



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO EN VETERINARIA

**Inhibición de la angiogénesis tumoral como nuevo enfoque en las
terapias oncológicas veterinarias.**

**The inhibition of tumor angiogenesis as a new approach to oncological
veterinary therapies'**

Autor/es:

Marina Martínez-Losa Pérez

Director/es:

M. Carmen Aceña Fabián

Año: 2019

ÍNDICE:

| | |
|---|--------------------|
| 1. Resumen | 3 |
| 2. Abstract | 4 |
| 3. Metodología y objetivos del trabajo | 4, 5 |
| 4. Introducción | 5 |
| 5. Tratamientos médicos contra el cáncer | 6, 7 |
| 6. Tipos de toxicidad de la quimioterapia | 7, 8 |
| 7. La angiogénesis tumoral | 8 |
| 8. La terapia metronómica | 9 |
| 8a. Origen de la terapia metronómica | 10 |
| 8b. Mecanismo de acción de la terapia metronómica | 10, 11 |
| 8c. Estudios realizados en medicina humana sobre la terapia metronómica | 11, 12 |
| 8d. La cistitis hemorrágica estéril | 12, 13 |
| 9. Diferencias entre quimioterapia convencional y terapia metronómica | 13 |
| 10. Receptores de la tirosín-quinasa (ITKs) | 14 |
| 11. RTKs implicados en la angiogénesis y crecimiento tumoral | 14, 15 |
| 12. ITKs en medicina veterinaria | 15 |
| 13. Toceranib fosfato (Palladia®) | |
| 13a. Qué es el toceranib fosfato | 15, 16 |
| 13b. Indicaciones del toceranib fosfato | 16 |
| 13c. Eficacia en el tratamiento de toceranib fosfato | 16, 17 |
| 13d. Efectos secundarios toceranib fosfato | 17 |
| 13e. Seguimiento del tratamiento con toceranib fosfato (Palladia®) | 18 |
| 13f. Dosificación tratamiento con toceranib fosfato | 19 |
| 14. Masitinib (Masivet®) | |
| 14a. Qué es masitinib | 19 |
| 14b. Efectos secundarios masitinib | 20 |
| 15. CASOS CLÍNICOS | |
| 15a. Caso clínico 1: Bruce | 20, 21, 22 |
| 15b. Caso clínico 2: Pluma | 22, 23 |
| 15c. Caso clínico 3: Nube | 24, 25, 26 |
| 16. Conclusiones del trabajo y Summary | 26, 27 |
| 17. Bibliografía | 28, 29, 30, 31, 32 |

RESUMEN

La quimioterapia “tradicional” en veterinaria se basa en la administración de fármacos citotóxicos a dosis máximas, aunque mínimamente tóxicas, con el fin de eliminar el mayor número posible de células tumorales y mantener la calidad de vida del animal. La administración requiere descansos para la recuperación de los tejidos sanos y es más efectiva en los tumores con alto índice mitótico y por tanto con mayor tasa de división celular. Buscando nuevas estrategias para tratar casos menos sensibles a protocolos quimioterapéuticos convencionales y disminuir todavía más el riesgo de toxicidad, han surgido otras terapias novedosas tales como la terapia metronómica y los inhibidores de la Tirosina-quinasa. Se emplean fármacos de manera continuada, a diario y sin pausas, por lo general, durante un tiempo prolongado y a dosis notablemente inferiores a las utilizadas de manera convencional, teniendo como diana terapéutica la angiogénesis tumoral. El fin de esta modalidad terapéutica, por tanto, es atacar a las células endoteliales tumorales y sus progenitores circulantes inhibiendo la formación de vasos sanguíneos y el soporte que permite el desarrollo y crecimiento de la neoplasia. Además también se ha demostrado un efecto modulador de la respuesta inmune del animal, de gran utilidad también para mejorar la respuesta al tratamiento.



Foto 1. Administración intravenosa de Doxorrubicina en Nube, caso clínico 3.

ABSTRACT:

Traditional chemotherapy in veterinary medicine it's based on the administration of citotoxic drugs to maximum doses (although minimally toxic) to eliminate the biggest number of tumoral cells to maintain animal's life quality. The administration requires rest periods for the recovery of healthy tissues and it's more effective in tumors with high mitotic rating and therefore with higher rate of cell division. Looking for new strategies for the treatment of less sensitive cases to conventional chemotherapy protocols and to decrease the toxicity risk, new therapies have appeared like metronomic therapy and the inhibitors of tyrosine-kinase, both using drugs continuously, daily and with no rest periods, in general, in a long time and using lower doses than conventional chemotherapy, targeting tumor angiogenesis.

The objective of this modality is to attack endothelial tumoral cells and their circulating progenitors inhibiting blood vessels formation and the support that allows the development and growth of the neoplasm.

METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de los artículos publicados en los últimos 10 años sobre la terapia metronómica y los inhibidores de la tirosina quinasa incidiendo sobre sus respectivos mecanismos de acción, efectos adversos y distintos tipos de usos y respuestas frente a los tratamientos.

Además, consta de tres casos clínicos reales atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, cortesía de la doctora María del Carmen Aceña Fabián, responsable de ellos.

Las fuentes que se han empleado para la realización de este trabajo incluyen estudios publicados en diferentes revistas tanto veterinarias como humanas, artículos publicados y libros sobre oncología veterinaria específicos. La búsqueda se ha realizado principalmente en las plataformas de Alcorze y PubMed, y libros de la biblioteca de la Facultad de Veterinaria de la universidad de Zaragoza. Las palabras clave empleadas para la búsqueda son las siguientes:

PALABRAS CLAVE:

Quimioterapia/ metronómica/ inhibidores tirosín-quinasa/ chemotherapy/ mastocitomas/ angiogénesis/ terapia antiangiogénica/ hemangiosarcoma.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

Este trabajo tiene como objetivo principal la profundización en el estudio de las nuevas alternativas que han ido surgiendo en el tratamiento para el cáncer en oncología veterinaria, con el fin de disminuir la toxicidad de los protocolos convencionales y el número de efectos adversos que estos producían, todo ello encaminado a una mejora de la calidad de vida del paciente. Para ello, se realizará una revisión bibliográfica de los artículos, publicaciones y estudios publicados en los últimos años sobre estas nuevas terapias.

Además, se relatarán varios casos clínicos reales del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza para valorar la eficacia a nivel clínico de estas nuevas terapias aplicadas en pacientes con distintas características y diferentes tipos de neoplasias.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología cada vez más frecuente en la práctica clínica de pequeños animales, y para su control se emplean diversas metodologías tales como la cirugía, quimioterapia, radioterapia o incluso inmunoterapia, por ejemplo; con múltiples efectos adversos y efectividad a veces limitada, lo que ha estimulado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas (Correal et al, 2017).

Una de las principales dianas de estas nuevas terapias se basa en el control de la angiogénesis, es decir, la capacidad de neoformación de vasos sanguíneos que colaboran activamente en el desarrollo y crecimiento de las neoplasias.

Un tumor localizado con escasa vascularización tendrá una velocidad de crecimiento mucho menor que un tumor bien vascularizado, y este fundamento está basado en la angiogénesis o proliferación de vasos sanguíneos que penetran en la neoplasia aportándole oxígeno y nutrientes a su vez (SEOM, 2006).

Existen varias terapias que tienen como uno de los principales puntos de actuación la inhibición de esta angiogénesis tumoral, como son la terapia metronómica y los inhibidores de la tirosina-quinasa, cada una de ellas con mecanismos de acción diferentes, explicadas posteriormente.

TRATAMIENTOS MÉDICOS CONTRA EL CÁNCER

El protocolo de quimioterapia tradicional se basa en la administración de fármacos (citostáticos o citotóxicos) a dosis máximas para eliminar el mayor número posible de células tumorales y en división. Estos tratamientos presentan una elevada toxicidad y requieren de abundantes periodos de descanso para poder permitir la recuperación de los tejidos sanos con una alta tasa de proliferación celular (Lara, 2012a)

El fin de la quimioterapia es mantener controlado el crecimiento neoplásico teniendo en cuenta siempre mantener una buena calidad de vida y aumentar la supervivencia del animal. Se trata de un tratamiento paliativo, no curativo, y es utilizado como única opción terapéutica en determinados tipos de tumores como pueden ser los tumores hematopoyéticos o sistémicos (linfomas, leucemia, mieloma múltiple) (Martínez de Merlo, 2011).

También puede emplearse como “terapia adyuvante” para retrasar las recidivas, metástasis y aumentar la supervivencia tras las cirugías. Otra opción es la “terapia neoadyuvante” para disminuir el volumen de tumores primarios antes de otros tratamientos como el quirúrgico o la radioterapia.

Las grandes limitaciones de esta terapia son principalmente su actividad no selectiva y bajo índice terapéutico, es decir, que la dosis máxima es la efectiva pero la más tóxica a su vez y la posibilidad de crearse resistencias a los agentes quimioterapéuticos al tratarse normalmente de tratamientos prolongados en el tiempo.

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en provocar una alteración de la célula ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, de proteínas o en la división celular. La acción varía además en función de las dosis y tipos de administración empleados. Al tratarse de una terapia inespecífica afecta en gran medida a otras células en división y tejidos sanos, provocando efectos no deseados en el paciente a su vez.

Antes de comenzar un protocolo de quimioterapia se deben tener en cuenta tres factores muy importantes:

- 1. El tumor:** clasificación histológica del tumor (neoplasias malignas que respondan a tratamiento).
- 2. El estado del paciente:** no indicada en pacientes con problemas hepáticos o renales, por ejemplo. Se realizarán por tanto analíticas sanguíneas para valorar el estado general del animal.
- 3. El propietario:** es quien debe tomar la decisión final. Valorar la implicación del propietario y receptividad frente al tratamiento propuesto.

Los fármacos citotóxicos pueden emplearse en monoquimioterapia o en combinación. Normalmente, la primera de ellas es menos tóxica y más económica, pero también menos eficaz y más propensa al desarrollo de resistencias tumorales. La quimioterapia de combinación es más efectiva y más lenta frente a las resistencias. Las drogas que se combinan en este tratamiento deben ser activas frente al tipo de tumor a tratar y si se emplean como agentes únicos deben tener distintos mecanismos de acción y no tener toxicidades parecidas o sino emplearse de manera programada para compensarlo (Dobson, 2014).

TIPOS DE TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

Los principales efectos adversos que puede ocasionar el empleo de quimioterapia son los siguientes: (Martínez de Merlo, 2011)

- **Toxicidad hematológica:** efecto mielosupresor, lo que provoca diferentes citopenias siendo la más frecuente la neutropenia. Es causa de suspensión del tratamiento de inmediato.
- **Toxicidad gastrointestinal:** fundamentalmente náuseas, vómitos y diarrea, relativamente frecuentes.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** de tipo agudo tras la administración de algunos fármacos, y se suelen manifestar en formas cutáneas como prurito y eritema, o respiratorias (disnea).
- **Cardiotoxicidad:** asociada a la administración de doxorubicina en perros. Todos los perros que van a tratarse con este fármaco deben seguir una revisión cardiológica completa, especialmente aquellos de razas predispuestas a padecer cardiopatía dilatada.
- **Toxicidad dermatológica:** necrosis perivascular como consecuencia de la extravasación de fármacos. Signos clínicos como prurito, eritema, urticaria, dermatitis y necrosis.
- **Toxicidad del tracto urinario:** principalmente cistitis hemorrágica estéril (provocada por la ciclofosfamida e ifosfamida) y la nefrotoxicidad típica del cisplatino y la doxorubicina en el caso de los gatos.
- **Hepatotoxicidad:** el único fármaco con efecto hepatotóxico demostrado es la lomustina, aunque es raro que se produzcan síntomas de fallo hepático agudo.

- **Efecto sobre la cicatrización** (algunos fármacos empleados tras las cirugías retrasan la cicatrización).

LA ANGIOGÉNESIS TUMORAL

La angiogénesis tumoral hace referencia a la formación de vasos sanguíneos que penetran en el interior del tumor y le aportan oxígeno y nutrientes, favoreciendo el crecimiento y desarrollo de este. (Ver foto 2).

En los tumores de crecimiento rápido, la velocidad de crecimiento suele ser superior a la de vascularización, lo que conlleva la aparición de zonas de necrosis isquémica. La vascularización de los tumores depende de la liberación de factores angiogénicos asociados al tumor y producidos por sus propias células o por células inflamatorias (macrófagos), que penetran en el tumor.

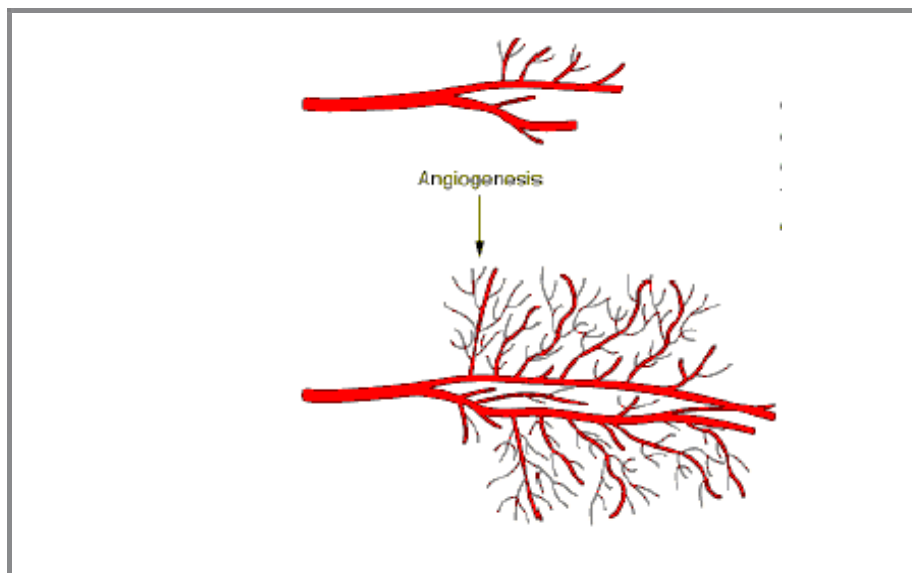


Foto 2. La angiogénesis tumoral (SEOM, 2006)

En condiciones normales actúan las moléculas inhibidoras (factores antiangiogénicos) pero con el requerimiento neoplásico del aumento de vascularización aumentan las moléculas activadoras (factores angiogénicos) y disminuyen el resto.

Además de los propios factores angiogénicos, las células tumorales o células huésped producen factores antiangiogénicos, entre los cuales se encuentran por ejemplo la angiostatina, la endostatina y la vasculostatina. El crecimiento del tumor depende del equilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos (SEOM, 2006) .

LA TERAPIA METRONÓMICA

La terapia metronómica (TM) surge como un nuevo concepto en el tratamiento oncológico desde un punto de vista totalmente diferente a la terapia convencional empleada.

Como ya se ha señalado previamente los regímenes quimioterápicos conocidos emplean dosis máximas y están asociados a una elevada toxicidad con prolongados periodos de descanso, sin embargo, esta nueva terapia consiste en la administración de fármacos también citotóxicos pero a unas dosis muy inferiores a las empleadas anteriormente, lo cual permite que sean utilizadas un largo periodo de tiempo sin necesidad de establecer periodos de descanso de manera regular, disminuyendo así también en gran parte la toxicidad del tratamiento (Martínez de Merlo, 2018).

El fin de esta modalidad de quimioterapia es atacar las células endoteliales tumorales y sus progenitores circulantes inhibiendo así la formación de vasos sanguíneos y por tanto el soporte que permite el desarrollo y crecimiento de la neoplasia.

Los protocolos de terapia metronómica combinan normalmente dosis bajas de ciclofosfamida o clorambucilo con AINES (antiinflamatorios no esteroideos). Según ciertos estudios se ha comprobado que la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) tiene una sobreexpresión en muchas células tumorales y esto estimula la angiogénesis debido al incremento de la producción de factores de crecimiento, estrechamente relacionados con esta (Clemente, 2013).

El uso de AINES anti COX-2 tiene efecto antitumoral en muchos tumores tanto por el efecto antiangiogénico nombrado como por su efecto inmunomodulador y participación en la formación y actividad de linfocitos T reguladores (Mander et al, 2018)

La terapia metronómica se emplea normalmente en tumores de tipo poco proliferativo (de bajo grado) con un elevado potencial angiogénico como por ejemplo los sarcomas de tejidos blandos, o en tumores que no son tratables de otra manera o metastáticos.

El principal gran problema que encontramos en el empleo de metronómica es la falta de estudios bien diseñados, la diversidad de protocolos y dosis y la diferencia entre resultados puesto que no existen protocolos estandarizados para tipos tumorales concretos, lo que dificulta la comparativa entre casos.

ORIGEN DE LA TERAPIA METRONÓMICA

La terapia metronómica surge como evidencia de que la quimioterapia convencional ha alcanzado un techo, es decir, no hay estudios publicados en los últimos años que mejoren los resultados de eficacia de esta terapia notablemente, y si los hay son a expensas de un mayor número de efectos secundarios para el paciente.

Esta terapia surgió aproximadamente hace unos 40 años. Folkman en 1972, fue quien propuso una hipótesis cuyos puntos se han ido demostrando posteriormente: (Clemente, 2013)

- Para el crecimiento del tumor este necesita vasos sanguíneos que lo alimenten, sin los cuales no es capaz de aumentar su tamaño en gran medida.
- Para que el tumor genere vasos sanguíneos existen “factores” que pueden ser controlados para evitar el crecimiento.
- La terapia metronómica no consigue la remisión del tumor pero si lo mantiene en un tamaño convirtiéndolo en una enfermedad crónica.
- Propuesta como una nueva forma de tratamiento para aquellos casos refractarios a regímenes convencionales con la idea de utilizar como diana terapéutica la vasculatura o angiogénesis tumoral en lugar de centrarse directamente en las células neoplásicas como tal.

Además, se cree que puede estar relacionada con el restablecimiento de la respuesta inmune antitumoral que suele presentarse disminuida en humanos y animales con cáncer (inmunodeprimidos).

El uso combinado de Terapia metronómica junto con quimioterapia convencional, radiación o incluso terapia molecular dirigida está emergiendo como una nueva estrategia contra el cáncer (Del Castillo, 2017).

Las principales ventajas en veterinaria a primera vista son su bajo coste, la escasa necesidad de monitorizar al paciente (menos control exigido) y la presencia de pocos efectos adversos, todo ello debido a sus bajas dosis empleadas. **(Véase Tabla 1)**

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TERAPIA METRONÓMICA

El mecanismo de acción de la terapia metronómica presenta tanto efectos antiangiogénicos como inmunomoduladores que le diferencian notablemente del resto de terapias oncológicas de las que disponemos en la medicina veterinaria. Estos son los mecanismos de acción destacados (Correal et al, 2017; Del Castillo, 2017):

- * **Efecto INHIBITORIO sobre la angiogénesis tumoral;** es decir, se inhibe la vascularización del tumor y por tanto su desarrollo y crecimiento se ve notablemente disminuido.
- * **Citotoxicidad selectiva hacia las células endoteliales:** Existe una sensibilidad intrínseca de las células endoteliales a dosis muy bajas de quimioterapia, y esto explicaría por qué los tejidos sanos pueden estar algo protegidos durante los protocolos de quimioterapia metronómica, a la vez que los nuevos vasos sanguíneos del tumor son inhibidos de manera más selectiva.
- * **Células endoteliales progenitoras circulantes (CEPs):** Estas células producidas en la médula ósea son vitales en la angiogénesis tumoral. La movilización de estas células se sabe que ocurre en respuesta a varias moléculas pro-angiogénicas, por tanto, es una diana para el tratamiento antiangiogénico (TM) que neutraliza estos factores de crecimiento.
- * **Efecto inmunomodulatorio:** algunos fármacos citotóxicos a bajas dosis, (por ejemplo la ciclofosfamida), pueden provocar un efecto modulador sobre las células inmunes presentes en el microambiente tumoral. La destrucción de las células tumorales puede ser mediada por respuesta de linfocitos (T citotóxicos, T-helper y natural killer) y esta respuesta influenciada a su vez por los linfocitos T reguladores, los cuales se encuentran aumentados en pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con tumores sólidos tales como carcinomas, sarcomas o melanomas. Aunque dosis altas de quimioterapéuticos pueden disminuir los linfocitos de todos los tipos, las dosis bajas y continuadas disminuyen de manera selectiva solo los linfocitos T reguladores para una mejor respuesta inmune frente al tumor (Correal et al, 2017).

ESTUDIOS REALIZADOS EN MEDICINA HUMANA SOBRE LA TERAPIA METRONÓMICA

Se han realizado estudios en medicina humana acerca de la quimioterapia metronómica en los cuales se evaluaban distintos tipos de protocolos de tratamiento, pero todos ellos envolvían algún fármaco a dosis y pauta metronómica, como la ciclofosfamida, el etopósido o la vinorelbina, entre otros.

Un estudio en concreto fue realizado a 107 mujeres con cáncer de mama progresivo, avanzado y refractario y la tasa de respuesta en este caso tratándose de una población tratada previamente fue de un 26%, con un control y estabilidad de la enfermedad de un 56,4% y una duración de esta respuesta de 4,6 meses. Más allá de esto, el estudio también demostró una escasa proporción de efectos adversos inferior al 5% (Cazzaniga et al, 2019).

Además, existen otros estudios en humanos con diferentes tipos de cáncer tales como hemangiosarcomas, melanomas, sarcomas de partes blandas y cáncer de próstata, por ejemplo (Huijts et al, 2019).

LA CISTITIS HEMORRÁGICA ESTÉRIL

A pesar de que los efectos secundarios en tratamientos con terapia metronómica son poco frecuentes, la cistitis hemorrágica estéril es uno de los efectos adversos más comunes que puede desarrollarse concretamente con el tratamiento con ciclofosfamida que es el fármaco quizá más utilizado.

La incidencia de cistitis hemorrágica en perros oscila entre un 8 y 25 %, según un estudio realizado y es mayor cuanto más alta sea la dosis de ciclofosfamida empleada (Charney et al, 2003)

Se recomienda realizar urianálisis de manera periódica y suspender inmediatamente el tratamiento en presencia de algún signo de cistitis hemorrágica, tales como hematuria, polaquiuria, estranguria, etc. Además, se podría realizar un cultivo para descartar la presencia de infecciones secundarias, pero suelen dar resultados negativos normalmente.

Si se instaura una cistitis hemorrágica se debe proceder a la suspensión inmediata del tratamiento empleado, y se procede a la elección de un tratamiento adecuado que suele consistir simplemente en un buen manejo analgésico del paciente durante el curso de la patología hasta su completa recuperación.

En la imagen a continuación se observa a la izquierda un coágulo de sangre expulsado durante la micción de una hembra de la especie canina que había sido sometida a un tratamiento con ciclofosfamida durante aproximadamente once meses (**Véase foto 3**).

En la imagen de la derecha se observa una masa compatible con el coágulo de la izquierda, adherido a la pared de la vejiga, que casualmente desapareció ecográficamente tras la expulsión de este. (punta de flecha de color rojo)

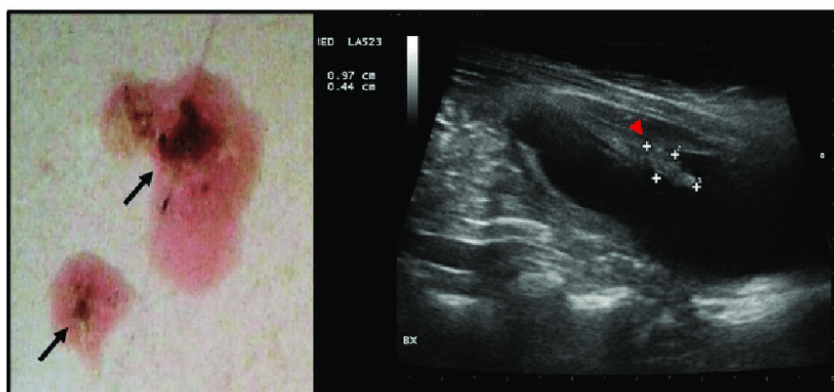


Foto 3. María Lucía Correal/ Servicio de Oncología Veterinaria, Hospital veterinario “Gobernador Laudo Natel”, FCAV (Unesp)

Existen estudios sobre el empleo de distintos fármacos que disminuyen la incidencia de la cistitis hemorrágica en tratamientos prolongados con ciclofosfamida, tales como la furosemida por ejemplo, (a dosis de 1 mg/kg) previamente a la administración intravenosa de ciclofosfamida (Laberke et al, 2014).

DIFERENCIAS ENTRE QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL Y METRONÓMICA

La terapia metronómica difiere de la quimioterapia convencional en aspectos tan importantes como la dosificación del fármaco o el método de administración de éste, lo que hace que a pesar de ser ambas terapias que emplean fármacos citotóxicos posean diferencias entre ellas muy evidentes (**Véase tabla 1**).

| | QUIMIOTERAPIA | TERAPIA METRONÓMICA |
|----------------------|--|-------------------------------------|
| OBJETIVO | Citotoxicidad directa | Antiangiogénesis e inmunomodulación |
| DOSIS DE FÁRMACO | Máxima | Mínima (dosis bajas) |
| ADMINISTRACIÓN | Periodos de descanso | Continua |
| DESCANSO | Sí son necesarios | NO son necesarios |
| EFFECTOS SECUNDARIOS | Más efectos secundarios por la citotoxicidad | Menos efectos secundarios |

Tabla 1. Diferencias entre quimioterapia convencional y metronómica (Martínez de Merlo, 2018).

RECEPTORES DE TIROSINA QUINASA (RTK)

Los receptores de la tirosina quinasa son receptores de factores extracelulares de crecimiento que facilitan la comunicación de señales extracelulares al interior celular, mediando funciones de crecimiento, supervivencia, invasión y angiogénesis.

Los RTKs están formados por monómeros en su superficie y al unirse a los factores de crecimiento, se dimerizan y autofosforilan iniciando una cadena de señales intermedias intracelulares que inducen la proliferación celular y acaban en una célula con expresión genética anómala (Arconada, 2018).

Estos receptores solo deberían activarse cuando el factor de crecimiento extracelular se une al receptor pero si se produce una activación inapropiada se fomenta el fenotipo neoplásico por estos mecanismos:

- Estimulación por factores de crecimiento producidos por las células tumorales.
- Sobreexpresión de los receptores que lleva a la dimerización del receptor de manera espontánea.
- Mutaciones de los receptores tirosina quinasa que dan lugar a un cambio morfológico del receptor que conlleva una activación constante en la ausencia del factor de crecimiento.

Por tanto, se sabe que los RTK están directamente relacionados con la patogenicidad tumoral. En veterinaria el receptor más importante es el llamado KIT (Stem cell factor), presente en todos los mastocitos y en gran parte de los mastocitomas (London, 2014).

Además de estar implicados en el fenotipo tumoral los RTK están relacionados de forma activa con la angiogénesis. Es decir, los factores de crecimiento liberados por el tumor durante la angiogénesis deben unirse a receptores específicos de tipo tirosina quinasa, como por ejemplo el VEGFR (Receptor del factor de crecimiento endotelial), el PDGFR (Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y el FGFR (Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos). Si no se unen los receptores a estos factores de crecimiento no se produce la angiogénesis. Se ha comprobado la presencia de ciertos RTK en muchos tumores, por ejemplo el VEGFR 2, PDGFR, FGFR 1 y 2 (Urruticoechea et al, 2013).

RTKs IMPLICADOS EN LA ANGIOGÉNESIS Y CRECIMIENTO TUMORAL

Existen una serie de receptores que participan activamente en el proceso de angiogénesis y crecimiento tumoral y por tanto van a ser de vital importancia para el mecanismo de acción de los inhibidores tirosina-quinasa. Los receptores más importantes, su localización y su función concreta se resumen a continuación:

(Véase tabla 2).

| RECEPTOR | FACTORES DE CRECIMIENTO | LOCALIZACIÓN DEL RECEPTOR | PAPEL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO |
|--|---|----------------------------------|---|
| VEGFR: Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular | VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular | Células endoteliales y tumorales | Migración y proliferación endotelial |
| PDGFR: Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas | PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas | Pericitos, células estromáticas | Proliferación y migración de células endoteliales |
| c- KIT: Receptor del factor de crecimiento de la célula madre o hemocitoblasto | SCF: Factor de crecimiento de la célula madre o del hemocitoblasto | Mastocitos y células tumorales | Crecimiento de las células del tumor |

Tabla 2. RTKs clave implicados en la angiogénesis y crecimiento tumoral (London, 2009)

INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA EN VETERINARIA

Tal y como se ha descrito en el mecanismo de acción de los receptores tirosina-quinasa, éstos participan activamente en el proceso de angiogénesis tumoral y proliferación celular.

TOCERANIB FOSFATO (PALLADIA®)

¿Qué es toceranib fosfato?

Toceranib fosfato es un fármaco que se emplea como terapia dirigida con una actividad de dos tipos: por un lado antiangiogénica y por el otro antiproliferativa.

Actúa bloqueando de manera selectiva la actividad de los tres receptores implicados descritos anteriormente (VEGFR, PDGFR, c-KIT).

Los estudios han demostrado que la inhibición de manera combinada de los tres receptores es más eficaz para la interrupción de la angiogénesis y el consecuente crecimiento tumoral que bloquear únicamente uno de los dos tipos solo. También se ha demostrado que la inhibición tanto de receptores mutados 'kit como no mutados inhibe el crecimiento del tumor provocando la apoptosis celular en células tumorales cultivadas (Liao et al, 2002).

La acción doble de Palladia® y la inhibición simultánea de ambos tipos de receptores conllevan tanto a la detención del crecimiento tumoral como a la remisión de este tanto parcial como completa en algunos casos (Mathie et al, 2012).

INDICACIONES DE TOCERANIB FOSFATO

El toceranib fosfato (Palladia®) está indicado en el tratamiento de mastocitomas (MCT) cutáneos y recurrentes no extirpables quirúrgicamente de grado II (intermedio) o grado III (alto) de los perros. Se ha demostrado su eficacia en mastocitomas con o sin metástasis en ganglios linfáticos regionales. Su presentación es en comprimidos que se administran vía oral, por el propietario en casa (London et al, 2009).

EFICACIA EN EL TRATAMIENTO CON TOCERANIB FOSFATO

El ensayo clínico realizado en diez centros oncológicos de referencia incluyó 151 perros todos ellos con mastocitomas diagnosticados, algunos con afectación de ganglios linfáticos regionales y otros no.

La fase ciega del ensayo duró un periodo de 6 semanas y se produjo una mejoría estadísticamente muy significativa de un 59,5% en la tasa de respuesta objetiva frente al placebo.

Los resultados fueron un 16% de los perros tuvieron una respuesta completa al tratamiento con Palladia®, un 31,3% presentaron respuesta parcial y un 12,2% estabilizaron la enfermedad un periodo igual o superior a 10 semanas.

Se demostró la eficacia del tratamiento tanto en tumores mutados c-kit como en los no mutados siendo los primeros los que obtuvieron una mayor tasa de respuesta. La eficacia se produjo por igual tanto en tumores con afectación de ganglios linfáticos regionales como los que no. La calidad de vida de los pacientes mejoró significativamente ($p=0,030$) (London et al, 2009).

Otros estudios realizados también demuestran la eficacia del tratamiento para tumores de otro tipo como linfomas, sarcomas y carcinomas, obteniendo remisión completa en algunos pacientes y en otros una respuesta parcial (London et al, 2011).

Además existe un estudio sobre el empleo de este fármaco en tumores mamarios felinos (Borrego, 2017). En él se obtuvo un 5,8% de remisiones completas, un 29,4% de remisiones parciales y un 35,2 % de casos de enfermedad estable. El 29,6 % restante no presentó respuesta frente al tratamiento con toceranib fosfato.

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TOCERANIB FOSFATO:

Los posibles efectos secundarios presentes en los tratamientos con Toceranib fosfato son bastante semejantes a los que podría provocar el propio mastocitoma normalmente.

Los efectos adversos que se dan con más frecuencia son los gastrointestinales (vómitos y diarreas) pero también se suelen dar otros tales como letargia, anorexia, cojeras y pérdida progresiva de peso en algunos casos (Bernabé et al, 2013).

Es totalmente necesario hacer un seguimiento periódico del paciente para comprobar el estado general de salud, realizar una anamnesis completa y una revisión tanto del peso como de los valores analíticos (sanguíneos y urinarios especialmente). En cuanto a los análisis de orina prestar especialmente atención a la presencia de proteinuria, que conllevaría una modificación inmediata del tratamiento o incluso su supresión total. Valorar que no se produzca un aumento de las enzimas hepáticas en cuanto a la bioquímica y en la hematología, valorar posibles anemias u otras patologías (tales como neutropenia) que pudieran resultar consecuencia del tratamiento o interferir en este).

La realización de estos controles rutinarios en los animales tratados con Palladia®, así como la modificación de las dosis y los programas de tratamiento ayudan a minimizar las reacciones adversas que pudieran producirse tras su administración.

Si se produjesen estos efectos secundarios se recomienda una terapia de apoyo y un ajuste de la dosificación, o bien reduciendo la dosis o deteniendo por completo el tratamiento.

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON TOCERANIB

FOSFATO (PALLADIA®)

Tras la instauración de un tratamiento con toceranib fosfato es totalmente necesario y así ha de hacerse saber al propietario, la realización de controles periódicos tras el comienzo de la administración del fármaco, para comprobar el estado de salud del animal, su respuesta frente al tratamiento y la presencia de posibles efectos adversos para en caso afirmativo corregirlos con la mayor brevedad posible. **(Véase tabla 3).**

| TIEMPO | TIPO | REVISIÓN | PESO | HEMATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA | SEROLOGÍA | ANÁLISIS DE ORINA |
|-----------------------|-------------------------------|----------|--------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| Inicio | Visita | Sí | Obligatorio vigilar | OBLIGATORIO | OBLIGATORIO | OBLIGATORIO |
| Semana 1 | Visita (o llamada telefónica) | Sí | Opcional vigilar | OPCIONAL | NO | NO |
| Semana 2,3 y 5 | Visita (o llamada telefónica) | Sí | Opcional vigilar | OPCIONAL | NO | NO |
| Semana 4 | Visita | Sí | Obligatorio vigilar | OBLIGATORIO | OBLIGATORIO | OBLIGATORIO |
| Semana 6 | Visita | Sí | Obligatorio vigilar | OBLIGATORIO | OBLIGATORIO | OBLIGATORIO |
| Cada 4 semanas | Visita (o llamada telefónica) | Sí | Opcional vigilar | OPCIONAL | OPCIONAL | OPCIONAL |

Tabla 3. Seguimiento del tratamiento con Toceranib fosfato (Palladia®). (Ejemplo de programación para el seguimiento de un paciente)

DOSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON TOCERANIB FOSFATO

La dosificación inicial establecida para el tratamiento con toceranib fosfato (Palladia®) es de 2,5 mg/kg en pauta de días alternos para facilitar el recordatorio al propietario (lunes, miércoles y viernes). Esta dosis se basa en la valoración veterinaria del paciente en función de su estabilidad y su estado clínico. Se realizará además un seguimiento exhaustivo especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. Es fundamental estar en contacto con el propietario para valorar de manera precoz la posible presencia de efectos adversos que pudieran interferir o modificar el tratamiento, bien ajustando dosis o bien deteniéndolo.

Para valorar la respuesta eficaz se mide el tamaño del tumor (según los criterios de RECIST) y se valora el progreso de este. El tratamiento solo debe continuar si la enfermedad se mantiene estabilizada o si se produce una remisión parcial o completa del tumor, siendo el fármaco siempre bien tolerado.

MASITINIB (MASIVET®) ¿Qué es el masitinib?

El masitinib es el principio activo del Masivet®. Es otro inhibidor de la tirosina-quinasa que inhibe de forma selectiva el receptor c-kit. Además, inhibe otros receptores tales como el PDGFR (Receptor del factor derivado de crecimiento de las plaquetas), las proteínas Lyn y FAK y abre nuevas perspectivas para el tratamiento de tumores diferentes al mastocitoma y para la prevención de la metástasis, bien de forma individual o combinado con otros anticancerígenos.

Como ya se ha explicado al principio, está especialmente indicado para la inhibición selectiva de mastocitos que presenten mutación en el receptor c-kit.

Su mecanismo de acción se basa en controlar la proliferación, diferenciación y degranulación de los mastocitos lo cual es beneficioso también para otros procesos que cursen con alteraciones de estos. Por ejemplo, los mastocitos están involucrados en reacciones inmunes y enfermedades inflamatorias crónicas como el asma o la dermatitis atópica.

Se ha demostrado la ralentización de la progresión del tumor y las metástasis con el empleo de masitinib (Ogilvie et al, 2011).

EFFECTOS SECUNDARIOS MASITINIB

Masitinib es un fármaco normalmente es muy bien tolerado y la incidencia de efectos adversos que aparecen con el tratamiento es muy baja.

Suelen darse síntomas gastrointestinales, como diarrea y vómitos. Normalmente se deben al propio tumor y no al fármaco en sí mismo. Se controlan fácilmente mediante el empleo de antihistamínicos anti H2. (Daly et al, 2011). También puede aparecer pérdida de apetito, astenia, edema periférico y zonas alopécicas (3-10 % de los pacientes).

Se puede dar anemia hemolítica, moderada, un aumento de la ALT, en menor frecuencia. Por ello es importante realizar chequeos periódicos a los animales para controlar tanto parámetros de la serie roja como parámetros hepáticos, etcétera.

El síndrome de pérdida de proteínas es un síndrome que puede aparecer debido a una disminución significativa de la albúmina sérica, por tanto, es vital controlar los niveles proteicos (concretamente la albúmina) durante los primeros tres meses de tratamiento aproximadamente cada 15 días. Si los niveles de albúmina son inferiores a 20 g/L se suspende el tratamiento de inmediato.

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1 (“BRUCE”)

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Se presenta en marzo del 2018 en el Hospital Bruce, un perro macho mestizo de 12 años. El propietario había observado que desde hacía 4 días le había aumentado el tamaño de los testículos.

EXPLORACIÓN GENERAL:

El animal presentaba inflamación generalizada de la región periprepucial y zona inguinal. Además, se observa edema escrotal y una lesión ulcerada en la región periprepucial junto a la fuerte inflamación regional. Debido a la sospecha de un proceso de tipo neoplásico se procedió a la punción con aguja fina (PAF) de ambas lesiones.

DIAGNÓSTICO:

El resultado de la citología fue compatible con un mastocitoma de alto grado estimado.

Tras el diagnóstico se planteó el estadiaje. Se realizó la punción ecoguiada y bajo sedación de bazo, hígado y ganglios ilíacos para valorar la posible metástasis. El resultado de estas citologías confirmó la afección de los ganglios y la metástasis muy probable en hígado y bazo. Se descartó la cirugía al tratarse de un mastocitoma inoperable y metastático y se propuso un tratamiento con masitinib y prednisona.

La inflamación se redujo considerablemente en la primera semana de tratamiento y la lesión ulcerada comenzó a cicatrizar. En las dos semanas siguientes la lesión disminuyó 0.5 cm (enfermedad estable).

Clínicamente Bruce, estaba bien y no presentaba efectos adversos al tratamiento.

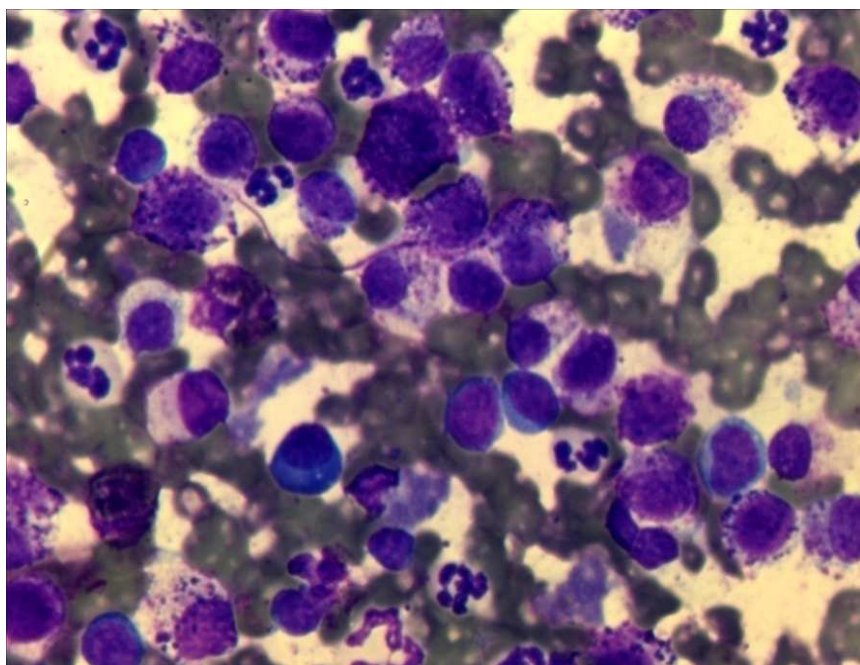


Foto 4. PAF Ganglios linfáticos (Mastocitos) / Dra. M. Aceña Fabián

A los 40 días de tratamiento el animal seguía clínicamente estable pero la analítica de control mostró una ALT muy elevada de 700 UI/ml (referencia: 10-125 UI/ml), leucopenia de 1480/mm³ (referencia: 6.000-17.000/mm³).

Se retiró el tratamiento con masitinib y se redujo la dosis de corticoides. A los 15 días acudió a revisión, la extensión del tumor había aumentado 0.5 cm pero en la analítica de control la ALT había bajado a un valor de 297 UI/ml, por lo tanto se reinstauró de nuevo el tratamiento con masitinib.

Dos semanas después el animal se encontraba muy decaído, con falta de apetito y la lesión había aumentado algo de tamaño. Además, la analítica mostró de nuevo una ALT aumentada más del triple del valor de referencia por lo que hubo que retirar el tratamiento con masitinib. Ante el empeoramiento clínico del animal y la imposibilidad de controlar la neoplasia se decidió la eutanasia.

Este caso muestra un protocolo terapéutico de un mastocitoma de alto grado metastático con masitinib. Al principio resultaba imposible medir la extensión de la lesión porque era una “inflamación” difusa de la región inguinal y prepucio (además del edema del escroto). Enseguida, junto con la administración de prednisona la inflamación y el edema de la región se resolvió y en 19 días la lesión incluso ulcerada empezó a remitir aunque no lo suficiente (menos de un 25%).

CONCLUSIONES DEL CASO:

En este caso el paciente mostró una mejoría inmediata con el tratamiento instaurado desde la primera semana pero debido a la aparición analítica de una ALT muy elevada el tratamiento tuvo que ser suspendido y reinstaurado posteriormente por una extensión de la lesión, aunque ya no hubo ninguna respuesta sino que el animal empeoró clínicamente y se procedió a la eutanasia. No puede considerarse una respuesta parcial al tratamiento siquiera porque no se redujo suficientemente la lesión inicial. Aunque el tratamiento fue el indicado, es una respuesta totalmente predecible en este tipo de mastocitomas tan agresivos.

CASO CLÍNICO 2 (“ PLUMA”)

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Pluma es una hembra de la especie canina de raza husky de 9 años que se presenta en consulta el 12 de marzo de 2018 por un problema de poluria/polidipsia (PU/PD).

EXPLORACIÓN GENERAL Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Se le realiza una analítica y se encuentra hipercalcemia. Ante la sospecha de hipercalcemia paraneoplásica y siendo la exploración de todos los ganglios periféricos normales, se practica un tacto rectal y se detecta una gran masa de unos 6 cm en el saco anal derecho y aumento de tamaño del izquierdo.

Se realiza ecografía de abdomen y se encuentran los ganglios ilíacos muy aumentados de tamaño (5 cm y 5,7 cm). Se realiza PAF de la masa del saco anal y de ganglio iliaco siendo la imagen citológica de neoplasia neuroendocrina compatible con un adenocarcinoma de sacos anales con metástasis en ganglios ilíacos. Se realiza también radiografía de tórax y no se detecta patrón metastático.

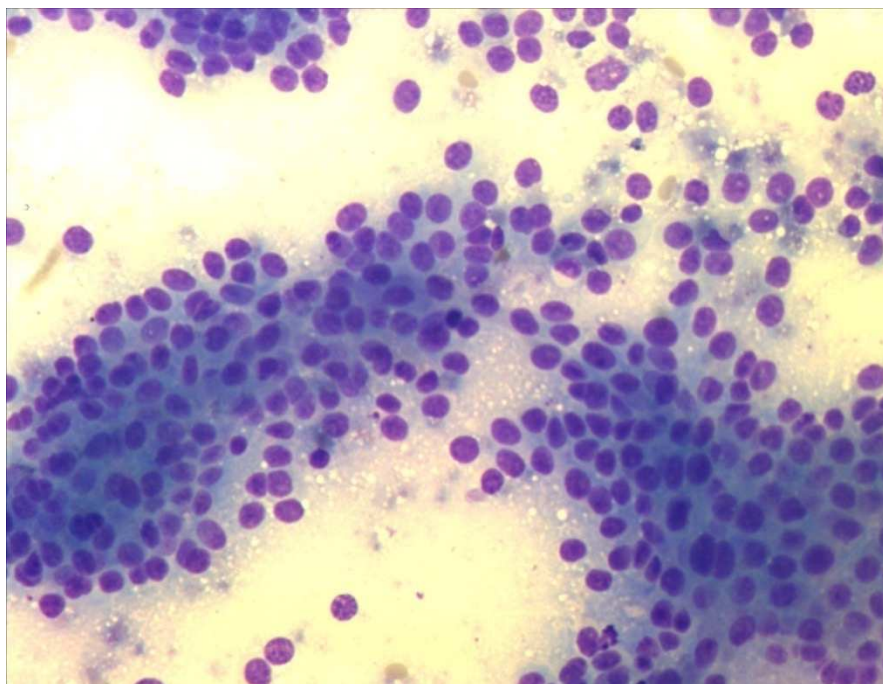


Foto 5. PAF sacos anales, imagen citológica compatible con tumor neuroendocrino (adenocarcinoma de sacos anales)

TRATAMIENTO:

Se instaura un tratamiento a base de toceranib fosfato vía oral (2,5 mg/kg/ pauta de administración lunes, miércoles y viernes) junto con firocoxib vía oral (5 mg/kg/día). Se programan controles mensuales con analítica completa (hemograma, perfil bioquímico y urinalásis con UP/C), control de presión arterial y ecografía de abdomen cada tres meses. La PU/PD se corrige completamente en 15 días. El tamaño de los sacos anales disminuye un 50 % en dos meses (remisión parcial) y se ha mantenido estable. El tamaño de los ganglios iliacos se mantiene prácticamente estable (enfermedad estable).

No se han detectado efectos adversos del tratamiento y el tiempo de supervivencia hasta la actualidad es de 455 días.

CONCLUSIONES DEL CASO:

Es un caso que presenta muy buena respuesta frente al tratamiento con ITKs, en este caso toceranib fosfato, observándose una reducción a la mitad de la lesión inicial y la estabilidad de la enfermedad, sin presencia de ningún efecto adverso o empeoramiento clínico.

Podemos decir que este caso sí que presenta una remisión parcial. Además, el tiempo de supervivencia es muy elevado teniendo en cuenta el estadiaje, ya que se encontraron metástasis desde el momento de su diagnóstico. Todo ello teniendo en cuenta que no es el tipo tumoral para el que está registrado Palladia®.

CASO CLÍNICO 3 (“NUBE”)

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Nube es una perra mestiza de 4 años de edad que se presenta en consulta en enero de 2016 por una segunda opinión sobre una presunta “conjuntivitis” que no se resuelve y por dificultad en la prensión mandibular.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Se diagnostica un Síndrome de Horner y en la valoración se establece su origen en una posible lesión del oído interno en lado derecho. Se realizan radiografías de cráneo, encontrándose osteolisis del arco cigomático. Se toma una biopsia y se realiza una PAF.

La biopsia resultó no representativa y la citología fue compatible con un sarcoma.

Se propone hacer un TAC para valorar la extensión de la lesión y el estudio confirmó la marcada destrucción ósea en la parte derecha del cráneo afectando al menos los huesos parietal, las partes timpánica, cigomática y escamosa del hueso temporal, el hueso cigomático, pterigoide y occipital con márgenes mal definidos. Además, se observó una masa con densidad de tejido blando que penetraba en la cavidad craneal y destruía la fisura orbitaria, el foramen ovale y el foramen rotundum, infiltrando, al menos los pares craneales III, IV, V y VI. No se detectaron metástasis en otros órganos.

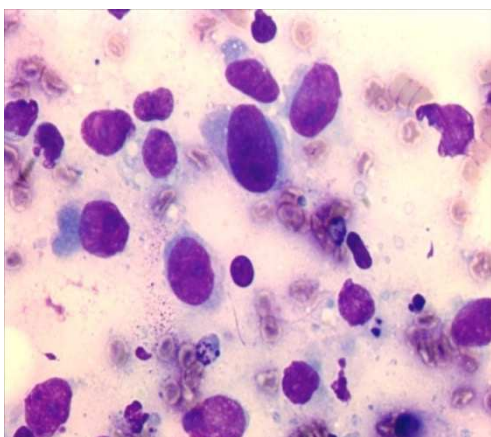


Foto 6. Citología compatible con sarcoma

TRATAMIENTO:

Se propuso quimioterapia a base de carboplatino intravenoso (5 ciclos) junto con firocoxib vía oral que se inició en febrero de 2016 y finalizó en mayo de 2016. No hubo efectos adversos importantes de la quimioterapia salvo un episodio de neutropenia no muy severa y el animal clínicamente estaba muy bien.

En junio de 2016 se inició quimioterapia metronómica con ciclofosfamida vía oral (15 mg/m²/día). Se realizaron controles cada mes o mes y medio manteniéndose el animal estable sin que hubiera alteraciones clínicas ni analíticas.

Seis meses después, en junio de 2017, desarrolló cistitis hemorrágica. Se suspendió el tratamiento con ciclofosfamida y se sustituyó por clorambucilo vía oral (4 mg/m²/día).

En diciembre de 2017 Nube estaba clínicamente muy bien y se realizó un nuevo TAC para valorar la respuesta a todo el tratamiento. Las lesiones craneales habían mejorado considerablemente, pero se detectaron metástasis en pulmón y en ganglio axilar izquierdo. Se realizó una PAF del ganglio observándose el mismo tipo de morfología celular que en la citología del tumor craneal realizada un año antes.

Se propuso un nuevo protocolo de quimioterapia a base de doxorubicina intravenosa (cinco ciclos) que finalizó en mayo de 2018. Como efectos adversos, aunque no supusieron interrupción del tratamiento, se desarrolló hiperpigmentación en algunas áreas cutáneas y algo de anorexia puntual. En las radiografías de tórax de control al finalizar los ciclos de doxorubicina se comprobó el control de las metástasis (remisión completa). El ganglio axilar siguió palpable, pero de tamaño muchísimo menor (remisión parcial). Desde esa fecha se retomó el tratamiento con clorambucilo a dosis metronómica.

Casi un año después, en abril de 2019 en un control radiográfico se detectaron de nuevo las metástasis pulmonares, esta vez de mayor tamaño y se propuso iniciar un nuevo protocolo de carboplatino intravenoso. El ganglio axilar no había aumentado significativamente. Hasta el momento actual Nube sigue estable y en tratamiento con carboplatino.

El tiempo de supervivencia total es de 1260 días (3 años y 6 meses)

CONCLUSIONES DEL CASO:

Nube es un caso muy complejo sobre distintos tipos de respuesta frente al tratamiento quimioterápico. En un comienzo se obtuvieron muy buenos resultados consiguiendo una mejora considerable de las lesiones óseas halladas mostrando respuesta a un tratamiento combinado de quimioterapia “convencional” (carboplatino) y metronómica consiguiendo un tiempo de remisión parcial muy largo. Aunque la neoplasia progresó con las lesiones metastáticas pulmonares y del ganglio axilar, se volvió a conseguir una buena respuesta de nuevo a la combinación de quimioterapia convencional (doxorubicina) y metronómica. Recientemente Nube ha empeorado sus metástasis pulmonares que habían casi remitido en 2018. Aunque habrá que ir valorando la respuesta al nuevo tratamiento al que se está sometiendo el tiempo de supervivencia total de Nube es excepcional



Foto 7. Radiografías 2018-2019 Nube.

CONCLUSIONES DEL TRABAJO:

Una vez realizado este trabajo, se exponen a continuación las conclusiones obtenidas:

- El conocimiento de la oncología veterinaria está actualmente experimentando un gran avance en cuanto a opciones de tratamiento y terapias innovadoras incorporadas de la medicina humana, por lo que se prevé cada vez una mayor y mejor supervivencia de los pacientes frente al cáncer.
- La terapia metronómica es una terapia que se está utilizando con gran frecuencia en los últimos años pero que aún necesita gran cantidad de estudios e investigación para conseguir idealizar protocolos (tipo de tumor, estadio clínico, tipo de fármaco, dosis), con los que se obtengan respuestas más uniformes frente al tratamiento.

- Los inhibidores de la tirosina quinasa son fármacos empleados en veterinaria con una vía de administración muy cómoda para el propietario debido a su administración oral.
- Actualmente el registro de acción de los inhibidores de la tirosina quinasa en veterinaria está limitado a los mastocitomas, aunque se conoce el efecto frente a otras neoplasias, por tanto, se debería investigar nuevas moléculas capaces de realizar la misma función en distintos tipos de tumores.
- Los efectos adversos que siempre se han criticado como método de decisión para utilizar la quimioterapia se han reducido notablemente en estas nuevas terapias, debido a la reducción de dosis como es el caso de la terapia metronómica, o la acción de fármacos mucho más selectivos como es el caso de los inhibidores de la tirosina quinasa.

SUMMARY:

Once this work has been carried out, the following conclusions are:

- Knowledge of veterinary oncology is currently experiencing a great advance in terms of innovative treatment options and new therapies of human medicine. This means that patients are increasingly expected to survive longer and better in the face of cancer.
- Metronomic therapy is a therapy that is being used with more frequency in recent years but that still needs a lot of studies and research to get idealized protocols (type of tumor, clinical stage, type of drug, dose), with more uniform responses to treatment.
- Tyrosine kinase inhibitors are drugs used in veterinary medicine with a route of administration very comfortable for the owner due to their oral administration.
- Currently, the record of action of tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine is limited to mastocytomas, although the effect against other neoplasms is known. Therefore, new molecules capable of doing the same function should be investigated in different types of tumors
- The adverse effects that have always been criticized as a decision method to use chemotherapy have been significantly reduced in these new therapies, due to the reduction of doses such as metronomic therapy, or the action of much more selective drugs such as tyrosine kinase inhibitors.

BIBLIOGRAFÍA

Alexander, C., Cronin, K., Silver, M., Gardner, H., & London, C. (2018). The addition of metronomic chemotherapy does not improve outcome for canine splenic haemangiosarcoma. *Journal Of Small Animal Practice*, 60(1): (pp.32-37).

Amaya, E. (2018). Receptor tirosin kinasa. Disponible en: <https://es.slideshare.net/EduardoAmaya2/receptor-tirosin-kinasa>

ANGIOGÉNESIS - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. (2019). Disponible en: <https://seom.org/43-Socios%20%20Formación%20y%20Recursos/Bases%20de%20la%20Oncolog%C3%ADa/157-angiogenesis?start=1>

Matsuyama, J. Woods, P. Anthony, J. Mutsaers, A.J. (2017). Evaluation of toxicity of a chronic alternate day metronomic cyclophosphamide chemotherapy protocol in dogs with naturally occurring cancer. *Can Vet J*, 58: (pp. 51-55).

Matsuyama, J. Valerie, J. Poirier, Mantovani, P. Robert, A. Foster, Mutsaers, A.J. (2017) Adjuvant Doxorubicin with or without Metronomic Cyclophosphamide for Canine Splenic Hemangiosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53,(6), (pp.304-312).

Bernabe, L. Portela, R. Nguyen, S. Kisseberth, W. Pennell, M. Yancey, M. & London, C. (2013). Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Veterinary Research*, 9(1): (pp.190).

Borrego, J.F. (2016). Fosfato de Toceranib (PALLADIA®) como nueva terapia en tumores mamarios caninos y felinos. (Tesis doctoral). Universidad Cardenal Herrera-CEU (Valencia). (pp. 32-40).

Burton, J. Mitchell, L. Thamm, D. Dow, S. & Biller, B. (2011). Low-Dose Cyclophosphamide Selectively Decreases Regulatory T Cells and Inhibits Angiogenesis in Dogs with Soft Tissue Sarcoma. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 25(4): (pp.920-926).

Cazzaniga, L. Biganzoli, L. Cortesi, S. De Placido, M. Donadio, A. Fabi, A. Ferro, D. Generali, V. Lorusso, A. Milani, E. Montagna, E. Munzone, L. Orlando, L. Pizzuti, E. Simoncini, C. Zamagni, G. (2019). Treating advanced breast cancer with metronomic chemotherapy: what is known, what is new and what is the future?. *Onco targets and therapy*, 12:(pp.2989-2997).

Charney, S., Bergman, P., Hohenhaus, A., McKnight, J. (2003). Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furose-mide: 216 cases (1990–1996). *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 222(10): (pp.1388-1393).

Clemente, P. (2013). Quimioterapia antiangiogénica metronómica. *Clin.Vet. peq. anim*, 33 (2): (pp.101-106).

Correal, M. Bortolotti Vièra, R. ,Camplesi, A. (2017). Terapia metronómica en el manejo del paciente veterinario con cáncer. *CES Medicina Veterinaria Y Zootecnia*. 12(3), (pp.195-210).

Daly, M. Sheppard, S. Cohen, N. Nabity, M.Moussy, A. Hermine, O. ,Wilson, H. (2011). Safety of Masitinib Mesylate in Healthy Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2): (pp. 297-302).

Del Barco, S. (2019). Disponible en:http://www.forodebateoncologia.net/wp-content/uploads/2016/06/24/24-6_Sonia_Del_Barco.pdf

Del Castillo, N. (2017). Quimioterapia, quimioterapia metronómica e inhibidores de la tirosina quinasas. Disponible en: <http://cvpba.org/wp-content/uploads/2017/09/QUIMIOTERAPIA-pdf.pdf>

Denies, S. Cicchelerio E, L. De Rooster, H. Daminet, S. Polis, I. Van de Maele, I. & Sanders, N. (2016). Immunological and angiogenic markers during metronomic temozolomide and cyclophosphamide in canine cancer patients. Disponible en: <https://biblio.ugent.be/publication/7156827>

Dobson, J. & Lascelles, B. (2014). Manual de oncología en pequeños animales. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona): Ediciones S. (pp. 131-146).

Domingo, V. Ruano, R. Martínez de Merlo, E. Rodríguez, E. Rollón, E. Aceña, C. Arconada, L. De Andrés, F.J. Del Castillo, N. (2018). Evaluación de la respuesta clínica y de los efectos secundarios del toceranib fosfato en perros con tumores no mastocitoma. Congreso ESVONC Lisboa.

Elmslie, R. Glawe, P. Dow, S. (2008). Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam Effectively Delays Tumor Recurrence in Dogs with Incompletely Resected Soft Tissue Sarcomas. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 22(6):(pp.1373-1379)

Expósito, J. (2018) Quimioterapia metronómica: a propósito de dos casos clínicos. *ARGOS PV* 32: (pp. 1-9)

Farmacología clínica de los antineoplásicos. Monografías Medicina Veterinaria. (2019). Disponible en:https://web.uchile.cl/vignette/monografiasveterinaria/monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_simple/0,1420,SCID%253D8672%2526ISID%253D435%2526PRT%253D8648,00.html

Folkman, J. (1972). Anti-angiogenesis: New Concept for Therapy of Solid Tumours. *Ann, Surg.* 175(3): (pp.409-416).

Huijts, C. Lougheed, S. Bodalal, Z. van Herpen, C. Hamberg, P. Tascilar, M. et al. (2019). The effect of everolimus and low-dose cyclophosphamide on immune cell subsets in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase I clinical trial. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 68(3): (pp.503-515).

Laberke, S., Zenker, I., & Hirschberger, J. (2014). Mesna and furosemide for prevention of cyclophosphamide-induced sterile haemorrhagic cystitis in dogs – a retrospective study. *Veterinary Record*, 174(10), (pp.250).

Lana, S. U'ren, L.Plaza, S. Elmslie, R. Gustafson, D. Morley, P. & Dow, S. (2007). Continuous Low-Dose Oral Chemotherapy for Adjuvant Therapy of Splenic Hemangiosarcoma in Dogs. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), (pp.764).

Lara, A. (2012)a. La terapia metronómica en oncología veterinaria. XI Congreso de Especialidades Veterinarias de Córdoba. GTA (Grupos de Trabajo de AVEPA).

Lara, A. (2012)b. Uso de los inhibidores de la tirosin kinasa en oncología veterinaria. XI Congreso de Especialidades Veterinarias de Córdoba. GTA (Grupos de Trabajo de AVEPA).

London, C. (2009). Tyrosine Kinase Inhibitors in Veterinary Medicine. *Topics In Companion Animal Medicine*, 24(3): (pp.106-112).

London, C. (2014). Small Molecule Inhibitors in Veterinary Oncology Practice. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 44(5): (pp.893-908).

London, C. Mathie, T. Stingle, N. Clifford, C. Haney, S. & Klein, M. et al. (2011). Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Veterinary And Comparative Oncology*, 10(3): (pp.194-205).

- Maj, E. Papiernik, D. Wietrzyk, J. (2016). Antiangiogenic cancer treatment: The great discovery and greater complexity (Review). *International Journal of Oncology*, 49: (pp.1773-1784).
- Mander, K. Finnie, J. (2018). Tumour angiogenesis, anti-angiogenic therapy and chemotherapeutic resistance. *Australian Veterinary Journal*, 96(10): (pp.371-378).
- Martínez de Merlo, E. Arconada, L. Sánchez, V. Trancón, S. Troya, D. (2018). Terapias oncológicas antian-giogénicas. *Consulta Difus Vet.* 251,(pp: 29-38).
- Martínez de Merlo, E. (2011). Manual práctico de oncología en pequeños animales. Madrid: Axón Comuni-cación.(pp. 43-54).
- Mitchell, L., Thamm, D., & Biller, B. (2012). Clinical and Immunomodulatory Effects of Toceranib Combined with Low-Dose Cyclophosphamide in Dogs with Cancer. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 26(2): (pp.355-362).
- Ogilvie, G. (2011). Masitinib - a targeted therapy with applications in veterinary oncology and inflammatory diseases. *CAB Reviews: Perspectives In Agriculture, Veterinary Science, Nutrition And Natural Resources*, 6(021): (pp.1-9).
- Romiti, A. Falcone, R. Roberto, M. Marchetti, P. (2016). Current achievements and future perspectives of metronomic chemotherapy. *Investigational New Drugs*, 35(3): (pp.359-374).
- Setyo, L. Ma, M. Bunn, T. Wyatt, K. ,Wang, P. (2017). Furosemide for prevention of cyclophosphamide-associated sterile haemorrhagic cystitis in dogs receiving metronomic low-dose oral cyclophosphamide. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(4): (pp.1468-1478).
- Tjostheim, S., Stepien, R., Markovic, L., Stein, T. (2016). Effects of Toceranib Phosphate on Systolic Blood Pressure and Proteinuria in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4): (pp.951-957).
- Tsai, K. Chan, T. Shaked, Y. (2019). Next Viable Routes to Targeting Pancreatic Cancer Stemness: Learning from Clinical Setbacks. *Journal Of Clinical Medicine*, 8(5): (pp. 702).
- Urruticoechea, A. Hernández, A. (2013). Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan. Sociedad Española de Oncología Médica. (SEOM).

Withrow, S., McEwen, E., & Vail, D. (2007). Small animal clinical oncology. Estados Unidos: Saunders.(pp.151-179).