

# Carcinoma basocelular. Tratamiento con interferon alfa 2b intralesional

## Basal cell carcinoma. Treatment with intralesional alfa 2b interferon

Luis Gerardo Vega Gonzalez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dermatólogo adscrito, Hospital Vasco de Quiroga, issste, Morelia, Michoacán.

Fecha de aceptación: febrero, 2016

### RESUMEN

**ANTECEDENTES:** el carcinoma basocelular es el cáncer de piel más frecuente. El tratamiento de elección es quirúrgico, pero existen otras opciones terapéuticas, entre las que se encuentra el uso de interferón alfa 2b intralesional.

**OBJETIVO:** establecer la eficacia y seguridad del  $\text{INF}\alpha 2\text{b}$  en el tratamiento del carcinoma basocelular y determinar si la topografía o el aspecto clínico influyen en la respuesta al tratamiento.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** el presente trabajo se realizó en el Departamento de Dermatología del Hospital Vasco de Quiroga, ISSSTE, en la ciudad de Morelia, Michoacán. Se incluyó a 78 pacientes con carcinoma basocelular, primario o recidivante, y se les aplicó 2 millones de UI intralesional, tres días a la semana en nueve ocasiones, con dosis total de 18 millones UI.

**RESULTADOS:** la respuesta global positiva fue de 84.6%, y fueron las formas clínica nodular y la esclerodermiforme las que mejor respondieron, dejando buenos resultados cosméticos

**CONCLUSIONES:** el interferón alfa 2b intralesional es una opción terapéutica en el tratamiento del carcinoma basocelular, especialmente nodular y esclerodermiforme

**PALABRAS CLAVE:** carcinoma basocelular, inmunoterapia, interferon alfa 2b ( $\text{INF}\alpha 2\text{b}$ ).

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** basal cell carcinoma is the most common cancer and surgery is the treatment of choice. There are nonsurgical options, such as intralesional alfa 2b interferon.

**OBJECTIVE:** the aim was to establish the safety and efficacy of  $\text{INF}\alpha 2\text{b}$  and report if the topography and morphology of the lesion influence in the clinical response.

**METHODS:** we studied 78 patients at Dermatology section in a Hospital Vasco de Quiroga, issste, in the city of Morelia, Michoacán. All patients included with either primary or recurrent tumor, and treated with 2 million of ui of  $\text{INF}\alpha 2\text{b}$  intralesional three times a week, with a total dosis of 18 000 000 ui.

**RESULTS:** the global positive response was 84.6%, and the clinical types, nodular and morpheaform, had a better response and good aesthetic results.

**CONCLUSIONS:**  $\text{INF}\alpha 2\text{b}$  is a safe and efficacious alternative treatment of basal cell carcinoma, especially the nodular and morpheaform types.

**KEYWORDS:** basal cell carcinoma, immunotherapy, interferon alfa 2b ( $\text{INF}\alpha 2\text{b}$ ).

### Introducción

El carcinoma basocelular es el cáncer más común, ya que constituye 80% de los cánceres no melanoma.<sup>1</sup> En México se registran 13 mil casos nuevos cada año.<sup>2</sup> La etiología es multifactorial, con factores intrínsecos como la edad, el fototipo cutáneo y elementos ambientales. Sin embargo, la radiación ultravioleta, y especialmente la UVB, es el factor ambiental más importante.<sup>3</sup>

La radiación ultravioleta induce inmunosupresión al disminuir la capacidad de las células de Langerhans para la presentación de antígenos y la expresión de citoquinas inmunosupresoras, como IL-4, IL-10, IL-3, IL-6, IL-8 y FNT $\alpha$ .<sup>4</sup> Además, se ha demostrado que también altera la inmunidad celular mediada por linfocitos T. Después de la exposición a la radiación ultravioleta el número de células T efectoras disminuye, mientras que la cantidad de células T reguladoras no se altera. Esta alteración en

### CORRESPONDENCIA

Luis Gerardo Vega González ■ lgvega78@hotmail.com  
Purépechas 47, Col. Félix Ireta, Morelia, Michoacán.

la proporción entre las células T reguladoras y T efectoras induce producción de IL 10, con efecto inmunosupresor.<sup>5</sup>

La UVB también produce un infiltrado inflamatorio en la dermis, principalmente por neutrófilos que inducen daño en el ADN al promover la generación de especies reactivas de oxígeno.<sup>3</sup> Los neutrófilos, en el microambiente tumoral, producen sustancias como quimiocinas, integrinas, especies reactivas de oxígeno y la enzima metaloproteínasa de la matriz 9 y elastasa que pueden estimular el crecimiento tumoral.<sup>6</sup> Además, la UVB induce mutación de algunos genes relacionados con el carcinoma basocelular, de los cuales los más importantes son: P 53, PTCH y SMO.<sup>7</sup>

Para el tratamiento del carcinoma basocelular se han descrito varias modalidades, que de manera amplia se subdividen en dos categorías: quirúrgicas y no quirúrgicas.

Le escisión quirúrgica es la modalidad más usada y que mejores resultados ofrece con una tasa baja de recurrencia, aunque ésta depende de los márgenes que se respetan, siendo un margen de 5 mm lo más adecuado.<sup>8-10</sup>

Entre las opciones no quirúrgicas se encuentran: la radioterapia, criocirugía, terapia fotodinámica, el curetaje y la electrofulguración, además del uso de modificadores de la respuesta inmune, como el imiquimod y el interferón alfa 2b,<sup>11,12</sup> del que en este artículo se describe la experiencia personal en el Hospital Vasco de Quiroga, ISSSTE, en Morelia, Michoacán.

En 1986, Greenway y colaboradores reportaron por primera vez la efectividad del tratamiento con IFN $\alpha$ 2b intralesional.<sup>13</sup> Después, varios estudios han investigado el potencial efecto benéfico del interferón intralesional en el carcinoma basocelular. En 1995, Chimenti y colaboradores trataron a 140 pacientes con 1.5 a 3 millones de unidades durante cuatro a ocho semanas, y una curación de 67.7%.<sup>14</sup> De manera subsecuente se han publicado varios artículos que confirman la eficacia del interferón alfa 2b.<sup>15-22</sup>

Los objetivos del presente trabajo son establecer, en nuestro medio, la eficacia y seguridad de interferón alfa 2b como opción terapéutica para el carcinoma basocelular, y tratar de determinar si la topografía y/o el aspecto clínico e histológico influyen en la respuesta al tratamiento.

## Material y métodos

El trabajo se realizó en el Departamento de Dermatología del Hospital Vasco de Quiroga, del ISSSTE, en Morelia. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo, con carcinoma basocelular con confirmación histopatológica y con comorbilidades bajo control, como diabetes e hipertensión arterial.

Se excluyó a pacientes embarazadas o en lactancia. Personas con enfermedades como diabetes mellitus e hiper-

tensión arterial descontroladas, enfermedades inmunosupresoras, o que tuvieran insuficiencia renal o hepática.

A todos los pacientes se les practicó: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y examen general de orina, asimismo se les tomó biopsia antes del tratamiento. Se les administró de manera intralesional 2 millones de UI, tres días a la semana durante tres semanas, con un total de 18 millones UI. Se les administró paracetamol para prevenir los efectos secundarios. Después de un lapso de dos meses se valoró la respuesta clínica e histopatológica y se dio seguimiento clínico de por lo menos un año.

Se incluyeron 78 pacientes: 23 hombres (29.5%) y 55 mujeres (70.5%), con edad promedio de 71.7 años. La topografía de las lesiones tuvo la siguiente distribución: 39 (50%) en la nariz, 26 (33.3%) en las mejillas, ocho (10.2%) en la frente, dos (2.5%) en la región periauricular, uno (1.3%) en la cara anterior de tórax y dos (2.5%) en el párpado inferior. En relación con las formas clínicas: 45 fueron nodular (57.7%), 24 (30.7%) esclerodermiforme, cuatro (5.1%) ulceroso y cinco (6.4%) nodular pigmentado. El fototipo cutáneo de los pacientes fue III en 60 casos (76.9%), IV en 17 (21.8%) y fototipo II en un paciente (1.28%).

El patrón histológico fue sólido en 43 lesiones (55.1%), sólido adenoide en 18 (23%), sólido quístico en 12 (15.3%) e infiltrante en cinco lesiones (6.4%).

El tamaño promedio fue de 1.8 cms. Del total de pacientes tratados, 68 (87.2%) tuvieron tumor primario y en diez casos (12.8%) fue recidivante.

## Resultados

De los pacientes con lesión nodular (45), el 100% respondió al tratamiento; de los enfermos con lesión esclerodermiforme, 83.3% (20 de 24) tuvieron una respuesta positiva al tratamiento; de la forma ulcerosa, 25% (uno de cuatro) respondió favorablemente; y de los nodular pigmentado sólo 40% (dos de cinco) respondieron. La respuesta global favorable fue de 87.2% (68 pacientes) (figuras 1-6 a y b)

En relación con el patrón histológico, la forma sólida es la que mejor respuesta ofreció y la infiltrante y pigmentada las formas que menos respondieron. En todos los casos el resultado estético fue excelente y sin cicatrices residuales significativas. El estudio histopatológico postratamiento mostró completa remisión del tumor con formación de un estroma de aspecto cicatricial (figura 7).

En cuanto al seguimiento, todos los pacientes asistieron a las visitas de vigilancia durante seis meses, sin embargo, sólo 49 (63%) completó el tiempo programado de un año. A pesar de ello, ninguno presentó evidencia



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

Figuras 1-6 a y b. Respuesta global favorable al tratamiento (87.2%).





Figura 4.



Figura 5.



Figura 6.

clínica de recidiva. Como ejemplo, en la figura 8a se muestra el inicio del tratamiento, en la 8b dos meses después de haber terminado el tratamiento, y en la 8c 14 años luego del tratamiento.

Todos los pacientes presentaron dolor en el sitio de la inyección y un síndrome pseudogripal como efecto secundario a la aplicación del INF $\alpha$ 2b, el cual se controló con paracetamol, y cabe mencionar que en ningún paciente fue lo suficientemente intenso como para suspender el tratamiento.

### Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el INF $\alpha$ 2b intralesional es una alternativa de tratamiento bien tolerada y efectiva. El seguimiento de los pacientes tratados se ha hecho de manera prolongada, hasta más de 10 años en algunos casos, sin datos clínicos de recidiva.

Los interferones son una familia de glicoproteínas sintetizadas de manera natural, y que expresan capacidad antiviral, inmunomoduladora y antitumoral. Son tres clases principales de interferón: los tipo I (interferón  $\alpha$  e interferón  $\beta$ ) y los tipo II (interferón  $\gamma$ ).<sup>23</sup> Al unirse a receptores específicos, los interferones inician una serie de eventos intracelulares a través de la vía de señalización Jak-STAT.<sup>24</sup>

Los mecanismos mediante los cuales el interferón induce la regresión del tumor aún no se entienden completamente. Sin embargo, en análisis inmunohistoquímico de biopsias postratamiento se ha demostrado un marcado aumento en el número de linfocitos T, con ligera predominancia de linfocitos T CD4+, lo que sugiere que la modulación inmunológica es importante.<sup>17</sup> Se ha observado, *in vitro*, que el IFN $\alpha$  y el factor estimulante de colonias granulocitos-monocitos (GM-CSF) induce la transformación de monocitos en células dendríticas con capacidad de inducir activación de linfocitos T con gran actividad antitumoral.<sup>25</sup>

En 1997, Buechner y colaboradores demostraron que las células del carcinoma basocelular no expresaban el receptor CD95, lo cual impide que las células T citotóxicas

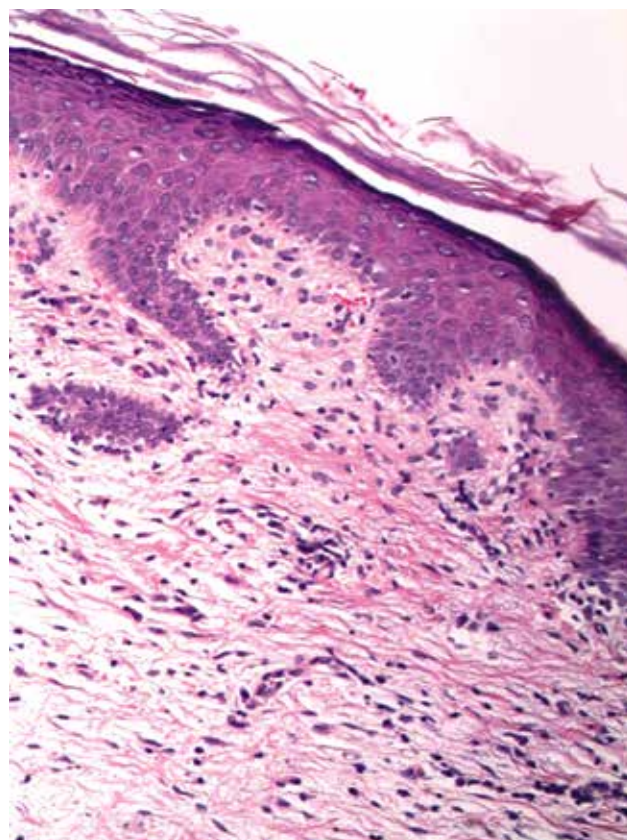


Figura 7. Estudio histopatológico.

induzcan apoptosis de las células tumorales, pero posterior al tratamiento con interferón, éstas expresan dicho receptor, lo que propicia la apoptosis de las mismas.<sup>26</sup>

### Conclusiones

Con el presente estudio se demuestra que las variantes clínicas de carcinoma basocelular que mejor responden al tratamiento con interferón alfa 2b, son el nodular y el esclerodermiforme, y que la dosis de 18 millones UI es efectiva, con seguridad aceptable, efectos secundarios tolerables y con resultados estéticos excelentes.



Figura 8. a) al inicio del tratamiento; b) dos meses después de haber terminado el tratamiento; c) 14 años luego del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin, A.J., Chen, E.H. y Ratner, D., "Basal cell carcinoma", *N Eng J Med*, 2005, 353 (21): 2262-2269.
2. "Guía de práctica clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento del carcinoma basocelular", México, Secretaría de Salud, 2013.
3. Dessinoti, C., Antonio, C., Katsanaba, A. y Stratigos, A.J., "Basal cell carcinoma: what's new under the sun", *Photochem Photobiol*, 2010, 86: 481-491.
4. Madan, V., Hoban, R., Strange, A. *et al*, "Genetics and risk factors for basal cell carcinoma", *Br J Dermatol*, 2006, 154: 5-7.
5. Elmet, C., Cather, M. y Hui, X., "Photoimmunology", *Dermatol Clin*, 2014, 32: 277-290.
6. Gregory, A.D. y Houghto, A.M., "Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy", *Cancer Res*, 2011, 71 (7): 2411-2416.
7. Lacour, J.P., "Carcinogenesis of basal cell carcinoma: genetic and molecular mechanism", *Br J Dermatol*, 2002, 146: 17-19.
8. Walker, P. y Hill, D., "Surgical treatment of basal cell carcinoma using standard postoperative histological assessment", *Australas J Dermatol*, 2006, 47: 1-12.
9. Smith, V. y Walton, S., "Treatment of facial basal cell carcinoma: a review", *J Skin Cancer*, 2011, 380871.
10. Griffiths, R.W., Suvana, S.K. y Stone, J., "Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1 539 conventionally excised tumors. Wider still and deeper?", *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2007, 60: 41-47.
11. Kwasniak, L.A. y García-Zuazaga, J., "Basal cell carcinoma: evidence based, medicine and review of treatment modalities", *Int J Dermatol*, 2011, 50: 645-658.
12. Lear, J.T., "Evidence-based treatment for low-risk basal cell carcinoma", *Lancet Oncol*, 2014, 15 (1): 12-13.
13. Greenway, H.T., Cornell, R.C., Tanner, D.J. *et al*, "Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon", *J Am Acad Dermatol*, 1986, 15: 437-443.
14. Chimenti, S., Peris, K., Di Cristofaro, S., Fargnoli, M.C. y Torlone, G., "Use of recombinant interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma", *Dermatology*, 1995, 190: 214-217.
15. Edwards, L., Tucker, S.B., Perednia, D., Simles, K.A. *et al*, "The effect of an intralesional sustained-release formulation of interferon alfa 2B on basal cell carcinomas", *Arch Dermatol*, 1990, 126: 1029-1032.
16. Cornell, R.C., Greenway, H.T., Tucker, S.B. *et al*, "Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma", *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23: 694-700.
17. Buechner, S.A., "Intralesional interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma. Immunohistochemical study on cellular immune reaction leading to tumor regression", *J Am Acad Dermatol*, 1991, 24: 731-734.
18. Alpsoy, E., Yilmaz, E., Başaran, E. y Yazar, S., "Comparison of the effects of intralesional interferon alfa 2a, 2b and the combinations of 2a and 2b in the treatment of basal cell carcinoma", *J Dermatol*, 1996, 23: 394-396.
19. Fenton, S., Kennedy, S. y Moriarty, P., "The role of interferon alpha 2b as an adjunctive treatment in the management of aggressive basal cell carcinoma of the eyelids", *Acta Ophthalmol Scand*, 2002, 80 (6): 674-675.
20. Kim, K.H., Yavel, R.M., Gross, V.L. y Brody, N., "Intralesional interferon alfa 2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited", *Dermatol Surg*, 2004, 30: 115-120.
21. Lee, S., Selva, D., Huilgol, S.C. *et al*, "Pharmacological treatment for basal cell carcinoma", *Drugs*, 2007, 67 (6): 915-934.
22. Good, L.M., Miller, M.D. y High, W.A., "Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review", *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64: 413-422.
23. Morris, A.G., "Interferons", *Immunology*, 1988, (S1): 43-45.
24. Ransohoff, R.M., "Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm", *N Engl J Med*, 1998, 338 (9): 616-618.
25. Farkas, A. y Kemény, L., "Interferon in the generation of monocyte-derived dendritic cells: recent advances and implications for dermatology", *Br J Dermatol*, 2011, 165: 247-254.
26. Buechner, S.A., Wernli, M., Harr, T., Itin, P. y Erb, P., "Regression of basal cell carcinoma by intralesional interferon-alpha treatment is mediated by CD95 (Apo-1/Fas)-CD95 ligand-induced suicide", *J Clin Invest*, 1997, 100 (11): 2691-2696.