



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Melanoma maligna orbita: sebuah laporan kasus



CrossMark

Ni Luh Putu Nurindah Sukmawati^{1*}, Putu Yuliawati², Ni Made Laksmi Utari²

ABSTRACT

Introduction: Orbital melanoma (OM) is the most common type of primary intraocular neoplasm in adults. Although the incidence of OM is only 5% of melanoma tumors, OM causes death in 13% of melanoma tumors. The management of orbital melanoma originating from the uveal tissue is still controversial between surgical and nonsurgical therapy.

Case Report: A male patient, 63 years old, complained that the patient's right eye was said to have appeared a lump since five months ago with a size of 6 x 6 x 7 cm,

blackish red in color with clinical signs of malignancy. The patient underwent orbital exenteration and the patient's condition had no recurrence or other complaints until four months after the procedure.

Conclusion: Orbital melanoma of uveal origin is a complex malignancy that requires a multidisciplinary approach to therapy and management. Early detection and adequate therapy are very important in increasing survival rates.

Keywords: melanoma, uvea, orbital exenteration, malignancy.

Cite This Article: Sukmawati, N.L.P.N., Yuliawati, P., Utari, N.M.L. 2022. Melanoma maligna orbita: sebuah laporan kasus. *Intisari Sains Medis* 13(1): 258-263. DOI: [10.15562/ism.v13i1.1269](https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1269)

ABSTRAK

Pendahuluan: Melanoma orbita (MO) merupakan tipe yang paling sering dari neoplasma primer intraokular pada dewasa. Meskipun insiden MO hanya 5% dari tumor melanoma, namun MO menimbulkan kematian pada 13% akibat tumor melanoma. Tatalaksana melanoma orbita yang berasal dari jaringan uvea sampai saat ini masih kontroversial antara terapi bedah dan nonbedah.

Laporan Kasus: Seorang pasien laki-laki, 63 tahun, mengeluh mata kanan pasien dikatakan muncul benjolan sejak lima bulan yang lalu dengan ukuran 6

x 6 x 7 cm, berwarna merah kehitaman dengan klinis mengarah keganasan. Pasien dilakukan eksenterasi orbita dan kondisi pasien tidak terdapat kekambuhan ataupun keluhan lain hingga empat bulan setelah tindakan.

Simpulan: Melanoma orbita yang berasal dari uvea merupakan keganasan yang kompleks yang membutuhkan pendekatan multidisiplin dalam terapi dan tatalaksana. Deteksi dini dan terapi yang adekuat sangat penting dalam upaya meningkatkan angka ketahanan hidup.

Kata kunci: melanoma, uvea, eksenterasi orbita, keganasan.

Sitasi Artikel ini: Sukmawati, N.L.P.N., Yuliawati, P., Utari, N.M.L. 2022. Melanoma maligna orbita: sebuah laporan kasus. *Intisari Sains Medis* 13(1): 258-263. DOI: [10.15562/ism.v13i1.1269](https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1269)

¹Residen Program Studi Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia;

²Divisi Rekonstruksi Okuloplasti, Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:

Ni Luh Putu Nurindah Sukmawati;
Residen Program Studi Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia;
nurin.nlp@gmail.com

Diterima: 17-01-2022

Disetujui: 22-04-2022

Diterbitkan: 30-04-2022

PENDAHULUAN

Melanoma Orbita (MO) merupakan tumor orbita yang terjadi cukup jarang, sekitar 1% dari keseluruhan tumor orbita. Dari keseluruhan melanoma orbita tersebut, sekitar 8-10% pasien dengan melanoma orbita yang berasal dari uvea posterior mengalami perluasan tumor ekstrasklera pada saat dilakukan enukleasi.¹ Insiden melanoma uvea di Eropa berkisar antara 2 sampai 8 juta penduduk pertahun dan data tersebut menyerupai data di Amerika

yakni sekitar 4,3 juta kasus pertahunnya.² Angka insiden ini meningkat seiring dengan usia dan mencapai puncak insiden pada usia 75 tahun ke atas. Usia rata rata pasien sekitar 58-61.4 tahun dan terus meningkat selama 40 tahun terakhir.³ Studi oleh Rose dkk. menunjukkan bahwa prevalensi laki-laki yang lebih banyak dibandingkan wanita.^{3,4} Meskipun insiden melanoma uvea hanya 5% atau sekitar 2000 kasus pertahun dari seluruh melanoma, namun melanoma uvea

menimbulkan kematian pada 13% akibat tumor melanoma.^{2,5} Angka kematian akibat melanoma diperkirakan sekitar 31% dalam 5 tahun setelah terdiagnosis dan meningkat menjadi 45%, 49%, dan 52% pada 15, 25, dan 35 tahun setelah terdiagnosis.^{6,7}

Kausa primer tumor melanoma terbanyak merupakan melanoma koroid diikuti melanoma konjungtiva, melanoma kutaneus, palpebra dan nasosinus.⁴ Tumor melanoma primer umumnya

dapat ditangani secara efektif dengan terapi lokal, namun 50% melanoma uvea mengalami metastasis dengan 90% nya merupakan metastasis ke hepar.⁸

Tindakan bedah eksenterasi dikatakan tidak berpengaruh terhadap prognosis pada pasien dengan melanoma uvea.⁹ Selain tindakan bedah, saat ini berkembang berbagai terapi adjuvan lainnya yaitu radioterapi, kemoterapi, imunoterapi dan *targeted therapy* yang pada beberapa studi dikatakan dapat memperbaiki angka ketahanan hidup. Laporan kasus ini merupakan paparan kasus melanoma orbita yang berasal dari uvea yang ditangani dengan prosedur eksenterasi. Laporan ini diharapkan dapat membantu mengenali gejala awal, penunjang dan tatalaksana terkini melanoma orbita yang berasal dari uvea sehingga angka harapan hidup pasien menjadi lebih tinggi.

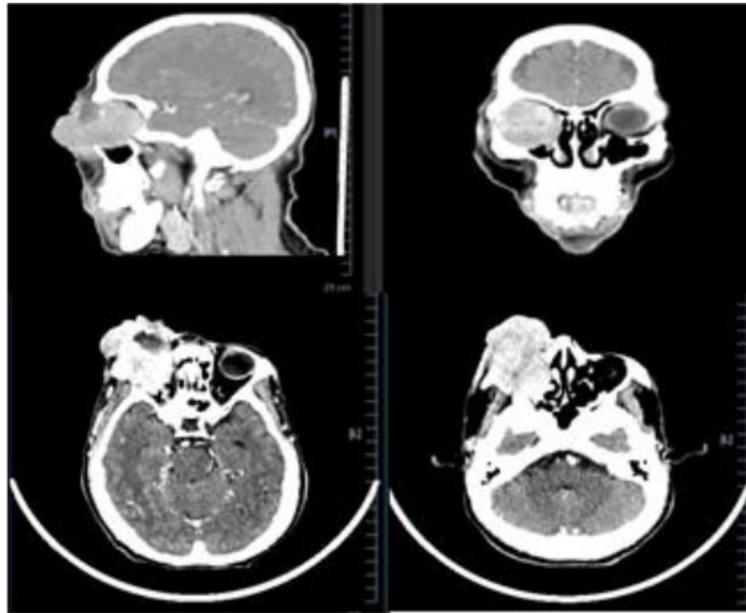
ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki, usia 63 tahun mengeluh mata kanan pasien dikatakan muncul benjolan sejak lima bulan yang lalu, awalnya dari kelopak bawah bagian dalam berwarna merah, sering berdarah, dan semakin membesar sejak dua bulan terakhir. Sejak satu bulan yang lalu benjolan menjadi berwarna kehitaman dan mudah berdarah. Riwayat perubahan warna iris disangkal. Penurunan tajam penglihatan dirasakan sejak empat bulan yang lalu. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit lain dan tidak terdapat keluhan serupa pada keluarga pasien.

Pemeriksaan oftalmologi didapatkan mata kanan tajam penglihatan *no light perception* (NLP) dengan terdapat massa pada orbita ukuran 6 x 6 x 7 cm, berwarna merah kehitaman, konsistensi padat, permukaan kasar berdungkul, terfiksir, jaringan nekrosis, pigmentasi, mudah berdarah, pus, teraba hangat, nyeri tekan, segmen posterior sulit di evaluasi (**Gambar 1**). Mata kiri didapatkan visus 6/21 pHNI dengan lensa keruh, segmen anterior lain dan segmen posterior dalam batas normal. Tekanan intraokular mata kiri didapatkan 13 mmHg. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening preaurikular, retroaurikular, mandibula, servikal, supraklavikula dan aksila pada sisi kanan dan kiri.



Gambar 1. Foto pasien saat awal datang .

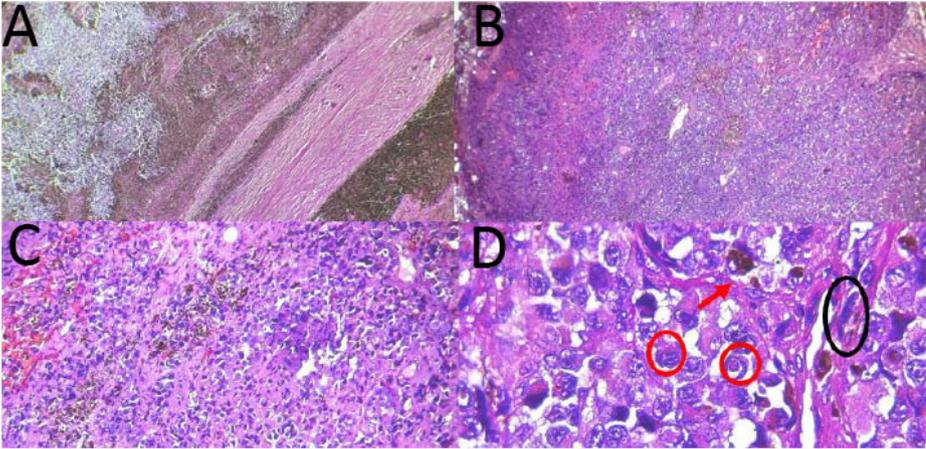


Gambar 2. CT scan kepala fokus orbita menunjukkan massa pada orbita kanan dan menghancurkan *greater wing of sphenoid*, *lamina papyracea*, dinding inferior orbita kanan.

Hasil CT scan kepala fokus orbita dengan kontras terdapat massa solid intraorbita berukuran 1,9 x 2,2 x 0,6 cm yang meluas ke ekstraorbita kanan, menginfiltrasi intraokuli dan menyebabkan proptosis bulbus oculi kanan, menginfiltrasi musculus extraocular, nervus optikus, ekspansi ke sinus ethmoidalis dan maksilaris kanan, dan menghancurkan *greater wing of sphenoid*, *lamina papyracea*, dinding inferior orbita kanan, suspek lipoma *soft tissue* regio frontalis kanan (**Gambar 2**). Pasien direncanakan tindakan OD pro eksenterasi orbita dgn *general anesthesia* (GA) dengan status operasi urgensi.

Pasien dilakukan tindakan operasi OD pro eksenterasi orbita dan rhinotomi lateralis dekstra dengan GA. Pada saat operasi juga dilakukan *orbitotomy removal* dari tulang orbital medial dan inferior sampai setengah mukosa sinus maksilaris dan dipotong. Evaluasi perdarahan kemudian lakukan tampon dengan kasa dan gentamicin salep mata.

Dari pemeriksaan patologi anatomi (PA) didapatkan penampang histologi menunjukkan jaringan bola mata dan palpebra yang sebagian dilapisi epitel squamous berlapis mengandung massa tumor terdiri dari proliferasi sel-sel neoplastik membentuk struktur solid



Gambar 3. Penampang histopatologi dengan A). dan B). Pembesaran 40x, C). Pembesaran 100x, D). Pembesaran 400x.



Gambar 4. Foto pasien setelah operasi hari ke-10.



Gambar 5. Foto pasien empat bulan setelah operasi.

nest infiltratif diantara stroma jaringan ikat hingga seluruh eyelid margin. Sel sel tersebut dengan morfologi bentuk *epithelioid* (lingkaran merah) sebagian *spindel* (lingkaran hitam), sitoplasma eosinofilik, rasio N/C meningkat, inti bulat oval, pleomorfia inti berat, membran inti prominent (*cherry red*). Mitosis 15/10 LPB. Diantaranya tampak sebaran

melanophage (panah merah). Pada stroma jaringan ikat tampak infiltrat sel radang limfoplasmatik. Kesimpulan hasil PA yaitu gambaran morfologi sesuai untuk melanoma maligna dd/ *melanoma of the uvea* dan tidak tampak invasi sel tumor pada sinus paranasalis pada sampel sediaan (Gambar 3). Dari Departemen Patologi Anatomi menyarankan pasien untuk berkorelasi dengan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang lainnya serta mohon konfirmasi dengan imunohistokimia. Pasien disarankan untuk dilakukan konsultasi ke Departemen Hematologi dan Onkologi Medik untuk penelusuran metastasis dan saran adjuvant radioterapi/kemoterapi. Pasien mengajukan untuk dilakukan rujuk balik ke di daerah lain dan melanjutkan terapi di rumah sakit tersebut.

Foto klinis pasien 10 hari setelah tindakan operasi ditunjukkan pada Gambar 4. Empat bulan setelah tindakan pasien mengatakan masih rutin merawat luka mata kanan dengan salep getamycin dan saat itu tidak ada keluhan (Gambar 5). Namun pasien menolak melanjutkan terapi ke Departemen penyakit dalam di Banyuwangi karena dirasa tidak perlu.

PEMBAHASAN

Kasus ini merupakan kasus melanoma maligna yang berasal dari melanoma uvea yang meluas ke orbita pada laki-laki, ras Asia, usia 63 tahun. Studi yang sebelumnya dilakukan oleh Adetunji dkk. menunjukkan mayoritas jenis kelamin yang terkena melanoma uvea adalah

laki-laki namun perbedaan jenis kelamin tersebut dinyatakan tidak signifikan. Ras yang terbanyak mengalami melanoma uvea umumnya adalah ras Eropa dan Kaukasia.^{10,11} Usia rerata yang disebutkan dalam studi bervariasi antara 45 tahun-60 tahun.¹⁰ Rerata usia saat pasien yang mengalami melanoma uvea pada iris, badan silier dan uvea posterior adalah 50, 59 dan 58 tahun¹² atau dapat lebih dari 60 tahun.¹¹ Pada pasien dengan usia muda, tumor lebih sering berasal dari iris.^{11,13}

Keluhan utama pada pasien yaitu benjolan pada mata kanan, proptosis dan nyeri pada orbita. Studi sebelumnya menunjukkan gejala yang paling umum ditemukan adalah proptosis unilateral, penurunan tajam penglihatan, penyempitan lapang pandang, nyeri periorbita, diplopia, massa pada palpebra, ptosis, pembengkakan pada kelopak mata, gangguan penglihatan, defek relatif aferen pupil, metamorphopsia, dan poliosis.^{10,14}

Pencitraan dengan *imaging* seperti *CT scan* atau *magnetic resonance imaging* (MRI) untuk melanoma uvea umumnya menunjukkan massa yang menyangat kontras dan berbatas tegas, umumnya menyerupai tumor jinak atau malformasi arteri-vena.¹⁰ Pada *CT scan* ditemukan destruksi tulang sehingga kemungkinan tumor ini bersifat ganas.

Hasil pemeriksaan histopatologis didapatkan jaringan bola mata dan palpebra yang sebagian dilapisi epitel squamous berlapis mengandung massa tumor terdiri dari proliferasi sel-sel neoplastik membentuk struktur *solid nest* infiltratif diantara stroma jaringan ikat hingga seluruh eyelid margin. Sel sel tersebut dengan morfologi bentuk *epithelioid* sebagian *spindel*, sitoplasma eosinofilik, rasio N/C meningkat, inti bulat oval, pleomorfia inti berat, membran inti prominent (*cherry red*). Mitosis 15/10 LPB. Diantaranya tampak sebaran *melanophage*. Pada stroma jaringan ikat tampak infiltrat sel radang limfoplasmatik. Studi sebelumnya menunjukkan umumnya melanoma uvea terdiri dari campuran antara sel *epithelioid* dan sel *spindel* melanoma dengan derajat pigmentasi yang berbeda dengan imunohistokimia yang positif untuk marker melanosit HMB-45, S-100, dan Melan-A.¹⁰ Studi yang dilakukan

oleh Singh dkk. menunjukkan terdapat beberapa tipe histologis pada pasien dengan melanoma uvea yaitu jaringan dengan tipe epiteloid dan jaringan dengan sel spindel. Pada sel dengan tipe epiteloid memiliki karakteristik sitoplasma asidofilik, nukleus yang besar berbentuk bulat atau oval, rasio nukleus dan sitoplasma yang tinggi dan tampilan mitosis yang tinggi. Sel tersebut cenderung besar, *polymorphous* dan cenderung ke arah diskohesi. Adanya jenis sel seperti ini menandakan kecenderungan terjadinya metastasis dan angka kematian yang lebih tinggi. Sel spindel merupakan bentuk sel yang lebih panjang dengan nukleus yang besar dan memiliki rasio nukleus dan sitoplasma yang rendah. Susunan sel yang terbentuk tampak seragam dan tersusun secara padat membentuk palisade. Terdapat beberapa sel dengan nukleoli prominen dan jarang terdapat tampilan mitotik. Jaringan epiteloid terdapat pada sekitar 3-5% dari semua melanoma uvea dan berkaitan dengan prognosis yang paling buruk. Tipe sel spindel sekitar 40% dari keseluruhan kejadian melanoma uvea, angka kematian dalam 15 tahun adalah sekitar 20%. Sekitar 50% melanoma uvea adalah tipe campuran seperti pada kasus ini. Angka kematian dalam 15 tahun adalah sekitar 60% namun bergantung pada persentase antara sel epiteloid dan sel spindel.²

Secara umum, infiltrasi inflamasi pada melanoma uvea yang melibatkan peningkatan angka limfosit dan makrofag dan *Human Leukocyte Antigen* (HLA) I dan HLA II memiliki prognosis yang lebih buruk. Infiltrasi limfositik ditemukan pada 17% kasus melanoma uvea dan lebih cenderung pada melanoma uvea pada badan silier dibandingkan dengan melanoma uvea pada posterior uvea. Infiltrasi limfositik yang dominan berkaitan dengan tipe histologis campuran dan infiltrasi limfosit yang tidak dominan berkorelasi dengan sel epiteloid.^{13,15}

Studi tahun 2002 menunjukkan sekitar 50% pasien dengan diagnosis melanoma uvea mengalami kematian disebabkan karena metastasis meskipun telah mendapatkan penanganan seperti *brachytherapy*, radiasi sinar proton, termoterapi transpupulari, fotokoagulasi, reseksi lokal, endoreseksi dan

enukleasi.^{7,16,17} Interval antara terjadinya keganasan primer dan penyebaran metastasis menunjukkan tingkat variabilitas yang tinggi dengan sepertiga pasien datang dengan metastasis dan yang lain baru menunjukkan metastasis 34 tahun kemudian.^{4,18}

Etiopatogenesis dari melanoma uvea sampai saat ini belum jelas. Mutasi pada gen *Guanine Nucleotide-Binding Protein Subunit Alpha-Q* (GNAQ) dan *Guanine Nucleotide-Binding Protein Subunit Alpha-11* (GNA11) serta aktivasi jalur Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) dan mutasi pada gen *Breast Cancer 1-Associated Protein 1* (BAP1).¹³

Manajemen pada pasien ini adalah dengan dilakukan tindakan eksenterasi dan selanjutnya direncanakan kemoterapi/radioterapi. Eksenterasi orbita secara tradisional merupakan suatu prosedur memindahkan isi orbita termasuk konjungtiva, bola mata, otot ekstraokular, dan saluran lakrimalis. Tergantung penyebabnya, kelopak mata dapat ikut diangkat ataupun tidak. Jika diperlukan dapat juga ditambahkan reseksi dinding orbita dan sinus yang berdekatan. Tujuan eksenterasi adalah mendapatkan tepi yang bebas tumor sebelum ditemukan metastasis atau invasi intrakranial. Untuk melanoma uvea, baik enukleasi, eksisi tumor ekstrasklera dan tenektomi dapat dilakukan. Pada kasus ini dilakukan tindakan eksenterasi dikarenakan pasien memiliki proptosis dengan bola mata yang terekspos disertai dengan nyeri hebat dan terdapat perluasan tumor ekstrasklera. Jika pada batas tumor terdapat sel ganas maka dilanjutkan dengan radioterapi. Eksenterasi orbita dengan batas yang jernih ditambah dengan radioterapi adjuvan menghasilkan hasil akhir yang baik pada kasus T1N0M0. Namun hasil tersebut dapat dikarenakan jenis histologis sel tipe campuran dengan *low mitotic rate*. Umumnya pada kasus seperti ini lebih dianjurkan eksenterasi sebagai terapi utama. Jika terdapat lebih dari 10 *mitotic count* per lapang pandang berkorelasi dengan hasil yang lebih buruk. Jika lebih rendah dari 10 maka masih dapat dipertimbangkan untuk lokal eksisi.⁹ Pada studi yang dilakukan oleh Rahman dkk., eksenterasi orbita murni tidak menunjukkan perbedaan angka harapan

hidup dan rekurensi lokal. Eksenterasi membutuhkan prosedur sekunder yang lebih banyak, membutuhkan rekonstruksi kosmetik yang lebih signifikan dan dapat menimbulkan tepi margin yang tidak kompli.¹⁹

Pasien yang menerima terapi radioterapi beresiko lebih rendah 0.2 kali mengalami kematian dibandingkan jika tidak menerima radioterapi. Tidak terdapat perbedaan bermakna risiko kematian atau kekambuhan antara kelompok yang mendapat eksenterasi dan dibandingkan dengan yang menerima eksisi.¹⁰ Dosis radiasi yang sebelumnya digunakan yaitu 85 Gy saat ini sudah tidak direkomendasikan lagi dalam manajemen melanoma. Dosis yang lebih rendah efektif dalam mengontrol ukuran tumor dan mencegah metastasis serta mempertahankan bola mata.²⁰ Naseripour dkk. dalam studinya menunjukkan bahwa tumor berukuran besar dapat secara efektif dengan dosis radiasi 70 Gy.²¹

Kemoterapi juga pada beberapa studi menunjukkan hasil yang baik. Terdapat kasus melanoma uvea rekuren yang dilakukan terapi dengan melphalan intraarterial dosis 30 mg setiap 6 bulan sekali setelah dilakukan enukleasi, dapat menurunkan ukuran tumor hingga 66% dengan tujuan terapi sitoreduksi.^{22,23} Melphalan juga dapat diadministrasikan melalui *Percutaneous Hepatic Perfusion* (PHP) menuju hepar langsung. Terdapat juga penggunaan Tebentafusp (IMCgp100), suatu antibodi spesifik yang mengarahkan sel CD3 ke sel melanoma yang mengekspresikan gp 100 dan menginduksi sitolisis²⁴ dan laser diode intraokular atau brakiterapi plak episkleral.^{25,26}

Kriteria klinis dan histopatologis yang cenderung mengarah pada prognosis yang lebih buruk pada pasien ini antara lain usia yang lebih tua, lokasi tumor yang diperkirakan pada badan silier, diameter basal yang besar, ketebalan tumor, adanya *loop connective tissue*, tipe histologis sel epiteloid, laju mitosis yang tinggi, ekstensi tumor ekstraokular, warna kecokelatan pada tumor.¹³ Pada pasien ini ditemukan infiltrasi ke *anterior chamber* dan ekstraokular dan dekstruksi tulang orbita. Menurut Berus dkk., karakteristik klinis yang memprediksi terjadinya metastasis pada melanoma uvea pada iris yaitu

usia saat terdiagnosis, infiltrasi kamera okuli anterior, ekstensi ekstraokular, peningkatan *intraocular pressure* (IOP) dan riwayat operasi sebelumnya.¹³

Terdapat juga faktor lain yang berhubungan dengan prognosis seperti faktor genetik. Hoglund dkk. menunjukkan bahwa terdapat dua jalur sitogenetik yang berperan penting dalam progresivitas melanoma uvea yaitu adanya monosomi kromosom 3, dan pertumbuhan 8q+, 8q- dan 1p-. Yang kedua merupakan penambahan lengan pendek kromosom 6. Monosomi kromosom 3 dan peningkatan kromosom 8 berhubungan dengan keterlibatan badan silier, diameter basal tumor, sel epiteloid melanoma uvea, adanya *closed loops* dan angka mitosis yang tinggi²⁷ Angka harapan hidup pasien dalam 3 tahun dengan monosomi kromosom 3 sekitar 60%, dan jika disomi kromosom 3 maka angka harapan hidup dalam 3 tahun menjadi 95-100%.²⁸

Rehabilitasi lebih lanjut pada pasien pasca eksenterasi dapat diupayakan pemasangan protesa orbita untuk memperbaiki fungsi estetik pasien. Terdapat beberapa pilihan yang dapat digunakan antara lain *skin adhesives*, kacamata protesa, magnet, atau implant ekstraoral yang dilekatkan ke permukaan tulang. Pada beberapa kasus dapat digunakan implan yang terbuat dari PMMA atau kaca dengan hasil yang cukup efektif.²⁹

SIMPULAN

Telah dilaporkan kasus melanoma maligna orbita dan dilakukan eksenterasi orbita. Melanoma uvea merupakan keganasan yang kompleks yang membutuhkan pendekatan multidisiplin dalam terapi dan tatalaksana. Deteksi dini dan terapi yang adekuat sangat penting dalam upaya meningkatkan angka ketahanan hidup. Dengan demikian sangat penting untuk mengenali melanoma uvea sejak awal untuk memberikan terapi yang efektif dan efisien.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis melaporkan tidak ada konflik kepentingan.

PENDANAAN

Pada penulisan laporan kasus ini, tidak ada dana yang dikeluarkan maupun pemberian dana oleh pihak manapun.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Pasien telah menandatangani secara tertulis lembar *informed consent* untuk foto klinis, data klinis dari pasien dapat dipublikasikan pada jurnal ilmiah kedokteran.

KONTRIBUSI PENULIS

NLPNS, PY, dan NMLU bertanggung jawab terhadap evaluasi kasus, penulisan naskah publikasi, dan pemantauan harian kasus. PY dan NMLU bertanggung jawab terhadap supervisi kasus dan membimbing dalam penyusunan naskah publikasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Shields JA, Shields CL, Brotman HK, Carvalho C, Perez N, Eagle RC Jr. Cancer metastatic to the orbit: the 2000 Robert M. Curts Lecture. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2001;17:346-354.
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118:1881-1185.
- Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99:1550-1553.
- Rose AM, Cowen S, Jayasena CN, Verity DH, Rose GE. Presentation, treatment, and prognosis of secondary melanoma within the orbit. *Front. Oncol*. 2017;7:125.
- Johansson CC, Mouggiakakos D, Trocme E, All-Ericsson C, Economou MA, Larsson O, dkk. Expression and prognostic significance of iNOS in uveal melanoma. *Int J Cancer*. 2010;126:2682-2689.
- Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44: 4651-4659.
- Singh P, Sen S, Banerjee M, Meel R. Choroidal melanoma masquerading as orbital cellulitis. *BMJ Case Reports CP*. 2018;11 (1):1-4.
- Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD. 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*. 2005;123:1639-1643.
- Kiratli H, Koç İ. Orbital exenteration: institutional review of evolving trends in indications and rehabilitation techniques. *Orbit*. 2018;37(3):179-186.

- Adetunji MO, McGeehan B, Lee V, Maguire MG, Briceño CA. Primary orbital melanoma: A report of a case and comprehensive review of the literature. *Orbit*. 2021;40(6):461-469.
- Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal melanoma: 5-year update on incidence, treatment, and survival (SEER 1973-2013). *Ocular oncology and pathology*. 2018;4(3):145-151.
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012;32:1363-1372.
- Berus T, Halon A, Markiewicz A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B, Donizy P. Clinical, histopathological and cytogenetic prognosticators in uveal melanoma—A comprehensive review. *Anticancer research*. 2017;37(12):6541-6549.
- Krantz Ba, Dave N, Komatsubara KM. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279-289.
- Frizziero L, Mideni E, Trainiti S, Londei D, Bonaldi L, Bini S, dkk. Uveal melanoma biopsy: A review. *Cancers*. 2019;11(8):1075.
- Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(12):1665-1671.
- Echegaray JJ, Bechrakis NE, Singh N, Bellerive C, Singh AD. Iodine-125 brachytherapy for uveal melanoma: a systematic review of radiation dose. *Ocular oncology and pathology*. 2017;3(3):193-198.
- Lane A, Kim I, Gragoudas E. Survival rates in patients after treatment for metastasis from uveal melanoma. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(9):981.
- Rahman I, Cook AE, Leatherbarrow B. Orbital exenteration: A 13 year Manchester experience. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(10):1335-1340.
- Reichstein D, Karan K. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications. *Current opinion in ophthalmology*. 2018;29(3):191-198.
- Naseripour M, Jaber R, Sedaghat A. Ruthenium-106 brachytherapy for thick uveal melanoma: reappraisal of apex and base dose radiation and dose rate. *J Contemp Brachytherapy*. 2016;8:66-73.
- Francis JH, Barker CA, Yin VT, Carvajal RD, Chapman P, Abramson DH, dkk. Chemoreduction of orbital recurrence of uveal melanoma by intra-arterial melphalan. *Ocular oncology and pathology*. 2019;5(3):186-189.
- Karydis I, Gangi A, Wheeler MJ, Choi J, Wilson I, Thomas K. Percutaneous hepatic perfusion with melphalan in uveal melanoma: a safe and effective treatment modality in an orphan disease. *J Surg Oncol*. 2018;117:1170-1178.
- Sato T, Nathan PD, Hernandez-Aya L, Sacco JJ, Orloff MM, Visich J. Redirected T cell lysis in patients with metastatic uveal melanoma with gp100- directed TCR IMCgp100: overall survival findings. *J Clin Oncol*. 2018;36(15suppl):9521.

25. Shildkrot Y, Wilson MW. Update on posterior uveal melanoma: treatment of the eye and emerging strategies in the prognosis and treatment of metastatic disease. *Current opinion in ophthalmology*. 2009;20(6):504-510.
26. Chua V, Mattei J, Han A, Johnston L, LiPira K, Selig SM, dkk. The latest on uveal melanoma research and clinical trials: updates from the cure ocular melanoma (CURE OM) Science Meeting (2019). *Clinical Cancer Research*. 2021;27(1):28-33.
27. Höglund M, Gisselsson D, Hansen GB, White VA, Säll T, Mitelman F, dkk. Dissecting karyotypic patterns in malignant melanomas: Temporal clustering of losses and gains in melanoma karyotypic evolution. *Int J Cancer*. 2004;108:57-65.
28. Schank TE, Hassel JC. Immunotherapies for the treatment of uveal Melanoma—History and future. *Cancers*. 2019;11(8):1048.
29. Jain, S., and Jain, P. Rehabilitation of orbital cavity after orbital exenteration using polymethyl methacrylate orbital prosthesis. *The Journal of the Indian Prosthodontic Society*. 2016; 16(1): 100.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution