

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-23-27>

Ранняя токсичность высокодозного метотрексата при терапии неходжкинских лимфом у детей

З.К. Симавонян^{1,2}, Т.Т. Валиев^{1,3}, Ю.Е. Рябухина⁴, П.А. Зейналова^{3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 155522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Заруи Кайцаковна Симавонян zarui@inbox.ru

Введение. Метотрексат (МТХ), применяемый в высоких дозах (1000–5000 мг/м²), зарекомендовал себя как один из ключевых компонентов успеха терапии неходжкинских лимфом. Обратной стороной высокой эффективности является токсичность. Даже соблюдение современных рекомендаций по сопроводительной терапии, включающих лекарственный мониторинг, своевременное введение антидота (фолинат кальция), поддержание щелочного уровня рН крови и мочи, объема инфузионной терапии, не всегда оказывается эффективным для профилактики органной токсичности МТХ. Актуальными являются исследования по определению спектра токсичности и выявлению возможных факторов прогноза развития МТХ-ассоциированной токсичности.

Цель исследования — анализ спектра непосредственных токсических явлений при терапии неходжкинских лимфом с включением высокодозного МТХ, а также определение возможных предикторов выявленной токсичности.

Материалы и методы. С 2020 по 2024 г. в исследование вошли 100 пациентов детского возраста (до 18 лет) с впервые установленным диагнозом того или иного варианта неходжкинских лимфом, терапия которым проводилась по протоколам противоопухолевого лечения (ALL IC-BFM 2009, B-NHL-BFM 95 либо АККЛ-НИИ ДОГ 2003), включающим высокодозный МТХ. Проведены анализ спектра и степени токсических явлений с использованием шкал токсичности Национального института онкологии (США), статистический анализ распределения признаков и степени связи.

Результаты. Гепатотоксичность III–IV степени отмечалась у 49 % пациентов, нефротоксичность III степени — у 1 %. Гематологическая токсичность I–II степени зарегистрирована в 8 % случаев, III–IV степени — в 92 %. Нейротоксичность развилась у 9 % пациентов: I степени — у 2 %, II степени — у 1 %, III степени — у 3 %, IV степени — у 3 %. Мукозит III–IV степени развился у 30 % пациентов; инфекционные осложнения III–IV степени — у 74 %. Ни в одном случае токсичность, ассоциированная с лечением, не стала причиной нарушений временных сроков введения цитостатических агентов и летальных исходов.

У 30 % пациентов отмечалась задержка элиминации МТХ >54 ч после начала введения препарата. При анализе влияния дозы МТХ на время элиминации и частоту токсических эффектов выявлено, что чем выше дозировка препарата, тем выше частота случаев задержки элиминации МТХ и частота токсических явлений.

Заключение. Продemonстрирован спектр МТХ-индуцированной токсичности, представленный гематологической токсичностью, мукозитами, гепато-, нефро-, нейротоксичностью и инфекционными осложнениями. Задержка элиминации препарата коррелирует с повышением дозы МТХ, что, в свою очередь, ассоциировано с повышением риска развития токсических явлений.

Ключевые слова: метотрексат, неходжкинские лимфомы, токсичность

Для цитирования: Симавонян З.К., Валиев Т.Т., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А. Ранняя токсичность высокодозного метотрексата при терапии неходжкинских лимфом у детей. Онкогематология 2025;20(1):23–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-23-27>

Early toxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin lymphomas in children

Z.K. Simavonyan^{1,2}, T.T. Valiev^{1,3}, Yu.E. Ryabukhina⁴, P.A. Zeynalova^{3,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 155522, Russia;

²State Research Center — A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Zarui Kaytsakovna Simavonyan zarui@inbox.ru

Background. Methotrexate (MTX), used in high doses (1000–5000 mg/m²), has proven to be one of the key components of successful therapy for non-Hodgkin's lymphomas. However, the flip side of high efficacy is its toxicity. Even adherence to modern guidelines for supportive care, including therapeutic drug monitoring, timely administration of the antidote (calcium folinate), maintaining alkaline blood and urine pH levels, and adequate hydration, does not always prevent the development of methotrexate-induced organ toxicity. Therefore, further studies of the toxicity spectrum and the identification of potential prognostic factors for organ toxicity remains relevant.

Aim. To analyze the spectrum of immediate toxic effects of non-Hodgkin's lymphomas therapy with high-dose MTX and to identify possible predictors of toxic events.

Materials and methods. From 2020 to 2024, 100 pediatric patients (under 18 years old) with primary diagnosed non-Hodgkin's lymphomas were enrolled the study and treated according to chemotherapy protocols (ALL IC-BFM 2009, B-NHL-BFM 95, or ALCL-NII DOG 2003) that included high-dose MTX. The spectrum and severity of toxic events were analyzed with National Cancer Institute toxicity scales (USA), and statistical analysis of feature distribution and correlation strength was performed.

Results. Hepatotoxicity of grades 3–4 was noted in 49 % of patients, nephrotoxicity developed in 1 % and corresponded to grade 3. Hematologic toxicity of grades 1–2 was observed in 8 % of patients, and grades 3–4 – in 92 %. Neurotoxicity developed in 9 % of patients (grade 1 – in 2 %, grade 2 – in 1 %, grade 3 – in 3 %, and grade 4 – in 3 %). Mucositis of grades 3–4 occurred in 30 % of patients. Infectious complications of grades 3–4 developed in 74 % of patients. No cases of treatment timing violation or toxicity-related death were noted.

Delayed methotrexate elimination beyond 54 hours was observed in 30 % of patients. Analyzing the influence of MTX dose on drug elimination and the incidence of toxic effects found that the more MTX dose, the higher incidence of delayed MTX elimination and toxic events incidence.

Conclusion. The study demonstrated the spectrum of methotrexate-induced toxicity, including hematologic toxicity, mucositis, hepato-, nephro-, neurotoxicity, and infectious complications. Delayed drug elimination correlates with increased MTX dose, which, in turn, associated with an increased risk of toxic events.

Keywords: methotrexate, non-Hodgkin's lymphomas, toxicity

For citation: Simavonyan Z.K., Valiev T.T., Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A. Early toxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin lymphomas in children. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(1):23–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-23-27>

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований лимфоидной ткани и занимают 3-е место в структуре онкологической заболеваемости у пациентов детского возраста [1]. До 1970-х годов НХЛ были практически неизлечимым заболеванием. В настоящее время достигнут существенный прогресс и в экономически развитых странах выживаемость детей с НХЛ стремится к 90–100 %. Следовательно, разработанные протоколы лечения НХЛ у пациентов детского возраста обладают высокой эффективностью [2, 3].

Метотрексат (MTX), используемый в высоких (1000–5000 мг/м²) дозах, в протоколах лечения НХЛ является базовым препаратом современной противоопухолевой терапии у детей с этим заболеванием. Эффективность препарата сопряжена с потенциальной токсичностью, что требует соблюдения профилактических мер, таких как своевременное введение антидота (фолинат кальция), поддержание щелочного уровня pH крови и мочи, проведение круглосуточной инфузионной терапии, терапевтического лекарственного мониторинга MTX [4]. Несмотря на известные меры профилактики, в реальной клинической практи-

ке встречаются токсические эффекты MTX: гематологическая токсичность (до 80 %), нефротоксичность (2–12 %), токсичность со стороны печени (токсический гепатит – 60 %; гипербилирубинемия – 25 %), кожи и слизистых оболочек (до 35 %), поражения легких (<0,5 %), инфекционные осложнения, а также нейротоксичность – до 20 % [5]. Таким образом, крайне актуальны исследование спектра токсических явлений, ассоциированных с терапией высокодозным MTX, и поиск дополнительных превентивных мер.

Цель исследования — анализ спектра непосредственных токсических явлений терапии НХЛ с включением высокодозного MTX, а также определение возможных предикторов выявленной токсичности.

Материалы и методы

Критерии включения

В проспективное исследование с 2020 по 2024 г. включены 100 пациентов в возрасте до 18 лет с впервые установленным диагнозом НХЛ, которым проведена терапия по программе ALL IC-BFM 2009, B-NHL-BFM 95 либо АККЛ-НИИ ДОГ 2003 в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Доза MTX

в протоколах лечения составляла 1000–5000 мг/м², введение препарата было длительным, внутривенным в течение 24 ч [6].

Описание терапевтических и сопроводительных мероприятий

Всем пациентам проводили лечение по протоколам, предполагающим введение МТХ в высоких (1000–5000 мг/м²) дозах, которые определяли с учетом прогностической группы риска НХЛ. Обязательным было проведение сопроводительной терапии, которая включала гипергидратацию (3000 мл/м²/сут) с добавлением натрия бикарбоната с целевым уровнем рН мочи $\geq 7,0$ до начала, во время инфузии и до полной элиминации МТХ; введение фолината кальция в начальной дозе 15 мг/м² начиная с 42 ч от начала введения МТХ и далее каждые 6 ч до полной элиминации МТХ (при лекарственном мониторинге уровень МТХ в крови должен быть $\leq 0,25$ мкмоль/л); исключение из сопроводительной терапии препаратов, которые могут влиять на фармакокинетику и/или фармакодинамику МТХ (аспирин, пенициллины, триметоприм, пробеницид, вальпроат, тимидин, дазатиниб, иматиниба мезилат, омепразол). Элиминацию МТХ считали замедленной, если концентрация препарата в сыворотке крови, определяемая методом гомогенного иммуноферментного анализа, составляла $\geq 0,25$ мкмоль/л через 54 ч от начала введения МТХ.

Для регистрации побочных эффектов терапии использовали оценку состояния больного с помощью визуальных аналоговых шкал, а также лабораторных методов (общий и биохимический анализы крови и мочи) в соответствии со шкалой токсичности Национального института онкологии (National Cancer Institute, NCI) (Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 5.0, 2018 г.).

Формирование групп исследования

Для оценки корреляционных связей сформированы группы больных по степени выраженности гематологической токсичности, гепато-, нефро-, нейротоксичности, степени мукозита и инфекционных осложнений. Кроме того, пациенты были разделены на группы в зависимости от иммунологического (Т- или В-) варианта опухоли и времени элиминации МТХ.

Статистический анализ

Статистический анализ включал описание количественных переменных с медианой и верхним/нижним квартилями, для описания качественных признаков использовали частоты распределения в рассматриваемых группах. При исследовании корреляции использовали анализ по методу Тау-б Кендалла, поскольку анализируемые данные имели порядковое ранжирование. Оценку силы взаимосвязи (качественная оценка тесноты связи) между исследуемыми параметрами

проводили по шкале Чеддока. По ней связь признаков может быть сильной (весьма высокая, высокая), средней (заметная) и слабой (умеренная и слабая). Количественную меру величины связи и соответствующую ей качественную характеристику силы связи оценивали следующим образом: 0,1–0,3 – слабая; 0,3–0,5 – умеренная; 0,5–0,7 – заметная; 0,7–0,9 – высокая; 0,9–0,99 – весьма высокая. Для сравнения различий между 2 выборками, выделенными с учетом иммунологических характеристик клеточного субстрата НХЛ (Т- и В-клеточные варианты), использовали критерий Манна–Уитни. Кроме того, оценивали возраст и время элиминации МТХ.

Результаты

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали лица мужского пола – 75 %. Большинство пациентов (49 %) были в возрасте 6–12 лет (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту
Table 1. Distribution of patients by gender and age

Характеристика Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Возраст, лет: Age, years:	
1–3	10
4–5	6
6–12	49
13–18	34
Пол: Gender:	
мужской male	75
женский female	25

Примечание. Здесь и в табл. 2: поскольку в исследование включены 100 пациентов, n = %.
Note. Here and in the table 2: since the study included 100 patients, n = %.

Опухоли из В-клеток (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфобластная лимфома из В-клеток-предшественниц) диагностированы у 61 % пациентов; Т-клеточные НХЛ (анapластическая крупноклеточная и лимфобластная лимфома из Т-клеток-предшественниц) – у 39 %.

В соответствии с протоколом лечения доза МТХ зависела от прогностической группы риска и составляла 1000–5000 мг/м². МТХ в дозе 1000 мг/м² получили 33 % пациентов; 2000 мг/м² – 3 %; 5000 мг/м² – 64 %. При анализе времени элиминации МТХ у 30 % пациентов отмечена задержка элиминации.

Гепатотоксичность III–IV степени осложнила лечение 49 % пациентов; нефротоксичность III степени развилась у 1 %. Гематологическая токсичность I–II степени отмечена у 8 % пациентов, III–IV степени – у 92 %. Нейротоксичность отмечалась у 9 % пациентов: I степени – у 2 %; II степени – у 1 %; III степени – у 3 %;

IV степени — у 3 %. Мукозит III–IV степени развился у 30 % пациентов; инфекционные осложнения III–IV степени — у 74 %. Ни в одном случае токсичность, ассоциированная с лечением, не стала причиной нарушений временных сроков введения цитостатических агентов и летальных исходов.

При разделении пациентов на группы в зависимости от возраста и времени элиминации МТХ (U-критерий Манна–Уитни) не получено статистически значимых различий. Но при анализе взаимосвязи времени элиминации МТХ, нейротоксичности и иммунологического варианта НХЛ (Т- или В-) показано, что при В-НХЛ частота случаев длительной элиминации МТХ и признаки нейротоксичности оказались выше, чем при НХЛ из Т-клеток (χ^2 -критерий Пирсона; $p < 0,05$).

В зависимости от времени элиминации МТХ пациенты разделены на 4 группы: 1-я — достижение полной элиминации МТХ в сроки <48 ч от начала введения препарата; 2-я — $48...<54$ ч; 3-я — 54 ч; 4-я — >54 ч (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от времени элиминации метотрексата

Table 2. Distribution of patients by time of methotrexate elimination

Время элиминации, ч Elimination time, h	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
<48	20
$48...<54$	30
54	18
>54	32

Оптимальными считались сроки полной элиминации МТХ в течение 54 ч после начала его введения. Благодаря проведению всего объема сопроводительной терапии у 68 % больных достигнуты оптимальные сроки элиминации препарата. При исследовании связи времени элиминации с дозой МТХ выявлена сильная связь ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Зависимость времени элиминации от дозы метотрексата

Table 3. Dependence of elimination time on methotrexate dose

Время элиминации, ч Elimination time, h	Доза, n (%) Dose, n (%)			p
	1000 мг/м ² (n = 33) 1000 mg/m ² (n = 33)	2000 мг/м ² (n = 3) 2000 mg/m ² (n = 3)	5000 мг/м ² (n = 64) 5000 mg/m ² (n = 64)	
<48	14 (42,4)	2 (66,7)	4 (6,3)	$<0,001$
$48...<54$	12 (36,4)	0 (0)	18 (28,1)	
54	3 (9,1)	0 (0)	15 (23,4)	
>54	4 (12,1)	1 (33,3)	27 (42,2)	

Следовательно, чем больше доза МТХ, тем выше вероятность длительной элиминации препарата. Кроме того, у всех пациентов выявлена положительная статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь для пар: время элиминации МТХ и нейротоксичность, мукозит, гематологическая токсичность, что подтверждает факт более частых и выраженных побочных эффектов при длительной циркуляции МТХ в организме и замедленной элиминации препарата.

Обсуждение

Высокоэффективные программы лечения НХЛ предполагают применение высокодозного МТХ, но терапия данным препаратом сопряжена с высокой частотой побочных эффектов. В нашем исследовании наиболее частым побочным эффектом была гематологическая токсичность III–IV степени, отмеченная у 92 % пациентов; реже встречались гепатотоксичность III–IV степени (49 %), мукозит III–IV степени (30 %). Инфекционные осложнения III–IV степени развились у 74 % пациентов. Благодаря соблюдению протокола сопроводительного лечения нефротоксичность III степени развилась лишь у 1 % больных, иных проявлений нефротоксичности не отмечено.

Выявлена значимая корреляционная связь дозы МТХ с временем элиминации препарата: в группе пациентов, у которых МТХ применялся в дозе 5000 мг/м², статистически значимо чаще наблюдалась задержка элиминации препарата, что ассоциируется с более высоким риском развития гематологической токсичности, мукозита III–IV степени и инфекционных осложнений. В группе больных В-НХЛ определялся более высокий риск развития нейротоксичности при задержке элиминации МТХ, что, возможно, обусловлено большим числом пациентов с поражением центральной нервной системы в нашей работе.

Заключение

Продemonстрирована связь задержки элиминации МТХ с развивающимися токсическими явлениями.

Возможными факторами прогноза, определяющими токсические эффекты МТХ, могут быть концентрация МТХ в крови, функциональное состояние почек, а также полиморфизмы генов, кодирующих белки-транспортёры и ферменты, участвующие в метаболизме МТХ, например *ABCB1*, *ABCC4*,

SLC19A1, *SLCO1B1*, *GSTM1*, *MTHFR*, *DHFR*, *CCND1*, *MTR* [7].

С учетом вариабельности развития токсических явлений, известных в настоящее время факторов прогноза недостаточно, что требует продолжения исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Xavier A.C., Suzuki R., Attarbaschi A. Diagnosis and management of rare paediatric Non-Hodgkin lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2023;36(1):101440. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101440
2. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin–Frankfurt–Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999;94(10):3294–306.
3. Minard-Colin V., Brugières L., Reiter A. et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2963–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5827
4. Evans W.E., Abromowitch M., Crom W.R. et al. Clinical pharmacodynamic studies of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. *NCI Monogr* 1987;(5):81–5. DOI: 10.1056/NEJM198602203140803
5. Feinsilber D., Leoni R.J., Siripala D et al. Evaluation, identification, and management of acute methotrexate toxicity in high-dose methotrexate administration in hematologic malignancies. *Cureus* 2018;10(1):e2040. DOI: 10.7759/cureus.2040
6. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
Valiev T.T. Modern strategy for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
7. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(4):60–70.
DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60–70. (In Russ.).
DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70

Вклад авторов

З.К. Симавонян: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, структурирование материала, обсуждение статьи, проверка содержания;
Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова: редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

Z.K. Simavonyan: data collection, analysis and interpretation, article writing;
T.T. Valiev: concept and design development, structuring the material, article discussion, verification of content;
Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova: article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.К. Симавонян / Z.K. Simavonyan: <https://orcid.org/0009-0008-1361-0082>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол от 30.01.2025. Представленные в работе протоколы лечения больных с включением высокодозного метотрексата соответствуют актуальным на 01.02.2025 клиническим рекомендациям Минздрава России (https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3).

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 30.01.2025. Presented clinical treatment protocols with high-dose MTX correspond to the current on 01.02.2025 clinical recommendations by the Ministry of Health of Russia (https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3).

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 09.12.2024. Принята к публикации: 24.01.2025. Опубликовано онлайн: 19.02.2025.

Article submitted: 09.12.2024. Accepted for publication: 24.01.2025. Published online: 19.02.2025.