



## Heberferón perilesional en el tratamiento del Carcinoma Basocelular de alto riesgo

*Perilesional heberferon in the treatment of basal cell carcinoma of high risk*

Yakelín León García<sup>1</sup>  

Mirian Planas Pavón<sup>2</sup> 

Karel Prado González<sup>3</sup> 

Iraldo Bello Rivero<sup>4</sup>

Yikzian González Soto<sup>5</sup>

1 Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. CIMEQ. La Habana, Cuba.

2 Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

3 ICBP "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

4 Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

5 Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

Recibido: 12/7/2021

Aceptado: 13/3/2022

### RESUMEN

El HeberFERON es una formulación que contiene una combinación sinérgica de interferones alfa 2b y gamma, con propiedades antiproliferativas, inmunomoduladora, antiangiogénica y antitumoral. El carcinoma basal (CBC) es el tipo más común de cáncer cutáneo. Se considera un tumor maligno localmente invasivo, agresivo y destructivo, pero que raramente metastatiza.

**Objetivo:** Reportar el caso de una enferma con CBC de alto riesgo previamente intervenida por la vía quirúrgica hace 8 años que, expone recidiva tumoral en igual sitio, ala nasal derecha. Como dato interesante tenemos que la paciente se niega a un nuevo abordaje quirúrgico.

**Presentación del caso:** Paciente femenina, foto tipo III, de 69 años de edad, intervenida quirúrgicamente en el 2008 por presentar lesión tumoral de 5 milímetros en ala nasal derecha, que al estudio histológico mostró un CBC nódulo pigmentado que comprometía la dermis reticular, con tumor en bordes de sección quirúrgicos, no se expone si en la muestra estudiada se encontró invasión peri neural. La lesión reaparece en el término de 1 año y cuando evaluamos a la paciente en abril del 2016, encontramos al examen físico una lesión de 4 centímetros, francamente nodular, infiltrada, lobulada, con pérdida del cartílago nasal, y un estudio dermatoscópico que arrojó imagen en hoja de arce, en rueda de carretas, vasos arboriformes, así como puntos y glóbulos que sugieren nidos de células basaloideas.



La paciente se niega a una reintervención y por tratarse de una lesión en ala nasal, recidivante, proponemos tratamiento perilesional con Heberferón 3.5 millones tres veces por semana, durante tres semanas con un total de 9 administraciones si se confirmaba, con un nuevo estudio histológico, la presencia de un CBC y si al realizar estudios de hemoquímica e Historia Clínica la paciente cumplía con los criterios establecidos según protocolo para la administración del producto.

**Palabras clave:** heberferón, carcinoma basocelulares.

## ABSTRACT

The HeberFERON is a formulation that contains a synergetic combination of interferons alpha 2b and gamma, with anti-proliferative, immune modulating, anti-angiogenic and antitumoral properties. The basal carcinoma (CBC) is the most common type of skin cancer. It is considered like a locally invasive, aggressive and destructive malignant tumor, but rarely metastasize. We report the case of a patient with recurrent Basal Carcinoma located in nasal right wing, of 4 centimeters and loss of the cartilage, in which the conventional surgery had been practiced.

**Objective:** Reporting the case of a patient with high-risk CBC previously treated by surgical way 8 years ago, that shows tumoral recidive in similar place, nasal right wing.

**Case presentation:** Feminine patient, phototype III, of 69 years of age, operated on in the 2008 due to a tumoral lesion of 5 millimeters in nasal right wing, the histological study evidenced a nodular pigmented CBC that compromised its reticular dermis, with the tumor inside the borders of section surgical, they did not report if in the studied sample perineural invasion was found.

The lesion reappears in the term of a year and when we evaluate the patient in April of 2016 we found, to the physical examination, a 4-centimeter lesion frankly nodular, infiltrated and lobed, with loss of the nasal cartilage. A dermatoscopy study that showed an image in maple leaf, in wheel of carts, arboriform vessels, as well as points and globules that suggest nests of basaloid cells.

The patient refuses to a re-intervention and to be about a lesion in right nasal wing recurrent, we propose perilesional treatment with Heberferón 3,5 million three times per week, during three weeks with 9 administrations' total if it was confirmed, with a histological reassessment, the presence of a CBC and if when carrying on studies of blood chemistry and in the case history, the patient fulfilled the criteria established according to protocol for the administration of the product.

Operated in the 2004 to present Duct Carcinoma of left breast, performing a cuadrantectomy and Radiation Therapy.

**Keywords:** heberferón, basal carcinoma.

## Introducción

Los IFNs interactúan con un sistema de moléculas receptoras dispuesto en la superficie de todos los tipos celulares. Se trata de una familia heterogénea de proteínas que "Interfieren" con la replicación viral, poseen importante actividad antitumoral y antiangiogénica, inmunomoduladora y neuromoduladora.



El heberferón es la terapia combinada de interferón alfa 2b humano recombinante e interferón gamma humano recombinante (3,0 MUI IFN alfa2b + 0,5 MUI IFN gamma). Producto Registrado el 4 de agosto del 2016, por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.

## Propiedades biológicas del Heberferón

1. Favorece el balance de la función supresora de tumores (STAT-1) con respecto a la función pro-oncogénica(STAT-3).
2. Estimula la función pro-apoptosis (p53, Casp 3, 8, 9, Bax) e inhibe la función anti-apoptosis (Bcl-2).
3. Inhibe la vascularidad del tumor (efecto anti-angiogénico).
4. Estimula actividad de NK.
5. Inhibe, la proliferación de los tumores y la expresión de componentes del sistema Hh: Hh, SMO, PTCH, Gli1.

## Carcinoma Basocelular (CBC)

El CBC es el tumor más frecuente en el ser humano. Se origina en las células pluripotentes de la capa basal epidérmica y de la vaina radicular externa del pelo a nivel del istmo inferior y de la protuberancia. Su evolución biológica se caracteriza por la invasión local, excepcionalmente presenta metástasis.<sup>1</sup>

Los cánceres de piel representan un tercio del total de las neoplasias en el humano, siendo el CBC el más frecuente llegando a alcanzar hasta el 75% de los cánceres cutáneos no melanoma (CCNM) en la población de raza blanca, su tasa de incidencia se ha incrementado un 20% en las últimas 2 décadas. Es raro en la raza negra.

Su incidencia ha aumentado un 20% en los últimos diez años. Tres de cada diez personas tienen posibilidad de desarrollar un CBC. La relación entre el CBC y el CEC es 4/1. Es más frecuente en el sexo masculino, con un pico de incidencia a los 60 años, aunque cada vez más frecuente en jóvenes. Sólo 2 a 4% se presentan en menores de 35 años. Predomina en áreas foto expuestas, ricas en unidades pilo sebáceas, respetando las mucosas<sup>2</sup>.

Se presenta especialmente en individuos de piel clara, FOTOTIPO 1-2. Prevalece en personas de edad y exposición solar frecuente: los que trabajan o practican deportes al aire libre, aquellos que están expuestos a fuentes de radiación ultravioleta artificial como ocurre por ejemplo con los



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>  
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



soldadores, o por razones estéticas (camas solares). En algunos síndromes genéticos, y también en pacientes inmunodeprimidos existe una especial predisposición a desarrollar CBC múltiples. Generalmente se desarrolla en sitios expuestos, aproximadamente el 80% son de cabeza y cuello. Es un tumor de lento crecimiento y las metástasis son excepcionales. El verdadero riesgo está dado por la capacidad de invasión local.

Están involucradas mutaciones de distintos genes, entre las que se destaca la del gen supresor de tumor PATCHED (PTC) en el cromosoma 9q 22 <sup>3</sup>. El aspecto clínico-patológico y el comportamiento biológico de los CBC, dependen de la interacción entre el epitelio y el estroma que lo rodea. Son de crecimiento lento y una vez instituido el tratamiento adecuado el pronóstico es favorable.

El tratamiento quirúrgico es efectivo en más del 90% de los casos. Algunos CBC en determinadas localizaciones anatómicas (sitios de alto riesgo), o debido a una mayor agresividad biológica pueden causar severa destrucción local e incluso la muerte; esto puede suceder si son dejados a evolucionar de forma natural (negligencia del paciente), o como consecuencia de tratamientos inadecuados <sup>1</sup>.

## Diagnóstico

Presuntivo: clínica y dermatoscópico.

Definitivo: histopatología

A la dermatoscopia se puede observar vasos arboriformes, ulceración, y según la característica que adopte el pigmento se podrá observar puntos azul gris, hojas en forma de arce, o áreas radiadas. El examen histológico confirmará el diagnóstico. La biopsia generalmente será parcial: incisional, "punch o shave". En lesiones pequeñas, clínicamente características se podrá efectuar biopsias escisionales.

## Criterios para carcinomas basocelulares de alto riesgo

1. Localización/ Tamaño: Área L: 20 mm  
Área M: 10 mm  
Área H: 6 m
2. Bordes Pobremente definidos



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>  
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



3. Tumor recidivante
4. Inmunosupresión
5. Lugar de RT previa
6. Patrón de crecimiento agresivo: morfeiforme, esclerosante, infiltrativo, micronodular.
7. Invasión Perineural

Deben ser considerados también para la selección del método terapéutico factores dependientes del paciente: edad, enfermedades asociadas, medicación concomitante.

Para la elección del procedimiento terapéutico se deben tener en cuenta en primer lugar las características del tumor y del paciente a tratar. Debemos reconocer que secundariamente influyen en la decisión la infraestructura disponible, experiencia y preferencia del equipo tratante <sup>4-7</sup>.

## Opciones terapéuticas para el tratamiento de los CQ

- Cirugía convencional (Cx)
- Cirugía micrográfica de Mohs (MOHS).
- Curetaje y electrodesecación.
- Criocirugía.
- Láser de CO2
- Radioterapia (Rte.)
- Quimioterapia (Qt)
- Terapia Fotodinámica (TFD)
- Tratamiento farmacológico.

## Cirugía convencional

Es el tratamiento de elección para la mayoría de los CBC. Se realiza la extirpación del tumor con margen de piel sana peritumoral para asegurar la remoción completa del tumor abarcando la extensión subclínica del mismo. El estudio de los márgenes se realiza por congelación o por secciones permanentes. Los índices de curación a 5 años son similares a los descriptos para la Rt: aproximadamente 90% en CBC primarios y 80–85% para CEC primarios, pero la comparación entre



ambas favorece a la Cirugía convencional que además permite el estudio histopatológico de los márgenes de resección, el *resultado cosmético mejora con el tiempo*.

Según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés) <sup>6</sup>, estos márgenes deberían ser de 4mm en el caso de CBC de bajo riesgo, y de 10mm de margen cuando se trate de un CBC de alto riesgo. La cirugía es considerada el tratamiento de elección de los CBC por dos motivos principales; permite obtener los mayores porcentajes de curaciones comparados con otros tratamientos y facilita el control histológico de los márgenes del tumor. Sin embargo, la sensibilidad del estudio histológico convencional en la detección de tumor residual en CBC pequeños y bien delimitados que se extirpan con 2mm de margen lateral es solo del 44%. A pesar de esta baja sensibilidad, el estudio histológico nos va a permitir conocer en muchos casos, la existencia de tumor en los bordes del área reseçada. Las tasas de resección incompleta de CBC reportadas en estudios retrospectivos varían en rangos de 6,3–25% y en estudios prospectivos del 2 al 18%<sup>8</sup>. Liu et al señalan una tasa de recurrencia a los 5 años de 17% cuando el borde periférico está afectado y del 33% cuando el margen profundo es positivo.

Respecto a los márgenes de resección, se han propuesto diversas medidas con sustentación científica, donde los CBC primarios, de bordes bien definidos, menores de 2cm, con patrón histopatológico no agresivo (nodular, superficial), presentan márgenes negativos en el 95% de los casos si se resecan con 5mm de margen de seguridad. Sin embargo, este porcentaje baja a 85% si se resecan con 3mm de margen y a 70% si se resecan con márgenes de 2mm. Griffiths et al realizan un análisis de 1.539 CBC primarios (sin especificar el subtipo histológico), concluyendo que más del 70% de los CBC localizados en áreas de importancia estética (peri-orbitaria, nariz, mejillas, labios, mentón y cuello) fueron completamente extirpados con márgenes menores de 5mm.<sup>8</sup>

Rt: presenta complicaciones y/o secuelas tardías (radionecrosis, fibrosis, retracción y atrofia cutánea y muscular) \*, el resultado cosmético desmejora con el tiempo\*, las recidivas son de diagnóstico más difícil y comportamiento biológico más agresivo puede inducir segundos primarios\* tratamiento prolongado (costo).

*\* las secuelas de la Rt se presentan en forma tardía (10 años o más luego de finalizado el tratamiento), por esta razón es preferible emplearla solo en pacientes mayores de 60 años. La Cx es el tratamiento de elección para CQ con factores de mal pronóstico y la indicación absoluta cuando existe invasión de hueso o cartílago, o recidivas post radioterapia.*

## Cirugía micrográfica de MOHS

La cirugía micrográfica fue descrita por Frederick Mohs en Wisconsin, EE.UU. en 1941. Consiste básicamente en la extirpación de tumores cutáneos en forma seriada, en capas horizontales, con examen microscópico del 100% de la superficie de sección. Representa el standard contra el que



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>  
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



deben compararse las demás técnicas de tratamiento de los CQ. Desde 1990 se han tratado más de 5800 casos con esta técnica en el Instituto "Ángel H. Roffo".

El procedimiento se realiza en forma ambulatoria, con anestesia local. Una vez anestesiada el área, se procede a reseca el tumor macroscópicamente visible. Luego se incide el tejido en forma horizontal, para obtener una capa delgada, de apariencia normal. Esta capa es subdividida en fragmentos que se procesan por congelación en criostato. Los cortes se efectúan con un espesor de 5 a 10 micrones, son coloreados con azul de toluidina o hematoxilina eosina y examinados bajo el microscopio.

Simultáneamente se confecciona un gráfico que reproduce la capa reseca donde se señalan los sitios de tumor residual. Este gráfico es utilizado como guía para dirigir las siguientes resecciones, evitando sacrificio de tejidos no comprometidos. Los pasos descritos son repetidos hasta obtener un plano libre de tumor <sup>(8-11)</sup>.

## Indicaciones para tratamiento con cirugía de Mohs

- *Localización:* en o alrededor de párpados, orejas, nariz, labios, pliegue nasolabial, frente, cuero cabelludo y zonas de fusión de pliegues embrionario
- *Subtipos histológicos:* esclerosante, infiltrativo, micronodular
- *Recurrencias*
- *Tamaño:* Mayor de 2 cm
- *Afectación perineural*
- *Márgenes mal definidos en zona de riesgo* <sup>(11)</sup>

## Ventajas

1. Permite obtener los más altos índices de curación a 5 años en CQ:
  - CBC primarios: 99% y en recidivados 95%
  - CEC primarios: 95% y en recidivados 85%
2. Menor sacrificio de tejido sano (reparación más sencilla, eventualmente conservación de estructuras de importancia funcional).



## Desventajas

1. Costo
2. Duración (el estudio intra operatorio demora aproximadamente 30 minutos por cada capa de resección)
3. Más horas / médicos necesarios (cirujano – patólogo)
4. Infraestructura: es imprescindible contar con un criostato.

## Indicaciones

1. Tamaño mayor de 2 cm.
2. Tumor recurrente
3. Sitio de alto riesgo
4. Histología agresiva (incluye invasión perineural, etc.)
5. Límites mal definidos
6. Localizados en áreas importantes para preservación de tejido sano
7. Tumores originados en tejidos crónicamente irritados.

## Reporte del caso

Evaluamos en abril de 2016 a una paciente femenina, de 69 años, fototipo III, con antecedentes de neoplasia de mama y carcinomas basocelulares localizados en región facial. Al examen físico constatamos la presencia de una lesión tumoral localizada en ala nasal derecha de 4 centímetros aproximadamente, francamente nodular, infiltrada, lobulada, con pérdida del cartílago nasal y un estudio dermatoscópico que arrojó imagen en hoja de arce, en rueda de carretas, vasos arboriformes, así como puntos y glóbulos que sugieren nidos de células basaloides. La paciente fue intervenida quirúrgicamente en 2008, donde se practica extirpación de la lesión tumoral que al estudio histológico que informa CBC nodular, con invasión de la dermis reticular, pero con



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>  
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



presencia de tumor en bordes de sección quirúrgica. El tumor reapareció en el término de 6 meses y la enferma "por miedo no acude nuevamente a su médico.

El resto del examen físico por aparatos y sistemas fue negativo.

Siguiendo los protocolos solicitamos consentimiento informado a la paciente para realizar dermatoscopia, fotografía y biopsia nuevamente de la lesión.

En el término de 7 días recibimos el informe que reporta nuevamente CBC nódulo pigmentado, con invasión del dermis y área de fibrosis. Foto histología.

Decidimos, con el consentimiento informado, firmado por la paciente y un testigo, iniciar tratamiento con Heberferón perilesional 3.5 millones 3 veces por semana, 3 semanas, previo realizar estudios de hemoquímica, pruebas de función renal, hepática, EKG, Ecocardiograma e interconsulta con Cardiología (es hipertensa Moderada, lleva tratamiento con Enalapril y Amiodarona), VIH y serología

Se indicó medicación 30 minutos antes de la primera administración con difenhidramina 25 mg, 1 tableta. En las tres primeras administraciones debía mantenerse durante 1 hora en el área de Consulta Externa.

Se explica que en el término de las primeras 4 a 6 horas podrían comenzar las reacciones adversas como, fiebre de 39 y 40 grados, escalofríos, indicamos, de aparecer las mismas paracetamol 500 mg 1 tableta, atendiendo a que la paciente es alérgica a la dipirona.

Se administra el producto respetando todas las normas de asepsia y antisepsia, con la sistemática siguiente:

1. Después de remover la tapa de color.
2. Disolver con 1mL de agua para inyección, añadiéndolo lentamente por las paredes del bulbo (evitar espuma porque se degrada el producto).
3. Invertir el bulbo, sin agitar bruscamente, para evitar la formación de espuma, varias veces hasta total disolución.
4. Invertir del bulbo para tomar desde el centro de la tapa de goma todo el contenido.
5. Cargar disolución en la jeringuilla de insulina de 1 cc que se empleará para aplicar el medicamento.
6. Usar aguja fina (No 26) para la aplicación perilesional, intralesional, intradérmica o combinaciones de estas.
7. Para vía intramuscular usar jeringa y agujas adecuadas al proceder



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>  
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



8. El HEBERFERON debe conservarse en un lugar seco, a una temperatura entre 2 y 8 °C (refrigerador doméstico).
9. Frecuencia de administración: tres veces por semanas (en días alternos)
10. Tiempo de tratamiento: 3 semanas consecutivas, de forma ambulatoria.
11. Evaluación clínica e histológica final: semana 16-18 (desde inicio de tratamiento, contando 1<sup>era</sup> semana la de inicio de tratamiento).
12. Pueden repetirse ciclos de tratamiento si no se logró respuesta clínica completa en la semana 16-18.

Los principales eventos adversos reportados por la enferma fueron: fiebre de 39 grados precedida y acompañada de escalofríos a las 8 horas de la administración, malestar general, inapetencia y náuseas, excepto estas últimas el resto desaparecía al amanecer, pero la inapetencia se mantuvo durante todo el tratamiento. El resto de la sintomatología referida desapareció a la 4<sup>ta</sup> administración. Localmente pudimos constatar discreto eritema y edema perilesional en las 3 primeras administraciones y dolor solo durante el proceder.

Al concluir la tercera semana de tratamiento, se repite la analítica sanguínea y los parámetros se mantuvieron dentro de los valores de referencia del laboratorio de nuestra institución.

Al concluir el primer período de evaluación en la semana 16, repetimos estudio histológico. donde se evidenció la desaparición del tumor y Respuesta completa con la administración del Heberferón perilesional.

Se mantuvo seguimiento mensual el primer año, luego trimestral el segundo y anual que concluye en abril de 2021. Durante el mismo no se denota recidiva tumoral, aunque aparece lesión en la concha de la oreja derecha que se estudia para tratar.



**Fig. 1.** Antes de la primera administración al ojo desnudo y Dermatoscopia.



**Fig. 2** Histología antes de la primera administración



**Fig. 3.** Semana 16. Contando la primera semana de administración del Heberferón. Ojo desnudo y Dermatoscopia.

## Conclusiones

UN CBC es primario o recidiva no en función de su naturaleza intrínseca, sino debido al fallo de la técnica de tratamiento previo. Por tanto, creemos que el abordaje de la recidiva debe ir condicionado por la técnica que lo provoca. Un tumor en sí mismo tiene la misma agresividad, si lo tratamos con una u otra técnica, ahora bien, una recidiva tras una cirugía escisional con 5 mm de margen de un CBC suele implicar mayor agresividad que si es recidiva de tratamientos no quirúrgicos.

El Heberferón tiene efecto clínico y excelentes resultados cosméticos en el CBC, mostrando así un adecuado perfil de seguridad a corto y largo plazo. El producto cuenta con Registro Sanitario. Su implementación en el sistema de salud es totalmente factible, y se inició su fase de introducción en el país (Hospitales y Policlínico).

En el caso que presentamos, el tumor con las tres primeras administraciones, tuvo una reducción significativa y obtuvimos en la semana 16 una respuesta completa. En el seguimiento realizado durante estos 5 años no hubo recidiva tumoral, por lo que resulta una alternativa terapéutica en los CBC recidivantes y de alto riesgo.

El CBC a pesar de ser considerado el tumor más frecuente, posee pocos estudios prospectivos aleatorizados con seguimiento a 5 años (el 82% de las recurrencias se producen en los primeros 5 años), que comparen los diferentes tratamientos disponibles para el mismo.



## Referencias bibliográficas

1. Consenso SAD 2005, Carcinoma Basocelular y Espinocelular.
2. Buendía Eisman A, Muñoz Negro J, Serrano Ortega S. Epidemiología del cáncer cutáneo no melanoma. *Piel* 2002; 17, 1: 3-6.
3. Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur Dermatol* 2003 Nov-Dec;13(6):515-23. Review.
4. Backvall H, Wolf O, Hermelin H, et al. The density of epidermal p53 clones is higher adjacent to squamous cell carcinoma in comparison with basall cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2004 Feb; 150 (2):259-66.
5. Rook's Textbook of Dermatology - 8°edition
6. Fitzpatrick 7° edición.
7. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and nonmelanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumor stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; 149: 1200-1206.
8. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003 Jun; 29(6): 566-71. Review.
9. *Dermatol Surg* 2004 Feb; 30(2 Pt 2):297-300. SAD
10. Lo JS, Snow SN, Reizner GT et al. Metastatic basal cell carcinoma: Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:715-719
11. I.R. Aguayo-Leiva, L. Ríos-Buceta y P. Jaén-Olasolo Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. Febrero 2010.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.