

# Suprarrenalectomía para el tratamiento de metástasis única de melanoma en la era de la terapia sistémica

## Adrenalectomy for the treatment of single melanoma metastasis in the era of systemic therapy

Lucio Garciandia<sup>1</sup> , Fiorella Campagno<sup>1</sup> , Oriana C. Torrealba Fariñas<sup>2</sup> , Tomás Lancelotti<sup>1</sup> 

1. Servicio de Cirugía General.  
2. Servicio de Anatomía Patológica.  
CEMIC. Buenos Aires. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.  
*Conflicts of interest*  
*None declared.*

Correspondencia  
*Correspondence:*  
Lucio Garciandia  
E-mail:  
lucio garciandia@gmail.com

### RESUMEN

La glándula suprarrenal es un sitio común de enfermedad metastásica; sin embargo, las metástasis suprarrenales aisladas son infrecuentes. La verdadera incidencia de compromiso suprarrenal secundario a melanoma cutáneo se desconoce, pero hay bibliografía que describe series de autopsias con una incidencia de 36 a 54%. Actualmente, la toma de conducta y abordaje terapéutico en relación con las metástasis de melanoma toman en consideración factores como ubicación de la metástasis, carga de enfermedad, necesidad de terapias adyuvantes y estado clínico del paciente. Se presenta el caso de un varón de 60 años, a quien se le diagnosticó un melanoma Breslow 10 mm en dorso, y que fue tratado con resección y vaciamiento axilar por metástasis ganglionares. Recibió tratamiento posoperatorio con pembrolizumab. Un año después del tratamiento inicial se le diagnosticó una metástasis única suprarrenal. Se le realizó una suprarrenalectomía laparoscópica sin complicaciones, y continuó con tratamiento sistémico.

■ **Palabras clave:** metástasis suprarrenal única, melanoma metastático, abordaje terapéutico.

### ABSTRACT

The adrenal gland is a common site of metastasis but isolated adrenal gland metastases are rare. The true incidence of adrenal involvement secondary to cutaneous melanoma is unknown, but the literature describes autopsy series with an incidence of 36-54%. Currently, the decision-making and management of melanoma metastases takes into account factors such as location of metastasis, disease burden, need for adjuvant therapies, and patient's clinical status. We report the case of a 60-year-old male patient with a diagnosis of melanoma in the right subscapular region with a Breslow thickness of 10 mm and lymph node metastases who underwent tumor resection and axillary lymph node clearance. He received postoperative treatment with pembrolizumab. One year after the initial diagnosis he was diagnosed with an isolated adrenal gland metastasis. The patient underwent laparoscopic adrenalectomy and continued with systemic therapy.

■ **Keywords:** isolated adrenal metastases, metastatic melanoma, therapeutic approach.

Recibido | Received 30-08-24  
Aceptado | Accepted 24-11-24  
ID ORCID: Lucio Garciandia, 0009-0006-0660-6443; Fiorella Campagno, 0009-0005-1495-1653; Oriana C. Torrealba Fariñas 0009-0009-4643-6677; Tomás Lancelotti, 0000-0003-0326-8347.

Históricamente, las opciones de tratamiento para pacientes con melanoma metastático eran limitadas. La resección quirúrgica, cuando fue posible, combinada con la mejor terapia sistémica, para pacientes seleccionados, se asoció con tasas de supervivencia general (SG) a 5 años aun decepcionantes del 11 al 29%<sup>1</sup>.

La glándula suprarrenal es un sitio común de enfermedades metastásicas. Sin embargo, las metástasis suprarrenales aisladas son infrecuentes. Los sitios primarios más comunes de metástasis suprarrenales son el carcinoma de células renales, el melanoma maligno y el carcinoma de pulmón y colon<sup>1,2</sup>.

La selección para la intervención quirúrgica en estos pacientes sigue siendo individualizada, con factores que incluyen la ubicación de la metástasis, la carga total de la enfermedad, el intervalo libre de enfermedad, la respuesta a terapias adyuvantes previas, la capacidad de reseca toda la enfermedad y el estado funcional del paciente<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 60 años,

con antecedente de melanoma maligno en dorso. En abril de 2022 se le realizó biopsia escisional de lesión cutánea en región escapular derecha. El informe anatomopatológico mostró un melanoma nodular ulcerado, con índice de Breslow de 10 mm, alta tasa mitótica, infiltración hasta la dermis profunda, compromiso del margen tanto superficial como profundo. Para su estadificación se solicitó resonancia magnética (RM) de cerebro, que no mostró metástasis, y tomografía por emisión de positrones (PET/CT) (adenopatía axilar derecha hipermetabólica, con SUV máx: 14,9), CKIT negativo, BRAF mutado, V600E).

En junio del mismo año se realizó la ampliación de márgenes cutáneos y linfadenectomía axilar derecha. En la pieza de la ampliación cutánea se identificaron fibrosis cicatrizal y márgenes libres de lesión (el más cercano a 2 cm). De once ganglios que fueron resecados, dos mostraron la presencia de metástasis de melanoma. T4b, N3c, Mx. III. CKIT negativo, BRAF mutado, V600E.

Comienza tratamiento con pembrolizumab desde agosto de 2022 hasta julio de 2023 en una dosis de 400 mg intravenosa (IV) cada 6 semanas, sin efectos adversos.

En mayo de 2023, en PET/CT corporal total de control se detecta una lesión nodular sólida en glándula suprarrenal derecha, hipermetabólica (SUVmáx 13,2) que mide 19 ×26 mm compatible con metástasis (Fig. 1B, flecha negra). No se realizó ningún estudio funcional de la glándula. En septiembre, luego de su discusión en ateneo multidisciplinario institucional (comité de tumores), se realizó una suprarrenalectomía derecha laparoscópica a través de un abordaje lateral transperitoneal. El paciente fue colocado en decúbito lateral izquierdo. Se colocaron 4 puertos de trabajo. Se realizó exploración de la cavidad sin evidencia de otras lesiones secundarias viscerales ni peritoneales. Tras la liberación del ligamento triangular hepático derecho y apertura del peritoneo parietal posterior, se identificó la vena suprarrenal derecha, la cual fue ligada con clip Hemolock® para posterior disección de la glándula con bisturí armónico y extracción por incisión de trocar de 12 mm. Sin eventos intercurrentes en el posoperatorio se otorgó el alta a las 48 horas. El estudio anatomopatológico confirma que la lesión se encuentra delimitada a la glándula sin extenderse a los tejidos blandos adyacentes y al asociar técnicas de inmunohistoquímica (presencia de SOX10 y Melan A positivo asociado

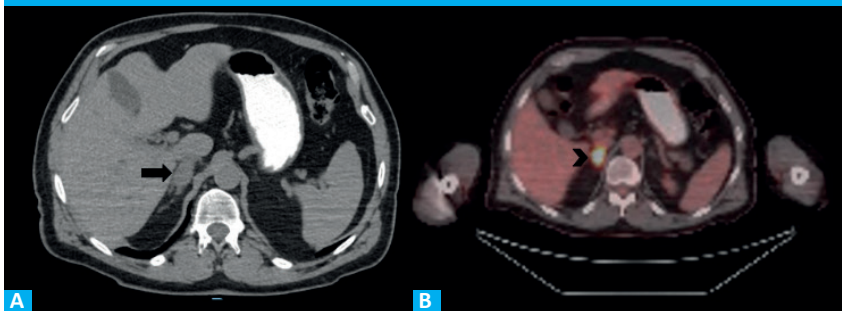
cromagranina, sinaptofisina, calretinina y GAT 3 negativo) se confirma la presencia de metástasis suprarrenal de melanoma (Fig. 2). En control con Oncología a los dos meses después de adrenalectomía, se realiza PET/CT que muestra engrosamiento parietal en asas yeyunales en flanco izquierdo en relación con metástasis, y queda en seguimiento con Oncología con un nuevo esquema de inmunoterapia con dabrafenib y trametinib.

En un estudio reciente con una población estudiada de 143 pacientes con metástasis suprarrenales de melanoma, se observó que solo el 21,7% presentaba metástasis aislada en dicha glándula<sup>1</sup>.

La introducción de terapias sistémicas modernas ha modificado favorablemente los resultados de los pacientes con melanoma metastásico. La selección cuidadosa de los pacientes para la metastasectomía integrada con terapias sistémicas modernas puede dar como resultado tasas de supervivencia favorables a largo plazo. Dicha serie demostró una tasa de SG a 5 años del 52%, que aumentó al 69% en el subconjunto de pacientes que podría lograr la resección completa de todas las enfermedades identificables<sup>1</sup>.

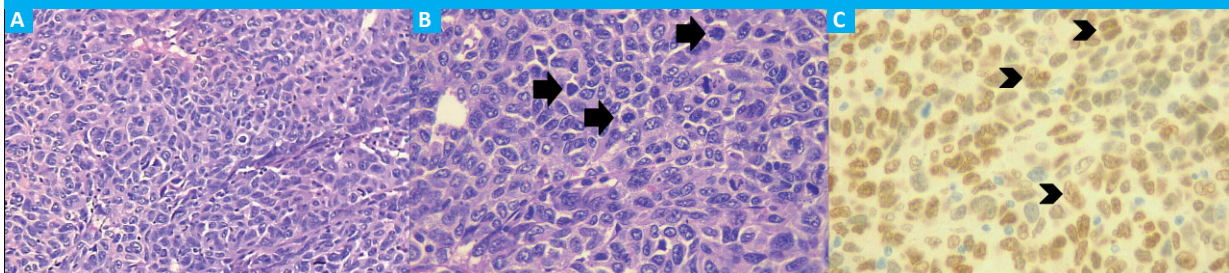
En dicho estudio, que corresponde a la mayor serie de pacientes con melanoma metastásico en la glándula suprarrenal tratados con adrenalectomía en tiempos de la terapia sistémica, un total de 79 pacientes tratados con suprarrenalectomía fue comparado con 69 pacientes tratados únicamente con terapia sistémica,

■ FIGURA 1



A. TC de abdomen sin contraste, flecha corta negra: nódulo suprarrenal derecho. B. PET-CT, cabeza de flecha negra: imagen nodular hipercaptante

■ FIGURA 2



Melanoma. A. Hematoxilina-eosina (10×); los cortes muestran una neoplasia constituida por células epitelioideas atípicas, de citoplasma basófilo, con alteración de la relación núcleo-citoplasma, hiper cromasia nuclear y nucléolo evidente, que se disponen formando nidos sólidos, en un patrón infiltrativo; B. (40×), flechas cortas negras: células melanocíticas pleomórficas de tipo epitelioide. C. SOX10 (40×), cabezas de flecha negras: marcación nuclear en células atípicas

y se demostró que los pacientes tratados quirúrgicamente tuvieron mayor sobrevida (116,9 meses vs. 11,0 meses después del diagnóstico de metástasis adrenal)<sup>1</sup>. Flaherty y cols., demostraron una media de supervivencia global de 29,2 meses versus 9,5 meses comparando pacientes a los cuales se les realizó adrenalectomía y terapia sistémica, respectivamente. Un dato importante para considerar es que todos los pacientes tratados quirúrgicamente en este estudio fueron también sometidos a terapias sistémicas preoperatorias, posoperatorias o ambas<sup>2</sup>.

El 25,7% de los pacientes tratados quirúrgicamente desarrolló recurrencias locorregionales<sup>1</sup>.

En un análisis univariado de la población estudiada, en la selección para adrenalectomía, el tratamiento con terapias sistémicas, una edad más joven y un intervalo libre de enfermedad más largo se asociaron con una mayor sobrevida global tras el diagnóstico de metástasis suprarrenal; en cambio, el sexo, la raza y el sitio primario no se asociaron con mayor supervivencia<sup>1</sup>. Otro estudio demostró que las lesiones primarias no conocidas, la falta de compromiso adrenal al momento del diagnóstico de estadio IV de enfermedad y la adrenalectomía sola en comparación con adrenalectomía asociada a otra resección metastásica sincrónica, demostraron ser predictores independientes de mejor supervivencia<sup>2,3</sup>. Mittendorf y cols. analizaron los factores pronósticos y la indicación de adrenalectomía en una larga serie de pacientes y demostraron que los pacientes con enfermedad limitada y con niveles normales de LDH presentaban mejores índices de supervivencia. Otros factores pronósticos favorables fueron el intervalo libre de enfermedad mayor a 1 año y la respuesta a la terapia sistémica<sup>4</sup>.

En comparación con la adrenalectomía abierta en estudios no aleatorizados, la adrenalectomía laparoscópica se ha asociado con menor dolor posoperatorio, hospitalización más corta, menos

infección de herida quirúrgica, menor pérdida de sangre y necesidad de transfusión, y menor riesgo de eventración y adherencias posoperatorias<sup>3,5</sup>. Por lo tanto, el abordaje laparoscópico es una buena alternativa a la cirugía abierta para pacientes con metástasis suprarrenal aislada.

Al considerar la adrenalectomía laparoscópica para metástasis suprarrenal, se deben mantener criterios oncológicos como la ligadura temprana del vaso venoso principal, una cuidadosa manipulación instrumental para preservar la integridad de la cápsula y así reducir el riesgo de diseminación de células tumorales en la cavidad peritoneal, y la extracción de la muestra utilizando una bolsa adecuada para eliminar la posibilidad de riesgo de contaminación del sitio del trocar por células tumorales<sup>6</sup>. Si la operación no se puede realizar de forma segura por vía laparoscópica, o si no se puede lograr la resección completa del tumor por vía laparoscópica, el caso se convierte a una adrenalectomía abierta o asistida manualmente<sup>5</sup>.

Mittenforft y cols. recomiendan un abordaje abierto en tumores mayores de 6 cm o en el caso de extensión a órganos adyacentes. Sin embargo, algunos resultados recientes han demostrado que el abordaje mínimamente invasivo es un abordaje factible y oncológicamente seguro en pacientes seleccionados, independientemente del tamaño del tumor<sup>4</sup>.

En conclusión, la mayoría de los pacientes con metástasis suprarrenal de melanoma tienen evidencia adicional de enfermedad sistémica y un mal pronóstico general asociado. Para estos pacientes, la opción de tratamiento más adecuada suele ser la terapia sistémica; sin embargo, pacientes muy seleccionados, especialmente aquellos sin enfermedad extraadrenal pueden beneficiarse con la adrenalectomía. La experiencia en cirugía laparoscópica del cirujano es más importante que el tamaño de la lesión en el momento de elegir la vía de abordaje.

## ■ ENGLISH VERSION

Historically, the treatment options for patients with metastatic melanoma were limited. Surgical resection, when feasible, combined with the best systemic therapy for selected patients was associated with still-disappointing 5-year overall survival (OS) rates of 11%–29%<sup>1</sup>.

The adrenal gland is a common site of metastasis. However, isolated metastases are rare. The primary tumors that most commonly metastasize to the adrenal glands are renal cell carcinoma, malignant melanoma, lung cancer and colorectal cancer<sup>1,2</sup>.

Selection for surgical intervention in such patients remains individualized, with factors including location of metastasis, total disease burden, disease-free interval, response to prior adjuvant therapies, ability

to resect all disease and patient performance status<sup>1</sup>.

We report the case of a 60-year-old male patient with a history of malignant melanoma in the right subscapular region who underwent excisional biopsy of the skin lesion in April 2022. The pathology examination revealed an ulcerated nodular melanoma, with a Breslow thickness of 10 mm, a high mitotic rate, infiltration of the deep dermis, and involvement of both the superficial and deep margins. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) scan were requested for staging. The brain was free from metastasis and the PET/CT scan showed a hypermetabolic right lymph node, with SUVmax 14.9, c-KIT negative and BRAF V600E mutation.

In June the patient underwent wide local excision with right axillary lymph node clearance. The surgical specimen of the wide local excision exhibited scar formation and clear margins measuring 2 cm. Two of the 11 lymph nodes resected presented melanoma metastases. T4b, N3c, Mx. III. c-KIT negative, BRAF V600E mutation.

Treatment with pembrolizumab 400 mg intravenously every 6 weeks was started in August 2022 and continued until July 2023. There were no adverse events.

In May 2023, a control total body PET/CT scan revealed a solid nodular mass in the right adrenal gland with hypermetabolic activity (SUVmax 13.2) measuring 19 × 26 mm, consistent with metastasis (Figure 1B, black arrow). We did not perform any functional tests of the adrenal gland. In September, after discussing the case at a multidisciplinary tumor board meeting, a laparoscopic right adrenalectomy was performed via a lateral transperitoneal approach. The patient was positioned in the left lateral decubitus position. Four working ports were positioned and the cavity was explored. There was no evidence of other secondary visceral or peritoneal lesions. After releasing the right hepatic triangular ligament and opening the posterior parietal peritoneum, the right adrenal vein was identified and ligated with Hem-o-lok® clip. The gland was then dissected with harmonic scalpel and removed

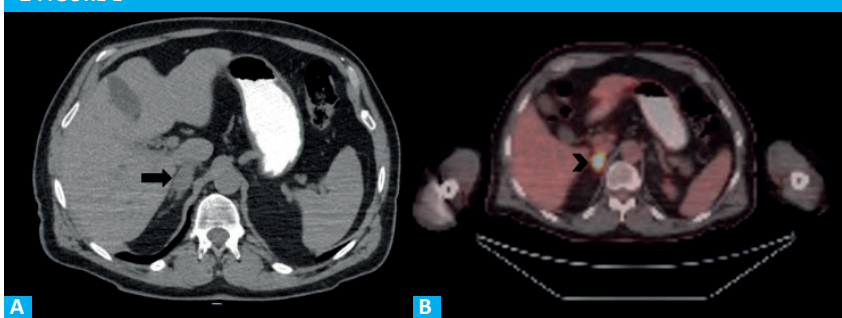
through a 12-mm trocar. The patient had favorable postoperative outcome and was discharge 48 hours later. The pathology examination confirmed that the lesion was limited to the gland without extending to the adjacent soft tissues. Immunohistochemistry staining was positive for SOX10 and Melan A and negative for chromogranin, synaptophysin, calretinin and GAT 3, confirming the presence of adrenal gland metastases from melanoma (Figure 2). A control PET-CT scan was performed two months after adrenalectomy. In the left flank, the jejunal loops showed wall thickening consistent with metastasis. The patient continued to be monitored by oncologists, who prescribed immunotherapy with dabrafenib and trametinib.

In a recent study of 143 patients with melanoma and adrenal gland metastasis, only 21.7% had isolated metastasis<sup>1</sup>.

The introduction of modern systemic therapies has improved the outcomes for metastatic melanoma patients. Careful selection of patients for metastasectomy along with modern systemic therapies can result in favorable long-term survival rates. Such series demonstrated a 5-year OS rate of 52%, which increased to 69% in the subset of patients who could achieve complete resection of all identifiable disease<sup>1</sup>.

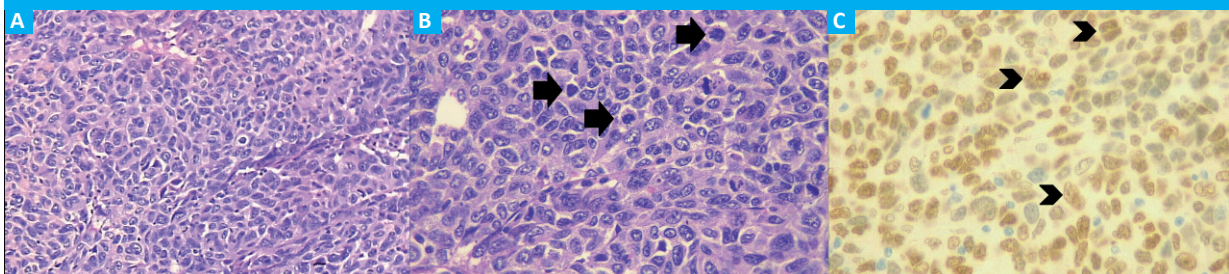
In that study, which represents the largest series of patients with melanoma metastatic to the adrenal gland treated with adrenalectomy in the era

■ FIGURE 1



A. CT scan of the abdomen without contrast agent. Short black arrow: right adrenal gland nodule. B. PET/CT scan. Black arrowhead: high-uptake nodular image.

■ FIGURE 2



Melanoma. A. Hematoxylin and eosin stain (10×); sections showing a neoplasm consisting of atypical epithelioid cells with basophilic cytoplasm, arranged in solid nests, in an infiltrative pattern, increased nuclear-cytoplasm ratio, nuclear hyperchromasia and evident nucleoli. B. (40×). Short black arrows: pleomorphic epithelioid melanocytic cells. C. SOX10 (40×). Black arrowheads: nuclear labeling in atypical cells.

of systemic therapy, a total of 79 patients treated with adrenalectomy were compared with 69 patients treated with systemic therapy alone. The results demonstrated that the surgically treated patients had longer survival (116.9 vs. 11.0 months after diagnosis of adrenal metastases)<sup>1</sup>. Flaherty et al. demonstrated a median overall survival rate of 29.2 months versus 9.5 months in patients who underwent adrenalectomy and systemic therapy, respectively. It is important to note that all patients treated surgically in this study also received systemic therapies preoperatively, postoperatively, or both<sup>2</sup>.

Locoregional recurrences occurred in 25.7% of patients who were treated with surgery<sup>1</sup>.

On univariate analysis of the study population, selection for adrenalectomy, treatment with systemic therapies, younger age, and longer disease-free interval were associated with improved overall survival after diagnosis of adrenal metastasis, while sex, race, and primary site were not associated with greater survival<sup>1</sup>. Another study demonstrated that unknown primary lesions, lack of adrenal involvement at diagnosis of stage IV disease and adrenalectomy alone versus adrenalectomy combined with resection of another synchronous metastasis were independent predictors of improved survival<sup>2,3</sup>. Mittendorf et al. analyzed the prognostic factors and the indication for adrenalectomy in a large series of patients and demonstrated that patients with limited disease and normal LDH levels had better survival rates. Other favorable prognostic factors were disease-free interval greater than 1 year and response to systemic therapy<sup>4</sup>.

Compared with open adrenalectomy in non-randomized studies, laparoscopic adrenalectomy has been associated with less postoperative pain, shorter

length of hospital stay, less incidence of surgical site infection, blood loss and transfusion requirements, and less risk of postoperative incisional hernia and adhesions<sup>3,5</sup>. Therefore, the laparoscopic approach is a good option to open surgery for patients with isolated adrenal metastasis.

When laparoscopic adrenalectomy for adrenal metastasis is considered, oncological criteria should be strictly observed. These criteria include early ligation of the main venous vessel, minimal instrumental manipulation to preserve the integrity of the capsule and reduce the risk of neoplastic cells dissemination in the peritoneal cavity, and specimen removal inside an adequate bag to eliminate the risk of trocar site contamination by neoplastic cells<sup>6</sup>. If the operation cannot be performed safely or complete tumor resection cannot be achieved by laparoscopy, the case is converted to open or hand-assisted adrenalectomy<sup>5</sup>.

Mittenforft et al. recommend an open approach in tumors larger than 6 cm or in case of extension to adjacent organs. However, recent results have shown that the minimally invasive approach is feasible and oncologically safe in selected patients, regardless of tumor size<sup>4</sup>.

In conclusion, most patients with adrenal metastases from melanoma have evidence of additional systemic disease and an associated poor overall prognosis. For these patients, the most appropriate treatment option is usually systemic therapy; however, highly selected patients, especially those without extra-adrenal disease, may benefit from adrenalectomy. The surgeon's experience in laparoscopic surgery is more important than the size of the lesion in the choice of approach.

## Referencias bibliográficas /References

1. Asare EA, Fisher SB, Chiang Y, Haydu LE, Patel SH, Keung EZ, et al. Melanoma metastatic to the adrenal gland: An update on the role of adrenalectomy in multidisciplinary management. *J Surg Oncol*. 2023;128(2):313–21.
2. Flaherty DC, Deutsch GB, Kirchoff DD, Lee J, Huynh KT, Lee DY, et al. Adrenalectomy for metastatic melanoma: Current role in the age of nonsurgical treatments. *Am Surgeon*. 2015;81(10):1005.
3. Sturgeon C, Leong SPL, Duh Q-Y. Laparoscopic surgery for melanoma metastases to the adrenal gland. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2004;4(5):837–41.
4. 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* [Internet]. 2008;195(3):363–9.
5. Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh Q-Y. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: Review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg* [Internet]. 2004;28(11):1176–9.
6. Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, Baldarelli M, De Sanctis A, Campagnacci R, et al. Laparoscopic anterior adrenalectomy for the treatment of adrenal metastases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* [Internet]. 2003;328–33.