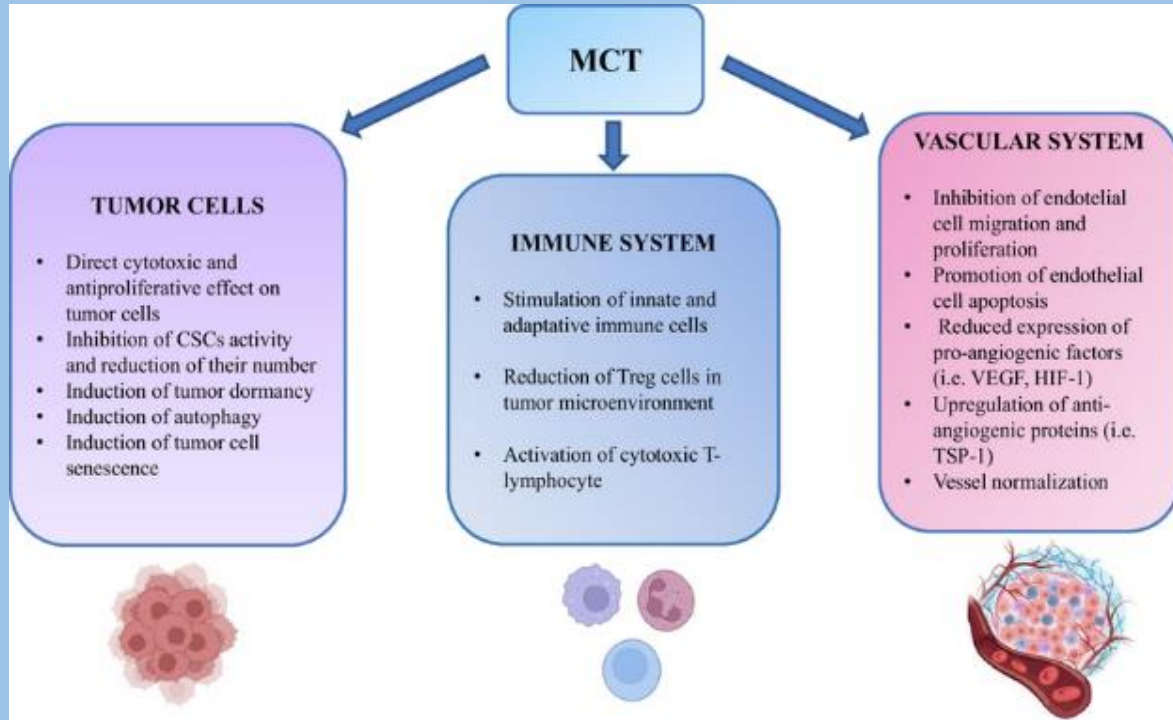


شیمی‌درمانی مترونومیک (Metronomic Chemotherapy)



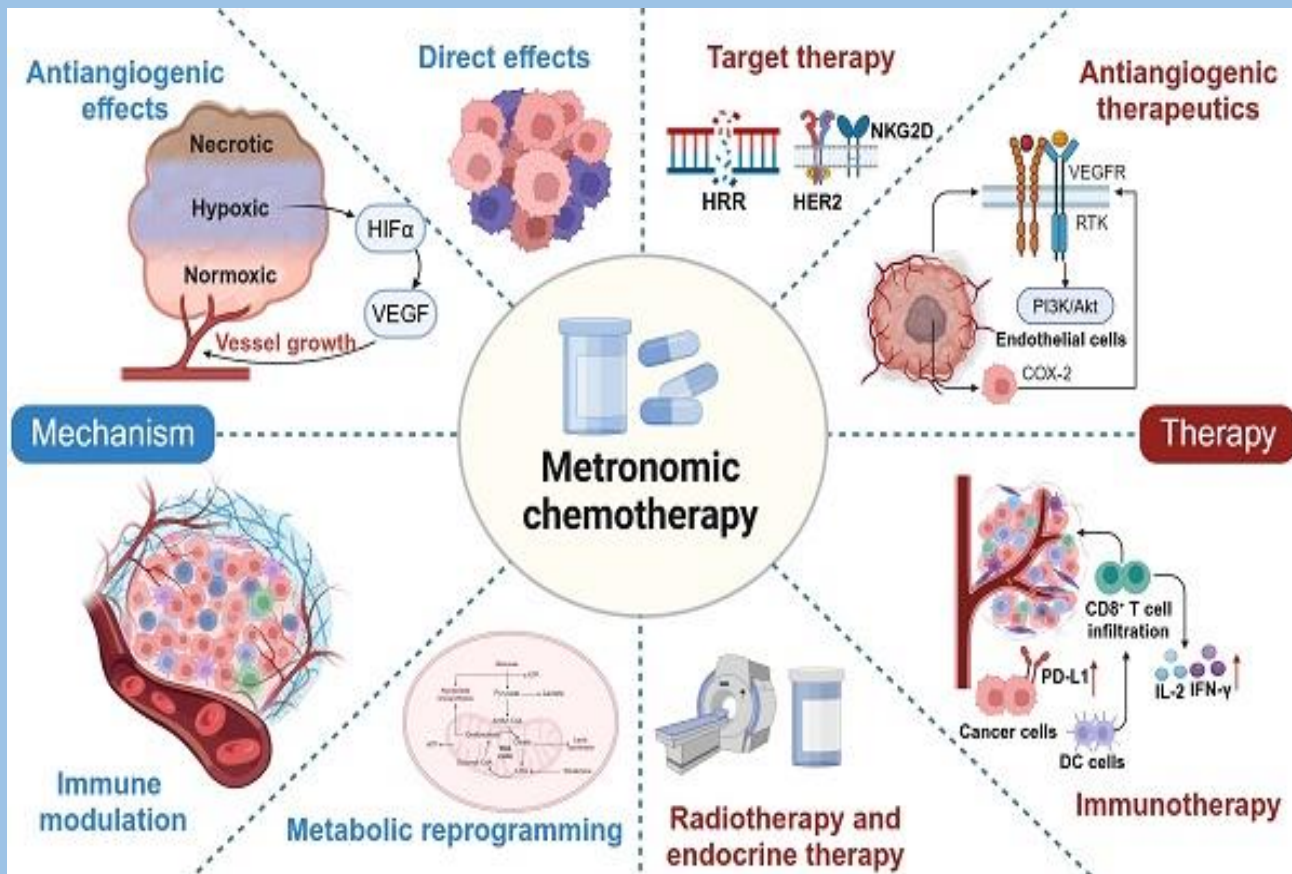
• رویکردی نوین در درمان سرطان است که در آن داروهای شیمی‌درمانی با دوز پایین و به‌صورت مداوم یا با فواصل کوتاه تجویز می‌شوند.

• این روش با هدف کاهش عوارض شدید شیمی‌درمانی کلاسیک و ایجاد اثرات درمانی پایدار معرفی شده است.

• تفاوت اصلی با شیمی‌درمانی معمولی:

• در این است که شیمی‌درمانی کلاسیک عمدتاً با دوزهای بالا و در فواصل طولانی تجویز می‌شود و بیشتر بر کشتن سریع سلول‌های در حال تقسیم تمرکز دارد، در حالی که شیمی‌درمانی مترونومیک با دوز پایین و مداوم، محیط تومور را هدف قرار داده و اثرات ضدسرطانی غیرمستقیم ایجاد می‌کند.

مکانیسم‌های اصلی شیمی‌درمانی مترونومیک شامل:



- مهار آنژیوژنز (جلوگیری از تشکیل رگ‌های خونی جدید در تومور)

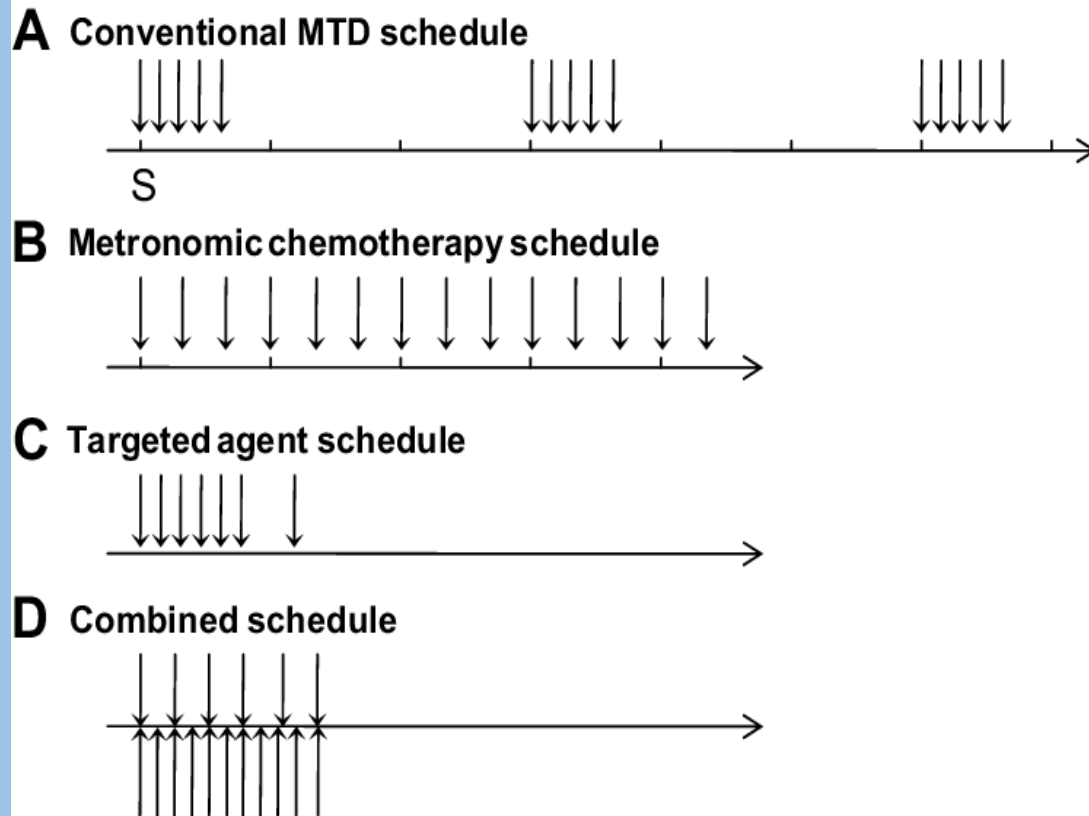
- تحریک سیستم ایمنی علیه سلول‌های سرطانی (کاهش سلول‌های TREG)

- اثر مستقیم سیتوتوکسیک بر سلول‌های توموری

- اثر 4D

- مکانیسم اعتیاد دارویی

مزایا و معایب شیمی درمانی مترونومیک:



• مزایا:

- کاهش عوارض جانبی شدید
- امکان استفاده طولانی مدت
- مناسب برای بیماران مسن یا کودکان و بزرگسالان با شرایط جسمی ضعیف
- اثرات ضدآنژیوژنیک و تعدیل سیستم ایمنی

• معایب:

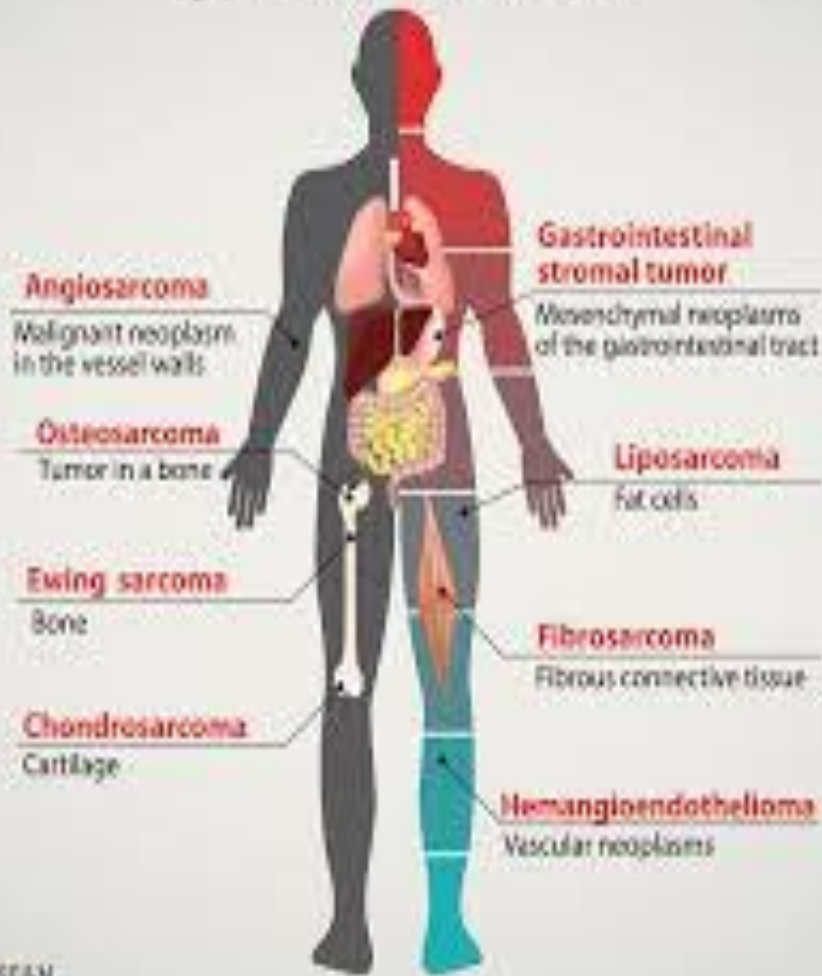
- تأثیر کندتر بر توده‌ی توموری در مقایسه با شیمی‌درمانی معمولی
- نیاز به پایبندی طولانی مدت بیمار به درمان
- احتمال مقاومت دارویی در برخی بیماران

رژیم‌های متداول MCT در سارکوم‌ها:



1.
 - **اِتوپوزید خوراکی (Metronomic Etoposide):**
 - دوز: 100 میلی‌گرم در روز، به‌صورت مستمر برای 21 روز، چرخه 4 هفته‌ای
 - نتایج: در بیماران مبتلا به سارکوم‌های بافت نرم متاستاتیک، 4٪ پاسخ جزئی (PR) و 42٪ بیماری پایدار (SD) بیش از 24 هفته مشاهده شد.
2.
 - **سیکلوفسفامید خوراکی (Metronomic Cyclophosphamide)**
 - دوز: حدود 50 میلی‌گرم در روز بی‌وقفه
 - کاربرد: به‌عنوان خط دوم یا بیشتر برای سارکوم‌های بافت نرم متاستاتیک
 - نتایج: نرخ بقاء بدون پیشرفت (PFS) در 6 ماه حدود 46٪ با عوارض جانبی خفیف (نوتروپنی درجه 2 در یک بیمار، خستگی و تهوع خفیف).

Types of Sarcoma



• 3.

• **Metronomic (ترابسیکتین + Trabectedin ترکیب)** **Cyclophosphamide**

- طراحی: مصرف هفتگی ترابسیکتین داخل وریدی به همراه سیکلوفسفامید دوز پایین خوراکی
- نتایج فاز II/III: کاهش ماکروفاژهای $CD68^+$ $CD163^+$ M2 و افزایش سلولهای $CD8^+$ در محیط تومور در برخی بیماران، همراه با مزایای کلینیکی و بهبود PFS.

• 4.

• **رابدومیوسارکوم کودکان (RMS در Metronomic Regimens)**

• چندین مطالعه:

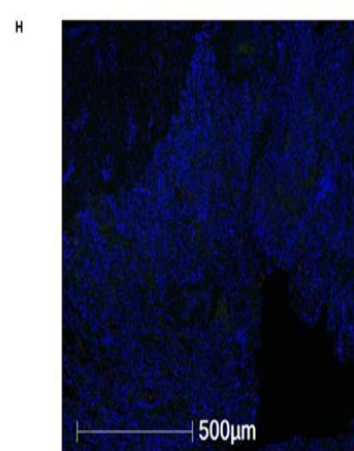
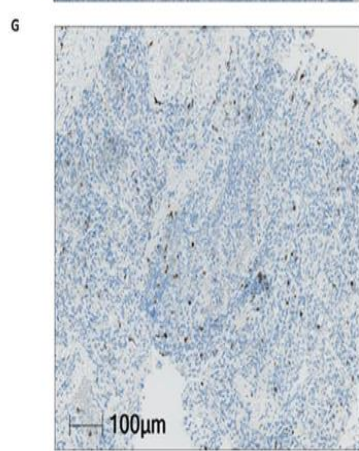
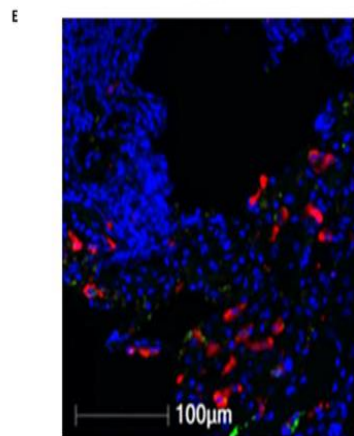
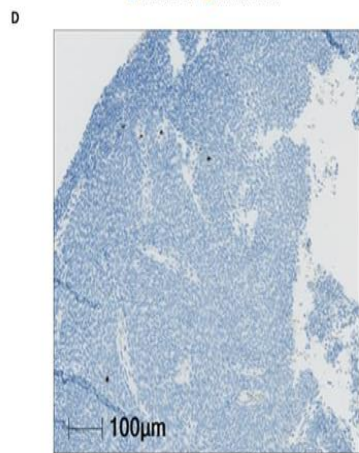
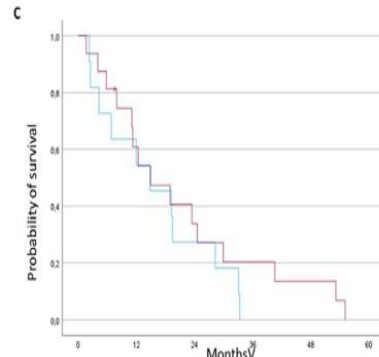
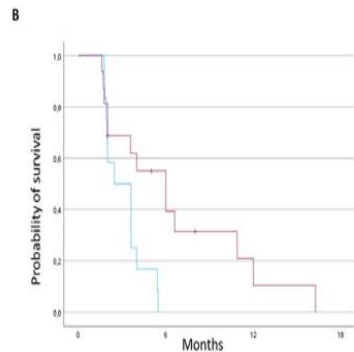
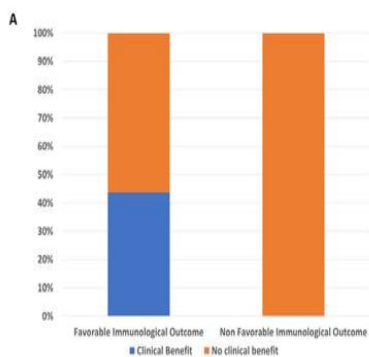
- ترکیب سیکلوفسفامید + اتوپوزید در دوره‌های 28 روزه (روزهای 1 تا 21) همراه با والپروئیک اسید: نرخ پاسخ در RMS حدود 21.4٪، و PFS یک‌ساله: 19٪.
- تجربه بیمارستان Tata Memorial در اطفال و نوجوانان: پاسخ (RR) حدود 59٪ و PFS به‌طور متوسط 22 ماه.
- رژیم RMS2005؛ ترکیب وینورلپین و سیکلوفسفامید دوز پایین خوراکی به‌مدت 24 هفته: بقاء پنج‌ساله (77٪ EFS) در مقابل 63٪ در گروه بدون MCT ($p = 0.015$).

• 5.

• مطالعات جدیدتر (2025) با
Cyclophosphamide
متروونومیک

• ایمنی و سود نسبی در سارکوم‌ها
با مدل‌ها و مطالعات جدید تأیید
شده است—دارای نمایه بالینی
قابل قبول و نرخ کنترل بیماری
(DCR) حدود 38.9٪





Impact of metronomic trabectedin combined with low-dose cyclophosphamide on sarcoma microenvironment and correlation with clinical outcome: results from the TARMIC study

trabectedin combined with low-dose cyclophosphamide in modifying the tumor microenvironment of advanced soft-tissue sarcomas.

his regimen demonstrated a capacity to enhance progression-free survival, particularly in patients exhibiting favorable immunological changes. While the impact on overall survival remains unclear.

رژیم‌های مترونومیک در سارکوم‌های کودکان

1.

- **RMS خوراکی برای Cyclophosphamide خوراکی + Vinorelbine**

• دوزها:

- وینورلبین (Vinorelbine): ۲۵-۴۰ میلی‌گرم/م²، در روزهای ۱، ۸ و ۱۵ هر چرخه ۴ هفته‌ای؛
- سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide): ۲۵-۵۰ میلی‌گرم/م²، به صورت روزانه و مداوم، برای ۴۸ هفته.

• نتایج:

- نرخ بقا بدون پیشرفت در ۳ سال (3-year PFS): ۴۰/۶٪؛
- بقا کلی (OS): ۵۸/۳٪.
- در گروه‌های مختلف: بیماران با ریسک پایین/متوسط که عود کرده بودند: ~ ۴۳/۶٪ PFS؛ بیماران پرخطر (~ PFS): ۲۷/۸٪ high-risk؛ بیماران با ریسک متوسط بدون عود: ~ ۵۲/۸٪ PFS.

•





• 2.

• الترنیت متداول Etoposide / Cyclophosphamide با
زمینه‌ی Celecoxib و گاهی Valproic Acid

• رژیم پیشنهادی رایج (بر اساس تعدادی گزارش موردی):

- سیکلوفسفامید خوراکی: $30 \sim$ میلی‌گرم/م²/روز، روزهای ۱-۲۱؛
- اتوپوزید خوراکی: $30 \sim$ میلی‌گرم/م²/روز، روزهای ۲۲-۴۲؛
- (Celecoxib یا Valproic Acid): در طول دوره درمان استفاده می‌شود؛
- چرخه درمان: حدود ۴۲ تا ۵۶ روز (۶-۸ هفته)، سپس یک وقفه کوتاه.



نتایج:

- در مجموعه‌ای از کودکان با تومورهای مقاوم یا عودکننده (از جمله سارکوم‌ها)، این رژیم‌ها در برخی موارد پاسخ بالینی (حتی پاسخ کامل یا جزئی)، یا حداقل پایدار ماندن بیماری را فراهم کرده‌اند. گزارش‌هایی از پاسخ‌های کامل (CR) و سود در کنترل بیماری دیده شده است؛ سمیت‌ها عمدتاً خفیف بوده‌اند.
- در مطالعه‌ای تک مرکزی با ۱۷ بیمار نوجوان و کودک مبتلا به سرطان مقاوم یا عودکننده، این رژیم (Etoposide روزانه ۲۵ mg/m² برای ۱۴ روز + Cyclophosphamide روزانه ۲۵ mg/m² برای ۱۴ روز + Celecoxib روزانه ۱۰۰-۴۰۰ mg برای ۲۸ روز) منجر به تثبیت بیماری (SD) به مدت بیش از ۲۰ هفته در ۴۱٪ بیماران شد.



Calling all new sarcoma Nurses and Allied Health Professionals



Royal National
Orthopaedic Hospital
NHS Trust

A Spotlight on SARCOMA

Bridging knowledge and practice

Tuesday 20 May 2025

9:00 – 16:30

RNOH, Stanmore



SarcomaUK
The bone & soft tissue
cancer charity

Sarcoma UK can fund a
limited number of
external places; please
contact:

hcp@sarcoma.org.uk

to apply

'Early bird' - £65

RNOH staff - £25

We invite you to join us for an engaging and informative study day focused on the management of sarcomas, specifically designed for health professionals working in both inpatient and outpatient settings. For non-funded places please register at <https://www.eventbrite.co.uk/e/spotlight-on-sarcoma-registration-1050747061747> or using the QR code on this flyer





• 3.

• **Pediatric (Pilot) رژیم ۴ دارویی**

• ترکیب:

- هفته‌ای یک بار (هفته‌های ۱-۶ یا ۷)؛ 3 mg/m^2 Vinblastine i.v.؛
- روزانه روزهای ۱-۲۱؛ 30 mg/m^2 Cyclophosphamide خوراکی؛
- روزهای ۲۱-۴۲؛ 42 mg/m^2 خوراکی؛ دو بار در هفته، ۱۰-۱۵ Methotrexate؛
- دو بار در روز، روزهای ۱-۴۲؛ $400-100 \text{ mg}$ خوراکی؛ Celecoxib

• پس از چرخه ۶ هفته‌ای، یک فاصله درمانی دو هفته‌ای در نظر گرفته می‌شد (در برخی نسخه‌ها، Celecoxib در این فاصله هم ادامه یافت).

- پوشش بالینی: شامل بیماران کودکی با تومورهای مقاوم یا عودکننده (از جمله RMS) که گزینه‌های درمانی محدود داشتند.
- نتایج: در برخی بیماران، پاسخ کامل (CR) یا ثابت ماندن بیماری (SD) رخ داد. همچنین درتأمدهای خاصی مانند بدخیمی مدولوبلاستوما و استئوسارکوم پاسخ‌های مثبت دیده شد.

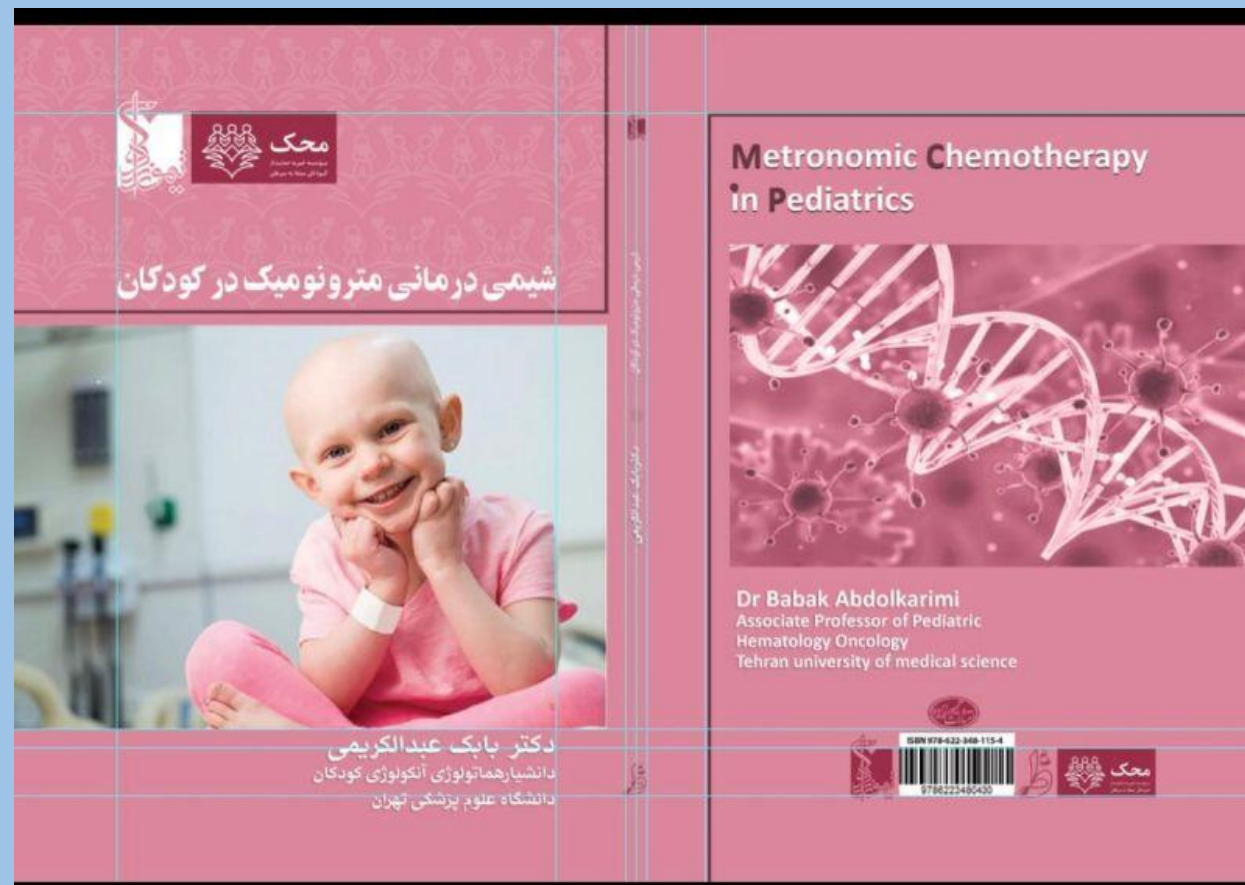
Take Home Message

- دوز پایین + مصرف مداوم → مهار آنژیوژنز + تقویت ایمنی + اثر **MCT** =  ضدتوموری پایدار
-  در سارکوماهای کودکان به‌ویژه RMS، رژیم‌هایی مثل وینورلین + سیکلوفسفامید یا اتوپوزید + سیکلوفسفامید $\pm$ سلکوکسیب نتایج امیدوارکننده‌ای داشته‌اند
-  **مزایا:** سمیت کمتر، امکان مصرف طولانی، کنترل بیماری در موارد مقاوم/عودکننده
-  **محدودیت:** تأثیر کندتر، نیاز به پایداری طولانی بیمار، نیاز به مطالعات وسیع‌تر
-  **جایگاه نهایی** MCT در کودکان هنوز در حال بررسی است؛ ولی می‌تواند گزینه‌ای ارزشمند در بیماران با گزینه‌های محدود درمانی باشد

کتاب شیمی درمانی مترونومیک در کودکان:

حاوی پروتوکل‌های شیمی درمانی مترونومیک
و مکانیسم‌های اثر شیمی درمانی مترونومیک به
صورت خلاصه و جامع

تالیف: بابک عبدالکریمی
اسپانسر: مرکز تحقیقات موسسه محک
موسسه نشر: انتشارات تیمورزاده



منابع:

- 1.Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study. Cancer. **2004**;101(7):1664-1671. doi:10.1002/cncr.20524
- 2.Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C, et al. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a randomized clinical trial. J Clin Oncol. **2019**;37(31):2866-2875. doi:10.1200/JCO.19.00758
- 3.Casanova M, Chisholm JC, Berlanga P, et al. Vinorelbine and metronomic oral cyclophosphamide in children and adolescents with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma (VINO-RMS): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Child Adolesc Health. **2023**;7(7):503-512. doi:10.1016/S2352-4642(23)00124-0
- 4.Kieran MW, Turner CD, Rubin JB, et al. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. J Pediatr Hematol Oncol. **2005**;27(11):573-581. doi:10.1097/01.mph.0000183860.39402.3f
- 5.Sterba J, Valik D, Mudry P, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors of childhood: single-center pilot study. Oncol Rep. **2006**;16(6):121-128. doi:10.3892/or.16.6.121
- 6.Choi J, Kim DH, Kim Y, et al. Metronomic chemotherapy in children with relapsed or refractory solid tumors: a report from the Korean pediatric oncology study group. Cancer Res Treat. **2022**;54(1):250-259. doi:10.4143/crt.2021.347
- 7.André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? Nat Rev Clin Oncol. **2014**;11(7):413-431. doi:10.1038/nrclinonc.2014.89