

The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 55 cases of Lymphomas

Giuseppe Di Bella*, Biagio Colori⁺, Fabrizio Mascia*

* Di Bella Foundation,

⁺ Rizzoli[®] Institute, Scientific Research and Care Institute, Bologna, Italy

Correspondence to: Dr. Giuseppe Di Bella

Di Bella Foundation

Via Marconi 51, Post code 40122, Bologna, Italy.

tel: +39 051 239662; +39 051 230369; fax +39 051 2961238;

e-mail: posta@giuseppedibella.it

Key words: Lymphoma, Di Bella Method (DBM); somatostatin/octreotide; melatonin; retinoids; vitamines E, D3, C; Bromocriptin; Cabergolin.

Abstract

I Linfomi sono la principale forma di neoplasia ematologica: da sole rappresentano il 55.6% di tutti i tumori del sangue. Complessivamente, in Italia costituiscono il 5,3% di tutti i tumori maligni (esclusi i tumori della pelle basocellulari e squamosi) con una prevalenza in costante crescita ad un ritmo del 3% annui. Sul piano istopatologico rappresentano un vasto gruppo eterogeneo di patologie ematologiche il cui grado viene formulato sulla base di definiti criteri cito-morfologici e anatomicopatologici. Sebbene l'uso combinato degli approcci standard possa dare buoni tassi di risposta, d'altra parte nei pazienti sottoposti alle cure convenzionali le recidive sono particolarmente frequenti; con effetti collaterali critici e sovente irreversibili, quali la mielosoppressione e l'elevata frequenza di infezioni opportunistiche e sterilità. Numerosi studi epidemiologici e dati preclinici da tempo riportano gli effetti antitumorali di molecole quali Melatonina, Retinoidi, Vitamina E, D3, C, Somatostatina e inibitori prolattinici nelle patologie neoplastiche. Tuttavia, non vi sono molte pubblicazioni sugli effetti combinati di tali sostanze *in vivo*. Riportiamo di seguito uno studio osservazionale condotto su 55 pazienti affetti da forme varie di Linfoma, curati con la terapia biologica (Metodo DI Bella, DBM). Sono state valutate le sopravvivenze osservate a 1,3,5 anni ed eventuali fenomeni di tossicità. La terapia biologica MDB ha conseguito risposte obiettive parziali o complete, in tempi più brevi e in percentuale maggiore se somministrata come terapia di prima

linea. Il trattamento adiuvante ha incrementato i tempi di sopravvivenza, e migliorato la qualità della vita rispetto ai dati della letteratura nelle stesse varietà e stadi di linfomi. Nel complesso il trattamento è stato ben tollerato: con effetti avversi di basso grado e transitori. I pazienti hanno potuto continuare il trattamento a domicilio, svolgendo tranquillamente le proprie attività.

Background

I Linfomi maligni rappresentano il quinto tipo di tumore per frequenza nel mondo occidentale con una incidenza pari a circa 19-20 casi per 100.000 abitanti. La sopravvivenza relativa dei pazienti con Linfoma di Hodgkin (HL) è rispettivamente del 93 % a 1 anno, 87% a 3 anni, 84 % a 5 anni (Morton LM. Et al., 2006).

Per quanto concerne i Linfomi non Hodgkin le percentuali sono rispettivamente: 80% a 1 anno, 73% a 3 anni e 71% a 5 anni, con leggera variazione in funzione del sottotipo (Registro Ttaliano dei Tumori). Nella sola Italia, sono stati stimati nuovi casi 70.130 nuovi casi per il solo 2012 con 18,940 decessi. (Luminari S. Et al., 2007)

Attualmente sono disponibili differenti trattamenti per i Linfomi, i cui obiettivi sono essenzialmente rappresentati da una remissione il più possibile duratura. Alcuni trattamenti sono definiti standard e prevedono l'impiego di agenti alchilanti (polichemioterapia), corticosteroidi, analoghi delle purine; mentre altri sono attualmente in fase di studio clinico (es: anticorpi monoclonali). Sebbene la combinazione di queste molecole possa portare verso una risposta a volte anche lungo termine, d'altro canto sono frequenti sia le recidive che la grave tossicità, come la mielosoppressione, il rischio di infezioni, fino all'inevitabile coinvolgimento delle cellule staminali a seguito di trapianto autologo e successivo impiego della profilassi antibiotica, antivirale ed antimicotica. Tali condizioni sono altamente invalidanti, a scapito della qualità della vita e della percentuale di remissione (Danilenko AA. Et al., 2012; Gafter-Gvili A. Et al., 2012; Schmitz N. Et al., 2012; Zyrina GV, 2012; Farha G. Et al., 2011).

Numerosi studi epidemiologici e dati preclinici da tempo riportano gli effetti antitumorali di molecole biologiche quali Melatonina (MLT), Retinoidi, Vitamina E, D3, C, Somatostatina (SST) e inibitori prolattinici nelle patologie neoplastiche. Tuttavia, non vi sono molte informazioni circa gli effetti combinati di tali sostanze *in vivo*.

Lo scopo del seguente studio è quello di investigare l'efficacia e la sicurezza della terapia biologica (Metodo Di Bella MDB) attraverso la combinazione di Somatostatina, Bromocriptina, Retinoidi, Melatonina, ACTH e blande dosi di Ciclofomamine su 55 pazienti affetti da Linfoma.

Arruolamento dei Pazienti e Metodi di analisi.

Nel presente studio sono stati arruolati 55 pazienti affetti da disordini linfoproliferativi. Di questi, trentasei pazienti (47%) presentavano forme di linfoma recidivante e/o refrattario. Trentadue casi di sesso maschile (58 %) e ventitre di sesso femminile (42 %). La mediana dell'età era di 57 anni (min 19; max 95). Dodici pazienti (22 %) sono affetti da Linfoma di Hodgkin mentre quarantatré (43) casi da Linfoma non Hodgkin (78%) (Annex 1). La stadiazione dei pazienti al momento dell'arruolamento è risultata la seguente: Stadio I - 13 casi (24%), Stadio II- 15 casi (27%), Stadio III- 10 casi (18%), stadio IV-17 casi (31%) (Tab. 1).

Le forme più rappresentative dei casi di LNH sono il sottotipo follicolare (13 casi= 30%), 15 casi (35%) erano a grandi cellule B (DLBCL); 5 (12%) casi Burkitt. Nei casi di Linfoma di Hodgkin 8 casi (25%) erano di varietà classica scleronodulare. La localizzazione delle lesioni è stata la seguente: estremità superiori (15.53 %), estremità inferiori (8.62 %), testa e collo (17.24 %), toracica (17.24 %), retroperitoneale (6.89 %), uterina (3.44 %), addominale (20.7 %) e regione pelvica (10.34 %).

I principali criteri di eleggibilità sono rappresentati da una diagnosi istologica o citologica di malattia neoplastica; dalla presenza di una malattia misurabile e/o valutabile; nel'aver sospeso la terapia antitumorale almeno quattro settimane prima dell'inizio del trattamento MDB; non avere ricevuto precedenti trattamenti MDB.

In aggiunta, sono esclusi dallo studio solo i pazienti nei quali sia stata verificata una delle seguenti violazioni di eleggibilità: pazienti che non hanno fornito il consenso informato scritto; pazienti per i quali non esisteva una conferma isto-citologica della specifica malattia neoplastica; pazienti che hanno iniziato il trattamento sperimentale prima della registrazione; pazienti che hanno effettuato la valutazione basale dopo l'inizio del trattamento; pazienti che dopo la registrazione non hanno iniziato il trattamento sperimentale.

Tale categoria è stata monitorata unicamente per una valutazione della tossicità del trattamento.

Sono tuttavia stati inclusi i pazienti che in progressione o deceduti prima della rivalutazione.

I pazienti risultati idonei all' arruolamento sono stati suddivisi nei seguenti gruppi:

Gruppo A (19 casi, 35 %): Pazienti i quali hanno usufruito del Trattamento Biologico- MDB come terapia di prima linea;

Gruppo B (36 casi, 65%).: pazienti in progressione che hanno iniziato il MDB dopo interventi, chemio e/o radioterapia (trattamenti pregressi + MDB);

Di questi, i sottogruppi *B1*: 12 casi (33 %), **solo chemioterapia**; sottogruppo *B2*: 4 casi (11 %), **solo intervento chirurgico**; sottogruppo *B3*: 2 casi (5%), **solo chemioterapia + radioterapia**, sottogruppo *B4*: 16 casi (44%) **intervento chirurgico + chemioterapia**; sottogruppo *B5*: 2 casi (5%) **solo radioterapia**; sottogruppo *B6*: 3 casi (8 %) **altro**.

Costituiscono il gruppo con trattamento pregresso all'inizio dell'arruolamento (Annex 1).

Raccolta dati

Per ciascun paziente arruolato nello studio è stata sviluppata una particolare scheda contenente informazioni cliniche. Tali schede sono state suddivise nelle seguenti sezioni:

- *Prima sezione*: valutazione basale; compilata al momento dell'arruolamento del paziente. Tale sezione riporta lo stadio della malattia, i siti della lesione (stadiazione), i parametri ematologici e i specifici marker tumorali;
- *Seconda sezione*: valutazione periodica; riguardante la rivalutazione dei siti delle lesioni e dei parametri ematochimici (ristadiazione), nonché informazioni su eventuali effetti avversi/indesiderati del trattamento;
- *Terza sezione*: condizioni cliniche del paziente sino al termine dello studio (follow-up)

Protocollo terapeutico

Tutti i pazienti hanno ricevuto giornalmente una combinazione di somatostatina più retinoidi, melatonina, vitamina C, Vit. D, Bromocriptina e basse dosi di Ciclofosfamide. Le rispettive dosi/modalità di somministrazione sono riportate di seguito (**Annex 2**).

Valutazione della attività Anti-tumorale

Tale parametro è stato espresso in proporzione delle Risposte obiettive parziali e complete, definite secondo i canoni della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (Patrick Therasse et. Al, 1999). La valutazione clinica è stata effettuata durante i periodi di ristadiazione della malattia.

Sulla base dei criteri adottati per la valutazione della risposta in caso di risposta completa e/o parziale, è stato necessario confermare definitivamente dopo i 4 mesi di trattamento MDB.

Per l'attività antitumorale della suddetta terapia, tutti i pazienti sono stati classificati durante il periodo di rivalutazione, in funzione dei seguenti esiti: risposta completa/parziale dopo 4 mesi,

progressione di malattia, stabilità, morte, sospensione volontaria, interruzione per possibile tossicità.

Per l'analisi di sopravvivenza è stato svolto un follow-up.

Per la valutazione dei dati clinici, sono stati presi come parametri di indagine la sopravvivenza totale OS (*Overall Survival*) e le sopravvivenze osservate a 1,3,5 anni.

E' stata sviluppata altresì una curva di sopravvivenza (*intent-to-treat*, ITT) dal momento dell'arruolamento fino al completamento della indagine (60 mesi). Da questa sono state estrapolate sia la Sopravvivenza Libera da Progressione (PFS) che la Sopravvivenza globale (OS).

Valutazione della tossicità

Ciascuno effetto indesiderato è stato valutato in funzione del grado di correlazione con il trattamento biologico, in accordo con i criteri standard (plausibilità dell'intervallo temporale tra la somministrazione del farmaco e ed il manifestarsi degli effetti avversi; presenza di eventuali cause alternative, ben noti effetti avversi correlati ad uno/più sostanze, attenuazione e/o perdita della reazione avversa a seguito della riduzione/sospensione della sostanza; ricomparsa dell'effetto avverso a seguito della risomministrazione del farmaco; e sulla base delle osservazioni degli operatori sanitari.

Durante lo studio sono stati considerati soltanto gli effetti avversi che, riguardo la tossicità, potevano essere correlati con il trattamento sperimentale (gradi di correlazione: possibile, probabile, certo) (Oken, M.M et al., 1982).

Risultati: interpretazione statistica dei dati

È stato condotta una *indagine epidemiologica* (studio pilota) su 55 pazienti affetti da Linfomi; la maggior parte recidivati o refrattari, per un periodo di 5 anni. I dati raccolti sono stati sottoposti ad elaborazione statistica, ed è stata altresì ottenuta una «curva di sopravvivenza» intent to treat- ITT, riportando in ascissa il tempo di inizio trattamento ed in ordinata la percentuale di sopravvivenza (v. grafico). L'end-point primario era la percentuale di risposta oggettiva (ORR) come da revisione indipendente. Gli endpoint secondari erano il tasso di remissione completa (RC), la durata della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza e tollerabilità.

Nel momento dell'analisi di follow-up a lungo termine, i dati mostrano le seguenti osservazioni:

Complessivamente è stata osservata una risposta completa (CR) e stabile (SD) su 38 + 8 casi (84%). Nove (9) casi (16 %) in progressione (P) (**Graph. 1**). Per i pazienti affetti da LH la sopravvivenza complessiva osservata a 1, 3 e 5 anni è stata del 92%,82% e 82% rispettivamente; mentre per i LNH del 95%, 88% ,88% rispettivamente (**Graph. 2**). Sono stati osservati 72 % dei casi di risposta completa, 14 % di stabilità e 11 % in progressione (**Graph 3**). Dei 19 pazienti in stadio avanzato (stadio IV) 19 hanno ottenuto una risposta completa e continuano tutt'ora il trattamento. Di questi, 7 hanno effettuato esclusivamente la terapia biologica come trattamento di prima linea. (**Annex 3**)

Dalla curva di sopravvivenza (Intent To Treat) (**Graph.4**) si può osservare che:

(a) a 12 mesi dal trattamento biologico è sopravvissuto ca il 96 % dei pazienti;

(b) a 36 mesi post-trattamento è sopravvissuto ca l'82 %;

(c) al termine della indagine epidemiologica (60 mesi), la Sopravvivenza globale (OS) è stata ca l'80%

(d) l'andamento della curva dimostra che una quota rilevante delle morti si verifica nei primi tre anni post trattamento.

Inoltre non è stata osservata alcuna ricorrenza di malattia con l'impiego del MDB come terapia adiuvante.

Performance Status:

E' stato riscontrato un notevole miglioramento dei sintomi generali, maggiormente marcati nei pazienti che non hanno ricevuto trattamenti pregressi (chemio, radio, corticosteroidi). Ciò ha permesso la prosecuzione del trattamento a domicilio, svolgendo tranquillamente le proprie attività.

Effetti collaterali:

Gli effetti indesiderati al trattamento sono stati blandi e transitori (gradi 1-2) (tab). La maggiorparte erano rappresentati da sintomi generali, quali disturbi di natura gastrointestinale (diarrea, nausea) e sonnolenza di basso grado, imputabili verosimilmente alla somministrazione della somatostatina e

della melatonina rispettivamente. Tali effetti si sono mostrati transitori, con l'adattamento e la successiva scomparsa dopo ca 6 mesi (min 4, max 12) di trattamento. Non è stato rilevato alcun decesso correlato al trattamento farmacologico (**annex 4**).

Discussione

Molecole come la Somatostatina (SST), Prolattina (PRL), Retinoidi, Melatonina, (MLT) sono capaci di influenzare la crescita linfoide (Sharma R. et al., 2012; Sharma R. et al., 2011; Paternoster L et al., 2009; Bao GC et al., 2006; Bruemmer B et al., 2003; MK et al., 2000; Brown TR et al., 1997; O'Neal KD et al., 1991; Persengiev SP et al. 1993; Abb J et al., 1981), mentre l'impiego della ciclofosfamide nei disordini linfoproliferativi è ben noto in campo ematologico.

L'espressione recettoriale ubiquitaria della PRL e dell'ormone della crescita (Growth Hormone, GH) rappresenta uno degli aspetti del ruolo mitogeno, diretto e generalizzato, di queste molecole. E' noto, e ampiamente documentato, il potente ruolo mitogeno del GH, della Prolattina; la coespressione, interattività e dimerizzazione delle rispettive proteine recettoriali di membrana (Matera L et al; 2000; Pellegrini I et al. 1992), il fatto che l'indice proliferativo e la velocità di progressione delle popolazioni neoplastiche risulti direttamente proporzionale all'espressione recettoriale del GH stesso [ref.]. La proliferazione cellulare dunque è strettamente dipendente dalla Prolattina (Singh MP. Et al., 2006; Rillema JA, 1992; Russell DH et al., 1989; Buckley AR et al., 1988; Davis JA et al., 1988; Gout PW et al.,1980;) e dal GH (Hooghe R et al., 1998), massimo fattore di crescita e da molecole mitogene GH dipendenti, da esso positivamente regolate, come il Fattore di Crescita Epidermico (EGF), il fattore di Crescita dei Fibroblasti (FGF), il Fattore di Crescita degli Epatociti (HGF), il Fattore di Crescita simile all'Insulina (IGF), il Fattore di Crescita Neuronale (NGF), il Fattore di Crescita di Derivazione Piastrinica (PDGF), il Fattore di Crescita Trasformante (TGF), il Fattore di Crescita Endoteliale Vascolare (VEGF); oltre che da fattori di crescita prodotti dall'apparato gastrointestinale, come il Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP), la Colecistochinina (CCK) e la Gastrina (G). [ref.]

Sia la proliferazione cellulare fisiologica che quella neoplastica avvengono per mezzo di queste stesse molecole, che la cellula neoplastica utilizza, però, in rapporto esponenziale rispetto a quella sana [ref.]. La perdita di differenziazione e la proliferazione incontrollata, anche se in misura diversa, caratterizzano tutte le neoplasie. L'impiego della somatostatina e analoghi, agendo sulla crescita, denominatore comune a ogni tumore, può trovare indicazione razionale in ogni neoplasia (Ruscica M. et al., 2012; Tejeda M. et al., 2008)

In molti tumori, non solo in quelli neuroendocrini, è stata documentata un'espressione recettoriale per la somatostatina (Hasskarl J, et al., 2011; Ferone D. et al., 2011; Keller G. Et al., 2005; Dalm VA et al., 2004; Zhou T. et al; 2002; Oomen SP et al.,2000; Van den Anker-Lugtenburg PJ et al., 1996; Lipp RW et al., 1995; Witzig TE et al., 1995; Reubi JC et al, 1992; Baschieri L., et al, 1989; Jakobs KH et al., 1983). E' infatti dimostrato anche il rapporto causale e proporzionale tra espressione recettoriale del GH (di cui la SST è l'antitodo biologico) e induzione e progressione tumorale rilevando sia mediante tecniche di Biologia Molecolare (PCR, Western Blot), che istochimiche, concentrazioni del recettore dell'Ormone della crescita (GHR) nettamente superiori nei tessuti tumorali rispetto a quelli sani (Lin Y et al., 2011). E' ormai assodato che la progressione neoplastica è strettamente dipendente dall'angiogenesi e lymphangiogenesi, e che ne rappresentano una fase obbligata ed essenziale (Aggarwal D et al., 2012; Bergers G, et al., 2003; Greenblatt M, Shubik,P et al., 1968). L'acquisizione di un fenotipo angiogenico è decisivo per l'espansione del tumore. Somatostatina e analoghi regolano negativamente gli "induttori angiogenici" e tutte le fasi dell'angiogenesi come la cascata dei monociti l'interleukina 8 (IL-8), la Prostaglandina E 2 (PGE2) e il VIP, l'Ossido-Nitrico-Sintasi endoteliale (e-Nos) (Ribatti D., 2007; Dasgupta P, 2004; Arena Set al., 2004; Florio T et al., 2003; García de la Torre, 2002) oltre ai fattori di crescita il cui sinergismo è essenziale per l'angiogenesi stessa, come il VEGF-A TGF, FGF, HGF PDGF (Chekhonin VP et al, 2012; Woltering EA, 2003). L'inibizione dell'angiogenesi indotta dalla SST è sinergicamente e fattorialmente potenziata dagli altri componenti del MDB, quali MLT, Retinoidi, Vitamina D₃, Vitamina C, inibitori prolattinici (agonisti Dopaminergici) e componenti della matrice extracellulare come la Galattosamina Solfato. Ugualmente l'effetto citostatico, antiproliferativo, antimetastatico della Somatostatina è efficacemente sinergizzato dagli inibitori prolattinici (Cabergolina e Bromocriptina) e dagli altri componenti del MDB come Retinoidi, MLT, Vitamina D₃ Calcio Vit E, Vit C. (Fujita H. et al., 2010; Singh AT. et al., 2010; Trump DL et al., 2006; Trubiani O et al., 2005; Chen Q. et al, 2005; Guidoboni M. et al., 2005; Consolini R et al., 2003; Dalen H et al, 2003; Darwiche N et al., 2001; Lissoni P et al. 2000; Sarna S, et al., 2000; Bode AM et al, 1999; Sundaesan A, et al., 1997;;; Yu W. Et al., 1997; Yu W et al., 1996; Turley JM. Et al., 1995Defacque H, et al, 1994; Drake MT et al., 1993; Hickish T et al., 1993; Kao TL et al ., 1993; Thomas JM et al., 1989; Haverty T. Et al., 1987)

Queste evidenze scientifiche hanno fornito il razionale per condurre, in pazienti affetti da differenti forme di Linfoma, uno studio pilota sul loro uso combinato.

I risultati della indagine hanno permesso di confermare non solo la già nota attività anti-tumorale di retinoidi (Kempf W et al., 2003; Younes A, et al., 2000; Knobler RM et al., 1991), e vitamine D₃, E nelle suddette patologie linfoproliferative (Nieto-Rementería N et al., 2009; Zhang C. Et al.,

2002; Drake MT et al. 2001), ma altresì di riscontrare una spiccata risposta in termini di qualità della vita e totale assenza dei rilevanti effetti avversi, sovente debilitanti, che si manifestano spesso nei consueti trattamenti oncologici. I fenomeni quali Leucopenia (Schmitz et al., 2012), Piastrinopenia, ed immunosoppressione, attribuiti alla somministrazione di dosi massicce di chemioterapici; sono lievi e spesso assenti con l'uso concomitante di basse dosi (50mg) di ciclofosfamide e molecole a spiccata attività trofica e mieloprotettiva, quali MLT e Vitamine (Anwar MM et al, 1998) (Heaney ML et al. 2008; Sarna S, Bholra RK et al., 1993; Prasad SB; 1991). (Coleman M et al, 2012; Prasad SB et al., 2010). Tale combinazione favorisce il viraggio del meccanismo d'azione della molecola alchilante, ottenendo dei vantaggi sia in termini farmacologici che di PS.

Conclusioni

Il suddetto approccio biologico (MDB) pone come obiettivo cardine la salvaguardia e il ripristino del terreno biologico (microambiente). L'azione di ripristino (omeostasi) si ottiene attraverso un'attività bifasica, potenziando da una parte la crescita cellulare ordinata e fisiologica (differenziata) dei tessuti sani in contrapposizione a quella incontrollata e afinalistica (indifferenziata) di quelli neoplastici. A queste azioni vanno aggiunte l'attività antiossidante, antiradicali liberi, prodifferenziante (riconversione alla normalità cellule tumorali o indifferenziate), proapoptotica (inducono la cellula neoplastica alla morte cellulare, con meccanismi fisiologici, non citotossici), immunostimolante (Melatonina e Vitamine), antiproliferativa (Melatonina, Somatostatina, inibitori prolattinici, Vitamine), antimetastatica e con modalità e meccanismi sia diretti che indiretti, di potenziamento dell'inibizione dei fattori di crescita (Di Bella G. et Al., 2010)

Bibliografia:

1. Abb J, Deinhardt F. Retinoid-induced growth inhibition of herpesvirus-transformed marmoset lymphoblastoid cell lines. *Oncology*. **1981**;38(6):346-50. PMID: 6272171
2. Aggarwal D, Srivastava G, Gupta R, Pant L, Krishan G, Singh S. Angiogenesis in Non Hodgkin's Lymphoma: An Intercategory Comparison of Microvessel Density. *ISRN Hematol*. **2012**;2012:943089
3. Anwar MM et al .Potential protective effects of melatonin on bone marrow of rats exposed to cytotoxic drugs. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. **1998** Feb;119(2):493-501. PMID: 11248993
4. Arena S, Pattarozzi A, Corsaro A, Schettini G, Florio T. Somatostatin receptor subtype-dependent regulation of nitric oxide release: involvement of different intracellular pathways. *Mol Endocrinol*. **2005** Jan;19(1):255-67. Epub 2004 Sep 23.
5. Bao GC, Wang JG, Jong A. Et al. Increased p21 expression and complex formation with cyclin E/CDK2 in retinoid-induced pre-B lymphoma cell apoptosis. *FEBS Lett*. **2006** Jun 26;580(15):3687-93. Epub 2006 Jun 2. PMID: 16765349
6. Baschieri L,. Distribution of calcitonin- and somatostatin-containing cells in thyroid lymphoma and in Hashimoto's thyroiditis. *Appl Pathol*. **1989**;7(2):99-104. PMID: 2567176
7. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. **2003** Jun;3(6):401-10.
8. Bode AM, Ascorbic acid recycling in Nb2 lymphoma cells: implications for tumor progression. *Free Radic Biol Med*. **1999** Jan;26(1-2):136-47.
9. Brown TR, et al. Stable transfection of U937 cells with sense or antisense RXR-alpha cDNA suggests a role for RXR-alpha in the control of monoblastic differentiation induced by retinoic acid and vitamin D. *Exp Cell Res*. **1997** Oct 10;236(1):94-102.
10. Bruemmer B et al.The association between vitamin C and vitamin E supplement use before hematopoietic stem cell transplant and outcomes to two years. *J Am Diet Assoc*. **2003** Aug;103(8):982-90. PMID: 12891146
11. Buckley AR et al. Prolactin as a mammalian mitogen and tumor promoter. *Adv Enzyme Regul*. **1988**;27:371-91. PMID: 3250231 ;
12. Chekhonin VP, Shein SA, Korchagina AA, Gurina OI. VEGF IN TUMOR PROGRESSION AND TARGETED THERAPY. *Curr Cancer Drug Targets*. **2012** Nov 15. [Epub ahead of print].

13. Chen Q., et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2005** Sep 20;102(38):13604-9. PMID: 16157892
14. Coleman M, Ruan G, Elstrom RL, Martin P, Leonard JP. Metronomic therapy for refractory/relapsed lymphoma: the PEP-C low-dose oral combination chemotherapy regimen. *Hematology.* **2012** Apr;17 Suppl 1:S90-2.
15. Consolini R et al Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B-cell progenitors. *Clin Exp Immunol.* **2001** Nov;126(2):214-9. PMID: 11703363
16. Dalen H, Neuzil J. Alpha-tocopheryl succinate sensitises a T lymphoma cell line to TRAIL-induced apoptosis by suppressing NF-kappaB activation. *Br J Cancer.* **2003** Jan 13;88(1):153-8. PMID: 12556975
17. Dalm VA et al. Somatostatin receptors in malignant lymphomas: targets for radiotherapy? *J Nucl Med.* **2004** Jan;45(1):8-16. PMID: 14734660
18. Danilenko AA, Shakhmarina SV. [Problems in the preservation of reproductive function in female patients after treatment for Hodgkinlymphoma]. *Vopr Onkol.* **2012**;58(3):320-6. Review. Russian.
19. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther.* **2004** Apr;102(1):61-85
20. Davis JA, Linzer DI. Autocrine stimulation of Nb2 cell proliferation by secreted, but not intracellular, prolactin. *Mol Endocrinol.* **1988** Aug;2(8):740-6. PMID: 2850497 ;
21. Darwiche N . et al. Retinoic acid dramatically enhances the arsenic trioxide-induced cell cycle arrest and apoptosis in retinoic acid receptor alpha-positive human T-cell lymphotropic virus type-I-transformed cells. *Hematol J.* **2001**;2(2):127-35. PMID: 11424005
22. Defacque H, Synergistic differentiation of U937 cells by all-trans retinoic acid and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 is associated with the expression of retinoid X receptor alpha. *Biochem Biophys Res Commun.* **1994** Aug 30;203(1):272-80. PMID: 8074666
23. Di Bella G. The Di Bella Method (DBM). *Neuro Endocrinol Lett.* **2010**, 31 Suppl 1: 1-42.
24. Drake MT et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer.* **1993** Oct;68(4):668-72. PMID: 8398690
25. Duvic M, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* **2001** May 1;19(9):2456-71. PMID: 11331325
26. Farha G, Nasr E, Ghosn M, Nasr DN, Nasr F, Kattan J, Azoury F, Aftimos P, Chahine G. [Chemoradiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma]. [Article in French] *J Med Liban.* **2011** Jul-Sep;59(3):122-5.

27. Ferone D, et al Immunohistochemical localization and quantitative expression of somatostatin receptors in normal human spleen and thymus: implications for the in vivo visualization during somatostatin receptor scintigraphy. *J Endocrinol Invest.* **2011** Jul 13. PMID: 21765239
28. Florio T, Morini M, Villa V, Arena S, Corsaro A, Thellung S, Culler MD, Pfeffer U, Noonan DM, Schettini G, Albini A. Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatinreceptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities. *Endocrinology.* **2003** Apr;144(4):1574-84.
29. Fujita H, . et al Alpha-tocopheryl succinate induces rapid and reversible phosphatidylserine externalization in histiocytic lymphoma through the caspase-independent pathway. *Mol Cell Biochem.* **2010** Jan;333(1-2):137-49. PMID: 19633976
30. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, Kremer LC, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* **2012** Jan 18;1:CD004386. doi: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.
31. García de la Torre N, Wass JA, Turner HE. Antiangiogenic effects of somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf).* **2002** Oct;57(4):425-41.
32. Gout PW et al. Prolactin-stimulated growth of cell cultures established from malignant Nb rat lymphomas. *Cancer Res.* **1980** Jul;40(7):2433-6. PMID: 6992985 ;
33. Greenblatt M, Shubik,P. Tumor Angiogenesis: Trans filter diffusion studies by the transparent chamber technique. *J. Natl Cancer Inst.* 41: 111-124, **1968**
34. Guidoboni M. et al. Retinoic acid inhibits the proliferative response induced by CD40 activation and interleukin-4 in mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* **2005** Jan 15;65(2):587-95. PMID: 15695403
35. Hasskarl J, Kaufmann M, Schmid HA. Somatostatin receptors in non-neuroendocrine malignancies: the potential role of somatostatin analogs in solid tumors. *Future Oncol.* **2011** Jul;7(7):895-913.
36. Haverty T, Haddad JG, Neilson EG 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates interleukin-2 production by a T cell lymphoma line (MLA-144) cultured in vitamin D-deficient rat serum. *J Leukoc Biol.* **1987** Feb;41(2):177-82. PMID: 3027219
37. Heaney ML . Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res.* **2008** Oct 1;68(19):8031 PMID: 18829561
38. Hickish T et al. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer.* **1993** Oct;68(4):668-72.
39. Hooghe R et al. A role for growth hormone and prolactin in leukaemia and lymphoma? *Cell Mol Life Sci.* **1998** Oct;54(10):1095-101. PMID: 9817988 ;

40. Jakobs KH, Schultz G. Occurrence of a hormone-sensitive inhibitory coupling component of the adenylate cyclase in S49 lymphoma cyc- variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1983** Jul;80(13):3899-902. PMID: 6135205
41. Kao TL et al Inhibitory effects of ascorbic acid on growth of leukemic and lymphoma cell lines. *Cancer Lett*. **1993** Jun 15;70(1-2):101-6. PMID: 8330290
42. Keller G. Et al. Growth inhibition of experimental non-Hodgkin's lymphomas with the targeted cytotoxic somatostatin analogue AN-238. *Int J Cancer*. **2005** May 1;114(5):831-5. PMID: 15609311
43. Kempf W et al. Topical and systemic retinoid therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. **2003** Dec;17(6):1405-19. PMID: 14710892
44. Knobler RM et al Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J Am Acad Dermatol*. **1991** Feb;24(2 Pt 1):247-52. PMID: 2007670
45. Lipp RW et al. Radiolabeled octreotide for the demonstration of somatostatin receptors in malignant lymphoma and lymphadenopathy. *J Nucl Med*. **1995** Jan;36(1):13-8. PMID: 7799065
46. Luminari S, Cesaretti M, Rashid I et al. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy. *Hematol Oncol* **2007**; 25: 189-197.
47. Lissoni P, et al. A phase II study of neuroimmunotherapy with subcutaneous low-dose IL-2 plus the pineal hormone melatonin in untreatable advanced hematologic malignancies. *Anticancer Res*. **2000** May-Jun;20(3B):2103-5. PMID: 10928160
48. Lin Y, Li S, Cao P, Cheng L, Quan M, Jiang S. The effects of recombinant human GH on promoting tumor growth depend on the expression of GH receptor in vivo. *J Endocrinol*. **2011** Dec;211(3):249-56. doi: 10.1530/JOE-11-0100. Epub 2011 Sep 14.
49. Matera L et al Expression of prolactin and prolactin receptors by non-Hodgkin's lymphoma cells. *Int J Cancer*. **2000** Jan 1;85 (1):124-30. PMID: 10585595 ;
50. MK et al. Vitamin E and beta-carotene affect natural killer cell function. *Int J Food Sci Nutr*. **2000**;51 Suppl:S13-20. PMID: 11271852
51. Morton LM, Wang SS, Devesa SS et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* **2006**; 107: 265-276.
52. Nieto-Rementería N et al. Bexarotene activates the p53/p73 pathway in human cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. **2009** Mar;160(3):519-26. Epub 2008 Nov 25. PMID: 19067706
53. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, **1982**.

54. Oomen SP et al. Somatostatin receptors in the haematopoietic system. *Eur J Endocrinol.* **2000** Oct;143 Suppl 1:S9-14. PMID: 11068934
55. O'Neal KD et al Prolactin receptor gene expression in lymphoid cells. *Mol Cell Endocrinol.* **1991** Dec;82(2-3):127-35. PMID: 1794604
56. Paternoster L et al. Melatonin as a modulator of apoptosis in B-lymphoma cells. *Ann N Y Acad Sci.* **2009** Aug;1171:345-9. PMID: 19723074
57. Pellegrini I et al Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol.* **1992** Jul;6(7):1023-31. PMID: 1508218
58. Persengiev SP et al. Selective effect of melatonin on the proliferation of lymphoid cells. *Int J Biochem.* **1993** Mar;25(3):441-4. PMID: 8462731;
59. Prasad SB, Giri A, Arjun J Use of subtherapeutical dose of cisplatin and vitamin C against murine Dalton's lymphoma. *Pol J Pharmacol Pharm.* **1992** Jul-Aug;44(4):383-91. PMID: 1287602
60. Prasad SB, Rosangkima G, Nicol BM Cyclophosphamide and ascorbic acid-mediated ultrastructural and biochemical changes in Dalton's lymphoma cells in vivo. *Eur J Pharmacol.* **2010** Oct 25;645(1-3):47-54. PMID: 20655303
61. Reubi JC et al . In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in human malignant lymphomas. *Int J Cancer.* **1992** Apr 1;50(6):895-900. PMID: 1348240
62. Ribatti D, Conconi MT, Nussdorfer GG. Nonclassic endogenous novel [corrected] regulators of angiogenesis. *Pharmacol Rev.* **2007** Jun;59(2):185-205.
63. Rillema JA, et al. Evidence for a rapid stimulation of tyrosine kinase activity by prolactin in Nb2 rat lymphoma cells. *Endocrinology.* **1992** Aug;131(2):973-5. PMID: 1639035 ;
64. Ruscica M, Arvigo M, Steffani L, Ferone D, Magni P. Somatostatin, Somatostatin Analogs and Somatostatin Receptor Dynamics in The Biology of Cancer Progression. *Curr Mol Med.* **2012** Aug 31
65. Russell DH, Laird HE 3rd. Enhancement of prolactin (PRL)-stimulated mitogenesis of Nb2 rat lymphoma cell cultures by insulin-like growth factor I (IGF-I). *Int J Immunopharmacol.* **1989**;11(4):359-66. PMID: 2777431 ;
66. Sarna S, et al. Alpha-Tocopherol enhances tumour growth inhibition by cis-dichlorodiammine platinum (II). *Braz J Med Biol Res.* **2000** Aug;33(8):929-36. PMID: 10920435
67. Sarna S, Bhola RK. Chemo-immunotherapeutical studies on Dalton's lymphoma in mice using cisplatin and ascorbic acid: synergistic antitumor effect in vivo and in vitro. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* **1993**;41(5-6):327-33. PMID: 8010874
68. Sharma R, Vinayak M. α -Tocopherol prevents lymphoma by improving antioxidant defence system of mice. *Mol Biol Rep.* **2012** Oct 14. [Epub ahead of print]

69. Sharma R, Vinayak M.. Antioxidant α - tocopherol checks lymphoma promotion via regulation of expression of PKC- α , c-Myc genes and glycolytic metabolism. *Leuk Lymphoma*. **2011** Dec 1. PMID: 22132835
70. Singh AT . et al. All trans retinoic acid nanodisks enhance retinoic acid receptor mediated apoptosis and cell cycle arrest in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. **2010** Jul;150(2):158-69. Epub 2010 May 9. PMID: 20507312
71. Singh MP. Et al. Prolactin promotes growth of a spontaneous T cell lymphoma: role of tumor and host derived cytokines. *Cancer Invest*. **2006** Oct;24(6):601-10. PMID: 16982465
72. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, Viardot A, Bentz M, Peter N, Ehninger G, Doelken G, Ruebe C, Truemper L, Rosenwald A, Pfreundschuh M, Loeffler M, Glass B; for the German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL) Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1250-1259. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70481-3. Epub 2012 Nov 16
73. Sundaresan A, et al Retinoid-mediated inhibition of cell growth with stimulation of apoptosis in aggressive B-cell lymphomas. *Cell Growth Differ*. **1997** Oct;8(10):1071-82. PMID: 9342185
74. Tejada M. et al. Evaluation of the antitumor efficacy of the somatostatin structural derivative TT-232 on different tumor models. *Anticancer Res*. **2008** Sep-Oct;28(5A):2769-74. PMID: 19035308
75. Thomas JM, Hoffman BB. Chronic somatostatin treatment induces enhanced forskolin-stimulated cAMP accumulation in wild-type S49 mouse lymphoma cells but not in protein kinase-deficient mutants. *Mol Pharmacol*. **1989** Jan;35(1):116-24. PMID: 2563303
76. Trubiani O et al. Melatonin provokes cell death in human B-lymphoma cells by mitochondrial-dependent apoptotic pathway activation. *J Pineal Res*. **2005** Nov;39 (4):425-31. PMID: 16207299
77. Trump DL et al Vitamin D compounds: clinical development as cancer therapy and prevention agents. *Anticancer Res*. **2006** Jul-Aug;26(4A):2551-6. PMID: 16886663
78. Turley JM. Et al Growth inhibition and apoptosis of RL human B lymphoma cells by vitamin E succinate and retinoic acid: role for transforming growth factor beta. *Cell Growth Differ*. **1995** Jun;6(6):655-63. PMID: 7669719
79. Van den Anker-Lugtenburg PJ et al The relevance of somatostatin receptor expression in malignant lymphomas. *Metabolism*. **1996** Aug;45(8 Suppl 1):96-7. PMID: 8769395

80. Witzig TE et al. Evaluation of a somatostatin analog in the treatment of lymphoproliferative disorders: results of a phase II North Central Cancer Treatment Group trial. *J Clin Oncol.* **1995** Aug;13(8):2012-5. PMID: 763654
81. Woltering EA. Development of targeted somatostatin-based antiangiogenic therapy: a review and future perspectives. *Cancer Biother Radiopharm.* **2003** Aug;18(4):601-9
82. Younes A, et al Experience with 9-cis retinoic acid in patients with relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* **2000** Dec;40(1-2):79-85. PMID: 11426631
83. Yu W, Sanders BG, Kline K RRR-alpha-tocopheryl succinate inhibits EL4 thymic lymphoma cell growth by inducing apoptosis and DNA synthesis arrest. *Nutr Cancer.* **1997**;27(1):92-101. PMID: 8970189
84. Yu W, Sanders BG, Kline K. Modulation of murine EL-4 thymic lymphoma cell proliferation and cytokine production by vitamin E succinate. *Nutr Cancer.* **1996**;25(2):137-49. PMID: 8710683
85. Zhang C. Et al. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res.* **2002** May;8(5):1234-40. PMID: 12006543
86. Zhou T, Xiao X, Xu B, Li H, Zou Y. Overexpression of SSTR2 inhibited the growth of SSTR2-positive tumors via multiple signaling pathways. *Acta Oncol.* **2009**;48(3):401-10.
87. Zyrina GV. [Lesions in the nervous system during chemotherapy of acute leukosis and non-Hodgkinlymphomas]. *Klin Med (Mosk).* **2012**;90(6):73-5. Russian.