

Bilaga 5

Ögonmelanom – uvealt och
konjunktivalt melanom, tillhörande
nationellt vårdprogram Malignt melanom

2024-06-11

Detta är en bilaga som tillhör nationellt vårdprogram Malignt melanom

Datum	Beskrivning av förändring
Våren 2012	Version 1
Januari 2017	Version 2
Januari 2018	Version 3, ny mall
Juni 2022	Version 4
Juni 2024	Version 5, förtydligande



Innehållsförteckning

Bilaga 5.....	4
Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt	4
Bakgrund	4
Uveala melanom.....	5
Förstadier till uveala melanom.....	5
Primärt melanom i koroidea och corpus ciliare	6
Melanom i iris	7
Prognos för patienter behandlade för uvealt melanom	7
Uppföljning av patienter som behandlats för uvealt melanom	8
Metastaserande uvealt melanom.....	9
Konjunktivalt melanom.....	10
Förstadier till konjunktivalt melanom.....	10
Primärt konjunktivalt melanom.....	10
Prognos för patienter efter behandling av konjunktivalt melanom	12
Uppföljning av patienter behandlade för konjunktivalt melanom	13
Behandling av patienter med spridning till lokoregionala lymfkörtlar.....	13
Metastaserande konjunktivalt melanom.....	13
Referenser	14

BILAGA 5

Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt

Bakgrund

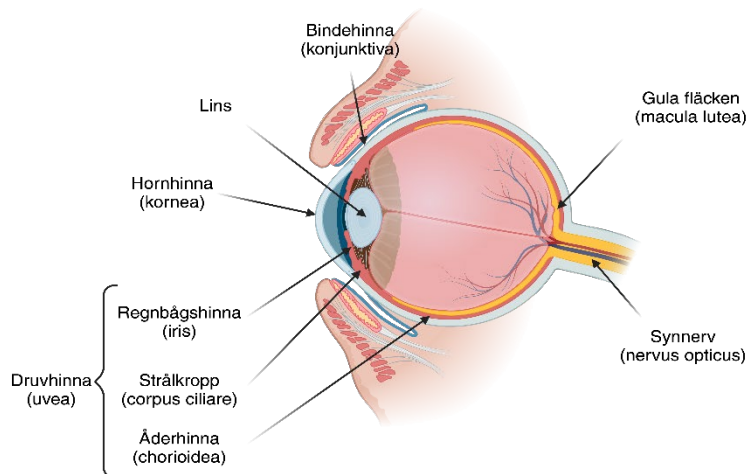
Det finns olika typer av ögonmelanom, uveala och konjunktivala. Uvealt melanom är den vanligaste typen med en incidens på fyra till sex fall per miljon och år i de flesta västländer (1).

I Sverige är incidensen cirka 120–130 nya fall per år (2). 90 % av uveala melanom utgår från koroidea, sju procent från corpus ciliare och tre procent från iris (3). Incidensen av konjunktivalt melanom är låg med 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).

Antalet nya fall av ögonmelanom i Sverige är få och behandlingen av de flesta patienter är centraliserad till S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm. Sedan 2010 har S:t Eriks Ögonsjukhus, riksansvar för behandling med brachyterapi av uvealt melanom. The Collaborative Ocular melanoma Study (COMS) från 1985 är den enda evidensgrundande (fas 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 bekräfta att det inte finns någon överlevnadsskillnad efter brachyterapi eller enukleation av medelstora melanom i koroidea (7–9).

Vidare har man kunnat identifiera en rad riskfaktorer för tillväxt av små förändringar (10) vilket bidragit till att man kliniskt kan identifiera och bestämma vilka tumörer som bör behandlas.

Figur 1. Schematisk illustration av ögats anatomi. Druvhinnans olika delar där uveala melanom kan uppstå samt bindehinnan där konjunktivala melanom kan uppstå.



Källa: Illustrationen är skapad av vårdprogramgruppen med biorender.com

Uveala melanom

Förstadier till uveala melanom

Det är inte klarlagt om uveala melanom kan uppkomma ur preexisterande benigna nevi i koroidea. Sex procent av befolkningen har sådana nevi och av dem har ungefär en på 5000 bedömts genomgå malign omvandling (11). Specifika förstadier till melanom i corpus ciliare och iris är ej lika väl studerade men man bedömer att de sannolikt liknar melanom i koroidea.

Rent allmänt räknas tillväxt under en kort period (månader) som ett typiskt kännetecken för melanom. En arm av COMS studien följde 204 patienter med små 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 nevus också tillväxa men då vanligtvis långsammare under en period av år.

En rad kvalitativa riskfaktorer har kunnat identifieras såsom tumörtjocklek (> 2 mm), orange pigment, frånvaro av drusen, närhet till papillen och subretinal vätska samt synstörningar, som riskfaktorer för tillväxt (10, 12–14).

Omhändertagandet av små obestämbara lesioner är fortfarande kontroversiell och kan variera. Ibland väljer man att behandla dessa, men man kan också välja att endast observera (särskilt för förändringar med endast en eller två riskfaktorer) med ultraljud och fotodokumentation för att påvisa förekomst av signifikant tillväxt. I vissa fall kan man också överväga biopsi för att bättre kunna fastställa diagnosen (15).

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 mellan uvealt melanom och exposition för solljus svag. Vissa tillstånd såsom okulodermal melanocytos, neurofibromatos typ I och familjärt hudmelanom, predisponerar för uvealt melanom.

Primärt melanom i koroidea och corpus ciliare

Den kliniska bilden av melanom i koroidea och corpus ciliare beror på storlek och lokalisation. Den kliniska diagnosen underlättas av ultraljudsundersökning som kan påvisa 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 hög diagnostisk precision förutsatt att bedömare är van(16). Ultraljudsbiomikroskopi (UBM) är speciellt värdefull vid misstanke om melanom i corpus ciliare. Fluorescensangiografi (FA) 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). I praktiken är dock FA, ICG, DT och MRT sällan nödvändigt.

En radiologisk kartläggning avseende eventuella fjärrmetastaser, i första hand ultraljud av levern med kontrast alternativt MRT, kan genomföras för stadiindelning av sjukdomen.

Tumörbiopsi används framför allt när annan undersökning ej lyckats fastställa diagnosen. Tekniken som används är transvitreal eller transskleral (18). Biopsering möjliggör även sekvensering för förbättrad prognostisk information (19). Tekniken kan vara förknippad med biverkningar såsom glaskroppsbloodningar och amotio.

Behandling av melanom i koroidea har förändrats avsevärt sedan 70-talet, då enukleation var det enda behandlingsalternativet (20, 21). Idag är ögonsparande



behandling såsom brachyterapi med radioaktiva applikatorer eller protonstrålebehandling vanligast (14, 22, 23).

Valet av behandlingsmetod beror på tumörstorlek, lokalisering och växtsätt, samt synpotential i det sjuka ögat tillsammans med patientens ålder, allmäntillstånd och egna önskemål (3, 5, 23).

Melanom i iris

Nittio procent av alla melanom i iris är välvgränsade förändringar med låg risk för metastasering (24). Därutöver förekommer diffusa melanom eller ringmelanom med sämre prognos. Välvgränsade förändringar brukar observeras fram tills tydliga tecken på tillväxt påvisas. UBM och fotografering är speciellt värdefullt för att dokumentera tillväxt. Förutom tillväxt är stor tumörutbredning, multifokala tumörer, tumörrelaterat glaukom, spontant hyfema, engagemang av corpus ciliare eller extraskleral utbredning viktiga faktorer som kan leda till behandling. Förstahandsbehandlingen är kirurgi eller strålbehandling. E nukleation används när ögonsparande behandling ej är möjlig. Melanom i iris metastaserar framför allt 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

Storlek

Enligt TNM-klassifikationen från American Joint Committee on Cancer (AJCC) delas melanom i koroidea och corpus ciliare in i fyra kategorier baserat på primärtumörens största basala diameter och tjocklek (25). Risken att utveckla metastaser är starkt kopplad till primärtumörens volym, där patienter med tumörer i storlekskategori 1, 2, 3 och 4 har en incidens av sjukdomsrelaterad död om cirka 10%, 25%, 48% och 67% på 15 års sikt (26).

Corpus ciliare

Tumörer som engagerar corpus ciliare ger symtom senare, är större och har en större risk att engagera kammarvinkeln. Ringmelanom, som involverar både corpus ciliare och iris, metastaserar oftare och har en sämre prognos. Melanom i iris är förknippade med en bättre prognos än melanom i corpus ciliare och

iris. Detta har visats beror på att de är mindre vid diagnos, och skillnaderna i prognos har försvunnit när man justerat för tumörstorlek (27).

Celltyp

Två celltyper är vanliga; epiteloid- och spolcell. Epiteloidcellstypen har en sämre prognos än spolcellstypen och en blandad celltyp har en intermediär prognos (28).

Histopatologi

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

Kromosomala och genetiska aberrationer

Monosomi 3 är starkt kopplad till risken för metastaser (29). Mutationer i BRAF och NRAS är, till skillnad mot hudmelanom, mycket ovanliga. I stället har man funnit att cirka 80 % av alla uveala melanom har mutationer i GNAQ eller GNA11. Troligtvis uppträder dessa mutationer tidigt, medan efterföljande mutationer i EIF1AX, SF3B1 eller BAP1 har större betydelse för metastasrisken (31, 32). I USA används en metod med microarrays för att 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). I Sverige har next generation sequencing (NGS) införts kliniskt, vilket ger detaljerad information om en rad genetiska faktorer, inklusive kromosom 3 och 8, och mutationer i GNAQ, GNA11, EIF1AX, SF3B1 och BAP1. Analysen är tillgänglig via laboratoriet för ögonpatologi på S:t Eriks Ögonsjukhus, och analysen används när tumörvävnad är tillgänglig (efter enukleation eller biopsiering).

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 internationell 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, vilket tolkats som ledtidsbias och snarast



indikerar att lesioner upptäcks tidigare utan att egentligen ha påverkat överlevnad (34, 35). Det finns idag ingen effektiv behandling av metastaserande uvealt melanom (se Metastaserande uvealt melanom), undantaget en subgrupp av patienter med solitära eller flera levermetastaser som har visat förlängd överlevnad efter kirurgi och/eller intraarteriell kemoterapi (36, 37).

Radiologisk uppföljning efter behandling av primärtumören kan anpassas efter patientens bedömda risk att utveckla metastaser.

Metastaserande uvealt melanom

Idag kan melanom i koroidea framgångsrikt behandlas lokalt med kvarvarande god synfunktion hos de flesta patienter (3, 38, 39). Trots detta har överlevnaden i uvealt melanom ej förbättrats. En studie visat att mikrometastaser sannolikt sprids tidigt och sedan kan vara vilande under många år (40). Färre än två procent av patienterna har detekterbara metastaser vid diagnostillfället men efter lokal tumörkontroll utvecklar 31 % metastaser efter fem år, 45 % efter 15 år och 50 % efter 25 år (34, 41). Det är okänt vad som kan aktivera mikrometastaser efter många års vila.

Metastaser sprids framför allt hematogent och i 93 % av fallen är det levern som drabbas (35, 42). Efter metastasering till 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 progressionsfri överlevnad efter behandling med intraarteriell leverperfusion, som utförs på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

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 omvandling av nevi (12–17 %). Studier har visat att 13–50 % av PAM med atypi kommer att malignifiera, (46, 47) men som för nevi i koroidea är det mycket ovanligt att konjunktivala nevi 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). Förändringar som är lätta att ta bort bör avlägsnas kirurgiskt. Metoden är densamma som för konjunktivalt malignt melanom men utan vida marginaler. Utbredda förändringar med atypier bör behandlas med Mitomycin C topikalt (49). PAM med och utan atypi motsvarar i huden lentigo simplex respektive -maligna. Ibland förekommer kontinuerlig växt där patienten har PAM i konjunktiva, som övergår i lentigo på ögonlockets hud.

UV ljus har föreslagits som orsak till uppkomsten av konjunktivala nevi men detta har inte kunnat fastställas (43). Det finns 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 kornea, 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 det förekommer att de är amelanotiska, och de kan växa som en välavgränsad förändring eller diffust. Konjunktivala melanom har en tendens att uppträda multifokalt och återfall är vanliga (52).

Vid misstanke om konjunktivalt melanom bör en fullständig ögonundersökning samt metastasutredning utföras. Preoperativt bör tumörområdet utmarkeras för att säkerställa att förändringen exstirperas med marginal (53, 54). Till skillnad från uveala melanom bör en klinisk undersökning av lokoregionala lymfkörtlar ske samt eventuell remiss skrivas



för cervikalt ultraljud, DT eller MRT med frågeställning metastaser, beroende på tumörutbredning. 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 peroperativt och därefter sker histopatologisk bedömning.

Liksom vid uvealt melanom går utvecklingen mot att man alltmer försöker att behandla konservativt (59). Förstahandsval av behandling är lokal excision med kompletterande kryobehandling (53, 60). Rekommendationen är kirurgi med klinisk marginal i både sida och djup, vilket får vägas mot lesionens läge och utbredning, samt risken för bestående synpåverkan. Vissa tumörer, t.ex. vid övergången mellan konjunktiva och kornea (limbus) kan på grund av de anatomiska förhållandena inte avlägsnas intakta i ett stycke med fria kliniska marginaler, varför operationsområdet behandlas med brachyterapi efter det kirurgiska ingreppet. Tilläggsbehandling med topikal kemoterapi och/eller strålbehandling erbjuds även om excisionen är radikal, för att minska risken för recidiv (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 framför allt transplantat av human 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 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).

De viktigaste prognostiska faktorerna

Tumörlokalisering

De flesta tumörer uppträder på bulbära konjunktiva, som har bäst prognos. Tumörer med lokalisering 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 bekräfta detta (51, 58).

Tumörutbredning

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 välavgränsade (5, 45).

Celltyp

Liksom vid uvealt melanom har tumörer med en epiteloïdcelltyp en sämre prognos än spolcelliga tumörer. Förekomst av epiteloïdceller har en tre gånger högre 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, intraepitelial växt, icke pigmenterade tumörområden (som gör tumörens utbredning svårare att avgöra), lymfocytär invasion (associerat med en fyrfaldigt ökad risk att utveckla metastaser), invasion i blodkärl eller högt mitosindex (> 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 2–4 gånger per år. Patienterna bör också följas för eventuella metastaser 2–3 gånger per år med palpation av lymfkörtlar preauriculärt och submandibulärt och eventuellt remitteras för DT eller MR av thorax, hals och/eller hjärna beroende på primärtumörens utbredning. (54, 65). Kontrollerna kan glesas ut efter 4 år till 1–2 gånger per år, och därefter ytterligare efter 10 år. Efter behandling för PAM kontrolleras patienter cirka 2 gånger per år i två år, och därefter årligen på obestämd tid om patienten inte kan självövervaka tillförlitligt, i vilket fall patienten avslutas.

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 hudmelanom (54). Se [kapitel 10, Kirurgisk behandling i nationellt vårdprogram malignt melanom](#). Lymfkörteleexcision 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 (54). I samband utredningen bör mutationsanalys som bl.a. omfattar BRAFV600 diskuteras (54).Se [kapitel 11 Systemisk behandling i nationellt vårdprogram malignt melanom](#).

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. *Ophthalmol 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. Kivelä T, Simpson ER, Grossniklaus HE, et al. Uveal Melanoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Springer; 2017:805-817:chap 67.
26. Stålhammar G, Coupland SE, Ewens KG, et al. Improved Staging of Ciliary Body and Choroidal Melanomas Based on Estimation of Tumor Volume and Competing Risk Analyses. *Ophthalmology*. Oct 27 2023;doi:10.1016/j.ophtha.2023.10.026.
27. Sabazade S, Herrspiegel C, Gill V, Stålhammar G. No differences in the long-term prognosis of iris and choroidal melanomas when adjusting for tumor thickness and diameter. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1-8. 1270. doi:10.1186/s12885-021-09002-0
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. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jockel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*. May 4 1996;347(9010):1222-5. doi:10.1016/s0140-6736(96)90736-9
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'ophtalmologie 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. *Graefe's 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, Ghufoor 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 – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se