



## **La terapia metronómica en oncología veterinaria**

**Ana Lara**

**DVM, MSc, PhD, Dip. ACVIM & ECVIM-CA (Oncology), PgCert MedEd, MRCVS**

**Lecturer in Oncology**

**The Royal Veterinary College, Hatfield, United Kingdom**

### **Introducción**

La terapia metronómica (TM) brinda un concepto nuevo en el tratamiento contra el cáncer y desde un punto de vista diferente a la terapia citotóxica convencional. Los regímenes quimioterápicos tradicionales se basan en la administración de fármacos a dosis máximas para eliminar el mayor número posible de células tumorales. Estos tratamientos están asociados a toxicidad y requieren un periodo de descanso para permitir la recuperación de los tejidos sanos con alta tasa de proliferación celular. En contraste, la administración metronómica de fármacos citotóxicos implica una administración continuada sin pausas por un largo periodo de tiempo y dosis muy inferiores a las utilizadas convencionalmente, lo cual minimiza el riesgo de toxicidad. Esta terapia se desarrollo como una nueva estrategia para tratar aquellos casos refractarios a regímenes quimioterapéuticos convencionales con la idea de utilizar como diana terapéutica la vasculatura o angiogénesis tumoral en vez de atacar directamente a las células neoplásicas. Investigaciones recientes proponen que la terapia metronómica además, puede estar relacionada con el restablecimiento de la respuesta inmune antitumoral que a menudo se encuentra disminuida en humanos y animales con cáncer.

En la última década, varios estudios clínicos en medicina humana han establecido la eficacia y baja toxicidad de TM usando diferentes fármacos citotóxicos (tabla 1 y 2). La ciclofosfamida a baja dosis ha sido probablemente la droga mas utilizada como parte de los regímenes de TM y probablemente también la mas estudiada en modelos preclínicos y clínicos de TM en cuanto a su mecanismo de acción. Frecuentemente en los regímenes de TM se incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que parecen compartir parte de los mecanismos de acción atribuidos a fármacos cito tóxicos en baja dosis. El uso combinado de MT con quimioterapia convencional, radiación o incluso terapia molecular dirigida está emergiendo como una nueva estrategia contra el cáncer. En medicina veterinaria MT se ha descrito en estudios publicados en los últimos 5 años con resultados prometedores especialmente para aquellas neoplasias con baja respuesta a regímenes quimioterápicos citotóxicos representando una terapia muy atractiva para el tratamiento de mascotas con cáncer por su bajo costo, monitorización poco frecuente y baja prevalencia de efectos adversos (tabla 3).

### **Mecanismo de acción**

#### **Efectos antiangiogénicos de la terapia metronómica**

En relación al mecanismo de acción de la terapia metronómica, su efecto inhibitorio sobre el proceso de angiogénesis tumoral ha sido el más estudiado hasta el momento. Puede haber ciertamente varios mecanismos que contribuyan pero los aspectos antiangiogénicos de esta terapia se cree que resultan de tres factores principales: 1) la quimioterapia afecta a las células endoteliales de una manera mucho más directa y selectiva en comparación con otras células y tipos de tejidos; 2) las células endoteliales progenitoras derivadas de la médula ósea parecen ser dianas directas de la acción quimioterápica metronómica, y 3) la quimioterapia modula los

niveles de los factores de crecimiento angiogénicos e inhibidores a favor de los últimos y, por tanto, influye indirectamente en el equilibrio angiogénico.

### **Citotoxicidad selectiva hacia las células endoteliales**

Muchos fármacos quimioterápicos tradicionales actúan como fármacos antiangiogénicos simplemente porque las células endoteliales que suministran sangre para el crecimiento del tumor son altamente proliferativas, mientras que la mayoría de vasos sanguíneos normales permanecen quiescentes. Los experimentos de laboratorio in vitro diseñados para comparar la citotoxicidad de fármacos quimioterápicos sobre diversos tipos celulares demuestran la inhibición de la proliferación y la migración de las células endoteliales a concentraciones picomolares del fármaco. Sin embargo, las concentraciones de fármacos, como ciclofosfamida, metotrexato, vinblastina, y paclitaxel, requeridas para producir efectos similares en líneas celulares no endoteliales, como las células tumorales, las células epiteliales, los linfocitos, y los fibroblastos, son de 10 a 100.000 veces mayores. Estos efectos demuestran una sensibilidad intrínseca de las células endoteliales a dosis ultra-bajas de quimioterapia, y explican por qué los tejidos sanos pueden estar relativamente protegidos durante los protocolos de quimioterapia metronómica, mientras que los nuevos vasos sanguíneos del tumor son inhibidos selectivamente.

### **Células endoteliales progenitoras circulantes**

Actualmente se sabe que las células endoteliales progenitoras (CEPs) derivadas de la médula ósea son vitales en el proceso de la angiogénesis tumoral. Estas células pueden ser movilizadas desde la médula ósea, entrar a la circulación periférica, instalarse en zonas en las que se desarrolla la angiogénesis, incorporarse en el lumen de una ramificación creciente, y diferenciarse en células endoteliales. La movilización de CEPs ocurre en respuesta a varias moléculas proangiogénicas (p. ej., VEGF), y por ello se consideran una diana de las estrategias de tratamiento antiangiogénico que neutralizan estos factores de crecimiento. Por otro lado, las CEPs también son dianas directas de la quimioterapia, independientemente del uso en dosis altas o metronómicas.

Los niveles de CEPs disminuyen marcadamente y de manera brusca cuando se administra la quimioterapia en altas dosis, para rebrotar durante el período de descanso entre dosis. En cambio, con la TM este rebrote, y su consecuente contribución a la angiogénesis, se puede evitar. Esto ha sido demostrado usando ciclofosfamida de forma metronómica en modelos preclínicos murinos con linfoma. La continua supresión de estas células podría representar un componente principal de los mecanismos antiangiogénicos de la quimioterapia metronómica. Las CEPs pueden medirse y cuantificarse en el torrente sanguíneo con citometría de flujo permitiendo usar su monitorización como un marcador no invasivo de angiogénesis lo cual se está usando actualmente en estudios clínicos humanos con TM. Se ha descrito un método de detección de CEP caninas lo cual podría incorporarse como posible biomarcador en los ensayos veterinarios de quimioterapia metronómica.

### **Modulación de factores de crecimiento en la terapia metronómica**

Dos estudios independientes han demostrado que la elevación del inhibidor de la angiogénesis endógeno TSP-1 (trombospondina) puede ser un factor asociado con la dosificación de la quimioterapia metronómica. Los resultados de un ensayo clínico en medicina humana que usa ciclofosfamida metronómica y etopósido en pacientes de cáncer pediátricos, mostraron que los niveles elevados de TSP-1 se relacionaban con una respuesta prolongada. No se sabe si esos niveles eran inducidos por la terapia o si los pacientes habían incrementado sus niveles endógenos sin relación con el tratamiento. En cualquier caso, una posible implicación apoyada por estudios preclínicos es que la quimioterapia metronómica potencia los efectos

antiangiogénicos del TSP-1. Varios estudios han monitorizado también los niveles de VEGF en sangre durante TM como un posible marcador de respuesta a la terapia pero los resultados han sido contradictorios.

### **Inmunología tumoral**

El otro mecanismo de acción postulado para la TM se basa en la capacidad exhibida por algunos fármacos citotóxicos a bajas dosis, especialmente la ciclofosfamida, para ejercer un efecto inmunomodulatorio sobre las células inmunes presentes en el microambiente tumoral. La destrucción de células tumorales puede ser mediada por respuestas linfocitarias de los linfocitos T citotóxicos y T-helper y también por los linfocitos tipo natural killer. Estas respuestas inmunes están influenciadas por otro grupo de linfocitos llamados células T-reguladoras que normalmente desempeñan un papel principal en los procesos de enfermedad autoinmune y en la auto-tolerancia tumoral. En humanos y en perros con cáncer, especialmente con neoplasias sólidas (carcinomas, melanomas, sarcomas) se ha demostrado un nivel más alto de células T-reguladoras que en individuos sanos y este hecho parece estar asociado a una mayor tolerancia tumoral. La ciclofosfamida a dosis bajas produce una reducción en el número de células T-reguladoras y se cree que de esa forma contribuye a la restauración del mecanismo inmune antitumoral. En mujeres con cáncer de mama avanzado en terapia metronómica con ciclofosfamida, la disminución en los porcentajes de células T reguladoras y el aumento de linfocitos T reactivos en el tejido tumoral ha sido asociado con una respuesta objetiva al tratamiento y con un mejor pronóstico. Recientemente en perros con sarcomas tratados también con baja dosis de ciclofosfamida se encontró que solo cuando se administraba el fármaco diariamente y a una dosis de  $15\text{mg}/\text{m}^2$  (en comparación con regímenes de días alternos y dosis menores de ciclofosfamida) se podía observar una depleción de los porcentajes de células reguladoras así como una disminución en la densidad microvascular tumoral, documentando una actividad antiangiogénica e inmunomodulatoria en este régimen de tratamiento. El efecto de la quimioterapia metronómica en el sistema inmunológico se encuentra en las primeras etapas de investigación, pero la evidencia actual sostiene ciertamente su función de estimular la respuesta inmune anti-tumoral.

### **Resultados de estudios clínicos en humanos**

El ensayo clínico que despertó mayor interés en una evaluación más exhaustiva de la quimioterapia metronómica combinada fue un estudio que evaluaba el efecto de la ciclofosfamida en dosis diarias bajas y el metotrexato dos veces por semana, en 64 mujeres con cáncer de mama progresivo, avanzado y refractario. La tasa de respuesta global en esta población altamente pre tratada fue del 32%, incluyendo 2 respuestas completas, 10 respuestas parciales y 12 pacientes que tuvieron la enfermedad estable durante 6 meses o más. Además, se han descrito resultados favorables a la TM en humanos en tipos de cáncer que tienen particular relevancia en oncología veterinaria, incluyendo el non hodgkin's linfoma, hemangiosarcoma, melanoma, sarcoma de partes blandas y el cáncer de próstata. Actualmente, varios ensayos clínicos en fase II están investigando combinaciones metronómicas contra el glioma maligno, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el carcinoma ovárico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el carcinoma renal, el carcinoma hepatocelular y el carcinoma pancreático; y esta lista es cada vez más larga (tabla 2). La mayoría de estos ensayos combina diariamente la ciclofosfamida oral con un terapia molecular antiangiogénica disponible comercialmente (p. ej., bevacizumab) o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, como el celecoxib. Otros agentes alquilantes, como la ciclofosfamida o la temozolomida, también han sido elecciones populares en estudios clínicos publicados hasta el momento u otros antiangiogénicos como la talidomida y el agente oral hipoglucémico pioglitazona.

### **Resultados de estudios clínicos en oncología veterinaria**

Los protocolos de terapia metronómica en oncología veterinaria descritos hasta el momento utilizan generalmente clorambucilo o ciclofosfamida a menudo en combinación con un anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), debido a los efectos anti-angiogénicos e inmunomoduladores de los AINE. Hay pocos estudios publicados evaluando TM en oncología veterinaria, hasta el momento se ha evaluado en perros con resección incompleta sarcomas de tejidos blandos, hemangiosarcoma esplénico, carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria y una variedad de otros tumores refractarios a terapias convencionales que presentaban un estadio tumoral avanzado (Tabla 3). No hay estudios publicados sobre el tratamiento de neoplasias felinas con TM. Estos estudios ofrecen un buen punto de partida, pero están limitados por el bajo número de pacientes, la falta de uniformidad de los casos seleccionados, falta de grupos de control y de evaluación de marcadores biológicos de respuesta al tratamiento, y a menudo su naturaleza retrospectiva. Es útil señalar que en general se han descrito en todos los estudios un porcentaje de respuestas positivas que aunque no sea muy alto es comparable en algunos casos a las respuestas obtenidas históricamente con regímenes citotóxicos convencionales.

La ciclofosfamida metronómica administrada junto con piroxicam ha demostrado retrasar la recurrencia sarcomas de tejidos blandos con resección incompleta planteándose como una opción viable cuando la cirugía para obtener márgenes completos o la radioterapia adyuvante postquirúrgica no es posible. No se encontraron diferencias significativas entre la TM con ciclofosfamida, etoposido y piroxicam cuando se comparo con doxorubicina como agente único en el tratamiento de pacientes hemangiosarcoma esplénico con estadio II (sin metástasis). El número de perros incluidos en este estudio era particularmente bajos por lo que es difícil sacar conclusiones, pero es muy interesante la idea de que la TM pueda ser equivalente terapéuticamente a la doxorubicina usada como agente único en el tratamiento de esta enfermedad.

El uso de clorambucilo metronómico (con o sin tratamiento simultáneo con AINEs) se asoció con una tasa de beneficio clínico del 70% en perros con carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria (beneficio clínico incluye porcentaje de casos con enfermedad estable, respuesta parcial y respuesta completa). En otro estudio el beneficio clínico de la TM con clorambucilo en perros con una gran variedad de tumores avanzados (13.8% con metástasis regional y 50% metástasis distante) que habían fallado a terapia convencional fue del 58% (47% enfermedad estable y 11% respuesta parcial o completa) con un tiempo medio de supervivencia de 153 días.

El clorambucilo y la ciclofosfamida a baja dosis son bien tolerados en protocolos de TM con baja prevalencia de toxicidad. La ciclofosfamida a baja dosis puede inducir cistitis hemorrágica estéril en aproximadamente el 22% cuando se usa a dosis de 25mg/m<sup>2</sup>, estudios en que utilizaron dosis de 10-15mg/m<sup>2</sup> has presentado una prevalencia del alrededor de un 10%. Un estudio reciente evaluó la toxicidad de la lomustina reformulada para administrarse en régimen metronómico en los perros con una gran variedad de tumores primarios y metastásicos (algunos fuertemente pretratados) mostrando un perfil de toxicidad de bajo a moderado (mayor prevalencia de toxicidad que con ciclofosfamida o clorambucilo). Aunque el objetivo del estudio fue evaluar la toxicidad, la respuesta a lomustina también fue evaluada con una tasa de respuesta del 36% (aunque algunos perros recibieron tratamiento adyuvante adicional). Otro ensayo clínico fase I ha sido publicado utilizando un régimen metronómico con satraplatino. De los 24 perros evaluados, 17 perros presentaron enfermedad estable y en general el fármaco fue bien tolerado. Aunque el riesgo de toxicidad es bajo con TM, las

dosis acumuladas de estos fármacos pueden causar toxicidad tardía y está recomendado el seguimiento permanente de hematología, bioquímica y análisis de orina durante el tratamiento (generalmente de cada 4 o 8 semanas dependiendo del protocolo). El uso de TM con dosis tan bajas ciclofosfamida en perros o gatos implica muchas veces la necesidad de reformular los fármacos usados en capsulas de menor dosis.

Al evaluar los resultados anteriores, es importante tener en cuenta que varios de los estudios con TM han incluido pacientes con estadios avanzados (masas inoperables, presencia de metástasis local y distante). Esto es común cuando se evalúa la toxicidad de terapias nuevas en estudios de fase I. Por otro lado debemos tener en cuenta que esta población de estudio tiene de por sí un peor pronóstico y esto puede tener un impacto en los resultados obtenidos en cuanto a efectividad de la terapia, siendo probable que los resultados de la TM fueran más efectivos en pacientes con un menor volumen de enfermedad o estadios más bajos. Además, es necesario ajustar las expectativas al evaluar los resultados clínicos de TM ya que al igual que otras terapias antiangiogénicas, los resultados objetivos van a tardar en aparecer. Por lo que si observamos estabilización de la enfermedad, especialmente en pacientes con neoplasias de estadio avanzado, esto puede considerarse como un éxito importante siempre de la terapia siempre y cuando este asociado a una buena calidad de vida. Así se podría considerar que el objetivo de la TM podría ser el de convertir la enfermedad del paciente en una enfermedad crónica mantenida donde el tratamiento está encaminado a prolongar una buena calidad de vida en lugar de esperar una cura.

#### **Direcciones futuras Terapia combinada**

El empleo de fármacos quimioterápicos como agentes antiangiogénicos implica un nuevo uso para agentes conocidos desde tiempo el tratamiento del cáncer. El perfil de toxicidad favorable, la baja monitorización y el coste reducido hacen atractivos los ensayos de quimioterapia metronómica continua en baja dosis, presentando también por esos motivos un fuerte atractivo para veterinarios y dueños de mascotas con cáncer, pero aún hay mucho por aprender. Los desafíos futuros incluyen la determinación de los tipos de neoplasia que se beneficiarían de esta terapia, fármacos, dosis, regímenes y monitorización de la respuesta mediante biomarcadores de respuesta tumoral, con la medida de factores de crecimiento e inhibidores angiogénicos y de CEP como una estrategia prometedora en esta área. Numerosos estudios en oncología veterinaria con MT están en desarrollo en este momento y aportaran en unos años mas información que nos ayude a mejorar esta nueva estrategia antitumoral de la que todavía tenemos mucho por aprender.

**Tabla 1.** Resultados de los estudios clínicos con terapia metronómica en mujeres con cáncer de mama (extraído de Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Aug;7(8):455-65).

Patient population	Metronomic protocol	RR and CB (%)	Best responses
Metastatic disease previously treated with conventional chemotherapy <sup>16</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Methotrexate (oral, twice weekly)	RR: 19 CB: 32	CR: 2/63 PR: 10/63 SD: 8/63 all*
Untreated elderly <sup>20</sup>	Letrozole alone (oral, daily)	RR: 72	CR: 23/57 PR: 18/57
	Letrozole (oral, daily) and Cyclophosphamide (oral, daily)	RR: 88	CR: 25/57 PR: 25/57
Untreated or previously treated with conventional chemotherapy <sup>17</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Methotrexate (oral, twice weekly)	RR: 21 CB: 41.5	CR: 3/86 PR: 15/86 SD: 18/86 all*
	Cyclophosphamide (oral, daily) Methotrexate (oral, twice weekly) Thalidomide (oral, daily)	RR: 12 CB: 41.5	CR: 3/85 PR: 7/85 SD: 25/85 all*
HER2+ metastatic disease, previously treated with trastuzumab and conventional chemotherapy <sup>21</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Methotrexate (oral, twice weekly) Trastuzumab (every 3 weeks)	RR: 18 CB: 45	CR: 0/22 PR: 4/22 SD: 10/22 with 6*
Previously treated with conventional chemotherapy <sup>22</sup>	Capecitabine (oral, 3x/day) Cyclophosphamide (oral, daily) Bevacizumab (every 2 weeks)	RR: 48 CB: 68	CR: 1/46 PR: 21/46 SD: 19/46 with 8*
Anthracycline- and taxane-refractory metastatic disease <sup>23</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Methotrexate (oral, twice weekly) Bevacizumab (every 2 weeks)	RR: 32 CB: 64	CR: 0/22 PR: 7/22 SD: 7/22 all*
Metastatic disease either untreated or previously treated with conventional chemotherapy <sup>18,19</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Dalteparin (s.c., daily) Methotrexate (oral, twice weekly) Prednisone (oral, daily)	RR: 17 CB: 24	CR: 1/41 PR: 6/41 SD: 3/41 all*
	Cyclophosphamide (oral, daily) Prednisone (oral, every 2 days) Epirubicin (i.v., weekly) 5-fluorouracil (i.v., weekly) Vincristine (i.v., weekly)	RR: 59 CB: 93	CR: 12/63 PR: 25/63 SD: 22/63

\*For more than 6 months. Abbreviations: CB, clinical benefit; CR, complete response; i.v., intravenous; PR, partial response; RR, response rate; s.c., subcutaneous; SD, stable disease.

**Tabla 2.** Resultados de los estudios clínicos con terapia metronómica en pacientes con diferentes tipos de cáncer (extraído de Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. Nat Rev Clin Oncol. 2010 Aug;7(8):455-65).

Patient population	Metronomic protocol	RR and CB (%)	Best responses
Recurrent ovarian cancer, previously treated with conventional chemotherapy <sup>24,28</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Bevacizumab (every 2 weeks)	RR: 44 CB: 67	CR: 2/9 PR: 2/9 SD: 2/9
	Cyclophosphamide (oral, daily) Bevacizumab (every 2 weeks)	RR: 24 CB: 56	CR: 0/70 PR: 17/70 SD: 44/70 with 22 <sup>28</sup>
Hormone refractory prostate cancer, previously treated by androgen deprivation <sup>28,29,30</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Dexamethasone (oral, daily)	RR: 64 CB: 70	CR: 22/34 SD: 2/34
	Cyclophosphamide (oral, daily) Cyclophosphamide (oral, daily)	RR: 45	CR: 26/58
	Dexamethasone (oral, daily) Celecoxib (oral, twice daily)	RR: 32	CR: 9/28
Aggressive relapsed or refractory non Hodgkin's lymphoma <sup>31</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Celecoxib (oral, twice daily)	RR: 37.5 CB: 59	CR: 2/32 PR: 10/32 SD: 7/32
Progressive multiple myeloma, previously treated with conventional chemotherapy <sup>32</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Prednisone (oral, daily)	RR: 69	CR: 29/42
Recurrent glioblastoma and malignant glioma, previously treated with radiotherapy and/or conventional chemotherapy <sup>33,34,35</sup>	Temozolomide (oral, daily)	RR: 16 CB: 58	CR: 0/12 PR: 2/12 SD: 5/12
	Temozolomide (oral, daily)	RR: 14 CB: 59	CR: 0/49 PR: 7/49 SD: 22/49
	Etoposide (oral, daily, 3 weeks) Bevacizumab (every 2 weeks)	RR: 22 CB: 90	CR: 3/59 PR: 10/59 SD: 40/59
	Etoposide (oral, daily, 3 weeks) alternating with Cyclophosphamide (oral, daily, 3 weeks) Thalidomide (oral, daily) Celecoxib (oral, twice daily)	RR: 10	CR: 0/47 PR: 1/47 MR: 4/47 SD: 26/47
Progressive, locally advanced or metastatic renal cell carcinoma <sup>36,38</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Celecoxib (oral, twice daily)	RR: 3 CB: 12.5	CR: 0/32 PR: 1/32 SD: 3/32 all <sup>38</sup>
	Capecitabine (oral, twice daily) Gemfibrozil (i.v., weekly) Sorafenib (oral, twice daily)	RR: 50 CB: 93	PR: 20/40 SD: 17/40
Metastatic or locally advanced neuroendocrine carcinoma <sup>39</sup>	5 Fluorouracil (i.v., daily) Long acting release octreotide (monthly)	RR: 24 CB: 93	CR: 0/29 PR: 7/29 SD: 20/29
Metastatic melanoma, previously treated with conventional chemotherapy <sup>40</sup>	Paclitaxel (i.v. for 3 days, weekly) Celecoxib (oral, twice daily)	RR: 5 CB: 35	CR: 0/20 PR: 1/20 SD: 7/20 with 3 <sup>40</sup>
Advanced solid tumors of various types, previously treated with conventional chemotherapy <sup>36,37,44</sup>	Cyclophosphamide (oral, daily) Rofecoxib (oral, twice daily)	RR: 13 CB: 30	CR: 2/47 PR: 4/47 SD: 8/47 all <sup>38</sup>
	Vinorelbine (i.v., weekly) ± mitoxantrone		
	Capecitabine (oral, twice daily)	CB: 34	SD: 11/35 all <sup>38</sup>
	Celecoxib (oral, twice daily)	RR: 13	CR: 8/62
	Vinorelbine (oral, 3 times per week)	CB: 45	SD: 20/62 all <sup>38</sup>

<sup>38</sup>For more than 6 months. Abbreviations: CB, clinical benefit; CR, complete response; i.v., intravenous; MR, minor response; OR, objective response; PR, partial response; RR, response rate; SD, stable disease.

**Tabla 3. Resumen de los estudios clínicos con terapia metronómica desarrollados en oncología veterinaria**

<b>Tipo de tumor</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Numerous de perros</b>	<b>Resultados</b>
Sarcomas de tejido blando con resección incompleta	ciclofosfamida 10mg/m <sup>2</sup> piroxicam 0.3mg/kg oral diario o días alternos	30 tratados y 55 control	Periodo libre de enfermedad 410 días versus 211 días sin tratamiento
Carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria	clorambucilo 4mg/m <sup>2</sup> oral diario +/- AINEs	30	70% beneficio clínico TSM 271 días.
Diferentes tipos de neoplasias en estado avanzado	clorambucilo 4mg/m <sup>2</sup> oral diario	36	58% respuesta parcial o estable
Hemangiosarcoma esplénico estadio II	Ciclofosfamida 12.5-25mg/m <sup>2</sup> oral diaria o alternada; etoposido 50mg/m <sup>2</sup> oral diario y piroxicam 0.3mg/kg oral diario	9 tratados y 24 control	Tiempo de supervivencia medio 178 días.
Diferentes tipos de tumores	Lomustina dosis media 2.82mg/m <sup>2</sup> (AINEs permitidos)	64	36% beneficio clínico. Algunos perros recibieron otras terapias simultáneamente
Diferentes tipos de tumores	Satraplatino 5mg/m <sup>2</sup> diario oral	24	70% beneficio clínico que incluye 6 perros con enfermedad microscópica
Beneficio clínico (respuesta completa+respuesta parcial+enfermedad estable)			



**Referencias bibliograficas de lectura recomendada**

- 1: Biller BJ, Elmslie RE, Burnett RC, Avery AC, Dow SW. Use of FoxP3 expression to identify regulatory T cells in healthy dogs and dogs with cancer. *Vet Immunol Immunopathol.* 2007 Mar 15;116(1-2):69-78. Epub 2006 Dec 16.
- 2: Burton JH, Mitchell L, Thamm DH, Dow SW, Biller BJ. Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. *J Vet Intern Med.* 2011 Jul-Aug;25(4):920-6. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0753.x.
- 3: Elmslie RE, Glawe P, Dow SW. Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J Vet Intern Med.* 2008 Nov-Dec;22(6):1373-9. Epub 2008 Oct 3.
- 4: Horiuchi Y, Tominaga M, Ichikawa M, Yamashita M, Okano K, Jikumaru Y, Nariai Y, Nakajima Y, Kuwabara M, Yukawa M. Relationship between regulatory and type 1 T cells in dogs with oral malignant melanoma. *Microbiol Immunol.* 2010 Mar;54(3):152-9.
- 5: Horiuchi Y, Tominaga M, Ichikawa M, Yamashita M, Jikumaru Y, Nariai Y, Nakajima Y, Kuwabara M, Yukawa M. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of dogs with metastatic tumors. *Microbiol Immunol.* 2009 Aug;53(8):468-74.
- 6: Lana S, U'ren L, Plaza S, Elmslie R, Gustafson D, Morley P, Dow S. Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 2007 Jul-Aug;21(4):764-9.
- 7: Leach TN, Childress MO, Greene SN, Mohamed AS, Moore GE, Schrempp DR, Lahrman SR, Knapp DW. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet Comp Oncol.* 2011 Sep 9. doi:10.1111/j.1476-5829.2011.00280.x.
- 8: Mutsaers AJ. Metronomic chemotherapy. *Top Companion Anim Med.* 2009 Aug;24(3):137-43. Review.
- 9: O'Neill K, Guth A, Biller B, Elmslie R, Dow S. Changes in regulatory T cells in dogs with cancer and associations with tumor type. *J Vet Intern Med.* 2009 Jul-Aug;23(4):875-81.
- 10: Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Aug;7(8):455-65.
- 12: Risetto KC, Rindt H, Selting KA, Villamil JA, Henry CJ, Reinero CR. Cloning and expression of canine CD25 for validation of an anti-human CD25 antibody to compare T regulatory lymphocytes in healthy dogs and dogs with osteosarcoma. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010 May 15;135(1-2):137-45.
- 11: Schrempp, D, Moore G, deGortari A et al. (2010) Phase II Clinical Trial of Metronomic Chlorambucil in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *VCS Proceedings, San Diego* p43.
12. Selting, K, Henry C, Axiak S. (2010) Tolerability of Metronomic Satraplatin in Dogs with Spontaneously Occurring Tumors. *VCS Proceedings, San Diego.* p116.
- 13: Tripp CD, Fidel J, Anderson CL et al. (2011) Tolerability of Metronomic Administration of Lomustine in Dogs with Cancer. *J Vet Int Med* 25:278-284.