

บทบรรณาธิการ

บทบาทของยา Methotrexate ในการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา

ภณรัตน์ น้อยเพิ่ม และ จักราวดี จุฬามณี

หน่วยโลหิตวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Methotrexate (MTX) เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม antimetabolite ที่ใช้ทางคลินิกมายาวนานและหลากหลาย ยา MTX มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกรด folic ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญในการสร้าง DNA หลังจากยา MTX เข้าไปในเซลล์ จะจับกับเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) ด้วยความจำเพาะสูงกว่า folate ถึงพันเท่า และยับยั้งการเปลี่ยน dihydrofolate (DHF) เป็น tetrahydrofolate (THF) ทำให้ขาดสร้างตั้งต้นสำคัญในการสังเคราะห์ thymidine และ purine ซึ่งมีความจำเป็นในการสร้าง DNA^{1,2} ด้วยคุณสมบัติการยับยั้งการสังเคราะห์ THF ของยา MTX ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถผลิตโปรตีนและแบ่งเซลล์เพื่อเพิ่มจำนวนได้

ยา MTX ถูกคิดค้นในปี ค.ศ. 1945 โดยนักชีววิทยาชาวอเมริกันชื่อ Yella Pragada Subbarow โดยการสังเคราะห์สาร amethopterin และนำมาใช้รักษา childhood leukemia สำเร็จเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1948 ณ โรงพยาบาล Boston's Children's ต่อมายา amethopterin รู้จักกันในชื่อ MTX³ ปัจจุบันยา MTX มีใช้หลากหลายรูปแบบทั้งเป็นยาเดี่ยวหรือยาผสมในสูตรเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน choriadenoma และการรักษาระยะ maintenance ใน acute lymphoblastic leukemia (ALL) นอกจากนี้ยา MTX ยังมีใช้ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เนื่องจากมีคุณสมบัติในการยับยั้งการอักเสบ⁴ ในบทความนี้ผู้เขียนจะกล่าวถึงบทบาทของยา MTX ในการรักษาโรคทางโลหิตวิทยาในปัจจุบัน

ในการรักษา primary CNS lymphoma (PCNSL) ยา MTX เป็นยาเคมีบำบัดที่มีบทบาทสำคัญ เนื่องจากยามีคุณสมบัติสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ หากมีการบริหารยาผ่านหลอดเลือดดำที่มีขนาดสูงกว่า 1 กรัมต่อตารางเมตร โดยตัวยาคือจะผ่านเข้าสู่ระบบประสาทได้ราวร้อยละ 5⁵ ทำให้มีการนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีการลุกลามไปยังระบบประสาท รวมถึงการป้องกันกำเริบซ้ำ หรือยับยั้งการแพร่กระจายไปยังระบบประสาท จากการศึกษาระยะเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างสูตรยาที่มี MTX เป็นส่วนประกอบกับสูตรที่ไม่มี พบว่าสูตรที่มี MTX ให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีกว่าและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตทั้ง overall survival (OS) และ progression free survival

(PFS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵ สำหรับสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา PCNSL นั้นมีความหลากหลายตั้งแต่ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือเป็นยากับเคมีบำบัดตัวอื่น ได้แก่ cytarabine ifosfamide หรือ vincristine รวมถึงการให้ในสูตรผสมกับยาเคมีบำบัดหลายตัว เช่น ยาสูตร MATRix ประกอบด้วยยา MTX cytarabine thiotepa และ rituximab ซึ่งให้ผลการรักษาที่มีอัตราการตอบสนองแบบ complete remission (CR) สูงถึงร้อยละ 79 และมี OS ที่ 2 ปี ร้อยละ 64⁶

นอกจากนี้ยา MTX ยังมีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังระบบประสาท การกลับเป็นซ้ำในระบบประสาท หรือป้องกันการกระจายมายังระบบประสาทในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยใช้สูตรการรักษาที่มี MTX ขนาดสูงหรือ high-dose methotrexate (HDMTX) เป็นส่วนประกอบในขนาดสูงมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เช่น ยาสูตร HyperCVAD ในการรักษาโรค ALL รอบคู้ หรือในโรค Burkitt lymphoma (BL) มีการให้ยาเคมีบำบัดที่มี HDMTX เป็นองค์ประกอบ ได้แก่ สูตร hyperCVAD หรือ CODOX-M-IVAC พบว่าสัมพันธ์กับอัตราการกลับเป็นซ้ำทางระบบประสาทร้อยละน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรที่ไม่มี HDMTX ที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เช่น สูตร R-DA-EPOCH^{2,7} สำหรับโรค BL ที่ไม่พบการลุกลามไปยังระบบประสาทเมื่อแรกวินิจฉัย ถึงแม้ว่าจะตอบสนองดีต่อยาสูตร R-DA-EPOCH แนวทางการรักษาในปัจจุบันยังแนะนำให้ใช้ยา MTX รูปแบบ intrathecal ในสูตรการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในระบบประสาทร่วมด้วย⁸

กลุ่มโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NK/T-cell lymphoma ซึ่งมีการตอบสนองดีต่อยา MTX เช่นกัน ในกลุ่มที่เป็น advanced stage เมื่อให้การรักษาด้วยยา MTX ร่วมกับ L-asparaginase และยาตัวอื่น ในสูตร SMILE พบว่ามีการตอบสนองที่ดี มีอัตราการตอบสนองแบบ CR สูงร้อยละ 69 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือโรคกลับเป็นซ้ำ การรักษาด้วยยาสูตร AspaMetDex จะมีอัตราการตอบสนองแบบ CR สูงร้อยละ 61⁹

สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse large B-cell lymphoma ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำในระบบประสาท เช่น ผู้ป่วยที่มี CNS IPI score มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือการที่ผู้ป่วยมีรอยโรคบางอวัยวะ ได้แก่ เต้านม มดลูก หรืออวัยวะ จะมีโอกาสการกลับเป็นซ้ำในระบบประสาทภายใน 2 ปี สูงมากกว่าร้อยละ 10¹⁰ และพบว่าสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงได้มีความพยายามในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำในระบบประสาท ไม่ว่าจะเป็นการให้ยา MTX ทางโพรงไขสันหลัง หรือการให้ยา HDMTX ทางหลอดเลือดดำ พร้อมกับการรักษาโรคหลักด้วยยาเคมีสูตร R-CHOP หรือให้ระหว่างรอบเคมีบำบัด หรือการให้ยาหลังจากจบการรักษาหลักแล้ว จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่าการรักษาด้วยยาสูตรดังกล่าว ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่าสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำในระบบประสาทได้¹⁰⁻¹² บางการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันกับการรักษาเพียงสูตรมาตรฐาน^{10,13} นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่าการใช้ HDMTX ระหว่างรอบการรักษาด้วยยา R-CHOP สัมพันธ์กับผลข้างเคียงที่มากขึ้น และทำให้ชะลอรอบการรักษาด้วยยาหลัก R-CHOP

MTX ยังมีบทบาทในการรักษากลุ่ม cutaneous T-cell lymphoma ได้แก่ โรค Mycosis fungoides ในรูปแบบรับประทาน ขนาดต่ำแบบยาเดี่ยวหรือให้คู่กับการรักษาเฉพาะที่ด้วย skin directed therapy เช่น topical steroid หรือ phototherapy ทำให้สามารถควบคุมตัวโรคได้ ไม่ลุกลามจนส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 70.9 เข้าสู่ภาวะ CR ได้ แต่ในขณะเดียวกันอัตราการกลับเป็นซ้ำใน 1 ปีสูงถึงร้อยละ 75 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹⁴ ซึ่งเป็นไปตามธรรมชาติของโรคที่ค่อนข้างเรื้อรังและยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ อีกข้อบ่งชี้หนึ่งที่มีใช้ในทางเวชปฏิบัติ คือ การให้ยา MTX แบบรับประทานในขนาดต่ำ เพื่อใช้ในการรักษาระยะ maintenance ของโรค acute promyelocytic leukemia และ ALL โดยให้คู่กับยา mercaptopurine และอาจจะร่วมกับ prednisolone เป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่ามีอัตรา PFS สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵

ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ของผู้บริจาคทั้งในกลุ่มมะเร็งทางโลหิตวิทยา เช่น acute leukemia myelodysplastic syndrome หรือกลุ่มไม่ใช่มะเร็ง เช่น aplastic anemia มีการใช้ยา MTX ขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำ เพื่อใช้ในการป้องกัน graft versus host disease (GvHD) โดยให้ยาหลังจากใส่เซลล์ต้นกำเนิดของผู้บริจาคไปแล้ว โดยให้คู่กับยากลุ่ม calcineurin inhibitor เช่น cyclosporin ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการแบ่งตัวของ T-cell ทำให้ลดอัตราการเกิด GvHD ได้¹⁶

นอกจากบทบาทของยา MTX ที่มีการใช้ในการรักษาทางคลินิกอย่างหลากหลาย ในขณะเดียวกันยา MTX มีผลข้างเคียงของยาที่สำคัญและพบบ่อย ได้แก่ ภาวะเยื่ออุทกเดินอาหารอักเสบ กดการทำงานของไขกระดูก ตับอักเสบ และไตวายเฉียบพลัน² โดยเฉพาะผลข้างเคียงที่เกิดจากการบริหารยา MTX ขนาดสูง ทางหลอดเลือดดำ สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงส่งผลกระทบต่ออวัยวะสำคัญของผู้ป่วยโดยเฉพาะไตวาย มักจะเกิดในผู้ป่วยที่มีการรับยา MTX ได้ซ้ำ ทำให้มีภาวะเป็นพิษจากระดับยา MTX ในเลือดที่สูงเป็นเวลานาน ทำให้ต้องชะลอรอบการรักษาหรือลดขนาดยาที่ใช้รักษาลง ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาและก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพหรือเสียชีวิตจากการรักษาได้ ด้วยเหตุนี้การเฝ้าระวังและป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยา MTX จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

ยา MTX ขับทางไตเป็นหลัก จึงมีความจำเป็นต้องติดตามระดับการทำงานของไตรวมถึงระดับยา MTX ในเลือด โดยปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลกระทบต่อไตเกิดไตวายเฉียบพลันจากการให้ยา MTX มักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ ซึ่งอาจจะเกิดจากผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อย หรือจากภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด รวมถึงผู้ป่วยที่มีปัสสาวะเป็นกรดทำให้กำจัดยาออกทางปัสสาวะได้น้อยลง เนื่องจาก MTX อยู่ในสภาวะเป็นกรด การตกผลึกของยาในไตหรือ crystal nephropathy จะไม่เกิดหากปัสสาวะอยู่ในภาวะเป็นด่าง เพราะภาวะปัสสาวะเป็นด่างจะทำให้ผลึกละลายและเร่งการขับยาทางปัสสาวะมากขึ้น เมื่อเกิดภาวะ crystal-induced nephropathy ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลัน มีการเพิ่มขึ้นของค่า creatinine และอาจก่อให้เกิด acute tubular necrosis หรือไตวายรุนแรงตามมาได้^{2,17} นอกจากนี้ยังมียาหลายกลุ่มที่ออกฤทธิ์ลดการขับยา MTX ทางปัสสาวะ เช่น ยาในกลุ่ม NSAID penicillin probenecid trimethoprim-sulfamethoxazole และ proton pump inhibitor และยากลุ่ม amphotericin B และ aminoglycosides ที่ส่งผลให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของไตมากขึ้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มดังกล่าวร่วมกับยา MTX² เมื่อร่างกายขับยา MTX ได้น้อยลงส่งผลให้ระดับยาสูงเป็นเวลานาน ทำให้เกิดผลข้างเคียงของยาต่ออวัยวะหลายระบบในเวลาต่อมา ได้แก่ กดการทำงานของไขกระดูก เยื่ออุทกเดินอาหารอักเสบ ตับอักเสบ เป็นต้น ดังนั้นการเตรียมผู้ป่วยโดยการให้สารน้ำก่อนและระหว่างการใช้ยา MTX ขนาดสูงให้เพียงพอ รวมถึงการทำให้ปัสสาวะเป็นด่างหรือ urinary alkalization และหลีกเลี่ยงยาที่ออกฤทธิ์ร่วมกับยา MTX จึงมีความสำคัญในการป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา MTX ขนาดสูง นอกจากนี้การใช้ยา leucovorin เพื่อดำเนินฤทธิ์ MTX มีความสำคัญมากในการป้องกันการเกิดผลข้างเคียง

ของยา เนื่องจากยา leucovorin สามารถต้านฤทธิ์ของยา MTX โดยการเติมกลุ่ม folate และเปลี่ยนเป็น active metabolite 5-methyl tetrahydrofolate ($5\text{-CH}_3\text{-FH}_4$) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้างสารพันธุกรรม DNA และ RNA ได้ ช่วยป้องกันไม่ให้เกิดผลเสียของยา MTX ต่อร่างกายมากเกินไป โดยสามารถปรับเปลี่ยนขนาดของยาตามระดับ MTX ในเลือดได้²

ในวารสารเล่มนี้ มีนิพนธ์ต้นฉบับศึกษาการคาดคะเนระยะเวลาในการให้ยา leucovorin ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินที่ได้รับการรักษาด้วยยา HDMTX ขนาดสูง ในโรงพยาบาลศิริราชที่มีการให้สารน้ำและ urinary alkalization ในแผนการรักษาด้วยยา HDMTX ขนาดสูง เนื่องจากในทางปฏิบัติควรติดตามระดับยา MTX และปรับขนาดการให้ยา leucovorin จนกว่าระดับยา MTX เหลือน้อยกว่า 0.05 ไมโครโมลต่อลิตร เพื่อลดผลข้างเคียงของยา แต่การตรวจวัดระดับยา MTX ในประเทศไทยสามารถทำได้ในโรงพยาบาลบางแห่งเท่านั้น ทำให้ผู้นิพนธ์ต้องการที่จะคาดคะเนระยะเวลาการให้ยา leucovorin (ΔDay) ในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถติดตามวัดระดับยา MTX ได้ จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลา 4 ปี ตั้งแต่ปี 2559 ถึงปี 2562 มีผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา 66 ราย มีอายุเฉลี่ย 60 ± 12 ปี แบ่งผู้ป่วยตามระดับการทำงานของไตก่อนได้ยา MTX เป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีระดับ eGFR 30-59, 60-89 และ ≥ 90 มิลลิลิตรต่อวินาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร โดยมีผู้ป่วย 23 รายในแต่ละกลุ่ม พบว่าระดับยา MTX ในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 4.0 กรัมต่อตารางเมตร (พิสัย 1.0 ถึง 4.8) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ ΔDay 0.05 อย่างมีนัยสำคัญคือระดับการทำงานของไต eGFR ($p\text{-value} < 0.001$) โดยค่าเฉลี่ยของ ΔDay 0.05 ในกลุ่มระดับการทำงานของไตไม่ดี (eGFR 30-59) เท่ากับ 6.7 ± 1.7 วัน (พิสัย 4-10) ในกลุ่มที่ระดับการทำงานของไตปานกลาง (eGFR 60-89) เท่ากับ 4.6 ± 1.3 วัน (พิสัย 3-7) และในกลุ่มระดับการทำงานของไตดี (eGFR ≥ 90) เท่ากับ 3.5 ± 0.5 วัน (พิสัย 3-4) จากการศึกษาพบว่าระดับยา MTX ภายหลังการให้ยา MTX ขนาดสูง ขึ้นกับระดับการทำงานของไต (eGFR) เป็นหลัก อาจนำไปคาดคะเนวันหยุดยา leucovorin ในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถติดตามวัดระดับยา MTX ได้ ซึ่งเป็นการศึกษาที่น่าสนใจและมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย ต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นโดยอาจทำการศึกษาแบบสหสถาบันเพื่อยืนยันผลจากการศึกษาดังกล่าว

โดยสรุป ยา MTX เป็นยาที่มีใช้ในเวชปฏิบัติมายาวนานและมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาอย่างหลากหลายในปัจจุบัน ทั้งในแง่ของการรักษาหลักและการป้องกันการกลับเป็น

ซ้ำในระบบประสาท ด้วยเหตุนี้แพทย์จึงควรเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยา ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น รวมถึงแนวทางการเตรียมและติดตามผู้ป่วยก่อนและหลังการให้ยา MTX เพื่อลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงและเพิ่มประสิทธิภาพการดูแลผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):145-54.
2. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471-82.
3. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):844-51.
4. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep.* 2020;47(6):4699-708.
5. Angelov L, Doolittle ND, Kraemer DF, Siegal T, Barnett GH, Peereboom DM, et al. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009;27(21):3503-9.
6. Schorb E, Fox CP, Kasenda B, Linton K, Martinez-Calle N, Calimeri T, et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system - an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol.* 2020;189(5):879-87.
7. Zayac AS, Evens AM, Danilov A, Smith SD, Jagadeesh D, Leslie LA, et al. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. *Haematologica.* 2021;106(7):1932-42.
8. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood.* 2021;137(6):743-50.
9. Tse E, Zhao WL, Xiong J, Kwong YL. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):74.
10. Jeong H, Cho H, Kim H, Chae H, Lee JB, Lee K, et al. Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. *Blood Adv.* 2021;5(8):2142-52.
11. Ong SY, de Mel S, Grigoropoulos NF, Chen Y, Tan YC, Tan MSY, et al. High-dose methotrexate is effective for prevention of isolated CNS relapse in diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2021;11(8):143.

12. Bobillo S, Joffe E, Sermer D, Mondello P, Ghione P, Caron PC, et al. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer J.* 2021;11(6):113.
13. Lee K, Yoon DH, Hong JY, Kim S, Kang EH, Huh J, et al. Systemic HD-MTX for CNS prophylaxis in high-risk DLBCL patients: a prospectively collected, single-center cohort analysis. *Int J Hematol.* 2019;110(1):86-94.
14. Olek-Hrab K, Maj J, Chmielowska E, Jankowska-Konsur A, Olszewska B, Kręcisz B, et al. Methotrexate in the treatment of mycosis fungoides - a multicenter observational study in 79 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(11):3586-94.
15. Liang B, Zheng Z, Shi Y, Chen J, Hu X, Qian H, et al. Maintenance therapy with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide improves relapse-free survival in adults with low- to intermediate-risk acute promyelocytic leukemia who have achieved complete remission after consolidation therapy. *Onco Targets Ther.* 2017;10:2305-13.
16. Hamilton BK. Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):228-35.
17. Kawaguchi S, Fujiwara SI, Murahashi R, Nakashima H, Matsuoka S, Ikeda T, et al. Risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Int J Hematol.* 2021;114(1):79-84.