**Okuläre Melanome – Ein „Update“**

Dr Helen Kalirai,1 BSc PhD,

Dr Philipp L. Müller, MD2

Dr Doris Jaehne, MD3

Prof. Sarah E Coupland, MBBS, PhD, FRCPath1,\*

[hkalirai@liverpool.ac.uk](mailto:hkalirai@liverpool.ac.uk), [philipp.mueller@ukbonn.de](mailto:philipp.mueller@ukbonn.de), dorisjaehne@gmx.de, [s.e.coupland@liv.ac.uk](mailto:s.e.coupland@liv.ac.uk)

*1Liverpool Ocular Oncology Research Group, Department of Molecular and Clinical Cancer Medicine, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, United Kingdom*

*2Universitäts-Augenklinik Bonn, Bonn, Deutschland*

*3Institut für Gewebediagnostik Pathologie MVZ HELIOS Klinik Emil von Behring, Berlin, Deutschland*

**\* Corresponding author**

Prof. Sarah E Coupland

Institute of Translational Medicine, University of Liverpool,

6th Floor Duncan Building,

Daulby Street, Liverpool L69 3GA,

United Kingdom

E-mail: [s.e.coupland@liv.ac.uk](mailto:s.e.coupland@liv.ac.uk)

Tel: +44 151 706 5885

**Interessenkonflikte**

Keiner der Autoren gibt einen Interessenkonflikt in Bezug auf dieses Review an.

**Zusammenfassung**

Das Melanom ist der häufigste primäre Tumor des Auges im Erwachsenenalter. Etwa 95% der okulären Melanome entstehen intraokular in der Uvea (d.h. Iris, Ziliarkörper und Chorioidea), wohingegen die verbleibenden 5% in der Konjunktiva lokalisiert sind. Obgleich allgemein angenommen wird, dass sich uveale und konjunktivale Melanome aus Melanozyten entwickeln, unterscheiden sich die beiden Entitäten sowohl klinisch als auch biologisch. Darüber hinaus sind okuläre Melanome von den häufigeren Melanomen der Dermis abzugrenzen. Vor kurzem wurden große Fortschritte im Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie erzielt. Fortschritte auf molekularer Ebene haben die Prognoseabschätzung und die Identifizierung von therapeutischen Angriffspunkten vor allem für das uveale Melanom verbessert. Dieser Artikel zielt darauf ab, aktuelle Fortschritte bei der molekularen Charakterisierung von uvealen und konjunktivalen Melanomen zu diskutieren und deren Einsatzmöglichkeiten in der Entwicklung personalisierter Therapiestrategien aufzuzeigen.

**Schlüsselwörter:** Konjunktivales Melanom, Uveales Melanom, Genetik, Prognostik, Zielgerichtete Therapie, Immunotherapie.

**Abstract**

Melanoma is the most common type of primary cancer to affect the adult eye. Approximately 95% of ocular melanomas are intraocular and arise from the uvea (i.e. iris, ciliary body, and choroid), while the remaining 5% are located in the conjunctiva. Although both uveal and conjunctival melanomas are thought to derive from malignantly transformed melanocytes, uveal melanoma is clinically and biologically distinct from conjunctival melanoma, and indeed from its more common cutaneous counterpart. Intense efforts have been recently made to understand the molecular biology involved in the development of ocular melanomas, and in their progression. Molecular advances, particularly for uveal melanoma, have enhanced prognostication and the identification of rational therapeutic targets for disseminated disease. In this review, recent advances in the molecular characterisation of both uveal and conjunctival melanomas are discussed, and how these may be used to develop personalised therapeutic strategies.

**Key words:** Conjunctival melanoma, uveal melanoma, genetics, prognostication, targeted therapy, immunotherapy.

**DAS UVEALE MELANOM**

* 1. **Hintergrund**

Das uveale (oder Aderhaut-) Melanom ist der häufigste primäre intraokulare Tumor des Erwachsenenalters [1]. Etwa die Hälfte aller Patienten mit einem uvealen Melanom entwickeln (hämatogene) Metastasen. Die Leber ist die häufigste Lokalisation von Fernmetastasen. In der klinischen Routine werden mittlerweile molekulargenetische Techniken angewendet um Hochrisikopatienten zu identifizieren [1, 2]. Jedoch ist die effektive Therapie von metastasierten Aderhautmelanomen weiterhin sehr eingeschränkt [3]. Innovative hochaufgelöste und detaillierte genetische Analysen haben unser Verständnis der molekularen Biologie uvealer Melanome verbessert. Kürzlich entdeckte Schlüsselmutationen könnten sowohl das Patientenmanagement verbessern, als auch die Basis für individualisierte zielgerichtete Therapien liefern, um die Überlebensrate zu verbessern.

* 1. **Prognose der Aderhautmelanome**
     1. **Klinik und Histopathologie**

Die klinische und histopathologische Routineuntersuchung wird seit Langem dazu genutzt, um Tumormerkmale von Aderhautmelanomen zu identifizieren, die mit einer höheren Metastasierungsrate assoziiert sind [4]. Klinische Eigenschaften, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, umfassen hohes Alter des Patienten, Geschlecht (männlich), große Tumorgröße (Abb. 1), Beteiligung des Ziliarkörpers und extraokulare Ausbreitung [4, 5]. Zudem werden bestimmte histopathologische Merkmale genutzt, um die tumorassoziierte Mortalität vorherzusagen. Mit einer schlechteren Prognose sind eine epitheloide Zellmorphologie, eine hohe Anzahl an Mitosen, Periodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) positive Bindegewebsschleifen (*engl.* ‚closed loops’) sowie eine hohe Dichte an Lymphozyten und Makrophagen assoziiert [5]. Aktuelle *in-vitro* Studien legen nahe, dass uveale Melanomzellen Zytokine produzieren, die per Chemotaxis Monozyten anlocken und so ein inflammatorisches Umfeld generieren, das die Tumorentwicklung weiter begünstigt [6].

* + 1. **Chromosomale Veränderungen**

Bestimmte chromosomale Veränderungen, die von großem prognostischem Wert sind, werden häufig in Aderhautmelanomenzellen gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass der komplette Verlust von Chromosom 3 mit einer Reduktion der 5-Jahres Überlebensrate von ca. 100% auf unter 50% auf Grund von Metastasierung in die Leber assoziiert ist [5, 7-9]. Daneben korrelieren auch der Zugewinn des langen Arms von Chromosom 8 (Polysomie 8q) und der Verlust des kurzen Arms von Chromosom 1 (Monosomie 1p) signifikant mit einem reduzierten Überleben. Jüngste MLPA-Analysen (*engl.* multiplex ligation dependent probe amplification) von 602 chorioidalen Tumoren im Liverpool Ocular Oncology Centre (LOOC), zeigten, dass Monosomie 3 und Polysomie 8q isoliert zu einer vergleichbaren Reduktion der Überlebensrate auf ca. 80% führen [2]. In Kombination verringert sich die 5-Jahres Überlebensrate sogar auf 30%. Darüber hinaus sind sowohl Monosomie 3 als auch Polysomie 8q mit den anderen oben genannten prognostischen Eigenschaften assoziiert, insbesondere große Tumorgröße, Ziliarkörperbeteiligung, epitheloide Zellmorphologie, hohe Anzahl an Mitosen und PAS-positive ‚closed loops’ [5, REF:Bronkhorst 2011].

Im Gegensatz zu den obengenannten chromosomalen Aberrationen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, findet sich der Zugewinn des kurzen Arms von Chromosom 6 (Polysomie 6p) häufig in Tumoren mit Disomie 3 und ist daher mit einer sehr guten Prognose vergesellschaftet [5, 9]. Obgleich diese zweigeteilte Pathogenese des Aderhautmelanoms für die Mehrzahl der Tumore zutrifft, wurden auch seltene Fälle beschrieben, in denen Polysomie 6p zusammen mit Polysomie 8q oder Monosomie 3 aufgetreten ist [10]. Daher ist der genetische Zusammenhang voraussichtlich weitaus komplizierter als bisher angenommen.

Verschiedene molekulargenetische Methoden werden von pathologischen Laboren in der Routinediagnostik zur Prognoseabschätzung eingesetzt. Diese umfassen Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH), Mikrosatelliten Analyse (MSA), MLPA, hochaufgelöste Microarray-basierte Techniken wie Comparative Genomic Hybridisation oder Einzelnukleotid-Polymorphismus Analyse (SNP, *engl.* Single Nucleotide Polymorphism)[11]. Auch die junge Technik der ‚Next Generation Sequenzierung’ (NGS) wird von verschiedenen Arbeitsgruppen zur Anwendung auf Aderhautmelanome angepasst. Die Ansprüche an die Gewebeprobe unterscheiden sich innerhalb der verschiedenen Techniken, obgleich alle an frischem, tiefgefrorenem oder in Formalin fixiertem und in Paraffinwachs eingebettetem (FFPE) Gewebe durchgeführt werden können. Die Proben können entweder aus Biopsien (durch Feinnadel-Aspiration bzw. im Rahmen einer Vitrektomie mit der Essener Biopsiepinzette oder dem Ocutom), lokale Resektion oder Enukleation gewonnen werden. Eine größere Menge an DNA ist Voraussetzung für die hochaufgelösten Microarray-basierten Techniken (CGH und SNP). Die MSA benötigt hingegen eine Blutprobe des Patienten als Vergleichswert [12].

Obgleich der Chromosom 3 Status von uvealen Melanomzellen in der bisherigen Literatur hinsichtlich der Prognostik meist isoliert betrachtet wird, hat das LOOC als erstes spezialisiertes Zentrum mathematische Algorithmen entwickelt, die klinische, histopathologische und genetische Eigenschaften des Tumors kombiniert und so eine personalisierte Überlebenskurve für jeden einzelnen Patienten erstellen kann [13]. Diese Software ist bereits extern validiert worden [14] als, Liverpool Uveal Melanoma Prognostic Online Tool (LUMPO)” frei verfügbar ([www.ocularmelanomaonline.org](http://www.ocularmelanomaonline.org)) [13] und wird laut Google Statistik weltweit eingesetzt.

* + 1. **Analyse der Genexpression**

Verschiedene Gruppen haben mittels Genexpressionanalyse (GEP, *engl.* gene expression profiling) versucht eine Stratifizierung des Metastasierungsrisikos der Aderhautmelanome vorzunehmen und weitere Erkenntnisse in der Pathogenese der uvealen Melanomen zu gewinnen [15, REF: Tschentscher et al 2003]. Mittels hochverdichteter Microarrays konnten Unterschiede in Genexpressionsmustern zwischen Disomie 3 uvealen Melanomen mit niedrigem Metastasierungsrisiko und Monosomie 3 uvealen Melanomen hohem Metastasierungsrisiko aufgezeigt werden. Diese Daten wurden benutzt, um einen kommerziell erhältlichen Test, der an frischem und FFPE Gewebe verwendet werden kann, zu etablieren (DecisionDx-UM; Castle Biosciences, Friendswood, Texas, USA) [15]. Der Test umfasst drei Kontrollgene und zwölf unterschiedliche Zielgene, die das Aderhautmelanom in verschiedene Metastasierungsrisiken als Klasse 1 (niedriges Risiko) oder als Klasse 2 (hohes Risiko) unterteilt. Es wurde gezeigt dass‚ Klasse 1’ Aderhautmelanome normalen uvealen Melanozyten und ‚low grade’ melanozytären Tumoren ähneln, wohingegen Klasse 2 Tumore eher die Genexpression von primitiven neuralen/ektodermalen Stammzellen aufweisen [16].

Ob die RNA- basierte GEP oder die DNA- basierte Analyse chromosomaler Veränderungen in der Vorhersage des Metastasierungsrisikos genauer ist bleibt sehr umstritten und ist abhängig von der Sensitivität der genutzten Verfahren um den Status von Chromosom 3 zu bestimmen. Der vor kurzem vorgestellte Collaborative Ocular Oncology Group Report legt nahe, dass GEP bei der Vorhersage des metastasenfreien Überlebens im Vergleich mit Multi-SNP Analyse verlässlichere Ergebnisse liefert [17]. Jedoch muss beachtet werden, dass die Mediane Nachverfolgungszeit in dieser Prospektiven Studie lediglich 17,4 Monate betrug und nicht mit aktuell verwendeten chromosomalen Tests verglichen wurden, die in unabhängigen molekularpathologischen Laboren in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde GEP ausschließlich mit Bezug auf die Genauigkeit der Monosomie 3 Detektion verglichen, nicht aber mit einem prädiktiven Model, das genetische, klinische und histopathologische Eigenschaften des Tumors umfasst (wie das oben beschriebene LUMPO) [18].

Trotz aller Fortschritte existieren auch weiterhin Aderhautmelanome, die einen unerwarteten klinischen Verlauf nehmen. Wird die Veränderung von Chromosom 3 als einziger prädiktiver Faktor des Metastasierungsrisiko betrachtet, so gibt es Disomie 3 uveale Melanome, die leider metastasieren und Patienten mit Monosomie 3 Tumoren, die ein unerwartet langes Überleben zeigen [19]. Auch wurden bereits Klasse 1 Aderhautmelanome mit Metastasen beschrieben, obgleich sie mit niedrigem Metastasierungsrisiko assoziiert sind. Bei der DecisionDx-UM wurde vor kurzem um eine zusätzliche Kategorie (Klasse 1B) für Tumore mit mittlerem Metastasierungsrisiko erweitert [20]. Laut Schätzungen liegt der Anteil an uvealen Melanomen die aktuell durch molekulare Tests inkorrekt eingestuft werden bei 5-25%.

## Der Einfluss von genetischen Veränderungen auf die Entstehung und Metastasierung von uvealen Melanomen

In der jüngsten Zeit konnten signifikante Fortschritte im Verständnis der molekularen Biologie von uvealen Melanomen erzielt werden [21-27]. Aus diesem verschiedenen Arbeiten konnten mehrere Schlüsselmutationen identifiziert werden, die nicht nur die Tumorentstehung sondern auch die Metastasierung beeinflussen. Diese Schlüsselmutationen und ihre potentielle Rolle in der Entwicklung von Therapieansätzen für das metastasierte Aderhautmelanom werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.

### GNAQ/GNA11

Mutationen in *GNAQ* oder *GNA11*, die für α-Untereinheiten von G-Proteinen kodieren, wurden in ungefähr 86% der primären uvealen Melanome identifiziert [26, 27]. Kürzlich konnte eine ähnliche Häufung auch in der Subgruppe der Irismelanome gezeigt werden [REF: Scholz SL, 2017]. Die bisher beschriebenen *GNAQ/GNA11* Veränderungen sind Missense-Mutationen (d.h. Austausch einzelner Aminosäuren) im Codon183 (Exon 4) bzw. 209 (Exon 5). Das veränderte Genprodukt unterdrückt die intrinsische GTPase Aktivität, die normalerweise die α-Untereinheit des G-Proteins inaktiviert. Daraus resultiert eine gesteigerte Aktivierung von Signalwegen, die einen Haupteinfluss auf Proliferation, Differenzierung und Apoptose haben. Das Auftreten von *GNAQ/GNA11* Mutationen in benignen uvealen Nävi (einschließlich Melanozytome) [REF: ] und dem Großteil von Aderhautmelanomen unabhängig von der Prognose lässt vermuten, dass es ein initiales oder notwendiges Geschehen in der Entwicklung von uvealen Melanomen darstellt [28]. Der Nachweis von *GNAQ/GNA11* Mutationen, die nahezu ausschließlich bei primären Aderhautmelanomen auftreten, hilft bei der Einordnung von Melanommetastasen mit unklarem Primärtumor.

Aufgrund der hohen Prävalenz von *GNAQ/GNA11* Mutationen bei Aderhautmelanomen, sind die nachgeschalteten Signalwege als Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien von zunehmendem Interesse. Bereits 2014 wurden daher die pathologisch überaktivierten Proteinkinase C (PKC) und MAPK (*engl.* mitogen activated protein kinase) Signalwege evaluiert [29]. Der Erfolg von MAPK-, PI3K- (Phosphoinositid-3-Kinase) und PKC-Inhibitoren in uvealen Melanomzelllinien und Xenograft Tiermodellen mit *GNAQ* oder *GNA11* Mutationen hat den Beginn von klinischen Studien mit diesen Agenzien in Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom vorangetrieben. Erste Daten aus diesen humanen Studien haben jedoch nur eine geringe Aktivität dieser Therapeutika im Patienten gezeigt, was vermuten lässt, dass weitere andere nachgeschaltete Signalwege die Reaktion von uvealen Melanomzellen modulieren.

Ein möglicher Kandidat ist der „Hippo“ Tumorsuppressor Signalweg, der Zellproliferation und Apoptose reguliert. Schlüsselenzyme des Signalwegs umfassen die Onkoproteine YAP (*engl*. Yes-associated protein) und TAZ (*engl.* Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif), die die Aktivität von Transkriptionsfaktoren regulieren. Aktuelle Studien zeigten zudem, dass *GNAQ/GNA11* Mutationen die Tumorentstehung durch die Aktivierung des YAP Onkoproteins unabhängig vom Hippo-Tumorsuppressor Signalweg fördern [30, 31]. In Aderhautmelanomzelllinien und humanen Tumorproben fand sich eine starke Korrelation zwischen *GNAQ/GNA11* Mutationen und dem Vorhandensein von aktiviertem nuklearen YAP. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Aktivierung von YAP-abhängiger Transkription neben dem mutierten *GNAQ* noch den Guanin Nukleotid Austauschfaktor (TRIO, *engl*. Triple functional domain protein) und nachgeschaltete GTPasen ROHA (*engl.* Ras homolog gene family member A) sowie RAC1 (*engl.* Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) benötigt. Im Hinblick auf eine zielgerichtete Therapie, verhindert Verteporfin (ein YAP Inhibitor) das Wachstum von Aderhautmelanomen im Xenograft Mausmodell [30, 31].

Eine Hauptaussage dieser Ergebnisse ist, dass eine Vielzahl von nachgeschalteten Signalwegen durch *GNAQ/GNA11* Mutationen aktiviert wird. Dies impliziert die Möglichkeit, dass die alleinige Inhibition der mutierten *GNAQ/GNA11* Signalwirkung ausreichend sein kann, um das metastasierte Aderhautmelanom zu behandeln.

### BAP1

Die biallelische Inaktivierung des BRCA1-assoziierten Proteins 1 (*BAP1*) Gen sei es durch Mutation oder Deletionen des *BAP1* Locus auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 (3p21), geht mit einem erhöhten Metastasenrisiko bei Patienten mit uvealem Melanom einher [23]. Die Identifizierung von somatischen BAP1 Genmutationen bei 25% der Irismelanome [REF:Scholz SL 2017] und etwa 85% aller metastasierenden primären uvealen Melanome spricht für deren Rolle als Tumorsupressor in dieser Erkrankung [21]. Im Gegensatz zu *GNAQ/GNA11*, wo aktivierende Mutationen nur an einzelnen Stellen (*engl.* hotspot activating mutations) gefunden werden, treten inaktivierende Mutationen auf der gesamten Länge des *BAP1* Gens auf. In Studien wurde eine starke Assoziation zwischen dem Nachweis von *BAP1* Mutationen und dem Verlust der nuklearen BAP1 Proteinexpression in Aderhautmelanome belegt [32, 33].

Obgleich eine starke Assoziation von BAP1 Inaktivierung und dem Metastasierungsrisiko vorhanden ist, sind im Umkehrschluss nicht bei allen metastasierten Aderhautmelanomen *BAP1* Mutationen nachweisbar. Dies impliziert, dass noch weitere bzw. komplexere Mechanismen beteiligt sein müssen. Dafür spricht auch a) der Nachweis von nuklearen BAP1 in Lebermetastasen [32, 34]; b) der Fall eines Aderhautmelanoms mit Monosomie 3 und kurzer Überlebenszeit trotz fehlender *BAP1* Mutation und entsprechend ausgeprägter nuklearen BAP1 Expression [33]; sowie c) drei Fälle Aderhautmelanome und nachgewiesener biallelischer *BAP1* Mutation mit langer erkrankungsfreier Überlebenszeit von 32, 40 und 80 Monaten [22].

BAP1 ist eine von 90 aktiven humanen Deubiquitinasen (DUB) die vermehrt bei der Pathogenese und dem Signalweg maligner Tumoren eine wichtige Rolle spielen. Durch die Mono- oder Polyubiquitinierung von Histonen oder Transkriptionsfaktoren, reguliert BAP1 die Transkription von spezifischen Genen, die eine wichtige Rolle in der Kontrolle von Proliferation, Differenzierung und Apoptose spielen. Bei *in-vitro* Studien mit Zelllinien von Aderhautmelanomen konnte gezeigt werden, dass der Verlust von BAP1 Tumorzellen zur Dedifferenzierung in ein stammzellartiges Stadium veranlasst und somit zur Metastasenbildung beiträgt [35].

Den Verlust eines Tumorsupressors therapeutisch anzugehen ist *wesentlich schwieriger* als ein Onkogen zu inhibieren. Jedoch kann es durch das Verfahren der „synthetic lethality“ erreicht werden; so führt der Verlust von BAP1 möglicherweise dazu, dass die Tumorzellen einen alternativen Signalweg beschreiten, die wiederum über zielgerichtete Therapien (sog. „small inhibitor molecules“) angegangen werden können. Gemäß diesem Prinzip konnten Histondeacetylase-Inhibitoren (HDACi) als mögliche Medikamentenklasse für *BAP1* mutierte Aderhautmelanome identifiziert werden. Die vorläufige Ergebnisse von *in-vitro* und *in-vivo* mit HDACi behandelten uvealen Melanomzellen deuten auf eine Wirkung hinsichtlich einer Verlangsamung des Tumorwachstums über eine Arretierung des Zellzyklus sowie einer vermehrten Differenzierung in der Genexpression hin [35].

Trunkierende Keimbahnmutationen des BAP1 Gens wurden in Familien mit Prädisposition zur Entwicklung einer Vielzahl maligner Tumoren nachgewiesen. Darunter fallen u.a. uveale Melanome, Lungenkarzinome, Mesotheliome und kutane Melanome [36, 37]. Bislang wurde nur eine kleine Anzahl von Aderhautmelanomen mit Keimbahnmutation beschrieben. Daher ist eine größere Multicenter-Studie nötig, um das Spektrum der Erkrankung, die assoziierten Mutationen und dem damit verbundenen Risiko zur Entstehung eines Aderhautmelanoms in Gänze zu verstehen.

### SF3B1

Harbour et al. haben erstmalig Mutationen im Codon 625 des Spleißfaktor 3B Untereinheit 1 Gens (*SF3B1*) bei uvealen Melanomen mit günstiger Prognose beschrieben [24] Seitdem haben weitere Studien das Ergebnis erweitert mit dem Nachweis von Mutationen die bei 9-19% der uvealen Melanome auftreten [22, 25, 38]. Darunter befinden sich a) Fälle mit Monosomie 3, die Mutationen in Codon 625 [25, 38] und 700 [38] hatten, sowie b) ein Fall mit uniparentaler Disomie 3 und Metastasierung, der ebenfalls eine Mutation in Codon 625 zeigte [22]. Darüber hinaus fanden Griewank et al. mittels einer Analyse dieser *SF3B1* Regionen bei Metastasen Aderhautmelanome in einem von 26 Fällen Mutationen in Codon 625 [34] Eindeutige *SF3B1* Mutationen außerhalb von Codon 625 wurden in 3 Fällen eines uvealen Melanoms mit Disomie 3, die im Verlauf metastasierten, nachgewiesen [25].

SF3B1 ist ein Bestandteil eines Spleißosoms, dessen Aufgabe darin besteht Vorläufer-mRNA durch das Heraustrennen der Introns in reife mRNA umzuwandeln. Es gibt Berichte, dass *SF3B1* Mutationen im Fall des Aderhautmelanoms mit einem alternativen Spleißen am 3’-Ende der mRNA assoziiert sind [38]. Die funktionelle und prognostische Signifikanz dieses alternativen Spleißens ist jedoch bislang noch nicht vollkommen verstanden.

### EIF1AX

Bei 19% [22] bzw. 24% [25] der uvealen Melanome und sogar 42% der Irismelanome [REF:Scholz SL 2017] wurden Treibermutationen (*engl*. Driver mutations) im eukaryotischen Translationsinitiationsfaktor 1A Gen auf Chromosom X (*EIF1AX*) festgestellt. Die *EIF1AX* Mutation geht ebenfalls mit einer guten Prognose einher, wird jedoch nur selten in *SF3B1* mutierten uvealen Melanomen gefunden. *EIF1AX* kodiert für einen wichtigen eukaryotischen Translationinitiationsfaktor, der in die Proteintranslation involviert ist. Die funktionale Signifikanz der *EIF1AX* Mutationen beim Aderhautmelanom sind jedoch bislang noch unklar.

### Weitere molekulare Veränderungen

In den letzten Jahren wurde einige zusätzliche genetische Veränderung berichtet, die mit der Entstehung und der Metastasierung des uvealen Melanoms assoziiert sind. Dabei handelt es sich um die Deletion von *LZTS1* auf dem kurzen Arm von Chromosom 8 (8p) [39] die Amplifikation von *DDEF1* [40] und *PTP4A3* [41] auf dem langen Arm von Chromosom 8 (8q), die Amplifikation von *CNKSR3* auf dem langen Arm von Chromosom 6 (6q) [19] sowie einzelne seltene *PLCB4* Mutationen auf Chromosom 20 [42] und *CYSLTR2* Mutationen auf Chromosom 13 [43].

### Zukünftige Herausforderungen für die molekulare Genetik bei uvealen Melanomen

Unser Wissen und unser Verständnis der molekularen Pathologie uvealer Melanome haben sich in den letzten 20 Jahren immens verbessert. Dies wurde nicht nur durch die Fortschritte in molekularen Techniken sondern auch durch die Verfügbarkeit von gut analysierten und klinisch kommentierten Tumorproben vieler Patienten, die ihre Zustimmung zur wissenschaftlichen Untersuchung gaben, ermöglicht. Dennoch zeigen die oben aufgeführten Daten, dass es auch atypische uveale Melanome gibt, die nicht in die aktuellen prognostischen Klassifikationen passen und somit weiterer Evaluierungen bedürfen.

Das ultimative Ziel der Aderhautmelanom Forscher ist es, das molekulare Wissen in zielgerichtete therapeutische Ansätze umzuwandeln zu können, um eine deutliche Prognoseverbesserung der inakzeptablen hohen Mortalitätsrate des metastasierten uvealen Melanoms zu ermöglichen. Derzeit sind einige zielgerichtete therapeutische Ansätze wie bereits besprochen vorhanden, und wurden im Rahmen von klinischen Studien ausgetestet.

Unser Verständnis hinsichtlich der ‚Mikroenvironment’ und der molekularen Landschaft der Aderhautmetastasen in der Leber ist augenblicklich limitiert. Es liegen nur wenige Studien vor die a) infiltrierende Immunzellen um die Aderhautmelanommetastasen [44] b) chromosomale Aberrationen [45], c) die oben aufgeführten Genemutationen [34, 46] und d) GEP-Analyse von Lebermetastasen evaluiert haben [47]. Um also die Aderhautmelanommetastasen besser zu verstehen, wurden internationale multizentrische Arbeitsgruppen gebildet, die ihre Forschung auf das diese Tumoren fokussieren. Dazu zählt z.B. das UMCure2020 Projekt ([http://www.umcure2020.org/en/](http://www.u,cure2020.org/en/)), das durch die „Horizon2020“ Forschungsprogramm der Europäischen Union gefördert wird.

# DAS KONJUNKTIVALE MELANOM

## Hintergrund

Etwa 2% aller okulären malignen Tumore und 5% aller okulären Melanome sind invasive konjunktivale Melanome [48]. Nach dem Plattenepithelkarzinom ist das Melanom die zweithäufigste primäre maligne Neoplasie der Konjunktiva. Die Inzidenz konjunktivaler Melanome in der kaukasischen Bevölkerung beträgt aktuell 0,2-0,8/1000000. Laut Studien steigt die jährliche Inzidenz [49]. Bei Nicht-Kaukasiern wird es nur sehr vereinzelt beschrieben. Einige Studien beschreiben eine gleichbleibende Inzidenz bei Männern und Frauen, andere berichten über eine höhere Inzidenz bei Männern [50].

## Prognostik in konjunktivalen Melanomen

### Klinik und Histopathologie

Die konjunktivale Melanome treten in der Regel im Erwachsenenalter auf (Median: 60. Lebensjahr) [48]. Lediglich vereinzelte Fälle von Manifestationen im Kindesalter sind beschrieben worden. Meist ist die bulbäre Konjunktiva betroffen. Patienten mit konjunktivalen Melanomen im Bereich des Fornix, der Karunkel, der Plica semilunaris oder den Lidrändern haben eine schlechtere Prognose [51].

Die konjunktivale Melanome können variieren hinsichtlich dem Grad der Pigmentierung von starker Pigmentierung bis hin zum amelanotischen Tumor. Sie können sowohl einen verwaschenen oder einen gut abgrenzbaren Rand aufweisen, flach oder knotig imponieren, einzeln oder auch multipel auftreten. Ähnlich wie bei den uvealen und kutanen Melanomen wird auch das konjunktivale Melanom anhand der Zellmorphologie in rein spindelzelligen Melanomen, rein epitheloide Melanome und die häufig vorkommenden Mischformen unterteilt (Abb. 2). Die Tumorzellen haben irregulär konfigurierte Kerne, gut sichtbare Nukleolen und vereinzelte Mitosen. Im Hintergrund kann sich ein residualer Nävus befinden. Die Expression der immunhistologischen melanozytären Marker variiert innerhalb der verschiedenen Tumorzellpopulationen [52].

Im Falle einer Infiltration der Kornea kann das konjunktivale Melanom mit einem großen zuführenden (*engl*. ‚feeder vessel’) Gefäßen degenerativen kornealen Veränderungen assoziiert sein. Bis zu 25 % der Tumore entstehen aus einem Nävus, 70% aus einer sogenannten ‚primären atypischen Melanose’ (PAM) mit Atypien (*Synonym*, Conjunktivale Melanozytäre Intraepitheliale Neoplasie, C-MIN) [50] (Abb. 3) oder auch *de novo*. Früher wurde bei Patienten mit konjunktivalem Melanom eine orbitale Exenteration durchgeführt. 1917 wurde von Treacher Collins die lokale Exzision mit adjuvanter Radiotherapie oder auch die alleinige Radiotherapie empfohlen, fand jedoch keine große Akzeptanz. In den 1980er Jahren wurde die Kryotherapie durch Jacobiec populär, die bis heute insbesondere in den USA ihre Befürworter hat [53]. Ab 1990 wurde die topische Chemotherapie mit Mitomycin C (evtl. auch mit zusätzlicher Brachytherapie) eingeführt, die bis heute in Europa als adjuvante Standardtherapie nach der Exzision angewendet wird [51]. Bei Patienten mit multifokalem konjunktivalen Melanome, mit Lokalisation entfernt vom Limbus, mit Infiltration des chirurgischen Resektionsrandes und bei fehlender adjuvanter Therapie tritt in mehr als 50% ein Lokalrezidiv auf. Das konjunktivale Melanom zeigt im Gegensatz zum Aderhautmelanom eine lymphatische Metastasierung sowohl in regionale Lymphknoten wie auch systemisch. Daher wurden in einigen Studien Sentinellymphknoten untersucht [54-56].

Zwischen 20-30% aller Patienten mit einem konjunktivalen Melanom entwickeln Metastasen [56]. In Studien wurde untersucht, ob die dem kutanen Melanom zugrunde liegenden histologischen Kriterien einer schlechten Prognose wie Tumordicke >2 mm, Ulzeration, und Mitosenanzahl >1/mm², auch für das konjunktivale Melanom relevant sind [54, 57]. Es konnte gezeigt werden, dass diese Parameter mit dem Lymphknotenstatus und einer verminderten Überlebensrate der Tumorpatienten korreliert ist [54, 58, 59]. Andere Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen, umfassen den Nachweis epitheloider Zellen, eine diffuse intraepitheliale Ausbreitung, eine perivaskuläre Infiltration, die lymphatische Invasion, die Gefäßdichte sowie die Infiltration von Lymphozyten und Makrophagen [54, 57]. Die 10 Jahres-Mortalitätsrate liegt bei etwa 25-30% [56].

### Genetische Veränderungen bei konjunktivalen Melanomen

Konjunktivale Melanome wurden bislang auf der genetischen Ebene nur unzureichend charakterisiert. Einzelne Studien belegen jedoch, dass die häufigen Veränderungen des uvealen Melanoms wie z.B. Monosomie 3, Polysomie 8q, sowie *GNAQ* und *GNA11* Mutationen in bei diesem Tumor nicht vorkommen. Die histologischen Ähnlichkeiten mit den kutanen Melanomen werden weiter durch den Nachweis von *BRAFV600* Mutationen bei 14-50% [60-63] und *NRAS* Mutationen bei bis zu 18% [62] der konjunktivalen Melanome bekräftigt. Weniger häufiger Mutationen betreffen *TERT* und *KIT* [64-66].

Diese Ergebnisse können auf einen therapeutischen Nutzen von BRAF-Antikörpern wie z. B. Vemurafenib bei metastasiertem konjunktivalen Melanom hinweisen. Tatsächlich werden alle konjunktivale Melanome bei Erstdiagnose in unserem Labor routinemäßig auf das Vorkommen der *BRAF* Mutation untersucht für den Fall, dass der Patient im weiteren Verlauf eine disseminierte Erkrankung entwickeln wird.

Obgleich Kopienzahlvariationen (CNV, *engl.* copy number variations) bei den wenigen bisher darauf mit CGH [62] oder MLPA [63] untersuchten Fällen in einer Vielzahl von untersuchten Genen nachgewiesen wurden, ist die klinische und biologische Bedeutung dieser Veränderungen bisher noch unklar. Zur Verbesserung der prognostischen Aussagekraft werden aktuell multizentrische Studien durchgeführt, die das TNM Stadium, die histologischen und die genetischen Befunde zusammenführen. So werden aussagekräftige Ergebnisse auf dem Niveau von Aderhautmelanomen angestrebt.

Neben der Verbesserung der Prognostik des einzelnen Patienten werden diese Studien zu einem besseren Verständnis der molekularen Grundlage des konjunktivalen Melanoms führen und somit zur Identifikation von neuen therapeutischen Angriffspunkten.

**Fazit für Praxis**

1. Das uveale Melanom ist der häufigste primäre intraokulare Tumor des Erwachsenenalters**.** Etwa die Hälfte aller Patienten mit einem Aderhautmelanom entwickeln Metastasen in der Leber.
2. Aderhautmelanome haben bestimmte chromosomale Veränderungen, die eine signifikante prognostische Bedeutung haben. Aderhautmelanome mit Monosomie 3 und Polysomie 8q haben ein erhörtes Risiko der Metastasierung. Aderhautmelanome mit Disomie 3 und Polysomie 6 zeigen hingegen ein niedriges Risiko.
3. Die immunhistologische Expression von BAP1 kann in der Mehrzahl der Fälle als Surrogat für den Chromosom 3 Status benutzt werden: der Verlust der nukleären BAP1 Expression geht oft mit einer Monosomie 3 einher.
4. Der Nachweis von *GNAQ-* oder *GNA11*-Mutationen hilft bei der Zuordnung von Metastasen mit unbekanntem Primärtumor: Aderhautmelanommetastasen zeigen entweder eine Mutation von *GNAQ* oder *GNA11,* bei gleichzeitig negativem Befund im *BRAFV600E-*Gen.
5. Konjunktivale Melanome metastasieren lymphogen und sind oft mit einem Melanom in situ assoziiert. Sie ähneln genetisch mehr den kutanen Melanomen als den uvealen Melanomen. Bei Erstdiagnose sollte der *BRAF*-Mutationsstatus untersucht werden, da bei Nachweis der *BRAF*V600E -Mutation eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren möglich ist.

**Literatur**

1. Damato BE, Coupland SE (2011) Differences in uveal melanomas between men and women from the British Isles. Eye 26:292-299

2. Caines R, Eleuteri A, Kalirai H, et al. 2015 Cluster analysis of multiplex ligation-dependent probe amplification data in choroidal melanoma. Mol Vision 21:1-11.

3. Woodman SE (2012) Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments. Cancer Journal 18:148-152.

4. Damato B, Duke C, Coupland SE, et al. (2007) Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. Ophthalmology 114:1925-1931.

5. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE (2011). Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. Progress in Retinal and Eye Research 30:285-295.

6. Jehs T, Faber C, Juel HB, et al. (2014) Inflammation-induced chemokine expression in uveal melanoma cell lines stimulates monocyte chemotaxis. Invest Ophthalmol Vis Sci 55:5169-5175.

7. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, et al. (1996) Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. Lancet 347:1222-1225.

8. Sisley K, Cottam DW, Rennie IG, et al. (1992) Non-random abnormalities of chromosomes 3, 6, and 8 associated with posterior uveal melanoma. Genes, Chromosomes & Cancer 5:197-200

9. White VA, Chambers JD, Courtright PD, et al. (1998) Correlation of cytogenetic abnormalities with the outcome of patients with uveal melanoma. Cancer 83:354-359.

10. Damato BE, Dopierala JA, Coupland SE. (2010) Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification. Clin Cancer Res. 16:6083-6092.

11. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE (2013) Molecular pathology of uveal melanoma. Eye 27:230-242.

12. Coupland SE, Kalirai H, Ho V, et al. (2015) Concordant chromosome 3 results in paired choroidal melanoma biopsies and subsequent tumour resection specimens. Br J Ophthalmol. 99:1444-1450.

13. Eleuteri A, Damato B, Coupland SE, Taktak A (2012) Enhancing survival prognostication in patients with choroidal melanoma by integrating pathologic, clinical and genetic predictors of metastasis. Int J Biomedical Engineering and Technology. 8:18 - 35.

14. DeParis SW, Taktak A, Eleuteri A, et al. (2016) External Validation of the Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online. Invest Ophthalmol Vis Sci. 57:6116-6122.

15. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP and Harbour JW. (2004) Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. Cancer Res. 64:7205-7209.

16. Chang SH, Worley LA, Onken MD and Harbour JW (2008) Prognostic biomarkers in uveal melanoma: evidence for a stem cell-like phenotype associated with metastasis. Melanoma Res. 18:191-200.

17. Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. (2012) Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. Ophthalmology 119:1596-1603.

18. Coupland SE, Damato BE (2013) Molecular analysis of uveal melanoma. Ophthalmology 120(7):e50.

19. Lake SL, Damato BE, Kalirai H, et al. (2013) Single nucleotide polymorphism array analysis of uveal melanomas reveals that amplification of CNKSR3 is correlated with improved patient survival. Am J Pathol. 182:678-687.

20. Field MG ,Harbour JW (2014) Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. Current Opinion in Ophthalmology. 25:234-239.

21. Robertson AG, Shih. J, Yau. C, et al. (2017) Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. Cancer Cell. *In Press*

22. Dono M, Angelini G, Cecconi M, et al. (2014) Mutation frequencies of GNAQ, GNA11, BAP1, SF3B1, EIF1AX and TERT in uveal melanoma: detection of an activating mutation in the TERT gene promoter in a single case of uveal melanoma. Br J Cancer 110:1058-1065.

23. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. (2010) Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. Science. 330:1410-1413.

24. Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, et al. (2013) Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. Nat Genet. 45:133-135.

25. Martin M, Masshofer L, Temming P, et al. (2013) Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. Nat Genet. 45:933-936.

26. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. (2009) Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature 457:599-602.

27. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. (2010) Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med. 363:2191-2199.

28. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, et al. (2013) Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. Br J Cancer. 109:493-496.

29. Luke JJ, Triozzi PL, McKenna KC, et al. (2015) Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics. Pigment Cell Melanoma Res. 28:135-47

30. Feng X, Degese MS, Iglesias-Bartolome R, et al. (2014) Hippo-independent activation of YAP by the GNAQ uveal melanoma oncogene through a trio-regulated rho GTPase signaling circuitry. Cancer Cell. 25:831-845.

31. Yu FX, Luo J, Mo JS, et al. (2014) Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP. Cancer Cell. 25:822-830

32. Kalirai H, Dodson A, Faqir S, et al. (2014) Lack of BAP1 protein expression in uveal melanoma is associated with increased metastatic risk and has utility in routine prognostic testing. Br J Cancer. 111:1373-1380.

33. Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, et al. (2014) Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. Modern Pathology. 27:1321-30.

34. Griewank KG, van de Nes J, Schilling B, et al. (2014) Genetic and clinico-pathologic analysis of metastatic uveal melanoma. Mod Pathol. 27:175-183.

35. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. (2012) Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. Clin Cancer Res. 18:408-416.

36. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, et al. (2011) Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. J Med Genet. 48:856-859.

37. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. (2011) Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. Nat Genet. 43:1022-1025.

38. Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, et al. (2013) SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. Cancer Discovery. 3:1122-1129.

39. Onken MD, Worley LA and Harbour JW. (2008) A metastasis modifier locus on human chromosome 8p in uveal melanoma identified by integrative genomic analysis. Clin Cancer Res. 14:3737-3745.

40. Ehlers JP, Worley L, Onken MD and Harbour JW. (2005) DDEF1 is located in an amplified region of chromosome 8q and is overexpressed in uveal melanoma. Clin Cancer Res. 11:3609-3613.

41. Laurent C, Valet F, Planque N, et al. (2011) High PTP4A3 phosphatase expression correlates with metastatic risk in uveal melanoma patients. Cancer Res. 71:666-674.

42. Johansson P, Aoude LG, Wadt K, et al. (2016) Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in PLCB4. Oncotarget. 7:4624-4631.

43. Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, et al. (2016) Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. Nat Genet. 48:675-680.

44. Krishna Y, McCarthy C, Kalirai H, et al. (2017) Inflammatory cell infiltrates in advanced metastatic uveal melanoma. Hum Pathol. 29:60-67.

45. Trolet J, Hupe P, Huon I, et al. (2009) Genomic Profiling and Identification of High Risk Uveal Melanoma by array-CGH Analysis of Primary Tumors and Liver Metastases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 50:2572-80

46. McCarthy C, Kalirai H, Lake SL, et al. (2016) Insights into genetic alterations of liver metastases from uveal melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 29:60-67.

47. Meir T, Dror R, Yu X, et al. (2007) Molecular characteristics of liver metastases from uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 48:4890-4896.

48. Kenawy N, Lake SL, Coupland SE and Damato BE (2013). Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. Eye 27:142-152.

49. Triay E, Bergman L, Nilsson B, et al. (2009) Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. Br J Ophthalmol. 93:1524-1528.

50. Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging. (2008) Clinical & Experimental Ophthalmology. 36:786-795.

51. Damato B, Coupland SE. (2009) Management of conjunctival melanoma. Expert review of anticancer therapy. 9:1227-1239.

52. Jakobiec FA, Bhat P and Colby KA (2010) Immunohistochemical studies of conjunctival nevi and melanomas. Arch Ophthalmol. 128:174-183.

53. Jakobiec FA, Rini FJ, Fraunfelder FT and Brownstein S. (1988) Cryotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma. Experience with 62 cases. Ophthalmology. 95:1058-1070

54. Esmaeli B, Roberts D, Ross M, et al. (2012) Histologic features of conjunctival melanoma predictive of metastasis and death (an American Ophthalmological thesis). Transactions of the American Ophthalmological Society. 110:64-73.

55. Pfeiffer ML, Ozgur OK, Myers JN, et al. (2017) Sentinel lymph node biopsy for ocular adnexal melanoma. Acta Ophthalmologica. 95:e323-e328.

56. Tuomaala S, Kivela T. (2004) Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. Ophthalmology. 111:816-821.

57. Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, et al. (2002) Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. Br J Ophthalmol. 86:163-167.

58. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash SA, et al. (2012) American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. 28:313-323.

59. Tuomaala S, Toivonen P, Al-Jamal R and Kivela T. (2007) Prognostic significance of histopathology of primary conjunctival melanoma in Caucasians. Current Eye Research. 32:939-952.

60. Gear H, Williams H, Kemp EG and Roberts F (2004). BRAF mutations in conjunctival melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 45:2484-2488.

61. Goldenberg-Cohen N, Cohen Y, Rosenbaum E, et al. (2005) T1799A BRAF mutations in conjunctival melanocytic lesions. Invest Ophthalmol Vis Sci. 46:3027-3030.

62. Griewank KG, Westekemper H, Murali R, et al. (2013) Conjunctival melanomas harbor BRAF and NRAS mutations and copy number changes similar to cutaneous and mucosal melanomas. Clin Cancer Res. 19:3143-3152.

63. Lake SL, Jmor F, Dopierala J, et al. (2011) Multiplex ligation-dependent probe amplification of conjunctival melanoma reveals common BRAF V600E gene mutation and gene copy number changes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52:5598-5604.

64. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, et al. (2008) KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. Clin Cancer Res. 14:6821-6828.

65. Griewank KG, Murali R, Schilling B, et al (2013). TERT promoter mutations in ocular melanoma distinguish between conjunctival and uveal tumours. Br J Cancer. 109:497-501.

66. Koopmans AE, Ober K, Dubbink HJ, et al. (2014) Prevalence and implications of TERT promoter mutation in uveal and conjunctival melanoma and in benign and premalignant conjunctival melanocytic lesions TERT promoter mutations in ocular melanoma distinguish between conjunctival and uveal tumours. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:6024-6030.

**Bildunterschriften**

**Abb. 1.** A) Ein enukleiertes Auge mit einem Aderhautmelanom mit typischer *Kragenknopf*-Konfiguration am hinteren Pol (HE Färbung, Vergrößerung x20). B) Die hohe Vergrößerung der Tumorzellen zeigt eine vorwiegende Epitheloidzellmophologie (HE Färbung, Vergrößerung x400).

**Abb. 2.** A) Ein konjunktivales Melanom mit Beteiligung des darüber liegenden Epithels (HE Färbung, Vergrößerung x400). B) Konjunktivales Melanom mit einer Mischform aus Spindelzellen und Epitheloidzellen und vereinzelten Mitosen (HE Färbung, Vergrößerung x400).

**Abb. 3.** A) Konjunktivales Melanom in situ (HE Färbung, Vergrößerung x200). B) Die atypischen Melanozyten (aus A) sind mittels MelanA hervorgehoben. (APAAP; Vergrößerung x200).