

Aktuelle Therapiekonzepte bei oberflächlichen malignen Tumoren

Current Therapies in Superficial Malignant Tumors

Autoren

Simone Luisa Scholz¹, Anja Eckstein², Dirk Dekowski², Joachim Esser², Henrike Westekemper¹, Klaus P. Steuhl¹

Institute

- 1 Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Essen
- 2 Orthoptik, Universitäts-Augenklinik Essen, Essen

Schlüsselwörter

Okuläre Tumoren, Bindehautmelanom, Basaliom, konjunktivales Lymphom, Plattenepithelkarzinom

Key words

ocular tumors, basaliom, conjunctival melanoma, conjunctival squamous cell carcinoma, conjunctival lymphoma

eingereicht 2.2.2017

akzeptiert 24.4.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0960-6490>

Laryngo-Rhino-Otol 2019; 98: 685–694

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0935-8943

Korrespondenzadresse

Dr. Simone Luisa Scholz

Universitätsklinikum Essen

Klinik für Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts

Hufelandstraße 55

45147 Essen

Tel.: + 49/201/72 38 30 20

Fax: + 49/201/723 58 47

Simone.Scholz@uk-essen.de

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit werden die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei den häufigsten malignen oberflächlichen Tumoren abgehandelt, hierzu gehören Basalzellkarzinome, konjunktivale Lymphome, Plattenepithelkarzinome und maligne Melanome und deren Vorstufen. Entscheidend für die richtige Diagnostik und Therapie ist eine ausführliche Anamnese, Spaltlampenuntersuchung und Fotodokumentation des Tumorbefunds. Aber auch regelmäßige Kontrollen nach erfolgter Therapie sind unabdingbar.

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste Tumor der periokulären Haut. Histologisch werden 3 Subtypen (nodulär, superfiziell, Morpheatyp) unterschieden. Eine vollständige Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand ist immer anzustreben.

Das Lymphom ist der häufigste maligne primäre Tumor der Augenhöhle und der okulären Adnexe. Es kann sowohl primär als auch sekundär, im Rahmen einer lymphatischen Systemerkrankung, als auch ein- oder beidseitig auftreten. Das MALT-Lymphom (MALT: Mucosa associated lymphoid tissue) betrifft am häufigsten die Konjunktiven mit 20–33 %. Therapeutisch wird standardmäßig eine perkutane Bestrahlung des Tumors angewandt.

Die Plattenepithelkarzinome der Bindehaut und deren Vorstufen (CIN I-III) stellen ebenfalls eine der häufigsten Tumorentitäten am Auge dar. Eine vollständige Tumorexzision ist immer anzustreben, jedoch aufgrund der häufig großflächigen Ausbreitung nicht möglich. Für eine gute Tumorkontrolle sind nach R1-Resektion daher adjuvante Therapien mit Mitomycin C (MMC) oder eine Radiotherapie mit Rutheniumapplikator oder Protonenbestrahlung notwendig.

Das Bindehautmelanom ist selten, es kann jedoch lebensbedrohlich sein. Die primär erworbene Melanose (PEM) mit Atypien (PEM I-III) hat je nach Schweregrad ein erhöhtes Entartungsrisiko, dies macht eine Therapie mit Mitomycin-C-Augentropfen notwendig. Bei Verdacht auf einen malignen Prozess ist immer eine Exzision mittels Non-Touch-Technik anzustreben, damit das Streuungsrisiko von Tumorzellen gering bleibt. Zusätzlich ist, abhängig von Lokalisation und Ausbreitung eines Melanoms, immer eine adjuvante Therapie mittels Rutheniumapplikator oder Protonentherapie notwendig.

ABSTRACT

This article is a review of diagnostic and therapeutic possibilities in common epibulbar malignant tumors, such as basal cell carcinoma, conjunctival lymphoma, squamous cell carcinoma and conjunctival melanoma. Most importantly, for every tumor patient there is a detailed anamnesis, split lamp examination and photo documentation. Further regular controls after therapy are required due to the risk of recurrences. Basal cell carcinoma is the most common tumor of the periocular skin, divided into three subtypes (nodular, superficial and morphea). The treatment consists of total excision with a sufficient safety margin.

The most common tumor of the orbital and ocular adnexa are lymphoma. They can appear primary or secondary, as lymphatic system disease. The gold standard therapy is a percutaneous irradiation.

Squamous cell carcinoma and its precancerous stages (CIN I-III) are frequently diagnosed on the conjunctiva. A complete tumor excision is required, but sometimes it is not possible due

to large tumor growth. Therefore, an adjuvant therapy with mitomycin C eyedrops, brachytherapy with ruthenium plaque or proton radiotherapy is required.

Conjunctival melanoma is a rare, but life-threatening disease. Melanosis with atypia has a high risk for degeneration and

requires further treatment with mitomycin C eyedrops. In cases of malignant tumor growth, an excision with a non-touch technique and adjuvant therapy with brachy or proton irradiation should be applied.

Einleitung

Oberflächliche okuläre Tumore umfassen sowohl benigne als auch maligne Prozesse, die vor allem die Lider, Konjunktiva und die okulären Adnexe betreffen. Entscheidend für eine adäquate Therapie sind eine ausführliche Anamnese, Spaltlampenuntersuchung und eine Fotodokumentation des Befunds. Zusätzliche diagnostische Maßnahmen, wie in- oder exzisionale Biopsie und Bindehaut-Mapping zur histopathologischen Begutachtung, sind vor allem bei unklarer Dignität und Tumorausbreitung notwendig. Hierbei ist es von großer Bedeutung, dass bei Verdacht auf ein malignes Tumorstadium eine vollständige Tumorentfernung mit einer möglichst gering traumatischen Operationstechnik (Non-Touch-Technik) angewendet wird. Im Folgenden werden die häufigsten malignen oberflächlichen okulären Tumoren und deren typischen klinischen Charakteristika und aktuellen Therapien dargestellt.

Basalzellkarzinom

Epidemiologie

Das Basalzellkarzinom (BCC) ist der häufigste maligne Tumor der Haut der periokulären Region und auch gleichzeitig der häufigste maligne Tumor des Menschen. Die Inzidenz ist steigend auch unter jüngeren Patienten [1]. In Deutschland beträgt die Inzidenz ca. 170 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr [2]. Basalzellkarzinome entstehen nicht auf dem Boden einer Präkanzerose. Prädilektionsstellen sind chronisch lichtexponierte Hautareale – periokulär: Nasenrücken, medialer Lidwinkel, Unterlid seltener das Oberlid. Eine geringe Hautpigmentierung, genetische Disposition und die kumulative UVB-Belastung der Haut sind die ätiologisch entscheidenden Faktoren. BCC entstehen auch bei folgenden Erbkrankheiten: nävoide Basalzellkarzinom-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom), Xeroderma pigmentosum und Albinismus. Eine immunsuppressive Therapie fördert ebenfalls die Entstehung von BCC [3]. Ein multifokales Auftreten von BCC ist aufgrund der Ätiologie häufig (zeitgleich oder im Laufe von Jahren). BCCmetastasieren extrem selten.

Pathogenese

Molekularbiologische Studien haben gezeigt, dass auch bei der Entstehung von BCC Tumorsuppressorgene eine entscheidende Rolle spielen. Die pathologische Aktivierung des Sonic-Hedgehog-Signalwegs (SHH-Signalweg) stellt in 90 % aller Fälle den entscheidenden Schritt in der Pathogenese des Basalzellkarzinoms dar. Unter physiologischen Umständen steht der Transmembranrezeptor Smoothed (SMO) unter hemmender Kontrolle durch den ebenfalls membranständigen Rezeptor PTCH (Protein patched homolog) und es kommt nicht zur Aktivierung von Transkriptionsfak-

toren (GLI). Die PTCH-Wirkung ist abhängig von der Bindung des SHH-Liganden (SHH: Sonic hedgehog). Bei einer pathologischen Aktivierung des Signalwegs werden die GLI-Zielgene transkribiert und die betroffene Zelle proliferiert (► **Abb. 1a, b**). Dieser Signalweg wird deshalb für neuere zielgerichtete Therapien adressiert [4].

Histopathogenetisch stammen Basalzellkarzinome von den Zellen der Basalzellschicht und/oder der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel ab [5], [6].

Diagnostik und Staging

Abhängig vom Wachstumsverhalten unterscheidet man folgende klinische Subtypen (► **Abb. 2**):

1. Noduläres Basaliom: Diese Form findet man am häufigsten am Lid (ca. 75 % der Fälle). Es handelt sich um einen langsam wachsenden knotigen Tumor mit zentraler Einziehung nicht selten mit Ulzeration und Krustenbildung. Eine stärkere Pigmentierung findet man in 10 % der Fälle.
2. Superfiziell BCC: Diese Form tritt am Lid eher selten auf. Das superfizielle BCC ist die klassische Form des BCC der Rumpfhaut und nicht immer gut abgrenzbar.
3. Morpheotyp – sklerodermiformer Typ: Diese BCC-Form ist weniger häufig (5–10 %), aber gefährlich, nicht selten wächst diese Form im Hautniveau und bleibt länger unbemerkt, da auch Ulzerationen seltener auftreten. Die histologische Ausdehnung ist meist wesentlich größer als die klinisch sichtbare.

Histologisch gibt es auch Übergangsvarianten zum Plattenepithelkarzinom, sogenannte metatypische BCC mit schlechterer Prognose.

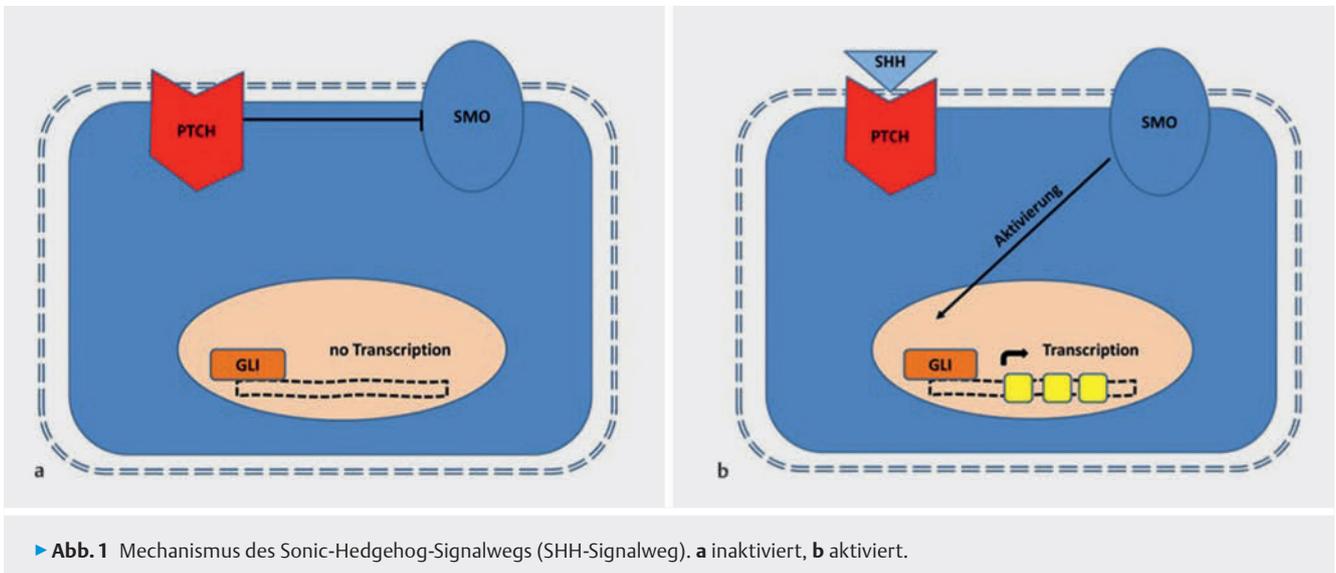
Die wichtigsten klinischen Zeichen der BCC sind: Teleangiectasien, Ulzeration, Induration, Zerstörung der Lidrandarchitektur mit Zilienverlust und Madarosis, unregelmäßige Begrenzung und dokumentiertes Wachstum [7].

Die histologische Untersuchung ist der einzige Weg zur definitiven Diagnose. Abhängig von der Sicherheit der klinischen Diagnose erfolgt bei Unsicherheit eine kleine gewebeschonende inzisionale Biopsie oder bei typischem Bild gleich eine exzisionale Biopsie mit Randschnitten.

Der histologische Befund liefert: den histologischen Typ, die histologische Tiefenausdehnung (maximaler Tumordurchmesser in mm) und die Information über die Resektionsränder mit Angabe des minimalen Abstands des Tumors vom Resektionsrand.

Möglicherweise kann in Zukunft die konfokale Mikroskopie zur Planung der Tumorsektion herangezogen werden, mit der man die Tumorgrenzen genau erkennen kann. Die Studienlage ist jedoch für die klinische Routineanwendung noch nicht ausreichend [8].

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Basalzellkarzinoms der Haut sollte die Erstuntersuchung auch die Inspektion der gesamten Haut



► **Abb. 1** Mechanismus des Sonic-Hedgehog-Signalwegs (SHH-Signalweg). **a** inaktiviert, **b** aktiviert.

umfassen. Bei großen Tumoren im nasalen Lidwinkel ist eine Bildung erforderlich, um das Tiefenwachstum zu beurteilen.

Therapie und Prognose

Die operative Therapie mit histologischer Kontrolle der vollständigen Resektion im Gesunden ist die Therapie der ersten Wahl. Entweder erfolgt die OP mit Randschnittkontrolle oder mit Markierung der Tumorränder, um die Tumorfreiheit der Resektionsränder genau zuordnen zu können.

Der von der S2-Basalzellkarzinom-Leitlinien-Kommission empfohlene Mindestabstand (3–5 mm-abhängig vom Typ) an tumorfreien Resektionsrändern wird am Auge in der Regel unterschritten (2–3 mm) [9]. Dementsprechend verzeichnet die periokuläre Region etwas höhere Rezidivraten (5 bis zu 30%) [5]. Bei den metatypischen BCC sollte der Mindestabstand strikt eingehalten werden, denn sie wachsen aggressiv zerstörerisch (destruktiv) und können in der unmittelbaren Umgebung (lokal) metastasieren.

Bei aggressiv in die Tiefe wachsenden BCC mit orbitaler Invasion kann sehr selten auch eine Exenteratio nötig werden.

Wenn eine Operation nicht gewünscht ist, eine inkomplette Resektion erfolgte oder ein lokales Rezidiv vorhanden ist, ist eine Strahlentherapie des BCC in 84–96% der Fälle kurativ [10].

Bei therapierefraktären Basalzellkarzinomen oder solchen, bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist, kann eine Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor (Sonidegib [Odomzo Capsules, Novartis] oder Vismodegib) angeboten werden [4]. Dies gilt auch für Patienten mit Basalzellkarzinom im Rahmen von erblichen Erkrankungen (z. B.: Gorlin-Goltz-Syndrom) [11], [12].

Es gibt keine Alternative zur histologisch kontrollierten Exzision: Kürettage, Kryotherapie, Lasertherapie und fotodynamische Therapie sind mit einer größeren Rezidivrate verbunden.

Patienten mit BCC müssen in den ersten 3 Jahren halbjährlich, danach lebenslang 1 × jährlich kontrolliert werden. Je nach individuellem Risiko für das Auftreten weiterer Basalzellkarzinome (Immunsuppression, genetische Disposition) sollten sie sich auch vor übermäßiger Sonnenexposition schützen.

Am Lid muss für die Defektdeckung die äußere (Haut) und die innere Schicht des Lids (Schleimhaut) ersetzt werden. Weiterhin

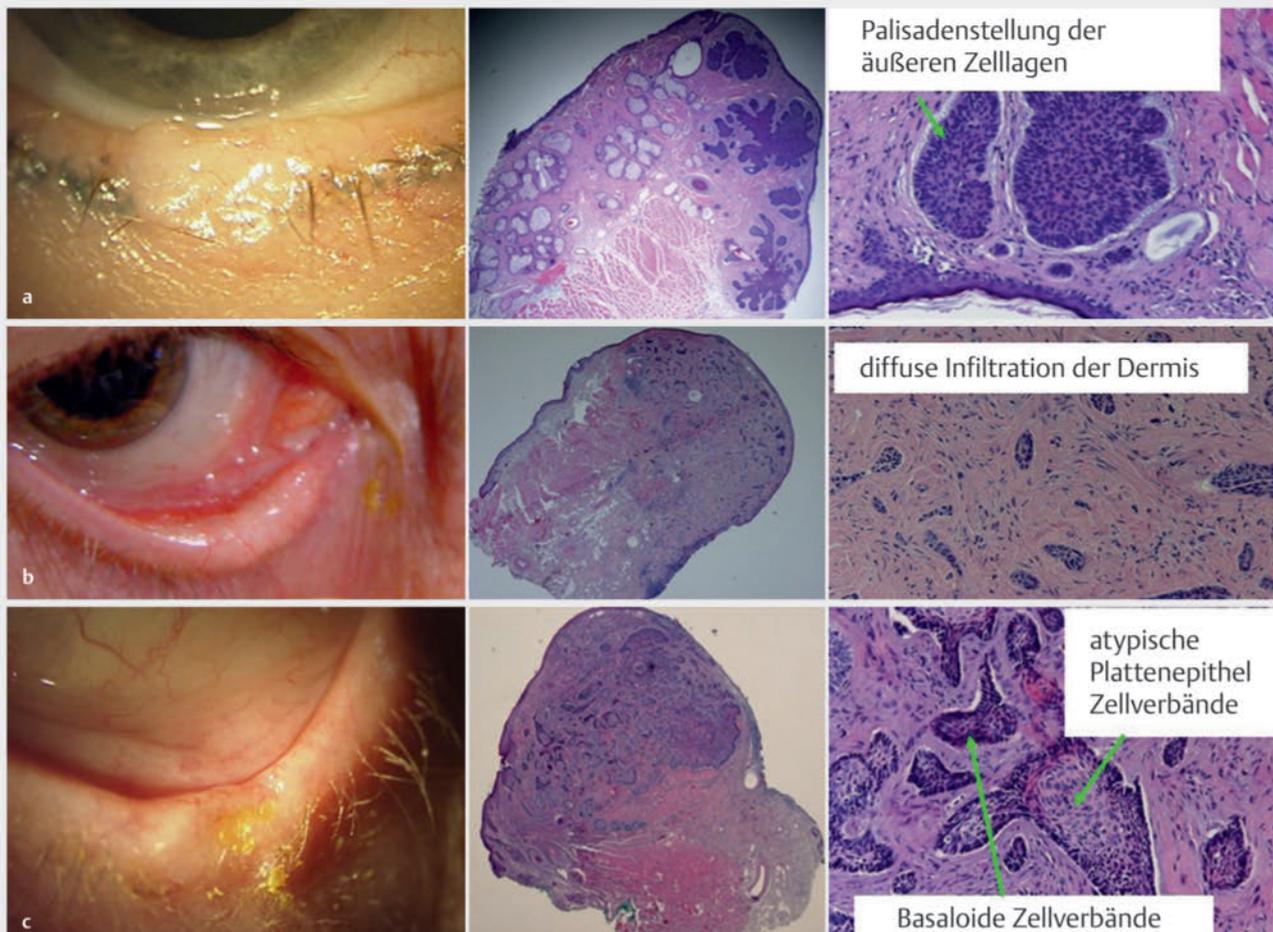
muss am Oberlid mehr als am Unterlid auf Stabilität (Knorpel) geachtet werden, das beinhaltet auch den Anschluss des rekonstruierten Lides an die Lidbändchen. Zur schnelleren Wundheilung sind gestielte Lappen immer besser als freie Transplantate. Angeschchnittene Tränenwege sollten bei jüngeren Patienten rekonstruiert werden [13].

Okuläre Lymphome

Epidemiologie

Lymphome sind die häufigsten malignen primären Tumoren der Orbita und okulären Adnexe [14], [15]. Die Inzidenz liegt bei 0,2 Fällen pro 100 000 Einwohner [16], wobei Frauen eine höhere Prävalenz aufweisen. Okuläre Lymphome machen nur 1% aller Non-Hodgkin-Lymphome und 5–15% aller extranodalen Lymphome aus [17]. In ca. 85–90% der extranodalen Lymphome lassen sich Marginalzonenlymphome vom MALT-Typ (MALT: Mucosa associated lymphoid tissue) diagnostizieren. Diese manifestieren sich am häufigsten in den Konjunktiven (20–33%) [18], [19], [20]. Beim klassischen Befall der Konjunktiven lässt sich meist ein lachsfarbener, leicht erhabener Tumor feststellen (► **Abb. 1**). Symptomatisch stellen sich die Patienten meistens wegen der Schwellung, Rötung und Epiphora beim Augenarzt vor, seltener treten auch Schmerzen, Ptosis, Exophthalmus oder Doppelbilder auf. Eine B-Symptomatik (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% in 6 Monaten, Nachtschweiß und Temperatur > 38° C) ist bei solitärem okulärem Befall selten.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Im Stadium I besteht nur ein lokaler Befall einer Lymphknotenregion oder eines einzelnen extranodalen Herdes (Stadium IE), dies liegt in mehr als 75% der Fälle vor. Stadium II und III umfassen regionale Lymphadenopathien mit Lymphknotenbefall auf einer Seite des Zwerchfells (Stadium II) oder mit Lymphknotenbefall bzw. extranodalen Herden auf beiden Seiten des Zwerchfells (Stadium III). Bei einem disseminierten Befall liegt Stadium IV vor.



► **Abb. 2** **a** Noduläres Basaliom: klinisch (rechts), Histologie im Überblick (Mitte) und in der Vergrößerung mit sichtbarer Palisadenstellung der äußeren Zelllagen. **b** Morpheotyp – sklerodermiforme BCC-Form: klinisch (rechts), Histologie im Überblick (Mitte) und in der Vergrößerung mit schmalen, kleinen basaloide Tumorzellverbänden, diffuser Infiltration der Dermis, mit dichtem fibrösem Stroma, Palisadenstellung fehlt häufig. **c** Metatypische BCC: klinisch (rechts), Histologie im Überblick (Mitte) und in der Vergrößerung mit atypischen Plattenepithelzellverbänden.

Pathogenese

So wie bei vielen anderen Tumorerkrankungen liegt auch dem Lymphom ein multifaktorielles Geschehen zugrunde, das zum Teil noch unklar ist, sich aber auf molekularbiologischer Ebene widerspiegelt. So sind, wie bei anderen Lymphomentitäten, vor allem Gene des NF- κ B Pathway verändert, wie BCL10, MALT1, TNFAIP3, MYD88 und TNIP1. Aber auch in den Genen NOTCH1, NOTCH2 und KMT2D konnte unsere Arbeitsgruppe Mutationen nachweisen [21].

In der Pathogenese des MALT-Lymphoms spielen infektiöse Erreger als auslösende Faktoren eine Rolle. Die Entstehung des niedrig malignen MALT-Lymphoms des Magens ist beispielsweise stark mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* assoziiert [22]. Beim konjunktivalen MALT-Lymphom ist eine Assoziation mit dem Bakterium *Chlamydia psittaci* (CP) bekannt, das in ca. 75 % der Fälle nachgewiesen werden kann [23]. Darüber hinaus werden noch weitere Krankheitserreger, wie *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia abortus*, *Chlamydia pneumoniae*, Hepatitis-C-Virus, Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 und Adenovirus 8 und 19 mit der Entstehung des Lymphoms in Verbindung gebracht [24], [25], [26].

Diagnostik und Staging

Die Diagnose eines Lymphoms wird mittels inzisionaler Biopsie und anschließender histopathologischer Beurteilung gesichert. Mittels histologischer Untersuchung der Oberflächenmarker können die verschiedenen Subtypen des Lymphoms klassifiziert werden. Diese sind typischerweise immer positiv für CD20, CD79, PAX5 und BCL2 und je nach Subentität positiv oder negativ für CD3, CD5, CD10, CD23, Cyclin-D1 und BCL6. Zu den häufigsten Tumorentitäten gehören die MALT-Lymphome, gefolgt von folliculären Lymphomen, Mantelzelllymphomen, lymphoplasmazytischen Lymphomen und diffusen großzelligen Lymphomen [27].

Als bildgebende Methode der Wahl sollte eine Kernspintomografie der Orbita zur genauen Tumorabgrenzung und -ausdehnung erfolgen. Zur weiteren diagnostischen Abklärung sollte eine Computertomografie von Hals, Thorax und Abdomen, eine Knochenmarksbiopsie sowie ein großes Blutbild und eine serologische Untersuchung auf Viren durchgeführt werden. Bei ca. ¼ der Patienten liegt bei Erstvorstellung eine Lymphomanamnese oder eine Systemmanifestation vor.

Therapie und Prognose

Die Therapie ist zum einen abhängig von der Lymphomentität und dem Tumorstadium, zum anderen aber auch vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten. In wenigen Ausnahmesituationen ist eine chirurgische Tumorexzision bei gut abgrenzbarem Tumor kurativ [28]. Bei den meisten epibulbären Tumoren handelt es sich um ein Stadium I und die Bestrahlung mit 25–30 Gy in 10–15 Fraktionen ist die kurative Therapie der Wahl. Dadurch kann eine komplette Remission in 85–100 % der Fälle erreicht werden [29]. Die häufigsten Komplikationen nach Bestrahlung sind die Entwicklung einer Katarakt (50 %) und ein trockenes Auge (35 %) [20].

Vor der Bestrahlung eines okulären Stadium-I-Lymphoms kann eine antibiotische Therapie mit Doxycyclin (100 mg 2 × täglich für 3 Wochen) zur Eradikation einer Chlamydia-psittaci-Infektion (CP-Infektion) versucht werden. Die publizierten Ergebnisse einzelner Studien zu dieser Therapie sind aber sehr unterschiedlich und abhängig von der geografischen Lage. So wurde eine Assoziation zwischen einer CP-Infektion und einem okulären Lymphom am häufigsten in Deutschland beobachtet (47 %), gefolgt von USA (35 %) und Niederlande (29 %), relativ selten war sie in Italien (13 %), England (12 %) und Südchina (11 %) [25]. Eine langsame Lymphomregression unter Doxycyclintherapie wurde sowohl bei Patienten mit CP-Infektion als auch bei Patienten ohne CP-Infektion (68 vs. 38 %) beobachtet. Darüber hinaus zeigten Patienten mit einer 6-wöchigen Antibiotikatherapie bessere Remissionsraten als Patienten, die nur für 3 Wochen behandelt wurden (54 vs. 33 %). Bei einer Gesamtansprechrate von bis zu 48 % kann man die kostengünstige Therapie mit Doxycyclin einer Bestrahlung voranstellen [30]. Der genaue Stellenwert der antibiotischen Eradikationstherapie vor allem hinsichtlich der Langzeitprognose ist noch nicht geklärt. Weiterführende Studien mit größeren Patientenkohorten stehen noch aus.

Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Bestrahlung oder Rezidiven am gleichen Auge oder höheren Krankheitsstadien ist eine Chemotherapie angezeigt: Rituximab mono oder in Kombination mit Bendamustin. Das Chemotherapeutikum Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper und richtet sich spezifisch gegen CD20-positive B-Zellen. Eine systemische Therapie über 4 Wochen (375 mg/m² 1 × wöchentlich) zeigt nur geringe Nebenwirkungen, allerdings ist die Wirkung von der Bioverfügbarkeit abhängig und bei größeren okulären Tumoren geringer [31]. Ob eine intraläsionale Injektion von Rituximab tatsächlich viel effizienter ist, muss noch an größeren Fallserien gezeigt werden [32], [33], [34]. An insgesamt 16 Augen wurde eine Lokaltherapie mit Interferon α (IFN- α) evaluiert und eine lokale Tumoransprechrate von 85 % erreicht [35]. Bei beiden Therapieansätzen wurden bisher jedoch nur kleinere Patientenkohorten untersucht.

Bei Stadium II-IV stellt die systemische Chemotherapie die Therapie der Wahl dar, die in enger Kooperation mit den Kollegen der Onkologie erfolgen sollte.

Plattenepithelkarzinom der Bindehaut

Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom bzw. dessen Vorstufen (konjunktivale intraepitheliale Neoplasien, CIN) gehören mit zu den häufigsten malignen Tumoren der Bindehaut. Je nach geografischer Lage va-



► **Abb. 3** Rekonstruktion des BCC mit Ersatz der vorderen und hinteren Lamelle jeweils mit gestielten Lappen. **a** präoperativ, **b** postoperativ.

riert die Inzidenz stark von 0,02–1,2 Fälle pro 100 000 Einwohner [36], [37]. Ältere Männer sind häufiger betroffen als Frauen (m:w 1,8 : 1) [38]. Viele Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms einher: langwellige UV-Strahlungen, starkes Rauchen, heller Hauttyp, Albinismus, helle Irisfarbe, Infektionskrankheiten wie HIV-Infektion, chronische Hepatitis B und C, HPV-Infektion, Immunsuppression nach Organtransplantation und Neurodermitis [39], [40].

Klinisch imponieren Plattenepithelkarzinome häufig als leukoplakieartige, gelatinöse oder papilliforme Tumoren der Bindehaut (► **Abb. 3**). Sie können sowohl scharf begrenzt als auch diffus erscheinen und weisen meist Keratinisierungen und teils auch charakteristische Gefäßkonvolute auf. Plattenepithelkarzinome sind primär am häufigsten limbal im Bereich der Lidspalte lokalisiert mit Ausbreitungstendenz auf die Hornhaut und Bindehaut. Im Bereich der Konjunktiva treten sie häufig im Bereich des unteren Fornix und am Unterlid auf, selten im Bereich des oberen Fornix.

Die histopathologische Einteilung der CIN richtet sich nach der Infiltrationstiefe der Dysplasie und gleichzeitiger Destruktion des Epithels (CIN I-III). Bei einem Carcinoma in situ (Cis) ist das gesamte Epithel dysplastisch verändert, allerdings ist die Basalmembran noch intakt. Erst wenn die Basalmembran des Epithels durchbrochen wird, spricht man von einem invasiven Karzinom. Die Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation.

Diagnostik und Staging

Die Unterscheidung zwischen CIN und invasivem Plattenepithelkarzinom ist makroskopisch nicht möglich. Zur Diagnosesicherung sollte daher bei Verdacht auf einen malignen Tumorprozess eine exzisionale Tumorentfernung angestrebt werden. Darüber hinaus sollte bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms oder dessen Vorstufen ein Bindehaut-Mapping vorgenommen werden, um die genaue Tumorausdehnung abgrenzen zu können.

Die relativ oft verwendete Methode eines Bürstenabstrichs ist für die Diagnostik eines Plattenepithelkarzinoms unzureichend. Der



► **Abb. 4** Maligne Tumoren der Bindehaut. **a** Lymphom. **b** Plattenepithelkarzinom. **c** Bindehautmelanom.

Abstrich ermöglicht zwar, dysplastische Zellen zu erkennen, jedoch kann keine Aussage über die Infiltrationstiefe getroffen werden und somit ist eine Differenzierung zwischen CIN und invasivem Karzinom mit dieser Methode nicht möglich.

Zum Staging gehört immer ein MRT der Orbita zum Ausschluss einer orbitalen Tumorausdehnung und ein Schädel-Hals-CT, Röntgenthorax und eine Oberbauchsonografie zum Ausschluss von Metastasen.

Therapie und Prognose

Die Therapie der Wahl beim Plattenepithelkarzinom ist immer die vollständige chirurgische Tumorentfernung mit Randschnitten mittels Non-Touch-Technik. Eine Defektdeckung nach vollständiger Tumorexzision kann, falls erforderlich, mit Amnionmembran zur Deckung der bulbären Anteile und/oder Mundschleimhaut zur Deckung der tarsalen Anteile erfolgen [41], [42].

Das Plattenepithelkarzinom bzw. dessen Vorstufen weisen eine hohe Rezidivrate zwischen 15–52% auf [43], [44]. Abhängig vom Stadium der Erkrankung kann die Rezidivrate nach Tumorexzision variieren mit 17% beim CIN, 40% beim Cis und 30% beim Plattenepithelkarzinom [37]. Insbesondere nach R1-Resektion, also wenn eine vollständige Tumorexzision nicht möglich war, erfolgt daher in der Regel eine adjuvante Therapie, beispielsweise mittels Kryotherapie, Bestrahlung oder Chemotherapie.

Die Kryotherapie der Resektionsränder nach Tumorexzision ist eine weit verbreitete und etablierte Methode, welche die Rezidivrate auf ca. 5–12% senkt [45], [46]. Die Kältebehandlung wirkt zum einen zytotoxisch, zum anderen verhindert sie die Mikrozirkulation von Tumorzellen durch die Obliteration von Gefäßen. Nachteilig an der Methode sind die potenziellen Komplikationen wie Bulbushypotonie, Iritis und Limbusstammzellinsuffizienz bei limbalen Tumoren [46]. Darüber hinaus lässt sich die Methode schlecht reproduzieren und das Dosis-Wirkungs-Verhältnis nicht überprüfen. Unsere adjuvante Therapie der Wahl ist daher die Brachytherapie mittels Ruthenium 106-Applikator. Diese relativ nebenwirkungsarme Therapie ist jedoch nur für bulbäre Tumoren geeignet, die eine Größe von 3–4 Uhrzeiten nicht überschreiten. Generell lässt sich durch die genaue Dosierbarkeit eine gute Tumorkontrolle und Reproduzierbarkeit der Therapie erreichen. Nicht geeignet ist die Brachytherapie bei nicht bulbären Tumoren. Bei Tumordinfiltration der Karunkel oder der Fornices steht die Strahlentherapie mit Protonen zur Verfügung.

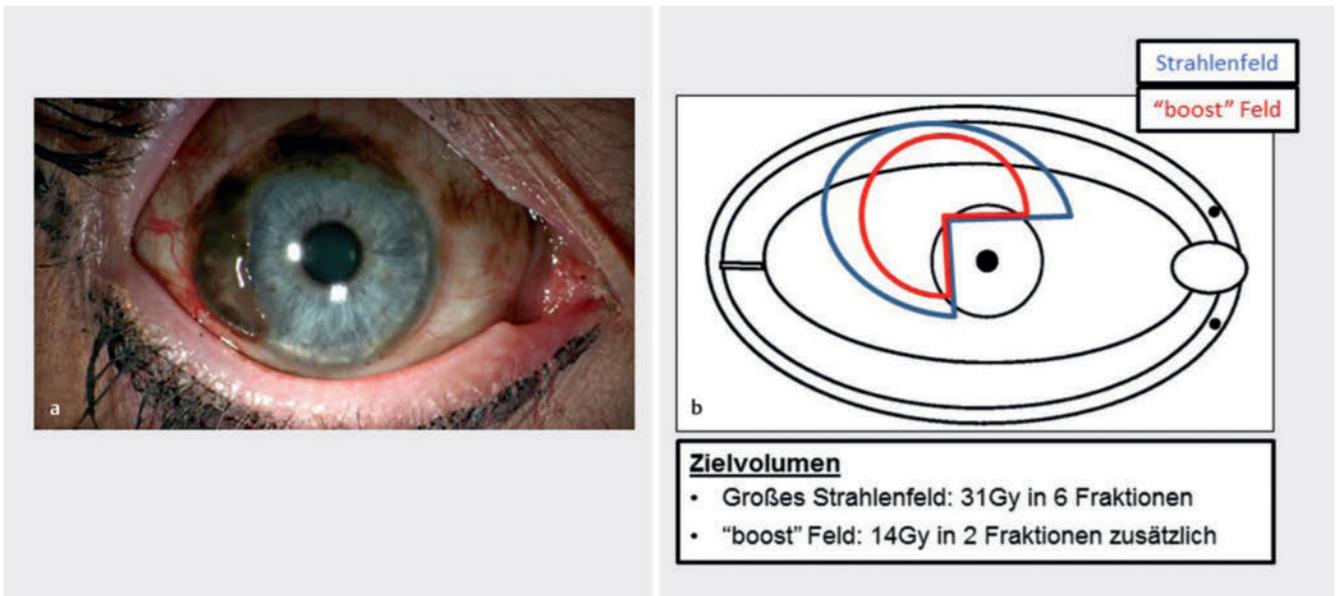
Eine lokale Chemotherapie mit Mitomycin-C-Augentropfen (MMC) ist vor allem bei CIN indiziert. Die Therapie mit MMC erfolgt in 2 2-wöchigen Zyklen mit 1 2-wöchigen Pause dazwischen. Im 1. Zyklus wird 0,04% MMC und im 2. Zyklus 0,02% MMC 5 × täglich appliziert, zusätzlich sollte über die gesamte Therapiedauer intensiv Tränenersatzmittel getropft werden. Während der Therapie sollten die Tränenpünktchen mit Punctum Plugs verschlossen werden, um systemische Nebenwirkungen zu vermeiden. Nachteil der Therapie sind starke lokale Nebenwirkungen wie Keratokonjunktivitis, Epiphora, Schmerzen, Schwellung und Keratitis punctata [47], [48]. Seltener können schwerwiegendere Nebenwirkungen wie Limbusstammzellinsuffizienz, Haze und Kataraktentwicklung auftreten [49], [50]. Am häufigsten treten allergische Reaktionen (34%) sowie Vernarbungen der Tränenpünktchen bei fehlendem Einsetzen von Punctum Plugs (16%) auf [50]. Bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen muss eventuell die Therapie unter- oder sogar abgebrochen werden. Alternativ kann bei Nachweis von den High-Risk-HPV-Serotypen 6, 11 und 16 eine Therapie mit IFN- α -2b-Augentropfen erfolgen, die Kostenübernahme der Krankenkasse sollte jedoch vorher geprüft werden.

Malignes Melanom der Bindehaut

Epidemiologie

Das maligne Bindehautmelanom (► **Abb. 4**) ist mit einer Inzidenz von 0,02–0,08 pro 100 000 Einwohnern sehr selten [51]. Dennoch sollte bei jeder pigmentierten Läsion der Bindehaut oder der Lider, die klinische Auffälligkeiten aufweisen, ein Melanom ausgeschlossen werden, da dieses potenziell lebensbedrohlich sein kann, vor allem bei inadäquater Therapie. Die Mortalität liegt bei ca. 12–19% in 5 Jahren und 30% in 10 Jahren [52]. Die lokale Rezidivrate schwankt zwischen 23,5 und 70% und ist stark abhängig vom Tumorsprung, Tumorstadium und Art der Therapie [53], [54], [55].

Dem Bindehautmelanom liegt am häufigsten eine primär erworbene Melanose (PEM) (57–71%), gefolgt von De-novo-Entstehung (11–26%) und Nävus (2–17%) zugrunde [53], [56]. Die primär erworbene Melanose mit mittelschweren bis schweren Atypien (PEM II-III) geht mit einem deutlich erhöhten Entartungsrisiko von ca. 50% einher [57], [58]. Patienten mit einer De-novo-Tumorentstehung haben jedoch eine schlechtere Überlebenschance und ein erhöhtes Metastasenrisiko [55].



► **Abb. 5** Schema des Protonenstrahlenfelds. **a** Limbal/bulbäres Bindehautmelanom über 2 Quadranten mit Beteiligung des Tarsus oben (nicht dargestellt). **b** Dazugehöriges Schema des Protonenstrahlenfelds, bestehend aus einem größeren Feld, das alle suspekten Bereich großzügig umfasst, und einem „Boost“-Feld, welches den Hochrisikobereich des malignen Tumors umfasst.

Die Einteilung des Bindehautmelanoms erfolgt über die aktuelle TNM-Klassifikation (American Joint Committee on Cancer, 7th Edition). Die Klassifikation bildet die Tumorlokalisation und das Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen ab und soll sich als Basis einer standardisierten Weiterbehandlung etablieren.

Diagnostik

Die histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes ist die einzige Diagnosemöglichkeit eines Bindehautmelanoms. Bei grenzwertigem Melanomverdacht werden mittlerweile routinemäßig immunhistologische Färbungen mit S100, Melan A, HMB45 und ggf. Ki67 als Proliferationsindex durchgeführt. Hierbei dient HMB45 und Ki67 zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren und S100 und Melan A markieren die Ausdehnung des Tumors [59], [60]. Wichtig für die Therapie bei metastasierten Bindehautmelanomen ist die genetische Analyse des Tumors. Hierbei wird vor allem nach Mutationen in den Genen BRAF, NRAS und KIT gesucht.

Eine Tumorexzision sollte bei jedem suspekten melanozytären Befund erfolgen, insbesondere wenn sich dieser in Form, Größe, Farbe und Vaskularisation verändert oder spontan blutet. Eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung beidseitig mit Ektropionieren der Lider und einer Fotodokumentation müssen grundsätzlich durchgeführt werden. Besteht der Verdacht eines Malignoms ist es von großer Bedeutung, dass dieses exzisional biopsiert, d. h. vollständig mit Non-Touch-Technik entfernt wird, da sonst durch Tumorzellstreuung ein erhöhtes Rezidiv- und Metastasenrisiko vorliegt. Es ist sinnvoll, Patienten mit einem Melanomverdacht in ein ophthalmologisch-onkologisches Zentrum zu überweisen, da die Erfahrung des Operateurs und das konsequente, fachübergreifende therapeutische Vorgehen entscheidend für den Behandlungserfolg ist [61]. Vor allem beim Melanom auf dem Boden einer PEM sollte nach Diagnosebestätigung ein Bindehaut-Mapping erfolgen. Hier-

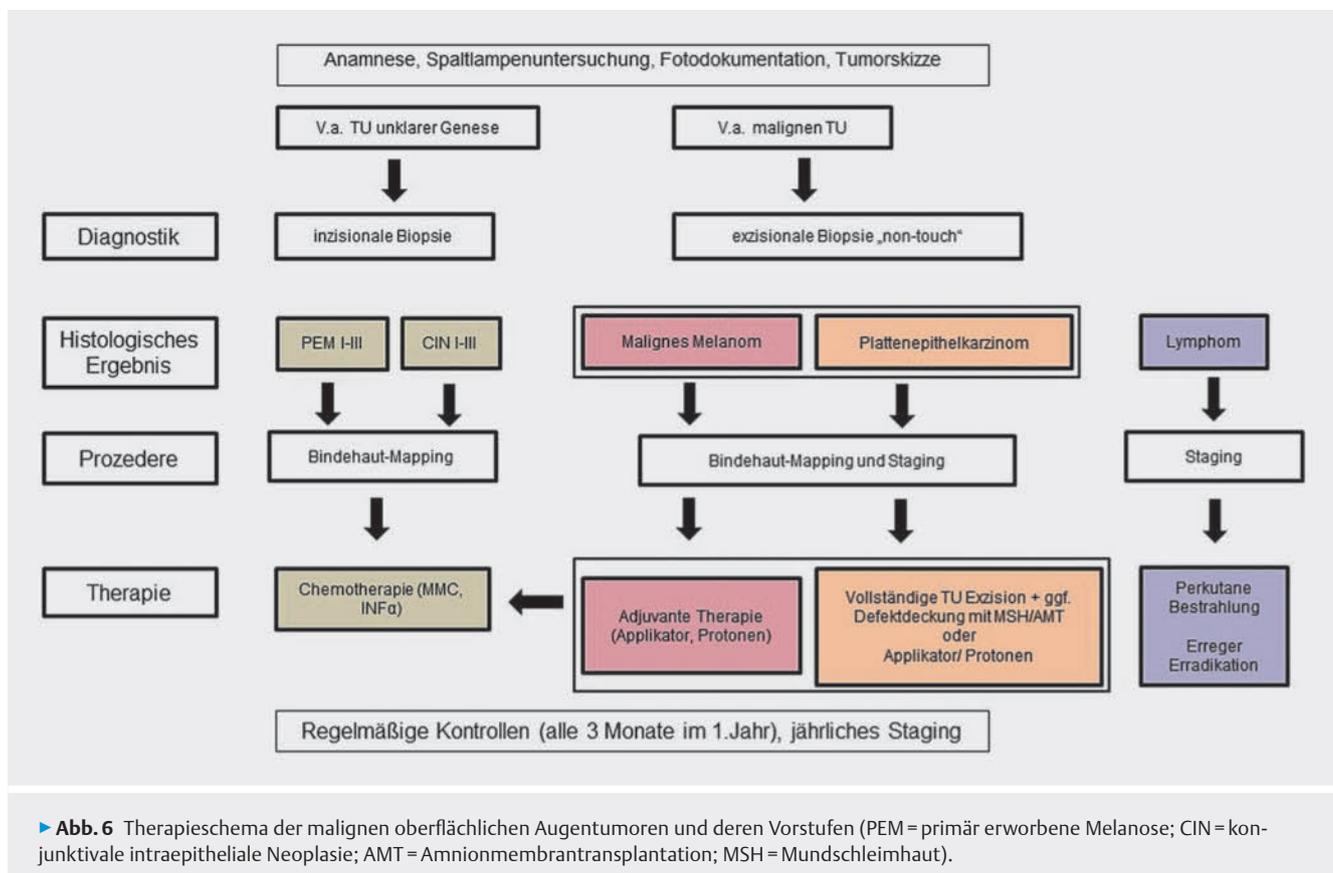
bei werden aus allen 4 Quadranten der bulbären Bindehaut sowie aus dem Fornix unten und oben kleinere Proben entnommen. Wichtig vor der Durchführung eines Mapping ist das intraoperative Einsetzen von Punctum Plugs, um eine mögliche Tumorstreuung in die Tränenwege zu vermeiden. Mit dem Mapping lässt sich eine multifokale Ausbreitung des Melanoms oder eventuelle Vorstufen im Sinne von konjunktivalen Neoplasien I-III (PEM I-III) diagnostizieren. Das Mapping ist, neben der eigentlichen Tumorlokalisation, entscheidend für die richtige Wahl der adjuvanten Therapie.

Ein Staging ist unabdingbar. Hierzu gehören folgende Untersuchungen, die jährlich wiederholt werden sollten: Schädel-Hals-CT, Röntgenthorax, Abdomensonografie, Vorstellung beim Dermatologen sowie Hals-Nasen-Ohren-Arzt.

Therapie

Eine alleinige Exzision des Tumors ist nicht ausreichend, da ohne adjuvante Therapie die Rezidivrate beim Bindehautmelanom mit 60–80% sehr hoch ist [62], [63], [64], [65]. Es gibt verschiedene Therapieoptionen, die richtige Wahl der Therapie ist abhängig vom Tumorstadium, d. h. von der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors. Zu den verschiedenen Therapiemöglichkeiten gehören die Kryo-, Brachy- oder Protonentherapie sowie lokale Chemotherapie bei PEM.

Bei der Kryotherapie werden die Exzisionsränder der Bindehaut mit flüssigem Stickstoff vereist, wodurch die Rezidivrate signifikant reduziert wird, sich jedoch kein wesentlicher Effekt auf die Metastasierung zeigt [59], [63]. Ebenfalls nachteilig ist die schwierige Standardisierbarkeit der Therapie, die mit einem erhöhten Risiko einer Schädigung der umliegenden Gewebestrukturen einhergehen kann. Folglich kann es nach erfolgter Kryotherapie zu Komplikationen wie Uveitis, Katarakt, Ziliarkörperdestruktion mit okulärer Hypotonie oder Skleromalazie kommen [66], [67].



Die Therapie der Wahl bei einem fokalen bulbär lokalisierten Bindehautmelanom (T-Stadium 1a/b) ist jedoch die Brachytherapie, die im Vergleich zur Kryotherapie auch eine geringere Rezidivrate aufweist [62], [68]. Bei der Brachytherapie werden Ruthenium¹⁰⁶-, Strontium⁹⁰- oder Jod¹²⁵-Applikatoren verwendet. Im Gegensatz zur Kryotherapie wird bei der Brachytherapie die Strahlendosis im Zielvolumen strahlenphysikalisch genau kalkuliert, sodass die Therapie gut replizierbar ist.

Die Behandlung von multifokalen, sehr großen Tumoren sowie Tumoren, welche die Fornices, Karunkel oder die Lidkanten betreffen (T-Stadium > 1b), ist schwierig und bietet eine gewisse Herausforderung. In diesen Fällen stellt die Protonenbestrahlung eine Alternative zur primären Exenteratio dar [69] (► **Abb. 5**). In einer bisher noch nicht veröffentlichten Studie der Augenklinik Essen konnten wir zeigen, dass trotz der deutlich schlechteren Prognose die Rezidiv- und Metastasenrate durch die Protonentherapie deutlich reduziert werden können und mit den Daten von brachytherapierten Patienten vergleichbar sind.

Im Falle einer Metastasierung können bei vorliegender Mutation die gleichen Therapien wie beim metastasierten kutanen Melanom angewendet werden. Hierzu gehören systemische Therapien mit BRAF-Inhibitoren, MAK-Inhibitoren oder neuere Immuntherapien mit PD-1 oder CTLA-4.

Schlussfolgerung

Bei jedem unklaren Tumorbefund sollte immer auch an einen malignen Prozess gedacht werden. Eine ausführliche Anamnese, Spalt-

lampenuntersuchung sowie eine Fotodokumentation des Befunds sind essenziell. Die Diagnosesicherung kann nur mittels Biopsie erfolgen, diese sollte bei Verdacht auf Malignität immer exzisional mittels Non-Touch-Technik durchgeführt werden. Je nach Tumor-entität sowie Tumorstadium variiert die adjuvante Therapie nach erfolgter Exzision. Wichtig für alle Patienten mit einem Tumor der Augenoberfläche sind, wegen der hohen Rezidivrate, regelmäßige Kontrollen nach bereits erfolgter Therapie (► **Abb. 6**), da maligne Tumoren trotz erfolgter Therapie eine hohe Rezidivrate aufweisen. Die Kontrollintervalle sollten im 1. Jahr monatlich bis zu alle 3 Monate erfolgen und können dann auch auf vierteljährlich für 1 Jahr und später auf halbjährlich und sogar jährlich erweitert werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Erstveröffentlichung

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-111799> |
 Online-Publikation: 12.9.2017 | Klin Monatsbl Augenheilkd 2018; 235:
 1138–1147
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0023–2165

Literatur

- [1] Wu X, Elkin EE, Marghoob AA. Burden of basal cell carcinoma in USA. *Future Oncol* 2015; 11: 2967–2974
- [2] Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R et al. Brief S2k guidelines – Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (Suppl. 3): 10–15, 11–16
- [3] Burkhardt H, Weisenseel P, Radtke MA et al. [Malignancies of the skin and immunomodulatory antirheumatic therapy]. *Z Rheumatol* 2016; 75: 32–40
- [4] Silapunt S, Chen L, Migden MR. Hedgehog pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 375–382
- [5] Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015; 88: 167–179
- [6] Xie J, Murone M, Luoh SM et al. Activating smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature* 1998; 391: 90–92
- [7] Kakkassery V, Loeffler KU, Sand M et al. Aktuelle Diagnostik und Therapieempfehlungen beim Basalzellkarzinom am Auge. *Ophthalmologie* 2017; 114: 224–236
- [8] Kadouch DJ, Schram ME, Leeftang MM et al. In vivo confocal microscopy of basal cell carcinoma: a systematic review of diagnostic accuracy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1890–1897
- [9] Sun MT, Figueira E, Huilgol SC et al. Minimum histological safety margins in periocular basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 706
- [10] Strom T, Harrison LB. Radiotherapy for management of basal and squamous cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2015; 39: 237–247
- [11] Alter M, Hillen U, Leiter U et al. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 863–874, quiz 875
- [12] Ozgur OK, Yin V, Chou E et al. Hedgehog pathway inhibition for locally advanced periocular basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 220–227.e2
- [13] Tan E, Lin F, Sheck L et al. A practical decision-tree model to predict complexity of reconstructive surgery after periocular basal cell carcinoma excision. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 717–723
- [14] Margo CE, Mulla ZD. Malignant tumors of the orbit. *Analysis of the Florida Cancer Registry. Ophthalmology* 1998; 105: 185–190
- [15] Kakkassery V, Wunderlich MI. [Ocular lymphomas]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2016; 233: 1175–1191
- [16] Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A et al. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood* 2006; 108: 1451–1460
- [17] Sasai K, Yamabe H, Dodo Y et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the ocular adnexa. *Acta Oncol* 2001; 40: 485–490
- [18] Coupland SE, Jaehne D, Hummel M et al. The tale and molecular trail of a disseminated ocular adnexal malt lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1055–1059
- [19] Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L et al. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990; 21: 959–973
- [20] Meunier J, Lumbroso-Le Rouic L, Vincent-Salomon A et al. Ophthalmologic and intraocular non-Hodgkin's lymphoma: a large single centre study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Hematol Oncol* 2004; 22: 143–158
- [21] Johansson P, Klein-Hitpass L, Grabellus F et al. Recurrent mutations in NFkappaB pathway components, KMT2D, and NOTCH1/2 in ocular adnexal MALT-type marginal zone lymphomas. *Oncotarget* 2016; 7: 62627–62639
- [22] Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175–1176
- [23] Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 586–594
- [24] Auw-Hädrich C, Gobel N, Illerhaus G. [Infectious agents in ocular adnexal tumours]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227: 530–537
- [25] Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM et al. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol* 2006; 209: 344–351
- [26] Ponzoni M, Ferreri AJ, Guidoboni M et al. Chlamydia infection and lymphomas: association beyond ocular adnexal lymphomas highlighted by multiple detection methods. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5794–5800
- [27] Hatf E, Roberts D, McLaughlin P et al. Prevalence and nature of systemic involvement and stage at initial examination in patients with orbital and ocular adnexal lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1663–1667
- [28] Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 135–140
- [29] Bardenstein DS. Ocular adnexal lymphoma: classification, clinical disease, and molecular biology. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 187–197
- [30] Kim TM, Kim KH, Lee MJ et al. First-line therapy with doxycycline in ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of clinical predictors. *Cancer Sci* 2010; 101: 1199–1203
- [31] Ferreri AJ, Ponzoni M, Martinelli G et al. Rituximab in patients with mucosal-associated lymphoid tissue-type lymphoma of the ocular adnexa. *Haematologica* 2005; 90: 1578–1579
- [32] Ferreri AJ, Govi S, Colucci A et al. Intralesional rituximab: a new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas. *Ophthalmology* 2011; 118: 24–28
- [33] Savino G, Battendieri R, Balia L et al. Evaluation of intraorbital injection of rituximab for treatment of primary ocular adnexal lymphoma: a pilot study. *Cancer Sci* 2011; 102: 1565–1567
- [34] Savino G, Battendieri R, Gari M et al. Long-term outcomes of primary ocular adnexal lymphoma treatment with intraorbital rituximab injections. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1251–1255
- [35] Blasi MA, Tiberti AC, Valente P et al. Intralesional interferon-alpha for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: long-term results. *Ophthalmology* 2012; 119: 494–500
- [36] Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea* 2003; 22: 687–704
- [37] Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 429–450
- [38] Mehta M, Fay A. Squamous cell carcinoma of the eyelid and conjunctiva. *Int Ophthalmol Clin* 2009; 49: 111–121
- [39] Holbach LM, Pogorelov P, Kruse FE. [Differential diagnosis and treatment options for conjunctival tumors]. *Ophthalmologie* 2007; 104: 521–538, quiz 538
- [40] Verma V, Shen D, Sieving PC et al. The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 312–331
- [41] Beutel J, Sommer K, Gottschalk S et al. [Squamous cell carcinoma of the conjunctiva with orbital invasion: orbital exenteration or minimally invasive procedure?]. *Ophthalmologie* 2006; 103: 693–697
- [42] Schrader S, Notara M, Beaconsfield M et al. Tissue engineering for conjunctival reconstruction: established methods and future outlooks. *Curr Eye Res* 2009; 34: 913–924

- [43] Cervantes G, Rodriguez AA jr., Leal AG. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: clinicopathological features in 287 cases. *Can J Ophthalmol* 2002; 37: 14–19, discussion 19–20
- [44] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 3–24
- [45] Peksayar G, Altan-Yaycioglu R, Onal S. Excision and cryosurgery in the treatment of conjunctival malignant epithelial tumours. *Eye (Lond)* 2003; 17: 228–232
- [46] Tunc M, Char DH, Crawford B et al. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 98–103
- [47] Finger PT, Czechowska G, Liarikos S. Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 476–479
- [48] Wilson MW, Hungerford JL, George SM et al. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 303–311
- [49] Dudley BW, Malecha MA. Limbal stem cell deficiency following topical mitomycin C treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 950–951
- [50] Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 819–822
- [51] Seregard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 321–350
- [52] Kenawy N, Lake SL, Coupland SE et al. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye (Lond)* 2013; 27: 142–152
- [53] Missotten GS, Keijsers S, De Keizer RJ et al. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 75–82
- [54] Fuchs U, Kivela T, Liesto K et al. Prognosis of conjunctival melanomas in relation to histopathological features. *Br J Cancer* 1989; 59: 261–267
- [55] Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I et al. Conjunctival melanoma: outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011; 118: 389–395.e1-2
- [56] Seregard S, Kock E. Conjunctival malignant melanoma in Sweden 1969–91. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 289–296
- [57] Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Conjunctival melanosis and melanoma. *Ophthalmology* 1984; 91: 673–678
- [58] Shields JA, Shields CL, Mashayekhi 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: 511–519.e2
- [59] Jakobiec FA, Bhat P, Colby KA. Immunohistochemical studies of conjunctival nevi and melanomas. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 174–183
- [60] Sharara NA, Alexander RA, Luthert PJ et al. Differential immunoreactivity of melanocytic lesions of the conjunctiva. *Histopathology* 2001; 39: 426–431
- [61] Damato B, Coupland SE. An audit of conjunctival melanoma treatment in Liverpool. *Eye (Lond)* 2009; 23: 801–809
- [62] Damato B, Coupland SE. Management of conjunctival melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 1227–1239
- [63] De Potter P, Shields CL, Shields JA et al. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 624–630
- [64] Sheng X, Li S, Chi Z et al. Prognostic factors for conjunctival melanoma: a study in ethnic Chinese patients. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 990–996
- [65] Werschnik C, Lommatzsch PK. Long-term follow-up of patients with conjunctival melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 248–255
- [66] Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of circumscribed conjunctival melanomas. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1998; 14: 208–215
- [67] Tucker SM, Hurwitz JJ, Pavlin CJ et al. Scleral melt after cryotherapy for conjunctival melanoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 574–577
- [68] Jakobiec FA, Rini FJ, Fraunfelder FT et al. Cryotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma. Experience with 62 cases. *Ophthalmology* 1988; 95: 1058–1070
- [69] Wuestemeyer H, Sauerwein W, Meller D et al. Proton radiotherapy as an alternative to exenteration in the management of extended conjunctival melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 438–446