

# Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones (HeberPAG®). A propósito de dos casos

## Periocular basal cell carcinoma treated with a synergistic combination of interferons (HeberPAG®). Two cases presentation

**Y. Negrin-Caceres, L. Cárdenas-Monzón, AC. Cabrera-Romero**

*Centro Oftalmológico. Hospital "Arnaldo Milián Castro". Departamento de Cirugía Plástica Ocular. Villa Clara, Cuba.*

**Correspondencia:**

Yairan Negrin Caceres

E-mail: [yairan@infomed.sld.cu](mailto:yairan@infomed.sld.cu)

### Resumen

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer más común en los humanos, constituye el tumor maligno periocular más frecuente. En su tratamiento prima la cirugía, sin embargo en la región periocular en muchas ocasiones es preciso valorar otras variantes terapéuticas. Una valiosa herramienta en el tratamiento conservador de CBCs constituye la inmunoterapia. La administración de la combinación de interferones (INFs) alfa-2b y gamma (HeberPAG®) es una alternativa que potencia la farmacocinética de la droga por la combinación de dos principios activos que pueden actuar sinérgicamente.

### Resum

El carcinoma basocelular és el càncer més comú en humans, i representa el tumor maligne més freqüent. El tractament més aconsellat és el quirúrgic, però a la zona periocular en moltes ocasions és necessari valorar d'altres alternatives terapèutiques. La immunoteràpia és una valuosa eina en el tractament conservador d'aquesta malaltia. La administració de la combinació de interferons (INFs) alfa2b i gamma (HeberPAG®) és una alternativa que potencia la farmacocinètica de la droga degut a la combinació dels dos principis actius que poden actuar sinèrgicament.

### Abstract

The basal cell carcinoma is the commonest cancer in humans; it constitutes the most frequent periocular malignancy. Surgical excision remains the mainstay of treatment; however in the periocular region in many occasions is necessary to value other therapeutic options. An important variant for a nonsurgical treatment modality is immunotherapy. Synergistic effects of combined treatment with IFN-alpha2b and gamma (HeberPAG®) is an alternative that improve the pharmacokinetic of the drug by the combination of two active principles.

## Introducción

El carcinoma basocelular es el cáncer más común en los humanos<sup>1</sup>. A su vez, es el tumor maligno periocular más frecuente (80-95%). En su etiopatogenia destacan factores genéticos, virales y ambientales (radiación UV), además, guarda una estrecha relación con la edad<sup>2,3</sup>.

El CBC se presenta como un tumor pequeño de crecimiento lento, como una lesión ulcerada, con telangiectasias y presencia de un borde redondeado. Sus signos pueden variar de acuerdo al subtipo clínico. Aunque la cirugía continúa siendo la primera opción terapéutica, el tratamiento conservador del CBC cobra importancia en la región periocular, pues la cirugía puede comprometer la extirpación de amplias áreas importantes del aparato de la visión. Una valiosa herramienta en el tratamiento conservador de CBCs constituye la inmunoterapia con una tasa de éxito entre 81 y 100%<sup>1,2,4</sup>. La administración de la combinación sinérgica de interferones (INFs) alfa-2b y gamma (HeberPAG, Heber Biotec SA, La Habana, Cuba) es una alternativa que potencia la farmacocinética de la droga por la combinación de dos principios activos que pueden actuar sinérgicamente<sup>5,6</sup>.

Se revisó bibliografía actualizada, novedosos trabajos publicados por prestigiosos autores latinoamericanos y de otras regiones indexados en bases de datos como PubMed, MEDLINE, Scielo, etc. Surge la motivación para presentar los siguientes casos clínicos debido a la elevada incidencia y prevalencia del cáncer de piel a nivel mundial y en Cuba, además por los resultados estético-funcionales obtenidos con el tratamiento aplicado.

## Caso 1

Paciente femenina, caucásica, 82 años, procedente de zona rural. Antecedentes de hipertensión arterial controlada con tratamiento médico. En la anamnesis refiere que comenzó a presentar lesión en párpado inferior de ojo izquierdo (OI), con aproximadamente 8 meses de evolución, que no sanó después de cumplir múltiples tratamientos médicos previos, presentando episodios de escaso sangramiento en ocasiones, no doloroso. En el examen oftalmológico presenta: Anexos: Ojo derecho (OD): sin alteraciones para su edad. OI: lesión ulcerada, con costra hemática central y neovascularización en sus bordes, mide 9 x 6 mm, localizada en 1/3 interno de párpado inferior. Resto del examen normal.



**Figura 1.** Paciente de 82 años con diagnóstico de CBC, lesión amplia y profunda, localizada en párpado inferior izquierdo, adyacente a vía lagrimal excretora. En este caso sería muy difícil quirúrgicamente obtener la exéresis total del tumor hacia la profundidad, además la mutilación de vías lagrimales es inevitable. Se obtuvo resultado estético satisfactorio y funcionamiento correcto de la vía lagrimal excretora.

Se realizó dermatoscopia: patrón compatible con carcinoma basocelular ulcerado.

Biopsia incisional: No.3611-2015: carcinoma basocelular con bordes de sección involucrados.

Se realizaron otros complementarios:

Hematocrito: 0,46 L/L Glicemia: 4,9 mmol/L Creatinina: 80mmol/L TGP: 21,9 UI TGO: 38,1 UI Conteo de plaquetas:  $196 \times 10^9$  g/L Leucocitos totales:  $8,6 \times 10^9$ /l polimorfonucleares: 0,68/L linfocitos: 0,32/L.

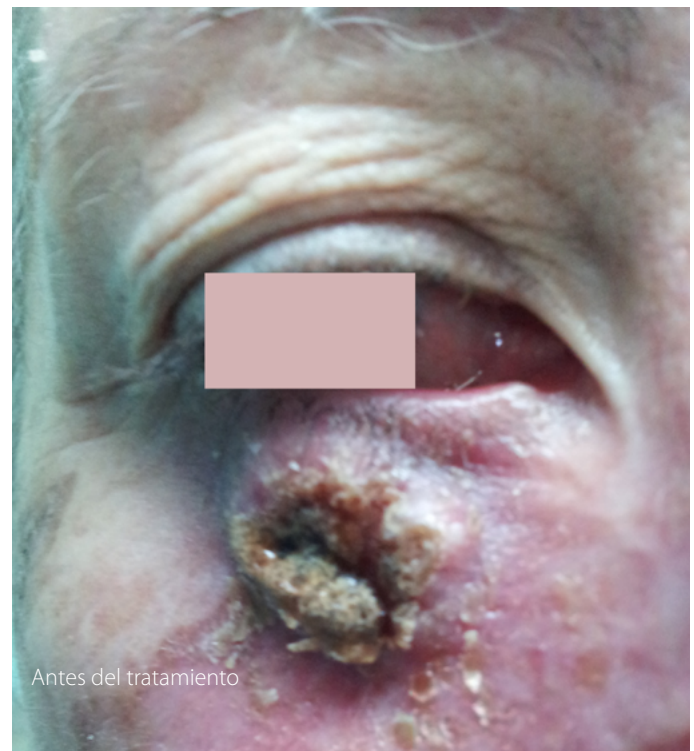
Tras obtener el consentimiento informado por escrito del paciente y su acompañante se decide aplicar HeberPAG® perilesional en un esquema de 3 dosis a la semana durante 3 semanas.

A las 16 semanas de la primera aplicación del medicamento en el examen oftalmológico se observa área cicatricial sin características clínicas de lesión maligna. Se repitió biopsia incisional: No.10229-2015: proceso inflamatorio crónico sin evidencia de tumor. Se reevaluaron cifras de complementarios bioquímicos y hematológicos: Hematocrito: 0,44 L/L Glicemia: 4,6 mmol/L Creatinina: 80 mmol/L TGP: 32,1 UI TGO: 30,9 UI Conteo de plaquetas:  $200 \times 10^9$  g/L Leucocitos totales:  $9 \times 10^9$  /l polimorfonucleares: 0,60/L linfocitos: 0,37/L eosinófilos: 0,03/L (Figura 1).

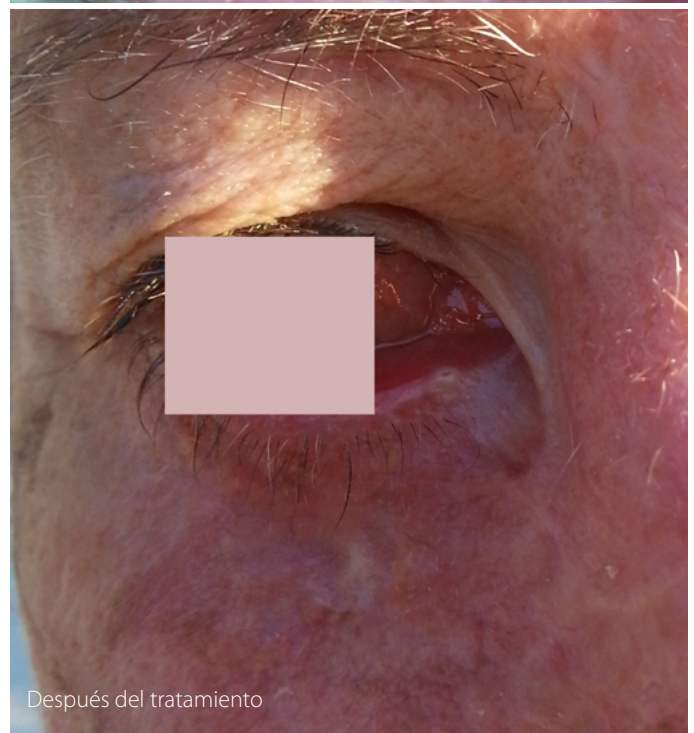
## Caso 2

Paciente femenina, caucásica, piel actínica, tipo I según clasificación de *Fitzpatrick*, 76 años, procedente de área urbana, expuesta durante varios años a extensas jornadas de exposición a radiación solar. Antecedentes de múltiples cirugías en piel del rostro con resultados histológicos correspondientes a epiteloma basocelular en cada ocasión. Consultó por presentar lesión ulcerada en párpado inferior derecho, de aproximadamente 7 meses de evolución, que aumenta lentamente de tamaño, no dolorosa. En el examen oftalmológico presenta: Anexos: OD: eversión del párpado inferior, lesión redondeada, ulcerada en su centro, con costra hemática, zonas de queratinización y bordes sobre elevados, que mide 1,2 x 1,5 mm, con vasos de neoformación, localizado en 1/3 medio de párpado inferior muy próximo al borde libre. OI: sin alteraciones para su edad. Resto del examen normal.

Se realizó dermatoscopia: patrón compatible con carcinoma basocelular sólido.



Antes del tratamiento



Después del tratamiento

**Figura 2.** Paciente de 76 años, con diagnóstico de CBC. Lesión de tamaño considerable donde su excéresis respetando bordes de sesión quirúrgica adecuados comprometería la anatomía total del párpado inferior con ineludible reconstrucción estética.



Biopsia incisional: No.8236-2015: carcinoma basocelular sólido con prominente estroma mixoide.

Se realizaron otros complementarios:

Hematocrito: 0,47 L/L Glicemia: 4,4mmol/L Creatinina: 88 mmol/L TGP: 16,5 UI TGO: 35,1 UI Conteo de plaquetas:  $180 \times 10^9$  g/L Leucocitos totales:  $7,4 \times 10^9$  /L polimorfonucleares: 0,65/L linfocitos: 0,34/L.

Tras obtener el consentimiento informado por escrito del paciente y su acompañante se decide aplicar HeberPAG® perilesional en un esquema de 3 dosis a la semana durante 3 semanas.

A las 16 semanas en el examen oftalmológico se observa ectropión ligeramente más acentuado, área cicatricial hipopigmentada sin características clínicas de lesión maligna. Se repitió biopsia incisional: No.13512-2015: infiltrado inflamatorio crónico, no se observa tumor. Se repitieron complementarios: Hematocrito: 0,46 L/L Glicemia: 4,3 mmol/L Creatinina: 86 mmol/L TGP: 23.4 UI TGO: 30.5 UI Conteo de plaquetas:  $190 \times 10^9$  g/L Leucocitos totales:  $7 \times 10^9$  /l polimorfonucleares: 0,61/L linfocitos: 0,39/L (Figura 2).

En ambos casos, durante el período de tratamiento se registraron reacciones adversas al medicamento que fueron clasificadas como leves. Tales como, dolor en el sitio de infiltración, edema y eritema perilesional, escalofríos, fiebre que una ocasión ascendió hasta 38.0 C°, decaimiento, artralgias, náuseas.

## Discusión

El CBC periocular continua encabezando la lista de tumores oculares a escala mundial. Actualmente autores muestran un interés creciente en el uso de inmunoterapias como opción no quirúrgica en el tratamiento del cáncer de piel no-melanoma. A punto de partida de ello, comienzan a registrarse resultados de la aplicación de combinaciones sinérgicas de INFs reportando invaluables ventajas.

Algunos artículos señalan que los procesos oncoproliferativos son más frecuentes en edades avanzadas, aunque recientemente se ha descrito que existe una tendencia creciente a que estas entidades aparezcan cada vez más frecuente en mujeres jóvenes<sup>1,2,7</sup>, posiblemente asociado a excesivos bronceados de piel y baños de sol. La piel blanca constituye un factor de riesgo para el desarrollo de CBC, principalmente en piel fenotipo-I<sup>5</sup>. Personas con historia de exposición a radiación solar, particularmente la radiación ultra-

violeta en correlación inversa a la disminución de pigmentación en piel es generalmente considerada como el principal factor de riesgo para el CBC<sup>5,7,8</sup>.

Los posibles mecanismos involucrados en los efectos clínicos observados con la combinación de INFs pudieran ser los siguientes: El IFN intralesional inicia la apoptosis de las células de CBC a través de la interacción ligando CD95–receptor, un mecanismo que puede ser reforzado por el IFN- por aumento del receptor CD-95. El IFN-, estimulando la expresión del receptor de IFN- podría contribuir a revertir los bajos niveles observados de este receptor de membrana en las células de CBC.

Adicionalmente se ha demostrado que en presencia de IFN-, la señalización intracelular de IFN- es más fuerte. Ambos INFs tienen actividad antiangiogénica y reprimen significativamente la expresión del gen CXCR-4 que puede disminuir la vascularidad que rodea al cáncer de piel no melanoma e impactar en la migración inducida por SDF-1 y en la migración de las células positivas para CXCR-4, como ha sido demostrado en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello para IFN-. Todas estas propiedades de los INFs entre otras, probablemente contribuyen a aumentar la acción antitumoral de esta nueva formulación de INFs<sup>9</sup>.

Los eventos adversos más frecuentes encontrados en los pacientes tratados coinciden con otros estudios<sup>4,5,9,10</sup>. No se registraron cambios en exámenes hematológicos ni bioquímicos. Todos los eventos notificados fueron de intensidad leve, respondiendo bien al tratamiento sintomático, sin necesidad de abandonar la aplicación de HeberPAG®. Esto indica que la administración sinérgica de INFs alcanza un perfil de seguridad similar a otras presentaciones farmacéuticas de INFs en el mercado, lo que unido a los efectos clínicos de la combinación de INFs, sugieren que la misma es segura, siendo posible su empleo en diseños terapéuticos similares y esquemas de tratamiento prolongados, con el propósito de ofrecer a estos pacientes una opción terapéutica eficaz y segura.

La cirugía micrográfica de Mohs continúa siendo la opción estándar para la cura de todos los CBCs localizados en la cara, con una tasa de recurrencia aproximada de un 6,5% a los 5 años<sup>7</sup>. Sin embargo, debido al tiempo y a las limitaciones de costo, ésta se reserva para casos de alto riesgo de recurrencia<sup>1,8</sup>. Por tanto, el tratamiento con HeberPAG® gana utilidad antes de la cirugía en pacientes con trastornos de la coagulación, incluyendo el uso de anticoagulantes, en casos altos riesgos de defectos de cicatrización como en pacientes diabéticos, adultos mayores y en aquellos

donde la cirugía o la cicatrización pudiera generar alteraciones funcionales. Un beneficio adicional de esta técnica está dado por la conservación de la integridad de la piel, importante en el reconocimiento clínico de las recurrencias.

El principal objetivo del uso del HeberPAG® en CBCs perioculares es la preservación del ojo y las estructuras que lo rodean, así como la conservación de la visión, evitando la cirugía reconstructiva y obteniendo un efecto cosmético satisfactorio.

## Conclusiones

Aunque el impacto de los resultados del tratamiento con HeberPAG® promete convertirlo en una nueva y potente opción terapéutica para los tumores de piel no melanomas, resulta importante continuar el estudio a largo plazo de estos pacientes en aras de evidenciar la estabilidad y sostenibilidad de la respuesta clínica obtenida en la región periocular. El empleo del HeberPAG® se pudiera considerar como una alternativa útil y segura como tratamiento conservador en pacientes con carcinoma basocelular periocular cuando otras terapias no son posibles.

## Bibliografía

1. Lewin JM, Carucci JA. Advances in the management of basal cell carcinoma. *F1000 Prime Rep*. 2015;7:53.
2. Mohan SV, Chang Anne Lynn S. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3:40-5.
3. Göppner D, Leverkus M. Basal Cell Carcinoma: From the Molecular Understanding of the Pathogenesis to Targeted Therapy of Progressive Disease. *J Skin Cancer*. 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3021865>
4. Garcia-Vega Y, Anasagasti-Angulo L, Valenzuela-Silva C, 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000478>
5. García Vega Y, García García I, Collazo Caballero SE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of a new formulation containing synergistic proportions of interferons alpha-2b and gamma (HeberPAG®) in patients with mycosis fungoides: an open-label trial. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2012; 13:20. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/2050-6511/13/20>
6. Bello-Rivero I, Garcia-Vega Y, Valenzuela-Silva C, Bello-Alvarez C, Vázquez-Blomquist D, et al. Development of a new formulation of interferons (HEBERPAG) for BCC treatment. *J Cancer Res Ther*. 2013;1(10):235-43.
7. Marzuka AG, Book SE. Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun; 88(2):167-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4445438>
8. Takamori S, Kong K, Varma S, Leach I, Williams HC, Nottingher I. Optimization of multimodal spectral imaging for assessment of resection margins during Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Biomed Opt Express*. 2015;6:98-111.
9. Bello C, Vazquez-Blomquist D, Miranda J, et al. Regulation by IFN-α/IFN-γ Co-Formulation (HerberPAG®) of Genes Involved in Interferon-STAT-Pathways and Apoptosis in U87MG. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(3):351-8.
10. Garcia-Vega Y, Anasagasti-Angulo L, Valenzuela-Silva C, 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000478>