

Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности

Ю.В. Диникина^{1,2}, А.Ю. Смирнова¹, К.М. Голубева^{1,2}, Ю.Е. Червонок¹,
Н.Н. Дохина¹, А.С. Егоров¹, М.Б. Белогурова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikina.yulia@mail.ru

Введение. Метотрексат (MTX) является одним из самых широко используемых противоопухолевых препаратов, доказавших свою эффективность в отношении большого спектра онкологических заболеваний у детей. Применение высоких доз MTX ($> 1 \text{ г/м}^2$) в монотерапии или в комбинации с другими химиопрепаратами на сегодняшний день является стандартом лечения таких нозологий, как остеосаркома, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), лимфомы, острые лимфобластные лейкозы. Несмотря на разработанные рекомендации по инфузионной терапии, терапевтическому мониторингу, использованию лейковорина, позволяющих снизить ожидаемую токсичность, у ряда больных предотвратить развитие осложнений не всегда представляется возможным. Ретроспективная оценка различных режимов введения высокодозного MTX необходима для разработки новых и максимально эффективных стратегий сопроводительного лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Материалы и методы. За период с октября 2015 г. по февраль 2018 г. проведена оценка когорты пациентов ($n = 26$), получивших терапию высокодозным MTX при следующих нозологиях: остеосаркома – 4, гемобластозы – 11, опухоли ЦНС – 11. Средний возраст больных составил 7,3 года; соотношение мальчики:девочки – 2,25:1. Используемые дозы варьировали от 1 до 12 г/м^2 , режимы введения – от 4 до 36 ч; общее количество курсов за период наблюдения – 94; среднее количество курсов на 1 пациента – 3. Во всех случаях проводился мониторинг уровня MTX в сыворотке крови с коррекцией дозы лейковорина согласно международным рекомендациям. Оцениваемыми параметрами токсичности были следующие: аллергические реакции, поражение кожи и слизистых, неврологические нарушения, миелосупрессия, нарастание печеночных трансаминаз, креатинина.

Результаты. Транзиторная токсичность была отмечена у 100 % больных, из них клинически значимая в 62,7 % случаев. Развитие осложнений, которые потребовали использования антибактериальной и гемотрансфузионной терапии, имело место после 36 курсов терапии (38,2 %), из них в 24 случаях (66,6 %) MTX применяли в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Не было зарегистрировано ни одного случая острого повреждения почек, достоверной разницы в уровне креатинина до и после проведения курсов высокодозного MTX не выявлено. Наибольшая частота эпизодов гепатотоксичности отмечена в группе пациентов с диагнозом «остеосаркома». После купирования эпизодов токсичности при применении высокодозного MTX все больные продолжали программную химиотерапию.

Выводы. На фоне адекватной сопроводительной терапии (инфузионная терапия с алкализацией мочи, фармакодинамический мониторинг, коррекция дозы лейковорина) удается достичь удовлетворительной переносимости высоких доз MTX. Сочетание высоких доз MTX с другими противоопухолевыми препаратами приводит к значимому усилению токсичности. Несмотря на отмеченные осложнения терапии, продолжение лечения с использованием прежних доз MTX (не требует редукции) возможно, а снижение темпа выведения MTX не во всех случаях является предиктором эпизодов токсичности.

Ключевые слова: метотрексат, высокодозный метотрексат, дети, онкология, острый лейкоз, опухоли центральной нервной системы, лимфома, лейковорин, токсичность, остеосаркома, мониторинг

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18

Use of high doses of the methotrexate in children suffering from some form of cancer: specificities of the accompanying therapy, assessing the toxicity

Yu. V. Dinikina^{1,2}, A. Yu. Smirnova¹, K. M. Golubeva^{1,2}, Yu. E. Chervonok¹,
N. N. Dokhina¹, A. S. Egorov¹, M. B. Belogurova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

Introduction. Methotrexate (MTX) is one of the most commonly used anti-tumor preparations which confirm its effectiveness against the large spectrum of the oncological diseases in children. Today the use of high doses of the MTX (g/м^2) in the monotherapy or in combination with other chemotherapeutic agent is a standard of treatment of such nosology as osteosarcoma, tumors of the central nervous system (CNS),

lymphomas, acute lymphoblastic leukemia. Despite of the developed recommendations on the fluid therapy, therapeutic monitoring, use of leucovorin which allowed to reduce the expected toxicity among some patients it is not always possible to prevent the development of complications. Ex post evaluation of different doses of schedule of the high-dose MTX is necessary in order to formulate new and effective treatment strategies with respect to the individual specifics of the patients.

Materials and methods. During the period from October 2015 to February 2018, a patient cohort ($n = 26$) who received high-dose MTX therapy with the following nosology: osteosarcoma — 4, hemoblastosis — 11, and CNS — 11 tumors was evaluated. The average age of the patients was 7.3 years old; ratio of boys:girls — 2.25: 1. The used doses were ranged from 1 to 12 g/m², the doses schedules ranged from 4 to 36 hours; the total number of courses during the observation period was 94; the average number of courses per patient was 3. In all cases, the level of MTX in the blood serum was monitored with correction of the dose of leucovorin according to international recommendations. Estimated toxicity parameters were the following: allergic reactions, skin and mucous membrane damage, neurologic disorders, myelosuppression, hepatic transaminase and creatinine growth.

Results. Transitory toxicity was noted for 100 % of patients, of which clinically significant was in 62.7 % of cases. The development of complications that had required the use of antibacterial and blood transfusion therapy occurred after 36 courses of therapy (38.2 %), of which in 24 cases (66.6 %) MTX was performed in combination with other antitumor agents. No cases of acute kidney injury were presented, there was no significant difference in creatinine level before and after high-dose MTX courses. The highest frequency of episodes of hepatotoxicity was noted in the group of patients diagnosed with “osteosarcoma”. After reduction the episodes of toxicity with the use of high-dose MTX, all patients continued programmed chemotherapy.

Conclusions. Against the background of an adequate accompanying therapy (infusion therapy with alkalization of urine, pharmacodynamic monitoring, correction of the leucovorin dose), it is possible to achieve satisfactory tolerability of high doses of MTX. The combination of high doses of MTX with other antitumor drugs leads to a significant increase in the toxicity. Despite of the noted complications of therapy, continuation of treatment with the use of previous doses of MTX (does not require reduction) is possible, and a decrease in the rate of MTX removal is not always a predictor of episodes of the toxicity.

Key words: methotrexate, high-dose methotrexate, children, oncology, acute leukemia, central nervous system tumors, lymphoma, leucovorin, toxicity, osteosarcoma, monitoring

Введение

Метотрексат (MTX) является цитостатическим препаратом из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Механизм действия связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата в результате необратимого связывания с дигидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат. Блокирование метотрексатом синтеза тетрагидрофолата приводит к нарушению биосинтеза ДНК, в результате подавляются пролиферативные процессы в клетке [1]. Метотрексат входит в список жизненноважных препаратов Всемирной организации здравоохранения и является неотъемлемой частью терапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ), остеосаркомы, опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и ряда других онкологических и аутоиммунных заболеваний [1, 2]. Используемые дозы MTX при лечении онкологических заболеваний варьируют от низких — при внутримышечном, интратекальном, пероральном использовании, до внутривенной терапии высокими дозами (от 1 до 12 г/м² у детей). Назначение MTX в высокодозном режиме имеет ряд преимуществ — преодоление механизма опухолевой резистентности и способность прохождения через гематоэнцефалический барьер, что играет определяющую роль в лечении опухолей ЦНС и ОЛЛ у детей [3–5].

Достижение высоких концентраций MTX в плазме крови ведет к значимому увеличению токсичности,

основным фактором риска которой является удлинение темпов элиминации, что, в свою очередь, приводит к повреждению почек, поражению слизистых оболочек, нейро- и гематологической токсичности, повышению уровня трансаминаз, гастроинтестинальным нарушениям [5–7]. В литературе описаны случаи тяжелой токсичности, частота которой может достигать 10 %, с уровнем смертности, достигающим до 6 % [8]. Причинно-следственные связи в случаях задержки элиминации MTX отмечены с такими факторами, как возраст, пол, количество курсов предшествующей химиотерапии (ХТ) [1, 7, 9, 10], внесосудистое скопление жидкости (плеврит, асцит, гидроцефалия) [11], дегидратация (вследствие патологических потерь жидкости — рвота, диарея, полиурия и др.) [1, 9–12], предшествующее нарушение функции печени [10, 13], снижение уровня pH мочи в период инфузии MTX (< 5,5) [14], нефропатия [15–17], фармакогенетические факторы (например, гипергомоцистеинемия с относительным или абсолютным дефицитом фолатов; полиморфизм гена *SLCOB1*, кодирующего белок-переносчик органических анионов, осуществляющий трансмембранный транспорт многих медикаментов, в том числе MTX); комбинированное применение с препаратами, конкурирующими за тубулярную секрецию почек (салицилаты, пенициллины, ингибиторы протонной помпы, амфотерицин, контрастные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, сульфизоксазолы и др.) [1, 14–19]. Пациенты с анамнезом тяжелых токсиче-

ских осложнений имеют больший риск развития повреждения почек в случае повторных курсов, тем не менее после восстановления последующая терапия высокодозным МТХ может проводиться без ограничений [8].

Возможность увеличения терапевтического индекса МТХ появилась с момента введения в клиническую практику препаратов-антидотов (лейковорин, глюкокарпидаза) и разработки протоколов сопроводительной терапии. Лейковорин представляет собой Di-5 формилтетрагидрофолиевую кислоту — стабильную форму восстановленного фолата (кальция фолилат), который позволяет восстановить нарушенный биосинтез РНК, ДНК, белков после введения МТХ, предотвращая таким образом повреждение клеток [5]. Не все случаи экстремально высоких уровней МТХ в сыворотке крови удается купировать высокими дозами лейковорина, зачастую требуется использование экстракорпоральных методов элиминации МТХ (перитонеальный диализ, гемодиализ, плазмаферез), что в ряде случаев сопровождается другими осложнениями, в том числе развитием синдрома «рикошета» после прекращения терапии [6, 14]. Еще одним препаратом (не зарегистрирован в РФ), предназначенным для устранения побочных эффектов МТХ, является энзим глюкокарпидаза/вораксаза (рекомбинантная форма карбоксипептидазы бактерий), способствующий быстрому гидролизу внеклеточного МТХ до нетоксичных метаболитов (–95 % за 15 мин), при этом оказывается влияние только на внеклеточную часть МТХ [1]. Во многих протоколах противоопухолевой терапии предусмотрены повторные курсы высокодозного МТХ, а удлинение интервалов между курсами может ухудшать прогноз по основному заболеванию, в связи с чем ряд зарубежных авторов рекомендуют использование глюкокарпидазы у детей с онкологическими заболеваниями [6, 8, 14, 20]. Большое значение в профилактике токсичности играет сопроводительное лечение, основами которого являются особенности элиминации МТХ [1, 8, 12, 14]: более 90 % МТХ элиминируется почками; МТХ и его метаболиты плохо растворимы в условиях кислой pH, что приводит к формированию преципитатов в почечных канальцах. Стандартом сопроводительной терапии на сегодняшний день являются: большой объем инфузионной терапии до 3000–5000 мл/м² со строгим учетом жидкостного баланса, алкализацией мочи с достижением уровня pH > 7,0; мониторинг уровня МТХ в плазме в декретированные часы после введения препарата в зависимости от режима терапии; коррекция дозы лейковорина в соответствии с полученным результатом. Другие методы сопроводительной терапии обсуждаются согласно индивидуальным особенностям пациента и имеющимся факторам риска, например: редукция дозы МТХ, укорочение интервалов между

измерением уровня МТХ в сыворотке крови, минимизация использования потенциальных нефротоксинов и т. д. Введение лейковорина в слишком ранние сроки от момента начала инфузии МТХ нежелательно в связи с вероятностью снижения эффективности противоопухолевой терапии [1]. Оценка функции почек должна проводиться до, во время и после каждого курса высокодозного МТХ с определением следующих параметров: креатинин сыворотки крови, pH мочи, мочевины. Показатели клиренса креатинина и уровня креатинина сыворотки крови до начала терапии МТХ могут использоваться для прогнозирования задержки элиминации МТХ и развития нефротоксичности [21]. Определение уровня МТХ в плазме проводится в соответствии с режимом терапии и рекомендовано к продолжению до достижения значений 0,05–0,2 моль/л [1, 14]. Мониторинг уровня МТХ плазмы является относительным индикатором нефротоксичности и может служить предиктором других проявлений токсичности [1]. По данным разных исследований, у 11 % пациентов имеют место различные проявления нейротоксичности — головные боли, нарушения сознания, судороги с/без радиологических признаков лейкоэнцефалопатии [1], при этом такие факторы, как использование интратекальной терапии, краниальное облучение, применение других нейротоксичных препаратов или инфильтрация злокачественными клетками, могут повышать риск развития нейротоксических проявлений, а также смешивать этиологию их развития. Как правило, симптомы появляются в течение первых 24 ч, разрешаются спонтанно и редко имеют отдаленные последствия [22]. Повышение уровня МТХ в плазме к моменту начала терапии лейковорином на 42 ч и наличие полиморфизма генов (например, *TRIO*, *PRKG1*, *ANK1*, *COL4A2*, *NTN1*, *ASTN2*) являются предикторами риска ЦНС-токсичности [22]. Потенциальным механизмом развития нейротоксичности служит накопление аденозина после МТХ-индуцированного снижения синтеза пуринов в связи с чем, по данным ряда исследователей, назначение часовой инфузии аминофиллина в дозе 2,5 мг/кг способствует разрешению вышеуказанных симптомов. Всем пациентам в случае сохранения проявлений нейротоксичности более 24 ч рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1].

Целью исследования было проведение ретроспективной оценки различных проявлений токсичности после терапии высокодозным МТХ в зависимости от дозы и режима введения у когорты пациентов с онкологическими заболеваниями, определение факторов риска задержки элиминации МТХ и возможности проведения повторных курсов терапии после перенесенной токсичности с учетом индивидуальных особенностей больных.

Материалы и методы

В исследуемую когорту больных вошли 26 пациентов, получавших противоопухолевую терапию с курсами высокодозного МТХ ($> 1 \text{ г/м}^2$) в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за период с октября 2015 г. по февраль 2018 г. Все данные были получены из медицинских записей и включали следующую информацию: диагноз, возраст, доза МТХ, режим введения, количество курсов, лабораторные индикаторы токсичности МТХ (креатинин сыворотки, трансаминазы, концентрация МТХ плазмы, длительность элиминации МТХ, гематологические показатели крови), клинические проявления.

Токсичность МТХ оценивалась со стороны кожи/слизистых, нервной, гастроинтестинальной, гепатобилиарной, иммунной (аллергические реакции) систем пациентов с использованием критериев СТСАЕ версии 4,0. Острое повреждение почек расценивалось как повышение уровня креатинина более чем в 1,5 раза от инициального значения до начала терапии МТХ.

Распределение больных на группы проводилось в соответствии с основным диагнозом, доза и длительность инфузии МТХ определялась в зависимости от протокола лечения.

Сопроводительное лечение назначалось в соответствии с международными стандартами — гидратация в объеме $3000\text{--}5000 \text{ мл/м}^2$ с алкализацией мочи иницировалась за 12 ч до начала инфузии МТХ и прекращалась после достижения его полной элиминации. Время полной элиминации МТХ — период от начала инфузии до момента достижения концентрации в плазме $< 0,2 \text{ моль/л}$ в соответствии с используемыми протоколами лечения.

Определение концентрации МТХ в плазме проводилось в локальной лаборатории в течение 1 ч от момента забора образца методом иммунохемилюминисценции в декретированные часы согласно протоколу лечения. Коррекция дозы лейковорина проводилась в соответствии с уровнем МТХ сыворотки крови.

Степень задержки элиминации МТХ была разделена на 3 группы: легкую, не требовавшую повышения доз лейковорина, купируемую только коррекцией инфузионной терапии; умеренную — терапия включала в себя коррекцию инфузионной терапии, доза лейковорина до 30 мг/м^2 , время выведения МТХ не превышало 72 ч; тяжелую — время элиминации $> 72 \text{ ч}$, необходимость введения высоких доз лейковорина ($> 30 \text{ мг/м}^2$).

Статистическая оценка данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism 7, при сравнительном анализе использовались значения $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Общее число пролеченных пациентов с включением курсов высокодозного МТХ за указанный период составило 26, из них 18 мальчиков и 8 девочек. Медиана возраста составила 7,3 года (от 7 месяцев до 17 лет). Распределение больных по группам в зависимости от основного диагноза было следующим: остеосаркома — 4 случая, опухоли ЦНС — 11, гемобластозы (ОЛЛ, рецидив ОЛЛ, лимфомы) — 11. Суммарное количество циклов высокодозного МТХ за оцениваемый период — 94, из них 33 курса — 12 г/м^2 за 4 ч; 50 курсов — 5 г/м^2 за 24 ч; 4 курса — 3 г/м^2 за 3 ч; 7 курсов — 1 г/м^2 за 36 ч. Монотерапия высокодозным МТХ проводилась в 35 % случаев, в 65 % схема терапии предполагала комбинацию высокодозного МТХ с другими противоопухолевыми препаратами, из них с винкристином — в 37 (39 %) случаях; полихимиотерапия (ПХТ) при гемобластозах (винкристин, циклофосфан, аспарагиназа) — 26 %, что затрудняло оценку вклада МТХ в токсичность проводимой терапии. Двадцать два пациента получили 1–4 курса высокодозного МТХ; 2 больных — 4–8; 2 ребенка — 8–12; среднее количество курсов на 1 пациента составило 3. Среднее время выведения МТХ — 66 ч. Задержка элиминации МТХ была отмечена в 43 (45,7 %) случаях, из них легкой/умеренной степени — в 34 (79 %), тяжелой степени ($> 72 \text{ ч}$) — в 9 (21 %) наблюдениях. Среди пациентов с задержкой элиминации МТХ тяжелой степени медиана составила 96 ч, максимальное время — 234 ч. При определении частоты задержки в зависимости от диагноза с определением доли случаев от общего числа курсов в каждой группе мы получили следующее распределение: в группе опухолей ЦНС — 32 (86 %) случая, остеогенных сарком — 5 (33 %), гемобластозов — 6 (54,5 %). Стандартной сопроводительной терапии (увеличение скорости инфузионной терапии до 5000 мл/м^2 , алкализация мочи, увеличение дозы лейковорина) для достижения полной элиминации МТХ было достаточно.

Проявления токсичности после курсов высокодозного МТХ имели место в 100 % случаев, при этом III–IV степени — в 59 наблюдениях, что составило 62,7 %. Из них в группе гемобластозов (5 г/м^2 за 24 ч, 3 г/м^2 за 3 ч, 1 г/м^2 за 36 ч) — 24 (100 %) случая, в группе опухолей ЦНС (5 г/м^2 за 24 ч) — 17 (45,9 %), остеосарком (12 г/м^2 за 4 ч) — 18 (54,5 %). Распределение учтенных случаев токсичности III–IV степени отражено в табл. 1.

При оценке миелосупрессии пациенты с гемобластозами были исключены ввиду особенностей основного диагноза и проведения ПХТ (все пациенты указанной группы требовали проведения гемотрансфузионной и противомикробной терапии). Из 12 эпизодов гематологической токсичности III–IV степени в 7 случаях имела место анемия, в 4 — тромбоцитопения, в 9 — нейтропения, при этом у 5 пациентов

Таблица 1. Распределение всех случаев токсичности III–IV степени в зависимости от исследуемой группы

Проявление токсичности III–IV степени	Опухоли ЦНС, MTX 5 г/м ² за 24 ч, n = 37	Остеосаркомы, MTX 12 г/м ² за 4 ч, n = 33	Гемобластозы, ПХТ с включением высокодозного MTX, n = 24	Общее число случаев (доля от общего числа курсов ХТ)
Миелосупрессия	12	0	24	36 (38,2 %)
Токсический гепатит	7	17	1	25 (26,59 %)
Стоматит	2	1	7	10 (10,6 %)
Дерматит	1	0	0	1 (1,06 %)

Table 1. Distribution of all cases of toxicity of III–IV degree depending on the focus group

Manifestation of toxicity of III–IV degree	Tumors CNS, MTX 5 g/m ² for 24 hours, n = 37	Osteosarcomas, MTX 12 g/m ² for 4 hours, n = 33	Hemoblastosis, PCT with the inclusion of the high-dose MTX, n = 24	The total number of cases, per cent of the total number of courses of CT
Myelosuppression	12	0	24	36 (38.2 %)
Toxic hepatitis	7	17	1	25 (26.59 %)
Stomatitis	2	1	7	10 (10.6 %)
Dermatitis	1	0	0	1 (1.06 %)

отмечено сочетание вариантов миелотоксичности. В 5 случаях требовалось проведение заместительной гемотранфузионной терапии, а в связи с развитием фебрильной нейтропении – и противомикробной терапии.

Из табл. 1 видно, что в группе пациентов с остеосаркомами отмечено наибольшее число случаев токсического гепатита, средние значения уровней трансаминаз составили: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – $414,5 \pm 71,67$ МЕ/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – $221,8 \pm 36,77$ МЕ/л; максимально высокие значения в данной группе составили: АЛТ – 2077 Ед/л, АСТ – 1072 Ед/л. У всех больных отсутствовала клиническая симптоматика, имели место только лабораторные изменения.

Из всех случаев мукозита ($n = 10$) наибольшие частота и тяжесть течения отмечены в группе гемобластозов, что, вероятнее всего, обусловлено использованием комбинированной ПХТ и длительными эпизодами миелосупрессии. Состояние пациентов требовало назначения парентерального питания, внутривенных нестероидных противовоспалительных препаратов в целях обезболивания до момента регенерации слизистой.

У 1 больной (девочка в возрасте 7 месяцев) после повторного курса MTX в дозе 5 г/м² за 24 ч на фоне значимой задержки элиминации MTX (до 90 ч) с расчетом дозы лейковорина по уровню MTX в сыворотке крови имело место развитие токсического поражения кожи перианальной, ягодичной областей, промежности тяжелой степени, течение которого ос-

ложнилось развитием вторичной бактериальной инфекции на фоне постцитостатической нейтропении (*Pseudomonas aeruginosa*) (рисунок). Купирование осложнений терапии (до момента полной регенерации пораженных тканей) проводилось в течение 4 нед с использованием массивной противомикробной терапии. При последующих 4 курсах высокодозного MTX отмечалась задержка элиминации легкой степени без проявлений токсичности.



Случай тяжелого токсического поражения кожи после терапии высокодозным MTX в дозе 5 г/м² за 24 ч у пациентки в возрасте 7 месяцев с задержкой элиминации MTX до 90 ч

The case of severe toxic skin damage after treatment of high-dose MTX at a dose of 5 g/m² for 24 hours in a patient at the age of 7 months with a delay in elimination of MTX to 90 h

Случаев клинически значимой нефротоксичности зарегистрировано не было. Для каждой из исследуемых групп определены средние значения уровня креатинина до и после курса терапии с высокодозным MTX и выполнено сравнение показателей в целях выявления достоверной разницы, результаты отражены в табл. 2.

Таблица 2. Средние значения уровня креатинина в исследуемых группах до и после терапии высокодозным МТХ

Уровень креатинина, ммоль/л	Опухоли ЦНС, MTX 5 г/м ² за 24 ч, n = 37	Остеосаркомы, MTX 12 г/м ² за 4 ч, n = 33	Гемобластозы, ПХТ с включением высокодозного МТХ, n = 24
Инициальный	44,64 ± 2,056	46,91 ± 1,65	47,67 ± 1,82
После завершения терапии	46,44 ± 3,022	47,61 ± 1,86	55,83 ± 3,61

Table 2. Mean values of the level of creatinine in the study groups before and after therapy with high-dose MTX

Creatinine levels, mmol/l	Tumors of the CNS, MTX 5 g/m ² for 24 hours, n = 37	Osteoblastic sarcoma, MTX 12 g/m ² for 4 hours, n = 33	Hemoblastosis, PCT with the inclusion of high-dose MTX, n = 24
Initial	44.64 ± 2.056	46.91 ± 1.65	47.67 ± 1.82
Upon completion of therapy	46.44 ± 3.022	47.61 ± 1.86	55.83 ± 3.61

Ни в одной группе достоверной разницы ($p < 0,01$) между значениями креатинина до начала и после завершения высокодозного МТХ выявлено не было.

Из проявлений токсичности I–II степени внимания заслуживает развитие аллергической реакции в виде крапивницы на фоне введения МТХ в дозе 12 г/м², симптомы были купированы введением антигистаминных препаратов, прекращения терапии не потребовалось.

Отдельно оценены проявления нейротоксичности и гастроинтестинальные осложнения (тошнота, рвота, жидкий стул), проявление которых не превышало I–II степени. Нейротоксичность в виде кратковременных судорог отмечена в 4 (6,7 %) случаях, при этом все они зарегистрированы в группе опухолей ЦНС. Во всех наблюдениях на фоне терапии высокодозным МТХ выполнялось интратекальное введение МТХ, что не исключает сочетания факторов в развитии данного вида токсичности. Признаков токсического поражения ЦНС при использовании визуализирующих методов исследования (МРТ) диагностировано не было. Гастроинтестинальные проявления были отмечены в 38 (64,4 %) случаях, из них 24 – в группе гемобластозов. Симптомы адекватно купировались назначением антагонистов рецепторов 5-НТ₃ в комбинации с блокаторами дофаминовых рецепторов, производился контроль объема инфузии в целях профилактики развития дегидратации.

Выполнена оценка каждого из известных факторов риска для задержки элиминации МТХ, а также развития токсичности. Подробные значения приведены в табл. 3.

При попытке оценить вклад каждого из известных факторов риска задержки элиминации МТХ и клинически значимой токсичности достоверных значений не получено; статистический анализ был затруднен ввиду неоднородности и малочисленности исследуемой группы.

Из табл. 3 видно, что дети в возрасте до года в 100 % случаев задерживали выведение МТХ (от 24 до 168 ч), при этом только в 37,5 % наблюдений имела место токсичность III–IV степени. Наличие ВПШ (все пациенты с опухолями ЦНС) у нашей когорты пациентов определено как фактор риска задержки элиминации МТХ – 82,3 % случаев. Предшествующая терапия нефротоксичными препаратами (цисплатин, аминокликозиды, бисептол) имела место у всех больных, в связи с чем произвести сравнительный анализ было невозможно. При использовании МТХ в режиме 5 г/м² за 24 ч ($n = 37$) констатирована задержка выведения в 32 (86,4 %) случаях, а клинически значимая токсичность отмечена только у 12 (32,4 %) пациентов. Несмотря на небольшую долю больных с нарушениями выведения МТХ (20,8 %) в когорте получавших ПХТ, все из них в 100 % случаев имели токсичность III–IV степени, что в первую очередь обусловлено основным диагнозом (гемобластозы) и особенностями восстановления гемопоэза. Наименее токсичным режимом введения МТХ по результатам проведенной оценки является 4-часовая инфузия 12 г/м²; задержка элиминации МТХ отмечалась у 15,1 % пациентов, при этом, несмотря на общее число случаев зарегистрированной токсичности III–IV степени ($n = 18$), миелосупрессии тяжелой степени не отмечено ни в одном наблюдении.

Выводы

В соответствии с полученными данными переносимость терапии высокодозным МТХ можно признать удовлетворительной на фоне стандартных схем сопроводительного лечения. Частота случаев тяжелой токсичности (62,7 %) несколько превышает данные зарубежной литературы, что может быть обусловлено неоднородностью выборки и большим числом курсов ПХТ. Наименее токсичным режимом является 4-ча-

Таблица 3. Оценка значимости известных факторов риска в токсичности терапии высокодозным МТХ

Оцениваемый фактор	Задержка элиминации МТХ, <i>n</i> = 43	Токсичность III–IV степени, <i>n</i> = 59
Возраст до 1 года, <i>n</i> = 8	8 (100 %)	3 (37,5 %)
Мужской пол, <i>n</i> = 66	16 (24,2 %)	27 (40,9 %)
Наличие вентрикулоперитонеального шунта (ВПШ), <i>n</i> = 17	14 (82,3 %)	2 (11,7 %)
Предшествующая ХТ нефротоксичными препаратами, <i>n</i> = 94	43 (45,7 %)	59 (62,7 %)
Доза 5 г/м ² за 24 ч (+ винкристин), <i>n</i> = 37	32 (86,4 %)	12 (32,4 %)
Доза 12 г/м ² за 4 ч, <i>n</i> = 33	5 (15,1 %)	18 (54,5 %), ни одного случая миелотоксичности
ПХТ, <i>n</i> = 24	5 (20,8 %)	24 (100 %)

совая инфузия 12 г/м². При оценке потенциальных факторов риска задержки элиминации МТХ наиболее значимыми в нашей когорте пациентов выделены следующие: возраст до года, наличие ВПШ, инфузия МТХ в дозе 5 г/м² за 24 ч. Не все случаи отсроченного выведения МТХ ассоциированы с развитием клинически значимой токсичности. Острого поражения почек не зарегистрировано ни у одного ребенка, отсутствует достоверная разница между уровнями креатинина до и после инфузии высокодозного МТХ. Наиболее неблагоприятной группой по развитию тяжелой токсичности являются пациенты с гемобластомами, получавшие ПХТ с включением различных режимов терапии МТХ, что в первую очередь объясняется течением основного заболевания, комбинацией противоопухоле-

Table 3. Assessment of the significance of known risk factors in the toxic treatment of high dose of MTX

Measured factor	Delay of elimination of MTX, <i>n</i> = 43	Toxicity III–IV degrees, <i>n</i> = 59
Under one year of age, <i>n</i> = 8	8 (100 %)	3 (37.5 %)
Male, <i>n</i> = 66	16 (24.2 %)	27 (40.9 %)
The presence of a ventriculoperitoneal shunt, <i>n</i> = 17	14 (82.3 %)	2 (11.7 %)
Previous HT with nephrotoxic drugs, <i>n</i> = 94	43 (45.7 %)	59 (62.7 %)
The dose 5 g/m ² for 24 hours (+ vincristine), <i>n</i> = 37	32 (86.4 %)	12 (32.4 %)
The dose of 12 g/m ² for 4 hours, <i>n</i> = 33	5 (15.1 %)	18 (54.5 %), no cases of myelotoxicity
PCT, <i>n</i> = 24	5 (20.8 %)	24 (100 %)

вых препаратов, длительностью выхода из цитопении. Случаи развития тяжелой токсичности не являются предикторами последующей неудовлетворительной переносимости и не служат поводом для отмены последующих курсов высокодозного МТХ.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Howard S., McCormick J., Pui C. et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016;21(12):1471–82. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
2. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006. 512 с. [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya medicina, 2006. 512 p. (In Russ.)].
3. Borsi J.D., Schuler D., Moe P.J. Methotrexate administered by 6-h and 24-h infusion: a pharmacokinetic comparison. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;22(1):33–5. PMID: 3260832.
4. Abelson H.T., Fosburg M.T., Beardsley G.P. et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983;1(3):208–16. doi: 10.1200/JCO.1983.1.3.208.
5. Millan N., Pastrana A., Gutter R. et al. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2018;65:86–93. doi: 10.1016/j.leukres.2017.12.010.
6. Widemann B., Balis F., Kempf-Bielack B. et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100(10):2222–32. doi: 10.1002/cncr.20255.
7. Zhang W., Zhang Q., Zheng T. et al. Delayed high-dose methotrexate excretion and influencing factors in osteosarcoma patients. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(21):2530–4. doi: 10.4103/0366-6999.192781.
8. Christensen A., Pauley J., Molinelli A. et al. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer* 2012;118(17):4321–30. doi: 10.1002/cncr.27378.
9. Lau K., Weiss A., Jones D. Polyuria associated with high-dose methotrexate in two patients with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11(1):31–3. doi: 10.1191/1078155205jp148oa.
10. Wiczer T., Dotson E., Tuten A. et al. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(3):430–6. doi: 10.1177/1078155215594417.
11. Wright K., Panetta J., Onar-Thomas A. et al. Delayed methotrexate excretion in infants and young children with primary central nervous system tumors and postoperative fluid collections. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(1):27–35. doi: 10.1007/s00280-014-2614-6.
12. Perazella M., Moeckel G. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010;30(6):570–81. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.005.
13. Green M., Chamberlain M. Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(4):599–604. doi: 10.1007/s00280-008-0772-0.
14. Widmann B., Adamson P. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694–703. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-694.
15. Cassano W. Serious methotrexate toxicity caused by interaction with ibuprofen. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11(4):481–2. PMID: 2618985.
16. Furst D., Herman R., Koehnke R. et al. Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci* 1990;79(9):782–6. PMID: 2273459.
17. Chiusolo P., Giammarco S., Bellesi S. et al. The role of *MTHFR* and *RFC1* polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(3):691–6. doi: 10.1007/s00280-011-1751-4.
18. Trevino L., Shimasaki N., Yang W. et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5972–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156.
19. Ramsey L., Panetta J., Smith C. et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates *SLCO1B1*. *Blood* 2013;121(6):898–904. doi: 10.1182/blood-2012-08-452839.
20. Mitrovic D., Touw D., Tissing W. Treatment of high dose methotrexate toxicity with glucarpidase. *J Clin Toxicol* 2016;6:2. doi: 10.4172/2161-0495.1000293.
21. Xu W., Zhang L., Chen X. et al. Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(1):79–86. doi: 10.1007/s00280-013-2319-2.
22. Bhojwani D., Sabin N., Pei D. et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(9):949–59. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808.

Статья поступила в редакцию: 26.02.2018. Принята в печать: 24.03.2018.
Article was received by the editorial staff: 26.02.2018. Accepted for publication: 24.03.2018.