



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

Praca poglądowa/Review

## Terapia metronomiczna w hematoonkologii: nadzieje i fakty

*Metronomic therapy in haematooncology: hopes and facts*

Anna Dmoszyńska<sup>1,\*</sup>, Elżbieta Starosławska<sup>2</sup>, Krzysztof Giannopoulos<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

<sup>2</sup>Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie, Polska

<sup>3</sup>Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

<sup>4</sup>Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie, Polska



### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 02.10.2015

Zaakceptowano: 23.10.2015

Dostępne online: 06.11.2015

Słowa kluczowe:

- chemioterapia metronomiczna
- mechanizm działania
- leki antyangiogenne
- wskazania

Keywords:

- Metronomic chemotherapy
- Mechanism of action
- Antiangiogenic drugs
- Indications

### ABSTRACT

In this article we have reviewed present publications concerning metronomic therapy. In contrast to standard chemotherapy, metronomic chemotherapy is characterized by the administration of cytotoxic agents at a much lower dose given at regular, but more frequent time intervals. This mode of administration may have different mechanisms of action but first of all it is thought to inhibit tumour angiogenesis. In this article, main mechanisms of action of metronomic therapy, indications to this therapy in solid tumours and haematological malignancies are described.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Terminu chemioterapia metronomiczna użyli po raz pierwszy Hanahan i wsp. [1] i odnieśli go do regularnego, częstego podawania leków cytostatycznych przez długi czas. Nazwa tej formy terapii nawiązuje do metronomu tj. przyrządu wahadłowego stosowanego do określenia tempa w muzyce. Terapia tego rodzaju stoi w opozycji do standardowej,

wysokodawkowanej chemioterapii, której celem jest zabicie komórek nowotworowych przez stosowanie maksymalnie tolerowanej dawki leków (MTD; *maximal tolerated dose*). Natomiast celem chemioterapii metronomicznej (ChM) jest kontrola wzrostu nowotworu m.in. przez zahamowanie angiogenezy. Dawki leków stosowane w ChM stanowią

\* Adres do korespondencji: Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska.

Adres email: [annadmosz@wp.pl](mailto:annadmosz@wp.pl) (A. Dmoszyńska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.10.004>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

zwykle 1/3–1/100 dawki MTD. W związku z tym działania niepożądane są znacznie rzadsze niż w terapii standardowej. Nie bez znaczenia jest znacznie niższy koszt takiego leczenia, a biorąc pod uwagę fakt, że większość leków stosowanych w ChM ma postać doustną, nie ma potrzeby hospitalizacji chorych. ChM stosowano często jako metodę paliacji w raku piersi i niedrobnokomórkowym raku płuc. Ta forma stosowania leków ma może mniej spektakularny wpływ na komórki nowotworowe, ale wywołuje znaczący efekt antyangiogeny przez uszkodzenie komórek śródbłona. Komórki nowotworowe i komórki śródbłona są podatne w różnym stopniu na cytostatyki, co wynika z różnej dynamiki podziałowej. Komórki nowotworowe wykazują dużą dynamikę podziałową, a komórki śródbłona cechuje mała dynamika podziałowa, dlatego cytostatyki w dużych dawkach podawany z przerwami 2–4 tygodniowym powoduje szybki efekt terapeutyczny, jeśli chodzi o wielkość guza, natomiast słaby efekt uszkadzający na komórki śródbłona, co jest w konsekwencji przyczyną nawrotu choroby i rozwijającej się oporności na leczenie związanej z ucieczką komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego [2].

Koncepcję antyangiogennej terapii metronomicznej opartą na danych doświadczalnych zaproponowali Browder i wsp. [3] w roku 2000, a rozwinął w roku 2004 Kreber [4]. Koncepcja ta bazowała na oryginalnych spostrzeżeniach Juditha Folkmana z roku 1971 [5] wskazujących, że do rozwoju nowotworu konieczne jest jego unaczynienie (neoangiogeneza) i że hamując rozwój naczyń krwionośnych można zahamować rozwój nowotworu.

ChM to nie tylko wpływ antyangiogeny na komórki nowotworowe, ale – co niezwykle ważne – na komórki śródbłona, które mają istotny wpływ na neoangiogenezę [6]. Leki stosowane w ChM mają również działanie immunomodulujące na układ odpornościowy [7].

Początkowo wydawało się, że najlepszymi kandydatami do sprawdzenia tej koncepcji będą chorzy starsi, u których zastosowanie pełnodawkowanej chemioterapii jest często utrudnione lub nawet niemożliwe z racji współistniejących chorób, dlatego zastosowanie leczenia mniej toksycznego na szpik, przewód pokarmowy czy śluzówki jest konieczne [8]. W tabeli I zestawiono podstawowe mechanizmy ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego [9–14].

Wykazano, że małe dawki cyklofosfamidu i gemcytabiny zwiększają ekspresję antygenów MHC klasy I na komórkach nowotworowych, jak również aktywują komórki dendrytyczne oraz zwiększają ekspresję CD4, CD8 i IFN gamma [15]. Schiavoni i wsp. [16] wykazali, że małe dawki cyklofosfamidu zwiększają ekspresję receptorów śmierci, indukując apoptozę komórek nowotworowych. Autorzy ci wykazali również ekspozycję i uwalnianie endogennej kalretikuliny (CRT) i cząstek białka jądrowego o dużej mobilności HMGB1 (*high mobility group box 1*), co jest sygnałem wskazującym na stymulację układu odpornościowego. W czasie leczenia cyklofosfamidem obserwuje się także zmniejszenie odsetka komórek T regulatorowych (Tregs) i odsetka supresorowych komórek pochodzenia mieloidalnego MDSC (*myeloid-derived suppressor cells*) [17]. ChM może zwiększać podatność komórek nowotworowych na cytotoksyczną czynność limfocytów T, umożliwiając granzymowi B wniknięcie do komórek docelowych niezależnie od perforyny [12, 14].

**Tabela I – Mechanizmy ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego**  
**Table I – Mechanism of tumour escape from immunosurveillance**

Mechanizm	Piśmiennictwo
Zredukowana immunogenność komórek nowotworowych	Poppema i wsp. [9]
Zahamowanie apoptozy	Zai-Toli i wsp. [10]
Zwiększony odsetek komórek T regulatorowych (Tregs)	Wing K i wsp. [11]
Zwiększony odsetek supresorowych komórek mieloidalnych (MDSC)	Gabrilovich DI i wsp. [12]
Oslabiona aktywność komórek NK	Waldhauser i wsp. [13]
Zmniejszona ekspresja antygenów FAS i receptora TRAIL	Wu XX i wsp. [14]

W tabeli II przedstawiono podstawowe mechanizmy działania małych dawek cytostatyków.

### Chemioterapia metronomiczna w guzach litych

Większość prac poświęconych ChM dotyczy raka piersi [18–21], ale ChM stosowana jest również w innych nowotworach, takich jak: rak prostaty [22], niedrobnokomórkowy rak płuc [23], glejak [6], rak jelita grubego [24, 25], rak wątroby [26–28], rak jajnika [29]. Najczęściej stosowanym lekiem cytostatycznym jest cyklofosamid, ale korzystne wyniki leczenia metronomicznego opisano także, stosując inne leki,

**Tabela II – Mechanizmy działania wybranych leków cytostatycznych stosowanych w ChM**  
**Table II – Mechanism of action of drugs used in metronomic therapy**

Lek	Mechanizm działania
Cyklofosamid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększa ekspresję antygenów MHC kl. I na komórkach nowotworowych</li> </ul>
Doksorubicyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektywnie zabija komórki T regulatorowe i MDSC*</li> <li>• Zwiększa apoptozę komórek śródbłona i hamuje ich migrację</li> <li>• Zmniejsza ekspresję VEGF</li> <li>• Zwiększa ekspresję FAS i receptorów TRAIL</li> <li>• Stymuluje ekspresję kalretikuliny</li> <li>• Uwalnia białko HMGB1</li> </ul>
Etopozyd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększa ekspresję komórek FAS i receptorów TRAIL</li> </ul>
Gemcytabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejsza ekspresję T regulatorowych</li> <li>• Zmniejsza odsetek T regulatorowych i MDSC</li> <li>• Zwiększa ekspresję MHC</li> <li>• Zwiększa liczbę i przyspiesza dojrzewanie komórek dendrytycznych</li> </ul>

\* MDSC (*myeloid-derived suppressor cells*) supresorowe komórki mieloidalne

\*\* HMGB1 (*high mobility group box1*) białko jądrowe o dużej mobilności

jak np.: kapecytabinę [20, 26], winorelbinę [29], etopozyd [30, 31], metotreksat [32] czy temozolamid [23].

Pluma-Jimenez i wsp. [33] u chorych z opornym na leczenie, przerzutowym rakiem piersi zastosowali winorelbinę doustnie w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> 1 × w tygodniu przez 3 tygodnie w połączeniu z cyklofosfamidem podawanym doustnie w dawce 50 mg codziennie i uzyskali kliniczną poprawę u 60% chorych. W innym badaniu w tej samej grupie chorych stosowano kapecytabinę w dawce 1500 mg 1 x dziennie, obserwując poprawę u 62% chorych i medianę całkowitego przeżycia 17 miesięcy. Gnoni i wsp. [2] w podsumowaniu kilkunastu prac dotyczących chorych na raka piersi uprzednio leczonych różnymi protokołami podają, że po zastosowaniu ChM dobry efekt kliniczny opisano u 57% chorych (zakres 12-88%).

Jednym z najgorzej rokujących nowotworów jest rak jajnika. Garcia i wsp. [34] u 70 chorych na opornego/nawrotowego raka jajnika kobiet, wcześniej leczonych protokołami zawierającymi cis-platynę, zastosowali ChM w składzie: cyklofosfamid 50 mg codziennie i bewacyzumab w dawce 10 mg/kg podawanym co dwa tygodnie. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 24% chorych, a mediana czasu przeżycia wynosiła 16,9 miesiąca, co w porównaniu z innymi protokołami jest znaczącym wydłużeniem OS. Skuteczność leczenia monitorowana była pomiarem trombospondyny 1 (TSP1), VEGF i selektyny E. W tabeli III przedstawiono przykłady leków cytostatycznych stosowanych metronomicznie w wybranych typach nowotworów.

Znacznie rzadziej niż wymienione wyżej leki stosowane były karboplatyna, prokarbazyna, irynotekan, paklitaksel [23].

Bardzo ciekawą opcją terapeutyczną u chorych starszych, a także u tych z oporną/nawrotową postacią choroby nowotworowej jest połączenie ChM z lekami niecytostatycznymi o działaniu antyangiogennym, które wykazują również działanie immunomodulujące. W tabeli IV przedstawiono nowe pozycjonowanie tych leków u chorych na nowotwory [35-39].

Większość dostępnych publikacji opisuje wyniki leczenia w postaci metronomicznego podawania cyklofosfamidu samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami [17, 18, 38, 39]. W tabeli V przedstawiono najczęściej stosowane dawki leków w ChM.

**Tabela III – Leki stosowane w ChM wybranych nowotworów**  
**Table III – Drugs used in metronomic therapy in cancers**

Lek	Rodzaj nowotworu
Cyklofosfamid	rak piersi, rak prostaty, niedrobnokomórkowy rak płuca, chłoniaki
Etopozyd	rak jajnika, rak prostaty, niedrobnokomórkowy rak płuca,
Winorelbina	rak piersi, rak prostaty, niedrobnokomórkowy rak płuca,
Metotreksat	rak piersi, chłoniaki
Kapecytabina	rak piersi, rak żołądka, rak jelita grubego
Temozolamid	glejak
Tegafur	rak wątroby, rak jelita grubego

**Tabela IV – Nowe aplikacje starych leków niestosowanych w leczeniu nowotworów**  
**Table IV – New applications of old drugs not used in anticancer therapy**

Nazwa leku	Mechanizm działania wykorzystany w nowej aplikacji
Celekoksyb	działanie antyangiogenne
Kwas walproinowy	inhibitor deacetylazy histonu
Statyny	działanie plejotropowe
Metformina	inhibitor kinazy AMP i mTOR
Propranolol	działanie immunomodulujące i antyangiogenne

## Inne leki stosowane w ChM

W latach 50. ubiegłego wieku wprowadzono do terapii białeczek analogi purynowe: 6-merkaptopurynę (6-MP) i 6-tioguaninę (6TG). 6-MP hamuje głównie syntezę puryn, a 6-TG zabija komórki nowotworowe, wbudowując się w ich DNA. Autorzy amerykańscy opisują skuteczność 6-TG u chorych na różne nowotwory, wykazując ich nie tylko działanie przeciwnowotworowe, ale także immunosupresyjne w nowotworach z homozygotyczną delecją genu dla fosforylasy metyltioadenozyny – MTAP (*methylthioadenosine phosphorylase*), enzymu nieobecnego na wielu komórkach nowotworowych [40].

## Terapia metronomiczna w nowotworach hematologicznych

Najczęściej stosowanym lekiem w terapii nowotworów hematologicznych, podobnie jak w guzach litych, jest cyklofosfamid, który jest kojarzony z prednizonem, talidomidem, adriamycyną, ale też z nowymi lekami, takimi jak lenalidomid czy bortezomib. Rueda i wsp. [41] u chorych na chłoniaka Hodgkina oceniali skuteczność w dawce 20 mg/24 h przez 21 dni cyklu 28-dniowego z metronomicznie podawanym cyklofosfamidem. Chorzy otrzymali wcześniej kilka linii leczenia bądź byli oporni na leczenie pierwszej linii. Całkowitą odpowiedź obserwowano u 38% chorych. Czas wolny od progresji choroby (PFS) wyniósł 7 miesięcy, a całkowity czas przeżycia (OS) 19 miesięcy. Fehniger i wsp. [42] w podobnej grupie chorych, ale leczonych lenalidomidem w pełnej dawce, tj. 25 mg przez 21 dni w cyklu 28-dniowym, obserwowali poprawę kliniczną u 31% chorych, a odpowiedź całkowitą tylko u 18% chorych, chociaż mediana OS była podobna i wyniosła 20 miesięcy. Coleman

**Tabela V – Przykładowe dawki cytostatyków stosowane w ChM**  
**Table V – Dosing of drugs used in metronomic therapy**

Nazwa leku	Proponowana dawka
Cyklofosfamid	50 mg dziennie
Winorelbina	30-50 mg co drugi dzień
Metotreksat	5 mg 2 × w tygodniu
Kapecytabina	600-800 mg dziennie

i wsp. [43], stosując prednizon w dawce 20 mg, etopozyd 50 mg, prokarbazynę 50 mg i cyklofosfamid 50 mg dziennie u chorych z oporną/nawrotową postacią chłoniaków niehodgkinowskich (NHL), uzyskali odpowiedź całkowitą (ORR; *overall response rate*) u 75% chorych, w tym spektakularny odsetek remisji całkowitych wynoszący 38%. Toksyczność leczenia była minimalna. Niezwykle interesującą propozycją wydaje się łączenie ChM z tzw. szczepionkami przeciwnowotworowymi [44, 45]. Di Nicola i wsp. [46] zastosowali szczepionkę z komórek dendrytycznych opłaszczonych komórkami chłoniakowymi i obserwowali u 6 z 18 chorych więcej niż PR. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, obserwowano zwiększenie odsetka komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T. To połączenie ChM ze szczepionkami pozwala przełamać wywołaną przez nowotwór immunosupresję.

Suvannasankha i wsp. [47], stosując terapię złożoną z cyklofosfamidu, prednizonu i talidomidu u chorych z oporną/nawrotową postacią szpiczaka, uzyskali odpowiedź na leczenie u 63% chorych. Zhou i wsp. [48] w podobnej grupie 27 chorych na szpiczaka, stosując protokół zawierający cyklofosfamid 50 mg dziennie i prednizon 15 mg dziennie, uzyskali odpowiedź u 66,7% chorych, a mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2 miesiące. Chorzy wcześniej otrzymali 1–4 różnych linii leczenia. Bardzo interesujące wyniki badań przedstawili Papanikolau i wsp. [49], publikując wyniki leczenia 186 chorych z oporną/nawrotową postacią szpiczaka, którzy wcześniej otrzymali kilkanaście linii leczenia (mediana = 14). Schemat leczenia był trochę intensywniejszy, niż to podaje się w schematach ChM i polegał na stosowaniu bortezomibu w dawce 1–1,3 mg/m<sup>2</sup> i deksametazonu w dawce 20 mg w dniach 4., 7., 10., 13. i 16., talidomidu w dawce 200 mg/24 h przez 16 dni oraz doksorubicyny w dawce 1–3 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyny w dawce 1–3 mg/m<sup>2</sup> w ciągłym wlewie dożylnym przez 16 dni. U części chorych stosowano dodatkowo rapamycynę w dawce 3 mg w pierwszym dniu cyklu a następnie 1 mg w dniach 2.–16. Wszyscy otrzymywali w profilaktyce doustnie: flukonazol 200 mg/24 h, lewofloksacynę 500 mg/24 h i acyklowir 2 × 400 mg/24 h. Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowali u 63% chorych, w tym CR – 6,0%, VGPR – 7,0% i PR 36,0%. Stabilizacja choroby obserwowana była u 18%, a progresja u 19%. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wyniosła 27 dni. Granulocytopenię miała większość chorych (58%), ale gorączkę neutropeniczną rozpoznano tylko u 2%. Śmiertelność zależna od leczenia (TRM) wyniosła 1%.

Buckstein i wsp. [50] przedstawili wyniki leczenia przewlekłej białaczki mielomonocytovej i zespołu mielodysplastycznego dużego ryzyka protokołem zawierającym melfalan w dawce 2 mg/24 h i lenalidomid w dawce 10 mg/24 h. Leki podawano przez 21 dni w cyklu 28-dniowym. Wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni. Całkowitą odpowiedź obserwowali u 15% chorych. Leczenie było niezadowolające u chorych z MDS, a u chorych z CMML uzyskano 25% ORR. W tabeli VI przedstawiono wybrane protokoły leczenia i odsetek odpowiedzi.

## Monitorowanie skuteczności ChM

Dominującym efektem ChM jest hamowanie angiogenezy i waskulogenezy, co przejawia się m.in. zwiększoną ekspresją antyangiogennej glikoproteiny trombospondyny 1 (TSP1), która również hamuje proliferację i apoptozę komórek śródbłonna, stąd propozycja monitorowania ChM pomiarem TSP 1 [50] oraz odsetkiem krążących komórek śródbłonna CECs (*circulating endothelial cells*) [53]. Inną propozycją jest oznaczenie stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu – VEGF A (*vascular-endothelial growth factor*) i zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów – bFGF (*basic fibroblastic growth factor*), których stężenie jest zwiększone u chorych na nowotwory [6]. Proponuje się, aby po dwóch miesiącach ChM oznaczać stężenie tych czynników, ich obniżenie będzie świadczyło o zahamowaniu angiogenezy [51]. Wykazano również, że w czasie ChM obniża się odsetek krążących Tregs oraz zahamowane jest dojrzewanie komórek dendrytycznych [11].

## Podsumowanie

Dobre efekty ChM wskazują, że tego typu leczenie daje podobne wyniki jak chemioterapia standardowa, a dodatkowo wykazuje także skuteczność u znacznego odsetka chorych z opornymi/nawrotowymi postaciami nowotworów. Nie bez znaczenia jest fakt, że ChM jest znacznie tańsza i wygodniejsza dla pacjenta, co przy stałym niedofinansowaniu służby zdrowia nie tylko w krajach uboższych, ale także takich jak Polska jest niezwykle ważnym argumentem za wdrożeniem takiego leczenia.

Wieloośrodkowe, dobrze zaplanowane badania w celu potwierdzenia skuteczności proponowanych schematów ChM

**Tabela VI – Wybrane protokoły ChM u chorych na nowotwory hematologiczne**  
**Table VI – Protocols of metronomic therapy used in haematological malignancies**

Choroba	Protokół	ORR %
Szpiczak plazmocytowy	cyklofosfamid + prednizon	66,7
	cyklofosfamid + prednizon + talidomid	63,0
	Bortezomib + talidomid + adriamycyna + deksametazon + cis-platyna	63,0
Chłoniaki nie-Hodgkina	cyklofosfamid + etopozyd + prokarbazyna	*
	cyklofosfamid	*
Chłoniaki Hodgkina	cyklofosfamid + lenalidomid	38,0

\* korzyść kliniczną obserwowano u większości, ORR nie podano

w różnych nowotworach są bardzo oczekiwane, gdyż pozwolą na rzeczywistą ocenę tej terapii, a także umożliwią wybór jak najefektywniejszego modelu metronomicznego dla poszczególnych typów nowotworów.

### Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000;105:1045-1047.
- [2] Gnani A, Silvestris N, Licchetta A, et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: A dream or reality? *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:46-61.
- [3] Browder T, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105:R15-R24.
- [4] Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:423-436.
- [5] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186.
- [6] Digkila A, Vontsakakis IA. Combinations of vascular endothelial growth factor pathway inhibitors with metronomic chemotherapy: rational and current status. *World J Exp Med* 2014;4:58-67.
- [7] Liu WM, Fowler DW, Smith P, et al. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses. *Br J Cancer* 2010;102:115-123.
- [8] Mir O, Domont J, Cioffi A, et al. Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2011;47:515-519.
- [9] Poppema S, Visser L. Absence of HLA class I expression by Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol* 1994;145:37-41.
- [10] Zoi-Toli O, Vermeer MH, de Vries F, et al. Expression of Fas and Fas-ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma association between lack of Fas expression and aggressive types of CTCL. *Br J Dermatol* 2000;143:313-319.
- [11] Wing K, Onishi Y, Prieto-Marrin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008;322:271-275.
- [12] Gabrilovich DJ, Nagaraj S. Myeloid derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009;9:162-174.
- [13] Waldhauer I, Steinle A. NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene* 2008;27:5932-5943.
- [14] Wu XX, Jin XN, Zeng Y, et al. Low concentrations of doxorubicin sensitizes human solid cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-receptor (R) 2-mediated apoptosis by inducing TRAIL-R2 expression. *Cancer Sci* 2007;98:1969-1976.
- [15] Sow HS, Mattarollo S. Combining low-dose or metronomic chemotherapy with anticancer vaccines: A therapeutic opportunity for lymphomas. *Oncoimmunology* 2013;2:12.e27058-1-e27058-9.
- [16] Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, et al. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer Res* 2011;71:768-778.
- [17] Tongu M, Harashima N, Monma H, et al. Metronomic chemotherapy with low-dose cyclophosphamide plus gemcitabine can induce anti-tumor T cell immunity in vivo. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62:383-391.
- [18] Colleoni M, Orlando L, Sanna G, et al. Metronomic low dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: Antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol* 2006;17:232-238.
- [19] Fedele P, Marino A, Orlando L, et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:24-29.
- [20] Yoshimoto M, Takao S, Hirata M, et al. Metronomic oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide: a phase II study in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:331-338.
- [21] Miscoria M, Tonetto F, Deroma L, et al. Exploratory predictive and prognostic factors in advanced breast cancer treated with metronomic chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2012;23:326-334.
- [22] Orlandi P, Fontana A, Fioravanti A, et al. VEGF-A polymorphisms predict progression free survival among advanced castration - resistant prostate cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide. *Br J Cancer* 2013;109:957-964.
- [23] Romiti A, Cox MC, Sarcina I, et al. Metronomic chemotherapy for cancer treatment: a decade of clinical studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:13-33.
- [24] Kelley RK, Hwang J, Magbanua MJ, et al. A phase I trial of imatinib, bevacizumab, and metronomic cyclophosphamide in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;109:1725-1734.
- [25] Hackl C, Man S, Francia G, et al. Metronomic oral topotecan prolongs survival and reduces liver metastasis in improved preclinical orthotopic and adjuvant therapy colon cancer models. *Gut* 2013;62:259-271.
- [26] Ang ASF, Tan SH, Toh HC, et al. Activity of thalidomide and capecitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2012;35:222-227.
- [27] Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of thalidomide plus metronomic chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2012;82:59-66.
- [28] Martin-Padura I, Marighetti P, Agliano A, et al. Residual dormant cancer stem - cell foci are responsible for tumor relapse after antiangiogenic metronomic therapy in hepatocellular carcinoma xenografts. *Lab Invest* 2012;92:952-966.
- [29] Briasaulis E, Pappas P, Puozzo C, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:6454-6461.

- [30] Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Metronomic chemotherapy with daily oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Br J Cancer* 2009;101:1986-1994.
- [31] Correale P, Botta C, Basile A, et al. Phase II trial of bevacizumab and dose/dense chemotherapy with cisplatin and metronomic daily oral etoposide in advanced non-small lung cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2011;12:112-118.
- [32] Gebbia V, Boussen H, Valerio MR. Oral metronomic cyclophosphamide with and without methotrexate as a palliative treatment for patients with metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res* 2012;32:529-536.
- [33] Pluma-Jimenez MA, Perez M, Bautista-Aragon YL, et al. Oral metronomic administration of cyclophosphamide and vinorelbine in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(e):11070.
- [34] Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:76-82.
- [35] Buckstein R, Kerbel RS, Shaked Y, et al. High-Dose celecoxib and metronomic "low-dose" cyclophosphamide is an effective and safe therapy in patients with relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:190-198.
- [36] Osmak M. Statins and cancer: current and future prospects. *Cancer Lett.* 20 *Osma* 12;324:1-12.
- [37] Barriere G, Tartary M, Rigaud M. Metformin: a rising star to fight the epithelial mesenchymal transition in oncology. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13:333-340.
- [38] Kim J, Tang JY, Gong R, et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell* 2010;17:388-399.
- [39] Pasquier E, Ciccolini J, Carre M, et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget* 2011;2:797-809.
- [40] Munshi PN, Lubin M, Bertino JR. 6-Thioguanine: a drug with unrealized potential for cancer therapy. *The Oncologist* 2014;19:760-765.
- [41] Rueda A, Garcia-Sanz R, Pastor M, et al. A phase II study to evaluate lenalidomide in combination with metronomic-dose cyclophosphamide in patients with heavily pretreated classical Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol* 2015;54:933-938.
- [42] Fehniger TA, Larson S, Trinkhaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118: 5119-5125.
- [43] Coleman M, Ruan G, Elstrom R, et al. Metronomic therapy for refractory/relapsed lymphoma: the PEP-C low dose oral combination chemotherapy regimen. *Hematology* 2012;17. PMID: 22507790.
- [44] Soriano J, Batista N, Sanriesteban E, et al. Metronomic cyclophosphamide and methotrexate chemotherapy with IE10 anti-idiotypic vaccine to metastatic breast cancer. *Cancer* 2011;710292. PMID: 22295231.
- [45] Kandalaf LE, Powell DJ, Chiang C, et al. Autologous lysate pulsed dendritic cell vaccination followed by adoptive transfer of vaccine-primed ex vivo co-stimulated T cells ion recurrent ovarian cancer. *Oncoimmunology* 2013;2:e22664. PMID 233482679.
- [46] Di Nicola M, Zappasodi R, Carlo-Stella C, et al. Vaccination with autologous tumor-loaded dendritic cells induces clinical responses in B-cell lymphoma patients with relapsed and measurable disease: a pilot study. *Blood* 2009; 113:18-27.
- [47] Suvannasankha A, Fausel C, Juliar BE, et al. Final report of toxicity and efficacy of a phase II study of oral cyclophosphamide, thalidomide, and prednisone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A Hoosier Oncology Group Trial, HEM01-21. *Oncologist* 2007; 12:99-106.
- [48] Zhou F, Guo I, Shi H, et al. Continuous administration of low-dose cyclophosphamide and prednisone as a salvage treatment for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:51-55.
- [49] Papanikolaou X, Szymonifka J, Rosenthal A, et al. Metronomic therapy is an effective salvage treatment for heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2013;98:1147-1153.
- [50] Buckstein R, Kerbel R, Cheung M, et al. Lenalidomide and metronomic melphalan for CMML nad higher risk MDS: a phase 2 clinical study with biomarkers of angiogenesis. *Leuk Res* 2014;38:756-763.
- [51] Lansiaux A, Salingue S, Dewitte A, et al. Circulating thrombospondin 1 level as a surrogate marker in patients receiving cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Invest New Drugs* 2012;30:403-404.