

## 1.1 ANEXOS

1.2 **Anexo 1: Tabla 1.** Resumen de los estudios clínicos con terapia metronómica desarrollados en oncología veterinaria (Lara, 2012, p.8).

TIPO DE TUMOR	PROTOCOLO	NUMERO DE PERROS	RESULTADOS
Sarcomas de tejido blando con resección incompleta	Ciclofosfamida 10 mg/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 sin tratamiento
Carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria	Clorambucilo 4 mg/m <sup>2</sup> oral diario +/- AINEs	30	70% beneficio clínico. TSM 271 días
Diferentes tipos de neoplasias en estado avanzado	Clorambucilo 4 mg/m <sup>2</sup> oral diario	36	58% respuesta parcial o estable
Hemangiosarcoma esplénico estadio II	Ciclofosfamida 12.5-25 mg/m <sup>2</sup> oral diaria o alternada; etoposido 50 mg/m <sup>2</sup> oral diario, piroxicam 0.3 mg/Kg oral diario	9 tratados y 24 control	TSM 178 días
Diferentes tipos de tumores	Lomustina dosis media 2.82 mg/m <sup>2</sup> (AINEs permitidos)	64	36% beneficio clínico. Algunos perros recibieron otras terapias simultáneamente
Diferentes tipos de tumores	Satraplatino 5 mg/m <sup>2</sup> diario oral	24	70 % beneficio clínico incluye 6 perros con enfermedad microscópica
<b>Beneficio clínico (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable)</b>			
<b>TSM: tiempo de supervivencia media.</b>			

**1.3 Anexo 2: Tabla 2.** Reported Veterinary Metronomic Chemotherapy Protocols with Alkylating Agents (Withrow *et al.*, 2013, p.232).

TUMOR	CHEMOTHERAPY DRUG	DOSE	OTHER DRUGS	SETTING
Hemangiosarcoma <sup>100</sup>	Cyclophosphamide	12.5-25 mg/m <sup>2</sup> daily for 3 weeks, alternating with etoposide	Etoposide 50 mg/m <sup>2</sup> daily for 3 weeks Piroxicam daily 0.3 mg/kg	Adjuvant
Soft tissue sarcoma <sup>101</sup>	Cyclophosphamide	10 mg/m <sup>2</sup> daily or every other day	Piroxicam daily 0.3 mg/kg	Adjuvant
Soft tissue sarcoma <sup>78</sup>	Cyclophosphamide	12.5 mg/m <sup>2</sup> or 15 mg/m <sup>2</sup> daily	None	Gross disease
Multiple tumor types <sup>102</sup>	Cyclophosphamide	25 mg/m <sup>2</sup> daily	Celecoxib daily 2 mg/kg	First-line metastatic
Multiple tumor types <sup>103</sup>	Chlorambucil	4 mg/m <sup>2</sup> daily	None	Any
Multiple tumor types <sup>104</sup>	Lomustine	2.84 mg/m <sup>2</sup> daily	None	Any

**1.4 Anexo 3: Tabla 3.** Modified Staging System for canine tissue sarcomas (Withrow *et al.*, 2013, p.364).

Modified Staging System for Soft Tissue Sarcomas				
<b>Primary Tumor (T)</b>				
T1	Tumor ≤5 cm in diameter at greatest dimension			
T1a	Superficial tumor			
T1b	Deep tumor			
T2	Tumor >5 cm in diameter at greatest dimension			
T2a	Superficial tumor			
T2b	Deep tumor			
<b>Regional Lymph Nodes (N)</b>				
NO	No regional lymph node metastasis			
N1	Regional lymph node metastasis			
<b>Distant Metastasis (M)</b>				
MO	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
<b>Stage Grouping</b>	<b>Tumor (T)</b>	<b>Nodes (N)</b>	<b>Metastasis (M)</b>	<b>Grade</b>
I	Any T	NO	MO	I-II
II	T1a-1b, T2a	NO	MO	III
III	T2b	NO	MO	III
IV	Any T	N1	Any M	I-III
	Any T	Any N	M1	I-III

**1.5 Anexo 4: Tabla 4.** Protocolos de quimioterapia descritos para el hemangiosarcoma canino y tiempos de supervivencia en función del tratamiento elegido (del Castillo y del Portillo, 2014).

VAC	Día 1: doxorubicina 30 mg/m <sup>2</sup> IV + ciclofosfamida 100-150 mg/m <sup>2</sup> IV o PO a lo largo de 3-4 días.
	Día 8 y 15: vincristina 0,75 mg/m <sup>2</sup> IV.
	Día 22: repetir el ciclo durante un total de 4- 6 ciclos.
AC	Doxorubicina: 30 mg/m <sup>2</sup> IV cada 2-3 semanas + ciclofosfamida 100-150 mg/m <sup>2</sup> IV o PO a lo largo de 3-4 días.
	Día 22: repetir el ciclo durante un total de 4-6 ciclos.
Doxorubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV cada 2- 3 semanas. Repetir 4- 6 ciclos. Dosis en animales de menos de 10 kg: 25 mg/m <sup>2</sup> o 1 mg/kg.
<b>Supervivencia en función del protocolo empleado</b>	
VAC	145 días en perros con HSA esplénico.
AC	I: 250 días.
	II: 186 días.
	III: 87 días.

VAC: vincristina-doxorubicina-ciclofosfamida; AC: doxorubicina-ciclofosfamida.

Tratamiento	Número de perros	Supervivencia media
Esplenectomía	Diverso	19-86 días
Esplenectomía + VAC	6	145 días
Esplenectomía + AC	Diverso	141-179 días
Esplenectomía + metronómica	9	178 días

**1.6 Anexo 5: Tabla 5.** Efecto del grado tumoral en el porcentaje de supervivencia en perras (Cartagena, 2011, p121).

Grado	PORCENTAJE DE ANIMALES VIVOS AL AÑO DE LA CIRUGÍA	PORCENTAJE DE ANIMALES VISO A LOS 2 AÑOS DE LA CIRUGÍA
I	97.9%	97.9%
II	75.8%	66.4%
III	13.6%	13.6%

**Tabla 6.** Efecto del grado tumoral en el tiempo de supervivencia de las perras (Cartagena, 2011, p.121).

GRADO	MEDIA DE SUPERVIVENCIA EN MESES
I	17
II	14
III	7
IV	3

**1.7 Anexo 6: Tabla 7.** Tumores mamarios. Extracto de ponencias y comunicaciones. (Arus, 2008).

Tiempo de vida media (en semanas)		
Descripción histológica	Carcinoma invasivo	Carcinoma no invasivo
Carcinoma papilar	65	128
Carcinoma tubular	38	110
Carcinoma sólido	26	82
Carcinoma anaplásico	11	no aplicable