

Melanoma conjuntival. Revisión

M. Vázquez Barrero
N. Ibáñez Flores

MD, PhD
Institut Català
de Retina
Barcelona

Correspondencia:
Mercedes Vázquez Barrero
Institut Català de Retina
Pau Alcover, 69-71
08017 Barcelona
E-mail:
mvazquezbarrero@yahoo.
com

Resumen

El melanoma cutáneo se origina en la mayoría de los casos de una melanosis adquirida primaria, pero también puede originarse a partir de un nevus o de novo.

La melanosis adquirida primaria se caracteriza, desde el punto de vista histopatológico, por la presencia de melanocitos anormales próximos a la capa basal del epitelio. El manejo de la melanosis adquirida primaria depende principalmente de su extensión y de su asociación o no, a melanoma cutáneo. Puede observarse si ocupa 1 o menos horas de reloj. Melanosis de mayor tamaño deben considerarse para tratamiento. La biopsia escisional con doble hilera de crioterapia en los márgenes de la lesión es el tratamiento de elección. Otras alternativas son la crioterapia sola o la aplicación tópica de mitomicina C al 0.01%, también válidas para los casos de melanosis recurrente. Si la recurrencia es extensa o con afectación corneal, la mitomicina C puede ser utilizada.

El manejo del melanoma conjuntival, depende de la extensión de la lesión. La escisión quirúrgica de la lesión siguiendo la técnica del "no touch", manteniendo unos márgenes libres de tumor de 3 mm. seguida por una doble hilera de crioterapia, es el procedimiento estándar. Si hay alguna melanosis adquirida primaria asociada debe tratarse también.

Resum

El melanoma cutani s'origina en la majoria dels casos d'una melanosis adquirida primària, però també pot originar-se a partir d'un nevus o de novo.

La melanosis adquirida primària es caracteritza, des del punt de vista histopatològic, per la presència de melanòcits anormals propers a la capa basal de l'epiteli. El maneig de la melanosis adquirida primària depèn principalment de la seva extensió i de la seva associació o no, a melanoma cutani. Pot observar-se si ocupa 1 o menys hores de rellotge. Melanosis de major grandària han de considerar-se per a tractament. La biòpsia escisional amb doble filera de crioteràpia en els marges de la lesió és el tractament d'elecció. Altres alternatives són la crioteràpia o l'aplicació tòpica de mitomicina C al 0.01%, també vàlides per als casos de melanosis recurrent. Si la recurrència és extensa o amb afectació corneal, la mitomicina C pot ser utilitzada.

El maneig del melanoma cutani, depèn de l'extensió de la lesió. L'escissió quirúrgica de la lesió seguint la tècnica de el "no touch", mantenint uns marges lliures de tumor de 3 mm. seguida per una doble filera de crioteràpia, és el procediment estàndard. Si hi ha alguna melanosis adquirida primària associada ha de tractar-se també.

Summary

Conjunctival melanoma most commonly arises from primary acquired melanosis, but it can also arise from a nevus or de novo. Primary acquired melanosis is a benign condition characterized, histopathologically, by the presence of abnormal melanocytes near the basal layer of the epithelium.

The management of primary acquired melanosis depends on its extension and the association or not with melanoma. Observation is allowed if the melanosis measures 1 clock hour or less. PAM of greater size should be considered for treatment. Complete excisional biopsy with double freeze-thaw cryotherapy at the margins is the preferable option. Another alternatives are cryotherapy alone or topical mitomycin C chemotherapy. These last choices are often used for recurrent melanosis. If there is extensive recurrence with involvement of the cornea, topical mitomycin C can be used. The management of malignant melanoma depends on the extension of the lesion. Complete excision of the tumor using the no touch technique, with 3 mm margins followed by doubled freeze-thaw cryotherapy, is the standard procedure. If there is any associated primary acquired melanosis, it must be treated.

Introducción

El melanoma conjuntival es una neoplasia poco frecuente pero una de las más malignas de la superficie ocular. La mayoría de las veces se origina de una melanosis adquirida primaria, pero puede también originarse de un nevus o aparecer de novo.

La incidencia de melanoma conjuntival es baja, de 0.27 a 0.54 por millón de habitantes y algo mayor en Finlandia, de 0.4 a 0.8 por millón¹. No obstante, Yu, *et al.*² reportan que la incidencia de esta patología ha aumentado en un 295% en hombres blancos a lo largo de un período de 27 años, especialmente en mayores de 60 años. Por lo tanto, es una patología que hay que tener en cuenta y realizar su diagnóstico y tratamiento lo más precozmente posible, así como llevar a cabo un adecuado seguimiento.

La Comisión de Cirujanos de Cáncer del Colegio Americano y la Sociedad Americana del Cáncer realizaron un estudio extenso de 84.836 casos de melanoma y los clasificaron en cutáneos (91%), oculares (5%), mucosos (1%) y de primario desconocido (2%)³. Dentro de los melanomas oculares, 85% fueron uveales y 5% fueron conjuntivales.

Diagnóstico

Existen una serie de algoritmos utilizados en Dermatología para la detección precoz del melanoma cutáneo como el Algoritmo del ABCDE (A de Asimetría, B de bordes irregulares, C de variedad de colores, D de diámetro mayor de 6 mm. y E de evolución)⁴. Otro algoritmo que puede ayudarnos a sospechar un melanoma cutáneo es el de CASH (C de colores, A de desorden en la arquitectura, S de simetría y H de homogeneidad / heterogeneidad)⁴. Y aún más allá se han descrito unos signos “de cuentos de hadas” para facilitar el diagnóstico de esta entidad. Así tenemos el signo del “patito feo”, el signo de la caperucita roja, el signo de la bella y la bestia^{4,5}.

No obstante todos los signos anteriormente descritos para el diagnóstico precoz del melanoma cutáneo, no son aplicables al melanoma conjuntival^{4,5}. Pero lo que sí es importante tener en cuenta es que, la mayoría de los melanomas conjuntivales se originan de una melanosis adquirida primaria (MAP). Así en un estudio realizado por Shields, *et al.*⁶, en 150 casos consecutivos, el melanoma conjuntival se originó de una MAP en 53% de los casos, de un nevus en 4%, de novo en 37% y no fue identificado el factor de riesgo en un 6% de los casos. Por lo tanto hablaremos primero de la melanosis adquirida primaria como factor

de riesgo en el desarrollo de melanoma conjuntival y luego, del melanoma conjuntival, propiamente dicho.

Presentación clínica

MAP: melanosis adquirida primaria

La melanosis adquirida primaria es un término macroscópico para describir una lesión conjuntival pigmentada y plana, sin embargo, Damato, *et al.*⁷ enfatizan que un término más adecuado sería neoplasia intraepitelial conjuntival melanocítica (NICM), es decir, se debe utilizar mejor el término histopatológico, que es más preciso. A su vez esta NICM puede dividirse en grados dependiendo del patrón de extensión horizontal (basal, pagetoide, en nidos), del grado de extensión vertical de la capa basal a la superficie (porcentaje de afectación del grosor epitelial), y finalmente, del grado de atipia celular (tamaño del núcleo y del citoplasma, tasa de mitosis y nucleolo).

La MAP afecta principalmente a adultos de raza blanca pero puede afectar a otras razas: afro-americanos, hispanos y asiáticos (4%) con una edad promedio de 56 años (rango de 16 a 90 años)⁸. Puede afectar cualquier parte de la conjuntiva, incluyendo la conjuntiva bulbar (91%), limbar (55%), fondos de saco (13%), conjuntiva tarsal (12%), carúncula (11%) y córnea (23%). En la conjuntiva bulbar predomina a nivel temporal (57%), siguiendo por orden de frecuencia la zona inferior (45%), nasal (42%), y, por último, la superior (37%)⁸.

Es importante la extensión de la MAP en la primera visita. Cada hora de extensión aumenta el riesgo de su recurrencia después de la cirugía y aumenta en 1.7 el riesgo de presentar un melanoma.

La MAP es una lesión clásicamente unilateral, plana, que puede presentarse en parches y tener cualquier tamaño, afectando desde una a las 12 horas del reloj. Puede ser multifocal y afectar tarso, fondos de saco y córnea; por eso es importante evertir los párpados para hacer un examen completo (Figura 1).

La sospecha de MAP debe ser mayor si el paciente es de fototipo claro (ya que en estos pacientes la melanosis racial es menos frecuente), o tiene historia previa de melanoma cutáneo o conjuntival.

También es importante valorar los párpados para descartar cualquier lesión asociada, tipo lentigo maligno, la contraparte en piel de la MAP, ya que puede predisponer a melanoma cutáneo, así como la MAP predispone a melanoma conjuntival.

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con melanosis racial y nevus melanocítico.

La melanosis racial ocurre en pacientes con fototipos oscuros, no importa la raza. El pigmento se concentra en el limbo y se extiende a córnea de forma bilateral. El nevus melanocítico aparece en la infancia, de localización nasal o temporal, tocando el limbo pero no invade la córnea, hay pigmento profundo en el epitelio y presenta quistes intralesionales.

Otros diagnósticos diferenciales con la MAP incluyen la melanosis secundaria (trauma; inflamación; exposición; enfermedades sistémicas como la ocrónosis; colirios como la Epinefrina y Argyrol; medicaciones sistémicas con componentes coloidales de plata; ingestión de plata como por ejemplo, el material de pintura y cuerpos extraños⁵.

Desde un punto de vista histopatológico, la MAP puede clasificarse en MAP de bajo riesgo con atipia (melanocitos de tamaño pequeño a mediano, con tasa núcleo-citoplasma alta y ausencia de nucleolo) y MAP de alto riesgo con atipia (características más heterogéneas)⁹. La primera tiene un riesgo de evolucionar a melanoma conjuntival de un 15%, mientras que en la segunda, el riesgo se incrementa hasta un 94%.

Melanoma conjuntival

El melanoma conjuntival se presenta de forma clásica como un nódulo marrón, bronceado o rosado con vasos intrínsecos y vasos que le alimentan (Figura 2). No obstante, también debemos sospechar la existencia de un melanoma aunque no encontremos la típica lesión que acabamos de describir. Así, en aquellos casos de MAP confluyente, marrón oscuro, opaca, con dilatación vascular leve debemos estar alerta y realizar una biopsia escisional con crioterapia de los márgenes de la lesión.

Tuomala y Kivela¹⁰ encontraron una incidencia acumulada a 10 años de metástasis regional de 11%, pero si el grosor de la lesión era mayor de 2 mm, esta incidencia se incrementaba a 18% y la incidencia de metástasis sistémica en estos casos era de un 30%.

La detección precoz del melanoma es muy importante para mejorar el pronóstico de estos pacientes y por tanto, para prevenir la aparición de metástasis. Así tenemos que los principales factores de riesgo de metástasis son el grosor de la lesión (si la lesión es mayor de 2 mm), la afectación de fondos de saco, párpados o carúncula, la recurrencia local (Figuras 3 y 4), bordes afectados

Figura 1.
MAP de extensión
≤ 1 hora



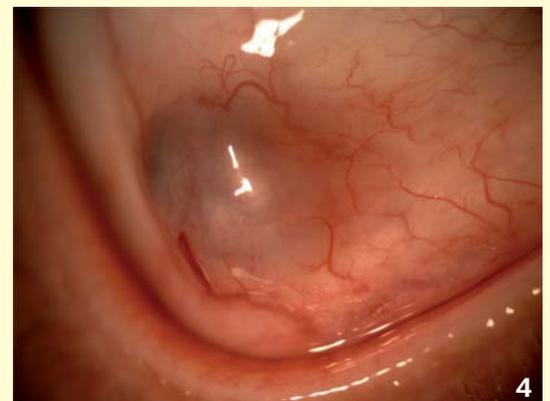
Figura 2.
Melanoma conjuntival
originado de una MAP



Figura 3.
Recidiva de un
melanoma conjuntival



Figura 4.
Recidiva de un melanoma
conjuntival



en la muestra anatomopatológica o la localización extralimbar.

Shields, *et al.*⁶ realizaron un estudio de 150 casos consecutivos de melanoma conjuntival y encontraron que la incidencia de metástasis fue de 16% a los 5 años, 26% a los 10 años y de 32% a los 15 años.

Paridaens, *et al.*¹¹ en un estudio clinicopatológico de 256 casos de melanoma conjuntival primario reporta una tasa de mortalidad a 5 años de 17%, a 10 años de 30% y a 15 años de 32%. Shields, *et al.*⁶ reporta unas tasas de mortalidad inferiores, de 7% a 5 años y de 13% a 8 años. Estas diferencias pueden explicarse si tomamos en cuenta los diferentes factores de riesgo de los pacientes analizados en estos estudios.

Inmunohistoquímica

La tinción inmunohistoquímica de lesiones cutáneas melanocíticas y melanomas, con anticuerpos dirigidos contra los antígenos celulares expresados por melanocitos, tales como: S-100, HMB-45, y MART-1, ha sido de utilidad en el diagnóstico de estas lesiones. No obstante, estos estudios inmunohistoquímicos no se realizan de rutina para diferenciar lesiones conjuntivales melanocíticas sospechosas.

En un estudio realizado por Jacobie, *et al.*¹², encontraron que el estudio inmunohistoquímico con HMB-45 y Ki-67 son armas adyuvantes en el diagnóstico de lesiones conjuntivales melanocíticas malignas.

La inmunorreactividad al HMB-45 sugiere una melanogénesis anormal más que un marcador de actividad celular.

El Ki-67 fue aún de mayor utilidad, según el estudio realizado por Jacobie, *et al.*¹². El índice de proliferación, es decir, el porcentaje de células positivas para este antígeno es mayor en melanomas (> 10% de positividad) si lo comparamos con los nevus (aproximadamente 1%).

Por lo tanto el estudio inmunohistoquímico con HMB-45 y Ki-67 es de ayuda para la valoración más adecuada, desde un punto de vista histopatológico, de lesiones conjuntivales melanocíticas benignas y malignas.

Tratamiento

El adecuado manejo de la melanosis adquirida primaria es un aspecto de extrema importancia si recordamos que un gran número de melanomas conjuntivales tienen su origen en ella. Así un adecuado manejo de

la MAP, podría prevenir el desarrollo a posteriori de un melanoma conjuntival.

Manejo de MAP

Los factores a tener en cuenta para un adecuado manejo de esta patología son: extensión de la misma; historia previa de melanoma cutáneo o conjuntival, afectación de la córnea, carúncula, conjuntiva tarsal o conjuntiva bulbar, status del ojo ipsi y contralateral y el estado general paciente. De todos ellos, el factor determinante será la extensión de la lesión⁵.

Si la lesión ocupa menos de una hora de extensión es posible observarla. Si es mayor de 1 hora, lo mejor es realizar biopsia escisional con crioterapia asociada: doble hilera en los márgenes de la lesión. Esto permitirá el estudio histopatológico de la lesión y permitirá valorar el grado de atipia y por consiguiente, el riesgo para un posible melanoma. Otra opción de tratamiento es realizar sólo crioterapia de toda la lesión.

Si la MAP es recurrente se puede realizar cirugía o crioterapia, si se trata de lesiones pequeñas, o quimioterapia con Mitomicina C si se trata de lesiones más extensas o con afectación de córnea (Figura 5).

Quimioterapia con Mitomicina C

La Mitomicina C al 0.04% es otra opción terapéutica en caso de MAP extensa o como tratamiento coadyuvante en casos de MAP con atipia y márgenes positivos¹³.

En el caso de una MAP extensa es necesario hacer biopsia de aquellas áreas sospechosas de malignidad. Si el resultado de la biopsia es una MAP con atipia se puede realizar crioterapia en doble hilera de los márgenes de la lesión e iniciar tratamiento coadyuvante con Mitomicina C.

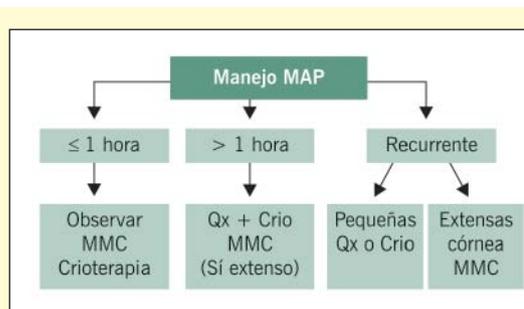


Figura 5.
Manejo de la Melanosis
Adquirida Primaria

La Mitomicina C al 0.04% se aplica 4 veces al día durante 15 días. Se deben realizar 3 ciclos a estas dosis. Entre los efectos colaterales que produce tenemos efectos transitorios como: queratoconjuntivitis, edema palpebral y defectos epiteliales (probablemente por deficiencia límbica), y efectos a largo plazo, como: pannus, alergia, leucoma corneal, estenosis puntal, simblefaron y cambios conjuntivales cicatriciales^{13,14}.

Otro uso para la Mitomicina C es el intraoperatorio, aunque esta vía debe ser investigada más a fondo. También está siendo estudiado su potencial uso subconjuntival¹³.

Interferon alfa-2b

El interferon alfa-2b parece tener un efecto inmunoregulatorio indirecto más que un mecanismo anti-tumoral directo. En una serie de cinco casos¹⁵ se demostraron resultados alentadores a corto plazo, así como regresión del melanoma conjuntival y corneal después de su uso tópico. El interferon alfa-2b puede utilizarse como terapia coadyuvante en estos casos después de la escisión quirúrgica y aplicación de crioterapia, así como en las recurrencias. También puede ser de utilidad en pacientes que no toleran la Mitomicina C.

El interferon alfa-2b administrado de forma tópica muestra buena tolerancia y no parece tener efectos sistémicos. Finger, *et al.*¹⁵ refieren el uso de tapones lagrimales con la finalidad de disminuir los efectos colaterales sistémicos.

Una desventaja del interferón alfa-2b es su coste, de 3 a 5 veces mayor que la Mitomicina C, lo cual es debido en parte a que su uso debe ser más prolongado, alrededor de 3 meses. La dosis que reportan Finger, *et al.*¹⁵ es de 1 millón U/ml: 4 veces al día durante 3 meses. No obstante, diferentes concentraciones, vías de administración o duración del tratamiento deben ser estudiadas en busca de mejores resultados.

Entre los efectos adversos oculares tenemos la hiperemia conjuntival, irritación, erosión corneal epitelial, edema corneal y edema palpebral. Estos efectos son transitorios y reversibles al suspender la medicación, y algunos pueden mejorarse con una lubricación adecuada.

Manejo del melanoma conjuntival

El tratamiento del melanoma conjuntival consiste en la escisión completa de la lesión utilizando la técnica de "no touch" con márgenes libres de lesión de 3 mm⁵. Otros procedimientos requeridos pueden ser la queratectomía si hay un componente corneal,

epiesclerectomía con alcohol para tratamiento del lecho escleral y crioterapia⁵. La crioterapia debe aplicarse a todos los márgenes de la lesión excepto la córnea y a todas aquellas áreas de MAP residual.

La reconstrucción del defecto puede realizarse mediante cierre primario, colgajos de transposición, colgajos libres, injerto de membrana amniótica con adhesivo tisular o adhesivo tisular sólo (para casos de defectos tarsales).

Si aparece una MAP en el seguimiento debe ser tratada de inmediato, mediante crioterapia o quimioterapia con Mitomicina C. Si el melanoma recurre debe ser extirpado y como terapia adyuvante debe aplicarse braquiterapia.

En casos de melanoma conjuntival avanzado o multifocal, especialmente en aquellos casos en los que hay afectación del globo ocular o invasión orbitaria puede requerirse una exenteración y/o radioterapia para extirpar la lesión localmente. No obstante, pueden ocurrir metástasis sistémicas en estos pacientes con enfermedad avanzada¹⁶.

Braquiterapia

La braquiterapia es un tratamiento coadyuvante en el melanoma conjuntival, para aquellos casos de recurrencia, cuando se evidencia tumor residual en el estudio anatomo-patológico o cuando hay afectación corneo-escleral. En un estudio retrospectivo de 11 casos con tumores de la superficie ocular¹⁷, de los cuales 5 eran melanomas y el resto carcinoma de células escamosas, los resultados fueron satisfactorios, no evidenciándose recurrencia en el sitio del tratamiento. No obstante, dos pacientes presentaron lesiones distantes al sitio de tratamiento, aunque no se reportaron metástasis a distancia.

El tratamiento es suministrado mediante placas de Iodo-125 a dosis de 100 Gy hasta una profundidad de 1.5 a 2.5 mm. La dosis se extrapoló de las dosis utilizadas en la literatura para melanoma intraocular. El sitio de tratamiento se mide preoperatoriamente mediante UBM determinándose todas las estructuras susceptibles de tratamiento, sobre todo, el lecho corneo-escleral y los tejidos epiesclerales, con un margen de seguridad de 0.5 mm¹⁷.

Entre los efectos colaterales reportados tenemos: adelgazamiento escleral, erosión epitelial (lesiones limbares) y sequedad ocular¹⁷.

Ganglio centinela

La biopsia del nódulo centinela se basa en el hecho de que ciertos tumores que se extienden a través

del sistema linfático metastazarán primero a los ganglios linfáticos regionales antes de extenderse sistémicamente.

La extirpación y estudio anatómico-patológico de este ganglio centinela nos puede proporcionar un pronóstico de la enfermedad. Si el ganglio centinela es negativo, la posibilidad de afectación de otros ganglios linfáticos o sitios distantes es baja; por el contrario si es positiva, puede requerir extirpación de otros ganglios así como tratamiento sistémico. Por lo tanto la realización del ganglio centinela nos puede permitir predecir la supervivencia tanto en melanoma cutáneo como conjuntival.

El ganglio centinela puede ser de utilidad en los siguientes casos¹⁸:

- Breslow Grosor > 2 mm
- Lesiones no limbares
- Breslow Grosor < 2 mm asociado a ulceración

Si el ganglio centinela es positivo se debe completar la disección del resto de los ganglios regionales, realizarse paratidectomía (si el drenaje parotídeo está afectado) y posiblemente radioterapia coadyuvante, si hay múltiples ganglios positivos o si hay extensión extracapsular del tumor. Todos estos factores aumentan el riesgo de recurrencia del tumor.

Savar, *et al.*¹⁸ reportan 3 casos de afectación de la rama mandibular marginal del nervio facial, que se resolvieron espontáneamente. No se encontraron otros efectos colaterales atribuibles al procedimiento.

La biopsia del ganglio centinela puede realizarse en conjunto con la resección del tumor primario o unas semanas después del mismo si hay que referir al paciente a otro centro.

El ganglio centinela se realiza con frecuencia en casos de melanoma cutáneo. No obstante en el caso del melanoma conjuntival sólo se han reportado pequeñas series de casos. Es conocido que las metástasis generalmente afectan los ganglios linfáticos preauriculares y submandibulares.

En un estudio de 150 casos de melanoma conjuntival¹⁹, las metástasis fueron detectadas inicialmente en los ganglios en 17 casos; en el cerebro (4 casos), en el hígado (3 casos), en el pulmón (2 casos), y diseminadas en 1 caso. Si nos basamos en estos datos, el estudio del ganglio centinela puede ser de utilidad, pero la complejidad de su obtención hace que se requieran más estudios para confirmar el beneficio del procedimiento que no se realiza rutinariamente, en la actualidad.

Conclusiones

El melanoma conjuntival es un tumor maligno de la superficie ocular que se origina hasta en un 53% de los casos de una melanosos adquirida primaria.

La melanosos adquirida primaria es una lesión conjuntival pigmentada plana; su tamaño es el factor predictivo más importante para determinar el riesgo de transformación en melanoma. Su tratamiento es la escisión quirúrgica de la misma más crioterapia de los márgenes de la lesión. Otras alternativas son el tratamiento con Mitomicina C y el interferon alfa-2b.

El tratamiento del melanoma conjuntival es la escisión quirúrgica de la lesión con márgenes de 3 mm y técnica de "no touch" más crioterapia asociada. En los casos de recurrencia o lesión residual la braquiterapia es una alternativa de tratamiento.

Bibliografía

1. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:3399-408.
2. Yu GP, Hu DN, McCormick S, Finger. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 2003;135:800-6.
3. 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. *Cancer.* 1998;83:1664-78.
4. Stratigos AJ, Katsambas AD. The value of screening in melanoma. *Clin Dermatol.* 2009;27:3-9.
5. Shields CL, Shields JA. Conjunctival primary acquired melanosos and melanoma: tales, fairy tales, and facts. *Ophthalmic Plast Reconstruct Surg.* 2009;25:167-72.
6. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, Lally B. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1497-507.
7. Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosos. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36:786-95.
8. Shield JA, Shields CL, Mashayekhi A, Marr BP, Benavides R, Thangappan A, Phan L, Eagle RC. Primary acquired melanosos of the conjunctiva: risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 2008;115:511-9.
9. Sugiura M, Colby KA, Mihm MC Jr, Zembowicz A. Low-risk and high-risk histologic features in conjunctival primary acquired melanosos with atypia: clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:185-92.

10. Tuomala S, Kivela T. Correspondence regarding conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 2003;136:1189-90.
11. Paridaens AD, Minassian DC, Mc Cartney AC, Hungerford JL. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:252-9.
12. Jakobiec FA, Bhat P, Colby KA. Immunohistochemical studies of conjunctival nevi and melanomas. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:174-83.
13. Chalasani R, Giblin M, Conway M. Role of topical chemotaphy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea: review of the evidence and recommendations for treatment. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34:708-14.
14. Russell HC, Chadha V, Lockington D, Kemp EG. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94:1316-21.
15. Finger PT, Seddeek RW, Chin KJ. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:124-9.
16. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control.* 2004;11:310 16.
17. Walsh-Conway N, Conway M. Plaque brachytherapy for the management of ocular surface malignancies with corneoscleral invasion. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 37:577-83.
18. Savar A, Ross MI, Prieto VG, Ivan D, Kim S, Esmali B. Sentinel lymph node biopsy for ocular adnexal melanoma: Experience in 30 patients. *Ophthalmology.* 2009; 116:2217-23.
19. De Kilt JH, van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Detection of melanoma micrometastases in sentinel nodes-the cons. *Surg Oncol.* 2008;17:175-81.