

დავით გივინეიშვილი¹, თეიმურაზ გივინეიშვილი¹, თამარ რუხაძე², მორის ორანჯე³
 მეტასტაზური მიქსოფიბროსარკომის მქონე პაციენტის ხანგრძლივი გადარჩენა (48 თვე)
 ინტეგრალური ონკოლოგიური თერაპიის ფონზე:

სისტემური თერაპია, ფითრი და ვიტამინი C - შემთხვევის აღწერა

¹ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის კათედრა, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო; ²ონკოლოგიის და პალიატიური მედიცინის კათედრა, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო; ³კლინიკა არლესჰეიმი, არლესჰეიმი, შვეიცარია

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.06.07>

DAVID GIGINEISHVILI¹, TEIMURAZ GIGINEISHVILI¹, TAMAR RUKHADZE²,
 MAURICE ORANGE³

LONG-TIME SURVIVAL (48 MONTHS) IN A PATIENT WITH METASTATIC
 MYXOFIBROSARCOMA UNDER INTEGRATIVE CANCER CARE:
 SYSTEMIC THERAPY ALONG WITH MISTLETOE (VISCUM ALBUM) EXTRACTS AND HIGH-DOSE
 VITAMIN C – A CASE REPORT

¹Neurology & Neurosurgery Department, Tbilisi State University, Georgia; ²Palliative Medicine & Oncology Department, Tbilisi State University, Georgia; ³Klinik Arlesheim, Arlesheim, Switzerland

SUMMARY

Myxofibrosarcoma (MFS) is a rare cancer starting in the connective tissue and growing in arm or leg. High grade MFS spreads quickly and has a poor prognosis. Management of inoperable, advanced or metastatic sarcomas of the pelvis and extremities remains challenging with a median survival time of 12 to 24 months. Viscum album extracts (VAE) have strong immune stimulatory properties, cytotoxic effects, can downregulate cancer genes and inhibit angiogenesis. VAE are often used as an adjunct treatment in cancer patients but have rarely been investigated in MFS. High-dose intravenous vitamin C (IVC) has been used as a potent anti-cancer drug over the past decades. In addition, there is some clinical evidence for IVC's ability to reduce chemotherapy-related side effects and to improve quality of life also in the palliative care setting.

We present a case of a 59-year old man with high-grade MFS of the right buttock with pelvis bone infiltration and vertebral bone metastases (T3N0M1, stage IV). Along with the recommended chemoradiotherapy, an integrative treatment approach was offered and he was treated with subcutaneous and intravenous VAE and IVC. The most positive (stable disease) effect was achieved on doxorubicin and liposomal doxorubicin combined with VAE and IVC. Despite disease progression, the patient showed an extraordinary long survival (48 months) and ECOG performance status 1-2 except for the last 3 months.

We presume that integrative treatment approach might had an impact on this clinically relevant outcome and therefore should be further investigated in MFS.

Keywords: myxofibrosarcoma, integral oncology, viscum album, vitamin C

მიქსოფიბროსარკომა არის რბილქსოვილოვანი სარკომების ერთ-ერთი ყველაზე აგრესიული ნაირსახეობა. მას ახასიათებს კლინიკური გამოვლენა ზრდასრულ პოპულაციაში 50 წლის ზევით და ლოკალიზაცია კიდურებში, უპირატესად ქვედა კიდურში. ეს შემთხვევითი ქსოვილის სიმსივნე იზრდება ან უშუალოდ კანის ქვეშ ან ღრმად კუნთოვან ქსოვილთან. იგი უპირატესად ავლენს პერიფერიულ ინფილტრაციულ ზრდას, რომელიც მიყვება ვასკულურ და ფასციალურ სიბრტყეებს ექსტრა ან ინტამუსკულურად. კლინიკურად იგი ვლინდება როგორც ნელამზარდი კვანძი, ან მრავლობითი (პერიფერიულად), ან ერთიანი მასა (ღრმა მდებარეობა). მას ნაკლებად ახასიათებს ტკივილი, პირველი სიმპტომი ხშირად არის ამობურცული ქსოვილი კიდურზე. ნაკლებად აგრესიულ სახეობას ახასიათებს ხშირი ადგილობრივი რეციდივი, მაშინ როდესაც ავთვისებიანი (მაღალ-აგრესიული) ფორმა ხასიათდება მაღალი მეტასტაზური პოტენციალით. 5 წლის თავზე მიქსოფიბროსარკომა ავლენს რბილქსოვილოვან სარკომებს შორის რეციდივის მაღალ მაჩვენებელს 20-60% [1,2]. ამჟამად დიფერენციული დიაგნოზისათვის

არანაირი მოლეკულური პათოლოგიური მარკერი არ არის გამოვლენილი, ამიტომაც ციტომორფოლოგიური მაჩვენებლები რჩება ძირითად დიაგნოსტიკურ საშუალებად [3]. დაავადების პროგნოზი რამოდენიმე ფაქტორზე არის დამოკიდებული: ასაკი დაავადების დადგენის დროს (≥ 65 წელი), ინფილტრირების დონე, სიმსივნის ზომა (5 სმ ნაკლები ან მეტი), მისი ადგილმდებარეობა (პროქსიმალური თუ დისტალური) და ჰისტოლოგიური მაჩვენებლები (დაბალი ან მაღალი აგრესიულობა) [4]. მისი მკურნალობის ოქროს სტანდარტია ქირურგიული ფართო ამოკვეთა (სრულად საღი ქსოვილის ფარგლებში R0), შემდგომი რადიო ან ქიმიოთერაპიით (ქთ). რეზექცია ჩატარებულ პაციენტებში 5 წლიანი საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი იყო 76%, ქირურგიიდან 10 თვეში პაციენტთა 23%-ს განუვითარდა მეტასტაზი და მათი 72% დაიღუპა კვლევის დაკვირვების მანძილზე [5]. ყველაზე ფართომასშტაბიანმა რეტროსპექტიულმა კვლევამ, რომელშიც 908 პაციენტი შევიდა, აჩვენა 5 წლიანი გადარჩენის ინდექსი 67.7%, ქირურგიული მკურნალობა ჩატარდა პაციენტთა 92%-ს [6]. შორეული მეტასტაზები განუვითარდა პაციენტთა 28%-ში, რომელთა საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ იყო შემცირებული, იმათთან შედარებით, ვისაც მეტასტაზი არ განუვითარდა.

რბილქსოვილოვანი სარკომების ღრმადნასულ შემთხვევებში (ინფილტრირება, ადგილობრივი ან შორეული მეტასტაზები), სადაც ქირურგია ნაჩვენებია (ან ჩატარებული) არაა, პროგნოზი მკვეთრად გაუარესებულია. ამ დროს მკურნალობის სტანდარტი ქიმიოთერაპიაა, კერძოდ პირველი ხაზის მედიკამენტები - ანტრაციკლინები. დოქსორუბიცილით (ან კომბინაცია დოქსორუბიცილი და იფოსთამიდი - 53.6%) 6 თვიანი კურსით მკურნალობის შედეგად ამ პაციენტებში (რომელთა მხოლოდ 19.8%-ს ჩატარდა ფართო ქირურგიული რეზექცია) დაავადების პროგრესის გარეშე გადარჩენის მაჩვენებელი იყო 4.2 თვე და საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი - 15.7 თვე [7]. სხვა კვლევების თანახმად ღრმადნასული რბილქსოვილოვანი სარკომის მქონე პაციენტთა გადარჩენის მაჩვენებელი მერყეობს 12-24 თვემდე [8,9,10,11]. უკანასკნელ წლებში მკურნალობის არსენალს შეემატა სამიზნე თერაპია და იმუნოთერაპია, რომელიც მცირე შემთხვევებში გარკვეულად ზრდის საერთო გადარჩენის მაჩვენებელს. მაგრამ, ამის მიუხედავად, სამწუხაროდ, რბილქსოვილოვანი სარკომების ეფექტური მკურნალობის გზები თანამედროვე მედიცინის გამოწვევად რჩება.

ფითრი არის ნახევარ-პარაზიტული მცენარე, რომელიც იზრდება სხვადასხვა ხეზე, მაგალითად ვაშლის, ფიჭვის, მუხის, ცაცხვის, კოპიტის და სხვა. ევროპული ფითრის (*Viscum Album*) წყალზე დამზადებული ექსტრაქტი მისანვლოშია კომერციულ საინიექციო ფორმის სახით და გამოიყენება ონკოლოგიურ პაციენტებში, როგორც დამხმარე სამკურნალო საშუალება, განსაკუთრებით გერმანულენოვან ქვეყნებში. ინტეგრალური და ანტროპოსოფიული მედიცინის კონცეფციის ფარგლებში, რომელიც ჯერ კიდევ გასული საუკუნის დასაწყისში რუდოლფ შტაინერის მიერ იყო ჩამოყალიბებული, ფითრი განიხილება, როგორც პრეპარატი ონკოპაციენტების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისათვის [12,13]. ლიტერატურაში აღწერილი ცალკეული კლინიკური შემთხვევების წარმატებული გამოსავლის მიუხედავად, დღემდე გრძელდება დებატები ფითრის შედეგიანობაზე ონკოპაციენტებში. ექსპერიმენტულ მოდელებზე *in vitro* ნაჩვენებია ფითრის მიერ გამოწვეული აპოპტოზი, ონკოუჯრედთა პროლიფერაციის და ანგიოგენეზის დათრგუნვა, ასევე ანტიანთებადი და იმუნომოდულატორული ეფექტი სხვადასხვა სიმსივნეების მიმართ, მათ შორის ევინგის სარკომაზეც [14,15,16]. ფითრი შეიცავს ლექტინს, ვისკოტოქსინებს, ოლიგო- და პოლისაქარიდებს, ფლავონოიდებს და სხვა ფარმაკოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს. მძლავრი ციტოტოქსიური ეფექტი გააჩნია ლექტინს, რომლის კონცენტრაცია დამოკიდებულია ფითრის მასპინძელ ხეზე. ამიტომაც არსებობს კომერციული ფითრის დიდი მრავალფეროვნება და ძირითადად ლექტინ მდიდარი ნამყენები (ჰელიქსორ P, *Iscucin Tiliae H*, *ViscumAlbum Fraxini*) არის რეკომენდებული აგრესიული და სოლიდური სიმსივნეების მქონე პაციენტთა მკურნალობისათვის.

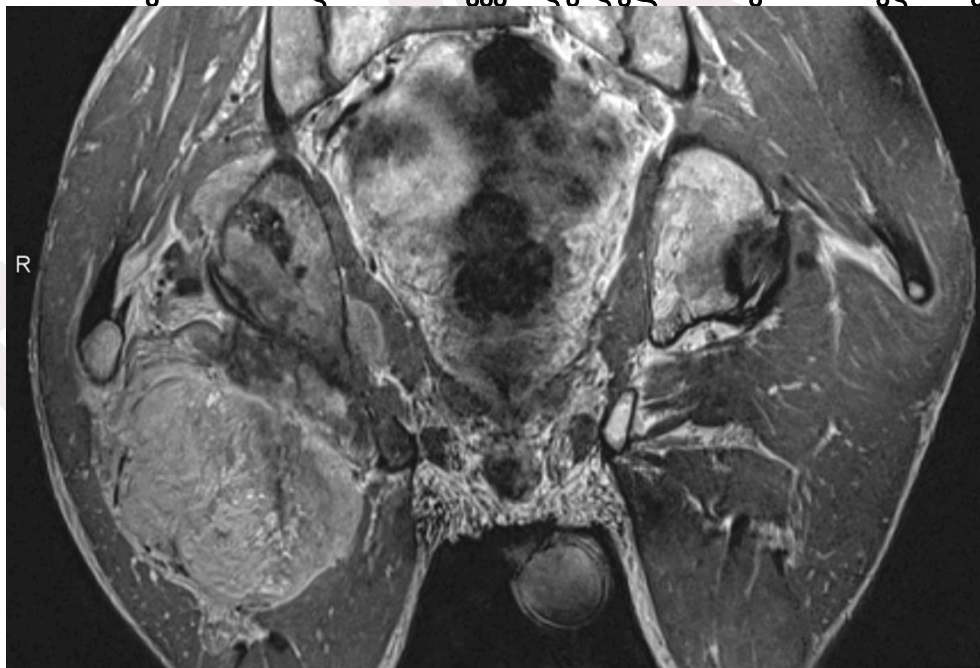
ვიტამინი C, ანუ ასკორბინის მჟავა, გასული საუკუნის 70-ნი წლებიდან (კამერონისა და პაულინგის კვლევების საფუძველზე) [17] იპყრობს ყურადღებას, როგორც დამატებითი საშუალება ონკოლოგიური პაციენტების სამკურნალო არსენალში. სიმსივნის სანინაალმდგომ ეფექტებს შორის განიხილება მისი პრო-ოქსიდანტური თვისებები, კოლაგენის მომატებული სინთეზის ხელშეწყობა, ფაქტორ HIF-1 დეაქტივაციის და დემოქსირიბონუკლეინის მჟავის დემეთილაციის უნარი და

იმუნომოდულატორული ეფექტი [18,19]. მეორეს მხრივ, არსებობს მონაცემები, რომ ონკოლოგიურ პაციენტებში ისედაც დაბალია ვიტამინი C-ს კონცენტრაცია სისხლში, უპირატესად მათში, ვინც აქტიურ მკურნალობას გადის [20]. ვიტამინი C შეყვანის ფორმების (ორალური ან ინტრავენური) რადიკალურად განსხვავებული ფარმაკოკინეტიკის გამო, ინტრავენური შეყვანა იძლევა პლაზმაში საგრძობლად მაღალ პიკურ კონცენტრაციას, რაც გამოიყენება ონკოლოგიურ პაციენტებში. სამკურნალო დოზად რეკომენდებულია არა ნაკლები 1გ/კგ, თუმცა კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება 20გ-დან 100გ-მდე დღეში.

ცალკეული კლინიკური შემთხვევები და კვლევები აჩვენებენ, რომ მაღალდოზიანი ინტრავენური ვიტამინი C ავლენს ანტიიმიუნურ ეფექტს ზოგიერთი სიმსივნის დროს [21]. ასევე, იგი ამცირებს ქიმიო და რადიოთერაპიით გამოწვეულ გვერდით ეფექტს და აუმჯობესებს პალიატიურ თერაპიაზე მყოფ ონკოპაციენტების ცხოვრების ხარისხს [22]. იგი ძალზე უსაფრთხოა, მაგრამ შეიძლება გამოიწვიოს ქვების (ოქსალატების) წარმოქმნა თირკმელებში, განსაკუთრებით ამის მიმართ განწყობილ და თირკმლის დისფუნქციის მქონე პაციენტებში. ასევე არ შეიძლება მისი გამოყენება G6PD დეფიციტის მქონე პაციენტებში, რათა ავიცილოთ ჰემოლიტური ანემია. სიფრთხილით არის საჭირო მისი გამოყენება პაციენტებში შუშუპებით და ასციტით.

59 წლის მამაკაცმა, სხეულის მასის ინდექსით 18 (51კგ), მოგვმართა ჩივილით ქსოვილის მკვრივ ამობურცულობაზე მარჯვენა დუნდულოს შუა მესამედის ლატერალურად. ანამნეზში - ლუმბაგოს ტიპის წელის ტკივილი, იშვიათი ირადიაციით მარჯვენა ფეხში და წონის დაუდგენელი პროგრესული კლება. პაციენტს რაიმე მავნე ჩვენებები, რადიაციული დასხივების ან ოჯახური ონკოლოგიური ისტორია არ აღენიშნებოდა. მაგნიტურ-რეზონანსულმა გამოსახვამ (მრგ) გამოავლინა მარჯვენა დუნდულოში, ბარძაყის ძვლის ციბრუტთაშორის მიდამოს დორსალურად, რბილქსოვილოვანი მოცულობითი მასა ზომით 6.4x12სმ, ნეოპლასტიური ინფილტრაციით საჭლომ და ბოქვენის ძვლებზე (სურათი 1).

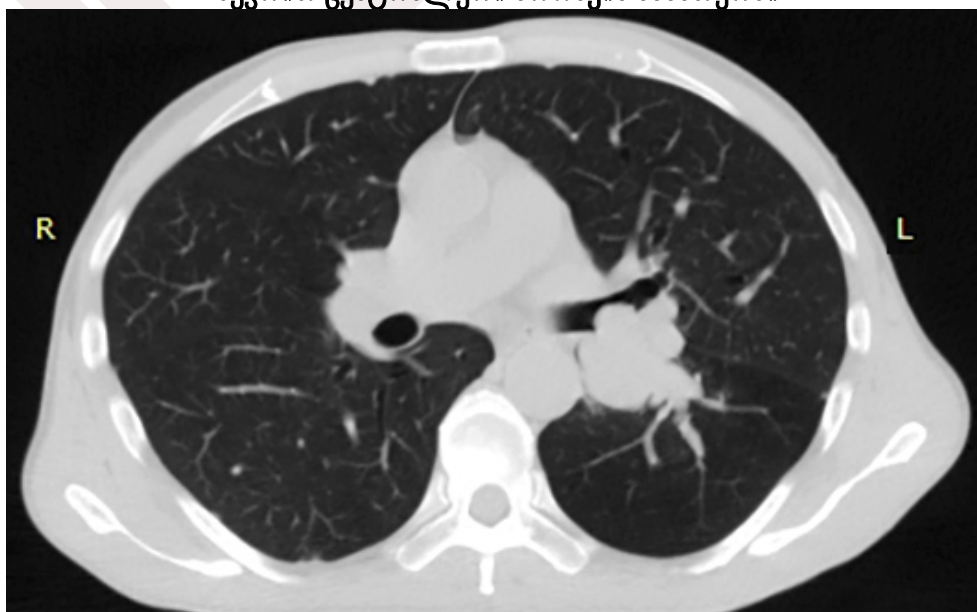
სურათი 1. სიმსივნის ძირითადი მასა მარჯვენა დუნდულოში ინვაზიით საჭლომ ძვალზე



გულმკერდის კტ და ხერხემლის მრგ სკანირებამ გამოავლინა გულმკერდის მე-7 მალის სხეულში ჰიპოინტენსიური ჩანართი, რომლის სრულფასოვანი ინტერპრეტაცია ვერ მოხერხდა. ძირითადი მასის ბიოფსიით აღებული მასალის ჰისტოლოგიურმა და ჰისტოქიმიურმა ანალიზმა გამოავლინა მაღალი პროლიფერაციის მქონე მიქსოფიბროსარკომა. დაიგეგმა ქიმიოთერაპია გემციტაბინისა და დოცეტაქსელის კომბინაციით (675მგ/85მგ) შემდგომი ქირურგიული ჩარევის ვარაუდით. ქთ-ს 3 ციკლის შემდეგ გამეორებულმა მაღალი სიმძლავრის (3T) მრგ კვლევამ უკვე მკაფიოდ გამოავლინა ნეოპლაზიური (ჰიპერინტენსიური) ჩანართები ხერხემლის მალეებში (Th7, Th12, L2), თუმცა სიმსივნის კერების ზომები არ შეცვლილა. დაავადება კვალიფიცირდა როგორც T3N0M1 IV სტადია. პირველი ციკლის შემდეგ პაციენტს დაენყო მაღალდოზიანი ვიტამინი C-ს

გადასხმა ინტრავენურად კვირაში ორჯერ - საწყისი დოზა 10გ, რომელიც ავიდა 20გ გაზავებული რინგერის ლაქტატში სტანდარტული პროტოკოლით, სისწრაფით არანაკლებ 1გ 3 წუთში [23]. პაციენტი კარგად იტანდა ინფუზიებს და არ გამოიხატა არანაირი გვერდითი ეფექტი. დაავადების მცირე პროგრესის ფონზე (დუნდულოს მასა 7.2x13.5სმ), 7 თვის თავზე ქიმიოთერაპია გაგრძელდა დოქსორუბინის, იფოსფამიდისა და მესნას (AIM: 75მგ/5გ/5გ-მ2) კომბინაციით. პარალელურად დაიწყო ფითრით თერაპია (ჰელიქსორი P 1-10მგ კანქვეშ, კვირაში 3-ჯერ) ნელი ინდუქციის პროტოკოლით. AIM თერაპიის მხოლოდ 2 ციკლი ჩატარდა და კომბინაციური თერაპიის აუტანლობის გამო შემდგომი 4 ციკლი გაგრძელდა დოქსორუბინის მონოთერაპია 75მგ/მ2. პარალელურად დაიწყო ინტრავენური ფითრის (ჰელიქსორ P 80მგ) ინფუზიები კვირაში ერთხელ, რომელიც არ შეჩერებულა. კარდიოლოგიური პარამეტრები რჩებოდა ნორმის ფარგლებში და პაციენტის აქტივობის სტატუსი იყო მაღალი. დოქსორუბინის უკანასკნელმა 3 ციკლმა ფითრთან ერთად დაავადების სტაბილიზაცია მოიტანა. დაავადების გამოვლენის 1 წლის თავზე დაიწყო თერაპია პაზოპანიბით 800მგ დღეში. მალევე პაციენტის მდგომარეობა დამძიმდა - ლოკალური ტკივილი, დუნდულოს მოცულობითი წარმონაქმნის გაზრდა და სიარულის გაძნელება-კოჭლობა. მრგ უჩვენა დაავადების პროგრესია (10.8x15.5სმ). ამ დროისათვის დაიწყო ფითრის ინტრასიმსივნული ინიექციები Iscucin Tiliae H 15-35-50-125-180მგ და ინტრავენურად მაღალდოზიანი Iscucin Tiliae H და ჰელიქსორ P-ს კომბინაცია. პაზოპანიბის მიღება 2 თვის თავზე შეჩერდა. სანაცვლოდ მარჯვენა დუნდულოს კვანძოვანი მასის რადიოთერაპია ჩატარდა (2.5გრეის 20 ფრაქცია). მე-17 თვიდან დაიწყო ლიპოსომური დოქსორუბინის ინფუზია (45მგ/მ2, 3 ციკლი 3 კვირიანი შუალედით). ქიმიოთერაპიის დაწყებისას ძირითადი კერის ზომა ისევ მომატებული იყო (11,2x16,5სმ), ხერხემალში კერები მცირედ მომატებული ერთი დამატებითი კერით Th5. 2 ციკლის შემდეგ ჩატარდა რადიოთერაპია ხერხემლის მალეზე Th5, Th12 და L2 (10 ფრაქცია 3 გრეი). ლიპოსომური დოქსორუბინის შემდგომი 9 ციკლი ჩატარდა არა ნაკლებ 4 კვირიანი შუალედით (50მგ/მ2). 4 ციკლის შემდეგ გამოვლინდა მცირე რეგრესია (მე-20 თვე), შემდგომი 3 თვის მანძილზე სტაბილიზაცია (23-ე თვე, კერა 11.5x 15.8სმ). 10 ციკლის შემდეგ (დაწყებიდან 26 თვე) კტ კვლევამ ფილტვებში მრავლობითი მეტასტაზები გამოავლინა, რაც სწრაფ პროგრესიას მიუთითებდა. 28 თვიდან დაიწყო თერაპია რეგორაფენით 160მგ/დღეში, შემდგომი შემცირებით 120მგ დღეში. გამოხატული გვერდითი ეფექტის (ხელ-ფეხის სინდრომი და გასტროინტესტინალური მუკოზიტი) მართვისათვის დღიური დოზა შემცირდა (80-120მგ). გაჩნდა ჩივილები ფილტვისა და სასუნთქი სისტემის მხრიდან: ხველა, ჩირქოვანი ამონახველი, სუნთქვის გაძნელება, დისფაგია, მწვავე ტკივილი გულმკერდის არეში, ცხელება. 31 თვეზე მარცხენა ფილტვის მე-6 სეგმენტებში მზარდი მეტასტაზით ცენტრალური ბრონქის სანათურის მოსალოდნელი დახშობის გამო (იხ. სურათი 2) პაციენტს ჩაუტარდა სტერეოტაქსიული რადიოთერაპია (12 სესია 4 გრეი).

სურათი 2. მეტასტაზური კვანძები უპირატესად მარცხენა ფილტვში შეჭრით ცენტრალური ბრონქის სანათურში



33 თვეზე მარცხენა ფილტვის ცენტრალური ბრონქიალური სანათური გახდა გამტარი, თუმცა 1 თვეში ფილტვებში მეტასტაზების ზომა გაიზარდა. 38 თვეზე პაციენტმა ახალი კანქვეშა წარმონაქმნი აღმოაჩინა ბარძაყის უკანა ზედა მესამედში. მრგ კვლევამ აჩვენა ღუნდულოს ძირითადი მასის ინფილტრაციური ზრდა ბარძაყში ზომით (2.5x3.5სმ), რამაც პაციენტს მოძრაობისას დამატებითი შეზღუდვა შეუქმნა. 39 თვიდან ხორციელდება რადიოთერაპია მარჯვენა ბარძაყის ამ ახალ წარმონაქმნზე (5 სესია 6 გრეთი) სამიზნე თერაპიასთან ერთობლიობაში. 40 თვეზე იწყება იმუნოთერაპია ნივოლუმებით (3მგ/კგ წონაზე). რამოდენიმე დღეში ვლინდება ღუნდულოს მასის ძირითადი კვანძის პროექციის არეში დერმატიტი და ალგიური სინდრომი. ნივოლუმების 3 ციკლის შემდეგ პაციენტს დაუდასტურდა კოვიდ-ინფექცია და იგი მოთავსდა ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრში (42 თვე), სადაც მას რემდესივირი გადაეცა 5 დღე. გაურთულებელი კოვიდის გადატანის შემდეგ ნივოლუმების ინფუზია აღდგა. სწრაფად განვითარდა კანის დაზიანება ეროზიით ღუნდულოს ქვედა და ბარძაყის ზედა სასაზღვრო ზოლში, რომელიც დრენირდა და ჭრილობა ყოველდღიურად მუშავდებოდა, მასში გამოჩნდა ნეკროტული მასები. რეგორაფენით მკურნალობა არ შეწყვეტილა, ნივოლუმების ინფუზიები აღდგა 3 თვეში (2 გადასხმა). ზოგადი მდგომარეობა თანმიმდევრულად დამძიმდა, პაციენტი ღებულობდა მეთილპრედნიზოლონს და პერიოდულად მორფინს (ლოკალური ტკივილის დასაძლევად). 47 თვეზე მწვავედ განვითარდა მარჯვენა ფეხის ლიმფოსტაზი (ოკლუზიური), კიდურის მასიური შეშუპებით და აუტანელი ტკივილით, რასაც კანქვეშა მორფინის გამოყენების დაწყება მოყვა. ქვედა კიდურების პერიფერიული შეშუპების ფონზე გამოიხატა ვასკულიტი და მარჯვენა კიდურის ლიმფორეა. ამ პერიოდში პაციენტი მანკ ინარჩუნებდა აქტივობას და ახერხებდა პირადი ჰიგიენის დაცვას. 2 კვირაში ჩაეყენა ფოლიის კათეტერი და მალევე დაჭირდა აპარატული ოქსიგენაცია, პაციენტი გადავიდა უპირატესად წოლით რეჟიმზე. მდგომარეობა სწრაფად გაუარესდა და პაციენტი 48 თვეზე დაიღუპა სავარაუდოდ თრომბოემბოლური გართულებით.

აღნიშნული შემთხვევა აღწერს შორსწასული არაოპერაბელური სარკომის მქონე პაციენტის 48 თვიან გადარჩენას დაავადების დადგენის შემდეგ. აღსანიშნავია, რომ პაციენტს სიცოცხლის ბოლომდე უტარდებოდა პალიატიური თერაპია, ასევე 45 თვის მანძილზე - მაღალდოზიანი ვიტამინი C და 41 თვიანი ნატუროპათული თერაპია ფითრით, დაფუძნებული ინტეგრალური ონკოლოგიის პრინციპებზე. ვიტამინი C ესხმებოდა ინტრავენურად, კვირაში ერთხელ ან ორჯერ არა უმეტეს 31 გრამისა, რომლის დოზირების ლიმიტი განაპირობა მაღალდოზიანი ვიტამინის უცხოეთიდან შემოტანამ, ადგილობრივ სააფთიაქო ქსელში მისი არარსებობის გამო. ფითრი (Helixor M, P; Iscucin Tiliae H; AbnobaViscum Fraxini) შეგვყავდა როგორც კანქვეშ, ასევე ინტრავენურად, ასევე ჩატარდა მოკლე კურსი ინტრატუმორული შეყვანით. ლოკალური (კანის) ერთემისა და მცირე ტემპერატურული რეაქციის (37.2) გარდა სხვა სახის გვერდითი რეაქცია ფითრზე არ გამოვლენილა. ქიმიო და სამიზნე თერაპიის შედეგად გამოიხატა მძიმე ხელისა და ფეხის სინდრომი, ზოგადი სისუსტე, გულისრევა, გასტროინტესტინალური მუკოზიტი, დიარეა, მადის დაქვეითება, წონის კლება, სარკოპენია, წნევის მომატება, დეჰიდრაცია. მაგრამ, აღსანიშნავია პაციენტის მიერ გამოჩენილი ოპტიმიზმი და შეუპოვარი ბრძოლისუნარიანობა მთელი ამ პერიოდის განმავლობაში.

მიუხედავად იმისა, რომ ღრმადწასული მეტასტაზური რბილ-ქსოვილვანი სარკომის შემთხვევების გადარჩენის საშუალო მაჩვენებელი მერყეობს 1.5 წლის ფარგლებში, კვლევებმა აჩვენა, რომ ამ პაციენტთა მცირე კოჰორტა (8-24%) იყო ცოცხალი 5 წლის თავზე [10,11]. პროგნოზულ ნეგატიურ ფაქტორებს შორის განიხილება: სქესი (მამაკაცი), სიმსივნის მაღალი ავთვისებიანობა, ლვიძლში მეტასტაზები, სიმსივნის ზომა (>5სმ) და დიაგნოზის დასმის დროს პაციენტის აქტივობის დაბალი მაჩვენებელი. გადარჩენის ერთ-ერთ პოზიტიურ პრედიქტორად მიიჩნევა კარგი თერაპიული პასუხი დოქსორუბიცინზე [10]. ჩვენს მიერ წარდგენილ შემთხვევაში ყველაზე კარგი თერაპიული ეფექტი იყო ხანმოკლე სტაბილიზაცია, რომელიც აღენიშნა ზუსტად დოქსორუბიცინზე და ლიპოსომურ-დოქსორუბიცინზე. მაგრამ ჩვენს პაციენტს პროგნოზულად ნეგატიურ ფაქტორებს შორის აღენიშნა მაღალი ავთვისებიანობა, სქესი და სიმსივნის დიდი ზომა. დამამძიმებელ ფაქტორებს შორის ასევე უნდა განვიხილოთ მეტასტაზები ხერხემლის ძვალებში დაავადების გამოვლენის დროიდან.

რბილქსოვილოვანი სარკომების მქონე პაციენტებში ფითრის გამოყენების ამსახველი პუბლიკაციები არის ძალზე მწირე - პაციენტების შემთხვევების აღწერა ასახავდა სრული ამოკვეთის შემდგომი რეციდივების (ან მეტასტაზების) წარმატებულ თერაპიას [24,25], ან ამოკვეთის შემდგომი რეციდიული დიდი ზომის მასის (მარცხენა საზარდული) ზრდის შეჩერებას და სიმსივნის დაპატარავებას ჰელიქსორის შეყვანით კანქვეშ, ინტრავენურად და ინტრასიმსივნურად [26]. მიუხედავად იმისა, რომ უკანასკნელი პუბლიკაციასა და ჩვენს შემთხვევას შორის არის ნაწილობრივი თანხვედრა - სიმსივნის დიდი ზომა (13სმ), მისი აგრესიულობა და მდებარეობა პერიფერიაზე, განსხვავება თვალსაჩინოა - ჩვენ პაციენტს აღენიშნა შორეული მეტასტაზები და ფითრის თერაპიული რეჟიმი ჩვენ შემთხვევაში იყო მეტად კონსერვატიული. ინტეგრალურ ონკოლოგიაში მიღებულია ფითრის თერაპიის დაწყების (ინდუქციის) ორი განსხვავებული მიდგომა: პირველი გულისხმობს დოზის თანდათანობით მატებას წამლის კანქვეშ ან კანქვეშა და ინტრავენური შეყვანით, მაშინ როდესაც მეორე გულისხმობს დოზის სწრაფ მატებას ფითრის შეყვანის სამივე გზის გამოყენებით [27,28]. რადგან ეს იყო მაღალდოზიანი ფითრის მულტიმოდალური შეყვანის ერთ-ერთი პირველი შემთხვევა ნაციონალური მასშტაბით, ჩვენ გამოვიყენეთ პირველი გზა, როდესაც განხორციელდა დოზის გაორმაგება და გასამმაგება 2 თვის მანძილზე (როგორც კანქვეშა, ასევე ინტრავენური 35-150მგ Iscucin) და ინტრასიმსივნური შეყვანა ფითრის გამოყენებიდან 6 თვის შემდეგ. შეიძლება გამოვთქვათ ვარაუდი, რომ სწრაფი ინდუქციის გზით წასვლის შემთხვევაში, შესაძლოა განსხვავებული (ხანგრძლივი) კლინიკური ეფექტი მიგველო, კერძოდ AbnobaViscum Fraxini-ს დებიუტშივე გამოყენების ხარჯზე, მაგრამ ამ ვარაუდის დამტკიცება არ შეგვიძლია. ინტეგრალური ონკოლოგიური თერაპიის პირობებში პაციენტი ალგიური სინდრომის კუპირებისათვის ნარკოტიკულ საშუალებას ძალზე იშვიათად იყენებდა (არა უმეტეს 30მგ მორფინი აბებში) და სისტემატური გამოყენება დასჭირდა მხოლოდ უკანასკნელი 5 კვირა. მანამდე ტკივილის კონტროლი უკეთ ხერხდებოდა დექსამეტაზონით და არასტეროიდული ანალგეტიკებით. ხანგრძლივი მონო ან კომბინირებული ონკოთერაპიის მიუხედავად, ღვიძლის და გულის ფუნქციური მდგომარეობა იყო ნორმალური მაჩვენებლის ფარგლებში, მხოლოდ ორჯერ გამოიხატა მსუბუქი ნეიტროპენიის შემთხვევა. მაგრამ გამოხატული იყო სხვა გვერდითი ეფექტები: აუტირება, ხელისა და ფეხის სინდრომი, მუკოზიტი, სისუსტე, პოლიურია, ჩახლეჩილი ხმა, მაღალი არტერიული წნევა, წონის კლება (სარკოპენია) და სხვა.

ცნობილია ფითრის თვისებები, შეამციროს ონკოლოგიური მკურნალობის გვერდითი ეფექტები და გააუმჯობესოს ცხოვრების ხარისხი [12,28]. ეს ასევე ვრცელდება სამიზნე და იმუნოთერაპიაზეც [29,30]. ფითრის, როგორც თანმხლები თერაპიის, ზემოქმედებას სამიზნე და იმუნოთერაპიაზე არ უნდა გამოეწვია გვერდითი ეფექტების მომატება და სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობის ეფექტურობის შემცირება, რადგან სისტემურ თერაპიასთან კომბინაციაში ფითრის (ჰელიქსორ P ივ) დოზირება არ აღემატებოდა 400მგ-ს, რაც არ წარმოადგენს ფითრის მაქსიმალურ ტოლერანტულ დოზას [31].

ჩვენი შემთხვევა წარმოადგენს პაციენტის ხანგრძლივ, 48 თვიან გადარჩენას, მრავალი პროგნოზულად ნეგატიური კლინიკური ფაქტორების მიუხედავად. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ნატუროპათიულმა თერაპიამ, ერთის მხრივ, გამოავლინა როგორც ანტიტუმორული ციტოტოქსიური ეფექტი (პირველი 22 თვე), ასევე ხელი შეუწყო იმუნური პროცესების სტიმულაციას [32]. ამან გაზარდა პაციენტის ცხოვრების ხარისხი და საბოლოოდ გაახანგრძლივა მისი გადარჩენის მაჩვენებელი. ჩვენი შემთხვევა წარმოადგენს იმ უნიკალურ მაგალითს, როდესაც ინტეგრალურმა ონკოლოგიურმა მზრუნველობამ მოიტანა მწირე, მაგრამ მნიშვნელოვანი წარმატება რბილქსოვილოვანი ღრმადნასული ქირურგიულად არანამკურნალები აგრესიული სარკომის მქონე პაციენტის გადარჩენისათვის ბრძოლაში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Sambri A, Tuzzato G, Spinnato P, et al. Grading in myxofibrosarcoma of the extremities can predict survival and local control. *Oncol Res Treat* 2020; 43: 189–195.
2. Mutter RW, Singer S, Zhang Z, et al. The enigma of myxofibrosarcoma of the extremity. *Cancer* 2012; 118: 518–527.
3. Vanni S, De Vita A, Gurrieri L, Fausti V, Misericchi G, Spadazzi C, Liverani C, Cocchi C, Calabrese C, Bongiovanni A, Riva N, Mercatali L, Pieri F, Casadei R, Lucarelli E, Ibrahim T. Myxofibrosarcoma

- landscape: diagnostic pitfalls, clinical management and future perspectives. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Jun 28;14:17588359221093973. doi: 10.1177/17588359221093973.
4. Charlotte Castronovo, Jorge E. Arrese, Pascale Quatresooz, Arjen F. Nikkels. Myxofibrosarcoma: A Diagnostic Pitfall. *Rare Tumors*. 2013 Apr 15; 5(2): 60–61. doi: 10.4081/rt.2013.e15
 5. Gilg MM, Sunitsch S, Leitner L, Bergovec M, Szkandera J, Leithner A, Liegl-Atzwanger B. Tumor-associated mortality and prognostic factors in myxofibrosarcoma - A retrospective review of 109 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020 Oct;106(6):1059-1065. doi: 10.1016/j.otsr.2020.04.017.
 6. van der Horst CAJ, Bongers SLM, et al. Overall Survival of Patients with Myxofibrosarcomas: An Epidemiological Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 22;14(5):1102. doi: 10.3390/cancers14051102.
 7. Verschoor, A.J., Litière, S., Marréaud, S. et al. Survival of soft tissue sarcoma patients after completing six cycles of first-line anthracycline containing treatment: an EORTC-STBSG database study. *Clin Sarcoma Res* 10, 18 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13569-020-00137-5>
 8. Nakamura T, Asanuma K, Hagi T, Sudo A. Clinical Outcome of Systemic Treatment for Advanced Soft Tissue Sarcoma: Real-Life Perspective in Japan. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Oct 12;14:4215-4220. doi: 10.2147/DDDT.S275526.
 9. Nagar SP, Mytelka DS, Candrilli SD, et al. Treatment Patterns and Survival among Adult Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Retrospective Medical Record Review in the United Kingdom, Spain, Germany, and France. *Sarcoma*. 2018 May 24;2018:5467057. doi: 10.1155/2018/5467057.
 10. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, van Oosterom AT, Le Cesne A, Oosterhuis JW, Judson I, Nielsen OS. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2003 Jan;39(1):64-9. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00480-x.
 11. Lochner J, Menge F, Vassos N, Hohenberger P, Kasper B: Prognosis of Patients with Metastatic Soft Tissue Sarcoma: Advances in Recent Years. *Oncol Res Treat* 2020;43:613-619. doi: 10.1159/000509519
 12. Kienle GS, Kiene H. Review Article: Influence of *Viscum album* L (European Mistletoe) Extracts on Quality of Life in Cancer Patients: A Systematic Review of Controlled Clinical Studies. *Integrative Cancer Therapies*. 2010;9(2):142-157. doi:10.1177/1534735410369673
 13. Horneber M, Bueschel G, et al. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003297. DOI: 10.1002/14651858.CD003297.pub2.
 14. Twardziok M, Kleinsimon S, Rolff J, Jäger S, Eggert A, et al. (2016) Multiple Active Compounds from *Viscum album* L. Synergistically Converge to Promote Apoptosis in Ewing Sarcoma. *PLOS ONE* 11(9): e0159749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159749>
 15. Hunziker-Basler N, Zuzak TJ, Eggenschwiler J, et al. Prolonged cytotoxic effect of aqueous extracts from dried *viscum album* on bladder cancer cells. *Pharmazie*. 2007 Mar;62(3):237-8.
 16. Zuzak TJ, Rist L, Eggenschwiler J, Grotzer MA, Viviani A. Paediatric medulloblastoma cells are susceptible to *Viscum album* (Mistletoe) preparations. *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct;26(5A):3485-92. PMID: 17094471.
 17. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978 Sep;75(9):4538-42.
 18. Böttger, F., Vallés-Martí, A., Cahn, L. et al. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 40, 343 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02134-y>
 19. Mussa A, Mohd Idris RA, Ahmed N, Ahmad S, et al. High-Dose Vitamin C for Cancer Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jun 3;15(6):711. doi: 10.3390/ph15060711.
 20. White R, Nonis M, Pearson JF, Burgess E, Morrin HR, Pullar JM, Spencer E, Vissers MCM, Robinson BA, Dachs GU. Low Vitamin C Status in Patients with Cancer Is Associated with Patient and Tumor Characteristics. *Nutrients*. 2020 Aug 5;12(8):2338. doi:10.3390/nu12082338.
 21. Roa FJ, Peña E, Gatica M, Escobar-Acuña K, et al. Therapeutic Use of Vitamin C in Cancer: Physiological Considerations. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 3;11:211. doi: 10.3389/fphar.2020.00211.
 22. Bazzan AJ, Zabrecky G, et al. Retrospective Evaluation of Clinical Experience With Intravenous Ascorbic Acid in Patients With Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2018 Sep;17(3):912-20

23. IVC Protocol Vitamin C Research: The Riordan IVC Protocol for Adjunctive Cancer Care Intravenous Ascorbate as a Chemotherapeutic and Biological Response Modifying Agent
<https://riordanclinic.org/research-study/vitamin-c-research-ivc-protocol/>
24. Kirsch A, Hajto T. Case reports of sarcoma patients with optimized lectin-oriented mistletoe extract therapy. J Altern Complement Med. 2011 Oct;17(10):973-9. doi: 10.1089/acm.2010.0596.
25. Reynel M, Villegas Y, Werthmann PG, Kiene H, Kienle GS. Long-Term Survival of a Patient with Recurrent Dedifferentiated High-Grade Liposarcoma of the Retroperitoneum Under Adjuvant Treatment with *Viscum album* L. Extract: A Case Report. Integr Cancer Ther. 2021 Jan-Dec; 20:1534735421995258. doi: 10.1177/1534735421995258.
26. Kenny Yong Yean Sirn, Intratumoral injections of viscum album mistletoe in malignant left inguinal large sarcoma; Med Aromat Plants 2016, 5:5(Suppl) <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0412.C1.005>
27. Schad F, Thronicke A, et al. Immune-related and adverse drug reactions to low versus high initial doses of *Viscum album* L. in cancer patients. Phytomedicine. 2017 Dec 1; 36:54-58.
28. Friedel WE, Matthes H, Bock PR, Zänker KS. Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment within chemo- and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in nonmetastatic colorectal carcinoma: multicenter, controlled, observational cohort study. J Soc Integr Oncol. 2009 Fall;7(4):137-45. PMID: 19883529.
29. Thronicke A, Oei SL, Merkle A, Matthes H, Schad F. Clinical Safety of Combined Targeted and *Viscum album* L. Therapy in Oncological Patients. Medicines (Basel). 2018 Sep 6;5(3):100.
30. Thronicke, A., Steele, M.L., Grah, C. et al. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album* L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. BMC Complement Altern Med 17, 534 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2045-0>
31. Paller CJ, Wang L, Fu W, Kumar R, et al. Phase I Trial of Intravenous Mistletoe Extract in Advanced Cancer. Cancer Res Commun. 2023 Feb 28;3(2):338-346.
32. Oei SL, Thronicke A, Schad F. Mistletoe and Immunomodulation: Insights and Implications for Anticancer Therapies. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Apr 17; 2019:5893017. doi: 10.1155/2019/5893017.

დავით გვიგინიძე¹, [თეიმურაზ გვიგინიძე¹](#), თამარ რუხაძე², [მორის ორანუ³](#)
**მეტასტაზური მიქსოფიბროსარკომის მქონე პაციენტის ხანგრძლივი გადარჩენა (48 თვე)
 ინტეგრალური ონკოლოგიური თერაპიის ფონზე:**

სისტემური თერაპია, ფითრი და ვიტამინი C - შემთხვევის აღწერა

¹ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის კათედრა, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო; ²ონკოლოგიის და პალიატიური მედიცინის კათედრა, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო; ³კლინიკა არლესჰეიმი, არლესჰეიმი, შვეიცარია

რეზიუმე

მიქსოფიბროსარკომა (მფს) არის სიმსივნის იშვიათი ფორმა, რომელიც იწყება შემადგენელ ქსოვილში და ვლინდება ხელზე ან ფეხზე. მფს აგრესიული ფორმა სწრაფად ვრცელდება და ცუდი პროგნოზი აქვს. მცირე მენჯის ან კიდურების არაოპერაბელური, განვითარებული ან მეტასტაზური სარკომის მეურვეობა წარმოადგენს დიდ სირთულეს და პაციენტის გადარჩენის საშუალო მაჩვენებელი მერყეობს 12-დან 24 თვემდე. ფითრის ექსტრაქტს გააჩნია მძლავრი იმუნომასტიმულირებელი, ციტოტოქსიური ეფექტი, შეუძლია დააქვეითოს ონკოგენების ექსპრესია და დაამუხრუჭოს ანგიოგენები.

ფითრს ხშირად იყენებენ ონკოპაციენტებში, მაგრამ მისი გამოყენება მფს-ს დროს არ არის შესწავლილი. უკანასკნელი დეკადების დროს მაღალდოზიანი ინტრავენური ვიტამინი C (ივC) აგრეთვე გამოიყენება როგორც სიმსივნის სანინალმდეგო საშუალება. ასევე არის გარკვეული კლინიკური მტკიცებულება, რომ ივC-ს შეუძლია შეამციროს ქიმიოთერაპიით გამოწვეული გვერდითი ეფექტი და გაუმჯობესოს პაციენტთა ცხოვრების ხარისხი პალიატიურ კონტიგენტში.

ჩვენ წარმოვადგენთ 58 წლის მამაკაცის კლინიკურ შემთხვევას, რომელსაც დაუდგინდა მარჯვენა დუნდულოს აგრესიული მფს ინფილტრაციით საჯდომ ძვალებზე და მეტასტაზით ხერხემლის ძვლებზე (T3N0M1, IV სტადია). ტრადიციული ქიმიოთერაპიის პარალელურად, ინტეგრალური ონკოლოგიური პრინციპების დაცვით, პაციენტს ჩაუტარდა კანქვეშა და ინტრავენური ფითრის და ივC თერაპია. დაავადების სტაბილიზაცია მივიღეთ მხოლოდ დოქსორუბიცინისა და ლიპოსომური-დოქსორუბიცინის გამოყენების დროს. დაავადების პროგრესირების მიუხედავად, მოყვანილ კლინიკურ შემთხვევაში გამოვლინდა მოულოდნელად ხანგრძლივი გადარჩენის მაჩვენებელი (48 თვე) და ECOG სკალის (საერთო მდგომარეობა) 1-2 ქულა, გარდა ცხოვრების უკანასკნელი თვისა.

ჩვენ გამოვთქვავთ ვარაუდს, რომ ინტეგრალურ თერაპიულ მიდგომას შეეძლო ქონოდა გავლენა ამ შემთხვევის კლინიკურ გამოსავალზე და შესამაბისად ეს მიდგომა საჭიროებს შემდგომ გამოკვლევას პაციენტებში მფს-ით.

ფ