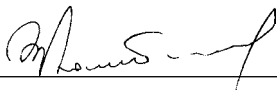


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

11 апреля 2003 г.

Регистрационный № 46-0303

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
РАКОМ ПИЩЕВОДА И КАРДИИ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Авторы: д-р мед. наук, проф. В.В. Жарков, канд. мед. наук В.Т. Малькевич, канд. мед. наук Л.И. Оситрова, С.С. Коробач, А.Ю. Баранов, Е.А. Машевская

ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода и кардии составляет до 30% в общей структуре карцином желудочно-кишечного тракта. У 80–92% больных злокачественные опухоли данной локализации диагностируются в III–IV стадиях, в связи с чем только для 10–15% больных возможно хирургическое и комбинированное лечение.

Злокачественные опухоли пищевода и кардиоэзофагеальной зоны часто (до 30–40%) являются местно-распространенными с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов и прорастанием в окружающие ткани.

Хирургический метод является ведущим в лечении рака указанных локализаций. Однако неудовлетворительные результаты хирургического лечения как единственного метода заставляют искать новые пути решения данной проблемы в сочетании оперативного вмешательства с лучевым воздействием и химиотерапией.

Дополнительные методы воздействия на опухолевый процесс позволяют, с одной стороны, повысить радикальность оперативного вмешательства, с другой, — предупредить регионарное и системное метастазирование.

Проведенные широкомасштабные исследования позволили сформулировать четыре фундаментальных принципа для разработки общей стратегии лечения злокачественных опухолей человека: 1) эффективность любого терапевтического режима обратно пропорциональна массе опухоли; 2) клинически скрытые микрометастазы, как правило, более чувствительны к лекарственному лечению, чем первичная опухоль; 3) моно- или полихимиотерапия (ПХТ) с использованием препаратов, активных на начальных этапах опухолевой диссеминации, обладает более высокой эффективностью в отношении остаточных метастазов после хирургического иссечения первичной опухоли; 4) для достижения наилучших результатов необходимо максимально полное удаление клеток опухоли, каждая из которых может стать источником новых метастазов и привести, таким образом, к смерти больного (De Vita Jr. V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. et al., 1997).

В связи с этим наиболее рациональной, на наш взгляд, является концепция сочетания предоперационной лучевой терапии как фак-

тора снижения вероятности местных рецидивов опухоли и послеоперационной ПХТ как фактора предупреждения генерализации опухолевого процесса.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Показаниями для проведения комбинированного лечения являются:

1. Верифицированный рак пищевода и гастроэзофагеальный рак.
2. Распространение рака пищевода и кардии — T1-4N1-2M0-1a-1b (см. Приложения 2, 3).

Перед началом специального лечения больным должны быть проведены следующие исследования:

1. Первичный осмотр (аускультация, пальпация, перкуссия).
 2. Регистрируются возраст, рост, вес и общее состояние по Карновскому (Приложение 1).
 3. Рентгеноскопия, рентгенография, томография.
 4. Компьютерная томография органов грудной клетки, пищевода и брюшной полости.
 5. Эзофагогастроскопия с биопсией опухоли.
 6. Бронхоскопия.
 7. Ультразвуковое исследование печени, почек и забрюшинного пространства.
 8. Клинический неврологический статус.
 9. Лабораторные тесты: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина и скорость оседания эритроцитов периферической крови.
 10. Биохимические показатели: содержание билирубина, аланин-аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, мочевины, белка сыворотки крови, креатинина, электролитов (Na, K, Cl).
 11. Исследование внешней функции дыхания, ЭКГ.
- Торако- и/или лапароскопия, колоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография головного мозга, скintiграфия костей скелета выполняются по дополнительным показаниям.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА И КАРДИИ

Предоперационная лучевая терапия

У всех больных проводится предоперационное крупнофракционное облучение первичной опухоли и области регионарного метастазирования на линейном ускорителе или гамма-терапевтическом аппарате «Рокус» с величиной суммарной поглощенной дозы 20 Гр при фракционировании 4 фракции по 5 Гр с однодневным перерывом после второй фракции.

Предоперационная лучевая терапия проводится на фоне радиосенсибилизации малыми дозами цисплатина:

– для больных раком пищевода — на фоне внутривенного введения цисплатина в дозе 10 мг за 1 ч до каждого сеанса облучения (суммарная доза 40 мг);

– для больных раком кардии — на фоне эндолимфатического введения цисплатина в дозе 10 мг (однократно) за 2 дня до начала облучения; при невозможности эндолимфатического введения препарата применяется схема с внутривенным введением цисплатина по 10 мг за 1 ч до каждого сеанса облучения.

Хирургическое лечение

Выполняется на 3-и сутки после завершения лучевой терапии по стандартной методике с одномоментной гастроэзофагопластикой и формированием двухрядных инвагинационных пищеводно-желудочных и пищеводно-кишечных анастомозов.

Объем оперативного вмешательства определяется распространенностью опухолевого поражения и включает в себя:

– операцию типа Lewis — субтотальную резекцию пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой перемещенным желудком абдоиноторакальным доступом;

– экстирпацию пищевода торакоабдоиноцервикальным или абдоинотрансхиатальноцервикальным доступом с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой целым желудком или желудочным стеблем из большой кривизны с анастомозом на шее;

– проксимальную резекцию желудка или гастрэктомию с резекцией нижней трети пищевода доступом по Garlock, сочетанным

абдоминоторакальным доступом или абдоминальным доступом по Савиных.

Во всех случаях показано удаление регионарных медиастинальных лимфоузлов N1 уровня и абдоминальных лимфоузлов N1-2 уровней (лимфодиссекция в объеме D2).

При комбинированных операциях с резекцией трахеи, главных бронхов, аорты и других жизненно важных структур возможна отсроченная пластика пищевода.

Послеоперационный период

1. Проводится 5–7-дневная трансназальная зондовая декомпрессия желудочного трансплантата.

2. Проводится 10–14-дневная инфузионная терапия, включающая переливание 10% раствора глюкозы, солевых растворов, растворов аминокислот, альбумина, протеина, одногруппной плазмы и эритроцитарной массы.

3. Контроль суточного диуреза.

4. При обычном течении послеоперационного периода проводится антибиотикотерапия, включающая сочетание ампициллина и гентамицина, при осложненном течении назначаются препараты цефалоспоринового ряда.

5. При продуктивном бронхите проводятся санационные бронхоскопии.

6. Рентгенография органов грудной клетки в 1-е сутки после операции.

7. Рентгеноконтрастное исследование анастомоза на 6–7-е сутки после операции.

8. На 7–10-е сутки начинается энтеральное кормление.

9. В течение всего послеоперационного периода проводится лечебный массаж и дыхательная гимнастика.

Адьювантная полихимиотерапия

Первый курс ПХТ проводится на четвертой неделе после радикальной операции при неосложненном течении послеоперационного периода.

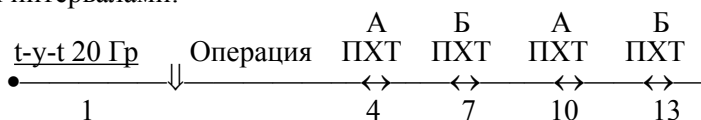
После пробных и паллиативных операций больные получают химиолучевую терапию.

В случае несостоятельности швов анастомоза и/или некроза перемещенного желудка, потребовавших повторного оперативного вмешательства с резекцией зоны осложнения и формированием эзофаго- и гастростомы, курсы ПХТ не проводятся.

Не проводятся курсы ПХТ больным с гнойно-септическими осложнениями (медиастинит, эмпиема плевры, абсцедирующая пневмония, абсцесс брюшной полости, панкреатический свищ), требующими длительной (более 1 мес.) санационной и противовоспалительной терапии.

В случае несостоятельности швов анастомоза на шее с тенденцией к спонтанному заживлению пищеводно-шейного свища, а также при излеченной послеоперационной пневмонии 1-й курс ПХТ проводится на пятой или шестой неделе после операции.

Всего больные должны получить 4 курса ПХТ с трехнедельными интервалами:



Примечание: цифрами обозначены недели до и после операции.

Накануне каждого цикла ПХТ определяется количество лейкоцитов и тромбоцитов, проводится проба Реберга, изучается сократительная функция миокарда с помощью эхокардиографии. При уровне лейкоцитов в периферической крови более $3,0 \times 10^9$ и тромбоцитов более 100×10^9 введение химиопрепаратов проводится в полной дозе, при более низких показателях следует отложить цикл до их восстановления. Противопоказаниями к проведению ПХТ также являются снижение фракции выброса миокарда менее 50% (по данным эхокардиографии) и показателей фильтрации креатинина ниже 50% (проба Реберга) (Приложение 4).

При вторичной анемии (Hb <90–100 г/л) допускается переливание одногруппной эритроцитарной массы.

При выраженном демпинг-синдроме, диарее и астенизации курсы ПХТ проводятся на фоне корригирующей инфузионной терапии при индексе Карновского 80 и выше.

При возникновении поздних гнойно-воспалительных осложнений больной подлежит безотлагательной госпитализации в

торакальное отделение для консервативного или хирургического лечения.

В случае развития у больного метастатического первично-множественного рака проводится специальное лечение.

При рецидиве опухоли больному показано проведение курса лучевой терапии СОД 40 Гр в режиме обычного фракционирования дозы при индексе Карновского 80 и выше.

В случае генерализации опухолевого процесса больному показано симптоматическое лечение по месту жительства.

Режимы полихимиотерапии

ПХТ представляет собой чередование двух комбинаций препаратов.

Для больных раком пищевода:

- комбинация А: цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день; 5-фторурацил 1000 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни;
- комбинация Б: навельбин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 5-й дни; цисплатин 80 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Метод применения:

1. Цисплатин вводится в течение одночасовой инфузии на 500 мл физиологического раствора с предварительной гидратацией и последующей стимуляцией диуреза. В конце введения химиопрепарата внутримышечно вводится 2,0 мл дексона (8 мг дексаметазона) и 2,0 метоклопрамида с целью предупреждения тошноты и рвоты.
2. 5-фторурацил вводится в течение 24-часовой внутривенной инфузии.
3. Навельбин вводится на 50 мл физиологического раствора внутривенно медленно в течение 5–10 мин.

При отсутствии навельбина возможно проведение 4 курсов ПХТ по схеме А.

Для больных раком кардии:

- комбинация А: лейковорин 300 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни; этопозид 120 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни; 5-фторурацил 500 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни;
- комбинация Б: адриамицин 20 мг/м² внутривенно в 1-й и 7-й дни (или эпирубицин 30 мг/м²); цисплатин 40 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни; этопозид 120 мг/м² внутривенно в 4–6-й дни.

Метод применения:

1. Лейковорин вводится на 50 мл физиологического раствора в течение 10 мин.

2. Этопозид вводится на 400 мл физиологического раствора в течение 50-минутной внутривенной инфузии.

3. 5-фторурацил вводится на 100 мл физиологического раствора внутривенно в течение 10 мин.

4. Адриамицин вводится внутривенно медленно в течение 3–5 мин.

5. Цисплатин вводится в течение одночасовой инфузии на 500 мл физиологического раствора с предварительной гидратацией и последующей стимуляцией диуреза. В конце введения химиопрепарата внутримышечно вводится 2,0 мл дексона (8 мг дексаметазона) и 2,0 метоклопрамида с целью предупреждения тошноты и рвоты.

При отсутствии адриамицина возможно проведение 4 курсов ПХТ по схеме А.

Побочные реакции

Возможны следующие побочные реакции: тошнота, рвота, лейкопения, головная боль, тромбоцитопения, алоpecia, сенсорная нейропатия, нефротоксичность.

Может наблюдаться случайная кардиотоксичность (адриамицин), одышка, бронхоспазм (навельбин), почечная недостаточность, гепатотоксичность, стоматит, фарингит, острая лихорадка (этопозид), ототоксичность (цисплатин).

При развитии побочных реакций проводится соответствующая симптоматическая терапия.

Следует прекратить введение адриамицина при первом появлении кардиотоксичности, введение цисплатина — при первом появлении признаков нефротоксичности.

Если степень побочных и токсических реакций соответствует 3–4 баллам по шкале ВОЗ (Приложение 4), курс ПХТ прерывается и проводится компенсаторная терапия. Решение о продолжении адъювантного лечения принимается индивидуально при последующей госпитализации больного.

Контроль за больными

После лечения контроль за больными осуществляется каждые 3 мес. в течение первого года и каждые 6 мес. в течение последующих 2 лет.

При каждом контроле обязательно проводятся клинический осмотр, общий анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки и рентгеноконтрастное исследование пищевода проводятся один раз в 6 мес. в течение первых двух лет, в последующем — один раз в 12 мес.

При соответствующих показаниях производится госпитализация больного и выполняются дополнительные исследования: эндоскопия, компьютерная томография, биопсия периферических лимфоузлов, радиоизотопное исследование.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

1. Возраст свыше 70 лет.
2. Первично-множественный рак.
3. Сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность II ст. и выше.
4. Активная форма туберкулеза легких и других органов.
5. Рентгенологически определяемый медиастинит, пищеводно-бронхиальный или пищеводно-легочный свищ.
6. Пищеводно-желудочное кровотечение.
7. Эндоскопически определяемое прорастание опухоли пищевода в трахею и главные бронхи.
8. Нарушения мозгового кровообращения, а также посттравматический синдром, сопровождающиеся органической неврологической симптоматикой.
9. Острые тромбозы любой локализации.
10. Почечная и печеночная недостаточность.
11. Сурдомутизм и шизофрения.
12. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

13. Асцит и плеврит.
14. Дефицит массы тела более 30%.
15. Документированный отказ больного от предлагаемых вариантов лечения.

Приложение 1

Шкала Карновского для оценки общего состояния больного

Нормальная активность, отсутствие жалоб и симптомов	100%
Появление необычной усталости при нормальной активности. Минимальные проявления опухоли при хорошем общем состоянии	90%
Нормальная активность, но с некоторым усилием. Общее состояние нарушено. Наблюдается несколько симптомов опухоли	80%
Может себя обслуживать, но нормальная активность и трудовая деятельность невозможны	70%
Нет вынужденного постельного режима, но периодически нуждается в уходе, посторонней помощи	60%
Необходим постоянный уход и медицинское обслуживание	50%
Необходимо постоянное обслуживание медицинской сестры, постельный режим и специальное лечение. Госпитализация необязательна	40%
Состояние тяжелое. Желательна госпитализация, но нет непосредственной угрозы для жизни	30%
Показаны госпитализация и поддержание жизни специальными лечебными мероприятиями	20%
Умиравший больной; лечение неэффективно	10%

ЖЕЛУДОК

TNM клиническая классификация

T — первичная опухоль

T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T₀ — первичная опухоль не определяется.

T_{is} — преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии базальной мембраны (*carcinoma in situ*).

T₁ — опухоль инфильтрирует стенку желудка до подслизистого слоя.

T₂ — опухоль инфильтрирует мышечный слой стенки желудка до субсерозной оболочки.

T₃ — опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры.

T₄ — опухоль распространяется на соседние структуры.

N — регионарные лимфатические узлы

N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N₀ — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

N₁ — имеются метастазы в перигастральных(-ом) лимфоузлах(-е) не далее 3 см от края первичной опухоли.

N₂ — имеются метастазы в перигастральных(-ом) лимфоузлах(-е) на расстоянии более 3 см от края первичной опухоли или в лимфоузлах, располагающихся вдоль левой желудочной, общей печеночной, селезеночной или чревной артерий.

M — отдаленные метастазы

M_x — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M₀ — нет признаков отдаленных метастазов.

M₁ — имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀				
Стадия IA	T ₁	N ₀	M ₀	Стадия IIIA	T ₂	N ₂	M ₀
					T ₃	N ₁	M ₀
Стадия IB	T ₁	N ₁	M ₀		T ₄	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀	Стадия IIIB	T ₃	N ₂	M ₀
					T ₄	N ₁	M ₀
Стадия II	T ₁	N ₂	M ₀		T ₄	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀	Стадия IV	любая T	любая N	любая M ₁
	T ₃	N ₀	M ₀				

ПИЩЕВОД

TNM клиническая классификация

T — первичная опухоль

T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T₀ — первичная опухоль не определяется.

T_{is} — преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии базальной мембраны (*carcinoma in situ*).

T₁ — опухоль инфильтрирует слизистую и подслизистый слой стенки пищевода.

T₂ — опухоль инфильтрирует мышечную оболочку стенки пищевода.

T₃ — опухоль инфильтрирует слои стенки пищевода, включая адвентицию.

T₄ — опухоль распространяется на соседние структуры средостения.

N — регионарные лимфатические узлы

N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.

N₀ — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

N₁ — имеется поражение регионарных лимфоузлов метастазами.

M — отдаленные метастазы

M_x — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M₀ — нет признаков отдаленных метастазов.

M₁ — имеются отдаленные метастазы.

Карциномы нижнегрудного отдела пищевода: **M_{1a}** — метастазы в чревных лимфоузлах; **M_{1b}** — другие отдаленные метастазы.

Карциномы среднегрудного отдела пищевода: **M_{1a}** — нет применения; **M_{1b}** — нерезионарные лимфоузлы и/или отдаленные метастазы.

Карциномы верхнегрудного отдела пищевода: **M_{1a}** — метастазы в шейных лимфоузлах; **M_{1b}** — другие отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIБ	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Стадия III	T3	N1	M0
	T4	любая N	M0
Стадия IV	любая T	любая N	M1
Стадия IVA	любая T	любая N	M1a
Стадия IVБ	любая T	любая N	M1b

Клиренс креатинина (проба Реберга)

$$\frac{\text{Концентрация креатинина в моче}}{\text{Концентрация креатинина в сыворотке крови}} \times \text{минутный диурез} = \text{клиренс креатинина (показатель клубочковой фильтрации)}$$

Клиренс креатинина определяется при помощи пробы Реберга. Для этого больной собирает суточную мочу. Определяется минутный диурез путем деления суточного объема мочи на время сбора мочи в минутах. Затем определяется концентрация креатинина в собранной суточной моче и сыворотке крови. Результат деления этих величин умножают на минутный диурез, что в конечном итоге дает значение клиренса креатинина — важного показателя уровня клубочковой фильтрации.

Правила сбора исследуемого материала (мочи, крови) для пробы Реберга. Во время проведения пробы Реберга при исследовании в стационарных условиях больной должен оставаться в постели, не принимать пищу. Утром больной выпивает 400–600 мл воды и опорожняет мочевой пузырь; фиксируется время. Через 0,5 ч из вены берут 5–6 мл крови для определения креатинина и еще через 0,5 ч после этого (1 ч после первого мочеиспускания) в течение 2 ч собирают мочу и определяют ее объем. Кровь и собранная моча доставляются в биохимическую лабораторию. В направлении указывается время, в течение которого собиралась моча.

Рекомендации ВОЗ (1979) по оценке степени острых и подострых побочных и токсических проявлений лечения**

Токсические эффекты	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Гемоглобин	≥110 г/л	95–100 г/л	80–94 г/л	65–79 г/л	<65 г/л
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	≥4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
Транулоциты (10 ⁹ /л)	≥2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	≥100	75–79	50–74	25–49	<25
Геморрагия	нет	петехии	умеренная	большая	анемия
Билирубин	≤1,25 × N*	1,26–2,5 × N*	2,6–5 × N*	5,1–10 × N*	>10 × N*
Трансаминазы (АсАТ/АлАТ)	≤1,25 × N*	1,26–2,5 × N*	2,6–5 × N*	5,1–10 × N*	>10 × N*
Щелочная фосфатаза	≤1,25 × N*	1,26–2,5 × N*	2,6–5 × N*	5,1–10 × N*	>10 × N*
Слизистая оболочка полости рта	без изменений	эритема, болезненность	эритема, язвы, может есть твердую пищу	язвы, употребляет жидкую пищу	питание невозможно
Тошнота, рвота	нет	тошнота	изредка рвота	рвота, требующая лечения	неукротимая рвота
Диарея	нет	преходящая, менее 2 дней	терпимая, но более 2 дней	нестерпимая, требующая лечения	геморрагическая, обезвоживание
Мочевина крови и креатинин	≤1,25 × N*	1,26–2,5 × N*	2,6–5 × N*	5,1–10 × N*	>10 × N*
Протеинурия	нет	<3 г/л	3–10 г/л	10 г/л	почечный синдром
Гематурия	нет	микроскопически	значительная	значительная, слюски	обструктивная уропатия

Продолжение Приложения 5

Токсические эффекты	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Сердечный ритм	без изменений	синусовая тахикардия 110/мин в покое	однофокусная экстрасистолия, артериальная аритмия	многофокусная экстрасистолия	желудочковая тахикардия
Сердечная функция	без изменений	бессимптомное с наличием признаков нарушения сердечной функции	не требующая терапии проходящая симптомная дисфункция	реагирующая на терапию симптомная дисфункция	не реагирующая на терапию симптомная дисфункция
Перикардит	нет	бессимптомный выпот	симптомный выпот, не требующий отсасывания, кровоизлияние	тампонада, требующая отсасывания	тампонада, требующая хирургического вмешательства
Сознание больного	бодрствование	перемежающееся состояние бодрствования и сна	сонливость менее 50% дня	сонливость более 50% дня	кома
Периферическая нейротоксичность	нет	парестезия и/или снижение сухожильных рефлексов	сильно выраженная парестезия или легкая мышечная слабость	нестерпимая парестезия и/или значительная потеря моторики	паралич
Запор	нет	легкий	умеренный	метеоризм	метеоризм и рвота
Боли	нет	легкие	умеренные	острые	неукротимые

Окончание Приложения 5

Токсические эффекты	0 баллов без изменений	1 балл слабые симптомы	2 балла одышка при нагрузке	3 балла одышка в покое	4 балла постельный режим
Легкие	норма	38° С	38–40° С	выше 40° С	лихорадка и гипотония
Температура тела	норма	38° С	38–40° С	выше 40° С	лихорадка и гипотония
Аллергия	нет	отек	бронхоспазм, в лечении не нуждается	бронхоспазм, необходима терапия	анафилаксия
Кожа	без изменений	эритема	сухое шелушение, везикулы, зуд	влажное шелушение, изъязвление	экфолиативный дерматит, некроз, требующий хирургического вмешательства
Волосы	без изменений	минимальное выпадение	умеренная гнездная алопеция	полная обратимая алопеция	необратимая алопеция

* верхняя граница нормы

** WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, WHO offset publication N 48, WHO, Geneva, 1979