

Titulo: Tratamiento de carcinomas basocelulares y espinocelulares avanzados, recurrentes y resistentes a tratamientos previos con una formulación de IFNs con propiedades sinérgicas. Estudio prospectivo y abierto.

Autores: Anasagasti-Angulo Lorenzo[§], García-Vega Yanelda* yanelda.garcia@cigb.edu.cu, Barcelona-Perez Silvia*, López-Saura Pedro*, Bello-Rivero Iraldo*.

Centro de Procedencia:

*Departamento de Ensayos Clínicos, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.

§ Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. (INOR), La Habana, Cuba.

Introducción

Los tumores de piel no-melanomas (TPNM) las neoplasias más comunes de la raza humana, tienen una gran incidencia en todo el mundo, e incluyen a los carcinomas basocelulares (CBC) y los carcinomas espinocelulares (CEC) [1]. La incidencia de estos tumores ha crecido [2] y a pesar de múltiples alternativas terapéuticas disponibles con alto índice de curación, un porcentaje de estos recurre. Aproximadamente un 12% de los CBC recurre con la mayoría de las modalidades de tratamientos. La frecuencia de recurrencia se correlaciona positivamente con el tamaño del tumor y la localización facial. Hasta un 90% de los casos que recurren se localizan en la cabeza y el cuello. Los tipos de CBC de histología agresiva son más propensos a una cirugía incompleta, a recurrencias y metástasis. En un estudio de tumores baso-escamosos, los factores productivos de recurrencia incluyen el sexo masculino, positividad en los márgenes de la cirugía e invasión perineural o linfática [3].

El uso de los interferones (IFNs) en el tratamiento de los TPNM [4] ha logrado un amplio rango de respuesta (60%-100%) y baja frecuencia de recurrencia (4%) [5]. El IFN alfa se ha empleado en el tratamiento de los TPNM agresivos, con 60% de respuesta objetiva (RO): 27% respuesta completa (RC) + 33% respuesta parcial (RP) [6] y un 88,2% de RC en los CEC invasivos con diámetro del tumor menor de 2 cm [7]. Sin embargo, informes previos muestran al IFN como ineficaz (sólo o en combinación con retinoides) para curar los TPNM agresivos [6].

Los pacientes con CBC y CEC agresivos, con elevada frecuencia de recurrencia tumoral y con un segundo tumor primario, continúan teniendo imperiosa necesidad médica, con mortalidad devastadora, morbilidad y consecuencias financieras [8]. Entonces, agentes

promisorios con resultados preclínicos y clínicos relevantes para los CEC son de alta prioridad.

Los efectos sinérgicos del tratamiento combinado con los IFNs alfa y gamma sugieren que estos operan sobre genes similares a través de mecanismos diferentes [9]. El amplio espectro de actividades biológicas compartido por los IFNs podría contribuir a una resolución más eficaz, de los tumores de piel difíciles de tratar. Los autores de este trabajo han estudiado la aplicación de la formulación sinérgica de los IFNs para explorar la seguridad y la respuesta clínica del tratamiento con la combinación de los IFNs en los CBC y CEC avanzados, recurrentes y no respondedores a terapias previas, sin otra opción terapéutica.

Métodos

Pacientes: Se incluyeron 16 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con TPNM (cualquier subtipo, localización y tamaño) clínica e histológicamente confirmados, avanzados, recurrentes sin respuesta a tratamientos previos y no elegibles para otros tratamientos disponibles; que firmaron su consentimiento informado. Se excluyó a las mujeres embarazadas, pacientes que al momento de la inclusión estuvieran recibiendo tratamientos oncoespecíficos y pacientes con hipersensibilidad a los IFNs. El protocolo del ensayo fue aprobado por el Comité de ética y el Consejo Científico del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, de acuerdo con los principios éticos definidos en la declaración de Helsinki.

Diseño del ensayo: Se realizó un estudio abierto de tratamiento de casos, prospectivo, no controlado, en un solo hospital y ambulatoriamente. Se empleó para el tratamiento la formulación farmacéutica estabilizada de una combinación sinérgica de los IFNs alfa y gamma (HeberPAG, Heber Biotec SA, La Habana, Cuba). Las dosis empleadas estuvieron en el rango entre 3.0 a 21MUI en dependencia del área del tumor. Se aplicó 1mL del producto distribuidos cada 1.5cm² por vía peri/intralesional tres veces por semana por tres semanas.

Indicación de quimioterapia: Si el tumor infiltraba hueso u otras cavidades o con extensión más allá del alcance de la aguja, se combinó la aplicación de HeberPAG con ciclos de quimioterapia cada 21 días (4 ciclos en total): Cisplatino 50 –100 mg/m²; Carboplatino: 100 mg/m²; Adriamicina: 50 –70 mg/m², siguiendo el procedimiento de Calver [10].

Evaluación Clínica: La respuesta clínica se evaluó en la semana 16 y basada en la reducción del área del tumor la misma fue categorizada como RC: desaparición total del tumor; RP: reducción >30 %; enfermedad estable (EE): reducción del tamaño del tumor <30%; y progresión (P): aumento del tamaño de la lesión. Después del tratamiento, la

evaluación a largo plazo cada 3 meses por 1 año y después 2 veces por año; incluyó la evaluación clínica de recaídas locales y desarrollo de tumores en otras localizaciones.

Evaluación de la seguridad: La seguridad y la tolerabilidad fueron monitoreadas a través de un riguroso control de los eventos adversos. Se realizaron determinaciones hematológicas y bioquímicas (hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos y plaquetas, transaminasa, bilirrubina, creatinina, urea) antes y después del tratamiento.

Estadística: Se estimaron las frecuencias de distribuciones para las variables cualitativas; así como las medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. La frecuencia de distribución de la respuesta clínica fue estimada (IC95%) utilizando la estadística Bayesiana. La supervivencia global y la duración de la respuesta fueron estimadas por el método de Kaplan–Meier. Para cada tipo de evento adverso se estimó la frecuencia de distribución (IC95%). Los datos del laboratorio fueron analizados de forma pareada (inicial-final) utilizando la T de student y las pruebas de Wilcoxon, dependiendo de los resultados de las pruebas de Shapiro-Wilk.

Resultados

Características de base y demográficas de los pacientes.

Entre los años 2002 y 2006 se trataron 16 lesiones (12 CBC y 4 CEC) cuyas formas clínicas fueron terebrantes (9), nodular (3), mixtos (2) y ulcerados (2). La forma clínica terebrante fue la más frecuente (56.3%) y la localización principal fue la cara (68.8%). La mediana de la evolución de la lesión fue 36 y 16 meses para los CBC y los CEC, respectivamente. La mediana del área inicial de los tumores fue 19.2 cm².

La tabla 1 muestra las características demográficas de los 16 pacientes incluidos. Los pacientes fueron blancos, predominante hombres (62.5%), entre 31 y 89 años de edad. No se observó prevalencia de fumadores (37.5%) o consumo de alcohol (12.5%). El 68% de los pacientes refirieron una enfermedad concurrente, predominantemente hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. El 93.8% de los pacientes incluidos tuvieron recaídas con tratamientos previos, entre ellos los más frecuentes fueron la cirugía (93.8%) y la radioterapia (81.2%).

Tabla 1. Características demográficas y de base de los pacientes

Variable N (16)		CBC	CEC	Total
Sexo	Masculino	7 (58.3%)	3 (75.0%)	10 (62.5%)
	Femenino	5 (41.7%)	1 (25.0%)	6 (37.5%)
Color de la piel	Blanco			16 (100%)

Variable N (16)		CBC	CEC	Total	
Edad (Años)	Promedio ± DE	66.4±14.1	72±16.3	67.8±14.3	
	Mediana ± RQ	70.5±18.0	72.5±31.0	70.5±2.0	
	Max; min	(31, 81)	(54, 89)	(31, 89)	
Fumador	Si	6 (50.0%)	1 (25.0%)	7 (43.5%)	
	No	6 (50.0%)	3 (75.0%)	9 (56.3%)	
Consumo de alcohol	Si	1 (8.3%)	1(25.0%)	2 (12.5%)	
	No	11 (91.6%)	3 (75%)	14 (87.5%)	
Enfermedad concurrente (68% de los pacientes)	No				4 (25%)
	Si				12 (87.5%)
	Enfermedad		Drogas para control de la enfermedad		
	AHT	5 (31.2%)	Captopril		1 (20%)
			Clortalidona		1 (20%)
			Captopril, Hidroclorotiazida		1 (20%)
			Captopril, Clortalidona		1 (20%)
			Enalapril, Hidroclorotiazida		1 (20%)
	Insuficiencia cardíaca	4 (25%)	Digoxina		1 (25%)
	Asma bronquial	2 (12.5%)	Prednisona		1 (50%)
	Diabetes	2 (12.5%)	Insulina		1 (50%)
	Enfisema pulmonar	2 (12.5%)	Aminofilina		1 (50%)
	Rinitis alérgica	1 (6.2%)	Difenhidramina		1 (100%)
	Tumor de mama	1 (6.2%)			
	Úlcera del duodeno	1 (6.2%)			
Úlcera gástrica	1 (6.2%)				
Retinosis	1 (6.2%)				
Isquemia cerebral	1 (6.2%)				

Respuesta clínica

De las 15 lesiones evaluadas, siete obtuvieron RC (46.7%) y seis RP (40.0%). En el análisis univariado no se observó ninguna influencia de las variables de control, demográficas y de base con respecto a la respuesta clínica. La mediana de la respuesta sostenida fue de 38 meses con un IC del 95% (22.6 – 53.4). Cinco pacientes (3 CEC y 2 CBC) fallecieron durante el estudio (31.3%). El promedio de supervivencia fue 42.3 meses (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis de mortalidad utilizando la estadística de Bayes

Variable		N (%)	IC 95% Bayes
Muertes	Si	5 (31,3)	(15,5 ; 58,6)
	No	10 (62,5)	(41,0 ; 84,7)
	Desconocido	1 (6,2)	
Causas de muerte	Metástasis hepática de carcinoma de mama	1 (20,0)	(4,40 ; 64,5)
	Infección respiratoria	2 (40,0)	(12,1;77,6)
	Progresión tumoral	2 (40,0)	(12,1;77,6)
Supervivencia desde el inicio del tratamiento	Promedio	42,3 ± 6.6	(29,35 ; 55,21)
	Mediana	56,5 ± 29.4	(0,00; 114,2)

Análisis de seguridad

La mayoría de los pacientes (93.3%) desarrollaron eventos adversos. Los más frecuentes fueron fiebre, escalofríos y artralgias (moderadas) (ver Tabla 3). Sólo se informó un evento adverso grave y estuvo relacionado con la radioterapia recibida previamente.

Tabla 3. Eventos adversos más frecuentes observados.

Eventos adversos	Frecuencia	%
Fiebre	34	32,7
Escalofríos	13	12,5
Artralgias	11	10,6
Anorexia	10	9,6
Astenia	7	6,7
Diarrea	6	5,8
Mialgias	3	2,9
Quemosis	2	1,9
Eritema	2	1,9
Vómitos	2	1,9
Palpebral edema	2	1,9

Discusión

El destino de los TPNM avanzados y recurrentes depende fundamentalmente de su agresividad, magnitud de la infiltración del tumor, tamaño del tumor, y/o resistencia al tratamiento estándar, estado físico del paciente, entre otros. La resolución quirúrgica podría ser un tratamiento efectivo pero en la mayoría de los casos es mutilante. Los tratamientos no

quirúrgicos consisten en la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia y los pacientes con varias recurrencias y/o resistentes a otros tratamientos no pueden ser tributarios nuevamente de estas terapias.

El grupo de los pacientes tratados con la combinación de los IFNs fueron pacientes en recaídas y después de haber recibido una resección quirúrgica insuficiente, radioterapia o quimioterapia tópica. Los CBC fueron más frecuentes que los CEC y localizados fundamentalmente en la cara. La forma clínica predominante fue la terebrante con una mediana de diámetro de 9cm y algunos con grandes extensiones fuera de la piel [11]. El factor de riesgo subclínico para una gran extensión de estos tumores contempla diámetros por encima de 2cm, localizados en la parte central de la cara o las orejas, tiempo de evolución prolongado, erradicación incompleta del tumor, e infiltración perivascular o perineural. Los tumores más extensos (> 4 cm) o con bordes irregulares se asocian con mayor frecuencia con márgenes residuales positivos después de la resección quirúrgica y tienen una mayor frecuencia de recurrencia que los tumores más pequeños y de bordes definidos [12].

Muchos de los pacientes tratados presentaban enfermedades concurrentes (cardiovasculares, respiratorias, digestivas o de diabetes) en concordancia con las características epidemiológicas de la población cubana para estas edades [13]. El tratamiento para el control de las mismas, no influyó en los resultados obtenidos con la administración de la combinación de los IFNs.

Sólo dos pacientes no respondieron al tratamiento. Uno tenía un tumor esclerosante y murió cinco años después por metástasis en hígado y pulmón de un tumor de mama. El otro tenía un CBC adenoquístico, había recibido radioterapia previamente en dos ocasiones, cuatro cirugías (dos con reconstrucción) y una prolongada quimioterapia tópica. Como el tumor estaba fuertemente adherido y con cicatrices que interferían con la difusión de la droga se decidió realizar una cirugía reconstructiva.

Con el tratamiento de la combinación de IFN se obtuvo una RO en el 87% de los casos (RC 47% + RP 40%). La respuesta en estos tumores difíciles de tratar, ya sea parcial o estabilización, merece la atención de la comunidad internacional porque se trata de pacientes sin otra opción terapéutica. Las figuras 1, 2, 3, y 4 muestran algunos ejemplos con RP y RC.



Antes de tto.

Una semana de tto.

Después de tto.

Figura 1. Paciente con antecedentes de más de 30 años de padecer CBC, con múltiples tratamientos de cirugía, 5-FU, radioterapia que desarrolló un tumor en el borde libre del párpado inferior reconstruido. A la semana de tratamiento con la combinación de IFN se observó una pequeña úlcera necrótica en el sitio del tumor. Después de finalizar el tratamiento se observó RC prolongada por 7 años y disminución del 50% de otro CBC que estaba alejado del sitio de inyección en el párpado superior del mismo ojo.



Antes de tto.

Después de tto.

Figura 2. Paciente con CBC tratado previamente con cirugía y 5-FU tópico quedando con lesión e infiltración del cartílago y gran dolor, fue indicada cirugía para resección parcial del pabellón auricular+reconstrucción. A la semana de iniciar el tratamiento con HeberPAG desapareció el dolor y se logró RC.



Antes de tto

Después de tto.

Figura 3. Paciente con CEC tratado previamente con cirugía, 5-FU y radioterapia. Presentaba una extensa lesión en la oreja izquierda y conducto auditivo externo, indicándose resección de oreja y conducto auditivo externo con reconstrucción por colgajo deslizado. Luego del tratamiento con HeberPAG se observó RC sostenida por 24 meses.



Antes de tto Después de tto

Figura 4. Paciente con CBC desarrollado 10 años después de tratarse con radioterapia. Se le indicó temporectomía parcial con pabellón y conducto. Se ha tratado en tres ocasiones con HeberPAG, obteniendo siempre RP (reducción de 85%) o RC de una duración no mayor de 2 meses.



Antes del tto 1 año de tto

Figura 5. CBC avanzado, con infiltración y destrucción de ambos párpados en ojo izquierdo, región lagrimal, pared externa de la fosa nasal, y celdas etmoidales, salida constante de líquido fétido. Se administró HebrPAG concomitante con cisplatino. Se observó RC por más de 3 años.

La incorporación de la quimioterapia [14] a la administración de la combinación de IFNs, en tumores grandes extendidos fuera de la piel y a donde no llegaba la aguja durante la administración peri/intralesional con IFNs o con infiltración a hueso, mostró resultados impresionantes con RO en 3 pacientes evaluados (2 RC + 1 RP). En un paciente con invasión tumoral de la órbita, el tratamiento anterior propuesto era la exéresis de la órbita expandida o no [15], en la figura 5 es identificable la preservación del órgano y la funcionalidad alcanzada después la aplicación de la combinación de IFNs con RC verificada por tomografía axial computarizada. Resultados similares son infrecuentes en la literatura. Los descritos corresponden a tumores menos agresivos, de menor tamaño y sin haber agotado otras terapias posibles o que fallaron a tratamientos una sola vez o empleando solamente IFN-alfa [16], combinado con quimioterapia [17], o con otros procedimientos [18,19], todos ellos con resultados variables. Con respecto a la combinación de IFNs se han informado estudios en otros tipos de tumores con respuesta variable, principalmente con altas dosis de IFNs [20,21]. Aunque la cantidad de pacientes que recibieron quimioterapia combinada con IFN es pequeña, los resultados son impresionantes y muy estimulantes. La respuesta es más prolongada y completa que con el empleo de la quimioterapia sola [22,23]. La combinación de los IFNs con quimioterapia se ha notificado que tiene efectos sinérgicos por sensibilización de las células a la apoptosis [24], actuando como inmunomoduladores [25], potenciando los

efectos anti-angiogénicos [26] y otros. Esto puede explicar la respuesta obtenida y su larga duración en los pacientes tratados con la combinación de los IFNs más quimioterapia.

Se ha descrito un alto porcentaje de RC sostenida por 5 años, durante el tratamiento con quimioterapia de tumores de piel no melanomas invasivos y recurrentes en el cantus medio y en la órbita [14] pero estos casos no fueron de la magnitud de los tratados con HeberPAG. Además, en la literatura se informa un alto porcentaje de recaídas antes de los 12 meses después de finalizado los tratamientos. Adicionalmente, el 50% y el 66% de los TPNM que recaen lo hacen durante los dos y tres primeros años, después de ser tratados [27]. Los pacientes, en los cuales el tumor desaparece después del tratamiento con la combinación de los IFNs, no recurren antes de los 12 meses. Incluso, en el caso que alguno haya recaído, puede ser posible repetir el tratamiento y alcanzar un nuevo periodo de estabilización de la enfermedad sin llegar a la cirugía mayor.

Los resultados obtenidos tienen un claro impacto y convierten al HeberPAG en un nuevo y potente tratamiento para este tipo de pacientes con una sostenida respuesta clínica, como promedio de 38 meses. Resultados similares no se han descrito anteriormente empleando la quimioterapia sola o combinada con IFN-alfa y las respuestas obtenidas no sobrepasan los 12 meses como promedio [22,23]. Este es el primer resultado clínico utilizando una formulación estabilizada de la combinación sinérgica de IFN alfa y gamma (HeberPAG).

De los cinco pacientes fallecidos; uno murió por causas no relacionadas con el tumor tratado (metástasis de un tumor de mama concomitante). En el resto de los pacientes la causa de la muerte fue relacionada con el tumor tratado: El paciente-1 murió de una hemorragia seria en la arteria subclavia; el paciente-2 murió de bronconeumonía por aspiración del pus originario del tejido tumoral infectado, exposición del sinus nasal y caquexia tumoral, durante la progresión del tumor que destruyó la cara y parte del cráneo; el paciente-3 murió por neumonía relacionada a un paquete de metástasis ganglionar en mejilla y quijada de un CEC supraventricular grave, ulcerado hacia la piel del tórax anterior y del tercio superior del mediastino; el paciente-4 murió debido a la progresión tumoral con caquexia y destrucción de la región centro facial.

Después del tratamiento con los IFNs, tres pacientes fueron enviados a cirugía. En uno de ellos, después de obtener RC (Figura 5) de más 18 meses (verificado por biopsia), se practicó una cirugía reconstructiva en el párpado inferior del ojo afectado para mejorar el entropión y la funcionalidad del sistema lagrimal. El segundo fue para eliminar en el párpado superior un pequeño nódulo residual de una extensa lesión original (carcinoma fibroso basal pequeño) en

desaparición por reemplazo del tumor por tejido fibrótico. El tercer paciente se realizó una cirugía debido a la no respuesta clínica con las aplicaciones de HeberPAG.

Los efectos adversos más frecuentes con el tratamiento de HeberPAG fueron fiebre (32.7%), escalofríos (12.5%) y artralgia (10.6%). Otros eventos adversos representaron menos del 10% (anorexia, astenia y diarreas). Los eventos adversos con vínculo gastrointestinal (anorexia, astenia, diarreas, vómitos, dispepsia) fueron infrecuentes con respecto a los reportados en la literatura internacional para los pacientes que reciben interferón (30 – 50%) [28]. La disminución del recuento de leucocitos a 3000 durante el tratamiento con la combinación de IFNs se observó en un solo paciente. Los valores de ASAT aumentaron en dos pacientes y nunca duplicaron los valores del rango normal.

Casi todos los eventos adversos notificados fueron de intensidad baja y no fue necesario interrumpir el tratamiento o disminuir la dosis. Esto es muy importante porque frecuentemente debido a los eventos adversos de IFN los regímenes de tratamiento son interrumpidos. Esta toxicidad se aumenta cuando se combina la quimioterapia con interferón [29,30], un fenómeno que nunca sucedió cuando se combinó la quimioterapia con el HeberPAG. Todo lo anterior indica que la formulación sinérgica de IFNs posee un perfil de seguridad similar a otras presentaciones farmacéuticas de IFNs en el mercado, lo que unido a los efectos clínicos de la combinación de IFN, sugieren que la misma es segura, siendo posible su empleo en diseños terapéuticos similares y esquemas de tratamiento prolongados, con el propósito de ofrecer a estos pacientes una opción terapéutica eficaz y segura.

Los posibles mecanismos involucrados en los efectos clínicos observados con la combinación de IFNs pudieran ser los siguientes. El IFN intralesional inicia la apoptosis de las células de CBC a través de la interacción ligando CD95–receptor, un mecanismo que puede ser reforzado por el IFN- γ por aumento del receptor CD-95 [31]. El IFN- α , estimulando la expresión del receptor de IFN- γ [32] podría contribuir a revertir los bajos niveles observados de este receptor de membrana en las células de CBC. Adicionalmente se ha demostrado que en presencia de IFN- α , la señalización intracelular de IFN- γ es más fuerte [33]. Ambos IFNs tienen actividad antiangiogénica [34,35] y reprimen significativamente la expresión del gen CXCR-4 que puede disminuir la vascularidad que rodea al cáncer de piel no melanoma e impactar en la migración inducida por SDF-1 y en la migración de las células positivas para CXCR-4, como ha sido demostrado en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello para IFN- γ [36]. Todas estas propiedades de los IFNs y muchas otras, probablemente contribuyen a aumentar la acción antitumoral de esta nueva formulación de IFNs.

La respuesta clínica prolongada observada puede responder al establecimiento de una más eficiente y larga duración de la erradicación de los tumores por un efecto directo antitumoral y a través una activación de la respuesta innata y adaptativa coordinada y estimulada por ambos IFNs. Esta respuesta puede comprender la activación de células dendríticas, presentación antigénica, y citotoxicidad de células T [37]. Estos mecanismos se han demostrado para otros tratamientos con la administración de los IFNs [38].

De acuerdo con las revisiones de la literatura, ningún tratamiento para el CBC es completamente superior y otros métodos ofrecen alternativas seguras. En este contexto, el tratamiento de los TPNM con HeberPAG es una opción a valorar para muchos pacientes que sufren de este tumor de piel. Nunca antes este tipo de formulación de IFN se ha utilizado para el tratamiento de los pacientes y representa una opción terapéutica estimulante para los TPNM.

Conclusiones

Los resultados obtenidos mostraron la seguridad y eficacia del HeberPAG en el tratamiento de los TPNM de cualquier localización, subtipo y tamaño, incluso en estadios avanzados, y no respondedores a terapias previas. Los resultados de este estudio permitieron obtener datos únicos de la aplicación de la combinación de IFNs en los TPNM sin otra opción terapéutica o con la única opción de una cirugía mutilante. Los resultados presentados aquí establecen una nueva opción terapéutica candidata para estos tumores difíciles de tratar. Se estimula la realización de futuros estudios más extensivos y controlados para confirmar estos hallazgos.

Referencias

-
1. Wong CS, Strange RC, Lear JT: Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003, 327: 794–798.
 2. Skelton LA: The effective treatment of basal cell carcinoma. *Br J Nurs* 2009, 18: 348–350.
 3. Walling OW, Scott W, Fosko, Pedram A, Geraminejad, Duane C, Whitaker, and Christopher J. Arpey: Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management *Cancer and Metastasis Reviews* 2004, 23: 389–402.
 4. Kim K, Yavel R, Gross V, Brody N: Intralesional interferon α -2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: Revisited. *Dermatologic Surgery* 2004, 30: 116–120.
 5. Tucker S, Polasek J, Perri A, Goldsmith E: Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa 2b as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54: 1033–1038.
 6. Stenquist B, Wennberg A, Gisslen H, Larko O: Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 1992, 27: 65–69.
 7. Edwards L, Berman B, Rapini RP, Whiting DA, Tyring S, Greenway HT Jr, Eyre SP, Tanner DJ, Taylor EL, Peets E, Smiles KA: Treatment of cutaneous squamous cell carcinomas by intralesional interferon alfa-2b therapy. *Arch Dermatol* 1992, 128: 1486–1489.
 8. Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, Clifford JL, Reyes MJ, Zhou X, Sabichi AL, Strom SS, Collins R, Meyers CA, Lippman SM: Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007, 25: 1974–1978.
 9. Levy D E, Lew D J, Decker T, Kessler D S, and Darnell J E, Jr: Synergistic interaction between interferon-alpha and interferon-gamma through induced synthesis of one subunit of the transcription factor ISGF3. *EMBO J* 1990, 9: 1105–1111.

10. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a single formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989, 7: 1748–1756.
11. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre Carcinoma Basocelular Carcinoma Espinocelular. Guía de Recomendaciones 2005. <http://www.sad.org.ar/revista/pdf/basoespino>.
12. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ: Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 2004, 23: 389–402.
13. Anuario Estadístico de Salud 2004. Ministerio de Salud Pública Dirección Nacional de Estadística. <http://www.cigb.edu.cu/invbiomed/anuario04/index.htm>
14. Neudorfer M, Merimsky O, Lazar M, Geyer O: Cisplatin and doxorubicin for invasive basal cell carcinoma of the eyelids. *Ann Ophthalmol* 1993, 25: 11–13.
15. Leibovitch I, McNab A, Sullivan T, Davis G, Selva D: Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology* 2005, 112: 717–723.
16. Stenquist B, Wennberg A, Gisslen H, Larko O: Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. *J. Am. Acad. Dermatol* 1992, 27: 65–69.
17. Wollina U, Hansel G, Koch A, Köstler E: Oral capecitabine plus subcutaneous interferon alpha in advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005, 131: 300–304.
18. 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 Ophthalmologica Scandinavica* 2002, 80: 674–675.
19. Roth AD, Morant R, Alberto P: High Dose Etretnate and Interferon-alpha: A Phase I Study in Squamous Cell Carcinomas and Transitional Cell Carcinomas. *Acta Oncol* 1999, 38: 613–618.
20. Ernstoff M, Nair S, Bahnson R, Miketic L, Banner B, Gooding W, Day R, Whiteside T, Hakala T, Kirkwood JM: A phase IA trial of sequential administration recombinant DNA-produced interferons: combination recombinant interferon gamma and recombinant interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 1990, 1: 1637–1649.
21. de Mulder PHM, Debruyne FMJ, Franssen MPH, Geboers ADH, Strijk S, Reintjes Ad G. M., Doesburg WH, Damsma O. Phase I/II study of recombinant interferon alpha and gamma in advanced progressive renal-cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 1990, 31: 321–324.
22. 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, 8:342–346.
23. Khandekar JD: Complete response of metastatic basal cell carcinoma to cisplatin chemotherapy: a report on two patients (letter). *Arch Dermatol* 1990, 126: 1660.
24. Tong HX, Lu CW, Zhang JH, Ma L, Zhang JH: Combination of gamma-interferon with trail and cisplatin or etoposide induces apoptosis in human neuroblastoma cell line SH-SY5Y. *Chin Med Sci J* 2007, 22: 38–43.
25. Zhu Y, Tibensky I, Schmidt J, Ryschich E, Märten A: Interferon-alpha enhances antitumor effect of chemotherapy in an orthotopic mouse model for pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2008, 31: 599–606.
26. Zhu Y, Tibensky I, Schmidt J, Hackert T, Ryschich E, Jäger D, Büchler MW, Märten A: Interferon-alpha in combination with chemotherapy has potent antiangiogenic properties in an orthotopic mouse model for pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2008, 31: 28–33.
27. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr: Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989, 15: 315–328.
28. Stadler R: Interferons in dermatology. Present-day standard. *Dermatol Clin* 1998, 16: 377–398.
29. Lippman SM, Donovan DT, Frankenthaler RA, Weber RS, Earley CL, Hong WK, Goepfert H: 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 1992, 84: 235–241.
30. Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, Clifford JL, Reyes MJ, Zhou X, Sabichi AL, Strom SS, Collins R, Meyers CA, Lippman SM: Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007, 25:1974–1978.
31. Hui JL, Kluger M S, Madge LA, Lian Z, Bothwell ALM, Pober JS: Interferon-gamma augments CD95(APO-1/Fas) and pro-caspase-8 expression and sensitizes human vascular endothelial cells to CD95-mediated apoptosis. *Am J Path* 2002, 161:1485–1495.
32. Sypniewski D, Bednarek I, Gałka S, Loch T, Machnik G: Influence of interferon-alpha and ribavirin on the transcription of interferon-gamma and IFN-gamma receptor genes in Jurkat cells. *Acta Pol Pharm* 2008, 65: 345–351.
33. Takaoka A, Mitani Y, Suemori H, Sato M, Yokochi T, Shigeru , Tanaka N, Taniguchi T. Cross talk between interferon-gamma and -alpha/beta signaling components in caveolar membrane domains. *Science* 2000, 30: 2357–2360.
34. Slaton JW, Perrotte P, Inoue K, Dinney CP, Fidler IJ. Interferon-alpha-mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 2726–2734.

-
35. Fathallah-Shaykh HM, Zhao LJ, Kafrouni AI, Smith GM, Forman J: Gene transfer of IFN- γ into established brain tumors represses growth by antiangiogenesis. *J Immunol* 2000, 164: 217–222.
 36. Katayama A, Ogino T, Bandoh N, Nonaka S, Harabuchi Y: Expression of CXCR4 and Its Down-Regulation by IFN- γ in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res* 2005, 11: 2937–2946.
 37. de Visser KE; Eichten A; Coussens LM: Paradoxical Roles of the Immune System During Cancer Development. *Nat Rev Cancer* 2006, 6: 24–37.
 38. Belardella F, Ferrantini M, Proietti E, Kirkwoodb JM: Interferon-alpha in tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine and growth factor* 2002, 13: 119–134.