

Оценка токсичности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей

Гурьева О. Д.¹, Савельева М. И.², Валиев Т. Т.^{1,2}

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование; острый лимфобластный лейкоз; дети; метотрексат; токсичность

Для цитирования:

Гурьева О. Д., Савельева М. И., Валиев Т. Т. Оценка токсичности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):6-7. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-6-7>

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — это наиболее распространённый вид онкопатологии у детей, на который приходится около 30 % всех злокачественных заболеваний у детей во всём мире. Несмотря на значительные успехи в лечении этого заболевания, показатели многолетней выживаемости достигают 90,7 %, пациенты по-прежнему страдают от токсических эффектов, вызванных лекарственными средствами, что иногда требует редукции дозы или прекращения введения цитотоксических препаратов и способствует снижению общей эффективности терапии [1]. Кроме того, исследователи отметили значительную межиндивидуальную вариабельность токсичности лекарственных средств и исходов заболеваний, отсюда следует роль фармакогенетики (ФГ) в выявлении генетических полиморфизмов генов-кандидатов для оптимизации ведения болезни.

В настоящее время в Российской Федерации применяются международные протоколы лечения ОЛЛ у детей: ALL-IC BFM 2002/2009 и ALL-MB 2015, похожие по спектру используемых препаратов и, следовательно, ожидаемому профилю токсичности. Данный факт определяет ОЛЛ у детей, как идеальную платформу для изучения ФГ [2].

Метотрексат — ингибитор фолиевой кислоты, остаётся основным компонентом в терапии ОЛЛ. Подавляет синтез ДНК, конкурентно ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу (DHFR), тем самым прерывая биосинтез тимидина. Множество транспортёров и ферментов участвуют в метаболизме фолиевой кислоты, некоторые обеспечивают всасывание и транспорт МТХ, что влияет на его фармакокинетику и позволяет прогнозировать риск МТХ-индуцированной токсичности со стороны кожи и слизистых, печени, почек, нервной системы [3].

Переносчик органических анионов растворённого вещества 1B1 (SLCO1B1) — транспортёр МТХ расположен в основном на гепатоцитах человека. Два однонуклеотидных полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism) SLCO1B1, rs11045879 и rs4149081, были связаны с клиренсом МТХ и с тяжёлой гастроинтестинальной токсичностью во время проведения фазы консолидации [4]. *Radtke с соавт.* показали, что вариант SLCO1B1 rs4149056 в значительной степени связан с фармакокинетикой (ФК) МТХ. По результатам высокопроизводительного секвенирования экзонов SLCO1B1 у 106 детей, четыре общих гаплотипа SLCO1B1 были связаны с самым низким клиренсом МТХ. Различные полиморфизмы в этом гене могут объяснить изменения клиренса высокодозного метотрексата у 10,7 % больных [3]. Следовательно, SNP в гене SLCO1B1 являются важными детерминантами токсичности метотрексата, в особенности стоматита и мукозита [5].

Цель

Повышение эффективности и снижение токсичности терапии ОЛЛ у детей на основе фармакогенетического подхода при лечении метотрексатом.

Материалы и методы

Объект исследования — дети с ОЛЛ ($n = 53$ пациента), получавшие терапию препаратом метотрексат на базе НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для оценки побочных эффектов использована оценка состояния больного с помощью лабораторных методов с использованием шкал токсичности NCI (СТСАЕ v5.0 2018 года). Для исследования полиморфизмов гена *SLCO1B1* использован метод ПЦР в режиме реального времени (прибор Applied Biosystems StepOne Real-Time PCR System, НИЦ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России). Материал исследования — периферическая кровь. Забор материала производился однократно, независимо от сроков терапии метотрексатом.

Результаты

Были исследованы образцы периферической крови 53 пациентов, муж ($n = 26$) : жен ($n = 27$) = 1:1. Преобладает В-линейный иммуновариант ОЛЛ — у 75 %, Т-линейный — у 25 %. Возрастные группы: <1 года — 1,9 %; 1–3 года — 18,9 %; 4–5 лет — 26,4 %; 6–12 лет — 34 %; 13–18 лет — 18,9 %. Средний возраст $7,56 \pm 4,8$ (±ст. откл.). Среди частот полиморфизмов гена *SLCO1B1* T521C rs4149056 в исследуемой популяции преобладает вариант ТТ — 84,9 %; СС — 1,9 %; ТС — 13,2 %. Оценка токсичности проводилась в постцитостатическом периоде, а её взаимосвязь с полиморфизмами гена *SLCO1B1* T521C оценена с помощью таблиц сопряженности. Таким образом, гепатотоксичность: 1ст. 24,5 %; 2ст. 35,8 %; 3ст. 17 %; 4ст. 20,8 % (Хи-квадрат Пирсона 0,33). Гематологическая токсичность: 2ст. 3,8 %; 3ст. 17 %; 4ст. 20,8 % (Хи-квадрат Пирсона 0,05). Орофарингеальный мукозит: 1ст. 7,5 %; 2ст. 26,4 %; 3ст. 26,4 %; 4ст. 5,7 % (Хи-квадрат Пирсона 0,239). Тяжесть течения инфекционных осложнений: 1ст. 32,1 %; 2ст. 32,1 %; 3ст. 26,4 %; 4ст. 7,5 % (Хи-квадрат Пирсона 0,002). При этом, сравниваемые признаки статистически значимы.

Заключение

Определение полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм цитостатиков, т. е. ФГ аспекты токсичности, являются многообещающим и динамично развивающимся направлением клинической онкологии. Дополнение существующих критериев групп риска ОЛЛ ФГ показателями позволит провести дальнейшую индивидуализацию терапии. Модификация доз химиопрепаратов с учётом понимания клиренса и прогнозирования токсичности должна проводиться согласно генотипам SNP, полученным в результате ФГ тестирования.

Список литературы / References

1. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология*. 2020;15(3):12–26. [Shervashidze MA, Valiev TT. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2020;15(3):12–26. (In Russ.). DOI:10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26.
2. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Обзор фармакогенетических аспектов токсичности метотрексата и 6-меркаптопурина при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(3):79–85. [Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT. A review of pharmacogenetic aspects of methotrexate and 6-mercaptopurine toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(3):79–85. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-79-85.
3. Schulte RR, Choi L, Utreja N, Van Driest SL, Stein CM, Ho RH. Effect of *SLCO1B1* Polymorphisms on High-Dose Methotrexate Clearance in Children and Young Adults With Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Clin Transl Sci*. 2021 Jan;14(1):343–353. DOI: 10.1111/cts.12879.
4. Maamari D, El-Khoury H, Saifi O, Muwakkit SA, Zgheib NK. Implementation of Pharmacogenetics to Individualize Treatment Regimens for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020 Aug 12;13:295–317. DOI: 10.2147/PGPM.S239602.
5. Lopez-Lopez E, Ballesteros J, Piñan MA, Sanchez de TJ, Garcia de AN, Garcia-Miguel P, Navajas A, Garcia-Orad A. Polymorphisms in the methotrexate transport pathway: a new tool for MTX plasma level prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Feb;23(2):53–61. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32835c3b24