



Serie de tres pacientes con carcinoma epidermoide periocular tratados con HeberFERON®. Informe de caso

Series of three patients with periocular squamous cell carcinoma treated with HeberFERON®. Case report

José Antonio Herrera-Porro^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5828-530X>

Karyna Castro-Cárdenas² <https://orcid.org/0000-0002-7781-8228>

Blas Emilio Iserm-Pérez³ <https://orcid.org/0000-0001-9672-4027>

¹Especialista de Primer Grado de Oftalmología. Profesor Instructor. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

²Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer y Segundo Grados en Oftalmología y de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

³Residente de tercer año en Oftalmología General. Doctor en Medicina. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: jherreraPorro@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: el carcinoma epidermoide periocular es un tumor maligno de las células queratinizantes de la epidermis y sus anexos. La terapéutica se enfoca en su eliminación sin secuelas funcionales y estéticas. El HeberFERON® –actualmente en fase IV de ensayo clínico– es un fármaco que por su efecto antiproliferativo sinérgico, es una opción válida para tratar este tumor.

Objetivo: presentar una serie de tres pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide periocular en los cuales fue efectivo el tratamiento.

Presentación de los casos: tres pacientes fueron tratados con HeberFERON®. Los dos primeros fueron presentaron carcinomas epidermoides en la superficie periocular: uno conjuntivocorneal y otro





tarsosconjuntival; en ambos el medicamento se usó por las vías intramuscular e intralesional. El tercer paciente tenía un carcinoma epidermoide cutáneo del párpado superior, tratado con inyección intralesional. En los dos primeros los tumores se redujeron considerablemente, pero la resolución total se logró con intervenciones quirúrgicas mínimamente invasivas. En el tercero, también se redujo el tumor y el empleo de crioterapia se evitó la operación.

Conclusiones: el tratamiento con HeberFERON® de los carcinomas epidermoides perioculares fue efectivo en los tres pacientes.

Palabras clave: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/NEOPLASIAS DE LOS PÁRPADOS; CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/CONJUNTIVA; CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/CÓRNEA; INTERFERONES/uso terapéutico; INTERFERONES/administración y dosificación; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Introduction: periocular squamous cell carcinoma is a malignant tumor of the keratinizing cells of the epidermis and its annexes. Therapeutics focuses on its elimination without functional and aesthetic sequelae. HeberFERON® –currently in phase IV clinical trial– is a drug that, due to its synergistic antiproliferative effect, is a valid option to treat this tumor.

Objective: to present a series of three patients diagnosed with periocular squamous cell carcinoma in whom the treatment was effective.

Case presentation: three patients were treated with HeberFERON®. The first two presented squamous cell carcinomas on the periocular surface: one conjunctival-corneal and one tarsosconjuntival; in both, the medicine was used by the intramuscular and intralesional routes. The third patient had a cutaneous squamous cell carcinoma of the upper eyelid, treated with intralesional injection. In the first two the tumors were considerably reduced, but total resolution was achieved with minimally invasive surgical interventions. In the third, the tumor was also reduced and with the use of cryotherapy the operation was avoided.

Conclusions: treatment with HeberFERON® of periocular squamous cell carcinomas was effective in all three patients.

Keywords: CARCINOMA, SQUAMOUS CELLS/EYELID NEOPLASMS; CARCINOMA, SQUAMOUS CELLS/CONJUNCTIVA; CARCINOMA, SQUAMOUS CELLS/CORNEA;





INTERFERONS/therapeutic use; INTERFERONS/administration and dosage; CASE REPORTS.

Recibido: 12/01/2020

Aprobado: 31/03/2020

INTRODUCCIÓN

Los interferones (IFN) son una familia de glicoproteínas específicas de especie, sintetizadas por células eucariotas de los mamíferos de forma natural como respuesta a virus y otros estímulos antigénicos. Se clasifican dentro del grupo de las citocinas, junto a las interleucinas, los factores estimuladores de colonias y el factor de necrosis tumoral alfa. Las citocinas son proteínas solubles producidas por células inmunocompetentes que actúan como factores hormonales y regulan de forma precisa la respuesta inmunitaria.^(1,2)

El primer IFN fue descubierto en 1957, de manera accidental, por los virólogos Isaacs y Lindenman cuando estudiaban los fenómenos de interferencia entre virus y células hospedadoras. Ellos observaron que un virus inactivo creciendo en un tejido podía interferir la replicación de otro virus activo en el mismo tejido. Llamaron a la sustancia causante de esta inhibición interferón. Sin embargo, su purificación total se consiguió pasados más de veinte años.⁽³⁾

Existen tres tipos de INF: I (IFN- α e IFN- β), II (IFN- γ), y III (IFN- λ). Los IFN- α y β tienen mayores efectos antiproliferativos y antivirales, y el IFN- γ actividad inmunorreguladora superior. La acción antitumoral de los IFN está mediada, fundamentalmente, por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de su apoptosis (muerte celular programada). Los IFN pueden detener el crecimiento tumoral por diferenciación de sus células. También pueden actuar en el ciclo celular donde el IFN- α tiene como blancos a los genes c-myc, pRB, cyclin D3 y cdc25A. El IFN- γ ejerce efecto antitumoral mediante el control de la apoptosis, en dependencia del estado de diferenciación de las células y de los niveles de los receptores para IFN.⁽⁴⁾

El carcinoma epidermoide –también llamado carcinoma espinocelular o carcinoma de células escamosas–, es un tumor maligno de las células queratinizantes de la epidermis y sus anexos; afecta la piel y las mucosas que tienen epitelio escamoso estratificado y capacidad de queratinizar. Es el segundo





tumor maligno más frecuentemente visto en las consultas de dermatología y, por ende, en oculoplastia, con predominio de 2,1 hombres cada una mujer.^(5,6,7)

El carcinoma de células escamosas cutáneo generalmente se presenta como un nódulo sobreelevado, o como una placa con queratinización suprayacente, descamación o ulceración. Las lesiones son indoloras y de crecimiento lento. Esta enfermedad puede enmascararse como blefaritis anterior crónica, y por ello ser fácilmente mal diagnosticada. Sus localizaciones perioculares más comunes son el párpado inferior y el canto medial, seguidos del párpado superior. Estos tumores pueden surgir *de novo* o en sitios de queratosis actínica.^(8,9)

Los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de tumores cutáneos son la exposición a la luz ultravioleta, fototipo de piel blanco, inmunosupresión, dieta alta en grasas, exposición a sustancias químicas, tabaquismo, y la infección con el virus del papiloma humano. El carcinoma de células escamosas tiende a ser localmente agresivo: destruye el tejido resultante e invade la zona perineural, asociado a neuropatías craneales (nervios trigémino y facial, más comúnmente), con un alto potencial de invasión a las órbitas oculares y los ganglios linfáticos regionales.^(8,9)

Por su parte, la incidencia del carcinoma epidermoide córneoconjuntival es de aproximadamente 0,02-3.5 casos por 100 000 habitantes. En algunas series de casos investigadas en Latinoamérica se reportan hasta 24 enfermos nuevos por millón de habitantes. Los factores de riesgo incluyen: historia de exposición repetida a la luz solar intensa, sexo masculino, ocupaciones en exteriores, edad avanzada, tabaquismo, historia de cáncer epidermoide de piel en cabeza y cuello, sida, *xeroderma pigmentosum*, e infección conjuntival por los serotipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (los cuales son de alto riesgo); sin embargo, a otros serotipos como el seis y el 11 se les atribuye acción oncogénica, pero con características de bajo riesgo.^(10,11,12)

La patogénesis parece estribar en desórdenes de la maduración del epitelio, inducidos por diversos irritantes. En cuanto a las manifestaciones oculares, estos tumores aparecen como lesiones focales epibulbares, más frecuentemente en el limbo córneoescleral nasal o temporal. Cuando las lesiones incluyen el epitelio corneal, frecuentemente aparece una zona opaca visible a la biomicroscopia. Existen cuatro patrones morfológicos: lesiones leucoplácicas, papilomatosas, gelatinosas y pigmentadas.^(10,11,12)

La aparición de estos tumores en la conjuntiva tarsal es infrecuente, acaso por la poca exposición solar del área. En una revisión de presentaciones de casos realizada en la india por Vijaya-Pai y cols.⁽¹³⁾ en





2018, solo cinco estaban relacionados con el virus del papiloma humano y, por consiguiente, su presentación clínica era papilomatosa.^(13,14)

La nomenclatura más abarcadora –usada en la actualidad por muchos de autores– es la de neoplasias escamosas de la superficie ocular (NESO, u OSSN por sus siglas en inglés). Esta abarca todo el espectro de las neoformaciones escamosas de la conjuntiva y la córnea, que van desde las formas benignas hasta el carcinoma escamocelular con sus subtipos clínicos e histológicos.⁽¹⁵⁾

El tratamiento específico se establece según la localización anatómica, las características histopatológicas y la evolución biológica del tumor. Los objetivos terapéuticos son eliminar el tumor a la par que prevenir las secuelas funcionales y estéticas; no obstante, en pacientes con la enfermedad avanzada el tratamiento es solo paliativo.^(8,16)

El arsenal terapéutico para el carcinoma epidermoide cutáneomucoso palpebral es variado: intervención quirúrgica convencional (con márgenes de seguridad y micrografía de Mōsh), reconstrucciones con cierres directos, técnicas complejas de colgajos, injertos, crioterapia, quimioterapia, radioterapia, terapia fotodinámica e inmunoterapia. El tratamiento de estos tumores se dificulta por la carencia, muchas veces, de bordes definidos –lo cual impide dejar bordes libres de tumor–, y por su alta invasividad local y metastásica en el área periocular (calificada como área de alto riesgo o zona H). Por ello es recomendable combinar las opciones terapéuticas.^(8,16)

En este sentido, los IFN se usan en el tratamiento de los cánceres de piel no melanóticos, incluido el epidermoide, así como el carcinoma epidermoide de conjuntiva y superficie ocular. Estos reportes proceden de estudios experimentales en diferentes fases, y los IFN se administran tanto por vía parenteral (perilesional, intralesional o intramuscular), como en forma de colirios a partir de la dilución del producto liofilizado.^(17,18,19,20)

El HeberFERON® es una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de IFN- α 2 β r e IFN- γ , producidos en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Los efectos antiproliferativos, sinérgicos, y otras propiedades como la inhibición de la angiogénesis, estimulación de la apoptosis y la inmunomodulación de cada IFN por separado, se potencian con la combinación de ambos.⁽²¹⁻²³⁾

Aunque se ha estudiado ampliamente el uso de esta formulación en el tratamiento del carcinoma basocelular, en teoría sus propiedades farmacológicas debieran ser eficaces para el tratamiento de otros tumores no melanóticos de piel y mucosas, entre ellos el carcinoma epidermoide. En un ensayo clínico se trató con HeberFERON® a pacientes con carcinomas de células basales y carcinomas de piel de





células escamosas en estados avanzados, recurrentes y resistentes a los tratamientos anteriores. El objetivo de ese ensayo era evaluar la seguridad del tratamiento, a la par que encontrar un tratamiento opcional al quirúrgico, eficaz en aquellos enfermos sin otras opciones terapéuticas. Los pacientes recibieron inyecciones de HeberFERON® intra o perilesionales, tres veces por semana, durante tres semanas. Aunque la cohorte de pacientes era pequeña (16), 46,7% presentaron respuesta completa a la terapia y 40% parcial.⁽²¹⁾

En otro estudio realizado por García-Vega y cols.⁽²⁴⁾, en el Hospital “Hermanos Amejeiras”, se analizó de forma retrospectiva el uso del HeberPAG® en el tratamiento del cáncer no melanótico en la zona periocular. De los tres pacientes con carcinoma epidermoide tratados, uno tuvo respuesta completa al tratamiento y los demás, respuestas parciales.

A partir de las evidencias científicas y la experiencia del uso del HeberFERON® en la provincia, se realizó este trabajo cuyo objetivo es presentar una serie de tres pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide periocular en los cuales fue efectivo el tratamiento.

INFORMACIÓN DE LOS PACIENTES

Caso 1: hombre blanco de 83 años, con antecedentes de salud. La pérdida visual del ojo izquierdo se inició aproximadamente un año atrás, acompañada de enrojecimiento y lagrimeo. El paciente fue remitido a la consulta de oculoplastia por presentar un tumor en la superficie ocular.

Caso 2: mujer blanca de 94 años, con antecedentes de hipertensión arterial. Se le remitió a la consulta de oculoplastia por presentar ptosis palpebral izquierda, secreciones, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño.

Caso 3: hombre blanco de 56 años, con antecedentes de hipertensión arterial y aneurisma en la aorta abdominal. Acudió a la consulta de oculoplastia por una lesión cutánea tumoral en el párpado superior del ojo izquierdo.

CUMPLIMIENTO DEL COMPONENTE ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA



El comité de ética de la investigación de la institución aceptó la publicación del informe con la serie de casos, previa aprobación de los pacientes tratados. Estos últimos firmaron el consentimiento informado para divulgar sus situaciones de salud, sin información identificativa, y publicar sus fotos sin mostrar totalmente sus rostros.

PERSPECTIVAS DE LOS PACIENTES

Los tres pacientes se mantuvieron cooperativos, y con buenas expectativas respecto a los resultados del tratamiento. Todos se mostraron satisfechos con los efectos terapéuticos obtenidos y agradecidos con la atención médica recibida.

HALLAZGOS CLÍNICOS

Caso 1: en el examen físico oftalmológico se observó una masa conjuntivo corneal que tapizaba toda la superficie epibulbar. Su aspecto era papilomatoso, con gran quémosis perilesional y amplia vascularización (Fig. 1).



Fig. 1 – Ojo izquierdo del paciente. Obsérvese la masa tumoral que cubre toda la superficie epibulbar.

Caso 2: en el examen físico oftalmológico se observó una ptosis de tipo mecánica en el párpado izquierdo; provocada por un tumor en la conjuntiva tarsal superior, constatado al realizar la eversión

del párpado. Se identificaron abundantes secreciones en forma de pseudomembranas. Las cuales, al ser retiradas, develaron las características papilomatosas y vegetantes que protruyen a la eversión (Fig. 2).



Fig. 2 – Párpado izquierdo de la paciente. Obsérvese el tumor en la conjuntiva tarsal superior.

Caso 3: en el examen oftalmológico del párpado superior izquierdo se observó una lesión cutánea de base rojiza y bordes bien definidos, evertidos e indurados, sin perlas marginales ni telangiectasias, con toma del borde libre y cubierta por queratina en su superficie (Fig. 3).



Fig. 3 –. Obsérvese la lesión en el párpado superior izquierdo del tercer paciente.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

A los tres pacientes, después de los exámenes físico general, regional y por aparatos, se les indicaron los exámenes complementarios establecidos previamente a la intervención quirúrgica mínimamente invasiva. En todos los resultados mostraron parámetros normales.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Caso 1: se realizó exéresis del tumor, biopsia excisional y crioterapia de los bordes quirúrgicos. La biopsia dio como resultado carcinoma epidermoide de tipo papilar, bien diferenciado. Se observaron márgenes con resto tumoral. El paciente fue tratado con HeberFERON® por vía intramuscular, a razón de dos bulbos de $3,0 \times 10^6$ UI cada uno, diluidos en 1 cc de agua para inyección. El tratamiento consistió en la aplicación de 27 dosis del fármaco, a razón de dos veces por semana. Pasadas 12 semanas de la intervención quirúrgica, no se observaron recidivas tumorales.

Caso 2: al paciente se le realizó biopsia incisional, que reveló un carcinoma epidermoide invasivo moderadamente diferenciado. Se procedió a aplicar inyección intralesional de HeberFERON®, según el protocolo de tres bulbos de $3,0 \times 10^6$ UI, diluidos en 1 cc de agua para inyección, por vía intralesional. El tratamiento se realizó tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes) durante tres semanas. A las seis semanas, el tumor se redujo a 85 % de su tamaño original. Se decidió efectuar la exéresis del tumor con crioterapia de los bordes, y se envió una muestra para biopsia. El estudio anatomopatológico dio como resultado carcinoma epidermoide conjuntival moderadamente diferenciado. No quedaron restos tumorales en los bordes quirúrgicos.

Caso 3: en este paciente se usó la concentración de HeberFERON® de tres bulbos de $3,0 \times 10^6$ UI, diluidos en 1 cc de agua para inyección, por vía intradérmica. El fármaco se inyectó por vía perilesional durante tres semanas según el protocolo establecido. Se constató la modificación macroscópica del tumor y su reducción en 95 % de su tamaño original. El tratamiento se completó con una única sesión de crioterapia en la décima semana.

SEGUIMIENTO Y RESULTADOS

Caso 1: a las 17 semanas del tratamiento quirúrgico aún se observó inyección conjuntival con

proliferación fibrovascular propia del tejido cicatrizal (Fig. 4).



Fig. 4 – Aspecto de la superficie epibulbar, aún con inyección fibrovascular.

Caso 2: a las 17 semanas de tratamiento quirúrgico y previo tratamiento con HeberFERON® intramuscular, se constató la inexistencia de restos macroscópicos de la lesión, a pesar de la dificultad a la eversión palpebral debida a la fibrosis posoperatoria (Fig. 5).



Fig. 5 – Evolución satisfactoria del tumor, con posterioridad al tratamiento.

Caso 3: en la cuarta semana de tratamiento se observó necrosis tumoral, no obstante al intenso proceso inflamatorio que presentó el paciente (Fig. 6). A las 17 semanas se constató la mejoría (Fig. 7).



Fig. 6 – Aspecto de la lesión en la cuarta semana del tratamiento.



Fig. 7 – Decimoséptima semana de tratamiento. Nótese la mejoría del paciente.

DISCUSIÓN

Debido a las diferencias entre los pacientes en cuanto a edad, sexo y localización tumoral, se hicieron variaciones en la preparación y vías de administración del tratamiento farmacológico, siempre según los protocolos internacionales. No obstante, en los tres casos el HeberFERON® fue efectivo.

La efectividad del HeberFERON® en casos de tumores no melanóticos cutáneos se ha estudiado, pero –excepto los ya citados estudios de Bello-Rivero y cols.,⁽²¹⁾ y García-Vega y cols.,⁽²⁴⁾ –no aparecen en la literatura revisada más estudios específicos al respecto; tampoco constan reportes de su uso en el tratamiento de los tumores epidermoides de la conjuntiva.

El HeberFERON® es un producto relativamente nuevo en el cuadro básico de medicamentos cubano, y

los estudios de su eficacia se centran fundamentalmente en el tratamiento del carcinoma basocelular, con efectividad demostrada. Las evidencias de esta serie de tres casos indican que este fármaco puede ser una opción terapéutica válida por tanto para el tratamiento de los carcinomas de piel y de mucosas, como de aquellos localizados en la conjuntiva. Se debe tener en cuenta que la incidencia de las lesiones displásicas y carcinomatosas se incrementa; particularmente la de los carcinomas *in situ* asciende a 2/100000 casos al año.⁽²⁵⁾

En el primer paciente se empleó el HeberFERON® por vía intramuscular, para reducir el tumor y posteriormente realizar la exéresis, debido a la imposibilidad de garantizar los márgenes de seguridad oncológica. Ello permitió preservar el tejido de la superficie ocular que pudo ser afectado de otro modo, y evitar secuelas como el simblefaron. Con posterioridad a la exéresis, se continuó el tratamiento con HeberFERON® en forma de colirios. La enfermedad tuvo una evolución favorable, y el paciente no tuvo recidivas.

En la segunda paciente, la variante de tratamiento empleada tuvo como objetivo la eliminación o reducción del tumor, sin sacrificar todo el espesor del párpado. Mientras que, en el tercero, el tumor era un epidermoide típico de piel, localizado en la zona palpebral, constatado por dermatoscopia. Aunque el tumor había tomado el borde libre, se logró eliminar todo el tumor y se realizó tratamiento complementario con crioterapia.

Los resultados del tratamiento con HeberFERON® se pueden considerar satisfactorios; el solo hecho de disminuir el tamaño de las lesiones, favoreció el éxito de las otras variantes terapéuticas empleadas. En los casos de carcinomas epidermoides de conjuntiva, la aplicación del fármaco por vía tópica es menos invasiva, más fácil de realizar por el paciente y sus familiares, y evita las recidivas.

Las publicaciones sobre el tratamiento con HeberFERON® de pacientes diagnosticados con carcinoma epidermoide periocular son escasas. Ello imposibilitó una discusión más amplia de los resultados y constituyó, por tanto, una limitación de la investigación.

CONCLUSIONES

El tratamiento con HeberFERON® de los carcinomas epidermoides perioculares fue efectivo en los tres pacientes presentados. Ello es una evidencia aportada por esta investigación a favor de una opción terapéutica que evita las mutilaciones funcionales y estéticas en estos enfermos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sotoca-Momblona JM. Cuarenta Años de inteferones. Farm Hosp [Internet]. 1999 [citado 27 Jul 2017];23(4):205-13. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Jm-Momblona/publication/242133342_CUARENTA_ANOS_DE_INTERFERONES/links/566aab7708ae62b05f033d56/CUARENTA-ANOS-DE-INTERFERONES.pdf
2. González-Sánchez N, Armada-Esmores Z, Llópiz-Casanova L. Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. Medient Electrón [Internet]. Sep 2017 [citado 22 Ene 2018];21(3):192-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30432017000300002&script=sci_arttext&tlng=en
3. Kontsek P, Kontseková E. Forty years of interferon. Acta Virol [Internet]. Dic 1997 [citado 27 Jul 2017];41(6):349-53. Disponible en: <http://www.aepress.sk/acta/full/av697j.pdf>
4. Bello-Álvarez C, Vázquez-Blomquist D, Miranda J, García Y, Novoa LI, Palenzuela D, et al. Regulation by IFN- α /IFN- γ co-formulation (HerberPAG®) of genes involved in interferon-STAT-pathways and apoptosis in U87MG. Curr Top Med Chem [Internet]. 2014 [citado 10 Ene 2015];14(3):351-8. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Dania-Vazquez-Blomquist/publication/259199696_Regulation_by_IFN-aIFN-g_co-formulation_HerberPAGR_of_genes_involved_in_interferon-STAT-pathways_and_apoptosis_in_U87MG/links/5637d32508ae7f7eb1852c8d/Regulation-by-IFN-a-IFN-g-co-formulation-HerberPAGR-of-genes-involved-in-interferon-STAT-pathways-and-apoptosis-in-U87MG.pdf
5. Mercadillo-Pérez P, Moreno-López LM. Fisiopatología del carcinoma epidermoide. Dermatol Rev Mex. 2013;57:118-127.
6. Bowling B. Kanski Oftalmología Clínica. 8va. ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
7. Paul S, Ribback S, Tost F. Recognised occupational disease and squamous cell carcinoma in periocular region. Klin Montbl Augenheilkd [Internet]. Ene 2019 [citado 1 Ago 2019];236(01):47-9. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0749-8994.pdf>
8. Silverman N, Shinder R. What's New in eyelid tumors. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) [Internet]. Abr 2017 [citado 27 Jul 2017];6(2):143-52. Disponible en:



https://journals.lww.com/apjoo/Fulltext/2017/03000/What_s_New_in_Eyelid_Tumors.5.aspx

9. Damasceno JC, Isenberg J, Lopes LR, Hime B, Fernandes BF, Lowen M, et al. Largest case series of Latin American eyelid tumors over 13-years from a single center in Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. Feb 2018 [citado 1 Ago 2019];81(1):7-11. Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/abo/a/tVvgKTKGmc93RjNPj8RWFFr/?format=pdf&lang=en>

10. Capiz-Correa DR, García-Córdoba T, Tejeda-Rojas GM, Lozano-Alcázar J, Pérez-Cano HJ. Características del carcinoma epidermoide de conjuntiva en un hospital de concentración oftalmológico en México. *Rev Mex Oftalmol* [Internet]. Jun 2017 [citado 27 Jul 2017];91(3):142-7. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187451916300373/pdf?md5=c57f5678c88ae9c3a9fcaba85a757b2e&pid=1-s2.0-S0187451916300373-main.pdf>

11. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival tumors: review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes--the 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* [Internet]. Abr 2017 [citado 27 Jul 2017];6(2):109-20. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Kareem-Sioufi/publication/314144030_Conjunctival_TumorsReview_of_Clinical_Features_Risks_Biomarkers_and_Outcomes/links/58f7cd0baca272c34c380a9f/Conjunctival-TumorsReview-of-Clinical-Features-Risks-Biomarkers-and-Outcomes.pdf

[Sioufi/publication/314144030_Conjunctival_TumorsReview_of_Clinical_Features_Risks_Biomarkers_and_Outcomes/links/58f7cd0baca272c34c380a9f/Conjunctival-TumorsReview-of-Clinical-Features-Risks-Biomarkers-and-Outcomes.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Kareem-Sioufi/publication/314144030_Conjunctival_TumorsReview_of_Clinical_Features_Risks_Biomarkers_and_Outcomes/links/58f7cd0baca272c34c380a9f/Conjunctival-TumorsReview-of-Clinical-Features-Risks-Biomarkers-and-Outcomes.pdf)

12. Ruiz-Galindo E, Durán-Padilla MA, Muñoz-Gutiérrez G. Detección del virus del papiloma humano en la neoplasia escamosa de la superficie ocular por histopatología y estudio molecular. *Salud(i)Ciencia* [Internet]. Mar 2014 [citado 27 Jul 2017];20(4):351-6. Disponible en:

https://www.siicsalud.com/saludiciencia/pdf/sic_20_4_32814.pdf#page=9

13. Vijaya-Pai H, Handa D, Padma-Priya J. Primary squamous cell carcinoma arising from palpebral conjunctiva: A rare presentation. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. Feb 2018 [citado 1 Ago 2019];66(2):304-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819124/pdf/IJO-66-304.pdf>

[66-304.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819124/pdf/IJO-66-304.pdf)

14. Gichuhi S, Sagoo MS. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Community Eye Health* [Internet]. 2016 [citado 25 Ago 2017];29(95):52-3. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340104/pdf/jceh_29_95_052.pdf

15. Castañeda-Morales A. Frecuencia de neoplasia escamosa de la superficie ocular coexistente con pterigio [Internet]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2015 [citado 5 Oct 2019]. Disponible en:





<http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/11831/CastanedaMorales-Alexander-2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

16. Echchaoui A, Benyachou M, Houssa A, Kajout M, Oufkir AA, Hajji C, et al. Management of eyelid carcinomas: retrospective bicentric study of 64 cases and review of the literature. *J Fr Ophthalmol* [Internet]. Feb 2016;39(2):187-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826743/>
17. Hanlon A, Kim J, Leffell DJ. Intralesional interferon alfa-2b for refractory, recurrent squamous cell carcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Dec 2013 [citado 22 Ene 2017];69(6):1070-2. Disponible en: <https://www.jaad.org/action/showPdf?pii=S0190-9622%2813%2900763-9>
18. Clifford JL, Yang X, Walch E, Wang M, Lippman SM. Dominant negative signal transducer and activator of transcription 2 (STAT2) protein: stable expression blocks interferon alpha action in skin squamous cell carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* [Internet]. May 2003 [citado 22 Ene 2017];2(5):453-9. Disponible en: <https://mct.aacrjournals.org/content/2/5/453.full-text.pdf>
19. Yamada S, Jinnin M, Kajihara I, Nakashima T, Aoi J, Harada M, et al. Cytokine expression profiles in the sera of cutaneous squamous cell carcinoma patients. *Drug Discov Ther* [Internet]. 2016 [citado 22 Ene 2017];10(3):172-6. Disponible en https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/10/3/10_2016.01032/_pdf/-char/en
20. Kusumesh R, Ambastha A, Sinha B, Kumar R. Topical Interferon α -2b as a single therapy for primary ocular Surface squamous neoplasia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. Oct 2015;4(5):279-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176194/>
21. Bello-Rivero I, García-Vega Y, Valenzuela-Silva C, Bello-Álvarez C, Vázquez-Blomquist D, López-Saura P, et al. Development of a new formulation of interferons (HEBERPAG) for BCC treatment, *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2013 [citado 11 Abr 2015];1(10):235-43. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/f5b7/df2d1d0d8499f9417bc9af811f5a185d8323.pdf>
22. Bello-Rivero I. A synergistic immunotherapy for skin cancer [Internet]. Lima: Scientia; 2016 [citado 12 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.scientia.global/wp-content/uploads/2016/08/Iraldo-Bello-Rivero.pdf>
23. Anasagasti-Angulo L, García-Vega Y, Barcelona-Pérez S, López-Saura P, Bello-Rivero I. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. *BMC Cancer* [Internet]. 2009 [citado 12 Oct 2017];9:262. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2407-9->



[262.pdf](#)

24. García-Vega Y, Anasagasti-Angulo L, Valenzuela-Silva C, Navarro-Mestre M, Maribeth-Ordóñez S, Acosta-Medina D, et al. Retrospective study of periocular non melanoma skin cancer treated with the combination of IFN alpha 2b and gamma (HeberPAG). J Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2015 [citado 11 br 2015];6(5):1000478. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Yanelda-Garcia/publication/284208975_Retrospective_Study_of_Periocular_Non_Melanoma_Skin_Cancer_Treated_with_the_Combination_of_IFN_alpha2b_and_Gamma_HeberPAG/links/5a58c4130f7e9b5fb383f098/Retrospective-Study-of-Periocular-Non-Melanoma-Skin-Cancer-Treated-with-the-Combination-of-IFN-alpha2b-and-Gamma-HeberPAG.pdf
25. Venkateswaran N, Mercado C, Galor A, Karp CL. Comparison of topical 5-fluorouracil and interferon alfa-2b as primary treatment modalities for ocular surface squamous neoplasia. Am J Ophthalmol [Internet]. Mar 2019 [citado 1 Ago 2019];199:216-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382615/pdf/nihms-1513224.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

José Antonio Herrera-Porro: concepción e idea del artículo, atención al paciente e infiltración del medicamento, redacción del manuscrito y aprobación de su versión final.

Karyna Castro-Cárdenas: revisión de la bibliografía, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final.

Blas Emilio Iserm-Pérez: revisión de la bibliografía, administración del medicamento y aprobación de la versión final del manuscrito.

Financiación

Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”.