

脈絡膜悪性黒色腫に関する病理組織学的研究

第2報 浸潤細胞に関する検討 (図11)

平松美佐子 (岡山大学医学部眼科学教室)
主任: 松尾信彦教授

Histopathological Study on Cellular Infiltration in Choroidal Malignant Melanoma

Misako Hiramatsu

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

要 約

脈絡膜悪性黒色腫の原発巣における細胞浸潤の特徴、および浸潤リンパ球と腫瘍細胞の相互関係を、光顕および透過型電子顕微鏡を用いて形態学的に検討した。細胞浸潤は腫瘍発育先端部にみられ、特に腫瘍基底辺縁部と腫瘍内血管周囲に顕著であった。浸潤細胞はリンパ球が主体であり、これらには幼若化傾向が認められた。腫瘍細胞とリンパ球は密に接し、両者間にデスモゾーム様の接着装置が存在し、さらに、リンパ球が細胞突起を腫瘍細胞内に陥入させる所見もみられた。また、リンパ球と密着した腫瘍細胞には高率に変性所見がみられることから、リンパ球が腫瘍細胞に対して細胞障害作用を持つことが示唆された。脈絡膜悪性黒色腫の原発巣にみられるリンパ球浸潤は、宿主の腫瘍に対する免疫反応の形態学的表現と推察された。(日眼 91: 1051—1060, 1987)

キーワード: 脈絡膜悪性黒色腫, リンパ球浸潤, デスモゾーム様接着装置, 免疫反応, 電顕

Abstract

Primary malignant melanomas of the choroid were studied by light and electron microscopy to examine the pattern of cellular infiltration in the tumor as well as the interaction between tumor cells and infiltrating lymphocytes. Cellular infiltration was observed at the tip of growing tumor, especially at the tumor base and around the tumor vessels. Infiltrating cells consisted almost completely of lymphocytes in various stages of blast transformation. Those lymphocytes in close contact with tumor cells extended cytoplasmic processes into them. Desmosome-like structures were also seen between tumor cells and lymphocytes. These facts suggest that lymphocytes have some cytotoxic effect against the tumor and that lymphocytic infiltration surrounding the primary choroidal malignant melanoma probably represents an immunological response of the host against the tumor. (Acta Soc Ophthalmol Spn 91: 1051—1060, 1987)

Key words: Choroidal malignant melanoma, Lymphocytic infiltration, Desmosome-like structure, Immune response, Electron microscopy

別刷請求先: 700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部眼科学教室 平松美佐子

Reprint requests to: Misako Hiramatsu, M.D. Dept. of Ophthalmol., Okayama Univ. Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

(昭和62年5月30日受付) (Accepted May 30, 1987)

I 緒 言

乳癌や胃癌を初めとする他科領域の悪性腫瘍では、癌組織におけるリンパ球浸潤の程度と予後が相関するとの報告が多く¹⁾、癌細胞増殖局所の細胞浸潤が、一般に生体の免疫学的監視機構の形態学的表現と理解されている。しかしながら、脈絡膜悪性黒色腫については、従来より腫瘍の大きさ(厚さ)、細胞型、強膜浸潤そして細胞分裂能の4つが予後に影響を及ぼす因子と考えられ²⁾、リンパ球浸潤に注目した論文は少なく、その臨床的意義も定かではない。1980年 Puliafito ら³⁾は、脈絡膜悪性黒色腫に浸潤するリンパ球が、Tリンパ球であることをEロゼット形成能から同定しており、また、1983年 Sergott ら⁴⁾は、これらのリンパ球をCMIL (Choroidal Melanoma Infiltrating Lymphocyte) と提唱し、腫瘍に対する宿主免疫反応の新しい指標とみなし注目している。しかし、脈絡膜悪性黒色腫の原発巣において、腫瘍細胞と浸潤リンパ球の相互関係を、形態学的に詳細に論じた報告はない。

そこで著者は、脈絡膜悪性黒色腫の原発巣における細胞浸潤の特徴を明らかにし、浸潤リンパ球と腫瘍細胞の相互関係について、透過型電子顕微鏡を用いて形態学的に検討を加えた。

II 実験方法

対象は、昭和45年から59年までに岡山大学眼科にて取り扱った脈絡膜悪性黒色腫7例であり、内訳は混合型5例、紡錘型1例、壊死型1例であった(Table 1)。年齢は29歳から80歳にわたり、平均53.7歳であった。腫瘍の大きさは、最大径が9mmから15mmで、厚さは4mmから15mmにおよび、このうち4例は網膜内層にまで浸潤する大きな腫瘍であった。

標本作製方法としては、摘出眼球をただちに2.5%グルタルアルデヒド(pH 7.4, 0.1M 磷酸緩衝液を使用)にて30分間固定した後に眼球を2分し、さらに同液にて2時間固定した。半分を光顕用としてHE染色、PAS染色を施し、また、症例の一部には漂白標本作製して観察した。そして、症例3から症例6の4例については電顕的にも検討を加えた。電顕用切片の作製には、まず細切した眼球を1%四酸化オスミウム(pH 7.4, 0.1M 磷酸緩衝液を使用)にて2時間固定し、エタノール系列で脱水後エポキシに包埋した。作製した超薄切片を酢酸ウランとクエン酸鉛で2重染色し、日立製 HS-9 型透過型電顕にて観察した。

Table 1 Seven cases of choroidal malignant melanoma

Size: largest diameter×maximum thickness

Case	Age	Cell Type	Size (mm)	Tumor Invasion	Cellular Infiltration	Prognosis
1	29	Spindle A-B	12×7	Internal Retina	Absent	Dead (3Y 6M)
2	54	Mixed	14×4	Within Choroid	Absent	Dead (7Y 1M)
3	37	Mixed	9×14	Subretinal Space	Absent	Dead (1Y 3M)
4	71	Mixed	9×6	Internal Retina	Moderate	Unknown
5	47	Mixed	10×8	Internal Retina	Moderate	Alive (4Y 4M)
6	58	Mixed	15×9	Subretinal Space	Intense	Alive (3Y)
7	80	Necrotic	11×15	Internal Retina	Necrotic with Infiltration	Alive (1Y 10M)

細胞浸潤の程度の評価には、Davidorf & Lang⁵⁾の分類を用いた。すなわち、各々の光顕切片で腫瘍基底部分、腫瘍内血管周囲、腫瘍実質内、腫瘍の存在しない脈絡膜の4つの領域の細胞浸潤を0, +1, +2と分類した後、①少なくとも2つ以上の領域で+2の場合をIntense, ②1つの領域で+2で1つ以上の領域で+1を示すものまたは2つ以上の領域で+1の場合をModerate, ③いずれの領域でも0または散在性の細胞浸潤はAbsentと定義した。また、④壊死傾向が強い腫瘍で、細胞浸潤を伴うものは別に扱いNecrotic with Cellular Infiltrationと分類した。

III 結 果

今回検討に用いた脈絡膜悪性黒色腫7例の特徴をTable 1に示した。このうち細胞浸潤が認められたのは、症例4から症例7までの4例であり、このうち3例は混合型腫瘍で、いずれも厚さが6mmを越え、Bruch膜、網膜色素上層を穿孔した比較的大きな腫瘍であった。症例7は、眼球の3分の2を占める大きな腫瘍で壊死傾向が強く、リンパ球に加えて多核白血球が浸潤していた。予後についてみると、症例1, 2は肝癌で死亡した。しかし、2例とも剖検はされず、それらが原発性または転移性のいずれかは不明である。症例3は剖検はされていないが、臨床的に肝転移で死亡したことが確認された。死亡例はいずれも組織学的には細胞浸潤が少数でAbsentに分類され、細胞浸潤が陽性であった4例のうち3例は現在まで生存が確認されている。

次に、これら7症例のうち細胞浸潤の明らかであった症例4, 5, 6について、その光顕および電顕所見を示す。

1. 光顕所見

リンパ球およびプラズマ細胞の浸潤部位には3例に

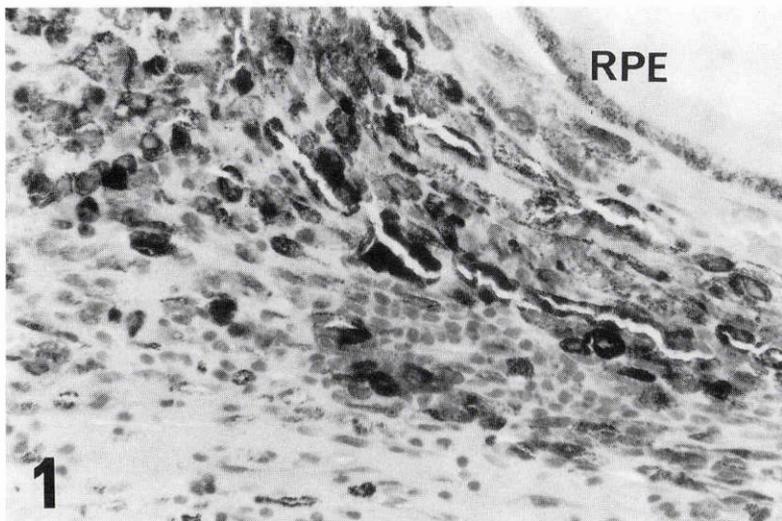


Fig. 1 Small and medium-sized lymphocytes are observed at the tumor base, especially at the periphery of the tumor mass. Macrophage-like cells with large pigment granules are also seen around the tumor. RPE: Retinal Pigment Epithelium (H.E. stain $\times 100$)

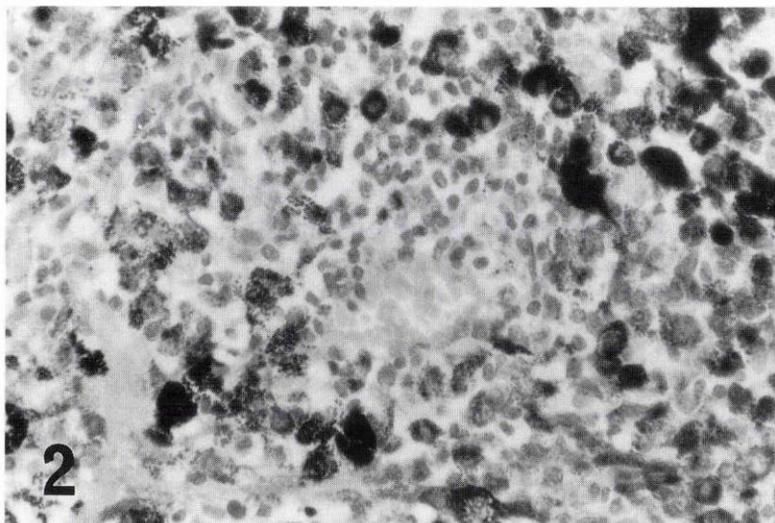


Fig. 2 Perivascular infiltration of lymphocytes with plasma cells in the tumor parenchyma. (H.E. stain $\times 100$)

共通した特徴がみられた。すなわち第1に、腫瘍基部特に辺縁部に、腫瘍細胞を取り囲んで小型から中等大のリンパ球の浸潤が認められた。そして、このリンパ球に伴って、大型のマクローファージと思われる細胞も腫瘍辺縁部に群がっていた (Fig. 1)。第2に、腫瘍内血管周囲に、主としてリンパ球が約20%のプラズマ

細胞を伴い密に浸潤していた (Fig. 2)。細胞浸潤の最も著明であった症例6では、腫瘍が網膜下腔から網膜内に増殖する境界部にもリンパ球とプラズマ細胞がみられ (Fig. 3)、さらに、腫瘍浸潤のない腫瘍近傍の脈絡膜にも、全層にわたってリンパ球の密な集団が認められた (Fig. 4)。

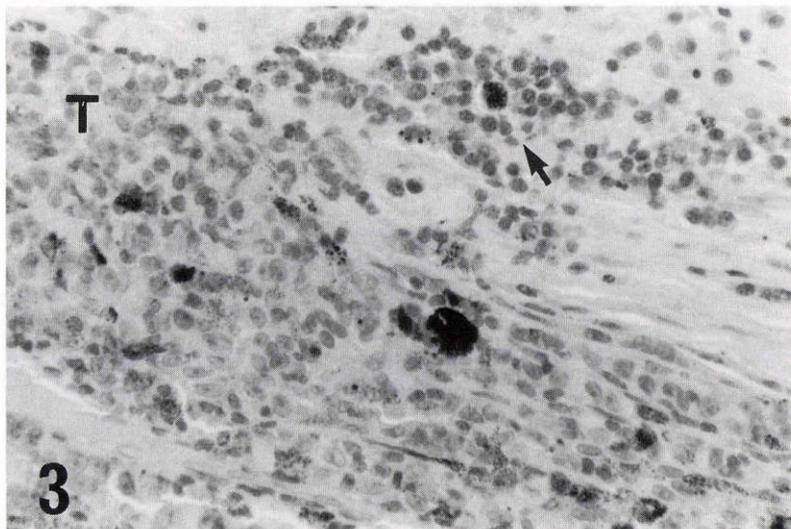


Fig. 3 Lymphocytic-plasma cellular infiltration (arrow) is also observed at the apex of the tumor, growing into the retina. T: Tumor (H.E. stain $\times 100$)

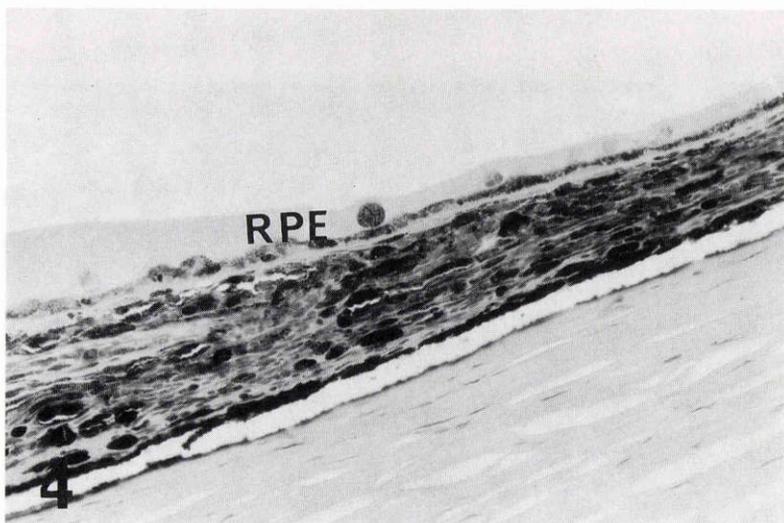


Fig. 4 Dense lymphocytic infiltration in the choroid not involved by tumor. RPE: Retinal Pigment Epithelium (H.E. stain $\times 100$)

このように細胞浸潤は、腫瘍の発育先端部において明瞭で、腫瘍深部特に中心部にはみられなかった。また、すべての症例に、大きい色素顆粒を持つマクロファージと思われる大型細胞群が存在し、腫瘍辺縁部に帯状に配列するもの、腫瘍実質内に散在するもの、腫瘍内の変性、壊死部に集合する群の3つに分類された。以上の細胞浸潤の状態を模式すると Fig. 5 のようになる。

2. 電顕所見

1) 腫瘍基底辺縁部

腫瘍基底辺縁部においては、腫瘍細胞と浸潤リンパ球の間に接着構造が認められた。この接着構造を高倍率で観察すると、両細胞膜はほぼ直線的に並列対置し、その間隙は約25nmであった。リンパ球は腫瘍細胞に向かって偽足突起を伸ばし、細胞質には分散したライソゾーム顆粒を有し、遊離リボゾームに富んでいた。

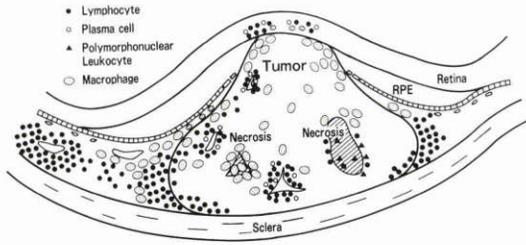


Fig. 5 The pattern of cellular infiltration in choroidal malignant melanoma. RPE: Retinal Pigment Epithelium

そして、腫瘍細胞にはメラニン顆粒を貪食したマクロファージが密着していた (Fig. 6)。また、隣接した腫瘍細胞とリンパ球がその中央部でデスマゾーム構造を介して接着する所見もあり、このリンパ球は、比較的大形で細胞質に富み、核クロマチンはびまん性で明瞭な核小体を持ち、幼若化傾向がうかがえた (Fig. 7)。さらに、浸潤リンパ球がその細胞突起を腫瘍細胞内に直接陥入させる所見も観察された (Fig. 8, 9)。光顕的に大きい色素顆粒を保有する大型細胞は、多数のメラニン顆粒をファゴソーム内に貪食したマクロファージであることが電顕的に判明し、これらのマクロファージは、腫瘍細胞を取り囲んで網膜色素上皮層よりに位置する傾向が観察された。

2) 腫瘍辺縁部

腫瘍辺縁部においては、腫瘍細胞は数個のリンパ球に包囲され、リンパ球と密着した腫瘍細胞内には脂肪滴が著明に増加し、多数の空泡と脂肪滴を持つ明らかな変性腫瘍細胞も局所的に観察された (Fig. 10)。さらに、この付近の腫瘍細胞には明瞭な multivesicular body を持つものと認められた。

3) 腫瘍から少し離れた脈絡膜

また、組織学的に腫瘍浸潤の認められない腫瘍近傍の脈絡膜においても、リンパ球の浸潤がみられた。すなわち、脈絡膜血管周囲およびメラノサイトの間で幼若リンパ球が密集し、プラズマ細胞は認められなかった。これらのリンパ球は大きく湾入した核を持ち、核クロマチンはびまん性で、明瞭な複数の核小体を有していた。また、細胞質は遊離リボソームに富み、ポリソーム形成も盛んで、ライソソーム顆粒は集合性に存在する傾向がみられた (Fig. 11)。

IV 考 按

皮膚の悪性黒色腫には、高率に自然退縮をきたす特

徴が認められるので、原発巣と転移巣における浸潤細胞の配列やその特徴について数々の報告⁶⁾⁷⁾がなされ、すでにリンパ球と腫瘍細胞の密な接着やこれに伴う腫瘍細胞の変性が認められている⁸⁾。さらに、原発巣ではリンパ球がプラズマ細胞より優勢で、転移巣には両細胞浸潤はみられないとの報告⁹⁾¹⁰⁾が多い。しかしながら、自然退縮とその予後とは必ずしも相関せず、原発巣におけるリンパ球を主体とする細胞浸潤の持つ意味は未だ明らかではない¹¹⁾¹²⁾。

脈絡膜悪性黒色腫については、1977年 Davidorf & Lang が326例を対象として光顕による細胞浸潤と生命予後を論じ⁹⁾、大きく血管に富む腫瘍ほどリンパ球浸潤が有意に強いが、5年生存率と細胞浸潤の程度には相関がなかったと報告した。今回の著者の症例でも、厚さが6mm以上の比較的大きな腫瘍に細胞浸潤がみられ、分布部位としては腫瘍の辺縁部、発育先端部に認められた。特に、腫瘍基底辺縁部の脈絡膜には、腫瘍細胞を取り囲んでリンパ球の浸潤がみられ、Davidorf & Lang の報告⁹⁾と一致し、皮膚の悪性黒色腫が、腫瘍辺縁部の表皮に細胞浸潤が最多であるのに似ている。そして、この付近の浸潤リンパ球と腫瘍細胞は互いに密に接するだけでなく、電顕的には症例4と症例6において、両者間にデスマゾーム様接着構造が観察された。また、リンパ球が細胞突起を直接腫瘍細胞内に陥入させる所見も所々でみられ、リンパ球と接触している腫瘍細胞には変性所見が高頻度に認められること、そして浸潤リンパ球に幼若化傾向が証明される事実から、腫瘍細胞周囲へのリンパ球浸潤は、宿主の腫瘍に対する免疫学的機構の形態学的表現と解釈される。

次に、リンパ球と悪性黒色腫細胞の接着については、Käresenが既に皮膚の悪性黒色腫で報告⁹⁾しているが、彼の示した写真は単にリンパ球と腫瘍細胞の密な接触であり、著者の症例にみられるような細胞間の部分的な接着構造は提示されていない。また、リンパ球浸潤と生命予後がよく相関すると言われる Hodgkin 病では、電顕的に腫瘍細胞とリンパ球の嵌合形成が報告されており、それらは実験的腫瘍の退縮像に類似するとされている¹³⁾。著者はすでに第1報で、リンパ球と腫瘍細胞の嵌合形成と両細胞間の交通を報告したが¹⁴⁾、今回の検討により、浸潤リンパ球と腫瘍細胞の関係がさらに詳細に示され、リンパ球が腫瘍細胞に対して細胞障害作用を持つ可能性を示唆した。

最近のリンパ球表面抗原に対するモノクローナル抗

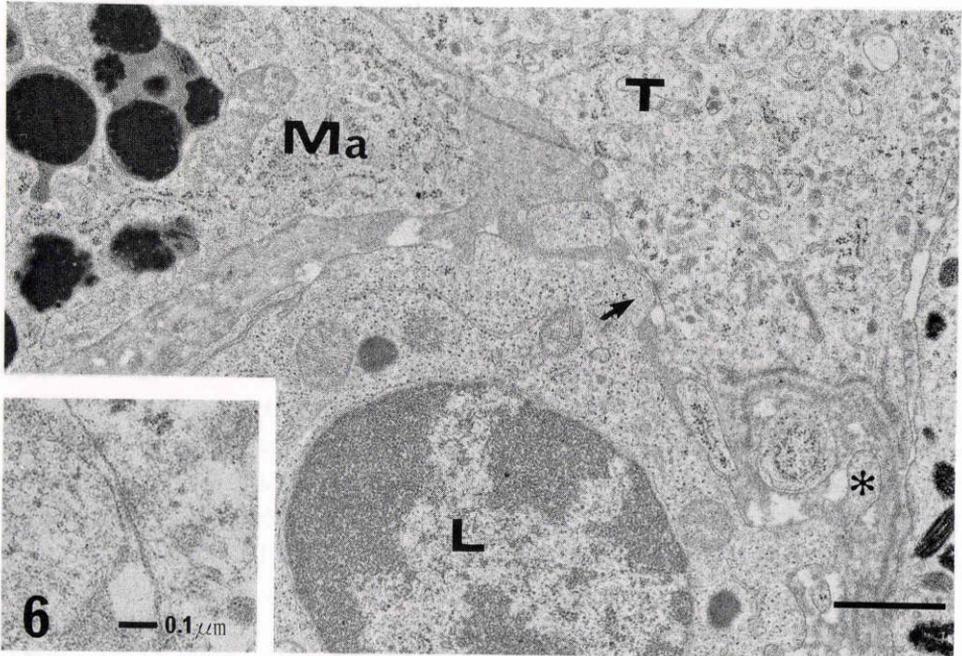


Fig. 6 Junctional structure (arrow) is seen between an infiltrating lymphocyte (L) and a tumor cell (T). The cell membranes are parallel, about 25nm wide. (Inset shows high magnification of this structure. $\times 66,000$) The lymphocyte, extending a pseudopodia (star) to the tumor cell, has discrete lysosomes and free ribosomes in cytoplasm. Macrophage (Ma) with phagocytosed melanin granules is in close contact with the tumor cell. $\times 18,000$
The bar in each figure represents $1\mu\text{m}$.

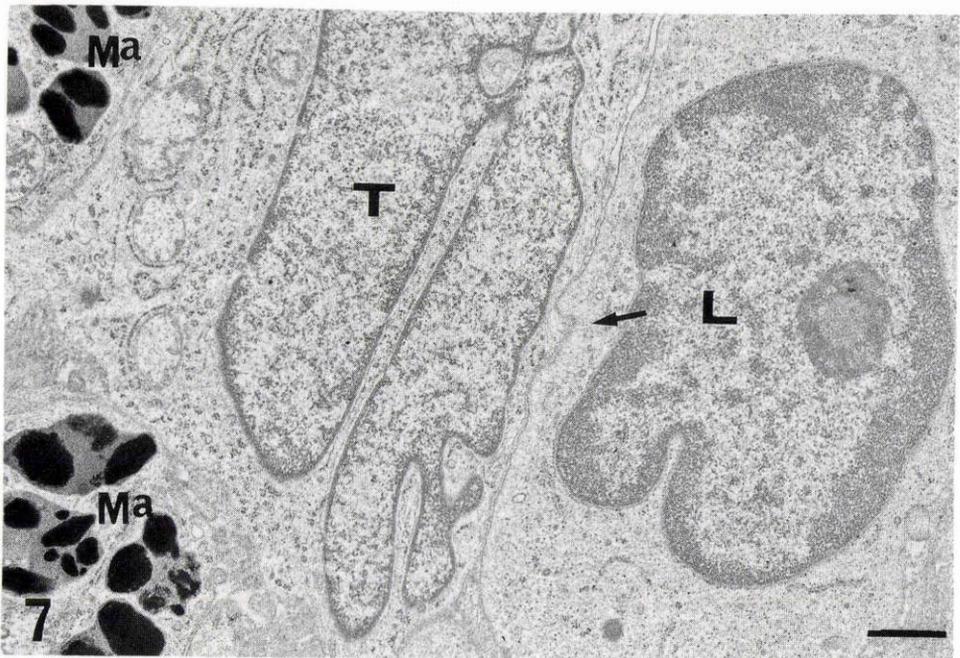


Fig. 7 A desmosome (arrow) is apparent between a tumor cell (T) and a lymphocyte (L). This lymphocyte appears immature as having a prominent nucleolus, less chromatin clumping at nuclear membrane and abundant cytoplasm. Two macrophages (Ma) are also attached to the tumor cell. $\times 12,500$

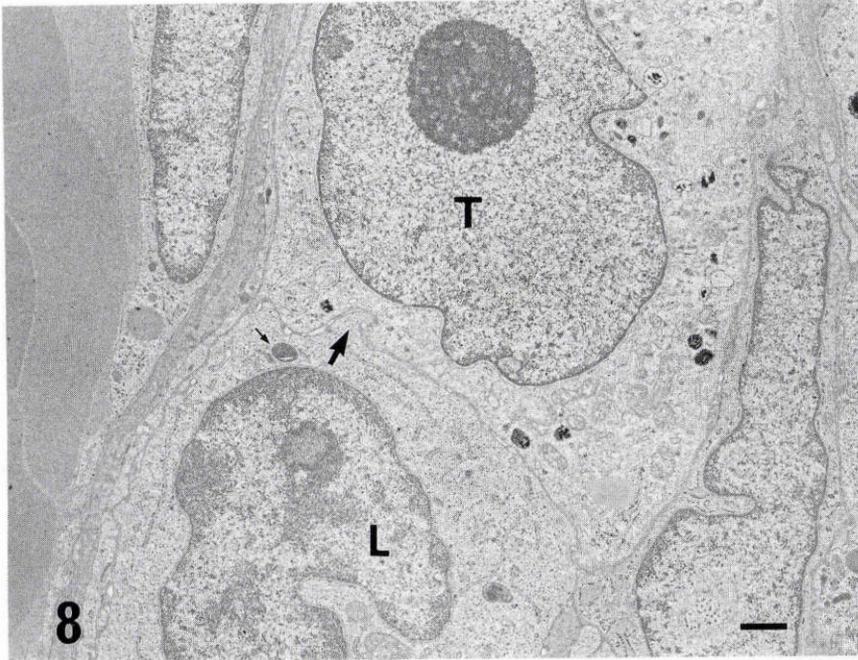


Fig. 8 A lymphocyte (L) infiltrating around the vessel protrudes a cytoplasmic process (arrow) into a tumor cell (T). The lymphocyte has a distinct nucleolus and lysosomes (small arrow) near the process. $\times 7,400$

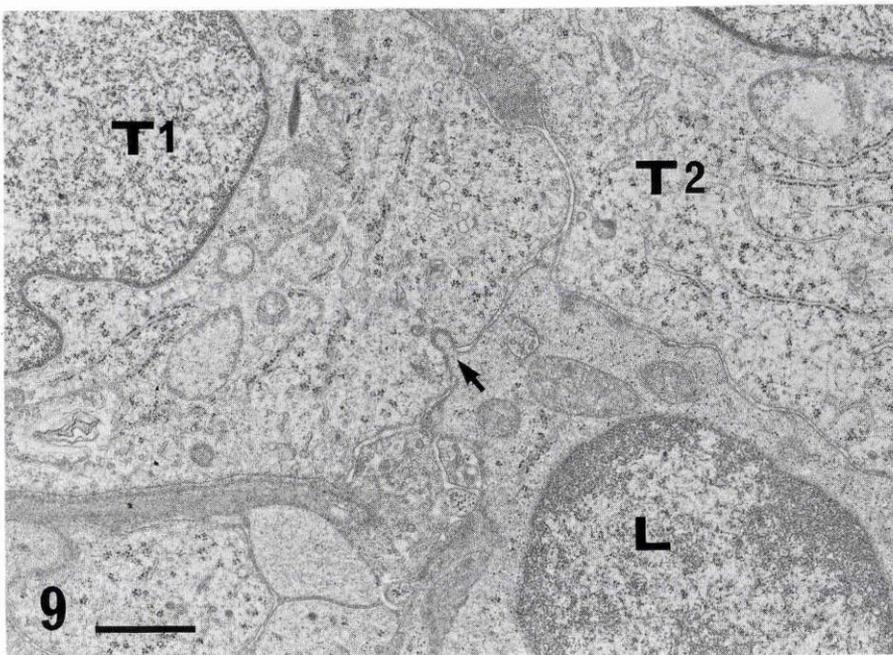


Fig. 9 A lymphocyte (L) is in close contact with tumor cells (T1, T2) and invaginates fine cytoplasmic process (arrow) into the tumor cell T1. $\times 15,000$

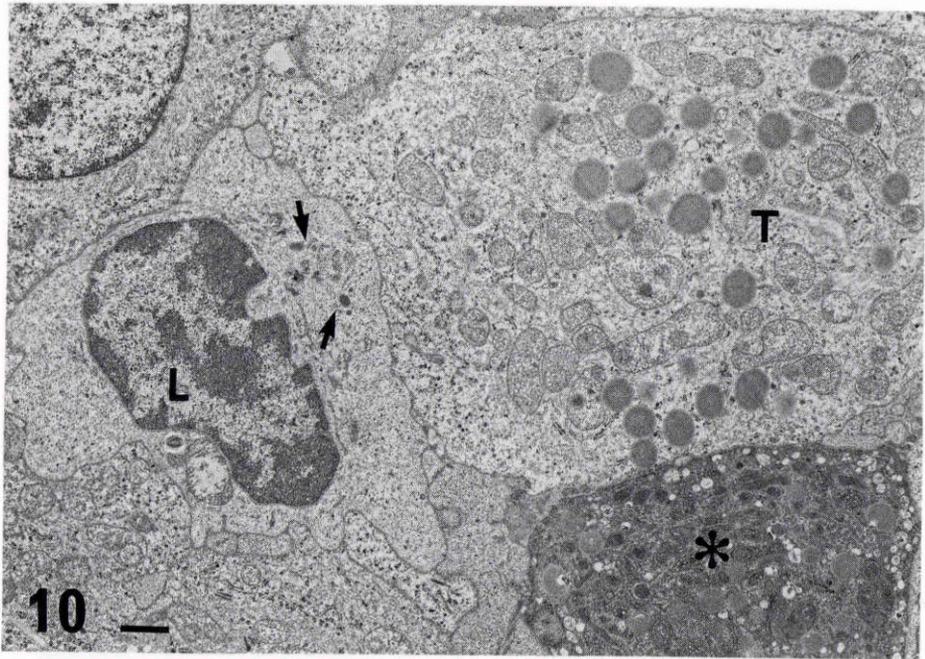


Fig. 10 A tumor cell (T), probably degenerating with many lipids, is surrounded by lymphocytes (L). Lysosomes (arrows) in the lymphocyte are aggregated near the tumor. Beneath it, is found apparent degenerated tumor cell (star) with many vacuoles and lipids. $\times 7,200$

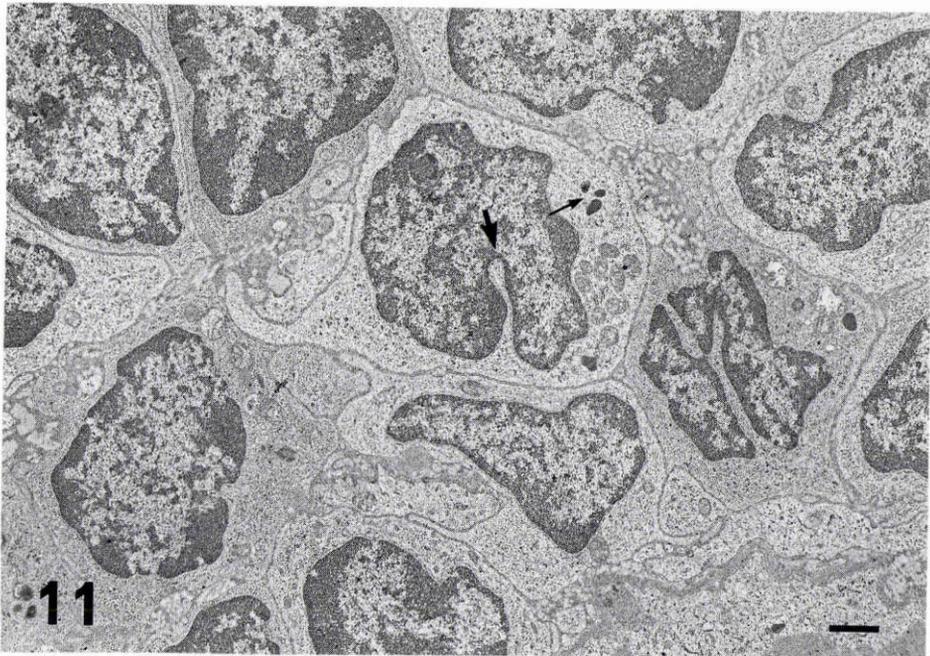


Fig. 11 Dense immature lymphocytic infiltration in the choroid not involved by tumor. These lymphocytes show deep infoldings of nuclear membrane (arrow), less clumping chromatin at nuclear membrane and a few nucleoli. Free ribosomes and polysomes are rich in cytoplasm with a cluster of lysosomes (small arrow). $\times 7,200$

体を用いた研究¹⁾¹⁵⁾によれば、胃癌におけるリンパ球浸潤はT細胞が圧倒的に多く、血管周囲あるいは癌細胞周囲に浸潤していると言われている。そしてこのT細胞浸潤は早期胃癌で既にB細胞に優越し、進行癌では大部分がT細胞となり、臨床病期が極度に進むとさらに癌組織内のT細胞浸潤は弱くなる傾向が示されている¹⁾。前述したように脈絡膜悪性黒色腫では、Puliafitoら³⁾がEロゼット形成能を用いて、浸潤リンパ球がT細胞であることを同定している。形態学的特徴のみからリンパ球を分類することは困難であるが、腫瘍内に浸潤するリンパ球は、遊離リボゾームに富みポリゾーム形成も盛んで、粗面小胞体はごく少数で、集合体ライソゾームを持つものが多いことから、T細胞に近い特徴を持っていると推察される。さらに、リンパ球が血管周囲と腫瘍細胞周囲に浸潤するという分布特徴も、それらがT細胞である可能性を裏付けている。

腫瘍の壊死をリンパ球浸潤による腫瘍細胞破壊の結果とみなす意見もあるが、脈絡膜悪性黒色腫では虚血や眼圧上昇などに起因する二次的变化とも考えられ、細胞浸潤の程度は、あくまでこのような変化のない腫瘍先進部の反応で判定されるべきであろう。事実、Necrotic Typeと判定した症例7は続発緑内障をきたしており、腫瘍内に多量の出血を伴い多核白血球浸潤も認められ、種々の要因に修飾されていると思われる。

さて、悪性黒色腫内には古くからマクロファージがみられることが知られている⁶⁾が、これらのマクロファージは変性、壊死部に群れをなして存在するのみならず、正常な腫瘍細胞周囲にも散在し、腫瘍辺縁部では帯状に分布している。さらに、前述したようにリンパ球、腫瘍細胞との接触も密であることから、宿主が示す免疫防御反応の一担い手と推測される。

Zimmermanら¹⁶⁾が、脈絡膜悪性黒色腫においては、眼球摘出により死亡率が上昇すると指摘して以来、宿主の免疫学的機構に関する研究¹⁷⁾¹⁸⁾が活発になり、最近では、眼球摘出後の末梢血Tリンパ球サブセットの減衰が、転移発生の指標になると報告¹⁹⁾²⁰⁾されている。Sergottら⁴⁾は、脈絡膜悪性黒色腫に浸潤するリンパ球はT helper/T suppressor分率や機能的特徴の上で末梢血リンパ球と差があると述べ、CMILを新たな免疫学的指標と考え注目している。一方、組織学的分野では、Lambertら²¹⁾が15年間観察した脈絡膜悪性黒色腫の自然退縮例の病理組織像を報告し、Migdalら²²⁾もリンパ球浸潤の明瞭な症例は、臨床的に腫瘍増殖も緩徐

であったと述べている。今回の7例という少数例で細胞浸潤とその予後を論ずることはできないが、細胞浸潤Absentに分類された3例はすべて死亡しており、脈絡膜悪性黒色腫の原発巣における細胞浸潤の程度は、予後に影響を及ぼす何らかの因子と推定される。

今後、脈絡膜悪性黒色腫原発巣において、腫瘍辺縁部におきるリンパ球反応に注目して組織像を観察し、眼球摘出後の末梢血Tリンパ球の推移と照らし合わせてその予後を観察する必要があることを強調したい。

稿を終えるにあたり、本論文のご懇切なるご指導、ご校閲を賜りました恩師松尾信彦教授に深謝致します。また、ご協力いただきました細田 彰、光岡建之両技官、および進 輝子技官に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 菊池浩吉：癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義。外科診療 12：1839—1884, 1982.
- 2) Yanoff M, Fine BS: Ocular pathology. Philadelphia, Harper Row, 838—853, 1982.
- 3) Puliafito C, Wilkes BM, Albert DM: Direct identification of T cells in malignant melanoma of the choroid. Int Ophthalmol Clinics 20: 93—102, 1980.
- 4) Sergott RC, McFall RC, Augsberger JJ, et al: Growth and characterization of choroidal melanoma infiltrating lymphocytes. ARVO Abstracts 48: 191, 1983.
- 5) Davidorf FH, Lang JR: Lymphocytic infiltration in choroidal malignant melanoma and its prognostic significance. Trans Ophthalmol Soc UK 97: 394—401, 1977.
- 6) Burg G, Braun-Falco O: The cellular stromal reaction in malignant melanoma. A cytochemical investigation. Arch Derm Forsch 245: 318—333, 1972.
- 7) Roubin R, Cesarini JP, Fridman WH, et al: Characterization of the mononuclear cell in human malignant melanoma. Int J Cancer 16: 61—73, 1975.
- 8) Käresen R: The immune reaction against malignant melanoma studied in a biopsy material. Acta Path Microbiol Scand Section A 82: 116—126, 1974.
- 9) Edelson RI, Hearing VJ, Dellon AL, et al: Differentiation between B cells, T cells and histiocytes in melanotic lesions: Primary and metastatic melanoma and halo and giant pigmented nevi. Clin Immunol Immunopathol 4: 557—568, 1975.

- 10) **Payan HM, Gilbert EF, Jacobs WH**: Lymphocytic reaction around primary and metastatic melanomas. *South Med J* 63: 1350—1352, 1970.
 - 11) **Cooper PH, Wanebo HJ, Hagar RW**: Regression in thin malignant melanoma. Microscopic diagnosis and prognostic importance. *Arch Dermatol* 121: 1127—1131, 1985.
 - 12) **Ferry JA**: On the mechanism of regression of malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 6: 287—288, 1984.
 - 13) **Carr I, Underwood JCE**: The ultrastructure of the local cellular reaction to neoplasia. *Int Rev Cytol* 37: 329—347, 1974.
 - 14) **平松美佐子**: 脈絡膜悪性黒色腫に関する病理組織学的研究. 第1報. 網膜色素上皮層への浸潤形式. *日眼* 89: 1208—1220, 1985.
 - 15) **三輪恕昭**: 癌局所免疫反応と局所免疫療法. *日臨免疫会誌* 9(2): 65—73, 1986.
 - 16) **Zimmerman LE, McLean IW**: An evaluation of enucleation in the management of uveal malignant melanomas. *Am J Ophthalmol* 87: 741—760, 1979.
 - 17) **Niederhorn JY**: Enucleation-induced metastasis of intraocular melanomas in mice. *Ophthalmol* 91: 692—700, 1984.
 - 18) **Flynn K, Felberg NT, Koegel A, et al**: Lymphocyte subpopulations before therapy in patients with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 101: 160—163, 1986.
 - 19) **Bernengo MG, Lisa F, Meregalli M, et al**: The prognostic value of T-lymphocyte levels in malignant melanoma. A five-year follow-up. *Cancer* 52: 1841—1848, 1983.
 - 20) **Felberg NT, Shields JA**: Thymus-derived lymphocyte enumeration in patients with uveal malignant melanoma. *Brit J Ophthalmol* 68: 486—488, 1984.
 - 21) **Lambert SR, Char DH, Howes E, et al**: Spontaneous regression of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 104: 732—734, 1986.
 - 22) **Migdal C, Macfarlane A**: Bilateral primary choroidal melanoma. *Brit J Ophthalmol* 68: 268—271, 1984.
-