

# TRATAMIENTO DEL MELANOMA UVEAL METASTÁSICO



## INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal es el tumor primario intraocular más común en adultos, con una incidencia estimada de 5,1 casos por cada millón de habitantes.

Hasta un 50% de pacientes con melanoma uveal primario desarrollarán metástasis a distancia. Sin embargo, la presencia de metástasis clínicamente evidentes en el momento del diagnóstico del tumor primario es infrecuente (1-2%). Sin embargo la incidencia acumulada de metástasis a los 5 y 10 años es del 25% y del 34%.

La diseminación metastásica ocurre exclusivamente por vía hematogena, ya que el melanoma uveal está muy densamente vascularizado y no posee drenaje linfático.

El hígado es el principal órgano afectado, hasta el 91% de los casos. Otras localizaciones son el pulmón (26%), el hueso (18%), la piel (12%), y los ganglios linfáticos (11%).

Las metástasis son la principal causa de muerte en pacientes con melanoma uveal. La supervivencia media es de 6 meses aproximadamente, independientemente del tipo de tratamiento que reciban. No existe un protocolo establecido de tratamiento.

## OBJETIVOS

- ✓ Realizar una revisión sistemática sobre el tratamiento del melanoma uveal metastásico.
- ✓ Utilizar correctamente los sistemas de búsqueda de la información biomédica. Comprender e interpretar críticamente textos científicos seleccionados.
- ✓ Conocer el comportamiento del melanoma uveal metastásico.
- ✓ Estudiar las alternativas terapéuticas en el manejo de los pacientes con melanoma uveal metastásico.
- ✓ Conocer las líneas de investigación actuales sobre este tema, revisando los ensayos clínicos en curso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Búsqueda de información

Artículos originales y revisiones:  
Pubmed

Ensayos clínicos

**Búsqueda general:**  
Treatment metastatic uveal melanoma

**Términos Mesh:**  
Neoplasm metastasis AND Uveal neoplasms/therapy

**Límites búsqueda:**  
Idioma: español, francés e inglés  
Fecha publicación: 1990-2013

clinicaltrials.gov (US)  
ICTRP (OMS)

### Criterios para la evaluación de la respuesta de tumores sólidos

	RECIST	WHO
<b>Respuesta completa (RC)</b>	Desaparición de todas las lesiones diana confirmada $\geq$ 4 semanas	Desaparición de todas las lesiones confirmada $\geq$ 4 semanas
<b>Respuesta parcial (RP)</b>	Reducción $\geq$ 30% de la suma de diámetros mayores de lesiones diana confirmada $\geq$ 4 sem.	Descenso $\geq$ 50% del tamaño de las lesiones confirmada $\geq$ 4 sema.
<b>Progresión de enfermedad (PE)</b>	Aumento $\geq$ 20% de la suma de diámetros mayores de lesiones diana o aparición de nuevas lesiones	Aumento $\geq$ 25% del tamaño de las lesiones o aparición de nuevas lesiones
<b>Enfermedad estable (EE)</b>	No se cumplen criterio de RP ni de PE	No cumple criterios de RP ni de PE

## RESULTADOS

TABLA 1

	Nº de pacientes	Nº estudios revisados	Fármacos	Enfermedad estable	Respuesta Total+Parcial	Progresión	Tasa de respuesta total (%)	Supervivencia global aproximada (meses)	Comentarios
<b>Cirugía</b>	307	3	---	---	---	---	---	14-27	Sólo 10-20% pacientes son candidatos Resección R0 y menor nº mts, mayor supervivencia.
<b>Quimioterapia hepática intrararterial</b>	129	3	Fotemustine, carboplatino, vinblastina-dacarbazina	56	41	32	31.78	15-21	Mejores resultados con fotemustina
<b>Quimioembolización hepática intraarterial</b>	86	6	Fotemustine, cisplatino, dacarbazina, mitomicina C, BCNU, iridotecan	29	33	24	38.37	5.2-28.7	Peor supervivencia con BCNU Microesferas con Iridotecan: alta tasa de respuesta pero estudios pequeños (n=15)
<b>Inmunoembolización</b>	68	2	GM-CSF	18	28	22	41.17	14.4-20.4	Tasas de respuesta similares. Buena tolerancia Superioridad GM-CSF a altas dosis frente TACE con BCNU.
<b>Radioembolización</b>	56	3	Microesferas Y-90	24	15	17	26.78	7-10	Respuesta parcial. Valorar combinación con quimioterapia por ser radiosensibilizadora.
<b>Perfusión hepática aislada</b>	76	4	Melphalán	---	46	---	60.52	9.9-24	Eficacia del melphalán. Una muerte debida al tratamiento.

### A favor :

- Buen control de la enfermedad local.
- No toxicidad sistémica.

### En contra:

- Desarrollo de metástasis extrahepáticas.
- No consenso sobre tto de elección.

TABLA 2

	Nº de pacientes	Nº estudios revisados	Fármacos	Enfermedad estable	Respuesta Total+Parcial	Progresión	Tasa de respuesta total (%)	Supervivencia global (meses)	Comentarios
<b>Quimioterapia agente único</b>	219	8	Bendamustine, fotemustine, dacarbazina, DHA-paclitaxel, vincristina, temozolamida, treosulfán	25*	9	---	4.1	6.7-13.9	Gran resistencia a la quimioterapia sistémica. Mayor respuesta fotemustina inaararterial hepática versus intravenosa. No efectos en supervivencia. Efectos tóxicos grado III y IV importantes.
<b>Quimioterapia combinada</b>	123	6	Gemcitabina-treosulfán, Dacarbazina-treosulfán, Cisplatino-dacarbazina-treosulfán.	52	6	65	4.87	6.0-15.3	Gran resistencia a la quimioterapia sistémica. Bajos niveles de respuesta. Gemcitabina-Treosulfán mejor que Treosulfán sólo. Efectos tóxicos importantes.
<b>Quimio-inmunoterapia</b>	87	4	BOLD+INF- $\alpha$ 2b, Fotemustine+ INF- $\alpha$ 2b+IL-2	13*	9	---	10.34	10.6-15.0	No parecen mejorar los resultados obtenidos con la quimioterapia sistémica.
<b>Inmunoterapia</b>		4	Ipilimumab (antiCTLA-4)	45	6	30	3.95	5.2-9.6	Posible estabilización de la enfermedad a corto plazo. 4 ensayos clínicos abiertos con Ipilimumab.

### A favor:

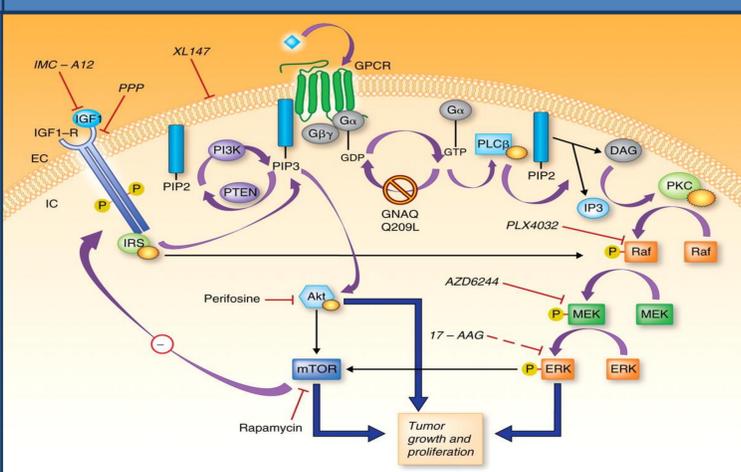
- Efecto sobre metástasis extrahepáticas.

### En contra:

- Resistencia a la quimioterapia.
- Toxicidad sistémica
- No consenso sobre tto de elección.

TABLA 3

### Mecanismos de acción de algunas terapias dirigidas



Fármacos	Nº pacientes	Nº estudios/Ensayos clínicos revisados
<b>Efectos antiangiogénicos:</b>		
❖ Bevacizumab	5	1/1
❖ Temozolamida	14	1/3
❖ Lenalidomida	0	0/1
❖ Aflibercept	9	1/2
❖ Sunitinib (PDGFR, c-kit)	20	1/3
❖ Sorafenib (PDGFR, c-kit, Braf)	24	1/3
<b>Anti-MEK:</b>		
❖ Selumetinib	20	1/2
❖ Tramenitib	16	1/2
❖ MEK 162	0	0/1
❖ MEK TAK 733	In vitro	1/0
C-kit: Imanitib	25	2/1
NF- $\kappa$ B: Bortezomib	0	0/1
HDAC: Vorisostat	In vitro	1/2
Inhibidor PKC: AEB071	In vitro	1/2
Hsp90: Ganetespib	0	0/1
IGF-R: Cituxumumab	0	0/1
mTOR: Everólimus	0	0/1

- Resultados prometedores.

- Posible uso como tratamiento adyuvante.

- Respuesta y estabilización de la enfermedad con bevacizumab, sunitinib, selumetinib y bortezomib.

- No se ha encontrado respuesta con imatinib, temozolamida ni lenalidomida.

- Ensayos actuales prometedores con anti-MEK, Anti-PKC, vorisostat, cituxumumab y everólimus.

## DISCUSIÓN

Gran heterogeneidad y baja evidencia de los estudios publicados.

**Causas de heterogeneidad:**, factores epidemiológicos y pronósticos diferentes entre los pacientes, diferente extensión tumoral al inicio del estudio, empleo de diferentes criterios de respuesta (RECIST vs WHO), diferentes tiempos de seguimiento y cálculo de los tiempos de respuesta y supervivencia.

**Causas de baja evidencia:** Predominio de estudio descriptivos retrospectivos de series de casos, ausencia de aleatorización, ausencia de análisis multivariable, posible sesgo de adelanto diagnóstico.

Con los resultados estudiados, a día de hoy no es posible disponer de un protocolo de actuación frente al melanoma uveal metastásico. Probablemente, aplicando los tratamientos en una fase más precoz (micrometástasis) mejoraría la supervivencia de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

- 1) Los estudios publicados proporcionan un bajo nivel de evidencia sobre el tratamiento del melanoma uveal metastásico.
- 2) Debido a la baja prevalencia de esta enfermedad sólo un pequeño y heterogéneo grupo de pacientes ha participado en ensayos fase I o II, y apenas encontramos estudios randomizados en fase II o III.
- 3) En los estudios publicados, ningún tratamiento ha demostrado aumentar la supervivencia global frente al resto. La inmunoterapia y la terapia dirigida probablemente sean las estrategias más prometedoras.
- 4) Investigar tratamientos aplicables en fase latente de micrometástasis
- 5) La colaboración internacional para la realización de ensayos multicéntricos es necesaria.