Granulomatous prostatitis after intravesical immunotherapy mimicking prostate cancer

Ziarniniakowe zapalenie stercza po immunoterapii dopęcherzowej imitujące raka stercza

Waldemar Białek¹,², Sławomir Rudzki², Paweł Iberszer³, Lech Wronecki⁴

１Department of Urology, 1st Military Hospital, Lublin, Poland
²Department of General and Transplant Surgery and Nutritional Treatment, Medical University of Lublin, Poland
³Department of Urology, Railway Hospital in Lublin, Poland
⁴Department of Clinical Pathomorphology, Medical University of Lublin, Poland

Correspondence: Waldemar Białek, Department of Urology, 1st Military Hospital, Al. Racławickie 23, 20-049 Lublin, Poland; tel. +48 26 118 32 13; e-mail: wald@mp.pl

DOI: 10.15557/JoU.2016.0040

Abstract

Intravesical immunotherapy with attenuated strains of Mycobacterium bovis is a widely used therapeutic option in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. A rare complication of intravesical therapy with the Bacillus Calmette-Guérin vaccine is granulomatous prostatitis, which due to increasing levels of prostate-specific antigen and abnormalities found in transrectal examination of the prostate may suggest concomitant prostate cancer. A case of extensive granulomatous prostatitis in a 61-year-old patient which occurred after the first course of a well-tolerated Bacillus Calmette-Guérin therapy is presented. Due to abnormalities found in rectal examination and an abnormal transrectal ultrasound image of the prostate with extensive infiltration mimicking neoplastic hyperplasia a core biopsy of the prostate was performed. Histopathological examination revealed inflammatory infiltration sites of tuberculosis origin.

Streszczenie

Immunoterapia dopęcherzowa oparta na podawaniu atenuowanych szczepów Mycobacterium bovis jest szeroko stosowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z przejściowobłonkowym rakiem pęcherza mocowego nienaciekającym mięśniówki. Rzadkim powikłaniem dopęcherzowej terapii szczepionką Bacillus Calmette-Guérin jest ziarniniakowe zapalenie stercza, które ze względu na narastanie swoistego antygenu sterczowego oraz nieprawidłowości w badaniu przepędodbytniczym stercza może sugerować współistnienie raka stercza. Przedstawiono przypadek rozległego ziarniniakowego zapalenia stercza u 61-letniego pacjenta, które wystąpiło po pierwszym kursie dobrze tolerowanej terapii Bacillus Calmette-Guérin. Z powodu nieprawidłowego badania per rectum oraz obrazu stercza w USG przepędodbytniczym z rozległym naciekiem nasycającym rozrost nowotworowy wykonano biopsję rdzeniową stercza. Badanie histopatologiczne ujawniło na cięci zapalne pochodzenia gruźliznego.

Key words

granulomatous prostatitis, prostate biopsy, transrectal ultrasound

Słowa kluczowe

ziarniniakowe zapalenie stercza, biopsja stercza, ultrasonografia przezodbytnicza

Case report

Opis przypadku

Submitted: 06.07.2015
Accepted: 25.10.2015
© Polish Ultrasound Society. Published by Medical Communications Sp. z o.o. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives license [CC BY-NC-ND]. Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.
Case report

A 61-year-old patient attended a consultation in a urology clinic due to complaints associated with the lower urinary tract. Digital rectal examination (DRE) revealed a slightly enlarged non-painful prostate gland with normal density and smooth contours. Prostate-specific antigen (PSA) level was 2.1 ng/ml. A urine test revealed 10–15 red blood cells/hpf.

The patient reported polyuria during the day and nocturia as well as persistent urgency with a normal urine stream. In an abdominal ultrasound scan no abnormalities were found in the upper urinary tract. Due to the lack of effects of solifenacin therapy the patient was scheduled for a cystoscopy. A 5-millimeter papillomatous lesion was found near the left ureteral orifice. Transurethral en bloc electro-resection of the lesion was performed. Samples from the suspicious posterior wall mucosa were also taken.

Histopathological examination of samples from the tumor revealed: “Urothelial carcinoma high-grade pT1, total resection of the lesion”. In addition, carcinoma in situ was diagnosed in samples taken from the posterior wall of the urinary bladder. The patient was scheduled for intravesical immunotherapy. Due to the size of the primary lesion (5 mm) and the radicality of the original resection no repeated transurethral electroresection of the tumor of the bladder (re-TURT) was performed.

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine therapy was started 5 weeks after transurethral resection of the tumor (TURT). The vaccine was an attenuated strain of Mycobacterium bovis (Onco BCG 100 formulation, Biofarm, Lublin, Poland, containing at least 300 million live, attenuated mycobacteria of the Brazilian Moreau substrain dissolved in saline in 1 ampoule of 100 mg). An induction course was introduced – 6 instillations were administered in weekly intervals. After the first 2 doses the patient reported increases in body temperature of up to 37.5°C as well as urgency episodes.

After 6 weeks from the completion of the induction course cystoscopy and urine cytology were performed and no abnormalities were found.

During a follow-up visit in a urology clinic DRE revealed a very hard non-painful left prostatic lobe with an uneven surface, which was suspected of neoplastic hyperplasia. In line with the European Association of Urology Guidelines(1), the patient was scheduled for a core biopsy of the prostate based on rectal examination results, despite a low PSA level (2.1 ng/ml in the pre-operative period). In the group of patients with PSA in the range of 2.1–3 ng/ml the risk of prostate cancer diagnosis is 23.9% (European Association of Urology Guidelines)(1). The biopsy was conducted 3 months after BCG therapy completion.

Twelve samples in total were collected under local anesthesia, including heterogeneously hypoechoic foci located in the peripheral zone on the left side. Histopathological examination revealed multifocal low-grade prostatic intraepithelial neoplasia (LG-PIN) in the right lobe of the prostate.

Twelve samples in total were collected under local anesthesia, including heterogeneously hypoechoic foci located in the peripheral zone on the left side. Histopathological examination revealed multifocal low-grade prostatic intraepithelial neoplasia (LG-PIN) in the right lobe of the prostate.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 61 lat, konsultowany w poradni urologicznej z powodu dolegliwości z dolnych dróg moczowych. W badaniu DRE (digital rectal examination – przezodzbiorniczce palpacyjne badanie serteczka) stwierdzono nieznacznie powiększony, niebolesny gruczoł krokowy o prawidłowej spoiwości i gładkich zarysach. Stężenie PSA (prostate-specific antigen – swoisty antigen serteczowy) 2,1 ng/ml.

W analizie moczu erytrocyty 10–15 wpp.

Pacjent zgłaszał częstomocz dzienny i nykturię oraz upożyczenie parcia nagłą, przy prawidłowym strumieniu moczu. W badaniu USG jamy brzusznej nie stwierdzono niepewnościowoświ w zakresie górnych dróg moczowych. Biorąc pod uwagę brak efektów terapii solifenacyną, pacjent zakwalifikowano do cystoskopii, podczas której zauważono 5-milimetrową zmianę brodawkowatą, położoną w okolicy ujścia moczowodu lewego. Wykonano przeczewkową elektroresekcję zmiany, usuwając ją en bloc. Pobrano również wycinki z podejrzanej śluzówki ściany tylnej.

W badaniu histopatologicznym wycinków z guza stwierdzono „Urothelial carcinoma high-grade pT1, zmiana usunięta dość czysto”. Ponadto rozpoznano carcinoma in situ w wycinkach pobranych ze ściany tylnej pęcherza mocowego. Pacjenta zakwalifikowano do immunoterapii dopęcherzowej. Ze względu na wielkość zmiany pierwotnej (5 mm) i radykalność resekcji pierwotnej nie wykonano re-TURT (powtórna elektroresekcja przeczewkowa guza pęcherza).

Terapię z użyciem szczepionki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stanowiącej atenuowany szczep Mycobacterium bovis (preparat Onco BCG 100, Biofarm, Lublin, zawierający w 1 amp. 100 mg co najmniej 300 mln żywych, atenuowanych prątków podszczepu brazylijskiego Moreau, rozpuszczonego w soli fizjologicznej), rozpoczęto 5 tygodni po TURT. Zastosowano kurs indukcyjny: 6 wlewek podawanych w odstępach cotygodniowych. Po 2 pierwszych dawkach pacjent zgłaszał zwyki temperatury ciała do 37,5°C oraz pojawiały się parcia nagłące.

Po 6 tygodniach od zakończenia kursu indukcyjnego wykonano cystoskopię oraz badanie cytologiczne moczu, nie stwierdzając niepewnościowosci.

W trakcie wizyty kontrolnej w poradni urologicznej badanie DRE ujawniło, że lewy płat serteczka jest bardzo twardy, o nierównej powierzchni, niebolesny, podejrzany o rozrost nowotworowy. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urolologicznego (European Association of Urology Guidelines)(2) pacjent zakwalifikowano do biopsji rdzeniowej serteczka na podstawie wyniku badania per rectum pomimo niskiego stężenia PSA (2,1 ng/ml w okresie przedoperacyjnym). W grupie pacjentów z PSA w zakresie 2,1–3 ng/ml ryzyko wykrycia raka serteczka wynosi 23,9% (European Association of Urology Guidelines)(2). Biopsję wykonano 3 miesiące po zakończeniu terapii BCG.

Pobrano w znieczuleniu miejscowym łącznie 12 wycinków, uwzględniając ogólną o niejednorodnie obniżonej echoge-
**Fig. 1.** Transrectal ultrasound of the prostate. Endorectal 9 MHz end-fire probe. Sagittal view. Hypoechoic lesion (22 mm × 20 mm) located in the peripheral zone on the left corresponds with a hard nodule.

**Fig. 2.** Transrectal ultrasound of the prostate. Endorectal 9 MHz end-fire probe. Transverse view. Bulky hypoechoic lesion originating from the peripheral zone of the left prostatic lobe.

**Ryc. 1.** Ultrasonografia przezodbytnicza stercza. Głowica end-fire 9 MHz. Obraz w projekcji strzałkowej. Ognisko hipoechogeniczne o wymiarach 22 mm × 20 mm, położone w strefie obwodowej stercza po stronie lewej odpowiada twardemu guzkowi w badaniu per rectum.

**Ryc. 2.** Ultrasonografia przezodbytnicza stercza. Głowica end-fire 9 MHz. Obraz w projekcji poprzecznej. W strefie obwodowej po stronie lewej rozległe ognisko hipoechogeniczne.

**Fig. 3.** Transrectal ultrasound of the prostate. Endorectal 9 MHz end-fire probe. Transverse view. Color Doppler examination demonstrating blood flow within the suspicious lesion.

**Ryc. 3.** Ultrasonografia przezodbytnicza stercza. Głowica end-fire 9 MHz. Obraz w projekcji poprzecznej. Badanie w opcji dopplera kolorowego. Obraz przepływu krwi w obrębie ogniska podejrzanego.

**Fig. 4.** Transrectal ultrasound of the prostate. Endorectal 9 MHz end-fire probe. Sagittal view. Hypoechoic lesion reaching beyond the midline part of the prostate.

**Ryc. 4.** Ultrasonografia przezodbytnicza stercza. Głowica end-fire 9 MHz. Obraz w projekcji strzałkowej. Ognisko podejrzone przekracza płaszczyznę pośrodkową stercza.
prostate, while *prostatitis chronica granulomatosa cum necrosi coagulativa telarum* was found in samples from the right lobe, indicating a serious suspicion of tuberculosis origin of the lesions. The patient received consultation in a tuberculosis clinic; however, no indications were found for anti-tuberculosis treatment.

The patient was prescribed with ofloxacin to be taken twice daily for 3 weeks. Eight months after TURT cystoscopy, DRE and TRUS were conducted and samples were taken from lesions with suspected cancer relapse. Rectal examination after 2 months from the biopsy revealed that the left lobe of the prostate is very hard, uneven. TRUS conducted in a reference center revealed an enlarged prostate of 45.6 ml in volume. The peripheral zone on the left, the apex of the prostate in the midline and the area of the membranous urethra on the left were hypoechogenic (Fig. 1, 2, 3, 4, 5). Fine hyperechogenic foci with the largest one characterized by reverberations (probably gas) were found (Fig. 6). Adenomatous enlargement of the transitional and central zones was observed. Seminal vesicles were without abnormalities.

In line with the European Association of Urology Guidelines, due to the presence of a high-grade neoplasm in the original TURT the patient underwent cystoscopy every 3 months. Liquid-based urine cytology was also regularly performed due to the original diagnosis of *carcinoma in situ*.

In histopathological examination of samples taken during flexible cystoscopy low-grade intraductal neoplasia was found in a 1-millimeter sample taken from the neck/left wall niczności wypełniające strefę obwodową po stronie lewej. W badaniu histopatologicznym w płacie prawym stercza stwierdzono wieloogniskowo LG-PIN (*prostatic intraepithelial neoplasia, low-grade* – neoplasja śródnabłonkowa stercza niższego stopnia), natomiast w wycinkach z płata lewego *prostatitis chronica granulomatosa cum necrosi coagulativa telarum* – poważne podejrzenie tła gruźliczego zmian. Pacjent był konsultowany w poradni leczenia gruźlicy, nie znaleziono jednak wskaźań do leczenia przeciwgruźliczego.

Pacjentowi zalecono przyjmowanie ofloksacyny 2 razy dziennie przez 3 tygodnie. Osiem miesięcy po TURT wykonano cystoskopię, DRE i TRUS; pobrano wycinki z ognisk podejrzanym o wznowę nowotworową. W badaniu per rectum wykonanym 2 miesiące po biopsji stwierdzono, że lewy płat stercza jest bardzo twardy, o nierównej powierzchni, niebolewy. W badaniu TRUS wykonanym w ośrodku referencyjnym stwierdzono powiększony stercz, o objętości 45.6 ml. Strefa obwodowa po stronie lewej, szczyt stercza pośrodkowo oraz okolica cewki błoniastej po stronie lewej hipoechogeniczne (ryc. 1, 2, 3, 4, 5). Drobne ogniska hiperechogeniczne z rezerberacjami (prawdopodобnie gaz) w największym ognisku (ryc. 6). Strefy przejściowa i centralna gruczolakowato powiększone. Pęcherzyki nasiennwe bez zmian.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urolologicznego ze względu na obecność nowotworu high-grade w pierwotnej TURT pacjent był poddawany ocenie cystoskopowej co 3 miesiące. Wykonywano również regularnie cytologię cienkowarstwową moczu z uwagi na pierwotnie stwierdzane *carcinoma in situ*.

W badaniu histopatologicznym wycinków pobranych w trakcie cystoskopii giętkiej stwierdzono w 1-milimetro-
and posterior wall. A relatively intense chronic inflammatory infiltration with epitheloid cell granuloma was observed in a sample from a polypous mucosa of the prostatic urethra.

In rectal examination performed 9 months after TURT the prostate was very hard on the left side. Transrectal ultrasound scan revealed a peripheral zone on the left side filled with hypoechoic foci with signs of extraprostatic infiltration (Fig. 7, 8). A core biopsy of the prostate was conducted under neurovascular bundle block. Three samples each were taken bilaterally from the base and four samples each were taken bilaterally from the apex (Fig. 9, 10).

The histopathological report stated the following: "Inflammatione chronica partim granulomatosa et cum necrose focali in samples from the base of the left lobe. Inflammatione chronica partim granulomatosa et cum necrose focali in the apex of the left lobe" (Fig. 11).

During a follow-up visit in a clinic 14 months after TURT rectal examination revealed a very hard, non-painful left lobe of the prostate. The patient did not report complaints associated with the lower urinary tract. Cystoscopy did not reveal any foci with suspected neoplastic hyperplasia. Blood PSA level was 2.4 ng/ml. The result of a liquid-based cytology of urine sediment was negative.

**Discussion and conclusions**

BCG therapy is currently the most effective immunotherapy method used for the treatment of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Due to the common use of this type of therapy urologists are aware of the most frequent adverse reactions occurring during the therapy, both local and systemic ones\(^2\).
Granulomatous prostatitis of tuberculosis origin is an exceptionally rare complication of intravesical therapy. In approximately 40% of cases, an increased PSA level is observed as a result of intravesical instillations (3). Symptomatic, mycobacterial prostatitis, which requires a 3-month antimycobacterial drug therapy, may be accompanied by symptoms of irritation in the lower urinary tract, pain in the perineum, episodes of hematuria towards the end of micturition, sterile purulent discharge from the urethra and compromised fertility. Histopathological assessment of samples taken from the prostate is recommended if elevated PSA levels persist for more than 3 months. However, no algorithm of optimal treatment has been determined for the cases in which granulomatous prostatitis with little or no symptoms is diagnosed (4). Immunotherapy should be stopped and antimycobacterial treatment should be considered (5).

In the present case, the patient was referred for a core biopsy of the prostate due to a justified suspicion of concomitant bladder and prostate cancer. In the early follow-up period, the presence of a hard or even very hard, non-painful lesion was determined already after an induction course of BCG, while no signs of prostatitis were observed.

Gray-scale, Doppler and elastography ultrasound scans showed a hypoechoic lesion with irregular contours, distinct blood flow and significantly increased density, which did not lose sonographic signs of malignant hyperplasia and even seemed to infiltrate the extraprostatic area despite the discontinuation of the intravesical therapy.

An atypical finding for a prostate ultrasound image were fine hyperechoic foci with reverberation bands dispersed in the hypoechoic lesion, which could have corresponded to necrotic foci found in biopsy specimens.

Omówienie i wnioski

Terapia BCG jest obecnie najsilniejszą metodą immunoterapii stosowaną w leczeniu nienaciekającego mięśniówki przejściowo-nabłonkowego raka pęcherza moczowego. Ze względu na jej powszechne stosowanie urologi są świadomi najczęstszych objawów niepożądanych towarzyszących terapii, zarówno miejscowych, jak i ogólnych (2).

Ziarniniakowe zapalenie stercza o podłożu gruźliczym jest wyjątkowo rzadkim powikłaniem immunoterapii dopęcherzowej. W około 40% przypadków w związku z wlewami dopęcherzowymi obserwuje się wzrost PSA (3). Symptomatycznemu, prątkowemu zapaleniu stercza, które wymaga 3-miesięcznej kuracji lekami przeciwpączkowymi, mogą towarzyszyć objawy podrażnieniowe z dolnych dróg moczowych, ból w kroczu, epizody krwiomoczu pod koniec miktacji, jałowy wyciek z cewki mocowej oraz upośledzenie płodności. Zaleca się przeprowadzenie oce- ny histopatologicznej wycinków ze stercza w przypadku stwierdzenia podwyższoną PSA przez ponad 3 miesiące. Nie ustalono jednak schematu optymalnego leczenia w przypadku stwardzenia bez- lub skapoobajawowego ziarniniakowego zapalenia stercza (4). Należy zakończyć immunoterapię oraz rozważyć leczenie przeciwpączkowe (5).

W opisywanym przypadku kierowano pacjenta na biopsyę rdzeniową stercza z powodu uzasadnionego podejrzenia współistnienia raka pęcherza moczowego oraz raka stercza. We wczesnym okresie obserwacji tylko po indukcj-
Unfortunately, transrectal ultrasound imaging does not offer sufficient ability to differentiate between hypoechoic lesions of inflammatory and/or neoplastic nature\(^6\). Although rectal examination performed before the instillations demonstrated only enlargement of the prostate that suggested benign, adenomatous hyperplasia, unfortunately, a transrectal ultrasound scan was not performed at the time which could have been the point of reference for images of the prostate obtained after induction BCG therapy. Therefore, in our opinion, not only thorough physical examination, but also imaging of the prostate is justified in patients referred for intravesical therapy, since it allows for comparison of the condition of the prostate with the image from before the therapy.

**Conflict of interest**

Authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

**References / Piśmiennictwo**

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al.; European Association of Urology: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124–137.

2. Koya MP, Simon MA, Soloway MS: Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006; 175: 2004–2010.

3. Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z, Cypele H, Siegel YI, Faitelovich S et al.: Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2000; 164: 1546–1549.

4. LaFontaine PD, Middleman BR, Graham SD Jr, Sanders WH: Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. *Urology* 1997; 49: 363–366.

5. Joaquim A, Custódio S, Pimentel FL, Matos JF, Peixoto V, Faria AL et al.: Bacillary prostatitis after intravesical immunotherapy: a rare adverse effect. *Case Rep Oncol* 2012; 5: 80–83.

6. Szopiński T, Nowicki A, Záťura F, Gołąbek T, Chłosta P: Novel trends in transrectal ultrasound imaging of prostate gland carcinoma. *J Ultrason* 2014; 14: 306–319.