

QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA EM TUMORES SÓLIDOS: DOS CONCEITOS À PRÁTICA CLÍNICA - UMA REVISÃO NARRATIVA

METRONOMIC CHEMOTHERAPY IN SOLID TUMOR: PRACTICE CLINICAL AND CONCEPTS – NARRATIVE REVIEW

AZEVEDO, Fernando Santos de¹
CHAVES, Aline Lauda Freitas²
SANTANA, Lanúscia Morais de³

1 - Médico especialista em Atenção Primária à Saúde, ESAP/GO; Clínica Médica, Unievangélica/GO; Cancerologia Clínica, UFG/GO; Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular – PGBM/UFG/GO; Departamento de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFG. E-mail: fernandoazevedooncologia@gmail.com

2 - Oncologista clínica; Diretora da Dom Clínica de Oncologia, *chair do latin american cooperative oncology group* - cabeça e pescoço (LACOG); Presidente do grupo brasileiro de cabeça e pescoço (GBCP).

3 - Oncologia Clínica, UNB/DF; Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular – PGBM/UFG/GO; Departamento de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFG.

RESUMO

Introdução: O tratamento metronômico consiste na administração regular e contínua de quimioterápicos em baixa dose, preferivelmente via oral, sem pausas prolongadas, com objetivo de bloquear a proliferação tumoral. Este tratamento tem sido utilizado para uma série de tumores e nos últimos anos notou-se aumento da utilização em estudos clínicos, principalmente no cenário paliativo. **Objetivo:** Realizar uma revisão narrativa acerca do tema quimioterapia metronômica em tumores sólidos, nos seus aspectos de definição, racional biológico, indicação clínica, marcadores preditivos e prognósticos. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa na base de dados PUBMED, maior base de dados de conteúdo médico, onde foram encontrados 575 artigos, dos quais 46 artigos se adequavam aos critérios de seleção (artigos em inglês publicados no período compreendido entre 2015 a 2020), dentre eles 32 artigos de revisão, 1 metanálise, 2 retrospectivos, 9 prospectivos e 2 descritivos. E, após análise pormenorizada, 529 artigos foram excluídos devido aos critérios de exclusão: artigos em outras línguas que não inglês e a utilização apenas de anticorpo, imunoterapia ou terapia alvo molecular sem quimioterapia associados. **Resultados:** A partir da análise dos 46 artigos, foram encontrados descrições acerca dos aspectos conceituais, teorias metronômicas, efeito angiogênico, imunológico e quiescência tumoral, efeito 4 “D” e indicação clínica, avaliação de eficácia, segurança, marcadores, precisão e custo efetividade. **Conclusão:** Verificou-se que

evidências clínicas e pré-clínicas suportam o uso de quimioterapia metronômica como uma alternativa ao tratamento oncológico padrão em cenário de acesso restrito a novas drogas, tais como: terapia alvo ou imunoterapia, sendo a principal característica sua baixa toxicidade, acessibilidade, disponibilidade de drogas para administração oral e alta atividade anti-angiogênica, além de outros efeitos diretos e indiretos, os quais se traduzem em benefício clínico.

Palavras-chave: Antineoplásicos; Protocolos antineoplásicos; Neoplasia.

ABSTRACT

Introduction: Metronomic treatment consists of regular and continuous administration of low-dose chemotherapy, preferably orally, without prolonged pauses, with the aim of blocking tumor proliferation. This treatment has been used for a number of tumors and, in recent years, there has been an increase in its use in clinical studies, especially in the palliative setting. **Objective:** To carry out a narrative review on the topic metronomic chemotherapy in solid tumors, in its aspects of definition, biological rationale, clinical indication, predictive and prognostic markers.

Methodology: A search was carried out in the PUBMED database, the largest database of medical content, where 575 articles were found, of which 46 articles fit the selection criteria (articles in English published between 2015 and 2020), among them 32 review articles, 1 meta-analysis, 2 retrospective, 9 prospective and 2 descriptive. And, after a detailed analysis, 529 articles were excluded, due to the exclusion criteria: articles in languages other than English and the use of antibody alone, immunotherapy or molecular targeted therapy without associated chemotherapy.

Results: From the analysis of the 46 articles, descriptions were found about the conceptual aspects, metronomic theories, angiogenic, immunological and tumor quiescence effects, 4 "D" effect and clinical indication, evaluation of efficacy, safety, markers, precision and cost effectiveness .

Conclusion: It was found that clinical and preclinical evidence support the use of metronomic chemotherapy as an alternative to standard cancer treatment in a scenario of restricted access to new drugs, such as targeted therapy or immunotherapy, the main feature being its low toxicity, accessibility, availability of drugs for oral administration and high anti-angiogenic activity, in addition to other direct and indirect effects, which translate into clinical benefit

Keywords: Antineoplastic agents; Antineoplastic protocols, Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O termo quimioterapia metronômica é derivado da palavra “metrônomo”, instrumento musical, marcador de ritmo, que produz pulsos sonoros regulares e constantes¹. Foi introduzido por Douglas Hanahan em meados do século XX, através de estudos que demonstraram além da inibição da angiogênese, estímulo imune, quiescência celular e efeitos diretos nas células tumorais^{1,2}. Não há um consenso acerca da definição do que é o tratamento metronômico, sendo o mais aceito a administração regular e contínua de quimioterápicos em baixa dose, sem pausas prolongadas, com o objetivo de bloquear a proliferação da célula tumoral¹⁻³. Geralmente são esquemas com drogas orais de baixo custo e associados a poucos ou nenhum evento adverso^{2,3}. Em cenário de acesso restrito a novas terapias, tais como drogas alvos e imunoterapia, alguns países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como o Brasil, onde 71,5% da população é atendida no sistema público, essa estratégia pode ser relevante para a abordagem dos pacientes⁴.

O objetivo desta revisão é discutir sobre quimioterapia metronômica em tumores sólidos com base no racional biológico e teorias associadas, indicação clínica, avaliação de eficácia, segurança, marcadores, precisão e custo efetividade.

MATERIAIS E MÉTODOS

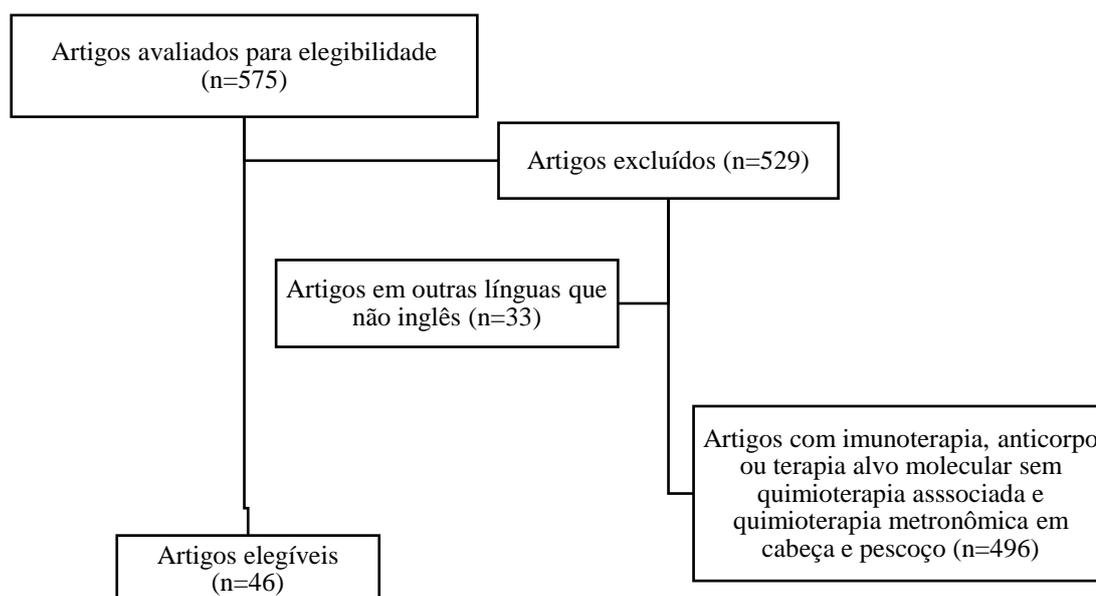
Este estudo caracteriza-se por uma revisão narrativa e a pesquisa foi realizada no PUBMED, maior base de dados de conteúdo médico, com as palavras-chave: *Metronomic and Chemotherapy and Solid Tumor*. Inicialmente foram encontrados 575 artigos, dos quais 46 foram incluídos, de acordo com os critérios de inclusão: artigos em inglês publicados no período compreendido entre 2015 a 2020, e artigos publicados nos últimos 5 anos, a contar do período de escrita do atual estudo. Além disso, estão incluídos artigos de revisão, meta-análise, revisão sistemática, estudos clínicos sobre quimioterapia metronômica em tumores sólidos, e referências adicionais foram selecionadas de artigos relevantes. De acordo com os critérios de exclusão: artigos em outras línguas que não inglês,

utilização apenas de anticorpo, imunoterapia ou terapia alvo molecular sem quimioterapia associados, 529 artigos foram excluídos.

RESULTADOS

O diagrama *consort* (Figura 1) apresenta, de forma esquemática, os resultados da busca realizada para selecionar os trabalhos a serem discutidos nesta revisão narrativa. Nos 46 trabalhos (32 artigos de revisão, 1 metanálise, 2 retrospectivos, 9 prospectivos e 2 descritivos) selecionados foram encontrados descrições acerca dos aspectos conceituais, teorias metronômicas, efeito angiogênico, imunológico e quiescência tumoral, efeito 4 "D" e indicação clínica, avaliação de eficácia, segurança, marcadores, precisão e custo efetividade, as quais serão discutidas na sessão seguinte.

Figura 1 – Diagrama *consort* dos resultados da busca realizada no PUBMED com as palavras-chave antineoplásicos, protocolos antineoplásicos e neoplasia



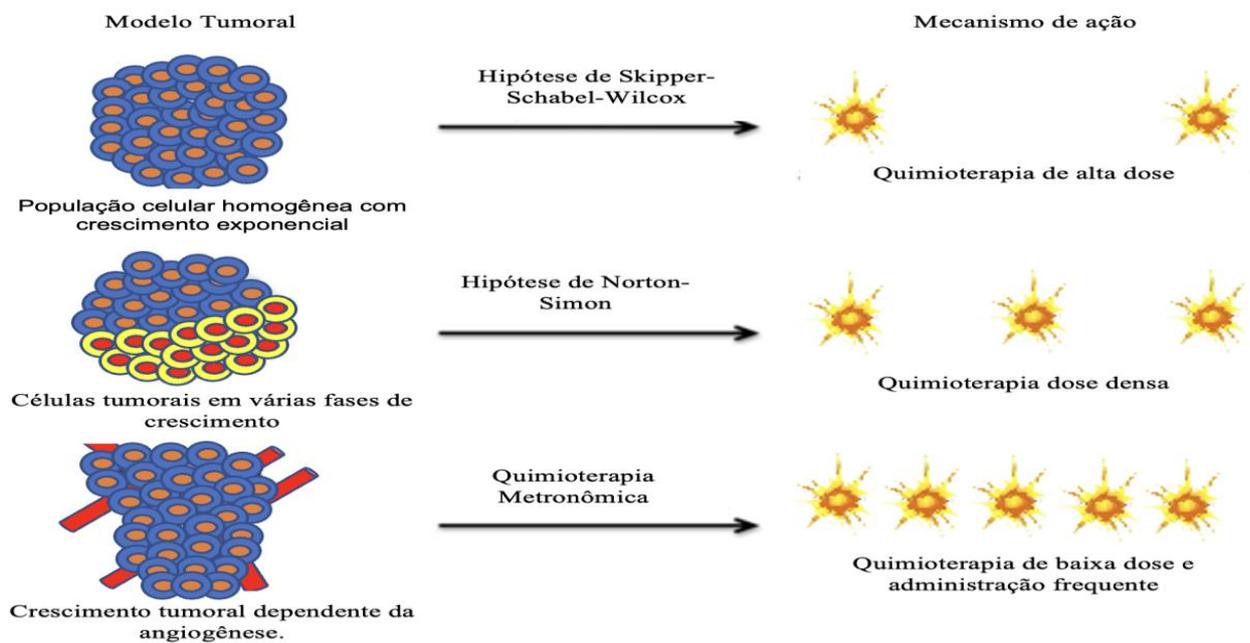
DISCUSSÃO

Aspectos conceituais da quimioterapia metronômica

O tratamento oncológico convencional consiste em administrar agentes citotóxicos em altas doses seguidos por um período livre de tratamento para dar ao organismo um tempo indispensável para recuperação¹. Esta abordagem, conhecida como dose máxima tolerada (DMT), tem como objetivo conter a progressão e promover apoptose tumoral e, por ser um tratamento que utiliza uma alta intensidade e densidade de dose, torna-se necessária uma pausa prolongada para recuperação da toxicidade sistêmica provocada, com conseqüente recrescimento tumoral^{1,2}.

Hipóteses sobre crescimento tumoral, tais como homogeneidade clonal celular e morte logarítmica, postulada por Skipper, e heterogeneidade tumoral, baseadas na teoria de que existem clones celulares sensíveis e resistentes à quimioterapia e que os mesmos podem alterar o fenótipo durante o tratamento, postulado por Norton-Simon, poderiam explicar a genética instável das células tumorais associadas à alta taxa de proliferação com resistência ao tratamento^{1,2}. Deste modo, existe um racional matemático, de difícil conclusão, sobre como maximizar as terapias anticâncer e seus potenciais efeitos benéficos e adversos (Figura 2).

Figura 2 - Modelo teórico de crescimento tumoral e ideal esquema de quimioterapia



Fonte: Adaptada de ^{1-3,5-32}

A administração de quimioterapia em DMT eventualmente promove seleção de clones resistentes, porém instáveis geneticamente, o que torna a terapia, na maioria dos casos, não efetiva, conseqüentemente com progressão tumoral e piora do desfecho do paciente¹⁻³. Baseada nas hipóteses, citadas anteriormente, foi proposta por alguns autores uma alternativa no intuito de melhorar o desfecho e controlar, possivelmente, a resistência tumoral^{1,2}.

Embora não exista uma definição universalmente aceita, a quimioterapia metronômica (QTM), postulada por Douglas Hanahan em 2000¹, em relatos baseados em estudos pré-clínicos de Folkman e Kerbel, consiste na administração preferivelmente via oral, de modo sistemático, frequente e com doses menores que a padrão máxima tolerada. É tipicamente oferecido entre 1/10 a 1/3 da DMT, sem períodos longos de descanso entre as doses subsequentes, associadas à alta intensidade e densidade de quimioterápico^{2,3}. A escolha do regime é baseada em drogas com boa biodisponibilidade oral, baixa incidência de efeitos adversos, menor risco de resistência tumoral e baixo custo financeiro^{2,5,6}.

A QTM pode ser administrada em regimes diários ou semanais, com o objetivo de melhorar os desfechos oncológicos devido à ação ininterrupta da droga sobre o tumor, hipótese congruente com a análise do modelo Gompertziano, que propõe uma taxa de crescimento não constante, ao contrário do modelo logarítmico, o que correlaciona positivamente com a estratégia matemática do regime de baixa dose^{2,3}.

Teoria metronômica

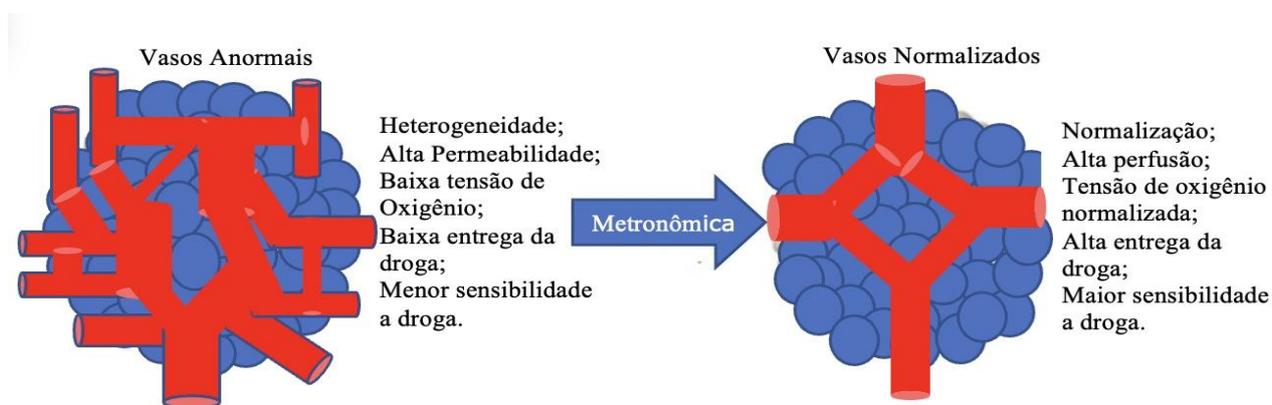
Os tumores sólidos não são apenas agregados celulares heterogêneos. São compostos, também, de populações celulares estromais, que são críticas para o desenvolvimento do câncer¹. A resposta de um tumor ao tratamento é determinada por uma miríade de manifestações complexas, intercambiáveis, não lineares, intra e extracelulares. O racional biológico do tratamento é o dano ao DNA de modo direto, por citotoxicidade às células tumorais, conseqüente à ação contínua da droga e não reparo do DNA (Teoria dos 4 "D"), e indireto por efeitos anti-angiogênicos, imunossupressores e quiescência celular^{1,3,5}.

O crescimento dos tumores sólidos ocorre em duas fases distintas, uma fase avascular e posteriormente vascular. A primeira fase ocorre devido à limitada demanda metabólica de nutrientes, o tumor cresce poucos milímetros cúbicos à medida que a célula se prolifera, onde se exige uma maior demanda de difusão de nutrientes e oxigênio, e para suplantarem essas limitações e crescimento contínuo os tumores mudam o fenótipo para fase vascular ou angiogênica, atraindo células endoteliais pré-existentes em tecidos saudáveis, porém o microambiente, na fase de transição, bastante hipóxico, aumenta a secreção de fatores pró-angiogênicos, tais como fator de crescimento do endotélio vascular, fator hipóxia induzido – 1- alfa (HIF-1-alfa), ao redor do tecido, promovendo formação desregulada de novos vasos sanguíneos⁶⁻⁸.

Efeito anti-angiogênico

A teoria anti-angiogênica, postulada por Folkman, Browder e Kerbel, evidenciou que a quimioterapia metronômica interfere na capacidade de replicação das células endoteliais tumorais, modulando o microambiente tumoral, através da produção de fatores anti-angiogênicos, tais como: trombospondina-1 e supressão do HIF-1-alfa, induzindo apoptose ou parada na replicação das células endoteliais tumorais e desenvolvimento de novos vasos sanguíneos de modo organizado, reduzindo a densidade dos vasos, com consequente morte celular por suplantarem a resistência da vasculatura tumoral, direcionando uma maior intensidade de tratamento quimioterápico às células tumorais promovendo regressão tumoral, sem causar toxicidade severa (Figura 3)^{1,5-10}.

Figura 3 - Diferenças entre vasos normais e tumorais



Fonte: Adaptada de^{7,8}

Efeito imunológico e quiescência tumoral

O microambiente tumoral é composto por mecanismos imunossupressores intrínsecos que significativamente impedem a contenção do crescimento tumoral, sendo as células T reguladoras (Tregs) CD4⁺, CD25⁺ e FOXP3 e as células supressoras mieloides¹. De fato, o microambiente promove tolerância imune por suprimir as células T efetoras (T-CD8, T-helper-CD4 e Natural Killer) a auto-antígenos, prevenindo uma resposta imune patológica^{1,9-11}. Numerosos estudos têm demonstrado que as células Tregs causam redução da imunidade antitumoral por suprimir respostas às células NK e T efetoras, através de vários mecanismos, tais como, expressão de inibidores do checkpoint regulatórios (PD-1, PD-L1, CTLA-4), dentre outros, e produção de mediadores imunossupressores, tais como: Interleucina-10 e fator de crescimento tumoral-beta-1 (TGFB-1)^{1,2,8-10}. As células supressoras mieloides suplantam a resposta imune antitumoral inata e adaptativa, por favorecer o recrutamento e expansão das Tregs, bem como produção de altos níveis de aminoácidos, espécies reativas de oxigênio, síntese de óxido nítrico e várias citocinas imunossupressoras, permitindo, assim, o escape da vigilância imune com consequente proliferação tumoral^{1,9,10}.

Entre outros efeitos identificados da QTM encontram-se a restauração do efeito antitumoral do sistema imune, através de morte celular provocada por mecanismo citotóxico, com consequente liberação de moléculas relacionadas ao dano (MRD), que estimulam as células apresentadoras de antígenos a ativar uma resposta adaptativa mediada por células T efetoras, exercendo modulação imunológica com aumento da imunogenicidade celular, redução das células mieloides, melhora da atividade citotóxica das células imunes efetoras, tais como as células T específicas e depleção de células Tregs^{3,5-7,9,10}.

Além do efeito anti-angiogênico e imunológico a QTM induz à quiescência tumoral devido à inércia angiogênica, o qual parece ser o mecanismo mais importante, porém não único, para o controle da doença a longo prazo^{3,12}.

Efeito 4 “D”

Além dos mecanismos supracitados, existe, ainda, o controle tumoral dependente da quimioterapia com subsequente deprivação da droga, conhecido como teoria dos 4 “D”, Dependência Dirigida com Deprivação da Droga, ou seja, intermitência do tratamento, que interfere no ciclo celular por interrupção permanente de mitoses e parada do ciclo celular, processo que é mediado pela ativação da TP53 e inibição das quinases dependentes de ciclinas, que são denominados de *checkpoints* do ciclo celular^{6,11,12}.

Estudos demonstram que não existem respostas claras acerca do tipo de tumor e regime de crescimento no qual a quimioterapia metronômica deveria ser preferível ao esquema de DMT. Tal como observado, o regime metronômico pode se superpor ao esquema convencional, especialmente para tumores que crescem rapidamente em períodos prolongados sem droga^{1,3}, lembrando que o efeito da QTM não é visto em apenas um ciclo, mas é magnificado depois de cada período subsequente. Mesmo com o entendimento da lei de regressão teórica de Skipper e a hipótese de Norton-Simon, que são dependentes de uma regressão instantânea ao invés de uma rede de resultados, operando em um ambiente tumoral com variáveis taxas de crescimento, advoga-se considerar a taxa de proliferação tumoral quando um esquema de quimioterapia é escolhido^{1,2}. O intuito é fazer um tratamento oncológico ativo e transformar o câncer em uma doença crônica, prevenindo a progressão tumoral^{3,12}.

Indicação clínica, avaliação de eficácia, segurança, marcadores, precisão e custo efetividade

O esquema ideal de tratamento metronômico ainda permanece desconhecido; na maioria dos estudos, doses e intervalos de administração o esquema tem sido escolhido através de análises matemáticas¹². Estas podem simular farmacodinâmica e farmacocinética, no intuito de combinar um modelo de drogas para o tratamento. A grande questão é como modular um esquema ideal para abranger todos os possíveis efeitos antitumorais, anti-angiogênicos e pró-imunes, sendo um regime oral, acessível e bem tolerado, isto é, com toxicidade cumulativa mínima, ou nenhuma, ainda não se tem resposta conclusiva^{1,3,12}.

Alguns regimes mais frequentemente utilizados são a combinação ou uso isolado de ciclofosfamida (CTX), capecitabina (CAPE), etoposídeo (VP), metotrexato (MTX), temozolamida (TMZ), vinorelbine (VNB), além de inibidores da COX-2 e drogas anti-VEGF¹²⁻¹⁷.

As neoplasias mamárias malignas concentram a maioria dos estudos de QTM, sendo a CTX, CAPE e VNB as drogas mais comumente utilizadas, seja monodroga ou combinação^{6,11,18,19}. Outros cânceres, tais como o de próstata, neoplasias da cabeça e pescoço, ovário, pulmão, cólon, câncer gástrico, carcinoma hepatocelular e melanoma possuem numericamente um menor número de estudos com quimioterapia metronômica²⁰⁻²².

A escolha do regime metronômico leva em consideração o benefício clínico, não requerer cuidados de suporte intensivos, conveniência de administração, manutenção a longo prazo, reduzida ou nenhuma toxicidade gastrointestinal ou medular, indicação para pacientes idosos ou com múltiplas comorbidades ou performance *status* subótimo, que não tolerariam esquema alternativo de dose convencional em 1ª ou 2ª linha devido à toxicidade^{3,6,11,23-25}.

Os regimes podem ser utilizados em vários cenários do tratamento oncológico, tais como a terapia de manutenção, conhecida como *químio-switch*, no intuito de manter o tumor estável e prevenir o desenvolvimento de resistência^{6,12}, adjuvante, neoadjuvante e, principalmente, no cenário metastático, no qual a terapia é direcionada à melhora da qualidade de vida e controle de sintomas, oferecendo um tratamento prolongado com menos efeitos colaterais possíveis^{3,5,25-29}.

Ainda não existe um marcador fidedigno prognóstico e preditivo de resposta com quimioterapia metronômica^{3,29-33}. Entre os muitos reportados, os principais parâmetros a serem avaliados são os marcadores associados à angiogênese e sistema imune^{3,34-36}.

Na literatura foram encontrados estudos que buscaram utilizar marcadores como VEGF, Trombospondina-1, angiopoetina, porém os resultados não foram confirmados em estudos clínicos^{3,29,30,34-36}. Pesquisas clínicas têm avaliado a cinética das células endoteliais circulantes e correlacionado como biomarcadores de angiogênese^{3,37-40}. O nível basal das células endoteliais circulantes foi preditivo de resposta e desfecho no qual a quimioterapia metronômica foi utilizada

associada à anti-angiogênicos, porém a aplicação desta medida é dificultada pela perda de replicabilidade dos resultados do procedimento. Outro marcador estudado foi a macrocitose e micro RNAs circulantes, todavia mais estudos devem ser desenvolvidos para análise mais fidedigna³⁸⁻⁴¹.

No atual século os tratamentos oncológicos são, em alguns casos, avaliados por informação genética e que as alterações continuam a mudar em modo espaço-tempo, o entendimento da biologia tumoral pode levar a otimizar e precisar o tratamento para cada paciente^{1,38-44}. A quimioterapia metronômica pode desempenhar um importante papel na era da precisão, pois ao entender o mecanismo biológico de crescimento, efeitos anti-angiogênicos e imunomediados, pode-se oferecer ao paciente um tratamento com menores efeitos colaterais e maior efetividade. É importante a aplicação prática em medicina de precisão pensando em farmacoeconomia e acessibilidade de tratamento, pois existe uma enorme disparidade de taxas de sobrevida em 5 anos de pacientes que vivem em países desenvolvidos, os quais têm disponibilidade de tratamento com maior densidade tecnológica do que em subdesenvolvidos^{37-39,45}. Considerando este cenário, a quimioterapia metronômica pode ser uma alternativa associada a melhorar a duração e qualidade de vida de muitos pacientes com câncer em países em desenvolvimento, já que questões relacionadas a custos são cruciais³⁵⁻⁶³.

CONCLUSÕES

Evidências clínicas e pré-clínicas suportam o uso de quimioterapia metronômica como uma alternativa ao tratamento oncológico padrão. A principal característica é sua baixa toxicidade, acessibilidade, disponibilidade de drogas para administração oral e alta atividade anti-angiogênica, além de outros efeitos diretos e indiretos já descritos anteriormente, os quais se traduzem em benefício clínico. Ainda não temos um regime efetivo que abrange todos os efeitos antitumorais, anti-angiogênicos e pró-ímmunes. Deste modo, estudos futuros devem ser realizados no intuito de determinar o protocolo eficaz de acordo com o tipo do tumor, número de drogas, dose, tempo de administração e cenário clínico.

REFERÊNCIAS

- 1 - Romiti A, Falcone R, Roberto M, Marchetti P. Current achievements and future perspectives of metronomic chemotherapy. *Investigational New Drugs*. Springer New York LLC. 2017;35:359-74.
- 2 - West J, Newton PK. Chemotherapeutic dose scheduling based on tumor growth rates provides a case for low-dose metronomic high-entropy therapies. *Cancer Research*. 2017 dec 1;77(23):6717-28.
- 3 - Shaked Y, Pham E, Hariharan S, Magidey K, Beyar-Katz O, Xu P, et al. Evidence implicating immunological host effects in the efficacy of metronomic low-dose chemotherapy. *Cancer Res*. 2016 oct 15;76 (20): 5983-5993.
- 4 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Saúde avança, mas segue longe do idealizado em 1998. [Internet]. Brasília: IBGE, c2018 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/21301-saude-avanca-mas-segue-longo-do-idealizado-em-1988>.
- 5 - Andre N, Pasquier E. Metronomics during palliative care in paediatric oncology? For sure! But handle me with care. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. Blackwell Publishing Ltd. 2016;105: 874-5.
- 6 - Ledzewicz U, Wang S, Schättler H, André N, Heng MA, Pasquier E. On drug resistance and metronomic chemotherapy: A mathematical modeling and optimal control approach. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2017 feb 1;14(1):217-35.
- 7 - Abu Lila AS, Ishida T. Metronomic chemotherapy and nanocarrier platforms. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. 2017;400:232-42.
- 8 - Wichmann V, Eigeliene N, Saarenheimo J, Jekunen A. Recent clinical evidence on metronomic dosing in controlled clinical trials: a systematic literature review. *Acta Oncologica*. Taylor and Francis Ltd. 2020;59:775-85.
- 9 - Banavali S, Prabhash K, Patil V. To the editor. *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2018;4:743-4.
- 10 - Banys-Paluchowski M, Schtz F, Ruckhberle E, Krawczyk N, Fehm T. Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer a Systematic Review of the Literature. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. Georg Thieme Verlag. 2016;76:525-34.
- 11 - Benzekry S, Pasquier E, Barbolosi D, Lacarelle B, Barlési F, André N, et al. Metronomic reloaded: Theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine. *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press. 2015;35:53-61.

- 12 - Caparica R, de Angelis C, Fêde Â, Werutsky G, de Azambuja E. Metronomic chemotherapy combined with endocrine therapy: are we challenging some dogmas? *Expert Review of Anticancer Therapy*. Taylor and Francis Ltd. 2020;20:563-73.
- 13 - Biziota E, Mavroeidis L, Hatzimichael E, Pappas P. Metronomic chemotherapy: A potent macerator of cancer by inducing angiogenesis suppression and antitumor immune activation. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. 2017;20:243-51.
- 14 - Chen YL, Chang MC, Cheng WF. Metronomic chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. 2017;400:282-92.
- 15 - Bocci G, Kerbel RS. Pharmacokinetics of metronomic chemotherapy: A neglected but crucial aspect. *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group. 2016;13:659-73.
- 16 - Chung SW, Kweon S, Lee BS, Kim GC, Mahmud F, Lee H, et al. Radiotherapy-assisted tumor selective metronomic oral chemotherapy. *International Journal of Cancer*. 2017 nov 1;141(9):1912-20.
- 17 - Felice F, Benevento I, Musella A, Musio D, Tombolini V. Metronomic chemotherapy in head and neck cancer. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. 2017; 400:219-22.
- 18 - Patil VM, Noronha V, Joshi A, Agarwala V, Muddu V, Ramaswamy A, et al. Comparison of paclitaxel-cetuximab chemotherapy versus metronomic chemotherapy consisting of methotrexate and celecoxib as palliative chemotherapy in head and neck cancers. *Indian J Cancer*. 2017 jan-mar;54(1): 20-24.
- 19 - Gnoni A, Silvestris N, Licchetta A, Santini D, Scartozzi M, Ria R, et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: A dream or reality? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd. 2015;95:46-61.
- 20 - Gourd E. Metronomic chemotherapy option for advanced oral cancer. *The Lancet. Oncology*. NLM (Medline). 2019;20:e614.
- 21 - Hida K, Kikuchi H, Maishi N, Hida Y. ATP-binding cassette transporters in tumor endothelial cells and resistance to metronomic chemotherapy. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. 2017;400:305-10.
- 22 - Felice F, Musio D, Tombolini V. Head and neck cancer: Metronomic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2015 oct 12;15(1).
- 23 - Launay S, Sabatier R, Brunelle S, Esterni B, Tarpin C, Viret Frederic, et al. METRO 1: A phase I Study of Metronomic Chemotherapy in Adults With Advanced Refractory Solid Tumors. *Anticancer Res*. 2016 jan;36(1): 239-9.

- 24 - Weir GM, Hrytsenko O, Quinton T, Berinstein NL, Stanford MM, Mansour M. Anti-PD-1 increases the clonality and activity of tumor infiltrating antigen specific T cells induced by a potent immune therapy consisting of vaccine and metronomic cyclophosphamide. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2016 oct 18;4(1).
- 25 - Harsh K, Maharia S, Nirban R, Khatri P, Beniwal S, Kumar H, et al. Metronomic palliative chemotherapy in locally advanced, recurrent and metastatic head-and-neck cancer: A single-arm, retrospective study of a regional cancer center of North India (Asia). *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2020 apr 1;16(3):559-64.
- 26 - Patil VM, Chakraborty S, Jithin TK, Sajith Babu TP, Babu S, Kumar S, et al. An audit of the results of a triplet metronomic chemotherapy regimen incorporating a tyrosine kinase inhibitor in recurrent/metastatic head and neck cancers patients. *South Asian Journal of Cancer*. 2016 apr;05(02):048-51.
- 27 - Patil VM, Noronh V, Joshi A, Karpe A, Talreja V, Chandrasekharan A, et al. Metronomic palliative chemotherapy in maxillary sinus tumor. *South Asian Journal of Cancer*. 2016 apr;05(02):056-8.
- 28 - Ali AM, El-Sayed MI. Metronomic chemotherapy and radiotherapy as salvage treatment in refractory or relapsed pediatric solid tumours. *Current Oncology*. 2016;23(3):e253-9.
- 29 - Pandey A, Desai A, Ostwal V, Patil V, Kulkarni A, Kulkarni R, et al. Outcome of operable oral cavity cancer and impact of maintenance metronomic chemotherapy: A retrospective study from rural India. *South Asian Journal of Cancer*. 2016 apr;05(02):052-5.
- 30 - Pantziarka P, Hutchinson L, André N, Benzekry S, Bertolini F, Bhattacharjee A, et al. Next generation metronomic chemotherapy - Report from the fifth Biennial International Metronomic and Anti-Angiogenic Therapy meeting, 6-8 may 2016, Mumbai. *Ecancermedicalsecience*. 2016 nov 2;10.
- 31 - Riesco-Martinez M, Parra K, Saluja R, Francia G, Emmenegger U. Resistance to metronomic chemotherapy and ways to overcome it. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. 2017;400:311-8.
- 32 - Muthusamy P, Chary KV, Nalini GK. Metronomic chemotherapy: Seems prowess to battle against cancer in current scenario. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 nov 1;10(11):FC09-FC13.
- 33 - Mpekris F, Baish JW, Stylianopoulos T, Jain RK. Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 feb 21;114(8):1994-9.

- 34 - Kina S, Nakasone T, Kinjo T, Maruyama T, Kawano T, Arasaki A. Impact of metronomic neoadjuvant chemotherapy on early tongue cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016 oct 1;78(4):833-40.
- 35 - Kerbel RS. A Decade of Experience in Developing Preclinical Models of Advanced-or Early-Stage Spontaneous Metastasis to Study Antiangiogenic Drugs, Metronomic Chemotherapy, and the Tumor Microenvironment. [Internet]. *The Cancer Journal*. 2015;21(4). Available from: www.journalppo.com
- 36 - Kumar MNVR, Sood AK. Editorial – Metronomic chemotherapy. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. 2017;400:203.
- 37 - Ledzewicz U, Schättler H. Application of mathematical models to metronomic chemotherapy: What can be inferred from minimal parameterized models? *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2017;401:74-80.
- 38 - Pramanik R, Vishnubhatla S, Bakhshi S. Assessing metronomic chemotherapy for progressive pediatric solid malignant tumors: In reply. *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2018;4:744.
- 39 - Muratori L, Salvia A la, Gorzegno G, Sperone P, Scagliotti GV. Long-term disease control in a metastatic squamous cell carcinoma of the oral cavity treated with maintenance metronomic capecitabine. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020 jan 1;26(1):240-3.
- 40 - Natale G, Bocci G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? A review of available preclinical and clinical data. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2018;432:28-37.
- 41 - Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2015;12:631-44.
- 42 - Neth BJ, Ruff MW, Uhm JH, Johnson DR, Divekar RD, Maddox DE. Temozolomide desensitization followed by metronomic dosing in patients with hypersensitivity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2020 sep 1;86(3):375-82.
- 43 - Patil VM, Noronha V, Joshi A, Banavali SD, Muddu V, Prabhash K. Preoperative Chemotherapy and Metronomic Scheduling of Chemotherapy in Locally Advanced Oral Cancers. *Oncology (Switzerland)*. S. Karger AG; 2016;91:35-40.
- 44 - Patil VM, Noronha V, Joshi A, Muddu VK, Dhumal S, Bhosale B, et al. A prospective randomized phase II study comparing metronomic chemotherapy with chemotherapy (single agent cisplatin), in patients with metastatic, relapsed or inoperable squamous cell carcinoma of head and neck. *Oral Oncology*. 2015 mar 1;51(3):279-86.

- 45 - Porkholm M, Toiviainen-Salo S, Seuri R, Lönnqvist T, Vepsäläinen K, Saarinen-Pihkala UM, et al. Metronomic therapy can increase quality of life during paediatric palliative cancer care, but careful patient selection is essential. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2016 aug 1;105(8):946-51.
- 46 - Kim JY, Kim YM. Tumor endothelial cells as a potential target of metronomic chemotherapy. *Archives of Pharmacal Research. Pharmaceutical Society of Korea*. 2019;42.
- 47 - André N, Tsai K, Carré M, Pasquier E. Metronomic Chemotherapy: Direct Targeting of Cancer Cells after all? *Trends in Cancer. Cell Press*. 2017;3:319-25.
- 48 - Patil V, Noronha V, Dhumal SB, Joshi A, Menon N, Bhattacharjee A, et al. Low-cost oral metronomic chemotherapy versus intravenous cisplatin in patients with recurrent, metastatic, inoperable head and neck carcinoma: an open-label, parallel-group, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Global Health*. 2020 sep 1;8(9):e1213-22.
- 49 - Schättler H, Ledzewicz U, Amini B. Dynamical properties of a minimally parameterized mathematical model for metronomic chemotherapy. *Journal of Mathematical Biology*. 2016 apr 1;72(5):1255-80.
- 50 - Guigay J, Fayette J, Mesia R, Saada-Bouزيد E, Lafond C, Geoffrois L, et al. TPExtreme randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). [Internet]. [cited 2022 jun 5]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6507
- 51 - European Society for Medical Oncology. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S599-S628. 10.1016/annonc/annonc277 [Internet]. European: ESMO – Oncology//pro; c2020 [cited 2022 jun 5]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/long-term-outcomes-from-keynote-048-pembrolizumab-pembro-alone-or-with-chemotherapy-pembro-c-vs-extreme-e-as-first-line-1l-therapy-for-rec>
- 52 - Kerbel RS, Shaked Y. The potential clinical promise of ‘multimodality’ metronomic chemotherapy revealed by preclinical studies of metastatic disease. *Cancer Letters. Elsevier Ireland Ltd*. 2017;3:293-304.
- 53 - Tran AP, Ali Al-Radhawi M, Kareva I, Wu J, Waxman DJ, Sontag ED. Delicate Balances in Cancer Chemotherapy: Modeling Immune Recruitment and Emergence of Systemic Drug Resistance. *Frontiers in Immunology*. 2020 jun 30;11.
- 54 - Schito L, Rey S, Xu P, Man S, Cruz-Muñoz W, Kerbel RS. Metronomic chemotherapy offsets HIF α induction upon maximum-tolerated dose in metastatic cancers. *EMBO Molecular Medicine*. 2020 sep 7;12(9).

- 55 - Petrizzo A, Mauriello A, Luciano A, Rea D, Barbieri A, Arra C, et al. Inhibition of tumor growth by cancer vaccine combined with metronomic chemotherapy and anti-PD-1 in a pre-clinical setting [Internet]. *Oncotarget*. 2018;9. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
- 56 - Chan TS, Hsu CC, Pai VC, Liao WY, Huang SS, Tan KT, et al. Metronomic chemotherapy prevents therapy-induced stromal activation and induction of tumor-initiating cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2016 dec 12;213(13):2967-88.
- 57 - Tagliamonte M, Petrizzo A, Napolitano M, Luciano A, Rea D, Barbieri A, et al. A novel multi-drug metronomic chemotherapy significantly delays tumor growth in mice. *Journal of Translational Medicine*. 2016 feb 24;14(1).
- 58 - Correal ML, Camplesi AC, Anai LA, Bertolo PHL, Vasconcelos RO, Santana ÁE. Toxicity of a methotrexate metronomic schedule in Wistar rats. *Research in Veterinary Science*. 2020 oct 1;132:379-85.
- 59 - Ciccolini J, Barbolosi D, Meille C, Lombard A, Serdjebi C, Giacometti S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics-based mathematical modeling identifies an optimal protocol for metronomic chemotherapy. *Cancer Research*. 2017 sep 1;77(17):4723-33.
- 60 - Patil VM, Noronha V, Joshi A, Nayak L, Pande N, Chandrashekhara A, Dhupal S, Bhattacharjee A, Banavali S, Praabhash K. Retrospective analysis of palliative metronomic chemotherapy in head and neck cancer. *Indian J Cancer*. 2017 jan-mar; 54(1):25-29.
- 61 - Rajasekaran T, Ng QS, Tan DSW, Lim WT, Ang MK, Toh CK, et al. Metronomic chemotherapy: A relook at its basis and rationale. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2017;388:328-33.
- 62 - Pramanik R, Agarwala S, Gupta YK, Thulkar S, Vishnubhatla S, Batra A, et al. Metronomic chemotherapy vs best supportive care in progressive pediatric solid malignant tumors: A randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2017 sep 1;3(9):1222-7.
- 63 - Langdon C, Pereira V, Caballero M, Grau JJ. Quimioterapia metronômica para adenocarcinoma pleomorfo avançado de nasofaringe. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. 2016 may 1;67(3):182-4.