

Rescate quirúrgico de metástasis suprarrenal por melanoma, previo tratamiento con vemurafenib

Surgical rescue of adrenal metastasis by melanoma following treatment with vemurafenib

H. Oscar Brosutti, Ángel L. Pierini, Alejandro García Hevia, Guillermo Ruiz, Nicolás Bonsembiante

Servicio de Cirugía Mixta
Hospital Iturraspe. Santa
Fe. Argentina.

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés

Correspondencia:

H. Oscar Brosutti, Ale-
jandro García Hevia
E-mail: [oscarbrosutti@
hotmail.com](mailto:oscarbrosutti@hotmail.com);
[alejandrogarciahevia@
gmail.com](mailto:alejandrogarciahevia@gmail.com)

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente con metástasis suprarrenal única de melanoma, que fue sometida a tratamiento sistémico con vemurafenib (un inhibidor de la quinasa BRAF) en primera instancia y luego a tratamiento quirúrgico. La bibliografía actual recomienda el tratamiento quirúrgico de las metástasis de melanoma y sostienen que, en aquellos pacientes con mutación de la quinasa BRAF, los inhibidores de esta serían seguros acompañando a las metastasectomías y mejorarían el control de la enfermedad de forma más sostenida en el tiempo. Conclusión: si bien, durante muchos años, la cirugía fue la única terapia para la enfermedad en estadio IV, con las terapias de drogas modernas la situación se ha vuelto más compleja; esto ha creado el desafío de determinar la combinación óptima y la secuencia de terapias adecuada; en este sentido consideramos fundamental que casos como el presentado aquí se discutan en comité de tumores.

■ **Palabras clave:** melanoma metastásico, tratamiento quirúrgico, BRAF, vemurafenib, metástasis suprarrenal.

ABSTRACT

We report the case of a patient presenting with a single melanoma metastasis in the adrenal gland, who underwent systemic treatment with vemurafenib (BRAF kinase inhibitor) in the first instance and then underwent surgery. Current literature recommends surgical treatment of melanoma metastases and supports the use of inhibitors in patients with a BRAF kinase mutation since they may improve disease control in a more sustained manner over time. Although for many years surgery was the only therapy for stage IV disease, with modern drug therapies, the situation has become more complex; this has created the challenge of determining the optimal combination and appropriate sequence of therapies; in this sense we consider it fundamental that cases such as the one presented here are discussed in tumor committee meetings.

■ **Keywords:** metastatic melanoma, surgical treatment, BRAF, vemurafenib, adrenal metastasis.

Recibido el
08 de abril de 2017
Aceptado el
17 de julio de 2017

El melanoma cutáneo es un tumor maligno con alta capacidad para producir metástasis. En el caso de los pacientes con melanoma metastásico en la glándula suprarrenal se informa una supervivencia media global de aproximadamente 6 meses. Esta patología ha incrementado su incidencia en las últimas décadas, más que ningún otro tipo de cáncer¹. El pronóstico del melanoma en estadio IV sigue siendo sombrío.

Como se trata de una entidad infrecuente, existe escasa bibliografía sobre la historia natural de los pacientes con esta condición o sobre el papel apropiado de la cirugía, el tratamiento sistémico o la terapia combinada³.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con melanoma presentan una mutación en el gen BRAF; los inhibidores de la quinasa BRAF (como el vemurafenib) confirieron un claro beneficio clínico para los pacientes estadio IV y en pacientes seleccionados; el rescate quirúrgico asociado a estos fármacos confirmó un control más perdurable de la enfermedad⁵.

Se presenta aquí el caso de una paciente con metástasis suprarrenal única de melanoma que, al considerarla irreseccable en su momento por su tasa de duplicación tumoral elevada, fue sometida a tratamiento sistémico con vemurafenib en primera instancia y luego a tratamiento quirúrgico.

Caso clínico: paciente femenina que a los 44 años de edad se le realizó resección oncológica de melanoma (nodular ulcerado de 5 mm de Breslow) en brazo derecho más linfadenectomía radical axilar derecha (3 ganglios con macrometástasis de 12 ganglios extirpados) en febrero de 2013 (Estadio IIIc-T4 N2 MO). Posteriormente realizó tratamiento adyuvante con interferón alfa 2b 10 000 000 unidades, 3 veces por semana durante 1 año, en otro nosocomio.

Al año de la resección del melanoma, en el follow up, se detectó por ecografía en topografía de la glándula suprarrenal derecha una formación nodular de 25 mm heterogénea de probable origen metastásico. Se prosiguió con el estudio de la funcionalidad de

dicho tumor suprarrenal. Al descartarse esta se completan los estudios con una PET-TC (tomografía por emisión de positrones) estadificatoria a los tres meses, donde se aprecia una lesión hipermetabólica de la glándula suprarrenal derecha de 120 mm por 90 mm por 100 mm (SUV 10,8) con imagen trombótica de 6 cm de longitud en la vena cava inferior a dicha altura. No se constataron imágenes de secundarismo en otro sitio (Fig. 1), siendo la LDH normal (276 UI/lit) en ese momento.

Se decidió en comité de tumores realizar tratamiento sistémico, debido a la progresión de la imagen metastásica (tasa de duplicación tumoral elevada), con vemurafenib (dosis de 1920 mg día separado en dos tomas) ya que presentaba mutación del gen BRAF.

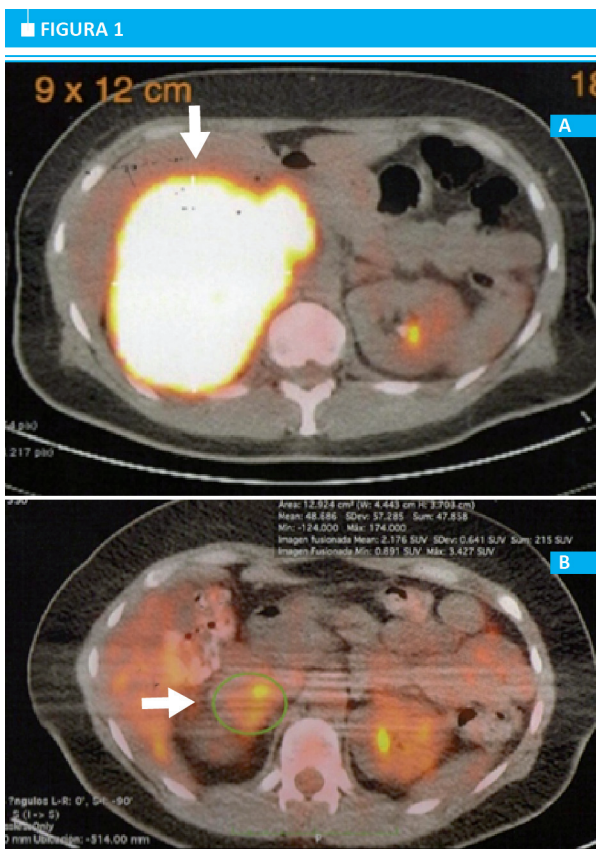
La paciente realizó tratamiento con el inhibidor de la quinasa BRAF por 9 meses, luego del cual se realizó una nueva PET-CT de control. En dicho estudio se observó una marcada disminución tanto del tamaño como del hipermetabolismo de la masa: medía 60 mm por 30 mm por 30 mm (SUV 5,5).

Debido a la respuesta al tratamiento sistémico, previa decisión en comité de tumores, se realizó suprarrenalectomía derecha más trombectomía de vena cava inferior (Fig. 2).

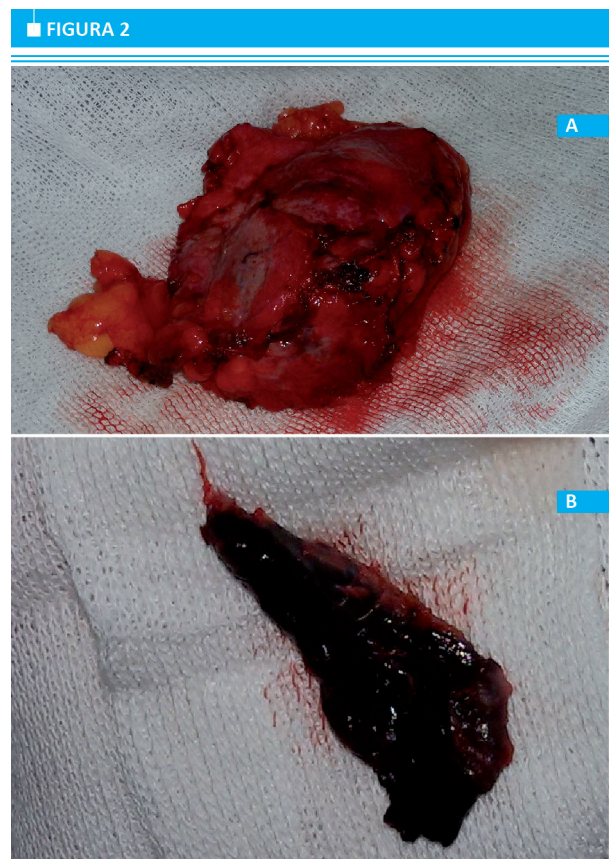
La anatomía patológica informó glándula suprarrenal derecha infiltrada por proliferación tumoral, cápsula libre de lesión y el margen quirúrgico libre de lesión (1 mm); el trombo de vena cava también contenía células neoplásicas. Los hallazgos inmunohistoquímicos fueron compatibles con el origen melánico de los elementos evaluados (metástasis de melanoma; proteína S100, HMB-45 y Melan A positivos).

A los 6 meses se realizó tomografía computarizada (TC) de control que informó secuela de adrenalectomía derecha con marcado engrosamiento de la fascia renal anterior; sin evidencias de trombosis. Transcurrido 1 año de la cirugía se realizó nueva PET-TC donde se constató ausencia de lesiones anatómicas y metabólicas activas; a 20 meses de la cirugía, la paciente se encontraba sin evidencias de recidiva por clínica e imágenes.

El grupo de estudio MSLT-I recomienda el tratamiento quirúrgico de las metástasis de melanomas, incluso en pacientes con metástasis viscerales de alto riesgo o múltiples metástasis que puedan requerir varias cirugías para la resección completa. Resulta evidente que no todos los pacientes con patología a distancia son candidatos al tratamiento quirúrgico debido a que muchas veces presentan una amplia carga tumoral o



PET-CT - A, previa al tratamiento con vemurafenib (flecha blanca: metástasis suprarrenal derecha). B, luego del tratamiento sistémico (flecha negra: respuesta de la metástasis suprarrenal).



Pieza quirúrgica: A, glándula suprarrenal; B, trombo

mal estado general, pero la bibliografía sugiere que al menos el 55% de los pacientes en estadio IV pueden ser seleccionados para someterse a la cirugía como parte de su plan de tratamiento. Este enfoque quirúrgico se basa en que los pacientes a los cuales se somete a metastasectomías presentan un aumento en la supervivencia en comparación con aquellos que recibieron tratamiento médico sistémico y, por ende, mejoraban la calidad de vida, independientemente del lugar y número de metástasis². Otras ventajas potenciales serían re-tardar la progresión de la enfermedad y disminuir la supresión inmunológica inducida por el tumor^{2,6}.

Por otro lado, Deutsch y col. describen que el melanoma metastásico puede presentarse en una amplia variedad de formas, desde una enfermedad explosiva y generalizada hasta un patrón oligometastásico de crecimiento más lento. Aunque todavía no se conocen los mecanismos subyacentes en estos diferentes patrones de progresión, en algunos casos la cascada metastásica es lo suficientemente lenta para permitir la interrupción por la erradicación de las lesiones clínicamente evidentes. El patrón oligometastásico puede resultar de debilidades intrínsecas en la capacidad de los tumores para resistir la muerte celular, mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, inducir la angiogénesis, permitir la persistencia replicativa o activar la invasión y la metástasis. En una situación de enfermedad oligometastásica, las células tumorales pueden ser las únicas con la capacidad de establecer un depósito metastásico, y la erradicación de esa población celular puede mejorar los resultados o interrumpir la cascada metastásica. Alternativamente, el patrón oligometastásico puede ser el resultado del control endógeno del crecimiento o diseminación tumoral por el sistema inmunitario de los pacientes. Independientemente de los mecanismos biológicos subyacentes en la supervivencia a largo plazo de los pacientes después de la metastasectomía, la resección ha dado lugar a las tasas de supervivencia más altas para los pacientes tratados por melanoma en estadio IV⁶.

Además, los avances en la imagenología, las técnicas quirúrgicas y el cuidado perioperatorio aumentan el atractivo y la aplicabilidad de la metastasectomía. La detección temprana de metástasis puede ser posible con la resolución mejorada de los escáneres modernos y la imagen funcional con PET, así como también antes de plantear el tratamiento quirúrgico la correcta evaluación de los pacientes en busca de otros sitios metastásicos^{1,6}. Asimismo, si la mejoría de la supervivencia a largo plazo es el objetivo primario de la metastasectomía, la mortalidad operatoria debe reducirse al mínimo absoluto⁶.

Mittendorf y col. presentan la serie más grande de la literatura sobre la historia natural y el papel de la cirugía en pacientes con metástasis suprarrenal de melanoma. Este estudio confirma que los pacientes, altamente seleccionados, que se sometieron a metas-

tasectomía suprarrenal presentaron una supervivencia mejorada en relación con el grupo en general³.

Los predictores clínicos más importantes para el mejor resultado entre los pacientes con melanoma metastásico en la glándula suprarrenal fueron la enfermedad limitada a la glándula suprarrenal y LDH normal; estos representan criterios de selección primarios razonables para los pacientes que están siendo evaluados para la cirugía frente a la terapia sistémica única. Otros criterios prudentes que favorecen la resección quirúrgica incluyen: síntomas relacionados con la metástasis suprarrenal, intervalo libre de enfermedad de 1 año o más antes del desarrollo de la metástasis suprarrenal, enfermedad extraadrenal limitada que también pueda ser reseca y respuesta parcial a la terapia sistémica preoperatoria; todas estas condiciones se presentaron en nuestra paciente³.

Dado el mal pronóstico general de los pacientes con metástasis suprarrenal de melanoma, el abordaje laparoscópico es atractivo debido a una morbilidad más baja y recuperación más rápida. La baja tasa de recidiva local observada en pacientes que se sometieron tanto a adrenalectomía abierta como mínimamente invasiva también apoya este enfoque. Entonces, el abordaje convencional resulta más adecuado en pacientes con metástasis suprarrenales grandes (mayores de 6 cm) y en aquellos con tumores que involucran órganos adyacentes o que contienen necrosis significativa³.

En nuestro caso nos inclinamos por realizar el abordaje a cielo abierto, ya que se trataba de un tumor mayor de 6 cm con la presencia de un trombo ubicado en la vena cava inferior.

Resulta importante destacar que nuestra paciente realizó tratamiento con vemurafenib durante los 9 meses previos a la metastasectomía y tuvo una excelente respuesta (tanto la masa tumoral como la captación a la PET-TC disminuyeron considerablemente). En este sentido, la bibliografía sostiene que en aquellos pacientes con mutación de la quinasa BRAF, los inhibidores de esta (como el vemurafenib) serían seguros acompañando a las metastasectomías y mejorarían el control de la enfermedad de forma más sostenida en el tiempo. No existe un período mínimo libre del fármaco antes de la cirugía; lo que está demostrado es que una mayor duración del tratamiento con vemurafenib (superior a 12 meses) y la indicación electiva de la resección quirúrgica podrían estar asociadas con una mayor supervivencia después de esta^{4,5}.

En nuestro caso en particular, la paciente realizó menos tiempo que el recomendado por He y col. debido a una disminución marcada del tamaño de la metástasis, y la cirugía fue realizada luego de 2 meses de suspendida la medicación. No se observaron complicaciones relacionadas con el fármaco ni antes ni después de la cirugía y, gracias a la buena respuesta que presentó la paciente al vemurafenib, se logró realizar una cirugía RO; esto último resulta fundamental en el pronóstico de la enfermedad, ya que la metastasec-

tomía completa ofrece resultados muy superiores en comparación con la cirugía citorreductora o paliativa. En este sentido, también Deutsch y col. señalan que “con los fármacos actuales, el potencial para la consolidación quirúrgica de una respuesta médica inicial es un escenario cada vez más atractivo y probable”⁶.

Para concluir, queremos destacar que –si bien durante muchos años la resección fue la única terapia para la enfermedad en estadio IV asociada con tasas sustanciales de supervivencia a largo plazo– con el desarrollo de terapias de fármacos modernos y más efi-

caces, la situación se ha vuelto más compleja. Uno de los desafíos que esto ha creado es determinar la combinación óptima y la secuencia de terapias para cada paciente⁶. Al respecto cabe destacar que, si bien la mayoría de los pacientes con metástasis suprarrenal de melanoma tiene mal pronóstico global, el manejo multidisciplinario de la enfermedad en comité de tumores nos permite brindar una mejor oferta terapéutica, asociando, cuando corresponda, tratamiento sistémico y quirúrgico mejorando así la sobrevida libre de enfermedad y por ende la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre melanoma cutáneo. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Junio de 2011.
2. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Ross DF, et al. Metastasectomy for Distant Metastatic Melanoma: Analysis of Data from the First Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Ann Surg Oncol*. 2012; 19:2547-55.
3. Mittendorf EA, Lim SJ, Schacherer CW, Lucci A, Cormier JN, Mansfield PF, et al. Melanoma adrenal metastasis: natural history and surgical management. *Am J Surg*. 2008; 195:363-9.
4. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New Engl J Med*. 2011; 364:26.
5. He M, Lovell J, Ling Ng B, Spillane J, Speakman D, Henderson MA, et al. Post-operative survival following metastasectomy for patients receiving BRAF inhibitor therapy is associated with duration of pre-operative treatment and elective indication. *J Surg Oncol*. 2015; 111:980-4.
6. Deutsch GB, Kirchoff DD, Faries MB. Metastasectomy for Stage IV Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015; 24 : 279-98.