

Granulomatózní prostatitida u pacienta léčeného intravezikální aplikací BCG vakcíny pro povrchový karcinom močového měchýře

MUDr. Jan Fogl, MUDr. Vladimír Šámal, MUDr. Vít Paldus, MUDr. Jan Mečl

Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Autoři prezentují kazuistiku pacienta s granulomatózní prostatitidou, která byla indukována předchozí léčbou intravezikální aplikací BCG v rámci komplexní léčby povrchového karcinomu močového měchýře. Granulomatózní prostatitida je jednou z možných, málo častých komplikací aplikace BCG. Jejím projevem je i zvýšení PSA a nález uzlů při vyšetření prostaty per rektum, což v rámci diferenciální diagnostiky může činit obtíže při odlišení od karcinomu prostaty.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, intravezikální imunoterapie BCG vakcínou, vedlejší účinky BCG, granulomatózní prostatitida.

Granulomatous prostatitis in a patient treated with intravesical administration of BCG vaccine for superficial bladder cancer

The authors present a case report of a patient with granulomatous prostatitis that was induced by a previous treatment with intravesical administration of BCG as part of comprehensive management for superficial bladder cancer. Granulomatous prostatitis is one of the possible, uncommon complications of BCG administration. Its manifestations include an elevated PSA level and a finding of nodules on digital rectal examination of the prostate, which may pose a differential diagnostic problem in distinguishing it from prostate cancer.

Key words: bladder cancer, intravesical immunotherapy with BCG vaccine, BCG side effects, granulomatous prostatitis.

Urol. praxi, 2012; 13(5): 218–219

Úvod

Intravezikální imunoterapie je účinná adjuvantní léčba povrchového karcinomu močového měchýře. Do praxe ji zavedl v roce 1976 Morales, který stanovil i základní léčebné schéma. Indikována je zvláště u pacientů s vysokým rizikem progresu, u kterých není plánována cystektomie. Udává se snížení rizika progresu tumoru do invazivního stadia až o 27%. Udržovací roční terapie více snižuje riziko vzniku recidiv v porovnání s intravezikální chemoterapií u pacientů se středním až vysokým rizikem recidivy a středním rizikem progresu. Přesný mechanismus účinku není znám, předpokládá se aktivace imunitního systému. Podle současných hypotéz se jedná o dlouhotrvající lokální imunitní aktivaci ve stěně močového měchýře, dochází k suburotelální infiltraci makrofágů, T-lymfocytů, zvyšuje se poměr populace T-help vůči T-supresor. Při aplikaci BCG vakcíny je však popisována i řada nežádoucích účinků (1).

Kazuistika

Pacient, 72 let, s osobní anamnézou arteriální hypertenze, klinicky nevýznamnou trikuspidální insuficiencí a gonartrózu byl odeslán praktickým lékařem pro rok trvající intermitentní projevy makroskopické hematurie. Vstupní hodnota PSA 3,1 ng/ml, prostata o velikosti 60 g. Při flexibilní cystoskopii byl diagnostikován papilární tumor v oblasti nad levým uretrálním ústím o velikosti 3 cm. Následně

proveden v celkové anestezii kompletní TUR tumoru do svaloviny močového měchýře. Bezprostřední podání intravezikální chemoterapie (jak doporučují guidelines EAU) nebylo uskutečněno, protože nebyl aktuálně dostupný roztok chemoterapeutika. Histologicky šlo o papilokarcinom grade 2 bez známek invaze do lamina propria, zachyceny byly i drobné částice hladké svaloviny. V rámci stagingu bylo provedeno CT-IVU bez nálezu patologie horních močových cest nebo zvětšených pánevních lymfatických uzlin. Rtg plic s normálním nálezem byl již hotov v souboru předoperačních vyšetření. Onemocnění jsme klasifikovali jako stadium pTaN0M0. Při první kontrolní cystoskopii po třech měsících byly zjištěny mnohočetné papilární recidivy tumoru do velikosti 5 mm. Byla odebrána vícečetná studená biopsie z papilárních ložisek a následně proveden TUR větších a elektrokoagulace rolerem drobných ložisek. Výsledek histologie byl identický jako v prvním případě, bez nálezu karcinomu in situ (TIS). Pacient byl indikován k podání intravezikální BCG preparátem Immucyst 81 mg, šest aplikací v týdenních intervalech. Po třetí aplikaci pacient udával cystitické obtíže, po čtvrté příznaky flu-like syndromu, byl podáván paracetamol, teplota do 24 hodin odezněla. I po dalších aplikacích se opakovaly obdobné příznaky, při symptomatické léčbě vždy došlo k rychlému ústupu obtíží. Po skončení úvodního cyklu BCG léčby probíhaly další aplikace v 6měsíčních intervalech, vždy po jedné

dávce udržovací BCG vakcíny. Cystoskopická dispenzarizace současně s odběrem cytologie byly prováděny v obvyklých 3měsíčních intervalech. Při cystoskopiích nebylo pozorováno žádné podezřelé ložisko z tvorby tumoru, cytologie byly negativní.

Během sledování došlo po dvou letech k postupnému vzestupu PSA na hodnotu 6,2 s palpčně jen mírně tužším lalokem vpravo, jinak bez jasného suspektního nálezu. Byla provedena biopsie prostaty s histologickým nálezem granulomatózní prostatitidy s uzlíky granulační specifické tkáně. Aplikace udržovací BCG léčby byla ukončena. V dalším období došlo k pozvolnému poklesu PSA. Pacient je nadále ambulantně dispenzarizován bez známek recidivy karcinomu močového měchýře a biochemické progresu PSA.

Diskuze

Po aplikaci BCG vakcíny dochází často k projevům nežádoucích účinků léčby. Intravezikální léčba BCG nemá přímý cytotoxický účinek, ale dochází spíše ke stimulaci imunitního systému a v důsledku toho k destrukci reziduální tumorózní tkáně. Dysurie, časté mikce, hematurie nebo zvýšená teplota do 38°C jsou běžným a očekávaným projevem stimulace imunitního systému. Ve srovnání s chemoterapií obsahuje BCG vakcína živý kmen, který může způsobit lokální, regionální nebo systémovou imunitní reakci. Virulence BCG byla výrazně

snížena, ovšem za určitých podmínek může dojít až k rozvoji život ohrožující infekce.

Nežádoucí účinky můžeme rozdělit do dvou skupin:

- Jako místní vedlejší účinky označujeme příznaky vyplývající z poškození orgánů, které jsou v kontaktu s BCG kontaminovanou močí. Nejčastějším projevem je cystitida, která se vyskytuje až v 90%. Nejčastěji dochází k projevům po třetí BCG instalaci. Dalším projevem je hematurie objevující se zhruba u 1/3 léčených pacientů. Vzácně se vyskytuje granulomatózní prostatitida, orchiepididymitida, svrážštělý močový měchýř, obstrukce ureterů nebo renální absces (2).
- Mezi systémové vedlejší účinky patří teplota a „chřipkové příznaky“. Pokud teplota nepřesáhne 38,5 °C a odezní do 24 hodin, obvykle stačí podávat symptomatickou antipyretickou léčbu. Někteří autoři považují zvýšenou teplotu za příznivé prognostické znamení (3). Další systémové reakce jsou granulomatózní pneumonitida, hepatitida, v krajním případě BCG sepse vyžadující intenzivní antituberkulózní terapii.

Udávaná klinická incidence granulomatózní prostatitidy po předchozí aplikaci BCG vakcíny je 0,9–1,3%. Skutečná incidence bude pravděpodobně vyšší. Dle dostupných prací je u pacientů po aplikaci BCG, kteří podstoupili biopsii prostaty, v histologickém nálezu téměř 40 procent pozitivních nálezů granulomatózní prostatitidy. U většiny těchto případů byl zaznamenán asymptomatický průběh bez nutnosti specifické léčby (4). V případě symptomatického průběhu jsou nejčastějšími klinickými projevy: dysurie, iritační mikčními symptomy, zvýšená teplota. Při vyšetření per rektum můžeme palpativně induraci, kterou nelze bezpečně odlišit od karcinomu prostaty. Z laboratorních známek je obvyklá elevace PSA a zvýšené CRP v případě manifestní prostatitidy.

Oates ve své práci uvádí, že 13 pacientů z celkového počtu 32 pacientů, kteří dostávali intravezikální BCG vakcínu v rámci léčby povrchového karcinomu močového měchýře, podstoupilo biopsii prostaty či aspiraci tenkou jehlou z důvodu suspektního palpačního nálezu při vyšetření per rektum (indurace nebo nález uzlů). U všech byly popsány známky granulomatózní prostatitidy. Histologicky je charakterizována obrazem diskre-

ních kazeózních nebo nekazeózních granulomů bez výskytu eozinofilů. V některých případech lze prokázat i přítomnost acidorezistentních bakterií, zvláště v kazeózních granulomech. Průměrný interval mezi aplikací BCG a výskytem granulomatózní prostatitidy byl 11,5 měsíce. V našem případě byl interval delší, zhruba 22 měsíců (5).

LaFontaine zkoumal preparáty 12 pacientů po radikální cystoprostatektomii, kteří předtím v rámci léčby karcinomu močového měchýře podstoupili léčbu intravezikální aplikací BCG vakcíny. U devíti z nich byly popsány známky granulomatózní prostatitidy. Pomocí Ziehl-Neelsenova barvení identifikoval u sedmi z devíti acidorezistentní tyčky. U šesti pacientů se histologicky jedná o velké nekrotizující granulomy, často s kazeózní přeměnou obsahující Langhansovy obrovské buňky a epiteloidní buňky. Obklopeny jsou lymfocyty a fibroblasty. U dvou pacientů se jednalo o malé granulomy obsahující epiteloidní buňky, lymfocyty a občasné Laghansovy obrovské buňky, u jednoho pacienta se jednalo o líně nekrotizující granulomy. LaFontaine dochází k závěru, že granulomatózní prostatitida se běžně vyskytuje u pacientů po instalaci BCG vakcíny. Pacienti nevyžadují léčbu ani v případě, že je zachycena přítomnost acidorezistentních bakterií (6).

Oproti nízkému výskytu klinicky se projevující BCG indikované prostatitidy je histologicky verifikovaná BCG terapií indukovaná prostatitida relativně častým nálezem. U pacientů v obou případech pozorujeme zvýšenou hladinu PSA. Leibovici provedl studii, ve které léčil 36 pacientů s nálezem povrchového karcinomu močového měchýře pomocí intravezikální BCG vakcíny v režimu šesti aplikací v týdenním intervalu, před každou aplikací provedl odběr aktuální hladiny PSA. Uvádí, že aplikace BCG je spojena se signifikantním zvýšením PSA u 42% pacientů. Maximální zvýšení bývá po 3. nebo 4. aplikaci a může přetrvávat až 3 měsíce (7).

Mukamel hodnotil patologii prostaty po předchozí aplikaci BCG pomocí transrektální ultrasonografie (TRUS) a vyšetření per rectum. Na základě abnormálního nálezu byla provedena u 20 z celkem 36 pacientů biopsie prostaty. V 8 případech je popisován nález granulomatózní prostatitidy. V krátkém intervalu od podání BCG imunoterapie se častěji vyskytuje nález kazeózních granulomů, v delším odstupu od léčby se více vyskytuje nekazeózní typ (8).

Miyahista provedl výzkum pacientů s BCG indukovanou prostatitidou pomocí TRUS. Uvádí výskyt mnohočetných hypoechogenních oblastí v periferní zóně prostaty. Pomocí TRUS tedy nelze rozlišit BCG indukovanou prostatitidu od karcinomu (9).

Závěr

Třída nálezů, která se může vyskytnout při BCG indukované prostatitidě: elevace PSA, uzlovitá přestavba prostaty, hypoechogenní ložiska v prostatě při TRUS vyšetření, imituje karcinom prostaty. Ačkoliv můžeme BCG indukovanou prostatitidu po aplikaci intravezikální BCG vakcíny předpokládat, jedinou možností, jak z diferenciálně diagnostického hlediska vyloučit karcinom prostaty, je provést biopsii prostaty. Doporučuje se opětovné zhodnocení PSA a nálezu při vyšetření per rektum po 3 měsících od poslední aplikace BCG. K provedení biopsie prostaty následně indikovat ty pacienty, u kterých nedojde k normalizaci nálezů.

Literatura

1. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie, Vyd. 1. Praha: Galén, 2005. s. 157–163. ISBN 80–7262–349–4.
2. Schmidt M. Tuberkulóza pohledem moderní urologie. Urol. praxi; 2005: 6.
3. Luftenegger W, Ackermann DK, Futterlieb A, et al. Intravesical versus intravesical plus intradermal bacillus Calmette-Guerin. A prospective randomized study in patients with recurrent superficial bladder tumors. J Urol; 1996; 155: 483–487.
4. Donald L, Lamm MD, et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol Clin North Am; 1992; 19: 565–572.
5. Oates RD, Stilmant MM, Freeland MC, and Siroky MB. Granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. J Urol; 1988; 140: 751–754.
6. LaFontaine PD, Middleman BR, Graham SM Jr., Sanders WH. Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. Urology; 1997; 49: 363–366.
7. Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z, et al. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. J Urol; 2000; 164(5): 1546–1549.
8. Mukamel E, Konichevsky M, Engelstein D, et al. Clinical and pathological findings in prostates following intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations. J Urol; 1990 Dec; 144(6): 1399–1400.
9. Miyashita H, Troncoso P, Babian R.J. BCG induced granulomatous prostatitis: a comparative ultrasound and pathologic study. Urology; 1992 Apr; 39(4): 364–367.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 12. 4. 2012

MUDr. Jan Fogl

Urologické oddělení,
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10, 460 63 Liberec
jan.fogl@nemlib.cz

