**Histologische Diagnose**		
	maligne	*nicht maligne*	*Summe*
maligne	52	19	71
nicht maligne	3	146*	149
Summe	55	165	220

**davon 4 Fälle mit klinisch unklarer Dignität und 144 Fälle mit klinisch benigner Dignität*

Tabelle 6 Kreuztabelle diagnostische Gruppen

Histologische Diagnose

Klinische Diagnose	*Epithelial benigne*	*Melanozytär benigne*	*Übrige benigne*	*Epithelial maligne*	*Melanozytär maligne*	*Übrige maligne*	*Summe*
Epithelial benigne	10	1	0	1	0	0	12
Melanozytär benigne	1	17	3	0	2	0	23
Übrige benigne	0	3	107	0	0	0	110
Epithelial maligne	5	0	6	20	0	0	31
Melanozytär maligne	0	5	0	0	17	0	22
Übrige maligne	0	0	3	0	0	15	18
Unklar	0	3	1	0	0	0	4
Summe	16	29	120	21	19	15	220

Für die histologische Diagnose gab es keine unklaren Fälle (siehe Ausschlusskriterien).

Ein *melanozytär benigner* Befund wurde klinisch in 23 Fällen vermutet und histologisch in 29 Fällen befundet. Dabei stimmte in 17 Fällen der klinische Verdacht mit dem histologischen Befund überein. Klinisch wurde in drei Fällen ein *übriger benigner* Befund und in einem Fall ein *epithelial benigner* Befund vermutet, der sich histologisch als *benigne melanozytär* herausstellte. In zwei Fällen wurde klinisch der Verdacht auf einen *melanozytären malignen* Befund gestellt, der sich als *melanozytär benigne* in der histologischen Untersuchung bestätigte. Von den 29 histologisch bestätigten *melanozytär benignen* Fällen wurden fünf klinisch zuvor als *melanozytär maligne* eingestuft, einer als *epithelial benigne* und drei als *übrige benigne*. In drei Fällen war die klinische Diagnose unklar. Es errechnete sich eine Sensitivität von 0,59 (*KI 0,39-0,76*), eine Spezifität von 0,97 (*KI 0,93-0,99*) und ein positiver Vorhersagewert von 0,74 (*KI 0,52-0,90*). Der ermittelte Cohens Kappa Wert betrug 0,61.

Die Untergruppe der *übrigen benignen* Befunde wurde histologisch in 120 Fällen eingeordnet, klinisch in 110. In 107 Fällen stimmte die klinische mit der histologischen Einordnung überein. Von den 122

histologischen *übrigen benignen* Fällen wurden klinisch sechs zuvor als *epithelial maligne* und jeweils drei Fälle als *melanozytär benigne*, *übrig maligne* und einer als unklar eingeordnet. Auf der anderen Seite wurden von den 110 klinisch als *übrig benigne* eingeschätzten Fällen histologisch drei als *melanozytär benigne* beschrieben. Die Sensitivität betrug 0,89 (*KI 0,82-0,94*), die Spezifität 0,97 (*KI 0,91-0,99*) und der positive Vorhersagewert 0,97 (*KI 0,92-0,99*). Der ermittelte Cohens Kappa Wert betrug 0,85 (*KI 0,78-0,92*).

Tabelle 7 Kriterien der Testgüte benigne diagnostische Gruppen

	Epithelial benigne	**Melanozytär benigne**	**Übrige benigne**
Anzahl klinischer Diagnosen	12	23	110
Anzahl histologischer Diagnosen	16	29	120
Sensitivität	0,62 (0,35-0,85)	0,59 (0,39-0,76)	0,89 (0,82-0,94)
Spezifität	0,99 (0,97-1)	0,97 (0,93-0,99)	0,97 (0,91-0,99)
Pos. Vorhersagewert	0,83 (0,52-0,98)	0,74 (0,52-0,90)	0,97 (0,92-0,99)
Neg. Vorhersagewert	0,97 (0,94-0,99)	0,94 (0,90-0,97)	0,88 (0,81-0,94)
Pos. Likelihoodquotient	63,75 (15,25-266,49)	18,66 (8,02-43,43)	29,72 (9,73-90,75)
Neg. Likelihoodquotient	0,38 (0,2-0,71)	0,43 (0,28 -0,66)	0,11 (0,07-0,19)
Cohens Kappa	0,70 (0,49-0,90)	0,61 (0,44-0,78)	0,85 (0,78-0,92)

(95 % Konfidenzintervall)

Die Kriterien der Testgüte für die malignen diagnostischen Untergruppen sind in Tabelle 8 zu sehen. Bei insgesamt 21 Fällen wurde histologisch ein *epithelial maligner* Befund diagnostiziert, klinisch wurde bei 31 Fällen der Verdacht auf einen *epithelial malignen* Befund geäußert. In 20 Fällen stimmte der klinische Verdacht mit dem histologischen Befund überein. Von den 21 Fällen der histologischen *epithelial malignen* Befunde wurde klinisch einer zunächst als *epithelial benigne* eingestuft. Von den 31 Fällen mit klinischem Verdacht auf einen *epithelialen malignen* Tumor waren histologisch sechs Befunde aus der Gruppe der *übrigen benignen* und fünf Befunde *epithelial benigne*. Die Sensitivität betrug 0,95 (*KI 0,76-1,0*), die Spezifität 0,94 (*KI 0,90-0,97*) und der positive Vorhersagewert 0,65 (*KI 0,45-0,81).* Der errechnete Cohens Kappa Wert betrug 0,74 (*KI 0,6-0,88*).

In der Untergruppe der *melanozytär malignen* Befunde wurden histologisch 19 Fälle gesehen, klinisch wurde in 22 Fällen ein Befund als *melanozytär maligne* eingestuft. In 17 Fällen stimmte der klinische Verdacht mit dem histologischen Befund überein. Von den 19 histologischen Befunden wurden zwei klinisch zunächst als *melanozytär benigne* eingestuft. Von den 22 klinischen *melanozytären malignen*

Verdachtsfällen stellten sich histologisch fünf als *melanozytär benigne* heraus. Die Sensitivität betrug 0,89 (*KI 0,67-0,99*), die Spezifität 0,98 (*KI 0,94-0,99*) und der positive Vorhersagewert 0,77 (*KI 0,55-0,92*). Der Wert für Cohens Kappa betrug 0,74 (*KI 0,59-0,88*).

Ein Verdacht auf einen *übrigen malignen* Befund wurde klinisch in 18 Fällen gestellt, in der Histologie fand sich in 15 Fällen ein Befund in der diagnostischen Untergruppe *übrige maligne*. In 15 Fällen stimmte die klinische Diagnose mit dem histologischen Befund überein. Drei der 18 klinischen Verdachtsfälle wurden histologisch der Untergruppe der *übrigen benignen* Befunde zugeordnet. Die Sensitivität betrug 1 (*KI 0,78-1*), die Spezifität 0,99 (*KI 0,96-1,0*) und der positive Vorhersagewert 0,83 (*KI 0,59-0,96*). Der Wert für Cohens Kappa betrug 0,9 (*KI 0,79-1,0*).

Tabelle 8 Kriterien der Testgüte für maligne diagnotische Gruppen

	Epithelial maligne	**Melanozytär maligne**	**Übrige maligne**
Anzahl klinischer Diagnosen	31	22	18
Anzahl histologischer Diagnosen	21	19	15
Sensitivität	0,95 (0,76-1,0)	0,89 (0,67-0,99)	1,0 (0,78-1,0)
Spezifität	0,94 (0,90-0,97)	0,98 (0,94-0,99)	0,99 (0,96-1,0)
Pos. Vorhersagewert	0,65 (0,45-0,81)	0,77 (0,55-0,92)	0,83 (0,59-0,96)
Neg. Vorhersagewert	0,99 (0,97-1,0)	0,99 (0,96-1,0)	1,0 (0,98-1)
Pos. Likelihoodquotient	17,23 (9,62-30,84)	35,97 (14,93-86,65)	68,33 (22,22-210.12)
Neg. Likelihoodquotient	0,05 (0,01-0,34)	0,11 (0,03-0,40)	0,00 (0,00)
Cohens kappa	0,74 (0,60-0,88)	0,74 (0,59-0,88)	0,90 (0,79-1,0)

(95 % Konfidenzintervall)

3.3 Deskriptive Auswertung der jeweiligen Diagnosen

Bei der deskriptiven Auswertung der Diagnosen wurde sich auf die histopathologische Diagnose bezogen.

3.3.1 Diagnosen aus der Untergruppe epithelial benigne

In die Untergruppe der *epithelial benignen* Diagnosen wurden in dieser Studie acht Papillome, drei keratotische Plaques, drei reaktive entzündliche Epithelhyperplasien und zwei aktinische Keratosen eingeschlossen. Die Papillome machten innerhalb der Gruppe 50 % aus, die keratotischen Plaques und die reaktive entzündliche Epithelhyperplasie jeweils 18,8 % und die aktinische Keratose 12,5 %. Die Tabelle 9 zeigt die verschiedenen morphologischen Kriterien und Patientencharakteristika der genannten Diagnosen und die Abbildung 15 die Parameter zur Lage und Ausbreitung. Bei den Papillomen waren 75 % aller eingeschlossenen Fälle fleischfarben und alle Läsionen wiesen eine Prominenz auf. Der Median des Durchmessers betrug 8,5 mm (*IQR 3,5*). Auch wurde eine Vaskularisation in 87,5 % der Papillome gesehen. Die Papillome traten an verschiedenen Stellen auf, sie wurden am häufigsten superior (75 %) und bulbär (62,5 %) gesehen. Eine Beteiligung des Fornix war ebenfalls häufig (62,5 %). Die keratotische Plaque hingegen war in allen drei Fällen weiß und nur in einem Fall prominent. Eine Vaskularisation wurde nicht beobachtet. Die Lage der keratotischen Plaque und Ausbreitung war ebenfalls an verschiedenen Positionen, wobei 66,7 % der Läsionen limbal vorkamen. Die reaktive entzündliche Epithelhyperplasie sowie die aktinische Keratose stellten sich in verschiedenen Farben (weiß, rötlich und fleischfarben) dar und ließen sich an verschiedenen Lokalisationen finden.

Tabelle 9 Morphologische Kriterien epithelial benigner Fälle

Morphologische Kriterien	Papillome	Keratotische Plaque	Reaktive entzündliche Epithelhyperplasie	Aktinische Keratose
Anzahl der Diagnosen (n)	8	3	3	2
Median Alter in Jahren (IQR)*	65 (28,75)	63 (8,5)	53 (12,5)	60,5 (6,5)
Min // Max	28//82	56 //73	30 // 55	54 // 67
Geschlecht				
Männlich	3 (37,5 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (50 %)
Weiblich	5 (62,5 %)	2 (66,7 %)	2 (66,7 %)	1 (50 %)
Auge				
Rechtes Auge	4 (50 %)	1 (33,3 %)	0	2 (100 %)
Linkes Auge	4 (50 %)	2 (66,7 %)	3 (100 %)	0
Farbe				
Fleischfarben	6 (75 %)	0	1 (33,3 %)	1 (50 %)
Rötlich	1 (12,5 %)	0	0	1 (50 %)
Weiß	1 (12,5 %)	3 (100 %)	1 (33,3 %)	0
Prominenz	8 (100 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	2 (100 %)
Median Durchmesser in mm (IQR)*	8,5 (3,5)	3,5 (1,5)	6 (2)	6,5 (0,5)
Min//Max	2 // 10	2//5	3 // 7	6 // 7
Vaskularisation	7 (87,5 %)	0	0	2 (100 %)
Zysten	0	0	0	0
Ulzeration / Blutung	0	0	0	0
Pigmentierung	0	0	0	0

*(% Angabe in Relation zu der jeweiligen Diagnose) *Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

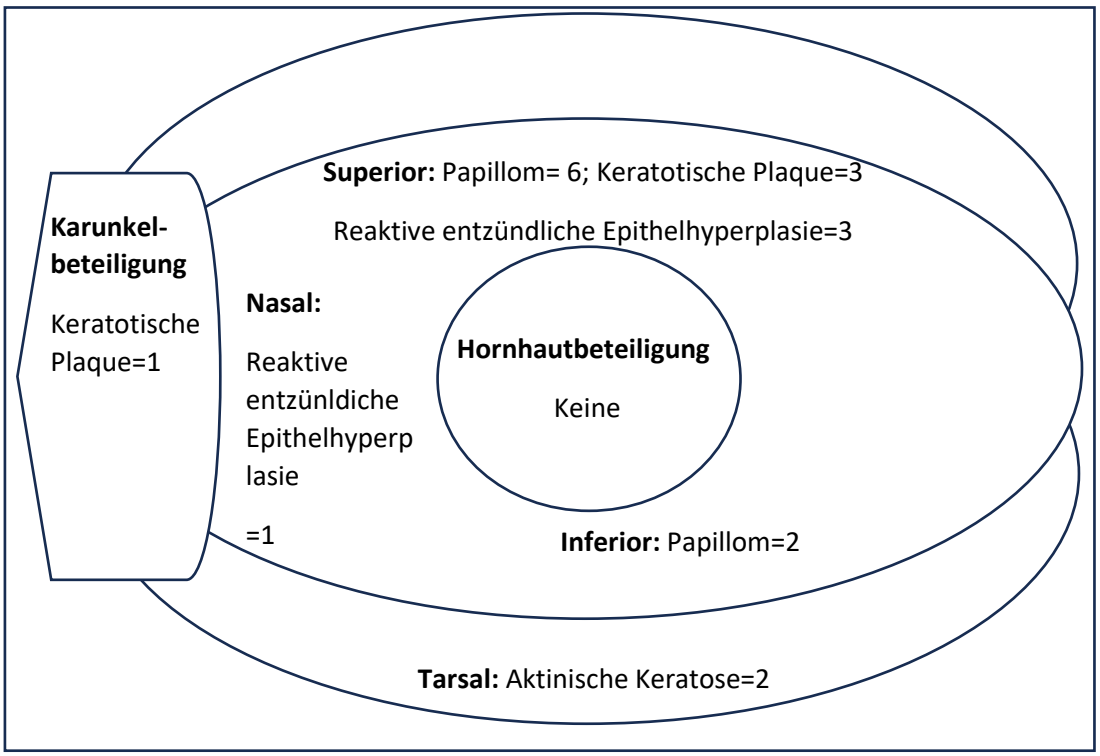

Abbildung 15 Parameter zur Ausbreitung und Lokalisation benigner, epithelialer Befunde

3.3.2 Diagnosen aus der Untergruppe melanozytär benigne

In dieser Gruppe wurden 27 konjunktivale Nävi und zwei primär erworbene Melanosen ohne Atypie (PAM) gesehen. Die Nävi machten 12,9 % aller Diagnosen aus und waren innerhalb der Gruppe *melanozytär benigne* mit 93,1 % die häufigste Diagnose. Die Tabelle 10 zeigt die morphologischen Kriterien und Patientencharakteristika zu den beiden Diagnosen, die Abbildung 16 die Kriterien zur Lage und Ausbreitung. Der Median des Alters beim Nävus lag bei 48 Jahren (*IQR 44,5*), der jüngste Fall war mit fünf Jahren, der älteste Fall mit 87 Jahren. Es gab verschiedene Ausprägungen der Farbe, wobei bräunlich mit 70,4 % die häufigste Ausprägung war. Es wurden aber auch fleischfarbene (18,5 %) und rötliche (7,4 %) Nävi beobachtet. Eine Prominenz trat in 59,3 % der Fälle auf. Der Median des Durchmessers betrug 5 mm (*IQR 2*). Eine Vaskularisation wurde in 22,2 % der Fälle beobachtet, Zysten in 37 %. Die meisten Nävi waren pigmentiert (85,2 %). Die häufigste Lokalisation der Nävi war bulbär, nasal und temporal. 33,3 % der Nävi lagen limbal, 29,6 % an der Karunkel. Ein Befall des Fornix kam nicht vor. In zwei Fällen wurde ein konjunktivaler Nävus der Lidkante beobachtet.

Die primär erworbene Melanose stellte sich in beiden Fällen als bräunlich pigmentierte, nicht prominente Läsion dar. Ein Fall war mit 4 mm Durchmesser angegeben, der andere mit 15 mm. Beide Fälle hatten eine Ausbreitung bulbär und limbal. Ein Fall hatte eine große Ausdehnung, sodass er einen nasalen und temporalen Befall aufwies.

Tabelle 10 Morphologische Kriterien melanozytär benigner Neoplasien

Morphologische Kriterien	**Nävus**	**PAM[1] ohne Atypie**
Anzahl der Diagnosen (n)	27	2
Median Alter in Jahren (IQR)*	48 (44,5)	61,5 (10,5)
Min / Max	5 // 87	51 // 72
Geschlecht		
Männlich	12 (44,4 %)	1 (50 %)
Weiblich	15 (55,6 %)	1 (50 %)
Auge		
Rechtes Auge	14 (51,9 %)	2 (100 %)
Linkes Auge	13 (48,1 %)	0
Farbe		
Bräunlich	19 (70,4 %)	2 (100 %)
Schwarz	1 (3,7 %)	0
Fleischfarben	5 (18,5 %)	0
Rötlich	2 (7,4 %)	0
Weiß	0	0
Prominenz	16 (59,3 %)	0
Median Durchmessers in mm (IQR)*	5 (2)	9,5 (5,5)
Min / Max	2 // 10	4 // 15
Vaskularisation	6 (22,2 %)	1 (50 %)
Zysten	10 (37 %)	0
Ulzeration / Blutung	0	0
Pigmentierung	23 (85,2 %)	2 (100 %)

*(relativ zu der jeweiligen Diagnose) *Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung 1: primär erworbene Melanose*

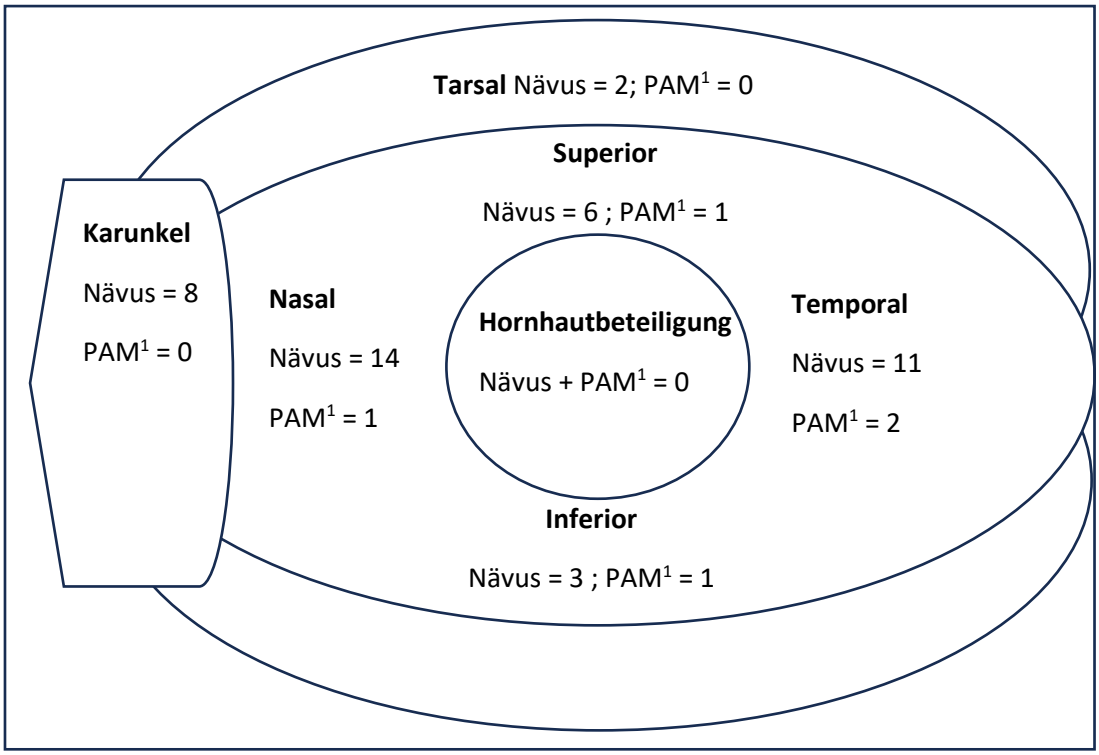

Abbildung 16: Schematische Darstellung der Lokalisation 1: Primär erworbene Melanose

Verlauf und Follow-Up

Präoperativ gaben 48,1 % der Patienten mit konjunktivalen Nävi anamnestisch eine Veränderung des Durchmessers an, in 18 % der Fälle wurde diese klinisch dokumentiert. Zudem gaben 22,2 % der Patienten mit Nävi anamnestisch eine Veränderung der Farbe und 25,9 % eine Veränderung der Prominenz an. Bei 11,1 % konnten beide Angaben auch durch die klinische Dokumentation nachvollzogen werden (siehe Tabelle 11). Zur Veränderung bei PAM gab es keine Angaben. Bei 21 der Patienten mit Nävi wurde eine unmarkierte Resektion durchgeführt, bei sechs Patienten eine fadenmarkierte Resektion.

Tabelle 11 Veränderung von konjunktivalen Nävi

Veränderungen anamnestisch	**absolut**	**relativ zu allen Nävi (%)**
Farbe	6	22,2
Prominenz	7	25,9
Durchmesser	13	48,1
Vaskularisation	0	0
Zysten	0	0
Blutungen/Ulzeration	0	0
Pigmentierung	4	14,8
Veränderungen dokumentiert		
Farbe	3	11,1
Prominenz	3	11,1
Durchmesser	5	18,5
Vaskularisation	1	3,7
Zysten	0	0
Blutungen/Ulzeration	0	0
Pigmentierung	2	7,4

3.3.3 Diagnosen aus der Untergruppe übrige benigne

Vaskuläre, choristomatöse und lipomatöse Tumore

In dieser Untersuchung wurden insgesamt 6 vaskuläre Tumore gesehen, davon waren 5 pyogene Granulome und einer eine venöse Malformation. Die vaskulären Tumore machen damit 2,7 % aller Diagnosen aus. Der Median des Alters der pyogenen Granulome lag bei 52 Jahren (*IQR 16*). Alle gesehenen Fälle waren rötlich und prominent. Der mediane Durchmesser betrug 7 mm (*IQR 4*). Zwei der pyogenen Granulome waren vaskularisiert, bei zwei kamen Zysten vor und bei zwei wurde eine Blutung beschrieben. Die Lage war in 60 % der Fälle bulbär und in 40 % tarsal. In einem Fall war der Fornix inferior betroffen. Drei der pyogenen Granulome lagen temporal und nur eines nasal. Die venöse Malformation trat bei einem 51-jährigen Mann am rechten Auge auf und war eine prominente, rötliche, vaskularisierte Prominenz. Sie lag bulbär mit Beteiligung der Karunkel und dehnte sich über 22 mm von superior nach inferior aus.

Als choristomatöse Tumore wurden in dieser Untersuchung ein Dermolipom und eine Dermoidzyste eingeschlossen. Sie machten 0,9 % aller Diagnosen aus. Die Dermoidzyste trat bei einer 61-jährigen Frau am rechten Auge auf. Sie war als fleischfarbene, vaskularisierte Prominenz mit 11 mm Durchmesser beschrieben. Die Läsion lag temporal, inferior am Limbus ohne Beteiligung der Hornhaut. Das Dermolipom trat bei einer 20-jährigen Frau am linken Auge als fleischfarbene Prominenz mit 10 mm Durchmesser auf. Es fand sich an der temporal, superioren, tarsalen Konjunktiva unter Beteiligung des Fornix superior. Bei beiden Fällen konnte eine komplette primäre Exzision durchgeführt werden. Ein Rezidiv ist nicht bekannt.

Als lipomatöse Tumore wurden zwei Orbitafettprolapse beobachtet. Beide stellten sich als gelbfarbige Prominenz von 12 mm und 14 mm Durchmesser dar. Beide prolabierten vom temporal superioren Rand der Orbita unter die bulbäre Konjunktiva. In beiden Fällen konnte eine primäre Exzision durchgeführt werden. Die Tabelle 12 zeigt die Patientencharakteristika und morphologischen Eigenschaften der genannten Läsionen und Abbildung 17 die Parameter zur Lage und Ausbreitung.

Tabelle 12 Morphologische Kriterien übrige benigne Tumore

Morphologische Kriterien	**Pyogenes Granulom**	**Venöse Malformation**	**Dermoid -zyste**	**Dermo-lipom**	**Orbitafettprolaps**
Anzahl der Diagnosen (n)	5	1	1	1	2
Median Alter (IQR)*	52 (16)	51	61	20	71,5 (7,5)
min/max	45//78	-	-	-	64//79
Geschlecht					
Männlich	3 (60 %)	1 (100 %)	0	0	1 (50 %)
Weiblich	2 (40 %)	0	1 (100 %)	1 (100 %)	1 (50 %)
Auge					
Rechtes Auge	3 (60 %)	1 (100 %)	0	0	1 (50 %)
Linkes Auge	2 (40 %)	0	1 (100 %)	1 (100 %)	1 (50 %)
Farbe					
Fleischfarben	0	0	1 (100 %)	1 (100 %)	0
Rötlich	5 (100 %)	1 (100 %)	0	0	0
Schwarz	0	0	0	0	0
Bräunlich	0	0	0	0	0
Weiß	0	0	0	0	
Gelblich	0	0	0	0	2 (100 %)
Lachsfarben	0	0	0	0	0
Prominenz	5 (100 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	2 (100 %)
Median Durchmesser in mm (IQR)*	7 (4)	22	11	10	13 (1)
min/max	4//13	-	-	-	12//14
Vaskularisation	2 (40 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	0	0
Zysten	2 (40 %)	0	0	0	0
Blutung	2 (40 %)	0	0	0	0
Ulzeration	1 (20 %)	0	0	0	0
Pigmentierung	0	0	0	0	0

*(relativ zu der jeweiligen Diagnose) *Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

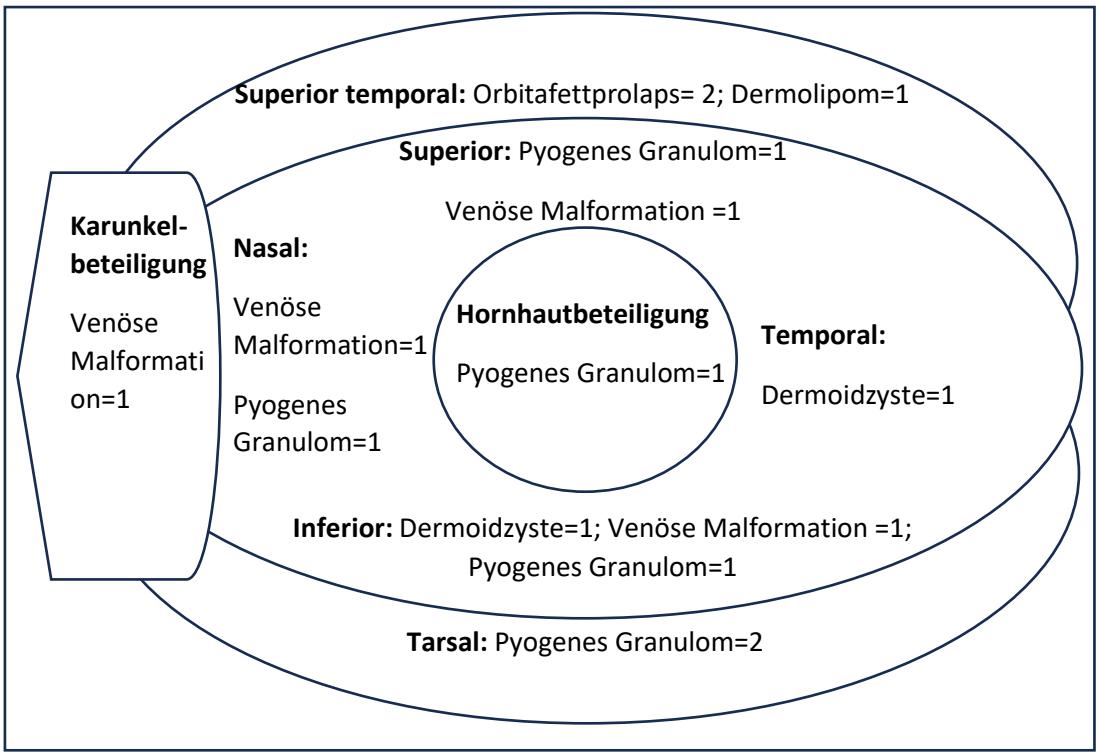

Abbildung 17: Merkmale zur Lokalisation und Ausbreitung

Fibröse, lymphoide Neoplasien und Tumore der Karunkel

In dieser Untersuchung wurden ein Fibrom, eine benigne reaktive lymphoide Hyperplasie, eine Zyste der Karunkel und ein Onkozytom der Karunkel gesehen.

Das Fibrom trat bei einer 48-jährigen Frau am rechten Auge auf. Es zeigte sich als rötliche Prominenz von 8 mm Durchmesser. Die Läsion lag nasal superior mit Beteiligung des Fornix superior.

Die benigne reaktive lymphoide Hyperplasie trat bei einem 78-jährigen Mann am linken Auge auf. Es war lachsfarben, vaskularisiert, prominent und leicht pigmentiert mit einem Durchmesser von 7 mm. Die Läsion lag an der nasal, superioren bulbären Konjunktiva mit Beteiligung der Karunkel.

Die Karunkelzyste trat bei einem 48-jährigen Mann am rechten Auge auf und war als fleischfarbene zystische Prominenz von 4 mm Durchmesser an der Karunkel zu sehen. Ganz ähnlich verhielt es sich bei einer 88-jährigen Patientin mit einem Onkozytom der Karunkel am linken Auge. Dies stellte sich als rötliche, pigmentierte Prominenz mit Vaskularisation und einem Durchmesser von 13 mm dar.

Bei allen genannten Fällen konnte eine primäre Exzision durchgeführt werden. Eine weitere Therapie war nicht notwendig und Rezidive sind nicht bekannt.

Nicht neoplastische übrige benigne Veränderungen

In dieser Gruppe wurden insgesamt 69 Pterygia, elf konjunktivale Inklusionszysten, vier Pinguecula und 24 unspezifische entzündliche Veränderungen gesehen. Die Pterygia machten insgesamt 30,8 % aller Diagnosen aus, die unspezifischen entzündlichen Veränderungen 10,7 %. Die Tabelle 13 zeigt die morphologischen Kriterien der genannten Diagnosen, die Abbildung 18 die Parameter zur Lage und Ausbreitung.

Der Median des Alters bei den Patienten mit Pterygia lag bei 67 (*IQR 16*). Alle Pterygia waren weiß, 97,1 % der Fälle waren vaskularisiert. In vier Fällen gab es Zysten innerhalb des Pterygiums und eine Pigmentierung trat bei zwei Fällen auf. Der Median des Durchmessers betrug 6 mm (*IQR 3*). Alle Pterygia lagen bulbär und nasal. Bei fünf Fällen (7,2 %) gab es zusätzlich einen temporalen Befall.

Die konjunktivalen Inklusionszysten wiesen einen Median des Alters von 58 Jahren (*IQR 17,5*) auf. Sie traten in verschiedenen Farben auf. Die meisten waren weiß (36,4 %), 18,2 % waren rot. 81,8 % der Zysten wiesen eine Prominenz auf und in drei Fällen wurde eine Vaskularisation beschrieben. Die meisten Inklusionszysten lagen mit 63,3 % bulbär, 36,6 % lagen tarsal. Vier Fälle lagen temporal, vier Fälle fanden sich nasal. Der Median des Durchmessers betrug 3,5 mm (*IQR 4,75*).

Unspezifische entzündliche Veränderungen zeigten sich ebenfalls mit unterschiedlicher Morphologie. 26,3 % der Läsionen waren weiß, 47,4 % rot, 10,5 % lachsfarben und 10,5 % fleischfarben. Zehn Fälle (41,6 %) waren prominent und sieben Fälle (29,2 %) zeigten eine Vaskularisation. Der Median des Durchmessers betrug 4,5 mm (*IQR 3,75*). Die Läsionen lagen in zwölf Fällen an der tarsalen Konjunktiva.

Die Pinguecula zeigten sich in allen Fällen prominent. In zwei Fällen waren Zysten zu erkennen, in einem Fall war das Pingueculum vaskularisiert. Die Pinguecula lagen immer bulbär, 50 % nasal und 50 % temporal. Der Median des Durchmessers betrug 2,5 mm (*IQR 1,75*).

Tabelle 13 Morphologische Kriterien übrige benigne Tumore

Morphologische Kriterien	**Pterygium**	**Pingueculum**	**Unspezifische entzündliche Veränderungen**	**Konjunktivale Inklusionszyste**
Anzahl der Diagnosen (n)	69	4	23	11
Median Alter (IQR)*	67 (16)	74,5 (5,75)	69 (24,50)	58 (17,5)
min // max	27//88	63//83	28 // 87	8//70
Geschlecht				
Männlich	33 (47,8 %)	2 (50 %)	9 (39,1 %)	5 (45,5 %)
Weiblich	36 (52,2 %)	2 (50 %)	14 (60,9 %)	6 (54,5 %)
Auge				
Rechts Auge	38 (55,1 %)	1 (25 %)	10 (43,5 %)	4 (36,4 %)
Linkes Auge	31 (44,9 %)	3 (75 %)	13 (56,5 %)	7 (63,6 %)
Farbe				
Fleischfarben	0	1 (25 %)	2 (10,5 %)	1 (9,1 %)
Rötlich	0	0	9 (47,4 %)	2 (18,2 %)
Schwarz	0	0	0	0
Bräunlich	0	1 (25 %)	1 (5,3 %)	0
Weiß	69 (100 %)	1 (25 %)	5 (26,3 %)	4 (36,4 %)
Gelblich	0	0	1 (4,2 %)	1 (9,1 %)
Lachsfarben	0	0	2 (10,5 %)	0
Prominenz	4 (5,8 %)	4 (100 %)	9 (47,4 %)	9 (81,8 %)
Median Durchmesser in mm (IQR)*	6 (3)	2,5 (1,75)	4,5 (3,75)	3,5 (4,75)
min / max	2//12	2//6	2//15	2//18
Vaskularisation	67 (97,1 %)	1 (25 %)	6 (31,6 %)	3 (27,3 %)
Zysten	4 (5,8 %)	2 (50 %)	3 (15,8 %)	7 (63,6 %)
Ulzeration	0	0	0	0
Pigmentierung	2(2,9 %)	0	1 (5,3 %)	0

(Relativ zur jeweiligen Diagnose in %) **Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

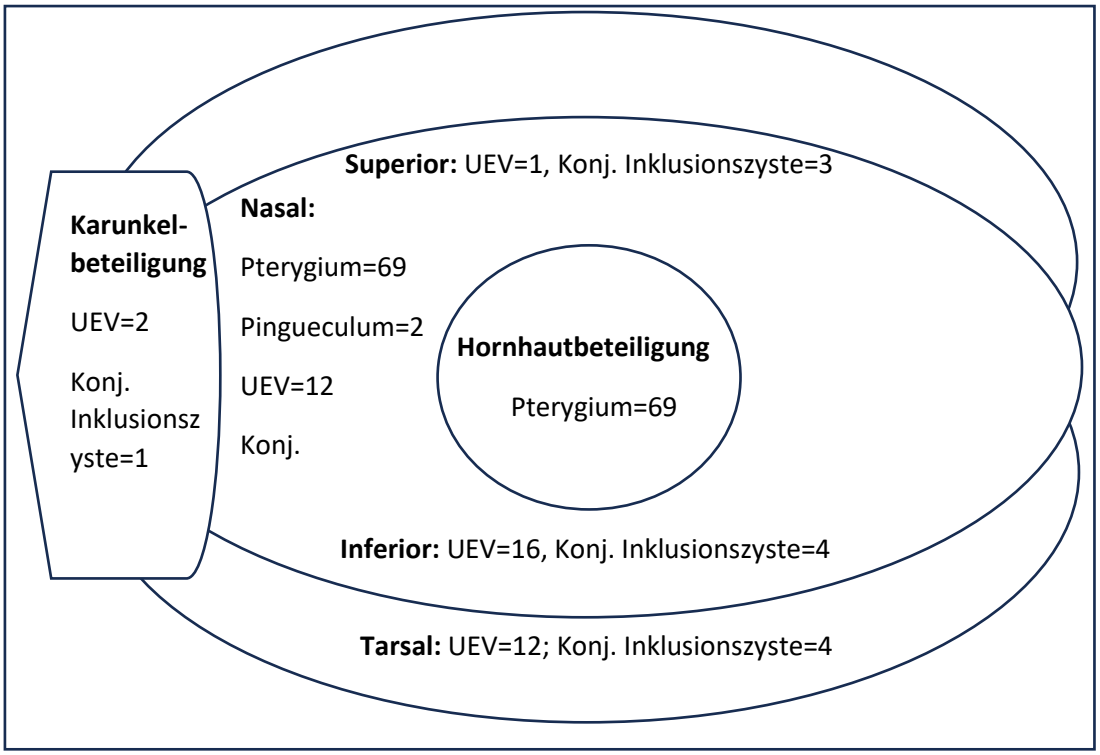

Abbildung 18: Merkmale zur Lokalisation und Ausbreitung übriger benigner Tumore [UEV= Unspezifische entzündliche Veränderungen]; temporal keine Veränderungen.

3.3.4 Epitheliale maligne Neoplasien

Insgesamt wurden 21 epithelial maligne Neoplasien in dieser Studie eingeschlossen. Davon waren sechs konjunktivale intraepitheliale Dysplasien (CIN) und 15 Plattenepithelkarzinome. Insgesamt machten die epithelial malignen Neoplasien 9,4 % aller Befunde aus, die CIN 2,7 % und die Plattenepithelkarzinome 6,7 %. Das mediane Alter beim CIN lag bei 74,5 Jahre (*IQR 20,5*), beim Plattenepithelkarzinom betrug es 64 Jahre (*IQR 20,5*). Bei den CIN traten in jeweils 33,3 % der Fälle fleischfarbene, rötliche und weißliche Läsionen auf, die in 66,7 % der Fälle prominent und in 66,7 % der Fälle vaskularisiert waren. Bei den Plattenepithelkarzinomen waren 40 % aller Befunde fleischfarben, 40 % weiß und 13,3 % rötlich. Alle Fälle wiesen eine Prominenz auf, in 46,7 % zeigte sich eine Vaskularisation. Der Median des Durchmessers für die CIN betrug 7 mm (*IQR 0,75*). Ähnlich verhält es sich mit dem Plattenepithelkarzinom, der gefundene Median betrug 7 mm (*IQR 4,75*). Die CIN betraf mit 83,3 % am häufigsten die bulbäre Konjunktiva und zu 66,7 % die temporale. In 50 % der Fälle trat sie im inferioren Bereich und in 50 % limbusnah auf. In 33,3 % befiel die Läsion die nasale Konjunktiva und in 16,7 % die superiore. Es wurde auch eine CIN mit tarsaler Lage unter Beteiligung des Fornix inferior beobachtet. Bei den Plattenepithelkarzinome zeigte sich in 73,3 % der Fälle eine Beteiligung der tarsalen Kojunktiva. Alle Karzinome betrafen den inferioren Bereich. In 52,2 % der Fälle befiel die Läsion die nasale, in 33,3 % die temporale Bindehaut. Eine Beteiligung des Fornix fand sich in 52,2 % der Fälle, dabei war am häufigsten der Fornix inferior betroffen. Bei fünf Fällen gab es einen Befall bis zur Lidkante. Eine Beteiligung der Karunkel und der Hornhaut fanden sich jeweils in einem Fall. Die Tabelle 14 zeigt die Parameter zur Lage und Ausbreitung, die Abbildung 19 die morphologischen Eigenschaften der epithelialen malignen Neoplasien.

Tabelle 14 Morphologische Kriterien epithelial malgine Neoplasien

Morphologische Kriterien	**Carcinoma in situ**	**Plattenepithelkarzinom**
Anzahl der Diagnosen (n)	6	15
Median Alter in Jahren (IQR)*	74,5 (20,5)	64 (20,5)
min /max	45//89	33//90
Geschlecht		
Männlich	4 (66,7 %)	5 (33,3 %)
Weiblich	2(33,3 %)	10 (66,7 %)
Auge		
Rechtes Auge	0	9 (60 %)
Linkes Auge	6 (100 %)	6 (40 %)
Farbe		
Fleischfarben	2 (33,3 %)	6 (40 %)
Rötlich	2 (33,3 %)	2 (13,3 %)
Schwarz	0	0
Bräunlich	0	0
Weiß	2 (33,3 %)	6 (40 %)
Gelblich	0	0
Lachsfarben	0	0
Prominenz	4 (66,7 %)	15 (100 %)
Median Durchmesser in mm (IQR)*	7 (0,75)	7 (4,75)
min/max	4//11	2//22
Vaskularisation	4 (66,7 %)	7 (46,7 %)
Zysten	1 (16,7 %)	1 (6,7 %)
Blutung	0	0
Ulzeration	0	0
Pigmentierung	0	0

*(relativ zu der jeweiligen Diagnose) *Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

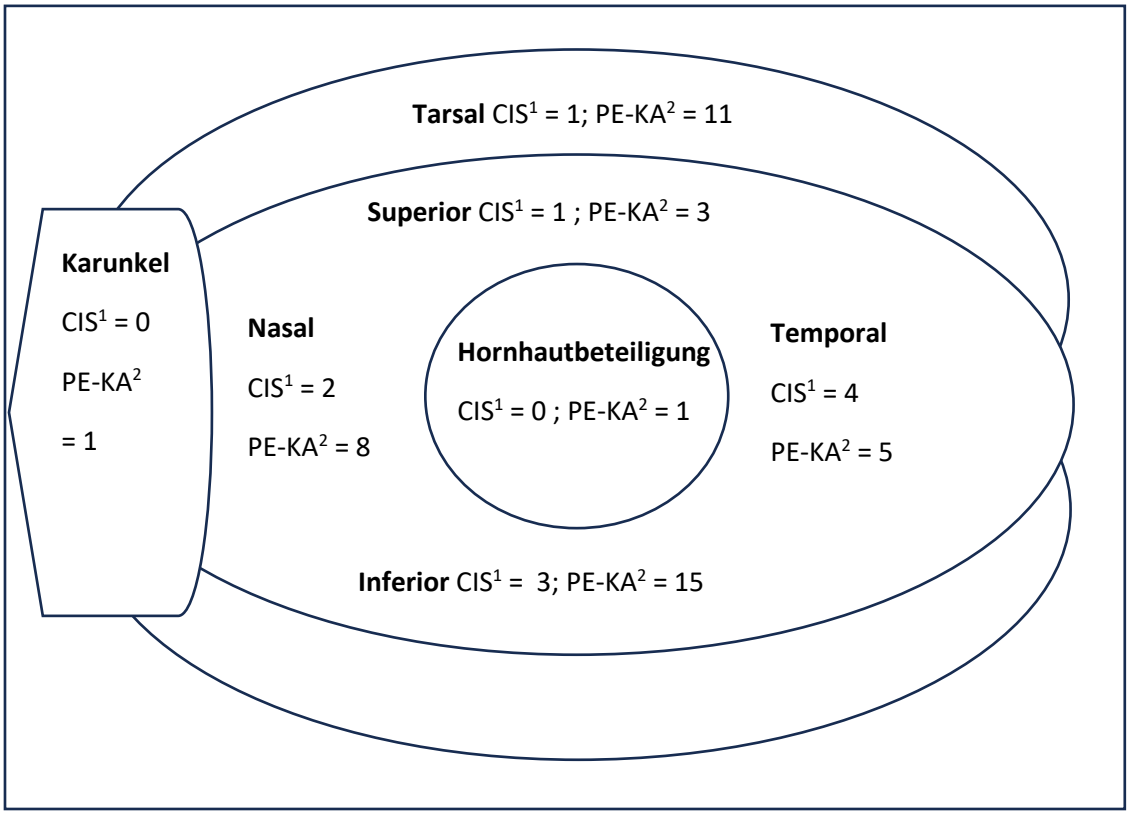

Abbildung 19: Parameter zur Lage und Ausbreitung: 1: Carcinoma in situ, 2: Plattenepithelkarzinom

Verlauf und Follow-Up

Eine Veränderung des Befundes in Farbe, Prominenz, Durchmesser und Vaskularisation wurde beim CIN mit jeweils 16,7 % anamnestisch angegeben. Eine dokumentierte Veränderung konnte in 33,3 % in der Farbe, in 33,3 % im Durchmesser und in 16,7 % in der Vaskularisation beobachtet werden. Beim Plattenepithelkarzinom gaben 20 % anamnestisch eine Veränderung des Befundes in der Prominenz und im Durchmesser an. Eine dokumentierte Veränderung der Farbe konnte in 20 %, der Prominenz in 13,3 % und des Durchmessers in 26,7 % der Fälle beobachtet werden.

Die CIN wurden in vier Fällen mit einer unmarkierten Resektion und in zwei Fällen mit einer fadenmarkierten Resektion operiert. Eine primäre vollständige Resektion (R0) kam in zwei Fällen vor, in vier Fällen wurde primär unvollständig reseziert. Der Median der Anzahl an Nachresektionen betrug 1. Eine weitere Therapie neben der vollständigen Resektion kam in diesem Patientenkollektiv nicht vor. Beim Plattenepithelkarzinom wurden sieben unmarkierte Resektionen und acht fadenmarkierte Resektionen durchgeführt. Eine primär vollständige Resektion (R0) konnte in drei Fällen erreicht werden, eine primär unvollständige Resektion (mind. R1) lag in drei Fällen vor. Der Median der Anzahl der Nachresektionen lag bei 1. Eine weitere Therapie neben der Resektion wurde

in acht Fällen angewendet. Dabei kam in fünf Fällen eine Exenteration, in zwei Fällen eine ergänzende Mitomycin C Augentropfentherapie und in einem Fall eine Enukleation vor (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15 OP-Modalität und Follow-Up maligner epithelialer Neoplasien

	Konjunktivale intraepitheliale Neoplasie	**Plattenepithelkarzinom**
OP-Technik	Anzahl	Anzahl
Unmarkierte Resektion	4	7
Fadenmarkierte Resektion	2	8
Primär vollständige Resektion (R0)	2	3
Primär unvollständige Resektion (mind. R1)	4	12
*Median Anzahl Nachresektionen bis R0 (IQR)**	1	1 (2)
Weitere Therapie		
Art der Therapie		
Mitomycin C Augentropfen	0	2
Exenteration	0	5
Enukleation	0	1
Follow-Up		
Anzahl an Patienten	4	13
Rezidiv	0	5
*Median Zeit bis zum Rezidiv in Monate (IQR)**	0	24 (27)

**Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

Bei vier Patienten mit CIN lagen Daten zum Follow-Up vor. Im Median wurden die Patienten in fünf weiteren Terminen untersucht. Ein Rezidiv kam nicht vor. Beim Plattenepithelkarzinom lagen Follow-Up Daten zu 13 Patienten vor. Im Median wurden die Patienten an drei Terminen untersucht. Ein Rezidiv kam bei fünf Patienten vor. Im Median dauerte es 24 Monate (*IQR 27*) bis zur Entwicklung eines Rezidivs (siehe Tabelle 16).

3.3.5 Melanozytäre maligne Neoplasien

In dieser Gruppe wurden insgesamt 19 Fälle beobachtet. Sie machten damit 8,5 % aller Befunde aus. Innerhalb der Gruppe traten vier primär erworbene Melanosen mit Atypien (PAM mit Atypie) und 15 maligne Melanome auf. Die PAM mit Atypie machten 1,8 % aller Befunde aus, die malignen Melanome 6,7 %. Das durchschnittliche Alter bei der PAM mit Atypie betrug 63 Jahre (*IQR 13,75*), bei dem malignen Melanom betrug es 61 Jahre (*IQR 23,5*). Morphologisch zeigte sich die PAM mit Atypie in drei Fällen bräunlich und ein einem Fall rötlich. Alle Läsionen wiesen eine Pigmentierung auf. 50 % waren prominent, 25 % vaskularisiert. Der Median des Durchmessers betrug 9,5 mm (*IQR 1,75*). Alle primär erworbenen Melanosen mit Atypie betrafen die bulbäre Konjunktiva. In einem Fall wurde eine tarsale Beteiligung mit Beteiligung des Fornix inferior beobachtet. 50 % der Befunde wiesen eine limbale Lage auf. Bei den malignen Melanomen waren 80 % der Befunde bräunlich. Es wurden aber auch zwei rötliche und ein fleischfarbener Befund gesehen. Alle Melanome waren pigmentiert. 80 % der malignen Melanome waren prominent und 46,7 % vaskularisiert. Der Median des Durchmessers betrug 7 mm (*IQR 7,5*). Bei einem Befund kam es zu einer Ulzeration. 86,7 % der malignen Melanome wiesen eine Beteiligung der bulbären Konjunktiva auf, bei 26,7 % war die tarsale Konjunktiva betroffen. In einem Fall war der Fornix inferior mit beteiligt sowie in zwei Fällen die Lidkante. Die häufigsten Lokalisationen waren limbal (60 %), temporal (60 %) und inferior (53,3 %). In sechs Fällen wurde eine Beteiligung der Hornhaut beobachtet. Die Abbildung 20 zeigt die Parameter zur Lage und Ausbreitung, die Tabelle 16 die morphologischen Eigenschaften

Tabelle 16 Morphologische Kriterien melanozytärer maligner Neoplasien

Morphologische Kriterien	**PAM[1] mit Atypie**	**Malignes Melanom**
Anzahl der Diagnosen (n)	4	15
Median Alter in Jahren (IQR)*	63 (13,75)	61 (23,5)
min /max	56/81	38/82
Geschlecht		
Männlich	2 (50 %)	8 (53,3 %)
Weiblich	2 (50 %)	7 (46,7 %)
Auge		
Rechtes Auge	2 (50 %)	7 (46,7 %)
Linkes Auge	2 (50 %)	8 (53,3 %)
Farbe		
Fleischfarben	0	1 (6,7 %)
Rötlich	1 (25 %)	2 (13,3 %)
Schwarz	0	0
Bräunlich	3 (75 %)	12 (80 %)
Weiß	0	0
Gelblich	0	0
Lachsfarben	0	0
Bläulich	0	0
Prominenz	2 (50 %)	12 (80 %)
Median Durchmesser in mm (IQR)*	9,5 (1,75)	7 (7,5)
min/max	6//10	2//16
Vaskularisation	1 (25 %)	7 (46,7 %)
Zysten	1 (25 %)	0
Blutung	0	0
Ulzeration	0	1 (6,7 %)
Pigmentierung	4 (100 %)	15 (100 %)

*(relativ zu der jeweiligen Diagnose) 1: primär erworbene Melanose*Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

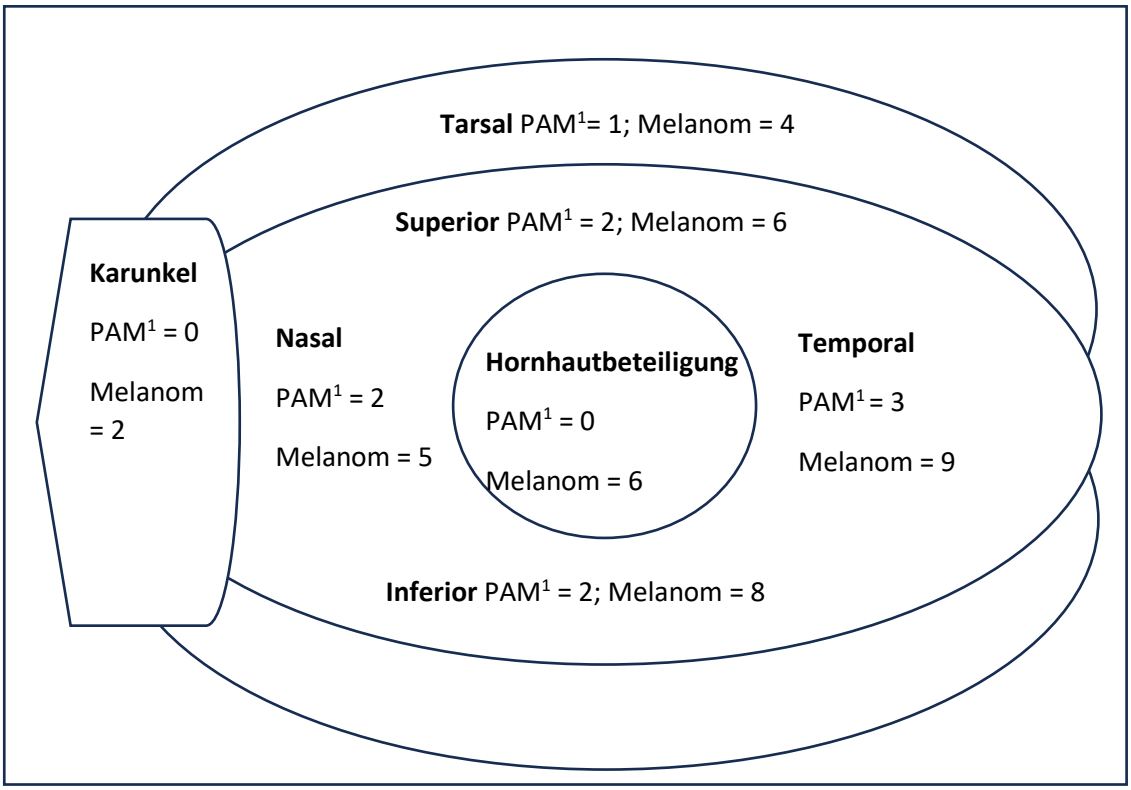

Abbildung 20: Parameter zur Lokalisation und Ausbreitung, 1: Primär erworbene Melanose

Verlauf und Follow-Up

Für die PAM mit Atypie wurde anamnestisch in 25 % der Fälle eine Veränderung in jeweils der Farbe, dem Durchmesser und der Pigmentierung angegeben. In 25 % wurde eine Zunahme der Prominenz dokumentiert und in 50 % eine Zunahme des Durchmessers und der Pigmentierung. Bei dem malignen Melanom wurde eine anamnestische Veränderung der Prominenz in 26,7 %, eine Veränderung des Durchmessers in 20 % und eine Veränderung der Farbe und Pigmentierung in 6,7 % der Fälle bemerkt. Dokumentierte Veränderungen konnten in 26,7 % der Fälle für das maligne Melanom in der Farbe und dem Durchmesser erfasst werden. In 13,3 % veränderte sich die Prominenz, in 20 % die Pigmentierung und in 6,7 % die Vaskularisation (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17 Symptome und Veränderung melanozytärer maligner Neoplasien

Veränderungen anamnestisch	**PAM* mit Atypie**	**Malignes Melanom**
Farbe	1 (25 %)	1 (6,7 %)
Prominenz	0	4 (26,7 %)
Durchmesser	1 (25 %)	3 (20 %)
Vaskularisation	0	0
Zysten	0	0
Blutungen	0	0
Ulzeration	0	0
Pigmentierung	1 (25 %)	1 (6,7 %)
Veränderungen dokumentiert		
Farbe	0	4 (26,7 %)
Prominenz	1 (25 %)	2 (13,3 %)
Durchmesser	2 (50 %)	4 (26,7 %)
Vaskularisation	0	1 (6,7 %)
Zysten	0	0
Blutung	0	0
Ulzeration	0	0
Pigmentierung	2 (50 %)	3 (20 %)

*(% zur jeweiligen Diagnose) *primär erworbene Melanose*

Bei zwei Patienten mit PAM wurde primär eine inzisionale Biopsie durchgeführt, bei jeweils einem Patienten eine unmarkierte Resektion und eine fadenmarkierte Resektion. Eine primäre vollständige Resektion wurde dementsprechend nur in zwei Fällen erreicht, in zwei Fällen war diese nicht vollständig (mind. R1). Bei zwei Patienten wurde eine weitere Therapie mit Mitomycin C Augentropfen angewandt. Bei insgesamt drei Fällen bei PAM mit Atypie lagen Informationen zum Follow-Up vor.

Bei den Fällen mit malignem Melanom wurde bei vier Patienten primär eine unmarkierte Resektion vorgenommen und bei zehn Patienten primär eine fadenmarkierte Resektion, bei einem Patienten wurde eine primäre inzisionale Biopsie durchgeführt. Eine primäre vollständige Resektion (R0) wurde bei fünf Patienten erreicht, bei zehn Patienten wurde primär keine vollständige Resektion (mind. R1) erreicht. Der Median der Anzahl der Nachresektionen bis zur vollständigen Resektion (R0) betrug 1 (*IQR 2,5*). Eine weitere Therapie neben der kompletten Exzision kam bei elf Patienten vor. Dabei wurde bei vier Patienten eine ergänzende Mitomycin C Augentropfen Therapie durchgeführt, drei Patienten bekamen eine Strahlentherapie, zwei Patienten eine Kombinationstherapie aus Interferon-alpha

Augentropfen plus Mitomycin C Augentropfen und bei einem Patienten wurde die Strahlentherapie mit Mitomycin C Augentropfentherapie verbunden. Bei einem Patienten wurde eine Exenteration durchgeführt. Bei 14 Patienten mit malignem Melanom lagen Daten zum Follow-Up vor. Bei drei Patienten kam es zu einem Rezidiv. Der Median der Zeit bis zum Rezidiv nach kompletter Therapie betrug 24 Monate (*IQR 8,5*) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 Therapie und Follow-Up melanozytärer maligner Neoplasien

	PAM[1] mit Atypie	**Malignes Melanom**
OP-Technik		
Unmarkierte Resektion	1	4
Fadenmarkierte Resektion	1	10
Inzisionale Biopsie	2	1
Primär vollständige Resektion (R0)	2	5
Primär unvollständige Resektion (mind. R1)	2	10
*Median Anzahl Nachresektionen bis R0 (IQR)**	0	1 (2,5)
Weitere Therapie		
Art der Therapie		
Mitomycin C Augentropfen	2	4
Strahlentherapie	0	3
Exenteratio	0	1
Interferon alpha + Mitomycin C Augentropfen	0	2
Strahlentherapie + Mitomycin C Augentropfen	0	1
Follow-Up		
Anzahl an Patienten	3	14
Rezidiv	0	3
*Median Zeit bis zum Rezidiv in Monate (IQR)**	0	24 (8,5)

*1: primär erworbene Melanose; *Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

3.3.6 Übrige maligne Neoplasien

In dieser Gruppe wurden 15 Lymphome aufgenommen und diese machten 6,7 % aller Diagnosen aus. Der Median des Alters betrug 69 Jahre (*IQR 18*). Zehn der gesehenen Fälle waren Frauen, fünf Männer. Insgesamt stellten sich 93,3 % aller Läsionen als lachsfarben dar, eine wurde als rötlich beschrieben. Alle 15 Lymphome wiesen eine Prominenz auf. 86,7 % zeigten eine Vaskularisation und in 20 % gab es Zysten. Der mediane Durchmesser betrug 11 mm (*IQR 4,5*). Eine Beteiligung der bulbären Konjunktiva gab es in 73,5 % der Fälle, die tarsale Konjunktiva war in 66,7 % der Fälle betroffen. 80 % der Fälle wiesen eine Beteiligung des Fornix auf. 26,7 % im Fornix superior, 53,3 % im Fornix inferior. Eine Beteiligung der Karunkel wurde in einem Fall gesehen (siehe Tabelle 19 und Abbildung 21).

Tabelle 19 Morphologische Kriterien übriger maligner Neoplasien

Morphologische Kriterien	**Lymphome**
Anzahl der Diagnosen (n)	15
Median Alter in Jahren (IQR)*	69 (18)
min/max	11//91
Geschlecht	
Männlich	5 (33,3 %)
Weiblich	10 (66,7 %)
Auge	
Rechtes Auge	6 (40 %)
Linkes Auge	9 (60 %)
Farbe	
Fleischfarben	0
Rötlich	1 (6,7 %)
Schwarz	0
Bräunlich	0
Weiß	0
Gelblich	0
Lachsfarben	14 (93,3 %)
Prominenz	15
Median Durchmesser in mm (IQR)*	11 (4,5)
min /max	5//16
Vaskularisation	13 (86,7 %)
Zysten	3 (20 %)
Blutung	0
Ulzeration	0
Pigmentierung	0

*(relativ zu der jeweiligen Diagnose); *Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

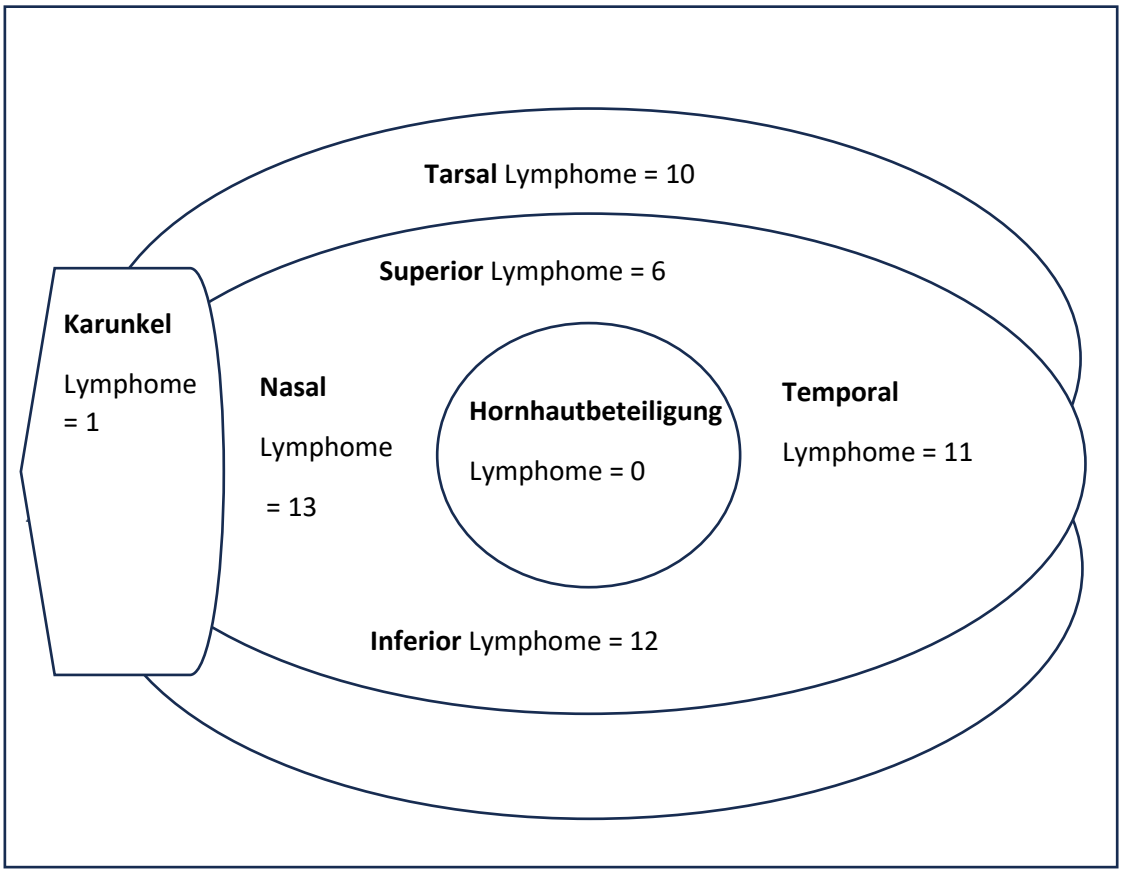

Abbildung 21: Parameter zur Lokalisation und Ausbreitung

Verlauf und Follow-Up

Anamnestisch konnte bei vier Patienten eine Veränderung der Farbe und bei jeweils sechs Patienten eine Veränderung des Durchmessers und der Prominenz erhoben werden. Eine dokumentierte Veränderung fand sich bei drei Patienten bezüglich der Farbe und der Prominenz und bei zwei Patienten bezüglich des Durchmessers (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20 Symptome und Veränderung übriger maligner Neoplasien

	Lymphome
Veränderungen anamnestisch	
Farbe	4 (26,7 %)
Prominenz	6 (40 %)
Durchmesser	6 (40 %)
Vaskularisation	0
Veränderungen dokumentiert	
Farbe	3 (20 %)
Prominenz	3 (20 %)
Durchmesser	2 (13,3 %)
Vaskularisation	0

(% relativ zu der jeweiligen Diagnose)

Bei allen 15 Lymphomen wurde primär eine inzisionale Biopsie durchgeführt. Bei insgesamt zehn Patienten gab es Angaben zur weiteren Therapie. Bei sieben Patienten wurde eine Strahlentherapie durchgeführt, bei einem Patienten eine Chemotherapie und bei zwei Patienten eine Therapie mit Rituximab. Bei elf Patienten gab es Angaben zum Follow-Up (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21 Therapie und Follow-Up übriger maligner Neoplasien

	Lymphome
OP-Technik	
Inzisionale Biopsie	15
Primär vollständige Resektion (R0)	2
Primär unvollständige Resektion (R>1)	13
Durchschnittliche Anzahl Nachresektionen bis R0	0
Weitere Therapie	
Art der Therapie	
Chemotherapie	1
Strahlentherapie	7
Rituximab Chemotherapie	2
Follow-Up	
Anzahl an Patienten	11
Rezidiv	2
*Median Zeit bis zum Rezidiv in Monate (IQR)**	24 (24)

**Median und Interquartilsquotient (IQR) bei nicht Normalverteilung*

3.3.7 Diagnosen bei Karunkelbeteiligung / Tumore der Karunkel

Als häufigste Diagnosen mit Karunkelbeteiligung wurden acht Nävi der Karunkel gesehen, vier wurden klinisch richtig als Nävus eingeschätzt, bei einem Fall wurde ein malignes Melanom vermutet und in drei Fällen war die Entität als unklarer Karunkeltumor angegeben. Daneben wurde ein Plattenepithelkarzinom mit Karunkelbeteiligung gesehen, das auch klinisch korrekt eingeordnet wurde. Auf der anderen Seite wurde in einem Fall klinisch ein Plattenepithelkarzinom der Karunkel vermutet, das sich histologisch als aktinische Keratose herausstellte. Weitere Fälle einer aktinischen Keratose traten nicht auf. Insgesamt wurde ein Lymphom mit Karunkelbeteiligung gesehen, das auch klinisch richtig diagnostiziert wurde. In zwei Fällen wurde histologisch eine unspezifische entzündliche Veränderung beschrieben, die klinisch einmal als unklarer Karunkeltumor und einmal als Hämangiom diagnostiziert wurde. Generell wurde klinisch in drei Fällen ein Hämangiom vermutet, das sich histologisch in keinem Fall bestätigte, sondern neben der unspezifischen entzündlichen Veränderung in einem Fall eine venöse Malformation und in einem anderen Fall ein Lymphangiom darstellte. Insgesamt wurden zwei maligne Melanome mit Karunkelbeteiligung gesehen, die in beiden Fällen auch klinisch korrekt erkannt wurden. Anders verhielt es sich bei der reaktiven entzündlichen Epithelhyperplasie mit Karunkelbeteiligung, die klinisch falsch als CIN eingeordnet wurde. Eine Zyste der Karunkel kam in zwei Fällen vor, die auch klinisch jeweils korrekt erkannt worden sind.

3.4 Eigenschaften und Unterschiede klinischer Diagnosen und histologischer Befunde

Unterschiede in Dignität

Im Folgenden sollen die Unterschiede näher beleuchtet werden und nach morphologischen Eigenschaften und Parametern zur Lage/Ausbreitung gesucht werden, die eine klinische Fehleinschätzung begünstigen könnten. Insgesamt gab es bei 26 Fällen einen Unterschied zwischen klinischer Vorhersage der Dignität und dem histologischen Befund. Damit trat es bei 11,8 % aller Fälle auf. Dabei waren 19 Fälle klinisch falsch als maligne eingestuft und drei Fälle klinisch falsch als benigne eingestuft worden. In vier Fällen war die Dignität klinisch unklar (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22 Anzahl an Unterschieden in klinischer und histologischer Dignität

Unterschiede in Dignität klinisch / histologisch	**Anzahl absolut**	**Anteil an allen in %**
Unterschiede Dignität	26	11,8
Klinisch falsch benigne	3	1,4
Klinisch falsch maligne	19	8,6
Klinisch unklare Dignität	4	1,8

Von den 19 Fällen, die klinisch falsch als maligne eingestuft wurden, bestand klinisch siebenmal der Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom. Nach histologischem Befund wurden in drei Fällen eine unspezifische entzündliche Veränderung, in zwei Fällen eine aktinische Keratose und jeweils in einem Fall eine reaktive entzündliche Epithelhyperplasie und ein pyogenes Granulom histopathologisch nachgewiesen. Der klinische Verdacht auf ein CIN wurde in vier Fällen gestellt, die sich histologisch in jeweils einem Fall als Pingueculum, unspezifische entzündliche Veränderung, metaplastisches Epithel und reaktive entzündliche Epithelhyperplasie darstellte. Der klinisch falsche Verdacht auf ein Lymphom wurde in drei Fällen geäußert. Die histologischen Diagnosen zeigten für diese drei Fälle zweimal eine unspezifische entzündliche Veränderung und in einem Fall eine benigne reaktive lymphoide Hyperplasie. Ein Verdacht auf ein malignes Melanom wurde klinisch in vier Fällen gestellt, die sich nach der Histologie in drei Fällen als konjunktivaler Nävus und in einem Fall als primär erworbene Melanose ohne Atypie darstellten. In vier Fällen war die Dignität klinisch unklar. Die klinische Diagnose lautete unklarer Karunkeltumor. In der Histologie zeigte sich nach Exzision in einem Fall eine unspezifische entzündliche Veränderung und in drei Fällen ein Nävus (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23 Klinisch falsch maligne oder klinisch unklare Diagnosen gegenüber den histologischen Diagnosen

	Klinisch falsch maligne oder unklare Diagnose						
Histologische Diagnose	*Plattenepithel-karzinom*	*Lymphom*	*malignes Melanom*	*CIN*[1]	*PAM*[2]	*Klinisch unklare Dignität*	Summe
Nävus	0	0	3	0	0	3	6
Pingueculum	0	0	0	1	0	0	1
Unspezifische entzündliche Veränderung	3	2	0	1	0	1	7
Epitheliale Hyperplasie	0	0	0	1	0	0	1
Pyogenes Granulom	1	0	0	0	0	0	1
PAM ohne Atypie	0	0	1	0	1	0	2
Reaktive entzündliche Epithelhyperplasie	1	0	0	1	0	0	2
Aktinische Keratose	2	0	0	0	0	0	2
Benigne reaktive lymphoide Hyperplasie	0	1	0	0	0	0	1
Summe	7	3	4	4	1	4	23

1: konjunktivale intraepitheliale Neoplasie 2: primär erworbene Melanose

Falsch Benigne Befunde

Bei insgesamt drei Fällen kam es zu einer klinisch falschen benignen Einschätzung der Dignität (siehe Tabelle 24).

Beim ersten Fall handelte es sich um einen 70-jährigen Patienten mit einer braunen, zystischen, flachen Bindehautpigmentierung am linken Auge (siehe Abbildung 21). Diese sei anamnestisch in den letzten Jahren aufgetreten. Andere Beschwerden bestünden nicht. Klinisch wurde unter dem Verdacht auf Bindehautnävus eine komplette Exzision durchgeführt. In der Histologie zeigte sich ein konjunktivales Epithel mit intraepithelialen, papillenähnlichen Zellnestern und wenig pigmentierten Zellen, die vereinzelt Atypien zeigten. Die Diagnose einer PAM mit Atypie wurde gestellt. Der Befund war in toto exzidiert worden, eine weitere Therapie war nicht notwendig. In den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zeigte sich kein Rezidiv.

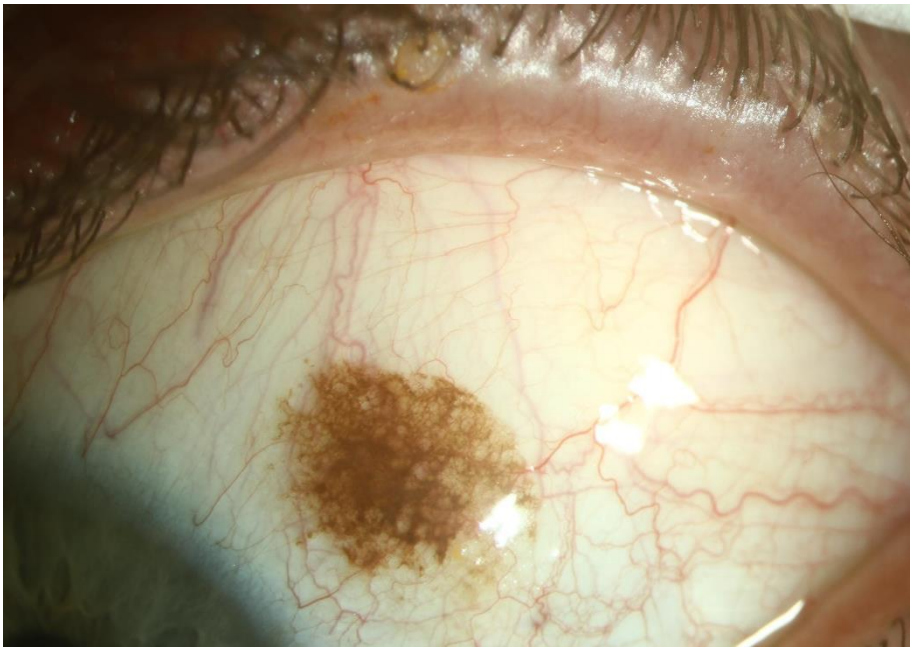

Abbildung 22: linkes Auge eines 70-jährigen Mannes mit bräunlicher, flacher Bindehautpigmentierung mit Mikrozysten

Tabelle 24 Klinisch falsch benigne Diagnosen gegenüber den histologischen Diagnosen

		Klinisch falsch benigne Diagnosen		
		Nävus	*Papillom*	*Summe*
Histologischer Befund	*Plattenepithelkarzinom*	0	1	1
	Malignes Melanom	1	0	1
	PAM[2] mit Atypie	1	0	1
	Summe	2	1	3

1: konjunktivale intraepitheliale Neoplasie 2: primär erworbene Melanose

Im zweiten Fall wurde bei einer 86-jährigen Patientin am rechten Auge eine unscharf begrenzte pigmentierte Stelle an der inferioren tarsalen Bindehaut mit Beteiligung der Lidkante gesehen (siehe Abbildung 22). Seit Jahren war in unmittelbarer Nähe ein Hautnävus an der Lidkante bekannt. Mit Verdacht auf Bindehautnävus wurde die Läsion exzidiert. In der Histologie zeigte sich eine atypische melanozytäre Läsion, die sich in der Melan A-Färbung mit kräftig positiven Zellen in asymmetrischer Ausbreitung und fokal invasivem Wachstumsmuster zeigte. Die Ki-67-Färbung ergab einen hohen Mitoseindex. Es wurde die Diagnose eines konjunktivalen Melanoms gestellt. Der Befund war randbildend und somit nicht in toto. Insgesamt wurden zwei Nachresektionen durchgeführt, bis eine R0 Situation erreicht worden war. Im Staging zeigten sich keine Metastasen. Im Verlauf entwickelte sich ein Narbenektropium. Eine Lidoperation musste bisher nicht erfolgen. In den Nachsorgeuntersuchungen über 3 Jahre zeigte sich kein Rezidiv.

Im dritten Fall trat bei einem 85-jährigen Patienten eine rötliche Gewebswucherung der inferioren tarsalen Bindehaut mit Beteiligung der Lidkante auf. Auf der Raumforderung wurden kleine Gefäßinjektionen beschrieben. Ein Spaltlampenfoto liegt leider nicht vor. Unter der Verdachtsdiagnose eines Bindehautpapilloms erfolgte eine Exzision in lokaler Anästhesie. In der Histologie zeigte sich eine pleomorphe akanthotische Plattenepithelproliferation mit Dyskeratosen. Die Diagnose eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut konnte gestellt werden. Die Schnittränder waren nicht tumorfrei. Insgesamt wurden zwei Nachresektionen durchgeführt, bis das Plattenepithelkarzinom in sano reseziert war. Ein Rezidiv trat in den Kontrolluntersuchungen klinisch nicht auf.

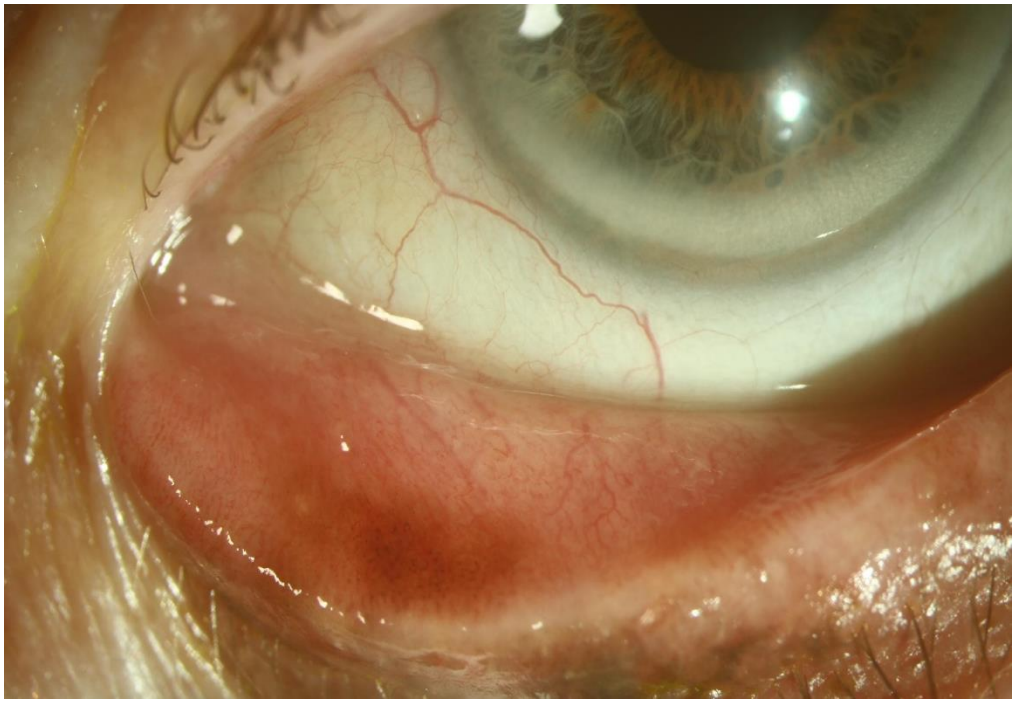

Abbildung 23: Rechtes Auge einer 86-jährigen Patientin mit pigmentierter tarsaler Bindehaut bis an die Lidkante reichend

3.5 Sekundärer Endpunkt: Identifizierung von Eigenschaften, die eine klinisch falsche Vorhersage der Dignität beeinflussen könnten

Eigenschaften der Läsionen mit klinisch falscher oder unklarer Dignität

Wie im Methodenteil beschrieben, werden im Folgenden die Merkmale von Läsionen beschrieben, die die klinische Einschätzung der Dignität erschwert haben könnten. Dabei wurden zunächst deskriptiv die Eigenschaften der Läsionen mit klinisch falscher und unklarer Dignität denen mit klinisch richtig eingeschätzter Dignität gegenübergestellt. Das Ergebnis ist in Tabelle 25 dargestellt.

Von den 26 Läsionen mit klinisch falscher oder unklarer Dignität waren fünf fleischfarben, sieben rötlich, sechs bräunlich, sieben weiß und einer lachsfarben. Im Vergleich zu den Befunden mit klinisch richtiger Vorhersage der Dignität ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Farben.

Zehn von den 26 (38%) klinisch als unklar oder falsch eingeschätzten Läsionen wiesen eine Vaskularisation auf, wobei 62% der klinisch richtig eingeschätzten Läsionen eine Vaskularisation aufwiesen. Es zeigte sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied (*Fisher‘s excact Test p-Wert=0,017*). Eine Vaskularisation fand sich statistisch häufiger bei den klinisch richtig eingeschätzten Befunden.

Die weiteren Parameter (Prominenz, Zysten, Blutung, Ulzeration, Pigmentierung) wiesen keinen statistischen Unterschied auf.

Für die Parameter der Lage/Ausbreitung fand sich für die bulbäre Lage ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der klinisch falsch eingeschätzten Dignität und klinisch richtig eingeschätzten Dignität (F*isher‘s excact Test p-Wert=0,002*). In 50% der Fälle mit klinisch falsch eingeschätzter Dignität fand sich eine bulbäre Lage/Ausbreitung, im Vergleich zu 79% der Fälle mit klinisch richtig eingeschätzter Dignität.

Ebenfalls wies der Lageparameter limbal einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der klinisch falsch eingeschätzten Dignität und klinisch richtig eingeschätzten Dignität auf (F*isher‘s excact Test p-Wert=0,006*). 23% der falsch eingeschätzten Läsionen wiesen eine limbale Beteiligung auf, während 53% der richtig eingeschätzten Läsionen eine limbale Beteiligung zeigten.

Eine Beteiligung der Karunkel gab es bei den Fällen mit klinisch falscher Vorhersage der Dignität in acht von 26 Fällen (31%), wobei bei den klinisch richtig eingeschätzten Läsionen nur 7% eine Karunkelläsion aufwiesen. Auch hier ergab der Fisher‘s exact Test einen signifikanten Unterschied (*p-wert 0,001*).

Als letzter statistisch signifikanter Parameter zeigte sich die Beteiligung der Hornhaut (F*isher's excact Test p-Wert=0,001*). In nur einem Fall mit klinisch falsch eingeschätzter Dignität fand sich eine Hornhautbeteiligung (4%). Hingegen wiesen 40% der richtig eingeschätzten Fälle eine Beteiligung der Hornhaut auf.

Aufgrund des explorativen Charakters dieser Analyse und der weiteren Analyse über die logarithmische Regression (siehe unten) wurde hier auf eine Adjustierung des p-Wertes für multiples Testen verzichtet.

Morphologisches Kriterium + Lage und Ausbreitung	**Klinisch falsche Dignität (n=26)**	**Klinisch richtige Dignität (n=194)**	Fisher's exact Test P-Wert
Geschlecht			
Männlich	14 (54 %)	86 (44 %)	0,41
Weiblich	12 (46 %)	108 (56 %)	
Auge			
Rechtes Auge	15 (58 %)	91 (47 %)	0,40
Linkes Auge	11 (42 %)	103 (53 %)	
Farbe			
Fleischfarben	5 (19 %)	24 (12 %)	0,35
Rötlich	7 (27 %)	24 (12 %)	0,06
Schwarz	0	1 (0,5%)	1
Bräunlich	6 (23 %)	33 (17 %)	0,6
Weiß	7 (27 %)	86 (44 %)	0,13
Gelblich	0	3 (2 %)	1
Lachsfarben	1 (4 %)	16 (8 %)	0,7
Prominenz	17 (65 %)	99 (51 %)	0,29
Vaskularisation	10 (38 %)	121 (62 %)	**0,017**
Zysten	4 (15 %)	31 (16 %)	1
Blutung	0	3 (2 %)	1
Ulzeration	0	2 (1 %)	1
Pigmentierung	9 (35 %)	40 (21 %)	0,25
Tarsal	7 (27 %)	48 (25 %)	0,81
Bulbär	13 (50 %)	153 (79 %)	**0,002**
Nasal	15 (62 %)	131 (68 %)	0,37
Temporal	7 (27 %)	61 (32 %)	0,82
Superior	5 (19 %)	31 (16 %)	0,77
Inferior	15 (62 %)	66 (34 %)	**0,028**
Fornix	4 (15 %)	34 (18 %)	1,0
Limbal	6 (23 %)	102 (53 %)	**0,006**
Karunkelläsion	8 (31 %)	13 (7 %)	**0,001**
Beteiligung der Hornhaut	1 (4 %)	76 (40 %)	**0,001**

(relativ in % zu n)

Tabelle 25 Unterschiede in Morphologie und Lage/Ausbreitung für Befunde mit klinisch falscher Vorhersage der Dignität und klinisch richtiger Vorhersage der Dignität

3.5.1 Regressionsanalyse zur Identifizierung von Merkmalen, die eine klinisch falsche Vorhersage der Dignität beeinflussen könnten

Wie im Methodenteil beschrieben, wurde zur Identifizierung von Eigenschaften, die eine klinisch falsche Vorhersage der Dignität beeinflussen könnten, ein binäres logarithmisches Regressionsmodell aufgestellt. Die abhängige Variabel war die klinische Fehleinschätzung der Dignität (ja/nein). Die unabhängigen Variablen ergaben sich aus den signifikanten Unterschieden zwischen den verschiedenen Parametern im Fisher‘s exact Test (siehe Tabelle 25). Damit wurden für das Ausgangsmodell folgende Parameter ausgewählt: Vaskularisation, bulbäre Beteiligung, limbale Beteiligung, Karunkelläsion und Beteiligung der Hornhaut. Über eine Rückwärtsselektion wurden die Parameter in insgesamt vier Schritten selektiert, bis alle übrigen Parameter eine Signifikanz ergaben (*p>0,05*). Das Ergebnis des Modells ist in Tabelle 26 zu sehen, die Parameter zur Modellgüte in Tabelle 27. Das Modell war im Vergleich zum Nullmodell signifikant (*Omnibustest p-Wert=0,000*), der Pseudo R2 Wert nach Nagelkerken betrug 0,19.

Tabelle 26 Regressionsmodell explorative Datenanalyse

Regressionsmodell	**Estimate**	**Std. Fehler**	**Z-Wert**	**P-Wert**	**OR**	**95 %-Konfidenzintervall**	**reziproke OR**
Karunkelläsion	1,34	0,52	2,57	0,01	3,8	1,3-10,5	0,26
Beteiligung der Hornhaut	-2,51	1,04	-2,41	0,01	0,08	0,0-0,4	12,5

Tabelle 27 Parameter zur Modellgüte zum Regressionsmodell

Modellgüte Regressionsmodell 1

Null Deviance	159,85
Residual Deviance	137,10
Omnibustest	**>0,00**
Pseudo R2 (Nagelkerke)	0,19

Es ergaben sich zwei signifikante Parameter. Die Karunkelläsion ist nach diesem Regressionsmodell mit einer Odds-ratio von 3,8 (*KI 1,3-10,5*) behaftet, eine klinisch falsche Einschätzung der Dignität beeinflussen zu können. Nach diesem Modell beeinflusst die Beteiligung der Hornhaut mit einer Odds-ratio von 0,08 (*KI 0,0-0,*4) die klinische falsche Vorhersage der Dignität. Zur besseren Interpretation wurde die reziproke Odds-ratio gebildet. Diese betrug bei Beteiligung der Hornhaut 12,5. Somit könnte das Fehlen einer Beteiligung der Hornhaut (keine Beteiligung der Hornhaut) mit einer Odds-ratio von 12,5 die klinische falsche Einschätzung der Dignität beeinflussen.

4. Diskussion

4.1 Häufigkeiten der Befunde

In dieser Studie waren 74,6 % aller Befunde der histopathologischen Beurteilung benigne, 24,6 % maligne. Im Vergleich dazu fanden Shields et al. (Philadelphia, USA) in einer großen retrospektiven Auswertung (n=5004) eine Häufigkeit benigner Befunde in 52 % und prämaligne sowie maligne Befunde in 48 % aller Fälle (9). Garcia et al. (Valloloid, Spanien) fanden in einer retrospektiven Auswertung der exzidierten Bindehautbefunde eine Häufigkeit benigner Befunde von 66,5 % sowie prämaligner und maligner Befunde in 33,6 % (11). Diese Unterschiede in der Häufigkeit benigner und maligner Befunde könnten durch die verschiedenen länderspezifischen Gesundheitssysteme oder unterschiedlicher Populationen und Expositionen erklärt werden. Außerdem waren auch die Einschlusskriterien verschieden. So wurden in dieser Studie auch Pterygia mitaufgenommen und ausgewertet, die bei Garcia et al. nicht mit ausgewertet wurden (11). Dabei wurden in dieser Arbeit die Pterygia bewusst miteingeschlossen, da sie in der klinischen differenzialdiagnostischen Abwägung durchaus relevant sind. Als weiterer Punkt steht zur Diskussion, dass die vorliegende Studie und die beiden genannten Vergleichsarbeiten nur Befunde von exzidierten Bindehautläsionen auswerteten (9, 11). Bei vielen benignen Befunden ist jedoch eine Exzision nicht immer erforderlich, weshalb solche in dieser Arbeit nicht erfasst werden können. Dies könnte einen Selektionsbias sein. In einer Registerstudie von Dalvin et al. (Rochester, USA) wurde die populationsbasierte Inzidenz von konjunktivalen Tumoren anhand der klinischen Diagnosen ermittelt und ergab eine Häufigkeit benigner konjunktivaler Tumore von 94 % und bei malignen Tumoren 6 % (71). Die Häufigkeit aus Studien, die nur Fälle mit histopathologischen Befunden einschließen, wie die vorliegende, wird die wahre Verteilung benigner Befunde unterschätzen, während die Verteilung maligner Befunde überschätzt wird.

Insgesamt waren in dieser Studie 7,1 % aller Diagnosen *benigne epithelial*. Auch Holbach et al. von der Universität Erlangen-Nürnberg fanden in einer retrospektiven Auswertung der gesehenen Bindehautbefunde einen Anteil von 7,2 % an *benignen epithelialen* Befunden (10). Dagegen fanden Shields et al. in einer großen Untersuchung von 5002 Befunden einen Anteil *benigner epithelialer* Diagnosen von 2 % (9). Die unterschiedlichen Häufigkeiten könnten wahrscheinlich dadurch erklärt werden, dass bei Shields et al. Diagnosen wie die aktinische Keratose als prämaligne galten und nicht zu einer eigenen Gruppe gezählt wurden, während sie in dieser Studie und bei Holbach et al. zu den

benignen epithelialen Diagnosen zählten. Zudem spielen sicherlich Unterschiede in den länderspezifischen Gesundheitssystemen eine Rolle. Die häufigste Diagnose der Gruppe *benigner epithelialer* Befunde war das Papillom mit 3,6 % aller Diagnosen. Bei Shields et al. wurde für diese eine Häufigkeit von 1 % angegeben (9). Sicherlich ist bei der Beurteilung auch das Setting der Universitätsklinik zu beachten, da wahrscheinlich viele Patienten mit Papillom im ambulanten, niedergelassenen Setting untersucht und behandelt werden und nicht in einer Universitätsklinik vorstellig werden. Dennoch ist der Vergleich mit der Registerstudie von Dalvin et al. interessant (71). Die auf klinischen Diagnosen basierende Registerstudie gibt die Häufigkeit von Papillomen mit 3 % aller konjunktivalen Tumoren an, ähnlich wie in dieser Studie (71). Die anderen Diagnosen dieser Gruppe waren seltener. Die Zirkumskripte Hyperkeratose wurde insgesamt in 1,3 % der Fälle beobachtet, die reaktive entzündliche Epithelhyperplasie ebenfalls und die aktinische Keratose in 0,9 % aller Fälle. Auch bei Shields et al. wurden diese Diagnosen mit einer ähnlichen, niedrigen Häufigkeit angegeben (9).

Die *melanozytären benignen* Befunde machten insgesamt 12,9 % aller Fälle aus, wovon die konjunktivalen Nävi mit 12,1 % aller Fälle den größten Anteil hatten. Damit sind die Nävi in dieser Studie die häufigste Neoplasie der Konjunktiva. Im Vergleich dazu fanden sich bei Shields et al. (Philadelphia, USA) in einer großen retrospektiven Auswertung (n=5004) eine Häufigkeit von konjunktivalen Nävi von 23 % aller Diagnosen und bei Holbach et al. (Erlangen, Deutschland) in einer retrospektiven Auswertung 26 % aller Diagnosen (9, 10). Bei Garcia et al. (Valladolid, Spanien) machten in einer retrospektiven Auswertung konjunktivale Nävi sogar 29 % aller Diagnosen aus. Auch wurde in der bereits oben genannten Arbeit von Dalvin et al. (Rochester, USA), die die Häufigkeiten der Bindehautbefunde aus klinischen Diagnosen aus einem Register ermittelte, der konjunktivale Nävus sogar mit 42 % aller Befunde angegeben und stellte damit auch den häufigsten Befund (71). Trotz des niedrigeren relativen Anteils war auch in dieser Studie der konjunktivale Nävus die häufigste Neoplasie der Bindehaut.

In der heterogenen Gruppe der *benignen übrigen* Diagnosen war die häufigste Diagnose das Pterygium mit 30,8 %. Als nicht neoplastische benigne Veränderung, werden diese in anderen Studien häufig nicht mitaufgenommen oder separat betrachtet (9, 11). Hier wurden die Pterygia bewusst mit ausgewertet, da sie als Differentialdiagnose in der klinischen Untersuchung eine Rolle spielen und der primäre Endpunkt die Kriterien zur Güte der klinischen Diagnose hatte und somit alle Differentialdiagnosen miteingeschlossen werden sollten. Nichtdestotrotz ist die Häufigkeit der Pterygia in dieser Studie im Vergleich zur Arbeit von Shields et al. mit 2 % wesentlich höher (9). Dabei ist das Pterygium ein häufiger Befund (72). Die Unterschiede zur gefundenen Häufigkeit von Shields et al. liegen wahrscheinlich im unterschiedlichen Setting der jeweiligen Kliniken, mit unterschiedlichen Schwerpunkten in der Behandlung und Patientenkollektiven. Ähnlich wird es sich mit den

unspezifischen entzündlichen Veränderungen verhalten, die in dieser Studie 10,7 % aller Befunde ausmachten und bei Shields et al mit 2 % angegeben sind (9). Dagegen entsprechen die selteneren Diagnosen aus der Subgruppe *übrige benigne* Befunde den Angaben in Vergleichsarbeiten (9, 11). Orbitafettprolaps und choristomatöse Tumore machten in dieser Studie jeweils 0,9 % aller Befunde aus. Bei Shields et al. wurde eine Häufigkeit für choristomatöse Tumore von 2 % und für Orbitafettprolaps von 1 % angegeben (9). Bei Garcia et al. fand sich ebenfalls eine Häufigkeit choristomatöser Tumore von 0,9 %, während bei Holbach et al. die Häufigkeit mit 3 % angegeben wurde (11). Auch fibröse Tumore und Onkozytome wurden in den genannten Arbeiten mit <1 % angegeben, was sich in der vorliegenden Studie bestätigt (9, 11). Die vaskulären benignen Tumore wurden mit einer Häufigkeit von 2,7 % aller Befunde gesehen, wobei das pyogene Granulom mit 2,2 % die häufigste Diagnose aus dieser Gruppe ist. Im Vergleich dazu fanden Shields et al. eine Häufigkeit von 4 % für vaskuläre Tumore, wobei das pyogene Granulom 1 % aller Diagnosen ausmachte (9). Bei Holbach et al. machten die vaskuläre Tumore insgesamt 8 % aus, wobei die seltenen malignen Neoplasien wie das Kaposi Sarkom und das Hämangioperizytom dazugezählt wurden (10). Bei Garcia et al. wiederum fand sich eine Häufigkeit von 4,6 % für die vaskulären benignen Neoplasien, wobei das pyogene Granulom ebenfalls den größten Anteil mit 3,5 % aller Diagnosen ausmachte (11). Die Häufigkeit von vaskulären Neoplasien wird verschieden angegeben, gemein ist allen, dass sie dennoch ein seltener Befund sind und das pyogene Granulom der häufigste Vertreter dieser Gruppe ist.

Die *malignen epithelialen* Befunde machten insgesamt 9,4 % aus. Dabei waren 2,7 % ein Carcinoma in situ und 6,7 % ein Plattenepithelkarzinom. Eine ähnliche Häufigkeit *maligner epithelialer* Befunde wurde auch bei Holbach et al mit 11,1 % gefunden (10). Ein etwas höherer Anteil wurden bei Garcia et al. mit 14,9 % (CIN 11,7 % und Plattenepithelkarzinom 3,2 %) und bei Shields et al. mit 14 % (CIN 5 % und Plattenepithelkarzinom 9 %) gefunden (9, 11). Vergleicht man die Werte mit der Arbeit von Dalvin et al. mit den Häufigkeiten aus einem Register klinischer Diagnosen, findet sich auch eine ähnliche Verteilung mit 4 % für Plattenepithelkarzinome (71). Dabei ist zu beachten, dass bei Dalvin et al. die Anzahl der nicht exzidierten benignen Befunde höher ist und somit den Anteil an malignen Diagnosen senkt (71). Auch in dieser Studie war der Anteil an benignen Befunden höher als in den genannten Vergleichsarbeiten. Dies liegt wahrscheinlich unter anderem an verschiedenen Einschlusskriterien. Ebenfalls könnte man diskutieren, ob durch populationsbasierte Unterschiede sowie durch länderspezifische Unterschiede der Gesundheitssysteme unterschiedliche Häufigkeiten gefunden wurden. Insgesamt kam es in dieser Studie bei fünf Fällen mit Plattenepithelkarzinom zu einem Rezidiv nach erfolgreicher Therapie. Der Median nach abgeschlossener Therapie bis zum Rezidiv betrug 24 Monate (27 IQR). Galor et al. fanden, dass 21 % der Plattenepithelkarzinome nach fünf Jahren ein Rezidiv aufwiesen, bei Ramberg et al. waren es 17 % (73, 74). Leider lagen nur bei 15 Patienten Daten zum Follow-Up vor, wobei nicht alle Fälle auch über einen längeren Zeitraum untersucht wurden. Für

eine genauere Betrachtung und für einen besseren Vergleich ist eine Studie mit einem passenderen Design notwendig.

8,5 % aller Befunde waren *melanozytär maligne*, dabei waren 6,7 % maligne Melanome und 1,8 % PAM mit Atypien. Ein ähnliches Ergebnis fand sich bei Garcia et al. mit einem Anteil von 6,2 % melanozytärer maligner Neoplasien, wobei auch hier die malignen Melanome mit 5,8 % die häufigere Diagnose waren (11). Bei Shields et al. fanden sich insgesamt 24 % *melanozytär maligne* Befunde, wobei jeweils 12 % maligne Melanome und PAM darstellten (9). Im Vergleich dazu fanden Holbach et al. einen Anteil von 25 % an *melanozytären maligner* Neoplasien (10). Unterschiede in der Häufigkeit könnten auch hier durch populationsbasierte Unterschiede und Unterschiede im Patientenkollektiv erklärt werden. Bei insgesamt drei Patienten (20 %) kam es zu einem Rezidiv. Die mediane Zeit von abgeschlossener Therapie bis Rezidiv betrug 24 Monate. Ähnliche Angaben finden sich auch in der Literatur. Hier ist eine Lokalrezidivrate, je nach Ausprägung, von 44-76 % angegeben (40).

Bei der Gruppe der *übrigen malignen* Befunde traten nur Lymphome der Konjunktiva auf. Insgesamt machten diese 6,7 % aller Diagnosen aus. Ein ähnliches Ergebnis fand sich mit 7 % aller Befunde auch bei Shields et al. (9). Auch Garcia et al. und Holbach et al. gaben eine ähnliche Häufigkeit an (10, 11). Bei der Häufigkeit konjunktivaler Lymphome zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen dieser Studie und den genannten Vergleichsstudien.

Insgesamt zeigten sich in dieser Studie eine vergleichbare Anzahl an verschiedenen Bindehauttumoren im Vergleich zur Literatur. Verschiedene Faktoren wie Setting und länderspezifische Faktoren erklären leichte Unterschiede.

4.2 Parameter der Testgüte

Erkennen der Dignität

In dieser Studie wurden die Parameter zur Testgüte der klinischen Diagnose konjunktivaler Neoplasien anhand der histopathologischen Diagnose ermittelt. Dabei wurde als erster Punkt die klinische Einschätzung der Dignität beurteilt. In dieser Erhebung war eine benigne klinische Diagnose in 98 % der Fälle auch histologisch benigne. Die Übereinstimmung von klinischer Diagnose und histologischen Befund ist nach Landis und Koch mit einem Cohens Kappa Wert von 0,7 als „substantiell" einzustufen (75). Bei der Einschätzung von maligner Dignität verhielt es sich ähnlich. Die klinische Einschätzung maligner Dignität war in 73 % korrekt. Die Übereinstimmung der klinischen Diagnose mit dem histologischen Befund ist nach Landis und Koch als „substanziell" einzustufen (*Cohens Kappa 0,76*). Nguena et al. fanden in einer Studie von 2014 eine Übereinstimmung der klinischen Einschätzung der Dignität (benigne/maligne) mit einem durchschnittlichen Cohens Kappa von 0,51 (*KI 0,36-0,64*), wobei einzelne Untersucher auch höhere Werte erreichten (63). Eine Angabe zur Sensitivität, Spezifität und zum positiven Vorhersagewert wurde nicht gemacht. Dennoch ist der von Nguena et al. ermittelte Wert deutlich geringer als der in dieser Studie gefundene Wert (63). Dies könnte an der untersuchten Kohorte liegen, denn in der genannten Studie wurden 43 Fälle untersucht, die alle Fälle mit Verdacht auf eine *epitheliale maligne* Läsion waren (63). Vergleichbare Studien zu der Einschätzung der Dignität von Neoplasien der Bindehaut liegen uns nicht vor. Es ist zu diskutieren, ob die in dieser Studie ermittelte Sensitivität bei der Einschätzung von benigner Dignität leicht unterschätzt und bei der Einschätzung maligner Dignität etwas überschätzt wurde. Insgesamt wurde in 147 Fällen klinisch eine benigne Dignität vermutet, während 169 Fälle dies histologisch bestätigten. Auf der anderen Seite wurde klinisch in 71 Fällen eine maligne Dignität vermutet und in 55 Fällen histologisch bestätigt.

Vor dem Hintergrund keine maligne Läsion zu übersehen, könnte es in einigen nicht eindeutigen Fällen dazu gekommen sein, dass klinisch sicherheitshalber ein maligner Verdacht gestellt wurde, der sich histologisch als benigne herausstellte. Insbesondere weil eine falsche klinische benigne Diagnose für den betroffenen Patienten schwere Konsequenzen hat, ist ein solches Vorgehen sicherlich klinisch sinnvoll und gerechtfertigt. Ein falscher klinischer maligner Verdacht, der sich histologisch als benigne entpuppt, verläuft hingegen für die Patienten häufig günstiger als vice versa.

Aufgrund der Wichtigkeit, Malignität richtig zu erkennen, sind eine hohe Spezifität und Sensitivität von Bedeutung. Die gefundenen Werte der vorliegenden Studie für die Gruppe Maligne sind als gut zu bewerten.

Testgüte der diagnostischen Subgruppen

In den diagnostischen Gruppen der benignen Befunde ergaben sich ähnliche Ergebnisse. 83 % der klinischen Einordnung in *epithelial benigne* stimmten mit dem histologischen Befund überein. Die Übereinstimmung der klinischen Einordnung *epithelial benigne* und dem histologischen Befund ist nach Landis und Koch als „substanziell" einzustufen (63). Misst man die Kriterien der Testgüte der *epithelial benignen* Befunde nicht anhand aller Befunde, sondern nur an benignen Diagnosen, verändert sich der positive Vorhersagewert von 83 % auf 91 %. Es scheint, wenn eine Einschätzung der Dignität in Benigne feststeht, ist die klinische Einschätzung in *epithelial benigne* in 91 % der Fälle mit dem histologischen Befund vereinbar. Andere Arbeiten zu Parametern der Testgüte für *epithelial benigne* Läsionen lagen nicht vor. Es steht zur Diskussion, ob die nicht sehr hohe Sensitivität von 0,62 durch die Heterogenität dieser Subgruppe erklärt werden kann. In dieser Subgruppe finden sich die Diagnosen der aktinischen Keratose und der reaktiven entzündlichen Epithelhyperplasie sowie des keratotischen Plaques wieder. Alle drei Läsionen können klinisch einem Plattenepithelkarzinom ähneln, was die klinische Diagnose schwierig macht (10, 19). Ebenfalls stellte sich in dieser Erhebung dar, dass die häufigste klinische Fehleinschätzung von *epithelial benignen* Befunden die *epithelial malignen* Befunde waren. Es könnte sein, dass in nicht eindeutigen Fällen klinisch eher dem Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom nachgegangen wird, da dieses öfter weitreichendere Konsequenzen für den Patienten hat. Deshalb wird im klinischen Alltag eher eine klinisch falsch-positiv maligne Diagnose in Kauf genommen als eine klinisch falsch-positiv benigne Diagnose.

In der Gruppe der *melanozytär benignen* Fälle fanden sich vornehmlich konjunktivale Nävi (*N=27, 93,1 %*). Insgesamt wurden 59 % der Fälle klinisch richtig als *melanozytär benigne* eingestuft. Die Übereinstimmung der klinischen Einschätzung in *melanozytär benigne* und dem histologischen Befund ist nach Landis und Koch als „substantiell" einzuordnen (*Cohens Kappa = 0,61*) (75). Am häufigsten wurden die histologisch *melanozytär benignen* Befunde klinisch falsch in die Gruppe der *melanozytär malignen* Befunde eingeordnet. Ein Grund dafür könnte die Ähnlichkeit zu *melanozytären malignen* Befunden sein. Lommatzsch et al. schrieben darüber, dass eine PAM ohne Atypie von einer PAM mit Atypie klinisch nicht zu unterscheiden ist und ein Melanom aus einem konjunktivalen Nävus hervorgehen kann, was die Abgrenzung der melanozytären Diagnosen schwierig machen kann (39). Dies könnte die niedrige Sensitivität erklären. Außerdem wurden in diese Studie nur konjunktivale Befunde aufgenommen, die exzidiert und histologisch begutachtet wurden. Konjunktivale Nävi müssen primär nicht exzidiert werden, sondern werden häufig erst bei Malignitätsverdacht durch Veränderungen in der Morphologie und Ausbreitung oder durch initialen Verdacht auf einen malignen Prozess operiert (1, 10). Es könnte also sein, dass die Sensitivität der klinisch *melanozytären benignen* Neoplasien in dieser Arbeit unterschätzt worden ist, weil die nicht exzidierten Nävi mit klinisch

korrekter Diagnose nicht aufgenommen worden sind. Andere Daten zur Genauigkeit klinischer Diagnosen von *melanozytär benignen* Befunden der Konjunktiva liegen nicht vor.

Die größte Subgruppe war die der *übrigen benignen* Diagnosen. Hier waren 88 % der klinischen Einordnungen in diese Gruppe korrekt. Die Übereinstimmung der klinischen Diagnose mit dem histologischen Befund ist nach Landis und Koch als „nahezu perfekt" einzuordnen (*Cohens Kappa 0,82*) (75). In dieser heterogenen Gruppe kommen verschiedenste Diagnosen vor. Die häufigsten sind das Pterygium und das Pingueculum, während seltene Diagnosen wie das Dermolipom oder das Fibrom in nur einem Fall vorkamen. Die Parameter zur Testgüte werden dementsprechend von den häufigen Diagnosen getragen, die seltenen Diagnosen haben weniger Einfluss. Die Parameter zur Testgüte lassen sich demnach nur schwer auf die seltenen Diagnosen übertragen. Dennoch lässt sich sagen, dass die häufigen Diagnosen in der Gruppe der *übrigen benignen* Läsionen klinisch sicher erkannt werden konnten.

Bei der Subgruppe der *epithelial malignen* Läsionen wurden 95 % der Patienten mit einer *epithelial malignen* Neoplasie der Konjunktiva klinisch korrekt erkannt. Cinotti et al. fanden vergleichbare Werte für die klinische Diagnose bei Plattenepithelkarzinomen mit einer Sensitivität von 1,00 (*KI 0,68-1,0*), Spezifität 0,4 (*KI 0,73-0,83*) und einem positiven Vorhersagewert von 0,79 (*KI 0,49-0,94*) (5). Die Unterschiede in der gefundenen Spezifität zwischen dieser Arbeit und der von der Arbeitsgruppe um Cinotti et al. könnten sich durch die verschiedene Anzahl an untersuchten Fällen erklären (5). Cinotti et al. haben 56 Fälle mit Neoplasien der Bindehaut in ihre Auswertung eingeschlossen, davon waren etwa 20 % Plattenepithelkarzinome. In dieser Studie waren 9,5 % der Fälle epithelial maligne Neoplasien (5). Bei einem größeren Anteil möglicher richtig positiver Befunde kann die Spezifität höher sein, während vice versa bei einem kleineren Anteil möglich richtig negativer Befunde die Sensitivität sinken kann. Dennoch ist der positive Vorhersagewert in beiden Studien vergleichbar. Die Übereinstimmung von klinischer Diagnose und histologischem Befund ist nach Landis und Koch als „substantiell" zu beurteilen (*Cohens Kappa 0,74 (KI 0,6-0,88))* (75). Seitz et al. fanden in einer Arbeit, dass 18 % der epithelial malignen Läsionen (CIN + Plattenepithelkarzinom) klinisch als Papillom fehlgedeutet wurden und auch Lee et al. berichten von einer Genauigkeit von 30 % für die klinische Diagnose (3, 61). Dies war in dieser Studie nicht der Fall. Von den 21 histologischen epithelial malignen Befunden war nur einer initial klinisch als *epithelial benigne* beschrieben worden, nämlich als Papillom. Ähnliches fanden Mc Kelvie et al., bei denen bei 26 *epithelial malignen* histologischen Befunden klinisch initial drei fälschlicherweise einer Diagnose aus der Subgruppe *übrige benigne* zugeordnet wurden (4). Vielmehr wurde in dieser Studie in 31 Fällen klinisch ein Verdacht auf eine *epithelial maligne* Läsion gestellt, der sich nur in 21 histologisch bestätigte. Dabei waren die klinischen Verdachtsfälle in sechs Fällen histologisch Diagnosen aus der Gruppe der *übrigen benignen* und in fünf

Fällen aus der Gruppe der *epithelial benignen* Neoplasien. Die histologischen Diagnosen, die klinisch mit einem Plattenepithelkarzinom verwechselt worden sind, sind unter anderem die aktinische Keratose, die reaktive entzündliche Epithelhyperplasie und unspezifische entzündliche Veränderungen. Holbach et al. und weitere beschreiben, dass die genannten Läsionen einem Plattenepithelkarzinom sehr ähneln können und die Diagnose erschweren können (10, 19). Deshalb wird bei nicht eindeutigen Fällen im klinischen Alltag lieber ein falsch maligner Befund in Kauf genommen als ein falsch benigner Befund.

Insgesamt wurden 89 % der Fälle mit *melanozytär maligner* Läsion initial klinisch richtig als *melanozytär maligne* eingestuft. Als Vergleich lässt sich die bereits erwähnte Arbeit von Cinotti et al. heranziehen (5). Dort wurde für die klinische Diagnose maligner Melanome eine Sensitivität von 0,73 (*KI 0,39-0,93*), eine Spezifität von 0,96 (*KI 0,79-1,0*) und ein positiver Vorhersagewert von 0,61 (*KI 0,36-0,82*) gefunden (5). Im Vergleich fällt ein Unterschied in der Spezifität auf. Eine Erklärung dafür könnten die unterschiedliche Stichprobengröße und Anzahl an *melanozytär malignen* Befunden in den Studien sein. Dennoch zeigen die anderen Werte ein vergleichbares Ergebnis. Die Übereinstimmung der klinischen Diagnose mit dem histologischen Befund ist in dieser Studie für die *melanozytär malignen* Befunde nach Landis und Koch als „nahezu perfekt“ zu beurteilen (*Cohens kappa 0,81 (KI 0,68-0,94*)) (75). Messmer et al. zeigten in einer Studie, dass die klinische Unterscheidung von konjunktivalen Nävi (*melanozytär benigne*) und *melanozytär malignen* Neoplasien (malignes Melanom, PAM mit Atypie) nicht immer einfach ist und zu einer Verwechslung führen kann (64). In deren Studie kam es von 20 klinischen Verdachtsfällen auf eine *epithelial maligne* Läsion bei sieben Fällen zu einer histologisch benignen Diagnose aus der Gruppe der *melanozytären benignen* Neoplasien (64). In dieser Studie waren es 22 klinische Verdachtsfälle auf eine *melanozytäre maligne* Neoplasie, wovon fünf sich histologisch als *melanozytär benigne* darstellten. Dabei lagen drei konjunktivale Nävi und zwei PAM ohne Atypie vor. In zwei Fällen wurde klinisch eine *melanozytär benigne* Läsion (Nävi) vermutet, die sich histologisch als *melanozytär maligne* herausstellte. Bei Messmer et al. verhielt es sich ähnlich, da hier in vier Fällen klinisch eine *melanozytäre benigne* Neoplasie vermutet wurde, die sich histologisch als *melanozytär maligne* erwies (64). Anscheinend ist eine eindeutige Zuordnung nicht immer möglich. Dennoch zeigen die gefundenen Werte zur klinischen Diagnose von *melanozytär malignen* Neoplasien, dass die klinische Verdachtsdiagnose in den meisten Fällen zuverlässig ist.

Die Gruppe der *übrigen malignen* Neoplasien bestand in dieser Arbeit ausschließlich aus Lymphomen der Konjunktiva. Alle Patienten mit einem Lymphom wurden initial klinisch korrekt beurteilt. Ein ähnliches Ergebnis zeigt auch die Arbeit von Cinotti et al. Hier wurde eine Spezifität für die klinische Diagnose von Lymphomen von 1,0 (*KI 0,2-1*) und ein positiver Vorhersagewert von 1 (*KI 0,2-1*) gefunden (5). Die Übereinstimmung von klinischer Diagnose und histologischem Befund ist in dieser

Studie nach Landis und Koch als „nahezu perfekt“ einzuordnen (*Cohens Kappa 0,9 (KI 0,79-1))* (75). In insgesamt 18 Fällen wurde klinisch der Verdacht auf ein Lymphom der Konjunktiva gestellt, in 15 Fällen bestätigte er sich in der histologischen Untersuchung. In drei Fällen fand sich eine andere Diagnose aus der Gruppe der *übrigen benignen* Läsionen. Davon wurden in zwei Fällen unspezifische entzündliche Veränderungen und in einem Fall eine benigne reaktive lymphoide Hyperplasie gesehen. Auch Stacy et al. beschreiben eine klinisch schwierige Unterscheidung zwischen benignen reaktiven lymphoiden Hyperplasien und dem konjunktivalen Lymphom (24). Dennoch ist nach dieser Studie die klinische Diagnose als zuverlässig anzusehen.

4.3. Mögliche Parameter, die eine sichere Einschätzung der Dignität schwierig machen

Als sekundärer Endpunkt dieser Studie sollten in einer explorativen Datenanalyse Parameter identifiziert werden, die eine falsche klinische Einschätzung begünstigen könnten. Eine Beteiligung der Karunkel sowie das Fehlen der Beteiligung der Hornhaut sind nach diesem Modell mit dem erhöhten Risiko einer klinisch fehlerhaften Einschätzung der Dignität behaftet. Ähnliche Studien oder Ergebnisse liegen nicht vor. Diese Analyse ist aber nur vorsichtig zu interpretieren und hat lediglich einen explorativen Charakter. Dennoch ist es denkbar, dass die Beteiligung der Karunkel eine Einschätzung der Dignität klinisch erschweren könnte, da die Karunkel als besondere anatomische Struktur von verschiedenen benignen und malignen Neoplasien betroffen sein kann, die sich nicht immer eindeutig präsentieren (55). Von 21 Fällen mit Karunkelbeteiligung kam es in acht davon zu einer falschen Einschätzung der Dignität. Auch wiesen 28,6 % der Fälle mit klinisch falscher Dignität eine Karunkelbeteiligung auf, während es in der Gruppe mit klinisch richtiger Einschätzung der Dignität nur 6,3 % waren. Es lässt sich also die Hypothese erzeugen, dass eine Beteiligung der Karunkel die klinische Einschätzung der Dignität erschweren könnte. Im klinischen Alltag ist bei einer Karunkelläsion an die schwierige Einschätzung der Dignität zu denken und die Indikation zur Exzision niedrigschwellig zu stellen.

Anders verhält es sich mit dem Parameter der Beteiligung der Hornhaut. In der klinischen Beurteilung einer Läsion ist die Infiltration der Hornhaut häufig ein eindeutiges Indiz für eine maligne Läsion (76). Bezogen auf diese Auswertung ist dabei zu beachten, dass ein großer Teil der untersuchten Fälle Pterygia mit Hornhautbeteiligung waren. Da in dieser Arbeit das Pterygium in allen Fällen klinisch richtig als benigne diagnostiziert wurde, nimmt der häufig beim Pterygium auftretende Parameter Beteiligung der Hornhaut eine Signifikanz in dem Regressionsmodell an. Auch der direkte Vergleich zwischen den Gruppen klinisch falsch eingeschätzte Dignität und klinisch richtig eingeschätzte Dignität

zeigt die nur bedingt mögliche Interpretation dieses Parameters. In nur einem Fall mit klinisch falscher Dignität kam eine Beteiligung der Hornhaut vor, dagegen stehen 76 Fälle mit Beteiligung der Hornhaut in der Gruppe klinisch richtige Dignität. Es lässt sich also anhand dieser Analyse nicht sicher beurteilen, ob das Fehlen einer Beteiligung der Hornhaut die klinische Einschätzung der Dignität beeinflusst. In der Literatur und aus dem klinsichen Alltag ist aber eine Infiltration der Hornhaut bei einer suspekten Bindehautveränderung häufig mit einer malignen Dignität verbunden [76].

4.4 Limitationen

Es gibt mehrere Punkte, die zu Einschränkungen in der Interpretation dieser Ergebnisse führen können. Eine höhere Fallzahl wäre, besonders im Hinblick auf die Regressionsanalyse, von Vorteil. Auch wären mehr Daten zum Follow-Up bei vielen Patienten wünschenswert gewesen.

Zudem kann von einem Selektionsbias ausgegangen werden. Es lässt sich darüber diskutieren, ob das Setting an einer Universitätsklinik Patienten mit benignen Befunden, die in einem ambulanten Setting durch niedergelassene Fachärzte behandelt werden, nicht miteinschließt. Dadurch könnte es zu einer Fehleinschätzung der Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen kommen. Zudem ist auch der Faktor, dass nur Patienten nach Exzision eingeschlossen wurden, eine Limitation. Einige benigne Diagnosen benötigen keine Exzision, diese Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Auch hier könnte es zu einer Fehleinschätzung der Parameter zur Testgüte oder der Häufigkeiten von Diagnosen gekommen sein. Da aber für die genaue Diagnose der histologische Befund als Goldstandard herangezogen werden sollte, wurde dieses Design gewählt.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Testgüte der klinischen Diagnose vor Exzision bei Bindehautläsionen untersucht. Dabei ist zusammenfassend zu sagen, dass die klinische Einschätzung der Dignität sowie der Diagnose in den meisten Fällen als sicher zu bewerten ist. Im Vergleich zur Literatur ist die Einschätzung der Dignität vor der Exzision in unserer Studie besser als in der einzigen Vergleichsstudie von Nguene et al. (63). Aufgrund der Wichtigkeit, Malignität richtig zu erkennen, sind eine hohe Spezifität und Sensitivität von Bedeutung. Die gefundenen Werte der vorliegenden Studie sind grade bei Malignität als gut zu bewerten.

Bei den Subgruppen verhält es sich ähnlich. Insbesonders die malignen diagnostischen Subgruppen (epithelial, melanozytär, übrige) zeigten gute Werte bezüglich der Testgüte. Insbesonders bei malignen epithelialen Tumoren der Bindehaut sind in der Literatur schlechtere Parameter zur Testgüte der klinischen Diagnosen angegeben (3, 61). In dieser Studie zeigte sich jedoch in allen malignen Subgruppen gute Werte der Testgüte. Vermutlich liegt dies untere anderem daran, dass in klinisch nicht eindeutigen Fällen sicherheitshalber ein maligner Verdacht gestellt wurde, um keine maligne Läsion zu übersehen. Die etwas schlechteren Werte zur Testgüte bei den benignen Gruppen stützt diese These. Aber weil eine falsche klinische benigne Diagnose für den betroffenen Patienten schwere Konsequenzen hat, ist ein solches Vorgehen sicherlich klinisch sinnvoll und gerechtfertigt.

Dennoch gibt es Fälle, in denen eine klinisch falsch benigne Diagnose gestellt wurde. In einer explorativen Analyse wurden Faktoren ermittelt, die die Diagnose erschweren können. Mittels einer Regressionsanalyse konnte ermittelt werden, dass eine Beteiligung der Karunkel sowie das Fehlen der Beteiligung der Hornhaut mit dem erhöhten Risiko einer klinisch fehlerhaften Einschätzung der Dignität einhergehen könnte. Diese Analyse ist aber nur vorsichtig zu interpretieren und hat lediglich einen explorativen Charakter.

Zudem konnte in dieser Arbeit die Häufigkeiten verschiedener Bindehauttumoren dargestellt werden und auch die Parameter zur Morphologie und Lage genauer beleuchtet werden. Auch hier zeigten sich vergleichbare Häufigkeiten im Vergleich zu anderen Arbeiten. Verschiedene Faktoren wie Setting und länderspezifische Faktoren erklären leichte Unterschiede.

Insgesamt sind verschiedene Limitationen zu beachten. Insbesondere das Setting an einer Universitätsklinik (tertiäre Versorgung) sorgt für einen Selektionsbias. Viele benigne Befunde werden in der Niederlassung behandelt und erfordern keine Überweisung an eine Universitätsklinik. Dies ist gerade bei der Betrachtung der Häufigkeiten zu bedenken. Zudem werden auch viele klinisch eindeutig benigne Befunde nicht exzidiert und wurden somit in dieser Erhebung nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die klinische Einschätzung von Bindehautbefunden in dieser Studie als gut einzustufen ist. Im klinischen Alltag ist ein Wissen über die Genauigkeit der klinischen Einschätzungen notwendig, um kritisch die eigene Entscheidung zu prüfen. Dabei ist auf die enorme Wichtigkeit einer guten Differenzialdiagnostik hinzuweisen. Trotz einer hohen ermittelten Sensitivität der klinischen Diagnose für maligne Befunde, hat sich in dieser Studie gezeigt, dass nicht in allen Fällen ein maligner Befund sicher erkannt wird. Da dies für Patienten weitreichende Folgen haben kann, sollte im klinischen Alltag die Verdachtsdiagnose kritisch hinterfragt werden und im Zweifel eine Exzision angestrebt werden.

6. Quellen und Referenzen

1. Westekemper M, Bechrakis. Benigne und maligne Bindehauttumoren in Diagnostik und Therapie. Klin Monatsbl Augenheilkd. 10.08.2020;online Pupliziert.
2. 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 (Phila). 2017;6(2):109-20.
3. Berthold Seitz MF, Leonard M. Holbach, Gottfried O. H. Naumann. Differentialdiagnose und Prognose bei 112 exzidierten epibulbären epithelialen Tumoren. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1995;207:239-46.
4. P.A. McKelvie MD, A. McNab, M. Loughnan, J.D. Santamaria. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. Br J Ophthalmol. 2002;86:168-73.
5. Cinotti E, Singer A, Labeille B, Grivet D, Rubegni P, Douchet C, et al. Handheld In Vivo Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Eyelid Margin and Conjunctival Tumors. JAMA Ophthalmol. 2017;135(8):845-51.
6. Michael Schünke ES, Udo Schumacher, Markus Voll, Karl Wesker. Prometheus, Lehrbuch Anatomie: Thieme; 2006.
7. Ulrich Welsch TD. Lehrbuch der Histologie: Urban Fischer; 2010.
8. Seregard. Conjunctival Melanoma. Survey of Opthalmology. 1998;42(4):321-50.
9. Shields CL, Alset AE, Boal NS, Casey MG, Knapp AN, Sugarman JA, et al. Conjunctival Tumors in 5002 Cases. Comparative Analysis of Benign Versus Malignant Counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. Am J Ophthalmol. 2017;173:106-33.
10. Holbach LM, Pogorelov P, Kruse FE. [Differential diagnosis and treatment options for conjunctival tumors]. Ophthalmologe. 2007;104(6):521-38; quiz 38.
11. Garcia Onrubia L, Pacheco-Callirgos GE, Portero-Benito A, Garcia-Alvarez C, Carreno Salas E, Munoz-Moreno MF, et al. Spectrum of conjunctival tumours in a Spanish series: A review of 462 cases. Eur J Ophthalmol. 2020;30(6):1403-9.
12. C. L. Shields AF, A. Mashayekhi, J.A. Shields. Conjunctival Nevi - Clinical Features and Natural Course in 420 Consecutive Patients. Arch Opthalmol. 2004;122:167-75.
13. L. Holbach CH. S-100 Protein in nicht-pigmentierten melanozytären und neuroektodermalen Tumoren der Konjunktiva. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1987;190:105-8.
14. Theotoka D, Morkin MI, Galor A, Karp CL. Update on Diagnosis and Management of Conjunctival Papilloma. Eye Vis (Lond). 2019;6:18.
15. Sjö N, Heegaard S, Prause JU. Conjunctival papilloma. A histopathologically based retrospective study. Acta Ophthalmol Scand. 2000;78(6):663-6.
16. Pfister H, Fuchs PG, Völcker HE. Human papillomavirus DNA in conjunctival papilloma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1985;223(3):164-7.
17. Migliori ME, Putterman AM. Recurrent conjunctival papilloma causing nasolacrimal duct obstruction. Am J Ophthalmol. 1990;110(1):17-22.
18. Kaliki S, Arepalli S, Shields CL, Klein K, Sun H, Hysenj E, et al. Conjunctival papilloma: features and outcomes based on age at initial examination. JAMA Ophthalmol. 2013;131(5):585-93.
19. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. Surv Ophthalmol. 2004;49(1):3-24.
20. Schechter BA, Rand WJ, Velazquez GE, Williams WD, Starasoler L. Treatment of conjunctival papillomata with topical interferon Alfa-2b. Am J Ophthalmol. 2002;134(2):268-70.
21. Hawkins AS, Yu J, Hamming NA, Rubenstein JB. Treatment of recurrent conjunctival papillomatosis with mitomycin C. Am J Ophthalmol. 1999;128(5):638-40.
22. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Foss HD, Hummel M, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. Ophthalmology. 1998;105(8):1430-41.

23. Shields CL, Shields JA, Carvalho C, Rundle P, Smith AF. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. Ophthalmology. 2001;108(5):979-84.
24. Stacy RC, Jakobiec FA, Schoenfield L, Singh AD. Unifocal and multifocal reactive lymphoid hyperplasia vs follicular lymphoma of the ocular adnexa. Am J Ophthalmol. 2010;150(3):412-26.e1.
25. Klavdianou O, Kondylis G, Georgopoulos V, Palioura S. Bilateral benign reactive lymphoid hyperplasia of the conjunctiva: a case treated with oral doxycycline and review of the literature. Eye and Vision. 2019;6(1):26.
26. Eichler MD, Fraunfelder FT. Cryotherapy for conjunctival lymphoid tumors. Am J Ophthalmol. 1994;118(4):463-7.
27. Mansour AM, Barber JC, Reinecke RD, Wang FM. Ocular choristomas. Surv Ophthalmol. 1989;33(5):339-58.
28. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Jr., Arevalo JF, DePotter P. Ocular manifestations of the organoid nevus syndrome. Ophthalmology. 1997;104(3):549-57.
29. Theiler M, Baselga E, Gerth-Kahlert C, Mathes EF, Schwieger-Briel A, Chaloupka K, et al. Infantile hemangiomas with conjunctival involvement: An underreported occurrence. Pediatr Dermatol. 2017;34(6):681-5.
30. Shields JA, Eagle RC, Jr., Shields CL, De Potter P, Shapiro RS. Orbital varix presenting as a subconjunctival mass. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 1995;11(1):37-8.
31. Jakobiec FA, Sacks E, Lisman RL, Krebs W. Epibulbar fibroma of the conjunctival substantia propria. Arch Ophthalmol. 1988;106(5):661-4.
32. Conway RM, Holbach LM, Naumann GO, Conway RM. Benign fibrous histiocytoma of the corneoscleral limbus: unique clinicopathologic features. Arch Ophthalmol. 2003;121(12):1776-9.
33. Perry HD. Isolated episcleral neurofibroma. Ophthalmology. 1982;89(9):1095-8.
34. Pe'er J, Hidayat AA. Myxomas of the conjunctiva. Am J Ophthalmol. 1986;102(1):80-6.
35. Daniel CS, Beaconsfield M, Rose GE, Luthert PJ, Heathcote JG, Clark BJ. Pleomorphic lipoma of the orbit: a case series and review of literature. Ophthalmology. 2003;110(1):101-5.
36. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Malignant melanoma of the conjunctiva. Hum Pathol. 1985;16(2):136-43.
37. Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging. Clin Exp Ophthalmol. 2008;36(8):786-95.
38. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, Marr BP, Benavides R, Thangappan A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman lecture. Ophthalmology. 2008;115(3):511-9.e2.
39. P.K. Lommatzsch CW. Malignant Conjunctival Melanoma Clinical Review with Recommendations for Diagnosis, Therapy and Follow-up. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2002.
40. Glossmann JP, Skoetz N, Starbatty B, Bischoff M, Leyvraz S, Westekemper H, Heindl LM. [Conjunctival melanoma : Standard operating procedures in diagnosis, treatment and follow-up care]. Ophthalmologe. 2018;115(6):489-98.
41. Griewank KG, Westekemper H, Murali R, Mach M, Schilling B, Wiesner T, et al. Conjunctival melanomas harbor BRAF and NRAS mutations and copy number changes similar to cutaneous and mucosal melanomas. Clin Cancer Res. 2013;19(12):3143-52.
42. Jain P, Finger PT, Damato B, Coupland SE, Heimann H, Kenawy N, et al. Multicenter, International Assessment of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual for Conjunctival Melanoma. JAMA Ophthalmol. 2019;137(8):905-11.
43. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash SA, Lally SE, Shields JA. American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2012;28(5):313-23.
44. Heindl LM, Koch KR, Schlaak M, Mauch C, Cursiefen C. [Adjuvant therapy and interdisciplinary follow-up care of conjunctival melanoma]. Ophthalmologe. 2015;112(11):907-11.
45. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. Ophthalmology. 2004;111(9):1747-54.

46. Reynolds JW, Pfeiffer ML, Ozgur O, Esmaeli B. Prevalence and Severity of Ocular Surface Neoplasia in African Nations and Need for Early Interventions. J Ophthalmic Vis Res. 2016;11(4):415-21.
47. Di Girolamo N. Association of human papilloma virus with pterygia and ocular-surface squamous neoplasia. Eye (Lond). 2012;26(2):202-11.
48. Holbach L, Hofmann C, Völcker HE, Naumann GO. [Immunocytochemical detection of involucrin in precancerous and cancerous non-pigmented conjunctival tumors]. Klin Monbl Augenheilkd. 1986;189(2):128-32.
49. Fuchsluger TA, Hintschich C, Steuhl KP, Meller D. [Adjuvant topical interferon-alpha-2b treatment in epithelial tumors of the ocular surface]. Ophthalmologe. 2006;103(2):124-8.
50. Shields JA, Shields CL, Gunduz K, Eagle RC, Jr. The 1998 Pan American Lecture. Intraocular invasion of conjunctival squamous cell carcinoma in five patients. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 1999;15(3):153-60.
51. Iliff WJ, Marback R, Green WR. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Arch Ophthalmol. 1975;93(2):119-22.
52. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. Arch Ophthalmol. 1997;115(6):808-15.
53. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, Lucarelli MJ, Hasserjian RP, Preffer FI, Harris NL. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 353 cases. Am J Surg Pathol. 2007;31(2):170-84.
54. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, Burke PJ, Karp JE, Graham ML. Ophthalmic manifestations of leukemia. Arch Ophthalmol. 1989;107(5):697-700.
55. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. Indian J Ophthalmol. 2019;67(12):1930-48.
56. Grossniklaus HE, Green WR, Wolff SM, Iliff NT. Hemangiopericytoma of the conjunctiva. Two cases. Ophthalmology. 1986;93(2):265-7.
57. Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Demirci H. Clinical spectrum of primary ophthalmic rhabdomyosarcoma. Ophthalmology. 2001;108(12):2284-92.
58. Kiratli H, Shields CL, Shields JA, DePotter P. Metastatic tumours to the conjunctiva: report of 10 cases. Br J Ophthalmol. 1996;80(1):5-8.
59. Kremer I, Sandbank J, Weinberger D, Rotem A, Shapiro A. Pigmented epithelial tumours of the conjunctiva. Br J Ophthalmol. 1992;76(5):294-6.
60. Cohen VML, O'Day RF. Management Issues in Conjunctival Tumours: Conjunctival Melanoma and Primary Acquired Melanosis. Ophthalmol Ther. 2019;8(4):501-10.
61. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. Surv Ophthalmol. 1995;39(6):429-50.
62. 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):485-92.
63. Nguena MB, van den Tweel JG, Makupa W, Hu VH, Weiss HA, Gichuhi S, Burton MJ. Diagnosing ocular surface squamous neoplasia in East Africa: case-control study of clinical and in vivo confocal microscopy assessment. Ophthalmology. 2014;121(2):484-91.
64. Messmer EM, Mackert MJ, Zapp DM, Kampik A. In vivo confocal microscopy of pigmented conjunctival tumors. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;244(11):1437-45.
65. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Campolmi N, Espinasse M, Grivet D, et al. Handheld reflectance confocal microscopy for the diagnosis of conjunctival tumors. Am J Ophthalmol. 2015;159(2):324-33.e1.
66. Falke K, Zhivov A, Zimpfer A, Stachs O, Guthoff RF. [Diagnosis of conjunctival neoplastic lesions by confocal in-vivo microscopy]. Klin Monbl Augenheilkd. 2012;229(7):724-7.
67. Mark Stevenson ESwcfT, Nunes CH, Jonathon Marshall, Javier Sanchez, Ron, Thornton JR, Jim Robison-Cox, Paola Sebastiani,, Peter Solymos KY, Geoff Jones, Sarah Pirikahu,, Simon Firestone RK, Johann Popp, Mathew Jay, Charles, Reynard AC, Nagendra Singanallur and Aniko Szabo epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data

2.0.38. ed2021.
68. Revelle W. psych: Procedures for Personality and Psychological Research. 2.1.9 ed2021.
69. Walker PSaA. openxlsx: Read, Write and Edit xlsx Files. 4.2.4 ed2021.
70. al. ASem. DescTools: Tools for descriptive statistics. 0.99.43. ed2021.
71. Dalvin LA, Salomao DR, Patel SV. Population-based incidence of conjunctival tumours in Olmsted County, Minnesota. Br J Ophthalmol. 2018;102(12):1728-34.
72. Hilgers JHC. Pterygium: Its Incidence, Heredity and Etiology*. American Journal of Ophthalmology. 1960;50(4):635-44.
73. Ramberg I, Heegaard S, Prause JU, Sjo NC, Toft PB. Squamous cell dysplasia and carcinoma of the conjunctiva. A nationwide, retrospective, epidemiological study of Danish patients. Acta Ophthalmol. 2015;93(7):663-6.
74. Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, Dubovy SR. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. Ophthalmology. 2012;119(10):1974-81.
75. J. R. Landis GGK. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. International Biometric Society. 1977.
76. Jackson Illif WM, R; Green, R. Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Conjunktiva. Arch Ophthalmol. 1975;93.

7. Danksagung

Mein größter Dank gehört meinem Doktorvater PD Dr. Ehlken. Er stand mir nicht nur als Betreuer mit gutem Rat und viel Geduld bei dieser Dissertation zur Seite, sondern auch im klinischen Alltag als Oberarzt. Trotz der langen Tage und der vielen Arbeit, behält er immer die Ausbildung und Lehre im Blick. Seine fürsorgliche, freundliche Art und sein enormes Wissen verbunden mit seiner Erfahrung sind beeindruckend und erstrebenswert. Für diese Unterstützung danke ich Ihnen von ganzen Herzen.

Auch möchte ich Dr. Kristin Hösel danken. Ohne Sie wäre dieses Thema nie zustande gekommen. Ohne Ihre Organisation und Fürsprechen wäre ich heute nicht an diesem Punkt.

Ich danke auch Prof. Dr. Roider, den ich als Fürsprecher und Mentor kenne. Basierend auf seiner klinischen sowie wissenschaftlichen Erfahrung lehrte er mich in den vergangenen Jahren vieles. Dafür bin ich sehr dankbar.

Ich möchte auch meiner Frau, Sarvina Gruben, danken. Ohne ihre Geduld und ihre verständnisvolle Art, könnte ich nicht meinen Beruf ausüben. Sie macht so vieles in meinem Leben möglich und sorgt sich immer mit vollem Herzen um mich. Dafür danke ich dir für immer.