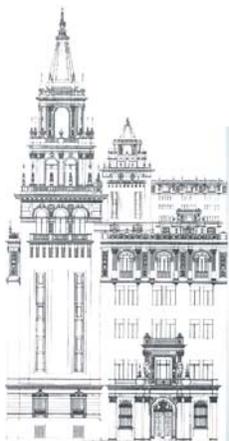


**Abril 2011**

**Uso de Fotemustina en el Tratamiento del Melanoma Uveal con Metástasis  
Hepática**



**DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA  
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD**

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
URUGUAY**

**EVALUACIÓN  
TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS**

Informe Público  
IP-05-011-002

**Informe Público**

**IP-05-011-002**



El siguiente informe se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública.

**Derechos de copia y reproducción.** Este documento puede ser reproducido total o parcialmente para ser utilizado con fines asistenciales o educativos, previa autorización. No puede ser utilizado con propósitos comerciales o de mercadotecnia. El Ministerio de Salud Pública se reserva los derechos de autoría y distribución de este material.



## Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....                                     | 4  |
| Introducción .....                               | 5  |
| Objetivo.....                                    | 5  |
| Metodología .....                                | 6  |
| Resultados .....                                 | 6  |
| Comercialización de Fotemustina en Uruguay ..... | 10 |
| Discusión y conclusiones .....                   | 10 |
| Bibliografía .....                               | 11 |



## Uso de Fotemustina en el Tratamiento del Melanoma Uveal con Metástasis Hepática

### Resumen

El melanoma del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides), a pesar de su escasa frecuencia, es la neoplasia maligna intraocular primaria más común en los adultos.

La supervivencia global a 5 años post-tratamiento es de aproximadamente 70% en pacientes con melanoma uveal localizado. Sin embargo, luego del tratamiento del tumor primario, hasta un 50% de los pacientes desarrollan metástasis. A partir del diagnóstico de la metástasis en hígado, la mediana del tiempo de supervivencia es de 2 a 7 meses y sólo el 15% de los pacientes están vivos luego de 1 año.

Existen 3 alternativas de tratamiento: cirugía, quimioterapia sistémica y quimioterapia localizada, pudiendo existir combinaciones. El tratamiento con quimioterapia y quimioinmunoterapia a nivel sistémico está asociado a bajas tasas de respuesta.

Los tratamientos a nivel local como la perfusión arterial hepática, perfusión hepática aislada, quimioembolización o embolización arterial hepática y resección quirúrgica, presentan generalmente mejores resultados. Fotemustina es uno de los fármacos indicados para la administración intra-arterial en quimioterapias localizadas y también para uso sistémico.

La gran mayoría de los ensayos clínicos publicados sobre el uso de Fotemustina en el melanoma uveal con metástasis en hígado no son controlados, por lo que el nivel de evidencia no es óptimo. De todas formas, considerando el pobre pronóstico que presentan los pacientes luego de detectada la metástasis hepática, las distintas modalidades de tratamientos a nivel local con o sin Fotemustina proporcionan tasas de respuesta favorables.

El tratamiento de la metástasis hepática proveniente de melanoma uveal con procedimientos locales que incluyen Fotemustina, presentan resultados de eficacia aceptables, generando un aumento de la supervivencia global (rango 14-18 meses) respecto a pacientes con tratamientos sistémicos o únicamente paliativos (2-7 meses).



### Introducción

El melanoma del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides), a pesar de su escasa frecuencia, es la neoplasia maligna intraocular primaria más común en los adultos. La incidencia media ajustada por edad del melanoma uveal en los Estados Unidos es de aproximadamente 4,3 casos nuevos por millón de habitantes. Los melanomas uveales pueden surgir en el tracto uveal anterior (iris) o en el tracto uveal posterior (cuerpo ciliar o coroides). Los melanomas del iris tienen el mejor pronóstico, mientras que los melanomas del cuerpo ciliar tienen el pronóstico menos favorable.<sup>1</sup>

El tratamiento del melanoma intraocular ha evolucionado en los últimos años, sustituyendo ampliamente la enucleación, por braquiterapia, radioterapia de haz de protones, irradiación estereotáctica, resección transescleral local, resección transretinal y fototerapia por laser de diodo.<sup>2</sup>

La supervivencia global a 5 años post-tratamiento es de aproximadamente 70% en pacientes con melanoma uveal localizado.<sup>3</sup> Sin embargo, luego del tratamiento del tumor primario, hasta un 50% de los pacientes desarrollan metástasis.<sup>4</sup> El hígado es el órgano más frecuentemente afectado, representando más del 50% de los pacientes.<sup>5</sup>

A partir del diagnóstico de la metástasis en hígado, el pronóstico del paciente es pobre.<sup>6</sup> La mediana del tiempo de supervivencia varía entre 2 a 7 meses y sólo el 15% de los pacientes están vivos luego de 1 año.<sup>7</sup>

Existen 3 alternativas de tratamiento: cirugía, quimioterapia sistémica y quimioterapia localizada, pudiendo existir combinaciones. El tratamiento con quimioterapia y quimioinmunoterapia a nivel sistémico está asociado a bajas tasas de respuesta.<sup>6-8</sup> Debido a esto se han desarrollado tratamientos a nivel local como la perfusión arterial hepática, perfusión hepática aislada, quimioembolización o embolización arterial hepática y resección quirúrgica, las cuales generalmente han mostrado mejores resultados.<sup>9-11</sup>

La administración intra-arterial consta básicamente de administrar el fármaco vía catéter en la arteria hepática, liberando el quimioterápico en forma localizada. La embolización arterial hepática tiene como objetivo interrumpir la irrigación en la zona de la metástasis, pudiéndose combinar con la administración de un quimioterápico (quimioembolización).

Fotemustina es uno de los fármacos indicados para la administración intra-arterial en quimioterapias localizadas y también para uso sistémico, sin embargo no existe un tratamiento estándar para esta patología.<sup>8,12-13</sup>

### Objetivo

Resumir y evaluar la información científica más relevante sobre el uso de Fotemustina en el tratamiento del melanoma uveal con metástasis hepática.



### Metodología

La búsqueda fue realizada en las bases, Medline, Ovid Journals, ScienceDirect, Scopus, Springerlink y Directory of Open Access Journals, utilizando el Metabuscador EHS del portal TIMBO. Las palabras ingresadas fueron: “(treatment OR therapy) AND (metastases OR metastatic) AND (uveal OR ocular) AND melanoma AND (liver OR hepatic)”. Se especificó la búsqueda de las palabras claves únicamente en abstract y en artículos publicados en el periodo 1998-2011. Los artículos anteriores al año 1998 fueron incluidos en el informe por formar parte relevante de la bibliografía de los artículos pertenecientes a la búsqueda original.

La búsqueda realizada no es una revisión sistemática, debido a que el portal TIMBO no permite el acceso a texto completo de todas las publicaciones relevantes al objetivo de búsqueda.

### Resultados

La gran mayoría de los ensayos clínicos publicados sobre el uso de Fotemustina en el melanoma uveal con metástasis en hígado no son controlados, por lo que el nivel de evidencia no es óptimo.

Los ensayos publicados generalmente no son comparables entre ellos, debido a que los pacientes presentan distintas características, fueron utilizados distintos criterios de evaluación y presentan distintos tratamientos, entre otros aspectos.

Algunas publicaciones no fueron incluidas en la revisión debido a que no fue posible acceder al texto completo, y el resumen no contiene información evaluable. Por otro lado, parte de los ensayos que aparecen listados en la tabla presentan información incompleta de los resultados debido a que solamente es posible acceder al resumen.

Los reportes de casos clínicos no fueron incluidos en el informe.

Los ensayos que no tienen como objetivo la determinación de la seguridad y eficacia de Fotemustina, no se incluyen en la tabla de resultados. Algunos de ellos son comentados en el ítem Discusión o incluidos en otras partes del informe.

| Autor                        | Tipo de Estudio            | Pacientes <sup>*1</sup>  | N  | Tratamiento   | Variables de eficacia & Resultados <sup>*5</sup>  | Seguridad <sup>*2</sup>  |
|------------------------------|----------------------------|--|----|---|---|--|
| Schuster et al. <sup>8</sup> | Retrospectivo              | Únicamente metástasis hepática<br>Con tratamiento sistémico previo sin respuesta positiva. | 25 | TACE con Fotemustina (n=16), 100 mg/m <sup>2</sup> .<br>TACE con Cisplatino (n=9), 50 mg.<br>Mediana de 2 procedimientos por pacientes (rango 1-8). | PR = 16%<br>SD = 56%<br>PD = 28%<br>PFS = 3 meses (rango 0-9)<br>OS = 5 meses<br>En pacientes con LDH baja <sup>*3</sup> (n=11), PR+SD = 100% y PFS = 5 meses.<br>No hay diferencias significativas entre fármacos. | 60% Dolor<br>48% Nauseas<br>20% Fiebre<br>16% Vómitos y fatiga<br>4% Úlcera gástrica, infarto esplénico y trombocitopenia. |
| Leyvraz et al. <sup>14</sup> | Prospectivo, no controlado | ---  | 31 | Perfusión intra-arterial hepática con 100 mg/m <sup>2</sup> de Fotemustina.<br>4 ciclos iniciales. + ciclos hasta progresión o toxicidad.           | CR = 13%<br>RR = 40%<br>OS = 14 meses   | ---  |



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### Uso de Fotemustina en el Tratamiento del Melanoma Uveal con Metástasis Hepática

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

|                             |                              |   |     |   |   |  |
|-----------------------------|------------------------------|---|-----|---|---|--|
| Becker et al. <sup>15</sup> | Prospectivo, no controlado   | Únicamente metástasis hepática Sin terapia sistémica previa 6 semanas del inicio del estudio. 16 pacientes con LDH elevada. | 23  | <p>Día 1 y 8. Perfusión intra-arterial hepática con 100 mg/m<sup>2</sup> de Fotemustina.</p> <p>Día 31 a 33. Inyecciones subcutáneas de 10x10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup> de IL-2.</p> <p>Día 36-38. Se repite tratamiento anterior y se suma 10x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup> interferón <math>\alpha_2</math>.</p> <p>Día 43. Perfusión intra-arterial hepática con 100 mg/m<sup>2</sup> de Fotemustina.</p> <p>El tratamiento se suspende por progresión o toxicidad.</p> | PR = 22%  | 52% Trombocitopenia <sup>14</sup><br>4,3% Gastritis erosiva y úlcera gástrica. |
| Peters et al. <sup>6</sup>  | Retrospectivo, sin controles | Sin quimioterapias previas. 21% con LDH elevada. 88% con metástasis únicamente en hígado.                                   | 101 | Perfusión intra-arterial hepática con 100 mg/m <sup>2</sup> de Fotemustina. 4 ciclos iniciales. + ciclos hasta progresión o toxicidad. Mediana de 8 ciclos por pacientes (rango 1-26).  | CR = 15%<br>PR = 21%<br>SD = 48%<br>PD = 7%<br>OS = 15 meses<br>OS = 19 meses en pacientes con baja LDH<br>OS = 25 meses en pacientes con resección de las metástasis hepática. | 11% Trombocitopenia<br>21% Complicaciones relacionadas al catéter              |



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### Uso de Fotemustina en el Tratamiento del Melanoma Uveal con Metástasis Hepática

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

|                                 |                            |   |     |  |  |  |
|---------------------------------|----------------------------|---|-----|--|--|--|
| Jacquillat et al. <sup>16</sup> | Prospectivo, no controlado | Melanoma uveal con metástasis en distintos órganos.         | 153 | Perfusión intravenosa con 100 mg/m <sup>2</sup> de Fotemustina. 3 ciclos iniciales. + ciclos hasta progresión o toxicidad.                 | CR = 2%<br>PR = 22%<br>CR+PR = 31% en pacientes no tratados anteriormente                            | ? Leucopenia<br>? Trombocitopenia                        |
| Egerer et al. <sup>17</sup>     | Prospectivo, no controlado | Únicamente metástasis hepática                              | 10  | Administración intra-arterial de Fotemustina. 4 ciclos iniciales. + ciclos hasta progresión o toxicidad. Mediana de 12 ciclos (rango 0-24) | PR = 30%<br>SD = 70%<br>OS = 18 meses (rango 3-+43)  | 60% Neutropenia, trombocitopenia<br>40% Nausea y vómitos |
| Siegel et al. <sup>18</sup>     | Retrospectivo              | Metástasis hepática proveniente de melanoma uveal o cutáneo | 30  | Administración intra-arterial de Fotemustina. 4 ciclos iniciales. + ciclos hasta progresión o toxicidad. Mediana de 8 ciclos (rango 3-24)  | PR = 30%<br>SD = 33%<br>OS = 14 meses (no se encontraron diferencias entre melanoma uveal y cutáneo) | 30% Trombocitopenia<br>7% Neutropenia                    |

\*1 Todos los pacientes presentan melanoma uveal con metástasis hepática. \*2 Eventos adversos más frecuentes. \*3 LDH menor a 2 veces el límite normal. \*4 Resultado en el total de pacientes, los cuales incluyen otros tratados con administración intravenosa. \*5 Las variables pueden tener distintos criterios en su determinación entre los ensayos. Algunas publicaciones no especifican si el cálculo fue hecho por ITT. TACE: quimioembolización transarterial, CR: remisión completa, PR: remisión parcial, SD: enfermedad estable, PD: enfermedad progresiva, PFS: supervivencia libre de progresión, OS: mediana de supervivencia global, RR = tasa de respuesta.

## Comercialización de Fotemustina en Uruguay

No hay disponible medicamentos conteniendo Fotemustina con registro vigente.

### Discusión y conclusiones

Considerando el pobre pronóstico que presentan los pacientes luego de detectada la metástasis hepática,<sup>3,20</sup> las distintas modalidades de tratamientos a nivel local con o sin Fotemustina proporcionan tasas de respuesta favorables, siendo más pronunciadas en pacientes con niveles normales de LDH con respecto a los que tienen valores elevados.<sup>6,8,14,17-19</sup>

Si se toma en cuenta que la sobrevida global de pacientes con metástasis hepática es de 2-7 meses,<sup>21-22</sup> los ensayos listados en la tabla generalmente superan este valor en forma significativa (rango 14 – 18 meses). El ensayo publicado por Schuster et al<sup>8</sup>, probablemente informe una sobrevida global inferior, debido a que los pacientes incluidos son no respondedores a tratamiento sistémico previo.

La mayor parte de la evidencia en cuanto a eficacia favorece el uso de terapias locales con respecto al tratamiento quimioterápico a nivel sistémico, además presentando frecuentemente mejor perfil de seguridad.<sup>8,15,23-26</sup> Sin embargo, no hay disponibles ensayos aleatorizados que comparen ambas formas de tratamiento.

En este sentido, un estudio retrospectivo en 88 pacientes con melanoma uveal estadio IV donde el 60,5% de los pacientes presentaban metástasis hepática, mostró una relación de mayor sobrevida en pacientes sometidos a cirugía y/o quimioterapia intra-arterial hepática con respecto a no tratamiento o tratamiento sistémico. De todas formas, debe considerarse que las características de los pacientes que cumplen los criterios para ser sometidos a resección quirúrgica, constituyen un sesgo en esta comparación (metástasis hepática más localizada, etc.) por lo que resta validez al resultado.<sup>20</sup>

Específicamente con Fotemustina, se encuentra en periodo de reclutamiento un ensayo fase III que compara la administración de éste fármaco vía intra-arterial versus intravenoso en el tratamiento de melanoma uveal con metástasis hepática no operable.<sup>27</sup>

En cuanto a los tratamientos locales, no hay disponibles ensayos aleatorizados que los comparen, por lo que no es posible establecer claramente la superioridad entre las alternativas.

Sin embargo, el tratamiento local con Fotemustina podría tener ventajas debido a la alta tasa de extracción hepática, logrando concentraciones intrahepáticas de 8 a 47 veces mayores respecto a otros tejidos.

El tratamiento de la metástasis hepática proveniente de melanoma uveal con procedimientos locales incluyendo Fotemustina, presentan resultados de eficacia aceptables, generando un aumento de la sobrevida global respecto a pacientes con tratamientos sistémicos o únicamente paliativos.

Hasta el momento no se ha generado la suficiente evidencia científica que permita comparar entre distintos tratamientos locales. Sin embargo la administración intra-arterial hepática de Fotemustina muestra una tendencia favorable en relación a riesgo – beneficio, para los casos en los cuales no es posible la resección quirúrgica previa o como tratamiento único.



## Bibliografía

- (1)** National Cancer Institute.  
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/melanomaintraocular/healthprofessional>
- (2)** Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2006; 6: 493-506.
- (3)** Rivoire M et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 422-428.
- (4)** Noter SL et al. Isolated hepatic perfusión with high-dose melphalan for the treatment of uveal melanoma metastases confined to the liver. Melanoma Res. 2004; 14: 67-72.
- (5)** Pyrhönen S. The treatment of metastatic uveal melanoma. Eur J Cancer. 1998; 34: S27-30.
- (6)** Peters S et al. Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients. Ann Oncol. 2006; 17: 578-583.
- (7)** Voelter V et al. Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients. Melanoma Res. 2008; 18: 220-224.
- (8)** Schuster R et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome. Melanoma Res. 2010; 20: 191-196.
- (9)** Salmon RJ et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy. Eur J Surg Oncol. 1998; 24: 127-130.
- (10)** Vahrmeijer AL et al. Treatment of melanoma metastases confined to the liver and future perspectives. Dig Surg. 2008; 25: 467-472.
- (11)** Woon WW et al. Liver resection and cryotherapy fot metastatic melanoma. Int Sirg. 2008; 93: 274-277.
- (12)** Wöll E et al. Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease. Melanoma Res. 1999; 9: 575-581.
- (13)** Jäckel A et al. Therapy of metastatic malignant uveal melanoma. Hautarzt. 2001; 52: 98-103.
- (14)** Leyvraz S et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. J Clin Oncol. 1997; 15: 2589-2595.
- (15)** Becker JC et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. Br J Cancer 2002; 87: 840-845.
- (16)** Jacquillat C et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosoarea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. Cancer. 1990; 66: 1873-1878.



- (17) Egerer G et al. Pilot study of hepatic intraarterial fotemustine chemotherapy for liver metastases from uveal melanoma: a single-center experience with seven patients. *Int J Clin Oncol.* 2001; 6: 25-28.
- (18) Siegel R et al. Hepatic arterial Fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from cutaneous melanoma is as effective as in ocular melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33: 627-632.
- (19) Gupta S et al. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33: 474-480.
- (20) Rietschel P et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8076-8080.
- (21) Kath R. et al. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer.* 1993; 72: 2219-2223.
- (22) Gragoudas ES et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophtalmology.* 1991; 98: 383-390.
- (23) Kivela T et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer.* 2003 May;39(8):1115-20.
- (24) Schmittel A et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Res* 2005; 15: 205-207.
- (25) Patel K et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: resultados of a phase II study. *Melanoma Res.* 2005; 15: 297-304.
- (26) Fiorentini G et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-elutin beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo.* 2009; 23: 131-137.
- (27) <http://clinicaltrials.gov> NCT 00110123