

CARTA CIENTÍFICO CLÍNICA

Criocirugía como adyuvancia de inmunoterapia en melanoma metastásico



Cryosurgery as an Adjuvant to Immunotherapy in Metastatic Melanoma

Sr. Director:

Un paciente de 62 años fue diagnosticado en 2016 de un melanoma lentiginoso acral en el quinto dedo del pie izquierdo, ulcerado, de 10 mm de Breslow y 6 mitosis/mm², BRAF positivo. El tratamiento incluyó la amputación del cuarto y quinto hallux del pie izquierdo más linfadenectomía inguinal izquierda, en la que se objetivaron 8/10 ganglios positivos, por lo cual el paciente se clasificó como estadio IIID (pT4b pN3b M0, según la 8.^a edición del sistema de estadificación de la AJCC). Se inició adyuvancia con interferón, con 20 sesiones administradas hasta febrero del 2017, que fue suspendida por neutropenia. Debido a la progresión locorregional de la enfermedad, en 2018 se administró dabrafenib + trametinib (fig. 1), con una progresión rápida de la enfermedad en 2019 (fig. 2). En el comité de tumores se decidió amputar el miembro inferior izquierdo e iniciar el tratamiento con nivolumab. Sin embargo, el paciente rehusó la amputación, por lo que se optó por administrar criocirugía para el control regional de la enfermedad junto con el nivolumab. El paciente tuvo respuesta clínica satisfactoria, con una desaparición de las metástasis cutáneas en tránsito y una recuperación funcional del miembro tras 18 ciclos de nivolumab y 26 sesiones de criocirugía (Imagen 3). Se expone este caso debido a que la criocirugía es una terapia adyuvante en el melanoma localmente avanzado, asequible y que muestra muy buenos resultados en pacientes con adecuada adherencia clínica.

La criocirugía en el melanoma es una técnica históricamente usada para la destrucción local tumoral en pacientes con comorbilidades asociadas, en donde la cirugía es arriesgada o en caso de ofrecer una terapéutica paliativa¹. Se ha demostrado la destrucción de las células de melanoma a temperaturas de -4 a -7 °C. En el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, hemos desarrollado una técnica especial en la cual se realiza anestesia local del tumor con lidocaína y epinefrina al 1% y posteriormente congelaciones de los tumores prolongadas con probeta durante



Figura 1 Recaída locorregional de melanoma lentiginoso acral.

aproximadamente 10 min, con descongelación de 20 min en un solo ciclo con una frecuencia mensual hasta la resolución de las lesiones. El mecanismo de acción es el daño celular directo por la formación de cristales intra y extracelulares que generan citólisis, alteración vascular endotelial, con consecuente trombosis e isquemia, que finaliza en necrosis de coagulación^{1,2}. También se ha descrito estimulación inmunológica posterior a este procedimiento, en lo cual se

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.03.014>

0001-7310/© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Figura 2 Progresión tumoral acelerada de recaída locorregional de melanoma lentiginoso acral.

observa un incremento en la activación de linfocitos T helper y activadores periféricos, específicamente CD3+ y CD4+, un incremento de citocinas posterior a la intervención, como interferón gamma, TNF, IL-6 y IL-12 (no se ha evidenciado IL-10), y generación de autoanticuerpos en contra del tejido tanto sano como tumoral que ha sido intervenido^{1,3}. Es importante mencionar que en este caso el éxito terapéutico no se debe solo a la criocirugía, sino a la sinergia que se realiza con la inmunoterapia sistémica, ya que se ha demostrado en modelos animales que expresan melanoma que cuando se bloquea CTLA-4 y se realiza criocirugía se aumenta la respuesta T específica tumoral⁴, al igual que con el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD4 o anti-CD25⁵. Es importante recalcar que el objetivo de la criocirugía es el control local de la enfermedad, ya que este no interfiere en la progresión linfática o hemática del melanoma. En la literatura también se ha reportado el uso de criocirugía mensual más imiquimod al 5% diario en pacientes con melanoma metastásico locorregional cutáneo, en una serie de casos que incluyó 20 pacientes, el 40% de los cuales tuvo resolución completa de las metástasis; sin embargo, el 35% no respondieron. Es relevante aclarar que estos pacientes no tenían inmunoterapia sistémica adyuvante⁶.

En el caso del paciente presentado, los autores consideramos que el efecto del anti-PD1 acondiciona el sistema inmunológico y, al generar la respuesta inflamatoria en el área tumoral, se obtiene una respuesta inmune más efectiva y, consecuentemente, una mejoría clínica del paciente. En el momento de remitir este trabajo, el paciente había recuperado su estilo y calidad de vida, por lo cual creemos



Figura 3 Evolución clínica posterior a nivolumab y criocirugía.

importante proponer la criocirugía adyuvante como una alternativa terapéutica para el control locorregional del melanoma de pacientes tratados con anti-PD1.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Haen SP, Pereira PL, Salih HR, Rammensee H-G, Gouttefangeas C. More than just tumor destruction: Immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:160250.
2. Zimmerman E, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. *Am Fam Physician*. 2012;86:1118-24.
3. Seifert J, France M, Zhao J, Bolton EJ, Finlay I, Junginger T, et al. Large volume hepatic freezing: Association with significant

- release of the cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor α in a rat model. *World J Surg.* 2002;26:1333–41.
4. Den Brok M, Suttmuller R, Nierkens S, Bennink EJ, Frielink C, Toonen L, et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity. *Br J Cancer.* 2006;95:896–905.
 5. Udagawa M, Kudo-Saito C, Hasegawa G, Yano K, Yamamoto A, Yaguchi M, et al. Enhancement of immunologic tumor regression by intratumoral administration of dendritic cells in combination with cryoablative tumor pretreatment and Bacillus Calmette-Guerin cell wall skeleton stimulation. *Clin Cancer Res.* 2006;12:7465–75.
 6. Rivas-Tolosa N, Ortiz-Brugués A, Toledo-Pastrana T, Baradad M, Traves V, Soriano V, et al. Local cryosurgery and imiquimod: A successful combination for the treatment of locoregional cutaneous metastasis of melanoma: A case series. *J Dermatol.* 2016;43:553–6.

L.P. González-Cardona* y X. Rueda Cadena

Departamento de Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: linapgonzalez@gmail.com
(L.P. González-Cardona).