

Efficacy of Finasteride in Patients with Bladder Cancer Undergoing Bacillus Calmette-Guérin Therapy

Mohamad ali Amirzargar¹, Mahzad Roostaei Hosein Abadi², Mohsen Mohsenpour^{*3}, Roghayeh Norozi Fard⁴, Reyhaneh Mirtahmasb⁵

1. Kidney Transplant Fellowship, Professor, Urology and Nephrology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. Master of Orthotics and Prosthetics, Faculty of Rehabilitation, Urology and Nephrology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan Iran
3. Resident of Urology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
4. Bachelor of Physiology, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
5. Resident of Neurology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Article Information

Article History

Received: 2021/07/27

Accepted: 2021/08/23

Available online: 2021/09/03

JRU 2020; 4(2):78-86

DOI: [10.30699/acadpub.jru.4.2.78](https://doi.org/10.30699/acadpub.jru.4.2.78)

Use your device to scan and read the article online



Corresponding Author

Mohsen Mohsenpour,
Assistant Professor of Urology,
School of Medicine, Hamadan
University of Medical Sciences,
Hamadan, Iran

Email:

mohsenmohsenpour1@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Despite the widespread use of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) for the treatment of superficial bladder tumors, recurrence and treatment failure is common among a significant proportion of patients. In this regard, the addition of finasteride to BCG treatment may increase the effectiveness of bladder cancer treatment. The present study aimed, to assess the effectiveness of finasteride in patients with bladder cancer undergoing BCG therapy.

Methods: In this retrospective cohort study, 70 men with bladder cancer who were treated with BCG alone (control group, n=35) and BCG with finasteride (case group, n=35) in Shahid Beheshti Hospital in Hamadan from 2018 to 2019 were compared in terms of treatment efficacy. Data were analyzed by SPSS software (version 21) at a 95% confidence interval.

Results: The mean duration of follow-up was 2.29±1.55 years; moreover, the mean age scores of patients in the case and control groups were reported as 66.00±8.95 and 62.94±13.69 years, respectively ($P=0.273$). The frequency rates of recurrence of bladder cancer in patients receiving BCG with finasteride and BCG alone were obtained at 17.1% and 31.4%, respectively ($P=0.163$). The mean recurrence times were 8.50 and 7.27 months in the case and control groups, respectively ($P=0.404$).

Conclusion: The addition of finasteride tablets to the BCG treatment regimen in patients with bladder cancer, reduces the cancer recurrence rate.

Keywords: Bladder cancer, Finasteride, Bacillus Calmette-Guérin (BCG)



Copyright © 2021, This is an original open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usages with proper citation.

How to cite this article:

Amirzargar M A, Roostaei Hosein Abadi M, Mohsenpour M, Norozi Fard R, Mirtahmasb R. Efficacy of Finasteride in Patients with Bladder Cancer Undergoing Bacillus Calmette-Guérin Therapy. J Res Urol. 2020; 4 (2) :78-86 <http://urology.umsha.ac.ir/article-1-81-en.html>

[BibTeX](#) | [RIS](#) | [EndNote](#) | [Medlars](#) | [ProCite](#) | [Reference Manager](#) | [RefWorks](#)

بررسی میزان اثربخشی مصرف داروی فیناستراید در بیماران مبتلا به سرطان مثانه و تحت درمان با باسیل کالمت گرین (BCG)

محمدعلی امیرزرگر^۱، مهزاد روستایی حسین آبادی^۲، محسن محسن پور^{۳*}، رقیه نوروزی فرد^۴، ریحانه میرطهماسب^۵

۱. فلوشیپ پیوند کلیه، استاد، مرکز تحقیقات اورولوژی و نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. کارشناسی ارشد ارتز و پروتز، دانشکده توانبخشی، مرکز تحقیقات اورولوژی و نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. دستیار اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۴. کارشناسی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۵. دستیار نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۰۵

پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۰۱

انتشار آنلاین: ۱۴۰۰/۰۶/۱۲

JRU 2020; 4(2):079-087

زمینه و هدف: با وجود استفاده وسیع از باسیل کالمت گرین (BCG) برای درمان تومورهای سطحی مثانه، نسبت قابل توجهی از بیماران دچار عود و شکست درمان می‌شوند. احتمال داده می‌شود افزودن داروی فیناستراید به درمان BCG در مبتلایان به سرطان مثانه سبب اثربخشی درمان شود؛ بنابراین هدف این مطالعه بررسی میزان اثربخشی مصرف داروی فیناستراید در بیماران مبتلا به سرطان مثانه و تحت درمان با BCG بوده است.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر، ۷۰ مرد مبتلا به سرطان مثانه که در بیمارستان شهید بهشتی همدان طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۸ تحت درمان با BCG به تنهایی (گروه کنترل ۳۵ نفر) و BCG به همراه فیناستراید (گروه مورد ۳۵ نفر) قرار گرفته بودند، از نظر اثربخشی درمان مقایسه شدند. داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ و در سطح اطمینان ۹۵ درصد تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین طول دوره پیگیری بیماران $2/29 \pm 1/55$ سال، میانگین سن بیماران در گروه مورد و کنترل به ترتیب $8/95 \pm 8/95$ و $66/00 \pm 13/69$ سال بود ($P=0/273$). فراوانی عود سرطان مثانه در بیماران دریافت‌کننده BCG به همراه فیناستراید ۱۷/۱ درصد و در بیماران دریافت‌کننده BCG به تنهایی ۳۱/۴ درصد بود ($P=0/163$). میانگین مدت زمان عود در گروه مورد $2/17 \pm 8/50$ ماه، و در گروه کنترل میانگین $7/18 \pm 7/27$ ماه بود ($P=0/404$).

نتیجه‌گیری: براساس نتایج مطالعه به نظر می‌رسد در بیماران مبتلا به سرطان مثانه افزودن قرص ۵ میلی‌گرمی فیناستراید به رژیم درمانی BCG در کاهش فراوانی عود تومور و همچنین کاهش عوارض دارویی مؤثر باشد. بر همین اساس فیناستراید نه تنها سبب کاهش خطر عود سرطان مثانه می‌شود، بلکه تعداد دفعات عود را نیز کاهش می‌دهد.

کلمات کلیدی: سرطان مثانه، فیناستراید، باسیل کالمت گرین (BCG)

نویسنده مسئول: محسن محسن پور، دستیار اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
ایمیل: Mohsenmohsenpur1@yahoo.com

مقدمه

[۱] سرطان مثانه یکی از انواع سرطان‌های سلول‌های پوششی است که سن متوسط برای تشخیص آن ۶۵ است. میزان بروز سرطان مثانه در مردان در مقایسه با زنان و در

سرطان مثانه یکی از سرطان‌های شایع در جهان و ایران و همچنین دومین سرطان شایع سیستم ادراری و پنجمین دلیل مرگ به دلیل بدخیمی در میان مردان است

دارند. همچنین گیرنده‌های آندروژن اوروتلیالی را در پیشرفت تومور مثانه و خاصیت تومورزایی در این عضو مؤثر می‌دانند [۱۰]؛ بنابراین هدف از این مطالعه بررسی میزان اثربخشی مصرف داروی فیناستراید در بیماران مبتلا به سرطان مثانه و تحت درمان با BCG بوده است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع هم‌گروهی گذشته‌نگر، بر روی داده‌های موجود در پرونده پزشکی بیماران در بیمارستان شهید بهشتی همدان طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۸ صورت گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به سرطان مثانه، دریافت داروی BCG جهت پیشگیری از عود سرطان مثانه و دریافت BCG به همراه فیناستراید برای پیشگیری از عود سرطان مثانه بود. همچنین معیارهای خروج از مطالعه شامل دسترسی نداشتن به بیماران برای مصاحبه و تکمیل نبودن اطلاعات پیگیری بیمار بود. نمونه‌ها به روش نمونه‌گیری در = دسترس و متوالی از میان بیماران واجد شرایط صورت گرفت و سپس بیماران به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه کنترل: بیمارانی که تنها داروی BCG را برای پیشگیری از عود سرطان مثانه دریافت کرده بودند و گروه مورد، بیمارانی که داروی BCG را به همراه فیناستراید (۵ میلی‌گرم) برای پیشگیری از عود سرطان مثانه دریافت کرده بودند. دریافت BCG براساس پروتکل روتین به صورت تزریق داخل مثانه‌ای هفتگی به مدت ۶ هفته بود که در صورت تحمل بیمار، درمان نگهدارنده به صورت تزریق سه هفته‌ای با فواصل هر سه ماه به مدت حداقل ۲ سال تکرار شد.

ابتدا اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، مصرف سیگار، اعتیاد به مواد مخدر و داشتن خالکوبی و همچنین اطلاعات بالینی بیمار شامل Stage بیماری، Grade، تعداد تومور، نوع درمان، دوز داروهای مصرفی از پرونده پزشکی بیماران استخراج شد. سپس داده‌های مربوط به پیامد درمان شامل عود بیماری، تعداد دفعات عود و داشتن عوارض از طریق مصاحبه تلفنی از بیماران جمع‌آوری شد

پس از اتمام گردآوری داده‌ها و از کسب اطمینان از صحت ورود داده‌ها، تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) نسخه ۲۱ انجام

سفیدپوستان در مقایسه با سیاه‌پوستان بیشتر است [۲]. مهم‌ترین عوامل محیطی خطرناک سرطان مثانه عبارت‌اند از: سیگار کشیدن، آلاینده‌های شغلی، سابقه تابش اشعه به لگن، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و مصرف طولانی‌مدت داروهای مسکن و ضد سرطان یا داروهای حاوی فیناستین، سابقه ابتلا به سنگ مثانه، عفونت‌های باکتریایی و انگلی، داشتن سوند ادراری دائمی و طولانی‌مدت، استفاده از شیرین‌کننده‌های مصنوعی و همچنین نوشیدن بیش از اندازه الکل، چای، و قهوه [۳]. از سوی دیگر مطالعات اپیدمیولوژیک نقش استرس را در اتیولوژی سرطان تأیید می‌کنند [۴]. اولین روش برای درمان سرطان سطحی مثانه، برش تومور از طریق مجرای ادراری است. از دیگر روش‌ها، درمان اینتراوزیکال یا ایمونوتراپی است که به صورت تجویز مستقیم دارو شامل ترکیبات شیمی درمانی باسیل کالمت‌گرین (BCG) به داخل مثانه است [۵]. اگرچه BCG اینتراوزیکال استاندارد طلایی و مورد قبول درمان سرطان سطحی مثانه و پیشگیری از عود سرطان مثانه در طول ۳۰ سال گذشته شناخته شده است، براساس مطالعات انجام شده این درمان در ۳۰ درصد افراد بی‌تأثیر بوده و در ۵ درصد موارد با عوارض جانبی همراه بوده است [۶]. به‌علاوه Han و همکاران گزارش کردند که ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران طی ۵ سال پس از درمان با BCG دچار عود مجدد تومورها می‌گردند [۷]؛ بنابراین باید به دنبال یافتن روشی برای کاهش دوز BCG اینتراوزیکال به منظور پیشگیری از عوارض جانبی و راهی برای افزایش پتانسیل درمانی آن بود.

فیناستراید دارویی رایج برای کاهش اندازه پروستات و افزایش رشد مو با اثر روی تستوسترون در مردان است. فیناستراید به صورت آزااستروئیدی ساختگی و با قدرت زیاد به صورت آنتاگونیست غیررقابتی و انتخابی به صورت برگشت‌ناپذیر فعالیت آنزیمی را که سبب تبدیل هورمون جنسی مردانه (تستوسترون) به فرم فعال آن می‌شود، مهار می‌کند [۸]. این دارو از طریق مهار گیرنده‌های آندروژن و به دنبال آن مهار تبدیل هورمون تستوسترون به فرم فعال‌تر خود یعنی دی‌هیدروتستوسترون، سبب تأثیر بر علائم بیماران دارای هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات می‌شود [۹]. پژوهش‌هایی که مکانیسم مولکولی مرتبط با گسترش و پیشروی سرطان مثانه را بررسی کرده‌اند، نشان دادند که گیرنده‌های آندروژن در بخش‌های پری‌وزیکال نقش مهمی

تنهایی (گروه کنترل) و ۳۵ بیمار با میانگین سنی $81/95 \pm$ تحت درمان پروفیلاکسی با BCG به همراه فیناستراید (گروه مورد) قرار گرفته بودند. میانگین طول دوره پیگیری بیماران $1/55 \pm 2/29$ سال، میانه ۲ سال، حداقل ۰/۱ و حداکثر ۱۰ سال بود. دو گروه از نظر سنی هم‌سان بودند ($P=0/273$).

با توجه به یافته‌های در گروه مورد ۲۴ (۶۸/۶ درصد) بیمار و در گروه کنترل ۲۵ (۷۱/۴ درصد) بیمار سابقه استفاده از سیگار را داشتند (جدول ۱). براساس نتایج جدول ۱ بین بیماران مبتلا به سرطان مثانه گروه کنترل و مورد از نظر سابقه مصرف سیگار و اعتیاد به مواد مخدر ($P=0/282$) و سابقه خالکوبی ($P=1/00$) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

شد. داده‌های توصیفی به صورت جدول و نمودار، شاخص‌های مرکزی و پراکندگی نمایش داده شد. برای مقایسه گروه مورد و شاهد از نظر متغیرهای کمی داده‌های کمی از آزمون t مستقل، آزمون ناپارامتری من‌ویتنی و آزمون کروسکال والیس و برای مقایسه متغیرهای کیفی اسمی و رتبه‌ای از آزمون مجذور کای، تست دقیق فیشر و آزمون مونته کارلو استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری در این مطالعه کمتر از ۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۷۰ بیمار مرد مبتلا به سرطان مثانه که تشخیص قطعی داده شده بودند، بررسی شدند. ۳۵ بیمار با میانگین سنی $62/94 \pm 13/69$ به منظور پیشگیری از عود سرطان تحت درمان پروفیلاکسی BCG به

جدول ۱. توزیع فراوانی سابقه مصرف سیگار و اعتیاد به مواد مخدر

P-value	گروه		متغیر
	مورد تعداد (%)	کنترل تعداد (%)	
* $0/282$	۲۴ (۶۸/۶)	۲۵ (۷۱/۴)	استعمال سیگار
	۴ (۱۱/۴)	۲ (۵/۷)	استفاده از مواد مخدر بدون سیگار
	۳ (۸/۶)	۷ (۲۰)	استفاده از سیگار و مواد مخدر
	۴ (۱/۴)	۱ (۲/۹)	هیچکدام
** $1/00$	۲ (۵/۷)	۱ (۲/۹)	بله
	۳۳ (۹۴/۳)	۳۴ (۹۷/۱)	خیر
*آزمون مونته - کارلو **آزمون دقیق فیشر			

دریافت‌کننده BCG به تنهایی ۳۱/۴ درصد بوده است ($CI: 95\%: 1.45-1.40$ ، $PR=0/163$ ، $P=0/163$)، اگرچه تعداد و دفعات عود در گروه مورد کمتر از گروه کنترل بود، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$) (جدول ۲).

نتایج به دست آمده از مشخصات پاتولوژیک سرطان مثانه در بیماران نشان داد که تمامی بیماران ۳۵ (۱۰۰ درصد) در گروه کنترل و مورد در مرحله Low بوده‌اند (جدول ۲). همچنین بیشتر بیماران در هر دو گروه در گرید دو [گروه کنترل ۱۸ (۵۱/۴) و گروه مورد ۲۲ (۶۲/۹)] و دارای یک تومور بودند. با توجه به یافته‌های پاتولوژیک بین بیماران مبتلا به سرطان مثانه گروه مورد و کنترل از نظر Grade، Stage و تعداد تومور تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد: به ترتیب ($P=0/241$) و ($P=0/077$).

فراوانی عود سرطان مثانه در بیماران دریافت‌کننده BCG به همراه فیناستراید ۱۷/۱ درصد و در بیماران

جدول ۲. توزیع فراوانی مشخصات پاتولوژیک سرطان مثانه در بیماران

P-value	گروه		متغیر	
	مورد تعداد (%)	کنترل تعداد (%)		
-	۳۵ (۱۰۰)	۳۵ (۱۰۰)	مرحله یک (سرطان درجه یا گرید پایین دارد)	Stage
	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	مرحله دو (سرطان درجه یا گرید بالا دارد)	
	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	مرحله سه (سرطان متاستاز داده است)	
۰,۲۴۱	۵ (۱۴,۳)	۴ (۱۱,۴)	یک	Grade
	۲۲ (۶۲,۹)	۱۸ (۵۱,۴)	دو	
	۸ (۲۲,۹)	۱۳ (۳۷,۱)	دو به سه	
۰,۰۷۷	۳۱ (۸۸,۶)	۲۵ (۷۱,۴)	1	تعداد تومور
	۲ (۵,۷)	۵ (۱۴,۳)	3-2	
	۲ (۵,۷)	۵ (۱۴,۳)	بیشتر از ۳	
۰,۱۶۳	۲۹ (۸۲,۹)	۲۴ (۶۸,۶)	ندارد	عود
	۶ (۱۷,۱)	۱۱ (۳۱,۴)	دارد	
۰,۱۷۵	۲۹ (۸۲,۹)	۲۴ (۶۸,۶)	صفر	تعداد عود
	۲ (۵,۷)	۴ (۱۱,۴)	یک بار	
	۴ (۱۱,۴)	۷ (۲۰)	۲ بار	

آزمون کروسکال والیس

استعمال درون مثانه‌ای BCG شامل دیزوری و علائم شبه آنفولانزا است که معمولاً خفیف و گذراست که در بیمار ۲۷ (۷۷/۱ درصد) از گروه کنترل مشاهده شد، اما به‌طور غیرمنتظره در هیچ‌یک از افراد گروه مورد، عارضه BCG تریابی رؤیت نشد. از عوارض شایع فیناستراید می‌توان به افزایش بروز اختلال جنسی، کاهش لیبیدو و اختلال انزال اشاره کرد که در مطالعه ما شکایتی از سوی بیماران مبنی بر بروز عوارض جنسی گزارش نشد. با توجه به اینکه در بیماران گروه مورد بعد از مصرف دارو عوارضی را نداشتند، میزان بروز عوارض بعد از مصرف دارو در گروه کنترل از گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر بوده است ($P < 0.001$) براساس نتایج به‌دست‌آمده افزودن فیناستراید به داروی BCG خطر نسبی عود سرطان مثانه را حدود ۵۰ درصد ($RR = 0.451$) کاهش داده است.

میانگین مدت زمان عود در گروه مورد $2/17 \pm 8/50$ ماه، میانگین ۸ ماه، حداقل ۶ و حداکثر ۱۲ ماه و در گروه کنترل میانگین $7/18 \pm 7/27$ ماه، میانگین ۵ ماه، حداقل ۱ ماه و حداکثر ۲۴ ماه بوده است. براساس نتیجه آزمون ناپارامتری من‌ویتنی بین دو گروه از نظر فراوانی عود بیماری تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0.404$). بیشترین میزان BCG مصرفی یک دوره ۶ هفته‌ای بوده است که در گروه مورد ۲۵ (۷۱/۴ درصد) بیمار و در گروه کنترل ۲۹ (۸۲/۹ درصد) بیمار. با توجه به یافته‌ها بین گروه مورد و کنترل از نظر میزان BCG مصرفی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0.096$).

در زمینه عوارض درمان، در مطالعه ما، عوارض حاد و تهدیدکننده حیات در هیچ‌کدام از بیماران دریافت‌کننده BCG به‌تنهایی و BCG به همراه فیناستراید مشاهده نشد. عوارض

جدول ۳. توزیع فراوانی تعداد BCG مصرفی و عوارض درمان در مبتلایان به سرطان مثانه

value-P	گروه		متغیر	
	مورد تعداد (%)	کنترل تعداد (%)		
۰,۰۹۶	۲۵ (۷۱,۴)	۲۹ (۸۲,۹)	یک	مقدار BCG مصرفی (تعداد دوره)
	۶ (۱۷,۱)	۴ (۱۱,۴)	دو	
	۳ (۸,۶)	۰ (۰)	سه	
	۱ (۲,۹)	۲ (۵,۷)	چهار	
۰,۰۰۱>	۰ (۰)	۲۷ (۷۷,۱)	دارد	عوارض
	۳۵ (۱۰۰)	۸ (۲۲,۹)	ندارد	

آزمون کروسکال والیس

بحث

عضله، خطر پیشرفت تومور را نیز به تأخیر می‌اندازد [۱۳].
 [۱۲]. Koch و همکاران عنوان کردند که درمان سرطان مثانه با BCG سبب می‌شود تا عود و پیشرفت را کاهش دهد، اما درمان با این دارو عوارض جانبی زیادی را دارد [۱۴].
 Shahin و همکاران گزارش کردند که درمان بیماران سرطان مثانه مرحله T1 و گرید ۳ با BCG سبب بروز عود ۷۰ درصدی در این بیماران می‌شود. همچنین بقای کلی بیماران تفاوت معناداری نداشت. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که درمان BCG داخل مثانه در مرحله T1 و گرید ۳ ممکن است زمان عود و سیستکتومی را به تأخیر بیندازد، اما نتیجه نهایی را به‌طور اساسی تغییر نمی‌دهد [۱۵].
 در زمینه فراوانی عود سرطان مثانه در بیماران دریافت‌کننده BCG، در مطالعه Williams و همکاران میزان بقای بدون عود سرطان مثانه را با مدت پیگیری ۱۰ سال ۷۸ درصد گزارش کردند [۱۶].
 در مطالعه ما با مدت پیگیری ۲ سال، میزان عود در گروه دریافت‌کننده BCG به حدود ۲ سال، میزان عود در گروه دریافت‌کننده BCG به همراه فیناستراید کمتر از یافته‌های مطالعات قبلی است. اگرچه باید تأثیر طول دوره پیگیری بیماران بر میزان عود سرطان مثانه را نیز در نظر گرفت. از سوی دیگر در برخی مطالعات اثربخشی سایر زیرگونه‌های BCG جهت درمان و پیشگیری از عود سرطان مثانه در مواقع عدم دسترسی به BCG بررسی کردند. نتایج مطالعات حاکی از کاهش طول دوره درمان نگهدارنده، کاهش دوز BCG در استعمال درون

به‌منظور پیشگیری از عوارض جانبی و راهی برای افزایش پتانسیل درمانی در بیماران مبتلا به سرطان مثانه میزان اثربخشی مصرف داروی فیناستراید به‌همراه BCG در بیماران مبتلا به سرطان مثانه بررسی شد. در مطالعه حاضر، از نظر جنسیت همه بیماران مردان مبتلا به سرطان مثانه بودند. بیماران گروه مورد و کنترل از نظر سن، سابقه مصرف سیگار و اعتیاد به مواد مخدر و سابقه خالکوبی هم‌سان بودند. از نظر مرحله پاتولوژیک، همه بیماران Low Stage و از نظر Grade بیشتر بیماران در هر دو گروه در گرید ۲ و ۱ تومور داشتند و بین بیماران مبتلا به سرطان مثانه گروه مورد و کنترل از نظر Stage، Grade و تعداد تومور تفاوت معنی‌داری آماری مشاهده نشد. اگرچه میزان عود سرطان مثانه از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت، اما میزان فراوانی عود سرطان مثانه در بیماران دریافت‌کننده BCG به همراه فیناستراید کمتر از گروه دریافت‌کننده BCG بود. افزودن فیناستراید به داروی BCG خطر نسبی عود سرطان مثانه را کاهش داده است. فیناستراید نه تنها سبب کاهش خطر عود سرطان مثانه شده است، بلکه تعداد دفعات عود را نیز کاهش می‌دهد.

ایمونوتراپی با BCG گزینه منتخب برای سرطان‌های مثانه غیرمهاجم به عضله و با گرید بالا پس از رزکسیون ترانس یورترال است [۱۱].
 ایمونوتراپی درون مثانه‌ای با BCG علاوه بر کاهش میزان عود سرطان مثانه غیرمهاجم به

دارند [۲۱]. از سوی دیگر Morales و همکاران نشان دادند که میزان بروز سرطان مثانه در بیمارانی که فیناستراید مصرف کرده بودند، به طور معنی داری کمتر از بیماران بدون سابقه مصرف فیناستراید بوده است. محققان گزارش کردند که مصرف فیناستراید خطر بروز سرطان مثانه را کاهش می دهد [۱۹]. همچنین Makela و همکاران گزارش کردند که مصرف فیناستراید خطر مرگ و میر بیماران به علت سرطان مثانه را به طور معنی داری کاهش می دهد [۲۱].

در زمینه عوارض درمان، در مطالعه ما عوارض حاد و تهدیدکننده حیات در هیچ کدام از بیماران دریافت کننده BCG به تنهایی و BCG به همراه فیناستراید مشاهده نشد. عوارض استعمال درون مثانه ای BCG شامل دیزوری و علائم شبه آنفولانزا است که معمولاً خفیف و گذراست که البته در موارد نادر عوارض شدید و تهدیدکننده حیات گزارش شده است [۱۳]. از سایر عوارض تجویز درون مثانه ای BCG می توان به سیستیت BCG یا عفونت منتشر اشاره کرد که علاوه بر نادر بودن، با رژیم های آنتی بیوتیکی موجود قابل درمان هستند [۲۲]. از عوارض شایع فیناستراید می توان به افزایش بروز اختلال جنسی، کاهش لیبیدو و اختلال انزال اشاره کرد [۲۳، ۲۴] که در مطالعه ما شکایتی از سوی بیماران مبنی بر بروز عوارض جنسی گزارش نشد.

براساس مطالعات انجام شده، سن متوسط ابتلا به سرطان مثانه ۶۵ - ۷۰ گزارش شده است [۱۹، ۱۸]. سن متوسط بروز در این مطالعه بسیار نزدیک به سایر مطالعات بوده است، اما باید به این نکته توجه داشت که سن بروز سرطان مثانه در حال کاهش است. Tolou, Mazdak و Gholumpour در مطالعه ای نشان دادند که متوسط سن ابتلا به سرطان مثانه ۶۴/۷ سال با کمترین بروز سن در مردان ۱۲ سال و در زنان ۲۵ سال کاهش یافته است [۱] که این کاهش سن می تواند رابطه مستقیم با سبک زندگی و محیط کار داشته باشد. Kakehi و همکاران گزارش کردند که از سال ۱۹۸۵ بروز سرطان مثانه در زنان در حال افزایش است که این امر می تواند به دلیل حضور خانم ها در محیط های صنعتی همسان با آقایان مشغول به کار باشد [۲۵].

استعمال دخانیات به عنوان عامل اصلی سرطان مثانه شناخته شده است و حدود ۵۰ درصد موارد را در کشورهای

مثانه ای یا استفاده از زیرگونه های دیگر BCG بوده است [۱۷]. تمام این راهبردها در زمان های کمبود BCG ارزشمند بود. به علاوه کاهش در میزان موجودی BCG سبب به رسمیت شناختن نیاز برای یافتن گزینه های درمانی جدید برای این بیماران است؛ به طوری که به یک درمان خاص وابسته نباشند. اگر چه مشخص شده است ایمونوتراپی با BCG در سرطان مثانه به طور مشخص عود تومور را کاهش می دهد، با توجه به عوارض سیستمیک و موضعی جدی آن گاهی پزشک را مجبور به استفاده از سایر روش های درمانی می کند. تلاش ها برای افزایش اثربخشی ایمنی BCG تقریباً ناکام مانده است؛ بنابراین می بایست به دنبال یافتن روشی به کاهش دوز BCG اینتراویکال یا استفاده از داروهای دیگر به همراه آن به منظور پیشگیری از عوارض جانبی و راهی برای افزایش پتانسیل درمانی آن بود. مطالعه حاضر نیز در همین راستا و به منظور افزایش کارایی BCG با ترکیب فیناستراید صورت گرفت که به نظر می رسد نتایج امیدوار کننده باشد.

Zhu و همکاران در مطالعه خود عنوان کردند که فیناستراید با کاهش ۳۶ درصدی خطر ابتلا به سرطان مثانه در میان تمام بیماران همراه است. هنگامی که داده ها را براساس نژاد و قومیت طبقه بندی نمودند، نشان دادند که استفاده از فیناستراید با کاهش خطر ابتلا به سرطان مثانه در مردان سفیدپوست و مردان اسپانیایی همراه است، اما هیچ ارتباطی در میان مردان سیاه پوست وجود ندارد؛ بنابراین نژاد و قومیت یک عامل طبقه بندی مهم برای اثربخشی فیناستراید به عنوان پیشگیری برای سرطان مثانه است [۱۸]. نتایج مطالعه کوهورت آینده نگر با جمعیت نسبتاً بزرگ نشان داد که میزان بروز سرطان مثانه در مردانی که از فیناستراید استفاده کرده بودند، به طور معنی داری کمتر از مردانی بود که سابقه مصرف فیناستراید نداشتند [۱۹]. نتایج مطالعه Moroz و همکاران نشان می دهد که مواجهه سلول ها با ۵۰ mM فیناستراید از طریق تأثیر بر ۲MMP و ۹MMP مانع تهاجم سلول های سرطان پروستات انسانی می شود، اما تأثیری بر مرگ سلول ها ندارد. اثربخشی فیناستراید در زمینه پیشگیری یا کاهش تهاجم سول های سرطانی تابع ویژگی های فنوتیپ سلول های پروستات انسانی، به ویژه وضعیت پاسخدهی اندروژنی آنهاست [۲۰]. اگرچه پذیرفته شده است که گیرنده های اندروژنی احتمالاً در تنظیم مهاجرت و تهاجم سلول نقش

فراوانی عود تومور و همچنین کاهش عوارض دارویی مؤثر باشد. بر همین اساس فیناستراید نه تنها سبب کاهش خطر عود سرطان مثانه می‌شود، بلکه تعداد دفعات عود را نیز کاهش می‌دهد.

سپاسگزاری

از بیماران و تمام کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، سپاسگزاریم.

تعارض منافع

میان نویسندگان تعارضی در منافع وجود ندارد.

حمایت مالی

منابع مالی این پژوهش توسط دانشگاه علوم پزشکی همدان تأمین شده است.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال طرح مطالعه مذکور توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان تصویب شد. از همه بیماران یا قیم قانونی آنها هنگام مصاحبه تلفنی رضایت آگاهانه و شفاهی اخذ شد. به شرکت‌کنندگان درباره طرح پژوهشی اطلاعات کافی داده و به آنها اطمینان داده شد که اطلاعاتشان محرمانه باقی خواهند ماند. همچنین پرونده همه بیماران به صورت کامل محفوظ ماند و شرط امانت رعایت شد.

پیشرفته تشکیل می‌دهد. بین میزان و مدت سیگارکشیدن پیوندی قوی وجود دارد. ریسک بالای سرطان مثانه در کارگران در معرض برخی از آمین‌ها مشاهده شده است. براساس این و سایر خطرات شغلی، تخمین زده شده است که ۵ تا ۱۰ درصد سرطان‌های مثانه در کشورهای صنعتی به دلیل قرارگرفتن در معرض منشأ شغلی باشد [۲۶]. با توجه به داده‌های به‌دست‌آمده از این مطالعه، بیماران از نظر سن، سابقه مصرف سیگار و اعتیاد به مواد مخدر و سابقه خالکوبی همسان بودند. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر و مطالعات پیشین عوامل مختلف جنسیتی، جغرافیایی، قومیتی و شیوه زندگی می‌تواند در بروز سرطان مثانه تأثیرگذار باشد که این امر ممکن است بر نتایج بهبود دارویی و درمانی بیماران مؤثر باشد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به متدولوژی آن و تخصیص نیافتن تصادفی افراد به گروه دریافت‌کننده BCG به تنهایی و BCG به همراه فیناستراید اشاره کرد که نتایج تحت تأثیر برخی متغیرهای مخدوش‌کننده احتمالی کنترل نشده قرار گرفته است. همچنین کم بودن حجم نمونه که احتمالاً در کاهش توان مطالعه و عدم مشاهده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه از نظر میزان و فراوانی عود سرطان مثانه اثرگذار بوده است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه به منظور افزایش کارایی BCG با ترکیب فیناستراید صورت گرفت. براساس نتایج مطالعه ما، به نظر می‌رسد در بیماران مبتلا به سرطان مثانه افزودن قرص ۵ میلی‌گرمی فیناستراید به رژیم درمانی BCG در کاهش

References

- Mazdak H, Tolou GZ, Gholumpour M. Investigation of bladder cancer incidence in Isfahan, Iran. *Tehran Univ. Med. J.* 2019;77(4):252-6.
- Goonewardene SS, Persad R, Motiwala H, Albala D. Systematic Review Results on Bladder Cancer Epidemiology, Occupational Hazards and Risk Factors. *Management of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer.* 2020:53-61.
- Jahrreiss V, Pradere B, Lauktina E, Mori K, Shariat SF. Catalog of exogenous risk factors for bladder carcinogenesis. *Curr. Opin. Urol.* 2020;30(3):449-56.
- Li F, Hong X, Hou L, Lin F, Chen P, Pang S, Du Y, Huang H, Tan W. A greater number of dissected lymph nodes is associated with more favorable outcomes in bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(38):61284. [DOI:10.18632/oncotarget.11343]
- DeGEORGE KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder cancer: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2017;96(8):507-14.
- Guallar-Garrido S, Julián E. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy for bladder cancer: an update. *ImmunoTargets Ther.* 2020;9:1. [DOI:10.2147/ITT.S202006]
- Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomed. Pharmacother.* 2020;129:110393. [DOI:10.1016/j.biopha.2020.110393]

8. Li P, Chen J, Miyamoto H. Androgen receptor signaling in bladder cancer. *Cancers*. 2017;9(2):20. [DOI:10.3390/cancers9020020]
9. Mizushima T, Tirador KA, Miyamoto H. Androgen receptor activation: a prospective therapeutic target for bladder cancer? *Expert Opin. Ther. Targets*. 2017; 21(3):249-57.
10. Luna-Velez MV, Dijkstra JJ, Heuschkel MA, Smit FP, van de Zande G, Smeets D, Sedelaar JM, Vermeulen M, Verhaegh GW, Schalken JA. Androgen receptor signalling confers clonogenic and migratory advantages in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Molecular Oncology*. 2021.
11. van Puffelen JH, Keating ST, Oosterwijk E, van der Heijden AG, Netea MG, Joosten LA, Vermeulen SH. Trained immunity as a molecular mechanism for BCG immunotherapy in bladder cancer. *Nature Reviews Urology*. 2020;17(9):513-25. [DOI:10.1038/s41585-020-0346-4]
12. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BW, Roupřet M, Shariat SF, Sylvester R, Zigeuner R. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update. *European urology*. 2019;76(5):639-57. [DOI:10.1016/j.eururo.2019.08.016]
13. Larsen ES, Joensen UN, Poulsen AM, Goletti D, Johansen IS. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *Apmis*. 2020 Feb;128(2):92-103.
14. Koch GE, Smelser WW, Chang SS. Side Effects of Intravesical BCG and Chemotherapy for Bladder Cancer: What They Are and How to Manage Them. *Urology*. 2020.
15. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guérin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *The Journal of urology*. 2003 Jan;169(1):96-100.
16. Williams SB, Howard LE, Foster ML, Klaassen Z, Sieluk J, De Hoedt AM, Freedland SJ. Estimated Costs and Long-term Outcomes of Patients With High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated With Bacillus Calmette-Guérin in the Veterans Affairs Health System. *JAMA network open*. 2021 Mar 1; 4 (3): e213800.
17. Juvet, T., Mari, A., Lajkosz, K., Wallis, C.J., Kuk, C., Erlich, A., Krimus, L., Fleshner, N.E., Kulkarni, G.S. and Zlotta, A.R., 2020, November. Sequential administration of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Electromotive Drug Administration (EMDA) of mitomycin C (MMC) for the treatment of high-grade nonmuscle invasive bladder cancer after BCG failure. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 38, No. 11, pp. 850-e9). Elsevier.
18. Zhu D, Srivastava A, Agalliu I, Fram E, Kovac EZ, Aboumohamed A, et al. Finasteride Use and Risk of Bladder Cancer in a Multiethnic Population. *J Urol*. 2021. [DOI: 10.1097/JU.0000000000001694]
19. Morales EE, Grill S, Svatek RS, Kaushik D, Thompson Jr IM, Ankerst DP, Liss MA. Finasteride reduces risk of bladder cancer in a large prospective screening study. *European urology*. 2016; 69(3):407-10. [DOI:10.1016/j.eururo.2006.07.001]
20. Moroz A, Delella FK, Almeida R, Lacorte LM, Favaro WJ, Deffune E, Felisbino SL. Finasteride inhibits human prostate cancer cell invasion through MMP2 and MMP9 downregulation. *PLoS One*. 2013;8(12):e84757.
21. Mäkelä VJ, Kotsar A, Tammela TL, Murtola TJ. Bladder cancer survival of men receiving 5 α -reductase inhibitors. *The Journal of urology*. 2018;200(4):743-8. [DOI:10.1016/j.juro.2018.04.082]
22. Yong C, Steinberg RL, O'Donnell MA. Severe infectious complications of intravesical Bacillus Calmette-Guérin: a case series of 10 patients. *Urology*. 2020 137:79-83.
23. Liu L, Zhao S, Li F, Li E, Kang R, Luo L, Luo J, Wan S, Zhao Z. Effect of 5 α -reductase inhibitors on sexual function: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *The journal of sexual medicine*. 2016;13(9):1297-310. [DOI:10.1016/j.jsxm.2016.07.006]
24. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(3):872-84. [DOI:10.1111/j.1743-6109.2010.02157.x]
25. Kakehi Y, Hirao Y, Kim WJ, Ozono S, Masumori N, Miyanaga N, Nasu Y, Yokomizo A. Bladder cancer working group report. *Japanese journal of clinical oncology*. 2010;40(suppl_1):i57-64.
26. Fankhauser CD, Mostafid H. Prevention of bladder cancer incidence and recurrence: nutrition and lifestyle. *Current opinion in urology*. 2018;28(1):88-92. [DOI:10.1097/MOU.0000000000000452]