

Sereda Dominika, Nieścior Hubert, Metelska Aleksandra, Metelski Jakub. Clinical features and management of iris melanoma - a systematic review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):415-422. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.043>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.043>  
<https://zenodo.org/record/6982778>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 11.08.2022.

## **Clinical features and management of iris melanoma - a systematic review**

### **Sereda Dominika**

<https://orcid.org/0000-0003-4189-1674>

dominika.sereda1902@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

### **Nieścior Hubert**

<https://orcid.org/0000-0002-4709-4396>

hniescior@gmail.com

Medical University of Lublin, Aleje Raclawickie 1, 20-059 Lublin

### **Metelska Aleksandra**

<https://orcid.org/0000-0002-3166-1296>

metelskaaleksandra@gmail.com

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

### **Metelski Jakub**

<https://orcid.org/0000-0002-7110-9332>

jakub.metelski@o2.pl

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

## **Abstract**

### **Introduction and purpose**

Uveal melanoma is the most common primary intraocular malignancy in adults. Most of them arise in the choroid and ciliary body, whereas 2-5 % of the cases are located to the iris. Nevertheless, during the last few decades the incidence of this neoplasm has been increasing. The aim of the study is to discuss the risk factors, clinical features and methods of diagnosis and treatment of iris melanoma.

### **Description of the state of knowledge**

Iris melanomas vary in their shape, size, degree of pigmentation and clinical behavior and most commonly present as a nodular tumor located in the lower temporal iris quadrant. This localisation is linked to exposure to solar radiation, which among light-colored iris, skin color and pre-existing iris naevus, is a risk factor for this malignancy. Gender predilection for the development of iris melanoma is unclear, however, some studies indicate a predominance of female patients. The most common clinical symptoms are growth of a pre-existing naevus, detection of new, dark lesion, pain secondary to elevated IOP and blurred vision. Due to anterior location of this site of uvea, early diagnosis and treatment is possible. Slit-lamp examination, gonioscopy, and ultrasound biomicroscopy (UBM) allow staging of the tumor to guide the most appropriate treatment. As many primary iris lesions have a benign prognosis, surgical resection or radiotherapy is efficient way of treatment and allows good local tumor control.

### **Summary**

Iris melanoma is least frequent of all uveal melanomas and usually presents as variably pigmented, elevated, solitary lesion. When there is a clinical suspicion of malignancy slit-lamp examination and UBM should be performed. When early diagnosed it can be successfully treated.

**Key words:** iris; melanoma; uvea

### **Wstęp**

Czerniak błony naczyniowej gałki ocznej to najczęściej rozpoznawany nowotwór złośliwy, rozwijający się w obrębie narządu wzroku. Lokalizacja ta ustępuje miejsca jedynie skórze, stanowiąc około 4% stawianych diagnoz [1,2]. W obrębie tęczówki występuje on rzadziej niż w naczyniówce i ciele rzęskowym. Przednie położenie tego odcinka błony naczyniowej, umożliwia szybszą diagnozę oraz rozpoczęcie leczenia w mniej zaawansowanym stadium nowotworu, co w porównaniu z pozostałymi odcinkami, przekłada się na korzystny wynik terapii i lepszą jakość życia pacjentów [3,4,5]. W wielu przypadkach czerniaka tęczówki, nie obserwuje się jednak żadnych objawów [6]. W związku z tym, rutynowo wykonywane badania kontrolne u okulisty, są tak istotne w procesie diagnostyczno- leczniczym i mogą niejednokrotnie uratować wzrok pacjenta. Badania wskazują na to, że w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zachorowalność na czerniaka tęczówki wzrosła, co ma prawdopodobnie związek z wpływem promieniowania słonecznego i jego większym docieraniem do powierzchni ziemi [4]. Osoby z jasną karnacją i kolorem oczu są najbardziej narażone na zachorowanie [7]. Opracowane w ostatnich latach skuteczne metody leczenia zachowawczego pozwalają w wielu przypadkach na zachowanie widzenia i wiążą się ze znikomą ilością nawrotów [4].

### **Epidemiologia**

Na całym świecie w ciągu roku czerniak rozpoznawany jest u średnio 3- 7% populacji [1]. Ponad 90% tych rozpoznań dotyczy zmian zlokalizowanych w obrębie skóry [2]. W drugiej kolejności pojawia się on w strukturach oka, co według niektórych autorów stanowi niecałe 4% stawianych diagnoz i jednocześnie czyni ten nowotwór najczęstszym w obrębie gałki ocznej [1]. Biorąc pod uwagę struktury oka, z których wywodzi się on najczęściej, zdecydowanie jest to błona naczyniowa (ponad 87% przypadków) [8]. Tęczówka, będąca jej przednim fragmentem, zajęta jest w około 2-4% przypadków. Pozostałe rozpoznania dotyczą naczyniówki (90%) i ciała rzęskowego (6%) [9][3].

W zależności od regionu geograficznego, największym ryzykiem i częstością wystąpienia czerniaka błony naczyniowej oka obarczeni są przedstawiciele rasy kaukaskiej, zwłaszcza mieszkańcy północnej Europy np. Norwegowie czy Duńczycy [3]. Według Khan i wsp. nawet 95.4% wszystkich rozpoznań dotyczy osób o jasnej karnacji [10]. Liczba przypadków maleje wraz z przemieszczaniem się ku południowej części kontynentu [11]. Z kolei w Azji oraz Afryce czerniak błony naczyniowej oka jest znacznie rzadszym rozpoznaniem, rzędu 0,2- 0,3 na milion rocznie [12]. Badania wskazują na to, że w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zachorowalność na czerniaka tęczówki wzrosła, co ma prawdopodobnie związek z wpływem promieniowania słonecznego i jego większym docieraniem do powierzchni ziemi. Pacjenci z tym rozpoznaniem mają jednak zwykle młodszy wiek w momencie stawiania diagnozy- jest to średnio między 45 a 65 rokiem życia- a także mniejsze ryzyko przerzutów, w porównaniu z pacjentami z czerniakiem tylnego odcinka błony naczyniowej oka [4]. Niektóre źródła wskazują na częstsze występowanie nowotworu u kobiet [3].

### **Czynniki ryzyka**

Wraz z wiekiem rośnie częstość występowania czerniaka tęczówki. Niektóre badania wskazują na nieznaczoną predylekcję nowotworu w stosunku do płci damskiej. Co więcej, u kobiet częściej rozwija się on z wcześniej występujących znamion barwnikowych tęczówki, które są niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tego schorzenia [3]. Ponadto udowodniono, że do wystąpienia omawianego nowotworu predysponują piegi i znamiona zlokalizowane poza narządem wzroku- w obrębie skóry [13]. Szczególnie duże zagrożenie stanowią te zbudowane z komórek mających cechy atypii [14]. Kolejnymi czynnikami ryzyka są jasny kolor oczu, skóry oraz włosów [10]. Szereg badań wykazał zależność pomiędzy częstością występowania nowotworu, a zwiększoną ekspozycją na promieniowanie UV. Ze względu na przednie położenie tęczówki i jej bezpośrednią ekspozycję na światło słoneczne, a także wzrost częstości stawianych rozpoznań, wpływ promieniowania może mieć znaczenie w patogenezie choroby, jednak kwestia ta wciąż pozostaje dyskusyjna [15]. Na uwagę zasługuje fakt, iż określone mutacje genów supresorowych i onkogenów, które powszechnie przyczyniają się do rozwoju innych nowotworów, są często nieobecne w przypadku czerniaka gałki ocznej. Ponadto dane dostępne w piśmiennictwie pokazują, że zmiany chromosomalne obserwowane w czerniaku tęczówki różnią się od tych obecnych w czerniaku tylnego odcinka błony naczyniowej. Do mutacji zwiększających ryzyko rozwoju nowotworu tęczówki należą m.in. utrata chromosomu 3, utrata regionu chromosomalnego 9p21, odpowiadającego genowi supresorowemu nowotworu CDKN2A, czy mutacja genu BRAF, obecna także w przypadku większości czerniaków skóry [15, 16].

### **Objawy kliniczne**

Większość czerniaków tęczówki wywodzi się z istniejącego wcześniej znamienia i ma postać izolowanej, uniesionej zmiany o zróżnicowanej pigmentacji. Obserwowane przypadki różnią się jednak zarówno wielkością, kształtem jak i barwą. Zmiana okrągła, owalna, rozlana, o nieregularnych brzegach, o intensywnej barwie lub amelanotyczna, zniekształcająca źrenicę, a czasem zupełnie niewidoczna, może budzić podejrzenie nowotworu. Zaobserwowano, że nierównomierne rozmieszczenie barwnika jest częściej związane z szybką progresją choroby i złym rokowaniem. Około 10 % czerniaków tęczówki ma postać rozlaną i powoli zmienia jej zabarwienie, rozprzestrzeniając się na coraz większym obszarze [4]. Szczególna odmiana rozlanego czerniaka, obserwowana u młodszych pacjentów, składająca się z okrągłych, bezbarwnych guzków zgromadzonych obok siebie określana jest jako czerniak tapioka, ze

względu na swoje makroskopowe podobieństwo do puddingu z pereł tapioki [3]. W zmianach amelanotycznych często obserwuje się drobne naczynia krwionośne, będące wynikiem procesu neowaskularyzacji w obrębie nowotworu [17].

Czerniak tęczówki lokalizuje się najczęściej w dolnym skroniowym kwadrancie. W badaniu przeprowadzonym przez Krohn i wsp. 89% obserwowanych nowotworów dotyczyło dolnej części tęczówki, co potwierdza także wiele innych doniesień. Ta charakterystyczna lokalizacja związana jest z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. W związku z tym, że górna krawędź oczodołu i powieka osłaniają górną część tęczówki, a nos- jej część przysrodkową, dolny skroniowy kwadrant jest prawdopodobnie najbardziej nasłonecznionym obszarem tęczówki, zaś górny przysrodkowy kwadrant najmniej [3, 18]. Biorąc pod uwagę położenie w stosunku do źrenicy, czerniaki tęczówki najczęściej lokalizują się w części centralnej, zniekształcając jej brzeg, a najrzadziej obwodowo. Mogą rozprzestrzeniać się zarówno do przedniej jak i tylnej komory oka, gdzie zwykle ogranicza je soczewka [19].

Miejscowe naciekanie nowotworu z zajęciem ciała rzęskowego wraz z blokadą odpływu cieczy wodnistej w kącie przesączania przez komórki neoplazmatyczne, lub ucisk guza na powyższą strukturę, skutkuje wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego i rozwojem wtórnej jaskry. Pacjent odczuwa wówczas ból oka, który skłania go do wizyty u okulisty. W przypadku czerniaka tęczówki dochodzi do tego znacznie częściej niż w sytuacjach, gdy proces chorobowy dotyczy tylnej części błony naczyniowej. Ponadto leki hipotensyjne stosowane miejscowo w celu obniżenia ciśnienia są często nieskuteczne, co prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerwu wzrokowego [4,20]. Choć większość guzów tęczówki jest zwykle mniejsza niż ich odpowiedniki w odcinku tylnym w momencie rozpoznania, pojawienie się jaskry z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na obecność przerzutów [4].

Pacjent może zgłaszać także pogorszenie widzenia, co związane jest z neowaskularyzacją nowotworową i wynaczynieniem krwi do przedniej komory oka. Inne objawy, takie jak zaczerwienienie i ból oka, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie spowodowane przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej, zaćma sektorowa oraz wywinięcie listka barwnikowego tęczówki, były również obserwowane wśród diagnozowanych chorych [3,4].

### **Rozpoznanie i różnicowanie**

Shields i wsp. opracowali algorytm ABCDEF czerniaka tęczówki, który analogicznie do powszechnie znanego ABCDE czerniaka skóry, opisuje charakterystyczne cechy znamion, na które należy zwrócić uwagę, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo ich nowotworowej etiologii. Ułatwia to wczesne rozpoczęcie diagnostyki oraz leczenia. Są to: A (age)- młody wiek, B (blood)- epizody krwistka w wywiadzie chorobowym, C (clock)- lokalizacja zmiany między 4 a 9 godziną na tarczy zegara, D (diffuse configuration)- zmiana rozlana, E (ectropion)- wywinięcie listka barwnikowego tęczówki, F (feathery margin)- nierówny brzeg zmiany [21].

Czerniaka tęczówki należy różnicować z licznymi innymi stanami i schorzeniami takimi jak: wrodzona heterochromia, znamiona i torbiele tęczówki, wrodzona ektropia tęczówki, zespół Cogana-Reese'a, syderoza, hemosyderoza, jaskra barwnikowa, guzki Koeppe lub Busacca w przebiegu sarkoidozy, guzki Lischa w przebiegu nerwiakowłókniakowatości, przerzuty do tęczówki, mięśniak gładkokomórkowy, żółtakoziarniniak młodzieńczy czy czerniak ciała rzęskowego szerzący się do tęczówki [4].

Diagnostykę w kierunku czerniaka tęczówki rozpoczyna się od wnikliwej oceny zmiany z użyciem lampy szczelinowej. W następnej kolejności wykonywane są badania obrazowe, takie

jak UBM (USG przedniego odcinka gałki ocznej) i AS-OCT (optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka gałki ocznej), które umożliwiają dokładną ocenę wielkości guza oraz głębokości nacieku [5]. UBM pomaga odróżnić łagodne zmiany tęczówki od torbieli, a także uwidocznić zajęcie kąta komory przedniej i ciała rzęskowego. Badanie to ma wysoką skuteczność w ocenie zmian o intensywnej pigmentacji, o wymiarach większych niż 3 mm oraz naciekających w kierunku tylnej części gałki ocznej. Według Hau i wsp. AS-OCT ma natomiast przewagę nad UBM w przypadku zmian tęczówki o średnicy mniejszej niż 2 mm oraz słabiej zabarwionych [22]. Rzadziej wykonywana angiografia fluoresceinowa pozwala uwidocznić nieregularny przebieg naczyń, hiperfluorescencję oraz wyciek barwnika w obrębie i wokół guza. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny mogą także ułatwić diagnostykę.

Przy podejrzeniu czerniaka zaleca się również wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Liczne badania wskazują bowiem na zależność pomiędzy typem histologicznym nowotworu tęczówki a jego rokowaniem [4].

### **Leczenie**

Ponieważ wiele pierwotnych zmian w tęczówce ma łagodny charakter, początkowo stosowane jest leczenie zachowawcze [4]. Małe znamiona, nie wykazujące cech wzrostu, poddawane są obserwacji. W przypadku rozpoznania czerniaka, który się powiększa, kiedy jego średnica jest jeszcze niewielka, w zależności od zajętych struktur, wykonuje się zabieg częściowej irydektomii, irydotrabekulektomii lub irydocykletektomii, z zachowaniem odpowiedniego marginesu 1-2 mm zdrowych tkanek [5, 20]. Postęp w mikrochirurgii, jaki dokonał się w ostatnich latach zapewnia aktualnie skuteczne, doszczętne i obarczone niewielką ilością powikłań leczenie zabiegowe. Po operacji może wystąpić jednak podwójne widzenie, światłowstręt, przemieszczenie soczewki, krwotok, wtórna jaskra, odwarstwienie siatkówki czy obrzęk plamki [4].

Gdy wielkość zmiany, jej rozlany charakter lub rozsiew nie pozwalają na doszczętne wycięcie, leczenie chirurgiczne uzupełnia się brachyterapią lub radioterapią wiązką protonów. Brachyterapia polega na dostarczeniu promieniowania do guza bezpośrednio przez rogówkę, przy użyciu radioaktywnej płytki izotopowej, umieszczonej na powierzchni gałki ocznej. Innowacyjna terapia protonowa zapewnia jeszcze większą precyzję, jednak dostępność tej metody dla pacjentów jest wciąż ograniczona. Opisane formy radioterapii stosowane są też samodzielnie z podobnym efektem terapeutycznym, a ponadto nie wiążą się z szeregiem wspomnianych powikłań pooperacyjnych. Częściej jednak wiążą się z zaćmą i jaskrą. Leczenie zachowawcze jest wysoce skuteczne i wiąże się ze znikomą ilością nawrotów [4,23].

Gdy stan zaawansowania nowotworu, jego wielkość, rozsiew i naciekanie okolicznych struktur nie pozwalają na zastosowanie powyższych metod, przeprowadza się operację wyłuszczenia gałki ocznej. W niektórych przypadkach konieczne jest poszerzenie zabiegu o usunięcie okolicznych struktur. Enukleacja jest najbardziej inwazyjną i ostateczną metodą leczenia [4, 5].

### **Podsumowanie**

Wśród wszystkich czerniaków błony naczyniowej gałki ocznej, nowotwór rozwijający się pierwotnie w tęczówce występuje najrzadziej. Ilość rozpoznawanych przypadków choroby zwiększyła się w ciągu ostatnich lat, co związane jest prawdopodobnie z rosnącą ekspozycją narządu wzroku na promieniowanie słoneczne. Charakterystyczne umiejscowienie czerniaka

tęczówki w przedniej części oka, pozwala w wielu przypadkach na wczesne wykrycie zmiany i zastosowanie skutecznego leczenia oszczędzającego.

Contribution of authors:

D. Sereda - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

H.Nieścior- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

J. Metelski- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

A. Metelska- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

### **Bibliografia:**

1. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Jun 15;6(7):1230-44. PMID: 23826405; PMCID: PMC3693189.
2. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998 Oct 15;83(8):1664-78. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cncr23>3.0.co;2-g. PMID: 9781962.
3. Krohn J, Sundal KV, Frøystein T. Topography and clinical features of iris melanoma. *BMC Ophthalmol.* 2022 Jan 3;22(1):6. doi: 10.1186/s12886-021-02236-3. PMID: 34980044; PMCID: PMC8725464.
4. Russo A, Avitabile T, Reibaldi M, Bonfiglio V, Pignatelli F, Fallico M, Caltabiano R, Broggi G, Russo D, Varricchio S, Spatola C, Basile A, Liardo RLE, Milazzotto R, Arena F, Foti PV, Longo A. Iris Melanoma: Management and Prognosis. *Appl. Sci.* 2020; Oct (24):8766. <https://doi.org/10.3390/app10248766>
5. Singh AD, Damato BE. Iris Melanoma. *Clinical Ophthalmic Oncology.* Springer, Cham. 2019:155–184 [https://doi.org/10.1007/978-3-030-17879-6\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-030-17879-6_10)
6. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol.* 2015 Mar-Apr;33(2):183-96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.010. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25704938.
7. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005 Mar 1;103(5):1000-7. doi: 10.1002/cncr.20866. PMID: 15651058.
8. Nagarkar R, Roy S, Wagh A, Kokane G, Adhav A, Pawar S. Ocular melanoma: A rare entity. *J Head Neck Physicians Surg* 2019;7:79-81
9. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, Kelly CC, Rudich DS, Nagori AV, Wakade OA, Mehta S, Forte L, Long A, Dellacava EF, Kaplan B, Shields JA. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009 Aug;127(8):989-98. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.208. PMID: 19667335.
10. Khan S, Finger PT, Yu GP, Razzaq L, Jager MJ, de Keizer RJ, Sandkull P, Seregard S, Gologorsky D, Scheffler AC, Murray TG, Kivelä T, Giuliari GP, McGowan H, Simpson

- ER, Corriveau C, Coupland SE, Damato BE. Clinical and pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma: a multicenter international study. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jan;130(1):57-64. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.286. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21911649.
11. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2309-15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032. Epub 2007 May 11. PMID: 17498805.
  12. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol*. 2009 Sep;93(9):1129-31. doi: 10.1136/bjo.2008.150292. PMID: 19704035.
  13. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN Jr. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Curr Eye Res*. 2017 Aug;42(8):1085-1093. doi: 10.1080/02713683.2017.1297997. Epub 2017 May 11. PMID: 28494168.
  14. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):536-543.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.008. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19167086.
  15. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 Mar;25(2):171-81. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00979.x. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22268848; PMCID: PMC4470256.
  16. Mensink HW, Vaarwater J, de Keizer RJ, de Wolff-Rouendaal D, Mooy CM, de Klein A, Paridaens D. Chromosomal aberrations in iris melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3):424-8. doi: 10.1136/bjo.2010.181289. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20881029.
  17. Karimi S, Pahlevani P. Tapioca Melanoma of the Iris: A Case Report. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019 Jul 18;14(3):376-381. doi: 10.18502/jovr.v14i3.4794. PMID: 31660116; PMCID: PMC6815328.
  18. Houtzagers LE, Wierenga APA, Ruys AAM, Luyten GPM, Jager MJ. Iris Colour and the Risk of Developing Uveal Melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 28;21(19):7172. doi: 10.3390/ijms21197172. PMID: 32998469; PMCID: PMC7583924.
  19. Schwab C, Mayer C, Zalaudek I, Riedl R, Richtig M, Wackernagel W, Hofmann-Wellenhof R, Richtig G, Langmann G, Tarmann L, Wedrich A, Richtig E. Iris Freckles a Potential Biomarker for Chronic Sun Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May 1;58(6):BIO174-BIO179. doi: 10.1167/iovs.17-21751. PMID: 28715582.
  20. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017 Feb;31(2):241-257. doi: 10.1038/eye.2016.275. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27911450; PMCID: PMC5306463.
  21. Shields CL, Kaliki S, Hutchinson A, Nickerson S, Patel J, Kancherla S, Peshtani A, Nakhoda S, Kocher K, Kolbus E, Jacobs E, Garoon R, Walker B, Rogers B, Shields JA. Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):766-72. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.042. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290981.
  22. Hau SC, Papastefanou V, Shah S, Sagoo MS, Restori M, Cohen V. Evaluation of iris and iridociliary body lesions with anterior segment optical coherence tomography versus ultrasound B-scan. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jan;99(1):81-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305218. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25091953; PMCID: PMC4283679.

23. Rahmi A, Mammari H, Thariat J, Angellier G, Herault J, Chauvel P, Kodjikian L, Denis P, Grange JD. Proton beam therapy for presumed and confirmed iris melanomas: a review of 36 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Sep;252(9):1515-21. doi: 10.1007/s00417-014-2735-y. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25038910.