

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака яичников устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен во время операции или путем взятия биопсии на дооперационном этапе. К злокачественным эпителиальным опухолям яичников относят следующие гистологические типы:

- серозная карцинома;
- эндометриоидная карцинома;
- муцинозная карцинома;
- светлоклеточная карцинома;
- злокачественная опухоль Бреннера;
- переходноклеточная карцинома;
- плоскоклеточная карцинома;
- смешанная эпителиальная карцинома;
- недифференцированная карцинома.

### Минимальный объем обследования:

- сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- физикальный осмотр;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- анализ крови на СА125;
- для женщин до 40 лет показан анализ крови на АФП и бета-хорионический гонадотропин для исключения герминогенных опухолей, а также анализ крови для определения уровня ингибина с целью исключения стромальных опухолей;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, шейно-надключичной области и забрюшинного пространства;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ФГДС;
- колоноскопия.

Окончательное стадирование по TNM и FIGO осуществляется после лапаротомии (табл. 1).

### Оптимальный объем обследования подразумевает дополнительные выполнение следующих процедур:

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- для женщин старше 40 лет целесообразно выполнение маммографии для исключения метастазов рака молочной железы в яичники;
- определение HE4 в сыворотке крови и вычисление индекса ROMA;
- в случае обнаружения в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно рака молочной железы и яичников, а также рака предстательной железы и поджелудочной железы) целесообразно генетическое консультирование и определение герминальной мутации генов BRCA1 и 2.

**Таблица 1. Стадирование рака яичников по TNM и FIGO\* (7-е издание, 2010).**

TNM	FIGO	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2c	IIC	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
T3a	IIIA	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении

TNM	FIGO	
T3 и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (подчревных, общих/наружных подвздошных, боковых крестцовых, парааортальных или паховых лимфоузлах)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы). Примечание: метастазы в капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV

- \* Международная Федерация Акушерства и Гинекологии (FIGO) изменила стадирование рака яичников с 1 января 2014 г. Изменения достаточно существенны. Например, вводятся три варианта IC стадии, три варианта IIIA стадии, а также два варианта IV стадии. Практические рекомендации по диагностике и лечению рака яичников основаны на прежней классификации FIGO, которая в настоящее время используется на территории РФ. Новая классификация FIGO опубликована и доступна по ссылке [https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging\\_1.10.14.pdf](https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf)

## ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Лечение всех стадий рака яичников целесообразно начинать с выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе. Оптимальный объем циторедуктивной операции предполагает выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса. Желательно выполнение срочного патоморфологического исследования для определения гистологического строения опухоли. Если при лапаротомии предполагается ранняя стадия заболевания (стадия I-II), необходимо обязательное выполнение процедур хирургического стадирования. Хирургическое стадирование рака яичников включает следующие обязательные манипуляции.

- Срединный разрез передней брюшной стенки, что позволяет осмотреть всю брюшную полость.
- Если обнаружен асцит, жидкость аспирируют для цитологического исследования. При отсутствии асцита выполняют смывы с брюшины малого таза и латеральных каналов с последующим цитологическим исследованием.
- Все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейку, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают, все подозрительные участки подвергают биопсии. Вся поверхность брюшины должна быть осмотрена. Спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен.
- Даже если проведенный осмотр не подтвердил наличие метастазов, выполняют биопсию брюшины боковых поверхностей малого таза, прямокишечно-маточного

углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов и правого и левого куполов диафрагмы (8 образцов).

- При всех стадиях заболевания с целью хирургического стадирования показана выборочная лимфаденэктомия, даже если лимфоузлы при визуальной и пальпаторной ревизии выглядят интактными. В рамках достижения оптимальной циторедукции рекомендована регулярная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия даже при отсутствии визуальных признаков метастазирования. Подлежат удалению тазовые лимфоузлы, локализующиеся в области наружных и внутренних подвздошных сосудов и медиальнее, в obturatorной ямке, кпереди от obturatorного нерва и, предпочтительно, в области общих подвздошных сосудов и латеральнее, а также парааортальные и паракавалыные лимфоузлы билатерально до уровня почечных сосудов. Хотя влияние системной лимфаденэктомии на продолжительность жизни еще не доказана, ряд исследований свидетельствуют об улучшении отдаленных результатов лечения при ее выполнении больным, прооперированным в оптимальном объеме.
- Удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и в случае подозрения на его поражение.

**Объем остаточной опухоли после операции должен быть обязательно задокументирован хирургом в выписном эпикризе.**

Тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия), в виде исключения возможна у молодых больных раком яичников IA стадии, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных карциномах и последующем адекватном регулярном тщательном диспансерном наблюдении. При получении эндометриоидного гистотипа в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия.

При IV стадии расширенное хирургическое лечение показано в случае, если возможно выполнить полное удаление всех очагов (или по крайней мере до максимального размера  $< 1$  см).

Решение о проведении химиотерапии после операции зависит от стадии заболевания:

- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G1 и несветлоклеточным гистологическим типом не нуждаются в проведении адьювантной химиотерапии при условии оптимального стадирования;
- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G2 требуют проведения как минимум 4 курсов адьювантной платиносодержащей химиотерапии при условии адекватного стадирования;
- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G3 или светлоклеточным гистологическим типом требуют проведения шести курсов адьювантной платиносодержащей химиотерапии;

- лечебная платиносодержащая химиотерапия показана всем больным с IC, II, III, IV стадиями.

**Минимальный объем адьювантной/ I линии химиотерапии:** карбоплатин AUC6–7 в/в в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов или режим CAP (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов). Комбинация CP (производное платины и циклофосфан) не рекомендуется к использованию у больных раком яичников в связи с более низкой клинической эффективностью.

В таблице 2 представлены **оптимальные режимы адьювантной/ I линии химиотерапии.**

**Таблица 2. Химиотерапия первичного рака яичников.**

Показания	Режим химиотерапии
Больные с IA, IB стадиями при наличии факторов риска, все больные с IC–IV стадиями, а также больные, которым не выполнена циторедуктивная операция	1) Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-й день, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*;
	2) Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного курса при адекватной гидратации, 6 курсов*;
	3) Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1-й, 8-й, 15-й дни, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*;
	4) Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1-й день, цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного курса при адекватной гидратации, 6 курсов*;
	5) Паклитаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час еженедельно, карбоплатин AUC 2 в/в 1 час еженедельно 18 введений*;
	6) Внутривенная химиотерапия**: Паклитаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в кап. 3 часа в 1-й день, Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в/внутрино кап. (гидратация 2000 мл в/б) во 2-й день, Паклитаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/б кап (гидратация 2000 мл в/б) в 8-й день 21-дневного курса, 6 курсов

\* При III–IV стадии возможно добавление бевацизумаба. Назначение бевацизумаба может быть показано при III стадии и остаточных очагах более 1 см после циторедуктивной операции или если циторедуктивная операция не выполнена и не планируется в ближайшем будущем, а также при всех IV стадиях. Бевацизумаб используется в дозе 7,5 мг/кг в/в с интервалом 3 недели в течение 12 мес. (или до прогрессирования, если оно наступит раньше), начиная с I или II курса химиотерапии.

\*\* При выполнении оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе возможна интраоперационная установка внутривенного порта или катетера для проведения внутривенной химиотерапии. Если остаточные очаги по брюшине больше 1 см в диаметре или выявлено вторичное поражение забрюшинных лимфатических узлов или висцеральное метастазирование, проведение внутривенной химиотерапии не имеет смысла.

Начало лечения с предоперационной химиотерапии является возможной опцией, однако четкие показания для такой последовательности в настоящий момент не опре-

делены. К категории больных, нуждающихся в предоперационной химиотерапии, могут относиться пациентки с плохим соматическим статусом, наличием тяжелой сопутствующей патологии, а также больные с крайне выраженной распространенностью опухолевого процесса, делающей невозможным выполнение оптимальной циторедукции.

Эти больные нуждаются в выполнении промежуточной циторедуктивной операции в возможно короткие сроки (после 2-3 курсов индукционной химиотерапии). После операции больным проводится дополнительно 3-4 курса химиотерапии по той же схеме вне зависимости от достигнутой степени лечебного патоморфоза.

В случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне химиотерапии первой линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка назначения монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов (см. таблицу 3). Поскольку эффективность химиотерапии в этом случае низка, альтернативой может служить поддерживающая симптоматическая терапия или участие в клинических исследованиях.

Во всех других случаях целесообразно прекратить лечение после проведения 6 (максимум 8) курсов химиотерапии и перейти к проведению динамического наблюдения до признаков прогрессирования заболевания. Поддерживающая терапия за исключением бевацизумаба оказалась неэффективной

## **ПРИНЦИПЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Принципы динамического наблюдения за больными раком яичников после проведенного первичного лечения до конца не определены. Результаты крупного международного исследования MRC OV-05 продемонстрировали отсутствие необходимости тщательного инструментального обследования больных с целью максимально раннего выявления рецидива. Целесообразно начало химиотерапии II линии при появлении клинических симптомов у больной. Раннее начало химиотерапии II линии, например, при возникновении маркерного рецидива, не увеличивает продолжительность жизни, но ухудшает ее качество в связи с возникновением побочных эффектов. С другой стороны, возможна польза от оптимально выполненных повторных циторедукций при возникновении рецидива у больных, которым ранее выполнена оптимальная циторедуктивная операция и длительность бесплатинового интервала после окончания химиотерапии у которых составила более 1 года. По этой причине члены рабочей группы предлагают следующий алгоритм наблюдения за больными:

- анализ крови на СА125 1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет, 1 раз в 4 месяца в течение 3-го года, далее каждые 6 месяцев;
- осмотр гинеколога 1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет, 1 раз в 4 месяца в течение 3-го года, далее каждые 6 месяцев;

- углубленное обследование (УЗИ/КТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки) показано при росте СА125, появлении жалоб со стороны больной или находок при гинекологическом осмотре.

## ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Прогрессированием рака яичников является наличие любого из нижеуказанных критериев:

- 1) клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование;
- 2) прогрессирование по росту СА125, подтвержденное повторным анализом с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:
  - рост СА125 в два раза выше верхней границы нормы, если ранее он находился в пределах нормы,
  - рост СА125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации СА125 не зафиксировано.

Критерии прогрессирования рака яичников НЕ являются показанием для начала новой линии химиотерапии, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например, для оценки длительности бесплатинового интервала.

Рост очагов при наличии жалоб со стороны больной, связанных с прогрессированием опухолевого процесса, является показанием для химиотерапии II и последующих линий. Выбор режима химиотерапии основан на длительности бесплатинового интервала, который рассчитывается от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования. Выделяют следующие типы рецидивов:

- платиночувствительный рецидив: длительность бесплатинового интервала превышает 6 месяцев;
- платинорезистентный рецидив: длительность бесплатинового интервала составляет менее 6 месяцев;
- платинорефрактерный рецидив: прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано во время химиотерапии первой линии либо сразу после ее завершения.

При платиночувствительном рецидиве заболевания показано назначение комбинации производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной больной (см. таблицу 3). При длительности бесплатинового интервала более 12 месяцев возможно повторное назначение комбинации производного платины и таксанов для лечения рецидива. При длительности бесплатинового интервала от 6 до 12 месяцев возможна монокимиотерапия неплатиновым препаратом или назначение двух неплатиновых агентов с целью увеличения бесплатинового интервала более 12 мес. или при невозможности назначить препараты платины в данный

момент времени (токсичность), тем самым выиграв время и назначив комбинацию с производным платины при возникновении второго рецидива.

При длительности бесплатинового интервала менее 6 месяцев, включая случаи платинорефрактерного рака, показано либо симптоматическое лечение, либо попытка монокимиотерапии неплатиновым препаратом (таблица 3).

При использовании в качестве химиотерапии первой линии бестаксановой комбинации включение таксанов в качестве химиотерапии второй линии является предпочтительным (в комбинации с производными платины при платиночувствительном рецидиве и монокимиотерапии таксанами при платинорезистентном).

Алгоритм назначения лечения при последующих рецидивах заболевания аналогичен вышеописанному.

Отдельные больные с длительностью бесплатинового интервала более 6 месяцев при ограниченной распространенности опухолевого процесса могут рассматриваться как кандидаты для повторных циторедуктивных вмешательств при условии, что первая операция носила оптимальный характер. На эффективность данной стратегии указывают небольшие проспективные и ретроспективные данные, лишенные группы контроля.

**Таблица 3. Допустимые режимы химиотерапии II и последующих линий (средняя продолжительность химиотерапии второй линии составляет 4-6 курсов)\*.**

Показания	Режим химиотерапии
Бесплатиновый интервал более 6 месяцев	<p>Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-ый день 21-дневного курса в сочетании с одним из нижеследующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21-дневного курса (или 60-80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-ый дни 21-дневного курса),</li> <li>– доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21-дневного курса,</li> <li>– доксорубин 40-50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21-дневного курса,</li> <li>– липосомальный доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21-дневного курса,</li> <li>– гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-ой дни 21-дневного курса,</li> <li>– винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-ой дни 21-дневного курса,</li> <li>– этопозид 100 мг внутрь в 1-й–7-й дни 21-дневного курса</li> </ul>
Бесплатиновый интервал <6 мес., включая платинорефрактерный рак	<p>I. Химиотерапия одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– этопозид 100 мг внутрь в 1-й–10-й дни 21-дневного курса,</li> <li>– доксорубин 50-60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса,</li> <li>– винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного курса,</li> <li>– топотекан 1,25 мг/м<sup>2</sup> 1-й–5-й дни 21-дневного курса,</li> <li>– топотекан 3,7-4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного курса,</li> <li>– липосомальный доксорубин 40-50 мг/м<sup>2</sup> в 1-ый день 28-дневного курса,</li> <li>– гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного курса,</li> <li>– паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного курса.</li> </ul> <p>II. Метрономная химиотерапия: метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день 2 дня в неделю и эндоксан 50 мг внутрь ежедневно без перерыва</p> <p>III. Гормонотерапия: летрозол 2,5 мг в сутки внутрь, тамоксифен 40 мг в сутки внутрь, мегестрол 160 мг в сутки внутрь</p> <p>Симптоматическая терапия</p>



- \* Возможно добавление бевацизумаба (в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели до прогрессирования) к химиотерапии с целью увеличить время до прогрессирования, при условии, если бевацизумаб не назначался в рамках первой линии химиотерапии. При платиночувствительных рецидивах бевацизумаб изучался в комбинации с гемцитабином и карбоплатином (исследование OCEANS), при платинорезистентном рецидиве в комбинации с еженедельным паклитакселом, пегелированным липосомальным доксорубицином и топотеканом (исследование AURELIA).

## ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Учитывая сравнительно низкую эффективность химиотерапии при муцинозном и светлоклеточном раке, ниже представлены некоторые альтернативные режимы химиотерапии как первой линии, так и рецидивов для этих гистологических типов:

- иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1 день 28-дневного курса,
- оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1 день+ капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-й–14-й дни 21-дневного курса,
- иринотекан 140 мг/м<sup>2</sup> + митомицин 7 мг/м<sup>2</sup> в 1 день 21-дневного курса.

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Биология опухоли рака яичников характеризуется низкой чувствительностью к лучевой терапии. Единичные исследования продемонстрировали эффективность лучевой терапии при светлоклеточном подтипе рака яичников. Научной общественностью обсуждаются вопросы об облучении всей брюшной полости, однако данная методика оказывается не всегда осуществимой даже в специализированных центрах. В настоящий момент нет четких показаний к назначению лучевой терапии в качестве лечебного метода воздействия на опухоль яичников. В большинстве случаев лучевая терапия может быть использована как паллиативный метод на прогрессирующие резистентные очаги опухоли или при отсутствии перспектив лекарственного лечения.

**Рисунок 1. Обследование и планирование лечения при первичном раке яичников.**



- 1 Аспирация асцита или смыва из брюшной полости для цитологического исследования; удаление или биопсия всех подозрительных на метастазы образований в брюшной полости, при отсутствии подозрительных образований – взятие биопсий брюшины таза, латеральных каналов, а также биопсии брюшины диафрагмальной области или соскоба для окраски по Папаниколау; селективная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия на стороне пораженного яичника, удаление аппендикса при муцинозном раке.
- 2 Режимы адьювантной/ I линии химиотерапии представлены в тексте рекомендаций и в таб. 2.

**Рисунок 2. Адьювантная/ I линия химиотерапии при раке яичников.**



**Рисунок 3. Наблюдение больных раком яичников и лечение рецидивов.**



- 3 Бесплатиновый интервал рассчитывается от даты последнего введения производного платины до прогрессирования заболевания (маркерного рецидива или появления новых очагов по результатам обследования).

**Рисунок 4. Лечение рецидивов рака яичников.**



- 4 Бесплатиновый интервал рассчитывается от даты последнего введения производного платины до прогрессирования заболевания (маркерного рецидива или появления новых очагов по результатам обследования).
- 5 Режимы химиотерапии второй линии представлены в таб. 3.