



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
злокачественных новообразований плаценты
(ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ)**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А., Хохлова С.В.**

2. Классификация, принципы диагностики
3. Лечение
 - 3.1. Неполный и полный пузырный занос
 - 3.2. Злокачественные трофобластические опухоли
4. Лечение рецидивов трофобластических опухолей
5. Приложение

2. Классификация, принципы диагностики

К трофобластической болезни относят редкие опухоли, возникающие у женщин преимущественного репродуктивного возраста. Опухоли трофобласта всегда ассоциированы с беременностью и могут манифестировать как во время беременности, так и после ее завершения (от нескольких дней до нескольких лет). Они также могут иметь место и при эктопической беременности. Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) объединяет несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Злокачественные трофобластические опухоли (ТО) отличает высокая злокачественность, быстрое метастазирование и, при этом, высокая частота излечения только при помощи химиотерапии даже при отдаленных метастазах. После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства молодых женщин.

Этиология и патогенез. ТО возникают в результате малигнизации различных элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток), что обязательно ассоциируется с беременностью. Злокачественные трофобластические опухоли могут развиваться во время беременности, после родов, аборта, внематочной беременности, но чаще - после пузырного заноса, являющегося результатом генетических нарушений беременности.

В соответствии с гистологической классификацией выделены следующие формы трофобластических неоплазий.

Гистологическая классификация трофобластических неоплазий (FIGO, 2003г.)

Пузырный занос

- а) Полный пузырный занос.

б) Частичный пузырный занос.

Инвазивный пузырный занос

- Метастатический пузырный занос.
- Хориокарцинома.
- Трофобластическая опухоль плацентарного ложа.
- Эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Гистологическая форма трофобластической опухоли имеет важное прогностическое значение.

Диагностика пузырного заноса основана на следующих критериях:

- оценка клинических симптомов во время беременности;
- ультразвуковая томография органов малого таза;
- определение сывороточного уровня бета-хорионического (ХГ)

гонадотропина (при нормальной беременности пик ХГ – в 9-10 недель, не выше 150 000 мМЕ/мл, с последующим снижением уровня).

Тактика врача при пузырном заносе:

- вакуум-эвакуация пузырного заноса с контрольным острым кюретажем;
- гистологическое исследование материала;
- пациентки с резус-отрицательной кровью и частичным пузырным заносом должны получить анти-резус иммуноглобулин;
- в последующем – тщательный мониторинг в течение 1 года.

Мониторинг после удаления пузырного заноса:

- еженедельное исследование сывороточного уровня бета – ХГ до получения 3 последовательных отрицательных результатов, затем – ежемесячно – до 6 месяцев, далее 1 раз в 2 месяца – следующие 6 месяцев;
- УЗКТ органов малого таза – через 2 недели после эвакуации ПЗ, далее – ежемесячно до нормализации уровня ХГ;
- рентгенограмма легких после эвакуации ПЗ, далее – через 4 и 8 недель при динамическом снижении ХГ;
- обязательное ведение пациенткой менограммы не менее 3 лет после ПЗ.

Особенности мониторинга уровня ХГ после удаления ПЗ. В норме

уровень бета-ХГ нормализуется через 4–8 недель после эвакуации ПЗ. Повышенный уровень ХГ после 8 недель может свидетельствовать о развитии ЗТО, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза и рентгенограмма легких). Допустимо наблюдение до 16 недель только при динамическом снижении уровня ХГ.

Химиотерапия после удаления пузырного заноса при динамическом снижении уровня ХГ до нормальной величины не проводится.

Исключение: пациентки, у которых невозможен мониторинг после удаления ПЗ.

Рекомендуется: химиотерапия в стандартном режиме метотрексат, лейковорин, 3 курса с последующим обследованием.

Контрацепция и прогноз. Контрацепция рекомендуется в течение 1 года после нормализации уровня ХГ, предпочтительнее – оральными контрацептивами. Непосредственное излечение после удаления ПЗ – 80%, в 20% возможно развитие злокачественной трофобластической опухоли.

Развитие злокачественной трофобластической опухоли происходит в 50 % после пузырного заноса (20% – ППЗ, 5% – ЧПЗ), в 25% – после нормальной беременности и родов, в 25% – после аборта и эктопической беременности.

С увеличением числа беременностей риск развития ЗТО возрастает.

Инвазивный пузырный занос (ИПЗ) может встречаться одновременно с простым (полостным) пузырным заносом. Морфологическое подтверждение ИПЗ возможно лишь в удаленной матке или метастатическом очаге (признаки инвазии ворсинок в миометрий и др. ткани). ИПЗ характеризуется наличием отечных ворсинок хориона, отсутствием эмбриональных сосудов и вторжением пролиферирующих элементов цито- и синцитиотрофобласта в миометрий. Опухоль обладает способностью к быстрой и глубокой инвазии в миометрий и может вызывать тяжелое интраперитонеальное кровотечение.

Трофобластическая хориокарцинома (ХК) представлена смешанной структурой из эпителия трофобласта, с элементами цито-, синцитиотрофобласта и клеток промежуточного звена, ворсинки отсутствуют. Опухоль характеризуется быстрой и глубокой инвазией в окружающие ткани и стенки сосудов. Быстрый рост опухоли сопровождается обширными центральными некрозами с сохранением по

периферии жизнеспособных клеток.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) – редкая неворсинчатая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта, преимущественно из клеток синцитиотрофобласта. Характеризуется инфильтрирующим ростом с внедрением в стенку сосудов и замещением их гладкомышечных элементов гиалиновым материалом. Часто протекает с разрушением серозной оболочки матки и массивным кровотечением. Для ТОПЛ характерно незначительное повышение уровня ХГ, более информативным является определение плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с ПЛ.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) – самая редкая ТО, развивается из клеток промежуточного звена трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешним видом схожих с эпителиальными клетками. При микроскопии визуализируются «острова» трофобластических клеток, которые окружены обширными некрозами и связаны между собой структурами, подобными гиалину, создавая рисунок «географической карты». При иммуногистохимическом исследовании ЭТО позитивна к альфа-ингибину, цитокератину, эпидермальному фактору роста и лишь центральная часть опухоли позитивна к ПЛ и ХГ. Опухоль характеризуется узловой формой роста с инвазией в миометрий, без фокусов некроза и кровоизлияний.

В настоящее время диагностика злокачественной трофобластической опухоли базируется на точных критериях. Наиболее важны: репродуктивный возраст, обязательное наличие беременности в анамнезе, жалобы на нарушения менструального цикла. Информативными являются данные гинекологического осмотра, позволяющие определить как наличие первичной опухоли в матке, так и метастазы во влагалище, параметриях, тека-лютеиновые кисты яичников.

Злокачественные трофобластические опухоли – единственные опухоли человека, не требующие обязательной морфологической верификации.

Однако, наличие ациклических кровотечений у больных приводит к необходимости выскабливания полости матки с лечебно-диагностической целью. Полученный материал обязательно подлежит фиксации, морфологическому

исследованию и сохранению блоков.

Необходимо помнить: не следует добиваться получения информативного гистологического материала путем выполнения повторных выскабливаний матки. При повторных же выскабливаниях существует высокий риск разрушения опухоли с последующим профузным маточным кровотечением либо перфорации стенки матки, инфильтрированной опухолью, при кюретаже так же с развитием внутреннего кровотечения.

Таким образом, морфологическое исследование удаленных при выскабливании матки тканей играет важную, но не ведущую роль в постановке диагноза злокачественной трофобластической опухоли. Роль морфологического исследования возрастает при изучении удаленных метастазов опухоли. Часто это является ключом к постановке диагноза у пациенток со стертой картиной болезни, а также у пациенток в менопаузе.

Поскольку трофобластические опухоли всегда ассоциированы с беременностью, основным маркером опухолевой активности является β -хорионический гонадотропин (ХГ). Любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении трофобластической опухоли.

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Сбор анамнеза (обязательное указание на беременность в анамнезе).
- Врачебный гинекологический осмотр (осмотр влагалища и шейки матки с помощью зеркал, двуручное влагалищно-прямокишечно-брюшностеночное исследование).
- Забор мазков с шейки матки и опухолевых узлов влагалища.
- Пункционная биопсия опухолевых узлов на слизистой оболочке влагалища.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (включая малый таз) и забрюшинного пространства.
- Выскабливание матки (только при УЗ- визуализации пузырного заноса).
- Рентгенография органов грудной полости.
- Магнитно-резонансная томография головного мозга с

контрастированием¹.

- Консультация заведующего отделением.
- Консилиум гинеколога, химиотерапевта².
- ЭКГ стандартная.
- Консультация терапевта.
- Консультация анестезиолога (в случае хирургического лечения).
- Врачебный осмотр в приемном отделении (в случае госпитализации).

Уточняющая диагностика

- Компьютерная томография органов грудной полости (см. выше примечание 1)
- Консультация невролога и нейрохирурга (при поражении головного мозга)
- Консультация хирурга (при соответствующих симптомах)
- Цистоскопия и консультация уролога (при соответствующих симптомах)

Лабораторные исследования

- Определение бета-хорионического гонадотропина (ХГ) в сыворотке крови¹ до лечения, перед началом каждого последующего курса химиотерапии, в процессе дальнейшего мониторинга
- Определение плацентарного лактогена²
- Анализ крови общий (при первичном обследовании, перед каждым курсом химиотерапии, при проявлении токсичности химиотерапии)
- Биохимический анализ крови (при первичном обследовании, перед каждым курсом химиотерапии, при проявлении токсичности химиотерапии)
- Анализ мочи общий (при первичном обследовании, перед каждым курсом химиотерапии)
- Биохимическая коагулография
- Определение группы крови
- Определение резус -фактора

¹При выявлении метастазов в легких и/или других органах;

²Специалист должен обладать опытом успешного лечения данной патологии.

- Определение антител к ВИЧ
- Реакция Вассермана
- Исследование крови на австралийский антиген
- Цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, опухолевых образований влагалища, апирата из полости матки
- Консультация, пересмотр цитологических препаратов
- Патоморфологическое исследование биопсийного материала, соскоба из полости матки³
- Патоморфологическое исследование операционного материала
- Консультация, пересмотр патоморфологических препаратов

3.Лечение

3.1.Неполный и полный пузырный занос

Хирургический компонент лечения

- Инструментальная эвакуация пузырного заноса (вакуум-аспирация с контрольным кюретажем)⁴

Активное наблюдение и дальнейшее лечение

- Еженедельное исследование сывороточного уровня ХГ до получения 3 последовательных отрицательных результатов, затем ежемесячно до 1 года
- УЗКТ органов малого таза через 2 нед. после удаления пузырного заноса, затем ежемесячно до нормализации уровня ХГ
- Рентгенография органов грудной клетки после удаления пузырного заноса, затем через 4-8 нед. при динамическом снижении уровня ХГ
- Ведение пациенткой менограммы не менее 3 лет после пузырного заноса
- Контрацепция не менее 1 года от нормализации уровня ХГ

После удаления пузырного заноса уровень ХГ нормализуется через 4-8 нед.

1. ³Диагноз злокачественной трофобластической опухоли устанавливается при выявлении плато или увеличении сывороточного уровня ХГ в трех последовательных исследованиях в течение 2-х недель (1,7,14-й дни) после удаления пузырного заноса; при повышенном уровне ХГ через 6 месяцев и более после удаления пузырного заноса либо при гистологической верификации опухоли. Повышенный уровень ХГ может иметь место при беременности, трофобластической опухоли и редких герминогенных опухолях яичников. Всем пациенткам репродуктивного возраста с выявленными метастазами в паренхиматозных органах неясного генеза следует в первую очередь исключить трофобластическую болезнь путем определения сывороточного уровня ХГ.

2. При невысоком уровне бета- ХГ и клинической картине трофобластической болезни следует определить уровень плацентарного лактогена, продуцирующегося трофобластической опухолью плацентарного ложа.

3. Диагноз злокачественной трофобластической опухоли не требует обязательной морфологической верификации.

⁴Пациенткам с резус-отрицательной кровью и частичным пузырным заносом следует вводить анти-резус иммуноглобулин.

Повышенный уровень ХГ после 8 нед. может свидетельствовать о развитии злокачественной трофобластической опухоли, что требует повторного обследования пациентки (гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза и рентгенограмма легких). Допустимо наблюдение до 16 недель при постоянном снижении уровня ХГ.

Химиотерапия после удаления пузырного заноса не проводится.

Исключение: пациентки, у которых дальнейший мониторинг после удаления ПЗ невозможен. Рекомендуется химиотерапия в режиме метотрексат, лейковорин (MTX/FA), 3 курса с последующим наблюдением до 1 года (см. приложение).

3.2. Злокачественные трофобластические опухоли

(инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль)

Химиотерапия

Прогноз у большинства пациенток определяется выбором начальной химиотерапии, которая в настоящее время является стандартной и планируется в соответствии с классификацией FIGO. Успех химиотерапии обуславливается соблюдением ряда условий:

- лечение больных следует проводить в специализированной клинике, обладающей всеми современными диагностическими возможностями, а главное — опытом успешного лечения данной патологии;
- стандартная химиотерапия I линии для больных со злокачественными трофобластическими опухолями планируется в зависимости от суммы баллов, характеризующих риск развития резистентности опухоли по классификации FIGO.
- пациенткам, ранее получавшим нестандартное лечение, следует начать химиотерапию в стандартном режиме I линии;
- кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую следует проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией.

Классификация трофобластических новообразований FIGO 2000

(объединенная классификация FIGO и ВОЗ, 2000 г.)

Стадия	Локализация новообразования
--------	-----------------------------

I	Новообразование расположено в пределах матки			
II	Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких с или без поражения половых органов			
IV	Все другие метастазы			
Фактор риска	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст больной	Менее 40 лет	40 лет и более	-	-
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	-
Интервал*, мес.	Менее 4	От 4 до 6	От 7 до 12	Более 12
Уровень ХГ до начала лечения (МЕ/л)	Менее 10 ^{3**}	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	Более 10 ⁵
Размеры наибольшей опухоли, включая опухоль матки, см	Менее 3	3 – 5	Более 5	-
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Органы ЖКТ	Печень, головной мозг
Число метастазов	-	1-4	5-8	более 8
Предыдущая химиотерапия	-	-	1 препарат	Два или более цитостатиков
* интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии;				
** низкий уровень ХГ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты.				

При сумме баллов 6 и менее – низкий риск развития резистентности опухоли; 7 баллов и более – высокий.

Трофобластическая опухоль, низкий риск резистентности

Стандартная химиотерапия I линии

- режим метотрексат/лейковорин (Mtx/FA)

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме либо до появления резистентности опухоли (плато или увеличение уровня ХГ в 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней). При развившейся резистентности опухоли назначается химиотерапия II линии. Выбор режима химиотерапии II линии определяется путем повторной оценки риска резистентности по шкале FIGO на основании результатов дополнительного обследования (ХГ, УЗКТ, рентгенография /КТ легких).

Стандартная химиотерапия II линии (резистентная опухоль)

- режим дактиномицин 1-5 дни (при низком риске – 6 баллов и менее)
- ЕМА-СО (при высоком риске – 7 баллов и более)

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме.

Трофобластическая опухоль, высокий риск резистентности

Стандартная химиотерапия I линии

- режим ЕМА-СО

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме либо до появления резистентности опухоли (плато или увеличение уровня ХГ в 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней). При развившейся резистентности опухоли назначается химиотерапия II линии.

Стандартная химиотерапия II линии (резистентная опухоль)

- режим ЕМА/ЕР
- ТР/ТЕ
- ЕР

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме.

Возникновение резистентности опухоли к химиотерапии II линии у больных с высоким риском является крайне неблагоприятным фактором прогноза. Таких пациенток следует обязательно консультировать в ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН.

Хирургический компонент лечения

Органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей возможна у пациенток репродуктивного возраста:

- при разрушении опухолью стенки матки, внутрибрюшном кровотечении из опухоли;
- при резистентности первичной опухоли матки (без отдаленных метастазов) и неэффективности двух линий химиотерапии.

Гистерэктомия возможна у больных старше 50 лет :

- при разрушении опухолью стенки матки, внутрибрюшном кровотечении из опухоли;
- при резистентности первичной опухоли к двум линиям химиотерапии (только при отсутствии отдаленных метастазов);
- при нормализации уровня ХГ в процессе химиотерапии I или II линии; профилактические курсы химиотерапии в данном случае не проводятся.

Резекция пораженного органа в пределах здоровых тканей при резистентности солитарных метастазов к химиотерапии II линии (возможна и эндоскопическим путем). Выполнение таких операций возможно только при наличии одиночных резистентных метастазов в пределах одного органа, при этом все метастатические очаги должны быть удалены одновременно.

Примечание. Необходимость в проведении химиотерапии после операции определяется по результатам динамического еженедельного контроля сывороточного уровня хорионического гонадотропина.

Лечение больных с метастазами трофобластической опухоли в головном мозге

Примечание. Пациентки с церебральными метастазами потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комбинированного лечения (химиотерапия+облучение; химиотерапия+операция).

Лечение больных с церебральными метастазами следует проводить только в условиях высокоспециализированной онкологической клиники, имеющей все современные диагностические возможности и, главное, - опыт успешного лечения таких больных.

Для раннего (доклинического) выявления метастазов в головном мозге следует всем первичным пациенткам с метастазами трофобластической опухоли в легких и/или других органах выполнять РКТ либо МРТ головного мозга с контрастированием.

Химиотерапия

Примечание. Лечение первичных больных с церебральными метастазами следует всегда начинать с химиотерапии на фоне дегидратационной и кортикостероидной терапии. Необходимо участие нейрохирурга (готовность к выполнению трепанации черепа при обширных кровоизлияниях в мозг, отеке мозга)

Химиотерапия I линии - режим ЕМА-СО

Примечание. Лечение продолжается до нормализации сывороточного уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химиотерапии в том же режиме либо до появления резистентности опухоли (плато или увеличение уровня ХГ в 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней). При развившейся резистентности опухоли назначается химиотерапия II линии.

- химиотерапия II линии (резистентная опухоль) — режим ЕМА-ЕР (альтернативный режим — ТР/ТЕ).

Примечание. При лечении резистентной опухоли следует всегда рассматривать возможность хирургического удаления резистентных солитарных метастазов в головном мозге либо лучевой терапии. Обязательным условием для успешного хирургического лечения является отсутствие первичной опухоли матки, метастазов в легких и/или других органах.

Лучевая терапия

Показания к облучению рассматриваются строго индивидуально. Оптимальным является тотальное облучение головного мозга: РОД 2Гр, СОД 30-40Гр.

4. Лечение рецидивов трофобластических опухолей

- Станадартная химиотерапия II линии в зависимости от степени риска резистентности по классификации FIGO (см.выше)
- Хирургическое лечение(см.выше)

Активное наблюдение после лечения

- Наблюдение — мониторинг уровня ХГ проводится не менее 3 лет после завершения лечения: первый год - 1раз в месяц, 2-й год — 1 раз в 4 месяца, 3-й год — 1 раз в 6 месяцев;
- Контрацепция для пациенток с I — III стадией болезни — не менее 1 года, для пациенток с IV стадией болезни — 2 года.

5. Приложение

Рекомендуемые режимы химиотерапии

Режим 1. Мtx/FA (Метотрексат/лейковорин)

Метотрексат 50 мг в/м в 1; 3; 5; 7 дни

Лейковорин (фолинат кальция) 6мг, в/м в 2; 4; 6; 8 дни
через 30 часов от инъекции метотрексата

Повторение курсов с 15 дня (от 1 дня химиотерапии)

Режим 2. Дактиномицин 1- 5 дни

Дактиномицин 500мкг в/в струйно в 1–5 дни

Повторение курсов с 15 дня (от 1 дня химиотерапии)

Режим 3. ЕМА-СО

Этопозид 100 мг/м² в/в капельно в 1; 2 дни

Дактиномицин 500 мкг в/в струйно в 1; 2 дни

Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1 день

Лейковорин 15 мг в/м через 24 часа от начала инфузии метотрексата, затем по 15 мг в/м каждые 12 часов, всего 4 дозы

Циклофосфан 600 мг/м² в/в капельно в 8 день

Винкристин 1мг/м² в/в струйно в 8 день

Повторение курсов с 15 дня (от 1 дня химиотерапии)

Режим 4. ЕМА-ЕР

Этопозид 100 мг/м² в/в капельно в 1; 2 дни

Дактиномицин 500 мкг в/в струйно в 1; 2 дни

Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000мг/м² в 1 день

Лейковорин 30 мг в/м через 24 часа от начала инфузии метотрексата, затем по 30 мг в/м каждые 12 часов, всего 8 доз

Цисплатин 60-100мг/м² капельно

Лечение в 1- 2 дни проводится с обязательной гидратацией до 2 литров, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

Повторение курсов с 15 дня химиотерапии

Режим 5. ТР/ТЕ

1 день:

Паклитаксел 135 мг/м² в/в капельно 3-часовая инфузия

Цисплатин 60 мг/м² в/в капельно 3-часовая инфузия

15 день:

Паклитаксел 135 мг/м² в/в капельно 3-часовая инфузия

Этопозид 150мг/м² в/в капельно

Повторение курсов с 29 дня химиотерапии

Режим 6. ЕР

Цисплатин 20 мг/м² с 1 по 5 дни (100мг/м² в 1 день)

Этопозид 100 мг/м² с 1 по 5 дни

Повторение курса с 21 дня (от 1 дня химиотерапии)