

# Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt melanom

Tillhörande nationellt vårdprogram för malignt  
melanom

2018-05-15

Detta är en bilaga som tillhör Nationella vårdprogrammet för Malignt melanom

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
Våren 2012	Version 1
Januari 2017	Version 2
Januari 2018	Version 3, ny mall

# Innehållsförteckning

## BILAGA 5

<b>Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt .....</b>	<b>4</b>
Författarkommentar .....	4
Introduktion .....	5
Uveala melanom .....	6
Förstadier till uveala melanom (atypiska chorioidala nevi) .....	6
Primärt chorioidalt och corpus ciliare melanom.....	6
Iris melanom .....	7
Prognos för patienter behandlade för uvealt melanom .....	7
Uppföljning av patienter som behandlats för uvealt melanom.....	8
Metastaserande uvealt melanom .....	8
Konjunktivalt melanom .....	10
Förstadier till konjunktivalt melanom .....	10
Primärt konjunktivalt melanom.....	10
Prognos för patienter efter behandling av konjunktivalt melanom.....	11
Uppföljning av patienter behandlade för konjunktivalt melanom .....	11
Behandling av patienter med spridning till lokoregionala lymfkörtlar .....	11
Metastaserande konjunktivalt melanom .....	12
Referenser .....	13

## BILAGA 5

# Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt

## Författarkommentar

Det svenska vårdprogrammet för melanom har nyligen omarbetats och uppdaterats. Antalet nya fall av ögonmelanom i Sverige är få och behandlingen av de flesta patienter är sedan många år tillbaka centraliserad till S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm. Sedan 2010 har S:t Eriks Ögonsjukhus, riksansvar för behandling med brachyterapi av uvealt melanom. De nya riktlinjerna är framtagna i samarbete med Nationella vårdprogramgruppen för melanom och innehåller ett kapitel samt ett supplement om uveala melanom och konjunktivala melanom.

Det nationella vårdprogrammet för melanom är sammanställt av en expert grupp med kompetens inom en rad olika specialiteter. Målsättningen är att tillhandahålla riktlinjer för behandlingen av patienter med uvealt och konjunktivalt melanom i Sverige.

Uveala, konjunktivala och kutanamelanom är maligna förändringar som utgår från melanocyter. Trots gemensamt ursprung från neurallisten skiljer de sig åt i epidemiologi, molekylärbiologi, patogenes och metastasmönster. Detta supplement är fokuserat på evidensbaserade aspekter på behandling. För mer detaljerad information rörande grundforskning, epidemiologi och patogenes av okulära och kutana melanom hänvisas till det kompletta Nationella vårdprogrammet för melanom och referenslistan.

Ett snitt vinkelrätt mot dorsal resektionsyta närmast tumören tas om inte denna är med i tumörsnittet. Dessutom tas snitt från andra suspekta förändringar och ett snitt från normal bröstvävnad och eventuellt mamill.

Preliminär radikalitetsbedömning kan göras på preparatröntgen och makroskopiskt men vid definitiv radikalitetsbedömning är de histologiska marginalerna avgörande.

Tumörvävnad till tumörbank tillvaratas enligt lokala anvisningar. Tumörvävnad med kontrollerad fixeringstid för biomarkörbestämning kan med fördel tillvaratas färsk och fixeras i separat kassett. Notera tidpunkten då tumörbiten läggs i och tas ur formalinet. Om inte tumörbit tillvaratas färsk skall preparatet skivas enligt beskrivning nedan för att säkerställa god fixering. Vid mikrokalk och multipla tumörer kan skivorna preparatröntgas.

## Introduktion

Det finns olika typer av ögonmelanom, konjunktivala, uveala och periokulära. Uvealt melanom är den vanligaste typen med en incidens på fyra till sex fall per miljon och år i de flesta västländer (1). I Sverige är incidensen cirka 70–80 nya fall per år (2). 90 % av uveala melanom utgår från chorioidea, sju procent från strålkroppen och tre procent från iris (3). Incidensen av konjunktivalt melanom är bara 0.1–0.3 per miljon i de flesta västländer och i Sverige innebär det cirka två till tre nya fall per år (4, 5). Periokulära melanom inkluderar ögonlocksmelanom och orbitala melanom. Primära ögonlocksmelanom har en liknande incidens som konjunktivala melanom (6) medan primära orbitala melanom är mycket sällsynt. Melanom metastaser till ögat eller periokulärt förekommer men är mycket ovanligt.

The Collaborative Ocular melanoma Study (COMS) från 1985 är den enda evidensbaserade nivå II studien rörande behandling av primära uveala melanom. Deltagarna var indelade i tre grupper, en för små, en för medelstora och en för stora tumörer. Studien kunde konfirmera att brachyterapi bör vara förstahandsbehandling av små och medelstora chorioidala tumörer samt att strålbehandling innan enukleation hos patienter med stora tumörer ej förlänger överlevnaden (7-9).

Vidare har man kunnat identifiera en rad riskfaktorer för små chorioidala tumörer (10) vilket bidragit till att man kliniskt tidigare kan identifiera och bestämma vilka tumörer som ska behandlas.

Målsättningen med dessa riktlinjer är att försöka besvara de olika frågor som kan uppstå i samband med behandling av ögonmelanom.

## Uveala melanom

### Förstadier till uveala melanom (atypiska chorioidala nevi)

Uveala melanom kan uppkomma de novo eller som malignifiering av tidigare existerande naevus, men hur många som tillhör respektive grupp är okänt. Sex procent av befolkningen har chorioidala nevi och av dem genomgår cirka en på 5000 malign degeneration (11). Mycket arbete har lagts ned på att försöka utröna vilka chorioidala naevus som har malign potential eller vilka små melanom som kräver behandling, men diagnosen är fortfarande kontroversiell. Specifika förstadier till melanom i strålkroppen och iris är ej lika väl studerade men man bedömer att de sannolikt liknar chorioidala melanom.

Rent allmänt räknas tillväxt under en kort period (månader) som ett typiskt kännetecken för chorioidalt melanom. En arm av COMS studien följde 204 patienter med små chorioidala melanocytära förändringar (< 3 mm i tjocklek, < 10 mm i diameter) under fem år och man fann då att 31 % uppvisade tillväxt, vilket har visat sig vara associerat med en 3.2 relativ risk för malignitet (10, 12, 13). Dock kan naevus också tillväxa men då vanligtvis långsammare under en period av år.

Dessutom har en rad kvalitativa riskfaktorer kunnat identifieras såsom tumör tjocklek (> 2 mm), orange pigment, frånvaro av drusen, synstörningar, närhet till papillen och subretinal vätska som tecken på malign transformation (10, 12-14). Förändringar som uppvisar dessa tecken brukar kallas atypiska chorioidala nevi.

Omhändertagandet av atypiska chorioidala nevi är fortfarande kontroversiell och kan variera. Ibland väljer man att behandla atypiska chorioidala nevi men man kan också endast följa naevus (speciellt om det gäller förändringar med endast en eller två riskfaktorer) med ultraljud och foto. Ibland kan man också överväga transvitreal biopsi för att bättre kunna säkerställa diagnosen (15). Behandlingen av atypiska chorioidala nevi liknar den behandling som ges små uveala melanom (var god se nedan Primära chorioidala och corpus ciliare melanom)

Uveala melanom är vanligare hos personer med ljus ögonfärg och ökar i frekvens hos äldre men det förekommer ingen skillnad mellan könen. Till skillnad från hudmelanom är kopplingen uvealt melanom och exposition för solljus svag. Vissa tillstånd predisponerar för uvealt melanom såsom okulodermat melanocytos, neurofibromatos typ I och familjärt hudmelanom.

### Primärt chorioidalt och corpus ciliare melanom

Den kliniska bilden av chorioidala och corpus ciliare melanom beror på storlek och lokalisation. Den kliniska diagnosen underlättas av ultraljudsundersökning som har ett karaktäristiskt utseende vid uvealt melanom och som också kan upptäcka extrabulbär utbredning. Studier har visat att klinisk undersökning i kombination med ultraljud ger en mycket hög diagnostisk precision förutsatt att bedömare är van(16). Ultraljudsbiomikroskopi (UBM) är speciellt värdefull vid misstanke om corpus ciliare melanom. Fluorescein angiografi kan ge kompletterande information medan indocyaningrönt (ICG) kan visa mikrovaskulära mönster som tecken på tillväxt (17).

Datortomografi (DT) eller magnetresonanstomografi (MRT) kan användas för att utesluta extrabulbär utbredning (3, 4). Dessutom görs utredning med avseende på eventuella metastaser, i första hand används då ultraljud med kontrast alternativt DT.

Tumörbiopsi används framförallt när annan undersökning ej lyckats fastställa diagnosen. Tekniken som används är transvitreal (18). Metoden kommer sannolikt att bli vanligare i takt med att cytogenetisk analys blir mer tillgänglig för kliniskt bruk (19). Möjligheten till att ställa diagnos är hög men tekniken är förknippad med en del biverkningar såsom glaskroppsblödningar och amotio.

Behandling av chorioidalt melanom har förändrats avsevärt de senaste åren. Fram till 70-talet var enukleation det enda behandlingsalternativet (20, 21). Idag är det ögonsparande behandling såsom brachyterapi, observation, transpupillärtermoterapi (TTT), protonstrålebehandling eller lokal tumörresektion som är vanligast (14, 22, 23).

Valet av behandlingsmetod beror på tumörstorlek, lokalisering och växtsätt, synförmåga och intraokulärtryck i det sjuka ögat; patientens ålder, allmäntillstånd och patientens egna önskemål (3, 5, 23). De olika behandlingsmöjligheterna är beskrivna i detalj i litteraturen.

## Irismelanom

Nittio procent av alla irismelanom är välavgränsade förändringar med en utmärkt prognos (24). De kvarvarande är diffusa eller ringmelanom med sämre prognos. Välavgränsade förändringar brukar observeras fram till man ser tydliga tecken på tillväxt. UBM och fotografering är speciellt värdefullt för att dokumentera tillväxt. Förutom tillväxt är stor tumörutbredning, multifokala tumörer, tumör relaterat glaukom, spontant hyfema, engagemang av corpus ciliare eller extraskleral utbredning viktiga faktorer som kan leda till behandling. Förstahandsbehandlingen är kirurgi eller strålbehandling. Enukleation används när ögonsparande behandling ej är möjlig. Irismelanom metastaserar framförallt när tumören även involverar corpus ciliare eller när tumören växer diffust.

## Prognos för patienter behandlade för uvealt melanom

Cirka 50 % av alla patienter med uvealt melanom utvecklar metastaser. De viktigaste prognostiska faktorerna är följande:

### Storlek

Chorioidala och corpus ciliare melanom indelas primärt i små (< 3 mm höjd, 5–10 mm diameter), mellanstora (3–5 mm höjd, 10–15 mm diameter) och stora (> 5 mm höjd, > 15 mm diameter) tumörer (25). Risken att utveckla metastaser ökar med tumörstorlek, där största tumördiameter är viktigare än höjd. Små, mellanstora och stora tumörer har en 16 %, 32 % och 53 % relativ mortalitet på fem år och en 35 %, 60 % och 81 % relativ mortalitet på 10 år (7). Dessutom fann man i COMS att för gruppen mellanstora tumörer är tumörstorlek den viktigaste prognostiska faktorn för överlevnad (7).

### Corpus ciliare engemang

Corpus ciliare tumörer ger symptom senare, är större och har en större risk att engagera kammarvinkeln (26). Ringmelanom som involverar både corpus ciliare och iris metastaserar oftare och har en sämre prognos (27).

I kontrast har irismelanom en mindre risk att utveckla metastaser än andra uveala melanom samt har en < 2 % tumörrelaterad mortalitet (2, 4).



### **Cell typ**

Två melanom celltyper är vanliga: epiteloid- och spolcell. Epiteloidceller har en sämre prognos än spolcell, och en blandad celltyp har en intermediär prognos (28).

### **Histopatologi**

Markörer associerade med en sämre prognos är ökad mikrovaskulär densitet, extravaskulära matrix mönster, hög proliferation hastighet/ mitoser, lymfocytär tumörinfiltration och tumörinfiltration av makrofager (3).

### **Human leukocyte antigen (HLA) klass I och II uttryck**

Högt uttryck av HLA på cellmebranet hos uveala melanom är associerade med en försämrad prognos och kan tyda på att natural killer (NK) lymfocyter har en skyddande effekt (29).

### **Kromosom aberrationer**

Genetiska skillnader hos uveala melanom har studerats med comparativ genom hybridisering (CGH) (30). Avsaknad av kromosom tre uppträder tidigt, och är starkt korrelerat med utveckling av metastaser. Mutationer i BRAF och NRAS är, till skillnad mot hudmelanom, mycket ovanliga. Istället har man funnit att cirka 80 % av alla uveala melanom har mutationer i GNAQ och GNA11. Troligtvis uppträder dessa mutationer tidigt medan mutation i BAP-1 sannolikt spelar roll vid metastasering (31, 32). Man har också med hjälp av microarray kunnat indela primära uveala melanom i två klasser där klass 1 är förknippat med en gynnsam prognos medan klass 2 är korrelerat med utveckling av metastaser (19, 33). Någon analysmetod finns i Sverige ännu inte för kliniskt bruk.

### **Lokalt tumörrecidiv efter konservativ behandling**

Lokalt tumörrecidiv efter konservativ behandling är förenat med en fyrfaldigt ökad risk att utveckla metastaser (3).

### **Uppföljning av patienter som behandlats för uvealt melanom**

Det finns för närvarande ingen konsensus vad det gäller uppföljning och screening av uvealt melanom. Screening har visat sig associerat med en något förlängd överlevnad jämfört med behandling insatt vid redan symptomgivande metastaser (34, 35). Det finns idag ingen effektiv behandling av metastaserande uvealt melanom (se Metastaserande uvealt melanom), undantaget en liten subgrupp av patienter med solitära eller flera levermetastaser som har visat förlängd överlevnad efter kirurgi och/eller intraarteriell kemoterapi (36, 37).

En tänkbar konsensus är dock ultraljud lever med kontrast alternativt datortomografi var sjätte månad under de första fem år efter diagnos.

### **Metastaserande uvealt melanom**

Idag kan chorioidalt melanom framgångsrikt behandlas lokalt med kvarvarande god synfunktion hos de flesta patienter (3, 38, 39). Trots detta har överlevnaden i uvealt melanom ej förbättrats. Om man förutsätter exponentiell tillväxt och korrelerar primärt och metastaserande uvealt melanom har en studie visat att mikrometastaser sannolikt sprids tidigt och sedan kan vara vilande under många år (40). Bara två procent av patienterna har detekterbara metastaser vid diagnostillfället men efter lokal tumörkontroll utvecklar 31 % av alla patienter metastaser efter



fem år, 45 % efter 15 år och 50 % efter 25 år (34, 41). Det är okänt vad som kan aktivera mikrometasatser efter många års vila.

Metastaser sprids framför allt hematogent och i 93 % av fallen är det levern som drabbas (35, 42). När det redan finns metastaser i levern kan spridning även ske till lungor (20 %), skelett (16 %), hud (12 %), njurar och hjärna (35). Försök till behandling sker med intraarteriell kemoterapi, cytostatika, kirurgi eller en kombination av dessa.

När det gäller patienter med uvealt melanom och generaliserad sjukdom enbart till levern har man under de senaste åren kunnat se en förlängd överlevnad efter behandling med intraarteriell leverperfusion på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg varför patienter med isolerade levermetastaser av ögonmelanom rekommenderas inklusion i Scandium-studien.



## Konjunktivalt melanom

### Förstadier till konjunktivalt melanom

Cirka 75 % av alla konjunktivala melanom uppträder i områden med primär förvärvad melanos (PAM) med atypi (43-45). Återstoden av konjunktivala melanom uppkommer antingen de novo (12 %) eller från malign degeneration av nevi (12–17 %). Studier har visat att 13–50 % av PAM med atypi kommer att malignifiera, (46, 47) men som chorioidala nevi kommer de flesta konjunktivala nevi ej att omvandlas till melanom (44, 45). Hos följande förändringar bör man misstänka att de kan omvandlas till konjunktivala melanom: pigmenterade förändringar som uppträder de novo hos vuxna eller förändringar som ökar i storlek (48) En pigmenterad förändring på konjunktiva (vertikal växt) ska alltid betraktas som malign tills motsatsen är bevisad. Förändringar som är lätta att ta bort bör avlägsnas kirurgiskt. Metoden är densamma som för konjunktivalt malignt melanom var god se nedan men utan vida marginaler. Utbredda förändringar med atypier ska behandlas med Mitomycin C topikalt (49).

UV ljus har föreslagits som orsak till uppkomsten av konjunktivala nevi men har inte kunnat fastställas (43). Det finns dock flera studier som har visat ett samband mellan konjunktivala melanom och xeroderma pigmentosum (50).

### Primärt konjunktivalt melanom

Konjunktivala melanom är vanligare hos vita, ljushåriga och uppträder vanligtvis i medelåldern och hos äldre (44). Liksom vid uvealt melanom är fördelningen lika mellan könen. Konjunktivala melanom uppträder vanligtvis på bulbära konjunktiva och cornea, men kan också förekomma på palpebrala konjunktiva eller i fornix, på plica semilunaris, på ögonlockskanter eller karunkel, då med en sämre prognos (51). Konjunktivala melanom är vanligtvis pigmenterade, men ibland även amelanotiska, och kan växa diffust eller som en välavgränsad förändring. Konjunktivala melanom har en tendens att uppträda multifokalt och återfall är vanliga (52).

Vid misstanke om konjunktivalt melanom ska en fullständig ögonundersökning samt metastasutredning utföras. Preoperativt ska tumörområdet utmarkeras för att säkerställa att förändringen exstirperas med marginal (53, 54). Till skillnad från uveala melanom ska en klinisk undersökning av lokoregionala lymfkörtlar ske samt remiss skrivs för cervikalt ultraljud, DT eller MRT med frågeställning metastaser. Betydelsen av sentinel node biopsi är kontroversiell (55-57).

Någon biopsi bör inte tas innan operation då detta har visat sig förknippat med en ökad risk för fjärrmetastaser (58). Förändringen excideras med kompletterande kryoterapi direkt och därefter sker histopatologisk bedömning

Liksom vid uvealt melanom går utvecklingen mot att man alltmer försöker att behandla konservativt (59). Förstahandsbehandlingen är lokal excision med kompletterande kryobehandling (53, 60). Rekommendationen är kirurgi med 5 mm marginal men ska avvägas mot möjligheten att behålla god synfunktion. Behandlingen bör kompletteras med topikal kemoterapi och strålbehandling (58, 61, 62).

Biopsi och inkomplett kirurgi är förenat med stor risk för recidiv jämfört med kirurgi med marginal (48). Ibland kan man behöva komplettera med ett slemhinnegraft för att täcka den konjunktivala defekten. Då används framförallt amnionhinna som är tunn, transparent och icke immunogen (63).

## Prognos för patienter efter behandling av konjunktivalt melanom

En rad prognostiska faktorer för uppkomsten av recidiv och metastaser (var god se nedan) har identifierats. Dessutom föreligger en hög risk för nya lesioner. En studie har visat att incidensen för recidiv eller ny ögontumör är 56 % 7.5 år efter den primära behandlingen (52).

### Tumör lokalisation

De flesta tumörer uppträder på bulbära konjunktiva, som har bäst prognos. Tumörer med lokalisation på palpebrala konjunktiva, i fornix, eller ögonlockskanter har en 2.2 ökad risk att utveckla metastaser (51). Vad det gäller tumörer på plica semilunaris eller karunkel har man tidigare visat att detta är förenat med en ökad dödlighet men en nyligen publicerad studie har inte kunnat visa några belegg för detta (51, 58).

### Tumör utbredning

Tjocklek och diameter är viktiga prognostiska faktorer där ökad dödlighet har visats för lesioner > 2 mm i tjocklek (64). Enligt det Svenska nationella cancerregistret har tumörer med en tjocklek på 1 mm eller mer en särskilt dålig prognos (43). Diffusa eller multifokala tumörer har också en sämre prognos än cirkumskripta (5, 45).

### Celltyp

Liksom vid uvealt melanom har tumörer med en epiteloïdcelltyp en sämre prognos än spolcellstumörer. Förekomst av epiteloïdceller har en tre gånger ökad risk att utveckla metastaser jämfört med om tumören enbart består av spolceller (5).

### Histologiskt utseende

Den viktigaste prognostiska faktorn är ej radikalt exciderad tumör. Andra ogynnsamma prognostiska faktorer är invasionsdjup, ett pagetoid tillväxtmönster eller melanoma in situ, PAM utan pigment, lymfocytär invasion (associerat med en fyrfaldigt ökad risk att utveckla metastaser), invasion i blodkärl eller högt mitos index (> 5 mitoser per 10 high power field) (5, 45).

### Lokalt tumörrecidiv efter konservativ behandling

Lokalt tumörrecidiv är associerat med en ökad risk för lokoregionala och fjärrmetastaser (52).

## Uppföljning av patienter behandlade för konjunktivalt melanom

På grund av den höga risken för recidiv eller nya förändringar rekommenderas kontroller av ögonläkare 2–3 gånger per år. Patienterna bör också följas för eventuella metastaser 2–3 gånger per år med palpation av lymfkörtlar preauriculärt och submandibulärt samt remitteras för DT thorax och MR skalle (54, 65).

## Behandling av patienter med spridning till lokoregionala lymfkörtlar

Det finns ej specifika data tillgänglig för behandling av körtel-positiv sjukdom från konjunktivalt melanom. Principen för behandling följer den utarbetad för lokoregional spridning av kutant melanom (se Nationella vårdprogrammet för kutant melanom) (54). Behandlingsalternativ innefattar bland annat körtelexcision med adjuvant strålterapi, orbital exenteration med total körtelutrymning eller enbart strålbehandling. Ingen metod är bevisad mer effektiv än någon annan och resultatet är ofta dåligt, varför konservativ behandling rekommenderas. Lymfkörtel



excision med adjuvant strålbehandling är vanligast vilken också ger histopatologisk diagnos och minskar risken för strålinducerade komplikationer (66).

### **Metastaserande konjunktivalt melanom**

Det finns sparsamt med specifika data angående behandlingen av konjunktivalt melanom med fjärrmetastaser (se Nationella vårdprogrammet för hudmelanom) (54). I samband utredningen bör mutationsanalys som bl.a. omfattar BRAFV600 diskuteras (54).

Se även kapitel 10 i vårdprogrammet om Systemisk behandling.

## Referenser

1. Char DH. Tumors of the eye and ocular adnexa. Toronto: McGraw-Hill Medical 2001.
2. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002;43(8):2579-83.
3. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. Expert review of anticancer therapy. 2006;6(4):493-506.
4. Char DH. Ocular melanoma. *The Surgical clinics of North America*. 2003;83(2):253-74, vii.
5. Triay E, Bergman L, Nilsson B, All-Ericsson C, Seregard S. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. *The British journal of ophthalmology*. 2009;93(11):1524-8.
6. Margo CE, Mulla ZD. Malignant tumors of the eyelid: a population-based study of non-basal cell and non-squamous cell malignant neoplasms. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1998;116(2):195-8.
7. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *American journal of ophthalmology*. 1998;125(6):779-96.
8. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, Boldt HC, Earle JD, Hanson WF, et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001;108(2):348-66.
9. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2001;119(7):969-82.
10. Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Current opinion in ophthalmology*. 2002;13(3):135-41.
11. Ganley JP, Comstock GW. Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *American journal of ophthalmology*. 1973;76(1):19-25.
12. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1997;115(12):1537-44.
13. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1351-61.
14. Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of choroidal melanoma. *Current opinion in ophthalmology*. 2004;15(3):244-51.
15. Augsburger JJ, Correa ZM, Schneider S, Yassin RS, Robinson-Smith T, Ehya H, et al. Diagnostic transvitreal fine-needle aspiration biopsy of small melanocytic choroidal tumors in nevus versus melanoma category. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2002;100:225-32; discussion 32-4.
16. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1990;108(9):1268-73.

17. Mueller AJ, Freeman WR, Schaller UC, Kampik A, Folberg R. Complex microcirculation patterns detected by confocal indocyanine green angiography predict time to growth of small choroidal melanocytic tumors: MuSIC Report II. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2207-14.
18. Seregard S, All-Ericsson C, Hjelmqvist L, Berglin L, Kvanta A. Diagnostic incisional biopsies in clinically indeterminate choroidal tumours. *Eye (London, England)*. 2013;27(2):115-8.
19. Harbour JW, Chao DL. A molecular revolution in uveal melanoma: implications for patient care and targeted therapy. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1281-8.
20. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *The British journal of ophthalmology*. 1978;62(6):420-5.
21. Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *American journal of ophthalmology*. 1979;87(6):741-60.
22. Aaberg TM. Current clinical management options for uveal melanoma. *Ophtalmol Clin North Am*. 1999;12(2):177-82.
23. Bell DJ, Wilson MW. Choroidal melanoma: natural history and management options. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2004;11(5):296-303.
24. Conway RM, Chua WC, Qureshi C, Billson FA. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. *The British journal of ophthalmology*. 2001;85(7):848-54.
25. Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Survey of ophthalmology*. 1991;36(3):161-95.
26. Simpson ER. Ciliary body melanoma: a special challenge. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2004;39(4):365-71.
27. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Jr., Honavar S. Ring melanoma of the anterior chamber angle: a report of fourteen cases. *American journal of ophthalmology*. 2001;132(3):336-42.
28. McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN, Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2004;39(4):343-50.
29. Ericsson C, Seregard S, Bartolazzi A, Levitskaya E, Ferrone S, Kiessling R, et al. Association of HLA class I and class II antigen expression and mortality in uveal melanoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(10):2153-6.
30. Naus NC, van Drunen E, de Klein A, Luyten GP, Paridaens DA, Alers JC, et al. Characterization of complex chromosomal abnormalities in uveal melanoma by fluorescence in situ hybridization, spectral karyotyping, and comparative genomic hybridization. *Genes, chromosomes & cancer*. 2001;30(3):267-73.
31. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(23):2191-9.
32. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science (New York, NY)*. 2010;330(6009):1410-3.
33. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer research*. 2004;64(20):7205-9.

34. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(11):4651-9.
35. Singh AD, Borden EC. Metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology clinics of North America*. 2005;18(1):143-50, ix.
36. Salmon RJ, Levy C, Plancher C, Dorval T, Desjardins L, Leyvraz S, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1998;24(2):127-30.
37. Kodjikian L, Grange JD, Rivoire M. Prolonged survival after resection of liver metastases from uveal melanoma and intra-arterial chemotherapy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2005;243(6):622-4.
38. Gragoudas ES, Marie Lane A. Uveal melanoma: proton beam irradiation. *Ophthalmology clinics of North America*. 2005;18(1):111-8, ix.
39. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(5):1405-11.
40. Singh AD. Uveal melanoma: implications of tumor doubling time. *Ophthalmology*. 2001;108(5):829-31.
41. Pach JM, Robertson DM. Metastasis from untreated uveal melanomas. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1986;104(11):1624-5.
42. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2001;119(5):670-6.
43. Seregard S. Conjunctival melanoma. *Survey of ophthalmology*. 1998;42(4):321-50.
44. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2004;11(5):310-6.
45. Layton C, Glasson W. Clinical aspects of conjunctival melanoma. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2002;30(2):72-9.
46. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Human pathology*. 1985;16(2):129-35.
47. 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.
48. Shields CL, Shields JA, Gunduz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2000;118(11):1497-507.
49. Chalasani R, Giblin M, Conway RM. Role of topical chemotherapy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea: review of the evidence and recommendations for treatment. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2006;34(7):708-14.
50. Aoyagi M, Morishima N, Yoshino Y, Imagawa N, Kiyosawa M, Ito M, et al. Conjunctival malignant melanoma with xeroderma pigmentosum. *Ophthalmologica Journal international d'ophthalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1993;206(3):162-7.

51. Paridaens AD, Minassian DC, McCartney AC, Hungerford JL. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *The British journal of ophthalmology*. 1994;78(4):252-9.
52. De Potter P, Shields CL, Shields JA, Menduke H. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *The British journal of ophthalmology*. 1993;77(10):624-30.
53. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1997;115(6):808-15.
54. Vora GK, Demirci H, Marr B, Mruthyunjaya P. Advances in the management of conjunctival melanoma. *Survey of ophthalmology*. 2016.
55. Baroody M, Holds JB, Kokoska MS, Boyd J. Conjunctival melanoma metastasis diagnosed by sentinel lymph node biopsy. *American journal of ophthalmology*. 2004;137(6):1147-9.
56. Esmali B, Reifler D, Prieto VG, Amir Ahmadi M, Hidaji L, Delpassand E, et al. Conjunctival melanoma with a positive sentinel lymph node. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2003;121(12):1779-83.
57. Esmali B, Eicher S, Popp J, Delpassand E, Prieto VG, Gershenwald JE. Sentinel lymph node biopsy for conjunctival melanoma. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2001;17(6):436-42.
58. Larsen AC, Dahmcke CM, Dahl C, Siersma VD, Toft PB, Coupland SE, et al. A Retrospective Review of Conjunctival Melanoma Presentation, Treatment, and Outcome and an Investigation of Features Associated With BRAF Mutations. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(11):1295-303.
59. Paridaens AD, McCartney AC, Minassian DC, Hungerford JL. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. *The British journal of ophthalmology*. 1994;78(7):520-8.
60. Jakobiec FA, Brownstein S, Wilkinson RD, Katzin HM. Adjuvant cryotherapy for focal nodular melanoma of the conjunctiva. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1982;100(1):115-8.
61. Kurli M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 years' experience. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2005;243(11):1108-14.
62. Stannard CE, Sealy GR, Hering ER, Pereira SB, Knowles R, Hill JC. Malignant melanoma of the eyelid and palpebral conjunctiva treated with iodine-125 brachytherapy. *Ophthalmology*. 2000;107(5):951-8.
63. Paridaens D, Beekhuis H, van Den Bosch W, Remeyer L, Melles G. Amniotic membrane transplantation in the management of conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia. *The British journal of ophthalmology*. 2001;85(6):658-61.
64. Tuomaala S, Eskelin S, Tarkkanen A, Kivela T. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002;43(11):3399-408.
65. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clinics in dermatology*. 2015;33(2):183-96.
66. Tatla T, Hungerford J, Plowman N, Ghufloor K, Keene M. Conjunctival melanoma: the role of conservative surgery and radiotherapy in regional metastatic disease. *The Laryngoscope*. 2005;115(5):817-22.





Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)