

Factores predictivos de respuesta del carcinoma basocelular al tratamiento con una mezcla de interferones

Response Predictive Factors of Basal Cell Carcinoma to Treatment with a Mixture of Interferons

Meilyn Fernández Martori¹ <https://orcid.org/0000-0001-5889-6303>

Silvio Faustino Soler Cárdenas² <https://orcid.org/0000-0003-4299-4472>

Jorge Bacallao Gallestey³ <https://orcid.org/0000-0001-7961-9970>

¹Policlinico Universitario Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas. Matanzas, Cuba.

³Centro de investigación y Referencia de la Aterosclerosis. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: fmeilyn.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Para el carcinoma basocelular existen protocolos terapéuticos cuya elección depende de los factores de riesgo. El HeberFERON se incorporó a las normas cubanas para esta variante de cáncer de piel, sin embargo, su indicación no está estratificada.

Objetivo: Identificar los factores predictivos de respuesta a esta opción de tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal, en el Policlínico Dr. Carlos J. Finlay en el período comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2023. La muestra estuvo constituida por 126 pacientes con lesiones únicas o múltiples, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Las variables del estudio fueron edad, sexo, antecedentes de cáncer de piel, fototipo cutáneo, presencia de hipertensión arterial, tipo de tumor, subtipo histológico, tiempo de evolución, diámetro mayor y la respuesta clínica al tratamiento. Se realizó un análisis univariado mediante las frecuencias absolutas y relativas, y el coeficiente de contingencia. El análisis multivariado se basó en un árbol de clasificación y de regresión.

Resultados: De las variables epidemiológicas, la edad y la hipertensión arterial resultaron ser una asociación moderada a la respuesta. El subtipo histológico, el tamaño tumoral y el tiempo de evolución fueron las variables clínicas e histológicas

con mayor asociación con la respuesta. El árbol de clasificación permitió realizar una estratificación preliminar en alto, intermedio y bajo riesgo con buena capacidad predictiva.

Conclusiones: La edad de los pacientes, el tiempo de evolución y el tamaño tumoral constituyeron los factores predictivos de la respuesta al HeberFERON del carcinoma basocelular.

Palabras clave: carcinoma basocelular; interferon alfa; interferon gamma; factores predictivos; respuesta clínica.

ABSTRACT

Introduction: For basal cell carcinoma there are therapeutic protocols whose choice depends on the risk factors. HeberFERON was incorporated into the Cuban standards for this variant of skin cancer, however, its indication is not stratified.

Objective: To identify the response predictive factors to this treatment option.

Methods: A descriptive and longitudinal study was carried out at Dr. Carlos J. Finlay Polyclinic in the period from January 2017 to December 2023. The sample consisted of 126 patients with single or multiple lesions, who met the inclusion and exclusion criteria. The study variables were age, sex, history of skin cancer, skin phototype, presence of arterial hypertension, tumor type, histological subtype, evolution time, largest diameter and clinical response to treatment. Univariate analysis was performed using absolute and relative frequencies and the contingency coefficient. Multivariate analysis was based on a classification and regression tree.

Results: Out of the epidemiological variables, age and arterial hypertension were found to be moderately associated with response. Histological subtype, tumor size and evolution time were the clinical and histological variables with the greatest association with response. The classification tree allowed a preliminary stratification into high, intermediate and low risk with good predictive capacity.

Conclusions: The age of the patients, the evolution time and the tumor size were the predictive factors of the response to HeberFERON in basal cell carcinoma.

Keywords: basal cell carcinoma; interferon alpha; interferon gamma; predictive factors; clinical response.

Recibido: 28/07/2024

Aceptado: 30/07/2024

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia del carcinoma de piel no melanoma se ha triplicado en las últimas dos décadas.^(1,2) El carcinoma de células basales (CBC) es el tumor más frecuente de este grupo y con respecto al carcinoma de células escamosas (CEC) tiene una proporción de 4:1,2.⁽³⁾ Posee un bajo potencial metastásico, pero en ocasiones puede llegar a la invasión local y a la destrucción de estructuras circundantes.⁽⁴⁾

Los factores pronósticos son variables clínicas o biológicas que se relacionan con la evolución de un tumor y guían las decisiones terapéuticas. A algunos de ellos se les conoce como factores predictivos, porque proporcionan información acerca de la probabilidad de respuesta tumoral a un agente terapéutico.⁽⁵⁾

Las guías prácticas clínicas oncológicas son elaboradas por consensos de expertos, se ajustan a las características de cada región y se actualizan con periodicidad. De las revisadas en la literatura extranjera, las norteamericanas^(6,7,8) y las europeas^(9,10) poseen las ediciones más recientes. De las latinoamericanas, Cuba tiene una versión en 2023⁽¹⁾ y México en 2019.⁽¹¹⁾ Todas incluyen los factores pronósticos sin una homogeneidad en su selección para la clasificación en alto o bajo riesgo.^(1,6,7,8,9,10,11)

Las Guías Oncológicas Americanas The National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés) constituyen un referente internacional para los investigadores del tema. La más reciente es la versión 2. 2024 y contempla los factores clínicos, histológicos y constitucionales para la estratificación del riesgo. La clasificación se realiza en cuatro categorías: CBC de bajo riesgo, CBC de alto riesgo, CBC_{la} (localmente avanzado) y CBC_m (metastásico). Para las dos primeras, las guías aclaran que la presencia de un factor de alto riesgo define su inclusión en la categoría mayor.⁽⁷⁾

Entre las características clínicas del tumor que constituyen factores pronósticos se citan: el subtipo clínico, el tiempo de evolución, el estado de los bordes, la localización anatómica, el tamaño, el tratamiento previo y el tipo de neoplasia (primaria o recurrente). Entre las histopatológicas: el patrón morfológico, la dispersión y el frente de avance, el nivel de infiltración y la invasión perineural.^(1,6,7,8,9,10,11,12)

Entre las variables individuales del paciente: el sexo, la edad, la ocupación, los antecedentes heredofamiliares de cáncer de piel, las comorbilidades, los tratamientos concurrentes, el estado inmunológico y los hábitos tóxicos, entre otros.^(8,10,13,14)

El propósito de la estimación y estratificación del riesgo es que sirva como guía para elegir la variante terapéutica. Aunque la cirugía convencional es el tratamiento de elección, para los CBC de bajo riesgo se puede emplear, además la crioterapia, la electrofulguración y el curetaje, y las terapias tópicas: imiquimod, 5-fluoracilo, tazaroteno, la terapia fotodinámica y el láser. Para los CBC de alto riesgo se incluyen: la radioterapia superficial, la cirugía micrográfica de Mohs y las terapias sistémicas (inhibidores de la vía hedgehog): vismodegib, sonidegib y cemiplimab, usados para los CBC localmente avanzados y metastásicos.^(6,7,8,9,10,11,15)

El HeberFERON, mezcla sinérgica de interferones alfa 2b y gamma recombinantes, se incorporó en la guía cubana como un medicamento aprobado por el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba (CECMED)⁽¹⁶⁾ para el carcinoma basocelular.⁽¹⁾ Aunque muchos resultados avalan su efectividad,^(17,18,19,20) son escasas las publicaciones que se relacionan con los factores pronósticos del tumor con la respuesta al HeberFERON.

La presente investigación se realiza con el objetivo de identificar los factores predictivos de respuesta a esta variante terapéutica.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal en el policlínico Dr. Carlos J. Finlay, en el municipio de Colón Matanzas, durante el período entre enero de 2017 y diciembre de 2023. El universo está constituido por el total de pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma basocelular que acudieron a consulta y expresaron su consentimiento de participar.

Los criterios de selección fueron: mayor de 18 años, no susceptibles a tratamiento quirúrgico independientemente del motivo. Además, que cumplieron el esquema completo en dosis y frecuencia, sin datos faltantes en las historias clínicas. La muestra fue intencional y quedó constituida por 126 pacientes (147 lesiones) que cumplieron los requisitos mencionados en el período señalado.

La evaluación inicial incluyó los datos epidemiológicos, clínicos y las imágenes fotográficas de la lesión. El HeberFERON se infiltró a dosis de 10,5 MUI (millones de unidades internacionales) por vía intradérmica, perilesional, tres veces por semana, por tres semanas, hasta completar nueve dosis. La evaluación final se realizó a las dieciséis semanas de tratamiento. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, antecedentes de cáncer de piel, número de lesiones, comorbilidades, hábito de fumar, tipo de tumor, tiempo de evolución, diámetro mayor y menor a las semanas cero, cuatro, ocho y dieciséis, y respuesta clínica al tratamiento.

Para la evaluación de la respuesta se utilizó el Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1, por sus siglas en inglés) que aporta criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos⁽²¹⁾ con cuatro categorías: Respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable y enfermedad progresiva. Las dos últimas se fusionaron en la categoría: no respuesta. La información se recogió en una historia clínica y los datos se procesaron con el paquete estadístico Statistical Package Social Science versión 20.0 (SPSS, por sus siglas en inglés).

Se utilizaron medidas de tendencia central (frecuencias absolutas y relativas), se calculó el coeficiente de contingencia y sus intervalos de confianza al 95 % de confiabilidad. Estos resultados sugirieron una batería mínima de variables con las cuales generar una partición de los casos mediante el uso de los árboles de clasificación y regresión que constituyen una primera aproximación a la estratificación del riesgo.

En cuanto a las consideraciones éticas el trabajo se llevó a cabo bajo la autorización del Comité Científico y la Comisión de Ética de la investigación, además se aplicaron los principios que expone la Declaración de Helsinki,⁽²²⁾ para el desarrollo de investigaciones en los seres humanos.

Resultados

La respuesta clínica al tratamiento fue agrupada en tres categorías: respuesta completa, respuesta parcial y no respuesta, según las características epidemiológicas de los pacientes. Con respecto a la edad, la mitad de los pacientes menores de 70 años experimentaron respuestas completas, mientras que solo un tercio de los de 70 años y más alcanzaron la curación clínica total.

Las mujeres tuvieron mejores respuestas que los hombres. Prevalcieron los fototipos cutáneos II y III con distribución de frecuencias similares en los tres grupos de respuestas. En aquellos con antecedentes de cáncer de piel sus respuestas completas superan a las parciales. En los fumadores e hipertensos prevalecen las respuestas parciales. De las variables epidemiológicas, la edad y la hipertensión arterial fueron las que mostraron un coeficiente de contingencia superior a 0,200, que sugiere una asociación moderada con la respuesta (tabla 1).

Tabla 1- Respuesta al tratamiento según variables epidemiológicas de los pacientes

| Variables epidemiológicas n = 147 | Respuesta clínica al tratamiento n (%) | | | CC* (IC 95 %) |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | Respuesta completa n = 58 (39,5 %) | Respuesta parcial n = 54 (36,7 %) | No respuesta n = 35 (23,8 %) | |
| Edad | | | | |
| Menor de 70 años | 33 (50,8) | 17 (26,1) | 15 (23,1) | 0,218 (0,07-0,40) |
| 70 años y más | 25 (30,5) | 37 (45,1) | 20 (24,4) | |
| Sexo | | | | |
| Mujeres | 32 (47,1) | 23 (33,8) | 13 (19,1) | 0,149 (0,05-0,29) |
| Hombres | 26 (32,9) | 31 (39,2) | 22 (27,8) | |
| Fototipo | | | | |
| I | 5 (50,0) | 2 (20,0) | 3 (30,0) | 0,175 (0,10-0,35) |
| II | 37 (38,9) | 37 (38,9) | 21 (22,1) | |
| III | 16 (39,0) | 15 (36,6) | 10 (24,4) | |
| V | 0 (0) | 0(0) | 1 (100) | |
| Antecedentes personales de cáncer de piel | | | | |
| Sí | 36 (43,4) | 31 (37,3) | 16 (19,3) | 0,127 (0,03-0,29) |
| No | 22 (34,4) | 23 (35,9) | 19 (29,7) | |
| Hábito de fumar | | | | |
| Sí | 23 (32,9) | 28 (40,0) | 19 (27,1) | 0,129 (0,03-0,28) |
| No | 35 (45,5) | 26 (33,8) | 16 (20,8) | |
| Hipertensión arterial | | | | |
| Sí | 28 (37,3) | 35 (46,7) | 12 (16,0) | 0,230 (0,11-0,38) |
| No | 30 (41,7) | 19 (26,4) | 23 (31,9) | |

*C.C= Coeficiente de contingencia I.C= Intervalo de confianza.

Los tumores primarios, aquellos con tiempo de evolución menor de 12 meses y con diámetro inicial de 20 mm o menos, experimentaron mayor porcentaje de respuestas completas que el resto de los tumores en cada categoría bivariada. Predominaron las lesiones localizadas en la zona de alto riesgo, y de ellos 43,2 % presentaron resolución completa. De los subtipos clínicos la variante nodular exhibió la respuesta completa con mayor frecuencia; lo contrario ocurrió con el subtipo superficial. Con respecto a las variantes histológicas, 58,8 % de los esclerodermiformes y 44,4 % de los mixtos obtuvieron respuestas completas. Los coeficientes de contingencia en orden decreciente ubicaron el subtipo histológico, el tamaño del diámetro inicial y el tiempo de evolución como las variables con mayor asociación con la respuesta al HeberFERON. La distribución porcentual de la respuesta clínica al HeberFERON y su relación con las características clínicas e histológicas de los tumores (tabla 2).

Tabla 2- Respuesta al tratamiento según variables clínicas e histológicas del tumor

| Variables clínicas e histológicas de los tumores n = 147 | Respuesta clínica al tratamiento n (%) | | | CC (IC 95 %) |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| | Respuesta completa n = 58 (39,5 %) | Respuesta parcial n = 54 (36,7 %) | No respuesta n = 35 (23,8 %) | |
| Tipo de tumor | | | | |
| Primario | 42 (43,8) | 30 (31,2) | 24 (25,0) | 0,157 (0,04- 0,33) |
| Recurrente | 16 (31,4) | 24 (47,1) | 11 (21,6) | |
| Tiempo de evolución | | | | |
| Menor 12 meses | 23 (59,0) | 13 (33,3) | 3 (7,7) | 0,265 (0,15-0,41) |
| De 12 meses y más | 35 (32,4) | 41 (38,0) | 32 (29,6) | |
| Tamaño del diámetro tumoral mayor | | | | |
| 20 mm o menos | 50 (48,1) | 34 (32,7) | 20 (19,2) | 0,268 (0,17-0,40) |
| Más de 20 mm | 8 (18,6) | 20 (46,5) | 15 (34,9) | |
| Localización de riesgo | | | | |
| Alto riesgo | 51 (43,2) | 40 (33,9) | 27(22,9) | 0,156 (0,06-0,34) |
| No alto riesgo | 7 (24,1) | 14 (48,3) | 8 (27,6) | |
| Subtipo clínico | | | | |
| Noduloulceroso | 23 (39,7) | 20 (34,5) | 15 (25,9) | 0,153 (0,15-0,39) |
| Nodular | 19 (47,5) | 13 (32,5) | 8 (20,0) | |
| Esclerodermiforme | 6 (35,3) | 8 (47,1) | 3 (17,6) | |
| Variante ulcerada | 6 (35,3) | 6 (35,3) | 5 (29,4) | |
| Superficial | 4 (26,7) | 7 (46,7) | 4 (26,7) | |
| Subtipo histológico [†] | | | | |
| Sólido | 22 (36,1) | 26 (42,6) | 13 (21,3) | 0,299 (0,25-0,49) |
| Esclerodermiforme ^ß | 20 (58,8) | 8 (23,5) | 6 (17,6) | |
| Mixto ^ß | 8 (44,4) | 6 (33,3) | 4 (22,2) | |
| Adenoideo-quístico | 2 (22,2) | 3 (33,3) | 4 (44,4) | |
| Metatípico ^ß | 0 (0) | 4 (57,1) | 3 (42,9) | |
| Otras variantes ^ª | 4 (40,0) | 3 (30,0) | 3 (30,0) | |

[†] n = 139 ([‡]agresivas n = 3, no agresivas n = 7) [‡]subtipo histológico agresivo.

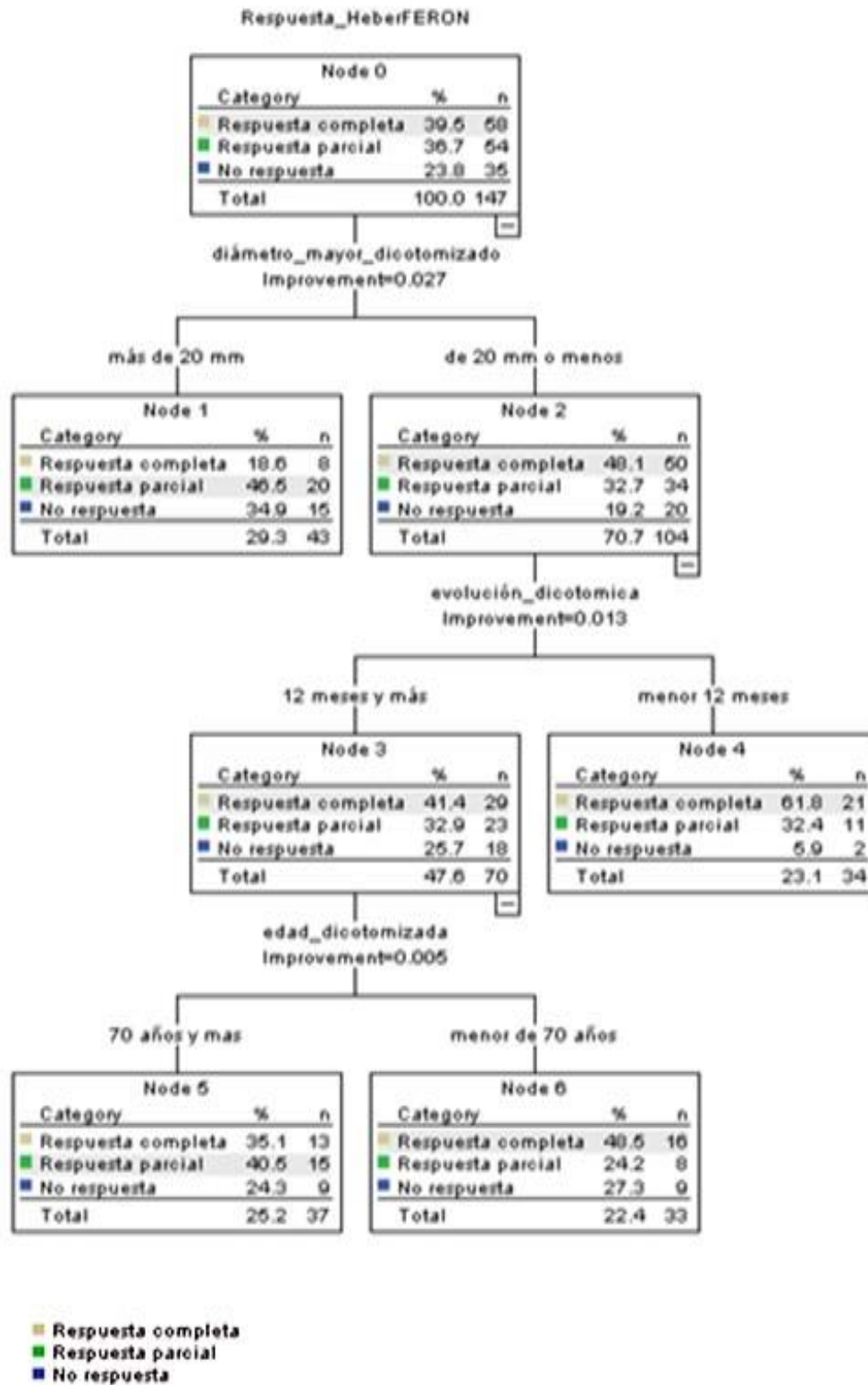
Según el árbol de clasificación y regresión, que incluye las 147 lesiones y la respuesta al tratamiento según las tres categorías. A partir de una selección inicial de las variables basadas en la magnitud de los coeficientes de contingencia, el algoritmo de clasificación seleccionó el diámetro mayor tumoral, el tiempo de evolución de la lesión y la edad del paciente para el proceso de partición del árbol, que constó con seis nodos.

La primera subdivisión tomó en cuenta el diámetro mayor. Dos nodos particionaron la muestra: nodo 1 (lesiones mayores de 20 mm) y nodo 2 (lesiones de 20 mm o

menos), mientras que la respuesta completa de los CBC de 20 mm o menos ocurrió en 48,1 % y la no respuesta en 19,2 %. En los mayores de esta medida la respuesta completa ocurrió en 18,6 % y la no respuesta 34,9 %. A partir del nodo 2 con mayores cifras de respuestas completa y parcial, se subdividió en los nodos 3 y 4, al tener en cuenta el segundo factor predictor: tiempo de evolución.

De las 104 neoplasias con tamaño de 20 mm o menos, con menos de 12 meses (34 CBC) y 61,8 % mostraron respuestas completas. Sin embargo, de las que superaban el año de evolución (70 CBC) el 41,4 % presentaron resolución total. La edad de los pacientes fue el tercer predictor seleccionado e incluido en el árbol que condiciona la subdivisión hacia los nodos 5 y 6.

De los 70 CBC de 20 mm o menos, con 12 meses y más de evolución, el nodo 5 incluye los pacientes de 70 años o más y el nodo 6 al resto. Para los menores de 70 años prevalecieron las respuestas completas a las parciales (48,5 % vs. 24,2 %), y en los de 70 años y más, predominaron las respuestas parciales a las completas (40,5 % vs. 35,1 %). Las mejores respuestas se obtienen cuando la lesión tiene un diámetro de 20 mm o menos, con menos de 12 meses de evolución y en pacientes que no superan los 70 años (fig.).



Improvement: Magnitud que significa aproximación a una nueva clasificación en la que todos los casos están en una categoría única, de modo que no hay error posible en la clasificación.

Fig.- Árbol de clasificación y regresión según las variables predictoras de respuesta al HeberFERON.

Discusión

La respuesta clínica al HeberFERON en los pacientes de la muestra se comportó similar a la de otros estudios en Cuba. La respuesta objetiva fue 76,2 %, indicador de comparación entre los investigadores del país. Aunque el límite inferior de este rango en la literatura es 80 % y el máximo 95,9 %, la heterogeneidad de las muestras en las que se ha calculado la frecuencia de la respuesta explica la variabilidad hallada.^(23,24,25,26,27)

De los artículos originales sobre efectividad terapéutica,^(17,20,23,24,25,26,27) son pocos los que relacionan las variables clínicas, histológicas y las condiciones del paciente con la respuesta al tratamiento.^(17,18,19,20) Las variables en las que se ha estudiado la asociación con la respuesta al HeberFERON son: el tamaño neoplásico, el tipo de tumor, las formas clínicas y los subtipos histológicos.^(17,18,19,20) Martínez y otros⁽¹⁸⁾ incluyeron, además algunas variables sociodemográficas.

Las características epidemiológicas de los pacientes fueron comparadas en las tres categorías de respuesta, de ellas: la edad y la hipertensión arterial experimentaron el coeficiente de contingencia superior con moderada asociación.

Martínez y otros⁽¹⁸⁾ contrastaron las respuestas según los grupos de edades, fototipos cutáneos y sexo. Para las dos primeras se calculó el estadígrafo de asociación, con significación estadística solo para la edad, resultados parecidos a los hallados en este trabajo. Aunque el punto de corte para la edad fue 65 años y los investigadores del estudio definieron el corte en 70 años, los pacientes menores de 65 años exhibieron RC superiores a los mayores de esta edad (66,8 % vs. 58,7 %). Similar se comportó en la muestra en las que RC para menores de 70 años fue 50,8 % vs. 30,5 % para los de 70 años y más. Sánchez y otros⁽¹⁷⁾ concluyeron que la peor respuesta al HeberFERON se observó en mayores de 72 años.

En cuanto a la hipertensión arterial, no existen referentes en la literatura nacional. Los pacientes con esta afectación crónica mostraron pésimas respuestas en comparación con aquellos que no la padecían. Fania y otros⁽²⁸⁾ detallaron que los antihipertensivos se involucran de manera directa con la angiogénesis. Al mejorar la formación vascular incrementan el riesgo de CBC e influyen en la respuesta terapéutica o progresión de la enfermedad. Estos argumentos justifican estos hallazgos, aunque ameritan investigaciones futuras.

Con respecto a las variables clínicas e histopatológicas y su relación con la respuesta al tratamiento, fueron el subtipo histológico, el diámetro mayor tumoral y el tiempo de evolución, las que mostraron un coeficiente de contingencia con moderada asociación.

Al analizar el subtipo histológico, escasas investigaciones relacionan estas variables. En el estudio en curso, las mejores respuestas ocurrieron en las variantes esclerodermiformes y mixtos, ambas catalogadas como agresivas.

Sánchez y otros⁽²⁰⁾ evaluaron 26 pacientes tratados con HeberFERON, aunque solo identificaron en su muestra los subtipos sólidos y adenoideo o infiltrante. Con histología sólida el 95,5 % presentaron RO sin detallar RC/RP. El resto experimentó el 100 % de RO. Sotolongo y otros⁽¹⁹⁾ encontraron con histología sólida 71,9 % y de ellos 91,3 % tuvieron RC. En la muestra que se analiza, a pesar de ser el subtipo sólido el más representado, menos de la mitad obtuvieron RC. Los hallazgos que se exponen en las publicaciones contrastadas con respecto al subtipo sólido coinciden con obtener frecuencias altas de RC, lo que no concuerda con los resultados encontrados, sin embargo, la RO asciende a 78,7 %, indicador favorable de efectividad.

Sánchez y otros⁽¹⁷⁾ publicaron en los Anales brasileños en el año 2023, un artículo en el que asocia la respuesta por grupos histológicos. Aplicaron la clasificación CBC agresivo o no. Los autores resaltaron que los CBC agresivos respondieron de manera favorable, aunque se observó recurrencia en 40 %. En la muestra analizada, con histología agresiva se trataron 62 CBC y 77,4 % tuvieron RO y 77 CBC no agresivos con 75,3 % de ellos con RO, similar a los resultados citados. Martínez y otros⁽¹⁸⁾ destacaron la mayor sensibilidad de los subtipos histológicos agresivos: morfeiforme e infiltrantes a obtener favorables respuestas. La variante esclerodermiforme en la muestra resultó un predictor con fuerte asociación a la RC. El tamaño tumoral mostró en el análisis su relación estadística con la respuesta. Los tumores de 20 mm o menores ostentaron mejores respuestas que los mayores. En el estudio multicéntrico nacional,⁽¹⁸⁾ prevalecieron las lesiones de 20 mm o menos (69 %), las que alcanzaron 69,5 % de RC y para los mayores la tasa de curación fue 43,9 %.

Los autores observaron la RC similar a la del estudio multicéntrico para los CBC de 20 mm o menos. En ambas investigaciones se identificó una relación estadística significativa entre el tamaño tumoral y la respuesta, aunque con recursos analíticos diferentes.

Martínez y otros⁽¹⁸⁾ concluyeron que las peores respuestas la tuvieron los tumores de dos cm o más y los pacientes de cinco o más lesiones. También exploraron la relación del tiempo de evolución con la respuesta. Los tumores menores de 12 meses tuvieron mejores respuestas que aquellos de 12 meses y más. En la literatura existen pocos estudios para comparar estos resultados.⁽²⁹⁾

Un metaanálisis en Polonia sostuvo que el CBC posee una media de crecimiento de 0,7 mm/mes. Esto permite inferir que los tumores con evolución superior al año

deben tener como mínimo un diámetro de 12 mm. Sin embargo, afirmaron que las tasas de crecimiento también dependen de otros factores: la histología y la localización. Los tumores agresivos en áreas de alto riesgo, en especial periocular poseen velocidad de crecimiento superior a la estándar.⁽²⁹⁾ Estos argumentos sugieren que tumores menores de 12 meses responden de manera favorable a los tratamientos empleados. Sánchez y otros⁽³⁰⁾ en CBC de cuero cabelludo mostraron que lesiones mayores de 30 mm tenían más de 12 meses de estadía clínica. Estos resultados coinciden con las conclusiones de expertos extranjeros, quienes afirman que las neoplasias agresivas se multiplican en corto tiempo.⁽³¹⁾

Martínez y otros⁽¹⁸⁾ y Sánchez y otros⁽¹⁷⁾ utilizaron un enfoque univariado basado en pruebas de significación para identificar la asociación entre las variables sociodemográficas, clínicas e histológicas con la respuesta clínica. Sin embargo, no se ha encontrado en la literatura consultada el empleo de la metodología multivariada para estudiar esta asociación. Los expertos en Cuba, identificaron mediante este análisis que el tamaño tumoral, el subtipo histológico y la edad del paciente son predictores de respuesta al HeberFERON.

Al tener en cuenta los referentes citados, los autores utilizaron un método automático y algorítmico en el que se incluyeron las variables con moderada asociación a la respuesta según el coeficiente de contingencia. El análisis multivariado dado por el árbol de clasificación identifica como predictores de mejores respuestas las lesiones menores de 20 mm, con un tiempo de evolución inferior al año en pacientes menores de 70 años.

Avilés⁽³²⁾ en su tesis doctoral compara los factores pronósticos en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello a partir de dos metodologías diferentes: el análisis multivariante vs. el análisis de partición recursiva (árboles de clasificación y regresión). El experto concluyó que este recurso del análisis multivariado tiene ventajas sobre el univariado. Ofrece la posibilidad de analizar variables con capacidad pronóstica a través de un algoritmo que se asemeja a los procesos de razonamiento y decisión habitual en la práctica médica clínica.

Sin embargo, en cuanto a lo descrito anteriormente, los autores consideran que se precisan de estudios con una mayor cantidad de casos que permitan una estratificación más fina que la que fue posible alcanzar en este estudio. Los resultados en general permiten una estratificación preliminar o tentativa del riesgo como predictor de respuesta al HeberFERON). Riesgo bajo: si el diámetro mayor es de 20 mm o menos y el tiempo de evolución menor de 12 meses. (Alto respondedor) riesgo intermedio: si el diámetro mayor es menor de 20 mm, pero el tiempo de evolución es de 12 meses o más. (Moderado respondedor) riesgo alto: si el diámetro es mayor de 20mm (bajo respondedor).

Se concluye que la edad del paciente, el tiempo de evolución y el tamaño tumoral constituyen factores predictivos a tener en cuenta en la respuesta terapéutica del carcinoma basocelular al HeberFERON.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública (CUBA). Sección Independiente de Control del Cáncer. Prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2023. [acceso 02/10/2022]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/prevencion-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer-de-piel/>
2. Venables ZC, Nijsten T, Wong KF, Autier P, Broggio J, Deas A, *et al.* Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013-15: a cohort study. British Journal of Dermatology. 2019 [acceso 02/10/2022];181:474-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7379277/pdf/BJD-181-474.pdf>
3. Salsavilca JT. Características clínicas e histopatológicas de los tumores malignos de piel más frecuentes en el hospital II Essalud Pucallpa durante el período 2014 al 2018. [Tesis para optar el título de Médico Cirujano]. Ucayali, Perú: Universidad Nacional de Ucayali; 2021 [acceso 02/10/2022]. Disponible en: <http://repositorio.unu.edu.pe/handle/UNU/4702?show=full>
4. Fernández-Martínez M, Rivera-Lira FP, Toussaint-Caire S, Roldán-Marín R. Carcinoma basocelular superficial: un enfoque diagnóstico y terapéutico distinto. Dermatología CMQ 2022 [acceso 02/10/2022];20(4):431-5 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=109524>
5. García-Alfonso P. Factores pronósticos y predictivos de respuesta de utilidad clínica. Oncología. 2018 [acceso 02/01/2023]. Disponible en: <https://aprenderly.com/doc/2802928/factores-pron%C3%B3sticos-y-predictivos-de-respuesta-de-utilidad?page=1>
6. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer Version 1. 2022. USA; 2021 [acceso 02/10/2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>
7. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer Version 2. 2024. USA. 2023 [acceso 02/10/2022]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37935106/>

8. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Córdoba M, *et al.* Basal cell carcinoma. Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019 [acceso 02/10/2022];80(2):303-17. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)30776-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)30776-X/fulltext)
9. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, *et al.* Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus based interdisciplinary. *European Journal of Cancer.* 2019 [acceso 20/02/2022];118:25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288208/>
10. Vílchez P, Borregón P, Barchino O, Ruíz A, Palacios I, Soria A, *et al.* Carcinoma basocelular cutáneo: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. *Guía de Práctica Clínica de la AEDV. Actas Dermosifiliogr.* 2020. [acceso 20/02/2022];111(4):9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731020300016>
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del carcinoma Basocelular. México: CENETEC; 2019 [acceso 20/02/2022]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/360GER.pdf>
12. Requena C, Serra-Guillen, Sanmartin O. Carcinoma basocelular histológicamente agresivo con especial atención a la infiltración galeal del cuero cabelludo. *ACTAS Dermo-Sifiliográficas.* 2022 [acceso 23/04/2019];113:575-82 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731022001521>
13. Ongaratto-Barazzetti D, Ongaratto-Barazzetti PH, Thomé-Cavalheiro B, Bins-Ely J, Holthausen-Nunes D, Nunes-de Faria AM. Quality of life and clinical and demographic characteristics of patients with cutaneous squamous cell carcinoma submitted to tumor resection by double-bladed scalpel. *An Bras Dermatol.* 2019 [acceso 22/10/2022];94(3):304-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668942/>
14. Coile LV, Verhaeghe E, Ongenae K, Destrooper L, Mohamadi Z, Brochez L, *et al.* The therapeutic dilemma of basal cell carcinoma in older adults: A review of the current literature. *Journal of Geriatric Oncology.* 2023 [acceso 11/11/2023];14:101475 Disponible en: [http://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068\(23\)00072-3/abstract](http://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068(23)00072-3/abstract)
15. Chen OM, Kim K, Steele C, Wilmas KM, Aboul-Fettouh N, Burns C, *et al.* Advances in Management and Therapeutics of Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3720. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14153720>
16. CECMED. HEBERFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec + Interferón gamma hu-rec). La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública. 2022 [acceso 29/08/2023]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/registro/rcp/biologicos/heberferonr->

[interferon-alfa-2b-hu-rec-interferon-gamma-hu-rec?fbclid=IwAR311qZlnNQ1L6vEbgaWUiHr-_404Pih16o08-KSnXCh5ax3zbqpC06n6vk](https://doi.org/10.1016/j.clinel.2023.100008)

17. Sánchez V, Carpio E, Fardales VE, Martínez B, Arias AI, Brito E, *et al.* Long-term follow-up of patients with high-risk facial basal cell carcinoma treated with interferon. Anais Brasileiros de Dermatología. 2023 [acceso 23/02/2024]. Disponible en:

<http://clinics.elsevier.es/pt-long-term-follow-up-patients-with-high-risk-avance-S0365059624000217>

18. Martínez-Suárez C, Roben-Aguilar Y, Reyes-Acosta O, García-Vega Y, Vega-Abascal J, Sánchez-Linares V, *et al.* Basal Cell Carcinoma Treated with HeberFERON. A Real World Retrospective Study. Clin Oncol. 2021 [acceso 20/05/2022];6:1872. Disponible en: <http://www.clinicsinoncology.com/open-access/basal-cell-carcinoma-treated-with-heberferon-a-realworld-8131.pdf>

19. Sotolongo-Díaz D, Vidal-Suárez G, Bello-Rivero I, Montes de Oca-Álvarez M, Nájara-Pérez JC, Armas-Morell L. Efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz. Revista Médica Electrónica MediCiego. 2021 [acceso 02/10/2022];27:e2234 Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/2234/3737>

20. Sánchez-Linares V, Martínez-Fando B, Hernández-González T, González-Pérez A, Bello-Rivero I. Tratamiento del carcinoma basocelular de la nariz con una combinación de interferones Alpha-2b y Gamma. Rev Haban Cienc Méd. 2022 [acceso 02/01/2023];21(5):e4723. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4723/3246>

21. Flores A, Morán J, Martínez S, Betancourt ND, Jiménez J. Criterios de Evaluación en Tumores Sólidos 1.1 (RECIST 1.1) en pacientes con cáncer primario y/o metastásico o enfermedad metastásica recurrente. Rev S Científica. 2018 [acceso 02/10/2022];16(1):6. Disponible en:

<http://www.investigacionyposgrado.uadec.mx/site/wp-content/uploads/2020/07/2018-Criterios-de-Evaluaci%C3%B3n-en-Tumores-S%C3%B3lidos-1.1-RECIST-1.1-en-pacientes-con-C%C3%A1ncer-Primario-yo-Metast%C3%A1sico-o-Enfermedad-Metast%C3%A1sica-Recurrente.pdf>

22. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

23. López-Pupo N, Manganelly-Fonseca Y, Tablada- Robinet ME, Jacas-Portuondo AL, Girón-Maturell Y. Utilidad del HeberFERON en pacientes con carcinoma

- basocelular. MEDISAN. 2021 [acceso 23/04/2024];25(6):1297. Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3867/html>
24. Río-Ysla MB del, Abreu-Rivero Y, Matos-Pelegrin Y, Díaz-García R. Resultado terapéutico del uso del HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular en la región de la cara. Revista Médica Electrónica de Ciego de Ávila. 2020 [acceso 23/02/2024];26(4):e2056. Disponible en: <http://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/2056/3676>
25. Rodríguez-Rosales S, Fonseca-Núñez YD, Fuentes-Gómez L, Mojena-Hernández DL, Tamayo-Ladrón de Guevara A. Efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular. Multimed. 2023 [acceso 23/02/2024];(27):e2515. Disponible en: <http://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2515>
26. 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 Med Est. 2020 [acceso 02/11/2023];1(2):11. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/30/95>
27. Bermúdez-Sañudo D, Monzón-Díaz Y, Piña-Rodríguez Y, Darías-Domínguez C. Resultados del uso de HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo en Matanzas. Rev Méd Electrón. 2023 [acceso 23/02/2024];45(5). Disponible en: <http://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5124>
28. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, *et al*. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches Biomedicines. 2020 [acceso 02/10/2022];8(11):449. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113965/>
29. Fijałkowska M, Bonczar M, Jastrzębski I, Ostrowski P, Antoszewski B, Kozie M. Growth rate of basal cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review. Adv Dermatol Allergol. 2023 [acceso 23/02/2024];XL(2):220-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10258709/>
30. Sánchez-Linares V, Cabrera-Naranjo DL, Amaró-Garrido MA, Tamayo-Pérez OM, Casanova-Cruz M, Bello-Rivero I. Carcinoma basocelular de la piel cabelluda tratado con HeberFERON. Seguimiento clínico, ecográfico e histopatológico. Gac. Méd. Espirit. 2023 [acceso 23/02/2024];25(3):1-13. Disponible en: <http://revgmepirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2525>
31. Betti R, Moneghini L, Mapelli ET, Bulfamante G, Cerri A. Growth Rate of Different Basal Cell Carcinoma Subtypes. European Journal of Dermatology. 2017 [acceso 23/02/2024];27:544-45. Disponible en: <http://click.endnote.com/viewer?doi=10.1684/ejd.2017.3073&route=7>

32. Avilés-Jurado FJ. Comparación de los factores pronósticos en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello a partir de dos metodologías diferentes: análisis multivariante versus análisis de partición recursiva. [Tesis para optar por el título de Doctor en Medicina]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2010. Disponible en: <https://portalrecerca.uab.cat/ca/studentTheses/comparación-de-los-factores-pronósticos-en-pacientes-con-carcinom>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Meilyn Fernández Martori, Silvio Faustino Soler Cárdenas.

Curación de datos: Meilyn Fernández Martori, Silvio Faustino Soler Cárdenas, Jorge Bacallao Gallestey.

Análisis formal: Meilyn Fernández Martori, Silvio Faustino Soler Cárdenas, Jorge Bacallao Gallestey.

Investigación: Meilyn Fernández Martori.

Metodología: Meilyn Fernández Martori, Silvio Faustino Soler Cárdenas, Jorge Bacallao Gallestey.

Administración del proyecto: Meilyn Fernández Martori.

Supervisión: Meilyn Fernández Martori.

Validación: Meilyn Fernández Martori.

Visualización: Meilyn Fernández Martori.

Redacción del borrador original: Meilyn Fernández Martori.

Redacción, revisión y edición: Meilyn Fernández Martori, Jorge Bacallao Gallestey.