

## شیمی‌درمانی نئوادجونت در سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا: یک مرور سیستماتیک

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۹ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۸/۲۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۱۲/۲۸

**زمینه و هدف:** میزان عود و مرگ‌ومیر در سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا، زیاد است. از طرف دیگر، استفاده از شیمی‌درمانی در سرطان پروستات متاستاتیک، باعث بهبود بقای کلی بیماران شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها، در افزایش بقای بیماران سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا، انجام شد. **روش بررسی:** این یک مطالعه مروری نظام‌مند بود و پایگاه‌های داده شامل Google, PubMed, Medline, Scopus, Prostate, cancer, Embase و Cochrane, Scholar مورد جستجو قرار گرفتند. واژه‌های مورد استفاده شامل Prostate, cancer, adjuvant, chemotherapy, chemotherapy alone, systemic therapy بود. فقط مطالعاتی که پژوهشی اصیل بودند و اختصاصی بر روی شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها، کار کرده بودند، شناسایی شدند.

**یافته‌ها:** در مجموع ۱۷ مطالعه پژوهشی اصیل شناسایی شدند. همه این مطالعات فاز یک و یا فاز دو بودند. تمام این مطالعات نشان دادند که شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها، در بیماران کانسر پروستات با خطر بالا، کمابیش به‌خوبی تحمل می‌شود. عوارض ایجاد شده، بیشتر در حد عوارض خفیف (درجه یک و دو) بودند. عوارض درجه سه و چهار، ناچیز بود. بقای دو ساله عاری از عود تا ۶۷/۵٪ و بقای پنج ساله عاری از عود تا ۴۹٪ گزارش شده است. همچنین بقای کلی پنج ساله، از ۳۵٪ تا ۴۸٪ بوده است.

**نتیجه‌گیری:** به‌کارگیری شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها در سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا، آشکارا باعث افزایش میزان بقای بیماران نشده است و اختلاف نظر زیادی در این زمینه، در مطالعاتی که تاکنون انجام شده است وجود دارد.

**کلمات کلیدی:** شیمی‌درمانی نئوادجونت، سرطان پروستات، بررسی سیستماتیک.

حمیدرضا میرزایی<sup>۱</sup>

محمدرضا برزگر تهمتن<sup>۳،\*</sup>

۱- گروه رادیولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بیولوژی پرتو، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر جنوبی، خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، واحد توسعه تحقیقات بالینی.

تلفن: ۰۲۱-۵۱۰۲۵۱۸۲

E-mail: mohammadtahamtan@sbm.ac.ir

### مقدمه

نوع درمان رادیکال، گروه خطر بیمار که با استفاده از سه معیار امتیاز گلیسون (Gleason score)، میزان Prostate-specific antigen (PSA) و اندازه تومور (T) به‌دست می‌آید، مهمترین فاکتور در میزان عود و بقای بیماران می‌باشد.<sup>۴-۷</sup>

کمابیش نیمی از بیماران سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا، پس از درمان پروستاتکتومی رادیکال یا رادیوتراپی رادیکال عود می‌کنند و ۸۰ تا ۹۰٪ بیماران پرخاطر پس از پنج سال می‌میرند.<sup>۸-۱۰</sup> ایده درمان شیمی‌درمانی نئوادجونت سرطان پروستات در واقع از

براساس آخرین آمار سازمان جهانی بهداشت (WHO) در خصوص سرطان، سالانه ۱۲۷۶۱۰۶ مورد جدید سرطان پروستات در دنیا تشخیص داده می‌شود. همچنین سرطان پروستات، مسئول ۳۵۸۹۸۹ مورد مرگ ناشی از سرطان‌ها در سال در دنیا است.<sup>۱</sup> تفاوتی بین میزان مرگ‌ومیر در درمان جراحی یا رادیوتراپی نیست اما از نظر عوارض، این دو درمان تفاوت‌هایی با یکدیگر دارند.<sup>۳،۲</sup> صرف‌نظر از

(بیشتر از ۵۰٪) پس از شیمی‌درمانی نئوادجونت، در ۲۴ تا ۵۸٪ بیماران گزارش شد. کاهش PSA به میزان کمتر از ۵۰٪ پس از شیمی‌درمانی نئوادجونت، در ۴۰ تا ۱۰۰٪ بیماران اتفاق افتاد. در هیچیک از مطالعات پاسخ کامل پاتولوژیک به‌دنبال شیمی‌درمانی نئوادجونت گزارش نشد. اما پاسخ نسبی پاتولوژیک و کاهش حجم تومور در بیشتر بیماران دیده شد. تمام این مطالعات نشان دادند که شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها، در بیماران کانسر پروستات با خطر بالا، کمابیش به‌خوبی تحمل می‌شود و عوارض ایجاد شده، بیشتر در حد عوارض خفیف (درجه یک و دو) بودند. عوارض درجه سه و چهار، ناپیچ بود. بقای دو ساله عاری از عود تا ۶۷٪ و بقای پنج ساله عاری از عود تا ۴۹٪ گزارش شده است. همچنین بقای کلی پنج ساله، از ۳۵ تا ۴۸٪ بوده است.

در مطالعه Dreicer و همکاران (یک مطالعه فاز دو)، ۲۹ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا ابتدا تحت درمان هفتگی با دوستاکسل به میزان  $40 \text{ mg/m}^2/\text{week}$  به مدت شش هفته قرار گرفتند و سپس رادیکال پروستاتکتومی شدند.<sup>۱۳</sup> کاهش PSA پیش و پس از شیمی‌درمانی از نظر آماری معنادار بود ( $P < 0.03$ ). حدود ۷۹٪ بیماران، کاهش کمتر از ۵۰٪ در میزان PSA، و حدود ۲۴٪ بیماران، کاهش بیشتر از ۵۰٪ در میزان PSA را تجربه کردند. همچنین در هیچ بیماری عوارض غیرقابل انتظار مرتبط با دارو یا عوارض جراحی اتفاق نیفتاد. پس از جراحی، در پاتولوژی مشخص شد که همه بیماران Residual carcinoma داشتند. در ۲۶ بیمار (۹۳٪ موارد)، PSA پس از عمل، به مقادیر غیرقابل اندازه‌گیری رسید. در میانه پیگیری ۲۳ ماه، ۲۰ بیمار عاری از بیماری و بدون نیاز به درمان بودند. آنالیزهای ژنتیکی نمونه‌های بیماران در این مطالعه نشان داد که ژن‌های درگیر در متابولیسم آندروژن در پاسخ به کموتراپی دچار Upregulation می‌شوند. نویسندگان این مطالعه نتیجه‌گیری کردند که شیمی‌درمانی تنها، به‌عنوان یک درمان نئوادجونت، در درمان کانسر موضعی پیشرفته پروستات موثر است و مطالعات بیشتر را پیشنهاد کردند.

در مطالعه Febbo و همکاران، بر روی ۱۹ بیمار سرطان لوکالیزه با خطر بالا، ابتدا بیماران تحت درمان هفتگی با دوستاکسل به مدت شش ماه به میزان  $36 \text{ mg/m}^2/\text{week}$  قرار گرفتند و سپس رادیکال پروستاتکتومی شدند.<sup>۱۴</sup> در ۱۱ بیمار (۵۸٪)، PSA بیماران پس از

آن‌جا ناشی می‌شود که شیمی‌درمانی تاثیر آماری معناداری در بهبود بقا، در سرطان متاستاتیک پروستات داشته است.<sup>۱۳، ۱۴</sup> مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها، در افزایش بقای بیماران سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا، انجام شد.

## روش بررسی

مطالعه حاضر، یک مطالعه مروری نظام‌مند بود و پایگاه‌های داده‌ی Scopus, Medline, PubMed, Google Scholar, Cochrane, Embase از ژانویه ۲۰۰۰ تا ژوئن ۲۰۱۹، مورد جستجو به زبان انگلیسی قرار گرفتند. واژه‌های مورد استفاده شامل پروستات (Prostate)، شیمی‌درمانی (Chemotherapy)، شیمی‌درمانی تنها (Chemotherapy alone)، درمان سیستمیک (Systemic therapy)، نئوادجونت (Neoadjuvant)، سرطان (Cancer)، آدنوکارسینوم (Adenocarcinoma) بود. معیارهای ورود شامل نوع مطالعه (مطالعات پژوهشی اصیل) و نوع نمونه‌ها (بیماران سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا) و نوع پیامد (بقای بیماران) بود. مطالعات مروری و مرور سیستماتیک هر چند مورد مطالعه ما و استفاده ما قرار گرفتند ولی در این آمار منظور نشده است.

## یافته‌ها

در مجموع ۱۷ مطالعه پژوهشی اصیل شناسایی شدند. همگی این مطالعات، از نوع مطالعه فاز یک و یا دو هستند که اختصاصی بر روی شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها (نه شیمی‌درمانی همراه با تارگت‌تراپی، ایمونوتراپی، یا هورمون‌تراپی) به‌عنوان درمان نئوادجونت کار کرده‌اند. داروهای مورد استفاده شامل دوستاکسل، ناب-پاکلی‌تاکسل، کپسیتابین، میتوکسانترون، استراموستین، ایکس‌آپیلون، اکسیسولیند، اتوپوزاید، وین‌بلاستین بود. رژیم‌های ترکیبی مورد استفاده شامل دوستاکسل همراه با کپسیتابین، دوستاکسل همراه با میتوکسانترون، دوستاکسل همراه با استراموستین، استراموستین همراه با اتوپوزاید، استراموستین همراه با وین‌بلاستین بود. داروی دوستاکسل شایعترین داروی شیمی‌درمانی مورد استفاده بود. همچنین شایعترین رژیم مورد استفاده، داروی دوستاکسل به‌صورت تنها بود. میزان کاهش PSA

این مطالعه بررسی RFS پنج ساله (5-year recurrence free survival) بود. هدف‌های ثانویه این مطالعه بررسی ایمنی داروهای شیمی‌درمانی به‌کار رفته، تاثیر پاتولوژیک داروهای شیمی‌درمانی به‌کار رفته و در نهایت بررسی متغیرهای پیشگویی کننده عود بوده است. این بیماران پس از دریافت چهار سیکل کموتراپی با رژیم دوستاکسل و میتوکسانترون تحت جراحی رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفتند. منحنی‌های کاپلان مایر نشان داد که RFS دو ساله و پنج ساله به ترتیب ۶۵/۵٪ و ۴۹/۸٪ بوده است. همچنین مشخص شد که PSA پیش از درمان، درگیری لنف نود، VEGF Expression، مهم‌ترین متغیرهای پیشگویی کننده عود هستند. پژوهشگران نتیجه گرفتند که این درمان نئوادجونت امکان‌پذیر بوده و نتایج دلگرم کننده است و انجام تریال‌های فاز سه را در این خصوص پیشنهاد کردند.<sup>۱۷</sup>

مطالعه Layton و همکاران، در خصوص استفاده از ایکسابیلون هفتگی نئوادجونت در درمان ۱۶ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا (High-risk) بوده است.<sup>۱۸</sup> حاصل این مطالعه به‌صورت چکیده در ASCO meeting ارائه شده بود و ما به متن آن دسترسی پیدا نکردیم. در مطالعه Hussain و همکاران ۲۱ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا، ابتدا سه تا شش سیکل شیمی‌درمانی نئوادجونت (دوستاکسل و استراموستین) دریافت کردند. سپس ۱۰ بیمار از ۲۱ بیمار تحت رادیکال پروستاتکتومی و ۱۱ بیمار دیگر تحت درمان رادیوتراپی قرار گرفتند. از نظر عوارض، هشت بیمار دچار عوارض گرید سه و یک بیمار دچار عوارض گرید چهار شده بود. از ۱۰ بیماری که جراحی کردند هفت مورد مارژین منفی شدند و از ۱۱ بیماری که رادیوتراپی شدند دو مورد پیش از رادیوتراپی بیوپسی منفی پیدا کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که بکارگیری این رژیم شیمی‌درمانی به‌خوبی توسط بیماران تحمل می‌شود و ایمن می‌باشد. در عین حال نویسندگان انجام مطالعات بیشتر را جهت بررسی تاثیر شیمی‌درمانی نئوادجونت در مقایسه با هورمون درمانی توصیه کردند.<sup>۱۹</sup>

مطالعه Ferris و همکاران، یک مطالعه آینده‌نگر (Retrospective) است که از روی دیتابیس ملی سرطان بین سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۳ بر روی بیماران کانسر پروستات لوکالیزه پرخطر انجام گرفت. در این بررسی، ۱۷۷ از ۲۹۶۵۹ بیمار سرطان پروستاتی که با رادیوتراپی رادیکال درمان شدند و ۹۹۵ بیمار از ۳۶۷۵۰ بیماری که با رادیکال پروستاتکتومی درمان شدند، تحت شیمی‌درمانی (نئوادجونت با

شیمی‌درمانی بیشتر از ۵۰٪ کاهش یافت. همچنین در MRI اندورکتال بیماران، کاهش حداقل ۲۵٪ حجم پروستات در ۱۳ بیمار (۶۸٪) و کاهش حداقل ۵۰٪ حجم پروستات در چهار بیمار (۲۱٪) دیده شد. در پاتولوژی جراحی بیماران، موردی از پاسخ کامل پاتولوژیک اتفاق نیفتاد. در آنالیزهای ژنتیکی نمونه‌های بیماران هم Upreulation ژن‌های درگیر در متابولیسم آندروژن و همچنین افزایش RNA Expression مشاهده شد. پژوهشگران این مطالعه نتیجه‌گیری کردند که انجام کموتراپی نئوادجونت هم امکان‌پذیر بوده و هم به‌خوبی تحمل می‌شود و سبب کاهش PSA و کاهش حجم تومور می‌شود.

در بررسی Friedman و همکاران، ۱۵ بیمار سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا، تحت سه تا شش سیکل کموتراپی با رژیم دوستاکسل و کپسیتابین قرار گرفتند و سپس رادیکال پروستاتکتومی شدند. هدف اولیه، کاهش بیشتر از ۵۰٪ در سطح PSA بود. یافته‌های مطالعه نشان داد که فقط در شش بیمار از ۱۵ بیمار (۴۰٪) کاهش بیشتر از ۵۰٪ سطح PSA، اتفاق افتاد که از نظر آماری معنادار نبود. پژوهشگران نتیجه گرفتند که شیمی‌درمانی نئوادجونت با دوستاکسل و کپسیتابین، هر چند به‌خوبی تحمل می‌شود اما تغییر چشمگیری در پاسخ پاتولوژیک یا سطح PSA ایجاد نمی‌کند.<sup>۱۵</sup>

در مطالعه فاز دو بعدی، Shepard و همکاران، ۱۹ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا، ابتدا دو سیکل شیمی‌درمانی با داروی ناب-پاکلی تاکسل به‌صورت ۱۵۰ mg/m<sup>2</sup>/weekly، تا سه هفته در هر سیکل چهار هفته‌ای دریافت کردند و سپس رادیکال پروستاتکتومی شدند. بیماران از نظر کاهش سطح PSA و همچنین از نظر ویژگی‌های پاتولوژیک ارزیابی شدند. در ۱۸ از ۱۹ بیمار سطح PSA پس از شیمی‌درمانی، کاهش پیدا کرد و میانه این کاهش ۲/۹ ng/ml بود. یعنی شیمی‌درمانی توانست ۳۵٪ سطح PSA را کاهش دهد (P<۰/۰۰۱). از نظر پاتولوژی، هر چند پاسخ کامل پاتولوژیک دیده نشد اما در پنج بیمار از ۱۸ بیمار (یعنی ۲۸٪ موارد)، بیماران Organ confined disease شدند و در ۹ بیمار از ۱۸ بیمار (یعنی ۵۰٪ موارد)، بیماران Specimen confined disease شدند، همچنین سیتوپلاسمیک واکوئولیزاسیون (به‌عنوان شاخصی از فعالیت ضد توموری شیمی‌درمانی به‌کار رفته) در ۹۴٪ نمونه‌های پاتولوژیک بیماران اتفاق افتاد.<sup>۱۶</sup> مطالعه بعدی مربوط به Garzotto و همکاران است که بر روی ۵۷ بیمار سرطان پروستات با ریسک بالا انجام شده است. هدف اولیه

مطالعه بعدی، مطالعه Zhao و همکاران است که در واقع آپدیت مطالعه Dreicer می‌باشد. در این مطالعه، پیگیری طولانی‌مدت ۲۸ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا که در مطالعه Dreicer تحت کموتراپی نئوادجونت با دوستاکسل و سپس رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفتند، انجام شده است. در یک میانه پیگیری ۱۳۰ ماهه (دامنه ۳۷ تا ۱۶۶ ماه)، ۱۰ از ۲۸ بیمار زنده بوده و عاری از بیماری از نظر بالینی و بیوشیمیایی بودند. ۱۸ بیمار (۶۴٪) دیگر دچار عود بودند. هرچند توان این مطالعه از نظر قضاوت در مورد بقا کافی نیست اما بقای کلی ۷۹/۷٪ و بقای اختصاصی مربوط به سرطان پروستات ۹۲/۲٪ بوده است.<sup>۲۳</sup>

مطالعه Bergstrom و همکاران، آپدیت مطالعه Garzotto می‌باشد. در این مطالعه در طی ۱۰ سال پیگیری، مشخص شد که ۳۴٪ (۶۳٪) از ۵۴ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا که ابتدا شیمی‌درمانی نئوادجونت با دوستاکسل و سپس رادیکال پروستاتکتومی شدند، دچار عود شده‌اند. به عبارت دیگر، ۳۷٪ بیماران پس از ۱۰ سال پیگیری، عاری از بیماری بودند. همچنین مشخص شد که وضعیت درگیری لنف‌نودها ( $P < 0/0001$ )، مقدار PSA ( $P = 0/01$ ) و بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) ( $P = 0/016$ ) عواملی هستند که با عود تومور مرتبط هستند.

مطالعه Magi-Galluzi با هدف تعیین تغییرات هیستولوژیک و مولکولی پس از دریافت کموتراپی نئوادجونت دوستاکسل در بیماران سرطان پروستات با خطر بالا، انجام شد که در آن ۲۸ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا، ابتدا تحت درمان هفتگی با دوستاکسل ( $40 \text{ mg/m}^2/\text{weekly}$ ) به مدت شش هفته و سپس تحت جراحی رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفتند. پس از پیگیری ۴۹/۵ ماهه (دامنه: ۲۳ تا ۷۲ ماه) مشخص شد که ۱۲ بیمار (۴۳٪) از نظر بالینی و بیوشیمیایی عاری از بیماری بودند و ۱۶ بیمار (۵۷٪) دچار عود شدند. از نظر هیستولوژیک و مولکولی مشخص شد که p53 Expression و bcl-2 Expression، پس از درمان کموتراپی نئوادجونت، افزایش پیدا می‌کنند و تست آماری Wilcoxon نشان می‌دهد که این افزایش نسبت به نمونه‌های بیوپسی معنادار است (به ترتیب  $P = 0/017$  و  $P = 0/014$ ). البته روش‌های آماری دیگر از این افزایش معنادار حمایت نکردند. در مجموع یافته‌های این مطالعه از

ادجونت) هم قرار گرفته بودند. پس از Propensity score matching، Overall survival (OS) پنج ساله در گروهی که کموتراپی شدند و گروهی که کموتراپی نشدند به ترتیب ۸۹/۶ و ۹۰/۹٪ بوده است ( $P = 0/88$ ). یعنی کموتراپی در این مطالعه سبب بهبودی OS در سرطان لوکالیزه پروستات پرخطر نشده است.<sup>۲۴</sup>

در مطالعه Weight و همکاران، داروی اکسیسولیند (Exisulind) به عنوان نئوادجونت داده شد تا اثرات آپوپتوتیک آن روی سلول‌های سرطانی پروستات بررسی شود. در این مطالعه ۴۴ بیمار کانسر پرخطر پروستات با ۴۹ بیمار در گروه کنترل مقایسه شده‌اند. نکته این مطالعه تغییر در بیومارکرهای آپوپتوتیک (شامل PTEN, BCL-2) در نمونه‌های حاصل از جراحی نسبت به نمونه‌های بیوپسی بود. نتیجه مطالعه این بود که این دارو هر چند به خوبی تحمل شد و عوارض یا مورتالیته نداشت اما تاثیر معناداری بر روی مارکرهای آپوپتوتیک سلول‌های کانسر پروستات هم نداشت.<sup>۲۱</sup>

مطالعه بعدی مربوط به Clark و همکاران است. آنان ۱۸ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا را ابتدا تحت درمان کموتراپی نئوادجونت (سه سیکل استراموستین و اتوپوزاید) قرار دادند و سپس رادیکال پروستاتکتومی کردند. هدف اصلی مطالعه، بررسی امکان و تحمل انجام درمان کموتراپی نئوادجونت و عوارض درمان‌های جراحی و داروها بوده است. سایر اهداف مطالعه هم شامل PSA پیش از عمل، پاسخ لوکال، پیامدهای پاتولوژیک و فاصله زمانی رسیدن به افزایش مجدد PSA بوده است. پنج بیمار دچار عوارض گرید سه (۲۸٪) و یک بیمار دچار عوارض گرید چهار (۶٪)، در دوره پیش از عمل جراحی شدند. چهار بیمار دچار عوارض خفیف جراحی شدند. مقدار PSA پس از کموتراپی و پیش از عمل در ۹ بیمار (۵۰٪ موارد) به مقادیر غیرقابل اندازه‌گیری رسید. آنالیزهای پاتولوژیک نشان داد که Residual carcinoma در همه نمونه‌ها وجود دارد. پنج بیمار Organ confined disease و ۹ بیمار Specimen confined disease داشتند. در یک میانه پیگیری ۱۴ ماهه (پنج تا ۲۰ ماهه) همه بیمارانی که لنف‌نود منفی بودند، عاری از بیماری بودند. نتایج مطالعه نشان داد که انجام کموتراپی نئوادجونت پیش از عمل جراحی قابل انجام و قابل تحمل بوده ولی تاثیرات ضدتوموری پاتولوژیک قوی مشاهده نشده است.<sup>۲۲</sup>

پیامدهای پنج ساله بیماران سرطان پروستات با خطر بالا را که تحت کموتراپی نئوادجونت و سپس کمورادیوتراپی قرار گرفتند بررسی کرده است. از ۲۳ بیمار یادشده، در طی ۶۰ ماه پیگیری، ۱۵ بیمار (۶۵٪) دچار عود بیوشیمیایی شدند و پنج بیمار (۲۲٪) دچار متاستاز شدند. ۴۸٪ بیماران در طی این مدت نیاز به درمان اضافه‌تری پیدا نکردند. سه بیمار (یک مورد به دلیل کانسر پروستات و دو مورد به علل دیگر) فوت کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که درصد چشمگیری از بیماران با رژیم درمانی یادشده کنترل طولانی‌مدت بیماری خواهند داشت و عوارض عمده طولانی‌مدت هم با این رژیم دیده نمی‌شود و بنابراین از ادامه مطالعات در این زمینه و این رژیم درمانی حمایت می‌کند.<sup>۲۹</sup>

## بحث

کموتراپی تنها، به‌عنوان یک درمان نئوادجونت پیش از رادیکال پروستاتکتومی یا پیش از رادیوتراپی در بیماران سرطان پروستات با خطر بالا، همچنان‌که در همه مطالعات یادشده نشان داده شده است کمابیش به‌خوبی تحمل می‌شود. عوارض ایجاد شده بیشتر در حد عوارض خفیف (گرید یک و دو) بوده و عوارض گرید سه و چهار عمدتاً ناچیز بوده و بیشتر بیماران پروتکل درمانی طراحی شده را تقریباً به‌صورت کامل دریافت کردند. مطالعات مذکور همگی مطالعات کوهورت فاز یک یا دو بوده و در نتیجه حجم نمونه‌ها کم و مدت زمان پیگیری آن‌ها نیز کوتاه بوده است. در نتیجه توان این مطالعات برای قضاوت در مورد تاثیر کموتراپی نئوادجونت بر روی پیامدهای کنترل لوکال و بقای کلی بیماران کافی نیست. مهمترین مشکل موجود این است که هنوز مطالعه Randomize فاز سه در این خصوص انجام نشده است ولی براساس مطالعات پیشین، احتمال عود در سرطان پروستات با خطر بالا، با جراحی رادیکال پروستاتکتومی یا رادیوتراپی بیشتر از ۵۰٪ می‌باشد و نتایج مطالعاتی که در بالا گفته شد نیز در حول و حوش همین عدد بوده است. به‌عبارت دیگر، هرچند نتایج جراحی رادیکال تنها با شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها و سپس جراحی رادیکال (رادیوتراپی رادیکال تنها با کموتراپی نئوادجونت تنها و سپس رادیوتراپی رادیکال) به‌صورت Head to head مقایسه نشده است، اما بقای دو و پنج ساله عاری از عود بیوشیمیایی و یا

نظر نویسندگان آن، از نظر پاسخ بالینی به کموتراپی قوی نبوده است و مطالعات بزرگتر با پیگیری طولانی مدت‌تر توصیه شده است.<sup>۲۵</sup> در مطالعه Kim و همکاران، تعداد ۲۲ بیمار سرطان پروستات با خطر بالا، پس از دریافت کموتراپی نئوادجونت با رژیم دوستاکسل و استراموستین، تحت درمان جراحی رادیکال پروستاتکتومی (۱۲ بیمار) و یا رادیوتراپی (۱۰ بیمار) قرار گرفتند. نتایج از این قرار بود که ۲۱ از ۲۲ بیمار، کاهش بیش از ۲۰٪ در PSA پس از کموتراپی و پیش از درمان رادیکال پیدا کردند. پاسخ پاتولوژیک کامل اتفاق نیفتاد. در پیگیری ۲۴ ماهه، PFS دو ساله ۴۵٪ بوده است.<sup>۲۶</sup>

مطالعه Ben-Josef و همکاران، ۱۸ بیمار سرطان پروستات موضعی پیشرفته (Locally advanced)، با معیارهای ورود شامل (Stages T3/T4 or T1c/T2b/T2c with a Gleason score of >7 and a serum PSA >15 ng/ml)، وارد مطالعه شدند. ابتدا دو سیکل کموتراپی با رژیم استراموستین و اتوپوزاید دریافت کردند و سپس تحت درمان رادیوتراپی سه بعدی سرطان پروستات همراه با استراموستین کانکانت قرار گرفتند. از نظر عوارض دو بیمار به‌علت عوارض گرید سه و چهار درمان کموتراپی را کامل نکردند و از مطالعه خارج شدند. از ۱۶ بیمار دیگر همگی درمان را کامل کردند و عوارض شامل آلوسی (۱۰۰٪)، آنمی (۶۹٪)، لکوپنی (۳۷٪)، ترومبوسیتوپنی (۱۹٪) و تهوع (۶٪) بود که هیچکدام نیاز به اصلاح دوز دارو پیدا نکردند. OS سه ساله ۸۸٪ و DFS سه ساله ۷۳٪ بوده است. لوکال کنترل در طی ۱۸ ماه پیگیری ۷۱٪ بوده است. پژوهشگران نتیجه گرفتند که این رژیم به‌خوبی تحمل می‌شود و نتایج دلگرم‌کننده است و بررسی‌های بیشتر را در این زمینه ضروری دانستند.<sup>۲۷</sup>

مطالعه Zelefsky و همکاران، جهت بررسی امکان و تحمل کموتراپی نئوادجونت و کانکانت با رژیم استراموستین و وین‌بلاستین در بیماران سرطان پروستات Unfavorable-risk انجام شد. ۲۷ بیمار براساس معیارهای ورود مربوطه وارد مطالعه شدند و ۲۳ بیمار درمان را کامل کرده و قابل ارزیابی از نظر عوارض شدند. نتایج نشان داد که هر چند بروز عوارض خفیف (گرید دو) بیشتر از رادیوتراپی تنها یا همراه با هورمون‌تراپی بوده است، اما عوارض شدید مشاهده نشد و این رژیم به‌خوبی تحمل می‌شود.<sup>۲۸</sup> مطالعه Ryan و همکاران که در حقیقت آپدیت مطالعه Zelefsky می‌باشد،

از طرف دیگر، بسیاری از مطالعاتی که امروزه به‌عنوان درمان نئوادجونت انجام شده است ترکیب کموتراپی با درمان‌های دیگر شامل هورمون‌تراپی یا تارگت‌تراپی یا ایمونوتراپی می‌باشد. بیشتر مطالعاتی هم که هم‌اکنون و به‌صورت طراحی، ثبت و یا در حال اجرا و بیمارگیری هست (Ongoing)، از ترکیب این درمان‌ها به‌عنوان نئوادجونت استفاده می‌کنند.

استفاده از شیمی‌درمانی نئوادجونت تنها، به‌صورت آشکار باعث افزایش بقای بیماران مبتلا به سرطان پروستات لوکالیزه با خطر بالا، نشده است و اختلاف‌نظر زیادی در مطالعاتی که تاکنون انجام شده است وجود دارد.

سپاسگزاری: نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جهت پشتیبانی و همکاری در طول دوره مطالعه اعلام می‌دارند.

بقای کلی دو و پنج ساله در مطالعه D'Amico و مطالعات فاز دو ذکر شده در بالا، کمابیش نزدیک به هم هستند.

افزون‌بر محدود بودن تعداد مطالعه و بیماران، مشکل دیگر در مطالعات فوق، ناهمگونی رژیم‌های درمانی به‌کار رفته از حیث نوع دارو و به‌ویژه از حیث زمان‌بندی و تعداد سیکل‌های شیمی‌درمانی انجام شده می‌باشد که باعث می‌شود ترکیب کردن این مطالعات و سپس آنالیز داده‌های آن و سپس مقایسه نتایج با مطالعات دیگر امکان‌پذیر نباشد.

بررسی پیامدهای پاتولوژیک در چندین مطالعه مذکور، نشان داد که کموتراپی ممکن است سبب تغییراتی در متابولیسم آندروژن‌ها شود.<sup>۱۳</sup> این موضوع حکم تیغ دو لبه را دارد و هم می‌تواند دلیل و نشانه تاثیر کموتراپی بر روی سلول‌های سرطانی پروستات باشد و هم می‌تواند سبب ایجاد مقاومت در بیمار به هورمون‌درمانی یا سایر درمان‌هایی که از طریق مسیرهای اندروژنی عمل می‌کنند، بشود.

## References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-24.
3. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1425-37.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74.
5. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J* 2012;6(2):121-7.
6. Alizadeh A, Mohammadpour RA, Barzegar MR. Comparing cox model and parametric models in estimating the survival rate of patients with prostate cancer on radiation therapy. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013;23(100):21-9.
7. Mohammadpour RA, Yazdani-Charati J, Faghani S, Alizadeh A, Barzegartahamtan M. Radiation dose-response (a Bayesian model) in the radiotherapy of the localized prostatic adenocarcinoma: the reliability of PSA slope changes as a response surrogate endpoint. *PeerJ* 2019;7:e7172.
8. McKay RR, Choueri TK, Taplin ME. Rationale for and review of neoadjuvant therapy prior to radical prostatectomy for patients with high-risk prostate cancer. *Drugs* 2013;73(13):1417-30.
9. Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Freedland SJ; SEARCH Database Study Group. Changing nature of high risk patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2007;177(1):113-7.
10. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433-9.
11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
13. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothenmel J, Reuther A, Ulchaker J, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63(6):1138-42.
14. Febbo PG, Richie JP, George DJ, Loda M, Manola J, Shankar S, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5233-40.
15. Friedman J, Dunn RL, Wood D, Vaishampayan U, Wu A, Bradley D, et al. Neoadjuvant docetaxel and capecitabine in patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2008;179(3):911-5; discussion 915-6.
16. Shepard DR, Dreicer R, Garcia J, Elson P, Magi-Galluzzi C, Raghavan D, et al. Phase II trial of neoadjuvant nab-paclitaxel in high risk patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2009;181(4):1672-7; discussion 1677.
17. Garzotto M, Higanos CS, O'Brien C, Rademacher BL, Janeba N, Fazli L, et al. Phase 1/2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high-risk prostate cancer. *Cancer* 2010;116(7):1699-708.
18. Layton JL, Plette AM, Renzulli JF, Miller EB, Safran H, Mega AE. The impact of neoadjuvant weekly ixabepilone for high-risk

- prostate cancer: A phase I/II clinical trial. *J Clin Oncol* 2012;30(5 Suppl):158.
19. Hussain M, Smith DC, El-Rayes BF, Du W, Vaishampayan U, Fontana J, et al. Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology* 2003;61(4):774-80.
  20. Ferris MJ, Liu Y, Ao J, Zhong J, Abugideiri M, Gillespie TW, et al. The addition of chemotherapy in the definitive management of high risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2018;36(11):475-87.
  21. Weight CJ, Kim SP, Karnes RJ, Bergstralh EJ, Chevillie JC, Leibovich BC. A prospective, controlled phase II study of neoadjuvant exisulind therapy before radical prostatectomy: effect on apoptosis. *Urology* 2012;80(2):484.e17-22.
  22. Clark PE, Peereboom DM, Dreicer R, Levin HS, Clark SB, Klein EA. Phase II trial of neoadjuvant estramustine and etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2001;57(2):281-5.
  23. Zhao B, Yerram NK, Gao T, Dreicer R, Klein EA. Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2015;33(4):164.e19-23.
  24. Bergstrom CP, Ruffell B, Ho CM, Higano CS, Ellis WJ, Garzotto M, et al. Docetaxel and mitoxantrone before radical prostatectomy in men with high-risk prostate cancer: 10-year follow-up and immune correlates. *Anticancer Drugs* 2017;28(1):120-126.
  25. Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, Dreicer R, Klein EA. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer* 2007;110(6):1248-54.
  26. Kim WY, Whang YE, Pruthi RS, Baggstrom MQ, Rathmell WK, Rosenman JG, et al. Neoadjuvant docetaxel/estramustine prior to radical prostatectomy or external beam radiotherapy in high risk localized prostate cancer: a phase II trial. *Urol Oncol* 2011;29(6):608-13.
  27. Ben-Josef E, Porter AT, Han S, Mertens W, Chuba P, Fontana J, et al. Neoadjuvant estramustine and etoposide followed by concurrent estramustine and definitive radiotherapy for locally advanced prostate cancer: feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):699-703.
  28. Zelefsky MJ, Kelly WK, Scher HI, Lee H, Smart T, Metz E, et al. Results of a phase II study using estramustine phosphate and vinblastine in combination with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1936-41.
  29. Ryan CJ, Zelefsky MJ, Heller G, Regan K, Leibel SA, Scher HI, et al. Five-year outcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Urology* 2004;64(1):90-4.

## Neoadjuvant chemotherapy in high-risk localized prostate cancer: a systematic review

Hamidreza Mirzaei M.D.<sup>1</sup>  
Mohammadreza  
Barzegartahamtan M.D.<sup>2,3\*</sup>

1- Department of Radiation  
Oncology, Cancer Research Center,  
Shohada-e-Tajrish Hospital,  
Faculty of Medicine, Shahid  
Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

2- Clinical Research Development  
Unit, Loghman Hakim Hospital,  
Faculty of Medicine, Shahid  
Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

3- Radiation Biology Research  
Center, Iran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Clinical  
Research Development Unit, Loghman  
Hakim Hospital, Shahid Beheshti  
University of Medical Sciences, Kamali  
St., South Kargar St., Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-51025182  
E-mail:  
mohammadtahamtan@sbumu.ac.ir

### Abstract

Received: 10 Nov. 2019 Revised: 19 Nov. 2019 Accepted: 10 Mar. 2020 Available online: 18 Mar. 2020

**Background:** The rate of recurrence and mortality in high-risk prostate cancer remains high. On the other hand, the use of chemotherapy in metastatic prostate cancer has improved overall survival of patients. The aim of this study was to evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy alone on increasing survival of patients with high risk localized prostate cancer

**Methods:** This is a systematic review study. Databases including Scopus, Medline, PubMed, Google Scholar, Cochrane, Embase were searched. The terms used include prostate cancer, adenocarcinoma, neoadjuvant, chemotherapy, chemotherapy alone, systemic therapy. Of the various types of articles, only original research studies that specifically focused on neoadjuvant chemotherapy (not chemotherapy with target therapy, immunotherapy, or hormone therapy) were identified. Inclusion criteria included study type (original research studies) and sample type (high-risk localized prostate cancer patients) and outcome type (patient survival).

**Results:** A total of 17 original research studies were identified. All of these studies were phase one or phase two. Docetaxel was the most commonly used chemotherapy drug. Also, the most common regimen used was the use of docetaxel alone. The rate of decrease in prostate-specific antigen (PSA) (>50%) after neoadjuvant chemotherapy was reported in 24 to 58% of patients. PSA declines of less than 50% after neoadjuvant chemotherapy occurred in 40 to 100% of patients. No studies reported a complete pathologic response following neoadjuvant chemotherapy. However, the relative pathologic response and reduced tumor volume were seen in the majority of patients. All of these studies showed that neoadjuvant chemotherapy alone, in high-risk prostate cancer patients, was almost well tolerated and that the complications were mostly mild (grade 1 and 2). Grade 3 and 4 complications were negligible. A 2-year recurrence-free survival of up to 68.5% and a 5-year recurrence-free survival of up to 49% were reported. The overall 5-year survival also ranged from 35 to 48%.

**Conclusion:** The use of neoadjuvant chemotherapy alone has not clearly increased the survival of patients with high-risk localized prostate cancer, and there is controversy in studies.

**Keywords:** neoadjuvant chemotherapy, prostate cancer, systematic review.