

Bölüm 13

UVEAL MELANOM

Şendağ YASLIKAYA¹

GİRİŞ

Uveal melanom (UM), erişkinlerde görülen en sık intraokuler tümördür (1-2). Tüm okuler melanomların %85'ini oluşturmaktadır. UM'ların %90'ını cilt melanom metastazları oluştururken, sadece %5' ini primer uveal melanom oluşturmaktadır. Hem cilt hem de uveal melanomlar melanositlerden köken almalarına rağmen, bu iki antite farklı klinik davranış sergilemektedirler. Primer uveal melanomun (UM), %4 'ü gözün ön kısmındaki iristen, %6 ve %90'ı ise sırası ile gözün arka kısımdaki siliyer body ve koroidten gelişmektedir (3-4).

EPİDEMİYOLOJİ

UM tanısı 5. ve 6. dekatlarda sık, ortalama yaş 62 olup pik yaş 70-79 yaşlarda olmaktadır (5-6). Belirlenmiş bir cinsiyet farklılığı bulunmamasına rağmen, erkeklerde %30 daha sık olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (7). Son zamanda artan cilt melanom insidansının aksine, UM'un dünya genelinde çok farklı bildirilmiş insidansı olsada yaklaşık yılda milyonda 1 ile 9 arasında olup benzer seyrettiği görüşmüştür (6,8). En düşük insidans siyahiler ve asyalılarda, en yüksek insidans ise hispanik olmayanlarda bildirilmiştir (9).

RİSK FAKTÖRLERİ

UM daha sık de novo olarak gelişmektedirler. Ancak uveal nevüsü olan hastaların melanoma progrese olduğu gösterilmiştir. Nevüsün melanoma transforme olmasının belirli radyolojik ve klinik işaretleri vardır. Bunlara örnek nevüs kalınlığının 2 mm ve üzerinde olması, nevüse eşlik eden subretinal serozal ödem bulunması, turuncu pigmentasyonda artış olması gibi faktörler sayılabilir (10-13).

¹ Arş. Gör. Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, drysendag@gmail.com

Koroidal nevüslerde malign transformasyon çok daha yüksek riske sahip iken, iris nevüslerinde bu risk çok daha düşüktür. Uveal melanom riski sadece okuler nevüsler ile değil, cilt nevüs ve çiller ile de arttığı bildirilmiştir (14-15). Yine okuler nevüslere benzer şekilde, okuler melanosizde de artmış uveal melanom riski mevcuttur. Hatta tüm risk faktörleri içinde en yüksek riske sahip olan okuler melanozistir. Her 400 hastada 1 UM gelişme riski mevcuttur (16). Diğer risk faktörleri ise, cilt malign melanomuna benzer risk faktörleridir. Hastanın ten renginin açık olması, renkli göz rengine sahip olması, güneş yanıkları kutanöz melanomda olduğu gibi UM'da da artmış risk faktörleridir. Ultraviyole (UV) ışığa maruziyet cilt malign melanomunda olduğu gibi netleşmiş bir risk faktörü değildir. Bu konuda çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. 12 çalışmanın dahil edildiği en büyük meta-analizde net anlamlı atfedilemeyecek sonuçlar elde edildi (17-19). Ailesel bazı sendromlarda artmış UM riski mevcuttur. Bunlardan özellikle Nörofibromatozis ve BAP-1 tümör predispoze edici sendrom öne çıkan tiplerdir (20-21).

KLİNİK

Hastalar sıklıkla asemptomatik olup, rutin göz muayenesinde UM tanısı almaktadırlar. Semptomatik olmaları durumunda ise, en sık görme ilişkili semptomlar ile başvurumaktadırlar. En sık semptom bulanık görme, ani ve ağrısız görme kaybı, gözde uçuşmalar ve fotopsi ile kendini gösteren retina dekolmanıdır (22). Damato ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hastaların başvuru semptomları değerlendirildiğinde; %30,2 asemptomatik, %37,8 bulanık görme, %8,8 fotopsi, %6,1 görme kaybı, %2,4 ağrı ve %2,2'sinde metamorfoz tespit edilmişti (23). UM'nin yerleşim yerine göre de semptomlar farklılık gösterebilmektedir. Ön uveal melanomda, iris renginde değişiklik sık semptom iken, arka uveal melanomda asimetric astigmatizma görülebilmektedir (24). Bazen de iris renginde farklılaşma ilk başvuru semptomu olabilmektedir. İristen kaynaklanan ön uveal melanom yarı ayna lambası altında tesadüfen saptanabilmektedir. Bu yüzden diğer uveal melanomlardan daha erken tespit edilebilmektedir. Çok daha nadiren hastalığın metastatik olması durumunda metastaz bölgesine işaret eden semptomlar ile de başvurabilmektedirler.

TANI

UM tanısı yukarıda bahsedildiği gibi hastaların asemptomatik olmaları durumunda rutin göz muayeneleri esnasında kolaylıkla tespit edilebilmektedirler.

UM deneyimli bir oftalmolojist tarafından yapılan fundoskopik muayene ile tanı alabilmektedir. Bunu izleyen ultrasonografi, optik koherans tomografi ve florosan anjiyografi teknikleri gibi invaziv olmayan yöntemlerle de tanı daha iyi karakterize edilebilmektedir. Bazen lezyonun, sinir ve damar gibi çevre dokularla olan yakınlığını değerlendirmek için manyetik rezonans (MRI) görüntüleme gerekebilir. Yine hastalarda UM'den şüphelenilmesi durumunda, primer UM ile metastatik hastalık ayrımı yapabilmek için sistemik tarama yapılması gerekmektedir (25). Tüm bu yapılan görüntülemelere rağmen %5 hastada UM ayırıcı tanısı yapılamamakta, bu hastalar tanısız biyopsiye yönlendirilmektedirler. COMS yaptığı bir çalışmada, klinik ve radyolojik olarak sadece %0,48 oranında yanlış tanı konulmaktaydı. Bu çalışmaya göre iyi şekilde değerlendirilen fizik muayene ve radyoloji ile ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB) gerek olmaksızın tanı konulabilmekteydi (26). Yapılan İİAB sadece histolojik tanı konulmasında değil, aynı zamanda tedavi ve prognoz açısından önemli bilgiler veren moleküler genetik test incelemelerine de olanak vermektedir.

EVRELEME VE PROGNOZ

UM tanısı alan hastalar, primer veya metastatik hastalık ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Primer UM en sık metastaz alanı karaciğer olması sebebi ile karaciğer MRI öncelikle değerlendirilmelidir. Primer tümör büyük boyutta ise olası metastaz açısından, yapılacak küratif tedavi öncesinde, sistemik tarama önerilmektedir, ancak küçük tümörlerde metastaz riski düşük olması ile tarama küratif tedavi sonrasında ertelenebilir.

Evreleme sisteminde ise en sık kullanılan sınıflama ise AJCC TNM-8 kullanılmaktadır (27).

UM prognozu klinik, histolojik ve moleküler faktörlere göre değişmektedir. İris melanomu, düşük mortalite yavaş progresyon ve erken tanı ile daha iyi prognozludur. Sadece %2-7' sinde uzak metastaz geliştiği bildirilmiştir. Koroidal melanom ise tanı anında yaklaşık %50 oranında metastatik evrededir. En sık metastaz %90 oranında karaciğerdedir. Diğer metastaz alanları ise akciğer, kemik, böbrek ve santral sinir sistemidir (28). Beklenen yaşam süresi ise 6-12 ay arasındadır (29). Primer tümör ile ilişkili diğer kötü prognostik faktörler ise, ileri yaş, büyük tümör boyutu, siliyer cisim melanomu, iskelet dışı metastazları, epiteloïd tip hücre ve vaskülaritesinin yüksek olmaları sayılabilir (30-31) Bu bulgular dışında, UM 'da prognozu belirleyen bir diğer faktör ise moleküler özellikleri-

dir. Özellikle monozomi 3 ve 8q kazanımı UM 'da prognostik kromozomlardır (32-34). 15 genin değerlendirildiği yüksek ve düşük risk olarak sınıflanan gen ekspresyon profili (GEP) özellikle metastatik hastalıkta prognostiktir (35). Yapılan bir çalışmada GEP'in diğer prognostik faktörlerden daha iyi olduğu tespit edilmiştir (32). Dolaşan tümör hücre DNA'sı diğer malignitelerde olduğu gibi, UM'da da kötü prognostik olup, kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(36).Uveal melanom hastalarında risk sınıflamasına göre prognozla beraber takip süreleri de belirlenebilmektedir. Bu risk sınıflaması AJCC-TNM sınıflamasına göre ve eklenmiş moleküler özelliklerine göre planlanmaktadır(Tablo)(37-39).

TEDAVİ

UM tedavisinde lokal/metastatik hastalık, hasta özellikleri, tümörün boyu, yerleşim alanı gibi çok çeşitli faktörler değerlendirilerek çeşitli tedavi modaliteleri uygulanmaktadır. Lokal hastalık tedavi seçenekleri; izlem, radyoterapi (RT), lokal tedaviler ve cerrahidir. Bu tedaviler ve uygulanma alanlarına sırası ile değinelim.

İzlem; daha çok asemptomatik küçük melanomu olan hastalarda uygulanmaktadır. Özellikle derinliği 2-3 mm altında ve çapı 12 mm altında olan tümörler için hasta ile karşılıklı konuşarak 2-4 ay ara ile değerlendirilecek şekilde hastalar izleme alınabilir (40). Prospektif kohort çalışmalarında, erken tedavinin izleme göre metastatik hastalıktan ölümlere karşı daha koruyucu olduğu görülmüştür (41-42). Ancak yine de hasta ve lezyon özelliklerine göre bazı durumlarda izlem tercih edilebilir.

Cerrahi; lokal tümör eksizyonu veya enükleasyon şeklinde uygulanmaktadır. Lokal tümör eksizyonları, hem cerrahi uygulama teknikleri açısından hem de hipotansif anestezi gerektiriyor olmaları sebebi ile zor ameliyatlara olup komplikasyonları fazladır. Özellikle retina dekolması, yırtılmalar ve kanamalar sık görülebilecek komplikasyondur. Bu yüzden bu hastalarda, lokal eksizyonlar yerine RT tercih edilmektedir. Ancak yine de iris melanomlarında olduğu gibi tümörün yerleşim yeri ve boyutuna göre lokal tümör eksizyonları tercih edilebilmektedir. Unutulmamalıdır ki, bu hastalarda hastalık nüksleri geleneksel tedavi yöntemlerine göre yüksektir (43).

Enükleasyon ise, en sık uygulanan cerrahi tekniktir. Ancak RT ile yapılan kıyaslamasında, bir avantaj sağlamadığı saptandıktan sonra uygulama sıklığı azalmaya başladı. 1317 hasta üzerinde yapılan enükleasyon ve brakiterapi kollarında genel sağ kalımları değerlendirilen hastalarda, kollar arasında istatistik-

sel anlamlı fark saptanmamıştı. Ancak yine de, RT almak istemeyen, bazal çapı 18mm den ve kalınlığı 12 mm fazla olan büyük melanom olgularında, tama yakın görme kaybı olan hastalarda halen tedavi seçeneği olmaktadır(44-46).

Radyoterapi; UM radyorezistan tümörler olmalarına rağmen en sık uygulanan tedavi modalitesi RT' dir (47). Radyorezistan olması sebebi ile daha yüksek doz RT uygulamak gerektir. Bu yüzden bu hastalarda seçilecek RT yöntemi; brakiterapi ve yüklü-partikül RT uygulanmaktadır.

Plak brakiterapi; UM tedavisinde dünyada en sık uygulanan tedavi yöntemidir. En sık kullanılan radyoizotop tümör boyuna göre doz ayarı yapılabilen ¹²⁵I 'dir. Diğer kullanılabilir ajanlar ise, kobalt, uradyum ve paladyumdur. Rutenyum/rodyum büyük boyutlu tümörlerde yetersiz lokal kontrol sağlaması sebebi ile daha çok küçük boyutlu tümörlerde kullanılabilir. Plak şekilleri ve boyutları çok çeşitlidir. Tümörün en kalın yerinden 2mm daha fazla kalınlıktadırlar. Tedavi sonrasında hastalar komplikasyonlar açısından yakın takibe alınmalıdırlar. Özellikle tedaviden ilk 5 yıla kadar radyoterapi ilişkili retinopatiler, katarakt, neovasküler glokom ve makula ödemi gelişebilmektedir(48). Brakiterapi sonrasında uygulanan anti- VEGF (vasküler endotelial growth faktör) makulo ödeminde azalmayı sağladığı gösterilmiştir(49).

Yüklü parçacık radyoterapisi (proton, carbon ve helyum iyon); optik disk, foveayı çevreleyen plakların yerleştirilmesine olanak vermeyen veya plak brakiterapisi için uygun olmayan hastalar ile, büyük boyutlu tümörlerde tercih edilen tedavi yöntemidir. Yüklü partikül RT, radyoterapininin hedef alanda maksimum etki ve hedef alan dışında hasarlanmayı en aza indirerek, plak RT göre daha az komplikasyon ile daha fazla lokal kontrol sağlar(50). Bazı çalışmalarda ise benzer lokal kontrol oranları tespit edilmiştir (51). Her iki uygulamanın farklı yan etkileri mevcuttur. Örneğin; yüklü partikül RT de ön göz komplikasyonları daha fazla iken, plak RT de ise görme keskinliği kaybı daha ön plana çıkmaktadır.

Foton stereotaktik RT, büyük boyut lezyonlarda tercih edilebilecek diğer bir tedavi modalitesidir. Diğer radyasyon tedavi modalitelerine benzer şekilde lokal kontrol ve uzak metastaz oranları vardır. Ancak plak RT göre daha fazla komplikasyon gelişme riski mevcuttur. Bu hastalarda uygulamadan ilk 5 yıl içinde 2/3'ünde komplikasyon geliştiği izlenmiştir (52-53).

Lazer fotokoagülasyon; Çok daha eskiler kullanılan bir tedavi yöntemidir. Özellikle foveadan uzak küçük tümörler için kullanıldığında, tümör progresyonu, retinal hemoraji ve retraksiyonları, makula ödemi gibi gelişebilecek handikapları mevcuttur (54).

Transpupiller Termoterapi; termal etki kullanılarak tedavi etmeye çalışan bir yöntemdir. Daha sık çok küçük koroidal melanomlarda veya rezidü kitlelerde tercih edilmektedir. Sadece 3 mm kalınlığa ulaşan tümörlerde etkilidir. Retinal kanama, vasküler oklüzyon, maküler ödem gibi komplikasyonları mevcuttur (55). Tedaviden 3 yıl sonrasında lokal nüks oranları %30'lardadır (56).

Fotodinamik Tedaviler; ışığa duyarlı bileşenler intravenöz verilerek, ışık duyarlaştırıcıyı aktive eden dalga boyunda bir ışın verilmesi ile, oluşan serbest radikallerin meydana getirdiği tümör hücrelerindeki hasar ile yapılan tedavi yöntemidir (57). Büyük boyutlu tümörlerde kullanılmamalıdır(58).

ADJUVANT TEDAVİ

UM'un hem yerleşim yeri hem de moleküler özelliklerine göre metastaz riski yüksek olan grupta adjuvan tedaviler uzun dönem vadede kritik öneme sahiptir. Bugüne kadar uygulanmaya çalışılan herhangi bir adjuvan tedavi ne hastaliksız sağ kalıma ne de genel sağkalıma katkı sağlamamıştır.

Cilt melanomlarından deneyimlerimiz olan alkilleyici ajan olan dakarbazin ile yapılan UM 'da adjuvan tedavide kullanıldığında herhangi bir genel sağkalım (OS) ve hastaliksız sağkalım (PFS) katkısı olmadı (59.). Yine cilt melanomlarında aşına olduğumuz uzun yıllar kullanılan interferon (IFN), UM adjuvant tedavisinde kullanıldığında dakarbazine benzer şekilde sonuçlandı (60-61).

Metastaz biyolojisinde etkili olduğu bilinen c- kit ve c-met mutasyonlarının UM yüksek saptanmaktadır(62). C-kit mutasyonunu hedefleyen krizotinib ile yapılan çalışmada, kontrol grubuna göre uzak metastaz riskinde azalma yaptığı tespit edildi(63). Yine hem c-kıt hem de VEGF inhibe eden bir diğer tirozin kinaz olan sunitinib ile yapılmış çalışmada ise, 5 yıllık OS'de etkin tespit edilmişti(64). Ancak hem sunitinibin hem de krizotinibin adjuvan çalışmaları devam etmektedir. BAP-1 kaybı, melanositik diferansiyasyonu hem de metastaz patolojisinde rol oynamaktadır. HDAC inhibisyonu, BAP-1 kaybının neden olduğu patolojiyi tersine çevirmektedir. Vorinostat ile yapılan adjuvant çalışmalar halen devam etmektedir (65).

METASTATİK HASTALIK TEDAVİSİ

UM hastalarının % 1 -4'ü metastatik evrede tanı almaktadır (66-68). Ancak hastaların ilk 5 yıl içinde %31, ilk 15 yıl içinde %45 ve 25 yıl içinde ise %50'sinde primer hastalığın küratif tedavisine rağmen metastaz geliştiği gösterilmiştir

(70). Yine metastaz gelişmesi ile hastalarda, yıllar geçtikçe sağ kalımlarda düşmektedir. Sırası ile 5 yıl ve 15 yıllık hastalık ilişkili mortalite oranları %30 ve %45'tir (69). UM en sık metastaz alanı; %93 oranda karaciğerdir. Diğer metastaz bölgeleri ise; %24 akciğer, %16 kemik, %11 cilt ve daha nadiren %5-6 lenf nodları ve beyin metastazıdır (39) .

Metastatik UM tedavi kararı verilirken, HLA-A 02:01 genetik testi, tümör yerleşimi, tümör yükü, büyüme hızı ve klinik değerlendirme yapılarak planlanmalıdır. Metastatik UM tanılı hastaların %45'inde HLA-A02:01 genetik testi pozitifdir (70). Bu genetik inceleme öncelikle yapılması gereken testlerdendir. Hastalar genetik HLA-A 02:01 pozitifliği bulunması durumunda hedef tedavi olan tebentafusp verilirken, negatif olması durumunda diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Faz-3 tebentafusp çalışmasında kemo-naif olan HLA-A 02:01 pozitif metastatik UM hastalarında tebentafusp ile konvansiyonel sitotoksik tedavi ajanları ve immunoterapi ajanlarıyla (ICPs) kıyaslandığında daha uzun OS ve PFS sağlanmıştı(70). Bu yüzden HLA-A 02:01 pozitifliğinde ilk tedavi seçeneği olmaktadır. Tebentafusp, UM hücrelerinin yüzeyinde sunulan HLA-A 02:01 glikoprotein 100'e (gp100) güçlü bir şekilde bağlanan çözünür bir birinci sınıf monoklonal T-hücre reseptörü antagonistidir. CD-3 aracılığı ile sitokin ve sitolitik salınımına neden olur. Bu yüzden bu ilaç kullanımı ile sitokin salınım sendromu yan etki olarak karşımıza çıkabilmektedir. Grade-3 ve üzeri en sık yan etki cilt döküntü olup, 3-4. siklus sonrası yan etkilerde azalma olmuştur(71-72).

HLA-A 02:01 negatif olan hastaların tedavisinde optimal tedavi yaklaşımı oluşturulamamıştır. Bu hastalar öncelikle ulaşım sağlanıyorsa klinik çalışmalara yönlendirilmelidir. Metastatik UM en sık tutulan alan karaciğer olması ve karaciğer metastazlarının daha sıklıkla sağkalımı belirlemesi sebebi ile bu hastalar öncelikle karaciğer dominant hastalık ve karaciğer dışı metastatik hastalık olarak 2 farklı başlık altında tedavi edilmektedir.

Karaciğer dominant hastalıkta, seçilmiş olgularda karaciğer rezeksiyonu yapmak sağkalımda iyileşmeyi sağlamaktadır. Radyofrekans ablasyon, stereotaktik radyoterapi, hepatik intra-arteriel kemoterapi infüzyonu ve izole hepatik perfüzyon diğer seçilebilecek lokal tedavi yöntemleridir (71-72).Uygulanabilen bu yöntemler ile hastalarda daha uzun PFS avantajı sağladığı bilinmesine rağmen, OS etkisi henüz net değildir. Yine bu hastalarda, hangi yöntem hangi hastada tercih edilmeli sorusu akıllarda cevaplanması gereken bir diğer sorudur.

Ekstra hepatik hastalık tedavisinde ise sistemik tedavi ajanları tercih edilmektedir. UM hastalarında sitotoksik KT dirençli olması sebebi sıklıkla tercih edilmemektedir. Kullanılan ajanlar arasında dakarbazin, temozolamid, sisplatin, bendamustin, fotemustin gibi ajanlar kullanılmakta olup, ne tek başına kullanımlarında ne de kombine kullanımları ile OS artış sağlanamamıştır(73). Dakarbazin ve sisplatin kombinasyonunda yanıt oranları %9 oranlarında kalmıştır. Bu oran karaciğer metastazı olması durumunda ise %3 lere dek düşmüştür(74). UM hastalarının az rastlanıyor olması, cilt melanomlarından analogi yapılarak tedavi edilmesine neden olmaktadır. UM hastalarında sistemik tedavi kullanılacaksa mono-immunoterapiye göre daha iyi yanıt ve sağkalım sağlaması sebebi ile kombine immunoterapi tercih edilmektedir. Yapılan faz-2 çalışmada kombine immunoterapi ile beraber genel sağ kalım 19 ayların, hastaliksız sağ kalım 6 ayların üstüne çıkmaktadır. Kombine immunoterapi ulaşımı olmayan hastalarda, tek ajan immunoterapi kullanılabilir. Özellikle bu konuda PD-1 inhibitörü olan nivolumab ve pembrolizumab kullanılmaktadır. 56 hastanın dahil edildiği daha önceki tedavilere dirençli olan hastalarda PD-1/PDL-1 inhibitörleri kullanılmıştı. Bu hastaların 2/3'ü pembrolizumab tedavisi almıştı. Hastaların % 4'ünde yanıt alınmış olup, PFS 3 ay ve OS 8 aylardaydı (75).

Checkmate-172 çalışmasında ise ipilimumab tedavisine dirençli hastalarda tek ajan nivolumab tedavisi verilmişti. Hastalarda PFS 13 ay ve 18 aylık OS ise %35'lerde saptanmıştı (76).

UM tedavisinde istenilen sağkalım başarısı henüz sağlanamasa da devam eden tedavi çalışmaları sürmektedir. MDM-2/P53 inhibitörü olan alrizomadlin ile immunoterapi sonrası progresyon gösteren hastalarda denenmiş cevap oranları umut vaad edici olmuştur (77). Diğer çalışmaları devam eden tedaviler ise, 2022 ESMO kongresinde cilt melanomlarında başarısı ile söz ettiren tümör infiltre eden lenfosit ve histon deasetilaz inhibitörleri (HDAC) gibi epigenetik tedavilerdir (78-79).

SONUÇ

UM, sanıldığı gibi aksine hem biyolojik hem klinik olarak cilt melanomlarından farklıdır. Hızlı progresyonu, tedavi direnci ile kötü prognozludur. Cilt melanomlarında hem immunoterapiler hem de hedeflenmiş tedaviler ile sağlanan başarı, UM' de henüz elde edilememiştir. Ancak bu konuda devam eden çalışmalara umut vaad etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:549–553. doi:10.1016/j.ctrv.2012.01.002
2. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012;26:1170–1184. doi:10.1016/j.hoc.2012.08.004
3. Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M., et al. Uveal melanoma. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6:24. doi: 10.1038/s41572-020-0158-0.
4. Bronkhorst I.H.G., Jager M.J. Inflammation in uveal melanoma. *Eye.* 2013;27:217–223. doi: 10.1038/eye.2012.253.
5. Al-Jamal R.T., Cassoux N., Desjardins L., et al. The Pediatric Choroidal and Ciliary Body Melanoma Study: A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Ophthalmology.* 2016;123:898–907. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.024.
6. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal Melanoma: Trends in Incidence, Treatment, and Survival. *Ophthalmology.* 2011;118:1881–1885. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
7. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005;103(5):1000–1007. doi: 10.1002/cncr.20866.
8. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., et al. EURO CARE Working Group Incidence of Uveal Melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007;114:2309–2315. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
9. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:612–617. doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.034
10. Augsburger JJ, Schroeder RP, Territo C, et al. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:911. doi: 10.1136/bjo.73.11.911.
11. Ramaiya KJ, Harbour JW. Current management of uveal melanoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2007; 2:939.
12. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1537. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160707007
13. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:981. doi: 10.1001/archophth.2009.151.
14. Bataille V, Sasieni P, Cuzick J, et al. Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi. *Int J Cancer* 1995; 60:622. doi: 10.1002/ijc.2910600509.
15. van Hees CL, de Boer A, Jager MJ, et al. Are atypical nevi a risk factor for uveal melanoma? A case-control study. *J Invest Dermatol* 1994; 103:202. doi: 10.1111/1523-1747.ep12392754.
16. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, et al. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1998; 105:195. doi: 10.1016/s0161-6420(98)92205-9.
17. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, et al. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med* 1985; 313:789. doi: 10.1056/NEJM198509263131305.

18. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, et al. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1274. doi: 10.1001/archophth.1990.01070110090031
19. Shah CP, Weis E, Lajous M, et al. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005; 112:1599. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.04.020.
20. Walpole S., Pritchard A.L., Cebulla C.M., et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline *BAP1* Variant-Carrying Families Worldwide. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018;110:1328–1341. doi: 10.1093/jnci/djy171.
21. Weis E., Shah C.P., Lajous M., et al. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: A meta-analysis. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124:54–60. doi: 10.1001/archophth.124.1.54.
22. Eskelin S, Kivela T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 333- 338. doi: 10.1136/bjo.86.3.333.
23. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1582–1589. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.048.
24. Grossniklaus HE, Syed N, Hogan RN, Lloyd WC 3rd, Folberg R. Inadvertent evisceration of eyes containing uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127: 141- 145. doi: 10.1001/archophth.2008.543.
25. Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1215. doi: 10.1001/archophth.1987.01060090073031.
26. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(9):1268–1273. doi: 10.1001/archophth.1990.01070110084030.
27. Shields, Carol L et al. “American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture.” *Ophthalmology* vol. 122,6 : 1180-1186. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.026
28. DienerWest M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative ocular melanoma study group report No. 26. *Arch Ophthalmol* 123: 1639-1643. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639.
29. KrantzBA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol* 11: 279289, 2017. doi: 10.2147/OPHTH.S89591.
30. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer* 1990; 66:1596. doi:10.1002/1097-0142(19901001)66:7
31. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1894. doi: 10.1001/archophth.1983.01040020896012.
32. Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology* 2012; 119:1596. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017

33. Worley LA, Onken MD, Person E, et al. Transcriptomic versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1466. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2401.
34. Petrausch U, Martus P, Tönnies H, et al. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases. *Eye (Lond)* 2008; 22:997. doi: 10.1038/sj.eye.6702779.
35. Harbour JW, Chen R. The DecisionDx-UM Gene Expression Profile Test Provides Risk Stratification and Individualized Patient Care in Uveal Melanoma. *PLoS Curr* 2013; 5. doi:10.1371/currents.eogt.af8ba80fc776c8f1ce8f5dc485d4a618
36. Schuster R, Bechrakis NE, Stroux A, et al. Prognostic relevance of circulating tumor cells in metastatic uveal melanoma. *Oncology* 2011; 80:57. doi: 10.1159/000328283.
37. Aaberg TM Jr, Cook RW, Oelschläger K, et al. Current clinical practice: differential management of uveal melanoma in the era of molecular tumor analyses. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:2449. doi: 10.2147/OPHT.S70839
38. Gezgin G, Luk SJ, Cao J, et al. PRAME as a Potential Target for Immunotherapy in Metastatic Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135:541. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0729.
39. Collaborative Ocular Melanoma Study Group.. 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. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:670. doi: 10.1001/archophth.119.5.670.
40. Lane AM, Egan KM, Kim IK, et al. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:996. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.166. et al.
41. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, et al. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: Tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol* 132: 605613, 2014. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.77.
42. Straatsma BR, DienerWest M, Caldwell R, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Mortality after deferral of treatment or no treatment for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 136: 4754, 2003. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02270-5.
43. Damato BE. Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 2012; 49:66. doi: 10.1159/000328261
44. Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol* 1988; 72:494. doi: 10.1136/bjo.72.7.494.
45. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, et al. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97:769. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32512-5.
46. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Freire J, et al. Long-term survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. *Ophthalmology* 1998; 105:1670. doi: 10.1016/S0161-6420(98)99037-6
47. Ramaiya KJ, Harbour JW. Current management of uveal melanoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2007; 2:939. Doi:10:1586/17469899.2.6.939.

48. Sagoo MS, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011; 118: 402–407. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.007.
49. Shah SU, Shields CL, Bianciotto CG, et al. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2014; 121: 269–275. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.039
50. Gragoudas E, Li W, Goitein M, et al. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1665–1671. doi: 10.1001/archophth.120.12.1665.
51. Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA, et al. Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2015; 29:1194. doi: 10.1038/eye.2015.109.
52. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Radiogenic side effects after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:121. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1957
53. Krema H, Heydarian M, Beiki-Ardakani A, et al. A comparison between ¹²⁵Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:327. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302808.
54. Foulds WS and Damato BE: Lowenergy longexposure laser therapy in the management of choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224: 2631, 1986. doi:10.1007/BF02144128
55. Godfrey DG, Waldron RG, Capone A Jr. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:88. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00063-x.
56. Harbour JW, Meredith TA, Thompson PA, et al. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology* 2003; 110:2207. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00858-3.
57. Young LH, Howard MA, Hu LK, et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas using a liposomal preparation of benzoporphyrin derivative. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:186. doi:10.1001/archophth.1996.01100130180013
58. Fabian ID, Stacey AW, Papastefanou V, et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2017; 31:519. doi: 10.1038/eye.2017.22
59. Desjardins L, Dorval T, Lévy C, et al. Randomised study on adjuvant therapy by DTIC in choroidal melanoma. *Ophthalmologie* 1998; 12: 168–173
60. Lane AM, Egan KM, Harmon D, et al. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. *Ophthalmology* 2009; 116: 2206–2212. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.044.
61. Richtig E, Langmann G, Schlemmer G, et al. Safety and efficacy of interferon alfa-2b in the adjuvant treatment of uveal melanoma. *Ophthalmologie* 2006; 103: 506–511. doi: 10.1007/s00347-006-1350-7
62. Mallikarjuna K, Pushparaj V, Biswas J, et al. Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2007; 32: 281–290. doi: 10.1080/02713680601161220.

63. Surriga O, Rajasekhar VK, Ambrosini G, et al. Crizotinib, a c-Met inhibitor, prevents metastasis in a metastatic uveal melanoma model. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2817–2826. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0499.
64. Valsecchi, Matias E et al. “Adjuvant Sunitinib in High-Risk Patients with Uveal Melanoma: Comparison with Institutional Controls.” *Ophthalmology* vol. 125,2 (2018): 210-217.. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.017
65. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 408–416. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0946
66. DienerWest M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the collaborative ocular melanoma study group report 23. *J Clin Oncol* 22: 24382444, 2004. doi: 10.1200/JCO.2004.08.194.
67. Finger PT, Kurlı M, Reddy S, et al. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1270. doi: 10.1136/bjo.2005.069823.
68. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, et al. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6:1230.
69. Kujala E, Mäkitie T and Kivelä T: Very longterm prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 46514659, 2003. doi: 10.1167/iovs.03-0538.
70. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385:1196. doi: 10.1056/NEJMoa2103485.
71. Sato T, Nathan PD, Hernandez-Aya LF, et al. Intra-patient escalation dosing strategy with IMCgp100 results in mitigation of T-cell based toxicity and preliminary efficacy in advanced uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35S:ASCO #9531.
72. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, et al. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2020; 26:5869. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1247.
73. Flaherty LE, Unger JM, Liu PY, et al. Metastatic melanoma from intraocular primary tumors: the Southwest Oncology Group experience in phase II advanced melanoma clinical trials. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:568. doi: 10.1097/00000421-199812000-00008.
74. Kivelä T, Suciı S, Hansson J, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2003; 39:1115. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00132-1
75. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer* 2016; 122:3344. doi: 10.1002/cncr.30258.
76. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *Eur J Cancer* 2019; 119:168. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.010.
77. Tolcher AW, Reeves JA, McKean M, et al. Preliminary results of a phase II study of alrizomadlin (APG-115), a novel, small-molecule MDM2 inhibitor, in combination with

- pembrolizumab in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma or advanced solid tumors that have failed immuno-oncologic (I-O) drugs. *J Clin Oncol* 2021; 39;15.
78. Chandran SS, Somerville RP, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30251-6.
79. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18:408. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0946.