

• 论著—临床研究 •

# 大剂量甲氨蝶呤治疗成人复发和(或)难治朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床疗效和安全性分析

张梅<sup>1</sup> 张岩<sup>1</sup> 王振<sup>1</sup> 汤君宇<sup>1</sup> 田莉萍<sup>1</sup> 张莹<sup>1</sup> 段明辉<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:分析大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)治疗成人复发和(或)难治朗格汉斯细胞组织细胞增生症(relapsed and/or refractory Langerhans cell histiocytosis, rrLCH)的疗效和安全性。方法:回顾性分析 2019—2022 年于北京市隆福医院血液科住院并经 HD-MTX 治疗的成人 rrLCH 患者的一般资料、治疗方案、效果及随访情况。HD-MTX 合计总量 59 g/m<sup>2</sup>,在第 1~2 周 5 g/m<sup>2</sup>,第 3 周 7 g/m<sup>2</sup>,第 4~5 周休息,第 6~7 周 9 g/m<sup>2</sup>,第 8~9 周休息,第 10~11 周 12 g/m<sup>2</sup>。结果:共 10 例 rrLCH 患者采用 HD-MTX 治疗,男 7 例,女 3 例,中位年龄 35(21~49)岁,BRAF-V600E 阳性 2 例。2 例患者为骨骼单系统多病灶,8 例为多系统型。所有患者均使用过一线以上含阿糖胞苷的化疗。首次复发 6 例,多次复发 4 例。1 例在完成前 3 次治疗(MTX 累计 30 g)后达完全缓解,自行中断治疗。其余 9 例完成全部治疗,MTX 总剂量 84.6~133.0 g,平均单次剂量为 10 g/m<sup>2</sup>。8 例获得完全缓解,1 例为部分缓解,1 例未缓解。8 例患者治疗过程中出现肝功能升高,3 例出现皮疹,3 例出现发热。结论:HD-MTX 对于成人 rrLCH 患者具有较好疗效,不良反应可控。

**[关键词]** 大剂量甲氨蝶呤;朗格汉斯细胞组织细胞增生症;复发/难治

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.004

[中图分类号] R55 [文献标志码] A

## Clinical efficacy and safety of high-dose methotrexate in the treatment of adult relapsed and (or) refractory Langerhans cell histiocytosis

ZHANG Mei<sup>1</sup> ZHANG Yan<sup>1</sup> WANG Zhen<sup>1</sup> TANG Junyu<sup>1</sup> TIAN Liping<sup>1</sup>  
ZHANG Ying<sup>1</sup> DUAN Minghui<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hematology, Beijing Longfu Hospital, Beijing, 100010, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital)

Corresponding author: DUAN Minghui, E-mail: mhuiduan@sina.com

**Abstract Objective:** To analyze the efficacy and safety of high-dose methotrexate (HD-MTX) in the treatment of adult relapsed and (or) refractory Langerhans cell histiocytosis (rrLCH). **Methods:** The general data, treatment scheme, effect and follow-up of adult rrLCH patients hospitalized in the Hematology Department of Beijing Longfu Hospital and treated with HD-MTX from 2019 to 2022 were analyzed retrospectively. The total amount of HD-MTX was 59 g/m<sup>2</sup>. 5 g/m<sup>2</sup> was used in the first and second weeks, 7 g/m<sup>2</sup> in the third week, rest in the fourth and fifth weeks, 9 g/m<sup>2</sup> in the sixth and seventh weeks, rest in the eighth and ninth weeks, and 12 g/m<sup>2</sup> in the tenth and eleventh weeks. **Results:** A total of 10 patients with rrLCH were treated with HD-MTX, including 7 males and 3 females, with a median age of 35 years (21-49 years). Two patients were positive for BRAF-V600E. Two patients were single-system multifocal type and 8 patients were multisystem type. All patients received chemotherapy containing cytarabine above the first line. Six cases relapsed for the first time and 4 cases relapsed repeatedly. One patient achieved complete remission after completing the first three-week treatment (accumulated doses of MTX was 30 g), and voluntarily discontinued the treatment. The other 9 patients completed all the treatment, the total dose of MTX was 84.6-133.0 g, and the average single dose was 10 g/m<sup>2</sup>. Eight cases achieved complete remission, 1 case achieved partial remission and 1 case didn't achieve remission. During the treatment, 8 patients had a transient abnormal liver function, 3 cases had skin rash, and 3 cases had

<sup>1</sup>北京市隆福医院血液科(北京,100010)

<sup>2</sup>北京协和医院血液科

通信作者:段明辉,E-mail:mhuiduan@sina.com

引用本文:张梅,张岩,王振,等.大剂量甲氨蝶呤治疗成人复发和(或)难治朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床疗效和安全性分析[J].临床血液学杂志,2023,36(9):627-631. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.004.

fever. **Conclusion:** HD-MTX has a good therapeutic effect, especially for adult rrLCH patients with bone involvement, and the adverse events are controllable.

**Key words** high-dose methotrexate; Langerhans cell histiocytosis; relapse/refractory

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans histiocytosis, LCH)是一种罕见的血液病,儿童和成人均可发病,成人的发病率低于1~2/百万<sup>[1]</sup>。目前认为LCH是一种以丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路激活为主要特征的克隆性血液系统肿瘤<sup>[2]</sup>。其临床表现多种多样,确诊依赖于病理活检,表达CD1 $\alpha$ 、CD207和S100的朗格汉斯细胞是特征性的病理表现<sup>[3]</sup>。基于病变部位及数量可将LCH分为单系统LCH和多系统LCH。单系统LCH指仅有单个器官或系统受累,又可分为单病灶型或多病灶型,而多系统LCH根据是否累及危险器官(risk organ, RO)分为低危(RO<sup>-</sup>)和高危(RO<sup>+</sup>),RO<sup>+</sup>包括骨髓、脾脏和肝脏。成人LCH最常见的是骨骼受累,其次为皮肤、肺、中枢神经系统、肝、脾、淋巴结、骨髓、内分泌器官<sup>[4]</sup>。多系统或单系统多病灶的成人LCH需要全身治疗,含小剂量阿糖胞苷的联合化疗是目前最为常用的一线方案之一,但依然有一部分复发/难治患者<sup>[5]</sup>。对于成人复发和(或)难治朗格汉斯细胞组织细胞增生症(relapsed and/or refractory Langerhans cell histiocytosis, rrLCH),目前尚无公认的治疗推荐。本研究对大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)治疗的成人rrLCH患者的临床资料进行回顾性分析,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取2019年1月1日—2022年1月1日于北京市隆福医院住院治疗的明确诊断的成人rrLCH患者。纳入标准:①病理确诊LCH;②既往至少经过一种治疗方案无效或复发;③HD-MTX治疗时年龄 $\geq 18$ 岁;④分型符合多系统或单系统多病灶型,但不包含肝脏侵犯及严重肝功能异常的患者。所有患者及家属同意采用HD-MTX治疗并签署知情同意书。难治及复发标准:治疗过程中症状、体征加重,和(或)出现新病灶,或者疾病缓解后再次出现症状、体征加重,并经过影像学证实出现新发病灶。

### 1.2 数据收集

收集患者信息,包括人口学、临床表现、既往治疗次数和方案、HD-MTX治疗时的年龄、器官受累情况、疗效、安全性等数据,危险器官受累的定义与之前的研究相同。BRAF-V600E、BRAF缺失突变或者MAP2K1突变等检查用二代测序基因技术检测,详情与之前的研究一致<sup>[6]</sup>。

### 1.3 治疗方案

**1.3.1 水化** 用药前1天开始增加饮水,用药前必须先给予输液1000 mL,充分碱化尿液,用药当天输注5%碳酸氢钠125 mL, tid。用药后连续2 d监测尿常规3次/d,保持尿pH $\geq 7$ 。用药单日和次日尿量需要维持在3000 mL/m<sup>2</sup>以上。

**1.3.2 方法** HD-MTX单药治疗,合计总量59 g/m<sup>2</sup>,第1、2、3、6、7、10、11周,每次静脉滴注4 h。第1~2周5 g/m<sup>2</sup>,第3周7 g/m<sup>2</sup>,第4~5周休息,第6~7周9 g/m<sup>2</sup>,第8~9周休息,第10~11周12 g/m<sup>2</sup>。若不耐受可适当调整剂量。

**1.3.3 血药浓度监测** MTX结束后20 h测1次血药浓度(CMTX/24 h);若CMTX/24 h $< 5 \mu\text{mol/L}$ ,则此后每24 h测1次血药浓度;若CMTX/24 h $\geq 5 \mu\text{mol/L}$ ,则此后每12 h测1次血药浓度,直至CMTX $< 0.1 \mu\text{mol/L}$ 。

**1.3.4 解救原则** 四氢叶酸钙100 mg,静脉滴注,q8 h,直至CMTX $< 0.1 \mu\text{mol/L}$ 。

### 1.4 疗效及药物不良反应评估

**1.4.1 疗效判定标准** 完全缓解(CR):①所有症状和体征消失;②病灶缩小至最大横径 $< 1.5$  cm;③原有肿大器官恢复正常;④无新发病灶肿大;⑤PET检查显示所有病灶SUV值低于肝脏正常值。由于部分永久毁损的器官导致的间接症状不可能恢复,例如尿崩症、呼吸道相关症状或者性功能障碍等,因此不包括在疗效评估范畴内。部分缓解(PR):①症状和体征好转;②原有病灶缩小 $\geq 50\%$ ,和(或)目标病灶SUV值比基线降低 $\geq 50\%$ ;③无新病灶出现和器官功能损害。疾病稳定(SD):①症状和体征持续存在;②原有病灶缩小 $< 50\%$ ;③无新病灶出现。疾病进展(PD):①原有病灶增大 $\geq 50\%$ ,和(或)目标病灶SUV值比最低值增加 $\geq 50\%$ ;②出现新病灶。达到CR或PR认为治疗有效,总体反应率(ORR)即为达到CR或PR的所有患者总和占所有患者的比例<sup>[4]</sup>。

**1.4.2 药物不良反应评估** 根据NCI的不良事件通用术语标准(CTCAE ver 5.0)进行评估,3、4级为严重不良反应<sup>[7]</sup>。

### 1.5 随访

对患者定期电话随访其症状、体征变化。每3~6个月影像学复查,可以采用骨扫描,CT和(或)磁共振等方法。

### 1.6 统计学处理

临床和分子学数据参数采用描述方法进行分析,连续变量则采用中位值进行分析,分类变量计

算频数和比例。研究并非为了正式的假设检验而设计,但也可对疗效和毒性提供精确的估测。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

10例患者中男7例,女3例;治疗时中位年龄35(21~49)岁;病程3~20年。2例患者自儿童期发病,发病年龄分别为12岁和13岁。6例为首次复发,4例为多次复发,中位复发次数为1(1~3)次。

### 2.2 临床特点

2例患者临床表现为单系统多病灶,均为骨受累,部位为髂骨,顶骨及下颌骨。8例临床表现为多系统,包括肺损伤6例,皮肤受累2例,垂体受累4例,耳受累3例,浅表淋巴结肿大2例。

中位复发距末次治疗时间7.5(1.0~65.0)个月,其中6例在末次治疗结束1年内复发,其余4例复发距末次治疗1年以上。

复发时临床表现:6例患者复发时仅出现骨骼表现,表现为多处骨骼新出现包块及疼痛。2例患者出现双耳流脓,听力下降。1例表现为皮疹加重,牙龈萎缩,肩背部疼痛。1例尿崩症患者多尿情况加重,垂体平扫+增强MRI显示下丘脑、垂体柄占位病变较前明显增大。

### 2.3 治疗方案

**2.3.1 既往治疗方案** 单用阿糖胞苷治疗( $100\text{ mg}/\text{m}^2$ ,5 d)4例,1例8个疗程后复发,3例12个疗程后复发。6例使用MA(阿糖胞苷 $100\text{ mg}/\text{m}^2$ ,静脉输注,d1~5联合甲氨蝶呤 $1\text{ g}/\text{m}^2$ ,d1)方案。1例为2次放疗及MA方案6个疗程后复发。1例MA方案6个疗程后复发,TCD(沙利度胺 $100\text{ mg}$ ,qn;环磷酰胺 $300\text{ mg}/\text{m}^2$ ,地塞米松 $40\text{ mg}$ ,d1、8、15、22)方案1个疗程后再次复发。1例MA方案6个疗程后首次复发,克拉屈滨 $9.5\text{ g}$ ,阿糖胞苷 $1.9\text{ g}$ ,2个疗程后二次复发,克拉屈滨 $10\text{ mg}$ ,长春地辛 $4\text{ mg}$ ,泼尼松 $100\text{ mg}$ ,2个疗程后第3次复发。1例既往分别行泼尼松、依托泊苷及MA方案,单独阿糖胞苷治疗后仍复发。2例儿童期发病患者,均在儿科行系统治疗,成年复发后予以MA方案化疗后仍复发。

**2.3.2 HD-MTX治疗情况** 1例在完成前3次治疗(MTX累计 $30\text{ g}$ )后,症状、体征消失,患者自行决定停止治疗。其余9例均完成7次完整治疗,MTX总剂量 $84.6\sim 133.0\text{ g}$ ,MTX总量达到 $59\text{ g}/\text{m}^2$ 。10例患者在完成HD-MTX治疗后均未再接受其他治疗。

### 2.4 疗效及随访情况

8例患者症状体征消失,达CR;1例患者症状体征部分缓解,达PR;1例无反应,未缓解。截至2022年4月1日,中位随访时间10(6~36)个月,8例患者仍为CR,1例病情进展,1例仍为未缓解。

### 2.5 药物不良反应

8例患者治疗过程中出现肝功升高,谷丙转氨酶 $60\sim 322\text{ U}/\text{L}$ ,保肝治疗后可恢复正常。出现皮疹3例,停药后可逐渐恢复。治疗过程中出现发热3例,分别为2例肺部感染、1例泌尿系感染。所有患者无化疗相关骨髓抑制。

## 3 讨论

LCH是一种肿瘤性组织细胞疾病,临床表现极具异质性,单病灶患者预后良好,多系统或者单系统多病灶患者则需要全身治疗<sup>[8-10]</sup>。目前缺乏公认的成人LCH首选治疗方案,大多数研究均来自小样本研究。我们之前的前瞻性研究显示,含阿糖胞苷的全身化疗可能具有较高疗效和较低复发率<sup>[11]</sup>。但即使经过各种方案的全身化疗,依然有部分患者难治或复发,关于成人rrLCH的治疗研究更少,尤其是针对阿糖胞苷和克拉屈滨等药物治疗后复发者,目前可供选择的治疗非常有限<sup>[12]</sup>。虽然具有BRAF-V600E突变的rrLCH患者可能获益于维莫非尼等靶向药物<sup>[13-14]</sup>,但绝大多数rrLCH患者无法承受靶向药物高昂的治疗费用。因此,为这些rrLCH患者寻找一种安全有效且可及性强的治疗方法有着迫切的临床需求。

MAPK通路异常活化是LCH发病的重要机制<sup>[15-17]</sup>。MTX是一种干扰叶酸代谢的抗肿瘤药,其结构与叶酸类似,通过竞争性抑制细胞中二氢叶酸还原酶的活性,阻止二氢叶酸还原为四氢叶酸,使胸腺嘧啶核苷和嘌呤核苷酸合成中的一碳单位转移受阻,抑制肿瘤细胞DNA和RNA的合成,从而抑制肿瘤细胞的增殖和复制。MTX还可以抑制异戊二烯羧基甲基转移酶,导致RAS蛋白甲基化水平降低<sup>[18]</sup>。这种低甲基化引起RAS蛋白的错误定位,即由细胞膜转向细胞质,并失去活性,失活RAS蛋白会显著下调其下游MAPK信号,并导致该通路的磷酸化蛋白水平降低,此作用与BRAF激酶抑制剂效果相似,因此,MTX可能是LCH的有效治疗药物。目前已有一系列口服和中等剂量MTX单独或者联合其他药物治疗LCH的研究报告,显示出一定的疗效<sup>[19]</sup>。另外,有实验表明,MTX低剂量组对P-ERK蛋白表达无明显影响,而中、高剂量组可显著降低P-ERK蛋白的表达<sup>[20]</sup>。因此,针对rrLCH,提高MTX剂量以克服耐药性具有合理性。此外,MTX静脉注射后肾、肝、脾、胆囊、皮肤分布最好,肺、口腔黏膜、外周淋巴结次之,骨、脂肪、中枢的分布最差,因此,针对骨质病变为主的肿瘤性疾病,HD-MTX疗效有可能优于常规剂量。骨肉瘤治疗经验证实,较高的MTX血药浓度可以得到更好的治疗效果,只要患者的身体条件许可,特别是卡氏评分较高、肝肾功能和心血管功能较好时,就可以选用 $10\text{ g}/\text{m}^2$ 以上剂量以增加治

疗效果<sup>[21-22]</sup>。HD-MTX 剂量高达 12 g/m<sup>2</sup> 时是安全有效的,这也是我们设计这个研究的重要理论依据。HD-MTX 用于治疗骨肉瘤时,需要更高的 MTX 血药浓度以增加药物在肿瘤组织的暴露,因此采用高剂量短时间内快速滴注。滴注结束时的 MTX 血药浓度目标范围为 1 000~1 500 μmol/L,在此范围内的临床疗效更好,严重毒性发生风险较小<sup>[23]</sup>。在骨肉瘤的治疗中,接受至少 7 次 HD-MTX(12 g/m<sup>2</sup>) 的患者生存率有明显提高,而年龄>18 岁的患者 HD-MTX 治疗的药物中位清除时间为 120(77~315) h<sup>[24]</sup>,因此我们的治疗方案采用了每周 1 次,共 7 次 HD-MTX 治疗。基于疗效和安全性平衡的考虑,我们采用了剂量爬坡的方式进行治疗,最大程度上防止患者因药物浓度过大或清除延迟而出现致命的药物不良反应。

针对 1 例多线治疗后依然难治愈复发的患者,我们采用高剂量 MTX 治疗,虽然因为患者的意愿并未完成预计疗程,但依然获得持续性 CR,且至今未见复发迹象。因此,我们扩大了研究规模,目前入选的 10 例患者均接受过≥一线含阿糖胞苷的全身化疗,其中 6 例既往接受过 1 g/m<sup>2</sup> 剂量的 MTX 治疗。最终本组患者 ORR 为 90%,其中 8 例 CR,1 例 PR。由此可见,进一步提高 MTX 的治疗剂量,有可能克服中剂量 MTX 及其他多线化疗所致的耐药性,从而成为成人 rrLCH 的有效治疗选择。

HD-MTX 剂量较高,如果药物延迟从肾脏清除,将有可能导致严重的骨髓抑制、肾功能损伤、肝功能损伤、皮肤黏膜破溃等并发症,严重时可能致命<sup>[25-26]</sup>。日本骨肉瘤患者的一项回顾性分析提示,MTX 剂量>10.2 g/m<sup>2</sup> 是 HD-MTX 诱导的肝毒性的危险因素<sup>[27]</sup>。因此在本研究 10 例患者中,首先避免入选肝脏被侵犯及肝功能异常的患者,以免药物加重肝功能损伤。同时特别注意碱化尿液、足量水化,监测血药浓度,并及时用四氢叶酸钙进行解救,从而较好地控制了不良反应的发生,最终 8 例出现了 3 级以内的转氨酶升高,3 例出现 2 级以内的皮疹,3 例出现发热,未观察到化疗相关骨髓抑制。由此可见,只要注意采取合理的预防措施,HD-MTX 的安全性是可控的。

本研究是单中心回顾性研究,具有一定的局限性,样本量较小,研究结论尚缺乏代表性。随访时间尚不够长,需要更长时间的观察和随访远期疗效。HD-MTX 存在一定的风险,需要慎重使用,需要有血药浓度监测和必要的挽救性解毒治疗手段,否则,一旦药物清除延迟或解毒治疗不够充分,难免导致严重不良反应甚至致命。尚不能明确 HD-MTX 的最佳总量和最佳疗程,在保持疗效的前提下,能否适当减少 HD-MTX 剂量和疗程,尚缺乏进一步研究。随着靶向药物可及性越来越好,

rrLCH 患者可能有更多的靶向药物治疗选择,亟待明确哪些患者可能从靶向药物获益,哪些患者才真正需要 HD-MTX 方案治疗。

综上所述,HD-MTX 用于成人 rrLCH 疗效显著,安全性可控,尤其对骨受累患者,但是需要慎重处理并发病,并且可能不适用于明显肝脏侵犯的患者。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Goyal G, Shah MV, Hook CC, et al. Adult disseminated Langerhans cell Histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes[J]. Br J Haematol, 2018, 182(4): 579-581.
- [2] Milne P, Bigley V, Bacon CM, et al. Hematopoietic origin of Langerhans cell Histiocytosis and Erdheim-Chester disease in adults[J]. Blood, 2017, 130(2): 167-175.
- [3] Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell Histiocytosis[J]. N Engl J Med, 2018, 379(9): 856-868.
- [4] Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell Histiocytosis in adults[J]. Blood, 2022, 139(17): 2601-2621.
- [5] Cao XX, Duan MH, Zhao AL, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with adult Langerhans cell Histiocytosis[J]. Am J Hematol, 2022, 97(2): 203-208.
- [6] Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell Histiocytosis[J]. Blood, 2013, 121(25): 5006-5014.
- [7] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events(CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermo Sifiliogr, 2021, 112(1): 90-92.
- [8] Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell Histiocytosis in adults: advances in pathophysiology and treatment[J]. Cancer Sci, 2018, 109(12): 3707-3713.
- [9] 杨素娜, 姚红兵. 儿童颅面部朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床特点分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(11): 999-1001.
- [10] 廖璨, 蒋卫红, 彭洲莹, 等. 首发于鼻颅底的朗格汉斯细胞增生症临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(9): 883-886.
- [11] Cao XX, Li J, Zhao AL, et al. Methotrexate and cytarabine for adult patients with newly diagnosed Langerhans cell Histiocytosis: a single arm, single center, prospective phase 2 study[J]. Blood, 2019, 134: 294.
- [12] Wang JN, Liu T, Zhao AL, et al. Phase 2 study of oral thalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone for recurrent/refractory adult Langerhans cell Histiocytosis

- [J]. *Leukemia*, 2022, 36(6):1619-1624.
- [13] Mohapatra D, Gupta AK, Haldar P, et al. Efficacy and safety of vemurafenib in Langerhans cell Histiocytosis (LCH): a systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2023, 40(1):86-97.
- [14] Eder SK, Schwentner R, Ben Soussia P, et al. Vemurafenib acts as a molecular on-off switch governing systemic inflammation in Langerhans cell Histiocytosis [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(3):970-975.
- [15] Brown NA, Furtado LV, Betz BL, et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell Histiocytosis [J]. *Blood*, 2014, 124(10):1655-1658.
- [16] Mourah S, How-Kit A, Meignin V, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell Histiocytosis [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(6):1785-1796.
- [17] Nelson DS, van Halteren A, Quispel WT, et al. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell Histiocytosis [J]. *Genes Chromosom Cancer*, 2015, 54(6):361-368.
- [18] Winter-Vann AM, Kamen BA, Bergo MO, et al. Targeting Ras signaling through inhibition of carboxyl methylation: an unexpected property of methotrexate [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(11):6529-6534.
- [19] Sedki M, Hamoda A, Taha HL, et al. Outcome of high-risk Langerhans cell Histiocytosis (LCH) in Egyptian children, does intermediate-dose methotrexate improve the outcome? [J]. *J Pediatr Hematol*, 2018, 41(8):635-643.
- [20] 中国临床肿瘤学会(CSCO), 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(15):761-767.
- [21] Hegyi M, Gulácsi A, Cságoly E, et al. Clinical relations of methotrexate pharmacokinetics in the treatment for pediatric osteosarcoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(10):1697-1702.
- [22] 乔小云, 乔媛, 王嵘. 大剂量甲氨蝶呤治疗骨肉瘤血药浓度监测结果分析 [J]. *中国医药*, 2015, 10(11):1633-1637.
- [23] 宋再伟, 刘爽, 赵荣生, 等. 《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》解读 [J]. *中国药房*, 2022, 33(16):2032-2039.
- [24] Wippel B, Gundle KR, Dang T, et al. Safety and efficacy of high-dose methotrexate for osteosarcoma in adolescents compared with young adults [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(1):111-116.
- [25] Latcha S, Gupta M, Lin IH, et al. High dose methotrexate-induced acute kidney injury: incidence, risk factors, and recovery [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 8(2):360-364.
- [26] Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, et al. Overview of methotrexate toxicity: a comprehensive literature review [J]. *Cureus*, 2022, 14(9):e29518.
- [27] Abe K, Maeda-Minami A, Ishizu T, et al. Risk Factors for Hepatic Toxicity of High-dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(2):1043-1050.

(收稿日期:2022-11-30)

(本文编辑:阮方)