

Quimioterapia metronómica en paciente hematológico como alternativa no curativa, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” de enero 2016 a diciembre 2019.

Metronomic chemotherapy in the Hematology patient as a non-curative alternative, at the Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” from January 2016 to December 2019.

Gabriela Chacón Hernández¹, Daniela Gutiérrez Valverde², Jorge Rodríguez Rodríguez³, Paola Granados Alfaro⁴, Kathia Valverde Muñoz⁵

1 Pediatra, Departamento de Pediatría, Hospital de Alajuela, Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Alajuela, Costa Rica.

2 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

3 Pediatra, fellow de Hematología, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), San José, Costa Rica.

4 Pediatra Hematóloga, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), San José, Costa Rica.

5 Pediatra Hematóloga, Asistente del Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Kathia Valverde Muñoz kathyvalverdem@gmail.com

RESUMEN

La Quimioterapia Metronómica consiste en la administración de quimioterapia a dosis bajas y en intervalos, utilizada en casos de cáncer avanzado con mínimos efectos secundarios, para mantener la enfermedad estable y mejorar la calidad de vida, junto con soporte paliativo. Este es un estudio observacional retrospectivo, que abarca un período de 3 años, de enero de 2016 a diciembre de 2019, a partir del cual se caracterizan los pacientes con enfermedad hematológica que utilizan quimioterapia metronómica como opción no curativa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” de la Caja Costarricense del Seguro Social. De un total de 52 pacientes, el género que predominó fue el sexo masculino con un 75.0%. En la tasa de incidencia según provincia, Limón fue de mayor auge con 6.9 x 100 000 habitantes menores de 13 años, seguido de San José con 6.4 x 100 000 habitantes menores de 13 años y Guanacaste con 6.2 x 100 000 habitantes menores de 13 años. La sintomatología durante el tratamiento fue dolor articular en 35.2%, inapetencia 21.1%, cansancio 13%, y sangrado en 7.7%. El 92.3% de los pacientes fallecieron antes de los 3 años; 5.8% han tenido una enfermedad estable. El 72.3% de los pacientes fallecieron en la casa y solo un 27.6% en el hospital. Se concluye que el régimen de quimioterapia metronómica fue bien tolerado, con una tendencia positiva para los pacientes que han agotado las posibilidades terapéuticas vigentes; incluyendo un abordaje multidisciplinario con el equipo de cuidado paliativo.

Palabras clave: administración metronómica, pediatría, cuidados paliativos, quimioterapia.

Cómo citar:

Chacón Hernández, G., Gutiérrez Valverde, D., Rodríguez Rodríguez, J.,

Granados Alfaro, P., & Valverde Muñoz, K. Quimioterapia metronómica en paciente hematológico como alternativa no curativa, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” de enero 2016 a diciembre 2019. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i2.788>

Recibido: 29/Abr/2024

Aceptado: 30/May/2024

Publicado: 14/Jun/2024



ABSTRACT

Metronomic Chemotherapy consists of the administration of chemotherapy at low doses and in intervals with minimal side effects. Used in advanced cancer, to keep the neoplastic disease stable and offer a life quality improvement in these patients, together with palliative support care. A retrospective observational study, covering a 3-year period, from January 2016 to December 2019, characterizing patients with hematological disease who use metronomic chemotherapy as a non-curative option at the National Children's Hospital "Dr. Carlos Sáenz Herrera." Within a total of 52 patients, the predominant gender was male with a 75.0% (n=39). Regarding the rate of incidence according to province, the province of Limón had the highest incidence with 6.9 x 100 000 inhabitants under 13 years of age, followed by San José with 6.4 x 100 000 inhabitants under 13 years of age and Guanacaste with 6.2 x 100 000 inhabitants under the age of 13. The symptoms during the treatment were predominantly joint pain in 35.2% followed by inappetence in 21.1%, fatigue in 13% and bleeding in 7.7%. 92.3% of the patients died before the 3-year duration of the Metronomic guide; 5.8% had a stable disease. A 72.3% of the patients died at home, only 27.6% (n=13) in the hospital. The metronomic chemotherapy regimen is reported as well tolerated by patients, with an evident positive trend for patients who have exhausted the current therapeutic possibilities; including a multidisciplinary approach is done with the palliative care team.

Keywords: Administration metronomic, pediatrics, palliative care, drug therapy.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia metronómica (MET) es definida como la administración continua de agentes quimioterapéuticos en dosis bajas, en intervalos muy próximos uno del otro y sin períodos de descanso farmacológico. Esta ha sido valorada en múltiples estudios clínicos durante las últimas décadas (1, 2.) Dicho esquema genera una reducción en el nivel de toxicidad y sustituye la necesidad de tratamientos de soporte. Asimismo, al tener una menor dosis acumulativa del fármaco, se exhibe un efecto terapéutico superior en términos de prolongar la sobrevida (2, 3).

El campo de la terapia MET está avanzando en dos direcciones aparentemente opuestas. En los países de clase baja a media, el pronóstico con cáncer sigue siendo menor que en países desarrollados debido al diagnóstico tardío y la limitación de acceso a terapias nuevas para enfermedad refractaria. Dado lo anterior, la terapia MET podría ofrecer a este grupo de pacientes una alternativa para estabilizar la enfermedad y mejorar la calidad de vida. En los países de clase alta, la terapia MET se está aplicando de manera que se puede describir como "personalizada", mediante la combinación con terapias selectivas (4, 5).

Estos regímenes de tratamiento se desarrollaron con el objetivo de optimizar la eficacia antitumoral de los diferentes agentes citotóxicos, evitando los problemas asociados a las dosis máximas toleradas establecidas de los distintos protocolos de quimioterapia (6), en relación con un mejor perfil de toxicidad, bajo costo y fácil administración (1). Por las características descritas de esta terapia, se ha planteado su aplicación en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado sin una opción real curativa, con el propósito de mantener la enfermedad neoplásica estable y ofrecer una mejor calidad de vida (7).

Los mecanismos mediante los cuales actúa dicho régimen farmacológico incluyen: impedir la angiogénesis tumoral y la modulación por parte del sistema inmunológico del hospedero, afectando directamente las células tumorales, sus progenitores y las células estromales vecinas (1). El efecto citotóxico de los agentes quimioterapéuticos sobre las células tumorales está en relación con la dosis del tratamiento y constituye la

principal causa de eficacia antitumoral. Distintos estudios han demostrado que la ciclofosfamida, cuando es administrada en dosis metronómicas, causa apoptosis de las células endoteliales a nivel de la microvasculatura tumoral (8), demostrando que la inhibición de la angiogénesis es la causa del efecto antitumoral observado.

La implementación de la quimioterapia MET en pacientes pediátricos, ya sea sola o en combinación con otras terapias como radioterapia, inmunoterapia o tratamientos dirigidos, se ha administrado con el propósito de realizar una terapia de mantenimiento, adyuvancia y/o cuidado paliativo (6). Los pacientes pediátricos con enfermedad hematológica que no responden a un segundo o tercer ciclo de tratamiento, considerándose refractarios al tratamiento convencional disponible en el país, ingresan al régimen de quimioterapia MET o terapia no curativa. Los bajos costos, la disponibilidad y la menor necesidad de hospitalización en este tipo de tratamiento, representan beneficios adicionales, en especial en un país de recursos limitados, donde los tratamientos para enfermedad refractaria aun no son viables (6).

A la fecha, en Costa Rica, no se dispone de un estudio descriptivo de esta terapia MET en la población pediátrica, por lo que surgió la necesidad de realizar este estudio clínico observacional para describir y analizar el uso de este tipo de terapia y sus resultados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico observacional, descriptivo, con revisión retrospectiva de expedientes de los pacientes del Servicio de Hematología que recibieron quimioterapia MET, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, de la Caja Costarricense del Seguro Social, en el período comprendido entre enero 2016 a diciembre del 2019, para una cohorte de 3 años. El estudio se aprobó por el comité ético científico del HNN-CCSS con el código CEC-003-2020, de acuerdo con los principios éticos incluidos en la Declaración de Helsinki y de Buenas Prácticas Clínicas. Se utilizaron los expedientes clínicos, físicos y electrónicos, de los pacientes registrados en la base de datos brindada por el Departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, de la Caja Costarricense del Seguro Social. Se incluyó a todo paciente con diagnóstico de enfermedad refractaria y tratamiento metronómico que se encontrara entre los 0 y 15 años, en el periodo de estudio de enero de 2016 a diciembre 2019. En este protocolo de quimioterapia MET, el 100% de los pacientes utilizaron un esquema de tratamiento a manera de ciclos, que consiste en ciclofosfamida en los primeros 21 días, posteriormente metotrexato por otros 21 días y el ibuprofeno utilizado durante todos los 42 días que dura cada ciclo. Se excluyó todo expediente, cuya información estuviera incompleta en 50% de las variables a analizar.

Análisis de Datos

Para el análisis de datos se estimaron las frecuencias y porcentajes para la distribución de pacientes según año de diagnóstico, género, diagnóstico de la enfermedad hematológica, síntomas asociados, motivos de abandono del programa y sitio de muerte.

Para la determinación de la incidencia, esta se estimó según la tasa de incidencia acumulada de casos por provincia para el período, tomando como denominador la proyección poblacional de menores de 13 años para el 2017, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INEC). Las variables cuantitativas fueron descritas según la media y la desviación estándar. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp., 2019 Texas, USA).

Resultados

La población inicial del estudio comprendió a 54 pacientes, de los cuales se excluyeron 2 debido a la falta de cumplimiento de los criterios de inclusión, resultando en una muestra final de 52 individuos.

La incidencia más destacada se registró en el año 2019, con un 28.8%, seguido por 2016 con un 25.9%, y en último lugar 2017 con un 23.1%.

En términos de características epidemiológicas, las provincias con mayor incidencia fueron Limón, San José, Guanacaste y Alajuela, con tasas de incidencia de 6.9, 6.4, 6.2 y 6.1 por cada 100,000 habitantes menores de 13 años, respectivamente.

Del total de 52 pacientes, el 75% eran de sexo masculino. Respecto a la enfermedad subyacente que motivó la prescripción de quimioterapia MET, el 80.8% correspondió a leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída, seguida por el diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) en recaída con un 17.3% y el 1,9% otros tipos de leucemia como la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ).

En cuanto a la distribución por grupos de edad al momento del diagnóstico, el grupo más prevalente fue el de 5 a 10 años, abarcando el 36.5% de los casos, seguido por el grupo de 0 a 2 años con un 25.0% y mayores de 10 años con un 21.2%. La edad promedio al diagnóstico fue de 5.7 años.

Con respecto a la provincia de procedencia la más frecuente fue San José con un 34.6%, seguido por Alajuela con un 23.1% y la provincia de Limón con un 13.5% y con menor porcentaje Cartago y Heredia con un 1.9% y 7.7%, respectivamente. Al considerar la tasa de incidencia según provincia, se evidencia que Limón fue la que presentó mayor incidencia en el período con 6.9 x 100 000 habitantes menores de 13 años, seguido de San José con 6.4 x 100 000 habitantes menores de 13 años y Guanacaste con 6.2 x 100 000 habitantes menores de 13 años.

En términos de mortalidad, el grupo de mayores de 10 años presentó la tasa más alta, con un 44.8%, seguido por el grupo de 5 a 10 años con un 34.6%. La edad promedio al momento del fallecimiento fue de 8.3 años.

Los principales síntomas durante el tratamiento metronómico incluyeron dolor articular en el 35.2% de los casos, seguido de inapetencia en el 21.1% y cansancio en el 13% de los pacientes. El sangrado se presentó en el 7.7%, afectando la cavidad oral, mucosas y piel.

Cuadro 1: Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según síntomas durante el tratamiento. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.

Síntomas	Porcentaje de pacientes (%)
Dolor articular	35.2
Inapetencia	21.1
Cansancio	13.0
Nauseas	9.3
Sangrado	7.7*
Oral	(25.0)
Piel	(25.0)
Otros	(50.0)
Fiebre	3.7
Cefalea	1.9

*Del porcentaje de pacientes con sangrado, se reportó en mucosa oral, piel y otros sitios.

Fuente: Elaboración propia (2024).

El esquema de la quimioterapia MET establecido es de 3 años, los pacientes analizados se mantuvieron con tratamiento metronómico hasta su fallecimiento durante 5.5 meses con una mediana de 3.0 meses. En relación con el desenlace clínico, el 96% de los pacientes fallecieron, mientras que el 3.8%, equivalente a 2 pacientes se mantienen con vida en la actualidad. Estos dos pacientes presentaron enfermedad estable durante 3 años de tratamiento que es lo que establece el protocolo se administre. Uno de estos pacientes con diagnóstico de LLA, se consideró que tuvo una remisión tardía, recibió 3 años de quimioterapia MET y luego un seguimiento de 4 años y 7 meses fuera de tratamiento y en remisión al momento de someter a publicación; y el segundo paciente con diagnóstico de LMA, de igual forma se consideró una remisión molecular tardía y a la fecha tiene 3 años y 2 meses fuera de tratamiento y en remisión. Un paciente, se excluyó de la estadística de mortalidad ya que no fue posible analizar el desenlace por pérdida de seguimiento, ya que regresó a su país de nacimiento, dicho paciente tenía el diagnóstico de recaída temprana por LLA. De los pacientes fallecidos, el 72.3% murió en su hogar, mientras el 27.6% falleció intrahospitalariamente.

Discusión

Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad hemato/oncológica en Costa Rica son atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, de la Caja Costarricense del Seguro Social, lo que permitió tener una muestra confiable de los niños con patología hematológica refractaria. Este estudio evaluó la totalidad de la población pediátrica hematológica, con enfermedad no curativa paliativa. Esta es la primera investigación a nivel pediátrico en Costa Rica sobre quimioterapia MET en pacientes con enfermedad hemato-oncológica, de ahí la trascendencia e impacto de los resultados de esta a nivel nacional.

Luego de una revisión extensa de la literatura se documenta este tipo de terapia MET analizada únicamente en pacientes con tumores sólidos, con más experiencia en tumor de Ewing, Wilms y tumores cerebrales, basándose en el principio de inhibición de la angiogénesis, inducido por la ciclofosfamida/vincristina (8, 9, 10). No se encontraron estudios realizados en pacientes con enfermedad hematológica. En este estudio,

se determinó que los dos diagnósticos más frecuentes en pacientes hematológicos con enfermedad no curativa fueron LLA en recaída en 80.8% y la LMA en recaída en el 17.3% y otros tipos como la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ).

El esquema de la quimioterapia MET es de 3 años, sin embargo, en el presente estudio se demuestra que estos se mantuvieron con tratamiento metronómico hasta su fallecimiento durante 5.5 meses con una mediana de 3.0 meses, lo cual demuestra que los pacientes tienen una enfermedad progresiva y que la terapia brinda calidad de vida y no curación de la enfermedad.

Al momento de la conclusión del estudio 2 pacientes se encuentran vivos, uno de estos pacientes con diagnóstico de LLA con remisión tardía; y el segundo paciente con diagnóstico de LMA, de igual forma se consideró una remisión molecular tardía y a la fecha de someter este estudio a publicación, fuera de tratamiento y en remisión. Este estudio demuestra que la quimioterapia MET no es curativa, pero los pacientes mantienen adecuada calidad de vida, sin embargo, es una muestra pequeña y por principios éticos no sería factible desarrollar estudios controles con placebo para demostrar lo contrario.

La población analizada, al ser tratada con un esquema de quimioterapia MET, no utiliza medicamentos intravenosos que afectan la calidad de vida del paciente. Lo anterior sugiere que este tipo de tratamiento puede disminuir la progresión de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida, siendo uno de los objetivos principales de este tipo de tratamiento, como lo respalda la literatura internacional (6).

En cuanto al género, predominó el masculino con un 75.0% de los casos y una cuarta parte en sexo femenino. Datos que son similares a los reportados en la literatura (11). La edad media al momento del diagnóstico fue de 5.7 años y con una edad al momento de la muerte de 8.3 años. Se documentó que el grupo de edad al diagnóstico de la enfermedad no curativa que predominó con mayor frecuencia fue entre el rango de los 5 a 10 años, con un porcentaje del 36.5% y el segundo grupo fue entre los 0 a 2 años, con un 25.0%, en cuanto a los mayores de 10 años, fue de un 21.2%, lo cual también coincide con la literatura (12). Lo anterior confirma que la población analizada es similar a los otros estudios publicados a pesar de tratarse de pacientes con diagnóstico de tumores sólidos (11, 12).

Con respecto a la tasa de incidencia según provincia, se evidencia que Limón fue la que presentó mayor incidencia en el período, con 6.9 x 100 000 habitantes menores de 13 años, seguido de San José con 6.4 x 100 000 habitantes menores de 13 años y Guanacaste con 6.2 x 100 000 habitantes menores de 13 años. De estos datos, se puede observar existen pacientes provenientes tanto de zonas costeras como de la gran área metropolitana, sin embargo, todos los pacientes tuvieron acceso al tratamiento y se les brindó seguimiento por parte del equipo tratante, como por el equipo de cuidado paliativo. Este abordaje permitió que la mayoría de los pacientes falleciera en hogar (72.3%) y solo el 27.6% en el hospital.

En la población analizada no es posible atribuir los síntomas reportados como efectos secundarios a los medicamentos y, por el contrario, sugieren ser propios de la enfermedad de fondo. La literatura publicada a la fecha ha reportado efectos adversos con este tipo de tratamiento como náuseas y vómitos, anemia, neutropenia, leucopenia y linfopenia, así como fatiga de bajo grado (11, 13). No obstante, estos datos obtenidos por medio de un hemograma no fueron analizados en los pacientes de este estudio, ya que el objetivo final de la terapia MET es evitar accesos venosos, punzadas o cualquier otro procedimiento que pudiera causar dolor e incomodidad al paciente. Los datos son limitados y no se pueden obtener conclusiones definitivas con respecto a la tolerancia de estas combinaciones. En general, la quimioterapia MET está asociada con una toxicidad mínima y puede proporcionar un beneficio clínico y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado o recidivante (14).

En Costa Rica, la terapia MET va de la mano con el manejo integral por parte de los médicos tratantes, además del apoyo del equipo de cuidado paliativo, con el objetivo de contribuir en el alivio del dolor, mantener una mejor calidad de vida y a la vez proporcionar a los familiares la tranquilidad de que sus seres queridos

mantienen un cuidado y atención médica hasta el final, lo cual se evidencia en que un 72.3% de los pacientes fallecieron en el hogar y solo un 27.6% en el hospital.

Luego de un análisis extenso de la literatura de la terapia MET y su uso en pacientes pediátricos, se puede establecer que este tipo de terapia es una alternativa terapéutica para pacientes refractarios de su enfermedad en países de bajo ingreso económico; donde las opciones terapéuticas de tipo experimental o de cuarta línea, no son una realidad (13, 15, 16).

La literatura demuestra el uso de terapia MET en pacientes con tumores cerebrales y sólidos donde la inhibición de la angiogénesis juega un papel transcendental para evitar la progresión de la enfermedad (17). Sin embargo, no hay literatura del uso de la quimioterapia MET en paciente con malignidad hematológica. Un reporte de una reunión de terapia MET en Buenos Aires en 2016, anota que la Dra. Wendy Gómez García, del Departamento de Oncohematología del Dr. Robert Reid Cabral Children's Hospital, en la República Dominicana, se utiliza con buenos resultados, sin embargo, a la fecha no existe una publicación en revista científica; es por ello que este análisis estadístico, es de suma importancia no solo para propósitos académicos, sino también para demostrar la utilidad de este tipo de terapia en pacientes en Costa Rica y países de bajo ingreso económico.

CONCLUSIÓN

El régimen de quimioterapia metronómica analizado en este estudio fue bien tolerado por los pacientes, pero lo más importante es que se evidencia una tendencia positiva a mejorar la calidad de vida para los pacientes que han agotado las posibilidades terapéuticas vigentes. Siempre y cuando se haga un abordaje multidisciplinario con el equipo de cuidado paliativo, así como los equipos de trabajo social, psicología y enfermería.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simsek C, Esin E, Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: A systematic review of the literature and clinical experience. *Journal of Oncology*. 2019;2019:1-31. DOI: 10.1155/2019/5483791
2. Weitman SD S, Glatstein E, Kamen B. Back to the basics: the importance of concentration \times time in oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11:820-1.
3. Browder T, Butterfield CE, Kråling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Research*. 2000;60(7):1878-86. PMID: 10766175.
4. Pasquier E, Kieran MW, Serba J, Shaked Y, Baruchel S, Oberlin O, et al. Moving Forward with Metronomic Chemotherapy: Meeting Report of the 2nd International Workshop on Metronomic and Anti-Angiogenic Chemotherapy in Paediatric Oncology. *Translational Oncology*. 2011;4(4):203-11. DOI: 10.1593/tlo.11124
5. Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, et al. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a

- mouse model of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(4):1618–28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1696
6. Banchi M, Fini E, Crucitta S, Bocci G. Metronomic chemotherapy in pediatric oncology: From preclinical evidence to clinical studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Oct 24;11(21):6254. DOI: 10.3390/jcm11216254.
 7. Noberasco C, Spitaleri G, Mancuso P, Zorzino L, Radice D, Milani A, et al. Safety, tolerability and biological effects of long-term metronomic administration of non-cytotoxic anti-angiogenic agents. *Oncology*. 2009;77(6):358–65. DOI: 10.1159/000275830.
 8. Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;105(8):R15–24. DOI: 10.1172/JCI8829.
 9. Bouche G, André N, Banavali S, Berthold F, Berruti A, Bocci G, et al. Lessons from the Fourth Metronomic and Anti-angiogenic Therapy Meeting, 24–25 June 2014, Milan. *Ecancermedalscience*. 2014;8:463. DOI: 10.3332/ecancer.2014.463
 10. Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP, Vikas P. The Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) Project. *Ecancermedalscience*. 2014;8:442. DOI: 10.3332/ecancer.2014.442
 11. Castro D, Oscanoa M, Vasquez L. ¿Puede la quimioterapia metronómica mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes pediátricos con sarcomas avanzados?: Experiencia preliminar. *Carcinos [Internet]*. 2016;6(2):91–4. Disponible en: www.oncosalud.pe/carcinos
 12. Valdés-Sojo C, Campo-Díaz MC, Fortún-Prieto A, Hernández-González JL, Borrego- Cordero G, Valdés-Sojo C1, Campo-Díaz MC1, Fortún-Prieto A2, Hernández-González J L1, Borrego- Cordero G1. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2017;36:1.
 13. Bahl A, Bakhshi S. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: old drugs in new package. *Indian Journal of Pediatrics*. 2012;79(12):1617–22. DOI: 10.1007/s12098-012-0759-z.
 14. André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):239–48. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70056-1.
 15. Vasquez L, Tarrillo F, Oscanoa M, Maza I, Geronimo J, Paredes G, et al. Analysis of Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities in Children: A 15-Year Single-Institution Experience. *Frontiers in Oncology*. 2016; 6:22. DOI: 10.3389/fonc.2016.00022
 16. Lim SM, Yoo CJ, Han JW, Cho YJ, Kim SH, Ahn JB, et al. Incidence and survival of pediatric soft tissue sarcomas: Comparison between adults and children. *Cancer Research and Treatment*. 2015;47(1):9–17. DOI: 10.4143/crt.2013.157
 17. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, Merks JHM, De Salvo GL, Meazza C, et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer*. 2004;101(7):1664–71. DOI: 10.1002/cncr.20544.