

Melanoma uveal: tratamiento de la enfermedad sistémica

Uveal melanoma: treatment of systemic disease

JM. Piulats

Resumen

El melanoma uveal disemina hasta en un 40% de los pacientes durante la primera década tras el diagnóstico, y la diseminación es casi exclusiva por vía hematógena, con especificidad a hacer metástasis en el hígado. De hecho, este órgano es como un ganglio centinela para dicha enfermedad, ya que está afectado en hasta el 95% de los pacientes con enfermedad a distancia, y en muchos casos, es la única localización de la enfermedad extraocular. Cuando la enfermedad hepática aparece, el pronóstico es malo a corto plazo, y suele ser letal en 8 o 10 meses.

En este capítulo, se revisan las diferentes modalidades de tratamiento exploradas en dicha patología. Como los lectores podrán observar, ninguna modalidad terapéutica es especialmente activa una vez que la enfermedad está diseminada.

Resum

El melanoma uveal dissemia fins a en un 40% dels pacients durant la primera dècada després del diagnòstic, i la disseminació és gairebé exclusiva per via hematògena amb especificitat a fer metàstasi en el fetge. De fet, el fetge és gairebé com un gangli sentinella per a aquesta malaltia, ja que està afectat en fins al 95% dels pacients amb malaltia a distància i en molts casos és l'única localització de la malaltia extra-ocular. Quan la malaltia hepàtica apareix, el pronòstic és dolent a curt termini i sol ser letal en 8-10 mesos. En aquest capítol es revisaran les diferents modalitats de tractament emprades en aquesta patologia. Com els lectors podran observar, cap modalitat terapèutica és especialment activa una vegada la malaltia està disseminada.

Abstract

Uveal melanoma spreads in up to 40% of patients during the first decade after diagnosis, and dissemination is almost exclusively hematogenous with specificity to metastasize to the liver. In fact, the liver is almost like a sentinel lymph node for this disease, since it is affected in up to 95% of patients with distant disease and in many cases it is the only location of extra-ocular disease. When liver disease appears, the prognosis is bad in the short term and is usually lethal in 8-10 months.

In this chapter we will review the different treatment modalities explored in this pathology. As readers will see, no therapeutic modality is especially active once the disease is widespread.

4.7. Melanoma uveal: tratamiento de la enfermedad sistémica

Uveal melanoma: treatment of systemic disease

JM. Piulats

Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Barcelona

Correspondencia:

Josep M Piulats

E-mail: jmpiulats@iconcologia.net

Introducción

El melanoma uveal (MU) disemina hasta en un 40% de los pacientes durante la primera década tras el diagnóstico, y la diseminación es casi exclusiva por vía hematogena, con especificidad a hacer metástasis en el hígado. De hecho, este órgano es como un ganglio centinela para dicha enfermedad, ya que está afectado en hasta el 95% de los pacientes con enfermedad a distancia, y en muchos casos, es la única localización de la enfermedad extraocular¹. Cuando la enfermedad hepática aparece, el pronóstico es malo a corto plazo y suele ser letal en 8-10 meses²⁻⁴.

A continuación se revisan las diferentes modalidades de tratamiento exploradas en esta patología. Como los lectores podrán observar, ninguna modalidad terapéutica es especialmente activa una vez que la enfermedad está diseminada.

Quimioterapia

Otra característica del melanoma uveal diseminado es que se trata de una enfermedad quimiorresistente, como lo demuestra la tasa de respuestas que van del 0 al 15% en los escasos estudios en fase II que han sido realizados⁵. No existe ninguna evidencia de ningún tratamiento que prolongue la mediana de supervivencia, que en estos estudios es de 7 a 12 meses, con solo un 15% de pacientes vivos en el primer año.

La mayoría de los tratamientos sistémicos han sido extrapolaciones de la experiencia en el melanoma cutáneo. Los agentes quimioterapéuticos que más utilizaron son: la dacarbacina, la fotemustina y la temozolomida. Pero también se han realizado estudios de agentes más modernos, como es el ácido docosahexaenoico-paclitaxel y la vincristina liposomal.

Recientemente hemos publicado la experiencia en el Instituto Catalán de Oncología, que incluye 23 pacientes que no recibieron ningún tratamiento oncológico activo⁶. Los pacientes que fueron tratados con quimioterapia estándar vivieron 10,83 meses de media, y los que recibieron mejor tratamiento de soporte, 8,03 meses. Estas pequeñas diferencias parecen estar más relacionadas con las características basales de los pacientes que no recibieron quimioterapia, ya que se trata de un grupo de personas que tenían peor estado general y una edad más avanzada.

Terapia dirigida

Las alteraciones genéticas más frecuentes en el melanoma uveal son las mutaciones en GNAQ/GNA11, que están presentes en hasta un 90% de nuestros pacientes^{7,8}. Estas mutaciones activan de forma mantenida la vía de la proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) y, en consecuencia, se produce un aumento de la proliferación celular. Se

plantea entonces bloquear la MAPK como una diana atractiva en esta enfermedad.

Se han realizado estudios con selumetinib, un inhibidor de la fosforilación de las MAPK. Ya disponemos de resultados de un ensayo en fase II, en el que los pacientes fueron aleatorizados con selumetinib frente a quimioterapia⁹. Se incluyeron 120 pacientes, y de ellos, hasta el 49% de los que recibieron selumetinib presentaron algún grado de regresión tumoral, y el 14% alcanzó una reducción al menos del 30%, frente al 0% en el grupo control que recibió quimioterapia.

La supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de quimioterapia fue de siete semanas, y la del grupo con selumetinib, de 15,9 semanas: el cociente de riesgos instantáneos (HR, *hazard ratio*) de 0,46; un intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,20-0,71; $p < 0,001$. La supervivencia global con selumetinib fue de 11,8 meses, frente a 9,1 meses con quimioterapia (HR=0,66; IC del 95%, 0,41-1,06; $p=0,09$). Con estos resultados la *Food and Drug Administration* (FDA) declaró selumetinib fármaco huérfano para el melanoma uveal diseminado.

Pero estos resultados prometedores se han visto truncados tras los resultados recientes del estudio SUMIT, ensayo en fase III que, en vez de confirmar estos datos, no han encontrado diferencias entre dacarbacina y dacarbacina con selumetinib en respuestas y en la supervivencia libre de progresión¹⁰. En este tipo de supervivencia, la mediana fue de 2,8 vs 1,8 meses con dacarbacina con selumetinib o sola, respectivamente (HR=0,74; IC del 95%, 0,48-1,27; $p=0,32$). Tampoco se observaron diferencias en respuestas, y el tratamiento con selumetinib mostró una tasa de respuestas de solo el 3%. A partir de este estudio se consideró a selumetinib como no activo en el melanoma uveal diseminado, y no se recomienda el uso de inhibidores de MAPK fuera de ensayos clínicos.

Otras terapias dirigidas exploradas en el melanoma uveal han sido: sunitinib¹¹, bevacizumab¹², sorafenib¹³, trametinib¹⁴ e imatinib¹⁵. Todas ellos con resultados poco alentadores y que no aseguran estudios posteriores. Esto puede ser debido a que ninguno de los fármacos utilizados bloquea directamente la GNAQ/GNA11, sino las vías de señalización que están bastante por debajo. Ahora conocemos que GNAQ/GNA11 no solo activa MAPK, sino también otras vías, como son la proteína quinasa B (AKT), la proteína quinasa C (PKC), y la proteína asociada a Yes 1 (YAP1)^{4,7,8,16,17}. En la actualidad, están en marcha ensayos clínicos que se realizan combinando fármacos que bloquean al menos dos de estas vías.

Inmunoterapia

La inmunoterapia con nuevos agentes inmunomoduladores, con anticuerpos que bloquean el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), o muerte programada 1 (PD1), son ya un estándar en el tratamiento del melanoma cutáneo diseminado¹⁸⁻²⁰. Los pacientes con melanoma uveal diseminado fueron excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos en melanoma. La escasa evidencia disponible con anti-CTLA4 viene de las revisiones de programas de uso compasivo, y de dos ensayos clínicos en fase II con Ipilimumab^{12,21-28}.

Un primer ensayo del grupo alemán DeCOG utilizó ipilimumab a dosis de 3 mg/kg, en una población pretratada en su mayoría²⁷. Los resultados fueron decepcionantes, con una supervivencia global (SG) de 6,8 meses (IC del 95%, 3,7-8,1).

Un segundo estudio, llevado a cabo por el grupo español GEM utilizó el mismo fármaco a la dosis de 10 mg/kg en primera línea de tratamiento²⁸. En este caso los resultados fueron mejores, con una supervivencia global de diez meses y un 48,5% de pacientes vivos al año. Hasta un 25% de los pacientes seguían vivos a los dos años de iniciar el tratamiento. Los resultados en primera línea son muy parecidos a los que ofrece ipilimumab en primera línea de melanoma cutáneo diseminado, pero como no se trata de un estudio aleatorizado, es difícil sacar conclusiones de si es debido a un efecto farmacológico o a la selección de los pacientes.

Los estudios con anti-PD1 se limitan a series retrospectivas de casos que muestran resultados muy desalentadores en monoterapia, como son OS siempre por debajo del 5% y OS de pocos meses, lo que no presagia buenos resultados en los pocos estudios en los que se está explorando esta pauta en monoterapia. Los ensayos de combinaciones con anti-CTLA4 con anti-PD1 están todavía en marcha, y no se dispone de resultados para realizar recomendaciones.

Tratamiento local de las metástasis hepáticas

La afectación hepática está presente en un 90% de los pacientes que desarrollan metástasis, y puede ser la única localización de la enfermedad hasta en un 60% de los casos, por lo que en esta situación se han explorado tratamientos locales en varias series clínicas^{1,29}. Existen varias series quirúrgicas retrospectivas. En estos

trabajos, la supervivencia observada varía entre los 27 y los 38 meses³⁰⁻³². Los pacientes que sobrevivieron más fueron aquellos con tiempo prolongado hasta la recidiva sistémica, metástasis hepáticas únicas, y de pequeño tamaño. Por otra parte, no queda claro si el aparente beneficio se debe al perfil del paciente seleccionado o a la cirugía en sí misma.

Otros tratamientos locales hepáticos son: la radiofrecuencia, la quimioterapia intraarterial hepática (HAI, *hepatic arterial infusion*), la perfusión hepática aislada (IHP, *isolated hepatic perfusion*), y la inmunoembolización y quimioembolización, entre otros. Estos tratamientos intentan administrar la quimioterapia de manera local, lo que permite una alta exposición del fármaco en el hígado.

La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha publicado recientemente los resultados de un estudio que randomizaba a los pacientes con enfermedad exclusivamente hepática a recibir fotemustina intravenosa frente a la quimioterapia intraarterial hepática³³. No se observaron diferencias en la supervivencia global, que fue de 14,6 meses en la rama de la quimioterapia intraarterial hepática comparado con 13,8 meses en la rama de tratamiento convencional (HR=1,09; IC del 95%, 0,79-1,50; p=0,59), por lo que la quimioterapia intraarterial hepática no puede ser recomendada fuera de un ensayo clínico.

La perfusión hepática aislada se ha explorado en un ensayo clínico en fase III, que incluía también pacientes con melanoma cutáneo con afectación exclusivamente hepática³⁴. En este estudio se utilizaba la técnica de la perfusión hepática aislada Chemosat®, que se comparaba con un mejor tratamiento a criterio del investigador. La supervivencia libre de progresión hepática fue de ocho meses en la rama de la perfusión hepática aislada y de 1,6 meses en la rama estándar (HR=0,35; IC del 95%, 0,23-0,54; p < 0,0001). A pesar de esto, no se observaron diferencias en la supervivencia global, que fue de 9,8 y de 9,9 meses, respectivamente (HR=1,08; IC del 95%, 0,69-1,68; p=0,74).

En la actualidad se está organizando un ensayo clínico en fase III con la perfusión hepática aislada Chemosat® en pacientes con melanoma uveal metastásico con enfermedad exclusivamente hepática, y según sean sus resultados, se podrá contestar a la pregunta sobre si está indicada en esta situación o no.

Los tratamientos locorregionales no han demostrado un aumento de la supervivencia, por lo que no está indicado recurrir a ellos fuera de un ensayo clínico, según la evidencia de la que disponemos en la actualidad.

Conclusiones

- No existe ningún tratamiento que haya demostrado un incremento en la supervivencia global para melanoma uveal diseminado. Por esta razón, la primera opción de tratamiento debería ser el ensayo clínico, en el caso de que esté disponible.
- En ausencia de un ensayo clínico, la mayoría de los pacientes serían tributarios de un tratamiento sistémico con quimioterapias similares a las utilizadas en el melanoma cutáneo, como son la dacarbacina o la fotemustina. La temozolamida ha sido explorada como monoterapia en un único ensayo clínico, y no se objetivó ni una sola respuesta parcial, por lo que no la contemplamos como opción en esta situación.
- La inhibición de la vía de las MAPK ha fracasado hasta el momento. No existe un tratamiento dirigido contra dianas moleculares que resulte efectivo, por lo que cualquier opción tendría que estar dentro de un ensayo clínico.
- La evidencia del uso de la inmunoterapia con inhibidores de los *check-points* muestra datos contradictorios con ipilimumab, y es inexistente con los inhibidores de PD1 y PD-L1, por lo que únicamente se pueden recomendar en el contexto de un ensayo clínico.
- A falta de un ensayo clínico randomizado, y en vista de la larga supervivencia evidenciada en series clínicas de resección de metástasis hepáticas, la resección quirúrgica de las metástasis puede ser valorada en pacientes con tiempo prolongado desde el tratamiento del tumor primario hasta la recidiva sistémica, metástasis hepáticas únicas o bajo número en un mismo lóbulo, y de pequeño tamaño.
- Otros tratamientos locales hepáticos han demostrado superior supervivencia libre de progresión, pero nunca un incremento en la supervivencia global, por lo que no pueden ser recomendados fuera del contexto de un ensayo clínico.
- La pauta ante una enfermedad metastásica queda resumida en la Figura 1.

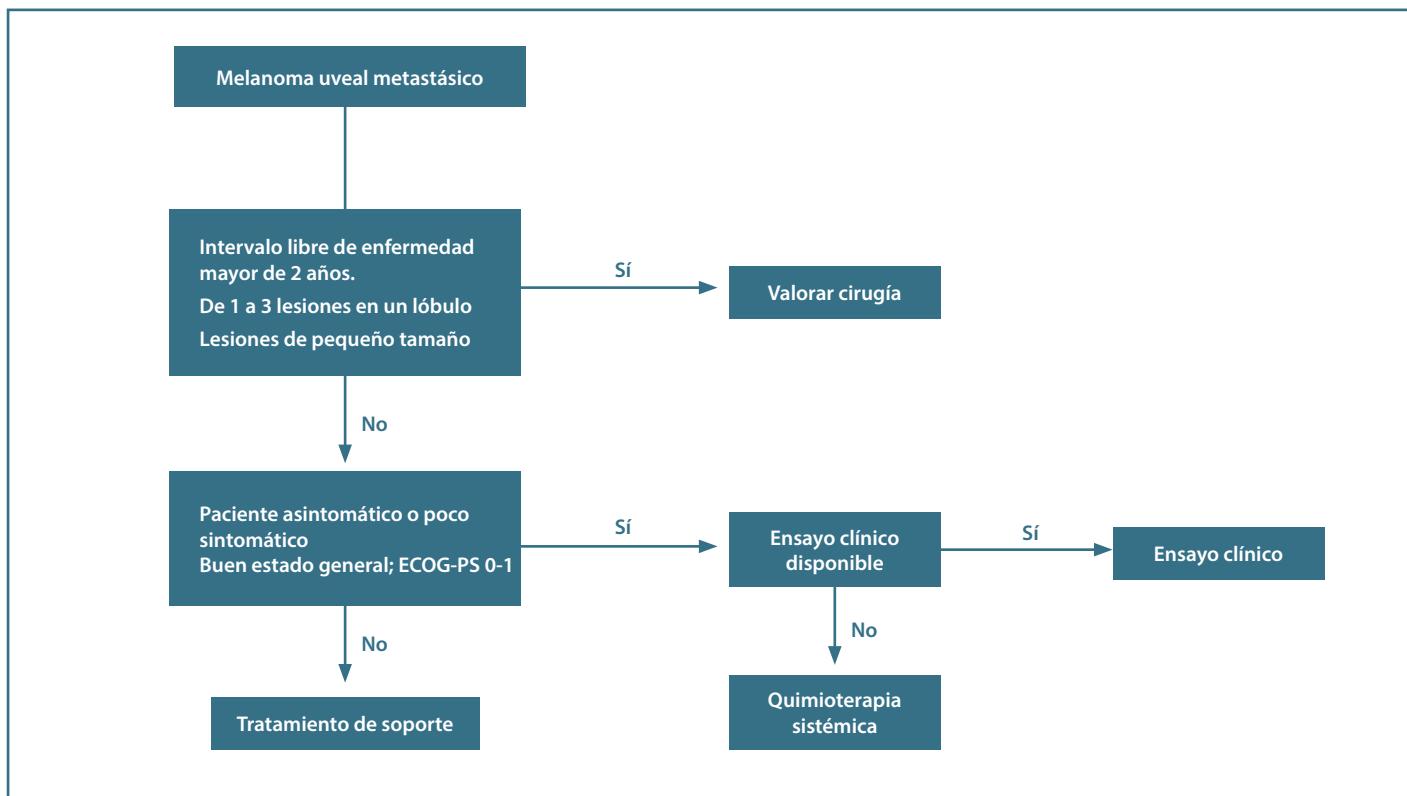


Figura 1. Árbol de decisión ante un paciente afecto de un melanoma uveal y con enfermedad metastásica.

Bibliografía

- Bakalian S, Marshall JC, Logan P, Faingold D, Maloney S, Di Cesare S, et al. Molecular pathways mediating liver metastasis in patients with uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14:951-6.
- Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:517-25.
- Seregard S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77:414-7.
- Luke JJ, Triozi PL, McKenna KC, Van Meir EG, Gershenwald JE, Bastian BC, et al. Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28:135-47.
- Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013;2:674-86.
- Pons F, Plana M, Caminal JM, Pera J, Fernandes I, Perez J, et al. Metastatic uveal melanoma: is there a role for conventional chemotherapy? - A single center study based on 58 patients. *Melanoma Res.* 2011;21:217-22.
- Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature.* 2009;457:599-602.
- Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:2191-9.
- Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, Milhem MM, Joshua AM, Kudchadkar RR, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2397-405.
- Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Krapitejn E, Chapman PB, Frank S, Joshua AM, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: A phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol.* 2018;36:1232-9.
- Mahipal A, Tijani L, Chan K, Laudadio M, Mastrangelo MJ, Sato T. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2012; 22:440-6.
- Moser JC, Pulido JS, Dronca RS, McWilliams RR, Markovic SN, Mansfield AS. The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bevacizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2015;25:59-63.

13. Bhatia S, Moon J, Margolin KA, Weber JS, Lao CD, Othus M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. *PLoS One*. 2012;7:e48787.
14. Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, Gordon MS, Vogelzang NJ, DeMarini DJ, et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:782-9.
15. Hofmann UB, Kauczok-Vetter CS, Houben R, Becker JC. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2009;15:324-9.
16. Vaque JP, Dorsam RT, Feng X, Iglesias-Bartolome R, Forsthoefel DJ, Chen Q, et al. A genome-wide RNAi screen reveals a Trio-regulated Rho GTPase circuitry transducing mitogenic signals initiated by G protein-coupled receptors. *Mol Cell*. 2013;49:94-108.
17. Feng X, Degese MS, Iglesias-Bartolome R, Vaque JP, Molinolo AA, Rodrigues M, et al. Hippo-independent activation of YAP by the GNAQ uveal melanoma oncogene through a trio-regulated rho GTPase signaling circuitry. *Cancer Cell*. 2014;25:831-45.
18. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517-26.
19. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-30.
20. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32.
21. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, Romano E, Ramaiya N, Bluth M, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer*. 2013;119:3687-95.
22. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2013;24:2911-5.
23. Khattak MA, Fisher R, Hughes P, Gore M, Larkin J. Ipilimumab activity in advanced uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2013;23:79-81.
24. Kelderman S, van der Kooij MK, van den Eertwegh AJ, Soetekouw PM, Jansen RL, van den Brom RR, et al. Ipilimumab in pretreated metastatic uveal melanoma patients. Results of the Dutch Working group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O). *Acta Oncol*. 2013;52:1786-8.
25. Danielli R, Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Queirolo P, Testori A, Plummer R, et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61:41-8.
26. Alexander M, Mellor JD, McArthur G, Kee D. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med J Aust*. 2014;201:49-53.
27. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015;10:e0118564.
28. Piulats JM, Ochoa-de-Olza M, Lopez-Martin JA, Codes M, Berrocal A, Garcia M, et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients with metastatic uveal melanoma: The GEM-1 trial. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27:1219.
29. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Walsh SM, Finn SM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1991;98:383-9;discussion 390.
30. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004;100:122-9.
31. Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Shields CL, Shields JA, et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2000;89:1561-8.
32. Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:712-20.
33. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25:742-6.
34. Alexander HR. Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan versus best alternative care (BAC) in patients (pts) with unresectable hepatic metastases from melanoma: A post hoc analysis of PHP-randomized versus BAC-to-PHP crossover versus BAC-only pts. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl; abstr 8570).