

PRESENTACIÓN DE CASO

Uso de HeberPAG en carcinoma basocelular periocular

Use of heberPAG in periocular basocellular carcinoma: a case presentation

Dra. Yanisel Jiménez Barbán,^I Dra. Caridad Vega Pupo,^I Dra. Dayamí Vila Pinillo,^I Dra. Glenda Fernández Ychaso,^I Dr. Vladimir Arias Núñez,^I Dr. C. Iraldo Bello Rivero,^{II}

^I Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

^{II} Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se describe el caso clínico de un paciente de 34 años de edad con un carcinoma basocelular nodular de párpado inferior del ojo izquierdo, de 3 años de evolución. Se procedió a aplicar el HeberPAG en inyección perilesional 3 veces por semana durante 3 semanas consecutivas. Terminadas las aplicaciones de este producto desaparecieron los signos clínicos del tumor. Se comenta el potencial destructor de este tumor, así como las técnicas utilizadas en el manejo de esta patología.

Palabras clave: carcinoma basocelular, HeberPAG.

ABSTRACT

We report a case of a 34 year old with a nodular basal cell carcinoma of the lower eyelid left eye, with 3 years of evolution. It was treated with perilesional HeberPAG 3 times each week for 3 weeks. With the applications of this product, the clinical signs of the cell carcinoma disappeared. The destructive potential of this tumor as well as the techniques used to manage this pathology were commented on in this article.

Key words: basal cell carcinoma, HeberPAG.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor maligno más frecuente de los párpados (80 %).¹ Las localizaciones más comunes están en el párpado inferior (43 %), el canto medial (26 %), el párpado superior (12 %) y el canto lateral (8 %).² La aparición del CBC está relacionada con factores genéticos, virales y ambientales. Existe una fuerte relación entre la aparición de estos tumores y las radiaciones ultravioletas del sol.^{3,4} En la última década se ha detectado un incremento de su incidencia y una tendencia a aparecer en edades más tempranas, posiblemente asociados al empleo de fototerapia y a la exposición solar. Afecta a uno y otro sexos.⁵ Sus primeras manifestaciones son tumores pequeños de crecimiento lento. La destrucción local que provoca puede ser significativa en estructuras tan delicadas e importantes como los párpados, y provoca deformidades o pérdida de la función del órgano afectado.⁶ Elegir el tratamiento más apropiado dependerá en cada caso del tamaño de la lesión, localización, tipo de CBC, estado general, edad y necesidades estéticas del paciente.⁷

La cirugía continúa siendo la primera opción de tratamiento, y cuando se realiza respetando el margen oncológico recomendado a nivel periocular puede implicar la extirpación de amplias áreas de los párpados o de las vías lagrimales. La reconstrucción de la zona afectada puede causar, en mayor o menor medida, alteraciones estético-funcionales como cicatrices, triquiasis, retracción palpebral, ptosis, epífora crónica, entropion, ectropion, queratitis, úlceras corneales por exposición e incluso perforación ocular.⁵ Por otra parte, por razones cosméticas existe la tendencia a que la cirugía en la cara elimine la menor cantidad de tejido posible, y los bordes de los tumores no sean bien eliminados, lo que aumenta considerablemente el riesgo de recidivas.⁸

Recientemente se han publicado excelentes resultados con la administración del Interferón (IFN) alfa-2b en inyección perilesional en lesiones cutáneas de CBC, con regresión total de las lesiones. Se pueden utilizar en tumores primarios y en lesiones recidivantes. El período de tratamiento es variable en dependencia del esquema de tratamiento escogido.⁹⁻¹¹

La combinación de los IFNs alfa2b y gamma (HeberPAG) ha mostrado también excelentes resultados en pacientes con carcinomas basocelulares y carcinomas espinocelulares avanzados.¹² Este nuevo producto procedente del Centro de ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), de La Habana, logra una respuesta clínica más rápida y prolongada que los IFNs por separado.

Una opción apropiada para este tipo de tumores en la región periocular es la inyección intratumoral y/o perilesional del HeberPAG basado en su efecto antiproliferativo, inhibidor de la angiogénesis, estimulador de la apoptosis y la inmunomodulación, que puede lograr la desaparición del tumor o reducirlo; no se requiere de reconstrucción palpebral y se adquiere un aspecto cosmético y funcional favorable.

CASO CLÍNICO

Hombre blanco de 34 años, con antecedentes personales de valvulopatía, fumador y con exposición solar prolongada, quien acudió a nuestra consulta por presentar lesión en tercio externo de la región preseptal del párpado inferior izquierdo de 3 años de evolución. A la exploración se observa tipo de piel II, foto-dañada,

específicamente en la cara, presencia de un nódulo perlado firme, con bordes bien definidos, umbilicado centralmente, con pequeños vasos telangiectásicos en su superficie, de 9 x 11 mm de tamaño. Se realizaron exámenes de laboratorios, registro fotográfico (Fig. 1A), y biopsia de la tumoración (Fig. 2A), que informaron un carcinoma basocelular nodular sólido. Con este diagnóstico se procedió a aplicar el HeberPAG en inyección perilesional 3 veces por semana durante 3 semanas consecutivas. Terminadas las aplicaciones del producto en estudio el paciente fue valorado en diferentes momentos hasta la evaluación final en la semana 12, donde se observó que clínicamente desaparecieron los signos clínicos del tumor después del tratamiento (Fig. 1B). La evaluación por dermatoscopia en la semana 12 muestra cambios de regresión de la lesión después de la aplicación de tratamiento no quirúrgico: desaparición de vasos arborescentes, disminución del grosor de vasos sanguíneos, disminución de estructura por acúmulo de células basaloides, aparición de áreas blancas de aspecto cicatricial, aparición de estructura similar a "rosita de maíz", desaparición de los vasos y del color rosado dependiente de la lesión (Fig. 3), la cual se toma como referencia para realizar el estudio histopatológico, y resección a la vez, que confirmó por histología una lesión tumoral remanente de aproximadamente 1 mm, con bordes libres de lesión (Fig. 2B). Los eventos adversos observados durante el tratamiento fueron fiebre de 38 °C, edema y eritema perilesional que cedieron con la administración de antipirético, antiinflamatorio y fomentos. Estos eventos adversos no impidieron el completamiento del esquema de tratamiento.



Fig. 1. A) Carcinoma basocelular nodular de región preseptal externa del párpado inferior izquierdo de 11 mm. B) Después de 12 semanas de finalizado el tratamiento, donde se observa regresión de los signos tumorales y un área pequeña de cicatrización.

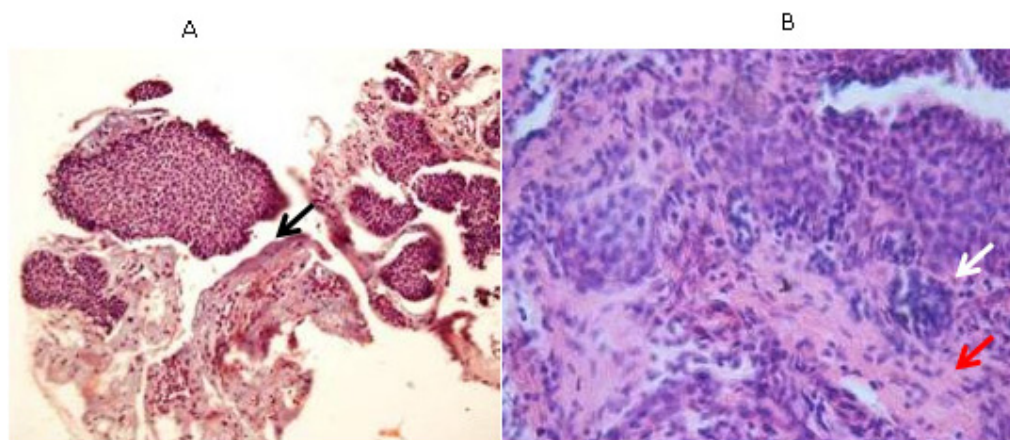


Fig. 2. Estudio histopatológico: A) Carcinoma basocelular sólido: se observan islotes de células semejantes a las basales con núcleo grande y células periféricas dispuestas en empalizada, área de retracción en la periferia del tumor (flecha negra). B) Después de 12 semanas de finalizado el tratamiento: pequeño fragmento de tumor remanente de aproximadamente 1 mm (flecha blanca), rodeado de un infiltrado linfocitario crónico (flecha roja). La lesión residual fue eliminada por biopsia que muestra bordes libres de lesión.

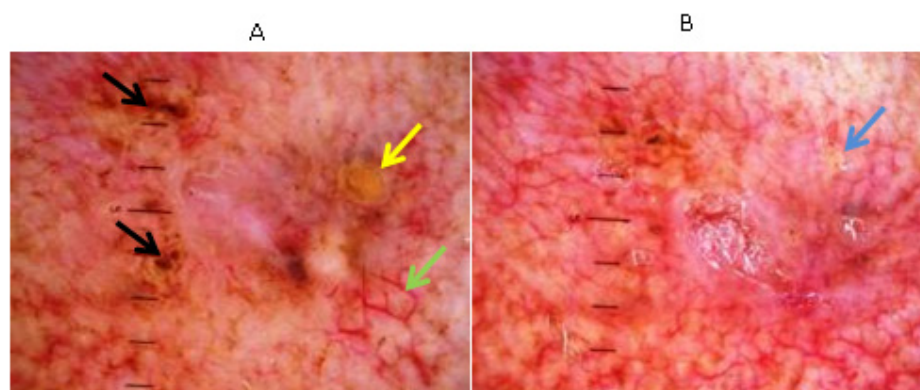


Fig. 3. Dermatoscopia. A) Después de 12 semanas de finalizado el tratamiento con HeberPAG, se observa la presencia de vasos arboriformes (flecha verde), área rosada con vasos tanto en la lesión como perilesional, estructuras por acúmulo de células basaloideas, redondeadas y homogéneas (flecha negra), milio (flecha amarilla). B) A las 16 semanas, nótese la desaparición de vasos arborescentes, disminución del grosor de vasos sanguíneos, disminución de estructura por acúmulo de células basaloideas, aparición de áreas blancas de aspecto cicatricial, aparición de estructura similar a rosita de maíz (flecha azul).

DISCUSIÓN

El caso estudiado muestra la aparición de este tipo de tumores cada vez más frecuentemente en personas jóvenes y con alta exposición al sol, que es una de las más importantes variables de riesgo para desarrollar un CBC.⁵

El tumor estaba localizado en el párpado inferior, que es la región de mayor frecuencia de aparición en la zona periocular. En una revisión sobre 1 295 casos se ha observado que el lugar preferente de presentación es el canto interno, con 48,3 %, seguido por el párpado inferior con 47,5 % y el párpado superior con 3,9 %.²

La forma nodular de CBC presentada por el paciente es la de presentación más frecuente y aparece como una lesión crónica, indurada, elevada, con límites perlados, con teleangiectasias, bordes bien delimitados y elevados, con el centro deprimido que le da aspecto de cráter de crecimiento lento, como ocurrió en este caso.

Cuando el tumor está situado en el párpado inferior, como ocurre en este paciente, en el que mide 11 x 9 mm y corresponde a un hombre joven, en caso de aplicar tratamiento quirúrgico con márgenes oncológicos de 3 a 5 mm tendríamos que realizar una reconstrucción palpebral con colocación de un injerto. Las modernas técnicas de reconstrucción de párpados permiten solucionar el defecto que queda luego de quitar el tumor, y lograr excelentes resultados, tanto desde el punto de vista funcional como estético. Sin embargo, si no es tratado adecuadamente, su avance progresivo puede llevar a la destrucción completa del párpado y poner en riesgo el globo ocular. El CBC palpebral puede originar destrucción tisular importante en formas evolucionadas, o en las recidivas.¹³

La cirugía Mohs, aunque muy eficaz, presenta ciertas dificultades, ya que requiere de un anatomopatólogo destinado a estudiar las muestras de tejido obtenidas durante la cirugía. El procedimiento requiere más tiempo que la cirugía convencional y es costosa.² Las alternativas no quirúrgicas encuentran aplicación en muchos casos donde el tumor, ya sea por su localización o características del paciente, sean incompatibles con el acto quirúrgico. Existe una tendencia actual de utilizar terapias que sean menos invasivas, de fácil realización y que asocien buenos resultados estéticofuncionales.⁵

No hay muchos trabajos sobre el efecto de la quimioterapia sola o en conjunción con otros tratamientos en los CBC.¹⁴ Se han descrito remisiones de CBC en los que el tratamiento con quimioterapia se combinó con radioterapia o cirugía.¹⁵ Además de los agentes quimioterapéuticos convencionales, se han utilizado 5-fluoracilo,^{16,17} betacaroteno,¹⁸ y protoporfirinas,¹⁹ y se han obtenido resultados variables. En ocasiones se ha utilizado la electroforesis para facilitar la difusión de medicamentos a través del tumor.^{20,21} También se han realizado tratamientos con crioterapia,²² radioterapia²³ y fotocoagulación con láser.²⁴ Sin embargo, es difícil decir si estos tratamientos son efectivos o no ya que, aunque clínicamente se observe remisión completa del tumor, si se realiza una biopsia de control es posible encontrar tumor residual no detectable clínicamente.

La *total dietary fiber* (TFD) con aplicación tópica de crema de metil-aminolevulinato es menos efectiva para el CBC nodular, y aunque la terapia adyuvante con un curetaje previo o con penetración percutánea potenciadora, o con tratamiento fraccionado podría mejorar los resultados, no hay publicados ensayos clínicos randomizados que demuestren su beneficio.⁸

El Imiquimod es un modulador tóxico de la respuesta inmune, que ha logrado buenos resultados terapéuticos en tumores superficiales menores de 2 mm de grosor. Se ha visto que en los CBC nodulares el incremento de la profundidad de los tumores resulta en una penetración incompleta del medicamento, además de las reacciones locales de moderada a severa con erosión ulceración de la zona tratada se hace intolerable por algunos pacientes.¹³

Un 90,9 % de efectividad se observó en el tratamiento de 8 CBC de los párpados después de 2 meses de tratamiento con IFN alfa-2b. El IFN alfa-2b ha sido propuesto como una opción no quirúrgica de los CBC que aparecen en la zona periocular como tratamiento adyuvante después de cirugía.²⁵

El tratamiento con HeberPAG del CBC nodular localizado en el párpado inferior permitió una reducción considerable de la lesión, y fue bien tolerado. Aunque al final del período de seguimiento a las 12 semanas aún presentaba 1 mm de lesión, esta fue reseccionada totalmente, con confirmación histológica, sin necesidad de realizar lo indicado previo al tratamiento, una reconstrucción periocular.

El reporte del uso de IFN alfa2b intralesional en CBC palpebral muestra a un paciente de 77 años, que después de administrar 1,5 MUI IFN alfa 2b, 3 veces por semana, mantuvo la lesión durante 6 meses de seguimiento. Sin embargo, otros reportes muestran más de un 90 % de éxito utilizando la terapia con IFN alfa2b, pero durante 2 meses de tratamiento.²⁶

En nuestro caso, el uso de la combinación de los IFNs alfa 2b y gamma, y una dosis mayor, pueden producir una mayor y más rápida respuesta. También es de esperar una respuesta más prolongada, según resultados previos, utilizando esta nueva formulación de los IFNs.¹² Este resultado satisfactorio es muy alentador y contribuye a continuar explorando en pacientes similares el uso perilesional del HeberPAG como una opción no quirúrgica para el tratamiento de los tumores periorbitales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cook BE Jr, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmstead County, Minnesota. *Ophthalmology*. 1999;106(4): 746-50.
2. Gonzales F, García A. Carcinoma Basocelular Periocular. Madrid: Arch Soc Esp Oftalmol. 2005; 80(5): 275 - 82.
3. Anuario Demográfico de Cuba; 2010 [citado 20 de enero de 2014]. p. 109-17. Disponible en: http://www.one.cu/publicaciones/cepde/anuario_2010/anuario_capitulo_poblacion.pdf
4. Tatiana KSC. Predisposing factors and outcomes of malignant skin tumors in children. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126(2). p. 508-14.
5. García Martín E, Fernández Tirado FJ. Tendencias en el tratamiento de los CBC periorbitales Arc Soc Esp. 2010 [citado 25 de marzo de 2014]; 85(8): 261-2. Disponible en: www.elsevier.es/oftalmologia

6. Colectivo de autores. Tumores palpebrales. Manual de diagnóstico y tratamiento en oftalmología. Educación Médica Superior. 2009 [citado 12 de abril de 2014]; 23(3). p. 131-37. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ems/v23n3/ems12309.pdf>
7. Ainbinder DJ, Esmaeli B, Groo SC, Finger PT, Brooks JP. Introduction of the 7th edition eyelid carcinoma classification system from the American Joint Committee on Cancer-International Union Against Cancer staging manual. Arch Pathol Lab Med. 2009; 133(8): 1256-61.
8. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, Wong GA, Richard MA, Anstey A, Wolf P. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs. surgery for nodular basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 2007; 143(9): 1131.
9. Kirby JS, Miller CJ. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: a practical review. J Am Acad Dermatol. 2010; 63(4). p. 689-702.
10. Iki D, Padovan I, Pipic N, Kneievi M, Djakovic N, Rode B, Koutic I. Treatment of squamous cell carcinoma with Interferon. Internat J Dermatol. 2007; 30(1). p. 58-61.
11. Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. J Am Acad Dermatol. 2011. 64(2): p. 413-22.
12. Anasagasti Angulo L, García Vega Y, Barcelona Pérez S. Treatment of advance, recurrent, resistant to previous treatment basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study. BMC Cancer. 2009; 9: 262: 1471-2407.
13. Smith V, Walton S. Treatment of facial basal cell carcinoma: A review. Hindawi Publishing Corporation. Journal of Skin Cancer. 2011. ID 380371, doi: 10.1155/2011/380371.
14. Char DH. Tumors of the eye and ocular adnexa. Londres: BC Decker Inc.; 2001.
15. Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. J Clin Oncol. 1990; 8: 342-6.
16. Olbricht SM. Treatment of malignant cutaneous tumors. Clin Plast Surg. 1993; 20: 167-80.
17. Orenberg EK, Miller BH, Greenway HT, Koperski JA, Lowe N, Rosen T et al. The effect of intralesional 5-fluoracil therapeutic implant (MPI 5003) for treatment of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1992; 27: 723-8.
18. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. N Engl J Med. 1990; 323: 789-95.
19. Wang I, Bauer B, Anderson-Engels S, Svanberg S, Svanberg K. Photodynamic therapy utilising topical delta-aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periocular skin. Acta Ophthalmol Scand. 1999; 77: 182-8.

20. Mir LM, Glass LF, Sersa G, Teissie J, Domenge C, Miklavcic D, et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br J Cancer*. 1998;20:167-80.
21. Chang BK, Guthrie TH Jr, Hayakawa K, Gangarosa LP. A pilot study of iontophoretic cisplatin chemotherapy of basal and squamous cell carcinomas of the skin. *Arch Dermatol*. 1993;129:425-7.
22. Bullock JD, Beard C, Sullivan JH. Cryotherapy of basal cell carcinoma in oculoplastic surgery. *Am J Ophthalmol*. 1976;82:841-7.
23. Fitzpatrick PJ, Jamieson DM, Thompson GA, Allt WE. Tumors of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Radiology*. 1972;104:661-5.
24. Sacchini V, Lovo GF, Arioli N, Nava M, Bandieramonte G. Carbon dioxide laser in scalp tumor surgery. *Laser Surg Med*. 1984;4:261-9.
25. Fenton S, Kennedy S, 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;80:674-5.
26. Huerva V, Manges I. Surgery of basal cell carcinoma around the lacrimal canaliculus can be necessary at the primary treatment with intralesional interferon alpha 2b. *Ind J Ophthalmol*. 2008;56:85-6.

Recibido: 8 de noviembre de 2013.

Aprobado: 19 de junio de 2014.

Dra. *Yanisel Jiménez Barbán*. Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba. Correo electrónico: yanisel.jimenez@infomed.sld.cu