

Melanoma uveal. Enfermedad metastásica

*Luis P. del Carpio, Josep M. Piulats***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 hematógena con especificidad a hacer metástasis en el hígado. De hecho, el hígado es casi como un ganglio centinela para esta 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 extra-ocular (1). Cuando la enfermedad hepática aparece, el pronóstico es malo a corto plazo y suele ser letal en 8-10 meses (2-4). La quimioterapia no se considera un tratamiento efectivo en pacientes con MU metastásico (MUM) mostrando una tasa de respuesta global (RG) inferior al 5% en la mayoría de los estudios. No hay pruebas de que la quimioterapia prolongue la supervivencia global (SG)(5,6). Las nuevas terapias dirigidas no han mejorado los resultados: p.e. El inhibidor de MEK selumetinib no ha demostrado beneficio en un ensayo en fase III (7). Recientemente hemos publicado el metanálisis PUMMA con variables de pacientes individuales de 29 ensayos clínicos publicados entre 2000 y 2016. Los datos de overall survival (OS) estaban disponibles para 912 pacientes. Para los tratamientos médicos, la mediana de SG fue de 9,3 meses, independientemente del tipo de tratamiento administrado (quimioterapia, terapia dirigida, antiangiogénicos e inmunoterapia)(8,9). Como los lectores podrán observar, ninguna modalidad terapéutica ha demostrado ser especialmente activa una vez la enfermedad está diseminada. Recientemente han aparecido resultados muy prometedores con nuevas combinaciones de terapia dirigida (8,9) y a la vez se ha aprobado un primer fármaco inmunoterapéutico para el tratamiento de pacientes

con MUM, el Tebentafusp (10). A continuación realizaremos una revisión histórica del tratamiento de MUM desde la quimioterapia hasta estos nuevos acontecimientos que ya hemos comentado.

QUIMIOTERAPIA

El MU diseminado se caracteriza por ser una enfermedad quimiorresistente, como lo demuestra la tasa de respuestas que van del 0 al 15% en los pocos estudios fase II realizados (5). 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. Los agentes quimioterapéuticos más utilizados han sido la dacarbacina, fotemustina y temozolomida. Nuestro grupo ha publicado la experiencia en el Instituto Catalán de Oncología, que incluye 23 pacientes que no recibieron ningún tratamiento oncológico activo (6). Los pacientes que recibieron quimioterapia estándar vivieron 10,83 meses de media, y los pacientes que recibieron mejor tratamiento de soporte 8,03 meses. Estas pequeñas diferencias parecen estar más relacionadas a las características basales de los pacientes que no recibieron quimioterapia, ya que se trataba de un grupo de pacientes con peor estado general y edad más avanzada.

TERAPIA DIRIGIDA

Las alteraciones genéticas más frecuente en MU son las mutaciones en GNAQ/GNA11 que están presentes en hasta un 90% de nuestros pacientes (12,13). Estas mutaciones activan de forma

mantenida la vía de la *Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)*, y en consecuencia se produce un aumento de la proliferación celular. Bloquear la MAPK se plantea entonces como una diana atractiva en esta enfermedad. Se han realizado ya estudios con selumetinib, un inhibidor de la fosforilación de las MAPKs. Ya disponemos de resultados de un ensayo fase II en el que los pacientes fueron aleatorizados a selumetinib frente a quimioterapia convencional (14). Se incluyeron 120 pacientes y de éstos, hasta el 49% de los pacientes que recibieron selumetinib presentaron algún grado de regresión tumoral y 14% alcanzó 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 7 semanas y la del grupo con selumetinib 15,9 semanas (*hazard ratio* (HR) 0,46; 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 FDA declaró selumetinib fármaco huérfano para MU diseminado. Pero estos resultados prometedores se han visto truncados tras publicarse recientemente los resultados del ensayo SUMIT en fase III y en los que no encontraban diferencias entre dacarbacina y dacarbacina con selumetinib en respuestas y en SLP (14). La mediana de SLP 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 en que el tratamiento con selumetinib mostró una tasa de solo el 3%. A partir de este estudio se consideró a selumetinib como no activo en MU diseminado y no se recomienda el uso de inhibidores de MAPK fuera de ensayos clínicos.

Otras terapias dirigidas exploradas en MU han sido sunitinib (15), bevacizumab (16), sorafenib (17), trametinib (18) e imatinib (19). Todos ellos con resultados pobres que no promueven estudios posteriores. La razón de estos pobres resultados puede ser en que ninguno de los fármacos utilizados bloquea directamente GNAQ/GNA11, sino vías de señalización que están bastante por debajo. Actualmente conocemos que GNAQ/GNA11 no solo activa MAPK, sino otras como son la proteína quinasa B (AKT), proteína quinasa C (PKC), y la proteína asociada a Yes 1 (YAP1)(20,21). Ensayos clínicos combinando fármacos que bloquean al menos 2 de estas vías están actualmente en marcha.

INMUNOTERAPIA

El desarrollo actual de la inmunoterapia en cáncer se centra en el papel de los inhibidores de puntos de control inmunitarios que reactivan las respuestas inmunitarias. La inmunoterapia ha logrado resultados sobresalientes para diferentes tipos de tumores y ha cambiado el paradigma del tratamiento del melanoma cutáneo. Sin embargo, no parece ser así en el caso del MUM. La serie retrospectiva más grande de anti PD-1 y anti PD-L1 publicada hasta ahora informó un ORR del 3% y una mediana de SG de menos de 10 meses (22). 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 estándar en el tratamiento de melanoma cutáneo diseminado (23). Esta combinación ya ha sido testada en MUM en dos estudios fase II (23,24). El ensayo GEM1402 es el grupo prospectivo más grande de pacientes tratados con combinación de nivolumab/ipilimumab, y es la única que se realiza exclusivamente en primera línea (24). La mediana de SG fue de 12,7 (IC 95%, 7,1-18,3) meses, con tasas de SG de 51,9% y 26,4% a los 12 y 24 meses, respectivamente. Curiosamente, la SG en pacientes con metástasis hepática exclusiva fue más corta (9,2 meses frente a 23,5 meses para pacientes con otras localizaciones más allá del hígado). Un ensayo de fase II con terapia celular adoptiva ha mostrado resultados prometedores con un 35% de ORR, pero hasta el momento no se han publicado datos sobre la SLP o la SG (26). Debido a estos resultados extraordinarios, la terapia celular adoptiva se está explorando en varios ensayos clínicos (NCT03068624) (NCT03467516) en los EE. UU.

El mayor hito en el tratamiento de MUM es la aprobación de tebentafusp, un fármaco reclutador de linfocitos de la familia de los ImmTAC (*Molecules termed immune-mobilizing monoclonal T-cell receptors against cancer*). Los ImmTACs son una nueva clase de proteínas de fusión que utilizan receptores de linfocito T (TCR) de alta afinidad contra un antígeno en contexto de un HLA concreto con un anticuerpo contra CD3. En el contexto de tebentafusp el HLA es A02*01 y el antígeno es gp100. Tebentafusp ya había demostrado actividad en un estudio fase II (27) pero es el estudio fase III IMCgp100-202 el que ha llevado a su aprobación (11). Un total de 378 pacientes con MUM fueron aleatorizados a te-

bentafusp (252 pacientes) o tratamiento escogido por el investigador (126 pacientes). La SG a 1 año fue del 73% en el grupo de tebentafusp y del 59% en el grupo de control (HR = 0,51; IC del 95%, 0,37-0,71; $p < 0,001$). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento con tebentafusp son eventos mediados por liberación de citoquinas debido a la activación de las células T y relacionados con la piel debido a melanocitos positivos para gp100. Estos eventos asociados a tebentafusp son generalmente leves pero pueden llegar a ser de gravedad (síndrome de liberación de citoquinas), por ello se requiere que las 3 primeras infusiones de tebentafusp se realicen en unidades de hospitalización bajo observación continua y con posibilidad de soporte intensivo en caso de ser necesario. Estos eventos adversos disminuyen en incidencia y gravedad después de las 3 primeras dosis y posteriormente llevan con poca frecuencia a la interrupción del tratamiento cuando se realiza en unidades especializadas. A pesar de disponer de un tratamiento activo para pacientes con MUM no hemos de olvidar que un 60% de pacientes no son HLA-A02*01, por lo que no podrán beneficiarse del mismo. Por esta razón la mejor opción terapéutica para pacientes con MUM no HLA-A02*01 sigue siendo el ensayo clínico.

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 (1,28). En varias series quirúrgicas retrospectivas, la supervivencia observada varía entre los 27 y los 38 meses (29-31). Los pacientes con mayor supervivencia fueron aquellos con un periodo largo hasta la recidiva sistémica, aquellos con metástasis hepáticas únicas, y aquellos con lesiones metastásicas de pequeño tamaño. Por otra parte, no queda claro si el aparente beneficio es por el perfil de paciente seleccionado o por la cirugía en sí misma.

Otros tratamientos locales hepáticos son la radiofrecuencia, la quimioterapia intra-arterial hepática (HAI, *hepatic arterial infusion*), la perfusión hepática aislada (IHP, *isolated hepatic perfusion*), y la inmovinización y quimioembolización, entre otros. Estos tratamientos intentan administrar la quimioterapia localmente, lo que permite una alta exposición del fármaco en el hígado. La EORTC ha publicado los resultados de un estudio que rando-

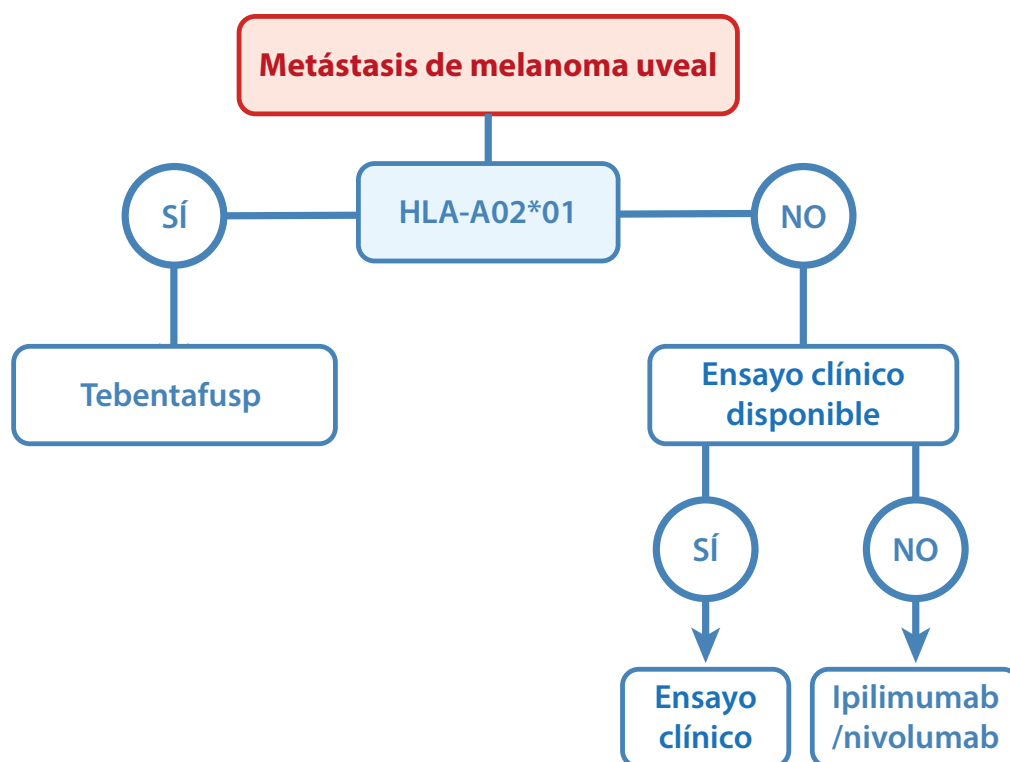


Figura resumen: Algoritmo de tratamiento en el melanoma uveal metastásico

mizaba a los pacientes con enfermedad exclusivamente hepática a recibir fotemustina intravenosa versus HAI (32). No se observó diferencias en supervivencia global, que fue de 14,6 meses en la rama de HAI 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 HAI no puede ser recomendada fuera de un ensayo clínico. La IHP se ha explorado en un ensayo clínico fase III que incluía también pacientes con melanoma cutáneo con afectación exclusivamente hepática (33). En este estudio se utilizaba la técnica de IHP Chemosat[®] que se comparaba a mejor tratamiento a criterio del investigador. La supervivencia libre de progresión hepática fue de 8 meses en la rama de IHP 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 supervivencia global, que fue de 9,8 y 9,9 meses respectivamente (HR = 1,08; IC del 95%, 0,69-1,68; $p = 0,74$). Recientemente se han reportado en forma de comunicaciones a congresos resultados prometedores con varias de estas técnicas de perfusión hepática con quimioterapia, incluida la experiencia con IHP Chemosat[®] en pacientes con MUM con enfermedad mayoritariamente hepática, pero deberíamos esperar a la publicación de los trabajos para definir el encaje de estas terapia en el manejo de pacientes con MUM y enfermedad mayoritariamente hepática y no se deberían de indicar fuera de un ensayo clínico.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Tebentafusp ha demostrado incremento en SG significativo en pacientes con HLA-A02*01 y debería ser el tratamiento de primera línea en este grupo de pacientes.
- No existe ningún tratamiento que haya demostrado incremento en SG en pacientes no portadores de HLA-A02*01. Por esta razón, la primera opción de tratamiento debería ser el ensayo clínico si este está disponible.
- En ausencia de ensayo clínico, los pacientes no portadores de HLA-A02*01 la inmunoterapia con inhibidores de los *check-points* con nivolumab e ipilimumab muestra resultados alentadores que justificarían su uso en pacientes con MUM.
- La larga supervivencia evidenciada en series clínicas de resección de metástasis hepáticas, hace que esta técnica pueda ser valorada en pacientes con tiempo largo 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 resultados interesantes, pero se requiere de su publicación para definir su efectividad, por lo que no pueden ser recomendados fuera del contexto de un ensayo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(4): 951-6.
2. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82(5): 517-25.
3. 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(4): 414-7.
4. Luke JJ, Triozzi 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(2): 135-47.
5. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013; 2(5): 674-86.
6. 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(3): 217-22.
7. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, Leyvraz S, Sato T, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1370-1380.
8. Paradis JS, Acosta M, Saddawi-Konefka R, Kishore A, Gomes F, et al. Synthetic Lethal Screens Reveal Cotargeting FAK and MEK as a Multimodal Precision Therapy for GNAQ-Driven Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(11): 3190-3200.
9. Press Note: <https://ir.ideayabio.com/2022-12-05-IDEAYA-Biosciences-Receive-Fast-Track-Designation-for-Darovasertib-Combination-Therapy-with-Crizotinib-for-the-Treatment-of-Metastatic-Uveal-Melanoma>
10. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Me-

- tastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021; 385(13): 1196-1206.
11. 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(7229): 599-602.
 12. 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(23): 2191-9.
 13. 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(23): 2397-405.
 14. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, Chapman PB, Frank S, 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(12): 1232-1239.
 15. 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(6): 440-6.
 16. 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(1): 59-63.
 17. 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(11): e48787.
 18. 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(8): 782-9.
 19. 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(1): 94-108.
 20. 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(6): 831-45.
 21. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer.* 2016; 122(21): 3344-3353.
 22. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23-34.
 23. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol.* 2021; 39(6): 586-598.
 24. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(6): 599-607.
 25. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, Sherry RM, Klebanoff CA, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 792-802.
 26. Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, Hassel JC, Ikeguchi A, et al. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2022; 28(11): 2364-2373.
 27. 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(3): 383-9; discussion 90.
 28. 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(1): 122-9.
 29. 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(7): 1561-8.
 30. 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(5): 712-20.
 31. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciú 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(3): 742-6.
 32. Hughes MS, Zager J, Faries M, Alexander HR, Royal RE, et al. Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(4): 1309-19. 33.