

OKULER MALİGN MELANOMA

Özden Tulunay*

Nimet Kuyucu**

Malign Melanoma (MM) en sık kutanöz, sonra mukozal lokalizasyonda gelişmektedir. Diğer primer lokalizasyonlar içinde ön sırayı göz oluşturmaktadır. Gözde gelişenler, palpebra ve konjonktivada olmak üzere **ekstaokuler**, anterior ve posterior uveada olmak üzere intraokuler gelişebilmektedir.

Bilindiği gibi, Türkiye'de diagnostik patoloji uygulamaları çoğunlukla genel patoloji çerçevesinde yürümektedir. Oysa MM konusunda çok belirgin olduğu gibi, bir kısım antiteler göz lokalizasyonlarında genel özelliklerinden farklı özellik ve davranış göstermektedir. Bu farklılıkların bilinmesi diagnostik patolojide çalışanlar için uygulamanın hatasız ve eksiksiz yapılabilmesi için kaçınılmazdır.

İnsan organizmasında, melanin yapımıyla görevli MELANOSİTlerin dağılım yerlerine göre **epidermal, meningeal, uveal** olmak üzere ayrılabilirdiği görülmektedir. Bu hücrelerin MELANOBLAST, MELANOFAJ VE PİGMENTLİ BASAL HÜCRELERden ayrılması gerekmektedir. Melanoblastlar melanin yapma yeteneğindeki embriyoner hücrelerdir. Melanofajlar ise pigment fagosite etmiş hücrelerdir (28).

Normal gözde melanositik hücreler üç gruba ayrılır : (24).

1. Pigment epiteli
2. Konjonktival melanositler
3. Uveal melanositler

1. PİGMENT EPİTELİ : Retina, korpus silyare ve irisin pigmentli epitelidir. Embriyoner hayatta beş-altıncı haftada, optik vezikül hücrelerinden gelişir ve ileri deccede nadir MM geliştirirler. Hatta geliştirmezler. Melanin yapımları erken embriyoner hayattadır ve miktarı değişken değil, sabittir. Diğer iki tip melanositte olduğu gibi, çeşitli durumlarda pigment konsantrasyonları değişiklik göstermez.

* AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Uzmanı

2. **KONJONKTİVAL MELANOSİTLER** : Konjonktival epitelde bulunur, nöral krestten gelişirler. Bileşik, junctional nevüs ve melanoma geliştirebilirler.

3. **UVEAL MELANOSİTLER** : İris, korpus silyare ve koroid stroması boyunca dağılan hücrelerdir. Bunlar nadiren skleral emisseryalarda ve hatta episkleral dokuda bulunabilirler. Bu hücrelerin dansitesi iris ve koroidea rengini oluşturur. Bu tip hücrelerin benign özelliklere sahip olanlarının teşkil ettiği tümöral yapılar nevüs, malign karakterde olanlarının geliştirdiği tümörler ise **melanoma** olarak isimlendirilir.

Deri ve konjonktiva melanositleri gibi, uveal olanlar da nöral krestten gelişerek, erişkinde bulunacakları yerlere göç ederler. Pigment epitelinin erken embriyoner hayatta pigment yapmasına karşın, uveal melanositler geç embriyoner hayata kadar pigment oluşturmazlar, hatta doğumda bile uveal pigment yoktur veya azdır.

Gözde MM konusunu intraokuler ve ekstraokuler olmak üzere iki grupta incelemek mümkündür. Ekstraokuler melanomayı oluşturan konjonktival ve palpebal melanomaların ufak farklarla benzer tiplere ayrıldığı bilinmektedir.

PALPEBRA : Nevüs içerebilir. Junctional ve bileşik nevüs tiplerinden melanoma geliştiği görülür. Nodüler pigmentli melanoma lezyonunun iyice büyük kitle oluşturabildiği tespit edilir (18).

KONJONKTİVA : En sık bulber konjonktiva veya limbusda gelişir (3). Palpebral konjonktiva ve karunkül olağan dışı lokalizasyonlardır. Gri veya siyah, çok kolay kanayan tümörlerdir. Limbusda saphı, sklerayı invaze etmeyen, kanamalı kitle yaparlar. Bu lokalizasyonda melanomaların Noduler Melanoma (NM), Superficial Spreading Melanoma (SSM) ve Lentigo Maligna Melanoma (LMM) olmak üzere tiplerinin bulunabildiği görülmektedir (2). Nevüsden, de novo veya prekanseröz melanozisten gelişebilirler. Prekanseröz melanozisten geliştiğinde, yaygın melanoma söz konusudur. Bu durumda, palpebrayı ve onunla devam eden bulber konjonktivayı yaygın şekilde tutabilir. Reese (19) ve Zimmerman (33) prekanseröz melanozisi Hutchinson'un melanotik freckle'nin karşıtı, yani LM olarak kabul etmektedirler. Melanomaya dönüşmenin % 17 oranında olduğu (19) ve seyrinin bilinen LMM dan çok, SSM uyduğu, mortalitesinin yüksek (% 40) bulunduğu, bildirilmektedir (14,19). Bunda hücre tipinin de prognostik anlamından bahsedilir. De novo gelişmede de mortalite bu orandayken, nevüsden gelişenlerde daha düşük (% 20) mortalite tespit edil-

mektedir. Buna karşılık nevüsdan gelişenlerde radyosansitivitenin azaldığı görülmektedir (14,19).

Konjonktival melanomada derinin LMM ve SSM olarak bilinen lezyonlarına benzer tipte gelişme gözlenebilirken, Radyer Büyüme Fazı göstermeyen ve NM ya uyduğu düşünülen tipin, derinin NM sıdandan farklı olarak, fuziform hücreli ve çok uniform özellikte geliştiğı tespit edilmektedir (3,18).

Intraokuler melanomaların ise, uveal melanoma olduğu ve iris, korpus silyare, posterior uvea (koroidal) melanomalar olarak geliştiğı görülmektedir. Buna göre :

İRİS MELANOMASI :

Uveal melanomaların % 3-10 kadarını oluşturur (12). Kadın ve açık renkli insanlarda daha sıktır. İlk iki dekada görülebilirse de en sık gelişme 40-47 yaşlar arasındadır (1,5). 3 mm den büyük çap, 1 mm den fazla kalınlık gösteren pigmentli iris lezyonunun, histopatolojik teyid olmasa bile klinik melanoma kabul edilmesi gerektiğı belirtilmektedir (24). İris inferiorunda gelişmeğe büyük meyilden bahsedilmekte, superior lokalizasyonlu lezyonun şüphayle karşılanması gerektiğı belirtilmektedir (22).

Lokal Melanoma : En az 3x3 mm lik bir iris stromasını tutar. İrregüler, yüksek, iyi sınırlı bir kitledir. Satellit lezyon içerebilir (32).

Diffüz Melanoma : Daha seyrek ve tanınması güç olan şekildir. Bu tip gelişme, ağrısız glokom ve giderek, rengi tümnden koyulaşan irisle karakterlidir. Bu nedenle, akkiz unilateral hiperkromik iris heterokromisi ve aynı tarafta şikayete yol açmayan glokoma sahip her vakanın iris melanoması yönünden dikkate alınması gerekmektedir. Lokalizasyonun özelliğı olarak, erken farkedilebilmeleri, iris melanomalarında 15 yıllık mortalitenin % 2-5 gibi bir oranda kalmasına imkan vermektedir (12).

KORPUS SİLYARE MELANOMASI :

Koroidea melanomalarının % 4 kadarıdır. Çoğu asemptomatiktir. Daha sonra da ağrısız görme bozukluğu yapar. Amelanotik olduğu gibi bol pigmentli de olabilmektedir.

Noduler Melanoma : Tümörlü gözde açıklanamayan intraokuler basınç ilk bulgu olabilir. İyi sınırlı bir kitledir.

Diffüz Melanoma : Diffüz bir kalınlaşma şeklindedir. 360 derece devam ederse, Halka (ring) melanoma denir. Bu daha invazivdir. Tra-

beküler ağı invaze etmek suretiyle, sekonder glokom oluşturma mey-
lindedir. Nodulardan daha malign hücre içermeye, daha sık ekstraokuler
yayılma meylidir. Buna uygun olarak da prognozu daha kötüdür
(3,24).

POSTERİOR UVEA (KOROİDAL) MELANOMASI :

Uvea melanomalarının % 93 kadarını oluşturur. Ayrıca, intraoku-
ler malignitelerinin başında gelir. Tanıya kadar daha uzun bir süre
geçer. İris melanomasına göre biraz daha ileri yaşta tespit edilir. No-
duler, diffüz gelişme dışında, nadiren multisentrisite tespit edilir.

Noduler Melanoma : İyi sınırlı koroidea kalınlaşması şeklindedir.
Daha geliştiğinde, Bruch membranını parçalayarak, mantar şekli-
ni alır. İki loblu, multilober görünüm alabilir.

Diffüz Melanoma : Oftalmoskopik tanısı güç olabilir. Belirgin bir
yükseklik kazanmaz. Sebep olduğu retinal dekolman noduler tipte ge-
leşenden daha şiddetlidir. Daha malign görünümde, daha sık ekstra-
skleral yayılma meylinde, daha kötü prognoza sahip özelliktedir. On
beş yıllık mortalite % 40-50 oranındadır (12). Optik sinir başına uzan-
ma ve sinir posterioruna invazyon meyli vardır.

Uveal melanomaların gelişmesinde predispozan kabul edilen has-
talıklar bilinmektedir. Bunlar okuler melanozis (7,10), okulo-dermal
melanozis (10,11), nörofibromatozis (29,30) dir. Son zamanlarda uveal
melanomaların klinik değerlendirme ve tedavilerinde ortaya çıkan
önemli değişiklikler nedeniyle bu hastalıkların takibi de önem kazan-
maktadır. Konjenital episklere ve uvea hiperpigmentasyonu olan me-
lanozis, ekseri unilateraldir. Unilateral şekil heterokromia koroidalıs,
lokal şekil ise sektör nevüs olarak bilinmektedir. Bunlardan koroidea
ve korpus silyare melanomaları gelişebilmektedir. Episkleral pigman-
tasyon maligniteye neden olmaktadır. Optik diskde yükselmeye
karakterli melanositoma da sıklıkla melanoma ile karıştırılan bir hi-
perpigmente lezyondur (34,35). Bu nedenle ayırıcı tanı özelliklerinin
bilinmesi önem kazanmaktadır. Optik sinir liflerini invaze etmek me-
lanomada genellikle bir özellik değilken, tipik fibriller görünüm oluş-
turan bu tip invazyon melanositomada karakteristiktir. Ayrıca koyu
siyah melanositoma rengine karşılık melanoma, noktacıklı, gri, sarı-
beyaz renktedir. Melanomanın büyük boyut ve mantar görünümü ka-
zanması da sıktır.

Göz çevresi derisinde ve episklerada hiperpigmentasyonla ka-
rakterli okulo-dermal melanozisin doğu ülkelerinde ve zencilerdeki

sıklığına rağmen sıklıkla beyaz ırkta melanoma gelişimine yol açan bir özellik gösterdiği izlenmektedir. Hiperpigmentasyonla aynı tarafta deri, iris, korpus silyare, koroidea, orbita ve meninksde melanoma gelişebilmektedir.

Uveal nevüs ve melanoma insidansı yüksek olan nörofibromatozisde iris melanoması en siktir. Melanomaya predispoze eden bu hastalıklardan başka dermal melanomada predispozan faktörler olarak bilinen güneş ve gebeliğin okuler melanomada da rolü olabileceği düşünülmektedir. Güneşin etkili olduğu tam bilinmemekle beraber, gebelikde koroidal melanoma gelişiminin arttığı ve hızlandığı konusunda gözlemler bulunmaktadır (8).

HİSTOPATOLOJİ

Göz melanomalarında histopatolojik değerlendirme Callender'in 1931 de ortaya koyduğu hücre özelliklerine dayanan bir sınıflamaya göre yapılagelmıştır (4). Melanomaların 5 sınıfa ayrıldığı bu sınıflamada Spindle A, Spindle B, Mikst, Nekrotik ve Epiteloid tiplerin bulunduğunu görmekteyiz. Bazen ayrıca fasiküler tip olarak bilinen bir diğer tipin de dahil edildiği tespit edilmektedir. Çoğunlukla bu tipin gereksiz olduğu, spindle hücrelerin damarlar çevresinde veya aralarında trabeküler dizilimler oluşturmasıyla geliştiğinden, hücre ve prognoz özelliğiyle spindle tiplerle aynı tutulması gerektiği düşüncesi vardır. Nekrotik tipde hücresel değerlendirmeye olanak veremeyecek kadar nekrozdan zengin bir tümör ifade edilmektedir. Bruch membranını parçalayan koroidal melanomalar bunlara örnek oluşturmaktadır.

SPINDLE A TİPİ, Spindle A olarak tanımlanan hücrelerden oluşan tümörlerdir. Bunlar, uzun, silendirik, kıvrıntılı hücrelerdir. Benzer basıklaşmış nukleuslara ve nukleus boyunca uzanan koyu kromatin çizgisine sahiptirler. Bu çizginin nukleer membranın içe kıvrıntısı ile oluştuğu gösterilmektedir. Nukleoller görülmez, mitoz içermezler.

SPINDLE B TİPİ ise, Spindle B olarak tanımlanan hücrelerin tümörüdür. Spindle B hücreleri Spindle A hücrelerine göre daha oval ve polihedral hücrelerdir. Nukleuslar da daha şişkin ve ovaldir belirgin nukleolle karakterlidirler. Spindle A dan daha kompakt hücresel yapı gösterir ve nadir mitoz içerirler.

EPİTELOİD TİP ise, epiteloid hücrelerden oluşan tümörlerdir. Epiteloid hücreler yuvarlaktan polihedrale değişen, bol eozinofilik stop-

lazmalı hücrelerdir. Spindle hücrelerden daha koheziv ve daha belirgin sitoplazmik sınırlıdırlar. Büyük ve yuvarlak nukleuslar, belirgin nukleol içerirler. Mitoz oldukça sıktır. Spindle ve epiteloid hücreleri birlikte içeren vakalar MİKST TIP tümör sınıfında toplanır. Bütün hücre tiplerinin de değişen oranda melanin içerdiği gözlenir.

Intraokuler nevüslerin klinik olarak tanımlanmalarına ait gayretler, melanoma vakalarında gözlenen beklenmedik iyi prognozların tespiti, Callender sınıflamasında değişiklik ihtiyacı doğurmuştur (9, 16). Böylece 1978 de Mc Lean, Zimmerman ve Evans MM sınıflamasındaki Spindle A tipi yerine üç ayrı tipi geçirmek suretiyle yeni bir sınıflama oluşturmuşlardır (16). Eskiden Spindle A olarak bilinen tipe ait tümörlerin bir kısmının benign seyirli ve nevüs karakterinde olduğu tespit edilerek, **Spindle cell nevus** olarak tanımlanmışlardır. Ayrıca **Spindle cell melanoma** ve **Mixt cell melanoma** olarak iki grup tarif etmişlerdir. Spindle hücreli melanomada eski sınıflamanın Spindle B tipi ile kompozisyon ve prognoz birliği tespit edilmiştir. Ancak spindle hücrelerin A veya B olarak ayrılması gerekmediği her ikisinin birlikte bulunduğu tespit edilmiştir. Böylece, bu iki tipin veya eski Spindle B tipinin Spindle hücreli melanoma olarak sınıflanması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır. Diğer grup olan mikst hücreli melanoma ise spindle ve epiteloid hücreleri birlikte içeren vakaları ifade için uygun bulunmuştur.

Bu araştırmacıların özellikle vurguladıkları, maligniteyi ekarte etmede kullanılacak kriterler şöyle özetlenebilir : Nukleus/sitoplazma oranı küçüklüğü, nukleusda ince kromatin, nukleol yokluğu veya küçük nukleol, 10 mm den küçük çap, 3 mm den küçük yükseklik, skleral invazyon yokluğu, Bruch membranı sağlamlığı, mitoz ve nekroz bulunmaması.

Intraokuler melanomaların incelenmesi sırasında özellikle ekstraokuler yayım durumunun araştırılması gerekmektedir. Bu sırada tehlikelerden biri, birçok patolojinin yanlış olarak ekstraokuler yayım olarak kabulü ihtimalidir (24). Bu patolojilerin başında, konjonktival MM, stafilom, subkutan konjonktival nevüs, okuler melanositozis gelmektedir. İntraokuler melanomalarla ilgili yanlışlık sadece yayım konusunda olmayıp, özellikle koroidal melanomalarda % 10 oranına ulaşan, hatalı negatif, daha da yüksek oranda (% 19-20) hatalı pozitif tanı şeklinde seyretmektedir (6,27). Hatalı pozitif tanıda rol alan ve **psödomelanoma** olarak bilinen lezyonların çok çeşitlilik gösterdiği tespit edilmektedir (24,25). Yeterince ince ve kombine tek-

nikler kullanılarak, hatalı pozitif tanı oranının % 1-9 a düşürülebildiği gözlenmektedir (28).

Özellikle koroidal melanoma tanısında, hatalı negatif ve pozitif sonuçtan kaçınma kadar, prognoz tayininde önemli olan özelliklerin de göz önünde tutulması önemlidir (15,23). Prognozda en önemli özellikler içinde lezyonun sklerayla temastaki en büyük çapı, Bruch membranının sağlamlığı, tümör ön sınırının yeri, hücre tipi, pigmantasyon oranı ve skleral infiltrasyon durumunun yer aldığı görülmektedir (4,23,24). Ayrıca enükleasyon sırasındaki hasta yaşı da önemli olmaktadır. Epitelyal hücreden zenginlik, diffüs gelişme kötü seyri ifade ederken, spindle hücreli ve noduler oluş, iris lokalizasyonu iyi prognoz işareti olmaktadır. Son zamanlarda iris lezyonlarıyla ilgili olarak, gerek melanoma, gerek nevüslerde klinik uygulamalar ve ele alınışta önemli değişiklikler gelişmiştir. İris nevüslerinde cerrahi girişim şart olmayıp, periodik muayene ve fotoğraflarla belgelenen takip önerilmektedir (24). Böylece büyüklüğün kontrolü sağlanmaktadır. Melanomalarında bile enükleasyon gerekmediği, iridektominin küratif olduğu görülmüştür (20,22). Hatta cerrahi tekniklerin gelişmesiyle, silyer cisme yayılan iris melanomalarının bile, enükleasyonsuz iridosiklektomi veya modifikasyonlarıyla tedavi edilebildiği bildirilmektedir. Diğer lokalizasyonlu benign melanositik lezyonlarda da fundus takibi ve bunların fotoğraflarla belgelenerek yapılması, ancak katarakt, glokom gibi sonuçları varsa cerrahi girişim önerilmektedir. Koroidal nevüslerde uygulanacak takibin, şüpheli vakalarda çok daha yakın takip şeklinde sürdürülmesi gerektiği ifade edilmekte, bu tür takiplerle bunların müteakip 5 yılda büyüme gösterdiklerine dair deliller bulunduğu belirtilmektedir (17). Büyüme gösteren vakalarda sık takip dışında, fotografiye ilave fluoressein angiografi önerilmektedir. Böylece klinikte malignite kararına kadar herhangi bir cerrahi girişim önerilmemektedir. Bu tür uygulamaların yaygınlaşması halinde, malign olmayan lezyonlara ait erken histopatolojik bulguların giderek, azalacağı, bilgi ve değerlendirmelerin daha çok klinik bulgulara dayanmak durumunda kalacağı anlaşılmaktadır. Diğer taraftan iris lokalizasyonlu malign vakalarda da enükleasyon önerilmediğinden, prognozla ilgili faktörlerin de yakın gelecekte yeniden değerlendirilmesi ve modifikasyonu gerekecek görülmektedir.

Göz lenfatik içermediğinden okuler melanomaların sadece skleral emisseryalar yoluyla hematojen yayımı söz konusudur. Lenfatik yokluğuna rağmen melanomaların sıklıkla metastaz yaptığı gözlen-

mektedir. Ancak enukleasyon öncesi metastaz mutad dışıdır (36). E nukleasyonu takiben ise, ilk yılda % 15, ilk beş yılda % 45 oranında, en sık ve öncelikle karaciğerde metastaz geliştiği tespit edilmektedir (13). Akciğerler, kemik, böbrek, beyin diğer sık metastaz yerleridir (31). Subkutan doku da genellikle bu gruptadır. Otuz beş yıl sonra bile yaygın metastazlarla ölüm bildirilmiştir.

Oküler melanomaların klinikopatolojik işbirliği ile ele alınması halinde Türkiye'de de yukardaki özelliklerin ne olduğu, varsa farklılıkları ve nedenleri ortaya konabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ashton N. : Primary tumors of the iris. Br. J. Ophthalmol 48 : 650, 1964.
2. Bernardino Jr. VB, Naidoff MA, Clark Jr. WH. : Malignant melanomas of the conjunctiva. Am. J. Ophthalmol 82 : 383, 1976 .
3. Bernardino Jr. VB, Naidoff MA, Clark Jr. WH. : Malignant melanoma of the conjunctiva. In : Human malignant melanoma. Clark Jr. WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ. (Eds) Grune Stratten New York 1979.
4. Callender GR. : Malignant melanotic tumors of the eye : a study of histologic types in 111 cases. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol 36 : 131, 1931.
5. Duke JR, Dunn SN. : Primary tumors of the iris. Arch. Ophthalmol 59 : 204, 1956.
6. Ferry AP. : Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea. Arch. Ophthalmol 72 : 463, 1984.
7. Fitzpatrick TB, Zeller R, Kukita A, Kitamura H. : Ocular and dermal melanocytosis. Arch. Ophthalmol 56 : 830, 1956.
8. Frenkel M, Klein HZ. : Malignant melanoma of the choroid in pregnancy. Am. J. Ophthalmol 62 : 910, 1966.
9. Camel JW, McLean IW. : Quantitative analysis of Callender's classification of uveal melanomas. Arch. Ophthalmol 95 : 686, 1977.
10. Gonder JR, Shields JA, Shakin JL, Albert DM. : Bilateral ocular melanocytosis with malignant melanoma of the choroid. Br. J. Ophthalmol 65 : 843, 1981.
11. Halasa A. : Malignant melanoma in a case of bilateral nevus of Ota. Arch. Ophthalmol 84 : 176-1970.
12. Jensen OA. : Malignant melanomas of the human uvea. Acta Ophthalmol (Suppl) 75 : 17, 1963.

13. Jensen OA. : Malignant melanomas of the posterior uvea : a recent follow-up cases in Denmark, 1943-1952 *Acta Ophthalmol* 48 : 1113, 1970.
14. Lederman M. : Discussion of pigmented tumors of the conjunctiva. In : *Ocular and Adnexal tumors*. Bonink M (Ed.) SV Mosby. St Louis, 1964. pp : 24.
15. Mc Lean IW, Foster WD, Zimmerman LE. : Prognostic factors in small malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 95 : 48, 1977.
16. Mc Lean IW, Zimmerman LE, Evans M. : Reappraisal of Callender's spindle A type of malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 86 : 557, 1978.
17. Mims J, Shield JA. : Follow-up studies of suspicious choroidal nevi. *Ophthalmology* 85 : 929, 1978.
18. Naidoff MA, Bernardino Jr WB, Clark Jr WH. : Melanocytic lesions of the eyelid skin and conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 82 : 371, 1976.
19. Reese AB. : Precancerous and cancerous melanosis of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 39 : 96, 1955.
20. Reese AB, Cleasby GW. : The treatment of iris melanomas. *Am J Ophthalmol* 47 : 118, 1959.
21. Reese AB, Jones IS, Cooper WC. : Surgery for tumors of the iris and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 66 : 173, 1968.
22. Rones B, Zimmerman LE. : The prognosis of primary tumors of the iris treated by iridectomy. *Arch Ophthalmol* 60 : 195, 1959.
23. Shammas HF, Blodi FC. : Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 95 : 63, 1977.
24. Shields JA. : *Diagnosis and management of intraocular tumors*. The C.V. Mosby Co. St. Louis, 1983.
25. Shields JA, Augsburger JJ, Brown GC, Stephens RF. : The differential diagnosis of posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* 87 : 518, 1980.
26. Shields JA, Mc Donalds PR. : Improvements in the diagnosis of posterior uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 91 : 259, 1974.
27. Shields JA, Zimmerman LE. : *Lesions simulating malignant melanoma of the posterior uvea*. *Arch Ophthalmol* 89 : 466, 1973.
28. Sober AJ, Fitzpatrick TB. : The melanin pigmentary system in man. In : *Human malignant melanoma*. Clark Jr WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ (Eds) Grune Stratton New York, 1979.

29. Wiznia RA, Freedman JK, Mancini AD, Shields JA. : Malignant melanoma of the choroid in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 86 : 684, 1978.
30. Yanoff M, Zimmerman LE. : Histogenesis of malignant melanoma of the uvea. III. The relationship of congenital ocular melanocytosis and neurofibromatosis to uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 77 : 331, 1967.
31. Zakka KA, Foos RY, Omproy CA, Straastma BR. : Malignant Melanoma : analysis of an autopsy population. *Ophthalmology* 87 : 459, 1980. c
32. Zimmerman LE. : Clinical pathology of iris tumors. The Ward Burdick Award Contribution. *Am J Clin Pathol* 39 : 214, 1963.
33. Zimmerman LE. : Discussion of pigmented tumors of the conjunctiva. In : Ocular and Adnexal Tumors. Boniuk M (Ed) CV Mosby Co., St Louis, 1964, pp. 24.
34. Zimmerman LE. : Melanocytes, melanocytic nevi and melanocytomas : the Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture. *Invest Ophthalmol* 4 : 11, 1965.
35. Zimmerman LE, Garron LK. : Melanocytoma of the optic disc. *Int Ophthalmol Clin* 2 : 431, 1962.
36. Zimmerman LE, McLean IW. : Metastatic disease from untreated uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 88 : 524, 1979.