

Primer encuentro latinoamericano sobre quimioterapia metronómica y reposicionamiento de fármacos en Oncology Report.

Adriana Rosé¹, Nicolas André^{2,3,4}, Viviana R. Rozados⁵, Leandro E. Mainetti⁵, Mauricio Menacho Márquez⁵, María José Rico⁵, Paul Schaiquevich⁶, Milena Villarroel⁷, Lauro Gregianin⁸, Jaume Mora Graupera⁹, Wendy Gómez García^{2,10}, Sidnei Epelman^{2,11}, Carlos Alasino¹², Daniel Alonso¹³, Guillermo Chantada¹⁴, O. Graciela Scharovsky^{2,5}.

¹Hospital de Pediatría "J.P. Garrahan", Buenos Aires (Argentina)

²Metronomics Global Health Initiative (Iniciativa de la metronómica para la salud mundial);

³Universidad de Marsella, Inserm, CRO2 UMR_S 911;

⁴ Departamento de Oncología y Hematología Pediátrica, Marsella 13005 (Francia)

⁵ Departamento de Oncología Experimental, Instituto de Genética Experimental, Facultad de ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario (Argentina)

⁶ CONICET-Unidad de Farmacocinética Clínica, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

⁷Hospital Luis Calvo Mackenna, Coordinador de los protocolos PINDA para el tratamiento del sarcoma, (Programa Nacional de Cáncer Pediátrico, Santiago, Chile)

⁸Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Río Grande del Sur, Porto Alegre, RS (Brasil)

⁹Departamento de Oncología-Hematología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (España)

¹⁰Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Servicio de Hem-Oncología HIRRC, Santo Domingo (República Dominicana)

¹¹Departamento de Oncología Pediátrica del Hospital de Santa Marcelina, São Paulo, Brasil

¹²Instituto de Oncología de Rosario, Rosario (Argentina)

¹³Laboratorio de Oncología Molecular, Universidad Nacional de Quilmes y Consejo Nacional de Investigación Técnica y Científica (CONICET), Buenos Aires B1876BXD (Argentina)

¹⁴Instituto de Investigación, Hospital JP Garrahan, Buenos Aires (Argentina)

Envíen la correspondencia a: O. Graciela Scharovsky, e-mail: graciela.scharovsky@gmail.com

RESUMEN

Tras previos encuentros sobre metronómica en Marsella (2011), Milán (2014) y Mumbai (2016), el primer encuentro latinoamericano se celebró en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina), el 27 y 28 de mayo de 2016. Por primera vez, médicos e investigadores con experiencia en el campo de la metronómica, procedentes de diferentes países de América Latina, tuvieron la oportunidad de presentar y describir su trabajo. Las charlas se organizaron en tres sesiones principales que se centraban en el área preclínica y clínica (pediátrica y con adultos). De las distintas presentaciones se desprende que en oncología, los campos de la quimioterapia metronómica y el reposicionamiento de fármacos, que se conocen como metronómica, constituyen una rama de la terapia contra el cáncer en evolución constante en la que se está realizando una investigación clínica y preclínica de alto nivel en Latinoamérica. Dicha investigación consta de ensayos aleatorizados y adecuadamente diseñados. Se demostró que la metronómica aporta tratamientos que tanto combinados o no con los enfoques terapéuticos habituales, además de ser eficaces, presentan una toxicidad mínima, lo que comporta una mejora en la calidad de vida del paciente. Estos tratamientos también son poco costosos, algo muy importante en los contextos clínicos con escasos recursos. Se consideró el posible uso de la quimioterapia metronómica en determinados tumores como terapia auxiliar eficaz y de bajo coste en los países de renta media a baja. Se subrayó el papel fundamental que desempeñan las entidades gubernamentales y las alianzas no gubernamentales, como la Metronomics Global Health Initiative, en el apoyo a esta investigación de interés general.

Palabras clave: cáncer, quimioterapia metronómica, reposicionamiento de fármacos, preclínica, pediátrica, adulto

INTRODUCCIÓN

Tras previos encuentros sobre metronómica en Marsella (2011), Milán (2014) y Mumbai (2016), el primer encuentro latinoamericano se celebró en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina), el 27 y 28 de mayo de 2016. La organizadora de la conferencia, la Dra. O. Graciela Scharovsky, del Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas, dio una cálida bienvenida a los oradores y asistentes. Empezó por definir la quimioterapia metronómica (MCT, por sus siglas en inglés) y mencionó las primeras publicaciones importantes sobre esta nueva modalidad terapéutica, aportadas por los grupos de Judah Folkman [3] y Robert Kerbel [4]. Tras estas publicaciones, hubo otras de investigadores de varios grupos, entre ellos el suyo, la cual contribuyó a aumentar el conocimiento sobre los mecanismos de acción de la quimioterapia metronómica y su aplicación en el ámbito clínico. Los resultados de dicha publicación contribuyeron a cambiar el paradigma establecido en los tratamientos oncológicos de que «más es mejor» por el de «menos es más, si se administra a largo plazo». Además, en el reposicionamiento de fármacos (DR, por sus siglas en inglés), un enfoque nuevo y factible para el tratamiento del cáncer que empezó a estudiarse de manera sistemática [5] cuando se inició el proyecto ReDO, se propone un cambio del paradigma previo de «un fármaco, una diana, una enfermedad» a un nuevo paradigma de «un fármaco, varias dianas, varias enfermedades», en el que la MCT y el DR se unen para dar la «metronómica» [6]. Por ahora, este nuevo enfoque ha llegado a muchos investigadores que han aceptado esta nueva filosofía de tratamiento. La Dra. Scharovsky afirmó que la utilización de la metronómica, junto con otros medios terapéuticos ya utilizados, nos permitirá avanzar en el tratamiento del cáncer [7]. En sus propias palabras: «Es nuestro cometido conseguir que la MCT y el DR se unan en un futuro al conjunto de terapias “oficiales” que se utilizan para tratar el cáncer».

PRESENTACIÓN DE APERTURA

Nicolas André, DEL Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica de la de la Facultad de Medicina (AP-HM, Metronomics Global Health Initiative, Marsella, Francia) dio la presentación principal. En su charla expuso la evolución en progreso de la metronómica, que empezó con la sección Metronómica 1.0, iniciada en 2000. La MCT se desarrolló inicialmente para combatir la resistencia a los fármacos mediante un cambio de diana terapéutica de las células tumorales a la vasculatura tumoral. En la pasada década, varios ensayos clínicos preliminares en fase II y III han demostrado la posible eficacia y baja toxicidad de la MCT en pacientes con cáncer, tanto adultos como niños, principalmente ateniéndose a las propiedades antiangiogénicas de la MCT. En esta etapa, se estaba empezando a entender que no había una pauta metronómica única que sirviera para todos los tipos de tumores y en todos los contextos.

La Metronómica 2.0 empezó cuando se comprendió que con la MCT se puede actuar sobre varias dianas terapéuticas a la vez. Así pues, se afirmó que la MCT es una terapia contra el cáncer en la que se actúan sobre varias dianas a la vez, y no una simple terapia antiangiogénica, ya que además de inhibir la angiogénesis tumoral, la MCT también puede reestablecer la respuesta inmunitaria en el cáncer [8, 9] al estimular el sistema inmunitario inmunodeprimido [10], lo que induce la inactividad del tumor. Por ejemplo, se demostró que el 5-fluorouracilo destruye de manera selectiva las células mielocíticas supresoras, con lo que se refuerza la respuesta inmunitaria contra el tumor [11]. Además, con la MCT con ciclofosfamida [12, 13] o gencitabina [14] o una combinación de fármacos [15] se moduló la respuesta inmunitaria antitumoral.

El campo de la metronómica está avanzando en dos direcciones aparentemente opuestas. En los países de renta baja a media, el pronóstico de los pacientes con cáncer sigue siendo pésimo, debido al diagnóstico tardío, las creencias culturales erróneas sobre el cáncer y los tratamientos anticancerígenos. Con la metronómica, por sus características, se podrían cubrir estas necesidades y tratar a los pacientes. De hecho, para una mayoría de los pacientes de todo el mundo, los tratamientos anticancerígenos siguen siendo demasiado caros, demasiado tóxicos y se necesitan unas infraestructuras sanitarias avanzadas y consolidadas [6].

En los países de renta alta, la metronómica se está aplicando de una manera “personalizada” mediante una combinación con terapias selectivas y los últimos inhibidores de los puntos de control inmunitarios [16]. Y es al final de esta evolución, donde se puede situar la Metronómica 3.0. Surge la noción de que la terapia antiangiogénica auxiliar puede tener diferentes efectos tanto en los tumores metastásicos como en los primarios [17]. Además, se pueden utilizar tanto una combinación de terapias modernas como el reposicionamiento de fármacos, las terapias selectivas y las inmunoterapias [18], así como la metronómica computacional, que contribuye a optimizar la pauta de administración del fármaco [19].

En la última parte de su charla, el Dr. André habló sobre la creación de la Metronomic Global Health Initiative (iniciativa para aplicar la metronómica en la sanidad mundial). Esta iniciativa está destinada a fomentar la metronómica como tratamiento en niños y adultos con cáncer que viven en países con escasos recursos (metronomics.newethicalbusiness.org). Se ha establecido una red de personas, médicos, investigadores e instituciones que están interesados en utilizar este tratamiento. Durante los últimos años, han tenido lugar en todo el mundo reuniones entre investigadores, colaboraciones en el área preclínica y ensayos clínicos a nivel internacional. Así, recientemente, a través de una colaboración entre Francia, Australia y la India, se señalaron las ventajas de una combinación de propranolol y MCT en el tratamiento de pacientes con angiosarcoma [20,21]. El grupo francés que investiga sobre sarcomas ha adoptado este enfoque y está empezando un ensayo puntero en fase I/II (NCT02732678), en el que se destaca el potencial de la innovación inversa, es decir, el flujo de ideas de ámbitos de bajo ingreso a ámbitos de ingresos más elevados. La metronómica es una estrategia que permite que los países de renta media y baja generen su propio tratamiento e integren la innovación, de una manera que se adapte a las limitaciones del lugar, para tratar de satisfacer las necesidades no cubiertas más allá del grado de recomendación A [22]. No obstante, los ensayos clínicos son obligatorios para demostrar cómo este tratamiento puede ayudar a las personas con cáncer en todo el mundo.

SESIÓN 1: EXPERIENCIAS PREVIAS A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Viviana Rozados, del Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina), describió su trabajo experimental *in vitro* e *in vivo*, en el que se buscaban tratamientos contra el cáncer con una toxicidad baja. Mediante su trabajo con el fármaco reposicionado lovastatina en modelos tumorales de sarcoma y linfoma, demostró el efecto antimetastásico provocado, al menos, a juzgar por la menor adherencia de las células tumorales [23] y la inhibición de la vía de transmisión de señales p21^{ras} [24]. Además, demostró que el tratamiento combinado con lovastatina y doxorubicina puede radiosensibilizar las células cancerígenas mediante un aumento de la apoptosis [25]. También puede reducir el crecimiento *in vivo* del adenocarcinoma de mama en ratones y del linfoma en ratas [26]. Cabe destacar que no se observó toxicidad en ninguno de los tratamientos.

Comentó que en la búsqueda de otros tratamientos antimetastásicos que no fueran tóxicos, se estudió el efecto de la administración de una dosis baja y única de ciclofosfamida (Cy). Se obtuvieron unos resultados interesantes en los que se demostró que, a pesar de no afectar al crecimiento del tumor primario, se produjo una reducción considerable de la formación de metástasis. Ello se atribuye mayormente a la modulación de la respuesta inmunitaria mediante una reducción de los niveles de IL-10 e IL-10R, del número de linfocitos T reguladores, del cociente de linfocitos TH2/TH1 [27] y de la expresión de la galectina-1 [28]. El siguiente paso fue estudiar la eficacia terapéutica de la MCT con Cy en modelos de sarcoma y linfoma. El tratamiento metronómico indujo la remisión permanente del 100 % de los linfomas y el 83 % de los sarcomas. Durante el tratamiento no se observó ninguna toxicidad general, hepática, cardíaca o hematológica [29]. El tratamiento produjo una reducción considerable de la concentración sérica de VEGF, lo que es coherente con el efecto antiangiogénico de la MCT. El tratamiento también produjo un efecto inmunomodulador, lo que se demostró tanto por la reducción de la concentración sérica de IL-10, como por el hecho de que no se observó remisión tumoral alguna cuando el mismo tratamiento se administró a ratones inmunodeficientes con linfoma [13].

Leandro Mainetti, del Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina) habló sobre la eficacia del tratamiento metronómico con una combinación de Cy y celecoxib (Cel) o doxorubicina (Dox) en dos modelos murinos de adenocarcinoma de mama. A los ratones se les administró Cy en agua a una dosis de 30 mg/kg de peso corporal/día; Cel por vía oral, a una dosis de 30 mg/kg de peso corporal/cinco veces por semana; o Dox por vía intraperitoneal, a una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal/tres veces por semana. Estos fármacos se administraron por separado o según las combinaciones Cy + Cel o Cy + Dox. Se utilizó la misma pauta de administración tanto en el modelo antitumoral como en el modelo antimetastásico.

Se observó que la MCT con Cy y Cel inhibía el crecimiento tumoral e incrementaba el tiempo de supervivencia medio, y el tratamiento combinado resultó ser más efectivo que los tratamientos por separado. Es importante señalar que el tratamiento redujo de manera considerable el número de nódulos metastásicos en los pulmones así como el tamaño de estos, lo que indica que tanto la metástasis a los pulmones como el crecimiento de la metástasis se ven afectados en ambos modelos tumorales. Además, no se observó toxicidad hepática, cardíaca, renal o hematológica [30]. Por otra parte, la combinación de Cy y Dox inhibió el crecimiento del tumor, redujo las metástasis al pulmón y aumentó el tiempo de supervivencia medio, con una toxicidad baja. Una vez más, la MCT con una combinación de fármacos resultó más efectiva que los tratamientos con un solo fármaco [31].

Los efectos antimetastásicos y antitumorales logrados con la combinación de un antineoplásico (Cy) y un fármaco reposicionado (Cel) o la combinación de dos de los antineoplásicos más utilizados en

el tratamiento del cáncer de mama (Cy y Dox) podría deberse a varios mecanismos. Entre estos mecanismos, que se han demostrado mediante experimentos con xenoinjerto de tumor en ratones lampiños, se encuentran la inhibición de la angiogénesis por medio de la reducción de la concentración sérica del VEGF, la inhibición del ciclo de vida celular al disminuir la velocidad de proliferación tumoral, la estimulación del ciclo de muerte celular mediante el aumento de la apoptosis tumoral y la modulación de la respuesta inmunitaria.

Por las ventajas terapéuticas de la MCT con una combinación de ciclofosfamida y celecoxib para el tratamiento del adenocarcinoma de mama, junto con su bajísima toxicidad, se recomendó su aplicación en la práctica clínica, lo que resultó en un ensayo clínico en fase II para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado [32].

Mauricio Menacho Márquez, del Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina), expuso los resultados obtenidos tras utilizar una combinación de fármacos reposicionados para el tratamiento del cáncer. Durante su presentación, mencionó que aunque el descubrimiento de nuevos fármacos contra el cáncer es uno de los grandes retos de la medicina moderna, este área de investigación consiste normalmente en el desarrollo de nuevas moléculas, lo que constituye un proceso costoso y largo. Como alternativa a este problema, propuso el uso de una combinación de dos fármacos reposicionados, la metformina (Met) y el propranolol (Prop), para tratar el cáncer de mama con triple receptor negativo. Este tipo de cáncer es el que suele presentar el peor pronóstico y para el que se dispone de menos opciones de tratamiento.

Empezó con la presentación de datos del estudio *in vitro* sobre el efecto de esta combinación de fármacos en la proliferación y apoptosis de un grupo de estirpes celulares de cáncer con triple receptor negativo. Mostró que la metformina y el propranolol actuaron sinérgicamente para inhibir el crecimiento, lo cual resulta interesante. Con esta combinación de fármacos también se alteraron acontecimientos celulares relacionados con la metástasis, como la migración o la invasión. También, a modo de conclusión sobre los distintos enfoques *in vitro* que se expusieron durante la presentación, explicó que probablemente el principal mecanismo de acción de la combinación Met/Prop está relacionado con una fuerte inhibición de la bioenergética de la mitocondria y un drástico aumento de la glucólisis. Entonces, presentó los resultados *in vivo* de dos modelos tumorales distintos, y mostró una posible ventaja al utilizar esta combinación de fármacos para prevenir el crecimiento tumoral y la formación de metástasis. Finalmente, propuso utilizar la combinación Met/Prop como un posible tratamiento auxiliar del cáncer de mama con triple receptor negativo.

Maria José Rico del Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina), durante su presentación, comparó cuatro pautas de MCT con diferentes combinaciones de fármacos para el tratamiento de tumores de mama: A) Cy + Cel [30], B) Cy + Dox [31], C) Cy + Met y D) Met + Prop. Todos los fármacos se administraron por vía oral excepto la Dox. Se utilizaron células murinas de adenocarcinoma de mama M-406 con triple receptor negativo, las cuales se inocularon a ratones de la cepa CBi. Primero presentó los resultados de la última combinación de fármacos estudiada, la administración de Cy + Met, que mostró un efecto antitumoral y antimetastásico, y prolongó la supervivencia con una toxicidad baja.

En la segunda parte de la presentación, comparó los cuatro tratamientos para identificar cuál era el más eficaz para lograr un efecto antitumoral y antimetastásico y prolongar la supervivencia con una toxicidad baja en el modelo tumoral M-406. El porcentaje de reducción del volumen del tumor con respecto al del grupo de referencia (no tratado) resultó distinto en cada tratamiento, y fue más elevado en el tratamiento B>C>A>D. El porcentaje de reducción del volumen total de las metástasis al pulmón fue más elevado en el tratamiento A>B>C>D. Además, la diferencia entre los porcentajes de aumento del tiempo de supervivencia fue significativa, y la más alta se dio con el

tratamiento B>C>A>D. Ninguna de las cuatro combinaciones de fármacos mostró toxicidad, la cual se evaluó mediante la observación de cambios en el peso corporal y características del animal, entre ellas la actividad motriz, la calidad del pelaje, el consumo de alimentos, las reacciones a estímulos, el comportamiento y la respiración. Con las pautas de tratamiento A, B y C se inhibió el crecimiento del tumor de manera similar, y el efecto fue menor para el tratamiento D. Se observaron los mismos resultados para el efecto antimetastásico. Además, los tratamientos B y C fueron los que produjeron un mayor aumento en el tiempo de supervivencia.

Concluyó que teniendo en cuenta estas comparaciones, las pautas de tratamiento con Cy + Dox y Cy + Met fueron las más eficaces. De ellas, la segunda combinación presenta la ventaja de que se administra exclusivamente por vía oral, con lo cual se satisfacen aspectos fundamentales de la terapia oncológica como la eficacia terapéutica y una mejor calidad de vida, junto con una baja toxicidad.

Finalmente, planteó varias preguntas que se derivan del análisis anterior: ¿pueden influir las características genéticas del paciente con cáncer y las características genéticas del tumor en la eficacia terapéutica de una combinación determinada de fármacos? [33]. ¿Podría aumentarse la eficacia al mismo tiempo que se mantiene una toxicidad baja al añadir un tercer fármaco a la combinación? ¿Sería posible desarrollar una prueba para detectar cuál es la combinación de fármacos más eficaz para cada paciente?

Paula Schaiquevich del Hospital de Pediatría JP Garrahan de Buenos Aires (Argentina) dio una presentación detallada sobre los tratamientos actuales para pacientes con retinoblastoma [34]. Habló de los antineoplásicos más utilizados en los hospitales y del tratamiento farmacológico actual del retinoblastoma, el cual consiste en altas dosis de quimioterapia. No obstante, hizo referencia a estudios previos en niños con tumores sólidos que mostraban que la MCT aportaba una alternativa a la dosis máxima tolerada para lograr un mejor control del tumor y una tasa más baja de acontecimientos adversos [2]. Concretamente, habló de las experiencias durante el tratamiento del retinoblastoma con MCT (pautas de tratamiento Metro-Mali 01 y 02) y de la necesidad de controlar mejor el crecimiento del tumor tanto en la enfermedad intraocular como la extraocular [35,36]. También introdujo a la audiencia el concepto de ajuste de dosis en función de los datos farmacocinéticos para la administración de topotecán (TPT) a niños con tumores sólidos que han seguido un tratamiento prolongado con TPT [37].

Además, destacó la importancia de los datos farmacocinéticos como indicador de la exposición al fármaco y de la eficacia y seguridad. A pesar de que se han realizado varios estudios farmacológicos y farmacocinéticos, apenas se sabe cómo la pauta de tratamiento afecta a la eficacia entre los pacientes con retinoblastoma. Además, el melfalán (Mel) se ha introducido en la práctica clínica para tratar el retinoblastoma y ha mostrado una potente actividad antitumoral, a pesar de la poca información que existe sobre cómo la pauta del tratamiento influye en la eficacia [38]. Puesto que el uso metronómico de Cy aumenta el efecto antitumoral en diferentes tumores sólidos, argumentó que una pauta similar podría mejorar la actividad del Mel, que también es un antineoplásico alquilante del grupo de las mostazas nitrogenadas [39]. Entonces, mostró los resultados obtenidos en su laboratorio (en colaboración con el Dr. Negrotto de la Academia Nacional de Medicina y el Dr. Carcaboso del Hospital Sant Joan de Déu en España) sobre la sensibilidad de las células de retinoblastoma comerciales y de pacientes, y de algunos tipos de células endoteliales a una dosis única semanal de TPT o Mel y la comparó con la sensibilidad a una dosis baja y continuada. Se observó una disminución considerable de la IC₅₀ tras el tratamiento con MCT en células de retinoblastoma y endoteliales en comparación con el tratamiento de una sola dosis alta. El tratamiento metronómico con TPT o Mel inhibió la formación celular *in vitro* en mucha mayor medida que el tratamiento de corta duración. Según la expresión de transportadores de la familia ABC, ninguna de las pautas de tratamiento indujo un mecanismo de multiresistencia a fármacos, lo que resulta interesante. En conjunto, la MCT podría constituir un tratamiento válido

contra el retinoblastoma, para tratar células que se dividen lentamente a partir de siembras vítreas y como terapia de mantenimiento tras lograr una remisión completa con quimioterapia intensiva. El tratamiento metronómico permitiría reducir la dosis diaria y los resultados expuestos se deberían estudiar *in vivo*.

SESIÓN 2: EXPERIENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE CÁNCER PEDIÁTRICO

La Dr.^a Milena Villarroel del Programa Nacional de Cáncer Pediátrico del Hospital Luis Calvo Mackenna de Santiago (Chile) habló del protocolo del Grupo de América Latina de Oncología Pediátrica (GALOP) para el tratamiento del sarcoma de Ewing. Se trata del primer protocolo latinoamericano multicéntrico, y se diseñó para determinar la eficacia y seguridad de una pauta de tratamiento adaptada con una terapia combinada que incorporaba 14 ciclos en los que se alternaron las combinaciones de fármacos vincristina/doxorubicina/ciclofosfamida e ifosfamida/etopósido (VDC/IE) cada 14 días (intervalo acortado), como se muestra en el estudio AEWS0031 [40]. Además, se estudió la factibilidad y la toxicidad de administrar una quimioterapia antiangiogénica (MCT) a dosis bajas con vinblastina (VBL, 3 mg/m²/semana por vía intravenosa) y Cy (25 mg/m²/día, administrada de manera continua por vía oral) tras la quimioterapia intensiva. A todos los pacientes con metástasis se les administró MCT durante 54 semanas, mientras que a los pacientes sin metástasis se les clasificó según la edad (mayor o menor de 14 años), lugar del tumor primario (en la pelvis o no), el tamaño del tumor (de más o menos de 8 cm) y el sexo (varón o mujer), y se les aleatorizó en una proporción de 1:1 a dos grupos, el que recibiría la MCT y el que no. Dependiendo del lugar del tumor y de la reacción al tratamiento, se realizó un tratamiento localizado con cirugía o radioterapia [41].

Mencionó que a principios de la década de 2000, a la pauta de tratamiento con dosis frecuentes de ciclofosfamida o vinblastina se la denominó pauta antiangiogénica, ya que se demostró que la inhibición de la angiogénesis era la causa del efecto antitumoral observado. Se propusieron diversos mecanismos de acción, como la normalización de la vasculatura del tumor, la prevención de la rápida repoblación de las células tumorales tras la quimioterapia o la potenciación de la actividad antivascular de la quimioterapia.

Se estudió el posible papel de la angiogénesis en el sarcoma de Ewing, y se señaló que el gen EWS-FLI1 podría ser un activador del factor de crecimiento endotelial vascular, especialmente en sarcomas, ya que estos tumores presentan un mayor grado de vasculatura [42]. Mencionó los antecedentes en la bibliografía sobre la MCT con ciclofosfamida y algunas de las carencias de este tratamiento, relacionadas con la ausencia de biomarcadores validados y ensayos clínicos aleatorizados en fase II [39].

La Dr.^a Villarroel hizo referencia al estudio preliminar en el que se aplicó la quimioterapia metronómica antiangiogénica a dosis bajas con vinblastina y celecoxib junto con el tratamiento habitual del sarcoma de Ewing, que consistía en quimioterapia con múltiples fármacos. Este era un estudio en fase II del Grupo de Oncología Pediátrica (GOP) que se realizó en pacientes a los que recientemente se les habían diagnosticado tumores del tipo Sarcoma de Ewing. El protocolo, según lo descrito, resultó factible como terapia antiangiogénica, se pudo llevar a cabo durante al menos el 75 % de los días en 25 o más pacientes que cumplían los requisitos. Sin embargo, se observó una alta toxicidad en las zonas irradiadas, lo que limitó la utilidad de este protocolo. La supervivencia sin cáncer a los 24 meses fue mejor para los pacientes con metástasis de pulmón aisladas que en los grupos de referencia históricos, aunque el número de pacientes fue reducido, el seguimiento corto y no hubo grupos de referencia contemporáneos.

El Dr. Lauro Gregianin del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Río Grande del Sur (Porto Alegre, RS, Brasil) presentó datos preliminares del protocolo del GALOP sobre el sarcoma de Ewing no metastásico, un protocolo multicéntrico latinoamericano.

Primero mencionó que, como ya la Dr.^a Villarroel había explicado, el protocolo estaba diseñado para determinar la eficacia y seguridad de una pauta adaptada con una terapia combinada que incorporaba 14 ciclos de VDC/IE en un intervalo acortado de 14 días, y la factibilidad y toxicidad de la quimioterapia metronómica (MCT) antiangiogénica con (VBL, 3 mg/m²/semana por vía intravenosa) y Cy (25 mg/m²/día, de manera continua por vía oral), administrada tras la quimioterapia intensiva. A los pacientes sin metástasis se les clasificó según la edad (mayor o menor de 14 años), lugar del tumor primario (en la pelvis o no), el tamaño del tumor (de más o menos de 8 cm) y el sexo (varón o mujer), y se les aleatorizó en una proporción de 1:1 a dos grupos, el que recibiría la MCT y el que no.

Explicó que de enero de 2011 a mayo de 2016, de los 306 pacientes incluidos en el estudio, 163 (un 55 %) tenían cáncer no metastásico. A estos pacientes que no presentaban metástasis se les aleatorizó a dos grupos: 71 pacientes (un 45 %) se asignaron al grupo de tratamiento con MCT y 77 pacientes se asignaron al grupo que no recibiría tratamiento con MCT. Los 15 pacientes restantes se quedaron en la fase previa a la aleatorización. Señaló que se disponía de datos completos para análisis de 37 pacientes del grupo tratado con MCT (total de 71 pacientes).

Expuso los datos pertenecientes a 216 ciclos analizados (1 ciclo = 4 semanas de tratamiento), en los que la dosis media de Cy/VBL fue de 22,6 mg/m² (intervalo de 0 a 37) y 4,03 mg/m² (intervalo de 0 a 6), respectivamente. Comentó que las toxicidades hematológicas de grado 3 - 4 fueron: anemia en un 4,1 % de los ciclos, neutrocitopenia en un 51 % (grado 4: 10 %), trombocitopenia en un 10 % de los ciclos, neutrocitopenia febril en un 7 % de los ciclos, y la única toxicidad no hematológica de grado 3 - 4 fue hepática, en un 3 % de los ciclos. No se observaron muertes por toxicidad.

Finalmente, describió que durante el período de seguimiento, que duró 51 meses, la supervivencia global y la supervivencia sin complicaciones a los 3 años de todos los pacientes con cáncer no metastásico, independientemente de que recibieran MCT o no, fue de 0,891 y 0,686, respectivamente.

Mencionó que aunque los pacientes que recibieron MCT presentaron una supervivencia global y una supervivencia sin complicaciones a los 3 años más elevada que los pacientes que no recibieron MCT continua (supervivencia global a los 3 años de 0,902 frente a 0,795, p=0,802 y supervivencia sin complicaciones a los 3 años de 0,782 frente a 0,652, p=0,344), las diferencias no eran estadísticamente significativas.

Concluyó que los datos preliminares mostraron que la MCT metronómica con Cy/VBL era factible y presentaba una toxicidad tolerable, y además, aunque no se observó diferencia en la supervivencia entre los pacientes con sarcoma de Ewing no metastásico tratados o no con MCT, se necesita un período de seguimiento más largo para establecer conclusiones sólidas sobre el impacto de la MCT continua.

La Dr.^a Adriana Rose del Área de tumores sólidos del Departamento de Oncología y Hematología Pediátrica del Hospital Garrahan de Buenos Aires (Argentina) presentó datos preliminares del protocolo del GALOP sobre el sarcoma de Ewing no metastásico, un protocolo multicéntrico latinoamericano con 27 centros en Brasil, Chile, Argentina y Uruguay.

En primer lugar, mencionó que, tal y como había explicado anteriormente el Dr. Villarroel, el protocolo se había diseñado para determinar la eficacia y seguridad de un tratamiento adaptado con terapia de modalidad combinada que incorporaba 14 ciclos de VDC/IE con compresión del intervalo cada 14 días, así como la viabilidad y toxicidad de la quimioterapia antiangiogénica (MCT) en dosis bajas con VBL (3 mg/m²/dosis semanales i.v.) y Cy (25 mg/m²/día, sin descanso, por v.o), tras un tratamiento quimioterapéutico intensivo, para todos los pacientes con metástasis, durante 54 semanas.

Refirió que, desde enero de 2011 a mayo de 2016, 138 de los 306 pacientes (45%) que participaban en el protocolo padecían una enfermedad metastática. Destacó las altas tasas de incidencia en comparación con otras series. La mediana de edad notificada en el diagnóstico fue de 12,5 años (1-26), la mayoría varones (la tasa V/H fue 2,3/1), con localización primaria axial en un 60% de los pacientes. La tasa de respuesta a la terapia de inducción fue del 77%.

Mencionó que, con respecto al sarcoma de Ewing (SE), 54 pacientes (39%) recibieron MCT, según lo planeado; entre ellos, 40 pacientes eran evaluables para el análisis, 22 pacientes (16%) estaban en el protocolo (VAC/IE) y 62 pacientes (45%) no recibieron MCT según lo planeado, principalmente debido a la progresión de la enfermedad (32 pacientes).

Para los 356 ciclos analizados de MCT (4 semanas por ciclo) entre los 40 pacientes, la mediana de ciclos por pacientes fue de 8,9 (1-27) y la dosis mediana de Cy y VBL fue 22,2 mg (12,2-2,8) y 3,5 mg (2,96-3,91), respectivamente.

Refirió que las toxicidades hematológicas de grado 3 o 4 fueron: anemia en 18 (5,1%) ciclos, neutropenia en 95 (27%), trombocitopenia en 4 (1%); y las no hematológicas fueron: neutropenia febril en 4 (1%), incremento de la creatinina en 1 ciclo. No se notificaron toxicidades de grado 3 o 4 de mucositis, diarrea, hepáticas o pérdida de peso.

Por último, presentó los datos de supervivencia preliminares y mencionó que, con un seguimiento medio de 33 meses (3-55), la probabilidad de supervivencia global (SG) a los 3 años fue de 0,59 frente a 0,23, mientras que la probabilidad de supervivencia sin acontecimientos (SSA) a los 3 años fue de 0,51 frente a 0,23 para los pacientes metastásicos con o sin MCT, respectivamente.

Llegó a la conclusión de que la MCT con Cy/VBL era factible y segura, y, a pesar de que podía verse afectada por el sesgo derivado del hecho de que los pacientes metastásicos que recibieron MCT respondían bien a la quimioterapia intensiva, la supervivencia y la supervivencia sin acontecimientos de los pacientes metastásicos con MCT fue mejor que sin MCT. No obstante, se necesita un período de seguimiento prolongado para extraer conclusiones en firme.

Jaume Mora presentó un panorama general de la experiencia multiinstitucional española con el sarcoma de Ewing (SE) tratado en un estudio en fase II con quimioterapia intensiva con gemcitabina/docetaxel (G/D) como tratamiento de mantenimiento en niños y adultos.

Inicialmente, Mora describió la inmunohistoquímica, las características moleculares y la evolución de la quimioterapia en el SE. La primera parte de su charla giró en torno a los aspectos generales del estudio GEIS-21, basado en 2 protocolos previos: 1) el P6 modificado (mP6) que constó de 3 ciclos de CDV (ciclofosfamida/vincristina/doxorubicina) e IE (ifosfamida 14 g/m²/ciclo, en vez de 9 g/m² para pacientes que respondieron mal al tratamiento histológico, y etoposida), con una SG a los 4 años y una SSA del 92% frente al 42%, y del 83% frente al 28%, para la enfermedad localizada frente a la metastásica, respectivamente [43]; y 2) el estudio piloto de G/D para los sarcomas pediátricos avanzados con una tasa de respuesta global (TRG) del 63%, sin una toxicidad significativa [44]. Mencionó, además, la experiencia preclínica que mostró la politerapia con G/D como pauta de tratamiento activo en modelos de xenoinjertos de SE recidivante o refractario, y la heterogeneidad de la respuesta en el SE [45].

En la segunda parte, habló sobre el ensayo GEIS-21 y describió las directrices del protocolo. Los objetivos del estudio fueron reproducir los resultados del mP6 y comprobar la eficacia de G/D en pacientes con SE de nuevo diagnóstico, sin tratamiento previo y de alto riesgo (AR), en un estudio prospectivo, multicéntrico y no aleatorizado con pacientes de ≤40 años con SE y reordenamientos

demostrados de *EWSR1*. Los pacientes de AR eran aquellos que presentaban tumores primarios axiales o pélvicos, y/o metástasis, y/o micrometástasis de MO. Todos los pacientes recibieron 5 ciclos de mP6; resección quirúrgica tras el 3.^{er} ciclo; y radioterapia tras el 5.^o ciclo. Los pacientes de alto riesgo (AR) recibieron 2 ciclos de G/D (G en dosis i.v. de 1.000 mg/m² en los días 1 y 8, y D en dosis de 100 mg/m² en el día 8 de un ciclo de 21 días); los pacientes de AR con una RG a G/D recibieron un tratamiento de mantenimiento con 12 ciclos mensuales de G/D tras mP6. El ensayo permaneció abierto desde abril de 2010 hasta diciembre de 2014.

Por último, comunicó los resultados obtenidos por los 43 pacientes que participaron en el ensayo, cuya mediana de edad fue de 17 años (intervalo: 3 - 40). De dichos pacientes, 22 (51%) eran de riesgo normal (RN) y 21 eran de AR. Diez de los 21 pacientes de evaluables para la respuesta terapéutica a G/D, el TRG fue del 70%. Al final del mP6, 30 de los 43 pacientes eran evaluables, y el TRG fue del 93% (7% de progresión de la enfermedad); 11/21 de los pacientes de AR se incorporaron al tratamiento de mantenimiento con G/D y, un año después, el 50% de ellos seguían en remisión completa. Las diferencias estadísticamente significativas detectadas en los grupos de riesgo fueron: SG de los ptes. de RN a los 4 años (4a) 74% (IC=51,100) y SSA a los 4a 67% (IC=47,95); SG de los ptes. de AR a los 4a 42% (IC=25,73) $p=0,011$ y SSA 27% (IC=13,56) $p=0,0028$; y edad: <18 años SG a los 4a 78% (IC=58,100) y 32% para los ptes. >18 años (IC=15,69) $p<0,001$; SSA a los 4a 62% (IC=43,89) <18 años y 28% (IC=13,61) >18 años, $p=0,0087$. El modelo de Cox de los ptes. de AR y >18 años frente a los de RN y <18 años, $p<0,001$; 18 años frente al grupo del mismo riesgo, $p=0,0021$, superior a la misma edad frente al grupo de riesgo, $p=0,014$. Sus conclusiones sobre el ensayo fueron que el tratamiento con G/D dio lugar a respuestas objetivas en un 70% de los pacientes AR-SE, la edad fue un marcador pronóstico más fuerte que el grupo de riesgo, y la administración mensual de G/D benefició al 50% de los ptes. de AR-ES, proporcionando un tratamiento de base para controlar la enfermedad residual mínima.

Wendy Gómez García, del departamento de oncohematología de Dr. Robert Reid Cabral Children's Hospital, en la República Dominicana, proporcionó una completa perspectiva general de la experiencia con MCT en un programa de cuidados paliativos en un país de bajos ingresos.

Inicialmente, la Dra. Gómez habló sobre la MCT, su definición y sus efectos antiangiogénicos y inmunomoduladores [46,47], así como sobre los enfoques metronómicos en la oncología pediátrica [6,48]. A continuación, describió la experiencia en la República Dominicana, miembro de la AHOPCA (Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América) desde enero de 2012 a enero de 2016. Cincuenta y siete pacientes (16%) entre 357 nuevos casos de cáncer fueron admitidos en el Programa de Cuidados Paliativos y Tratamiento Metronómico (PCP y MT) por enfermedad refractaria, enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico con alto riesgo de factores psicosociales y/o recaída o progresión de la enfermedad tras la 2.^a o 3.^a línea de tratamiento.

En este grupo, habían pacientes de edades comprendidas entre los 5 y los 9 años, de los cuales 55% eran varones. En un 77% de los casos, la opción terapéutica elegida por los padres fue el apoyo integral con terapia metronómica (MCT). Entre este grupo, el 41% tenía más de 24 semanas de semivida, mientras que el 100% de los pacientes que fueron tratados solamente con un apoyo integral y sin MCT sobrevivieron menos de 12 semanas. El Protocolo AHOPCA MT consiste en la combinación de 20 mg/kg/día de ibuprofeno durante 42 días, 25 mg/m²/día de Cy durante los días 1-21, 7,5 mg/m²/día de metotrexato dos veces a la semana del día 21 al día 42; en la RD, se usa

25 mg/m²/día de 6-mercaptopurina debido a la falta de Cy. El uso de opioides en cuidados paliativos se inició con el PCP y MT en 2012, y su porcentaje es, en la actualidad, del 56%.

También destacó la importancia de fomentar el apoyo integral y el cuidado paliativo de los pacientes con cáncer, sobre todo en aquellos que no tienen tratamiento curativo, con el objetivo de contribuir a mantener la estabilidad de la enfermedad, aliviar el dolor y el malestar, mejorar las actividades funcionales y sociales, lograr una mejor calidad de vida y dar la tranquilidad a los familiares de que su hijo o hija están recibiendo la atención médica y la medicación adecuadas.

En resumen, se considera que la MCT es barato y fácilmente accesible, usa medicamentos orales de forma ambulatoria, con baja incidencia de efectos secundarios, algo factible en un país de bajos ingresos, para el tratamiento de la enfermedad avanzada con el objetivo de preservar la estabilidad de la enfermedad. También afirmó que es necesario realizar más investigaciones para proporcionar más resultados basados en la evidencia (es decir, biomarcadores), con un mayor número de pacientes y el uso de herramientas estandarizadas para evaluar la calidad de vida [49].

Cerró su intervención afirmando que: «nunca hay que decir: no se puede hacer nada. Por lo general, cuando se piensa en esta frase es cuando más cosas se pueden ofrecer... La terapia metronómica es una de ellas».

El Dr. Epelman, del Departamento de Oncología Pediátrica del Hospital Santa Marcelina de Sao Paulo (Brasil), mencionó primero la necesidad de mejorar el tratamiento del cáncer en países de bajos y medianos ingresos, con el desarrollo de centros de atención integral para la oncología pediátrica [50].

A continuación, comentó que los avances en los tumores cerebrales pediátricos (TCP) han tenido menos éxito que en otras áreas de la oncología pediátrica, esencialmente relacionadas con aspectos específicos de estos tumores en este grupo de edad: como, por ejemplo, el hecho de que el cerebro circundante está aún desarrollándose, las estructuras vitales limitan la resección, la penetración del fármaco en el SNC es a menudo deficiente y se corta y las toxicidades a corto y largo plazo son significativas, por lo que se necesitan nuevos enfoques terapéuticos en la neurooncología pediátrica.

Mencionó que, aunque el número de nuevos agentes antineoplásicos activos ha sido escaso durante la última década, se han observado mejoras significativas en la gestión quimioterapéutica de los TCP, relacionadas con la optimización de los esquemas, la quimioterapia de alta dosis secuencial, la administración concomitante de quimioterapia y radiación o la introducción de la quimioterapia intratecal o intraventricular en protocolos específicos.

También hizo referencia al papel de la biología molecular y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los TCP, así como a la necesidad de identificar las vías biológicas y desarrollar una estratificación del riesgo basada en factores pronósticos clínicos y biológicos [51] [52].

Respecto al uso de la dosificación metronómica para los TCP, afirmó que esta terapia ha demostrado algunos resultados alentadores, utilizando fármacos en monoterapia, tales como topotecán [53] o etopósido, en tumores cerebrales múltiples, con una tasa de respuesta del 50% al 80%, y con politerapia con fármacos tales como bevacizumab, talidomida, celecoxib, fenofibrato, etopósido y ciclofosfamida, COMBAT (temozolomida, etopósido, celecoxib, vitamina D, fenofibrato, ácido retinoico) o talidomida, celecoxib, etopósido en dosis baja y ciclofosfamida, que

han demostrado algunos beneficios en pacientes con TCP recidivantes [54], o bevacizumab + irinotecán, seguidos de un tratamiento de mantenimiento metronómico con vinblastina semanal, en los gliomas de escasa malignidad [55].

La última parte de su charla giró en torno al uso de MCT para los TCP recurrentes o refractarios y el papel de la terapia antiangiogénica como una modalidad alternativa con resistencia adquirida limitada, que pueden ofrecer algún beneficio a los pacientes inicialmente tratados con regímenes intensivos. Mencionó que la propensión de los tumores malignos de desarrollar resistencia a los fármacos es uno de los principales problemas de las estrategias citotóxicas, y que la terapia antiangiogénica es una buena opción, ya que todo el crecimiento tisular depende de la angiogénesis y la estabilidad angiogénica de las células endoteliales y vasculo-progenitoras huésped a las que está dirigida la terapia antiangiogénica deben tener una resistencia adquirida limitada. No obstante, la dosificación y la duración de dicho tratamiento paliativo no se han estudiado sistemáticamente, y también hay incertidumbre sobre cuándo se ha de interrumpir la MCT. También planteó preguntas sobre el mejor momento para usar la MCT: durante el tratamiento, en la recaída durante el tratamiento neoadyuvante, o como el mantenimiento. Las toxicidades a largo plazo deben ser bien evaluadas para evitar un mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias, sobre todo cuando se usan alquilantes como la ciclofosfamida, el etopósido o la temozolamida.

Llegó a la conclusión de que los primeros resultados con MCT son prometedores y pueden ser considerados como una buena opción terapéutica para los países de bajo y medianos ingresos, señalando que se necesita una mayor investigación para determinar qué fármacos muestran un mejor beneficio en los TCP y destacando la necesidad de incorporar nuevos marcadores biológicos en los protocolos actuales.

SESIÓN 3: EXPERIENCIA CLÍNICA EN CÁNCER EN ADULTOS

Carlos Alasino del Instituto de Oncología de Rosario, Rosario, Argentina destacó el resultado de la administración de Cy y Cel en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con metástasis. Esta combinación mostró toxicidad hematológica y gástrica sólo de grado 1 y 2 en un bajo porcentaje de pacientes. Los principales resultados clínicos prolongaron la estabilidad de la enfermedad (PEE>24 semanas) en 10/20 pacientes (50%) y respuesta parcial (RP) en 1/20 (5%). No se observó respuesta completa (RC). El beneficio clínico fue alto para este tipo de pacientes: 55% [32]. La supervivencia general fue significativamente alta en pacientes con beneficio clínico.

Se demostró los resultados que se obtuvieron del análisis de varios biomarcadores de respuesta, como células endoteliales circulantes (CEC), células endoteliales progenitoras circulantes (CEPC), concentración sérica de VEGF, VEGF-C, receptores solubles 2 y 3 de VEGF (sVEGFR-2, sVEGFR-3) y TSP-1. Además de confirmar que esa combinación de drogas fue antiangiogénica, descubrimientos indicaron que un incremento de niveles de CEC, podría ser útil para detectar progresión y, aún más importante, que los valores de vaselina de VEGF o de proporción VEGF/sVEGFR-2 sirven como pronosticadores iniciales de respuesta, porque estaban significativamente correlacionados con TTP [56].

Otro debate giró en torno de los estudios exhaustivos sobre la calidad de vida (CDV) de los pacientes durante el tratamiento, evaluada a través de un cuestionario FACT-B, un cuestionario breve del dolor y una escala ECOG. Luego de varios meses de tratamiento metronómico, un alto porcentaje de pacientes mostró avances o no mostró cambios en su (CDV) y hubo menos pacientes con dolor al final del tratamiento [57].

Daniel Alonso del Laboratorio de Oncología Molecular de la Universidad de Quilmes, Buenos Aires, Argentina resumió su experiencia en la reutilización de desmopresina (dDAVP), a un péptido

similar a la hormona antidiurética descrita en oncología quirúrgica en los años sesenta. El compuesto es un agonista selectivo del receptor de la membrana vasopresina V2, de respuestas antidiuréticas mediáticas y hemostáticas en los conductos recolectores del riñón y las células endoteliales [58]. La presencia de receptores de vasopresina también se documentó en varios tumores malignos en humanos, incluso de mama, colorrectal y en pequeñas células neuroendocrinas con cáncer [59].

Su grupo había reportado por primera vez que dDAVP era capaz de inhibir la colonización del pulmón por células cancerígenas de transmisión sanguínea en estudios preclínicos en ratones con cáncer de mama muy agresivo [60,61]. Además, la administración peri operatoria de dDAVP prolongó significativamente la supervivencia en una prueba realizada en una clínica veterinaria en perros con un avanzado cáncer de mama [62]. Alonso reunió evidencia sobre los mecanismos de acción que dan cuenta de la actividad antitumoral de dDAVP, inclusive los efectos sitostáticos directos, la estimulación de producción micro ambiental de angiostatina y la liberación endotelial de factor von Willebrand, un elemento clave en la resistencia a la metástasis. Sugirió que dDAVP rompe la interacción cooperativa del tumor y las células endoteliales durante la progresión metastática temprana.

La finalización de un reciente estudio de fase 2 de escalada de dosis en pacientes con carcinoma de mama investigó la seguridad y la utilidad potencial de la administración peri operatoria de dDAVP en humanos (NCT01606072). En la evaluación más alta de la dosis (2 µg/kg) dDAVP apareció seguro cuando se administró dos infusiones lentas antes y después de la cirugía. Notablemente, el tratamiento con dDAVP se asoció con la reducción del sangrado intraoperatorio y una caída en las células tumorales circulantes durante el posoperatorio, medida cuantitativamente con PCR de cito queratina 19 transcriptas [63]. Está en curso un estudio con hemorragia rectal por cáncer corectal (NCT01623206). El período peri operatorio abre una oportunidad para reducir el riesgo de enfermedad metastásica. En este contexto, dDAVP surge como una potencial cirugía auxiliar para la oncología.

RESUMEN Y PERSPECTIVAS

Guillermo Chantada del Hospital JP Garrahan de Buenos Aires, Argentina destacó la excelencia de los desarrollos locales, regionales y consideró evidente que el uso de MCT es una práctica consolidada en Latinoamérica. Destacó varios aspectos de las presentaciones, como las experiencias en modelos preclínicos de tumores mamarios, que derivaron en desarrollos conjuntos del centro de investigación y dos hospitales, los protocolos multicéntricos en marcha con ramas aleatorias en metronomía, los estudios *in vitro* en retinoblastoma y el reposicionamiento de drogas para tumores mamarios y tumores retinoblastoma. También señaló la importancia de los protocolos en osteosarcoma, la aprobación de inmunoterapia y metronomía en neuroblastoma y la vuelta al uso de vasopresina en la administración peri operatoria. Luego destacó la evidencia preclínica que se mostró en la reunión, vinculada con la actividad *in vitro* e *in vivo* de tumores en pediatría y en adultos, el mecanismo de acción múltiple implicado en el uso de propranol para el angiosarcoma, los efectos en la toxicidad celular, inmunidad, vasculatura y microambiente e innovación inversa. Llamó la atención sobre las limitaciones en los estudios *in vitro* como la administración de drogas en tumores 3D o la ausencia de heterogeneidad celular y en los estudios *in vivo* con tumores y sin sistema inmune o vice versa. También señaló la falta de marcadores biológicos de la respuesta al tratamiento.

Desde la perspectiva pediátrica, agregó que el uso de MCT que se utiliza mayormente en cuidados paliativos en lugares como Centroamérica, en donde muchos pacientes con tumores sólidos y enfermedades incurables avanzadas no acceden a la quimioterapia debido a los pocos recursos y problemas socioeconómicos. En la actualidad se incorporó la quimioterapia metronómica en tratamientos de primera línea de tumores óseos con alto riesgo, en el marco de estudios

internacionales multicéntricos de la región a través de GALOP. Además, remarcó la aprobación del marco regulatorio en la Argentina que brindará la posibilidad de asociar inmunoterapia con una vacuna anti-idiotipo y quimioterapia metronómica (que apunta a una diseminación mínima de la enfermedad). La regulación se aprobó como un estudio de fase 2 en el que se mostró los resultados preliminares sobre toxicidad, pero aún están pendientes los estudios finales sobre la supervivencia de los pacientes.

Señaló que el mayor desafío en el uso de MCT en retinoblastoma y en tumores CNS sería desarrollar herramientas innovadoras en forma concomitante para la administración de drogas en aquellos lugares donde es difícil acceder por vía sistémica. Se necesitan más datos sobre la farmacocinética en MCT en diferentes tumores malignos en pediatría así como estudios clínicos diseñados adecuadamente para abordar su rol en tumores con biología diferentes.

Para concluir, Chantada destacó que en instalaciones preclínicas y clínicas hay grupos muy fuertes trabajando en MCT en Latinoamérica. También trabajan en grandes estudios aleatorios adecuadamente diseñados que mostrarán datos relevantes para la comunidad científica. El uso potencial de MCT, como un tratamiento con buen costo/efectividad, debería considerarse como terapia auxiliar en determinados tumores, sobre todo en clínicas con bajos recursos. Sería muy importante que la opinión pública, junto con los organismos gubernamentales y las asociaciones no gubernamentales, como la Iniciativa global para la salud metronómica, apoyen estas investigaciones, ya que es muy poco probable que la industria farmacéutica destine fondos para este tipo de iniciativas.

REFERENCIAS

1. Pasquier E, [Kieran MW](#), [Sterba J](#), [Shaked Y](#), [Baruchel S](#), [Oberlin O](#), [Kivivuori MS](#), [Peyrl A](#), [Diawarra M](#), [Casanova M](#), [Zacharoulis S](#), [Vassal G](#), [Berthold F](#), [Verschuur A](#), [André N](#). Moving forward with metronomic chemotherapy: meeting report of the 2nd International Workshop on Metronomic and Anti-Angiogenic Chemotherapy in Paediatric Oncology. *Transl Oncol*. 2011; 4:203-11.
2. Bouche G, André N, Banavali S, Berthold F, Berruti A, Bocci G, Brandi G, Cavallaro U, Cinieri S, Colleoni M, Curigliano G, Di Desidero T, Eniu A, Fazio N, Kerbel R, Hutchinson L, Ledzewicz U, Munzone E, Pasquier E, Graciela Scharovsky O, Shaked Y, Stërba J, Villalba M, Bertolini F. [Lessons from the Fourth Metronomic and Anti-angiogenic Therapy Meeting, 24-25 June 2014, Milan](#). *Ecancermedicalsecience*. 2014; 8:463.
3. Browder T, Butterfield CE, Kråling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, Folkman J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer *Cancer Res* 2000; 60:1878-86.
4. Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, Bohlen P, Kerbel RS. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest*. 2000; 105: R15-24.
5. Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP, Vikas P. [The Repurposing Drugs in Oncology \(ReDO\) Project](#). *Ecancermedicalsecience* 2014; 8:442.
6. André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. [Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries?](#) *Lancet Oncol*. 2013; 14:e239-48.
7. Bertolini F, [Sukhatme VP](#), [Bouche G](#). Drug repurposing in oncology--patient and health systems opportunities. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:732-42.
8. Scharovsky OG, Mainetti LE, Rozados VR. Metronomic chemotherapy. Changing the paradigm that more is better. *Curr Oncol* 2009; 16:7-15.
9. [Pasquier E](#), [Kavallaris M](#), [André N](#). Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7:455-65.
10. [Hao YB](#), [Yi SY](#), [Ruan J](#), [Zhao L](#), [Nan KJ](#). New insights into metronomic chemotherapy-induced immunoregulation. *Cancer Lett* 2014; 354:220-6.

11. Vincent J, Mignot G, Chalmin F, Ladoire S, Bruchard M, Chevriaux A, Martin F, Apetoh L, Rébé C, Ghiringhelli F. [5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity.](#) *Cancer Res* 2010; 70:3052-61.
12. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, Solary E, Le Cesne A, Zitvogel L, Chauffert B. [Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients.](#) *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56:641-8.
13. Rozados VR, Mainetti LE, Rico MJ, Zacarías Fluck MF, Matar P, Scharovsky OG. [The immune response and the therapeutic effect of metronomic chemotherapy with cyclophosphamide.](#) *Oncol Res* 2010; 18:601-5.
14. [Shevchenko I, Karakhanova S, Soltek S, Link J, Bayry J, Werner J, Umansky V, Bazhin AV.](#) Low-dose gemcitabine depletes regulatory T cells and improves survival in the orthotopic Panc02 model of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2013; 133:98-107.
15. Tongu M, Harashima N, Monma H, Inao T, Yamada T, Kawauchi H, Harada M. [Metronomic chemotherapy with low-dose cyclophosphamide plus gemcitabine can induce anti-tumor T cell immunity in vivo.](#) *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62:383-91.
16. André N, Carré M, Pasquier E. [Metronomics: towards personalized chemotherapy?](#) *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11:413-31.
17. [Ebos JM, Mastro M, Lee CR, Tracz A, Hudson JM, Attwood K, Cruz-Munoz WR, Jedeszko C, Burns P, Kerbel RS.](#) Neoadjuvant antiangiogenic therapy reveals contrasts in primary and metastatic tumor efficacy. *EMBO Mol Med* 2014; 6:1561-76.
18. [Pasquier E, Street J, Pouchy C, Carre M, Gifford AJ, Murray J, Norris MD, Trahair T, Andre N, Kavallaris M.](#) β -blockers increase response to chemotherapy via direct antitumour and anti-angiogenic mechanisms in neuroblastoma. *Br J Cancer* 2013; 108:2485-94.
19. Barbolosi D, Ciccolini J, Lacarelle B, Barlési F, André N. [Computational oncology - mathematical modelling of drug regimens for precision medicine.](#) *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13:242-54.
20. [Banavali S, Pasquier E, André N.](#) Targeted therapy with propranolol and metronomic chemotherapy combination: sustained complete response of a relapsing metastatic angiosarcoma. *Ecancermedalscience* 2015; 9: 499.
21. [Pasquier E, André N, Street J, Chougule A, Rekhi B, Ghosh J, Philip DS, Meurer M, MacKenzie KL, Kavallaris M, Banavali SD.](#) Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. *EBioMedicine* 2016; 6:87-95.
22. Andre N, Banavali S, Pasquier E, Time to fulfill unmet needs beyond level A evidence in paediatric oncology. *Nature Rev Clin Oncol* 2016 (in press).
23. [Matar P, Rozados VR, Binda MM, Roggero EA, Bonfil RD, Scharovsky OG.](#) Inhibitory effect of Lovastatin on spontaneous metastases derived from a rat lymphoma. *Clin Exp Metastasis.* 1999; 17:19-25.
24. Scharovsky OG, Rozados VR, Gervasoni SI, Matar P. [Inhibition of ras oncogene: a novel approach to antineoplastic therapy.](#) *J Biomed Sci.* 2000; 7:292-8.
25. Rozados VR, Hinrichsen LI, McDonnell J, Scharovsky OG. [Lovastatin enhances in vitro radiation-induced apoptosis of rat B-cell lymphoma cells.](#) *J Exp Clin Cancer Res.* 2005; 24:55-61.
26. Rozados VR, Hinrichsen LI, Binda MM, Gervasoni SI, Matar P, Bonfil RD, Scharovsky OG. [Lovastatin enhances the antitumoral and apoptotic activity of doxorubicin in murine tumor models.](#) *Oncol Rep.* 2008; 19:1205-11.
27. Matar P, Rozados VR, Gervasoni SI, Scharovsky GO. [Th2/Th1 switch induced by a single low dose of cyclophosphamide in a rat metastatic lymphoma model.](#) *Cancer Immunol Immunother.* 2002; 50:588-96.

28. Zacarías Fluck MF, Rico MJ, Gervasoni SI, Ilarregui JM, Toscano MA, Rabinovich GA, Scharovsky OG. Low-dose cyclophosphamide modulates galectin-1 expression and function in an experimental rat lymphoma model. *Cancer Immunol Immunother.* 2007; 56:237-48.
29. Rozados VR, Sánchez AM, Gervasoni SI, Berra HH, Matar P, Graciela Scharovsky O. Metronomic therapy with cyclophosphamide induces rat lymphoma and sarcoma regression, and is devoid of toxicity. *Ann Oncol.* 2004; 15:1543-50.
30. Mainetti LE, Rozados VR, Rossa A, Bonfil RD, Scharovsky OG. Antitumoral and antimetastatic effects of metronomic chemotherapy with cyclophosphamide combined with celecoxib on murine mammary adenocarcinomas *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137:151-63.
31. Mainetti LE, Rico MJ, Fernández-Zenobi MV, Perroud HA, Roggero EA, Rozados VR, Scharovsky OG. Therapeutic efficacy of metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin on murine mammary adenocarcinomas. *Ann Oncol.* 2013; 24:2310-6.
32. Perroud HA, Alasino CM, Rico MJ, Mainetti LE, Queralt F, Pezzotto SM, Rozados VR, Scharovsky OG. Metastatic breast cancer patients treated with low-dose metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and celecoxib: clinical outcomes and biomarkers of response. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77:365-74.
33. Rico MJ, Perroud HA, Mainetti LE, Rozados VR, Scharovsky OG Comparative effectiveness of two metronomic chemotherapy schedules-our experience in the preclinical field. *Cancer Invest.* 2014; 32:92-8.
34. Abramson DH. Retinoblastoma: saving life with vision. *Annu Rev Med.* 2014;65: 171–84.
35. Fousseyni T, Diawara M, Pasquier E, André N. Children treated with metronomic chemotherapy in a low-income country: METRO-MALI-01. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol.* 2011; 33: 31–34.
36. Traore F, Togo B, Pasquier E, Dembélé a, André N. Preliminary evaluation of children treated with metronomic chemotherapy and valproic acid in a low-income country: Metro-Mali-02. *Indian J Cancer.* 2013; 50: 250–3.
37. Santana VM, Furman WL, Billups CA, Hoffer F, Davidoff AM, Houghton PJ, et al. Improved response in high-risk neuroblastoma with protracted topotecan administration using a pharmacokinetically guided dosing approach. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4039–47
38. Suzuki S, Aihara Y, Fujiwara M, Sano S, Kaneko A. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2015; 59: 164–72.
39. Penel N, Bocci G, Adenis A. Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: After 10 years of experience, where do we stand and where are we going? *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2012. pp. 40–50.
40. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, Marcus K, Sailer S, Healey JH, Dormans JP, Weiss AR. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30:4148-54.
41. Gregianin LJ, Scopinaro M, Rose A, Boldrini E, Ferman S, Petrilli AS, Costa CMJ, Kirst D, Dufort G, Villarroel M, Salgado C, Almeida MTA, Valero M, Rizzatti M, Castillo LA, Siqueira L, Lustosa D, Pizza M, Rey G, Brunetto A. A multicentric study of interval compressed multiagent chemotherapy and metronomic chemotherapy for patients with Ewing sarcoma family of tumors: The Latin American Pediatric Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr TPS10079).
42. Ganjoo K, Jacobs C. Antiangiogenesis agents in the treatment of soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2010; 116:1177-83.
43. Mora J, de Torres C, Parareda A, Torner F, Galván P, Rodríguez E, Cardesa T, Salvador H, Suñol M, Huguet R, Cruz O. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors with a modified P6 protocol in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57:69-75.
44. Mora J, Cruz CO, Parareda A, de Torres C. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31:723-9.

45. Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A, Alexe G, Kurek KC, Calicchio ML, Kiezun A, Carter SL, Shukla SA, Mehta SS, Thorner AR, de Torres C, Lavarino C, Suñol M, McKenna A, Sivachenko A, Cibulskis K, Lawrence MS, Stojanov P, Rosenberg M, Ambrogio L, Auclair D, Seepo S, Blumenstiel B, DeFelice M, Imaz-Rosshandler I, Schwarz-Cruz Y Celis A, Rivera MN, Rodriguez-Galindo C, Fleming MD, Golub TR, Getz G, Mora J, Stegmaier K. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov.* 2014; 4:1326-41.
46. Fidler IJ & Ellis LM. Chemotherapeutic drugs-more really is not better. *Nature Med.* 2000; 6:500-502.
47. Hanahan D, Bergers G, and Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest.* 2000; 105, 1045–1047.
48. Kushner BH, Kramer K, Cheung NK. Oral etoposide for refractory and relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3221-5.
49. Gómez, W. Terapia Metronómica: una opción para el control del cáncer en pacientes en tratamiento de intención no curativa. *Perspectiva Pediátrica Latinoamericana.* 2014; 2: 200-202.
50. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, Kebudi R, Macfarlane SD, Howard SC. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol.* 2013; 14:e104-16.
51. Janeway KA, Place AE, Kieran MW, Harris MH. Future of clinical genomics in pediatric oncology. *J Clin Oncol.* 2013; 31:1893-903.
52. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T, Witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW, Padovani L, André N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD, Pomeroy SL. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:821-31.
53. Minturn JE, Janss AJ, Fisher PG, Allen JC, Patti R, Phillips PC, Belasco JB. A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56:39-44.
54. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, Azizi AA, Prucker C, Czech T, Dieckmann K, Schmoock MT, Haberler C, Leiss U, Slavic I. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59:511-7.
55. Heng MA, Padovani L, Dory-Lautrec P, Gentet JC, Verschuur A, Pasquier E, Figarella-Branger D, Scavarda D, André N. Can metronomic maintenance with weekly vinblastine prevent early relapse/progression after bevacizumab-irinotecan in children with low-grade glioma? *Cancer Med.* 2016; 5:1542-5.
56. Perroud HA, Rico MJ, Alasino CM, Pezzotto SM, Rozados VR, Scharovsky OG. Association between baseline VEGF/sVEGFR-2 and VEGF/TSP-1 ratios and response to metronomic chemotherapy using cyclophosphamide and celecoxib in patients with advanced breast cancer. *Indian J Cancer* 2013; 50: 115-21.
57. Perroud HA, Alasino CM, Rico MJ, Queralt F, Rozados VR, Pezzotto SM, Scharovsky OG. Quality of life in patients with metastatic breast cancer treated with metronomic chemotherapy. *Future Oncol* 2016; 12:1233-42.
58. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997; 90:2515-21.
59. North WG. Gene regulation of vasopressin and vasopressin receptors in cancer. *Exp Physiol* 2000; 85 Spec No:27S-40S.
60. Alonso DF, Skilton G, Farías EF, Bal de Kier Joffé E, Gomez DE. Antimetastatic effect of desmopressin in a mouse mammary tumor model. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:271-5.
61. Giron S, Tejera AM, Ripoll GV, Gomez DE, Alonso DF. Desmopressin inhibits lung and lymph node metastasis in a mouse mammary carcinoma model of surgical manipulation. *J Surg Oncol* 2002; 81:38-44.

62. Hermo GA, Torres P, Ripoll GV, Scursoni AM, Gomez DE, Alonso DF, Gobello C. Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: a pilot study. *Vet J* 2008; 178:103-8.
63. Weinberg RS, Grecco MO, Ferro GS, Seigelshifer DJ, Perroni NV, Terrier FJ, Sánchez-Luceros A, Maronna E, Sánchez-Marull R, Frahm I, Guthmann MD, Di Leo D, Spitzer E, Ciccia GN, Garona J, Pifano M, Torbidoni AV, Gomez DE, Ripoll GV, Gomez RE, Demarco IA, Alonso DF. A phase II dose-escalation trial of perioperative desmopressin (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) in breast cancer patients. *Springerplus* 2015; 4:428.