

Melanoma maligno de coróide tipo epitelióide de células pequenas: uma classificação celular?*

Dairton Miranda **; Felício A. da Silva ***; Walter Turra Bocchese ****

INTRODUÇÃO

Os melanomas malignos tem sido referidos como o tumor maligno primitivo intraocular mais freqüente, seguido do retinoblastoma. Em nosso meio dá-se o inverso¹⁵. Esta inversão poderia ser explicada pelo elevado número de pessoas melanodérmicas em nossa população e a baixa freqüência de ocorrência de melanomas de coróide nestes indivíduos^{10,14,15}.

Seu estudo é importante porque além de ameaçar a função ocular, põe em risco a vida de seu portador.

Existem ainda pontos obscuros sobre o melanoma de coróide (fatores de risco, origem, evolução ao longo do tempo, etc), o que se explica pela baixa incidência anual, pelas características de localização no organismo, riscos envolvidos e acompanhamento dos pacientes acometidos.

No Brasil, de acordo com os dados histo-patológicos publicados pelo Ministério da Saúde de 1976-80¹¹, dos 2026 casos de câncer primários do olho, 326 foram de melanomas malignos. Embora sem especificar claramente o número de melanomas de coróide, podemos assumir grosseiramente que a maior parte o seja, e portanto uma cifra em torno de 16% do total de neoplasias oculares. Cifra esta que consideramos abaixo da expectativa e sujeito a dúvida, inclusive por haver razoável número de neoplasias 'sem outras especificações' (SOE). Mostra também que neoplasias de retina (retinoblastoma em sua quase totalidade) seriam mais freqüentes que a de coróide corroborando dados anteriores¹⁵. Ainda esta coletânea não descreve os tipos celulares mais freqüentes de uma forma mais completa.

A Classificação dos melanomas malignos ainda é tema sujeito a controvérsias. Callender em 1931⁴ realizou a primeira tentativa de classificação que, desde então, vem sendo utilizada, embora submetida a variações críticas e modificações. Nela, uma sistematização para nevo de coróide não está claramente estabelecida, mesmo porque esta não é uma classificação de melanomas de

coróide e sim, para tumores melanocíticos, alguns dos quais benignos.

Ademais, ela não contém critérios claramente estabelecidos para uma adequada e uniforme classificação celular.

Vários autores tem verificado que, mesmo entre patologistas oculares, não há concordância unânime na classificação citológica dos tumores utilizando-se a sistematização de Callender^{9,13}. Esta discordância tem variado desde 13%, entre patologistas da mesma instituição, até 60%, entre patologistas de instituições diferentes⁸.

Mc Lean e colaboradores tendo revisado 105 casos de melanomas classificados como fusiformes, consideraram 15 como benignos¹³.

O tipo epitelióide é citado como o tipo citológico menos freqüente (somente 3% dos casos)¹⁸, embora Miranda e colaboradores¹⁵ tenham encontrado uma ocorrência de 6,89% do tipo epitelióide e 6,89% do tipo epitelióide de células pequenas, num total de 13,78%, considerados como um todo, ou seja, bem acima do comumente descrito.

A mortalidade parece variar na proporção direta da ocorrência de células epitelióides presentes no tumor⁹ além de outros como as dimensões do tumor, pigmentação, e extensão escleral¹⁶. Não há, no momento, prognóstico estabelecido para o melanoma epitelióide de células pequenas (ou em relação à proporção de células deste tipo presentes no tumor), embora pareça que tenham uma melhor sobrevida do que o tipo epitelióide comum, ponto de vista este também compartilhado por Zimmerman (comunicação pessoal).

Passamos agora a descrever 3 casos de melanomas epitelióide de células pequenas e dois casos do tipo misto com predominância de células epitelióides pequenas.

DESCRIÇÃO DE CASOS:

Caso n.º 1 — C.I.F. 2 anos, sexo masculino, cor branca, encaminhado pelos pais por terem notado o aparecimento de estrabismo (ET) no OE há cerca de 3 meses. O exame

* Trabalho realizado no serviço de Patologia do IHR e Clínica Oftalmológica da UFMG — Hospital São Geraldo.

** Prof. Adjunto do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal — UFMG. Chefe do serviço de Patologia Ocular da Clínica Oftalmológica da UFMG (Hospital São Geraldo) e IHR.

*** Oftalmologista no IHR.

**** Pós Graduando do Curso de Doutorado em Oftalmologia da UFMG — Hospital São Geraldo.

oftalmológico evidenciou discreta exoftalmia no OE e massa com descolamento de retina, secundário, ocupando praticamente toda a loja posterior. A Ecografia foi compatível com lesão sólida tumoral pediculada com base mais ou menos larga com o descolamento de retina, secundário. O Paciente foi submetido a enucleação em setembro de 1979. (Figura 2)

O exame macroscópico mostrou globo ocular de dimensões dentro da normalidade acompanhado de coto de nervo óptico de 9 mm de comprimento. A superfície de corte evidenciou massa polipóide de coloração negra, medindo 16,0 mm de base e 16,0 mm de altura que ocupava quase toda a cavidade ocular, descolando a retina e deslocando-a contra o cristalino. (Figura 1)

Na microscopia, a coróide continha tumor maligno constituído de melanócitos cuja maioria das células era do tipo fusiforme. Havia diversas áreas em que se notavam células epitelióides pequenas com citoplasma pouco distinto e não muito abundante. As células tumorais revelavam moderada pigmentação melânica e frequentes figuras de mitose. O tumor provocava descolamento de retina, estando limitado à coróide e estendia-se a ambos os lados do nervo óptico, estrangulando-o e invadindo a periferia nas proximidades da papila.

Diagnóstico: Melanoma maligno de coróide, tipo misto, pequenas células epitelióides e células fusiformes.

Caso n.º 2 — J. D. F., 25 anos, sexo feminino, cor branca, atendida em setembro de 1982 com queixa de mancha de aumento progressivo no OE. O diagnóstico inicial foi de descolamento de retina, porém a ecografia mostrou lesão sólida, subretiniana, de mais ou menos 6 mm de altura, condizente com melanoma ou metástases. Vítreo silencioso e descolamento de retina inferior e temporal. A paciente foi submetida a fotocoagulação por xenônio sem resultado. Decidiu-se então pela enucleação realizada cerca de um mês após.

Ao exame macroscópico o bulbo ocular estava com dimensões dentro da normalidade e com coto de nervo óptico de 8 mm de comprimento, sem invasão. A superfície de corte mostrou tumor fusiforme, brancacento, localizado no polo posterior, medindo 10,0 mm de diâmetro por 5,0mm de altura. A retina encontrava-se descolada na área do tumor e as outras estruturas oculares estavam normais.

As lâminas coradas com hematoxilina e eosina, evidenciaram tumor de coróide constituído de melanócitos de núcleos esféricos e ovais com nucléolos proeminentes e mitoses frequentes. O citoplasma era relati-

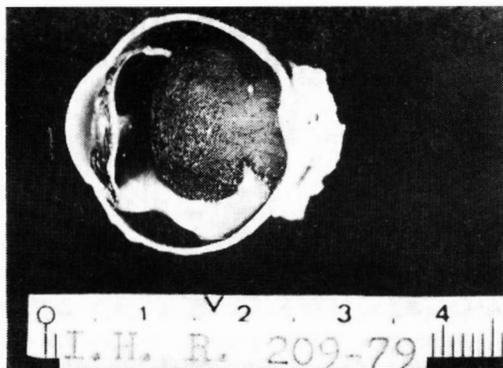


Fig. 1 — Volumoso melanoma de coróide, em cogumelo, tomando grande parte da cavidade vítrea. Inferiormente nota-se descolamento secundário de retina.

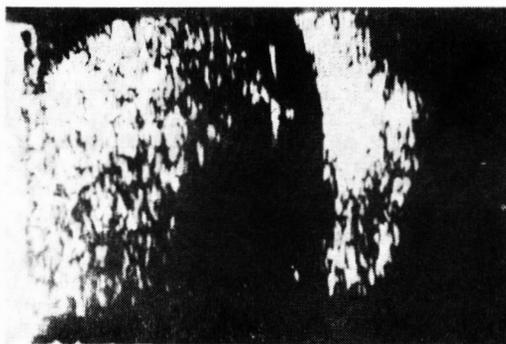


Fig. 2 — Ultra-sonograma B do caso da figura 1. A lesão mostra-se arredondada, bem delimitada, moderadamente heterogênea em sua metade apical, onde se vê ecos de baixa e média intensidade. Na sua porção basal, nota-se vacuolação (silêncio acústico) típico desta lesão. A atenuação acústica é discreta a moderada.

vamente escassos, róseo-claro, pouco distinto e continha discreta pigmentação melânica. Contornando o tumor havia lesão constituída de melanócitos de núcleos fusiformes, típicos, sem mitoses e sem nucléolos e com intensa pigmentação melânica. Havia descolamento de retina adjacente ao tumor com atrofia da mesma sobre ele e várias drusas gigantes na área. As outras estruturas oculares estavam bem preservadas.

Diagnóstico: Melanoma maligno de coróide, tipo epitelióide de células pequenas, originando em melanocitoma.

Caso n.º 3 — I.R.A., 63 anos, sexo feminino, cor branca, veio à consulta por baixa de acuidade visual. Ao exame oftalmológico apresentou o OE com massa temporal inferior bilobada com projeção vítrea acentuada e pigmentação em placas na retina.

Feito o diagnóstico clínico de melanoma de coróide, decidiu-se pela enucleação que foi realizada em junho de 1982.

O exame macroscópico do bulbo ocular com dimensões normais e coto de nervo óptico de 4,0 mm de comprimento, mostrou à superfície de corte tumor polipóide de localização equatorial, de coloração negra, medindo 9,0 mm de altura por 8,0 mm de base. As estruturas oculares restantes estavam normais.

Na microscopia, utilizando-se hematoxilina e eosina, visualizou-se tumor maligno de coróide constituído de melanócitos atípicos, com intensa pigmentação melânica, citoplasma pequeno, eosinofílico e distinto. Os núcleos eram esféricos, alguns com nucléolos proeminentes. (Figuras 3 e 4). Presença de freqüentes figuras de mitose. O tumor tinha origem equatorial cuja base possuía lesão constituída de células dendríticas, de núcleos pequenos e mascarados pela intensa pigmentação melânica. A retina estava parcialmente descolada na área do tumor com degeneração vacuolar, principalmente na camada de células ganglionares.

Diagnóstico: Melanoma maligno de coróide tipo epitelióide de células pequenas associado a melanocitoma de coróide.

Caso n.º 4 — A.J.S.R., 52 anos, sexo masculino, cor branca, consultou em 6/80 com queixa de metamorfopsia. Sua acuidade visual era OD: 20/20 e OE: 20/25. A fundoscopia foi dificultada pela pouca cooperação do paciente. Retornou 3 meses após por ver manchas no OE.

Observou-se então edema de mácula e mais elevação do tipo melanoma melanótico. À Ecografia B visualizou-se uma elevação de polo posterior circunscrita e de limites bem nítidos. Decidiu-se então pela terapia com xenônio local, e acompanhamento seriado. Como, apesar de duas subseqüentes aplicações de xenônio local, verificou-se um aumento das dimensões da lesão tanto à ecografia como à oftalmoscopia binocular indireta, foi realizada a enucleação do OE afetado.

A Macroscopia mostrou globo ocular aparentemente íntegro e de dimensões normais, com coto de nervo óptico de 6 mm de comprimento sem infiltração. O polo posterior continha áreas de hemorragia recentes. A superfície de corte mostrava tumor castanho-acinzentado, elevado, de limites irregulares, medindo 15,0 mm de diâmetro por 6,0 mm de altura, localizado nas proximidades do nervo óptico. A retina estava descolada sobre o local e as estruturas oculares restantes normais.

Com a coloração de hematoxilina e eosina, visualizou-se tumor de coróide constituído de melanócitos pouco pigmentados, de núcleos ovóides, nucléolo proeminente e de citoplasma alongado pouco nítido. Em áreas,

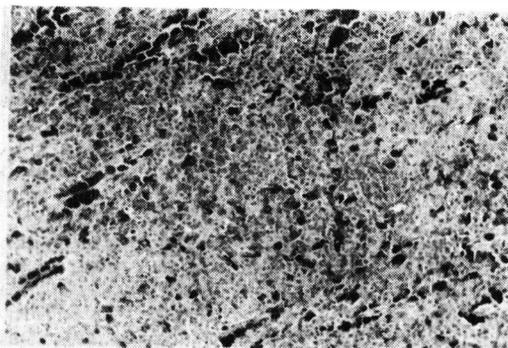


Fig. 3 — Fotomicrografia mostrando tumor constituído de células moderadamente pigmentadas, esféricas, e relativamente uniformes.

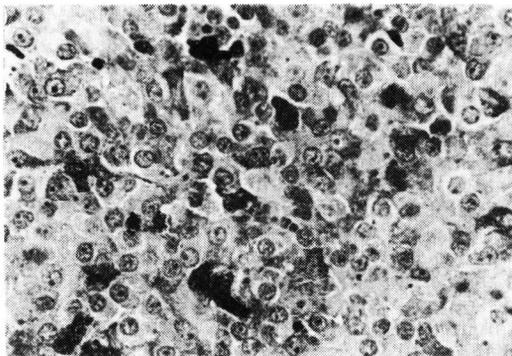


Fig. 4 — Detalhe da figura anterior mostrando núcleos esféricos, uniformes, com nucléolos visíveis.

havia células tumorais com citoplasma nítido, esférico e cloro. Havia também células com degeneração lipídica. Figuras de mitose eram raras. O tumor invadia a coróide e canais intra-esclerais até o terço externo da esclera.

Diagnóstico: Melanoma de coróide, tipo misto, fusiforme e epitelióide de células pequenas.

Caso n.º 5 — J.F.A., 57 anos, sexo masculino, cor branca, atendido em 02/84 com queixa de baixa de acuidade visual do OD, há mais ou menos 7 meses, de maneira brusca, com piora nos últimos 3 meses. O exame oftalmológico mostrou AVOD — zero, reflexo fotomotor ausente, hiperemia conjuntival e turgidez discreta dos vasos episclerais, e descolamento total da retina com massa escura sob a mesma. A Ecografia B demonstrou grande lesão arredondada, com aproximadamente 13 mm de altura, de base temporal inferior em cogumelo (colo mais estreito), bem delimitada, compatível com melanoma de coróide. Foi realizada a enucleação do OD em 03/84 sem intercorrências

A Macroscopia mostrou bulbo ocular de dimensões dentro da normalidade, com coto de nervo óptico medindo 15,0 mm de comprimento sem infiltração. A Superfície de corte evidenciava tumor polipóide na área equatorial, de coloração acinzentada, medindo 12,0 mm de altura por 12,0 mm de diâmetro. A retina estava totalmente descolada e as outras estruturas oculares normais.

A microscopia, com a coloração de hematoxilina e eosina, visualizou-se tumor constituído de melanócitos poliédricos, de citoplasma pequeno, com núcleos vesiculosos, contendo alguns nucléolos. A retina estava descolada com degeneração vacuolar em todas as camadas. As outras estruturas estavam normais.

Diagnóstico: Melanoma maligno de coróide, tipo células epitelióides pequenas.

COMENTÁRIOS

Desde o trabalho de Callender, vêm sendo acumulados novos dados sobre o melanoma de coróide, baseados em uma propedêutica mais acurada, assim como nos trabalhos estatísticos, com maior número de casos envolvidos e acompanhamento mais prolongado. Destes, destacou-se que o tipo celular é um dos fatores que mais se correlaciona com o prognóstico da sobrevida do paciente, além de outros também estabelecidos, como seu tamanho (altura e maior diâmetro), atividade mitótica, pigmentação e extensão extra escleral^{1,3,4,6,7,13,16}.

Na revisão dos tumores fusiformes tipo A e B de classificação de Callender, verificou-se, no seguimento dos pacientes, que a mortalidade era praticamente zero, o que, aliado a uma revisão da anátomo-patologia destes casos, fez com que muitos fossem reclassificados como nevos. Surgiu assim naturalmente a necessidade de reclassificar esses "melanomas benignos" e uma reavaliação do tipo fusiforme da classificação de Callender.

A classificação original de Callender subdividiu os melanomas uveais em cinco grupos de acordo com o tipo citológico. O tipo fusiforme A tem figuras mitóticas raras, células coesas com núcleo central e fusiforme com faixa central escura, nucléolo indistinto assim como o citoplasma. O tipo fusiforme B também tem figuras mitóticas raras, composto de células coesas, distinguindo-se do A pela ausência de faixa nuclear central escura e presença de nucléolo. O tipo epitelióide tem figuras mitóticas freqüentes, composto de células não coesas, com núcleo grande, arredondado, com nucléolo proeminente, citoplasma eosinofílico abundante e, ao contrário dos tipos fusiformes anteriores,

com bordas celulares distintas. O tipo misto é uma mistura de células fusiformes e epitelióides. Finalmente, o tipo necrótico, no qual não é possível identificar o tipo celular.

Mc Lean e Zimmerman¹³ no Armed Forces Institute of Pathology a partir dessa classificação original, reduziram-na para 3 grupos somente, adicionando um quarto grupo de células nevóides benignas. Os grupos são compostos de : tumores constituídos de células fusiformes malignas e benignas; tumores constituídos de células epitelióides misturadas em proporção variada de células e tumores que são demasiadamente necróticos impossibilitando uma classificação citológica. Salientam que citologicamente sejam classificados em dois tipos, fusiforme e epitelióide, estas não são duas classes distintas. Na verdade as células melanóticas existem ao longo de um espectro contínuo, variando desde células fusiformes delgadas e benignas, a células fusiformes malignas com relação núcleo/citoplasma aumentada e cromatina em grumos; células fusiformes arredondadas com núcleos mais arredondados e nucléolos proeminentes; células epitelióides pequenas que diferem das células fusiformes arredondadas por aquelas terem suas bordas citoplasmáticas mais distintas e seu núcleo mais irregular; até células epitelióides anaplásicas e as vezes de aparência bizarras. Na maioria dos melanomas observamos uma mistura variável destas células.

A classificação corrente do Institute of Ophthalmology — Moorfield Eye Institute — é baseada em 4 tipos: tipo A-tumores de células fusiformes predominantemente; tipo B — tumores de células mistas onde 1/3 ou mais de células eram epitelióides e os restantes fusiformes; tipo C-tumores epitelióides puros ou predominantemente; tipo D — tumores necróticos, nos quais não é possível caracterizar o tipo celular.

A OMS¹⁹ em seu último fascículo de Classificação Internacional Histológica de Tumores, ainda subdivide o tipo celular fusiforme em A e B. Também classifica, além do tipo misto e células epitelióides, o que chama de pequenas células poligonais, equivalente ao de células epitelióides pequenas.

Como já pudemos ver, além do consenso de que a classificação original não é a mais adequada, todas as variantes são mais ou menos semelhantes entre si. E como não poderia deixar de ser irá predominar aquela que mais se adequar à melhor correlação anátomo-clínica e prognóstico em relação à sobrevida do paciente.

Em nosso serviço, adotamos aquela semelhante à de McLean e Zimmerman¹³, acrescentando um outro tipo celular composto de células epitelióides pequenas.

Recentemente, em artigos sobre o assunto, têm aparecido citações isoladas sobre um novo tipo celular, o tipo epitelióide de células pequenas, embora em sua maior parte sem considerações sobre maiores detalhes^{3,7,9,13} à exceção de uma publicação específica sobre o mesmo⁵.

O melanoma epitelióide de células pequenas se caracteriza em nossos achados e na descrição de outros autores pelo aspecto regular do campo celular, com células pequenas, regulares, redondas ou poliédricas, com núcleo de tamanho moderado e nucléolos de tamanho pequeno a moderado com limites celulares pouco evidenciados (Figuras 3 e 4).

A presença de figuras de mitose frequentes não é uma constante, embora isto tenha sido observado em três dos nossos casos.

Conjecturamos sobre o porque da não individualização desse tipo celular anteriormente. Acreditamos que isto se deva à falta de critérios padronizados no diagnóstico e ao pequeno número de casos que são observados a cada ano. Assim a falta de um padrão histológico objetivo, no passado o aspecto epitelióide pode ter levado a crer que se tratasse de células fusiformes cortadas transversalmente e classificá-las como tais quando o grau de mitoses fosse baixo⁹.

Embora os casos número 1 e 4 possam ser classificados como do tipo misto pela presença de células fusiformes, foram incluídos devido à existência de um alto percentual de células melanóticas do tipo epitelióide pequeno, fato este que deve ser ressaltado pois além de poder alterar o prognóstico, aparenta ser uma variante dos melanomas mistos, que normalmente são descritos como possuidores de células epitelióides do tipo clássico. Maiores estudos estatísticos serão necessários para estabelecer este fato como um sub-tipo celular ou simplesmente como uma variante sem significação clínico-patológica.

O achado de células fusiformes de aparência benigna do tumor do caso número 2 e 3 reforça a hipótese da origem névica dos melanomas de coróide.

Todos os nossos casos, à exceção do número 4 e 5, apresentaram intensa ou moderada pigmentação melânica. Apesar da quantidade de pigmento não estar estritamente correlacionada com a mortalidade. Packard¹⁶ encontrou uma sobrevida aos 10 anos de 38,8% nos tumores intensamente pigmentados, comparados a mais de 75% nos amelanóticos ou fracamente pigmentados.

Apesar de não possuímos casuística suficiente, com relação à idade do diagnóstico (2, 25, 52, 61 e 57 anos respectivamente) podemos deduzir grosseiramente que este ti-

po celular pode ocorrer em qualquer faixa etária, embora, estatisticamente sem condições de estabelecer um pico de incidência.

Enquanto não tivermos um seguimento adequado nos melanomas epitelióides de células pequenas, devemos basear o seu prognóstico em fatores já correlacionados com a sobrevida dos pacientes para os melanomas como um todo: o tipo celular encontrado (a presença de células epitelióides seria o fator mais importante)^{2,9,7,13}; o diâmetro basal do tumor em sua maior dimensão maior do que 10 mm e a sua altura (em última análise o seu volume)^{1,3,9,13,16}; invasão escleral pelo melanoma ou extra-ocular^{1,3,7,10,16}. Outros fatores com menor unanimidade que influiriam no prognóstico seriam o grau de pigmentação¹⁶; a presença de necrose tumoral²; glaucoma e a invasão do ângulo cameral e corpo ciliar².

Quanto ao tratamento estamos observando a evolução do mesmo, desde a enucleação pura e simples a partir da detecção de uma massa pigmentada em tempos mais remotos, em direção a um mais conservador, como foi evidenciado no caso número 4.

Vários autores concordam^{12,13,16} que a enucleação poderia agir como um fator de disseminação precoce de metástases em certos tipos de tumor, por isso desaconselhamos a mesma em tumores pequenos.

É interessante ainda salientar que, reforçando a tendência de um tratamento mais conservador para os tumores melanóticos de pequenas dimensões do olho. Strickland e Lee¹⁷, revisando a mortalidade dos pacientes com tumores oculares (em sua maioria melanomas) em diversos países até 1978, verificaram que ela não tem variado apreciavelmente. Há uma correlação estreita entre incidência/mortalidade dos melanomas em diversos países sugerindo que os erros no diagnóstico não são de maior importância. Consequentemente assim também podemos considerar em relação à sua terapêutica até então.

Toda essa discussão em torno do assunto reforça as considerações do "Ocular Melanoma Task Report" sobre a necessidade de se desenvolver uma terminologia padrão; de uniformizar os métodos de preparação de peças anátomo-patológicas; melhorar os critérios de classificação celular dos tumores e definir como os eventos no curso natural do tumor se refletem em sua histopatologia e como esses achados se correlacionam com o prognóstico¹⁰. Ressaltamos também a necessidade do desenvolvimento dessa pesquisa em nosso País, pela possibilidade dos melanomas possuírem características diferentes de outros países como já foi salientado.

RESUMO

São apresentados 5 casos anatomo-patológicos de melanoma maligno de coróide: 3 do tipo epitelióide de células pequenas e 2 do tipo misto, nos quais a proporção de células epitelióides pequenas justifica a sua inclusão na descrição.

O tipo celular epitelióide de células pequenas é morfológicamente distinto o suficiente para que se possa ao menos classificá-lo como uma entidade histológica à parte. A microscopia tem aspecto homogêneo e monótono, com células de pequeno diâmetro celular, núcleo de tamanho moderado com nucléolos de tamanho pequeno a moderado e limites celulares pouco evidenciados, o que as diferenciam dos outros tipos celulares de melanomas.

São descritas outras classificações histo-patológicas dos melanomas que derivam basicamente da classificação original de Callender.

Serão necessários maiores estudos estatísticos e um acompanhamento dos pacientes mais prolongado para demonstrar se essa variante histológica se diferencia no seu comportamento clínico ou no prognóstico em relação aos outros tipos celulares de melanoma.

SUMMARY

The authors present five cases of malignant uveal melanoma, three of which were represented by pure small epithelioid cells and the others were mixed small epithelioid and spindle cells. The patient's age ranged from two to 63 years. All the tumors occupied most of the intra-ocular cavity. There were no necrotic areas. The importance of the cell type, as well as the size of the tumor in the prognostication of this neoplasia are discussed with details.

BIBLIOGRAFIA

- 1 AFFELDT, J. C. et al. — Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension. Arch. Ophthalmol. 98: 1975-9, 1980.
- 2 BARR, C. C.; MC LEAN, I. W. & ZIMMERMAN, L. E. — Uveal melanoma in children and adolescents. Arch. Ophthalmol. 99: 2133-6, 1981.
- 3 BARR, C. C.; SIPPERLEY, J. O. & NICHOLSON, D. H. — Small melanomas of the choroid. Arch. Ophthalmol. 96: 1580-2, 1978.
- 4 CALLENDER, G. R. — Malignant melanotic tumors of the eye: A study of histologic types in 111 cases. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. and Otolaryngol. 36: 131-42, 1931.
- 5 DEGRAZIA, C. O. & MELAMED, J. — Melanoma coróide de células epitelióides pequenas. Arq. Bras. Oftal. 43 (3): 75-80, 1980.
- 6 DUFFIN, R. M. et al — Small malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. Arch. Ophthalmol. 99: 1827-30, 1981.
- 7 FRASER, J. D. & FONT, R. L. — Ocular inflammation and hemorrhage as initial manifestations of uveal malignant melanoma. Arch. Ophthalmol. 97: 1311-14, 1979.
- 8 GAMEL, J. W. & MC LEAN, I. W. — Quantitative analysis of the Callender classifications of uveal melanoma cells. Arch. Ophthalmol. 95: 686-91, 1977.
- 9 GASS, J. D. M. — Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. Am. J. Ophthalmol. 83 (3): 299-323, 1977.
- 10 GRAHAM, B. J. et al — Acular Melanoma Task Report. Am. J. Ophthalmol. 90 (5): 728-33, 1980.
- 11 INSTITUTO NACIONAL DO CANCER: Câncer no Brasil: Dados histopatológicos 1976-80. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, 1982, 433 p.
- 12 MC LEAN, I. W. et al — Choroidal melanoma. Arch. Ophthalmol. 98: 1298-1303, 1980.
- 13 MC LEAN, I. W.; FOSTER, W. D. & ZIMMERMAN, L. E. — Uveal melanoma location, size, cell type and enucleation as a risk factors in metastasis. Human Pathology 13 (2): 123-32, 1982.
- 14 MILLER, E. et al — Ocular malignant melanoma in South African blacks. Br. J. Ophthalmol. 65: 720-2, 1980.
- 15 MIRANDA, D.; CARDOSO JÚNIOR, A. M. & FERREIRA FILHO, N. — Estudo comparativo entre retinoblastoma e melanoma maligno uveal. Arq. Bras. Oftal. 45 (5): 164-6, 1982.
- 16 PACKARD, R. B. S. — Pattern of mortality of choroidal malignant melanoma. Br. J. Ophthalmol. 64: 565-75, 1980.
- 17 STRICKLAND, D. & LEE, J. A. H. — Melanomas of the eye: Stability of rates. Am. J. Epidemiol. 11 (6): 700-2, 1981.
- 18 YANOFF, M. & FINE, B. S. — Ocular Pathology: A Text and Atlas, 2nd ed. Philadelphia, Harper & Row Publishers, 1982.
- 19 ZIMMERMAN, L. E. & SOBIN, L. H. — Types Histologiques des Tumeurs de l'oeil et de ses Annexes. Geneve, Organisation Mondiale de la Santé 1980, 84 p. (Classification Histologique Internationale des Tumeurs n.º 24).