

# Дерматологическая токсичность при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002

Т.Т. Валиев<sup>✉1,2</sup>, Т.С. Бельшева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей является не только одним из наиболее частых, но и потенциально излечимым заболеванием в 85–90% случаев. Обратной стороной высокой эффективности современных протоколов лечения является их токсичность. Несмотря на то что токсические влияния химиотерапии на кожу и слизистые оболочки не являются жизнеугрожающими, требуется проведение сопроводительной терапии, направленной на предотвращение присоединения инфекционных осложнений, которые удлинляют пребывание больного в стационаре, требуют назначения антибактериальной, противогрибковой, а в ряде случаев – противовирусной терапии.

**Цель.** Изучить проявления токсичности со стороны кожи и слизистых оболочек при лечении ОЛЛ по программе ALL IC-BFM 2002.

**Материалы и методы.** В исследование включены 119 больных детского возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, проходивших лечение по программе ALL IC-BFM 2002. Анализ токсичности проводился на каждом этапе программного лечения согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute, USA, 2-й пересмотр).

**Результаты.** При проведении программы ALL IC-BFM 2002 наиболее часто кожно-слизистая токсичность отмечена на протоколе mM/M, основным препаратом в котором является метотрексат. В 42,1% у больных развивался стоматит 2-й степени при использовании метотрексата в дозе 5 тыс. мг/м<sup>2</sup>, 3-й степени – 15,8%, 4-й степени – 5,3%. Метотрексат, используемый в дозе 2 тыс. мг/м<sup>2</sup>, вызывал стоматит 3-й степени в 6,3% случаев, у остальных больных стоматит – 1–2-й степени. Эксфолиативный дерматит отмечен в 1 (1%) случае и развивался на фоне длительной элиминации метотрексата. Блоковая полихимиотерапия, применяемая у больных группы высокого риска, сопровождалась развитием стоматита 3–4-й степени в 90% случаев. У 20% больных установлен назогастральный зонд, и 25% переведены на частичное/полное парентеральное питание. У всех больных, получивших лечение ОЛЛ, развилась алопеция, которая являлась полностью обратимой. Протоколы I, II и поддерживающая терапия не вызвали клинически значимых проявлений кожно-слизистой токсичности.

**Заключение.** Токсичность со стороны кожи и слизистых не является существенным осложнением протокола ALL IC-BFM 2002. Проведение полного объема сопроводительной терапии, направленной на профилактику и лечение дерматологических токсических эффектов химиопрепаратов, позволяет эффективно предотвращать развитие тяжелых осложнений кожно-слизистой токсичности (инфекции мягких тканей, сепсиса, обменных нарушений).

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, лечение, полихимиотерапия, дерматологическая токсичность, кожа, слизистые, стоматит, дети  
**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Бельшева Т.С. Дерматологическая токсичность при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. Consilium Medicum. 2022;24(6):435–439. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201689

ORIGINAL ARTICLE

## Dermatological toxicity of acute lymphoblastic leukemia treatment by protocol ALL IC-BFM 2002

Timur T. Valiev<sup>✉1,2</sup>, Tatiana S. Belysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children is not only the most common but also potentially curable disease in 85–90% cases. The other side of high effectiveness of modern treatment protocols – their toxicity. In spite of skin and mucosal toxicity is not a life threatening condition, it requires a supportive care to prevent infectious complications, which prolong hospitalization, administration of antibacterial, antifungal and in some cases antiviral drugs.

**Aim.** To study skin and mucosal toxicity in patients with ALL, treated by ALL IC-BFM 2002 protocol.

**Materials and methods.** One hundred and nineteen pediatric patients with primary diagnosed ALL were enrolled the study. All the patients were treated by ALL IC-BFM 2002 protocol. Toxicity assessment was performed on each step by the scale of National Cancer Institute (NCI) USA, 2d version.

**Results.** The most often variants of skin and mucosal toxicity during ALL IC-BFM 2002 protocol were found on protocol mM/M, based on high-dosed methotrexate. In 42.1% stomatitis 2st. was diagnosed on methotrexate dose 5000 mg/m<sup>2</sup>, 3st. – 15.8%, 4st. – 5.3%. Methotrexate dosed 2000 mg/m<sup>2</sup> caused stomatitis 3 st. in 6.3%, in other patients stomatitis was 1–2st. Exfoliative dermatitis was in 1 (1%) case with prolonged methotrexate elimination. Block polychemotherapy used in high risk group of patients was complicated with stomatitis 3–4 st. in 90%. In 20% naso-gastral catheter was performed and in 25% used partial/whole parenteral nutrition support. Alopecia was reversible and observed in 100% patients. Protocols I, II and maintenance treatment were free of clinically significant skin and mucosal toxicity.

**Conclusion.** The skin and mucosal toxicity profile of ALL IC-BFM 2002 protocol was tolerable. Full volume of supportive care, preventing and treatment of dermatological toxicity of chemotherapy can prevent of severe skin and mucosal toxicity (soft tissue infections, sepsis, metabolic disorders).

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, treatment, polychemotherapy, dermatological toxicity, skin, mucosa, stomatitis, children

**For citation:** Valiev TT, Belysheva TS. Dermatological toxicity of acute lymphoblastic leukemia treatment by protocol ALL IC-BFM 2002. Consilium Medicum. 2022;24(6):435–439. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201689

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов №1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: t.valiev@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

<sup>✉</sup>Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: t.valiev@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

## Введение

Программы противоопухолевого лекарственного лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в настоящее время достигли максимума своей эффективности, позволяя получить многолетнюю общую выживаемость у 90,4–91,8% пациентов [1–3]. Проводимая программная терапия сопровождается развитием как непосредственных, так и отдаленных побочных эффектов со стороны нервной, гемопоетической, сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма [4, 5]. Токсические поражения кожи и слизистых являются результатом непосредственного воздействия противоопухолевых препаратов и после завершения лечения не встречаются. С целью профилактики развития кожно-слизистой токсичности обязательны гигиена кожи, обработка полости рта растворами антисептиков, использование мягкой зубной щетки, а также проведение всего объема сопроводительного лечения, рекомендованного при проведении протокола химиотерапии: инфузионная терапия (в том числе щелочными растворами), введение фолината кальция и лекарственный мониторинг при применении метотрексата в высоких (1–5 тыс. мг/м<sup>2</sup>) дозах, введение витаминов группы В и местная терапия (дексаметазоновые капли) при применении цитарабина в высоких дозах.

Изолированная токсичность со стороны кожи и слизистых не является жизнеугрожающим состоянием, но она, как правило, сочетается с аплазией кроветворения, инфекционным синдромом, электролитно-обменными нарушениями. Стоматит и мукозит 3–4-й степени существенно ухудшают качество жизни больных при проведении лечения, затрудняют прием твердой и жидкой пищи, ведут к потере массы тела, что повышает вероятность тяжелых осложнений в ходе дальнейшей терапии.

Токсические поражения кожи описаны при использовании цитарабина, метотрексата, клофарабина. Так, сочетание клофарабина с высокодозным цитарабином, применяемое при лечении рецидивов острых лейкозов, сопровождается кожными токсическими реакциями на 3–9-й день от начала химиотерапевтического режима. Данное осложнение регистрируется у 55% больных и представлено, как правило, токсической эритемой. В случаях монотерапии клофарабином этот показатель не превышает 10% [6].

Применение высокодозного метотрексата (в дозах 1–5 тыс. мг/м<sup>2</sup>) может сопровождаться почечной дисфункцией различной степени выраженности в 2–12% случаев, что способствует длительной циркуляции метотрексата в организме и реализации его токсического потенциала. Редко в подобных случаях развиваются печеночная, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность, проявления кожной токсичности (синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). Лечебная тактика в подобных случаях включает проведение экстракорпоральных методов детоксикации, введение фолината кальция, иммуноглобулина и глюкокортикостероидов [7–9].

Но не только этапы индукции, консолидации и реиндукции сопровождаются проявлениями кожно-слизистой токсичности. Поддерживающая терапия, проводимая метотрексатом и 6-меркаптопурином, может осложняться кожной токсичностью. В литературе приводятся клинические наблюдения появления болезненной сыпи и мукозита на фоне приема 6-меркаптопурина. С учетом метаболизма 6-меркаптопурина до 6-метилмеркаптопурина с целью элиминации данного метаболита назначали аллопуринол.

**Большева Татьяна Сергеевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X

Таблица 1. Распределение больных ОЛЛ по группам риска

Группа риска	Число больных	
	абс.	%
Стандартная	40	33,6
Средняя	59	49,6
Высокая	20	16,8
Всего	119	100

В течение 2 нед кожно-слизистые проявления токсичности регрессировали [10].

Для определения возможных факторов риска развития токсических проявлений при лечении цитостатиками все большее внимание в современных исследованиях уделяется вопросам фармакогенетики и поиску генетических маркеров токсичности [11, 12]. Отмечено, что полиморфизмы CDA rs532545 и rs602950 ассоциированы с кожной токсичностью при лечении цитарабином [13].

В связи с тем, что токсичность со стороны кожи и слизистых при лечении ОЛЛ, как правило, не представляет собой жизнеугрожающего состояния, анализу данного вида токсичности в отечественной и мировой литературе традиционно не уделяется должного внимания. Тем не менее при отсутствии профилактики и лечения кожно-слизистой токсичности высока вероятность присоединения инфекционных осложнений (особенно на фоне медикаментозно-индуцированной аплазии кроветворения), диссеминации инфекции и развития сепсиса.

**Цель работы** – изучить проявления токсичности со стороны кожи и слизистых при терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002.

## Материалы и методы

Анализ токсичности со стороны кожи и слизистых проведен у 119 больных с впервые установленным диагнозом ОЛЛ. Все пациенты получали лечение по международному протоколу ALL IC-BFM 2002 с 01.11.2003 по 01.11.2012 [13]. Средний возраст пациентов составил 6,4 года (от 1 года до 16 лет). Пациентов мужского пола – 69 (57,9%), женского – 50 (42,1%).

Протокол лечения ALL IC-BFM 2002 является риск-адаптированным по интенсивности, с учетом вероятности развития рецидива. В соответствии с этим больные распределялись на прогностические группы риска с последующим получением дифференцированной терапии. При стратификации больного в группу стандартного риска лечение проводилось по менее интенсивной ветке протокола, тогда как при высоком риске рецидива оправдана интенсивная (блоковая) терапия (табл. 1).

Наиболее многочисленной оказалась средняя группа риска – 59 (49,6%) больных, тогда как к высокой группе риска отнесены 20 (16,8%). Оценка побочных эффектов терапии со стороны кожи и слизистых проводилась согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute – NCI; USA, 2-й пересмотр), табл. 2 [12].

Развитие эритемы в рамках аллергической реакции на химиопрепараты (главным образом на L-аспарагиназу) не рассматривалось как проявление дерматологической токсичности.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета статистических программ

**Tatiana S. Belysheva** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X

Таблица 2. Шкала кожно-слизистой токсичности химиопрепаратов по NCI, второй пересмотр

Клиническое проявление	Степень				
	0	1	2	3	4
Стоматит (состояние слизистых полости рта)	–	Раздражение гиперемия	Гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	Язвы, возможность принимать только жидкую пищу	Питание per os не представляется возможным
Реакции и поражения кожи	–	Эритема	Сухое шелушение кожи	Мокнущие сыпи	Экфолиативный дерматит, некрозы, требующие хирургического вмешательства
Выпадение волос	–	Минимальное облысение	Умеренное очаговое облысение	Полное обратимое облысение	Необратимая алопеция

Таблица 3. Степень тяжести стоматита при проведении терапии высокодозным метотрексатом (протокол mM/M) у больных ОЛЛ

Степень токсичности	В-ОЛЛ (n=80)		Т-ОЛЛ (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
1-я	68	85,0	7	36,8
2-я	7	8,7	8	42,1
3-я	5	6,3	3	15,8
4-я	0	0	1	5,3

SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Разница между группами считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Лечение ОЛЛ у детей по программе ALL IC-BFM 2002 для больных групп стандартного и среднего риска включало протокол I (преднизолон, винкристин, даунорубин, L-аспарагиназу, циклофосфамид, цитарабин и 6-меркаптопурин), протокол mM/M (метотрексат в дозах 2 тыс. или 5 тыс. мг/м<sup>2</sup> и 6-меркаптопурин), протокол II (дексаметазон, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, цитарабин и 6-меркаптопурин) и поддерживающую терапию (метотрексат 20 мг/м<sup>2</sup> и 6-меркаптопурин). Пациенты группы высокого риска вместо протокола mM/M получали лечение по «блоковой» программе (6 интенсивных многокомпонентных «блоковых» курсов терапии с дозой метотрексата 5 тыс. мг/м<sup>2</sup>).

При проведении протокола I стоматит 1–2-й степени отмечен у 55 из 119 (46,2%) пациентов. Наиболее тяжелые проявления стоматита регистрировались на протоколе I, 3-й степени у 9 (7,6%) больных, и характеризовались появлением язв на слизистой оболочке полости рта, с сохранением способности принимать жидкую пищу. Данные проявления, как правило, отмечались на 31–36-й дни терапии. Случаев стоматита 4-й степени, показаний для постановки назогастрального зонда или перевода больного на частичное/полное парентеральное питание не отмечено.

Побочные дерматологические эффекты в виде транзиторной эритемы отмечались у 98 (82,3%) больных. Как правило, не требовали назначения антигистаминных препаратов и не расценивались как токсические проявления проводимой терапии. Алопеция отмечалась у 119 (100%) больных, как правило, к этапу окончания протокола I. Клинических проявлений иной дерматологической токсичности 3–4-й степени не отмечено.

Случаев удлинения интервалов введения химиопрепаратов, снижения их доз, обусловленных токсичностью со стороны кожи и слизистых, при проведении протокола I у больных ОЛЛ не отмечено.

Следующим этапом лечения ОЛЛ по программе ALL IC-BFM 2002 является протокол mM/M, центральное место в котором занимает высокодозный метотрексат, известный своими дерматологическими побочными эффектами. Протокол mM/M проводится в течение 56 дней и показан больным групп стандартного/среднего риска, которых в нашем исследовании было 99 (83,2%). В соответствии с иммунофенотипом ОЛЛ и протоколом лечения 80 пациентов – 80,8% (ОЛЛ из В-клеток-предшественниц) получили метотрексат в дозе 2 тыс. мг/м<sup>2</sup> (протокол mM) и 19 – 19,2% (ОЛЛ из Т-клеток-предшественниц) – 5 тыс. мг/м<sup>2</sup> (протокол М). Следует отметить, что терапия высокодозным метотрексатом требует обязательного проведения инфузионной терапии из расчета 3 тыс. мл/м<sup>2</sup> (с защелачиванием), введения фолината кальция 15 мг/м<sup>2</sup> и определения концентрации метотрексата в крови (лекарственного мониторинга) на 42, 48 и 54-й часы от начала его введения. Строгое следование рекомендациям по терапии высокодозным метотрексатом позволило избежать развития стоматита 4-й степени у подавляющего числа больных (табл. 3).

Стоматит является одним из наиболее частых побочных эффектов во время терапевтического использования метотрексата и отмечен у всех (100%) пациентов. Так, 1–2-я степени стоматита осложнили лечение у 93,7% больных В-ОЛЛ и 78,9% пациентов с Т-ОЛЛ. Частота более выраженного стоматита (3-й степени) при В-ОЛЛ оказалась редким событием – 6,3%, а стоматит 4-й степени у больных В-ОЛЛ стандартного/среднего риска не отмечен.

При анализе степени выраженности стоматита в зависимости от иммуноподварианта ОЛЛ (В- или Т-), а значит, и дозы вводимого метотрексата (2 тыс. либо 5 тыс. мг/м<sup>2</sup> соответственно), отмечено, что при Т-ОЛЛ стоматит 2-й степени встречался в 5 раз чаще, чем при В-ОЛЛ, – 42,1 и 8,7% соответственно ( $p=0,04$ ). Стоматит 3-й степени в 2 раза чаще осложнил лечение больных Т-ОЛЛ (15,8%) по сравнению с В-ОЛЛ (6,3%). В единственном случае (пациент с Т-ОЛЛ) отмечены явления стоматита 4-й степени, которые характеризовались появлением язв на слизистой полости рта, болевым синдромом, невозможностью принимать пищу интервально. Развившиеся осложнения потребовали обезболивания наркотическими анальгетиками, усиления местной антисептической терапии и назначения парентерального питания.

Эритема отмечалась у 4 (21%) больных Т-ОЛЛ и 12 (15%) – В-ОЛЛ – 1-й степени. Экфолиативный дерматит отмечен в 1 (1%) случае и развился на фоне длительной элиминации метотрексата (больной Т-ОЛЛ).

При проведении протокола mM/M у 100% больных происходила полная алопеция, но, как показало последующее многолетнее наблюдение, облысение оказалось обратимым

и дополнительных препаратов для восстановления роста волос не требовалось.

**Блоковая полихимиотерапия**, применяемая у больных группы высокого риска, сопровождалась развитием стоматита 3–4-й степени, который осложнил лечение 90% больных (18 из 20 пациентов группы высокого риска), потребовал постановки назогастрального зонда у 20% больных, перевода на частичное/полное парентеральное питание 25% пациентов из группы высокого риска. Стоматит 1–2-й степени отмечен лишь у 10% больных. Развившиеся осложнения происходили при снижении лейкоцитов крови ниже  $1 \times 10^9/\text{л}$ , требовали ежедневной обработки полости рта растворами антисептиков, назначения системной антибактериальной и противогрибковой терапии. Купирование стоматита, как правило, отмечалось после восстановления лейкоцитов крови выше  $1 \times 10^9/\text{л}$  и происходило к 14–17-му дню после окончания блока химиотерапии. Осложнения блоковой терапии со стороны кожи и придатков – у всех больных. Алопеция 3-й степени – во всех 20 (100%) случаях.

При проведении статистического анализа отмечена тенденция к повышению частоты и степени выраженности дерматологической токсичности от 1 к 6-му «блоку» терапии ( $p=0,19$ ). Удлинение межкурсовых интервалов, обусловленное побочными эффектами интенсивной блоковой химиотерапии на кожу и слизистые, не отмечено.

Оценка кожно-слизистой токсичности протокола II проведена у 112 больных, что обусловлено летальностью на протоколе лечения ( $n=3$ ) и отсутствием данных по кожно-слизистой токсичности в медицинских картах ( $n=4$ ). Стоматит, как правило, развивался к 41–46-му дню лечения: 1-й степени отмечен у 51 (45,5%) больного, 2-й степени – у 32 (28,6%) и 3-й степени – у 2 (1,8%). Стоматита 4-й степени при проведении протокола II не отмечалось. Алопеция, отмеченная при проведении протокола I, mM/M, блоковой терапии, сохранялась, но у 93% больных отмечены признаки восстановления волосного покрова.

**Поддерживающая терапия** программы ALL IC-BFM 2002 проводилась до 104 нед от начала лечения и включала прием внутрь метотрексата и 6-меркаптопурина. Данный этап программы является амбулаторным (как правило, по месту жительства больного), в связи с чем для анализа доступна медицинская документация лишь 32 (26,9%) пациентов.

Стоматит 1-й степени отмечен у 11 (34,4%). Более выраженные проявления стоматита не наблюдались. Побочные эффекты терапии со стороны кожи и ее придатков отсутствовали.

## Заключение

Таким образом, при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми проявлениями токсичности со стороны кожи и слизистых стали стоматит и алопеция. Высокодозные этапы программы лечения (протокол mM/M и блоковая терапия) сопровождалась существенно чаще дерматологическими токсическими эффектами. Профилактика и лечение кожно-слизистой токсичности включают соблюдение гигиены кожи и слизистых, применение местных (а при развитии фебрильной нейтропении – системных) антибактериальных препаратов, проведение микробиологических исследований при присоединении инфекционных осложнений. В случаях развития стоматита 4-й степени, сопровождающегося болевым синдромом и невозможностью принимать жидкую пищу, обязательным является проведение обезболивания и постановка назогастрального зонда для предотвращения энергетического и алиментарного дефицита либо проводится перевод больного на полное/частичное парентеральное питание. Только комплексный подход в коррекции кожно-слизистой токсичности позволяет полностью завершить программ-

ное лечение, не снижая дозы и не удлиняя сроки введения химиопрепаратов, что лежит в основе успешного лечения ОЛЛ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол лечения острого лимфобластного лейкоза ALL IC-BFM 2002. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№323 от 06.10.2003). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** Protocol for the treatment of acute lymphoblastic leukemia ALL IC-BFM 2002. The study was approved by the local ethics committee of (№323 dated 06.10.2003). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

1. Volejnikova J, Jarosova M, Pospisilova D, et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma*. 2016;63(3):456-61. DOI:10.4149/316\_150910N482
2. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия*. 2016;3(4):302-8 [Aleskerova GA, Shervashidze MA, Popa AV, et al. Treatment Results of All IC-BFM 2002 Protocol in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Onkopediatria*. 2016;3(4):302-8 (in Russian)].
3. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2022;15(2):119-29 [Valiev TT, Shervashidze MA, Osipova IV, et al. Protokol ALL-IC BFM 2002: rezul'taty lecheniia ostrogo limfoblastnogo leikozu u detei v ramkakh mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniia. *Klinicheskaiia onkogematologia. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaiia praktika*. 2022;15(2):119-29 (in Russian)].
4. Fardell JE, Vetsch J, Trahair T, et al. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9). DOI:10.1002/pbc.26489
5. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная Онкология*. 2016;18(1):55-60 [Zaeva GE, Valiev TT, Gavrilenko TF, et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(1):55-60 (in Russian)].
6. Zhang B, Bolognia J, Marks P, Podoltsev N. Cancer Chemother Pharmacol. Enhanced skin toxicity associated with the combination of clofarabine plus cytarabine for the treatment of acute leukemia. 2014;74(2):303-7. DOI:10.1007/s00280-014-2504-y

7. Caldito EG, Pescatore JM, Elsebaie M. Severe multiorgan toxicity after first dose of Capizzi methotrexate in a young adult patient with acute lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e243153.
8. Kataria P, Kendre P, Patel A, et al. Methotrexate-Induced Toxic Epidermal Necrolysis: A Rare Case Report and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(10):740-2.
9. Akinci B, Siviş ZÖ, Şahin A, et al. Stevens-Johnson Syndrome associated with methotrexate treatment for acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):e459-62. DOI:10.5546/aap.2018.eng.e459
10. Newcome J, Geib KB, Thompson P, et al. Acral Skin Rash Caused by Altered Mercaptopurine Metabolism in Maintenance Therapy for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022. DOI:10.1097/MPH.0000000000002434
11. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):60-70 [Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):60-70 (in Russian)].
12. Валиев Т.Т., Семенова В.В., Иконникова А.Ю., и др. Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей. *Современная Онкология.* 2021;23(4):622-7 [Valiev TT, Semenova VV, Ikonnikova AY, et al. Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(4):622-7 (in Russian)].
13. Megías-Vericat JE, Montesinos P, Herrero MJ, et al. Influence of cytarabine metabolic pathway polymorphisms in acute myeloid leukemia induction treatment. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(12):2880-94.

**Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2022**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022**



OMNIDOCTOR.RU