

ПЕРЕНОСИМІСТЬ МЕТОТРЕКСАТУ В НАДВИСОКИХ ДОЗАХ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ КІСТОК

В.Л. Кобись, Г.І. Климнюк, О.В. Шайда, В.М. Жукова, В.М. Нечваль, О.Є. Лоторєва

Інститут онкології, Київ

Резюме. В комплексному лікуванні 38 дітей, віком від 8 до 16 років, із злоякісними новоутвореннями кісток застосовували метотрексат у дозі 12 г/м². За допомогою біохімічного аналізатора TDX/FLX методом імунофлюорисценції щоденно контролювали рівень хіміопрепарату в сироватці крові та визначали необхідну дозу кальцію фолінату. Летальних наслідків при лікуванні не було. Ускладнення лікування спостерігали у вигляді шкірних реакцій, гепатотоксичності I–IV ступеня, затримки виведення метотрексату, помірно вираженого гастроінтестинального та мієлосупресивного ефекту. Отримані результати дослідження свідчать про добру переносимість та безпечність препарату за умови апаратного моніторингу його виведення, забезпечення достатнього рівня діурезу, олужнення сечі, призначення достатньої за тривалістю та величиною дози фолінату кальцію.

Ключові слова: остеогенна саркома, злоякісна гігантклітинна пухлина, саркома Юїнга, метотрексат, токсичність.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ МЕТОТРЕКСАТА В СВЕРХВЫСОКИХ ДОЗАХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОСТЕЙ

В.Л. Кобись, Г.И. Климнюк, О.В. Шайда, В.М. Жукова, В.М. Нечваль, О.Е. Лоторева

Резюме. В комплексном лечении 38 детей, в возрасте от 8 до 16 лет, со злокачественными новообразованиями костей использовали метотрексат в дозе 12 г/м². При помощи биохимического анализатора TDX/FLX методом иммунофлюорисценции ежедневно контролировали уровень химиопрепарата в сыворотке крови и определяли необходимую дозу кальция фолината. Летальных исходов при лечении не было. Осложнения лечения наблюдали в виде кожных реакций, гепатотоксичности I–IV степени, задержки выведения метотрексата, умеренно выраженного гастроинтестинального и миелосупрессивного эффекта. Полученные результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности препарата при условии аппаратного мониторинга его выведения, обеспечения достаточного уровня диуреза, защелачивания мочи, назначения достаточной по длительности и величине дозы фолината кальция.

Ключевые слова: остеогенная саркома, злокачественная гигантоклеточная опухоль, саркома Юинга, метотрексат, токсичность.

USE OF METHOTREXATE IN HIGH DOSES FOR THE TREATMENT OF CHILDREN WITH MALIGNANT BONE NEOPLASMS

V.L. Kobys, G.I. Klymnyuk, O.V. Shaida, V.M. Zhukova, V.M. Nechval, O.E. Lotoreva

Summary. 38 children aged 8–16 years received methotrexate in a dose of 12 g/m² in complex therapy of malignant bone neoplasms. According to the data of biochemical analyzer TDX-FLX, by means of immunofluorescence method, the observation of preparation level in blood serum and the prescription of sufficient doses of calcium folinate were daily performed. There were no cases of death. The complications in form of skin reactions, hepatotoxicity 1st–4th degree, delay of methotrexate elimination, moderately pronounced gastrointestinal and myelosuppressive effects were observed.

The obtained results suggest a good tolerance of the preparation and its safety under condition of apparatus monitoring of its elimination, ensuring of a sufficient diuresis level, urine alkalization and prescription of calcium folinat in sufficient dose and for sufficient time.

Key words: osteogenic sarcoma, malignant giant-cell tumor, Ewing's sarcoma, methotrexate, toxicity.

Адреса для листування:

Кобись Вадим Леонідович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України

ВСТУП

Метотрексат для проведення хіміотерапії почали застосовувати в 50-х роках ХХ сторіччя. В 1972–74 рр. вперше були опубліковані дані про позитивний ефект лікування хворих з легеневидами метастазами остеосаркоми метотрексатом у високих (більше 100 мг/м² поверхні тіла) дозах [1–3].

Згодом почали застосовувати метотрексат в надвисоких дозах (8 г/м²) для лікування хворих з локальними формами остеосаркоми [4, 5]. В 1992 р. отримали дані про більшу ефективність метотрексату за умови утворення його концентрації в крові більше 1000 мкмоль/л, що забезпечувалось призначенням препарату у дозі 12 г/м² [6–9]. Саме

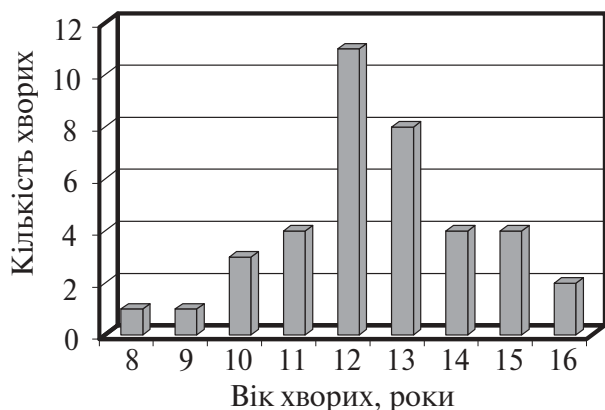


Рис. 1. Розподіл хворих за віком.

такі дози метотрексату рекомендують застосовувати в сучасних протоколах лікування дітей з остеосаркомою (COSS-96, ISG-SSG I). Вживаність хворих при їх лікуванні метотрексатом в надвисоких дозах складає від 70 до 80% [10, 11]. Цей препарат вважають одним з основних в терапії таких хворих.

На сьогодні недостатньо визначена переносимість метотрексату у випадку призначення його у дозі 12 г/м² дітям із злоякісними новоутвореннями [12]. В нашій країні нами вперше був застосований цей препарат в такій дозі для лікування дітей із злоякісними новоутвореннями.

Мета роботи — визначити переносимість та безпечність застосування метотрексату в надвисоких дозах при лікуванні хворих на злоякісні новоутворення кісток дітей.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період 1999–2004 рр. в дитячому відділенні Інституту онкології АМН України провели лікування метотрексатом в надвисоких дозах (12 г/м²) 38 дітей, віком від 8 до 16 років (рис. 1), із злоякісними новоутвореннями кісток, у більшості (у 24 (63%)) з яких первинне вогнище злоякісного новоутворення локалізувалось в стегновій кістці (рис. 2).

За типом пухлини пацієнти розподілялись таким чином: остеогенна саркома — у 34 (89%) пацієнтів, злоякісна гігантоклітинна пухлина — у 3 (8%), рецидив саркоми Юїнга — у 1 (3%) (рис. 3). У 33 (87%) хворих діагностували ІІВ стадію хвороби, у 5 (13%) — ІV стадію.

Кількість проведених курсів лікування метотрексатом у надвисоких дозах 1 хворому складала від 1 (пацієнт з рецидивом та прогресуванням саркоми Юїнга кісток тазу) до 14 (пацієнти з остеосаркомою), всього провели 396 курсів.

Метотрексат призначали у дозі 12 г/м² 1 раз на 8 днів протягом 4-годинної інфузії з натрію гідрокарбонатом у дозі 120 ммоль/м²/доба для забезпечення рівня олужнення сечі в межах рН≈7 та водною підтримкою діурезу на рівні 3 л/м² шляхом інфузії 5% розчину глюкози з калію хлоридом у дозі 60 ммоль/м²/доба. Водний баланс контролювали на рівні «0». За позитивного балансу рідини (більше 200 мл/м² за 6 та за 12 год) вводили фуросемід у дозі 0,5–1 мг/кг внутрішньовенно стру-

мінно.

Критеріями для початку проведення кожного курсу хіміотерапії були: загальний задовільний стан хворого; рівень гемоглобіну крові більше 76 г/л, тромбоцитів — більше 80×10⁹/л, нейтрофільних гранулоцитів — більше 1000×10⁹/л, активність АлТ та АсТ — нижче 180 МО.

Рівень метотрексату в сироватці крові визначали через 4 год (Т₄), а також через 1, 2, 3 та 4 доби (Т₄₈, Т₇₂, Т₉₆) від початку його інфузії за допомогою біохімічного аналізатора „TDX/FLX” (Abbot, США).

Усім хворим через 24 год від початку введення метотрексату призначали кальцію фолінат у дозі відповідно до кривої виведення метотрексату за R. Kotz.

Оцінку токсичності проводили за шкалою токсичності — критерії CTC-NCIC (Clinical Trial Center National Institute Canada) [14]. Наявність токсичного ураження печінки після інфузії метотрексату у надвисоких дозах визначали за результатами дослідження активності АлТ та АсТ та рівня білірубину. У випадку наявності симптомів гепатопатії дітям призначали комплекс загальноприйнятої гепатопротекторної терапії із включенням есенціальних фосфоліпідів, ліпоевої кислоти, вітаміну Є, ентеросорбентів. За високого рівня активності АлТ та АсТ (більше 1000 МО) додатково призначали глюкокортикостероїди у дозі еквівалентній 1 мг/кг/доба преднізолону впродовж 3–10 діб.



Рис. 2. Розподіл хворих за локалізацією первинного вогнища враження.



Рис. 3. Розподіл хворих за типом пухлини.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середнє значення концентрації метотрексату в сироватці крові пацієнтів були такими: T_4 — $1100,0 \pm 150,0$ мкмоль/л, T_{48} — $5,5 \pm 1,5$ мкмоль/л, T_{72} — $0,2 \pm 0,05$ мкмоль/л та T_{96} — $0,07 \pm 0,02$ мкмоль/л, що відповідає кривій виведення метотрексату за R. Kotz [13]. В окрему групу умовно виділили 5 (13%) хворих, у яких концентрація метотрексату через добу (T_{24}) була вище 20 мкмоль/л. У цих хворих також більшою була тривалість виведення метотрексату — від 5 до 14 діб, а середні значення концентрації препарату були такими: T_4 — $1200,0 \pm 150,0$ мкмоль/л, T_{48} — $45,5 \pm 4,5$ мкмоль/л, T_{72} — $2,5 \pm 0,5$ мкмоль/л, T_{96} — $0,7 \pm 0,06$ мкмоль/л.

При проведенні хіміотерапії метотрексатом у надвисоких дозах ми не зареєстрували ускладнень, які могли бути причиною летального випадку.

У 5 (13%) дітей лише під час першої інфузії метотрексату спостерігали шкірну реакцію в вигляді плямисто-папульозної висипки на шкірі обличчя, тулуба та кінцівок, що супроводжувалась шкірним свербіжем. Це потребувало призначення на 15–30 хв. інфузії препарату та внутрішньовенного введення кортикостероїдів та антигістамінних препаратів. У всіх випадках реакція була обірвана. Хіміотерапію продовжили усі пацієнти, крім одного, у якого ми, за браком досвіду, переоцінили вираженість загальної токсичності.

Підтвердження токсичного ураження печінки через 1 добу після інфузії метотрексату у надвисоких дозах підвищення активності АлТ та АсТ (до 3000 МО) та рівня білірубину (до 76 мкмоль/л). Печінкову токсичність IV ступеня виявили після 10% курсів хіміотерапії, III ступеня — після 75%, II ступеня — після 7%, I ступеня — після 5%. Проявів гепатотоксичності не було лише після 3% із 396 проведених курсів хіміотерапії.

Затримку виведення метотрексату (концентрація метотрексату в крові більше 0,2 мкмоль/л на 4 добу (T_{96}) від початку введення метотрексату) спостерігали після 10 (2,5%) курсів хіміотерапії у 5 хворих, яким призначили кальцію фолінат, інфузійну та гепатопротекторну терапію.

Гастроінтестинальну токсичність I–III ступеня в вигляді нудоти та блювоти протягом 1–3 доби виявили після 85% курсів хіміотерапії. Протиблювотну терапію проводили за загальноприйнятою схемою. Стomatит I ступеня тяжкості спостерігали після 2% з усіх курсів хіміотерапії. З метою профілактики stomatиту під час інфузії метотрексату проводили регіональне охолодження слизової оболонки порожнини рота.

На 8–14 добу після проведення хіміотерапії у пацієнтів виявляли прояви гематологічної токсичності: лейкопенія I ступеня — після 20 (5%) курсів хіміотерапії, II ступеня — після 8 (2%), III ступеня — після 8 (2%) та IV ступеня — після 4 (1%).

Таким чином, при лікуванні дітей із злоякісними новоутвореннями кісток метотрексатом у надвисоких дозах серед побічних явищ перше місце за частотою займали прояви гепатотоксичності, які

виникали у 98% випадків після проведення курсу хіміотерапії, друге — прояви гастроінтестинальної токсичності (у 85%), третє — прояви гематологічної токсичності (у 13%) та четверте — реакція шкіри у вигляді плямисто-папульозної висипки (у 1%).

ВИСНОВКИ

Отриманий нами клінічний досвід проведення хіміотерапії метотрексатом у надвисоких дозах дітям із злоякісними новоутвореннями кісток свідчить про добру переносимість та безпечність препарату за умови апаратного моніторингу його виведення та забезпечення достатнього рівня діурезу, олужнення сечі, а також призначення достатньої за тривалістю та величиною дози кальцію фолінату, проведення адекватної гепатопротекторної та протиблювотної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jaffe N., Farber S., Traggis D., Geiser C., Das L., Kim J., Frauenberger G., Djerassi I. (1972) Favorable Response of Metastatic Osteogenic Sarcoma to Pulse High Dose Methotrexate. *Citrovorum Administration (HDMC)*. *Proc. AACR*, 13: 27.
2. Jaffe N. (1972) Recent Advances in the Chemotherapy of Metastatic Osteogenic Sarcoma. *Cancer*, 30(6): 1627–1631.
3. Jaffe N., Farber S., Traggis D., Djerassi I. et al. (1973) Favorable Response of Metastatic Osteogenic Sarcoma to Pulse High Dose Methotrexate with Citrovorum Fresco and Radiation Therapy. *Cancer*, 31: 1367–1373.
4. Jaffe N., Frei E., Traggis D., Bishop Y. (1974) Adjuvant Methotrexate and Citrovorum-Factor Treatment of Osteogenic Sarcoma. *The New England J. of Med.*, 291(19): 994–997.
5. Rosen G., Suwansirikul S., Kwon C., Tan C., Wu J., Beattie E., Murphy M. (1974) High-Dose Methotrexate with Citrovorum Factor Rescue and Adriamycin in Childhood Osteogenic Sarcoma. *Cancer*, 33(4): 1151–1163.
6. Delepine N., Comille H., Brun B., Alkallaf S., Markowska B., Delepine G. (2002) Long-term results of comprehensive treatment for non-metastatic primary limb high-grade osteosarcoma (O.S.). Emphasis of escalating high dose methotrexate (HDMTX). *J. of Cancer*, Supplement 13: 429.
7. Kawai A., Sugihara S., Kunisada T., Hamada M., Inoue H. (1996) The importance of doxorubicin and methotrexate dose intensity in the chemotherapy of osteosarcoma. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 4: 68–70.
8. Bacci G., Ferrari S., Picci P., Zolezzi C., Gherlinzoni F., Iantomio D., Cazzola A. (1996) Methotrexate serum concentration and histological response to multiagent primary chemotherapy for osteosarcoma of the limbs. *J. Chemother.*, 8: 472–478.
9. Delepine N., Delepine G., Bacci G., Rosen G., Desbois J.C. (1996) Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. Analysis of the literature [see comments]. *Cancer*, 8: 2127–2135.
10. Rosen G., Caparros B., Huvos A. et al. (1982) Preoperative chemotherapy for osteosarcoma. Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on response of primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*, 49: 1221–1239.
11. Winkler K., Beron G., Delling G. et al. (1988) Results of a randomised cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J. Clin. Oncol.*, 6: 329–337.
12. Weber B.L., Tanyer G., Poplack D.G. et al. (1987) Transient acute hepatotoxicity of high-dose methotrexate therapy during childhood. *NCI Monogr.*, 5: 207–212.
13. Krusch K., Kotz R., Mehta B.M. (1977) Zur Methotrexatspiegelbestimmung im serum mit einem mikrobiologischen Test nach hochdosierter Methotrexatbehandlung. *Wiener. Klin. Wchschr.*, 89: 479–481.
14. Переводчикова Н.И. (ред.) (2000) Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. Медицина, Москва, с. 364–371.