

De novo, hormonszenzitív, metasztatikus prosztata-adenocarcinoma ritka klinikai megjelenése és annak ellátása egy eset bemutatásán keresztül

Anik Mercédesz Amelita dr.¹, Mangel László dr.², Szántó Árpád dr.¹, Damásdi Miklós dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Urológiai Klinika, Pécs (igazgató: Szántó Árpád)

²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ Onkoterápiás Intézet, Pécs (igazgató: Mangel László)

Levelezési cím:

Dr. Damásdi Miklós

Pécsi Tudományegyetem,

Klinikai Központ, Urológiai

Klinika, 7621 Pécs,

Munkácsy Mihály utca 2.

E-mail: damasdi.miklos@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÓ

Bevezetés: A de novo, áttétes, hormonszenzitív prosztatarák (M1HSPC) a prosztatarák (PC) mintegy 5-10%-át teszi ki, azonban a PC-hez kapcsolódó halálesetek közel 50%-áért felelős. Az áttétek elsősorban a csontrendszert érintik, azonban a csontvelő-érintettség igen ritka.

Anyag és módszer: Egy 71 éves férfi beteg néma, makroszkópos, alvadékos vörvizezéssel jelentkezett egyetemünk sürgősségi ambulanciáján. A vérvizsgálat thrombocytopeniát, emelkedett májfunkciós értékeket, veseelégtelenséget, enyhe elektrolitegyensúly-zavart, mérsékelt anémiát és enyhe gyulladásos érték eltérést mutatott. A konzervatív kezelés ellenére nem javuló vörvizezés háttérben diszszeminált intravaszkuláris coagulopathia (DIC) igazolódott. Kivizsgálása során konvencionális CT-vizsgálat parailiacalis, supraclavicularis lymphadenopathiát igazolt, emellett fizikális vizsgálat során (rektális digitális vizsgálat, RDV) felmerült a prosztatarák lehetősége is. Kiegészítő tumormarker, PSA-vizsgálat (totál PSA) történt, amely jelentős eltérést, emelkedett értéket, 159 ng/ml igazolt, majd protokoll szerinti transrectalis ultrahang-vezérelte prosztatabiopszia történt, amely Gleason Grade 4+4, ISUP 4 adenocarcinómát igazolt. Androgén deprivációs terápia (ADT), majd később abirateron-acetát kezelés indult. A jelentős PSA-eltérés, illetve a konvencionális staging vizsgálati eredmények ismeretében kiegészítő PSMA PET CT-vizsgálat elvégzését kezdeményeztük. Hematológusokkal folytatott konzultációt követően csontvelő-biopszia történt, amelynek eredménye prosztata-adenocarcinoma metasztatizálásának felelt meg (PSA-, AR+ fenotípus). Az alkalmazott kombinált ADT- és ARTA-kezelések mellett kasztrációrezisztens állapot alakult ki, majd a diagnózis felállítását követően 5 hónappal a beteg alapbetegségének szövődményei következtében elhunyt.

Következtetés: A beteg klinikai tünetei, döntően a makroszkópos, alvadékos néma vörvizezés, illetve a negatív urológiai kórelőzmény, egyéb vizsgálati eredmények hiánya

De novo Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Rare Clinical Presentation, a Case Report

Introduction: De novo, synchron metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (M1HSPC) accounts for approximately 5-10% of prostate cancers (PC), nevertheless, it is responsible for nearly 50% of PC-related deaths. The metastases generally affect the skeletal system, while bone marrow involvement is rare.

Materials and methods: A 71-year-old male patient was presented to our university's emergency department with macroscopic, clotted hematuria. Blood tests revealed thrombocytopenia, elevated liver function values, kidney failure, mild electrolyte imbalance, moderate anemia, and mild inflammatory value alterations. Despite conservative treatment, the persistent hematuria was confirmed to be due to disseminated intravascular coagulation (DIC). Additional conventional CT examination confirmed parailiac lymphadenopathy and supraclavicular lymphadenopathy, and during the physical examination (digital rectal examination, DRE), the possibility of prostate cancer also revealed. Tumor marker test for prostate cancer (total PSA) was conducted, which showed highly elevated level (PSA 159 ng/ml). Due to the patient's deteriorating condition, he was admitted to the intensive care unit. Later on transrectal ultrasound-guided prostate biopsy was performed, which confirmed a Gleason Grade 4+4, ISUP 4 adenocarcinoma. Androgen deprivation therapy (ADT, LHRH antagonist, degarelix) was initiated, which was later supplemented with abiraterone acetate and prednisone. Due to significant PSA deviation and the results of conventional staging investigations, PSMA PET CT examination was indicated. Following consultations with hematologists, bone marrow biopsy was performed, which corresponded to metastases of prostate adenocarcinoma (PSA-, AR+ phenotype). Later on castration-resistant state appeared, the patient's general condition and ongoing bone marrow insufficiency contraindicated the initiation of second line chemotherapy. The patient passed away five months after the diagnosis was established.

nehezítették a korai, pontos diagnózis felállítását. A fizikális vizsgálat (RDV), férfiaknál a PSA, mint szervspecifikus tumor-marker, további képalkotó vizsgálatok, valamint esetünkben a PSMA PET CT, és a társszakmák bevonása segítették a beteg diagnózishoz történő jutását, illetve annak birtokában a viszonylag gyors szisztémás kezelés megkezdését. A DIC mögötti másodlagos folyamatok, mint például esetünkben a prosztatacarcinoma feltérképezése komplex feladat. A kezdeti tüneti terápia (a vérvizelés konzervatív módon történő uralása, vérkészítmények adása) átmeneti javulást ugyan eredményezett, de a beteg általános állapotában történő radikális javulást az új generációs ARTA (abirateron-acetát) és ADT-kezelések hozták. Jelenleg nincs magas szintű evidenciával bíró és széles körben elfogadott kezelési terv csontvelő-érintettséggel együtt járó metasztatikus prosztata-daganat kezelésére. A rendelkezésre álló irodalmi adatok következetesen az ADT-, majd kemoterápia/ARTA-kezelést ajánlanak, triplet terápia (ADT + ARTA + kemoterápia) a betegek általános állapota miatt általában nem javasolt.

KULCSSZAVAK

CSONTVELŐ-METASZTÁZIS, PROSZTATA-ADENOCARCINOMA, DISSZEMINÁLT INTRAVASZKULÁRIS COAGULOPATHIA (DIC), ABIRATERON-ACETÁT, ANDROGÉN DEPRIVÁCIÓS TERÁPIA (ADT)

Conclusion: The patient's clinical symptoms, primarily silent macroscopic hematuria and the absence of urological history and previous results, made the establishment of an accurate diagnosis more complicated. Physical examinations (DRE), PSA as a prostate-specific tumor marker, further imaging studies, and in our case, the PSMA PET CT, along with the consultations of related specialties, facilitated the patient's journey to a proper diagnosis and the initiation of early systemic treatment. Mapping out secondary processes behind DIC, such as prostate carcinoma in our case, is a complex task. The initial symptom therapy (managing hematuria and administering blood products) led to temporary improvement, but a radical improvement in the patient's overall condition came from and the introduction of new-generation ARTA (abiraterone acetate) and ADT treatments, after having histopathological diagnosis. Currently, there is no generally accepted evidence-based treatment plan for metastatic prostate cancer with bone marrow involvement. Available medical literature consistently recommends ADT followed by chemotherapy/ARTA treatment; triplet therapy (ADT + ARTA + chemotherapy) generally is not recommended due to the general condition of the patient.

KEYWORDS

BONE MARROW METASTASIS, PROSTATE ADENOCARCINOMA, DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC), ABIRATERONE ACETATE, ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY (ADT)

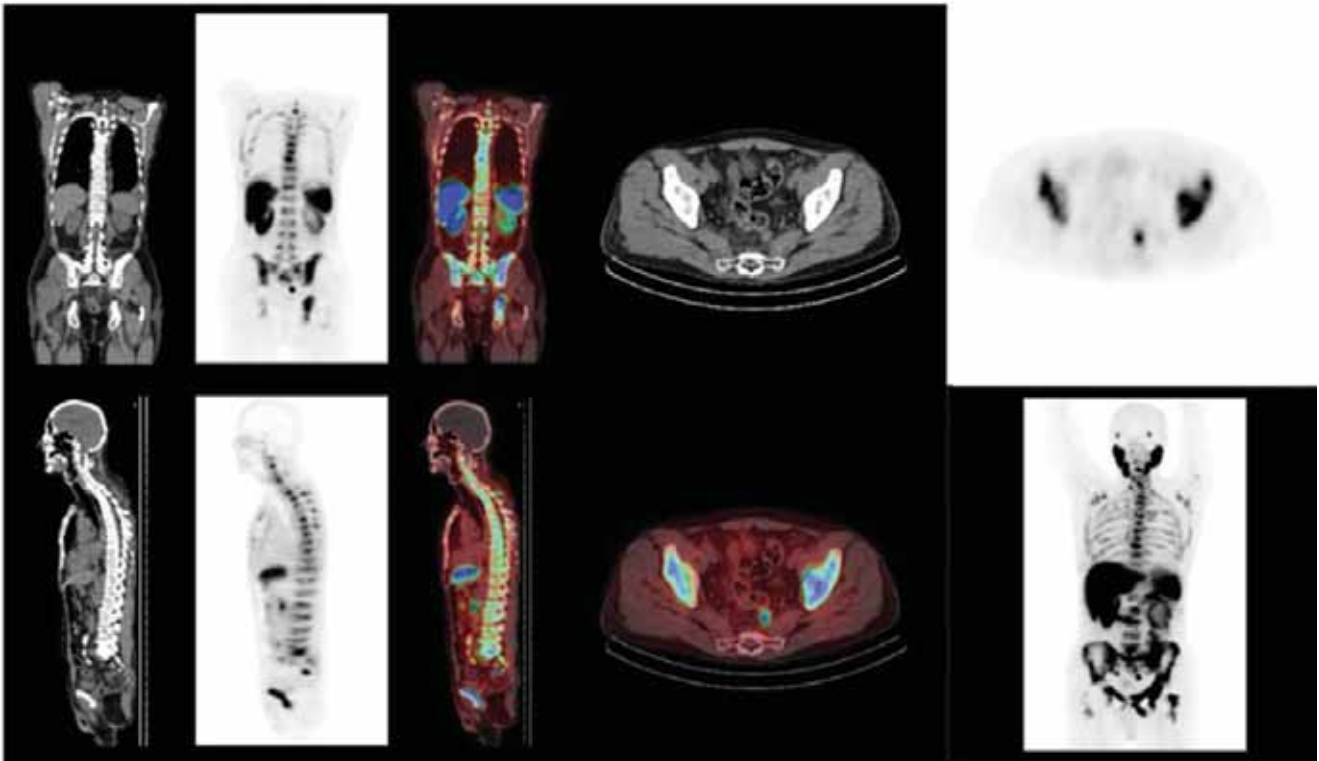
Bevezetés

A prosztatarák a második leggyakoribb daganatos megbetegedés férfiakban (9). A prosztata-daganatos betegeket kiterjedés alapján alábbi csoportokra osztjuk: lokalizált, lokálisan előrehaladott, és generalizált folyamatok. Szövettani eredmények alapján leggyakoribb hisztopatológiai kép az adenocarcinoma, ezt követik a tranzicionális, illetve a neuroendokrin tumorok. A betegség a korai fázisban legtöbbször tünetmentes, azonban előrehaladott esetekben a betegek nem specifikus tünetekről, mint csontfájdalom, hasi fájdalom, derékfájdalom, vérvizelés számolnak be. A PC leggyakrabban hematogén szóródással (csontváz, tüdő, máj), illetve nyirokkeringés útján terjedhet (regionális és extraregionális nyirokcsomók). A csontvázrendszer mellett csontvelő-érintettség jelenléte irodalmi ritkaság, és még ritkább esetben fordul elő szövődményként disszeminált intravaszkuláris coagulopathia (DIC) (1–3).

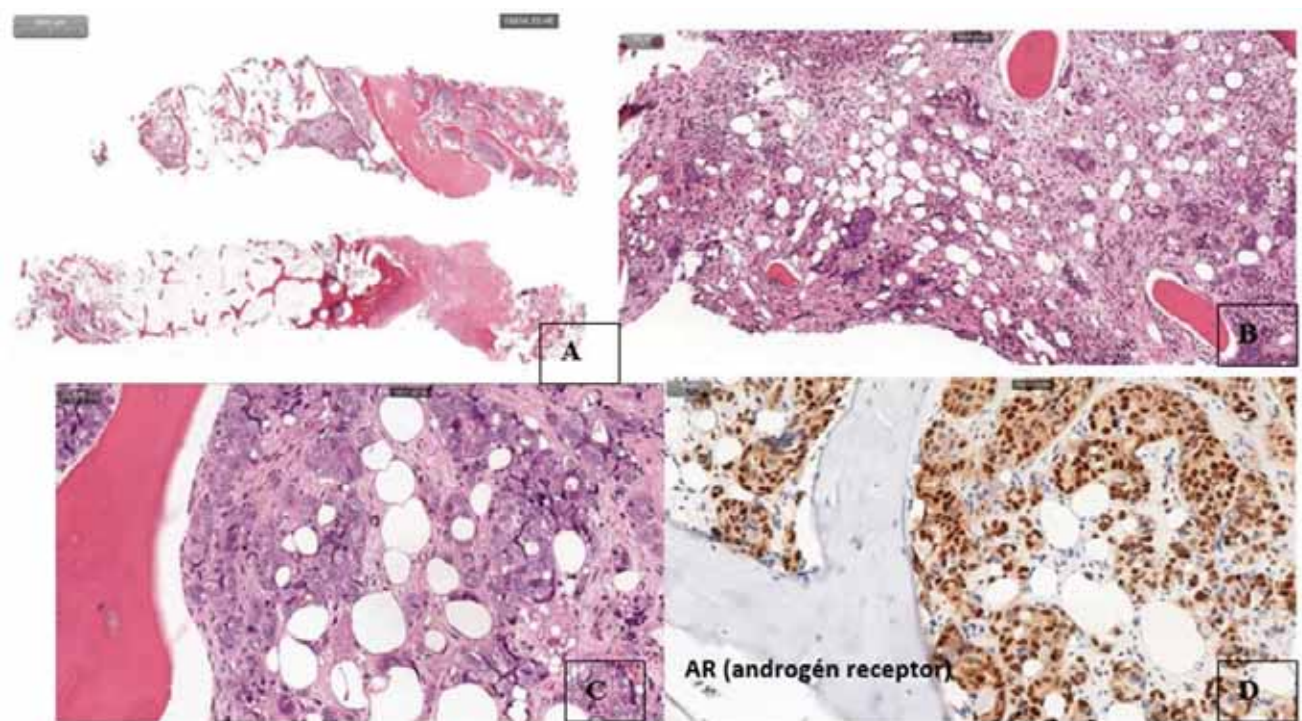
Esetismertetés

A Pécsi Tudományegyetem sürgősségi ambulanciáján egy 71 éves férfi beteg makroszkópos, alvadékos

néma vérvizeléssel jelentkezett. Sürgősségi betegellátás keretében elvégzett laborvizsgálatok során thrombocytopenia, emelkedett májfunkciós értékek, veseelégtelenség, enyhe elektroliteltérés, mérsékelt anémia, enyhe gyulladós paraméteremelkedés igazolódott. Kiegészítő laborvizsgálatok, döntően alvadológiai paraméterek vizsgálata (thrombin idő 20,8 sec, INR 1,4, fibrinogén 0,84 g/l, thrombocytaszám 54 g/l), illetve ClotPro® mérések történtek, amelyek DIC jelenlétét igazolták. Hematológiai konzultáció történt, amelynek alapján a beteg thrombocyta, friss fagyasztott plazma, krioprecipitátum és hemokomplettan szövődménymentes transzfúziójában részesült. A kiegészítő mellkas-has-kismedence CT képalkotó vizsgálatok parailiacalis, illetve supraclavicularis patológiás méretű nyirokcsomók jelenlétét igazolták. A rektális digitális fizikális vizsgálat alapján felmerülő a prosztata malignus eltérése miatt kiegészítő tumor-marker, totál PSA-vizsgálatot végeztünk, amely jelentősen emelkedett korspecifikus (159 ng/ml), illetve PSA-denzitás (PSAD 3,18 ng/ml/cm³) értékeket mutatott. A beteg állapotromlása miatt intenzív osztályos elhelyezése, majd helyi érzéstelenítésben transrec-

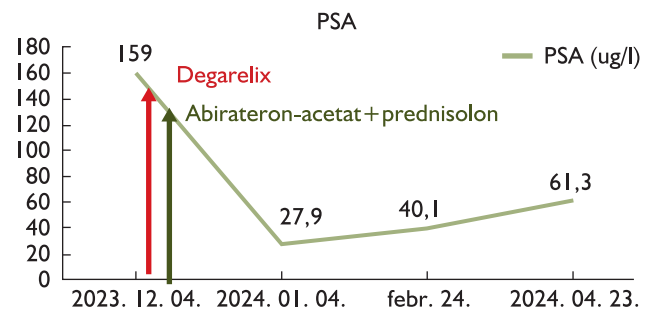


1. ÁBRA: PSMA PET CT-FELVÉTELEK, AMELY MULTIPLEX PATOLÓGIÁS CSONTMETASZTÁZISOK, ILLETVE REGIONÁLIS NYIROK-CSEMÓ-METASZTÁZISOK JELENLÉTÉT IGAZOLTA

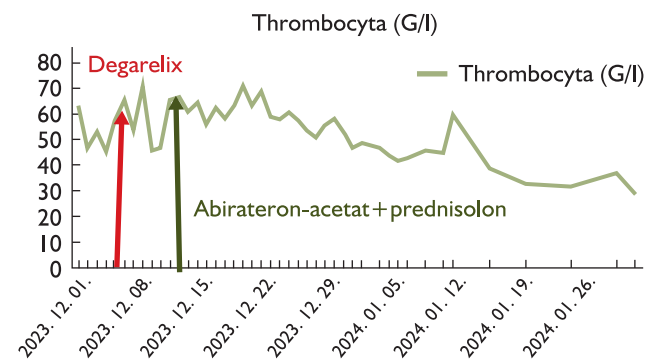


2. ÁBRA: CSONTVELŐ-BIOPSZIA SZÖVETANI FELDOLGOZÁSA (H ÉS E FESTÉS A, B, C KÉPEKEN, D KÉPEN ANDROGEN RECEPTORFESTÉS) LÁTHATÓ. SZÖVETANI EREDMÉNY PROSZTATA-ADENOCARCINOMÁNAK MEGFELELŐ PSA-NEGATÍV, AR-POSITÍV CSONTVELŐ-METASZTÁZIST IGAZOLT

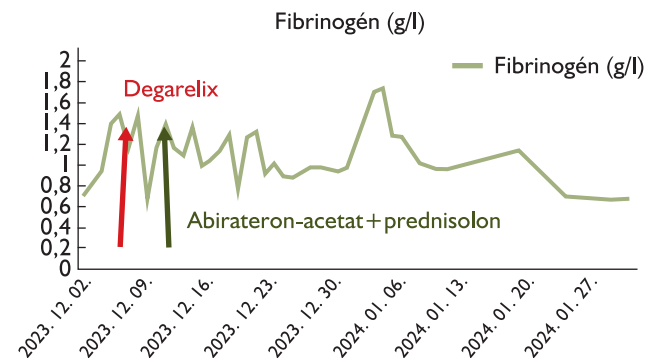
talís ultrahang-vezérelte sextáns prosztatabiopszia történt (5). A szövettani eredmény adenocarcinoma, Gleason Grade 4+4, ISUP 4 folyamatot igazolt, perineurális, limfovaskuláris invázió jeleivel, az összes core minta pozitivitása mellett. Hormonszenzitív, de novo, szinkron metasztatikus, és az első felmérés alapján low volume, low risk (csontmetasztázisok, illetve visceralis szerv érintettségének hiánya) áttétes prosztata-adenocarcinoma alapján ADT-kezelést indítottunk (LHRH-antagonista, degarelix) (8). A második lépésben elvégzett PSMA PET-vizsgálat alapján, a rizikóbecslés újraértékelésével, a beteg kezdeti emelkedett vesefunkciós, illetve májfunkciós eredményeit is figyelembe véve ARTA-kezelést, azon belül abirateron-acetát kezelést kezdtünk. Áttekintve az abirateron-acetát gyógyszeralkalmazási előírát, illetve törzskönyvét Child–Pough-meghatározás (Child Class A) alapján a beteg teljes, napi 1000 mg dózisú abirateronkezelése mellé 5 mg prednisolon készítményadagolást is elkezdünk. A készítmények megindítása előtt a beteg kemoterápiás kezelésének lehetőségéről (docetaxell/cabazitaxel) mind hematológiai, mind pedig onkológiai egyeztetést követően arra az álláspontra helyezkedtünk, hogy a vélhető csontvelő-érintettség miatt a beteget a kemoterápiás kezeléssel igen komoly rizikónak tennénk ki és végül a haszon/kockázat elvét mérlegelve azt elvetettük. A kivizsgálás során konvencionális képalkotó CT-vizsgálat, illetve induló PSA-eredmény, és a klinikai kép alapján további diagnosztikai vizsgálat, PSMA PET (1. ábra) elvégzése mellett döntöttünk, amelynek eredménye megerősítette a beteg kiterjedt, multiplex csontvázrendszeret érintő folyamatát, a regionális parailiacalis patológiás nyirokcsomók jelenléte mellett. A csontvelő-elégtelenség jelei miatt esetleges egyéb, az alapbetegsége mellett megjelenő folyamat kizárása céljából csontvelő-biopsziát végeztünk, amelynek szövettani eredménye prosztataeredetű adenocarcinoma csontvelő-metasztázisát igazolta. A kórszövettani vizsgálat érdekessége, hogy a minta PSA-negatív, AR-pozitív fenotípust véleményezett (2. ábra). Összességében a beteg klinikai onkológiai állapotát ezt követően M1 HSPC high risk, high volume betegségként értékelve a megkezdett kombinált terápiát (ADT + Abi) dózisredukció mellett zoledronsav-kezeléssel egészítettük ki. Kiegészítő molekuláris genetikai vizsgálatokat (BRCA 1/2 meghatározás) is elvégeztünk, de azok negatív eredménnyel zárultak. A kombinált kezelésre adott korai PSA-választ kifejezetten kedvezőnek értékeltük (PSA 27,9 ng/ml, 1 hónapos kezelést követően), miközben a beteg általános állapota, illetve kismérvű vércépeszervi eredményei is javultak, további folyamatos szubsztitúciós terápiát nem igényelt. A 3 hónapos kontroll laborvizsgálat kedvezőtlen, biokémiai, PSA-relapszus jeleit mutatta (27–40–61 ng/ml), a beteg általános



3. ÁBRA: A BETEG PSA-VÁLASZA AZ ALKALMAZOTT KEZELÉSRE



4. ÁBRA: A BETEG THROMBOCYTASZÁM-VÁLTOZÁSA DIC-BEN A KEZELÉS ALATT



5. ÁBRA: A BETEG FIBRINOGENSZINT-VÁLTOZÁSA DIC-BEN A KEZELÉS ALATT

állapota azonban ismételtelen romlott, újra intézeti elhelyezést igényelt. Az alkalmazott szubsztitúciós kezelése ellenére a továbbra is fennálló vércépeszervi, máj-, illetve vesefunkciós értékek romlása miatt az abirateronkezelést felfüggesztettük, a beteg továbbra sem volt alkalmas kemoterápiás kezelés megkezdésére. A mindenre kiterjedő intézeti (urológiai, onkológiai, hematológiai) ellátás ellenére a beteg a kezelés megkezdését követő 5. hónapban többszervi elégtelenségben elhunyt.

Megbeszélés

Prosztatakarcinóma kivizsgálás részeként a fizikális vizsgálat (RDV), további képalkotó vizsgálatok, mint a PSMA PET CT, és az összefonódó szakmák bevonása továbbra is alapvető fontosságú a pontos diagnózis megállapításához és a megfelelő terápia megkezdéséhez. A korai, rendelkezésre álló konvencionális képalkotó, illetve szövettani eredmények alapján a jelen beteg onkológiai stádiumát de novo, szinkron, hormonszenzitív, metasztatikus low risk, low volume prosztata-adenocarcinomaként határoztuk meg. A beteg általános állapota, DIC-re utaló klinikai képe, a metasztázisok elhelyezkedése, száma (regionális, illetve extraregionális metasztázisok) viszont ellentmondtak az alacsony kockázatnak, így a jelenleg elérhető legmagasabb (mind szenzitivitásban, mind pedig specificitásban) radiológiai képalkotó vizsgálat elvégzése mellett döntöttünk. A beteg általános állapota ugyan nem tette lehetővé, hogy az igazolt high risk betegségben kemoterápiával kombinált, triplet kezelést kezdjünk, de az irodalmi adatokkal egyezően az abirateron-acetát kezelés folytatásának szükségességét megerősítette (4, 6, 10).

Az ADT-, ARTA-kezelés megkezdése a beteg látványos klinikai állapot javulását, illetve kedvező irányú labor diagnosztikai ér-

tékváltozást hozott – ahogy azt a grafikai ábrák mutatják (3–5. ábra) –, de az elért eredmények csak átmenetinek bizonyultak. A korai kasztrációrezisztens állapot elérése igazolta azt, hogy a de novo csontvelő-érintettség igen rossz prognosztikai háttással bír. A rapid – 6 hónapon belüli – PSA-duplikációs idő, biokémiai relapszus alapján a szóba jöhető kezelésekre – ARTA-váltás, kemoterápia – a beteg rossz általános állapota miatt nem került sor.

Következtetés

Végezetül a makroszkópos vérvizelés differenciáldiagnózisának elvégzése komplex gondolkodást igényel, figyelembe véve, hogy a vérzés egy része nem sebészi eredetű. Másodlagos folyamatok, mint például a prosztata malignus elváltozása ugyanúgy állhatnak a disseminált intravaszkuláris coagulopathia mögött, mint egyéb onkológiai kórképek. Jelenleg nincs elfogadott, egységes irányelv a csontvelő-érintettséggel együtt járó prosztatakarcinóma kezelésére, de a betegünk gyógykezelése során szerzett tapasztalatok alapján az abirateron-acetát kezelés megfelelő alternatíva a kemoterápiás kezelésre nem alkalmas betegek számára.

Irodalom

- Adamson AS, Francis JL, Witherow RO, Snell ME. Coagulopathy in the prostate cancer patient: prevalence and clinical relevance. *Ann R Coll Surg Engl* 1993 Mar; 75(2): 100–4. PMID: 7682795; PMCID: PMC2497758.
- Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002 Jan; 8(1): 1–31. <https://doi.org/10.1177/107602960200800103>. PMID: 11991236.
- Desai M, John B, Evans G, Eddy B. Prostate cancer: beware of disseminated intravascular coagulation. *BMJ Case Rep* 2015 Mar 27; 2015: bcr2014206814. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206814>. PMID: 25819815; PMCID: PMC4386315.
- Gauthier H, Serrate C, Pouessel D, leMaignan C, Teixeira L, Culine S. Very fast recovery of acute disseminated intravascular coagulation with abiraterone acetate in a patient with bone metastases from castrate-resistant prostate cancer. *Case Rep Oncol* 2014 Sep 5; 7(3): 625–7. <https://doi.org/10.1159/000367781>. PMID: 25408654; PMCID: PMC4209259.
- Ghallab M, Ilyas U, Tran L, Amin T, Abdelmoteleb S. Disseminated Intravascular Coagulation With Excessive Fibrinolysis Following Diagnostic Prostatic Biopsy for Prostate Cancer. *Cureus* 2022 Oct 20; 14(10): e30502. <https://doi.org/10.7759/cureus.30502>. PMID: 36415381; PMCID: PMC9675043.
- Giszas B, Fritzenwanger M, Grimm MO, Stallmach A, Reuken PA. Recurrent Disseminated Intravascular Coagulation in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Case Report. *Diagnostics (Basel)* 2022 Sep 28; 12(10): 2342. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102342>. PMID: 36292031; PMCID: PMC9600388.
- Hiroshige T, Eguchi Y. Prostate cancer with disseminated carcinomatosis of the bone marrow: Two case reports. *Mol Clin Oncol* 2017 Aug; 7(2): 233–236. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1303>. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28781792; PMCID: PMC5532688.
- Ong SY, Taverna J, Jokerst C, Enzler T, Hammode E, Rogowitz E, Green MR, Babiker HM. Prostate Cancer-Associated Disseminated Intravascular Coagulation with Excessive Fibrinolysis Treated with Degarelix. *Case Rep Oncol Med* 2015; 2015: 212543. <https://doi.org/10.1155/2015/212543>. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26613055; PMCID: PMC4646996.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan; 69(1): 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620402.
- Hiroshige T, Eguchi Y. Prostate cancer with disseminated carcinomatosis of the bone marrow: Two case reports. *Molecular and clinical oncology*, 2017; 7(2): 233–236. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1303>

A szakmai anyag megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatta. A szakmai cikkben közölt információk a szerző véleményét tükrözik. Minden említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.