

Examen Anatomopathologique: Particularités des Tumeurs Oculaires

Pathological Examination: Features of Ocular Tumors

Sophie Gardrat* and Vincent Cockenpot

Service d'anatomie et cytologie pathologiques, Institut Curie, Paris, France

*Auteur correspondant: Sophie Gardrat. Email: sophie.gardrat@curie.fr

Résumé: L'examen anatomopathologique des tumeurs oculaires comporte des spécificités en termes de prise en charge macroscopique, d'analyse microscopique, et d'examen moléculaires nécessitant une attention toute particulière. Nous discutons ici les difficultés rencontrées à la réception au laboratoire d'anatomie pathologique des prélèvements conjonctivaux, des pièces d'énucléation et d'exentération orbitaire, puis détaillons les caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques, microscopiques et moléculaires, des pathologies tumorales oculaires. Sont traités les tumeurs conjonctivales (épithéliales, mélanocytaires et lymphoïdes), choroïdiennes (dont le mélanome uvéal) et le rétinoblastome. De par leur faible fréquence et leurs particularités, ces tumeurs doivent faire l'objet de discussions anatomo-cliniques.

Abstract: The pathological examination of ocular tumors has specificities in terms of macroscopic management, microscopic analysis, and molecular examinations requiring special attention. We discuss here the difficulties encountered in the reception in the pathological anatomy laboratory of conjunctival samples, enucleation and orbital exenteration pieces, then detail the diagnostic and therapeutic, microscopic and molecular characteristics of ocular tumor pathologies. Conjunctival tumors (epithelial, melanocytic and lymphoid), choroidal tumors (including uveal melanoma) and retinoblastoma are treated. Because of their low frequency and their features, these tumors should be the subject of anatomo-clinical discussions.

Mots clés: Tumeurs oculaires; anatomopathologie; lésions conjonctivales épithéliales et mélanocytaire; lymphome conjonctival; mélanome uvéal; rétinoblastome

Keywords: Ocular tumors; anatomopathology; conjunctival epithelial and melanocytic lesions; conjunctival lymphoma; uveal melanoma; retinoblastoma

Intro

Les tumeurs de la sphère ophtalmique sont des pathologies très variées touchant le globe oculaire, mais aussi la conjonctive, les paupières ainsi que l'orbite.

Les tumeurs ophtalmologiques malignes sont rares (en dehors des lésions cutanées palpébrales) et la prise en charge, macroscopique et microscopique des prélèvements doit être adaptée à la nature suspectée de la tumeur et du type de prélèvement reçu.



Une partie des tumeurs intraoculaires sont traitées de façon conservatrice sans examen anatomopathologique au préalable et l'énucléation est la plupart du temps réservée aux formes le plus avancées des tumeurs intraoculaires.

1 Prise en Charge Macroscopique

1.1 Prélèvements Conjonctivaux: Biopsies et Biopsies-Exérèses Conjonctivales

Les biopsies ou les biopsies-exérèses de lésions conjonctivales sont souvent de petite taille et de faible épaisseur, rendant l'inclusion difficile. Pour ces prélèvements, la discussion avec les cliniciens est indispensable pour connaître les caractéristiques cliniques de taille et d'évolution de la lésion, la localisation exacte et les hypothèses diagnostiques émises.

Ces prélèvements sont souvent transmis au fond d'un flacon sous la forme d'un fragment de très petite taille « collée » sur la mousse (Image 1). Cette technique entraîne un risque de déshydratation du prélèvement rendant l'analyse histologique difficile. Une orientation du prélèvement est alors impossible, d'autant plus que ces conditions favorisent la rétraction et l'enroulement du prélèvement sur lui-même. La prise en charge technique est alors largement suboptimale, pouvant amener à une impossibilité diagnostique. Il est préférable de fixer immédiatement dans le formol au bloc opératoire au sein de cassette adéquate avec une orientation si nécessaire sur papier (Image 2).



Image 1: fragment collé à la mousse, déshydraté difficile d'interprétation



Image 2: fragment inclus dans une cassette fixé dans le formol

A l'arrivée du prélèvement, le pathologiste mesure la pièce, identifie et décrit la lésion, la présence éventuelle d'une cicatrice, etc. Un enclage des limites d'exérèse chirurgicale est réalisé (plan profond et berges si l'orientation du prélèvement est précisée). L'étape de l'inclusion en paraffine est délicate, le prélèvement devant être positionné sur la tranche.

1.2 Pièces d'énucléation

A l'arrivée du prélèvement, le pathologiste mesure le globe oculaire et le nerf optique. Nous précisons la présence d'une éventuelle extériorisation tumorale extra-sclérale cliniquement visible.

Ensuite, le pathologiste repère la tumeur par transillumination, parfois déjà effectuée et marquée par le chirurgien. Le pathologiste prélève la limite d'exérèse postérieure du nerf optique par tranche de section perpendiculaire, avec mise en cassette sur mousse immédiate. Il ouvre le globe oculaire par une coupe sagittale au ras du nerf optique (permettant une étude de l'origine du nerf optique en coupes étagées). Il décrit la lésion tumorale: taille (épaisseur et diamètre), position par rapport à la chambre antérieure, au procès ciliaires et au nerf optique. Il précise s'il existe une éventuelle extériorisation.

Des prélèvements peuvent être réalisés pour cryoconservation en banque de tissu (tumorothèque), et sont dans ce cas effectués à l'état frais: il est réalisé un prélèvement tumoral et un prélèvement de tissu sain, le plus souvent le tissu adipeux entourant le nerf optique. De même, le pathologiste peut prélever également un fragment tumoral pour étude génomique à visée pronostique par étude d'hybridation génomique comparative (CGH array) pour les mélanomes de l'uvée.

1.3 Pièce d'exentération

Il s'agit de l'exérèse du contenu complet de l'orbite jusqu'au massif osseux orbitaire. Ces pièces chirurgicales concernent essentiellement des tumeurs palpébrales étendues (carcinome épidermoïde étendu, mélanome conjonctival étendu...).

2 Examen Microscopique

2.1 Tumeurs Conjonctivales

Les tumeurs de la conjonctive sont essentiellement représentées par les tumeurs épithéliales, les tumeurs mélaniques et les proliférations lymphoïdes.

2.1.1 Lésions épithéliales

Les tumeurs épithéliales (qu'elles soient bénignes ou malignes) apparaissent le plus souvent chez des patients d'âge adulte, à l'exception du papillome plus fréquent chez les enfants et jeunes adultes. Le développement pendant l'enfance de tumeurs épithéliales malignes est tout à fait exceptionnel et se voit essentiellement chez des enfants atteints de xeroderma pigmentosum (XP). Les lésions précancéreuses et malignes sont représentées par un continuum lésionnel depuis les néoplasies intra-épithéliales malpighienne de bas grade jusqu'au carcinome malpighien infiltrant.

Papillome

Le papillome conjonctival, est une tumeur bénigne d'origine virale qui atteint plus fréquemment les enfants et les adultes jeunes. Sa survenue a été associée à une infection conjonctivale à human papillomavirus (HPV).

En macroscopie le papillome est une lésion hyperkératosique pédiculée ou sessile, exophytique, le plus souvent unique, développée sur le bord libre de la paupière.

En microscopie, le revêtement épithélial est malpighien pluristratifié, avec une acanthose marquée et un degré variable de kératinisation. Il peut s'y associer une koïlocytose, reflet d'une infection à HPV. L'identification de l'HPV en cause peut se faire par polymérase chain reaction (PCR) après extraction de l'ADN. La présence de lésions de dysplasie est exceptionnelle, de même que la progression vers une lésion carcinomateuse infiltrante. Le risque principal est la récurrence [1].

Néoplasie Intra-épithéliale Malpighienne et Carcinome in situ de Type épidermoïde

Les néoplasies intra-épithéliales malpighiennes (dysplasies et carcinomes in situ) représentent 11% des tumeurs conjonctivales [2]. L'âge moyen au diagnostic est de 69 ans, plus fréquent chez les hommes et les sujets de peau claire. Elles apparaissent comme des lésions planes ou légèrement surélevées, sessiles, développées le plus souvent dans l'aire d'ouverture de la fente palpébrale, plus rarement dans les culs-de-sac ou sur la conjonctive palpébrale.

L'étiologie de ces tumeurs est multifactorielle mais dominée par l'exposition aux rayons ultraviolets. L'immunodépression, innée ou acquise, est un facteur de risque reconnu.

En microscopie, les néoplasies conjonctivales intra-épithéliales (CIN) sont classées en 3 grades (dysplasie légère, modérée, sévère) selon un raisonnement semblable aux lésions intra-épithéliales malpighiennes d'autres organes, notamment cervico-utérines. Le grade 1 (dysplasie légère) correspond à l'association d'une désorganisation architecturale du tiers basal de la hauteur épithéliale, d'atypies cytonucléaires des kératinocytes et de figures de mitose, également cantonnées au tiers basal. Le grade 2 (dysplasie modérée) correspond à une dysplasie occupant les 2/3 de l'épithélium. Le grade 3 (dysplasie sévère), équivalent au carcinome in situ est défini par une atteinte de la totalité de l'épaisseur épithéliale [3].

Le compte rendu anatomo-pathologique d'exérèse de ce type de lésions doit s'attacher à préciser l'étendue de la lésion, son grade, la distance à la limite latérale la plus proche ou le contact d'une limite, en précisant la localisation de la berge en question si le prélèvement est remis orienté. Il est d'usage de mentionner également l'absence de foyer d'infiltration.

Carcinome épidermoïde Infiltrant

L'infiltration du chorion par des cellules tumorales malpighiennes définissent le carcinome épidermoïde infiltrant. Il n'est pas retenu dans la conjonctive de critère de « micro-infiltration », notion retrouvée dans les lésions malpighiennes cutanées ou de la sphère oro-pharyngée.

Le diagnostic de carcinome épidermoïde infiltrant comporte le grade de différenciation (bien, moyennement ou peu différencié), et doit faire rechercher et mentionner dans le compte rendu l'épaisseur tumorale maximale et la présence d'éventuels embolus néoplasiques. En plus de la distance aux limites d'exérèse chirurgicales latérales, le pathologiste s'attachera à indiquer la distance du carcinome infiltrant à la limite profonde.

Le taux de récurrence après exérèse est de 12.8% pour les carcinomes in situ et de 22.2% pour les carcinomes épidermoïdes infiltrants.

Autres Tumeurs épithéliales Conjonctivales

Le carcinome muco-épidermoïde associe un contingent de type épidermoïde et un contingent glandulaire, les deux contingents étant étroitement intriqués, et non juxtaposés. Il survient volontiers chez des patients âgés, et son pronostic, local comme à distance, est plus péjoratif.

2.1.2 Tumeurs Mélanocytaires

La conjonctive est un site fréquent de lésion mélanocytaires.

La classification des lésions mélanocytaires de la conjonctive distingue trois entités: les naevus, les mélanomes et les mélanoses [4].

Naevus Conjonctivaux

Ces lésions sont cliniquement le plus souvent uniques, bien limitées, à contour régulier et d'aspect stable dans le temps et l'espace. La classification distingue les naevus jonctionnels (intra-épithéliaux) et les naevus composés (comportant également un contingent mélanocytaire dans le chorion de la muqueuse conjonctivale).

Le naevus jonctionnel s'observe essentiellement chez l'enfant, rarement chez l'adulte. Les cellules naeviques sont disposées en thèques intra-épithéliales sans atypies cytonucléaires.

Le naevus composé, plus fréquent est essentiellement diagnostiqué chez l'enfant et l'adulte jeune. Il associe un contingent de thèques intra-épithéliales à une formation tumorale de cellules mélanocytaires non atypiques au sein du chorion sous-jacent. La formation de kystes épithéliaux issus de récessus de la muqueuse conjonctivale entourés par la prolifération naevique est particulièrement fréquent (naevus kystique de Parinaud). Ces kystes peuvent être de taille importante, ou peuvent évoluer et modifier l'aspect

de la lésion, alertant le clinicien sur une lésion suspecte. Une réaction inflammatoire péri-lésionnelle peut également être observée dans ces lésions bénignes.

Néoplasies Intra-épithéliales Mélanocytaires Conjonctivales (Mélanoses)

L'appellation de mélanose regroupe les mélanoses congénitales, lésions non tumorales hyperpigmentées par excès de mélanine, et les mélanoses primitives acquises (MPA), proliférations tumorales mélanocytaires intra-épithéliales présentant un degré variable d'atypies. C'est sur ce terrain que la plupart des mélanomes de la conjonctive surviennent. Elles sont généralement hyperpigmentées par excès de mélanine, mais peuvent également être, dans une faible proportion de cas, achromes. On distingue les lésions de MPA sans, et avec atypies. Les lésions atypiques sont classées en trois groupes:

- MPA avec atypies légères, les mélanocytes atypiques siègent dans le tiers inférieur de l'épithélium.
- MPA avec atypies modérées, les mélanocytes atypiques siègent dans les 2/3 de l'épithélium.
- MPA avec atypies sévères, les mélanocytes atypiques siègent sur la totalité de l'épaisseur de l'épithélium.

Le pathologiste s'aide de l'immunohistochimie pour évaluer l'étendue de la prolifération mélanocytaire atypique, en utilisant les anticorps MelanA, HMB45 et SOX10.

Le terme de mélanose primitive acquise, ne permettant pas de préjuger du caractère néoplasique de ces lésions, a été remis en question par certains auteurs. L'utilisation des termes de «néoplasie intra-épithéliale mélanocytaire conjonctivale» ou de «prolifération mélanocytaire intra-épithéliale», témoignant du caractère néoplasique, ont ainsi été proposés, et semblent légitimes.

L'équipe de Damato et Coupland [5] a également proposé un nouveau score pour grader ces lésions basé sur des critères d'architecture horizontale de l'extension des cellules mélanocytaires, de pourcentage d'envahissement vertical de l'épithélium par les cellules mélanocytaires et du degré d'atypies cellulaires.

Ce score est coté de 0 à 10. Le score C-MIN 0 correspondant à une néoplasie mélanocytaire intra-épithéliale sans atypies.

Un score de 1: néoplasie intra-épithéliale mélanocytaire atypique avec atypies légères.

Un score de 2 à 3: néoplasie intra-épithéliale mélanocytaire atypique avec atypies modérées.

Un score de 4: néoplasie intra-épithéliale mélanocytaire atypique avec atypies sévères.

Un score égal ou supérieur à 5: mélanome in situ.

L'utilisation de ce score C-MIN n'est cependant pas ubiquitaire, et souffre de l'absence de validation pronostique.

En cas de mélanose le compte rendu d'anatomo-pathologie doit faire mention de la présence ou non d'atypies et de leur intensité, de l'absence de composante infiltrante, et de l'évaluation des limites d'exérèse chirurgicales.

Mélanome Conjonctival Infiltrant

Le mélanome conjonctival infiltrant peut survenir en zone photo-exposée ou non, et peut survenir de novo, sur un naevus conjonctival ou pour la plupart sur mélanose primitive acquise.

En microscopie, le pathologiste observe une prolifération mélanocytaire atypique intra-épithéliale qui dépasse la membrane basale de l'épithélium et infiltre le chorion sous-jacent. Les cellules mélanocytaires tumorales peuvent être de conformation épithélioïde (globuleuses, voire polygonales, mimant une lésion épithéliale), ou fusiforme. Les atypies cytonucléaires des mélanocytes tumoraux sont plus ou moins marquées, pouvant être discrètes, le diagnostic différentiel avec un naevus bénin pouvant alors être délicat. Dans d'autres cas, les cellules peuvent présenter des atypies sévères, avec forte anisocaryose, anisocytose, noyau à très volumineux nucléole. La présence de figures de mitose dans le contingent infiltrant fait porter le diagnostic de mélanome. Une évaluation de l'activité mitotique est indiquée.

Il convient de faire mention dans la conclusion du compte rendu d'un mélanome conjonctival infiltrant de la taille tumorale, de l'épaisseur maximale d'infiltration de la présence d'embolo tumoral, de la présence ou non d'une mélanose associée (et son degré d'atypie), et de l'évaluation des limites d'exérèse latérales et profonde. Le pathologiste indique le stade pTNM.

A l'instar des mélanomes cutanés, des mutations des gènes RAS sont fréquemment identifiés dans les mélanomes conjonctivaux.

2.1.3 Lymphomes Conjonctivaux Primitifs

Les lymphomes primitifs de la conjonctive sont dans la quasi-totalité des cas des lymphomes à petites cellules de phénotype B. Le lymphome le plus fréquent est le lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du MALT. Cette forme de lymphome est associée dans environ 50% des cas à l'exposition à un pathogène, chlamydia psittaci étant l'agent causal le plus fréquent pour la forme conjonctivale.

Cliniquement le LZM extraganglionnaire du MALT conjonctival se présente classiquement sous la forme d'un épaississement conjonctival saumoné, mais l'aspect peut également être comme une masse orbitaire, le plus souvent lentement évolutive.

Le diagnostic histologique est porté devant une prolifération lymphoïde d'architecture diffuse ou pseudo-nodulaire, monomorphe, de morphologie monocytoïde dans la majorité des cas, mais pouvant être lymphoplasmocytaire ou centrocytoïde. Lorsque le prélèvement comporte des structures épithéliales, la lésion histologique classique est la lésion lymphoépithéliale, correspondant à l'infiltration des tissus épithéliaux conjonctivaux par les lymphocytes B tumoraux. Des follicules réactionnels à centre germinatifs sont souvent englobés et plus ou moins dissociés par la lésion. Les lymphocytes tumoraux expriment en immunohistochimie les marqueurs de lignée B (CD20, CD79a, PAX5), BCL2, et, dans environ 40 à 50% des cas, le CD43. Les marqueurs folliculaires dendritiques (CD21, CD23) mettent en évidence les centres germinatifs résiduels et l'aspect dissocié du réseau folliculaire dendritique. Une population de quelques petits lymphocytes T (CD3+, CD5+) réactionnels dispersés dans la lésion est fréquemment observée.

Les cas de morphologie lymphoplasmocytaire peuvent poser des difficultés de diagnostic différentiel avec une localisation de lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenstrom), pour lequel le diagnostic sera discuté à la lumière de l'ensemble des données clinico-biologiques (immunoglobuline circulante ? IgM ? polyadénopathies ?). Une recherche de mutation du gène MYD88, spécifique des lymphomes lymphoplasmocytaires/MW peut apporter un élément fort de diagnostic différentiel.

Le second lymphome à petites cellules de phénotype B primitif de la conjonctive est le lymphome folliculaire, caractérisé par une architecture folliculaire dans la majorité des cas, de cellules tumorales centrocytiques mêlés à un nombre variable de grandes cellules B centrocytiques ou centroblastiques (la proportion de grandes cellules permettant de grader le lymphome folliculaire). Les cellules tumorales expriment en immunohistochimie les marqueurs B, BCL2, CD10 et BCL6. Une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B est possible, et caractérisée par la présence de plages de grandes cellules lymphomateuses sans architecture folliculaire.

2.2 Tumeurs Choroidiennes

Chez l'adulte il s'agit essentiellement du mélanome uvéal les autres pathologies tumorales de l'uvée étant tout à fait exceptionnelles (léiomyomes, adénomes du corps ciliaire).

Mélanome de l'uvée

L'examen microscopique confirme le diagnostic qui est la plupart du temps clinique. Particularité du mélanome uvéal, le type cytologique a une importante valeur pronostique, les formes à cellules fusiformes étant de meilleur pronostic que les formes à cellules épithélioïdes. Les tumeurs sont très souvent de type mixte, associant un contingent fusiforme à un contingent épithélioïde. Une évaluation semi-quantitative du pourcentage de représentation de l'un et l'autre composante permet de préciser le diagnostic, et il convient donc de mentionner de manière systématique la présence du contingent épithélioïde, même minoritaire, et *a fortiori* son caractère majoritaire.

La taille (plus grand axe) et l'épaisseur maximale sont indiquées. Le pathologiste précise également le degré d'atypies cytonucléaires et la présence ou non de nucléoles. Il indique également l'index mitotique (compte sur 10 champs consécutifs à fort grossissement, en précisant le diamètre ou la surface du champs) et la présence d'embolie néoplasique. L'extension de la lésion aux différentes structures intra-oculaires sont évaluées (corps ciliaire, iris, cornée), de même qu'une éventuelle extension extra-sclérale, une atteinte du nerf optique et des gaines méningées [6]. Le niveau d'atteinte du nerf optique est précisé (segment pré-laminaire, post-laminaire, lame criblée, section postérieure). Il est d'usage de conclure le compte rendu par la mention de la classification pTNM de la lésion.

La stratification du risque de récurrence et de métastase en fonction des anomalies moléculaires identifiées à partir du prélèvement tumoral effectué à réception de la pièce opératoire est désormais intégré à la pratique courante [7]. L'hybridation génomique comparative (CGH) permet d'identifier les anomalies récurrentes dans le mélanome choroïdien, telles que la perte du chromosome 3 ou le gain du bras long du chromosome 8. L'association de ces différentes anomalies permet d'identifier un profil à faible risque, risque intermédiaire ou à haut risque de récurrence, influant sur le suivi du patient. Une recherche de mutations ponctuelles par techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) permet l'identification d'éventuelles mutations des gènes GNAQ [8], GNA11 [9], BAP1 (associées à un mauvais pronostic), SF3B1 [10] et EIF1AX (associées à un meilleur pronostic). Contrairement aux mélanomes cutanés ou muqueux, il n'est pas identifié, dans le mélanome uvéal, de mutations des gènes RAS, BRAF ou cKIT.

2.3 Tumeurs de la Retine

Les tumeurs rétinienne malignes sont des pathologies oculaires exceptionnelles, il s'agit essentiellement du rétinoblastome qui touche de très jeunes enfants.

L'énucléation est nécessaire pour les formes le plus évoluées et l'analyse histologique est une étape indispensable de la prise en charge de ces enfants, l'indication d'un traitement adjuvant dépendant de critères histologiques précis. Une conférence de consensus a d'ailleurs permis d'homogénéiser l'interprétation histologique dans cette pathologie [11].

Des prélèvements tumoraux à l'état frais sont réalisés pour les études génétiques.

Le pathologiste procède ensuite à l'analyse histologique de l'ensemble du globe oculaire.

L'examen histologique doit préciser l'existence ou non d'un envahissement des différentes structures du globe oculaire (facteurs de risque métastatiques) la choroïde, du segment antérieur, de la sclère, du nerf optique dans sa partie pré laminaire, intralaminaire, post laminaire et la tranche de section, ainsi que les gaines méningées.

Un traitement adjuvant par chimiothérapie et radiothérapie est nécessaire dans les formes à haut risque métastatique (atteinte extraoculaire, atteinte de la tranche de section du nerf optique), une chimiothérapie est discutée et recommandée par la plupart des équipes pour les formes à risque intermédiaire (envahissement choroïdien massif ou profond et/ou envahissement rétrolaminaire du nerf optique sans atteinte de la tranche de section et/ou envahissement du segment antérieur). Lorsque les facteurs de risque sont faibles (envahissement choroïdien minime ou absent, envahissement pré ou intra laminaire du nerf optique) il n'y a pas de traitement adjuvant.

3 Conclusion

Les tumeurs oculaires malignes sont des pathologies peu fréquentes. Leur analyse histologique présente des particularités liées d'une part à la petite taille des prélèvements pour les lésions conjonctivales. D'autre part l'analyse d'un globe oculaire a des spécificités en fonction de la tumeur présentée et des facteurs de risque histologiques de rechute ou de métastases, très différents en fonction du primitif. Une collaboration étroite avec les cliniciens est indispensable lors des discussions multidisciplinaires afin de valider l'indication d'un traitement complémentaire.

Remerciements: à toute l'équipe d'oncologie oculaire de l'Institut Curie: Livia Lumbroso, Nathalie Cassoux, Christine Levy, Alexandre Matet, Denis Malaise.

Conflit d'intérêts: Pas de financement et aucun conflit d'intérêts.

Bibliographie

1. Di Girolamo, N. (2012). Association of human papilloma virus with pterygia and ocular-surface squamous neoplasia. *Eye–The Scientific Journal of the Royal College of Ophthalmologists*, 26(2), 202–211.
2. Shields, C. L., Demirci, H., Karatza, E., Shields, J. A. (2004). Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology*, 111(9), 1747–1754.
3. McGowan, H. D. (2009). La néoplasie squameuse conjonctivale: Nouvelle classification TNM de l'AJCC. *Ophthalmologie Conférences Scientifiques*.
4. Grin, J. M., Grant-Kels, J. M., Grin, C. M., Berke, A., Kels, B. D. (1998). Ocular melanomas and melanocytic lesions of the eye. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(5 Pt 1), 716–730.
5. Kenawy, N., Lake, S. L., Coupland, S. E., Damato, B. E. (2013). Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye–The Scientific Journal of the Royal College of Ophthalmologists*, 27(2), 142–152.
6. Mooy, C. M., De Jong, P. T. (1996). Prognostic parameters in uveal melanoma: A review. *Survey Ophthalmology*, 41(3), 215–228.
7. Cassoux, N., Rodrigues, M. J., Plancher, C., Asselain, B, Levy-Gabriel, C. et al. (2014). Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*, 98(6), 769–774.
8. Van Raamsdonk, C. D., Bezrookove, V., Green, G., Bauer, J., Gaugler, L. et al. (2009). Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*, 457(7229), 599–602.
9. Van Raamsdonk, C. D, Griewank, K. G., Crosby, M. B., Garrido, M. C., Vemula, S. et al. (2010). Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 363(23): 2191–2199.
10. Furney, S. J., Pedersen, M., Gentien, D., Dumont, A. G., Rapinat, A. et al. (2013). SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discovery*, 3(10), 1122–1129.
11. Sastre, X., Chantada, G. L., Doz, F., Wilson, M. W., de Davila, M. T. G. et al. (2009). Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 133(8), 1199-1202.