

# Una perspectiva matemática sobre la paradoja de que la quimioterapia a veces funcione al revés

Luis A. Fernández

Trabajo con Isabel Lasheras y Cecilia Pola

Dep. Matemáticas, Estadística y Computación  
Universidad de Cantabria

COPI2A, Almagro, 2024.

La quimioterapia es uno de los tratamientos más comunes en oncología.

La quimioterapia citotóxica trata de destruir las células tumorales o evitar que se reproduzcan.

Angiogénesis: proceso natural de formación de nuevos vasos sanguíneos que aportan nutrientes y oxígeno a los tejidos corporales.

La quimioterapia antiangiogénica inhibe la vascularización del tumor.

La quimioterapia es uno de los tratamientos más comunes en oncología.

La quimioterapia citotóxica trata de destruir las células tumorales o evitar que se reproduzcan.

Angiogénesis: proceso natural de formación de nuevos vasos sanguíneos que aportan nutrientes y oxígeno a los tejidos corporales.

La quimioterapia antiangiogénica inhibe la vascularización del tumor.

La quimioterapia es uno de los tratamientos más comunes en oncología.

La quimioterapia citotóxica trata de destruir las células tumorales o evitar que se reproduzcan.

Angiogénesis: proceso natural de formación de nuevos vasos sanguíneos que aportan nutrientes y oxígeno a los tejidos corporales.

La quimioterapia antiangiogénica inhibe la vascularización del tumor.

Puede producir efectos secundarios (de leves a muy importantes).

Dos tratamientos habituales:

- Máxima dosis tolerada (MDT): Pocas dosis altas.
- Terapia metronómica: Muchas dosis bajas con regularidad.

El objetivo puede ser

- curativo: tratar de eliminar el tumor.
- paliativo: tratar de estabilizar su tamaño.

Puede producir efectos secundarios (de leves a muy importantes).

Dos tratamientos habituales:

- Máxima dosis tolerada (MDT): Pocas dosis altas.
- Terapia metronómica: Muchas dosis bajas con regularidad.

El objetivo puede ser

- curativo: tratar de eliminar el tumor.
- paliativo: tratar de estabilizar su tamaño.

Puede producir efectos secundarios (de leves a muy importantes).

Dos tratamientos habituales:

- Máxima dosis tolerada (MDT): Pocas dosis altas.
- Terapia metronómica: Muchas dosis bajas con regularidad.

El objetivo puede ser

- curativo: tratar de eliminar el tumor.
- paliativo: tratar de estabilizar su tamaño.

PUEDE FALLAR cuando las células desarrollan resistencia al fármaco.

A veces, PUEDE PROVOCAR QUE EL TUMOR CREZCA!.

No hay una explicación médica definitiva. Se relaciona con los residuos celulares que producen los tratamientos.

El mismo fenómeno se puede presentar con la radioterapia (Révész) y la cirugía.

PUEDE FALLAR cuando las células desarrollan resistencia al fármaco.

A veces, **PUEDE PROVOCAR QUE EL TUMOR CREZCA!**

No hay una explicación médica definitiva. Se relaciona con los residuos celulares que producen los tratamientos.

El mismo fenómeno se puede presentar con la radioterapia (Révész) y la cirugía.

PUEDE FALLAR cuando las células desarrollan resistencia al fármaco.

A veces, **PUEDE PROVOCAR QUE EL TUMOR CREZCA!**

No hay una explicación médica definitiva. Se relaciona con los residuos celulares que producen los tratamientos.

El mismo fenómeno se puede presentar con la radioterapia (Révész) y la cirugía.

# Modelo del sistema tumor + vasculatura

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K(t)}\right), \\ K'(t) = -\lambda_2 K(t) + bV(t) - dK(t)V(t)^{2/3}, \\ V(0) = V_0, K(0) = K_0. \end{cases} \quad t > 0, \quad (1)$$

donde

- $V(t)$  denota el volumen del tumor,
- $K(t)$  la vasculatura,
- $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $b$  y  $d$  son parámetros propios de cada tumor.

Este sistema autónomo fue introducido por Hahnfeldt et al en 1999 y se sigue utilizando mucho.

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K(t)}\right), \\ K'(t) = -\lambda_2 K(t) + bV(t) - dK(t)V(t)^{2/3}, \\ V(0) = V_0, K(0) = K_0. \end{cases} \quad t > 0, \quad (1)$$

donde

- $V(t)$  denota el volumen del tumor,
- $K(t)$  la vasculatura,
- $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $b$  y  $d$  son parámetros propios de cada tumor.

Este sistema autónomo fue introducido por Hahnfeldt et al en 1999 y se sigue utilizando mucho.

## Theorem

Supongamos  $\lambda_1, b, d \in \mathbb{R}^+$  y  $\lambda_2 \in \mathbb{R}_0^+$ . Dado  $(V_0, K_0) \in (\mathbb{R}^+)^2$ , el problema (1) posee una única solución  $(V, K) \in (C^\infty(\mathbb{R}_0^+))^2$ .

Además,  $(V(t), K(t)) \in (\mathbb{R}^+)^2 \forall t \in \mathbb{R}_0^+$  y se verifica que

- a) Si  $b > \lambda_2$ , entonces  $\lim_{t \rightarrow +\infty} (V(t), K(t)) = (V_c, V_c)$ .
- b) Si  $b \leq \lambda_2$ , entonces  $\lim_{t \rightarrow +\infty} (V(t), K(t)) = (0, 0)$ .

donde  $V_c = \left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{\frac{3}{2}}$ .

En el caso a), se dice que  $(V_c, V_c)$  es un punto crítico globalmente asintóticamente estable. Consideraremos que  $V_c$  representa el volumen máximo para el tumor.

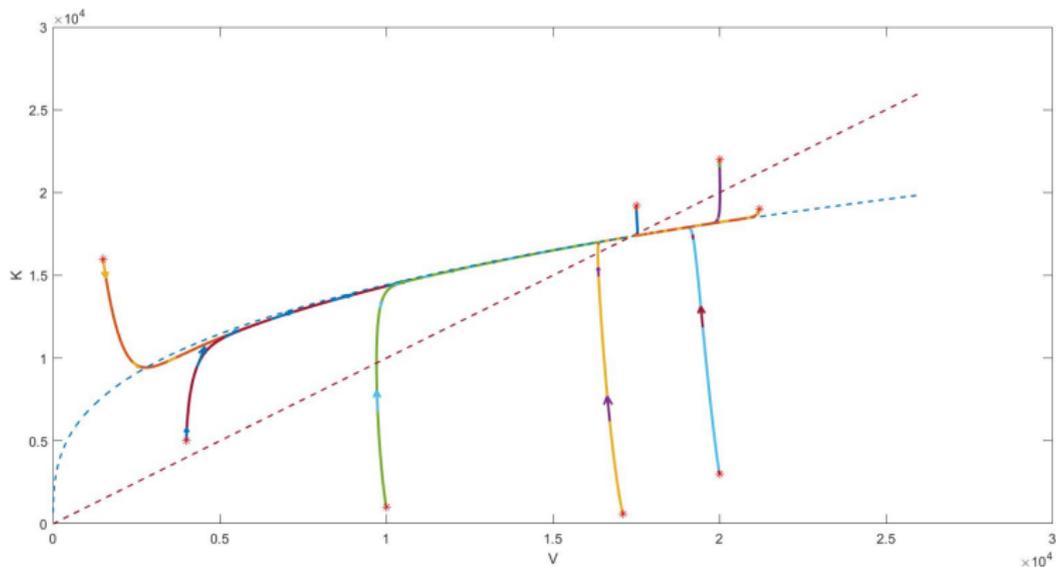


Figure: Plano de fases en el caso  $\lambda_1 > 0$  y  $b > \lambda_2$ .

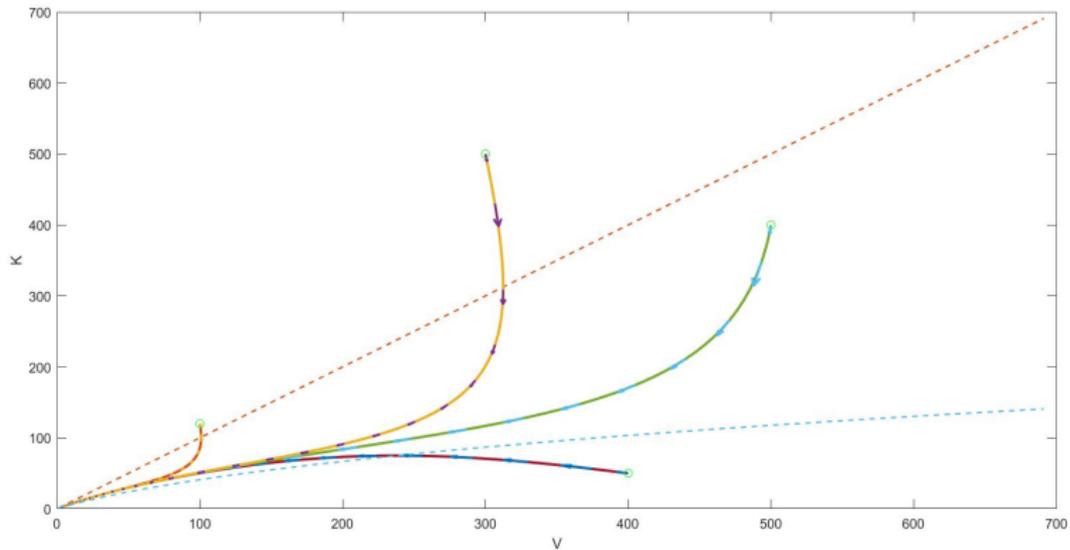


Figure: Plano de fases en el caso  $\lambda_1 > 0$  y  $b \leq \lambda_2$ .

## Theorem

Bajo las mismas hipótesis, salvo que  $\lambda_1 < 0$  y  $(V_0, K_0) \in (\mathbb{R}^+)^2$ , distinto de  $(V_c, V_c)$  si  $b > \lambda_2$ , entonces el problema (1) posee una única solución  $(V, K) \in (C^\infty(\mathbb{R}_0^+))^2$ , siendo  $(V(t), K(t)) \in (\mathbb{R}^+)^2 \forall t \in \mathbb{R}_0^+$  y se verifica una de las siguientes posibilidades:

- a)  $\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = 0$ , ó
- b)  $\lim_{t \rightarrow +\infty} (V(t), K(t)) = (+\infty, +\infty)$ .

En este caso, si  $b > \lambda_2$ ,  $(V_c, V_c)$  es un punto crítico inestable.

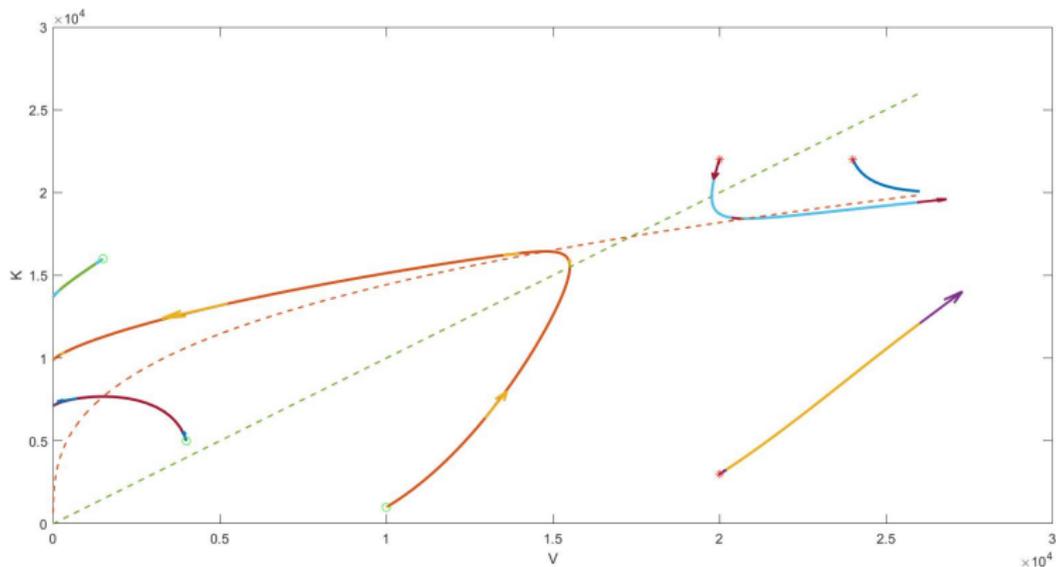


Figure: Plano de fases en el caso  $\lambda_1 < 0$  y  $b > \lambda_2$ .

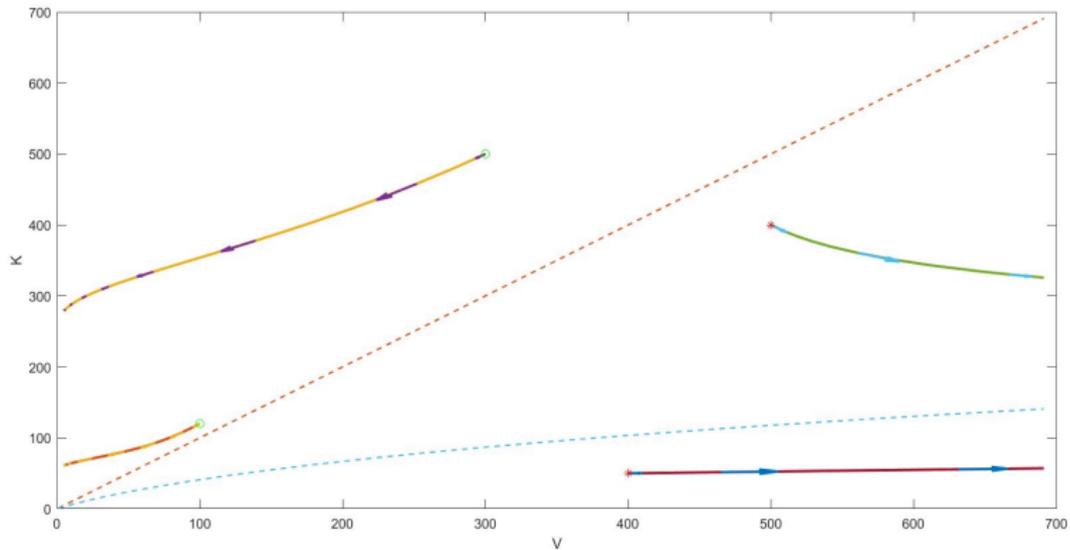


Figure: Plano de fases en el caso  $\lambda_1 < 0$  y  $b \leq \lambda_2$ .

# Modelo I incluyendo los efectos citotóxico y antiangiogénico

$$\left\{ \begin{array}{l} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K(t)}\right) - E_c(t)V(t), \\ K'(t) = -\lambda_2 K(t) + bV(t) - dK(t)V(t)^{2/3} - E_a(t)K(t), \\ V(0) = V_0, \quad K(0) = K_0. \end{array} \right.$$

- $E_c(t)$  denota el efecto de la quimioterapia citotóxica.
- $E_a(t)$  denota el efecto de la quimioterapia antiangiogénica.
- Hipótesis log-kill clásica para ambos.
- Modelo de Hahnfeldt et al (1999) para el efecto antiangiogénico (Angiostatin, Endostatin, TNP 470).
- La principal referencia para los problemas de control óptimo asociados a este sistema es Ledzewicz et al.

# Modelo II incluyendo los efectos citotóxico y antiangiogénico

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K(t)}\right) (1 - E_c(t)), & t \in (0, T), \\ K'(t) = -\lambda_2 K(t) + \frac{b}{1+E_a(t)} V(t) - dK(t)V(t)^{2/3}, \\ V(0) = V_0, K(0) = K_0. \end{cases} \quad (2)$$

- Hipótesis Norton-Simon (1977) para el efecto citotóxico.
- Modelo de Poleszczuk et al (2015) para el efecto antiangiogénico (Bevacizumab).
- No hay estudios en la literatura de este caso, hasta donde sabemos.
- La quimioterapia citotóxica introduce la inestabilidad al sistema.

# Modelo III incluyendo los efectos citotóxico y antiangiogénico

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K(t)}\right) (1 - E_c(t)), \\ K'(t) = -\lambda_2 K(t) + bV(t) - dK(t)V(t)^{2/3} - E_a(t)K(t), \\ V(0) = V_0, K(0) = K_0. \end{cases}$$

- Hipótesis Norton-Simon (1977) para el efecto citotóxico.
- Modelo de Hahnfeldt et al (1999) para el efecto antiangiogénico (Angiostatin, Endostatin, TNP 470).
- Hay pocos estudios de variantes en la literatura (d'Onofrio et al).
- La inestabilidad que introduce la quimioterapia citotóxica sigue apareciendo.

## Modelo II con efectos constantes

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K(t)}\right) (1 - E_c), & t \in (0, T), \\ K'(t) = -\lambda_2 K(t) + \frac{b}{1+E_a} V(t) - dK(t)V(t)^{2/3}, \\ V(0) = V_0, K(0) = K_0. \end{cases}$$

Es un sistema autónomo análogo al inicial con

$$\tilde{\lambda}_1 = \lambda_1(1 - E_c) \quad \text{y} \quad \tilde{b} = \frac{b}{1 + E_a}.$$

Cuando  $E_c > 1$ , el tratamiento de quimioterapia citotóxica vuelve **INESTABLE** al sistema tumor + vasculatura.

Diremos que el punto inicial  $(V_0, K_0)$  es

- **NORMAL** cuando  $\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = 0$  y
- **ANORMAL** cuando  $\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = +\infty$ .

# Regiones normal y anormal

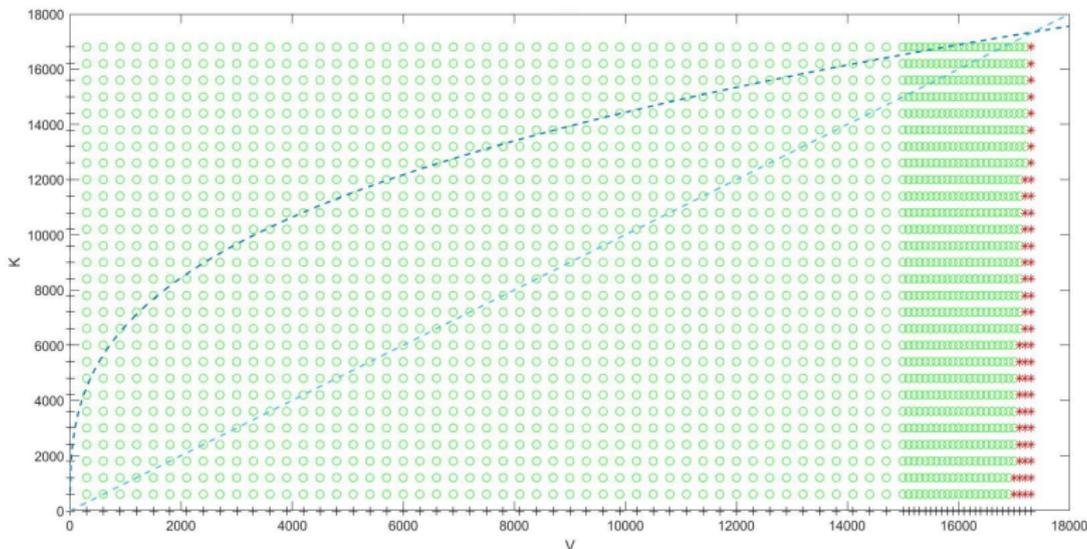


Figure: Regiones normal (en verde) y anormal (en rojo) con  $E_c = 1.36$  y  $E_a = 0$

El tamaño y la forma de estas regiones dependen de los parámetros que definen el sistema ( $\lambda_1, \lambda_2, b, d$ ) y de los efectos que se apliquen ( $E_c$  y  $E_a$ ).

# Regiones normal y anormal

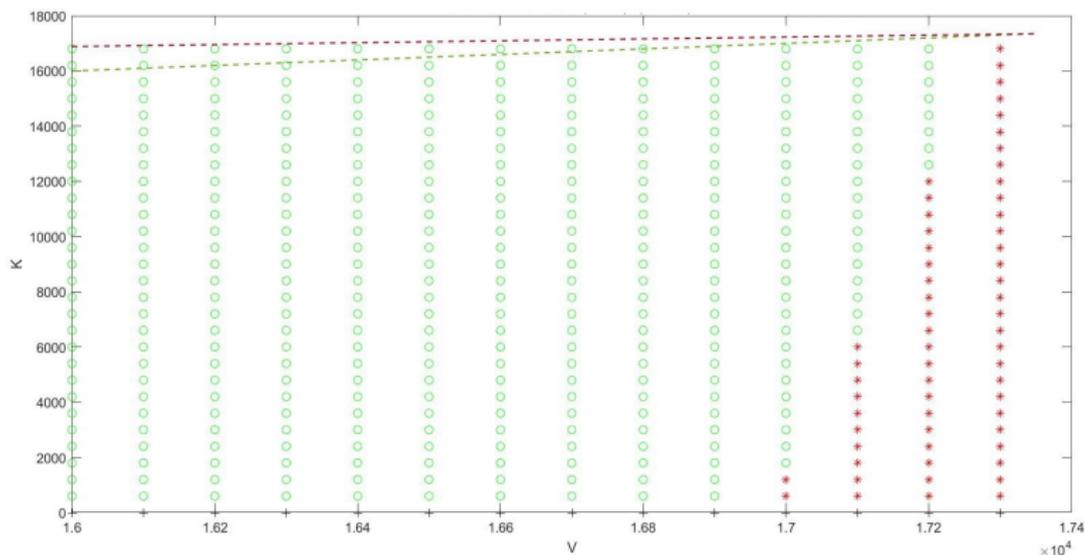


Figure: Zoom de las regiones normal (en verde) y anormal (en rojo) con  $E_c = 1.36$  y  $E_a = 0$

$\lambda_1$ $día^{-1}$	$\lambda_2$ $día^{-1}$	$b$ $día^{-1}$	$d$ $día^{-1}mm^{-2}$
0.0741	0.0021	1.3383	0.002

**Table:** Valores de los parámetros para el sistema (1) tomados de Poleszczuk.

- Valor del PUNTO CRÍTICO:  $(V_c, K_c) = (17269, 17269)$  (en  $mm^3$ ).
- Ejemplo de PUNTO NORMAL:  $(V_0, K_0) = (16300, 16500)$  (en  $mm^3$ ).
- Ejemplo de PUNTO ANORMAL:  $(V_0, K_0) = (16300, 1000)$  (en  $mm^3$ ).

# Experimentos numéricos para el punto NORMAL

$$(V_0, K_0) = (16300, 16500)$$

- a) Sin tratamiento ( $(E_c, E_a) \equiv (0, 0)$ ):  $V(30) \approx 17031$ . Además, manteniendo el tratamiento,  $V(T) \rightarrow V_c$ , cuando  $T \rightarrow +\infty$ .
- b) Sólo con tratamiento citotóxico ( $(E_c, E_a) \equiv (1.5, 0)$ ):  
 $V(120) \approx 5538$ ,  $V(200) \approx 1$  y  $V(T) \rightarrow 0$  cuando  $T \rightarrow +\infty$ .
- c) Con un tratamiento citotóxico más fuerte ( $(E_c, E_a) \equiv (1.77, 0)$ ):  
 $V(120) \approx 26$ ,  $V(128) \approx 1$  y  $V(T) \rightarrow 0$  cuando  $T \rightarrow +\infty$ .

# Experimentos numéricos para el punto ANORMAL

$$(V_0, K_0) = (16300, 1000)$$

- a) Sin tratamiento ( $(E_c, E_a) \equiv (0, 0)$ ):  $V(30) \approx 167013$ . Además, manteniendo el tratamiento,  $V(T) \rightarrow V_c$ , cuando  $T \rightarrow +\infty$ ,
- b) Sólo con tratamiento citotóxico ( $(E_c, E_a) \equiv (1.5, 0)$ ):  
 $V(30) \approx 16626$ ,  $V(250) \approx 0.31$  y  $V(T) \rightarrow 0$  cuando  $T \rightarrow +\infty$ .
- c) Con un tratamiento citotóxico más fuerte ( $(E_c, E_a) \equiv (1.77, 0)$ ):  
**paradójicamente**,  $V(2) \approx V_c$  y  $V(T) \rightarrow +\infty$  cuando  $T \rightarrow +\infty$ .

## ESTRATEGIAS PARA "NORMALIZAR" EL PUNTO

- d) Aplicar primero un tratamiento antiangiogénico y después el citotóxico

$$(E_c(t), E_a(t)) \equiv \begin{cases} (0, 0.1), & \text{cuando } t \in [0, 3), \\ (1.77, 0), & \text{cuando } t \in [3, 30], \end{cases}$$

entonces  $V(30) \approx 11764$ . Referencia: Jain.

- e) Esperar un tiempo (ajustado) antes de aplicar el tratamiento citotóxico

$$(E_c(t), E_a(t)) \equiv \begin{cases} (0, 0), & \text{cuando } t \in [0, 2), \\ (1.77, 0), & \text{cuando } t \in [2, 30], \end{cases}$$

entonces  $V(30) \approx 12087$ . Sin referencias previas.

# Experimentos numéricos para el punto ANORMAL

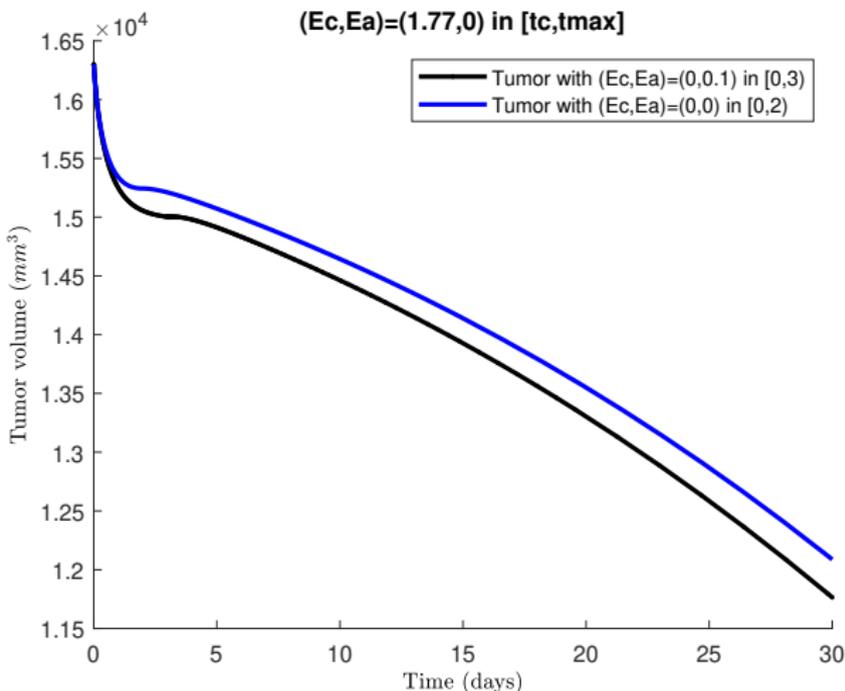


Figure: En negro, primero antiangiogénico y en azul, esperando unos días.

## Theorem

*Supongamos que  $\lambda_1, b, d \in \mathbb{R}^+$  y  $\lambda_2 \in \mathbb{R}_0^+$ . Sean  $E_c, E_a$  funciones continuas a trozos no negativas en  $[0, T]$  y con un número finito de discontinuidades de salto finito. Dada una condición inicial  $(V_0, K_0) \in (\mathbb{R}^+)^2$ , entonces el problema de Cauchy (2) posee una única solución  $(V, K) \in (W^{1,\infty}[0, T])^2$  y además  $(V(t), K(t)) \in (\mathbb{R}^+)^2$  cuando  $t \in [0, T]$ .*

Para los efectos consideramos las siguientes expresiones:

$$E_c(t) = \frac{k_1 c_c(t)}{k_2 + c_c(t)} \quad (\text{Mod. } E_{max}),$$

donde  $c_c$  denota la concentración del fármaco citotóxico,

$$E_a(t) = e_a c_a(t) \quad (\text{Mod. Skipper}),$$

donde  $c_a$  denota la concentración del fármaco antiangiogénico.

Por simplicidad, consideramos una PK similar para ambos fármacos:

$$c'(t) = -\lambda c(t) + \sigma d \sum_{i=1}^N \delta(t - t_i), \quad c(0) = 0,$$

donde  $d$  es la dosis y  $t_i$  los tiempos de administración, que supondremos igualmente espaciados, con distancia  $t_{i+1} - t_i = \Delta$ .

$\lambda_a$ $\text{día}^{-1}$	$\sigma_a e_a$ $\text{kg/mg}$
0.0799	0.4755

**Table:** Parámetros para el fármaco antiangiogénico Bevacizumab (Poleszczuk)

$\lambda_c$ $\text{día}^{-1}$	$k_1$	$k_2$ $\text{mg/ml}$	$\sigma_c$ $\text{kg/ml}$
5.55	115.12	0.022	0.000335

**Table:** Parámetros para un fármaco citotóxico tipo Paclitaxel (estimados)

# Tratamiento citotóxico discreto

			Anormal		Normal	
$\Delta$ día	$N$	Dosis $mg/kg$	$T$ día	$V(T)$ $mm^3$	$T$ día	$V(T)$ $mm^3$
5	6	26.67	1	$V_c$	30	15634
3	10	16	1	$V_c$	30	15370
2	15	10.67	1	$V_c$	30	15202
1	30	5.33	1	$V_c$	30	14994
0.5	60	2.67	1	$V_c$	30	14884
0.33	90	1.78	30	17148	30	14857

Table: Resultados empezando en  $t_1 = 0$  con dosis total  $160 mg/kg$ .

# Tratamiento citotóxico discreto

			Anormal		Normal	
$\Delta$ día	$N$	Dosis $mg/kg$	$T$ día	$V(T)$ $mm^3$	$T$ día	$V(T)$ $mm^3$
5	5	32	30	13128	30	15396
3	9	17.78	30	12850	30	15175
2	14	11.43	30	12915	30	15050
1	29	5.52	30	13432	30	14904
0.5	59	2.71	30	14120	30	14836
0.33	89	1.8	30	14480	30	14824

Table: Resultados empezando en  $t_1 = \Delta$  con dosis total  $160 mg/kg$ .

La mejor opción para el **punto normal** es de tipo metronómico, como en F.-Pola-Sáinz Pardo (2022), mientras que para el **punto anormal** es de tipo MDT.

# Tratamiento combinado para el punto anormal

			$Dosis_a = 0.1$		$Dosis_a = 0.2$	
$\Delta$ día	$N$	$Dosis_c$ $mg/kg$	$T$ día	$V(T)$ $mm^3$	$T$ día	$V(T)$ $mm^3$
4.33	5	32	30	13125	30	13160
2.6	9	17.78	30	12755	30	12888
1.73	14	11.43	30	12531	30	12723
0.86	29	5.52	30	12260	30	12523
0.43	59	2.71	30	12142	30	12440
0.29	89	1.8	30	12123	30	12430

**Table:** Dosis antiangiogénica en  $t_0 = 0$  seguido de tratamiento citotóxico discreto empezando en  $t_1 = 4 + \Delta$  días con dosis total  $160 mg/kg$ .

# Efecto del ruido en el tratamiento combinado para el punto anormal

$\Delta$ día	$N$	$Dosis_c$ $mg/kg$	Valor medio de $V(30)$ $mm^3$	Intervalo para $V(30)$
4.33	1 + 5	32	13634	[12966, 13197]
2.6	1 + 9	17.78	13340	[12718, 14718]
1.73	1 + 14	11.43	13170	[12364, 16400]
0.86	1 + 29	5.52	12437	[12227, 12877]
0.43	1 + 59	2.71	12630	[12190, 15797]
0.29	1 + 89	1.8	12445	[12141, 13286]

Valor medio e intervalo de 100 valores de  $V(30)$  utilizando una dosis antiangiogénica ( $0.1 \text{ mg/kg}$  en  $t_0 = 0$ ) seguido de un tratamiento citotóxico discreto que comienza en  $t_1 = 4 + \Delta$  días con ruido gaussiano de 30% en los tiempos de administración del tratamiento citotóxico con dosis total  $160 \text{ mg/kg}$ .

# Conclusiones

- 1) Existe una amplia literatura médica que menciona la paradoja de que la quimioterapia puede acabar provocando el crecimiento de un tumor. En este trabajo hemos presentado una posible explicación matemática de este hecho, utilizando un sistema de EDO **MINIMAMENTE PARAMETRIZADO**.
- 2) Para la mayoría de las condiciones iniciales, el comportamiento tras la quimioterapia citotóxica es normal, pero existe un pequeño conjunto de condiciones iniciales en las que el comportamiento es anormal.
- 3) La zona anormal se sitúa bajo la diagonal del plano de fases  $VK$ , con  $V_0$  situado cerca del valor crítico  $V_c$  y  $K_0$  pequeño. Pero su forma y extensión pueden variar en función del efecto del fármaco y del modo de administración.
- 4) Dos puntos iniciales que tengan el mismo volumen inicial  $V_0$ , pero con distinta vasculatura inicial  $K_0$  pueden estar en zonas diferentes, lo que conduce a resultados muy distintos cuando se tratan con la misma terapia.

# Conclusiones

- 1) Existe una amplia literatura médica que menciona la paradoja de que la quimioterapia puede acabar provocando el crecimiento de un tumor. En este trabajo hemos presentado una posible explicación matemática de este hecho, utilizando un sistema de EDO MINIMAMENTE PARAMETRIZADO.
- 2) Para la mayoría de las condiciones iniciales, el comportamiento tras la quimioterapia citotóxica es normal, pero existe un pequeño conjunto de condiciones iniciales en las que el comportamiento es anormal.
- 3) La zona anormal se sitúa bajo la diagonal del plano de fases  $VK$ , con  $V_0$  situado cerca del valor crítico  $V_c$  y  $K_0$  pequeño. Pero su forma y extensión pueden variar en función del efecto del fármaco y del modo de administración.
- 4) Dos puntos iniciales que tengan el mismo volumen inicial  $V_0$ , pero con distinta vasculatura inicial  $K_0$  pueden estar en zonas diferentes, lo que conduce a resultados muy distintos cuando se tratan con la misma terapia.

# Conclusiones

- 1) Existe una amplia literatura médica que menciona la paradoja de que la quimioterapia puede acabar provocando el crecimiento de un tumor. En este trabajo hemos presentado una posible explicación matemática de este hecho, utilizando un sistema de EDO MINIMAMENTE PARAMETRIZADO.
- 2) Para la mayoría de las condiciones iniciales, el comportamiento tras la quimioterapia citotóxica es normal, pero existe un pequeño conjunto de condiciones iniciales en las que el comportamiento es anormal.
- 3) La zona anormal se sitúa bajo la diagonal del plano de fases  $VK$ , con  $V_0$  situado cerca del valor crítico  $V_c$  y  $K_0$  pequeño. Pero su forma y extensión pueden variar en función del efecto del fármaco y del modo de administración.
- 4) Dos puntos iniciales que tengan el mismo volumen inicial  $V_0$ , pero con distinta vasculatura inicial  $K_0$  pueden estar en zonas diferentes, lo que conduce a resultados muy distintos cuando se tratan con la misma terapia.

# Conclusiones

- 1) Existe una amplia literatura médica que menciona la paradoja de que la quimioterapia puede acabar provocando el crecimiento de un tumor. En este trabajo hemos presentado una posible explicación matemática de este hecho, utilizando un sistema de EDO MINIMAMENTE PARAMETRIZADO.
- 2) Para la mayoría de las condiciones iniciales, el comportamiento tras la quimioterapia citotóxica es normal, pero existe un pequeño conjunto de condiciones iniciales en las que el comportamiento es anormal.
- 3) La zona anormal se sitúa bajo la diagonal del plano de fases  $VK$ , con  $V_0$  situado cerca del valor crítico  $V_c$  y  $K_0$  pequeño. Pero su forma y extensión pueden variar en función del efecto del fármaco y del modo de administración.
- 4) Dos puntos iniciales que tengan el mismo volumen inicial  $V_0$ , pero con distinta vasculatura inicial  $K_0$  pueden estar en zonas diferentes, lo que conduce a resultados muy distintos cuando se tratan con la misma terapia.

# Conclusiones

- 5) Un tumor puede pasar de la zona anormal a la normal, porque ha sido sometido a un tratamiento antiangiogénico. Pero hay que tener mucho cuidado porque también podría desplazarse en el otro sentido (de la zona normal a la anormal) utilizando la misma técnica.

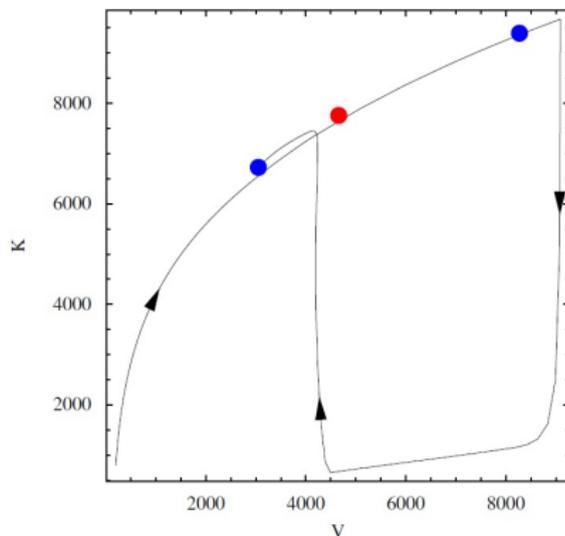


Figure: Tomada de d'Onofrio y Gandolfi, 2010.

- 6) Hemos observado computacionalmente que el efecto del tratamiento citotóxico puede mejorarse con una dosis antiangiogénica previa, especialmente en el caso de la quimioterapia metronómica.
- 7) Otra posibilidad es esperar un tiempo (pequeño), sin administrar ningún fármaco, hasta que el tumor alcance la zona normal, en la que sabemos que siempre es seguro inyectar el fármaco citotóxico.

MUCHAS GRACIAS  
POR VUESTRA ATENCIÓN!

- 6) Hemos observado computacionalmente que el efecto del tratamiento citotóxico puede mejorarse con una dosis antiangiogénica previa, especialmente en el caso de la quimioterapia metronómica.
- 7) Otra posibilidad es esperar un tiempo (pequeño), sin administrar ningún fármaco, hasta que el tumor alcance la zona normal, en la que sabemos que siempre es seguro inyectar el fármaco citotóxico.

MUCHAS GRACIAS  
POR VUESTRA ATENCIÓN!

- 6) Hemos observado computacionalmente que el efecto del tratamiento citotóxico puede mejorarse con una dosis antiangiogénica previa, especialmente en el caso de la quimioterapia metronómica.
- 7) Otra posibilidad es esperar un tiempo (pequeño), sin administrar ningún fármaco, hasta que el tumor alcance la zona normal, en la que sabemos que siempre es seguro inyectar el fármaco citotóxico.

MUCHAS GRACIAS  
POR VUESTRA ATENCIÓN!