

НЕКРОЗА КОЖЕ ПЕНИСА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕ ХЕМОТЕРАПИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА С РЕЗИСТЕНТНИМ НЕСЕМИНОМСКИМ ТУМОРОМ ТЕСТИСА

Борислав СТИЈЕЉА¹, Радован МИЛОШЕВИЋ¹, Слободан МАРЈАНОВИЋ²

¹Клиника за урологију, Војномедицинска академија, Београд;

²Клиника за хематологију, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Највећи број болесника с узнапредовалим несеминомским тумором тестиса може бити излечен применом стандардне хемотерапије засноване на протоколима са цисплатином. Ипак, код 10-30% болесника се не постиже потпуна ремисија или долази до релапса после терапије прве линије, због чега се примењује тзв. *salvage* (спасавајућа) хемотерапија. Код болесника са гонадним несеминомским тумором у кличком стадијуму B2, после левостране ингвиналне орхикетомије, примењена је иницијална хемотерапија по протоколу *BEF*, а због испољене резистенције у даљем току по протоколу *VIP* и један циклус по протоколу *VEIP*. После постављања уринског катетера, због потпуне ретенције урина, уочава се флегмонозна упала, а потом и некроза препуцијума и коже корпуса пениса. После демаркације урађена је некретомија с аутоотрансплантом. Некроза коже пениса представља врло ретку постхемотерапијску компликацију у фази изражене периферне панцитопеније, која може бити последица токсичног деловања примењених цитостатика или развоја локалне инфекције с последичном некрозом.

Кључне речи: некроза коже пениса; хемотерапија по протоколу *VEIP*; лечење резистентног несеминомског тумора

УВОД

Степен излечења болесника са дисеминираним туморима тестиса значајно је побољшан од раних седамдесетих година 20. века увођењем винбластина и блеомицина, а касније и цисплатина у терапију, тако да се излечење постиже код око 80% мушкараца [1-3]. Ипак, код 10-30% болесника, у зависности од иницијалних прогностичких фактора, према интернационалној колаборативној групи за карцином герминативних ћелија (*International Germ-Cell Cancer Colaborative Group – IGCCCG*) се не постиже потпуна ни делимична ремисија или долази до релапса, односно рефрактерности болести после примене прве линије хемотерапије. Због тога се у овој групи болесника примењује хемотерапија по тзв. *salvage* протоколима (*VIP*, *VEIP*) [4-8]. Досад је доказано да се овом терапијом може постићи потпуна или делимична ремисија код 18-71% болесника, са стопом излечења од 20 до 25% [8-11].

Резултати великих студија показују да су најважније индикације за примену поменуте терапије у овој групи болесника следеће: релапс после потпуног одговора, прогресија после делимичног одговора (са нормализацијом вредности туморских показатеља код неоперабилних болесника) и повећање вредности хориогонадотропина (*HCG*), односно алфа-фетопротеина (*AFP*) у два мерења у интервалу од четири недеље. Најчешће описани нежељени ефекти хемотерапије по протоколу *VEIP* односе се на појединачне или збирне нежељене ефекте цитостатика овог протокола, од којих су најважнији: инсуфицијенција рада бубрега, симптоми токсичности гастроинтестиналног тракта и централног нервног система, мијелосупресија, алопеција и микроскопска хематурија [9]. У доступној литератури није описана некроза коже пениса са следственим компликацијама. У раду приказујемо болесника са овом компли-

кацијом после примене хемотерапије по протоколу *VEIP*.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Код болесника старости од 29 година је, због тумора левог тестиса, крајем 2000. године урађена ингвинална орхикетомија са патохистолошким налазом: *Tu mixtus malignus cellularum germinativum testis (Ca embryonale 90%, Seminoma 10%)*. Вредност постоперационих показатеља је била вишеструко повећана: *AFP 550*, *HCG 390*, *LDH 1280*, *GGT* б.о., а болест је била проширена до клиничког стадијума B2 са израженим ретроперитонеумском аденопатијом – Балкијево (*Bulky*) обољење. Болесник је у почетку лечен хемотерапијом по протоколу БЕП (укупно четири циклуса), а због непотпуног одговора с одржавањем ретроперитонеумске лимфаденопатије и повећаних вредности *AFP* и *HCG*, примењена су још четири циклуса хемотерапије по *salvage* протоколу ВИП. После ове терапије, која је примењена у стандардним дозама, и даље се одржала изражена болест у трбуху, због чега је крајем августа 2001. године примењен први *salvage* циклус хемотерапије по протоколу ВЕ-ИП за рефрактерне туморе герминативних ћелија.

Непосредно по завршетку петодневне примене хемотерапије долази до погоршања општег стања болесника, с израженом периферном панцитопенијом и фебрилношћу, због чега је започета адекватна антибиотска и супституциона терапија уз гранулоцитни фактор раста (*G-CSF*), а због потпуне ретенције урина, трансуретрално је постављен урински катетер. Убрзо после тога уочава се флегмонозна упала, а затим и некроза препуцијума и коже проксималног дела тела пениса. Урађен је ЕХО доплер преглед крвних судова пениса, који је био нормалан. После примењене терапије долази до нормализације крвне сли-

ке, а по одстрањивању уринског катетера болесник је могао спонтано да уринира.

После демаркације некрозе урађена је некретомија с аутоотрансплантацијом коже по Тиршовом (*Thiersch*) методу. Патохистолошки налаз одстрањене промене гласио је: *Necrosis haemorrhagica texti fibrosi subepithelialis*. У добром општем стању и са нормалним локалним постоперационим налазом на пенису болесник је пуштен кући.

ДИСКУСИЈА

У литератури су досад добро описане ране и касне компликације хемиотерапије по *salvage* протоколу *VEIP* и посебно синергистичке интеракције и фармакокинетско понашање сваког цитостатика појединачно. Изражена периферна панцитопенија са доминантном леукопенијом и агранулоцитозом која се јавља у раној фази, односно непосредно по завршетку хемиотерапије, могла би бити један од главних узрока развоја флегмонозне упале. Као отворено питање остаје дилема да ли је каснија појава некрозе препуцијума и коже проксималног дела тела пениса последица акутног токсичног деловања примењених цитостатика или последица развоја компликоване локалне инфекције коже пениса где претходно нису уочене биле какве промене после трансуретралног постављања уринског катетера. Чињеница је да су ткиво уретре, гланса и корпуса пениса остали у потпуности интактни, пошто је флегмоном, а потом и некрозом била захваћена само кожа пениса. Дилеме о узроку настанка некрозе остају и са добијеним дефинитивним патохистолошким налазом, као и са преоперационо изолованим *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* из бриса ране. У нама доступној литератури нисмо пронашли опис настанка некрозе коже пениса после флегмонозне упале у раној фази по примени хемиотерапије по протоколу *VEIP* и са потребом за аутоотрансплантом, те описани ток боле-

сти и компликације на кожи пениса захтевају даљу анализу.

ЗАКЉУЧАК

Флегмонозна упала, а потом некроза коже пениса, представља врло ретку компликацију после хемиотерапије, а може бити последица периферне панцитопеније, која се јавља непосредно по завршетку хемиотерапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loehrer PJ SR, Gonin S, Nichols C, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16(7):2500-4.
2. Farhat F, Culine S, Theodore C, et al. Cisplatin and ifosfamide with either the vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients. *Cancer* 1996; 77:1195-7.
3. Loehrer PJ, Lauer R, Roth B, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988; 109:540-6.
4. Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 1990; 66:2476-81.
5. Josefsen D, Ous S, Hoie J, et al. Salvage treatment in male patients with germ cell-tumors. *Br J Cancer* 1993; 67:568-72.
6. Ledermann JA, Holden L, Newlands ES, et al. The long-term outcome of patients who relapse after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors. *Br J Urol* 1994; 74:225-30.
7. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Prognosis after salvage treatment for unselected male patients with germ cell tumors. *Br J Cancer* 1995; 72:1026-32.
8. Motzer RJ, Green GA, McCaffrey JA, et al. Paclitaxel (T), Ifosfamide (I) and Cisplatin (P) as first-line salvage therapy for relapsed germ cell tumor (GCT) patients with favorable prognostic factors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:322a.
9. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin D, et al. Ifosfamide- and cisplatin containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 1997; 15:2559-63.
10. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14(10):2638-45.
11. Norwich A, A'Hearn R, Gildersleve J, Dearnaley D. Prognostic factor analysis of conventional dose salvage therapy of patients with metastatic non seminomatous germ cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:232.

SKIN NECROSIS OF PENIS AFTER CHEMOTHERAPY REGIMEN IN PATIENTS WITH RESISTANT NONSEMINOMATOUS TESTICULAR TUMOR

Borislav STIJELJA¹, Radovan MILOŠEVIĆ¹, Slobodan MARJANOVIĆ²

¹Department of Urology, Military Medical Academy, Belgrade; ²Department of Hematology, Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

The majority of patients with resistant nonseminomatous testicular tumor can be cured with standard chemotherapy based on cisplatin regimen. However, complete remission cannot be achieved in 10%-30% of patients, or the disease recurs after the first chemotherapy cycle, on what account the salvage chemotherapy is administered. The initial BEP chemotherapy was applied in patients with gonadal nonseminomatous tumors B2 clinical stage after the left side inguinal orchiectomy. Due to manifested resistance, further chemotherapy was given according to VIP and one cycle by VEIP regimen. Upon inserting the urinary catheter because of total urinary retention, the phlegmonous inflammation and subsequently the necro-

sis of preputial and corpus skin of the penis were observed. The necrectomy with autotransplant was performed after demarcation. The skin necrosis of penis is very rare post chemotherapy complication in the stage of evident peripheral pancytopenia that may be the result of toxic effects of the used cytostatics or development of local infection with resulting necrosis.

Key words: skin necrosis of the penis; chemotherapy according to VEIP regimen; therapy of resistant nonseminomatous tumor

Borislav STIJELJA
Klinika za urologiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd

* Рукопис је достављен Уредништву 3. 2. 2005. године.