

Respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular

Clinical Response to Treatment with HeberFERON® in Patients with Basal Cell Carcinoma

Yordán Martín Pozo^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-7781-0875>

Amelia Betancourt Pérez¹ <http://orcid.org/0000-0003-3370-1914>

Catherin Esther Morón Pacheco¹ <http://orcid.org/0009-0006-7792-3294>

Damarys Pérez Fleites¹ <http://orcid.org/0000-0001-6001-1041>

Ramón González Rodríguez¹ <http://orcid.org/0000-0001-9806-3752>

Odeimys Rodríguez González¹ <http://orcid.org/0000-0001-9206-3030>

¹Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yordanmp@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El carcinoma basocelular es el tumor maligno cutáneo más frecuente y se ha convertido en un problema de salud pública cada vez más relevante a nivel mundial. La existencia de tratamientos alternativos como el HeberFERON® ofrece la ventaja de minimizar o evitar las consecuencias negativas de la cirugía para los pacientes con estos tumores.

Objetivo: Determinar la respuesta tumoral clínica en los pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON®.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo. La población estuvo constituida por 111 pacientes con carcinoma basocelular tratados en el servicio de Dermatología de la provincia Villa Clara, a los que se aplicó tratamiento con HeberFERON® en el período de enero de 2018 a diciembre de 2019.

Resultados: Los tumores tratados con mayor frecuencia fueron primarios, localizados en nariz y mejilla, subtipo clínico ulcerativo y nodular, subtipo histológico nodular y,

tamaño entre uno y dos centímetros. La respuesta clínica completa se logró en el 51,35 % y la parcial en el 47,75 % de los casos. Solo en uno de ellos la enfermedad se mantuvo estable (0,90 %). No existió enfermedad progresiva en ningún paciente. Se evitaron las mutilaciones.

Conclusiones: Se obtuvo respuesta clínica completa o parcial en todos los pacientes tratados y se observó la relación entre la respuesta clínica y el tamaño del tumor.

Palabras clave: carcinoma basocelular; HeberFERON®; respuesta clínica.

ABSTRACT

Introduction: Basal cell carcinoma is the most common cutaneous malignant tumor and has become an increasingly relevant public health problem worldwide. The existence of alternative treatments such as HeberFERON® offers the advantage of minimizing or avoiding the negative consequences of surgery for patients with these tumors.

Objective: To determine the clinical tumor response in patients with basal cell carcinoma treated with HeberFERON®.

Methods: A descriptive, longitudinal, prospective study was conducted. The population consisted of 111 patients with basal cell carcinoma treated at the Dermatology Service of Villa Clara province, who were treated with HeberFERON® in the period from January 2018 to December 2019.

Results: The most frequently treated tumors were primary, located in the nose and cheek, ulcerative and nodular clinical subtype, nodular histological subtype, and size between one and two centimeters. Complete clinical response was achieved in 51.35% and partial response in 47.75% of cases. Only in one of them the disease remained stable (0.90%). There was no progressive disease in any patient. Mutilations were avoided.

Conclusions: A complete or partial clinical response was obtained in all treated patients and the relationship between clinical response and tumor size was observed.

Keywords: basal cell carcinoma; HeberFERON®; clinical response.

Recibido: 12/11/2022

Aceptado: 27/12/2022

Introducción

El *carcinoma basocelular* (CBC) es una neoplasia maligna derivada de las células no queratinizadas que se originan de la capa basal de la epidermis. Es el cáncer más común en los humanos.⁽¹⁾ Suele aparecer en la tercera edad, aunque cada vez es más frecuente en personas jóvenes.⁽²⁾ Se ha convertido en un problema relevante de salud pública a nivel mundial y su incidencia ha aumentado progresivamente en las últimas décadas hasta el punto de llegar a considerarse una epidemia inminente.⁽³⁾

En Cuba, en el año 2016, según Anuario Estadístico de Salud 2019, la incidencia de cáncer de piel para el sexo masculino fue de 6551 casos para una tasa de 117,9 x 100 000 habitantes y de 5654 en el sexo femenino, para una tasa de 100,3 x 100 000 habitantes, por lo que se puede estimar que, de los 12 205 tumores malignos de piel registrados en el país en el año 2016, aproximadamente entre 9153 y 9764 correspondieron al CBC.⁽⁴⁾ Esta incidencia aumenta de forma rápida con la edad. En Villa Clara, según datos estadísticos de la provincia, entre los años 2015-2018, se reportaron como cáncer de piel no melanoma 4551; 4866; 4710 y 4985 casos, respectivamente, que suman 15 112, por lo que se puede estimar que entre 11 534 y 12 089 casos correspondieron a CBC.⁽⁴⁾

Aunque en la mayoría de los casos presenta un comportamiento relativamente benigno, en ocasiones puede sufrir un crecimiento incontrolado, fallo de los tratamientos y ser causa de deformidad importante y muerte.⁽⁵⁾ Estas lesiones cuando aparecen en zonas que comprenden la región centrofacial, piel preauricular y posauricular, orejas, entre otras, y alcanzan más de 6 mm se consideran de alto potencial de recurrencia tras la cirugía, al ser estas áreas donde en muchas ocasiones se produce afectación de los márgenes de exéresis.⁽⁶⁾

La cirugía se considera 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.⁽⁷⁾ El 43 % de estas lesiones son faciales,⁽⁵⁾ y es precisamente en esta zona en la que ocurre el mayor porcentaje de recurrencia tras la cirugía, pues por razones cosméticas la cirugía en la cara

tiende a eliminar la menor cantidad de tejido posible, y los bordes de los tumores no son bien eliminados, lo que aumenta considerablemente el riesgo de recidivas. Las consideraciones cosméticas, el hecho de tener una contraindicación a la cirugía, ya sea por la existencia de un cuadro sistémico subyacente, tener implantados marcapasos o cardioversores, o la fobia a este proceder, son razones para optar por tratamientos alternativos.

Hay varias modalidades de tratamiento a seleccionar, la finalidad terapéutica es eliminar el tumor y respetar al máximo la piel sana para conservar la funcionalidad y la estética.^(3,5,7,8,9) En Cuba, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) creó una nueva formulación de una mezcla sinérgica de los interferones (IFNs) alfa-2b y gamma humanos recombinantes, definida racionalmente durante estudios *in vitro* e *in vivo*, de dosis óptimas de actividad antiproliferativa en diferentes líneas tumorales y ensayos clínicos, llamada HeberFERON®, que es una oportunidad para la cura o control de los CBC.

El HeberFERON® es un medicamento inyectable, que con una formulación única en el mundo, está dirigido principalmente a reducir o eliminar los tumores de piel no melanocíticos.⁽¹⁰⁾ Existe un elevado número de pacientes que son sometidos a cirugías mutilantes o desfiguradoras a causa de los carcinomas basocelulares, así como un porcentaje elevado de recidiva de los mismos, por ello es preciso tener en cuenta los beneficios del HeberFERON® en cuanto a la respuesta clínica, seguridad y capacidad de eliminar estas lesiones.

Se realizó este estudio con el objetivo de determinar la respuesta tumoral clínica en los pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON®.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, en el servicio de Dermatología de la Provincia Villa Clara, entre enero de 2018 y julio de 2021. La población estuvo conformada por 111 pacientes con CBC tratados en este servicio, a los que se aplicó tratamiento con HeberFERON®, en el período de enero de 2018 a diciembre de 2019.

Para la selección de la muestra se realizó un muestreo intencional no probabilístico por criterios establecidos por los investigadores. Al no ser eliminado ningún paciente coincidió población y muestra.

Se empleó como método la revisión documental. Para la recolección de los datos se utilizó una guía creada por el equipo de investigación, y se tomaron los datos de las historias clínicas y de los reportes de biopsias.

Procedimiento para el tratamiento con HeberFERON®

En la consulta de Dermatología se realizó la administración del HeberFERON® por vía perilesional, con previa dilución de tres bulbos en 1 mL de agua para inyección, sin agitar, a la dosis de 10,5 MUI y con una frecuencia de tres veces por semana durante tres semanas, para un total de nueve dosis, 27 bulbos, con la garantía de la cadena de frío. El seguimiento se realizó hasta las 16 semanas con una frecuencia mensual para evaluar la respuesta clínica, dermatoscópica e histológica de la lesión tratada.

Los datos de este estudio se registraron en un libro de Microsoft Excel 2016. Luego se realizó el procesamiento estadístico a través del *software* SPSS versión 22. La información resultante se presenta en tablas, en los que aparecen frecuencias absolutas y porcentajes.

De la estadística inferencial se utilizaron las pruebas de la ji al cuadrado de independencia y la exacta de Fisher.

Las variables utilizadas en la investigación fueron tipo de tumor, localización, subtipo clínico e histológico, tamaño de la lesión, respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® y, presencia de criterio de mutilación.

El estudio se rigió por los principios éticos de la investigación biomédica.

Resultados

Se trataron 82 tumores primarios, que representaron el 73,87 % del total. La localización más frecuente fue a nivel de la nariz en más de la tercera parte de las lesiones tratadas, para el 38,74 %, seguida por la mejilla con el 30,63 %, y el pabellón auricular con el 12,61 %. Predominó el subtipo clínico de CBC ulcerativo en 51 lesiones, seguido por el nodular que se presentó en 44 casos. Los subtipos morfeiforme, pigmentado y superficial se

presentaron en menor medida. Desde el punto de vista anatomopatológico el subtipo histológico nodular fue el más frecuente y se presentó en 48 tumores, seguido por los subtipos superficial (28,83 %) y el morfeiforme (13,51 %). La mayoría de los tumores presentaron un tamaño mayor de 1 cm (94,6 %). Entre 1 y 2 cm se encontró el 53,2 % del total, y con más de 2 cm se encontró el 41,4 % (tabla 1).

Tabla 1 - Características clínicas y anatomopatológicas de los tumores tratados

Características del tumor	n	%
Tipo		
Primario	82	73,87
Recidivante	29	26,13
Localización		
Nariz	43	38,74
Mejilla	34	30,63
Pabellón auricular	14	12,61
Frente	7	6,31
Tronco	6	5,41
Periocular	5	4,50
Cuero cabelludo	1	0,90
Miembro superior	1	0,90
Subtipo clínico		
Ulcerativo	51	45,95
Nodular	44	39,64
Morfeiforme	9	8,11
Pigmentado	4	3,60
Superficial	3	2,70
Subtipo histológico		
Nodular	48	43,24
Morfeiforme	15	13,51
Superficial	32	28,83

Infiltrante	6	5,41
Metatípico	3	2,70
Pigmentado	6	5,41
Micronodular	1	0,90
Tamaño (cm)		
Menor de 1	6	5,4
Entre 1 y 2	59	53,2
Más de 2	46	41,4

La respuesta clínica completa se logró en 57 casos (51,35 %). En 53 pacientes fue parcial (47,75 %) y solo en un caso la enfermedad se mantuvo estable (0,90 %). No existió enfermedad progresiva en ningún paciente.

En la tabla 2 se resume la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según tipo de tumor. De los 82 tumores primarios tratados, en 42 se obtuvo una respuesta clínica completa. En los 40 casos restantes se presentó una respuesta parcial o estable (parcial en 39 casos y uno solo estable). Los tumores recidivantes presentaron respuesta clínica similar a los primarios. No se observó relación significativa entre el tipo de tumor y la respuesta clínica al tratamiento ($p = 0,963$).

Tabla 2 - Respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según tipo de tumor

Tipo	Respuesta clínica al tratamiento				Total	
	RC		RP o EE		n	%
	n	%	n	%		
Primario	42	51,22	40	48,78	82	73,87
Recidivante	15	51,72	14	48,28	29	26,13
Total	57	51,35	54	48,65	111	100

$$X^2 = 0,002; p = 0,963$$

Con respecto a la respuesta clínica al tratamiento según la localización del tumor, en los tumores localizados en la frente, mejilla, nariz y tronco se logró una respuesta clínica completa en más de la mitad de los casos con el 57,14 %, 55,88 %, 51,81 % y 50 % respectivamente. En los localizados en la región del pabellón auricular y periocular la

respuesta clínica fue parcial con el 71,43 % y 60 %, respectivamente. El tumor localizado a nivel del cuero cabelludo desarrolló una respuesta clínica completa, y en el de miembro superior la respuesta fue parcial. En ningún caso se produjo progresión de la enfermedad. No existió relación significativa entre la localización del tumor y la respuesta clínica al tratamiento ($p = 0,567$) (tabla 3).

Tabla 3 - Respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según localización del tumor

Localización	Respuesta clínica al tratamiento				Total	
	Completa		Parcial			
	n	%	n	%	n	%
Nariz	24	55,81	19	44,19	43	38,74
Mejilla	19	55,88	15	44,12	34	30,63
Pabellón auricular	4	28,57	10	71,43	14	12,61
Frente	4	57,14	3	42,86	7	6,31
Tronco	3	50,00	3	50,00	6	5,41
Periocular	2	40,00	3	60,00	5	4,50
Cuero cabelludo	1	100	0	0	1	,90
Miembro superior	0	0	1	100	1	,90
Total	57	51,35	54	48,65	111	100

$p = 0,567$; Prueba exacta de Fisher.

En cuanto a la respuesta clínica según subtipo clínico del tumor, el ulcerativo fue el que se observó con mayor frecuencia con 51 casos. En este tipo de tumor el 60,78 % presentó una respuesta parcial o enfermedad estable, de los cuales 30 correspondieron a la respuesta parcial y uno se mantuvo como enfermedad estable. El 39,22 % de estos tumores presentaron una respuesta completa al tratamiento.

El subtipo pigmentado se presentó en cuatro tumores y la respuesta clínica en este caso fue completa en el 75 %, los subtipos superficial, morfeiforme y nodular presentaron una respuesta completa en el 66,67 %, 55,56 % y 61,36 %, respectivamente. En ninguno se produjo progresión de la enfermedad. No existió relación significativa entre el subtipo clínico y la respuesta clínica al tratamiento ($p = 0,180$) (tabla 4).

Tabla 4 - Respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según subtipo clínico

Subtipo clínico	Respuesta clínica al tratamiento				Total	
	Completa		Parcial o estable			
	n	%	n	%	n	%
Ulcerativo	20	39,22	31	60,78	51	45,95
Nodular	27	61,36	17	38,64	44	39,64
Morfeiforme	5	55,56	4	44,44	9	8,11
Pigmentado	3	75,00	1	25,00	4	3,60
Superficial	2	66,67	1	33,33	3	2,70
Total	57	51,35	54	48,65	111	100

$p = 0,180$; Prueba exacta de Fisher.

Según la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® con respecto al subtipo histológico, los subtipos nodular y superficial fueron los más representados. En el primer caso se obtuvo respuesta completa en el 58,33 %, mientras que en el superficial fue del 40,63 %. Se presentó un solo tumor subtipo micronodular que desarrolló respuesta completa al tratamiento, y cinco de los seis tumores pigmentados también presentaron respuesta completa en el 83,33 %. En los tumores metatípicos la respuesta completa fue del 66,67 % y la parcial del 33,33 %, mientras que la respuesta de los subtipos infiltrantes fue parcial en el 66,67 % y completa en el 33,33 %. En ninguno de los casos existió progresión de la enfermedad. No se observó relación significativa entre el subtipo histológico y la respuesta clínica al tratamiento ($p = 0,250$).

En la tabla 5 se resume la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según el tamaño del tumor. La mayoría de los tumores tratados presentaban un tamaño mayor a 1 cm ($n = 105$). Los tumores menores a 1 cm tuvieron respuesta completa en el 66,67 % de los casos y parcial en el 33,33 %, mientras los mayores de 1 cm y hasta 2 cm la respuesta completa fue del 66,1 % y la parcial del 33,9 %. En los tumores mayores de 2 cm la respuesta fue parcial en el 69,57 % de los casos. La respuesta completa para estos tumores se presentó en el 30,43 % de los casos. En ninguno hubo progresión de la enfermedad. Se evidenció una relación muy significativa entre el tamaño del tumor y la respuesta clínica al tratamiento ($p = 0,001$) (tabla 5).

Tabla 5 - Respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según tamaño del tumor

Tamaño (cm)	Respuesta clínica al tratamiento				Total	
	Completa		Parcial o estable			
	n	%	n	%	n	%
Menor de 1	4	66,67	2	33,33	6	5,41
Entre 1 y 2	39	66,10	20	33,90	59	53,15
Más de 2	14	30,43	32	69,57	46	41,44
Total	57	51,35	54	48,65	111	100

La respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según presencia de criterios de mutilación se resume en la tabla 6. En el 39,64 % de los tumores tratados existía criterio de mutilación del área donde se encontraba. El 38,64 % de estos presentaron respuesta completa al tratamiento, y el 61,36 % presentó respuesta parcial, y se evitó la mutilación del área en todos los casos tratados. En los tumores en los cuales no existía criterio de mutilación, con el tratamiento se logró respuesta completa en el 59,70 % de los casos y parcial en el 40,30 %. En un caso la enfermedad se mantuvo estable. Existió una relación significativa entre la presencia de criterio de mutilación y la respuesta clínica al tratamiento ($p = 0,030$) (tabla 6).

Tabla 6 - Respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según presencia de criterios de mutilación

Presencia de criterios de mutilación	Respuesta clínica al tratamiento				Total	
	Completa		Parcial o estable			
	n	%	n	%	n	%
Sí	17	38,64	27	61,36	44	39,64
No	40	59,70	27	40,30	67	60,36
Total	57	51,35	54	48,65	111	100

 $X^2 = 4,72$; $p = 0,030$; Prueba exacta de Fisher

Discusión

Michigan Ito y otros,⁽¹¹⁾ reportaron que el porcentaje de recidiva en las lesiones tratadas fue del 5,7 % del total de la muestra, cifra menor que la del presente estudio. En otras series revisadas se observó un mayor número de CBC primarios que recidivante,^(12,13,14) lo que coincide con el presente trabajo. Según la guía de práctica clínica de carcinoma basocelular de la Academia Española de Dermatología y Venereología,⁽¹⁵⁾ las recidivas de tumores incompletamente extirpados se han descrito en series de casos, cohortes retrospectivas, o pequeñas cohortes prospectivas, y no serían tan altas como se esperaría, con un rango del 26 al 41 % después de 2 a 5 años de seguimiento y son máximas en las series con predominio de formas morfeiformes.

En cuanto a la localización del tumor se plantea que la mayoría de estos aparecen en la mitad superior de la cara.⁽⁵⁾ *Sánchez Linares* y otros⁽¹⁶⁾ evidencian que las localizaciones más comunes del tumor fueron la nariz y periocular en el 46,87 % y el 28,12 % respectivamente. *García Massó*⁽¹⁷⁾ muestra en su estudio que la cabeza fue la región topográfica más afectada por el CBC (39,0 %), entre las zonas mayormente dañadas figuraron la frente (35,0 %) y la nariz (25,0 %). *López Gamboa* y otros⁽¹⁸⁾ corroboran que las regiones anatómicas de predilección para los CBC fueron cabeza y cuello (63,3 %) y tronco (25,2 % IC 20,9-29,5 $p < 0,01$). *Ferrá-Torres* y otros⁽¹⁴⁾ identificaron lesiones en la cara en más de cuatro quintas partes de los pacientes con CBC tratados con HeberFERON®. *Armas Morell*⁽¹⁹⁾ confirma que la localización de la lesión en la cara representa el 67 % de los pacientes con CBC. Estos resultados coinciden con el estudio que se presenta.

En la literatura revisada varios autores^(9,20,21) explican que en la región anatómica facial existen distintos factores como son la mayor densidad de nervios y de glándulas sebáceas, además de que la dermis se encuentra más cercana al pericondrio, periostio y músculo, lo cual favorece que el tumor desarrolle extensiones laterales y profundas más importantes. Estos autores coinciden con el criterio de que los CBC son más frecuentes en los sitios más sobresalientes.

En su artículo *Lobos*⁽⁸⁾ refiere como la forma clínica más común, la nodular, es responsable del 60 % de los carcinomas basocelulares primarios. Esto no coincide con la presente investigación en la que la forma clínica ulcerada fue la más frecuente. En ese mismo trabajo, y desde el punto de vista anatomopatológico, se considera el CBC

circunscrito, el tipo nodular, o noduloulcerativo, como el más común, lo que coincide con el presente estudio.

En el estudio de *Ferrá-Torres*⁽¹⁴⁾ en el cual se evaluó la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® en una serie de 22 pacientes con CBC, la mayoría presentaban un tamaño menor de 2 cm. Otros autores^(12,16) no tienen en cuenta esta variable en sus investigaciones, pero refieren que aquellos casos en los que la respuesta al tratamiento fue parcial se debió al tamaño de la lesión.

En el presente trabajo la respuesta clínica completa se logró en el 51,35 % de los casos y en el 47,75 % fue parcial. Solo en un caso la enfermedad se mantuvo estable (0,90 %), y no existió enfermedad progresiva en ninguno de los pacientes. Estos resultados coinciden con los de otros investigadores que han empleado el HeberFERON® como alternativa de tratamiento en los CBC.^(12,14,16)

En el presente estudio se evidenció una asociación muy significativa con el tamaño de la lesión ($p = 0,001$), diferente al resto de las variables. De acuerdo con los estudios revisados^(12,14,16,19,22,23,24) no se investiga la asociación entre la respuesta clínica y el tamaño del tumor, pero sí con otras variables clínico epidemiológicas,^(14,24,25,26,27,28) en las cuales no se describe la asociación.

En la investigación se evidenció una relación significativa entre la presencia de criterio de mutilación y la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® ($p = 0,030$). *Armas Morell y Sotolongo Díaz*,⁽¹⁹⁾ trataron en su investigación a pacientes con diagnóstico de CBC localizado en el dorso de la nariz, que recibieron o no, tratamientos específicos previos y presentaban riesgo mutilación. No obstante, obtuvieron una respuesta que les permitió la conservación de la zona, con buenos resultados estéticos.

Conclusiones

En todos los pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON® se obtuvo respuesta clínica completa o parcial después del tratamiento. Existió una relación entre la respuesta clínica y el tamaño del tumor, no así con las otras características del tumor.

Referencias bibliográficas

1. Negrín-Cáceres Y, Cabrera-Romero AC, Cárdenas-Monzón L, Ferrer-Pérez A, Batista-Hernández NE. Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha2b y gamma. Rev Mex Oftalmol. 2018 [acceso 10/04/2021];92(3):136-43. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85741>
2. Conejo-Mir J, Molina Ruíz AM. Carcinoma basocelular. En: Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM. Tratado de Dermatología. 1 ed. Madrid, España: OCEANO/ergon; 2012. p. 1165-82.
3. Martínez A, Acosta Á, Rueda X, López-Daza D. Criocirugía en el manejo del carcinoma basocelular de bajo riesgo y evaluación de la recidiva tumoral. Rev Colomb Cancerol. 2017;20(3):103-9. DOI: en: www.elsevier.es/cancerologia
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de salud. 2019. La Habana: MINSAP; 2020. [acceso 15/05/2021]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
5. Bello Rivero I, Collazo Caballero S, Turelo Iglesias AD. Protocolo de Ensayo Clínico Incarcabacel IV. La Habana, Cuba; Mayo 2012.
6. Vílchez-Márquez F, Borregón-Nofuentes P, Barchino-Ortíz L, Ruíz-de-Casas A, Palacios-Alvarez I, Soria-Rivas A, *et al.* Carcinoma basocelular cutáneo: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. Guía de Práctica Clínica de la AEDV. Actas Dermosifiliogr. 2020 [acceso 15/02/2021];111(4):291-9. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731020300016>
7. Castellano Maturell G, Nápoles Pastoriza DD, Niebla Chávez R, Berenguer Gouarnaluses M, Sánchez Álvarez JE. HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular. Informe de caso. Rev 16 de abril. 2019 [acceso 12/05/2021];58(271):25-8. Disponible en: www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/776
8. Lobos BP, Lobos SA. Cáncer de piel no-melanoma. Rev Méd Clín Condes. 2011 [acceso 10/02/2021];22(6):737-48. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-piel-no-melanoma-S0716864011704862>
9. Darias Domínguez C, Garrido Celis J. Carcinoma basocelular. Un reto actual para el dermatólogo. Rev Méd Electrón. 2018 [acceso 15/02/2021];40(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2498/3707>

10. Ariza S, Espinosa S, Naranjo M. Terapias no quirúrgicas para el carcinoma basocelular: revisión. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(9):809-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.018>
11. Michigan Ito Medina R, González Martínez J, Villanueva Vilchis C. Recidiva de carcinoma basocelular, experiencia en pacientes tratados quirúrgicamente. *Revista Odontológica Mexicana.* 2007;11(3):145-9.
12. Drake-Sosa DV, Rojas-Barllys L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas. *Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.* 2018 [acceso 10/04/2021];43(6). Disponible en: <http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1573>
13. Rodríguez-Fonseca RA, de la Rosa-Santana JD, López-Wilson A, Santiesteban-Puerta S, Cabrera-Pérez CR. Tratamiento con HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”, La Habana. *Gac méd estud.* 2020 [acceso 29/03/2021];1(2):10. Disponible en: <http://www.revgaetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/30>
14. Ferrá-Torres TM, Sánchez-Rodríguez ES, Ballester-Caballero Y, Sallary-Gutiérrez K. Caracterización de pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON. *Archivo Médico de Camagüey.* 2020 [acceso 24/03/2021];24(2). Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7136/3533>
15. Vílchez-Márquez F, Borregón-Nofuentes P, Barchino-Ortiz L, Ruíz-de-Casas A, Palacios-Alvarez I, Soria-Rivas A, *et al.* Carcinoma basocelular cutáneo: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. *Guía de Práctica Clínica de la AEDV. Actas Dermosifiliogr.* 2019 [acceso 15/07/2021];111(4):291-9. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731020300016>
16. 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.* 2019 [acceso 29/03/2021];21(2):87-97. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212019000200087&lng=es
17. García Massó D, Cruz Setien R, Rimblas Casamor C, Menéndez Rodríguez M, Samada Durán TL. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con tumores epiteliales cutáneos no melanoma. *MediSan.* 2019 [acceso 15/02/2021];23(2):260.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000200260

18. López Gamboa VR, Bartoli J, Blanzari MJ, Vicente Campana R, Nocito MJ. Estudio epidemiológico del cáncer cutáneo no melanoma en una institución de la ciudad de Córdoba, Argentina, en un período de cinco años. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2017 [acceso 12/01/2021];45(2):107-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73815>

19. Armas Morell L, Sotolongo Díaz D. Efectividad del Heberferon en el tratamiento del carcinoma baso celular. *Universidad & Ciencia*. 2019 [acceso 15/02/2021];8(Especial). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8315464>

20. Paola Castañeda G, Eljure Téllez J. El cáncer de piel, un problema actual. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2016 [acceso 15/02/2021];59(2). Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un_2016/un162b.pdf

21. Reyes Álvarez M, Blasco Morente G, Aránega Jiménez A. Cáncer cutáneo no melanoma. *Rev Actualidad Médica*. 2018 [acceso 10/02/2021];103(803):26-32. Disponible en: <https://actualidadmedica.es/wp-content/uploads/803/pdf/re01.pdf>

22. Fernández-Martori M, Bello-Rivero I, Duncan-Roberts Y. Treatment of Basal Cell Carcinoma with Interferons Alpha-2b and Gamma in Primary Care. *MEDICC Review*. 2018 [acceso 07/02/2021];20(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicreview/mrw-2018/mrw181e.pdf>

23. Bello Rivero I, García-Vega Y, Duncan-Roberts Y, Vazquez-Blomsquisc D, Santana-Milian H, Besada-Pérez V, *et al*. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: perspective for cáncer treatment. *Seminars in Oncology*. 2018;45(45):27-33. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>

24. Anasagasti-Angulo L, Garcia-Vega Y, Collazo Caballero S, Jimenez-Barban Y, Tijerino-Arrieta E, Ballester-Caballero Y, *et al*. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha 2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. *American Med Journal*. 2017 [acceso 10/02/2021];10(6):509-15. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3684/368469640002/html/>

25. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*. 2017;5:23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0228-3>

26. Bello Rivero I. HeberFERON as a therapeutic option for the treatment of advance and high risk basal cell carcinomas. J Clin Exp Dermatol Res. 2018;9:69. DOI: <http://doi.org/10.4172/2155-9554-c1-069>
27. Wu P, Stern R, Robinson J, Corona R. Epidemiology, pathogenesis, and clinical features of basal cell carcinoma. UptoDate. 2019 [acceso 10/02/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma>
28. Martínez-Guerra EC, Sánchez-Uriarte ME, Medina-Bojórquez A, Torres S, Alcalá-Pérez D. Cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. Dermatol Rev Mex. 2017 [acceso 15/01/2021];6(1):3-9. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/cancer-de-piel-en-pacientes-menores-de-40-anos/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Yordán Martín Pozo, Amelia Betancourt Pérez.

Curación de datos: Yordán Martín Pozo, Amelia Betancourt Pérez, Catherin Esther Morón Pacheco.

Análisis formal: Damarys Pérez Fleites, Ramón González Rodríguez, Odeimys Rodríguez González.

Investigación: Yordán Martín Pozo, Damarys Pérez Fleites, Ramón González Rodríguez, Odeimys Rodríguez González.

Metodología: Yordán Martín Pozo, Amelia Betancourt Pérez.

Validación: Yordán Martín Pozo, Catherin Esther Morón Pacheco.

Visualización: Yordán Martín Pozo, Damarys Pérez Fleites, Ramón González Rodríguez, Odeimys Rodríguez González.

Redacción-borrador original: Yordán Martín Pozo, Damarys Pérez Fleites, Ramón González Rodríguez, Odeimys Rodríguez González.

Redacción-revisión y edición: Yordán Martín Pozo, Amelia Betancourt Pérez.