



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

Sánchez Linares, Vladimir¹

Martinez Fando, Belkys²

Brito García, Elizabeth³

¹ Policlínico Centro Juana Naranjo León Sancti Spíritus. Cuba. Especialista de primer grado en Medicina General Integral y de primer y segundo grado en Dermatología. Máster en Enfermedades infecciosas. Doctor en Ciencias Médica. Profesor Titular.

Investigador Auxiliar. Dirección: Neira # 51, Reparto Escribano, Sancti Spiritus.

Correo: vladimirsl1976@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6889-5299>

² Policlínico Camilo Cienfuegos Yaguajay. Sancti Spíritus. Cuba. Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Dermatología. Master en Educación Superior Profesor Auxiliar. Correo: belkysmf@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4267-7177>

³ Policlínico Faustino Pérez Hernández. Sancti Spíritus. Cuba Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Dermatología. Profesor Instructor.

Correo: elizalalo@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3711-9403>

RESUMEN

Introducción: Para el carcinoma basocelular (CBC) de alto riesgo no susceptibles de cirugía, existen pocas opciones terapéuticas, el tratamiento de elección, siempre que no esté contraindicado, es la radioterapia. El HeberFERON puede ser una de ellas, pero no hay suficientes evidencias que lo avalen. **Objetivo:** Analizar la evolución de los pacientes con CBC facial de alto riesgo tratados con HeberFERON luego de cinco años de seguimiento. **Método:** 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 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 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. **Conclusiones:** La respuesta al tratamiento con HeberFERON fue similar a la reportada para la radioterapia en estudios con pacientes semejantes. El HeberFERON puede ser considerado entre los tratamientos de primera línea para el CBC facial de alto riesgo no susceptible de cirugía.

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

INTRODUCCIÓN

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. ⁽¹⁾

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 ⁽²⁾

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 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.⁽³⁾

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.⁽⁴⁾

El HeberFERON es una mezcla de interferones (IFNs) Alpha-2b y Gamma con propiedades antiproliferativa, antiangiogénica e inmunomoduladora. La acción antitumoral de los IFNs está mediada por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de la apoptosis de estas (muerte celular programada). Al estar compuesto por dos interferones produce un incremento y prolongación de la actividad farmacológica sin toxicidad adicional, con un efecto más rápido y prolongado en comparación con los interferones individuales.⁽⁵⁾

Se realizó la investigación con el objetivo de 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.

MATERIAL Y MÉTODO

I. 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 junio de 2016 y el 28 de febrero de 2019. A partir de su inclusión, cada paciente fue seguido por un período de cinco años.

II SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

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 Spíritus en el período antes mencionado y susceptible de ser tratados con HeberFERON según lo siguientes criterios.

A 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



III PROCEDIMIENTOS PARA LA INTERVENCIÓN

En la evaluación inicial se elaboró el cuaderno de recogida de datos 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).

A 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. 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.

B 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.

C Seguimiento

Se realizó desde su inclusión en la investigación. 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.

IV 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:

A Respuesta al tratamiento a las 16 semanas

Respuesta Clínica al examen físico y corroborado por la dermatoscopia:

- 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.

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

B 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.

C 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.

V TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

A 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. En dicho documento se plasmó el seguimiento de los pacientes y la ocurrencia de eventos adversos. Una vez recogidos los datos primarios, se creó una base para registrarlos donde estos fueron introducidos, previa codificación, para realizar los análisis estadísticos correspondientes.

B Plan de procesamiento y análisis de la información

El procesamiento de la información se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 22.0. Para describir las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes y los eventos adversos se emplearon tablas de frecuencias. En el caso de la edad, se utilizó la media.

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. 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%. 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.

VI CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación se realizó con la aprobación del Consejo Científico y Comité de Ética del Policlínico Centro Juana Naranjo León, de acuerdo a la declaración de Helsinki hechas para quienes realizan investigaciones con seres humanos. La disposición a colaborar en el estudio se plasmó en un modelo de consentimiento informado firmado por cada uno.



RESULTADOS

En la tabla 1 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 1. 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)
Fototipo cutáneo	
Tipo I	1 (0,5)
Tipo II	98 (50,3)
Tipo III	90 (46,2)
Tipo IV	6 (3,1)
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)

En la tabla 2 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. (Fig. 1, Fig. 2)

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 3 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 trascurre 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).

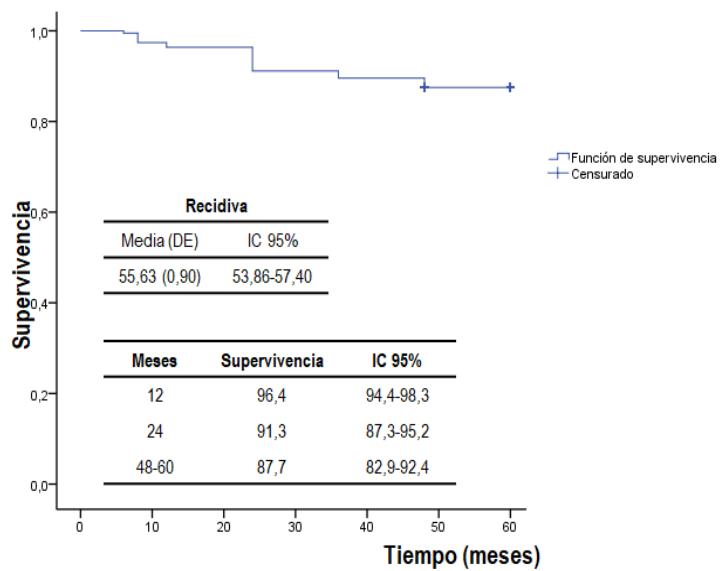


Fig. 1. Análisis de supervivencia para la recidiva tumoral en 194 pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFeron.

En la figura 4 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 trascurre 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).

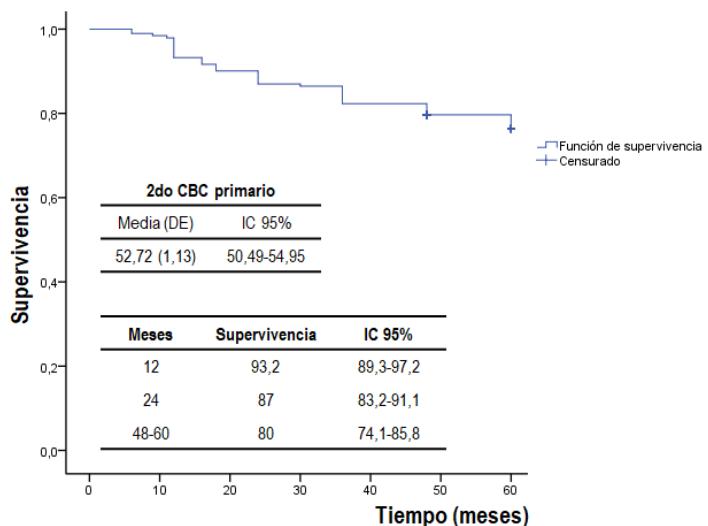




Fig. 2. Análisis de supervivencia para la aparición de un segundo CBC en 194 pacientes con carcinoma basocelular facial de alto riesgo no susceptible de cirugía tratados con HeberFERON.

DISCUSIÓN

El CBC es la primera causa de cáncer de piel y su incidencia se duplica en los hombres, aparecen en mayores de 40 años (en la actualidad en personas más jóvenes) y fototipocutáneo I y II. Similares resultados con otros estudios se hallan en cuanto a localización del tumor en piel expuesta de la cara, fundamentalmente en la nariz, mejillas y orejas.⁽⁶⁾ La mayoría de las investigaciones confirman que el CBC sólido es la variante histológica que se presenta con mayor frecuencia. El tratamiento de elección sigue siendo la cirugía y por eso se describe como la causa más frecuente de recidiva tumoral coincidiendo con lo expresado en esta investigación.

Los tratamientos no quirúrgicos que recomiendan las principales guías de práctica clínica, la mayoría son para CBC de bajo riesgo (imiquimod y 5-fluoracilo, terapia fotodinámica). Ninguna de estas modalidades es apropiada para los CBC de alto riesgo (recidivantes). 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).⁽⁷⁾

En Suecia, Gotemburgo se realizó una investigación que incluyó a 15 pacientes con CBC recidivante de localización facial tratados con interferón alfa-2b intralesional tres veces por semanas por tres semanas antes de la cirugía micrográfica de Mohs (CMM). En el 27 % de los pacientes no se detectó 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. El tiempo de seguimiento fue de 17 meses y se describe una recidiva tumoral.⁽⁸⁾ Los resultados del presente trabajo fueron superior a los mencionados anteriormente, puede deberse a que el HeberFERON es una mezcla de interferones Alpha-2b y Gamma produce un incremento y prolongación de la actividad farmacológica sin toxicidad adicional, con un efecto más rápido y prolongado en comparación con los interferones por separados. 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.

El artículo “Five years follow-up of patients with non-melanoma skin cancer treated with HeberFERON” contiene CBC y carcinoma epidermoide con un seguimiento por cinco años. Se incluyeron 75 pacientes con CBC y al finalizar el tratamiento, la mejor respuesta se obtuvo con la mayor dosis de HeberFERON y fue de un 63,4 % de curación y la tasa de recurrencia a los cinco años de 14,3 %. ⁽⁹⁾ Muchos de estos datos son comparables a los reportados en esta investigación, la respuesta al tratamiento fue ligeramente superior (75,6 %) y la recidiva tumoral a los cinco años tuvo un comportamiento similar o ligeramente superior con un 17,6 % en relación a estudio antes mencionado, siempre insistiendo en la diferencia de que todos los pacientes de esta cohorte tenían lesiones recidivantes de localización facial.

Prácticamente todas las guías de práctica clínica recomiendan la radioterapia como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con CBC facial de alto riesgo, no susceptibles de cirugía. Por tanto, este sería el tipo de tratamiento ideal para los pacientes de la cohorte, pero la radioterapia no está disponible en la atención primaria.

Una guía de la Sociedad Alemana de Cáncer y Dermatología recomienda la radioterapia como tratamiento de primera línea en los pacientes que tienen contraindicaciones para la cirugía. Nótese que en este grupo pueden estar pacientes de alto y de bajo riesgo. La curación completa a los cinco años en pacientes con CBC de alto riesgo baja a un rango de 70 % a 90 %, similar o inferior a este trabajo. ⁽¹⁰⁾ Una serie de casos canadiense que incluyó 108 CBC con características “agresivas”, el 65 % de los tumores eran recidivantes. La curación completa a los cinco años fue de 82 % (IC 95 % 72-89) ⁽¹¹⁾. Las cifras de esta investigación son similares.

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 % ⁽¹²⁾. La metodología que se utilizó para estimar la curación a los cinco años fue similar a la utilizada en este trabajo. Los resultados de curación fueron inferiores a los de esta investigación, pero hay que tener en cuenta que las lesiones los



pacientes incluidos tenían como promedio un tamaño de 7 cm, (peor pronóstico) superior al de esta investigación.

CONCLUSIONES

El HeberFERON puede ser considerado 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. Es importante el seguimiento por cinco años para detectar recidivas

REFERENCIAS

1. 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>
2. 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>
3. 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
4. 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>
5. 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.cecmed.cu/registro/rcp/biologicos/heberferonr-interferon-alfa-2b-hu-rec-interferon-gamma-hu-rec?fbclid=IwAR311qZInNQ1L6vEbgaWUiHr-_404Pih16o08-KSnXCh5ax3zbqpC06n6vk

6. 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; 23(1). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2248/pdf>
7. Heath MS, Bar A. Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin* [Internet]. 2023;41(1):13-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.07.005>
8. 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; 27(1):65-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70158-c](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70158-c)
9. 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. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.07.22270604v1.full.pdf>
10. Lang BM, Balermpas 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>
11. 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>
12. 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;28(5):426-430. Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1274365>.