



TESIS DOCTORAL

HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo.
Seguimiento por cinco años

Dr. Vladimir Sánchez Linares

República de Cuba
Sancti Spíritus

2023

HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo. Seguimiento por cinco años

Programa Doctoral: Ciencias biomédicas y la salud del ser humano

Institución Laboral: Policlínico Juana Naranjo León

Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Vladimir Sánchez Linares

Tutor: Dr.C. Karel Durán Marrero

Cotutor: Dr. C. Vicente Eloy Fardales Macías

República de Cuba

Sancti Spíritus

2023

Declaración de Autoría

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaro que la tesis es de mi total autoría y no ha sido enviada con antelación a ninguna otra Universidad para ser evaluada o ser utilizada para examen de grado. Los resultados expuestos en la tesis fueron publicados por el autor en condición de autor principal.

Lista de Publicaciones

LISTA DE PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

- Sánchez-Linares V, Bello-Rivero I, Estela-Campo I, Hernández-Albelo N. HeberFERON en el tratamiento de un carcinoma basocelular del canto interno del ojo. Folia Dermatológica Cubana [Internet]. 2019 [citado 25 Ago 2023]; 11 (1) Disponible en: <https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/43/59>
- Anasagasti-Angulo L, Garcia-Vega Y, Collazo S, Jimenez-Barban Y, Tijerino-Arrieta E, Ballester-Caballero Y, et al. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. AMJ [Internet]. 2017 [cited 2023 Ago 29];10(6):509-15. Available from: <https://www.amj.net.au/index.php/AMJ/article/view/3013>
- Sánchez Linares V, Rodríguez Montagne D, Cifuentes Suárez JP, Román Simón M, Pérez García C, Bello Rivero I. Síndrome de Gorlin Goltz. A propósito de un caso. Gac méd espirit [Internet]. 2018 [citado 28 Ago 2023];20(3). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1858/pdf>
- Sánchez Linares V, Cifuentes Suarez JP, Martínez Cuervo JJ, Román Simón M, Pérez García C, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON. Gac méd espirit [Internet]. 2019 [citado 28 Ago 2023];21(2). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1992/pdf>
- Cabrera Naranjo DL, Sánchez Linares V, Román Simón M, Rondón Madrigal E, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular tratado con HeberFERON, seguimiento clínico, histológico y ecográfico. Reporte de caso. Gac méd espirit [Internet]. 2020 [citado 28 Ago 2023];22(3). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2198/pdf>
- Sánchez Linares V, Ríos Rodríguez ME, Román Simón M, Pérez García CD, Díaz Hernández Y, Bello-Rivero I. HeberFERON en el carcinoma basocelular periocular. Serie de casos. Gac méd espirit [Internet]. 2021 [citado 28 Ago 2023];23(1). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2248/pdf>

- Martínez-Suárez C, Roben-Aguilar Y, Reyes-Acosta O, Garcia-Vega Y, Vega-Abascal J, Sánchez-Linares V, et al. Basal Cell Carcinoma Treated with HeberFERON. A Real World Retrospective Study. Clinics in oncology [Internet]. 2021 [cited 2023 Ago 29];6(1):1872. Available from: <https://www.clinicsinoncology.com/open-access/basal-cell-carcinoma-treated-with-heberferon-a-realnbspworld-8131.pdf>
- Sánchez Linares V, Bello Rivero I. HeberFERON y calidad de vida en el carcinoma basocelular facial. Gac méd espirit [Internet]. 2022 [citado 28 Ago 2023];24(1). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2389/pdf>
- Sánchez Linares V, Martínez Fando B, Hernández González T, González Pérez A, Bello Rivero I. Tratamiento de carcinoma basocelular en la nariz con una combinación de interferones Alpha-2b y Gamma. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado 28 Ago 2023]; 21(5):e4723. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4723/3218>
- Sánchez Linares V, Brito García E, Bello Rivero I. Remote effect of interferons in basal cell carcinoma. J Dermat Cosmetol [Internet]. 2022 [cited 2023 Ago 29];6(4):105-6. <https://medcraveonline.com/JDC/JDC-06-00220.pdf>
- Sánchez Linares V, Brito García E, Martínez Fando B, Álvarez Gómez Y, Bello Rivero I. HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular de la oreja. Gac méd espirit [Internet]. 2023 [citado 28 Ago 2023];25(2). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2530/pdf>
- Ministerio de Salud Pública (CUB). Sección Independiente de Control del Cáncer. Prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2023. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/prevencion-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer-de-piel/>
- Sánchez Linares V, Tamayo Pérez O, Brito Garcia E, Bello Rivero I, Rondón Madrigal E. HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basoescamoso. Rev

cuba med [Internet]. 2023 [citado 29 Ago 2023];62(3) Disponible en: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/3178/2445>

- Sánchez-Linares V, Carpio-Muñoz E, Durán-Marrero K, Brito-García E, Bello-Rivero I, Martínez-Fando B. HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular en zona de alto riesgo. Rev cuba med gen integral [Internet]. 2023 [citado 6 Sep 2023]; 39 (3) Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/2693>

Dedicatoria

*A mi amada esposa por todas las horas que dejamos de compartir y por
su apoyo en todo momento...*

Agradecimientos

En este período tuve que superar muchas dificultades, pero en este esfuerzo de llegar a la meta conté con la ayuda de excelentes personas, a quienes ofrezco mi gratitud.

En primer lugar, a mi Dios por darme la vida, por permitirme llegar hasta aquí, por sostenerme y rodearme de tantas personas que me apoyaron durante este tiempo.

A mi esposa por su amor e incondicionalidad y por acompañarme en todos los momentos de mi vida.

A mis suegros, por que sin ellos no hubiese llegado hasta aquí.

A mi tutora Dr C. Karel Durán Marrero la promotora para iniciarme en este camino.

A mi tutor Dr C. Vicente Eloy Fardales Macías por invertir tanto tiempo en este trabajo y por toda la ayuda que me proporcionó en esta etapa.

A mi profe y amigo, Dr C. Emilio Carpio Muñoz por poner a mi disposición toda su sapiencia y su valioso tiempo para que este sueño se hiciera realidad, también a su esposa Milagros por su cariño y paciencia.

A todos los profesores de la línea 1 del Programa Doctoral por el apoyo y sostén emocional para no retroceder en la constancia de llegar a la meta.

A todos mis compañeros de trabajo quienes se unieron con entusiasmo a la idea desde el inicio y sin vacilar mostraron su disposición de formar parte de este proyecto.

A todos mis amigos, hermanos y pacientes por sus buenos deseos y por su colaboración con pequeños detalles y quizás insignificantes para algunos, pero sin dudas importantes para mi porque sin ellos no hubiese sido posible llegar hasta aquí. ¡A todos... Muchas Gracias!

Resumen

RESUMEN

Fundamentación: Para el carcinoma basocelular (CBC) de alto riesgo de recidiva no susceptibles de cirugía, existen pocas opciones terapéuticas, el tratamiento de elección, siempre que no esté contraindicado es la radioterapia. **Objetivo:** Analizar la evolución de los pacientes con CBC facial de alto riesgo tratados con HeberFERON luego de cinco años de seguimiento, en el contexto de práctica médica habitual. **Diseño metodológico:** Diseño observacional de cohorte prospectivo, multicéntrico, en el contexto de la práctica médica habitual. Se incluyeron pacientes con CBC facial de alto riesgo, no susceptibles de tratamiento quirúrgico. Se les administró HeberFERON perilesional durante tres semanas y luego se siguieron por cinco años. Las principales variables de desenlace fueron la curación a las 16 semanas, los eventos adversos, la recidiva y la aparición de un segundo CBC a los cinco años. **Resultados:** Se incluyeron 195 pacientes y uno abandonó el tratamiento. Luego de la terapéutica, 143 (73,3 %) pacientes mostraron curación (respuesta completa). Los que no tuvieron respuesta completa recibieron cirugía y se declararon curados. Los 194 se siguieron durante cinco años, 15 (7,7 %) abandonaron el seguimiento. El análisis de supervivencia mostró que el 87,7 % (IC 95% 82,9-92,4) tenían la probabilidad de estar libres de recidiva a los 5 años y el 80% (IC 95% 74,1-85,8) libres de un segundo CBC. Los eventos adversos fueron frecuentes, pero no graves y permitieron finalizar el tratamiento, destacándose la fiebre y las reacciones locales. **Conclusiones:** La respuesta al tratamiento con HeberFERON perilesional fue similar a la radioterapia, por tanto, la aplicación de HeberFERON puede ser considerada entre los tratamientos de primera línea para el CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía y como tratamiento previo a una cirugía posterior.

Palabras Claves: Carcinoma basocelular, alto riesgo, HeberFERON, interferones.

ABSTRAC

Foundation: For basal cell carcinoma (BCC) with a high risk of recurrence not susceptible to surgery, there are few therapeutic options. The treatment of choice, as long as it is not contraindicated, is radiotherapy. **Objective:** To describe the evolution of patients with high-risk facial BCC treated with HeberFERON after five years of follow-up, in a context of usual medical practice. **Methods.** Observational prospective cohort design, multicenter, in the context of usual medical practice. Patients with high-risk facial BCC not amenable to surgical treatment were included. Perilesional HeberFERON was administered for 3 weeks and patients were followed for five years. The main endpoints were cure at 16 weeks, recurrence and development of a second BCC at 5 years, and adverse events. **Results:** 195 patients were included and one abandoned the treatment. After treatment, 143 (73.3 %) patients showed cure (complete response). Those who did not have a complete response received surgery and were declared cured. All 194 patients were followed up for 5 years, 15 (7.7 %) dropped out of follow-up. The survival analysis showed that 87.7 % (95 % CI 82.9-92.4) had the probability of being free of recurrence at 5 years and 80% (95 % CI 74.1-85.8) free of a second BCC. Adverse events were frequent but not serious and allowed the end of the treatment, highlighting fever and local reactions. **Conclusions:** The effect of perilesional treatment with HeberFERON was similar to radiotherapy, therefore, the application of perilesional HeberFERON can be considered among the first-line treatments for high-risk facial BCC not amenable to surgery and as treatment prior to subsequent surgery.

Key Words: basal cell carcinoma, high risk, HeberFERON, interferons.

Listado de Abreviaciones

LISTADO DE ABREVIACIONES

- Antecedentes patológicos familiares de cáncer cutáneo (APF de CC)
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
- Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)
- Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED)
- Cirugía micrográfica de Mosh (CMM)
- Carcinoma basocelular (CBC)
- Cuaderno de recogidas de datos (CRD)
- Ensayo clínico controlado y con asignación al azar (ECA)
- *Food and Drugs Administration* (FDA)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)

Tabla de Contenidos

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: CARCINOMA BASOCELULAR FACIAL DE ALTO RIESGO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS. MODALIDADES TERAPÉUTICAS.	9
1.1 Características clínicas e histopatológicas del carcinoma basocelular.	9
1.2 Modalidades terapéuticas en el tratamiento del carcinoma basocelular.	16
1.3 Los interferones en el tratamiento del carcinoma basocelular.	22
CAPÍTULO 2 DISEÑO METODOLÓGICO	1
2.1. Diseño de la investigación.....	1
2.2. Selección de los participantes.....	2
2.2.1. Selección de la muestra	2
2.2.2. Criterios para clasificar un CBC facial como de alto riesgo.....	3
2.3. Procedimientos para la intervención.	4
2.4. Evaluación del desenlace	6
2.4.1. Definición y operacionalización de las variables de respuesta (desenlaces).....	6
2.5. Variables secundarias.	10
2.6 Técnicas y Procedimientos	11
2.6.1 Recolección y manejo de datos.....	11
2.6.2 Plan de procesamiento y análisis de la información	12
2.7 Consideraciones éticas	14
CAPÍTULO 3 RESULTADOS	16
CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	71

RECOMENDACIONES.....	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
ANEXOS	
ANEXO 1.....	
ANEXO 2.....	
ANEXO 3.....	

Introducción

INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel se clasifica en melanoma y no melanoma. El no melanoma es el cáncer más frecuente en el mundo y tiene dos variedades fundamentales: el carcinoma basocelular (CBC), que representa el 80 % de los casos, y el carcinoma epidermoide, que ocurre en un 20 %. ⁽¹⁾

La incidencia del CBC se ha incrementado en los últimos años en todo el mundo, principalmente producto del envejecimiento de la población. Existe un riesgo de 20 % a 30 % para padecerlo en algún momento de la vida, especialmente para personas de piel blanca. ⁽²⁾

El Comité de Tipificación Histológica de Tumores de Piel de la Organización Mundial de la Salud (OMS), define al CBC como un tumor de invasión local y crecimiento lento, que rara vez produce metástasis; cuyo origen son las células epidérmicas de los folículos pilosos o las células basales de la epidermis. ⁽³⁾

El 80 % de los CBC aparecen en la cara por lo que tanto la lesión como el tratamiento pueden afectar la estética facial. Aunque tiene poca capacidad para producir metástasis, el CBC es una enfermedad mutiladora, con potencial para dejar secuelas cosméticas, funcionales y emocionales, que afecta la estética y la calidad de vida del paciente, fundamentalmente en los tumores de localización facial. ⁽³⁾

El tratamiento de elección para el CBC es la extirpación quirúrgica de la lesión. Sin embargo, para elegir la terapéutica hay que tener en cuenta varios factores entre los que se destacan las características clínicas del tumor (el tamaño, la localización anatómica, si es primario o recidivante y el subtipo histológico), así como las enfermedades concomitantes y las preferencias del paciente. Otro aspecto a tener en cuenta para decidir el tipo de terapia más adecuado es el escenario clínico que incluye la disponibilidad de recursos materiales y humanos. ^(4,5)

En el proceso de toma de decisiones para seleccionar el tipo de tratamiento, los CBC suelen clasificarse en “fáciles de tratar” (CBC de bajo riesgo) y “difíciles de

tratar” (CBC de alto riesgo).⁽⁵⁾ Los fáciles de tratar no ofrecen mayores problemas pues para ellos existe una amplia gama de opciones terapéuticas con buenos resultados. La lista incluye, entre otras, la escisión quirúrgica, la cirugía micrográfica de Mosh (CMM), las cremas tópicas de imiquimod al 5% y de 5-fluororacilo, la crioterapia, la terapia con láser, la radioterapia y la terapia fotodinámica.⁽⁶⁾ Sin embargo, estas terapias no están disponibles en todos los escenarios clínicos y la mayoría no se consideran adecuadas para los tumores difíciles de tratar.

Las principales guías de práctica clínica recomiendan que el primer paso en el algoritmo para tratar un CBC es estratificarlo en aquellos que tienen bajo o alto riesgo de recidiva. Los principales criterios para la estratificación fueron establecidos por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y tienen en cuenta varios aspectos entre los que se incluyen el tamaño de la lesión mayor de 10 mm y la localización en zonas de la cara de alto y mediano riesgo de recidiva, el subtipo histológico agresivo (morfeiforme, basoescamoso, infiltrante, mixto, micronodular) y el compromiso perineural, si es una lesión recidivante, si la lesión tiene los bordes mal definidos, si ha recibido radioterapia anterior y la inmunodepresión del paciente. Basta uno solo de los criterios mencionados anteriormente para considerar a un CBC de alto riesgo de recidiva^(7,8)

Dada la variedad de tratamientos disponibles, se aconseja que en la toma de decisiones para elegir el más adecuado, deben participar el médico y el paciente de manera conjunta, teniendo en cuenta los aspectos a favor y en contra de cada modalidad terapéutica, de manera que la terapia se ajuste a las características y preferencias del paciente y a las posibilidades del escenario clínico. Hay que tener en cuenta que, en muchas ocasiones, el objetivo no es sencillamente extirpar el tumor, sino que el resultado estético y funcional sea aceptado por el paciente, especialmente en los tumores del rostro, que son la mayoría.^(7,8,9)

Aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de primera línea, hay muchos casos en que esta no es posible, ya sea por razones estéticas, funcionales o sencillamente por preferencias del paciente. Para este grupo existen los llamados tratamientos no quirúrgicos. Para los CBC de bajo riesgo, las cremas de imiquimod o de 5-fluororacilo

ofrecen resultados estéticos excelentes y muy baja probabilidades de recidiva. ^(9,10). La terapia fotodinámica y la radioterapia también pueden ser adecuadas. Sin embargo, para los CBC de alto riesgo de recidiva, que no son susceptibles de cirugía, existen muy pocas opciones terapéuticas, el tratamiento de elección, siempre que no esté contraindicado, es la radioterapia. ^(11,12)

En caso que la radioterapia falle o no se pueda realizar, se consideraría el tratamiento sistémico con vismodegib (Erivedge®), un inhibidor de la vía de señalización *Hedgehog*. Su principal indicación es el CBC localmente avanzado y metastásico. ⁽¹³⁾ Para los casos en que no se obtenga respuesta con el vismodegib se han aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) un grupo de drogas conocidas como “inhibidores de los puntos de control inmunitarios” tales como el anticuerpo monoclonal Cemiplimab. Los resultados con radioterapia son buenos, pero no sucede lo mismo con las otras dos drogas cuyo éxito es limitado o tienen severos eventos adversos. A pesar de estos inconvenientes, estas son las únicas opciones disponibles. ^(5,14,15) De aquí la necesidad de desarrollar y evaluar nuevas modalidades terapéuticas más efectivas y seguras para estos pacientes.

Entre las moléculas que se han evaluado en las últimas décadas para tratar el CBC se encuentran los interferones. Estos son proteínas que pertenecen a un grupo de moléculas señalizadoras conocidas como citocinas que participan en la regulación de la respuesta inmunitaria. ⁽¹⁶⁾

En 1986, Greenway reportó los efectos del tratamiento del CBC con interferón alfa 2 intralesional. Los ocho pacientes incluidos en la serie de casos tuvieron una curación completa y los eventos adversos fueron aceptables. ⁽¹⁷⁾

Este resultado desencadenó la publicación de estudios para evaluar el efecto del tratamiento intralesional con interferones en el CBC. ⁽¹⁸⁻²²⁾ Uno de dichos estudios fue un ensayo clínico aleatorizado (ECA), multicéntrico, con un grupo placebo de comparación. Al final del tratamiento, el 85 % (IC 95 % de 77 % a 91 %) de los pacientes del grupo tratado con interferón alfa 2b no tenían evidencias de células tumorales. Los eventos adversos incluyeron reacción local en el sitio de la inyección

y síntomas pseudogripales que fueron leves y ocurrieron durante el período de tratamiento. Los autores concluyeron que, aunque la cirugía tiene un éxito superior al 95%, el interferón alfa 2b es una opción para aquellos que no sean candidatos al tratamiento quirúrgico. ⁽²³⁾

A pesar de contar con evidencias sobre el uso de los interferones en los tumores no melanocíticos de piel que justifican convertirlo en una opción terapéutica para ciertos tipos de CBC, las principales guías de práctica clínica del mundo no recomiendan los interferones para ninguna variante. El principal argumento para esta omisión, según la literatura internacional, está relacionado con el coste del tratamiento. ^(24,25)

La mayoría de los artículos científicos que reportan una evaluación del tratamiento con los interferones para el CBC se han realizado en centros médicos cubanos con producto de fabricación nacional. ⁽²⁶⁻³¹⁾ El HeberFERON, contiene una mezcla de interferones alfa 2b y gamma y fue desarrollado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Habana, Cuba, con el nombre inicial de HeberPAG. Fue aprobado para tratar el CBC y registrado en Cuba por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) el 23 de mayo de 2016 (B-08-040-L03). ⁽³²⁾

Luego de su aprobación por el CECMED, el HeberFERON se ha utilizado para tratar el CBC en varias instituciones médicas cubanas. Estas experiencias han sido recogidas en artículos científicos durante los últimos años. ⁽³³⁻³⁶⁾ Las principales guías de práctica clínica no contemplan los interferones como una opción para ningún tipo de pacientes, de hecho, ni siquiera lo mencionan, pues algunos la consideran como una “droga muerta” para el caso del CBC y que no merece una evaluación clínica. ⁽¹⁶⁾ Sin embargo, todos los estudios clínicos precedentes, cubanos y de otros países, ofrecen perfiles de eficacia/efectividad comparables o superiores a otras modalidades disponibles ^(17-23, 26-31,33-36)

Se necesitan más evidencias científicas sobre la evaluación del tratamiento y la seguridad del HeberFERON como modalidad terapéutica del CBC de alto riesgo no susceptible de cirugía, de manera que pueda formar parte de las recomendaciones

en las guías de práctica clínica. Resulta de especial relevancia conocer el índice de curación, recidiva y aparición de un segundo CBC en estos pacientes luego del tratamiento con HeberFERON. Este es el principal vacío de conocimientos que justifica la pertinencia de esta tesis.

En la revisión de la literatura no se encontró ningún artículo que mostrara evidencias o que ofreciese argumentos convincentes en contra de la pertinencia de usar los interferones en el CBC. Aunque para el CBC de bajo riesgo existen tratamientos más baratos y eficientes, esto no es válido para tumores faciales y menos aún para los de alto riesgo de recidiva pues, como se explica en párrafos anteriores, para estos casos las opciones disponibles son escasas y poco efectivas. Este es el principal grupo de pacientes para el cual está justificado evaluar el uso de los interferones.

Problema científico

El HeberFERON es una mezcla de interferones alfa 2b y gamma que forma parte del arsenal terapéutico para tratar el CBC en Cuba. Aunque su uso se ha extendido por todo el país, las evidencias relacionadas con la respuesta al tratamiento y los eventos adversos son escasas, entre otras razones por la pequeña muestra de la mayoría de los estudios y porque el seguimiento ha sido a corto plazo. ⁽²⁶⁻³⁵⁾ Apenas existen investigaciones que evalúen la respuesta al tratamiento de este fármaco y que midan como variables de salida, además de la curación a corto plazo, la recidiva y la aparición de un segundo CBC primario luego de cinco años de seguimiento. Más importante aún, los estudios precedentes no suelen analizar por separado o comparar los grupos de alto y bajo riesgo, tampoco incluyen un alto número de pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptibles de cirugía. Para esta última categoría de pacientes, las evidencias científicas sobre los resultados de las terapias existentes son bastante escasas, por esta razón, se hace necesario analizar la evolución de pacientes con lesiones faciales de alto riesgo, no susceptibles de cirugía, tratados con HeberFERON con un período de seguimiento de cinco años porque puede ser este uno de los tratamientos de elección para ellos.

Preguntas Científicas

¿Cuál será la evolución de los pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual en la atención primaria de salud luego de cinco años de seguimiento?

¿Cuál será el índice de curación, recidiva y aparición de un segundo CBC en los pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual en la atención primaria de salud luego de cinco años de seguimiento?

Objetivo general

Analizar la evolución de los pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual en la atención primaria de salud luego de cinco años de seguimiento.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas, histopatológicas y clínicas de los pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual en la atención primaria de salud luego de cinco años de seguimiento.
- Estimar el índice de curación, la recidiva y la aparición de un segundo CBC primario en los pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual en la atención primaria de salud luego de cinco años de seguimiento.
- Describir los eventos adversos en los pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual en la atención primaria de salud.
- Identificar las variables sociodemográficas, histopatológicas y clínicas asociados a la respuesta al tratamiento en los pacientes con CBC facial de

alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual en la atención primaria de salud.

Fundamento metodológico de la tesis

El diseño ideal para evaluar la eficacia y la seguridad de una intervención terapéutica para una determinada enfermedad es el ECA, conocido como “el estándar de oro” para demostrar la asociación causal entre una variable independiente (intervención) y una variable de salida (dependiente o *outcome*). Sin embargo, no siempre puede usarse ese diseño. En el caso particular de este estudio, razones éticas impiden utilizar un grupo paralelo de comparación tratado con placebo. Tampoco se puede usar la cirugía como comparación pues estos pacientes no son susceptibles de esta terapia. En relación con las otras modalidades de tratamiento no quirúrgicos tales como la crema de imiquimod o de 5-fluoracilo, así como la terapia fotodinámica, están indicadas para pacientes con CBC de bajo riesgo.

La intervención ideal de comparación para los pacientes de este estudio (CBC faciales de alto riesgo, no susceptibles de cirugía) es la radioterapia, pero no está disponible en el escenario clínico. Por tanto, se escogió el único diseño factible, que es el de un estudio observacional de cohorte, el cual tiene un fuerte componente descriptivo y generador de hipótesis, pero también otro componente analítico que se encarga de evaluar las asociaciones entre las variables sociodemográficas y clínicas al inicio del tratamiento, con las diferentes variables de desenlace.

Al seleccionar este diseño se asumen las limitaciones que esto implica y que se comentaron en el párrafo anterior. Otra limitación es que los desenlaces fueron medidos por los propios investigadores que realizaron la intervención. Esto puede sobrestimar la efectividad del HeberFERON. Se considera una limitación menor el hecho de comprobar la curación mediante la biopsia en el 68% de los sujetos, pues la mayoría de los estudios utilizan solo la clínica y la dermatoscopia para evaluar la curación.

Las limitaciones que tiene este tipo de diseño así como otras que suelen presentar muchos estudios precedentes, se paliaron con ciertas fortalezas tales como el tamaño de la muestra de este estudio que es superior al de la mayoría de los trabajos publicados y esto garantiza una mejor precisión de las estimaciones (intervalos de confianza más estrechos); el período de seguimiento de cinco años, que es el adecuado para detectar recidivas y es superior al tiempo medio de seguimiento de muchos estudios anteriores, que no suelen sobrepasar el año; evaluar como variable de salida, además de la curación a corto plazo, la recidiva y la aparición de un segundo CBC luego de cinco años de seguimiento ⁽³⁸⁻⁴⁴⁾. Esta última variable no se suele medir en muchos estudios que solo consideran el desenlace del tumor particular que es tratado, pero en el caso de los interferones, este pudiese tener efectos sobre los tejidos vecinos e inhibir el surgimiento de nuevos CBC lo cual vale la pena explorar.

La variable recidiva a los cinco años suele considerarse como el desenlace (*end point*) primario más relevante y recomendado en las revisiones sistemáticas y metanálisis. ^(9,37)

La utilización de una variable de desenlace y un período de seguimiento similar al de otros estudios, permite que los datos obtenidos en este trabajo, una vez publicados en formato de artículo científico original, puedan ser incluidos en futuros metanálisis o revisiones sistemáticas y formar parte de las evidencias a tener en cuenta para elaborar las recomendaciones de guías de tratamiento.

El hecho de que la evaluación ocurra en un contexto de práctica médica habitual y en varios centros de salud de atención primaria (multicéntrico), fortalece la validez externa de este estudio. La limitación que implica la ausencia de un grupo de comparación se pudo paliar discutiendo y comparando los resultados de este trabajo con estudios publicados que incluyan pacientes con similares características y que midan las mismas variables de desenlace, con periodos de seguimientos comparables. Los estudios con radioterapia fueron los más indicados para este fin.

Aporte Social

Está determinado por su contribución al desarrollo del programa de cáncer de piel en Cuba. El hecho de que el médico y el paciente participen de manera conjunta en la toma de decisiones para elegir el tratamiento contribuye a establecer una adecuada relación médico paciente que es de suma importancia en el proceso salud-enfermedad. Contribuye a mejorar la calidad de la atención dermatológica evitando deformidades y mutilaciones que provocan deterioro estético y funcional con un impacto negativo psicosocial y en la calidad de vida que lleva al sujeto al aislamiento social, familiar y laboral y la adquisición de la condición de individuo estigmatizado.

Aporte Teórico

Los hallazgos de esta tesis permiten constituir una propuesta del perfil de pacientes ideal para recibir tratamiento con HeberFERON, lo cual no se ha descrito previamente y sería el siguiente: pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptibles de cirugía, menores de 72 años, con tumores menores de 20 mm de diámetro, con subtipo histológico no agresivo y que no tengan tumores múltiples en el momento del diagnóstico. Estos resultados son semejantes al tratamiento estándar a nivel mundial. El rigor metodológico del trabajo, el tamaño de la muestra y la recidiva como variable principal de desenlace, recomendada en el consenso científico actual permite, una vez publicados estos resultados en artículo científico original, que puedan ser reconocidos y pasen a formar parte de metanálisis o revisiones sistemáticas que compilan la información sobre esta modalidad terapéutica para luego formar parte de las recomendaciones de las guías de prácticas clínica del CBC.

Novedad Científica

Es una cohorte grande que incluye exclusivamente pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptibles de cirugía seguidos por cinco años. La homogeneidad de los casos, que no es usual en estudios precedentes, los cuales mezclan pacientes de

alto y bajo riesgo, permite hacer mejores estimaciones y comparaciones. En la literatura no se encontraron otros estudios que estimen la probabilidad de recidiva y aparición de un segundo CBC luego de cinco años de seguimiento en pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptibles de cirugía tratados con interferones perilesional. La aparición de un segundo CBC no suele medirse en los estudios que evalúan el tratamiento de los CBC pues, cómo la mayoría de los tratamientos son locales, se considera que solo influyen sobre la lesión que se está tratando, el HeberFERON puede tener un efecto sobre los tejidos vecinos que inhibe el desarrollo de nuevos tumores. La investigación se realizó en el contexto de la práctica médica habitual en varios centros de la Atención Primaria de Salud (multicéntrico) que fortalece la validez externa de la misma.

Marco Teórico

CAPÍTULO 1: CARCINOMA BASOCELULAR FACIAL DE ALTO RIESGO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS. MODALIDADES TERAPÉUTICAS.

En este capítulo se presenta una revisión de la literatura sobre las diversas modalidades terapéuticas para el CBC. Se analizan las evidencias sobre la respuesta al tratamiento, los eventos adversos, las ventajas y las limitaciones de cada modalidad.

Las principales fuentes que sustentan este capítulo son las guías de práctica clínica y las revisiones sistemáticas que recogen y actualizan las evidencias de los estudios más relevantes. Los artículos citados proceden fundamentalmente de la base de datos Medline /Pubmed. Se revisaron otras bases de datos como Scielo y Scopus para indagar sobre los estudios del HeberFERON.

El capítulo está dividido en tres secciones. Primero se exponen los aspectos generales del CBC que incluye definición, etiopatogenia, variedades clínicas e histológicas, factores de riesgo, diagnóstico y epidemiología. En una segunda sección se tratan los aspectos a tener en cuenta para decidir el manejo o tratamiento de un paciente y las diferentes modalidades terapéuticas recomendadas para cada caso, según el sistema de estratificación más empleado. Se analizan la respuesta al tratamiento, eventos adversos, principales limitaciones y ventajas de cada modalidad terapéutica. Finalmente, se presentan y analizan las evidencias disponibles sobre el uso de los interferones, especialmente con el HeberFERON en el tratamiento del CBC.

1.1 Características clínicas e histopatológicas del carcinoma basocelular.

Definición y epidemiología

El CBC es un tipo de cáncer de piel no melanoma que se localiza fundamentalmente en las regiones expuesta al sol. Produce invasión local y crecimiento lento, su

mortalidad es muy baja y rara vez metastiza. Su origen son las células epidérmicas de los folículos pilosos o las células basales de la epidermis inmadura pluripotentes, que han perdido su capacidad de diferenciarse y de queratinización normal. Es el cáncer más frecuente en la población caucásica y representa el 80 % de los tumores de piel no melanomas. ⁽¹⁾

La incidencia del CBC está en aumento debido al envejecimiento de la población. Aunque es un cáncer que no suele poner en riesgo la vida del paciente sí causa una gran morbilidad pues destruye e invade los tejidos locales y causa desfiguración, especialmente en el rostro, que es uno de los sitios de más frecuente localización. Su incremento lo convierte en un problema de salud pública, se ha estimado que implica un coste superior a los 700 millones de dólares anuales para la población con cobertura de *Medicare* en los Estados Unidos de América. ⁽²⁾

Etiología

La etiología del CBC es multifactorial y en ella se imbrican factores genéticos y ambientales. El principal riesgo ambiental es la exposición a las radiaciones ultravioletas, de aquí que la mayoría de los CBC se desarrollen en zonas expuestas al sol como la cabeza y el cuello. Otros factores de riesgo incluyen las quemaduras solares de segundo grado, la exposición a sustancias químicas como el arsénico, el sexo masculino, la piel blanca con fototipo cutáneos I y II de Fitzpatrick, la edad avanzada, la inmunosupresión y el antecedente heredofamiliar de CBC que está presenta en el 30 % al 60 % de los casos. ⁽⁵⁾

Los estudios genéticos han descubierto que mutaciones, heredadas o somáticas, en genes que codifican para proteínas que participan en la vía de señalización Hedgehog, están fuertemente asociadas al desarrollo de CBC. Aproximadamente el 75 % de los CBC tienen una mutación en el gen *PTCH1* de esta vía mientras que un 20 % tienen mutado el gen *SMO*. ⁽⁴⁵⁾

Algunos síndromes genéticos específicos están asociados con el desarrollo del CBC. El síndrome de Gorlin-Goltz es un trastorno hereditario caracterizado por la

aparición de múltiples CBC en edades tempranas en el que se han descrito mutaciones de genes de la vía *Hedgehog*. El Xeroderma pigmentoso se caracteriza también por la aparición de múltiples CBC. Esto también ocurre en los síndromes de Bazex-Dupré-Christal y de Rombo. ^(5,46)

Características clínicas e histológicas

La lesión inicial no tiene características definidas, suele ser de lento crecimiento, aparece como una pequeña induración blanca grisácea, recubierta por finas telangiectasias, que crece dando lugar a las variantes clínicas. ^(34,47)

Las variedades clínicas más frecuentes son el nodular, el superficial, el morfeiforme, el ulcerado y el pigmentado. El subtipo nodular representa el 50-75% de todos los CBC, se localizan en la cara y cuello, se manifiestan como una pápula o nódulo translúcido, con un aspecto “perlado” de color piel o rojizo, con telangiectasias en la superficie. Algunos describen 2 subtipos del CBC nodular: el pigmentado (los tumores presentan colores que van del marrón al azul o negro, frecuentes en personas de piel oscura, en asiáticos y latinoamericanos) y el ulcerado (úlceras con las mismas características que el nódulo, cubierta por una costra serohemática). ^(7,47,48)

Le sigue en frecuencia el CBC superficial (15%) que clínicamente se manifiesta como una placa de poco grosor, eritematosa y escamosa, de tamaño variable, con telangiectasias, nódulos y atrofia central. Son más frecuentes en el tronco y las extremidades de pacientes jóvenes. ^(7,48)

El CBC morfeiforme, esclerodermiforme o esclerosante, presenta un crecimiento acelerado y mayor riesgo de metástasis, se caracteriza por una placa blanquecinamarfil, esclerótica, indurada, bordes mal definidos, con telangiectasias. Se localizan principalmente en la cara y el cuello. ^(34,47,49)

El CBC infiltrante ocurre en asociación con CBC preexistentes de otros subtipos, especialmente el nodular. Las lesiones son blanquecinas o placas de color rosa

pálido, mal definidas, induradas, planas o deprimidas, puede presentar costras, erosiones, ulceraciones y pápulas. (34,47,48,49)

Diagnóstico

El CBC se diagnostica clínicamente. La precisión del diagnóstico clínico aumenta con la dermatoscopia. (8)

La dermatoscopia es una técnica in vivo, no invasiva y se basa en la búsqueda de estructuras específicas de cada lesión, las cuales no son identificables con el ojo desnudo. Las estructuras dermatoscópicas asociadas al CBC pueden clasificarse en estructuras pigmentadas (nidus ovoides azul-gris, glóbulos azul-gris, puntos azul-gris, estructuras en hoja de arce, en rueda de carro y estructuras concéntricas), vasculares (telangiectasias arboriformes y telangiectasias finas y cortas) y no pigmentadas y no vasculares (múltiples erosiones, ulceración, áreas brillantes blanco-rojizas, estructuras blancas brillantes) y la ausencia de retículo pigmentado. (11,50,51)

La biopsia se indica para confirmar el diagnóstico del tumor y para conocer el subtipo histológico y la recidiva después del tratamiento. En la mayoría de los casos, una biopsia por ponche es suficiente para hacer el diagnóstico positivo, si existen dudas sobre el subtipo histológico se debe tomar una biopsia incisional o escisional siempre que esta sea posible. (8)

En la histopatología el CBC presenta islotes o cordones de células basales con núcleos ovalados, hipercrómico, basófilos, citoplasma pobremente definido. Las células localizadas en la periferia se describen en “empalizada” y están rodeadas de un estroma fibromucinoso. Estas células marcan positivo en la inmunohistoquímica para MNF116, citoqueratina 5/6, citoqueratina 17 y para el anticuerpo monoclonal BerEP4. El CBC se divide según su evolución en dos categorías: el no agresivo, el agresivo y el mixto. Dentro del no agresivo se incluyen el nodular, el superficial y el adenoideo quístico. Los agresivos incluyen el morfeiforme, el infiltrante, el micronodular y el basoescamoso. Por otra parte, los de

histología mixta muestran varios patrones histopatológicos y su comportamiento es determinado por el más agresivo. ^(7,8)

Adicionalmente, se puede obtener mayor precisión en el diagnóstico mediante la tomografía computarizada, la resonancia magnética nuclear y la ecografía cutánea. ^(52,53)

Aspectos a tener en cuenta para el tratamiento de un paciente con CBC

El manejo de un CBC depende de muchos factores que incluyen el tamaño y la localización del tumor, el subtipo histológico, las comorbilidades del paciente, los tratamientos previos recibidos y las preferencias del paciente. También se debe tener en cuenta si la intención del tratamiento es curativa o paliativa, en cuál institución de salud y quién ejecutará el tratamiento, de manera que se garantice el mejor de los resultados posible. Un factor decisivo es la disponibilidad de cada uno de los diferentes tipos de tratamientos en el escenario clínico en cuestión. ^(54,55)

Un estudio cualitativo que indagó sobre las preferencias del paciente en relación con el tratamiento del CBC encontró que los pacientes conceden una gran importancia al hecho de recibir toda la información necesaria para escoger la terapéutica que mejor se ajuste a su situación particular, que sea el mismo médico que lo trata quien realice todo el seguimiento y que participe con él en la toma de decisiones. ⁽⁵⁶⁾

El hecho de que el médico y el paciente participen de manera conjunta en la toma de decisiones es esencial y se han descrito los principales factores a tener en cuenta durante este proceso. Una guía de práctica clínica reciente los resume de la siguiente manera: ⁽⁸⁾

- El estado de salud general del paciente.
- El riesgo de que el tumor cause daños si no se trata (presencia de úlcera, sangramiento, crecimiento rápido y proximidad con estructuras importantes tales como los ojos u otros orificios óseos de interés).
- Presencia de comorbilidades.

- Presencia del síndrome de Gorlin.
- Inmunosupresión.
- Medicamentos que se tomen regularmente y puedan interferir con la herida y su curación tales como anticoagulantes y otros.
- Riesgo de muerte o de morbilidad grave por el tratamiento.
- Probabilidad de éxito del tratamiento.

Las principales guías de práctica clínica coinciden en que el primer paso en el algoritmo para decidir el tratamiento de un paciente con CBC es estratificarlo según si la lesión se considera de alto o bajo riesgo de recidiva. ^(8,57,58)

Las de bajo riesgo también se les llama “fáciles de tratar” y a las de alto riesgo “difíciles de tratar”.

Para clasificar los CBC en el grupo de alto o de bajo riesgo se siguen los criterios establecidos por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* los cuales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Estratificación del carcinoma basocelular de acuerdo con la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

<i>Parámetro</i>	<i>Bajo riesgo</i>	<i>Alto riesgo</i>
Clínicos		
Localización/tamaño	Área L < 20 mm	Área L ≥ 20 mm
	Área M < 10 mm	Área M ≥ 10 mm
		Área H
Bordes	Bien definidos	Mal definidos
Primario vs recidivante	Primario	Recidivante
Inmunosupresión	No	Si
Radioterapia anterior	No	Si
Patológicos		
Patrón de crecimiento	Nodular, superficial	Agresivo [£]
Compromiso perineural	No	Si

£ Si tiene cualquiera de los siguientes subtipos en cualquier zona del tumor: morfeiforme, basoescamoso, esclerosante, infiltrante mixto, micronodular. Área H (alto riesgo de recidiva incluye área central de la cara, la nariz y surco nasogeniano, regiones perioculares, peribucal, pre y retroauriculares, pabellón auricular, regiones

temporales). Área M (mediano riesgo de recidiva incluye regiones genianas y frontal de cara). Área L (bajo riesgo de recidiva incluye tórax y miembro superiores)

De manera general, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para el CBC. El término “cirugía” se refiere a una serie de tratamientos quirúrgicos que incluyen aquellos con evaluación de los márgenes de la lesión, entre los que se encuentra la cirugía escisional y la cirugía micrográfica de Mohs (CMM), y los procedimientos en los que no se realiza una evaluación de los márgenes tales como el curetaje y la electrofulguración, la criocirugía y la terapia con láser. Cada proceder tiene sus indicaciones y sus contraindicaciones particulares. Para los pacientes que no son susceptibles o no prefieren la cirugía, hay una gran variedad de terapias disponibles entre las que se destacan los tratamientos tópicos, la radioterapia y la terapia fotodinámica. La selección de cada modalidad depende del escenario clínico particular. ⁽⁵⁹⁾

La guía de práctica clínica de la Asociación de Dermatólogos Británicos recomienda los tipos de tratamientos que pueden usarse para cada una de las cinco principales categorías de pacientes. En cada categoría se utiliza la estratificación en lesiones de bajo y alto riesgo. A continuación, se presentan los tratamientos recomendados para cada una de estas cinco categorías de pacientes. ⁽⁸⁾

1. Cuando el tumor es primario y susceptible de cirugía: en los casos de bajo riesgo se recomienda cirugía escisional igual para los casos de alto riesgo, pero de preferencia la CMM.

2. Cuando el tumor es primario y no es susceptible de cirugía: si es de bajo riesgo existe una amplia gama de intervenciones a escoger entre las que se encuentran la radioterapia, la crema de imiquimod o de 5-fluoracilo, el curetaje, la terapia fotodinámica o ningún tratamiento. Para los casos de alto riesgo solo se recomienda la radioterapia local y el vismodegib.

3. Para CBC recidivante susceptible de cirugía: se recomienda la cirugía convencional para las lesiones de bajo riesgo y la CMM para las de alto riesgo.

4. Para el CBC recidivante no susceptible de cirugía: en los casos de bajo riesgo se puede utilizar la radioterapia, las cremas de imiquimod o de 5-fluoracilo, el curetaje y la terapia fotodinámica mientras que para las lesiones de alto riesgo solo se recomienda la radioterapia local y el vismodegib.

5. Para el CBC avanzado, que incluye el CBC metastásico y el CBC localmente avanzado, solo se recomienda la cirugía, la CMM, la radioterapia y el tratamiento sistémico con vismodegib.

1.2 Modalidades terapéuticas en el carcinoma basocelular.

Cirugía con evaluación posoperatoria de los márgenes quirúrgicos

Cirugía y la CMM

La resección quirúrgica convencional es el tratamiento empírico más adecuado para el CBC y ofrece una recidiva anual de 3,8 %, si se realiza con un adecuado control de los márgenes quirúrgicos a los cinco años es del 0,5 % para el CBC primario y de 2,9 % para el recidivante. ⁽⁸⁾

Para los tumores recidivantes de cabeza y cuello, la recidiva es mucho mayor y está entre el 4 % y el 10 %. La cirugía estándar consiste en tres pasos: 1) escisión del tumor con un margen de piel sana, 2) reparación quirúrgica de la herida y 3) análisis histológico del tejido extirpado. ⁽⁶⁰⁾

En lesiones circunscritas primarias menores de 2 cm con patrón histopatológico no agresivo una escisión con márgenes de 2 a 5 mm resulta en una eliminación completa en más del 95 % de los pacientes, en los de alto riesgo, mayores de 2 cm se indica un borde oncológico entre 5 y 15 mm. ^(48, 60,61,62)

Se realiza de forma rápida, es económica y se obtiene información histopatológica del tumor. Es un procedimiento invasivo que elimina cantidades variables de tejido sano, que en la región facial puede provocar mutilaciones y deformidades lo que constituye su principal desventaja. ^(60,61)

Para realizar la CMM en un determinado servicio de salud se deben cumplir una serie de criterios que incluyen: el especialista debe estar adecuadamente entrenado y calificado, el centro acreditado para brindar este servicio, debe contar con una iluminación de máximo nivel y con la capacidad de recoger el consentimiento informado de los pacientes. ⁽⁶⁰⁾

La CMM es una técnica con control histológico de los bordes que permite analizar el 100% de los bordes y respetar el tejido sano, presentando los mejores porcentajes de curación (99% para tumores primarios y 95% en tumores recidivantes). ⁽⁶²⁾

Las limitaciones de esta técnica incluyen: la formación especializada con un personal entrenado, el mayor tiempo quirúrgico, los costos elevados y poca disponibilidad de recursos. ^(55,61,62)

Los pocos ECA que han comparado la CMM con la cirugía convencional muestran que la recidiva a los cinco y a los 10 años es menor en la CMM. En un estudio, la recidiva a los cinco años fue de 2,5 % para la CMM vs 4,4 % para la cirugía; a los 10 años, 2,4 % vs 4,4 %, respectivamente. Con relación al tratamiento de los tumores recidivantes, fue menor para la CMM que para la cirugía escisional. A los cinco años, CMM 2,3 % vs cirugía escisional 12,1 %; a los 10 años, 3,9 % vs 13,5 %, respectivamente. ^(60,61)

Cirugía sin evaluación postoperatoria de los márgenes

Curetaje y electrocoagulación

El curetaje con electrodesecación consiste en extirpar la lesión con una cureta, hasta llegar al tejido sano y posteriormente electrocoagular para destruir los restos de tumor que puedan quedar. Ha sido utilizado por años para tratar el CBC. Aunque es una técnica con un buen perfil coste/beneficio para CBC superficiales, tiene como principal desventaja que no permite evaluar los márgenes quirúrgicos y no es útil para el CBC de alto riesgo. Cuando se realiza por personal experimentado, el curetaje para los tumores bien definidos, de bajo riesgo, nodulares o superficiales,

tiene una frecuencia de recidiva a los cinco años del 4 % al 8 %. ⁽⁴⁰⁾ Sin embargo, cuando se utiliza para el CBC de alto riesgo la recidiva es del 19 %. ^(8,63,64)

El curetaje se puede utilizar como tratamiento previo a una cirugía para definir mejor la extensión de los márgenes del tumor. También se utiliza previo a la CMM, a la criocirugía y a la terapia fotodinámica. En caso que el curetaje penetre a la grasa celular subcutánea, debe detenerse el proceder y extirpar la lesión con una cirugía escisional. ⁽⁶⁵⁾

Criocirugía

El término criocirugía se refiere a la destrucción del CBC con nitrógeno líquido mediante la congelación y descongelación de la piel, provocando una criolesión al reducir la temperatura. Es útil para el CBC de bajo riesgo y bien definido. La recidiva a los cinco años oscila entre el 7,5 % y el 20 %. Los resultados cosméticos con criocirugía son inferiores a la cirugía escisional y a la terapia fotodinámica. ⁽⁸⁾

Tiene como ventajas la seguridad, la rapidez, y el bajo costo. Es útil en adultos mayores o con enfermedades concomitantes. La principal desventaja es la falta del control histológico de los márgenes del tumor. ⁽⁶⁶⁾

Terapia con láser

Esta modalidad se indica para CBC superficiales. Cuando se utiliza la terapia con láser de CO₂, se obtiene una remisión completa comparable a la criocirugía, pero mucho menor que con la cirugía escisional, aunque este dato se obtuvo con un periodo de seguimiento de solo tres meses. ⁽⁶⁶⁾

La ablación provocada por el láser permite la destrucción del tumor. Se recomienda para los CBC de gran tamaño o múltiples de bajo riesgo, si se realiza curetaje previo a la vaporización de la lesión, mejoran los resultados. Se utiliza en el CBC superficial pero no se recomienda para los nodulares o infiltrantes. ⁽⁶⁶⁾

Otros tratamientos no quirúrgicos

Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento bien establecido para los CBC primarios, todas las guías lo recomiendan. Aunque la cirugía escisional y la CMM constituyen los tratamientos de primera línea, la radioterapia puede ser considerada como una alternativa según las características y preferencias individuales del paciente, especialmente en aquellos en los que la cirugía puede causar resultados cosméticos y funcionales desfavorables. Puede representar un tratamiento postoperatorio efectivo para aquellos tumores que no se han extraído con los márgenes histológicos adecuados. ⁽³⁷⁾

Un ECA comparó la cirugía escisional con la radioterapia en pacientes con CBC facial de menos de 4 cm de diámetro en 347 pacientes. A los cuatro años de seguimiento, el fallo terapéutico fue de 0,75 % (IC del 95 % de 0,1-3,9) para la cirugía y de 7,5 % (IC del 95 % de 4,2-13,1) para la radioterapia. Los resultados cosméticos fueron buenos para el 87 % de los pacientes tratados con cirugía y para el 69 % de los tratados con radioterapia. ⁽³⁷⁾

En una serie de casos retrospectiva, la recidiva a los cinco y 10 años de 720 pacientes con CBC de cabeza y cuello tratados con radioterapia fue de 4 % y 6 %, respectivamente, mientras que otra serie de 712 pacientes reportó una recidiva a los cinco años de 4,2 %. ^(38,39) Una revisión sistemática encontró que en 33 de 36 estudios, la recidiva luego de la radioterapia nunca superó el 7.9 %. ^(67,68)

Las complicaciones agudas de la radioterapia incluyen la decamación húmeda o seca y la dermatitis erosiva. Los efectos cosméticos adversos a largo plazo incluyen hipopigmentación, telangiectasias, fibrosis, atrofia y raramente radionecrosis de piel, hueso y cartílago. Otra desventaja de la radioterapia es el riesgo de nuevos CBC radioinducidos. La mayoría de las guías recomiendan reservar la radioterapia para personas mayores de 60 años debido a las probables complicaciones y no debe usarse en los síndromes genéticos que predisponen al cáncer de piel tales como el Xeroderma pigmentoso y el Síndrome de Gorlin o enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia). La falta de verificación histológica y del control de los márgenes, así como lo prolongado del tratamiento se describe como otras desventajas. ^(8,67,68)

Existen dos medicamentos tópicos aprobados por las agencias reguladoras para tratar el CBC: el imiquimod al 5 % y el 5-fluoracilo.

Imiquimod

El imiquimod es un agonista de los receptores tipo *toll 7* e induce una respuesta inmunitaria celular contra el tumor. ⁽⁸⁾ El régimen de tratamiento consiste en administrar la crema de imiquimod al 5 %, cinco días por semana durante seis semanas. Aprobado para tumores de bajo riesgo, de pequeño tamaño, del tipo superficial y que pueden ser únicos o múltiples, especialmente si se localizan en el tronco y las extremidades. Un estudio con seguimiento por cinco años confirmó que el imiquimod es superior a la terapia fotodinámica y al 5-fluoracilo. La supervivencia libre de tumor fue de un 80,5 % para el imiquimod, de un 70 % para el 5-fluoracilo y de un 62,7 % para la terapia fotodinámica. ⁽⁴³⁾ Más del 50 % de los pacientes reportaron efectos adversos locales tales como reacciones cutáneas y malestar que pueden ser de tal intensidad para detener o modificar la frecuencia del tratamiento. Cerca de un 5 % presentaron síntomas pseudogripales. El imiquimod ofrece un resultado cosmético superior a la cirugía. ^(8,69,70)

5-Fluoracilo

Aprobado para usarse en CBC de bajo o mediano riesgo en pacientes que no puedan ser tratados por cirugía con una amplia expectativa estética en un régimen de dos veces al día por tres o cuatro semanas. Su efectividad es inferior al imiquimod, pero superior a la terapia fotodinámica. ⁽⁶⁹⁾ Como desventaja se describe una reacción inflamatoria local con eritema intenso sobre la lesión hasta la ulceración. No se recomienda su uso cerca de las mucosas ni en los CBC de alto riesgo. ^(8,69)

Terapia fotodinámica

Esta modalidad de tratamiento ha sido ampliamente ensayada para los CBC superficiales, de bajo riesgo y pacientes que desean un buen resultado estético con voluntad de aceptar un mayor riesgo de recurrencia o que existan

contraindicaciones para la cirugía. ⁽⁶⁵⁾ Los estudios indican que la terapia fotodinámica no es inferior a la criocirugía ni a la cirugía escisional o al 5-fluoracilo pero sí es inferior al imiquimod. ⁽⁴³⁾ Está asociado a pocos eventos adversos entre los que se destacan el dolor durante y después de su aplicación y la reacción local. Eventos más raros han sido la urticaria, la hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel y la cicatriz. ⁽⁴⁴⁾ Algunos estudios sugieren que la terapia fotodinámica puede estar también indicada para los CBC nodulares pero los resultados son inferiores cuando se comparan con los del CBC superficial. ⁽⁷⁰⁾

Ha mostrado tasas de remisión clínica del 89 % a 100 %, con buenos resultados funcionales y estéticos. Los porcentajes de curación están entre el 76 % y el 79 % a los cinco años de seguimiento. La ausencia de confirmación histológica es una desventaja por lo que es preciso un seguimiento mantenido para descartar la recidiva. Está contraindicado en los CBC con subtipo histológico agresivo, en los pigmentados y en los recidivantes. ⁽⁶⁵⁾

Inhibidores de la vía Hedgehog.

Esta modalidad terapéutica está recibiendo gran atención en los últimos años pues prácticamente es la única opción para los CBC localmente avanzados que no sean susceptibles de cirugía y para los CBC metastásicos. La estrategia se basa en el hecho de que las mutaciones de los genes que codifican para las proteínas de la vía *Hedgehog* están en el centro de la patogenia de esta enfermedad. Algunas de estas mutaciones provocan que esta vía esté activada cuando debía estar apagada, de aquí el papel de estos inhibidores. ⁽⁷¹⁾

A esta familia pertenecen las drogas vismodegib y sonidegib, ambas han sido aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA para el tratamiento de los adultos con CBC localmente avanzados que no son tributarios de cirugía y para los CBC metastásicos. ⁽⁷²⁾

El vismodegib demostró su eficacia en los CBC localmente avanzados en el ensayo clínico ERIVANCE, resultado que fue confirmado por otros estudios. De un total de

104 pacientes tratados en el ensayo ERIVANCE, la respuesta objetiva a los 39 meses fue del 60,3 % para el CBC localmente avanzado y del 40,5 % para el CBC metastásico. La media de la duración de la respuesta fue de 14,8 meses para el CBC localmente avanzado y de 26,2 para el metastásico. ^(73,74)

Estos éxitos relativos se han acompañado de efectos adversos frecuentes y serios tales como espasmos musculares, alteraciones del gusto, pérdida de peso y alopecia. Los efectos adversos aparecieron prácticamente en todos los pacientes y en el 21 % de ellos fue necesario detener el tratamiento ⁽⁷¹⁾. Otro estudio evidenció que el vismodegib mejora la calidad de vida de estos pacientes. El tratamiento es costoso y de larga duración. ⁽⁷⁴⁾

Cemiplimab

Esta droga es de reciente desarrollo y aún no aparece recomendada en muchas guías de práctica clínica pero ya ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento del CBC avanzado no susceptibles de tratamiento quirúrgico o radioterapia. Es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de PD1 y pertenece al grupo de los llamados “inhibidores de puntos de control inmunitarios” que estimula la respuesta inmunitaria contra el tumor. En febrero de 2021 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de los CBC localmente avanzados y metastásicos que no responden a la terapia con inhibidores de la vía *Hedgehog*. En un ensayo abierto, multicéntrico, sin grupo control, en pacientes con CBC localmente avanzados o metastásicos, el Cemiplimab ofreció una respuesta objetiva en el 31 % de los pacientes y una respuesta completa en el 6 %. ⁽⁷⁵⁾ Hoy es considerado como el tratamiento de segunda línea para los CBC localmente avanzados y metastásicos. ⁽⁶⁾

1.3 Los interferones en el tratamiento del carcinoma basocelular.

Los interferones y su mecanismo de acción

Los interferones son una familia de polipéptidos con funciones pleiotrópicas que son secretados por diversos tipos celulares del organismo. Existen fundamentalmente tres tipos de interferones: el tipo I, tipo II y tipo III. El tipo I comprende 17 proteínas

distintas donde se incluyen 13 subtipos de interferones dentro de los que se encuentran el interferón alfa, el interferón beta, el interferón épsilon, el interferón kappa y el interferón omega. Hay un solo tipo de interferón II que es el interferón gamma. Los interferones tipo III comprenden tres tipos conocidos como interleucinas 29, 28A y 28B. Los más relevantes para este trabajo son los interferones tipo I, especialmente el alfa-2b y el gamma, pues el HeberFERON está compuesto por una mezcla de estos dos interferones. (16,76,77,78)

Los interferones tipo I han sido los más utilizados como agentes terapéuticos. Desde la primera publicación en 1969 que mostró el efecto antitumoral de los interferones alfa/beta en ratones, el papel de esta citocina para tratar el cáncer ha sido objeto de investigación por más de 50 años. (79) Los estudios iniciales condujeron al desarrollo por las compañías farmacéuticas del interferón α 2 recombinante. Por varios años, el efecto antitumoral de los interferones, mostrado tanto para tumores sólidos como hematológicos, mantuvo una gran atención sobre estos fármacos para la ciencia. Sin embargo, este entusiasmo ha ido decayendo hasta el punto que, actualmente, muchos oncólogos lo consideran una “droga muerta”, que ha sido reemplazada por terapias más novedosas y efectivas. El uso masivo de los interferones tipo I en el cáncer, unido a la expectación excesiva sobre su eficacia, ha contribuido a esta percepción de “fallo” como droga antitumoral. (79)

El interés por explotar modalidades de uso de los interferones por parte de las compañías farmacéuticas ha disminuido pues estas prefieren invertir en el desarrollo de nuevas drogas. (24,25)

Los interferones fueron la primera droga para inmunoterapia aprobada por la FDA, en un momento en que su mecanismo de acción no era bien conocido. Ahora se sabe que el mecanismo de acción antitumoral de los interferones incluye dos ramas: el ataque directo a las células tumorales y la estimulación del sistema inmunitario para que este destruya el tumor. (80)

El análisis inmunohistoquímico de biopsias luego del tratamiento con los interferones demostró un marcado aumento en el número de linfocitos T, con ligera

predominancia de linfocitos T CD4+, lo que propone la importancia de la modulación inmunológica. Se ha demostrado que las células del CBC no expresan el receptor CD95, lo cual impide que las células T citotóxicas induzcan apoptosis de las células tumorales, pero posterior al tratamiento con interferones, éstas expresan dicho receptor, lo que propicia la muerte celular programada de las mismas. ⁽⁸¹⁾

Esta mejor comprensión de los mecanismos moleculares de acción de los interferones puede promover el desarrollo de terapias en las que puede actuar como agente único o en combinación con otras terapias para el cáncer. ⁽¹⁶⁾

En el caso del CBC; existen evidencias que demuestran que la inyección del interferón alfa-2b en la zona del tumor induce la expresión de Fas en las células tumorales, provocando su apoptosis. ⁽⁸²⁾ Un estudio anterior reportó que el interferón gamma aumenta la regresión espontánea del CBC, posiblemente mediante la estimulación de la respuesta inmunitaria antitumoral. ⁽⁸³⁾

De aquí la hipótesis de que la combinación de interferón α -2b y gamma en el HeberFERON pueda ofrecer un efecto sinérgico antitumoral.

Evidencias sobre el efecto terapéutico de los interferones intralesional para el CBC

Varios estudios publicados desde 1980 hasta principios de 1990 demostraron el efecto de los interferones intralesional en el tratamiento del cáncer de piel no melanoma (CBC y carcinoma epidermoide) con un período de seguimiento entre cinco y 10 años. Se reportó por diversos autores una curación persistente y escasas recidivas. Esta modalidad ha sido subutilizada por los dermatólogos a pesar de sus excelentes resultados estéticos pues evita la destrucción de estructuras anatómicas importantes. ^(18,84)

El primer reporte del uso de los interferones intralesional para tratar el CBC data de 1986. Fue una serie de casos compuesta por ocho pacientes con CBC nodulares y superficiales, todos con lesiones inferiores a 20 mm. Se les administró $1,5 \times 10^6$ UI de interferón alfa 2b intralesional, tres veces por semana, durante tres semanas. Al final del tratamiento, los ocho pacientes mostraron una curación completa. ⁽¹⁷⁾

Los estudios iniciales con los interferones arrojaron resultados aceptables usando dosis bajas y un seguimiento a corto plazo (16 semanas). Los autores afirman que es un tratamiento prometedor, práctico, eficaz y cosméticamente bueno para el CBC. ⁽¹⁹⁾ Algunos solo lo recomiendan para el CBC nodular y superficial. ⁽²³⁾ Otros investigadores consideran los interferones como una terapia a tener en cuenta en localizaciones difíciles y de alto riesgo para evitar deformidades con la cirugía. ⁽²⁰⁾

Un trabajo realizado con tumores de localización nasal y con subtipo histológico agresivo con una *n* de 12 pacientes que recibieron tratamiento con interferón alfa 2a concluye que este fármaco puede ser una alternativa terapéutica para esta región anatómica ya que luego de cuatro años de seguimiento no se observó persistencia tumoral, los eventos adversos fueron transitorios y de leves a moderados. ⁽⁸⁵⁾

Estos resultados sirvieron de estímulo para la realización de estudios posteriores con un mayor número de pacientes y con diseños más adecuados ⁽¹⁸⁻²²⁾. Uno de los estudios más relevantes fue realizado en 1990 pues tenía un diseño multicéntrico, con asignación al azar de los participantes a los dos grupos, un grupo fue tratado con placebo y el otro con interferón alfa. Se incluyeron 172 pacientes con CBC nodular/ulcerativo o superficial. El esquema del tratamiento fue similar al estudio mencionado en el párrafo anterior y se utilizó interferón alfa 2b. La curación después del tratamiento fue de un 86% aunque se redujo al 80 % luego de un año de seguimiento. ⁽²³⁾

La mayoría de los estudios de CBC tratados con los interferones han incluido pacientes con tumores de bajo riesgo, principalmente de los tipos nodulares y superficiales. ⁽¹⁸⁻²²⁾ Como se ha mencionado, a este tipo de lesiones de bajo riesgo también se les llama “fáciles de tratar” pues para ellas hay una gran variedad de opciones terapéuticas que ofrecen muy buenos resultados, sin embargo, para los tumores de alto riesgo y especialmente para los llamados agresivos y recidivantes, hay pocas terapias efectivas disponibles. ⁽⁵⁾ Es por ello que resulta de interés indagar si existen estudios que evalúen el tratamiento con interferón en CBC de alto riesgo.

Un estudio realizado en Gotemburgo, Suecia, incluyó a 15 pacientes con CBC agresivos (tumores primarios del tipo morfeiforme o tumores recidivantes), todos de localización facial, que fueron tratados con interferón alfa 2b intralesional según el esquema convencional de tres veces por semanas por tres semanas. Este tratamiento con interferón era previo a una CMM. En cuatro pacientes (27 %) no se detectó presencia de tumor al realizar la CMM. En cinco pacientes (33 %) el tumor se redujo en más de un 75 % y los restantes seis pacientes (40 %) no respondieron al tratamiento. ⁽⁸⁶⁾

Por otra parte, otras investigaciones combinaron los interferones alternando el alfa 2b y el 2a con un seguimiento entre 6 y 24 semanas sin observar recurrencia en este período y con resultados similares en los grupos tratados solo con un interferón o combinados. La combinación consistió en alternar el uso de los interferones en cada administración. ⁽⁸⁷⁾ Otras terapias como la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía se han combinado con los interferones para tratar tumores de piel. ^(16,88)

Una de las limitaciones de los estudios iniciales sobre el efecto de los interferones para el CBC era que solo ofrecían los índices de curación, pero no tenían un seguimiento a largo plazo, por tanto, existía la duda si el interferón curaba el tumor o sencillamente lo controlaba por un tiempo para luego recurrir. ⁽¹⁷⁻²²⁾ De aquí la importancia de realizar estudios con un seguimiento por cinco o más años.

En 2006 se reportó el seguimiento a largo plazo de 98 CBC superficiales y nodulares tratados con interferones y seguidos por una media de 10,5 años. El índice de curación fue del 96 %. ⁽⁸⁹⁾ Otro estudio reportó el seguimiento por siete años de 20 pacientes tratados con interferón alfa 2b. El 55 % mostraron una remisión completa, el 33 % una remisión parcial y el 10 % no respondieron. ⁽⁹⁰⁾

La gran mayoría de los estudios comentados anteriormente concluyen que el interferón es una modalidad terapéutica apropiada para el CBC y que los resultados son comparables a otros tratamientos disponibles.

En cuanto a los eventos adversos, los más frecuentes son la fiebre, el síndrome pseudogripal, cefaleas, náuseas, entre otros. La mayoría de los artículos resumen que el perfil de seguridad es adecuado. ⁽¹⁸⁻²²⁾

A pesar de contar con evidencias sobre sus beneficios terapéuticos que justifican convertirlo en una opción para ciertos tipos de CBC, las principales guías de práctica clínica del mundo no recomiendan los interferones para ninguna variante de CBC. El principal argumento, según la literatura internacional, para esta omisión está relacionado con el coste del tratamiento. ^(24,25)

Algunos artículos describen los interferones como una forma efectiva pero costosa de tratar el CBC. El costo del tratamiento de una lesión oscila entre 500 USD y 760 USD, pero con buenos resultados cosméticos por eso esta opción debe ser dirigida a aquellos pacientes que más se benefician con esta terapéutica. ^(24,25)

El costo, unido al hecho de que muchas industrias productoras de interferón perdieron su interés en este producto, la aparición de nuevos medicamentos para tratar el CBC, la necesidad de un personal entrenado, las varias sesiones de tratamientos que se necesitan para obtener la respuesta y los eventos adversos, son factores que influyeron en la no utilización del interferón en los tumores de piel no melanoma. ⁽¹⁶⁾

HeberFERON en el tratamiento del CBC

HeberFERON es el nombre comercial de la droga cuyo efecto sobre el CBC se evalúa en esta tesis. Es un producto desarrollado y producido por el CIGB de La Habana, Cuba. Es una especie de versión optimizada del interferón terapéutico con la intención de ofrecer una mejor acción antitumoral y un mejor perfil farmacodinámico. Es una mezcla de interferón alfa 2b y gamma, obtenidos por ingeniería genética. Esta formulación fue evaluada en varios estudios preclínicos y clínicos. Por razones de espacio no se aborda todo el proceso de desarrollo de este fármaco que va desde la concepción del producto y pasa por toda una serie de estudios *in vitro* y con modelos animales, hasta llegar a los estudios clínicos y

finalmente, su aprobación para el uso clínico por las autoridades regulatorias cubanas. Para profundizar sobre los aspectos relativos al desarrollo y a las características farmacológicas del HeberFERON, se recomienda un artículo que explica detalladamente todo este proceso. ⁽⁷⁷⁾

A continuación, se comentan las evidencias sobre los efectos terapéuticos de este fármaco en el tratamiento del CBC según los estudios clínicos publicados. La mayoría de los estudios han sido realizados en Cuba y publicados en revistas que no aparecen en la base de datos Medline/Pubmed, de manera que se realizó una búsqueda en las bases de datos de Scopus y Scielo, donde aparecen la mayor parte de estas publicaciones. Las palabras clave para la búsqueda fueron Heberpag, que fue el primer nombre que se le dio y HeberFERON, su nombre actual.

Muchos de estos estudios se han publicados en revistas científicas cubanas. La mayoría son estudios observacionales de presentaciones de casos o serie de casos y el seguimiento que realizan es a corto plazo. ^(38-44, 93) En lugar de analizar estos artículos de manera individual, se hace referencia a dos artículos que resumen las evidencias. ^(91,92) Un estudio se realizó en condiciones experimentales más controladas y el otro en el contexto de la práctica médica habitual. ^(91,92)

El primer artículo se titula “Five years follow-up of patients with non-melanoma skin cancer treated with HeberFERON”, aún no ha sido sometido a una revisión por pares y fue situado el 8 de febrero de 2022 en medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.07.22270604>. Es una especie de resumen de los ensayos clínicos de fase II realizados en Cuba cuyos pacientes se han seguido por cinco años. El estudio incluye tanto CBC como carcinoma epidermoide. Solo se comentan los datos del CBC. Los autores plantean que el objetivo fue evaluar la eficacia, la seguridad y la duración de la respuesta clínica a los cinco años. Incluyeron 75 pacientes con CBC, con una edad promedio de 61,5 años y un predominio del sexo masculino (59 %). El tamaño medio de la lesión fue de 2,4 mm y el 57,3 % se localizaron en el rostro. Una vez finalizado el tratamiento, la mejor respuesta se obtuvo con la mayor dosis de HeberFERON y fue de un 63,4 % de

curación. La recidiva a los cinco años fue de 14,3 % para el conjunto de los pacientes incluidos. ⁽⁹¹⁾

Una vez que el HeberFERON fue aprobado por el CECMED para tratar el CBC en Cuba en 2016, su uso se extendió por varios centros de salud de todo el país. La experiencia del uso del HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual, se ha recogido en un artículo que compila la serie de casos de todo el país. Se describen las características y el desenlace de 640 pacientes tratados con HeberFERON en Cuba desde el 20 de enero de 2017 hasta el 11 de diciembre de 2019. Las características sociodemográficas de esta serie fueron: 57,3 % del sexo masculino y una edad promedio de 67,9±13,8 años. Las características clínicas e histológicas de los tumores incluyeron una amplia variedad de localizaciones y tipos que comprendían lesiones de alto y bajo riesgo. La respuesta clínica al final del tratamiento fue de 61,9 % de curación; 32,7 % de respuesta parcial y una respuesta objetiva de 94,2 %. También plantean que el 100 % de los tumores no mostraron progresión. Resumiendo, el artículo ofrece una completa descripción de lo que ha sucedido con los pacientes cubanos con CBC tratados con HeberFERON en el contexto de práctica médica habitual y concluye que esta mezcla de interferones es altamente efectiva para tratar el CBC. Una gran limitación de este estudio es que, por razones de tiempo, no existe un seguimiento a largo plazo de los pacientes. ⁽⁹²⁾

Los eventos adversos encontrados son los mismos reportados en estudios precedentes, se destacan la fiebre, síntomas pseudogripales, cefalea, malestar general, náuseas, artralgia, astenia, edema y eritema perilesional. Estos eventos no son graves y generalmente, no impiden continuar el tratamiento. ^(33,38-44)

Conclusiones del capítulo

Al explorar el campo de los tratamientos para el CBC hay dos aspectos que llaman la atención: la gran cantidad de opciones terapéuticas disponibles desde tratamientos quirúrgicos, no quirúrgicos locales y sistémicos y la heterogeneidad de la enfermedad que hace necesario una estratificación previa para decidir el tipo de terapia más conveniente para cada sujeto. El principal desenlace para medir la

respuesta al tratamiento de las diferentes terapias disponibles para el CBC, es la recidiva a los 3 o 5 años. La cirugía es la intervención con menor riesgo de recidiva. Se considera que las evidencias existentes son de una certidumbre baja o moderada y que se necesitan muchos más estudios y con mayor rigor metodológico.

En relación con los interferones para el tratamiento del CBC, lo más relevante es la ausencia de esta modalidad terapéutica en las principales guías de práctica clínica. El HeberFERON ha mostrado un perfil de respuesta al tratamiento aceptable, pero se necesitan más evidencias que apoyen la conveniencia de usar esta terapia en un subgrupo particular de pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía.

Diseño Metodológico

CAPÍTULO 2 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1. Diseño de la investigación

El diseño fue el de un estudio observacional de cohorte, multicéntrico, prospectivo, en el contexto de la práctica médica habitual, para describir la curación, la recidiva tumoral, la aparición de un segundo CBC primario y los eventos adversos en los pacientes con CBC facial de alto riesgo tratados con HeberFERON en las consultas de Dermatología de la atención primaria de salud de los Policlínicos de la provincia de Sancti Spíritus.

Los centros de salud participantes fueron: Policlínico “Camilo Cienfuegos” de Yaguajay, Policlínico “Dr. Faustino Pérez” de Cabaiguán, Policlínico “Carlos J Finlay” de Cabaiguán, Policlínico 1 “Antonio Ávila” de Jatibonico, Policlínico 2 “Arcelio Suárez Bernal” de Jatibonico, Policlínico 1 “Manuel de Jesús Lara Cantero” de Trinidad y Policlínico Centro “Juana Naranjo” de la ciudad de Sancti Spíritus.

Los participantes fueron incorporados al estudio en el período comprendido entre el 17 de junio de 2015 y el 28 de febrero de 2018. A partir de su inclusión, cada paciente fue seguido por un período de al menos cinco años para detectar la aparición de recidivas o de un segundo CBC. El período de seguimiento de esta investigación finalizó el 20 de febrero del 2023 a los cinco años de la inclusión del último paciente.

El HeberFERON fue aprobado y registrado en Cuba como una opción terapéutica del CBC por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) el 23 de mayo de 2016 (B-08-040-L03). Desde el año 2015 este fármaco se utilizó como parte de la práctica médica habitual en las consultas de dermatología en la Atención Primaria de Salud con el nombre de HeberPAG aprobado por el CECMED en el año 2008.

2.2. Selección de los participantes

2.2.1. Selección de la muestra

Pacientes con CBC facial de alto riesgo que acudieron a la consulta de Dermatología en los centros de atención primaria de salud de la provincia de Sancti Spiritus en el período antes mencionado y susceptible de ser tratados con HeberFERON según lo siguientes criterios.

Criterios de Inclusión:

- Mayores o igual a 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico clínico, dermatoscópico e histopatológico de CBC facial de alto riesgo, de cualquier tamaño, subtipo clínico e histológico, con o sin tratamientos previos.
- No susceptibles a cirugía por criterios tales como la posibilidad de causar mutilaciones, deformidades, alteraciones funcionales y estéticas por el proceder quirúrgico, por presentar múltiples CBC o antecedentes de cicatrices hipertróficas o queloides. Estos criterios tienen un componente subjetivo por parte del especialista lo cual puede introducir un sesgo de selección; para paliar este problema se realizó un taller previo entre los dermatólogos participantes con la intención de unificar criterios en relación con la susceptibilidad a la cirugía. El paciente rechaza la cirugía como opción personal luego de escuchar el criterio del especialista. Alergia a medicamentos utilizados en el proceder quirúrgico (epinefrina, suturas, lidocaína, etc.).
- Aceptación y voluntariedad de participar en la investigación

Criterios de Exclusión:

- Hipersensibilidad al interferón, excipientes u otras preparaciones utilizadas en el estudio.

- Enfermedad crónica descompensada tales como insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia arterial o renal crónica, referida por el paciente y comprobada mediante la evaluación clínica.
- Antecedentes de isquemias cerebrales no compensadas o convulsiones intratables médicamente.
- Estado general comprometido (caquexia o enfermedades debilitantes).
- Signos de afectación medular.
- Trastorno psiquiátrico severo u otra limitación que impida al paciente dar su consentimiento o dificulte su evaluación.
- Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, lupus discoide fijo crónico, dermatomiositis, esclerodermia)
- Embarazo, puerperio o mujeres lactando.

2.2.2. Criterios para clasificar un CBC facial como de alto riesgo

Se consideró un CBC facial de alto riesgo cuando estuvo presente uno de los siguientes criterios.

- Tumor de cualquier tamaño localizado en áreas de alto riesgo (zona H) que incluye área central de la cara, la nariz y surco nasogeniano, regiones perioculares, peribucal, pre y retroauriculares, pabellón auricular, regiones temporales.
- Tumor mayor ≥ 10 mm en áreas de riesgo medio (zona M), formada por las regiones genianas y frontal de cara.
- Tumor recidivante de cualquier localización facial y tamaño.
- Tumor facial de cualquier localización y tamaño de tipo histológico agresivo tales como: basoescamoso, morfeiforme, infiltrante, mixto y micronodular.

Criterios de salida del tratamiento o seguimiento

- Evento adverso grave
- Fallecimiento
- Voluntad del paciente
- Traslado de provincia o país

2.3. Procedimientos para la intervención

La intervención terapéutica fue realizada por médicos especialistas en dermatología con más de 10 años de experiencia, que laboran en las consultas de dicha especialidad en los diferentes policlínicos de la atención primaria de salud de la provincia de Sancti Spíritus. Los especialistas fueron capacitados en el (CIGB) de La Habana mediante un entrenamiento validado y certificado por el centro de capacitación y formación de recursos humanos de dicha institución. Además, cada año y en dos momentos diferentes se planificaron cursos y entrenamientos para la actualización de los temas relacionados con el CBC, el uso de los interferones, la recogida de la información, el seguimiento y el tratamiento de los eventos adversos.

En la evaluación inicial se elaboró el cuaderno de recogida de datos (Anexo 1) para extraer información como: edad, sexo, antecedentes patológicos familiares de cáncer de piel, recidivas, tratamientos anteriores, enfermedades o síntomas concurrentes, alergias a medicamentos, fototipo cutáneo, entre otros. Mediante el examen físico se describieron las características de las lesiones, el tamaño, la localización y el subtipo clínico. Se realizó fotografía inicial, dermatoscopia y toma de muestra para biopsia de la lesión por ponche de 3 mm para estudio histopatológico. Se indicaron complementarios (hemoglobina, hematocrito, eritrosedimentación, leucograma con diferencial, conteo de plaquetas, glicemia, creatinina, transaminasas).

Intervención Terapéutica

Se realizó en régimen ambulatorio en las consultas de los Policlínicos, la dosis de $10,5 \times 10^6$ UI/ml, la vía de administración perilesional e intradérmica, 3 veces por semana, por 3 semanas consecutivas, hasta completar 9 dosis. Cada bulbo contiene una pastilla liofilizada de HeberFERON equivalente a 3,5 millones de unidades, que se diluye en 1 mL o más de agua para inyección según el tamaño del tumor. En cada aplicación se interrogó y se examinó al paciente en busca de eventos adversos. El paciente fue observado durante 90 minutos luego de la administración del fármaco para recoger efectos adversos inmediatos.

Cada bulbo de HeberFERON contiene: Interferón Alfa 2b humano recombinante $3,0 \times 10^6$ UI, interferón gamma humano recombinante $5,0 \times 10^5$ UI, albúmina sérica humana, trehalosa dihidrato, ácido succínico, agua para inyección. ⁽³²⁾

Evaluación final

Se realizó a las 16 semanas después de la primera dosis para medir la respuesta a la terapéutica. Se tuvieron en cuenta los parámetros de la evaluación inicial: la clínica, la dermatoscopia y una nueva toma de muestra para biopsia mediante ponche de 3 mm para el estudio histopatológico en los pacientes que aceptaron realizar el proceder. Se evaluó la presencia de eventos adversos. Toda la información obtenida fue recolectada en el cuaderno de recogida de datos.

Seguimiento

Se realizó desde su inclusión en la investigación. Al mes de terminar el tratamiento con HeberFERON el paciente fue valorado para comparar el resultado de los complementarios con los realizados en la evaluación inicial, la medición de la lesión y la presencia de eventos adversos. A las 16 semanas de iniciada la terapéutica se evalúa el paciente con la descripción de la respuesta al tratamiento según los criterios clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos y los eventos adversos. En cada consulta de seguimiento, luego de la valoración a las 16 semanas, se realizó examen dermatológico, ganglionar y dermatoscópico. La duración del seguimiento del paciente con CBC facial de alto riesgo fue de 60 meses, el primer año con

frecuencia trimestral, el segundo año semestral y del tercer al quinto año, anual. De cada paciente se recogieron sus datos de contacto (teléfono y dirección particular) para mantener comunicación con el mismo durante este período. Se le informó a cada paciente que, en el caso de detectarse una lesión nueva en la piel de cualquier tipo y localización, durante el período entre una consulta planificada y otra, acudiese de manera inmediata y libremente a la consulta para ser valorado por el especialista.

2.4. Evaluación del desenlace

Se realizó a las 16 semanas después de la primera dosis y durante el seguimiento por 5 años. Las principales variables fueron evaluadas por los especialistas previamente capacitados y entrenados. La respuesta al tratamiento se evaluó teniendo en cuenta las siguientes categorías:

2.4.1. Definición y operacionalización de las variables de respuesta (desenlaces)

2.4.1.1. Respuesta al tratamiento a las 16 semanas

Respuesta Clínica al examen físico y corroborado por la dermatoscopia: ⁽⁹⁴⁾

- Respuesta Completa (RC): Desaparición total de la lesión desde el punto de vista clínico, dermatoscópico.
- Respuesta Parcial (RP): Reducción de al menos el 30% de la suma de los diámetros mayores, tomando como referencia la suma de los diámetros mayores de base.
- Enfermedad Estable (EE): Reducción no suficiente para calificar como respuesta parcial o incremento insuficiente para calificar como enfermedad progresiva, tomando como referencia la suma más pequeña de diámetros mayores desde el inicio del tratamiento.
- Progresión de la Enfermedad (PE): Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como

referencia la suma más pequeña de los diámetros mayores, registrada desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas.

Estudio dermatoscópico para corroborar la respuesta clínica al examen físico:

Se realizó utilizando el dermatoscopio DermLITE DL100 para evaluar las estructuras dermatoscópicas características del CBC y mediante la comparación de la imagen inicial y final de la lesión se clasificaron en:

- Ausencia de tumor: sin evidencia de estructuras específicas para el CBC (estructuras pigmentadas, vasculares, no pigmentadas y no vasculares y la ausencia de retículo pigmentado) al finalizar el tratamiento
- Presencia de tumor: con evidencia de estructuras específicas para el CBC (estructuras pigmentadas, vasculares, no pigmentadas y no vasculares y la ausencia de retículo pigmentado) al finalizar el tratamiento

Respuesta histológica:

Se tomó muestra para biopsia de 3 mm de la lesión al inicio y al final del tratamiento y según informe histopatológico se clasificó en:

- Evidencia histológica de tumor.
- No evidencia histológica de tumor.

Los pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable fueron reevaluados a las 16 semanas para recibir tratamiento quirúrgico

2.4.1.2. Evento adverso.

Se consideró cualquier incidente médico indeseable y no intencionado que ocurrió en el paciente luego de la administración del HeberFERON. Para señalar un evento adverso no es necesario demostrar la relación causal con la administración del fármaco. Puede ser un signo no favorable o inesperado, un hallazgo anormal de laboratorio, un síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso del HeberFERON.

Los eventos adversos se codificaron por órganos y sistemas usando WHO-ART del 2012. ⁽⁹⁵⁾ Se documentaron también los valores anormales de laboratorio, evaluados como de significación patológica por los investigadores.

Toda la información relacionada con la ocurrencia de eventos adversos en los pacientes incluidos en el estudio, se registró en el cuaderno de recogida de datos y se siguió evolutivamente (Anexo 1).

Para clasificar los eventos adversos se utilizaron los siguientes criterios o parámetros:

- Descripción de signos y síntomas
- Gravedad
- Relación de causalidad
- Conducta seguida ante un evento adverso (interrupción definitiva, interrupción temporal, tratamiento no farmacológico, tratamiento farmacológico)
- Recuperación o no del evento adverso

Para la gravedad del evento adverso se utilizó la clasificación CTCAE (Terminología de los Criterios Comunes para Eventos Adversos, versión 4.02 ⁽⁹⁶⁾

- Grado I. Leve: Asintomático o síntomas leves; solo observación clínica; intervención no indicada.
- Grado II. Moderado: Síntomas moderados; limita la actividad de la vida diaria para la edad; intervención indicada mínima, local o no invasiva.
- Grado III. Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente peligroso para la vida. Hospitalización o prolongación de hospitalización indicada; incapacidad; autocuidado restrictivo.
- Grado IV: Consecuencias peligrosas para la vida; indicación de intervención urgente.
- Grado V: Muerte relacionada con el evento adverso.

Relación de Causalidad Algoritmo de la OMS: ⁽⁹⁷⁾

- Definitiva: Secuencia temporal, no puede ser explicado por la/s enfermedad/es que tenga el paciente ni por otros medicamentos. Efecto retirada y Re exposición.
- Probable: Secuencia temporal, es improbable que pueda atribuirse a la enfermedad que tenga el paciente o a otros medicamentos. El efecto retirado debe ser clínicamente razonable. Re exposición (no necesaria).
- Posible: Secuencia temporal, que puede también ser explicado por la/s enfermedad/es que tenga el paciente o por otros medicamentos. No existe información o no está claro el efecto retirada.
- No relacionado: secuencia temporal que sugiere una relación causal improbable (pero no imposible). Existen otras causas alternativas plausibles (enfermedades, otros fármacos).
- Condicional: Se requiere más información para poder evaluarlo adecuadamente o existe información adicional pendiente de analizar.
- No evaluable: No puede evaluarse porque la información es insuficiente o contradictoria. No puede complementarse ni verificarse con información adicional.

2.4.1.3. Recidiva Tumoral

Se consideró cuando reapareció la lesión tumoral en la misma zona donde estuvo localizado el CBC que fue previamente tratado con HeberFERON tras un período de ausencia. Se valoró mediante la clínica, la dermatoscopia y la histopatología durante el seguimiento. Se determinó el tiempo de aparición de la recidiva tumoral y se trató según las modalidades terapéuticas disponibles y las características del paciente.

2.4.1.4. Segundo carcinoma basocelular primario

Aparición subsiguiente de un nuevo CBC con proximidad o no del diagnosticado y tratado previamente con HeberFERON. Se valoró la lesión mediante la clínica, la dermatoscopia y la histopatología durante el seguimiento, determinado por la aparición subsiguiente de una lesión tumoral única o múltiple. Se trató el segundo

CBC primario según las modalidades terapéuticas disponibles y las características del paciente.

2.5. Variables secundarias

- Edad: variable cuantitativa continúa expresada en años cumplidos.
- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica, caracterización biológica según caracteres sexuales (masculino, femenino).
- Fototipo cutáneo: variable cualitativa ordinal, se define como la capacidad de adaptación a las radiaciones ultravioletas que tiene cada persona, es el conjunto de características que determinan si se broncea o no y en qué grado lo hace:
 - ❖ Fototipo cutáneo tipo I: Muy sensible a la luz solar, presenta intensas quemaduras, casi no se pigmenta, descamación ostensible.
 - ❖ Fototipo cutáneo tipo II: Sensible a la luz solar, se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente, descamación de forma notoria.
 - ❖ Fototipo cutáneo tipo III: Sensibilidad normal a la luz solar, se quema moderadamente y se pigmenta correctamente.
 - ❖ Fototipo cutáneo tipo IV: La piel tiene tolerancia a la luz solar, se quema moderada o mínimamente, pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata.
 - ❖ Fototipo cutáneo tipo V: La piel es oscura tiene tolerancia a la luz solar es alta, raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad.
 - ❖ Fototipo cutáneo tipo VI: La piel es negra y su tolerancia es muy alta, no se quema nunca y pigmenta intensamente.
- Ocupación laboral expuesta al sol: Variable cualitativa nominal dicotómica. Si el tipo de trabajo que desempeña lo realiza expuesto al sol. (si/no).
- Antecedentes patológicos familiares de cáncer de cutáneo (APF de CC) hasta el primer grado de parentesco. Variable cualitativa nominal dicotómica. Familiar con padecimiento de cualquier tipo de cáncer de piel. Respuesta si/no.

- Subtipo clínico: Variable cualitativa nominal politómica. Referido a la forma clínica de la lesión en el momento del diagnóstico. Nodular, pigmentado, ulcerado, plano cicatrizal, superficial, morfeiforme.
- Subtipo histológico: Variable cualitativa dicotómica. Relacionado con la forma histológica de lesión. No agresivo (nodular, superficial, adenoideo quístico) y agresivo (morfeiforme, infiltrante, micronodular, basoescamoso).
- Localización de la lesión: Variable cualitativa nominal politómica. Lugar donde se encuentra anatómicamente ubicada la lesión en la superficie cutánea (nariz, mejillas, periocular, pabellón y retro auricular, temporal, frontal, maxilar superior o inferior, frente y mejilla).
- Tamaño de la lesión: Variable cuantitativa continua. Se expresa en milímetros, referida al diámetro mayor de la lesión.
- Tumor recidivante: Variable cualitativa nominal dicotómica. Reparición de una lesión tumoral en la misma zona donde estuvo localizado el CBC que fue previamente tratado con cualquier modalidad terapéutica tras un período de ausencia. Respuesta si/no.
- Respuesta objetiva al tratamiento: Suma de los casos que mostraron respuesta completa y parcial a las 16 semanas del tratamiento con HeberFERON.
- Control de la enfermedad: la suma de los casos que mostraron respuesta completa, parcial y enfermedad estable a las 16 semanas de tratamiento con HeberFERON.

2.6 Técnicas y Procedimientos

2.6.1 Recolección y manejo de datos

Se tomó la información directamente del paciente, de los informes de biopsia y de los resultados de los complementarios, la cual se registró en un formulario previamente diseñado y confeccionado al efecto por el (CIGB) (Anexo 1). En dicho documento se plasmó el seguimiento de los pacientes, así como todo lo concerniente a la ocurrencia de eventos adversos durante y después del

tratamiento. Se recogieron datos demográficos y clínicos de cada paciente, así como la aplicación y los resultados del tratamiento.

Una vez recogidos los datos primarios, se creó una base para registrarlos donde estos fueron introducidos, previa codificación, para realizar los análisis estadísticos correspondientes. Con el fin de garantizar que los datos obtenidos estuviesen exentos de posibles errores se procedió a comprobar su codificación e introducción. Por otra parte, al finalizar el estudio, se listaron todas las variables con el fin de detectar incoherencias que pudieran haber pasado inadvertidas en las revisiones anteriores efectuadas.

2.6.2 Plan de procesamiento y análisis de la información

El procesamiento de la información se realizó de forma automatizada. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0. Se creó una base de datos en el utilitario de Excel de Microsoft Office.

Para describir las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con CBC facial de alto riesgo tratados con HeberFERON y los eventos adversos se emplearon tablas de frecuencias. En el caso de la edad, se utilizó la media, desviación estándar y el rango observado.

Para explorar la relación entre la curación (respuesta clínica) y las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con CBC facial de alto riesgo, se realizó un análisis de asociación univariado basado en el test de independencia Chi Cuadrado. En cada caso, se estimó la razón de ventajas (OR) y su intervalo de confianza del 95%. Estos resultados se presentan en tablas de contingencia.

La respuesta al tratamiento según la ocurrencia de recidiva y la aparición de un segundo CBC primario se describe mediante un análisis de supervivencia (basado en el método no paramétrico de Kaplan-Meier) que explora la asociación de estos desenlaces con las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas.

En cada uno de los subgrupos definidos por estas características, se estimó el tiempo medio de ocurrencia de cada desenlace y su intervalo de confianza del 95%. Además, se aplicó la prueba de log-rank con la finalidad de determinar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los tiempos medios de ocurrencia de dichos desenlaces.

El modelo de regresión de Cox se utilizó para explorar la relación entre estos desenlaces y las variables que resultaran con significación estadística ($p < 0,05$) según los resultados de la prueba de log-rank.

Para ambos desenlaces (recidiva tumoral y segundo CBC) se estimó la supervivencia global y su intervalo de confianza del 95% en tres momentos de tiempo (1, 2 y 5 años); además de la estratificada según la respuesta clínica (completa vs parcial). Estos datos se presentan en gráficos.

Control de los sesgos

Sesgo de Selección

Se controló en la etapa de selección de los participantes utilizando criterios objetivos para el diagnóstico del CBC facial de alto riesgo y estableciendo criterios de selección que posibilitan definir un perfil homogéneo para este tipo de paciente (con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía).

Dado el componente subjetivo que implica establecer un perfil con estas características, se realizó un taller con los dermatólogos participantes con el objetivo de unificar criterios en relación a la susceptibilidad a la cirugía; además de los criterios para clasificar un CBC facial de alto riesgo.

Sesgo de medición (medición de los desenlaces del estudio)

Su control se evidencia desde los procedimientos empleados para la intervención y mediante los criterios objetivos que permiten realizar la evaluación de los desenlaces del estudio.

Confusión

Su control se realizó en la etapa de análisis de los datos, específicamente a través de la estrategia de análisis basada en la regresión de Cox; método multivariado que fue aplicado para explorar la respuesta al tratamiento (ocurrencia de recidiva y aparición de un segundo CBC primario) con las variables que resultaran con significación estadística ($p < 0,05$) según los resultados de la prueba de log-rank.

2.7 Consideraciones éticas

Los pacientes y acompañantes fueron informados de todos los procedimientos previstos en el estudio, tuvieron la oportunidad de consultar todas las dudas sobre la investigación con el médico de asistencia. Se les aseguró la posibilidad de abandonar voluntariamente el estudio si lo desearan, en estos casos se les garantizó el mejor tratamiento posible. Cada paciente firmó el consentimiento informado (Anexo 2). Los datos obtenidos se usaron con fines científicos y mantenidos en el anonimato los de identidad de los sujetos incluidos. Esta investigación se ajusta a las recomendaciones de la declaración de Helsinki (1989) concebidas para quienes realizan investigaciones con seres humanos y revisadas con posterioridad en varias ocasiones. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética Médica y por el Consejo Científico de la institución Policlínico Centro Juana Naranjo León.

Resultados

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del estudio. Se evaluaron 528 casos con diagnóstico clínico, dermatoscópico e histopatológico de CBC facial de los cuales 333 no cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyeron 195 pacientes con CBC de alto riesgo no susceptible de cirugía los cuales fueron todos tratados inicialmente con HeberFERON.

A las 16 semanas del tratamiento, se evaluó la respuesta clínica y dermatoscópica en todos los casos. Del total de pacientes tratados, 143 (73,3 %) tuvieron una curación completa. Solo dos pacientes mantuvieron el mismo tamaño del tumor, mientras que 49 (25,1 %) alcanzaron una respuesta parcial. Un paciente abandonó el tratamiento. Los casos con respuesta parcial y con enfermedad estable, recibieron tratamiento quirúrgico el cual permitió eliminar la lesión y a partir de este momento, los 194 casos se consideraron curados.

Estos 194 pacientes fueron seguidos por cinco años para evaluar la recidiva y la aparición de un segundo CBC primario. En el período de seguimiento ocurrieron 15 abandonos. En el grupo de respuesta completa ocurrieron 12 recidivas y 24 segundos CBC durante los primeros tres años. Dentro de los cuatro a cinco años posteriores, tres pacientes desarrollaron recidiva y cinco un segundo CBC. De los 143 pacientes curados exclusivamente con HeberFERON, 94 se mantenían libres de tumor al final del seguimiento. En el grupo de respuesta parcial y enfermedad estable (51 pacientes) que fueron tratados con HeberFERON y cirugía, ocurrieron nueve recidivas y once segundos CBC durante el periodo de seguimiento y 21 pacientes quedaron libres de tumor.

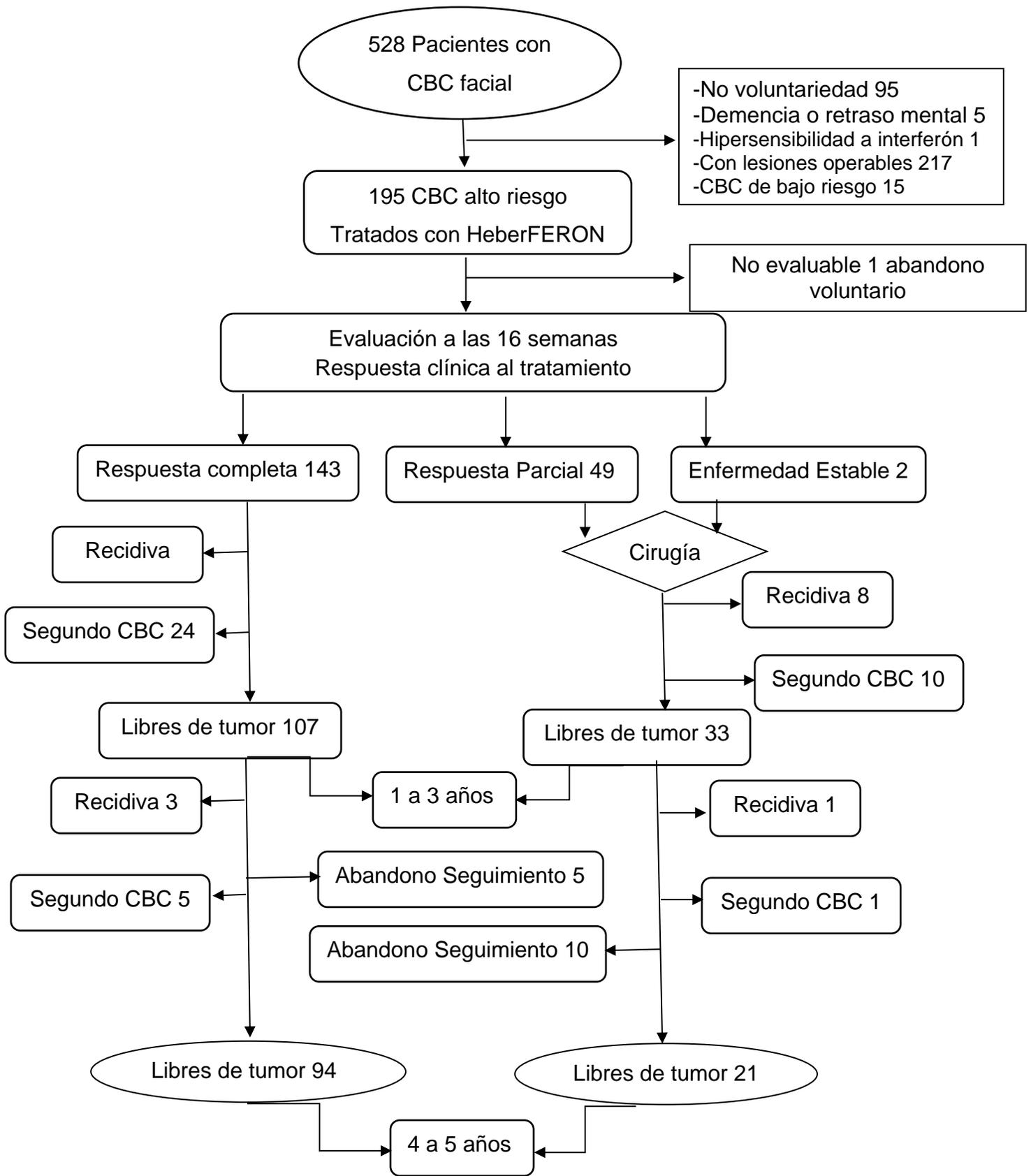


Fig. 1. Flujo de pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo tratados con HeberFERON

Aunque la manera ideal de evidenciar la curación es mediante el análisis histopatológico al final del tratamiento (16 semanas), solo 132 pacientes decidieron realizar la biopsia por ponche de 3 milímetros, de ellos 107 resultaron libres de tumor.

En la tabla 2 se muestran las características basales sociodemográficas, histopatológicas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. Se observa un predominio del sexo masculino (61 %), de la ocupación expuesta al sol (73,3 %), del fototipo cutáneo grado II (50,3 %) y el rango de edad estuvo entre 37 y 93 años.

La localización más frecuente del CBC fue la zona de alto riesgo para un 79,9 % y, dentro de esta, la nariz (47,7 %). El subtipo clínico nodular ulcerado fue el más común para un 40,8 % y predominó el subtipo histopatológico no invasivo (93,4 %).

El tamaño del tumor osciló entre 0.3 mm a 50 mm de diámetro. El 38,5 % de los pacientes refirió antecedentes familiares de cáncer de piel. El 42,1 % de los incluidos en el estudio recibieron tratamiento previo para eliminar el tumor y el procedimiento más común fue la cirugía (39 %). El 28,2 % de los casos presentaban más de dos CBC en el momento del diagnóstico.

Tabla 2. Características basales sociodemográficas, histopatológicas y clínicas de los 195 pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo de recidiva.

Variable	No (%)
Edad†	68,75±12,11 (37-93)
Sexo, masculino	119 (61)
Piel blanca	193 (99)
Ocupación expuesta al sol	143 (73,3)
Fototipo cutáneo	
Tipo I	1 (0,5)
Tipo II	98 (50,3)
Tipo III	90 (46,2)
Tipo IV	6 (3,1)
APF de CC	75 (38,5)
Tamaño de la lesión†	12,43±10,91 (0,3-50)
Subtipo Clínico	
Nodular	60 (30,8)
Superficial	9 (4,6)
Pigmentado	19 (9,7)
Ulcerado	79 (40,5)
Plano cicatrizal	28 (14,4)
Subtipo Histológico	
No agresivo	
Sólido	154 (79)
Adenoideo quístico	8 (4,1)
Superficial	20 (10,3)
Agresivo	
Infiltrante	8 (4,1)
Basoescamoso	2 (1)
Micronodular	2 (1)
Morfeiforme	1 (0,5)
Localización	
Labio superior	3 (1,5)
Nariz	93 (47,7)
Periocular	27 (13,8)
Frontal	12 (6,2)
Mejillas	27 (13,8)
Temporal	7 (3,6)
Pabellón auricular	22 (11,3)
Retroauricular	3 (1,5)
Maxilar inferior	1 (0,5)
Con tratamiento anterior	82 (42,1)
Cirugía	76 (39)
5- Fluoracilo	4 (2,1)
HeberFERON	2 (1)
Lesiones múltiples (>2)	55 (28,2)

†: Media±DE (Mínimo-Máximo) APF de CC: antecedentes patológicos familiares de cáncer cutáneo

En la tabla 3 se observa la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON a las 16 semanas. En 143 pacientes se observó una respuesta completa para un 73,3 % (IC 95 % 67,25-80,16), con una respuesta objetiva en el 98,9 % y un control de la enfermedad en el 100 % de los casos.

Tabla 3. Respuesta clínica a las 16 semanas en 194 pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON.

Respuesta al tratamiento	Respuesta a las 16 semanas al tratamiento con HeberFERON	N (%)	IC 95%
Respuesta Clínica	Respuesta Completa (RC)	143 (73,3)	67,25-80,16
	Respuesta Parcial (RP)	49 (25,1)	
	Respuesta Objetiva (RC+RP)	192 (98,9)	
	Enfermedad Estable (EE)	2 (1,0)	
	Control de la Enfermedad(RC+RP+EE)	194 (100)	

En la figura 2 se muestra el análisis de supervivencia para la recidiva tumoral en los 194 pacientes (los curados con HeberFERON + los curados con HeberFERON + cirugía). Este análisis de supervivencia muestra la media del tiempo que transcurre hasta la aparición de una recidiva. En este caso, la media fue de 55 meses (IC 95 % 53,8-57,4). La probabilidad de estar libres de recidiva a los 5 años fue de del 87,7 % (IC 95 % 82,9-92,4).

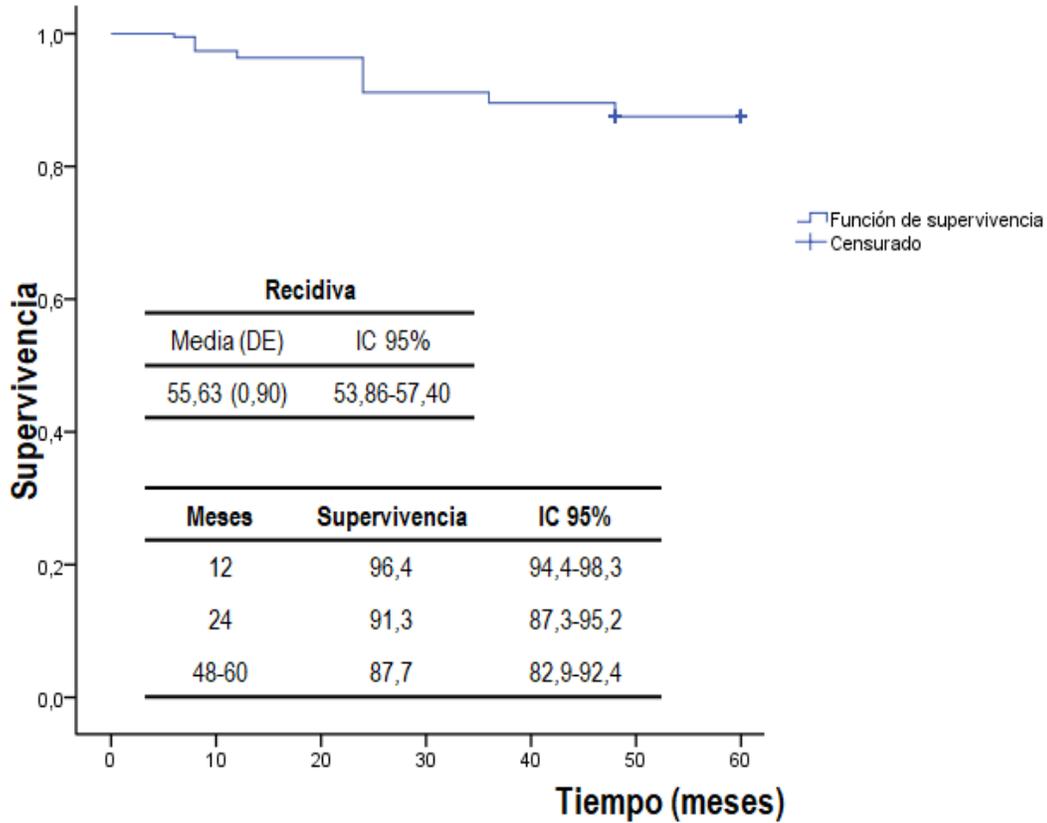


Fig. 2. Análisis de supervivencia para la recidiva tumoral en 194 pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON.

En la figura 3 se muestra el análisis de supervivencia para la aparición del segundo CBC primario en los 194 pacientes (los curados con HeberFERON + los curados con HeberFERON + cirugía). Este análisis de supervivencia muestra la media del tiempo que transcurre hasta la aparición de un segundo CBC primario. La media fue de 52 meses (IC 95 % 50,4-54,9). La probabilidad de estar libres de un segundo CBC a los 5 años fue de del 80,0% (IC 95 % 74,1-85,8).

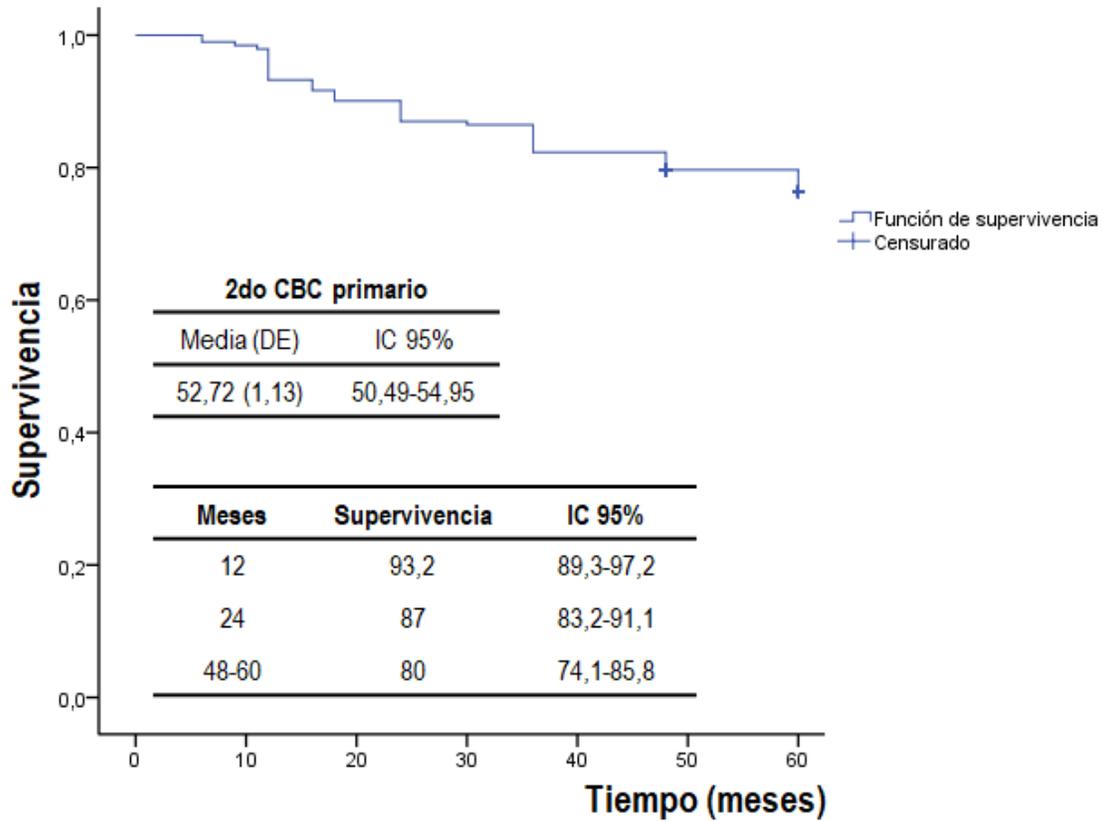


Fig. 3. Análisis de supervivencia por la aparición de un segundo CBC en 194 pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON.

La asociación entre respuesta clínica y las características basales sociodemográficas, histopatológicas y clínicas de los pacientes con CBC facial de alto riesgo se muestra en la tabla 4. Solo mostraron asociación las variables edad y tamaño de la lesión.

Tabla 4. Asociación entre la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON y las características basales sociodemográficas, histopatológicas y clínicas de los pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía.

Variable	Respuesta n (%)		OR	IC 95%	
	Completa 143 (73,3)	Parcial 49 (25,1)			
Edad					
	<=72	89 (84)	17 (16)	3,10	1,57-6,11
	>72	54 (62,8)	32 (37,2)		
Sexo					
	Femenino	56 (76,7)	17 (23,3)	1,21	0,61-2,38
	Masculino	87 (73,1)	32 (26,9)		
Ocupación expuesta al sol					
	No	35 (70)	15 (30)	0,73	0,35-1,50
	Si	108 (76,1)	34 (23,9)		
Fototipo cutáneo					
	Grado I	1 (100)			
	Grado II	73 (75,3)	24 (24,7)	1,03	0,45-2,38
	Grado III	66 (73,3)	24 (26,7)	0,93	0,4-2,15
	Grado IV	3 (75)	1 (25)		
APF CC					
	No	86 (73,5)	31 (26,5)	0,87	0,44-1,71
	Si	57 (76)	18 (24)		
Tamaño de la lesión [†]					
	<20	105 (79,5)	27 (20,5)	2,25	1,14-4,41
	≥20	38 (63,3)	22 (36,7)		
Subtipo Clínico					
	Nodular	46 (78)	13 (22)		
	Superficial	8 (88,9)	1 (11,1)	2,31	0,42-12,55
	Pigmentado	12 (70,6)	5 (29,4)	0,69	0,26-1,81
	Ulcerado	56 (70,9)	23 (29,1)	0,70	0,37-1,33
	Plano cicatrizal	21 (75)	7 (25)	0,86	0,37-2,01
Lesiones múltiples (>2)					
	No	105 (76,6)	32 (23,4)	1,46	0,73-2,94
	Si	38 (69,1)	17 (30,9)		

Fototipo cutáneo: Se excluyó grado 1, cada categoría se compara con el efecto global, excepto la categoría de referencia (grado 4). Subtipo clínico: cada categoría se compara con el efecto global, excepto la categoría de referencia (nodular). APF de CC: antecedentes patológicos familiares de cáncer cutáneo

En la figura 4 se compara la supervivencia para la recidiva entre pacientes tratados exclusivamente con HeberFERON (respuesta completa luego del tratamiento inicial) y los tratados con HeberFERON + cirugía (respuesta parcial y enfermedad estable luego del tratamiento inicial). La media en cuanto a la aparición de una recidiva para

los tratados con HeberFERON y cirugía fue de 52,8 meses (IC 95 %: 48,3-57,3) mientras que para la respuesta completa fue de 56,8 meses (IC 95%: 54,8-58,35). Según este mismo análisis, a los 5 años de seguimiento, el 89,5 % (IC 95 % 83,6-95,4) de los pacientes tratados exclusivamente con HeberFERON tenían la probabilidad de estar libres de recidiva mientras que para los pacientes tratados con HeberFERON + cirugía esta cifra fue de 81,6 % (IC 95 % 71,8-91,4). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

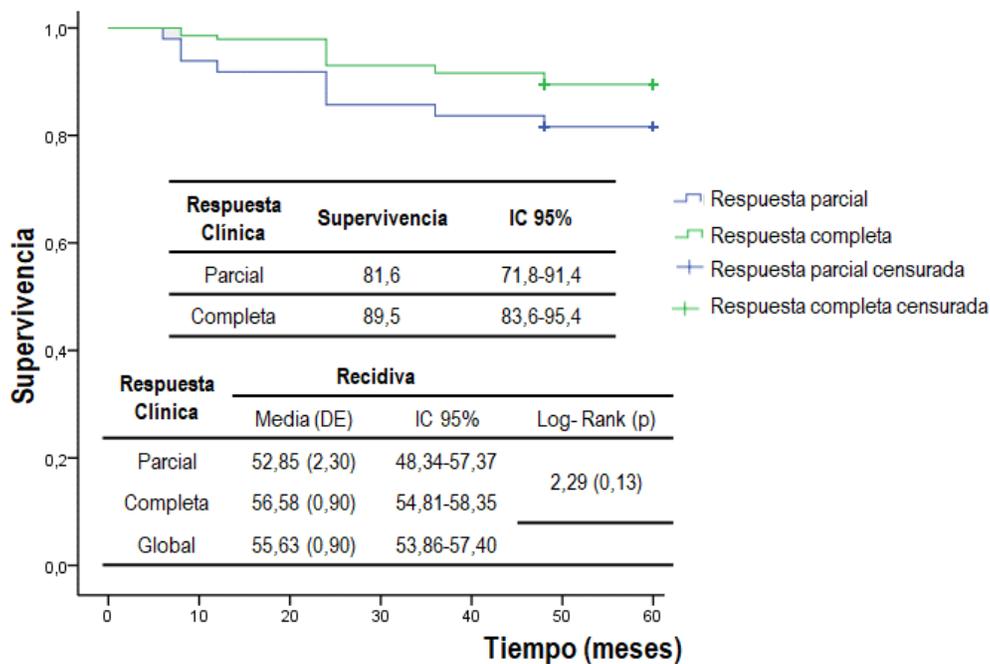


Fig. 4. Comparación de la supervivencia para la recidiva tumoral entre pacientes con CBC facial de alto riesgo tratados exclusivamente con HeberFERON (respuesta completa luego del tratamiento inicial) y los tratados con HeberFERON + cirugía (respuesta parcial y enfermedad estable luego del tratamiento inicial).

En la tabla 5 se muestra el análisis de la asociación entre las variables sociodemográficas, histopatológicas y clínicas con la ocurrencia de recidiva. La variable asociada a la ocurrencia de una recidiva fue el tipo histológico. Esta asociación fue confirmada mediante la regresión de Cox con un HR de 2,95 y un IC del 95 % de 1,01-8,64.

Tabla 5. Asociación entre la ocurrencia de recidiva y las características basales y sociodemográficas de los 194 pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON.

Variable	RECIDIVA n (%)		SUPERVIVENCIA MEDIA	IC 95%	Valor P
	SI 24 (12,4)	NO 170 (87,6)			
Edad					
<=72	13 (12)	95 (88)	56,14	54,01-58,28	0,82
>72	11 (12,8)	75 (87,2)	55,05	52,20-57,98	
Sexo					
Masculino	16 (13,4)	103 (86,6)	54,90	52,43-57,37	0,53
Femenino	8 (11,7)	67 (89,3)	56,90	52,43-57,37	
Ocupación expuesta sol					
No	9 (17,6)	42 (82,4)	54,51	50,90-58,11	0,19
Si	15 (10,5)	128 (89,5)	56,13	54,10-58,08	
Fototipo cutáneo [†]					
Grado I		1 (100)			
Grado II	9 (9,3)	88 (90,7)	56,74	54,55-58,93	0,13
Grado III	15 (16,7)	75 (83,3)	54,20	51,29-57,10	
Grado IV		6 (100)			
APF CC					
No	12 (10,1)	107 (89,9)	56,55	54,52-58,58	0,22
Si	12 (16)	63 (84)	54,29	51,13-57,45	
Tamaño de la lesión					
<2	16 (12)	117 (88)	55,50	53,26-57,74	0,88
≥2	8 (12,9)	53 (87,1)	56,06	53,41-58,72	
Subtipo Clínico [†]					
Nodular	11 (18,6)	48 (81,4)	53,49	49,66-57,31	
Superficial		9 (100)			
Pigmentado	1 (5,3)	18 (94,7)	58,10	54,49-61,72	0,31
Ulcerado	10 (12,7)	69 (87,3)	55,62	52,88-58,35	
Plano cicatrizal	2 (17,1)	26 (92,9)	57,42	53,79-61,06	
Subtipo Histológico					
No agresivo	20 (11)	161 (89)	56,05	54,03-57,80	0,03
Agresivo	4 (30,8)	9 (69,2)	50,46	41,49-59,42	
Localización					
Bajo Riesgo	4 (10,5)	34 (89,5)	56,84	55,85-59,83	0,67
Alto Riesgo	20 (19,8)	136 (87,2)	55,39	53,35-57,44	
Tratamiento anterior					
Si	14 (17,1)	68 (82,9)	54,53	51,74-57,32	
No	10 (8,9)	102 (91,1)	56,51	54,29-58,74	0,10
Lesiones múltiples (>2)					
No	17 (12,2)	122 (87,8)	55,95	54,01-57,89	0,88
Si	7 (12,7)	48 (87,3)	54,98	51,23-58,72	
Respuesta Clínica					

Parcial	9 (18,4)	40 (81,6)	52,85	48,34-57,37	0,13
Completa	15 (10,5)	128 (89,5)	56,58	54,81-58,35	

†: Se excluyeron las categorías con todos los casos censurados.

Valor p correspondiente a la prueba de Log-Rank. Para la respuesta clínica se excluyeron 3 con enfermedad estable o no evaluable (no presentaron recidiva). APF de CC: antecedentes patológicos familiares de cáncer cutáneo

En la figura 5 se compara la supervivencia para un segundo CBC entre pacientes tratados exclusivamente con HeberFERON y los tratados con HeberFERON + cirugía. La media en cuanto a la aparición de un segundo CBC para la respuesta parcial y enfermedad estable fue similar con 52,5 meses (IC 95 % 48,2 -56,8) con respecto a la respuesta completa que fue de 52,7 meses (IC 95 % 50,1-55,4). Según este mismo análisis, a los cinco años de seguimiento, el 80,4 % (IC 95 % 74,5-86,3) de los pacientes tratados exclusivamente con HeberFERON tenían la probabilidad de estar libres de segundo CBC, mientras que para los pacientes tratados con HeberFERON + cirugía esta cifra fue de 77,6 % (IC 95 % 65,8-89,4). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

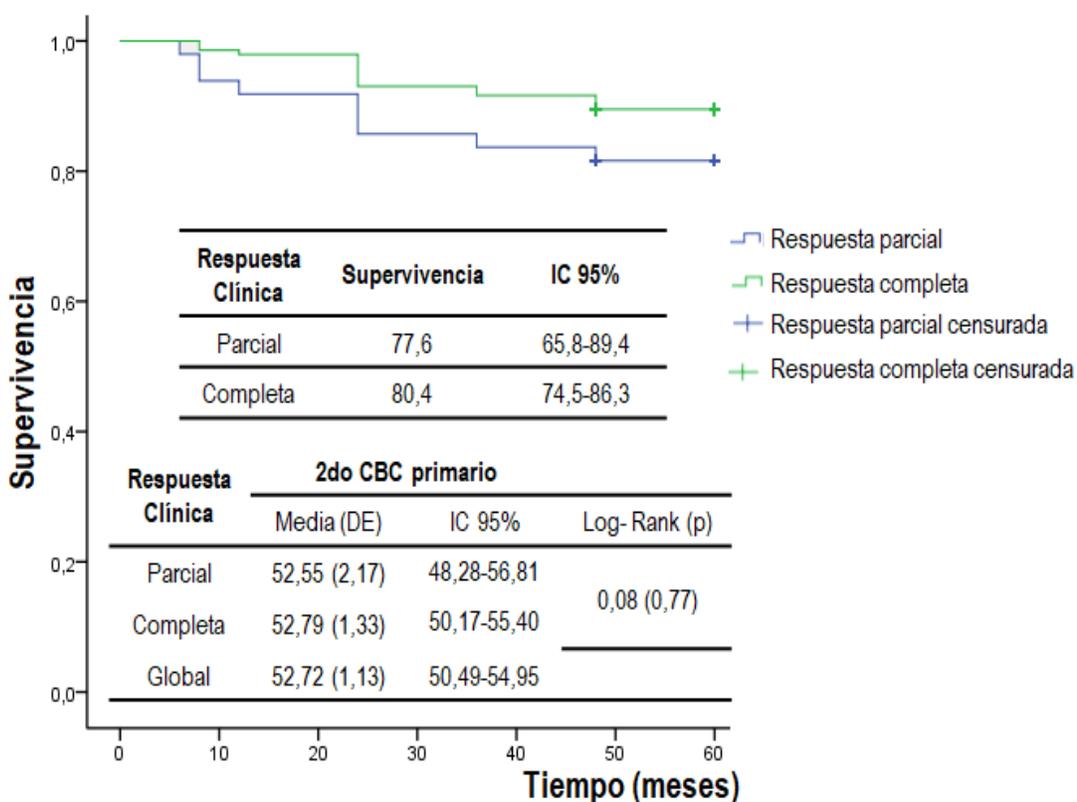


Fig. 5. Comparación de la supervivencia para un segundo CBC entre pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo tratados con HeberFERON (respuesta completa luego del tratamiento inicial) y los tratados con HeberFERON + cirugía (respuesta parcial y enfermedad estable luego del tratamiento inicial).

La asociación entre la ocurrencia de un segundo CBC y las características basales sociodemográficas, histopatológicas y clínicas de los pacientes con CBC se muestra en la tabla 6. Solo se evidenció una asociación con la presencia de lesiones múltiples en el momento del diagnóstico. Esta asociación fue confirmada mediante la regresión de Cox con un HR de 2,10 y un IC del 95 % de 1,12-3,94.

Tabla 6. Asociación entre la ocurrencia de un segundo CBC y las características basales y sociodemográficas de los 194 pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON.

Variable	2 CBC n (%)		SUPERVIVENCIA MEDIA	IC 95%	Valor P
	SI 40 (20,6)	NO 154 (79,4)			
Edad					
<=72	21 (19,4)	87 (80,6)	52,60	49,45-55,75	0,71
>72	19 (22,3)	67 (77,7)	53,04	50,00-56,11	
Sexo					
Masculino	26 (21,8)	93 (78,2)	52,37	49,45-55,28	0,60
Femenino	14 (18,7)	61 (81,3)	53,49	50,13-56,85	
Ocupación expuesta sol					
No	7 (13,5)	44 (86,5)	55,41	51,99-58,82	0,16
Si	33 (23,1)	110 (76,9)	51,87	49,15-54,59	
Fototipo cutáneo [†]					
Grado I		1 (100)			
Grado II	23 (23,7)	74 (76,3)	51,75	47,70-54,58	0,54
Grado III	16 (17,8)	74 (82,2)	54,13	51,16-57,10	
Grado IV	1 (16,7)	5 (83,3)	48,00	48,00-48,00	
APF CC					
No	19 (16)	100 (84)	54,18	51,63-56,73	0,05
Si	21 (18)	54 (72)	50,61	46,63-54,58	
Tamaño de la lesión					
<20	27 (20,3)	106 (79,7)	52,91	50,23-55,58	0,88
≥20	13 (21,3)	48 (78,7)	52,57	48,66-56,48	
Subtipo Clínico					
Nodular	13 (22)	46 (78)	53,62	49,95-57,29	
Superficial	1 (11,1)	8 (88,9)	58,66	56,20-61,13	
Pigmentado	4 (21,1)	15 (78,9)	52,63	46,04-59,21	0,95
Ulcerado	16 (20,3)	63 (79,7)	52,51	48,97-56,05	
Plano cicatrizal	6 (21,4)	22 (78,6)	50,10	43,02-57,19	
Subtipo Histológico					
No agresivo	37 (20,4)	144 (79,6)	52,91	50,66-55,17	0,78
Agresivo	3 (23,1)	10 (76,9)	51,23	41,27-61,19	
Localización					
Bajo Riesgo	8 (21,1)	30 (78,9)	52,10	46,90-57,30	0,88
Alto Riesgo	32 (20,5)	124 (79,5)	52,97	50,53-55,41	
Tratamiento anterior					
Si	15 (18,3)	67 (81,7)	53,02	49,61-56,43	0,54
No	25 (22,3)	87 (77,7)	52,64	49,74-55,53	
Lesiones múltiples (>2)					
No	23 (16,5)	116 (83,5)	55,00	52,84-57,15	0,01
Si	17 (30,9)	38 (69,1)	47,25	41,97-52,53	
Respuesta Clínica					
Parcial	11 (22,4)	38 (77,6)	52,55	48,28-56,81	0,77

Completa	29 (20,3)	114 (79,7)	52,79	50,17-55,40
----------	-----------	------------	-------	-------------

†: Se excluyeron las categorías con todos los casos censurados. Valor p correspondiente a la prueba de Log-Rank. Para la respuesta clínica se excluyeron 3 casos (Enfermedad estable y no evaluable). APF de CC: antecedentes patológicos familiares de cáncer cutáneo.

La tabla 7 muestra la frecuencia de pacientes con eventos adversos. Todos los pacientes reportaron dolor en el sitio de inyección y fiebre (100%). Solo el 2,6 % presentó elevación de las transaminasas. El 1 % de los casos mostraron alteración en el recuento de plaquetas, en el conteo de leucocitos y anemia.

Tabla 7. Frecuencia de eventos adversos en 195 pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON.

Eventos Adversos	Pacientes (%)
Cualquier evento adverso	195 (100)
Fiebre	195 (100)
Dolor en el sitio de inyección	195 (100)
Cefalea	185 (94,9)
Astenia	131 (67,1)
Artralgia	129 (66,1)
Eritema y edema en el sitio inyección	41 (21)
Escalofríos	35 (18,9)
Nauseas	34 (17,4)
Diarreas	29 (14,9)
Vómitos	14 (7,1)
Sepsis local	10 (5,1)
Depresión	5 (2,6)
Alteración de transaminasas	5 (2,6)
Reducción del recuento de plaquetas	2 (1)
Reducción del conteo de leucocitos	2(1)
Anemia	2(1)

En la tabla 8 se observa la frecuencia e intensidad de los eventos adversos. Se presentaron 1005 eventos, 758 (75,4 %) de intensidad moderada. No hubo eventos adversos graves. El dolor en el sitio de la inyección fue un evento moderado (19,2 %), al igual que la fiebre (19,2 %). El edema y el eritema en el sitio de la inyección (4,1 %) provocaron que varios pacientes tuviesen que interrumpir el esquema de tratamiento de manera temporal.

Tabla 8. Frecuencia e intensidad de eventos adversos en 195 pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON

Total de Eventos Adversos		N eventos (%)
Total de Eventos Adversos		1005 (100%)
Fiebre	N	195 (19,4)
	Leve	1 (0,09)
	Moderado	194 (19,3)
Dolor en el sitio de inyección	N	195 (19,3)
	Leve	-
	Moderado	195 (19,3)
Cefalea	N	185 (18,4)
	Leve	75 (7,5)
	Moderado	110 (10,9)
Astenia	N	131 (13,3)
	Leve	45 (4,8)
	Moderado	86 (8,5)
Artralgias	N	129 (12,8)
	Leve	55 (5,5)
	Moderado	74 (7,4)
Edema y eritema en el sitio	N	41 (4,1)
	Leve	6 (0,6)
	Moderado	35 (3,3)
Escalofríos	N	35 (3,4)
	Leve	22 (2,2)
	Moderado	13 (1,2)
Nauseas	N	34 (3,3)
	Leve	12 (1,5)
	Moderado	22 (1,2)
Diarreas	N	29 (2,8)
	Leve	29 (2,8)
	Moderado	-
Vómitos	N	14 (1,4)
	Leve	3 (0,3)
	Moderado	11 (1,1)
Sepsis local	N	10 (1,0)
	Leve	-
	Moderado	10 (1,0)
Depresión	N	5 (0,5)
	Leve	2 (0,2)
	Moderado	3 (0,3)
Alteración de transaminasas	N	5 (0,5)
	Leve	3 (0,2)
	Moderado	3 (0,3)
Reducción del recuento de plaquetas	N	2 (0,2)

	Leve	2 (0,2)
	Moderado	0
Reducción del conteo de leucocitos	N	2 (0,2)
	Leve	2 (0,2)
	Moderado	-
Anemia	N	2 (0,2)
	Leve	-
	Moderado	2 (0,2)

En la tabla 9 se muestra la caracterización de los eventos adversos en pacientes tratados con HeberFERON. La mayoría de los eventos adversos reportados fueron de causalidad definitiva (87,1 %), en el 97,5 % de los casos esto no provocó la interrupción del tratamiento. No se produjo ningún evento adverso grave, no hubo necesidad de modificaciones de dosis. Fue necesario interrumpir de manera temporal el esquema de tratamiento por 24 eventos (2,4 %), relacionados con el eritema y edema perilesional.

Tabla 9. Caracterización de los eventos adversos según la intensidad, relación de causalidad, actitud ante el fármaco y resultados en pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON.

		n (%)
Total de Eventos Adversos		1005 (100 %)
Intensidad	Leve	247 (24,6)
	Moderado	758 (75,4)
Relación de Causalidad	Definitiva	875 (87,1)
	Probable	93 (9,2)
	Posible	35 (3,4)
	No relacionado	2 (0,1)
Actitud respecto al fármaco	Sin cambios en la actitud farmacológica	980 (97,5)
	Interrupción Temporal	24 (2,4)
	Interrupción definitiva	1 (0,1)
Resultados	Recuperado	1005 (100)
	No recuperado	-

Discusión

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

Esta tesis reporta la descripción y el análisis de la respuesta al tratamiento con HeberFERON perilesional en pacientes con CBC facial de alto riesgo no susceptibles de cirugía. Se utilizó un diseño observacional de cohorte prospectivo en el que cada paciente fue tratado y seguido por un tiempo mínimo de cinco años. La intervención y la evaluación de los desenlaces se efectuaron en el contexto de la práctica médica habitual, en varias instituciones de la atención primaria de salud en la provincia de Sancti Spíritus.

La respuesta a la principal pregunta científica fue que esta modalidad terapéutica aplicada a pacientes con CBC facial de alto riesgo, no susceptibles de cirugía, ofrece un resultado similar, o ligeramente inferior, a las principales modalidades terapéuticas no quirúrgicas que recomiendan las guías de práctica clínica para este tipo de pacientes. Hasta donde sabemos, esta es la cohorte con mayor número de pacientes de CBC facial de alto riesgo, no susceptibles de cirugía, tratados con interferón perilesional en centros de atención primaria de salud, en el contexto de la práctica médica habitual, seguidos por cinco años.

Como este estudio carece de un grupo de comparación, es difícil saber con certeza si los valores estimados en las tres variables de salida utilizadas para expresar la respuesta al tratamiento (curación, recidiva y aparición de un segundo CBC) son superiores o inferiores a terapias similares. Por tanto, para realizar la comparación se utilizaron otros estudios, tomados de la literatura, de pacientes con características similares y que midan las mismas variables de desenlace.

Entre los criterios de inclusión de esta cohorte estaba el hecho de que los pacientes, por una u otra razón, no fuesen susceptibles de tratamiento quirúrgico, por tanto, los artículos científicos que evalúan la cirugía para el CBC no participan en esta comparación. Por otra parte, de los tratamientos no quirúrgicos que recomiendan las principales guías de práctica clínica, la mayoría son recomendados para CBC de bajo riesgo, tales como las cremas de imiquimod y 5-fluoracilo, así como la terapia fotodinámica. Ninguna de estas modalidades es apropiada para los CBC de alto

riesgo. Para los CBC de alto riesgo de recidiva, que no sean susceptibles de cirugía, solo quedan como opción la radioterapia y los tratamientos sistémicos con inhibidores de la vía *Hedgehog* o de los puntos de control inmunitarios (anticuerpos anti-PD1). (1,4,8,59)

El finalizar el tratamiento, 143 (73,3%) pacientes tuvieron una respuesta completa o curación. Los 49 (25,1 %) pacientes que tuvieron una respuesta parcial, más otros dos con enfermedad estable, se convirtieron en susceptibles de cirugía (producto de la reducción del tumor) y se les extirpó la lesión por lo que, a partir de ese momento, se consideran curados. Ocurrió un abandono voluntario durante el tratamiento. Estos 194 pacientes fueron objeto de seguimiento por cinco años. De modo que se asume que la terapéutica con HeberFERON, ya sea solo o combinado con cirugía posterior, ofreció una curación a corto plazo superior al 98 %. Sin embargo, esta variable, que refleja la respuesta al tratamiento a corto plazo, no es la más adecuada cuando se pretenden comparar diferentes modalidades terapéuticas. (5)

Es imprescindible realizar un seguimiento, por al menos cinco años, para considerar curado al paciente. Por esta razón, este diseño contempló un período de seguimiento de cinco años para poder medir las otras dos variables de salida (recidiva y aparición de un segundo CBC). A los 143 curados, tratados exclusivamente con HeberFERON, se agregaron los 52 curados con HeberFERON + cirugía y todos fueron seguidos por cinco años, 15 pacientes (7,7 %) abandonaron el estudio por diversas causas.

Las variables recidiva y aparición de un segundo CBC fueron evaluadas mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. El análisis de supervivencia para los 194 pacientes mostró que desarrollaron una recidiva a los 55,6 meses (IC 95 % de 53,8 - 57,4), (Figura 2) y un segundo CBC a los 52,7 meses (IC 95 % de 50,4 a- 54,9) (Figura 3), como media.

A los cinco años, el 87,7% (IC 95 %, 82,9-92,4) de los pacientes tenían la probabilidad de estar libre de recidiva. Esta es la variable más importante de este

estudio. El análisis de supervivencia también se realizó para la aparición de un segundo CBC y mostró que la probabilidad de estar libres de un segundo CBC a los cinco años fue del 80 % (IC 95 % 74,1-85,8). Esta variable no suele medirse en los estudios que evalúan el tratamiento de los CBC pues, cómo la mayoría de las modalidades terapéuticas son locales, se considera que solo influyen sobre la lesión que se está tratando.

Estudios anteriores han sugerido que el HeberFERON puede tener efecto sobre el área vecina al tumor e impedir el desarrollo de nuevos CBC. ^(91,98) En uno de dichos estudios la incidencia de nuevos CBC fue inferior a lo que se espera según la literatura y los autores proponen la interesante hipótesis de que esto puede ser debido al efecto del fármaco sobre los tejidos vecinos que inhibe el surgimiento de nuevos CBC. ⁽⁹¹⁾ Resulta difícil tener otros estudios como referencia para explorar esta hipótesis pues, como se expresa, la aparición de un segundo CBC no se analiza en la mayoría de los estudios.

La principal referencia para comparar es una revisión sistemática que analiza el riesgo de aparición de un segundo CBC. La revisión incluye un estudio en el que se siguieron 1 000 pacientes por cinco años y el 36 % desarrolló un nuevo CBC. ⁽⁹⁹⁾ Esta sería, aproximadamente, la cifra esperada en esta investigación. Sin embargo, solo el 20 % de los pacientes del estudio desarrollaron un nuevo CBC a los cinco años, alrededor de un tercio menos que lo esperado, pero muy superior a lo encontrado en el estudio mencionado anteriormente. ⁽⁹¹⁾ La hipótesis de que el HeberFERON puede disminuir la aparición de un segundo CBC merece ser explorada con más profundidad.

También se realizó un análisis de supervivencia para determinar si existían diferencias entre los dos grupos (los curados solamente con HeberFERON y los curados con HeberFERON + cirugía) en cuanto al desarrollo de una recidiva o de un segundo CBC. Dicho análisis mostró que, aunque los pacientes que curan solo con HeberFERON (los que tuvieron una respuesta completa) demoran más tiempo en tener una recidiva y un segundo CBC que los pacientes que curaron con HeberFERON + cirugía (que tuvieron una respuesta parcial o enfermedad estable

al tratamiento con HeberFERON), esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figuras 4 y 5). Hasta aquí lo más relevante relacionado con el análisis de los resultados del tratamiento con HeberFERON según las tres variables de salida.

Otro de los objetivos de esta tesis fue describir el perfil de seguridad de esta modalidad terapéutica. Como muestran las tablas 7, 8 y 9, los efectos adversos son frecuentes (todos presentaron al menos uno de ellos) y pueden ser molestos para el paciente. Por otra parte, ninguno es de gravedad y generalmente permiten completar todas las sesiones de administración del fármaco. Todos presentaron fiebre y dolor en el sitio de la inyección, le siguieron en orden de frecuencia la cefalea, la astenia, las artralgias, el eritema en el sitio de inyección, los escalofríos y las náuseas, entre otros. Muchos de estos eventos se deben a la naturaleza del fármaco: una lincocina que dispara los mecanismos de la inflamación, de aquí la importancia de acompañar la terapia con drogas antiinflamatorias no esteroideas.

(33,61,78)

Los eventos adversos de los interferones pueden contribuir al no cumplimiento del esquema de tratamiento, con impacto negativo en la respuesta clínica. Dentro de los eventos adversos resaltan: los efectos constitucionales, los neuro-psiquiátricos, los hematológicos y los hepáticos. La toxicidad aguda se caracteriza por el síndrome pseudogripal (fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia, astenia, artralgia, y malestar general), que se manifiesta entre las 3 y 6 horas después de recibir el tratamiento.

(33,61)

El mecanismo de la inducción de la fiebre para el interferón alfa está dado porque este funciona intrínsecamente como un pirógeno y el aumento de la temperatura está relacionado con la interacción de este con los receptores μ opioides en el hipotálamo. En el caso del interferón gamma estimula la secreción de otras citocinas como la IL-1, que es un pirógeno endógeno. ⁽³³⁾

Esta sintomatología es el resultado de varias citocinas, como la interleucina (IL)-1, la IL-6, y el TNF- α (factor de necrosis tumoral), que actúan como parte de la

respuesta inflamatoria. Estas proteínas son los principales pirogénos endógenos, los cuales activan los receptores de las neuronas termosensibles en el área preóptica del hipotálamo (centro de la fiebre en el cerebro), que no está protegido por la barrera hematoencefálica. Adicionalmente, IL-1 y TNF- α activan la producción de prostaglandina E por las células gliales, las que pueden apagar el termostato central y llevar a la fiebre. ⁽³³⁾ La fiebre es el evento adverso más común que presentaron los pacientes en la presente investigación, fue de intensidad moderada y requirió la administración de un fármaco para su reducción. La mayoría de los estudios cubanos que utilizaron el HeberFERON en el tratamiento del CBC reportan la fiebre como un evento adverso frecuente. ^(29,30,31,34,35,36)

Entre las alteraciones hepáticas y hematológicas se destacan la elevación de las transaminasas y la ocurrencia de neutropenia que se desarrollan en los primeros días del tratamiento. También puede ocurrir la disminución del conteo de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Aunque estas manifestaciones son frecuentes, se caracterizan por ser transitorias, dosis dependientes y reversibles al cesar el tratamiento. ^(33,61,100)

Un estudio sobre la seguridad del HeberFERON en pacientes con CBC palpebral realizado en el Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer” en La Habana, Cuba, concluye que el eritema palpebral y el dolor en el sitio de la inyección constituyeron los eventos adversos locales más frecuentes y dentro de los sistémicos la fiebre, la artralgia y la cefalea. Confirma esta investigación que el HeberFERON es una buena alternativa no quirúrgica, segura y bien tolerada para tratar pacientes carcinoma basocelular. ⁽³³⁾

La valoración sobre el perfil de seguridad es que estos eventos adversos, aunque generalmente no son graves y son más bien transitorios durante el ciclo de tratamiento, no son despreciables, son frecuentes y molestos. Por tanto, estos eventos adversos deben tenerse en cuenta en el momento de la toma de decisiones sobre qué terapia aplicar a un paciente concreto. Se le debe explicar bien al paciente qué puede esperar, acerca de los beneficios y daños, de un tratamiento con HeberFERON frente a otras opciones disponibles.

Tal vez el artículo de referencia más útil para iniciar las comparaciones con el presente estudio es una revisión sistemática reciente de la biblioteca Cochrane que analiza todas las variantes de intervenciones para el CBC, incluyendo el interferón. Se podría decir que esta es la revisión “definitiva”, hasta el momento, para conocer la respuesta al tratamiento de estas terapias. ⁽³⁷⁾

Los criterios para seleccionar los trabajos a incluir en esta revisión sistemática fueron: Los ECA de intervenciones para CBC en adultos inmunocompetentes con un CBC primario comprobado por histología. Los grupos de comparación elegibles fueron placebo, tratamientos activos, otras terapias o ningún tratamiento. Se seleccionaron 52 ECA que incluyeron un total de 6 690 pacientes, con una media de 89 por ECA (nótese que esa media de la *n* es inferior a la de este estudio). Todas las investigaciones fueron realizadas en instituciones de atención secundaria de salud. Se incluyeron más hombres que mujeres. La duración de los estudios estuvo en un rango de seis semanas a 10 años, con un promedio de 13 meses de seguimiento (de aquí la relevancia de la investigación presentada con un período de cinco años de seguimiento). ⁽³⁷⁾

La mayoría de los estudios (48/52) solo incluyeron tumores nodulares y superficiales de bajo riesgo (otro aspecto a favor de la novedad del presente estudio y de la cautela a tener al comparar la respuesta al tratamiento pues se comparan tumores de buen pronóstico con los de peor pronóstico). Veintidós estudios fueron financiados por compañías farmacéuticas lo cual introduce un sesgo a favor de una mejor respuesta al tratamiento (este estudio no está libre de este sesgo pues trabajadores del CIGB de La Habana, productora del HeberFERON, han participado como autores y asesores en muchos de los estudios cubanos). Se han ofrecido varios detalles de este artículo pues, como se menciona en párrafos anteriores, es un estudio “definitivo” en el sentido que reúne a todos los ECA relevantes realizados en el mundo hasta 2018 y que evalúan todas las modalidades terapéuticas para el CBC. ⁽³⁷⁾

De los ECA recopilados en dicha revisión, cuatro corresponden al uso de los interferones intralesional/perilesional, tres de ellos usan interferón alfa 2b y uno

utilizó interferón gamma. Nótese que estos son los únicos ECA para evaluar la respuesta al tratamiento de los interferones que se han reportado en todo el mundo en el periodo de 1999 a 2018 lo cual apoya el argumento de que las evidencias sobre el uso de los interferones para el tratamiento del CBC son escasas o poco sólidas. ⁽³⁷⁾

Esta revisión concluye que la cirugía tiene el menor número de recidiva. Los tratamientos no quirúrgicos, cuando se utilizan en CBC de bajo riesgo, son menos efectivos que los tratamientos quirúrgicos, pero tienen un riesgo de recidivar aceptable y un resultado cosmético superior. De los tratamientos no quirúrgicos, el imiquimod tiene las mejores evidencias que apoyan su uso. ⁽³⁷⁾

Lo más relevante, que apoya la pertinencia de esta tesis, es que los autores concluyen que las evidencias existentes tienen una certeza de baja a moderada y que las prioridades para futuros estudios son que estos deben incluir las variables de salidas pertinentes y un seguimiento por un tiempo mayor. ⁽³⁷⁾ El presente estudio incluye ambas sugerencias.

Para evaluar la relevancia de la respuesta al tratamiento con HeberFERON en la cohorte de pacientes que se presenta en esta tesis, se compararan los principales desenlaces con estudios de la literatura que tengan las similitudes pertinentes. Primeramente, se compararán los hallazgos de este estudio con los precedentes que evalúan el uso de los interferones en pacientes con CBC. Más adelante se contrastan los desenlaces con las principales terapias indicadas para los pacientes con CBC de alto riesgo, la más importante de las cuales será la radioterapia. Aquellos pacientes con CBC de alto riesgo de recidiva que no responden a la radioterapia, pueden ser tratados con inhibidores de la vía *Hedgehog* (vismodegib) y con inhibidores de los puntos de control inmunológico (Cemiplimab), por tanto, los estudios con estas nuevas drogas también formaran parte de los grupos de comparación.

En la introducción se comenta el estudio de Cornell el cual, por el diseño y la cantidad de pacientes incluidos, se considera el estudio que aporta las evidencias

más fuertes sobre el uso de los interferones para el CBC. El estudio fue un ECA, multicéntrico, con un grupo placebo y en el que los que midieron las variables de salida (outcomes) desconocían la asignación de los participantes a los grupos. Incluyeron a 172 pacientes con un CBC nódulo/ulcerativo o superficial, 130 recibieron interferón alfa-2b y 42 recibieron un placebo. Al final del tratamiento (semana 16) la biopsia mostró que el 85 % (IC 95 % de 77-91) de los pacientes del grupo tratado con interferón alfa-2b no tenían evidencias de la presencia de células tumorales. Los eventos adversos encontrados fueron reacción local en el sitio de inyección y síntomas pseudogripales. Estas reacciones fueron leves y solo ocurrieron durante el periodo de tratamiento. ⁽²³⁾

A este trabajo siguieron otros, la mayoría con diseños observacionales de series de casos, con seguimiento a corto plazo (16 semanas). Algunos autores solo lo recomiendan para el CBC nodular y superficial (Anexo 3). ^(19,20,21,22,23)

Otros investigadores consideran los interferones como una terapia a tener en cuenta en localizaciones difíciles y de alto riesgo de recidiva para evitar deformidades con la cirugía. ⁽²⁰⁾ Un trabajo realizado con tumores de localización nasal y con subtipo histológico agresivo con una *n* de 12 pacientes que recibieron tratamiento con interferón alfa 2a concluye que este fármaco puede ser una alternativa terapéutica para esta región anatómica ya que luego de cuatro años de seguimiento no se observó persistencia tumoral y los eventos adversos fueron transitorios de leves a moderados. ⁽⁸⁵⁾

Un estudio realizado en Gotemburgo, Suecia, incluyó a 15 pacientes con CBC agresivos (tumores primarios del tipo morfeiforme o tumores recidivantes), todos de localización facial, que fueron tratados con interferón alfa-2b intralesional según el esquema convencional de tres veces por semanas por tres semanas. Este tratamiento con interferón era previo a una CMM. En el 27 % de los pacientes no se detectó presencia de tumor al realizar la CMM, en el 33 % el tumor se redujo en más de un 75 % y los restantes seis pacientes (40 %) no respondieron al tratamiento con interferón. ⁽⁸⁶⁾

En 2006 se reportó el seguimiento a largo plazo de 98 CBC superficiales y nodulares tratados con interferón y seguidos por una media de 10,5 años. El índice de curación fue del 96%. ⁽⁸⁹⁾. Otro estudio reportó el seguimiento por siete años de 20 pacientes tratados con interferón alfa 2b. El 55 % mostraron una remisión completa, el 33% una remisión parcial y el 10 % no respondieron. ⁽⁹⁰⁾

En el 2016 en el departamento de Dermatología del Hospital Vasco de Quiroga, en la ciudad de Morelia, Michoacán, México se realizó un estudio con el objetivo de establecer la eficacia y seguridad del interferón α 2b en el tratamiento del carcinoma basocelular y determinar si la topografía o el aspecto clínico influyen en la respuesta al tratamiento. La respuesta global positiva fue de 84.6%, y fueron la forma clínica nodular y la esclerodermiforme las que mejor respondieron con buenos resultados cosméticos. Por lo que el autor concluye que el interferón alfa 2b es una opción terapéutica en el tratamiento del CBC especialmente para el subtipo histológico nodular y esclerodermiforme. ⁽⁸¹⁾

Recientemente se publicaron los resultados de un ensayo clínico abierto realizado en Irán. A un grupo se le administró interferón α 2b intralesional (58 CBC en 20 pacientes), el otro grupo fue sometido al tratamiento quirúrgico convencional (58 CBC en 24 pacientes). Todos fueron seguidos durante un año en términos de recurrencia y resultado cosmético. Los autores afirman que no se detectó recidiva en ninguno de los grupos después de un año de seguimiento y la curación completa se observó en el 93,10 % de las lesiones tratadas con interferón alfa 2b. El resultado cosmético fue significativamente más favorable en el grupo de estudio. Se concluye que la inyección intralesional de interferones alfa 2b es una opción de tratamiento adecuada para el CBC. ⁽¹⁰¹⁾

A pesar de las limitaciones relacionadas con el seguimiento a corto plazo, la muestra pequeña de casi todas los artículos, la recomendación de usar solamente en subtipo histológicos no agresivos (nodular y superficial) de muchos trabajos y la mezcla de pacientes con CBC de alto y bajo riesgo, la mayoría de los estudios comentados anteriormente concluyen que los interferones son una modalidad terapéutica

práctica, eficaz y cosméticamente buena para el CBC, con resultados comparables a otros tratamientos disponibles en el mundo actual (Anexo 3).

El HeberFERON con el nombre inicial de HeberPAG fue aprobado como tratamiento del CBC en 2016 y se ha utilizado para tratar estos tumores en varias instituciones médicas de primer y segundo nivel de atención de Cuba. Estas experiencias han sido recogidas en artículos científicos durante los últimos años. ^(26-31,33-36) Como quedó expresado en la introducción, dichos artículos tienen algunas limitaciones que justifican la pertinencia de un estudio como este.

El primer punto para apoyar la necesidad de nuevas evidencias es que no existe ningún ensayo tipo ECA, que es el diseño ideal para demostrar la eficacia y la seguridad de una nueva propuesta terapéutica. Las evidencias están compuestas por estudios observacionales, tipo serie de casos, con una muestra pequeña y con un seguimiento a corto plazo. De los artículos que tratan el tema, pocos se recogen en la base de datos de MEDLINE y la mayoría están publicados en revistas cubanas de poca visibilidad o factor de impacto, casi todos recogidos en la base de datos de Scopus o Scielo. Con el término HeberFERON, solo aparecen 11 artículos en Scopus y la mayoría son trabajos donde participa el autor de esta tesis (Anexo 3). ^(26-31,33-36)

Para resumir las evidencias sobre la respuesta al tratamiento del HeberFERON en los estudios cubanos se tuvo en cuenta un artículo titulado “Five years follow-up of patients with non-melanoma skin cancer treated with HeberFERON” que aún no ha sido sometido a una revisión por pares y que fue situado el 8 de febrero de 2022 en medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.07.22270604>. Es una especie de resumen de los ensayos clínicos de fase II realizados en Cuba cuyos pacientes se han seguido por cinco años. ⁽⁹¹⁾

El estudio incluye tanto CBC como carcinoma epidermoide. Solo se discuten los datos del CBC. Los autores plantean que el objetivo fue evaluar la eficacia, la seguridad y la duración de la respuesta clínica a los cinco años. Incluyeron 75 pacientes con CBC, con una edad promedio de 61,5 años y un predominio del sexo

masculino (59 %). El tamaño medio de la lesión fue de 2,4 mm y el 57,3 % se localizaron en el rostro. Una vez finalizado el tratamiento, la mejor respuesta se obtuvo con la mayor dosis de HeberFERON y fue de un 63,4 % de curación. La recidiva a los cinco años fue de 14,3 % para el conjunto de los pacientes incluidos. ⁽²⁷⁾ Muchos de estos datos son comparables a los reportados en esta tesis, siempre insistiendo en la diferencia de que todos los pacientes de esta cohorte tenían lesiones en la cara y eran de alto riesgo de recidiva no susceptible de cirugía. ⁽⁹¹⁾

Una vez que el HeberFERON fue aprobado por el CECMED para tratar el CBC en Cuba, su uso se extendió por varios centros de salud de todo el país. La experiencia del uso del HeberFERON en un contexto de práctica médica habitual, se recogió en un artículo que compila la serie de casos de todo el país. ⁽⁹²⁾

Se describen las características y el desenlace de 640 pacientes tratados con HeberFERON en Cuba desde el 20 de enero de 2017 hasta el 11 de diciembre de 2019. La característica sociodemográfica de esta serie es similar a la de nuestro estudio: 57,3 % sexo masculino y una edad promedio de 67,9±13,8. Las características clínicas e histológicas de los tumores también fueron similares a la serie de esta tesis con la excepción que todos los pacientes que se reportan en esta investigación tienen lesiones en la cara y pertenecen al grupo de alto riesgo. La respuesta clínica al final del tratamiento en el artículo en cuestión fue de 61,9 % de curación; 32,7 % de respuesta parcial y una respuesta objetiva de 94,2 %. ⁽⁹²⁾

Resumiendo, el artículo ofrece una completa descripción de lo que ha sucedido con los pacientes cubanos con CBC tratados con HeberFERON en el contexto de práctica médica habitual, similar a lo que presentamos en esta tesis. ⁽⁹²⁾ ¿Qué nuevo conocimiento aporta esta tesis en relación con dicho estudio? La principal limitación del estudio anterior es que solo analiza la curación al final del tratamiento, pero no existe un período de seguimiento a largo plazo para determinar la frecuencia de recidivas y de aparición de un segundo CBC. El otro aspecto novedoso de este trabajo, es que reporta 194 casos con CBC facial, todos de alto riesgo de recidiva no susceptibles de cirugía.

Prácticamente todas las guías de práctica clínica recomiendan la radioterapia como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con CBC de alto riesgo de recidiva, no susceptibles de cirugía. Por tanto, este sería el tipo de tratamiento ideal para los pacientes de la cohorte de esta tesis. La radioterapia no está disponible en el escenario clínico de la atención primaria de salud. Esto justifica que discutamos los principales resultados que se han obtenido con radioterapia en pacientes similares a los de este estudio. Esta comparación tiene sus inconvenientes: la mayoría de los reportes sobre la radioterapia no incluyen exclusivamente a pacientes de alto riesgo y con lesiones faciales, por tanto, cuando se analicen las cifras de la principal variable de salida que es la curación sin recidiva a los cinco años, la comparación siempre estará a favor de la radioterapia pues el hecho de incluir pacientes de bajo riesgo provoca que el porcentaje de recidiva a los cinco años sea inferior al de esta tesis. Se resaltarán aquellos estudios que reporten los desenlaces en los grupos de alto riesgo. Con esta advertencia se analiza la radioterapia.

Una guía de la Sociedad Alemana de Cáncer y Dermatología recomienda la radioterapia como tratamiento de primera línea en los pacientes que tiene contraindicaciones para la cirugía. Nótese que en este grupo pueden estar pacientes de alto y de bajo riesgo. La otra recomendación relevante es que no debe usarse la radioterapia en pacientes con síndromes o enfermedades asociadas con una alta sensibilidad a las radiaciones tales como el Síndrome del nevus basocelular, el Xeroderma pigmentoso, el lupus eritematoso y la escleroderma. ⁽¹⁰²⁾

Esta misma guía comenta sobre los trabajos precedentes de radioterapia. En el caso de estudios que analizan exclusivamente pacientes de bajo riesgo, la curación completa a los cinco años está en el rango de 95 % a 99 %, resultado excelente y evidentemente superior al de este estudio. Sin embargo, cuando se analizan pacientes con CBC de alto riesgo, esta cifra baja a un rango de 70 % a 90 %, similar o inferior a este trabajo. ⁽¹⁰²⁾

No abundan las investigaciones que solo incluyan pacientes con CBC facial de alto riesgo, se mezclan pacientes con alto y bajo riesgo de recidiva. Esta falta de

homogeneidad dificulta mucho la comparación. De hecho, no se ha encontrado ningún estudio en el que todos los casos sean CBC faciales de alto riesgo como los de esta cohorte. Solo se encontró dos estudios que incluyen pacientes, exclusivamente de alto riesgo, tratados con radioterapia. Por la homogeneidad de los casos, su rigor metodológico y la relativa semejanza con los pacientes de este estudio, se comentan sus resultados.

Piccino R, y colaboradores reportó una serie de 115 CBC en 112 pacientes. Todas las lesiones fueron clasificadas como avanzadas por su tamaño e invasión local. Los resultados fueron los siguientes: curación a corto plazo 70,4 %; curación completa a los cinco años 55,1 %. La metodología que se utilizó para estimar la curación a los cinco años fue similar a la utilizada en esta tesis. Los resultados de curación fueron inferiores a los de este trabajo, pero hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en la investigación tienen características que indican peor pronóstico tales como un tamaño promedio de la lesión de 7 cm, superior al de esta tesis. ⁽¹⁰³⁾

El otro estudio es una serie de casos canadiense que incluyó 108 CBC con características “agresivas”. La curación completa a los cinco años fue de 82 % (IC 95 % 72-89). Las cifras de esta investigación caen dentro de este intervalo, pero de nuevo una advertencia: el 65 % de los tumores de esta serie eran recidivantes mientras que esta cifra solo fue de un 42,1 % en la presente cohorte. ⁽¹⁰⁴⁾

Tal vez sean estos dos reportes anteriores los que tienen un grupo de pacientes con riesgos de recidiva similares a los de este estudio y, por tanto, resultan de utilidad para la comparación. ^(103,104)

Se pasa a discutir un amplio metanálisis que incluyó 9 729 pacientes tratados con radioterapia de 21 artículos publicados procedentes de varios países. Aquí se incluyen pacientes con CBC y con carcinoma epidermoide. No obstante, como la gran mayoría son pacientes con CBC y de bajo riesgo de recidiva, nos ofrece una amplia panorámica de la respuesta al tratamiento con la radioterapia para poder compararla con los resultados de esta tesis. Los CBC tenían diferentes niveles de

riesgo de recidiva. Otra aclaración, se limita a una modalidad de radioterapia llamada hipofraccionada. Los estudios incluidos se realizaron entre 1986 y 2016 y el rango del período de seguimiento estuvo entre 1 y 35 años. Los principales resultados del metanálisis fueron los siguientes: el rango de la respuesta sin recidiva a los cinco años estuvo entre 80 % a 99 %; la media de esta respuesta fue de 86 %. Nuestra interpretación es que el resultado de este metanálisis, en el caso de la variable más importante, es similar al de este estudio pues está dentro del IC 95 % de 83-95. ⁽¹⁰⁵⁾

Lee CT y colaboradores han publicado un metanálisis de 58 estudios con 21 000 pacientes. Se considera este artículo como la fuente más reciente y completa sobre el uso de la radioterapia en el CBC. Los autores midieron los resultados cosméticos como el desenlace principal y la recidiva a uno y cinco años como desenlace secundario. El metaanálisis estimó que el 93,3% (IC 95% 91,5-94,5) estaban libres de recurrencia a los cinco años. Estas cifras son ligeramente mejores que las obtenidas en esta tesis y existe una ligera superposición con el intervalo de confianza. Una vez más, esta comparación debe hacerse con cautela pues los estudios del metanálisis incluyen pacientes de alto y bajo riesgo. ⁽¹⁰⁶⁾

Resumiendo, la gran mayoría de las revisiones y metanálisis, que han servido de base para elaborar las principales guías de práctica clínica, refieren que la radioterapia ofrece una curación a los cinco años entre un 90 % y 95 %. Esto es ligeramente superior a lo reportado en esta tesis (aunque está dentro del intervalo de confianza) pero se insiste en que los sujetos incluidos en casi todos los estudios son heterogéneos en cuanto al riesgo de recidiva y la mayoría son de bajo riesgo. Cuando se analizan los pocos estudios que incluyen solo casos de alto riesgo, el panorama cambia a favor de este estudio. Esto permite vislumbrar una conclusión para esta tesis: el resultado del tratamiento con HeberFERON perilesional puede ser similar a la radioterapia para CBC faciales de alto riesgo de recidiva no susceptible de cirugía, aunque las evidencias para apoyar esta afirmación son escasas.

Un editorial de la revista *Annals of Internal Medicine* destaca el problema que existe para establecer las comparaciones entre diferentes tipos de intervenciones para el CBC. La gran heterogeneidad de la enfermedad, que incluye el tamaño del tumor, el tipo histológico y la localización anatómica, entre otros factores, hacen casi imposible formar un grupo con un gran número de pacientes con características homogéneas, lo cual hace que casi todas las series reportadas sean diferentes. ⁽¹⁰⁷⁾

El mencionado editorial hace un análisis muy interesante sobre la pertinencia de la radioterapia para tratar el CBC. Plantea que el entusiasmo por esta modalidad terapéutica debe tener en cuenta el costo. Se requieren de 15 a 30 sesiones para tratar al paciente y el costo es unas 4 veces superior a la ya cara CMM, que tiene un coste estimado de 2 559 USD a 4 558 USD. ^(107,108)

De 2011 a 2013, el uso de la radioterapia en pacientes con Medicare y cáncer de piel en los Estados Unidos de América se incrementó 20 veces. Este espectacular incremento responde más a razones económicas que a criterios médicos. ⁽¹⁰⁹⁾

El análisis anterior apoya la propuesta y da origen a una de las recomendaciones de esta tesis: Realizar un riguroso ECA que incluya pacientes con CBC facial de alto riesgo, no susceptibles de cirugía, y que compare al HeberFERON con la radioterapia, que el desenlace primario sea el porcentaje de pacientes sin recidiva a los cinco años, pero que incluya como desenlaces secundarios el coste, el resultado estético y las opiniones del paciente. Esta última variable con un enfoque cualitativo.

Las guías recomiendan que cuando falla o no es pertinente la radioterapia en pacientes de alto riesgo, quedan entonces dos opciones como tratamientos de segunda línea. Ambas son terapéuticas sistémicas de reciente desarrollo. Se analizan sus evidencias sobre la respuesta al tratamiento y su seguridad.

El primero corresponde a las drogas llamadas inhibidoras de la vía *Hedgehog*, entre las que se destaca el Vismodegib. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática con metanálisis útil para resumir las evidencias. ⁽¹¹⁰⁾

La revisión no solo incluyó ensayos clínicos sino también serie de casos y su objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad del Vismodegib en el CBC. Se incluyeron 22 estudios con un total de 2 384 pacientes. La respuesta objetiva (más de 30% de reducción del tumor) general fue de 64,9 % (IC 95 % 48,2- 81,6), inferior a la curación total de los tratados exclusivamente con HeberFERON en este estudio. Esta comparación hay que hacerla con reserva pues hay que tener en cuenta que todos los pacientes de este metanálisis tenían un CBC avanzado y con peor pronóstico que los de la cohorte de esta tesis. Hay otros dos problemas asociados al Vismodegib: los frecuentes y serios efectos adversos y que muchos tumores desarrollan resistencia que hacen inefectiva a la droga. ⁽¹¹¹⁾

Aunque estos resultados sean discretos, el Vismodegib es considerado la mejor opción disponible para ese grupo de pacientes. De aquí la conveniencia de evaluar el HeberFERON como otra opción a tener en cuenta.

Aquellos pacientes que no responden o no son susceptibles al tratamiento con Vismodegib, pueden entonces recibir un tratamiento con Cemiplimab, un anticuerpo monoclonal anti-PD1 aprobado recientemente por la FDA. Esta droga pertenece a los llamados “inhibidores de los puntos de control inmunitarios” y bloquean a los receptores o moléculas que inhiben la respuesta inmunitaria contra el tumor, facilitando así su eliminación por el sistema inmunitario. Se analiza brevemente la hipótesis que descansa detrás del uso de estas drogas pues es en parte compartida con el posible mecanismo de acción farmacológico de los interferones para el CBC, especialmente del HeberFERON.

Los CBC y otros tumores de la piel aparecen producto de mutaciones que surgen al recibir las radiaciones ultravioletas. Esto implica que los CBC tengan muchas proteínas mutadas que sean reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario y provoca que ocurra lo que se conoce como “vigilancia inmunitaria” que es el control del tumor por el sistema inmunitario. La importancia de la respuesta inmunitaria para controlar el desarrollo de CBC se conoce desde hace tiempo. Por ejemplo, los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor porque son

portadores de trasplantes de órganos sólidos, tienen 10 veces más probabilidades de desarrollar un CBC. ⁽¹¹²⁾

El CBC es uno de los tumores que más mutaciones presenta y, por tanto, es muy inmunogénico. Se ha calculado que el CBC tiene una carga de 90 mutaciones por megabases de ADN mientras que otros tumores tienen solo unas cuatro mutaciones/megabases. ⁽¹¹²⁾ Este incremento de las mutaciones hace que presente muchos antígenos y desencadene la respuesta de los linfocitos T citotóxicos contra el tumor. ^(113,114)

El ensayo clínico que evaluó la eficacia del Cemiplimab incluyó a 84 pacientes con CBC localmente avanzado que no respondieron o no toleraron el tratamiento con Vismodegib, tampoco eran candidatos a la cirugía. La duración media del seguimiento fue de unos 15 meses y la media de la exposición al medicamento fue de 47 semanas. En 26 de los 84 pacientes (31 %) ocurrió una respuesta objetiva que incluyó un 6 % de respuesta completa y un 25 % de respuesta parcial (más de un 35 % de reducción del tamaño del tumor). El 97 % de los pacientes presentaron algún evento adverso. Los más comunes fueron fatiga (39 %), diarreas (26 %) y prurito (21 %). En el 11 % de los pacientes ocurrió un evento grave relacionado con el tratamiento y 11 tuvieron que abandonar la terapéutica por esta razón. ⁽¹⁴⁾

El otro objetivo de esta tesis estuvo encaminado a determinar si existían asociaciones entre las variables sociodemográficas, histopatológicas y clínicas y los diferentes desenlaces. Aquí hay que considerar el hecho de que todos los pacientes incluidos estén clasificados como de alto riesgo, de modo que aquellas variables que han sido descritas en estudios anteriores como asociadas al riesgo de recidiva, no manifiesten su asociación

Los pacientes que peor respondieron al tratamiento con HeberFERON fueron los mayores de 72 años y los que tenían lesiones con un tamaño superior a 20 mm. El desarrollo de recidiva estuvo asociado al subtipo histológico agresivo, y la aparición de un segundo CBC a la presencia de lesiones múltiples en el diagnóstico.

Las principales limitaciones de este estudio incluyen la no utilización del diseño de un ECA, que es el ideal cuando se pretende comparar con otra modalidad terapéutica. En este caso, razones éticas y otras características propias de la enfermedad, impiden utilizarlo, tampoco es comparable con la cirugía pues los sujetos de esta cohorte no son susceptibles a tratamiento quirúrgico, ni con otras modalidades terapéuticas como el imiquimod, 5-fluoracilo, terapia fotodinámica, criocirugía pues estas se usan para el CBC de bajo riesgo. Es comparable con la radioterapia que está no disponible en el escenario clínico. Por esta razón, la mayoría de los artículos que reportan intervenciones para el CBC, utilizan un diseño similar al de esta tesis.

Otra limitación es que los desenlaces fueron medidos por los propios investigadores que realizaron la intervención. Esto puede sobrestimar la respuesta del HeberFERON. Se ha comprobado esta diferencia en los ensayos del vismodegib y es relevante.⁽⁸⁴⁾ Considerada una limitación menor pues la mayoría de los estudios utilizan la clínica y la dermatoscopia para evaluar la curación lo cual posibilita comparar mejor los resultados de este estudio con los de la literatura fue que solo se pudo comprobar la curación mediante la biopsia en el 68% (132 pacientes y 107 libres de tumor) de los pacientes.

Entre las fortalezas se destaca el hecho que es una cohorte grande de CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON; que realizó un seguimiento por un largo tiempo (cinco años), que apenas hubo pérdidas pues más del 90% de los pacientes se mantuvieron hasta el final del período de seguimiento. La *n* de 194 pacientes, permitió ofrecer una buena precisión de las estimaciones lo cual se evidencia en el rango estrecho de los intervalos de confianza. Tal vez la mayor fortaleza sea el hecho de que solo incluye lesiones de la cara y de alto riesgo de recidiva no susceptibles de cirugía lo cual la convierte en una cohorte mucho más homogénea que las que se suelen publicar lo cual facilita la interpretación de los resultados. El hecho que la evaluación ocurra en un contexto de práctica médica habitual y en varios centros de salud de atención primaria (multicéntrico), fortalece la validez externa de este estudio.

En relación con los efectos adversos, aunque no son graves y en la mayoría de los casos los pacientes terminan el ciclo, sin son muy frecuentes y causan molestias. En general, el perfil de seguridad del HeberFERON es adecuado, pero necesita ser mejor evaluado.

Para ello se propone un estudio futuro, en el que se compare al HeberFERON con otras modalidades, incluir un objetivo que utilice un abordaje cualitativo para explorar a profundidad las experiencias subjetivas de los pacientes con estos tipos de terapias y ganar claridad sobre sus preferencias.

El HeberFERON puede ser considerado como un tratamiento de primera línea para el CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía y como una terapia previa a una cirugía posterior. El hecho de contar con un interferón de producción nacional y con personal de salud entrenado para su administración en la atención primaria de salud lo hacen viable desde el punto de vista económico, social y asistencial.

Conclusiones

CONCLUSIONES

- Las características sociodemográficas, como la edad y el sexo, son similares a cualquier otra serie de casos de pacientes con carcinoma basocelular, al igual que la clínica y la histopatología con la excepción que solo se incluyen pacientes con CBC de alto riesgo de recidiva y localización facial no susceptible de cirugía.
- La respuesta al tratamiento perilesional con HeberFERON según las variables de desenlace (curación, recidiva y aparición de un segundo tumor) fue similar a la obtenida con diferentes modalidades de radioterapia que es el otro tipo de terapia recomendado para estos pacientes.
- Los efectos adversos son muy frecuentes y molestos, pero no son graves, no dejan secuelas, ni provocan la interrupción del tratamiento en la mayoría de los sujetos. Son semejantes a los descritos previamente para este tipo de terapia.
- Los pacientes que mejor responden al tratamiento con HeberFERON son aquellos menores de 72 años y los que tiene lesiones de un tamaño inferior a los 20 mm.
- El desarrollo de recidiva estuvo asociado al subtipo histológico agresivo, y la aparición de un segundo CBC a la presencia de lesiones múltiples en el momento del diagnóstico.

Recomendaciones

RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio con el diseño de un ensayo clínico controlado, con distribución al azar de los participantes, multicéntrico, con enmascaramiento para el que mide los desenlaces, con un seguimiento por 5 años, en el que se compare al HeberFERON, en cuanto a efectividad, seguridad, resultados estéticos y análisis coste-beneficio, con la radioterapia. Todos los pacientes deben tener lesiones de alto riesgo de recidiva.
2. Realizar un estudio que utilice un abordaje cualitativo (con los mismos participantes del estudio anterior) para explorar a profundidad las experiencias subjetivas de los pacientes con estos tipos de terapias y ganar claridad sobre sus preferencias, haciendo énfasis en los efectos adversos y otros inconvenientes desde la perspectiva del paciente. Explorar a profundidad el proceso de toma de decisiones donde participe el médico y el paciente

*Referencias
Bibliográficas*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heath MS, Bar A. Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin* [Internet]. 2023 Jan [cited 2023 Ago 29];41(1):13-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.07.005>
2. Basset-Seguín N, Herms F. Update in the Management of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Ago 29];100(11):adv00140. Available from: <https://doi.org/10.2340/00015555-3495>
3. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Ago 29];80(2):303-17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
4. Naik PP, Desai MB. Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Contemporary Diagnosis and Management. *Oncol Ther* [Internet]. 2022 [cited 2023 Ago 29];10(2):317-35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40487-022-00201-8>
5. Ramelyte E, Nägeli MC, Hunger R, Merat R, Gaide O, Navarini AA, et al. Swiss Recommendations for Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *Dermatology* [Internet]. 2023 [cited 2023 Ago 29];239(1):122-31. Available from: <https://doi.org/10.1159/000526478>
6. Chen OM, Kim K, Steele C, Wilmas KM, Aboul-Fettouh N, Burns C, et al. Advances in Management and Therapeutics of Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Jul 30 [cited 2023 Ago 29];14(15):3720. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers14153720>
7. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma - Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up. *J Dtsch Dermatol Ges.* [Internet]. 2019 [cited 2023 Ago 29];17(2):214-30. Available from: <https://doi.org/10.1111/ddg.13755>
8. Nasr I, McGrath EJ, Harwood CA, Botting J, Buckley P, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021 Nov [cited 2023 Ago 29];185(5):899-920. <https://doi.org/10.1111/bjd.20524>

9. Jia HX, He YL. Efficacy and safety of imiquimod 5% cream for basal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Ago 29];31(8):831-8. Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1638883>
10. Paoli J, Gyllencreutz JD, Fougelberg J, Backman EJ, Modin M, Polesie S, et al. Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2019 Apr 30 [cited 2023 Ago 29];9(2):75-81. Available from: <https://doi.org/10.5826/dpc.0902a01>
11. de Albuquerque IO, Nunes J, Figueiró Longo JP, Muehlmann LA, Azevedo RB. Photodynamic therapy in superficial basal cell carcinoma treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2019 Sep [cited 2023 Ago 29];27:428-32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.07.017>
12. Tagliaferri L, Ciardo FG, Fionda B, Casà C, Di Stefani A, Lancellotta V, et al. Non-melanoma Skin Cancer Treated by Contact High-dose-rate Radiotherapy (Brachytherapy): A Mono-institutional Series and Literature Review. *In Vivo* [Internet]. 2021 Jul-Aug [cited 2023 Ago 29];35(4):2313-2319. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8286496/pdf/in_vivo-35-2313.pdf
13. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2023 Ago 29];8(11):449. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110449>
14. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: An open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2021 [cited 2023 Ago 29];22:848-57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000246/>
15. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Ago 29];33(1):13-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.004>
16. Aricò E, Castiello L, Capone I, Gabriele L, Belardelli F. Type I Interferons and Cancer: An Evolving Story Demanding Novel Clinical Applications. *Cancers (Basel)*

- [Internet]. 2019 Dec 4 [cited 2023 Ago 29];11(12):1943. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers11121943>
17. Greenway HT, Cornell RC, Tanner DJ, Peets E, Bordin GM, Nagi C. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1986 Sep [cited 2023 Ago 29];15(3):437-43. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(86\)70192-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70192-8)
 18. Ikić D, Padovan I, Pipić N, Cajkovic V, Kusić Z, Daković N, et al. Interferon reduces recurrences of basal cell and squamous cell cancers. *Int J Dermatol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2023 Ago 29];34(1):58-60. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1995.tb04382.x>
 19. Edwards L, Tucker SB, Perednia D, Smiles KA, Taylor EL, Tanner DJ, et al. The Effect of an Intralesional Sustained-Release Formulation of Interferon Alfa-2b on Basal Cell Carcinomas. *Archives of Dermatology* [Internet]. 1 de agosto de 1990 [cited 2023 Ago 29];126(8):1029-32. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/552004>
 20. Ikić D, Padovan I, Pipić N, Knezević M, Djaković N, Rode B, et al. Interferon therapy for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* [Internet]. 1991 Sep [cited 2023 Ago 29];29(9):342-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1937994/>
 21. Chimenti S, Peris K, Di Cristofaro S, Fargnoli MC, Torlone G. Use of recombinant interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatology* [Internet]. 1995 [cited 2023 Ago 29];190(3):214-7. Available from: <https://doi.org/10.1159/000246688>
 22. Doğan B, Harmanyeri Y, Baloğlu H, Oztek I. Intralesional alfa-2a interferon therapy for basal cell carcinoma. *Cancer Lett* [Internet]. 1995 May 8 [cited 2023 Ago 29];91(2):215-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03741-E](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03741-E)
 23. Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, Edwards L, Ashworth S, Vance JC, et al. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1990 [cited 2023 Ago 29];23(4 Pt 1):694-700. Available from: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70276-n](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70276-n)

24. Shiell A. Consideration of the cost of interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* [Internet]. 1994 [cited 2023 Ago 29];35(2):71-5. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1994.tb00899.x>
25. Chitwood K, Etzkorn J, Cohen G. Topical and intralesional treatment of nonmelanoma skin cancer: efficacy and cost comparisons. *Dermatol Surg* [Internet]. 2013 [cited 2023 Ago 29];39(9):1306-16. Available from: <https://doi.org/10.1111/dsu.12300>
26. Sotolongo Diaz D, Vidal Suárez G, Bello Rivero I, Montes de Oca Álvarez M, Nájara Pérez J, Armas Morell L. Efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz. *Mediciego* [Internet]. 2021 [citado 13 Sep 2023];27(1). Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/2234>
27. Pérez Fleites D, Betancourt Pérez A, Martín Pozo Y. Carcinoma basocelular de alto riesgo, respuesta al tratamiento combinado con HeberFeron y radioterapia superficial. Presentación de un caso. *Acta Médica del Centro* [Internet]. 2020 [citado 29 Ago 2023];14 (4):569-75. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1220/1407>
28. Castellanos Maturell G, Nápoles Pastoriza D, Niebla Chávez R, Berenguer Gouarnaluses M, Sánchez Álvarez J. HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular. Informe de caso. *Revista 16 de abril* [Internet]. 2019 [citado 29 Ago 2023];58(271):25-8. Disponible en: https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/776/336
29. Rodríguez-Fonseca R, de-la-Rosa-Santana J, López-Wilson A, Santiesteban-Puerta S, Cabrera-Pérez C. Tratamiento con HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”, La Habana. *Gac méd estud* [Internet]. 2020 [citado 29 Ago 2023];1(2):122-32. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/30/95>
30. Piña Rodríguez Y, Monzón Díaz Y, Piña Russinyol J, Alapon Guillarte A. HeberFERON, experiencia en la provincia de Matanzas. *FDC* [Internet]. 2020

- [citado 29 Ago 2023];13(1). Disponible en:
<https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/146/139>
31. López Pupo N, Manganelly Fonseca Y, Tablada Robinet M, Jacas Portuondo A, Girón Maturell Y. Utilidad del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular. MEDISAN [Internet]. 2021 [citado 29 Ago 2023];25(6). Disponible en:
<https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3867/pdf>
 32. CECMED. HEBERFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec + Interferón gamma hu-rec) [Internet]. La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2022 [cited 2023 Ago 29]. Available from: <https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp/biologicos/heberferonr-interferon-alfa-2b-hu-rec-interferon-gamma-hu-rec?fbclid=IwAR311qZInNQ1L6vEbgaWUiHr-404Pih16o08-KSnXCh5ax3zbqpC06n6vk>
 33. Rojas Rondón I, Vigoa Aranguren L, García Vega Y, Bello Rivero I, Duncan Roberts Y. Seguridad del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basal palpebral. Rev cuba oftalmol [revista en Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 29];34(1):e1131. Disponible en:
https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/1131/pdf_114
 34. Sánchez Linares V, Cifuentes Suarez JP, Martínez Cuervo JJ, Román Simón M, Pérez García C, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON. Gac méd espirit [Internet]. 2019 [citado 28 Ago 2023];21(2). Disponible en:
<https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1992/pdf>
 35. Sánchez Linares V, Ríos Rodríguez ME, Román Simón M, Pérez García CD, Díaz Hernández Y, Bello-Rivero I. HeberFERON en el carcinoma basocelular periocular. Serie de casos. Gac méd espirit [Internet]. 2021 [citado 28 Ago 2023];23(1). Disponible en:
<https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2248/pdf>
 36. Sánchez Linares V, Bello Rivero I. HeberFERON y calidad de vida en el carcinoma basocelular facial. Gac méd espirit [Internet]. 2022 [citado 28 Ago 2023];24(1). Disponible en:
<https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2389/pdf>

37. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst Rev. [Internet]. 2020 [cited 2023 Ago 29];11(11):CD003412. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858>
38. del Río-Ysla M, Abreu-Rivero Y, Matos-Pelegrin Y, Díaz-García R. Resultado terapéutico del uso del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular en la región de la cara. Mediciego [Internet]. 2020 [citado 29 Ago 2023];26(4):e2056. Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/2056/3677>
39. Fernández-Martori M, Bello-Rivero I, Duncan-Roberts Y. Treatment of Basal Cell Carcinoma with Interferons Alpha-2b and Gamma in Primary Care. MEDICC Rev [Internet]. 2018[citado 29 Ago 2023];20(1):11-7. http://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/04/mr_613.pdf
40. Vega Abascal J, Álvarez Fernandez A, Ventura Nieves K, Fernández Hidalgo A, Nodal Trujillo S. Tratamiento con HeberFERON® del carcinoma basocelular en la Atención Primaria de Salud en Cuba. Rev cuba med gen integral [Internet]. 2021 [citado 29 Ago 2023];37(2). Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1340/441>
41. Negrín-Caceres Y, Cabrera-Romero AC, Cárdenas-Monzón L, Ferrer-Pérez A, Batista-Hernández NE. Synergistic effect of combined IFN-alpha2b and IFN-gamma treatment for periocular basal cell carcinoma [Internet]. RMOE 30 de enero de 2019 [citado 29 Ago 2023];92(3):115-21. Available from: <https://www.rmo.com.mx/doi/RMO/pdf/10.24875/RMOE.M18000014>
42. Ferrá-Torres T, Sánchez-Rodríguez E, Ballester-Caballero Y, Sallary-Gutiérrez K. Caracterización de pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON. Arch méd Camagüey [Internet]. 2020 [citado 29 Ago 2023];24(2):e7136. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7136/3532>
43. Marrero-González G, Ricardo-Mora E, Ramírez-Hidalgo Y, Peña-Pérez O, Álvarez-Yabor V. Efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular. Rev electrón "Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta" [Internet]. 2021

- [citado 29 Ago 2023];46(1). Disponible en: https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2564/pdf_758
44. Drake-Sosa D, Rojas-Barlys L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas. Rev electrón "Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta" [Internet]. 2018 [citado 29 Ago 2023];43(6). Disponible en: https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1573/pdf_531
45. Sternfeld A, Rosenwasser-Weiss S, Ben-Yehuda G, Shefer HK, Friedman-Gohas M, Yassur I, Tauber G, Bejar J, Olshinka A, Vardizer Y, Ad El D, Goldenberg-Cohen N. Gene-Related Response of Basal Cell Carcinoma to Biologic Treatment with Vismodegib. Sci Rep. [Internet]. 2020 [cited 2023 Ago 29];10 (1):1244. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58117-0>
46. Rubatto M, Merli M, Avallone G, Agostini A, Mastorino L, Caliendo V, et al. Immunotherapy in Xeroderma Pigmentosum: a case of advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab and a literature review. Oncotarget. [Internet]. 2021 [cited 2023 Ago 29];12(11):1116-21. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27966>
47. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM, Salas Boza A. Revisión sistemática del carcinoma basocelular. Rev méd sinerg [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 8 de febrero de 2022];5(5):e483. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/483/825>
48. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer. [Internet]. 2019 [cited 2023 Ago 29];118:10-34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003>
49. Tanese K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma. Current Treatment Options in Oncology [Internet]. 11 de febrero de 2019 [cited 2023 Ago 29];20(2):13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0610-0>

50. Aróstegui Aguilar J, Hervella Garcés M, Yanguas Bayona J, Azcona Rodríguez M, Martínez de Espronceda Ezquerro I, Sarriugarte Aldecoa-Otalora J. Criterios dermatoscópicos como predictores de ausencia de respuesta a tratamiento con imiquimod en carcinomas basocelulares superficiales. An Sist Sanit Navar [Internet]. 5 de diciembre de 2019 [citado 29 de Ago 2023];42(3):303-7. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/72600>
51. Álvarez-Salafranca M, Ara M, Zaballos P. Dermatoscopia del carcinoma basocelular: revisión actualizada. Actas dermo-sifiliogr [Internet]. April 2021 [citado 29 de Ago 2023];112(4):330-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.011>
52. Cabrera Naranjo DL, Sánchez Linares V, Román Simón M, Rondón Madrigal E, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular tratado con HeberFERON, seguimiento clínico, histológico y ecográfico. Reporte de caso. Gac méd espirit [Internet]. 2020 [citado 28 Ago 2023];22(3). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2198/pdf>
53. Hernández-Ibáñez C, Blazquez-Sánchez N, Aguilar-Berniera M, Fúnez-Liébanab R, Rivas-Ruizc F, de Troya-Martín M. Utilidad de la ecografía cutánea en la clasificación de subtipos de los carcinomas basocelulares primarios. Actas dermo-sifiliogr [Internet]. 2017 [citado 15 Ene 2020];108(1):42-51. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731016302903>
54. Aguayo Leiva IR, Ríos Buceta L, Jaén Olasolo P. Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular. Actas dermo-sifiliogr [Internet]. 2010 [citado 15 Ene 2020];101(8):683-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2010.06.005>
55. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, Weinstock MA, Trikalinos TA. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med [Internet]. 2018 [cited 2023 Ago 29]. Available from: <https://doi.org/10.7326/M18-0678>
56. Van-Egmond S, Wakkee M, Droger M, Bastiaens MT, van-Rengen A, de Roos KP, et al. Needs and preferences of patients regarding basal cell carcinoma

- and cutaneous squamous cell carcinoma care: a qualitative focus group study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Ago 29];180(1):122-129. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.16900>
57. Vílchez-Márquez F, Borregón-Nofuentes P, Barchino-Ortiz L, Ruíz-de-Casas A, Palacios-Álvarez I, Soria-Rivas A, et al. Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma in Specialized Dermatology Units: A Clinical Practice Guideline. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. [Internet]. 2020 [cited 2023 Ago 29];111(4):291-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.07.006>
 58. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Ago 29];78(3):540-59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.006>
 59. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2023 Ago 29];21(15):5572. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21155572>
 60. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2004 [cited 2023 Ago 29];364:1766-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541449/>
 61. Batista Peña M, Arzuaga Hernández E, González Piloto S, Pérez Polanco E. Tratamiento no quirúrgico, quirúrgico y reconstructivo del carcinoma basal de párpados. *Rev cuba oftalmol* [revista en Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 29];34(3):e1066. Disponible en: <https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/1066/pdf>
 62. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2023 Ago 29];50:3011-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262378/>

63. Barlow JO, Zalla MJ, Kyle A, DiCaudo DJ, Lim KK, Yiannias JA. Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2006 [cited 2023 Ago 29];54:1039-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.01.041>
64. Bichakjian C, Armstrong A, Baum C. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Ago 29];78:540-59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331385/>
65. Ibbotson SH, Wong TH, Morton CA. Adverse effects of topical photodynamic therapy: a consensus review and approach to management. *Br J Dermatol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Ago 29];180:715-29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183065/>
66. Zane C, Facchinetti E, Arisi M. Pulsed CO2 laser ablation of superficial basal cell of limbs and trunk: a comparative randomized clinical trial with cryotherapy and surgical ablation. *Dermatol Surg* [Internet]. 2017 [cited 2023 Ago 29];43:920-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291062/>
67. Marconi DG, Da Costa Resende B, Rauber E. Head and neck non-melanoma skin cancer treated by superficial X-ray therapy: an analysis of 1021 cases. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2023 Ago 29];1:e0156544. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156544>
68. Gunaratne DA, Veness MJ. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: results of a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Ago 29];62: 401-11. Available from: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12718>
69. Jansen-MHE, Mosterd K, Arits A. Five-year results of a randomized controlled trial comparing effectiveness of photodynamic therapy, topical imiquimod and topical 5-fluorouracil in patients with superficial basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Ago 29];138: 527–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045820/>
70. Wong TH, Morton CA, Collier N. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for topical photodynamic therapy

2018. Br J Dermatol [Internet]. 2019 [cited 2023 Ago 29];180:730-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.17309>
71. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. BMC Cancer [Internet]. 2017 [cited 2023 Ago 29];17:332. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>
72. Sekulic A, Migden MR, Oro AE. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012; 366:2171–9. Sekulic A, Migden MR, Lewis Ket al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2015 [cited 2023 Ago 29];72:1021-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.021>
73. Basset-Seguín N, Hauschild A, Kunstfeld R. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. Eur J Cancer [Internet]. 2017 [cited 2023 Ago 29];86:334-48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>
74. Hansson J, Bartley K, Karagiannis T. Assessment of quality of life using Skindex-16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study. Eur J Dermatol [Internet]. 2018 [cited 2023 Ago 29];28:775-83. Available from: <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3448>
75. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: An open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2021 [cited 2023 Ago 29];22(6):848-57. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1)
76. Anasagasti-Angulo L, Garcia-Vega Y, Collazo S, Jimenez-Barban Y, Tijerino-Arrieta E, Ballester-Caballero Y, et al. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. AMJ [Internet]. 2017 [cited 2023 Ago 29];10(6):509-15. Available from: <https://doi.org/10.21767/AMJ.2017.3013>

77. Bello-Rivero I, Garcia-Vega Y, Duncan-Roberts Y, Vazquez-Blomquistc D, Santana-Milian H, Besada-Perez V, et al. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. *Semin Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Ago 29];45(1-2):27-33. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>
78. Buechner S, Wernli M, Bachmann F, Harr T, Erb P. Intralesional interferon in basal cell carcinoma: how does it work? *Recent Results Cancer Res* [Internet]. 2002 [cited 2023 Ago 29];160:246-50. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-59410-6_29
79. Gresser I, Bourali C. Exogenous interferon and inducers of interferon in the treatment Balb-c mice inoculated with RC19 tumour cells. *Nature* [Internet]. 1969 [cited 2023 Ago 29];223(5208):844-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5799031/>
80. Belardelli F, Ferrantini M, Proietti E, Kirkwood JM. Interferon-alpha in tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2002 [cited 2023 Ago 29];13 (2):119-34. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(01\)00022-3](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(01)00022-3)
81. Vega González LG. Carcinoma basocelular. Tratamiento con interferon alfa 2b intralesional. *DermatologíaCMQ* [Internet]. 2016 [cited 2023 Ago 29];14(2):100-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2016/dcm162b.pdf>
82. Li C, Chi S, He N, Zhang X, Guicherit O, Wagner R, et al. IFNalpha induces Fas expression and apoptosis in hedgehog pathway activated BCC cells through inhibiting Ras-Erk signaling. *Oncogene* [Internet]. 2004 [cited 2023 Ago 29];23(8):1608-17. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207273>
83. Wong DA, Bishop GA, Lowes MA, Cooke B, Barnetson RS, Halliday GM. Cytokine profiles in spontaneously regressing basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* [Internet]. 2000 Jul [cited 2023 Ago 29];143(1):91-8. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03596.x>
84. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited.

- Dermatol Surg [Internet]. 2004 [cited 2023 Ago 29]; Jan;30(1):116-20. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30020.x>
85. Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC. Treatment of basal cell carcinoma of the nasal pyramid with intralesional interferon alfa-2b. J Drugs Dermatol [Internet]. 2010 Apr;9(4):381-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20514797/>
 86. Stenquist B, Wennberg AM, Gisslén H, Larkö O. Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1992 [cited 2023 Ago 29];27(1):65-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70158-c](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70158-c)
 87. Alpsyoy E, Yilmaz E, Başaran E, Yazar S. Comparison of the effects of intralesional interferon alfa-2a, 2b and the combination of 2a and 2b in the treatment of basal cell carcinoma. J Dermatol [Internet]. 1996 Jun [cited 2023 Ago 29];23(6):394-6. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1996.tb04040.x>
 88. Wettstein R, Erba P, Itin P, Schaefer DJ, Kalbermatten DF. Treatment of basal cell carcinoma with surgical excision and perilesional interferon- α . J Plast Reconstr Aesthet Surg [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Ago 29];66(7):912-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.03.008>
 89. Tucker SB, Polasek JW, Perri AJ, Goldsmith EA. Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa 2b as monotherapy. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2006 [cited 2023 Ago 29];54(6):1033-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.02.035>
 90. Bostanci S, Kocyigit P, Alp A, Erdem C, Gürgey E. Treatment of Basal Cell Carcinoma Located in the Head and Neck Region with Intralesional Interferon alpha-2a: Evaluation of Long-Term Follow-Up Results. Clin Drug Investig [Internet]. 2005 [cited 2023 Ago 29];25(10):661-7. Available from: <https://doi.org/10.2165/00044011-200525100-00005>
 91. Duncan-Roberts Y, Garcia-Vega Y, Collazo-Caballero S, Rodriguez-Garcia M, Zalazar-Sedano M, Rodríguez-Rojas JL, et al. Five years follow-up of patients with non-melanoma skin cancer treated with HeberFERON. To be published in BMJ. medRxiv [Preprint] 2022. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.07.22270604v1.full.pdf>

92. Martínez-Suárez C, Roben-Aguilar Y, Reyes-Acosta O, Garcia-Vega Y, Vega-Abascal J, Sánchez-Linares V, et al. Basal Cell Carcinoma Treated with HeberFERON. A Real World Retrospective Study. Clin Oncol [Internet]. 2021 [cited 2023 Ago 29];6:1872. Available from: <https://www.clinicsinoncology.com/open-access/basal-cell-carcinoma-treated-with-heberferon-a-realnbspworld-8131.pdf>
93. León-García Y, Planas-Pavón M, Prado-González K, Bello-Rivero I, González-Soto Y. Heberferón perilesional en el tratamiento del Carcinoma Basocelular de alto riesgo. Revista investigaciones medicoquirúrgicas [Internet]. 2022 [citado 29 Ago 2023];14(3). Disponible en: <https://revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/view/802/834>
94. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Ago 29];45(2):228-47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
95. WHO-ART [Internet]. Terminology Dictionary for Adverse Events, Adverse Reaction Terminology of the Uppsala Monitoring Centre. (WHO-ART). 2012 [cited 2023 Ago 29]. Available from: <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-services/who-art/>
96. EORTC [Internet]. Bethesda (Estados Unidos): National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (v4.03: June 14, 2010). 2010 [cited 2023 Ago 29]. Available from: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf
97. Minsap. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. La Habana: CECMED; 2011 [Internet] [citado 29 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/Fv%20Normas%20y%20Procedimientos%202012.pdf>
98. Sánchez Linares V, Brito García E, Bello Rivero I. Remote effect of interferons in basal cell carcinoma. J Dermat Cosmetol [Internet]. 2022 [cited 2023 Ago 29];6(4):105-6. <https://medcraveonline.com/JDC/JDC-06-00220.pdf>

99. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer. A critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol [Internet]. 2000 Dec [cited 2023 Ago 29];136(12):1524-30 Available from: <https://doi.org/10.1001/archderm.136.12.1524>
100. Sánchez Linares V, Brito García E, Martínez Fando B, Álvarez Gómez Y, Bello Rivero I. HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular de la oreja. Gac méd espirit [Internet]. 2023 [citado 29 Ago 2023];25(2). Disponible en: <https://revgespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2530/2503>
101. Maleki M, Layegh P, Kiafar B, Teimoorian M, Darchini-Maragheh E, Razmara M. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon alfa-2b: an open-label clinical trial. Expert Review of Anticancer Therapy [Internet]. 3 de julio de 2023 [cited 2023 Ago 29];23(7):753-60. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2219449>
102. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma - Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up. J Dtsch Dermatol Ges [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Ago 29];17(2):214-230. Available from: <https://doi.org/10.1111/ddg.13755>
103. Piccinno R, Benardon S, Gaiani FM, Rozza M, Caccialanza M. Dermatologic radiotherapy in the treatment of extensive basal cell carcinomas: a retrospective study. J Dermatolog Treat [Internet]. 2017 [cited 2023 Ago 29];28(5):426-430. Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1274365>
104. Rishi A, Hui Huang S, O'Sullivan B, Goldstein DP, Lu L, Ringash J, et al. Outcome following radiotherapy for head and neck basal cell carcinoma with 'aggressive' features. Oral Oncol [Internet]. 2017 [cited 2023 Ago 29];72:157-64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.07.018>
105. Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Keith SW, Galloway TJ. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis. Radiother Oncol [Internet]. 2017 Oct [cited 2023 Ago 29]; 125(1):13-20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.08.011>

106. Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A, Lango M, Galloway TJ, Zaorsky NG. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2023 Ago 29];125(20):3582-94. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.32371>
107. Dulmage BO, Xu S. Much Choice, Much Confusion: Treating Basal Cell Carcinoma. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2023 Ago 29];169(7):500-1. Available from: <https://doi.org/10.7326/M18-2286>
108. Rogers HW, Coldiron BM. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Ago 29];61(1):96-103. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.047>
109. Linos E, VanBeek M, Resneck JS Jr. A Sudden and Concerning Increase in the Use of Electronic Brachytherapy for Skin Cancer. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2015 Jul [cited 2023 Ago 29];151(7):699-700. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0385>
110. Nguyen A, Xie P, Litvinov IV, Lefrançois P. Efficacy and Safety of Sonic Hedgehog Inhibitors in Basal Cell Carcinomas: An Updated Systematic Review and Meta-analysis (2009-2022). *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2023 May [cited 2023 Ago 29];24(3):359-74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00763-x>
111. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 May 16;17(1):332. Erratum in: *BMC Cancer*. 2019 Apr 18 [cited 2023 Ago 29];19(1):366. <https://bmccancer.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12885-019-5568-6.pdf>
112. Davis CM, Lewis KD. Brief overview: cemiplimab for the treatment of advanced basal cell carcinoma: PD-1 strikes again. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2022 Jan

- 19 [cited 2023 Ago 29];14:17588359211066147. Available from: <https://doi.org/10.1177/17588359211066147>
113. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Ago 29];30:44-56. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy495>
114. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Oct [cited 2023 Ago 29];21(10):1353-65. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9)
115. Anasagasti-Angulo L, Garcia-Vega Y, Barcelona-Perez S, Lopez-Saura P, Bello-Rivero I. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study. *BMC Cancer*. 2009 Jul 30;9:262. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-262>.
116. Yanelda G, Lorenzo A, Carmen V, Marianlie N, Sintia M, et al. Retrospective Study of Periocular Non Melanoma Skin Cancer Treated with the Combination of IFN alpha2b and Gamma (HeberPAG). *J Clin Exp Ophthalmol* 2015; 6: 478. Available from: <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000478>
117. Sánchez-Linares V, Carpio-Muñoz E, Durán-Marrero K, Brito-García E, Bello-Rivero I, Martínez-Fando B. HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular en zona de alto riesgo. *Rev cuba med gen integral* [Internet]. 2023 [citado 6 Sep 2023]; 39 (3) Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/2693>
118. Ikić D, Padovan I, Pipić N, Knežević M, Daković N, et al Basal Cell Carcinoma Treated with Interferon *Int J Dermatol* [Internet]. 1991 Oct [cited 2023 Ago 29];30(10): 679-751. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1991.tb02623.x>

119. Boneschi V, Brambilla L, Chiappino G, Mozzanica N, Finzi AF. Intralesional alpha 2b recombinant interferon for basal cell carcinomas. *Int J Dermatol*. 1991 Mar;30(3):220-4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1991.tb03859>.
120. Edwards L, Whiting D, Rogers D, Luck K, Smiles KA. The effect of intralesional interferon gamma on basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Mar;22(3):496-500. Available from: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70070-x](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70070-x).
121. Buechner SA. Intralesional interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma. Immunohistochemical study on cellular immune reaction leading to tumor regression. *J Am Acad Dermatol*. 1991 May; 24:731-4. Available from: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70111-e](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70111-e).
122. Thestrup-Pedersen K, Jacobsen IE, Frenzt G. Intralesional interferon-alpha 2b treatment of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(6):512-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1981427/>
123. Healsmith MF, Berth-Jones J, Fletcher A, Graham-Brown RA. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon alpha-2b. *J R Soc Med*. 1991 Sep;84(9):524-6. Available from: <https://doi.org/10.1177/014107689108400907>.
124. Wickramasinghe L, Hindson TC, Wacks H. Treatment of neoplastic skin lesions with intralesional interferon. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Jan;20(1):71-4. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(89\)70009-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(89)70009-8).

Anexos

Código subtipo clínico: 1. Plano cicatricial; 2. Nodular o nódulo ulcerativo; 3. Pigmentado; 4. Papilomatosa o vegetante; 5. Morfeiforme; 6. Ulcerosa; 7. Quístico; 8. Metatípico; 9. Otros

Subtipo histológico: lesión |__|(1); lesión|__|(2); lesión|__|(3)

Código subtipo histológico: 1. Nodular o sólido; 2. Superficial; 3. Infiltrante; 4. Esclerodermiforme; 5. Basoescamoso; 6. Síndrome nevoide; 7. Queratótico.

¿Alguna de las lesiones requiere mutilación?: ₁Si, ₂No

¿Deformidades? Si, No especificar parte _____

Lesión recidivante Si, tratamiento _____ No

CONTROL DE COMPLEMENTARIOS

Investigación	Antes de tratamiento	Al finalizar el tratamiento
Fecha		
Hemoglobina (g/L)		
Eritrosedimentación (mm3)		
Recuento plaquetas (109/L)		
Leucocitos totales (109/L)		
Linfocitos (%)		
Monocitos (%)		
Polimorfos nucleares (%)		
Eosinófilos (%)		
Basófilos (%)		
ASAT (UI/L)		
ALAT (UI/L)		
Creatinina (mmol/L)		

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Interrupción definitiva Si No Fecha de interrupción: |__|_|_|/|__|_|_|/20|__|_|_|

Causas de interrupción: Abandono voluntario del individuo, Eventos adversos graves Fallecimiento Progresión de la lesión durante el tratamiento, ¿Otras causas? _____

TRATAMIENTO

Aplicaciones	Bulbos (Total)	Lesiones (Total)	Fecha de la administración	Vía de administración
1	2. _ _	3. _ _	4. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3,
2	5. _ _	6. _ _	7. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3
3	8. _ _	9. _ _	10. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3,
4	11. _ _	12. _ _	13. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3
5	14. _ _	15. _ _	16. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3
6	17. _ _	18. _ _	19. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3,
7	20. _ _	21. _ _	22. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3
8	23. _ _	24. _ _	25. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3
9	26. _ _	27. _ _	28. _ _ / _ _ /20 _ _	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3

Vías de Administración: 1 Perilesional; 2 Intralesional; 3 Otras

SEGURIDAD

1. ¿Ocurrieron eventos adversos? 1 Si 2No (En caso afirmativo especifique en la tabla)

#. Código de EA**	Fecha de inicio	Fecha de fin	Gravedad	Causalidad	Recuperado	Conducta ante un EA
_ _						
_ _						
_ _						
_ _						

Código de Eventos Adversos

Código	Evento adverso	Código	Evento adverso
01	Fiebre	18	Edema y eritema perilesional
02	Escalofríos	19	Aumento del nivel de transaminasa
03	Cefalea	20	Anemia
04	Malestar general	21	Disminución en el recuento de plaquetas
05	Astenia	22	Disminución en el recuento de leucocitos
06	Artralgias	23	Hipotensión aguda
07	Mialgias	24	Hipertensión aguda
08	Prurito	25	Taquicardia
09	Pérdida de peso	26	Bradycardia
10	Naúseas	27	Hipotiroidismo
11	Vómitos	28	Hipertiroidismo
12	Anorexia	29	Constipación
13	Dolores óseos	30	Hipocalcemia
14	Dolores abdominales	31	Hiperglicemia
15	Dolor torácico	32	Coagulopatías
16	Rash cutáneo	33	Fragilidad ó caída del cabello
17	Diarreas	34	Disturbios mentales

Intensidad/Severidad (CTCAE) v4.03	Conducta ante un evento adverso
<p>Grado 1: Leve, evento adverso (EA) que el sujeto tolera bien, no interfiere con las actividades cotidianas. No requiere tratamiento y no interrumpe la administración.</p> <p>Grado 2: Moderado, EA que interfiere en las actividades cotidianas. Requiere tratamiento y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante.</p> <p>Grado 3: Severo, EA que impide las actividades cotidianas. Requieren la suspensión del fármaco y la administración de un tratamiento específico.</p> <p>Grado 4: Evento adverso grave con peligro para la vida o discapacidad.</p> <p>Grado 5: Muerte relacionada con el evento adverso.</p>	<p>1.interrupción definitiva 2. interrupción temporal 3. tratamiento no farmacológico 4. tratamiento farmacológico</p> <p><u>Relación de Causalidad- Algoritmo de la OMS:</u> Definitiva: Secuencia temporal, no puede ser explicado por la/s enfermedad/es que tenga el paciente ni por otros</p>

Recuperación o no del evento adverso	<p>medicamentos. Efecto retirada y Re exposición.</p> <p>Probable: Secuencia temporal, es improbable que pueda atribuirse a la enfermedad que tenga el paciente o a otros medicamentos. El efecto retirado debe ser clínicamente razonable. Re exposición (no necesaria).</p> <p>Posible: Secuencia temporal, que puede también ser explicado por la/s enfermedad/es que tenga el paciente o por otros medicamentos. No existe información o no está claro el efecto retirada.</p> <p>No relacionado: secuencia temporal que sugiere una relación causal improbable (pero no imposible). Existen otras causas alternativas plausibles (enfermedades, otros fármacos).</p> <p>Condicional Se requiere más información para poder evaluarlo adecuadamente. O existe información adicional pendiente de analizar.</p> <p>No evaluable: No puede evaluarse porque la información es insuficiente o contradictoria. No puede complementarse ni verificarse con información adicional.</p>
--------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

EVALUACIÓN. SEMANA 16

Fecha de evaluación semana 16: _ _ / _ _ /20 _ _	Fotografía final: <input type="checkbox"/> Si, <input type="checkbox"/> No
Respuesta clínica: <input type="checkbox"/> Completa, <input type="checkbox"/> Parcial, <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Progresión Fecha: _ _ / _ _ /20 _ _	
Tamaño de la Lesión (diámetro mayor en mm) Lesión _ _ ; Lesión _ _ Lesión _ _	
Evaluación dermatoscópica: (Tumor presente): <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Fecha: _ _ / _ _ /20 _ _	
Evaluación histológica: <input type="checkbox"/> Evidencia de tumor <input type="checkbox"/> No evidencia de tumor	

INTERRUPCIÓN DEL SEGUIMIENTO

Interrupción definitiva Si No Fecha de interrupción: |_|_|/|_|_|/20|_|_|

Causas de interrupción: Abandono voluntario del individuo, Eventos adversos graves Fallecimiento ¿Otras causas? _____

Tiempo en meses de culminación del tratamiento con HeberFERON: _____

Seguimiento por 5 años

Recidiva Tumoral: Si, No

Tiempo de aparición desde su tratamiento (en meses) _____

Tamaño Lesión |_|_| (1) ; Lesión |_|_| (2) Lesión |_|_| (3)

Código subtipo clínico: 1. Plano cicatricial; 2. Nodular o nódulo ulcerativo; 3. Pigmentado; 4. Papilomatosa o vegetante; 5. Morfeiforme; 6. Ulcerosa; 7. Quístico; 8. Metatípico; 9. Otros

Subtipo histológico: lesión |_|_| (1) ; lesión |_|_| (2) ; lesión |_|_| (3)

Código subtipo histológico: 1. Nodular o sólido; 2. Superficial; 3. Infiltrante; 4. Esclerodermiforme; 5. Basoescamoso; 6. Síndrome nevoide; 7. Queratótico.

Tratamiento de la recidiva tumoral: 1 cirugía 2 HeberFERON 3

Otras _____ Fecha: de inicio de tratamiento: _____

Dermatoscopia de la recidiva tumoral: _____

Desenlace del tratamiento: Respuesta Completa Respuesta Parcial otras

Segundo Carcinoma Basocelular Primario:

Tiempo de aparición en meses desde el tratamiento de la lesión índice:

Tamaño Lesión |__|__| (1) Lesión |__|__| (2) Lesión |__|__|(3)

Localización Lesión |__|__|(1) ; Lesión |__|__|(2) ; Lesión |__|__|(3)

Código localización: **1.** Mejilla; **2.** frente, **3.** Pabellón auricular, **4.** retroauricular, **5.**

Canto interno; **6.**canto externo; **7.** párpado superior; **8.** párpado inferior; **9.** Nariz

10. Labios, **13.** Frente, **14:** Otro _____

Código subtipo clínico: **1.** Plano cicatricial; **2.** Nodular o nódulo ulcerativo; **3.**

Pigmentado; **4.** Papilomatosa o vegetante; **5.** Morfeiforme; **6.** Ulcerosa; **7.** Quístico;

8. Metatípico; **9.** Otros

Subtipo clínico: lesión |__|(1) ; lesión |__|(2) ; lesión |__|(3)

Subtipo histológico: lesión |__|(1) ; lesión|__|(2) ; lesión|__|(3)

Código subtipo histológico: **1.** Nodular o sólido; **2.** Superficial; **3.** Infiltrante; **4.**

Esclerodermiforme; **5.**Baso escamoso; **6.** Síndrome nevoide; **7.** Queratótico.

Tratamiento del o los segundo CBC 1 cirugía 2 HeberFERON 3

Otras _____

Dermatoscopia del segundo CBC: _____

Fecha: de inicio de tratamiento del segundo CBC: _____

Desenlace del tratamiento: Respuesta Completa Respuesta Parcial otras

ANEXO 2 HOJA INFORMATIVA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja informativa y consentimiento informado al paciente

Título: HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo. Seguimiento por cinco años.

Estimado paciente:

Usted ha sido diagnosticado con carcinoma basocelular facial de alto riesgo, un tumor de piel no melanoma, y por este motivo asiste a consulta. Un nuevo medicamento producido en Cuba que contienen interferones alfa y gamma cuyo nombre comercial es HeberFERON[®] se ha usado en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular. Para la evaluación necesitamos su permiso para conocer su nombre completo, su número de identidad permanente (número de carne de identidad), dirección y después de terminado el tratamiento seguirlo durante cinco años.

En este documento encontrará información general sobre su enfermedad, sobre el medicamento y sobre el estudio. Léalo con detenimiento y haga todas las preguntas que considere necesarias para comprenderla. Puede tomarse el tiempo que necesite para reflexionar antes de contestar, su decisión de participar o no debe ser libre y voluntaria, y en ningún caso tendrá repercusiones sobre sus cuidados médicos o su relación con el investigador.

¿Qué es el carcinoma basocelular?

El **carcinoma basocelular** es un tumor maligno de la piel muy frecuente entre los tumores que pueden aparecer en el ser humano. Sin embargo, su comportamiento es poco agresivo y sólo local, sin diseminarse a distancia casi nunca, lo que unido a un lento crecimiento, permite su reconocimiento temprano y un tratamiento efectivo en la mayoría de los casos.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la exposición a la radiación ultravioleta presente en la luz solar y que la piel tenga una mayor sensibilidad a este tipo de radiación. Por ello, es más frecuente en personas de piel blanca, rubias y sin que haya diferencias entre sexos. Es muy frecuente también que aparezca en personas ancianas, que acumulan largos años de exposición a la luz solar y en zonas que han permanecido descubiertas, como las manos, la cara y el cuello. Una zona especialmente frecuente de presentación es en la nariz.

Su reconocimiento es relativamente sencillo, ya que aunque su presentación clínica es variada (puede aparecer en forma de diferentes lesiones; tipo nódulo, placa superficial o incluso una pequeña úlcera), en todo los casos la lesión va creciendo progresivamente, lo que debe hacernos sospechar que puede tratarse de un carcinoma basocelular. Si está expuesto al roce, puede sangrar.

Diagnóstico

Para su diagnóstico se toma una muestra (biopsia) de la lesión para su análisis. Una técnica que también puede ser utilizada es el raspado de la lesión y el análisis de su citología. Es más rápido y menos agresivo y parece que su rendimiento es similar al de la biopsia

Tratamiento

Respecto a su tratamiento no debe demorarse en recibirlo a pesar de su lento crecimiento, cada día transcurra tiende a crecer en profundidad y cuanto más tiempo pase, la extirpación del tumor más daño producirá a los tejidos adyacentes.

Existen muchos tipos de tratamientos posibles, de menos a más agresivo y hay que tener en cuenta muchos factores, entre ellos, la edad, el estado de salud del paciente, así como las enfermedades asociadas que tenga (comorbilidad).

También es importante la localización del tumor y su tamaño. Normalmente el tumor tiene tendencia a recurrir si no se extirpa totalmente (en algunos tipos más que en otros, incluso con cirugía), lo que condiciona también la elección del tratamiento.

Todos los tratamientos son susceptibles de fallar en algunos casos. Por estas razones, resulta conveniente disponer de nuevas alternativas de tratamiento que tengan ventajas específicas sobre otras técnicas y que pudieran ser más convenientes para algunos casos, incluso los que han recidivado (reaparición de la lesión) o no han tenido respuesta completa con otros tratamientos.

¿Qué es el HeberFERON®?

El HeberFERON® es un fármaco indicado para el tratamiento del carcinoma basocelular y forma parte del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba desde el mes agosto de 2016, o sea, se encuentra en la lista de medicamentos que disponen los centros de salud en el país, acorde a los servicios que brindan. Su principio activo es una combinación sinérgica (interacción de dos medicamentos con efecto farmacológico superior a la suma de sus efectos individuales), de interferones alfa (IFN- α) y gamma (IFN- γ) obtenida por vía recombinante en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana.

Beneficios y riesgos de participar en el estudio

Como todos los pacientes incluidos en un estudio, usted puede obtener beneficio con su participación al disponer de un seguimiento más riguroso de su evolución en condiciones de la práctica habitual, a la vez que aumentará el conocimiento general sobre la enfermedad y su tratamiento.

El estudio no supone riesgos más allá de los propios que tienen los exámenes que usted se realizará para tratar su enfermedad con HeberFERON®, aún sin estar incluido en este estudio.

En lo que respecta al HeberFERON®, la experiencia con su uso señala como los efectos adversos más frecuentes que se han presentado: fiebre, escalofríos,

artralgias, mialgias, astenia, alergia, prurito, pérdida de peso, trombocitopenia y leucopenia. Estos efectos son reversibles y dependientes de la dosis. Su intensidad es generalmente leve (no requiere tratamiento) o moderada (responde al tratamiento sintomático). En caso de presentarse eventos adversos, complicaciones o tener dudas durante el estudio puede contactar a los especialistas que lo atienden.

Voluntariedad de su participación

La participación en este estudio es voluntaria y usted tiene derecho a negarse a entrar ahora o a retirarse en el futuro, sin necesidad de dar explicaciones y sin que eso repercuta en sus cuidados médicos.

Protección de los datos

La información que el médico le solicite será confidencial, el personal especializado que recoge sus datos tiene acuerdos de confidencialidad, es decir firman un documento en el que dice que no puede divulgar sus datos, revisará su historia clínica para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente. Con el mismo fin, podrán acceder, autoridades sanitarias cubanas o extranjeras y miembros del comité de ética del centro en el que usted se atenderá.

Este personal especializado bajo acuerdo de confidencialidad del promotor tendrá una lista con su nombre, dirección particular y número de carnet de identidad para la evaluación posterior a la terminación del tratamiento y la visita a su hogar en caso de ser necesario para completar la información y conocer su estado de salud.

Atención y protección de los pacientes

Los pacientes tendrán derecho a recibir atención médica gratuita y tener acceso a todos los servicios que necesite para el tratamiento de su enfermedad, independientemente de su participación o retirada del estudio.

Tómese su tiempo para pensar y haga todas las preguntas que considere necesario antes de tomar una decisión. Si está de acuerdo en participar, firme el formulario de

consentimiento en la página siguiente por duplicado, un ejemplar es para usted y el otro se archivar

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído detenidamente la hoja de información que me han entregado, he podido hacer preguntas y por el momento no tengo más dudas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo dejar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones y sin que eso repercuta en los cuidados médicos que debo recibir.

Comprendo que la información personal será recogida por el médico. Conozco además que las autoridades sanitarias podrán acceder a mi información clínica completa para comprobar que el estudio se realiza correctamente y visitarme en mi hogar para evaluar mi estado de salud después de terminado el tratamiento y solicitar mi participación en otras investigaciones.

Si fuera necesario, puedo contactar con el investigador: _____

Doy mi consentimiento para participar en el estudio.

Paciente:

Nombres	y	apellidos:

Fecha de firma (día/mes/año):	_ _ / _ _ / _ _ _ _ y	Firma:
Hora:	_ _ : _ _ <input type="checkbox"/> AM <input type="checkbox"/> PM	_____

Médico:

Nombres	y	apellidos:

Fecha de firma (día/mes/año):	_ _ / _ _ / _ _ _ _ y	Firma:
Hora:	_ _ : _ _ <input type="checkbox"/> AM <input type="checkbox"/> PM	_____

Testigo (en caso de requerirse):

Nombres _____ y _____ apellidos: _____

Fecha de firma (día/mes/año): |__|__|/|__|__|/|__|__||__|__| y

Firma:

Hora: |__|__|:|__|__| AM PM

ANEXO 3 Principales características de los trabajos publicados en Medline /Pubmed y Scielo que abordan el tratamiento del carcinoma basocelular con los interferones.

Investigaciones Nacionales

Artículo	Muestra	Localización	Riesgo de recidiva	Subtipo Histológico	Interferón	Respuesta	Seguimiento	Recidiva	Segundo CBC
Treatment of Basal Cell Carcinoma with Interferons Alpha-2b and Gamma in Primary Care. (2018) ³⁹	19 APS	Cabeza, cara y cuello	Alto y bajo	Sólido, Superficial, escleroder miforme	Heberferon	Curación 42,1 %	1 año	2 recidiva	
Five years follow-up of patients with non-melanoma skin cancer. treated with HeberFERON. (2022) ⁹¹	75 ASS	cara Pabellón Auricular Tronco Cuero cabelludo cuello Miembros superiores e inferiores	Alto y bajo	Sólido, superficial, escleroder miforme	Heberferon	Curación 56 %	5 años	recidiva 14.3 %	10% a los 5 años
Tratamiento con HeberFERON® en pacientes con carcinoma	49 ASS	Frente Pabellón auricular Nariz	Alto y bajo	Adenoideo quístico Nodular	Heberferon	Curación 91,8%	16 semanas	-	-

basocelular del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”, La Habana (2020) ²⁹		Mejillas Mentón Vértice del escote Brazos							
HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular. Informe de Caso (2019) ²⁸	1 ASS	Mejilla	Bajo	Solido	Heberferon	Curación 100 %	16 semanas	-	-
Carcinoma basocelular de alto riesgo, respuesta al tratamiento combinado con HeberFERON y radioterapia superficial. Presentación de un caso (2020) ²⁷	1 ASS	Cara	Alto (recidivante)	ulcerado	Heberferon + RT	Curación 100 %	16 semanas	-	-

HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas (2018) ⁴⁴	9 ASS	cara	Alto y bajo	Sólido Basoescamoso Superficial Adenoide	Heberferon	Curación 55,5 %	16 semanas	-	-
Efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular (2021) ⁴³	103 ASS	-	-	-	Heberferon	Curación 63,1 %	16 semanas	-	-
Caracterización de pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON (2020) ⁴²	22 ASS	Cara, cuello, miembro superior	Alto y bajo	-	Heberferon	Curación 68,1 %	16 semanas	-	-
Tratamiento con HeberFERON® del carcinoma basocelular en la Atención	3 APS	Cara	bajo	Sólido	Heberferon	Curación 100 %	16 semanas	-	-

Primaria de Salud en Cuba (2021) ⁴⁰									
HeberFERON en el carcinoma basocelular periocular. Serie de casos (2021) ³⁵	16 APS	Periocular	Alto	Solido Basoesca moso Infiltrante	Heberferon	Curación 68,7 %	16 semanas	-	-
Utilidad del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular (2021) ³¹	90 ASS	Nariz Tronco Oreja Cara Otros	Alta y bajo	solido	Heberferon	Curación 60 %	16 semanas	-	-
Resultado terapéutico del uso del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular en la región de la cara (2020) ³⁸	10 APS	Nariz Canto interno cuello Oreja	Alto	Solido Superficial Recidivante	Heberferon	Curación 80 %	16 semanas	-	-
Basal Cell Carcinoma	640 APS	Cara, cuello, cuero	Alto	-	Heberferon	Curación 61,6 %	16 semanas	-	-

Treated with HeberFERON. A Real World Retrospective Study (2021) ⁹²	ASS	cabelludo, tronco, miembro superior, labio, nariz, canto interno y externo							
Efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz (2021) ²⁶	32 ASS	Nariz	Alto	Nodular Ulcerado Pigmentado	Heberferon	Curación 84,3 %	16 semanas	-	-
Seguridad del HeberFERON en pacientes con carcinoma basal Palpebral (2021) ³³	32 INST.	Párpados	Alto	-	Heberferon		16 semanas	-	-
HeberFERON perilesional en el tratamiento del Carcinoma	1 ASS	Nariz	Alto	Sólido	Heberferon	Curación 100 %	16 semanas	-	-

Basocelular de alto Riesgo (2022) ⁹³									
HeberFERON, experiencia en la provincia de Matanzas (2019) ³⁰	114 APS y ASS	Nariz, pabellón auricular, párpados	Alto	-	Heberferon	Curación 49,1 %	16 semanas	-	-
Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha-2b y gamma (2018) ⁴¹	7 ASS	Periocular	Alto	Infiltrante Superficial Sólido	Heberferon	Curación 85,7 %	16 semanas	-	-
Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin	16 INST. 12 CBC	Cara	Alto (recidivantes y gran tamaño)	Nodular Ulcerado Mixto Tenebrante	Heberferon	Curación 58,3 %	2 años	Promedio 42,3 ± 6.6	-

carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study (2009) ¹¹⁵									
Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON (2019) ³⁴	32 APS	Nariz, periocular, oreja, mejillas	Alto y bajo	Nodular Infiltrante Basoesca moso Adenoideo	Heberferon	Curación 62,5 %	16 semanas	-	-
Remote effect of interferons in basal cell carcinoma (2022) ⁹⁸	1 APS	Nariz	Alto	Sólidos	Heberferon	Curación 100 %	16 semanas	-	-
Retrospective Study of Periocular Non Melanoma Skin Cancer Treated with theCombination of IFN alpha2b	21 AS	Periocular	Alto	-	Heberpag	Curación 47,6 %	16 semanas	-	-

and Gamma (HeberPAG) (2015) ¹¹⁶									
HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular de la oreja 2023 ¹⁰⁰	27 APS	Oreja	Alto	Sólido Infiltrante Superficial Micronodular	Heberferon	Curación 70,3 %	16 semanas	-	-
HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular en zona de alto riesgo (2023) ¹¹⁷	62 APS	Nariz, periocular, peribucal, oreja, región temporal	Alto	Nodular	HeberPAG	Curación 70 %	16 semanas	-	-
HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer (2017) ⁷⁶	215 ASS INST.	Cara, nariz, tronco, cuello, brazo, oreja, cuero cabelludo, canto interno	Alto y bajo	Sólido, superficial, basoesca moso, infiltrante	Heberferon	Curación 65 %	16 semanas	-	-

APS: Atención Primaria de Salud, AS: Atención Secundaria, INST: Instituto

Investigaciones Internacionales

Artículo	Muestra	Localización	Riesgo de recidiva	Subtipo Histológico	Interferón	Respuesta	Seguimiento	Recidiva	Segundo CBC
The effect of an intralesional sustained-release formulation of interferon alfa-2b on basal cell carcinomas (1990) ¹⁹	65 ASS	-	Bajo	Sólido, superficial	Alfa 2b	Curación 80 % con 3 dosis en la semana 52 % con 1 dosis semanal	16 semanas	-	-
Basal Cell Carcinoma Treated with Interferon (1991) ¹¹⁸	72 ASS	Frente, cara, nariz, oreja, labios	Alto y bajo	Sólido y superficial	interferón leuco interferón alfa 2c	Curación 76 %	16 semanas	-	-
Interferon a-2b in the Treatment of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma: Revisited (2004) ⁸⁴	7 5 CBC ASS	Cara	Alto	CBC nodular CBC infiltrante	Interferón alfa 2b	Respuesta curación 100 %	22 meses y 6,5 años	No recidiva	-

Comparison of the Effects of Intralesional Interferon Alfa-2a, 2b and the Combination of 2a and 2b in the Treatment of Basal Cell Carcinoma (1996) ⁸⁷	45 ASS	Canto interno Nariz Frente Mejilla	Alto y bajo	CBC Nodular Superficial Morfeiforme	Grupo 1 con INF alfa 2a Grupo 2 con INF alfa 2b Grupo 3 combinación alfa 2 ^a y 2b	Curación 68,8 %	6 a 24 meses	-	-
Interferon reduces recurrences of basal cell and squamous cell cancers (1995) ¹⁸	110 ASS	Cara, cuello, oreja, nariz, frente, peribucal y maxilar inferior	Alto y bajo	Sólido, superficial, morfeiforme	Interferón leucocitario Interferón alfa 2c	Curación 68,1 %	Entre 5 a 10 años	2 recidiva	-
Intralesional Alpha 2b Recombinant Interferon for Basal Cell Carcinomas (1991) ¹¹⁹	30 ASS	Rostro y cuello Pecho Espalda Brazos Piernas Abdomen	Bajo	Superficial y nodular	INF Alfa 2b recombinante	Curación 46,6 %	8 semana	-	-

Intralesional interferon therapy for basal cell Carcinoma (1990) ²³	172 ASS	Cabeza, cara, cuello, tronco, extremidades	Alto y bajo	CBC nodular y superficial	interferón alfa-2b	curación en el 86%	16 a 20 semanas	Al año el 81% de los libres de tumores	-
Intralesional interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma (1991) ¹²¹	4 ASS	Cara	Bajo	Nodular	interferón alfa-2b	Curación 100 %	6 semanas	-	-
The effect of intralesional interferon gamma on basal cell carcinomas (1990) ¹²⁰	29 ASS	Cara, tronco	Alto	Nodular y superficial	Interferón gamma	Curación 27,5%	12 semanas	-	-
Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon (1986) ¹⁷	8 ASS	Espalda, cuello, hombro brazo	Bajo	Nodular y superficial	interferón alfa-2	Curación 100 %	8 semanas	-	-

Use of Recombinant Interferon Alfa-2b in the Treatment of Basal Cell Carcinoma (1995) ²¹	140 ASS	Cara, cuello, tronco extremidades	Alto y bajo	Nodular, ulcerado y superficial	interferón alfa-2b recombinante	Curación 67,1 %	36 meses	No recidiva	-
Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery (1992) ⁸⁶	15 ASS	Nariz, surco nasogeniano, frente, región temporal, cuero cabelludo, mejilla	Alto	CBC morfeiforme, infiltrante recurrentes	interferón alfa-2b	Curación 26,6 %	1,5 años	1 recidiva	-
Intralesional interferon-alpha 2b treatment of basal cell carcinoma (1990) ¹²²	10 ASS	Cara, cuello, tronco	Alto y bajo	CBC nodular	interferón alfa-2b	Curación 60 %	21 meses	No	-
Treatment of basal cell	11 ASS	Nariz, cara, miembro	Alto y bajo	CBC nodular	interferón alfa-2b	Curación 54.5 %	12 a 26 meses	No	-

carcinoma with intralesional interferon alpha-2b (1991) ¹²³		superior, abdomen							
Intralesional alfa-2a interferon therapy for basal cell carcinoma (1995) ²²	13 ASS	Cara y tronco	Alto y bajo	Nodular y superficial	interferón alfa-2a	Curación 84,6 %	12 a 36 meses	-	-
Interferon therapy for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma (1991) ²⁰	161 ASS	Cara, cuello, tronco	Alto y bajo	Nodular superficial	interferón leucocitario interferón alfa-2c	Curación 46,5 %	16 semanas	-	-
Treatment of neoplastic skin lesions with intralesional interferon (1989) ¹²⁴	19 (11 CBC) ASS	nariz, pliegue nasolabial, frente, mejillas y párpado.	Alto y bajo	Sólido Superficial Adenoideo quístico	interferón alfa-2	Curación 100 %	2 meses	-	-

Treatment of basal cell carcinoma of the nasal pyramid with intralesional interferon alfa-2b (2010) ⁸⁵	12 ASS	Nariz	Alto	CBC infiltrante	interferón alfa-2b	Curación 100 %	4 años	No recidiva	
Treatment of basal cell carcinoma with surgical excision and perilesional interferon- α (2013) ⁸⁸	23 ASS	Cara	Alto y bajo	CBC nodular	interferón alfa	Cirugía y otro grupo cirugía interferón alfa	1 año	No recidiva	
Carcinoma basocelular. Tratamiento con interferón alfa 2b intralesional (2016) ⁸¹	78 ASS	Nariz, frente, mejilla, oreja, tórax, párpado inferior	Alto y bajo	Sólido Adenoideo quístico Infiltrante	interferón alfa-2b	Curación 87,2 %	6 meses a 1 año	No recidiva	-
Treatment of basal cell carcinoma with intralesional	20 pacientes con 58 CBC	Cara, tronco, miembro superior	Alto y bajo	-	interferón alfa-2b	Curación 93,10%	1 año	No recidiva	-

interferon alfa-2b: an open-label clinical trial (2023) ¹⁰¹	ASS								
Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa 2b as monotherapy (2006) ⁸⁹	98 ASS	Cuero cabelludo, cara, nariz, tronco, cuello, oreja, extremidades	Alto y bajo	Sólido Superficial	interferón alfa-2b	Curación 95,9 %	9 meses a 18,5 años (la media)	Recidiva 3	-
Treatment of Basal Cell Carcinoma Located in the Head and Neck Region with Intralesional Interferon α -2a Evaluation of Long-Term Follow-Up	20 ASS	Frente, nariz, cuero cabelludo, oreja, cuello, periocular, región temporal	Alto y bajo	Sólido, superficial, infiltrante, micronodular		Curación 55 %	7 años	Recidiva 1	-

