

Melanoma de coroides: clínica

Choroidal melanoma: clinic

C. García Álvarez

Resumen

El diagnóstico del melanoma uveal es eminentemente clínico. Tanto es así, que es una de las pocas neoplasias cuyo tratamiento está aceptado sin la certeza de una biopsia previa. En muchos casos, la combinación de la exploración oftalmológica con la ecografía va a ser suficiente para llegar a un diagnóstico.

En otros casos estos tumores pueden presentarse de forma más esquiva, simulando otras entidades, la utilización de pruebas complementarias va a ser fundamental para un correcto diagnóstico diferencial. De entre las pruebas complementarias que se pueden emplear, hay que destacar el desarrollo en los últimos años de nuevos dispositivos basados en la tomografía de coherencia óptica, que con su capacidad de exploración de la coroides están abriendo un nuevo abanico de posibilidades diagnósticas.

Hoy por hoy, el melanoma de coroides sigue siendo un tumor de mal pronóstico. La comprensión de la patogenia de su diseminación metastásica sigue presentando muchas sombras, y además no se ha encontrado un tratamiento eficaz una vez que se produce la diseminación. El estudio de las alteraciones genéticas asociadas al desarrollo de estos melanomas permite hoy en día establecer un perfil diagnóstico, y abre la puerta al desarrollo de nuevas terapias.

Resum

El diagnòstic del melanoma uveal és eminentment clínic. Tant és així que és una de les poques neoplàsies el tractament està acceptat sense la certesa d'una biòpsia prèvia. En molts casos la combinació de l'exploració oftalmològica amb l'ecografia va ser suficient per arribar a un diagnòstic. En altres casos, aquests tumors poden presentar-se de forma més esquiva, simulant altres entitats; en aquests casos la utilització de proves complementàries seran fonamentals per a un correcte diagnòstic diferencial. D'entre les proves complementàries que es poden emprar cal destacar, en els darrers anys, el desenvolupament de nous dispositius basats en la tomografia de coherència òptica, que amb la seva capacitat d'exploració de la coroide estan obrint un nou ventall de possibilitats diagnòstiques.

Ara per ara, el melanoma de coroides segueix sent un tumor de mal pronòstic. La comprensió de la patogènia de la seva disseminació metastàsica segueix presentant moltes ombres, a més a més no s'ha trobat un tractament eficaç una vegada que es produeix la disseminació. L'estudi de les alteracions genètiques associades al desenvolupament d'aquests melanomes permet avui en dia establir un perfil diagnòstic, i obre la porta al desenvolupament de noves teràpies.

Abstract

The diagnosis of uveal melanoma is eminently clinical. It is one of the few neoplasms whose treatment is accepted without the certainty of a previous biopsy. In many cases the combination of ophthalmological examination with ultrasound scan will be enough to obtain a diagnosis. In other cases, these tumors may appear less evident, simulating other diseases; in these cases, the use of complementary tests will be fundamental for a correct differential diagnosis. Among the complementary tests that can be used, it should be noted, in recent years, the development of new devices based on optical coherence tomography, which with their ability to explore the choroid are opening a new range of diagnostic possibilities. Today, choroidal melanoma remains a poor prognosis tumor. The understanding of the pathogenesis of metastasic dissemination continues to present many shadows, and an effective treatment has not been found once the dissemination occurs. The study of the genetic alterations associated with the development of these melanomas allows today to establish a diagnostic profile, and opens the door to the development of new therapies.

4.4. Melanoma de coroides: clínica

Choroidal melanoma: clinic

C. García Álvarez

Médico Especialista en Oftalmología. Unidad de Oncología Ocular. Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.

Correspondencia:

Ciro García Álvarez

E-mail: cgarciaal@saludcastillayleon.es

Aspectos clínicos

Las manifestaciones clínicas del melanoma de la úvea dependen fundamentalmente de la localización dentro del globo ocular y del tamaño del tumor. Los tumores pequeños y alejados de la mácula son asintomáticos, y se diagnostican en exploraciones rutinarias de fondo de ojo. Cuando el tumor crece, o se localiza cerca de la papila o la mácula, origina una disminución de agudeza visual y defectos en el campo visual.

Los tumores de mayor tamaño pueden causar dolor por inflamación o por glaucoma. La esclera constituye una barrera para el crecimiento del tumor. Sin embargo, la membrana de Bruch es más débil y, con el tiempo, puede llegar a romperse. Entonces el tumor, que tenía forma discoide (Figura 1), crece en el espacio subretiniano, adquiriendo una configuración en forma de botón de camisa o de champiñón (Figura 2). La retina suprayacente puede desprenderse o ser invadida por el tumor.

El melanoma de coroides suele crecer durante largo tiempo dentro del globo, y finalmente se disemina por los canales emisarios de las venas vorticosas y de los nervios y arterias ciliares. Puede diseminarse también por el canal óptico y, ocasionalmente en el interior de las venas vorticosas. Más raramente puede necrosar la esclera, cuando el tumor está muy evolucionado o la esclera está debilitada por una cirugía previa. El tumor con extensión extraocular puede ocasionar proptosis, la aparición de una masa

subconjuntival visible o una sintomatología inflamatoria orbitaria, y tiene mucho peor pronóstico que aquel que se mantiene confinado en el interior del globo.

Existe una variante de tumor difuso (Figura 3), en la que éste crece más en superficie que en altura. Son tumores más agresi-



Figura 1. Retinografía de un melanoma coroideo nodular.



Figura 2. Composición de retinografías donde puede observarse un melanoma de coroides con forma de champiñón.



Figura 3. Retinografía de un melanoma de coroides con patrón de crecimiento infiltrativo difuso, que ocupa todo el polo posterior, se extiende hacia la periferia inferior, e invade el nervio óptico.

vos y tienen mayor tendencia a extenderse extraocularmente y a producir gran afectación orbitaria precozmente¹.

Los tumores que se originan en el cuerpo ciliar son menos habituales y de peor pronóstico que los originados en la coroides. Pueden crecer hacia el segmento anterior, invadiendo las estructuras del

ángulo, el iris y la cámara anterior, y es frecuente encontrar una catarata o vasos tortuosos y dilatados en la conjuntiva suprayacente, denominados vasos centinela.

Diagnóstico

El diagnóstico de este tumor es preferentemente clínico. Ante su sospecha, se debe realizar una historia clínica completa, comenzando con una anamnesis pormenorizada, que se seguirá de una minuciosa exploración ocular.

El primer paso en el diagnóstico del melanoma uveal es realizar una exploración mediante fundoscopia. Debe realizarse en condiciones de midriasis farmacológica, de forma que pueda explorarse la mayor área intraocular posible.

El uso del oftalmoscopio de imagen invertida permite una observación general del interior del ojo, aportando información sobre la localización y la extensión de la tumoración, así como la existencia de desprendimiento de retina.

La exploración con la lámpara de hendidura permite completar el estudio de la lesión obteniendo una serie de detalles, como la presencia en la superficie de pigmento naranja, de drusas, hemorragias, exudados duros, la ruptura de la membrana de Bruch, fibrosis subretiniana, dispersión de pigmento en la cámara vítrea, etc. (Figura 4).



Figura 4. Retinografía donde puede verse, en el polo posterior de un ojo izquierdo, una tumoración melanótica coroidea, con abundante pigmento naranja en su superficie.



Figura 5. Ecografía de un melanoma uveal. En ella se puede observar el vacío ecogénico de la masa, la excavación coroidea y la sombra ecogénica posterior.

La presencia de hemorragia vítreo densa impide una correcta visualización del interior del ojo y limita esta técnica. Si bien, en manos expertas, puede sugerir el diagnóstico casi con certeza², dicha exploración debe completarse con las técnicas complementarias.

Pruebas complementarias

- *La ecografía ocular:* es la prueba más útil para establecer su diagnóstico³. El tumor se presenta como una masa hiperecogénica, con una excavación coroidea y una sombra ecogénica posterior (Figura 5). A veces adopta una forma de champiñón (Figura 6), cuando rompe la membrana de Bruch, siendo esta imagen casi patognomónica⁴. Es muy característico que, en el vector A, el tumor presente un pico en la superficie anterior, para decrecer y volver a aumentar. Este comportamiento se denomina ángulo kappa (Figura 7)⁵.

Además, los resultados obtenidos con la ecografía han demostrado ser superiores a los del TAC y a los de la resonancia nuclear magnética en la detección de la extensión extraocular⁶. El rendimiento diagnóstico, sin

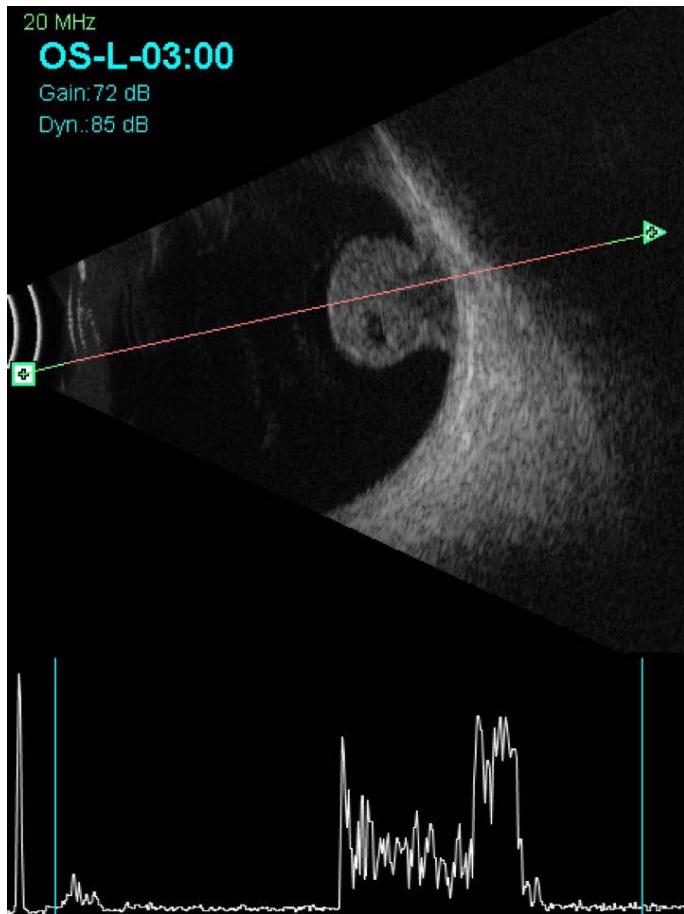


Figura 6. Ecografía de un melanoma de coroides que presenta la característica forma de champiñón.

embargo, disminuye mucho cuando se trata de lesiones pequeñas, siendo muy complicado establecer el diagnóstico diferencial con un nevus⁵.

- *El dóppler:* permite estudiar la circulación intrínseca de los tumores coroideos. Su utilidad es discutida, puesto que existen lesiones distintas del melanoma que pueden simular su circulación, por lo que no permite un diagnóstico de certeza, aunque puede ser una prueba más para apoyar el diagnóstico⁷.
- *La biomicroscopia ultrasónica (BMU):* permite el estudio de masas localizadas en el iris o en el cuerpo ciliar (Figura 8). Sus características son asimilables a las presentadas para la ecografía ocular⁸.
- *La angiografía con fluoresceína:* su utilidad es muy limitada en los melanomas uveales⁹. Las alteraciones que se

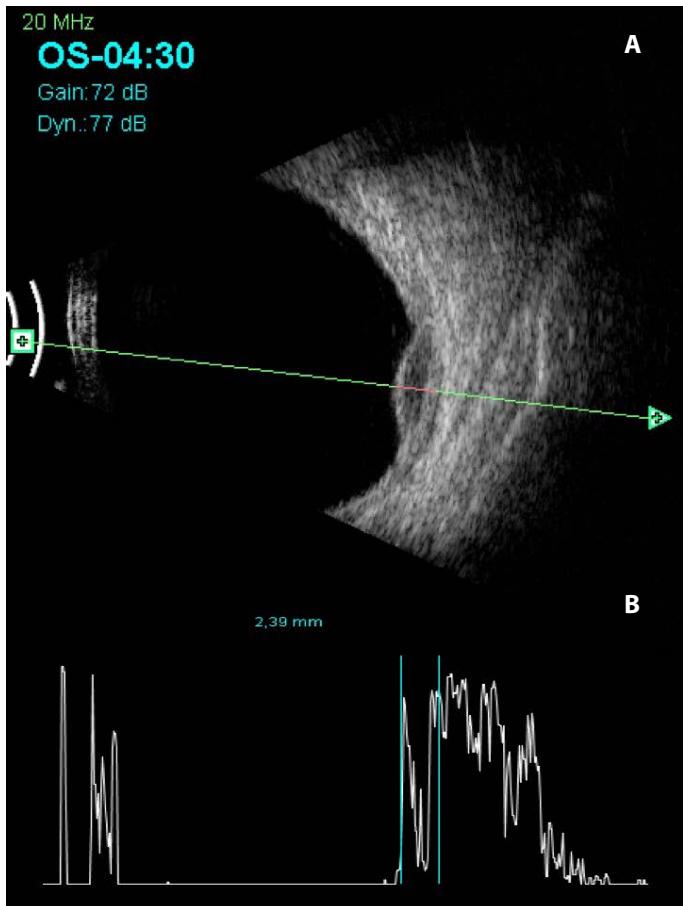


Figura 7. Ecografía de un melanoma uveal. Se observa el corte del vector A (**A**) y la señal característica que produce: ángulo kappa (**B**).

observan con más frecuencia son: la doble circulación y el patrón moteado, que es la representación de la circulación intrínseca del tumor, los hot spots, que se deben a alteraciones puntuales del epitelio pigmentario de la retina, y la fuga tardía de la fluoresceína.

- *La angiografía con verde de indocianina:* permite una mejor visualización de la vascularización tumoral que la realizada con fluoresceína¹⁰. No existen patrones patognomónicos, por lo que los hallazgos que resultan de esta prueba deben ser puestos en común con el resto de las exploraciones.
- *La tomografía de coherencia óptica (OCT):* si bien los dispositivos convencionales no aportan mucha información sobre la masa tumoral, debido a su limitada capacidad de exploración de la coroides, permite poner

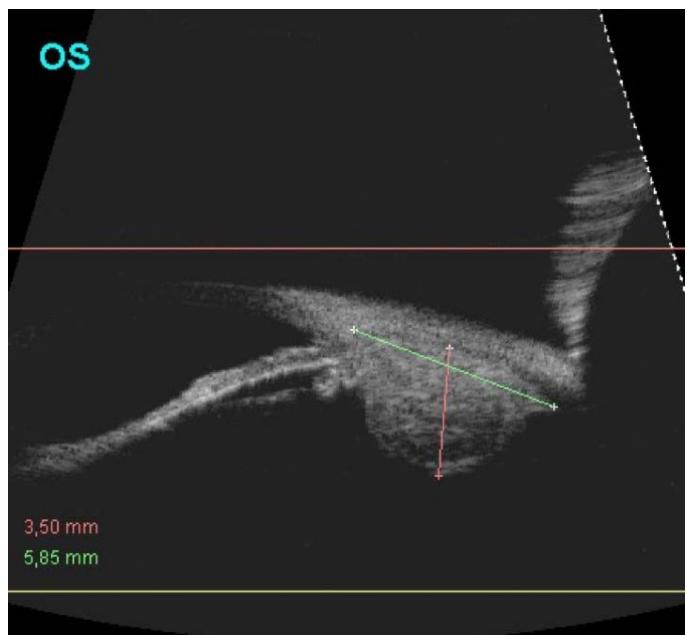


Figura 8. Biomicroscopia ultrasónica de un melanoma de cuerpo ciliar.

de manifiesto otros signos derivados de la actividad del tumor, siendo el principal la presencia de fluido subretiniano (Figura 9)¹¹. Su utilidad radica sobre todo en la detección de signos que puedan orientar sobre el diagnóstico diferencial entre las lesiones melanocíticas sospechosas y los melanomas pequeños¹².

En los últimos años, se han desarrollado nuevas técnicas derivadas de la OCT que permiten estudiar la coroides, aunque su uso en tumores grandes o situados en la periferia del globo ocular sigue siendo muy limitado, por lo que tienen utilidad sobre todo en el diagnóstico diferencial entre los nevus y los melanomas pequeños, situados en el polo posterior o en sus inmediaciones. Estas nuevas técnicas son: la EDI-OCT, la SS-OCT y la angio-OCT.

- *La técnica de imagen de profundidad mejorada-OCT (EDI-OCT, enhanced depth imaging-OCT):* permite el estudio de tumores muy pequeños, ya que con ella se pueden medir lesiones que no son detectables en la ecografía. Con esta técnica, se han descrito características visibles que son propias de los melanomas, y ayudan a hacer el diagnóstico diferencial con los nevus: la presencia de fluido subretiniano, los fotorreceptores *shaggy* y el depósito subretiniano de lipofucsina, entre otros^{13,14}.

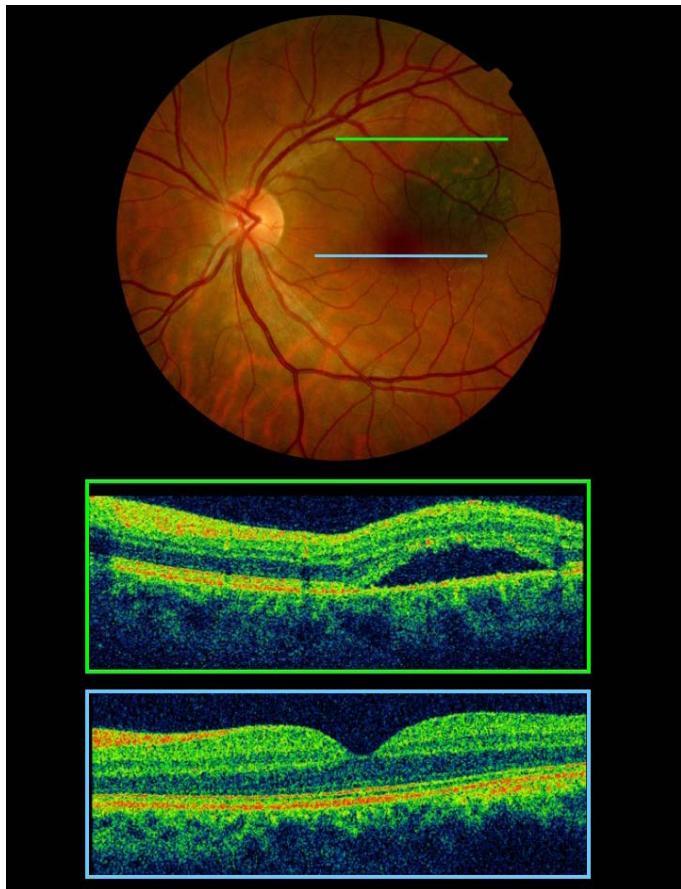


Figura 9. Tomografía de coherencia óptica (OCT) macular en un paciente con una lesión melanocítica, donde se puede apreciar la presencia de fluido subretiniano.

- *La tomografía de coherencia óptica de barrido (SS-OCT, swept-source-OCT):* permite determinar con exactitud la base máxima de los melanomas pequeños. Pero en los tumores de cierta altura, no permite medir con seguridad la altura máxima, debido a la sombra que producen. Se han observado diferencias entre la estructura interna de los nevus (que es regular) y la de los melanomas pequeños (irregular). Además, en los nevus se conserva la estructura de la corioperitoneal, mientras que en la de los melanomas, se ve alterada (Figura 10)¹⁴.
- *La angio-OCT:* se han observado alteraciones en la zona macular en ojos con melanoma, consistentes en un incremento del espesor central macular, un aumento de la zona avascular foveal y una reducción de la densidad vascular capilar, comparados con el otro ojo. Además, estas alteraciones no se observan en ojos con nevus¹⁵.

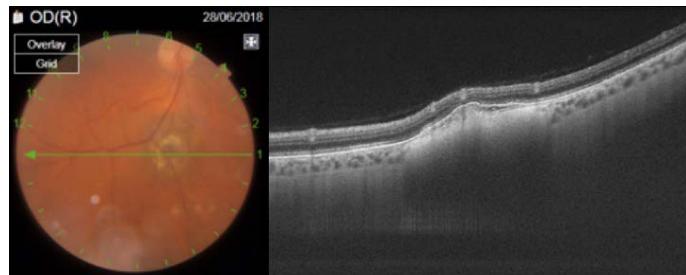


Figura 10. Tomografía de coherencia óptica de barrido (SS-OCT, swept source-OCT) de una lesión melanocítica sospechosa. En ella se puede apreciar cómo ha desaparecido la capa corioperitoneal y las alteraciones del epitelio pigmentario de la retina suprayacente. Como se puede observar, es posible cuantificar la base máxima del tumor, pero la determinación de la altura se ve comprometida por la sombra posterior.

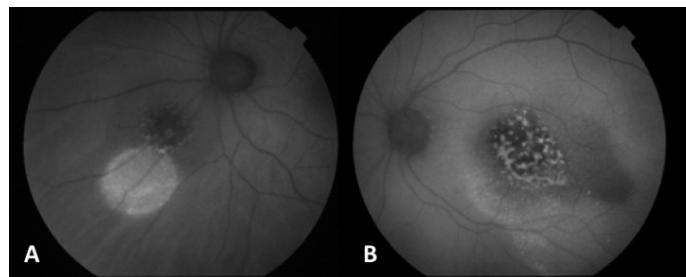


Figura 11. Imágenes de autofluorescencia donde pueden observarse la presencia de fluido subretiniano (**A**) y de pigmento naranja (**B**).

- *La autofluorescencia:* permite la detección del pigmento naranja con mayor precisión que otras técnicas, y pone de manifiesto la presencia de fluido subretiniano. Es muy útil para el seguimiento y la vigilancia de las lesiones sospechosas (Figura 11)¹⁶.
- *La tomografía axial computarizada (TAC):* los melanomas uveales aparecen como masas hiperdensas que se realzan de manera moderada con contraste. Con esta técnica, los tumores de menos de 2 mm de altura son difícilmente detectables¹⁷.
- *La resonancia magnética nuclear (RMN):* es mucho más útil que la TAC para el diagnóstico de los melanomas uveales. Estos tumores aparecen hiperintensos en T1 e hipointensos en T2 (Figura 12)¹⁸.
- *La tomografía por emisión de positrones (PET):* se ha empleado en estudios piloto para analizar las alteraciones metabólicas, pero hoy en día no se ha establecido su utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad¹⁹.

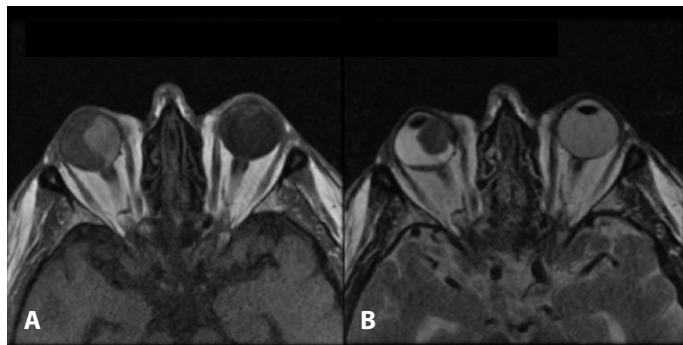


Figura 12. Imágenes de resonancia nuclear de un melanoma de la úvea. Puede observarse la hiperintensidad de la lesión en T1 **(A)** y la hipointensidad en T2 **(B)**.

Diagnóstico diferencial

La precisión en el diagnóstico del melanoma de la úvea ha mejorado en los últimos años, debido al desarrollo del conocimiento de los factores de riesgo y a la mejora de los medios diagnósticos, especialmente la ecografía ocular. En los años 70, alrededor del 20% de los ojos enucleados por sospecha de melanoma uveal tenían lesiones benignas²⁰. En la actualidad, esta tasa de error ha bajado hasta el 0,48%².

Existen una serie de características que pueden ayudar en el diagnóstico del melanoma de coroides. En la anamnesis, son importantes factores como la edad (por debajo de 20 años, hay que dudar del diagnóstico), ser de raza no blanca, tener antecedentes de cirugía ocular (que puedan haber condicionado las hemorragias coroideas), procesos inflamatorios oculares (escleritis) o una historia de procesos oncológicos sistémicos (metástasis).

La exploración ocular puede ofrecer también una valiosa información. Es importante tener en cuenta que hasta el 30% de los melanomas coroideos pueden ser amelanóticos, y que es muy raro encontrar un melanoma completamente negro (una lesión negra es más sugestiva de hemorragia, de una proliferación del epitelio pigmentario de la retina o un melanocitoma). Las lesiones múltiples y bilaterales son más sugestivas de metástasis o de una patología inflamatoria. La forma de champiñón que aparece cuando el tumor rompe la membrana de Bruch es muy típica de los melanomas. La hemorragia vítrea es muy rara en asociación con melanomas de coroides.

Las lesiones intraoculares que simulan con más frecuencia un melanoma de coroides son:

Nevus coroideo

Es muy difícil distinguir un melanoma pequeño de un nevus atípico. Los nevus coroideos son característicamente planos, miden menos de 6 mm de diámetro y suelen tener drusas en su superficie y atrofia alrededor. Para las lesiones de 1,5 mm a 3 mm de altura y menos de 10 mm de base, el diagnóstico diferencial es más complicado. Por encima de ese tamaño, ya se consideran melanomas. Shields *et al.*¹² han analizado y descrito una serie de factores que, asociados, son indicadores de malignidad de las lesiones melanocíticas de pequeño tamaño sospechosas:

- La presencia de pigmento naranja.
- La presencia de fluido subretiniano.
- La presencia de síntomas visuales.
- La cercanía al nervio óptico (menos de un milímetro).
- Una altura mayor de 2 milímetros.
- Vacío ecogénico en la ecografía.
- Ausencia de halo de atrofia peritumoral.
- Ausencia de drusas en la superficie.

La presencia de tres o más de estos signos agrupados sugiere que la lesión se trata de un melanoma.

Hemorragia coroidea/subretiniana

Existen diversos procesos hemorrágicos intraoculares que pueden simular un melanoma. Entre ellos, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), las hemorragias subretinianas y los macroaneurismas arteriales²¹. El aspecto oftalmoscópico y ecográfico pueden simular un melanoma; sin embargo, su evolución natural tiende a la reabsorción en poco tiempo, lo que facilita el diagnóstico diferencial.

Hemangioma coroideo

Se trata de una lesión benigna que puede simular ser un melanoma de coroides². Son lesiones de color rojo anaranjado, que con frecuencia asocian un desprendimiento de retina. Es característica la angiografía con verde de indocianina, apareciendo una fluorescencia temprana y el fenómeno de *wash-out*. En la ecografía tienen un aspecto nodular, con alta reflectividad interna⁹. En la resonancia magnética, tienen un comportamiento isointenso en T2 muy característico (los melanomas son marcadamente hipointensos).

Metástasis coroideas

Entre el 10% y el 90% de los casos, pueden aparecer antes que el primario, dependiendo del origen. Por lo general, se asientan en el polo posterior, y suelen ser múltiples. Son amelanóticas y sus características ecográficas resultan diferentes de las del melanoma (no presentan angulo kappa, vacío ecogénico ni excavación coroidea)²².

Melanocitoma

Debido a su aspecto melanótico, pueden confundirse con un melanoma. Sin embargo, el melanocitoma está más pigmentado, con los límites mucho más netos y suele ocultar la vascularización etiniana, ya que las células melanocíticas crecen alrededor de los vasos. Por lo demás, su comportamiento en la ecografía también es muy similar al de los melanomas²³.

Tumores del epitelio pigmentario de la retina

Las hipertrofias congénitas del epitelio pigmentario de la retina (EPR), cuando son muy periféricas, pueden simular melanomas, debido a que son difíciles de explorar. Los adenomas y los adenocarcinomas del EPR son tumores muy raros que también pueden simular melanomas. Se caracterizan por tener límites muy netos, una pigmentación más oscura que los melanomas, y un comportamiento ecográfico diferente.

Factores de riesgo metastásico

Una vez realizado el diagnóstico de melanoma, se debe realizar un estudio de extensión encaminado a detectar las alteraciones hepáticas. El hígado constituye el objetivo principal en la búsqueda de metástasis, debido a la enorme predilección del melanoma uveal por este órgano, ya que la enfermedad metastásica se diagnostica inicialmente en el hígado en el 85% de los casos, y en el 55% de las ocasiones, es el único órgano afectado²⁴.

Los melanomas uveales metastatizan por vía hematogena y lo hacen en el hígado principalmente, como ya se ha indicado, aunque también pueden extenderse al pulmón, los huesos, el riñón y el cerebro. La mortalidad debida al melanoma uveal aumenta proporcionalmente con el tamaño y el tiempo en todas las series publicadas, aunque las cifras difieren, dependiendo del tamaño de la muestra y del tiempo de seguimiento de los pacientes.

Según indica Kujala, en un estudio realizado a largo plazo, el riesgo de desarrollar metástasis es del 31% a los 5 años, del 45% a los 15 años, del 49% a los 25 años y del 52% a los 35 años²⁵. Una vez que aparecen las metástasis, la supervivencia media es inferior a un año, y no existe en la actualidad ningún tratamiento efectivo para la enfermedad diseminada.

Los factores de riesgo metastásico pueden clasificarse en: clínicos, histopatológicos y citogenéticos.

Factores clínicos

Dentro de los factores clínicos²⁶⁻²⁷, hay que tener en cuenta:

- El diámetro basal máximo: se considera la característica clínica más consistente relacionada con el pronóstico: a mayor diámetro basal, peor pronóstico.
- La altura máxima: se considera también una característica relacionada con el pronóstico, aunque menos que la anterior².
- La localización o la invasión del cuerpo ciliar: los tumores que asientan en el cuerpo ciliar tienen peor pronóstico.
- La extensión extraescleral: la infiltración por las células tumorales de la esclera, con la consiguiente extensión extraocular (Figura 13).
- Los melanomas difusos: son aquellos que en lugar de tender a la formación de nódulos por el crecimiento



Figura 13. Fotografía de una extensión extraocular, a través de la esclera, en un paciente afecto de un melanoma de úvea.

vertical, tienden al crecimiento horizontal, e invaden la coroides de manera difusa (Figura 3).

- La velocidad de crecimiento: cuanto mayor es la velocidad de crecimiento del tumor, peor es el pronóstico. Su velocidad está relacionada con el índice mitótico.
- La regresión rápida de la masa tumoral: una pérdida de la altura total del tumor superior al 10% cada mes, después del tratamiento, supone un empeoramiento significativo de la supervivencia. Igual que sucede con el factor de la velocidad, esto es debido a su relación con el índice mitótico: los tumores con mayor número de mitosis son más sensibles al tratamiento radioterápico, pero también son más agresivos.

Factores histopatológicos

Dentro de los factores histopatológicos²⁸⁻³¹, hay que resaltar los siguientes:

- *La existencia de una extensión extraocular*: aunque clínicamente esta extensión no se manifieste, en el análisis histopatológico puede observarse una invasión y una salida de células tumorales a través de la pared escleral.
- *El patrón de crecimiento*: la existencia de un patrón de crecimiento difuso hace que el tumor tienda a invadir la esclera y alcance los tejidos orbitarios, empeorando el pronóstico.
- *El tipo celular*: según la clasificación de Callender o su modificación posterior, los tipos celulares de los melanomas de úvea se pueden clasificar como: fusiformes A, fusiformes B o epiteloides, pudiendo aparecer mezcla de estos en un tumor. La presencia de células epiteloides se relaciona con un peor pronóstico (Figuras 14 y 15).
- *El índice de proliferación*: se entiende como el número de figuras mitóticas que existen por cada campo de cuarenta aumentos (hoy en día se emplean marcadores de proliferación como el Ki-67, que facilitan el cálculo). Un índice de proliferación alto se relaciona con un peor pronóstico.
- *La infiltración linfocitaria*: aunque en el melanoma cutáneo se ha observado que la presencia de linfocitos infiltrando el tumor es un signo de buen pronóstico, en

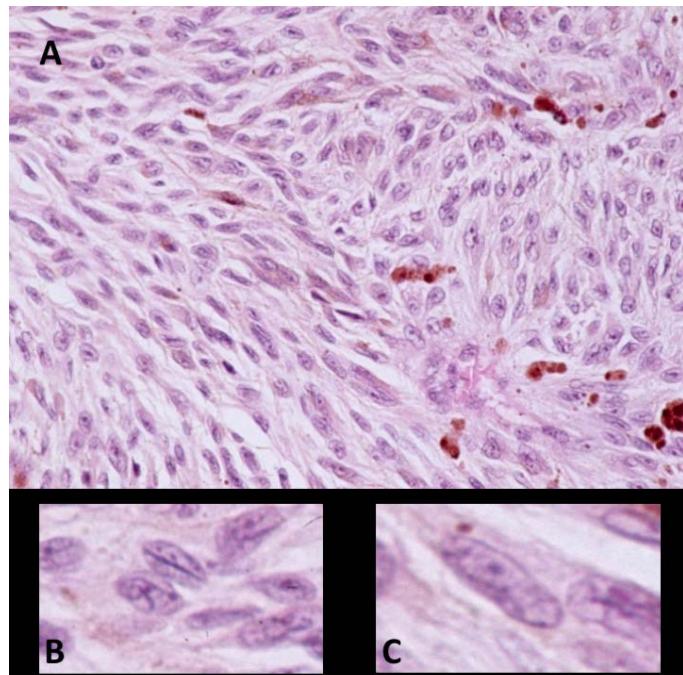


Figura 14. Microscopia óptica de melanoma uveal, con tinción de hematoxilina y eosina (HE 40x) (A). Se presentan ampliados ejemplos de células fusiformes de tipo A (B) y B (C).

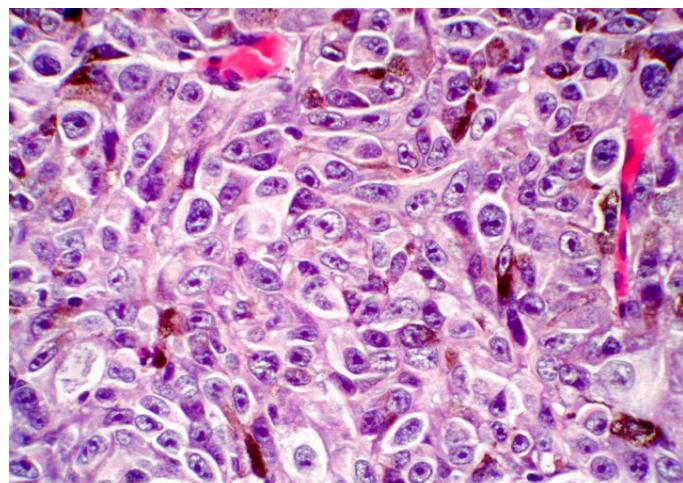


Figura 15. Microscopia óptica de melanoma uveal (HE 40x), donde se observan células tumorales del tipo epitelioide.

el melanoma uveal, su presencia se ha relacionado con un peor pronóstico.

- *Los patrones vasculares*: en el estudio histológico de los melanomas de úvea, se han descrito varios patrones vasculares. De ellos, los patrones en asas o loops cerra-

dos y las redes (formadas por tres loops agrupados) han sido relacionados con un peor pronóstico.

Factores citogenéticos

Se han empleado multitud de métodos para el análisis genético de los melanomas, y se han detectado distintas alteraciones genéticas, algunas de significado incierto. El objeto de este apartado es enumerar y explicar brevemente aquellas en las que hay más consenso sobre su utilidad. Es importante recalcar, en primer lugar, que los tumores son heterogéneos, de forma que determinadas alteraciones genéticas pueden expresarse en una zona del tumor y no en otras³². Este hecho tiene capital importancia a la hora de interpretar las biopsias incisionales.

Las técnicas más empleadas son el estudio de aberraciones cromosómicas y el estudio del perfil de expresión génica, realizado a través del análisis de patrones de expresión de mRNA.

A la hora de analizar las alteraciones cromosómicas, se considera que la hibridación fluorescente in situ (FISH, fluorescence in-situ hybridization) es inferior a la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*), por lo que se prefiere esta última³³.

Se han descrito dos patrones de expresión génica, clasificando los tumores en clase 1, de mejor pronóstico, y clase 2, de peor pronóstico³⁴. La clase 1 se subdivide a su vez en A y B, en función de la expresión del marcador del antígeno expresado preferentemente en el melanoma (PRAME, preferentially expressed antigen in melanoma): A es negativo y B, positivo. La clase 1B tiene peor pronóstico que la 1A³⁵.

Se consideran factores de mal pronóstico³⁶:

- La pérdida del cromosoma 3 (monosomía), ya sea completa o parcial.
- La pérdida de expresión de BAP-1 (BCRA-1, associated protein) en los núcleos celulares (mediante inmunohistoquímica).
- La ganancia del cromosoma 8 (trisomía).
- La pérdida del cromosoma 1p.
- La pérdida del cromosoma 9q.
- El perfil de expresión génica de clase 2.
- Los factores que se han relacionado con un mejor pronóstico son³⁶:

- La ganancia del cromosoma 6p.
- El perfil de expresión génica de clase 1.
- La mutación EIF1AX.

Ningún factor es independiente. Lo más frecuente es encontrar los factores de mal pronóstico agrupados, de forma que los tumores grandes que crecen rápidamente y afectan al cuerpo ciliar tienen un índice de proliferación alto, células epiteloides, aberraciones cromosómicas y un perfil de expresión génica de clase 2².

Bibliografía

1. Char DH, Stone RD, Crawford JB, Wallyn R, Irvine AR, Hilton GF, et al. Diffuse melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol*. 1980;64:178-80.
2. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1268-73.
3. Scott IU, Murray TG, Hughes JR. Evaluation of imaging techniques for detection of extraocular extension of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:897-9.
4. Verbeek AM, Thijssen JM, Cuypers MH, Brink H, Deutman AF. Echographic classification of intraocular tumours. A 15-year retrospective analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72:416-22.
5. Coleman DJ. Ocular tumor patterns. *Bibl Ophthalmol*. 1975:136-40.
6. Scott IU, Murray TG, Hughes JR. Evaluation of imaging techniques for detection of extraocular extension of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:897-9.
7. Lieb WE, Shields JA, Cohen SM, Merton DA, Mitchell DG, Shields CL, et al. Color Doppler imaging in the management of intraocular tumors. *Ophthalmology*. 1990;97:1660-4.
8. Conway RM, Chew T, Golchet P, Desai K, Lin S, O'Brien J. Ultrasound biomicroscopy: role in diagnosis and management in 130 consecutive patients evaluated for anterior segment tumours. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:950-5.
9. Char DH, Stone RD, Irvine AR, Crawford JB, Hilton GF, Lonn LI, et al. Diagnostic modalities in choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1980;89:223-30.
10. Shields CL, Shields JA, De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:237-45.
11. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Secondary retinal changes associated with choroidal naevi and melanomas documented by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:120-4.
12. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):981-7.
13. Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: from placid to seasick to rock and rolling topography—the 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina*. 2014;34:1495-512.

14. Filloy A, Caminal JM, Arias L, Jordán S, Català J. Swept source optical coherence tomography imaging of a series of choroidal tumours. *Can J Ophthalmol*. 2015;50:242-8.
15. Valverde-Megías A, Say EA, Ferenczy SR, Shields CL. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina*. 2017;37:731-740.
16. Materin MA, Raducu R, Bianciotto C, Shields CL. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in choroidal melanocytic lesions. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17:201-6.
17. Mafee MF, Peyman GA, McKusick MA. Malignant uveal melanoma and similar lesions studied by computed tomography. *Radiology*. 1985;156:403-8.
18. Bond JB, Haik BG, Mihara F, Gupta KL. Magnetic resonance imaging of choroidal melanoma with and without gadolinium contrast enhancement. *Ophthalmology*. 1991;98:459-66.
19. Singh AD, Bhatnagar P, Bybel B. Visualization of primary uveal melanoma with PET/CT scan. *Eye (Lond)*. 2006;20:938-40.
20. Shields JA. Lesions simulating malignant melanoma of the posterior uvea. *Arch Ophthalmol*. 1973;89:466-71.
21. Bardenstein DS, Char DH, Irvine AR, Stone RD. Extramacular disciform lesions simulating uveal tumors. *Ophthalmology*. 1992;99:944-51.
22. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997;104:1265-76.
23. Shields JA, Font RL. Melanocytoma of the choroid clinically simulating a malignant melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1972;87:396-400.
24. Lorigan JG, Wallace S, Mayligit GM. The prevalence and location of metastases from ocular melanoma: imaging study in 110 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157:1279-81.
25. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651-9.
26. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990;66:1596-600.
27. Kaiserman I, Anteby I, Chowers I, Blumenthal EZ, Kliers I, Pe'er J. Post-brachytherapy initial tumour regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:892-5.
28. Folberg R, Salomao D, Grossniklaus HE, Proia AD, Rao NA, Cameron JD, et al. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of common malignancies of the eye and its adnexa. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol*. 2003;34:114-8.
29. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol*. 1978;86:557-64.
30. De la Cruz PO, Specht CS, McLean IW. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990;65:112-5.
31. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1993;100:1389-98.
32. Maat W, Jordanova ES, van Zelderen-Bhola SL, Barthen ER, Wessels HW, Schalij-Delfos NE, et al. The heterogeneous distribution of monosomy 3 in uveal melanomas: implications for prognostication based on fine-needle aspiration biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:91-6.
33. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res*. 2010;16:6083-92.
34. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res*. 2004;64:7205-9.
35. Field MG, Durante MA, Decatur CL, Tarlan B, Oelschlager KM, Stone JF, et al. Epigenetic reprogramming and aberrant expression of PRAME are associated with increased metastatic risk in Class 1 and Class 2 uveal melanomas. *Oncotarget*. 2016;7:59209-19.
36. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25:234-9.