

УДК 616-006.6-08-039.32:615.451.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.1.2021.229869>

Гривкова Л.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Високодозна метотрексатвмісна протипухлинна хіміотерапія

Резюме. Огляд літератури присвячений застосуванню високих доз метотрексату в онкології. Наведений короткий історичний нарис застосування метотрексату для лікування злоякісних новоутворень, розглянуті основні механізми його цитостатичної дії на пухлинні клітини, механізми розвитку резистентності до метотрексату, основні показання до застосування високих доз метотрексату й основні побічні ефекти його застосування. Більш детально розглянуті результати застосування високих доз метотрексату в лікуванні хворих на остеогенну саркому, неходжкінські лімфоми, що переважно локалізовані в центральній нервовій системі, і гострий лімфобластний лейкоз.

Ключові слова: метотрексат; високодозна цитостатична терапія; остеогенна саркома; первинна дифузна В-клітинна великоклітинна лімфома центральної нервової системи; гострий лімфобластний лейкоз; огляд

Історія застосування метотрексату тісно пов'язана з клінічними спостереженнями R.W. Heinle і A.D. Welch у середині минулого століття. Автори описали факт, що зменшення концентрації фолієвої кислоти і її фізіологічних похідних у дієті пацієнтів викликало деяке зниження кількості лейкоцитів у їх крові.

Дане спостереження привело до виникнення ідеї синтезувати аналоги фолієвої кислоти з невеликими хімічними змінами, які могли б імітувати метаболіт за будовою, але не за функцією. Подібні ліки отримали назву антиметаболітів; завдяки хімічній схожості з метаболітами вони витісняють їх на різних етапах біохімічних реакцій і в той же час блокують закінчення цих реакцій. Перший препарат цієї групи, аміноптерин, був досліджений у 1948 році S. Farber et al. і дав небачений раніше результат: у дітей з гострим лімфобластним лейкозом вдалося домогтися короткочасних ремісій [1, 2].

У 1956 р. Goldin показав, що інший аналог фолієвої кислоти — метотрексат — має кращий терапевтичний індекс порівняно з аміноптерином, що в подальшому привело до заміщення в клінічній практиці аміноптерину метотрексатом [1].

Пізніше, у 1951 році, Джейн Райт показала, що метотрексат може давати ремісії й у пацієнок з раком молочної залози, що послужило поштовхом до засто-

сування препарату і при інших формах злоякісних новоутворень.

У 1961 р. R. Hertz et al. опублікували звіт про успішний п'ятирічний досвід застосування цього препарату в лікуванні хоріонкарциноми [1, 2].

У 1965 р. E. Frei et al. показали, що протипухлинна активність метотрексату значно підвищується в комбінації з іншими хіміопрепаратами. Пізніше було описано, що поєднання краніального опромінення й інтра-текального введення метотрексату знижувало ризик рецидиву лімфобластного лейкозу в перші два роки після лікування й збільшувало загальну тривалість ремісії. Однією з останніх значних подій в історії метотрексату була серія спостережень щодо того, що фолієва і фолінова (лейковорин) кислоти знижують токсичність метотрексату, водночас не зменшуючи повністю його протипухлинного ефекту при правильно підібраних дозах [1].

У даний час застосовуються 23 антиметаболіти: гідроксисечовина, капєцитабін, метотрексат, пеметрексед, пралатрексад, тегафур, флударабін, фторурацил, цитарабін тощо. І вони залишаються найважливішою групою препаратів для лікування злоякісних новоутворень.

За структурою метотрексат нагадує фолієву (птероліглутамінову) кислоту, що складається з птеридинових груп, пов'язаних з параамінобензойною кислотою, з'єднаною із залишками глутамінової кислоти. Ме-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Гривкова Лариса Володимирівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: glvua@ukr.net; контактний телефон: +38(098) 411 68 50.

For correspondence: Larisa Hryvkova, PhD, Assistant at the Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: glvua@ukr.net; phone: +38(098) 411 68 50.

тотрексат відрізняється від фолієвої кислоти заміною аміногрупи на карбоксильну групу в 4-му положенні птеридинової молекули й додаванням метилової групи в 10-му положенні 4-амінобензойної кислоти.

Механізм дії. Надходження метотрексату в клітини опосередковується кількома транспортними системами, до яких належать відновлені переносники фолатів і специфічні мембранні транспортні білки, що розглядаються як фолатні рецептори. З огляду на те, що фолати є постачальником необхідних кофакторів для цілої низки реакцій клітинного синтезу, конкуренція метотрексату з ними за транспорт всередину клітини є ще одним проявом інгібуючого ефекту, що чинить цей препарат на синтез ДНК. Крім того, варто відзначити, що при високих позаклітинних концентраціях метотрексату починає відігравати досить помітну роль його пасивна дифузія всередину клітини через цитоплазматичну мембрану. Іншим фактором, що впливає на транспорт фолатів і антифолатів, є рівень клітинної проліферації. Клітини, що швидко діляться, мають підвищений рівень транспорту метотрексату всередину клітини і знижене його виведення порівняно з клітинами, що проліферують повільніше [1–4].

Транспорт метотрексату з клітин є предметом інтенсивних досліджень, але на даний момент вважається, що в цьому процесі беруть участь білки-помпи множинної медикаментозної резистентності і Р-глікопротеїн. В експериментах було показано, що гальмування експресії Р-глікопротеїну клітинами гепатоми підвищувало чутливість цієї клітинної лінії до метотрексату за рахунок зниження виведення хіміопрепарату. У свою чергу, трансфекція з подальшою експресією помп множинної медикаментозної резистентності клітинами саркоми в кілька десятків разів знижувала чутливість цієї клітинної лінії до метотрексату, що свідчить на користь активної участі цього білка у виведенні цитостатика з клітини [1–4].

Крім того, встановлено, що в клітинах під впливом ферменту фолілполіглутаматсинтетази метотрексат і фізіологічні фолати піддаються поліглутаматії. Поліглутамінові форми метотрексату значно важче виводяться з клітини й мають набагато більш високий інгібуючий ефект відносно ферментів-мішеней. Інтенсивність поліглутаматії залежить від швидкості клітинної проліферації, і її рівень вище в клітинах, які швидко діляться. Одним з можливих пояснень підвищеного інгібуючого ефекту метотрексату на зростання пухлинної популяції порівняно з клітинами, які нормально діляться, є більш високий рівень поліглутаматії в злоякісних клітинах. Було показано, що нормальні мієлоїдні прогенітори синтезують меншу кількість поліглутамінових форм цього препарату порівняно з лейкоемічними клітинами [1–4].

Однією з головних мішеней метотрексату є дегідрофолатредуктаза — ключовий фермент внутрішньоклітинного фолатного обміну. Метотрексат навіть у вільній формі є інгібітором цього ферменту, проте його поліглутамінові форми є ще більш сильними інгібіторами. Афіність метотрексату до дегідрофолатредуктази приблизно в 10 000 разів вища, ніж фізіологічних фолатів.

Функцією цього ферменту є синтез і підтримання внутрішньоклітинного пулу тетрагідрофолатів — активних форм фізіологічних фолатів, пов'язаних із синтезом і репарацією ДНК. Інгібування метотрексатом дегідрофолатредуктази веде до блокування синтезу тетрагідрофолату й накопичення неактивних дегідрофолатів з подальшим зниженням інтенсивності реакцій синтезу, залежних від кофакторів-фолатів. Крім виснаження пулу тетрафолатів поліглутамінові форми метотрексату інгібують рибонуклеотидтрансформілазу, 5-аміноімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотидтрансформілазу й тимідилатсинтетазу, що каталізують реакції, необхідні для синтезу й репарації ДНК [1, 4].

Отже, ефект метотрексату на внутрішньоклітинний метаболізм є мультифакторним і включає кілька процесів, які обумовлюють його кінцеву антипроліферативну дію:

- конкуренція з фізіологічними фолатами за транспорт всередину клітини й внутрішньоклітинну поліглутаматію;
- пряме інгібування дегідрофолатредуктази з подальшим виснаженням внутрішньоклітинного пулу тетрагідрофолату;
- інгібування тимідилатсинтетази, гліцинамідрибонуклеотид-трансформілази і 5-аміноімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотид-трансформілази поліглутаміновими формами метотрексату і, як наслідок, пригнічення синтезу попередників ДНК [1, 3, 4].

У результаті інгібування попередників ДНК ускладнюються процеси її реплікації і репарації. Це уповільнює проліферацію клітин і викликає їх апоптоз.

Стійкість до метотрексату може розвиватися досить швидко і стати основною причиною неефективності проведеної терапії. Механізми первинної і вторинної стійкості до цього препарату можуть включати кілька можливих метаболічних і генетичних змін у пухлинних клітинах [1]:

- порушення в трансмембранному транспорті (знижений транспорт всередину клітини або підвищений назовні);
- порушення в поліглутаматії метотрексату (знижений внутрішньоклітинний рівень фолілполіглутаматсинтетази або підвищений рівень γ -глутаматгідролази);
- підвищена продукція ферментів-мішеней метотрексату;
- мутації або поліморфізм генів, що кодують ферменти-мішені;
- мутації інших генів, які можуть призводити до зниження активності метотрексату.

Залежно від застосовуваної в лікуванні дози метотрексату виділяють [2, 3]:

- високі дози метотрексату ≥ 500 мг/м²;
- проміжні дози від 50 до 500 мг/м²;
- низькі дози < 50 мг/м².

Основними показаннями до високодозової терапії метотрексатом вважаються: неходжкінські лімфоми, локалізовані переважно в центральній нервовій системі; гострий лімфобластний лейкоз, профілактика і лікування лейкозного менінгіту; остеосаркома [2].

Побічні реакції, що розвиваються на тлі лікування високодозовим метотрексатом, пов'язані з подовженням темпів елімінації препарату, що, у свою чергу, призводить до пошкодження нирок, слизових оболонок, гострої і підгострої нейро- і мієлотоксичності, підвищення рівня трансаміназ, гастроінтестинальних порушень. У літературі описані випадки IV ступеня токсичності, частота яких може досягати 10 %, і V ступеня токсичності — до 6 %. Причинно-наслідкові зв'язки у випадках затримки елімінації метотрексату відзначені з такими факторами, як стать, вік, кількість попередніх курсів хіміотерапії, наявність позасудинного скупчення рідини (плеврит, асцит, гідроцефалія); дегідратацією; попередніми порушеннями функції печінки; фармакогенетичними факторами (наприклад, гіпергомцистеїнемією з відносним або абсолютним дефіцитом фолатів), поліморфізмом гена SLC6B1 (кодує білок-переносник органічних аніонів, що здійснює трансмембранний транспорт багатьох лікарських засобів, у тому числі метотрексату); нефропатією, зниженням рівня рН сечі в період введення метотрексату; комбінованим застосуванням з препаратами, що конкурують за тубулярну секрецію нирок, і безліччю інших чинників [2, 5]. Для елімінації метотрексату з кровоносного русла використовують лейковорин Di-5 формілтетрагідрофолієву кислоту — стабільну форму відновленого фолату (кальцію фолінат), який дозволяє відновити порушений біосинтез РНК, ДНК, білків після введення метотрексату. Його призначення мінімізує мієлотоксичність і прояви мукозиту, однак не впливає на ниркову токсичність. Для негайної елімінації метотрексату використовують глюкарпідазу/вораксазу, рекомбінантну карбоксипептидазу G2-ензиму.

Одна інфузія препарату негайно елімінує метотрексат з кровоносного русла шляхом гідролізу його до неактивного метаболіту глутамату 4-дезоксид-4-аміно-N10-метілптероїдної кислоти [35].

До основних протипоказань до застосування високих доз препарату відносять підвищену чутливість до метотрексату і/або іншого компонента препарату, ниркову недостатність (кліренс креатиніну < 60 мл/хв), імунодефіцитні стани.

Остеогенна саркома. Остеосаркома належить до високозлоякісних пухлин скелета, посідаючи за частотою перше місце серед злоякісних пухлин кісток у дітей, і відрізняється агресивним перебігом у зв'язку зі швидким гематогенним метастазуванням, переважно в легні й кістки. Перший пік захворюваності відзначається в підлітковому віці, головним чином у віці пубертатного ростового стрибка. Украй рідко ця пухлина діагностується у дітей, молодших за 5 років, і в цьому віці вона має більш агресивний перебіг. Другий пік захворюваності спостерігається у пацієнтів, старших від 65 років.

До 70-х років минулого століття хірургічний метод був основним у лікуванні остеосарком. Однак, незважаючи на застосування хірургічного методу лікування або проведення променевої терапії, прогноз залишався незадовільним. Понад 80 % хворих з клінічно локалізованою формою захворювання гинули протягом найближчих двох років від прогресування захворювання.

Було висловлено припущення, яке згодом було підтверджено, що субклінічна метастатична хвороба була присутня під час діагностики в більшості пацієнтів і що хіміотерапія може бути успішно застосована на початкових етапах пухлинного процесу. Спочатку застосовувалася ад'ювантна хіміотерапія, яка дозволяла підвищити п'ятирічну виживаність з 20 до 40–60 %.

Концепція індукційної хіміотерапії виникла пізніше у зв'язку з розширенням можливостей ендопротезування. Вона розглядалася як можливість визначення індивідуальної чутливості пухлини до препаратів, що вводяться, і подальшої корекції післяопераційного лікування; а також була основним визначальним фактором клінічного результату для більшості гістологічних підтипів.

Показники результату лікування у світі залишаються приблизно на одному рівні. У пацієнтів з локалізованим варіантом остеосаркоми 5-річна загальна виживаність не перевищує 75 %, 5-річна безрецидивна виживаність — 62 %. У пацієнтів з первинним метастатичним варіантом остеосаркоми результати лікування набагато гірші, незважаючи на спроби застосування високих доз препаратів, включно з високодозовою хіміотерапією з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин. При цьому 5-річна загальна виживаність у середньому не перевищує 35 %, 5-річна безрецидивна виживаність — 25 % [13].

Розробка ад'ювантної хіміотерапії була в основному емпіричною, причому більшість схем включали доксорубіцин і цисплатин з високими дозами метотрексату або без нього (від 6 до 12 г/м² з додаванням лейковорину). Багато дослідників пов'язують прогрес у лікуванні хворих з остеогенною саркомою із застосуванням високодозової хіміотерапії, а саме високих доз метотрексату, що, на їхню думку, і дозволило підвищити 5-річну безрецидивну виживаність. Вважається, що метотрексат у дозі 12–15 г/м² є препаратом першої лінії в протоколах лікування хворих з остеогенною саркомою, проте низка клінік рекомендують дозу метотрексату адаптувати з урахуванням віку: діти від 5 до 9 років — 18 г/м², від 10 до 15 років — 15 г/м², особи старше від 15 років — 12 г/м² [7]. У цілому вважається, що ефективність високих доз цього препарату в 1,7–2 рази вище, ніж препаратів платини і антрациклінових антибіотиків. Ефективність цього препарату в монорежимі становить близько 50 %, у той час як ефективність доксорубіцину (90 г/м²) і цисплатину (120–150 г/м²) в монорежимі становить близько 30 і 20 % відповідно [7].

Однак не всі дослідники поділяють цю точку зору. У роботі E.C. Van Dalen зі співавт. (2011) вивчені дані Cochrane Library, Medline (1966–2011) і EMBASE (1980–2011). Автори знайшли тільки одне рандомізоване дослідження, де відзначалася ефективність високодозового метотрексату. У даному дослідженні була мала кількість хворих (30 дітей) і відмінності між групами виявилися статистично невірогідними. E.C. Van Dalen зі співавт. (2011) дійшли висновку, що в даний час терапія із застосуванням тільки одного високодозового метотрексату є неадекватною, але для подальшої оцінки його ефективності потрібні додаткові рандомізовані дослідження [14].

У зв'язку з цим найбільший інтерес становлять схеми, у яких центральне місце посідає високодозовий метотрексат при його поєднанні з адриаміцином і схемою VCD (блеоміцин, циклофосфамід, дактиномицин). Даний режим був розроблений G. Rosen et al. і названий T-10. Автори проаналізували результати лікування 57 пацієнтів з первинною остеогенною саркомою кінцівок, у яких застосовували даний протокол лікування протягом 4–16 тижнів до операції. Гістологічне дослідження резецованої первинної пухлини визначало ефективність передопераційної хіміотерапії і вибір післяопераційного лікування. Пацієнти, у яких спостерігався сприятливий ефект поліхіміотерапії (ПХТ) на первинну пухлину — 22 (38,5 %), продовжували той же протокол лікування в післяопераційному періоді. Пацієнтам, у яких не був отриманий добрий ефект на тлі проведеної терапії — 35 (61,4 %), високодозовий метотрексат був виключений з післяопераційної терапії і замінений на цисплатин у дозі 120 мг/м² у поєднанні з адриаміцином і комбінацією VCD. Аналізуючи результати лікування, автори відзначають, що даний протокол лікування дозволяє отримати виражені гістологічні відповіді на проведене лікування в 40 % спостережень, індивідуалізувати хіміотерапевтичну стратегію в пацієнтів у післяопераційному періоді, а також підвищити безрецидивну виживаність пацієнтів. Так, за даними G. Rosen et al., у 53 з 57 пацієнтів (93 %) не відмічено ознак продовження захворювання протягом 6–35 місяців (у середньому 20 місяців). Слід зазначити, що даний протокол лікування продемонстрував найвищий на той час рівень безрецидивної виживаності для пацієнтів з остеогенною саркомою [23].

Невдалі спроби відтворити результати G. Rosen et al. привели до виникнення сумнівів в ефективності терапії високими дозами метотрексату. Повідомлялося, що в протоколах, аналогічних T-10, частота виражених гістологічних відповідей не перевищувала 17–33 %, а виживаність без прогресування пухлинного росту становила 50–60 %.

Так, дослідження ефективності протоколу T-10, проведене Scandinavian Sarcoma Group, включало 97 пацієнтів з локалізованою остеосаркомою кінцівок. Хіміотерапія відповідно до протоколу включала 4 курси високодозового метотрексату, що вводився неоад'ювантно з тижневим інтервалом. Доза метотрексату 8 г/м² використовувалася для пацієнтів старше 8 років і 12 г/м² — для молодших пацієнтів. В ад'ювантному режимі у пацієнтів з III і IV ступенем лікувального патоморфозу тривала терапія високодозовим метотрексатом у комбінації з доксорубіцином і комбінацією VCD. При I і II ступені лікувального патоморфозу в ад'ювантному режимі використовувалися цисплатин, адриаміцин і VCD. Результати патогістологічного дослідження показали, що в 17 % пацієнтів був досягнутий III і IV ступінь лікувального патоморфозу, у 62 % — II ступінь, і у 21 % пацієнтів був досягнутий тільки I ступінь лікувального патоморфозу. Дослідники відзначили, що ступінь лікувального патоморфозу корелював з рівнем препарату в плазмі крові пацієнтів і показниками загальної і безрецидивної виживаності. У цілому 5-річна загальна й без-

рецидивна виживаність для всієї групи пацієнтів становила 63 і 53 % відповідно. У групі пацієнтів з подібними відповідями на проведене лікування спостерігалася тенденція до кращих показників виживаності в пацієнтів з більш високими рівнями препарату в плазмі крові, що вказувало на необхідність індивідуального коригування доз метотрексату відповідно до рівнів ниркової екскреції. Автори висловили жаль, що, незважаючи на повну відповідність протоколу T-10, їм не вдалося досягти результатів Rosen et al.

Критичний аналіз робіт Д. Розена послужив фундаментом для розробки нових, більш інтенсивних режимів хіміотерапії.

У середині 1990-х років був розроблений протокол T-20 (високодозовий метотрексат 12–15 г/м², доксорубіцин — 75 мг/м², цисплатин — 120 мг/м², високі дози іфосфаміду — 18 г/м²), який дозволив отримати повний некроз пухлини в 74 % пацієнтів. Ефективність даних схем хіміотерапії досліджувала кооперована італійсько-скандинавська група, але результати попереднього й підсумкового аналізу виявилися значно нижчими за очікувані. Це дослідження також показало, що підвищення дози іфосфаміду з 8 до 15 г/м² не посилювало локальної відповіді й не покращувало виживаність пацієнтів [7].

М.С. Le Deley зі співавт. подали результати рандомізованого дослідження SFOP OS94, що включало в себе поєднання високих доз метотрексату з адриаміцином і комбінацією іфосфамід + етопозид, яке проводилося з 1994 по 2001 р. У дослідження були включені 239 пацієнтів (120 — у групу А, 119 — у групу В). Неоад'ювантна терапія включала 7 курсів високодозового метотрексату і 2 курси монотерапії адриаміцином (у курсовій дозі 70 мг/м²) в групі А і 7 курсів високодозового метотрексату і 2 курси іфосфамід + етопозид (іфосфамід 12 г/м², етопозид 300 мг/м²) у групі В. В ад'ювантному режимі передбачалася зміна протоколів хіміотерапії при поганій гістологічній відповіді на лікування. У групі А застосовувався іфосфамід + етопозид, а в групі В адриаміцин + цисплатин. Добра гістологічна відповідь на проведене неоад'ювантне лікування була досягнута в 43 % пацієнтів групи А і 64 % пацієнтів групи В. 5-річна загальна виживаність у групі А становила 75 %, у групі В — 76 %, 5-річна безрецидивна виживаність у групі А — 58 %, у групі В — 66 %. 3-річна безрецидивна виживаність у групі А у пацієнтів з доброю гістологічною відповіддю — 82 %, з поганою гістологічною відповіддю — 49 %, у групі В — 77 і 60 % відповідно. Отже, застосування високодозового метотрексату, іфосфаміду, етопозиду в неоад'ювантній хіміотерапії привело до статистично вірогідного збільшення частоти досягнення доброї гістологічної відповіді на проведену терапію, але не корелювало зі збільшенням загальної і безрецидивної виживаності [22].

Продовжуючи досліджувати ефективність застосування іфосфаміду, Ferrari і співавт. порівняли ефективність двох схем ПХТ, які включали високодозовий метотрексат, цисплатин і доксорубіцин з іфосфамідом і без нього в пацієнтів з неметастатичною остеогенною

саркомою. Пацієнти віком ≤ 40 років отримували схеми з однаковими кумулятивними дозами препаратів (доксорубіцин 420 мг/м^2 , метотрексат 120 г/м^2 , цисплатин 600 мг/м^2 , іфосфамід 30 г/м^2), але різною тривалістю лікування (44 тижні в групі А і 34 тижні в групі В). Іфосфамід вводили в післяопераційному періоді, коли патогістологічна відповідь на метотрексат + цисплатин + доксорубіцин була поганою (група А), або призначали його у початковій фазі хіміотерапії метотрексат + цисплатин + доксорубіцин (група В). 3 квітня 2001 року по грудень 2006 року в дослідження було включено 246 пацієнтів. 230 пацієнтів (94 %) перенесли органозберігаючі операції (група А — 92 %; група В — 96 %; $P = 0,5$). Некроз, викликаний хіміотерапією, > 90 % спостерігався у 48 % пацієнтів групи А і 42 % пацієнтів групи В ($P = 0,3$). Чотири пацієнти померли від токсичності, пов'язаної з лікуванням (група А: $n = 1$; група В: $n = 3$). Значно більш висока частота гематологічної токсичності була зареєстрована в групі В. При середньому терміні спостереження 66 місяців (діапазон від 1 до 104 місяців) 5-річна загальна виживаність і безрецидивна виживаність істотно не розрізнялася в обох групах. Загальна виживаність становила 73 % (від 65 до 81 %) у групі А і 74 % (від 66 до 82 %) у групі В. Безрецидивна виживаність становила 64 % (від 56 до 73 %) у групі А і 55 % (від 46 до 64 %) у групі В. Отже, автори зробили висновок, що додавання іфосфаміду в неoad'ювантний режим до метотрексату, доксорубіцину і цисплатину не покращує результати лікування, але збільшує його токсичність, а отже, може розглядатися тільки як опція в ад'ювантному режимі у пацієнтів з поганою гістологічною відповіддю на проведену неoad'ювантну ПХТ [11].

Поєднання схеми хіміотерапії (метотрексат + доксорубіцин + цисплатин) з трьома курсами іфосфаміду (10 г/м^2) у комбінації з етопозидом (360 мг/м^2) дозволило збільшити безрецидивну виживаність, з урахуванням морфологічної відповіді, на 14 % [12]. Було встановлено, що ступінь патоморфозу пухлини вірогідно корелює з результатом захворювання — 5- і 10-річною виживаністю. При I ступені лікувального патоморфозу ці терміни спостереження прожили 62 ± 8 % і 54 ± 10 % хворих відповідно, при II ступені — 71 ± 5 % і 66 ± 5 %, при III ступені — 91 ± 4 % і 91 ± 4 % і при IV ступені — 96 ± 4 % і 92 ± 5 % [13].

Що стосується вибору схем ад'ювантної хіміотерапії, то вважається, що якщо на тлі лікування був досягнутий III–IV ступінь патоморфозу, то в післяопераційному періоді хіміотерапію слід проводити в тому ж режимі, що й перед операцією. У випадках досягнення I–II ступеня лікувального патоморфозу на тлі неoad'ювантного лікування пошук альтернативних курсів хіміотерапії триває.

В ад'ювантному режимі в більшості публікацій показана ефективність схем хіміотерапії, що містять високодозовий метотрексат. Результати лікування досягаються у 60–70 % пацієнтів з локалізованими формами пухлин, але основною проблемою залишається його токсичність [25].

Європейсько-американський протокол EURAMOS-1 передбачає ад'ювантну цитостатичну терапію альтер-

нуючими курсами MAP (метотрексат, доксорубіцин, цисплатин) і MAP-IE (етопозид, іфосфамід). У рамках протоколу пацієнти рандомізовані за лініями терапії MAP (метотрексат 12 г/м^2 , адриаміцин 75 мг/м^2 , цисплатин 120 мг/м^2) і MAP-IE (іфосфамід 14 г/м^2 , етопозид 500 мг/м^2). За даними N.M. Marina з співавт., статистично вірогідних відмінностей у результатах лікування між режимами MAP і MAP-IE не отримано, а 3-річна безрецидивна виживаність становила 60 і 57 % відповідно [21].

Ефективність високодозового метотрексату в поєднанні з доксорубіцином і цисплатином була продемонстрована А.Г. Дедковим і співавт. в Національному інституті раку в Україні у 27 пацієнтів з неметастатичною остеогенною саркомою (стадія ІІВ), середній вік пацієнтів — 19,7 року. Лікування включало послідовне застосування 3 курсів неoad'ювантної хіміотерапії з інтервалом 3 тижні з використанням препаратів: метотрексату — в дозі 12 г/м^2 , цисплатину — 120 мг/м^2 (внутрішньоартеріально), доксорубіцину — 75 мг/м^2 , потім хірургічне лікування і подальшу ад'ювантну цитостатичну терапію. В ад'ювантному режимі проводилося чергування метотрексату в тому ж дозуванні з наступним — через 2 тижні — цисплатином у курсовій дозі 150 мг/м^2 і доксорубіцином, що вводиться через 21 день після цисплатину в дозі 90 мг/м^2 . Цикли повторювалися через кожні 3 тижні протягом 36 тижнів. Контрольну групу становили 42 пацієнти з остеогенною саркомою, які одержували лікування в тому ж відділенні з 1990 по 1998 р. (історичний контроль). У схемі лікування використовували: метотрексат у дозі 125 мг/м^2 , цисплатин і препарати антрациклінової групи у вищевказаних дозуваннях і з такими ж шляхами введення, а також хірургічне лікування [15].

За результатами лікування у 73,9 % пацієнтів було відзначено зниження інтенсивності больового синдрому вже відразу після першого курсу метотрексату, що розцінювалося як позитивна клінічна відповідь. У 91,3 % пацієнтів відзначено об'єктивне зменшення розмірів пухлини після першого курсу хіміотерапії. За результатами патогістологічного дослідження у 81,5 % пацієнтів досягнутий III–IV ступінь лікувального патоморфозу. 5-річна загальна виживаність становила $70,4 \pm 8,8$ %, а безрецидивна — $59,2 \pm 9,4$ %. У контрольній групі ці ж показники становили $40,5 \pm 7,4$ % і $35,7 \pm 7,4$ % відповідно. Показники демонстрували вірогідне підвищення виживаності пацієнтів порівняно з контрольною групою [15].

Застосування при остеосаркомі високодозової цитостатичної терапії з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ауто-ТГСК) демонструє добрі безпосередні результати цього методу, однак відзначається висока токсичність лікування й низькі віддалені результати. Так, у дослідженні J.W. Lee зі співавт., проведеному в Кореї, лікування отримував 41 пацієнт з остеосаркомою кінцівок. Середній вік пацієнтів становив 11,5 року. У 22 % хворих були метастази в легенях, у 5 % — у кістки. Усі пацієнти отримували хіміотерапію препаратами цисплатин, доксорубіцин, метотрексат. 5-річна загальна й безре-

цидивна виживаність становила 72,6 і 55,9 % відповідно. Але при цьому 17 (41,5 %) хворих мали ознаки прогресування захворювання під час проходження лікування або рецидив захворювання після закінчення лікування. 4 з цих пацієнтів була проведена високодозова хіміотерапія з ауто-ТГСК, у результаті якої 3 залишилися живими й перебували в повній ремісії (двоє — понад 2,5 року) [9].

Слід зазначити, що роль високодозового метотрексату була поставлена під сумнів у пацієнтів старше від 40 років, оскільки вони мають гірший прогноз, ніж діти. Так, 5-річні показники виживаності в пацієнтів у віковій групі від 0 до 24 становлять 62 %, у віковій групі 25–59 років — 59 %, у віковій групі 60–85 років — 24 %. Оптимальний режим хіміотерапії для двох останніх вікових категорій не встановлено, але рекомендується застосування доксорубіцину й цисплатину (доксорубіцин 25 мг/м², дні 1–3, цисплатин 100 мг/м², день 1; кожні 3 тижні; 6 циклів) [8].

Дослідження N.M. Vailati et al. було присвячено порівняльному аналізу застосування двох режимів неoad'ювантної цитостатичної терапії: доксорубіцину й цисплатину в старшій віковій категорії пацієнтів (1-ша група з 16 пацієнтів із середнім віком 35,0 ± 12,1 року) і комбінації цисплатину, доксорубіцину й високодозового метотрексату в більш молодій віковій групі пацієнтів (2-га група з 10 пацієнтів із середнім віком 18,9 ± 2,1 року). Автори оцінювали токсичність проведеного лікування, а також загальну й безрецидивну виживаність. Дослідження показало, що в групі 2 було діагностовано більше випадків тромбоцитопенії 3–4-го ступеня (0 проти 50 %) і мукозитів (0 проти 40 %), тоді як у 1-й групі частіше діагностувалася нейтропенія 3–4-го ступеня (43,7 проти 40 %). У групі 2 спостерігалися два випадки токсичності 5-го ступеня після першого циклу лікування. Безрецидивна виживаність (4,38 ± 0,61 року проти 2,3 ± 0,54 року; P = 0,228) і загальна виживаність (4,70 ± 0,56 року проти 2,52 ± 0,57 року; P = 0,107) статистично не розрізнялися, але продемонстрували тенденцію до кращих результатів у групі 1. 4-річна виживаність становила 65,6 і 32,8 % для пацієнтів 1-ї і 2-ї груп відповідно. Автори дійшли висновку, що застосування високих доз метотрексату корелювало з більш тяжкою і летальною токсичністю лікування і суттєво не впливало на його ефективність [24].

Отже, можливість застосування високих доз метотрексату у віковій категорії хворих залишається не вирішеною у зв'язку з вираженою токсичністю лікування, але, тим не менше, метотрексатвісні режими можуть бути розумним стандартом за умови, що пацієнти зможуть перенести запропоноване лікування. У цьому випадку варіантом терапії може бути п'ятитижневий цикл цисплатину (100 мг/м² на 1-й день) і доксорубіцину (25 мг/м², 1–3-й день), а потім дві тижневі дози метотрексату (від 6 до 12 г/м² з додаванням лейковорину), що вводяться в неoad'ювантному режимі, і три — в ад'ювантному режимі. Слід зазначити, що в пацієнтів старше від 60 років може знадобитися зниження дози препаратів, що вводяться, під ретельним моніторингом функції нирок, для запобігання необоротній нирковій недостатності [8].

Bin Zhang et al. провели порівняльний аналіз ефективності й безпеки застосування комбінації високих доз метотрексату, доксорубіцину, цисплатину й іфосфаміду при лікуванні остеосаркоми на основі даних PubMed, Cochrane Library і Embase. Автори провели пошук і аналіз всіх досліджень, опублікованих з моменту створення цих баз даних і по 13 липня 2019 року, з використанням програмного забезпечення R 3.3.2 і STATA 41.0 [24].

Результати метааналізу переконливо показали, що схема MAP1 (метотрексат + адриаміцин + цисплатин + іфосфамід) показала свою перевагу серед усіх хіміотерапевтичних режимів у лікуванні остеосаркоми і за ефективністю, і за безпекою, за нею за значущістю йде схема MAP (метотрексат + адриаміцин + цисплатин), схема AP (адриаміцин + цисплатин) була визнана найменш ефективною, але найбільш безпечною в лікуванні даного захворювання. Отже, схема MAC1 була рекомендована авторами як найбільш оптимальний вибір у лікуванні остеосаркоми [24].

Первинна дифузна В-клітинна крупноклітинна лімфома центральної нервової системи (ДВККЛ ЦНС) — одна з екстранодальних форм агресивних неходжкінських лімфом, що ізолювано вражає головний і спинний мозок, мозкові оболонки або задню камеру ока і виявляється швидко прогресуючою неврологічною симптоматикою. ДВККЛ ЦНС є самостійною нозологічною одиницею і становить близько 5 % новоутворень ЦНС і 1–2 % — неходжкінських лімфом. Захворювання частіше зустрічається в осіб старше від 60 років, і його частота збільшується з віком в 4 рази інтенсивніше, ніж неходжкінських лімфом у цілому. Прогноз у хворих на ДВККЛ ЦНС залежить від можливості проведення спеціального лікування. Медіана виживання хворих, яким не може бути проведена хіміотерапія, становить 6 тижнів, у пацієнтів, які отримували тільки променеви терапію, — 12 місяців, а при застосуванні найбільш ефективних схем хіміотерапії — до 60 місяців [28].

Застосування ХТ для лікування ДВККЛ ЦНС утруднене наявністю гематоенцефалічного бар'єра й необхідністю забезпечити проникнення цитостатичних препаратів у тканину й оболонки головного і спинного мозку. На даний момент доведено високу ефективність використання високих доз метотрексату, що обумовлена його трифазним плазмовим кліренсом з добрим проникненням через гематоенцефалічний бар'єр [36]. Монохіміотерапія високими дозами метотрексату обговорюється як стандарт лікування ДВККЛ ЦНС, а оптимальною дозою метотрексату в монорежимі вважається 8 г/м² з подальшою редукцією дози залежно від кліренсу креатиніну. У дослідження New Approaches to Brain Therapy були включені 25 пацієнтів із ДВККЛ ЦНС, які як терапію отримували монохіміотерапію метотрексатом 8 мг/м². Частота загальної відповіді на терапію становила 74 %, медіана загальної виживаності — 22,8 місяця, а час без прогресування — 12,8 місяця [29].

Ефективність високих доз метотрексату може бути підвищена за рахунок комбінації його з іншими цитостатичними препаратами, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Так, режим MPV (мето-

трексат + прокарбазин + вінкрисин) + цитарабін + інтратекальне введення метотрексату дозволяє отримати медіану виживання 33 місяці [30]. ПХТ, що включає високі дози метотрексату (5 г/м^2), цитарабін, іфосфамід, вінкрисин, циклофосфамід та інтратекальні інфузії метотрексату й цитарабіну, проведена в 65 пацієнтів з уперше діагностованою ДВККЛ ЦНС (35 пацієнтів були віком понад 60 років), дозволила досягти повної ремісії в 61 % пацієнтів й часткової ремісії — у 10 % пацієнтів. Загальна виживаність становила 50 місяців, але в пацієнтів старше від 60 років вона була значно меншою порівняно з більш молодими пацієнтами (5-річна виживаність — 19 % проти 75 %) [31].

Поєднання хіміотерапії і променевої терапії дозволяє покращити результати лікування ДВККЛ ЦНС. Так, застосування режиму MPV (метотрексат $3,5 \text{ г/м}^2$) + цитарабін (3 г/м^2) з інтратекальним введенням метотрексату й подальшою променевою терапією в дозі 45 Гр дозволяє досягти 94 % повних і часткових ремісій і медіану загальної виживаності 60 місяців [30]. Застосування режиму метотрексат (3 г/м^2)/теніпозид/кармустин з інтратекальними інфузіями метотрексату й цитарабіну з попередньою променевою терапією 40 Гр дозволяє досягти об'єктивної відповіді у 81 % пацієнтів і медіани загального виживання 46 місяців. Однак автори відзначають, що отримані добрі результати лікування поєднані з доволі високою токсичністю терапії, летальністю на рівні 10 %, а також з тим фактом, що пацієнти старше від 65 років з початково поганим прогнозом були виключені з дослідження [32].

Порівняльний аналіз застосування високодозового метотрексату ($3,5 \text{ г/м}^2$) з променевою терапією і комбінації високих доз метотрексату ($3,5 \text{ г/м}^2$) з цитарабіном і променевою терапією продемонстрували більш високу ефективність останнього режиму. Загальний ефект лікування був досягнутий у 40 % пацієнтів першої групи і 69 % хворих другої групи. Частота гематологічної токсичності III–IV ступеня в другій групі була на рівні 92 %, тоді як у першій групі вона становила 15 %. 3-річна виживаність у першій групі — 21 %, у другій групі — 38 %, безрецидивна виживаність становила 32 і 46 % відповідно [33].

Як ще один варіант індукційної терапії застосовувався курс ПХТ, що складається з введення метотрексату в дозі 3 г/м^2 в 1, 10 і 20-й дні і темозоломід у 100 мг/м^2 у 1–5-й день. Пацієнтів, які досягли повної або часткової ремісії, переводили на закріплюючу терапію, яка включала до 5 щомісячних введень метотрексату в дозі 3 г/м^2 у 1-й день і темозоломід у дозі 100 мг/м^2 у 1–5-й день. Пацієнтам, які не відповідали на дану схему лікування, призначали індивідуальні режими терапії. Серед 23 включених у дослідження пацієнтів у 55 % досягнута повна ремісія, прогресування захворювання зареєстровано в 45 %. Медіана безподійного виживання становила 8 місяців, а медіана загальної виживаності — 35 місяців. Серед ускладнень проведеного лікування нефротоксичність III–IV ступеня виявлена в 13 % пацієнтів, гематотоксичність III–IV ступеня виявлена у 22 % пацієнтів, і 1 пацієнт помер від ускладнень проведеного лікування [35].

Подальший прогрес в лікуванні ДВККЛ ЦНС пов'язаний зі стратегією консолідації високодозової хіміотерапії з подальшою трансплантацією ауто-ТГСК. Дослідження CNS-2015 було присвячено вивченню ефективності хіміотерапії з використанням метотрексату у високих дозах, вінкрисину, прокарбазину й ритуксимабу (R-MPV) з подальшою ауто-ТГСК з режимом кондиціонування ТВС (тіотепа, бусульфан, циклофосфамід). У дослідженні взяли участь 20 пацієнтів віком від 20 до 52 років (медіана 42 роки). Відповідно до критеріїв прогностичної системи MSKCC 18 (90 %) хворих були віднесені до групи низького ризику і 2 (10 %) хворих — до групи середнього ризику. Усім пацієнтам було проведено 3–5 циклів R-MPV і виконана ауто-ТГСК. Перед початком хіміотерапії, була досягнута повна ремісія, у 5 — часткова ремісія. У пацієнтів з частковою ремісією після ауто-ТГСК вдалося досягти повної ремісії. Усім пацієнтам проводилася підтримуюча терапія темозоломідом протягом 2 років. При медіані спостереження 17 (1–48) місяців 18 пацієнтів живі й знаходяться в ремісії. Автори доходять висновку, що режим R-MPV є ефективним методом лікування хворих із ДВККЛ ЦНС, не супроводжується тяжкою токсичністю, дозволяє досягти високої частоти ремісії, при цьому смертність, пов'язана з лікуванням, у групі хворих, включених у протокол, дорівнювала 0 % [34].

Прогноз при рецидивах пухлини у більшості пацієнтів несприятливий, хоча багато пацієнтів продовжують демонструвати чутливість до високодозової терапії метотрексатом, цитарабіном, прокарбазинном, ломустинном, вінкрисинном [35, 36].

Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) є найпоширенішою пухлиною кровотворної тканини в дітей, становлячи 30 % усіх злоякісних пухлин дитячого віку. У пацієнтів молодше за 15 років ГЛЛ діагностується в 75 % випадків усіх гострих лейкозів. Пік захворюваності на ГЛЛ припадає на вік 3–4 роки, потім його частота знижується, і другий підрізок, хоча не настільки істотний, відзначається у віці 50–60 років.

До 60-х років минулого століття ГЛЛ залишався смертельним захворюванням, і більшість дітей вмирали протягом 2 місяців з моменту діагностики захворювання, а хіміопрепарати використовувалися в основному для паліативної терапії. Розробка і застосування комбінації преднізолону й вінкрисину дозволили досягти ремісії в 90 % пацієнтів. Підтримуюча терапія, що включає тривалий прийом 6-меркаптопурину й метотрексату, дозволила збільшити безрецидивну виживаність у більшості хворих до 3–5 років і більше. Про можливість повного лікування від ГЛЛ стали говорити тільки після впровадження третього ключового компонента — лікування, спрямованого на запобігання лейкемічному ураженню ЦНС, що складається з краніального опромінення й інтратекального введення хіміопрепаратів.

Дослідження, проведені BFM-групою (Berlin-Frankfurt-Munster), з узагальнення клінічних даних і визначення стратегічних шляхів вдосконалення протоколів лікування ГЛЛ дозволили, стратифікуючи пацієнтів на групи ризику, створити концепцію ризик-адаптованої терапії і концепцію відстроченої ін-

тенсифікації лікування, а також виділити найбільш ефективні препарати в лікуванні даної патології.

Одним з основних несприятливих факторів при ГЛЛ є ураження ЦНС у зв'язку з обмеженим проникненням хіміопрепаратів через гематоенцефалічний бар'єр. Перші спроби профілактики нейролейкозу з використанням променевої терапії були зроблені в 1973 році D. Pinket (St. Jude Children's Research Hospital). Була показана ефективність краніоспінального опромінення в сумарній осередковій дозі (СОД) 24 Гр для профілактики лейкозного ураження ЦНС. Модифікація методів профілактики нейролейкозу йшла шляхом зниження дози променевої терапії і застосування метотрексату, цитарабіну й преднізолону для інтратекального введення. Комбінована хіміопроменева терапія (СОД 18 Гр) виявилася не менш ефективною, ніж променева терапія СОД 24 Гр, але супроводжувалася меншою кількістю побічних реакцій [37]. Подальші дослідження показали, що ендолумбальне введення метотрексату в дозі 12 мг, цитарабіну 30 мг і преднізолону 10 мг у дітей старше від 3 років вірогідно зменшувало частоту ЦНС-рецидивів і дозволяло знизити нейротоксичні побічні ефекти лікування. Одним з результатів дослідного протоколу CCG-161 стали дані про те, що профілактичне опромінення головного мозку для профілактики нейролейкозу так само ефективно, як і ендолумбальне введення метотрексату в пацієнтів із групи стандартного ризику ГЛЛ [37].

Ще одним принципом успішного лікування ГЛЛ стало положення про необхідність проведення тривалої підтримуючої терапії, спрямованої на максимальну редукцію резидуального лейкозного клону. У дослідженнях *in vitro* було показано синергізм дії 6-меркаптопурину й метотрексату. Ключова роль цього препарату в цьому процесі полягала в полегшенні метаболічної активації 6-меркаптопурину в клітинах. Цей факт пояснює їх подальше спільне застосування в протоколі М на етапі підтримуючої терапії ГЛЛ.

Отже, концепція ризик-адапованої терапії, що складається з індукції ремісії, консолидації, ранньої інтенсифікації, з обов'язковим проведенням профілактики нейролейкозу й підтримуючою терапією, стала основою всіх існуючих протоколів лікування ГЛЛ у дітей, і практично на всіх етапах лікування знайшов своє застосування високодозовий метотрексат [37].

Серед побічних ефектів у дітей з ГЛЛ, які отримували метотрексат у високих дозах — 1 г/м², був відзначений геморагічний синдром (50 % спостережень), що супроводжується гіпокоагуляцією у всіх коагуляційних тестах, тромбінемією, пригніченням фібринолізу при нормальних показниках фібриногену й антитромбіну III, протеїнів S і C, плазміногену. Отримані дані свідчать про те, що в дітей із ГЛЛ на тлі лікування високодозовим метотрексатом розвивається тромбофілія, обумовлена дефіцитом фізіологічних антикоагулянтів, що є фактором протромбогенного ризику [38].

Отже, терапія високими дозами метотрексату посідає важливе місце в лікуванні низки злоякісних новоутворень, підвищуючи ефективність їх лікування й подовжуючи тривалість життя пацієнтів. Подальший пошук найбільш активних комбінацій метотрексату

з іншими цитостатичними препаратами, підбір найбільш ефективних доз, шляхів введення й підтримуючої терапії, можливо, дозволить розкрити нові потенційні можливості застосування цього препарату.

Список літератури

1. Nevozha D.V., Budzinskaya R., Kan'skaya U., Yagello M., Boratyn'sky Yu. *Modern ideas about the mechanism of antineoplastic action of methotrexate and resistance to it. Pacific Medical Journal.* 2006. № 46. P. 12-16.
2. Pathak A., Purkayastha A., Gupta A., Guleria B., Rathore A. *High Dose Methotrexate in Oncological Practice: A review and update on recent trends in administration and management of toxicity. Acta scientific cancer biology.* 2018. Vol. 2. Is. 9. P. 27-30.
3. Kozminski P., Halik P.K., Chesori R., Gniazdowska E. *Overview of dual-acting drug Methotrexate in different Neurological diseases, autoimmune pathologies and cancers. International Journal of Molecular Sciences.* 2020. 21. P. 2-38.
4. Насонов Е.Л. *Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология.* 2015. 53(4). С. 76-88.
5. Деникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., Червонюк Ю.Е., Дохина Н.Н., Егоров А.С., Белогурова М.Б. *Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности. Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2018. Т. 5(2). С. 11-21.
6. Solhem O.P., Saeter G., Elomaa I., Alvegard Th.A. *The treatment of osteosarcoma: Present trends. Annals of Oncology.* 1992. 3 (Suppl. 2). P. 7-11.
7. Мачак Г.Н. *Современные возможности лекарственной терапии остеосаркомы. Практическая онкология.* 2010. Т. 11. № 1. С. 31-36.
8. Janeway K.A., Maki R. *Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma. UpToDate article, literature review current thought: Jan 2018.*
9. Lee J.W., Kim H., Kong H.J. et al. *Clinical characteristics and treatment results of pediatric osteosarcoma: the role of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 40. № 4. P. 172-177.
10. Wipfel B., Gundle K.R., Dang T. et al. *Safety and efficacy of high-dose methotrexate for osteosarcoma in adolescents compared with young adults. Cancer Med.* 2019. № 8. P. 111-116.
11. Ferrari S., Ruggieri P., Cefalo G., Tamburini A., Capanna R., Fagioli F., Comandone A., Bertulli R., Bisogno G., Palmerini E., Alberghini M., Parafioriti A., Linari A., Picci P., Bacci G. *Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1. Journal of Clinical Oncology.* 2012. Vol. 30. № 17. 2112-2118.
12. Bacci G., Longhi A., Cersari M. *Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients. Cancer.* 2006. Vol. 106. № 12. P. 2701-2706.
13. Glasser D.B., Lane J.M., Huvois A.G. et al. *Survival, prognosis and therapeutic response in osteosarcoma: the Memorial Hospital Experience. Cancer.* 1992. Vol. 69. P. 698-708.
14. Van Dalen E.C., Van As J.W., de Camargo B. *Methotrexate for high-grade osteosarcoma in children and young adults. Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 11. № 5. CD006325.

15. Anninga J.K., Gelderblom H., Fiocco M. et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment of osteosarcoma: where do we stand. *Eur. J. Cancer*. 2011. Vol. 47. № 16. P. 2431-2445.
16. Савлаев К.Ф. Высокодозная терапия метотрексатом остеосаркомы у детей. *Детская онкология*. 2007. № 3-4. С. 41-52.
17. Сенжалова Э.Р., Рыков М.Ю. Лечение детей с остеосаркомой. *Якутский медицинский журнал*. 2019. № 1. С. 94-102.
18. Athanasou N., Bielack S., De Alava E. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2010. P. 34
19. Дедков А.Г., Черный В.С., Толстомятов Б.А., Климюк Г.И., Коровин С.И., Паливец А.Ю., Тарасова Т.А. Использование метотрексата в высоких дозах в лечении больных остеогенной саркомой. *Онкология*. 2007. Т. 9. № 4. С. 380-381.
20. Xu M., Xu S.F., Yu X.C. Clinical analysis of osteosarcoma patients treated with high-dose methotrexate-free neoadjuvant chemotherapy. *Curr. Oncol*. 2014 Oct. 21(5). 678-684.
21. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S. Comparison of MAPIE versus MAP in patient with poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS1): an open-label, international, randomized controlled trial. *Lancet oncology*. 2016. № 17(10). P. 1396-1408.
22. Le Deley M.-C., Guinebretiere J.-M., Gernet J.-C. et al. SFOP OS94: a randomized trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur. J. Cancer*. 2007. Vol. 43(4). P. 752-61.
23. Rosen G. Neoadjuvant Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: A Model for the Treatment of Other Highly Malignant Neoplasms. *Recent Results in Cancer Research*. 1986. Vol. 103.
24. Negrão M.V., da Silva Rocha L.S., da Motta Girardi D., Feher O. Perioperative chemotherapy with and without high-dose methotrexate in adult osteosarcoma. *Anti-Cancer Drugs*. 2017. Vol. 28. Issue 8. P. 915-921.
25. Zhang B., Zhang Y., Li R., Li J., Lu X., Zhang Y. The efficacy and safety comparison line chemotherapeutic agents (high-dose methotrexate, doxorubicin, cisplatin, and ifosfamide) for osteosarcoma: a network meta-analysis. *Journal of Orthopedic Surgery and Research*. 2020. 15. 51. P. 2-10.
26. Иванова Н.М., Савлаев К.Ф., Шварова А.В. и др. Предварительные результаты высокодозной терапии метотрексатом остеосаркомы у детей. *Детская онкология*. 2006. № 4. С. 30-35.
27. Иванова Н.М. Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология*. № 3.
28. Волошин С.В., Криволапов Ю.А., Шмидт А.В., Шуваев В.А., Фоминых М.С., Абдулкадыров К.М. Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и методах лечения первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. *Онкогематология*. 2013. Т. 2. С. 8-21.
29. Batchelor T., Carson K., O'Neill A. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. P. 2726-31.
30. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for primary CNS lymphoma: The Next Step. *J. Clin. Oncol*. 2000. Vol. 12(17). P. 3144-50.
31. Perls H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A. Primary central nervous system lymphoma: result of pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. P. 4489-95.
32. Poortmans P.M., Kluin-Nelemas H.C., Naaxma-Reiche H. et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group phase II trial 20962. *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. P. 4483-88.
33. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase 2 trial. *Lancet*. 2009. Vol. 374(9700). P. 1512-20.
34. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г., Гаврилина О.А., Федорова С.Ю., Губкин А.В., Ковригина А.М., Язык Г.А., Клясова Г.А., Савенко Т.А., Савченко В.Г. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS-2015. *Гематология и трансфузиология*. 2019. 64(4). С. 447-461.
35. Крячок И.А., Филоненко Е.С., Куцевой Е.В., Титоренко И.Б., Кадникова Т.В., Алексик Е.М., Мартынчик А.В. Первичные лимфомы ЦНС: от научных исследований к практике. *Клінічна онкологія*. 2012. № 6(2). С. 91-100.
36. Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С., Абрамов Д.С., Треценко Г.В., Мякова Н.В. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы. *Онкогематология*. 2017. Т. 12. С. 10-16.
37. Алескерова Г.А. Лечение остроуго лимфобластного лейкоза у детей. *Медицинский совет*. 2016. № 1. С. 172-176.
38. Роцик А.С., Колесникова О.И. Высокие дозы метотрексата и система гемостаза у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 1-2. С. 287.

Отримано/Received 11.03.2021

Рецензовано/Revised 22.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.04.2021 ■

L.V. Hryvkova
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Anticancer chemotherapy with high-dose methotrexate

Abstract. The literature review is devoted to the use of high doses of methotrexate in oncology. There is a brief historical overview of the use of methotrexate for the treatment of malignant neoplasms; the main mechanism of its cytotoxic effect on tumor cells, the development of resistance to methotrexate, the main indications for the use of high doses of methotrexate and the main side effects of this treatment are considered. The review details

the results of using high doses of methotrexate in the treatment of patients with osteosarcoma, non-Hodgkin's lymphomas, located mainly in the central nervous system, and acute lymphoblastic leukemia.

Keywords: methotrexate; high-dose cytotoxic chemotherapy; osteosarcoma; primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma; acute lymphoblastic leukemia; review