

ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՊԱՑԻԵՆՏՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցի նպատակն է հիմնվելով արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա մշակել և տրամադրել բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր՝ կրծքագեղձի քաղցկեղով պացիենտներին վարող բժշկական թիմի համար: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժման արդյունքները Հայաստանում:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է ՀՀ ԱՆ Բ.Ա. Ֆանարջանի անվան Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոնի (ՈւԱԿ) բժիշկների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել European Society for Clinical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) և American Society of Clinical Oncology (ASCO), St.Gallen միջազգային ուղեցույցների, ինչպես նաև Cancer.org և Cancer.net էլեկտրոնային շտեմարանների տվյալները: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Տեղայնացման /ադապտացիայի/ աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել ՈւԱԿ-ի գիտական խորհրդի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է ուռուցքաբանների, կրծքագեղձի վիրաբույժների, պլաստիկ վիրաբույժների, էնդոկրինոլոգների, գինեկոլոգների, ախտաբանների, ճառագայթաբանների ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 3 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա Ուղեցույցում լուսաբանվել են կրծքագեղձի քաղցկեղ հիվանդության սահմանումները, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, ախտորոշման, կլինիկական պատկերի, բուժական միջամտությունների, հսկողության և ելքերի հիմնահարցերը:

Հետևություններ

Միջազգային ամենահեղինակավոր հղումների (ESMO, NCCN, ASCO, St. Gallen) հիմքում ստեղծված և տեղայնացված ինֆորմացիան և դրա արդյունքում ձևակերպված խորհուրդները ու նրանց կիրառումը

կնպաստեն Հայաստանում կրծքագեղձի քաղցկեղի կանխարգելման, ախտորոշման, բուժման, հսկողության, ապրելիության և կյանքի որակի արդյունքների բարելավմանը:

Քանայի բառեր

Կրծքագեղձի քաղցկեղ, հորմոնային բուժում, մաստէկտոմիա, օրգանապահպան վիրահատություն, քիմիաթերապիա, ավշային հանգույցներ, (BRCA 1 և BRCA 2), DCIS – ծորանային carcinoma in situ, LCIS – բլթակային carcinoma in situ, ER, PR, HER2neu:

Պատասխանատու համակարգող

ՀՀ ԱՆ ՈւԱԿ գլխավոր բժիշկ, ուռուցքաբան-վիրաբույժ, բ.գ.թ. Ավետիսյան Ա.Ա.

Աշխատանքային խմբի անդամներ

Կոստանյան Միեր	ուռուցքաբան-վիրաբույժ
Պետրոսյան Հասմիկ	քիմիաթերապևտ
Նանյան Լուսինե	քիմիաթերապևտ
Սաղաթելյան Թաթուլ	ճառագայթային թերապևտ
Դավթյան Հասմիկ	ճառագայթաբան
Հարությունյան Զառա	պաթոհյուսվածաբան
Մկրտչյան Մետաքսյա	ուռուցքաբանության կլինիկական օրդինատոր

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարում են իրենց շահերի բախման բացակայության մասին:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն կլինիկական ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես մասնագիտացված բաժանմունքում գտնվող, այնպես էլ այլ բաժանմունքներում դիսպանսեր հսկողության մեջ գտնվող հիվանդների համար:

Բովանդակություն

- Նախաբան, սահմանումներ և կլինիկական պատկեր
- Հիվանդացություն և համաճարակաբանություն
- Կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի գործոնները և դրանց կանխարգելումը
- Կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտորոշում
- Փուլավորում և ռիսկի գնահատում
- Կրծքագեղձի ինվազիվ քաղցկեղի վիրահատական բուժում
- Կրծքագեղձի քաղցկեղի ճառագայթային բուժում
- Կրծքագեղձի ինվազիվ քաղցկեղի քիմիաթերապևտիկ և թիրախային բուժում
- Կրծքագեղձի քաղցկեղի հորմոնային բուժում
- Հետագա Հսկողություն
- Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում
- Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ
- Գրականության ցանկ
- Հավելված

Հապավումներ

ԱԱՀԴ (ALND) – անութային ավշային հանգույցների դիսեկցիա

ԱԻ – արոմատազայի ինհիբիտոր

ԱՀ – ավշային հանգույց

ԱԿՃԲ – ամբողջ կրծքագեղձի ճառագայթային բուժում

ԱՄ – ապացուցողական մակարդակ

ԱՊԱ – առանց պրոգրեսիվման ապրելիություն

ԲԱԱԲ (FNAB) – բարակ ասեղային ասպիրացիոն բիոպսիա

ԲԴ – բարձր դեղաչափով

ԲԴԹ – բազմադիսցիպլինար թիմ

ԵԲԿՔ(TNBC)- եռակի բացասական կրծքագեղձի քաղցկեղ

ԷԹ – էնդոկրին թերապիա

ԸԱ – ընդհանուր ապրելիություն

ԻՈԼԿ (ITC)– իզոլացված ուռուցքային բջիջների կլաստերներ

ԼՀՌՀ – լյուտեինացնող հորմոնի ռիլիզինգ գործոն

ԿՔ – կրծքագեղձի քաղցկեղ

Համաձայնություն – ձևակերպման հետ համաձայն պանելի մակարդակի տոկոսը

ՀՄՃԲ – հետմաստէկտոմիկ ճառագայթային բուժում

ՀՇ – համակարգչային շերտագրություն

ՀՊ – հիվանդության պրոգրեսիա

ՁՖԸ – ձվարանների ֆունկցիայի ընկճում

ՃԲ – ճառագայթային բուժում

ՄԱՃ (APBI – accelerated partial breast irradiation)– մասնակի արագացված ճառագայթում

ՄՌՏ – մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա

ՆԱՊ – ներարգանդային պարույր

ՇԱԻ (PVI) – շուրջուռուցքային անոթային ինվազիա

ՊԱՀԲ (SLNB) – պահակային ավշային հանգույցների բիոպսիա

ՊԲՎՓ՝ – պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

ՊԷՏ/ՖԴԳ – պոզիտրոն-էմիսիոն/ֆլյուորոդեզոքսիգլյուկոզա

ՏՏԿՔ – տեղային տարածված կրծքագեղձի քաղցկեղ

ՔԹ – քիմիաթերապիա

ՕՊԹ (BCT)– օրգանապահպան թերապիա

ՕՊՎ – օրգանապահպան վիրահատություն

ՖԿ – ֆունկցիոնալ կարգավիճակ

DCIS – ծորանային carcinoma in situ

ER –էստրոգենային ընկալիչ

HER 2 – մարդու վերնամաշկային աճի գործոնի ընկալիչ 2

HR – հորմոնային ընկալիչ

LCIS – բլթակային carcinoma in situ

NGFR – նյարդերի աճի գործոնի ռեցեպտոր

PR – պրոհեստերոնային ընկալիչ

SERM – սելեկտիվ մոդուլյատոր

T-DM1 – տրաստուզումաբ Էմտանզին (Trastuzumab Emtansine)

WHO – World Health Organization

➤ **Նախաբան, սահմանումներ և կլինիկական պատկեր**

- Կրծքագեղձի քաղցկեղը – կնոջ կամ տղամարդու կրծքագեղձի էպիթելային հյուսվածքի չարորակ ուռուցք է: Կրծքագեղձի քաղցկեղը բազմագործոն ուռուցք է, որի առաջացման հիմքում ընկած է բջիջի գենոմի ախտաբանական փոփոխությունը, ինչը զարգանում է հորմոնների և արտաքին որոշ գործոնների ազդեցության ներքո: Կրծքագեղձի քաղցկեղը հանդիսանում է ամենատարածված հիվանդությունը կանանց մոտ հանդիպող չարորակ նորագոյացությունների ցանկում: Այս պատկերը Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (WHO) տվյալների դիտվում է ինչպես զարգացած, այնպես էլ զարգացող երկրներում [1]:
- Կրծքագեղձի քաղցկեղը կարող է ընթանալ ինչպես նրան բնորոշ նշաններով, այնպես էլ առանց որևէ կլինիկական դրսևորման: Այն հիմնականում դրսևորվում է կրծքագեղձում ուռուցքային բջիջների զարգացմամբ, որոնք կարող են հայտնաբերվել կլինիկորեն, գործիքային կամ հյուսվածաբանորեն: Կրծքագեղձի քաղցկեղը կարող է արտահայտվել նաև միայն նրա մետաստատիկ ընթացքով, առանց գեղձում ուռուցքի հայտնաբերման:
- Կրծքագեղձի քաղցկեղից մահացությունը և հիվանդության հետևանքով հաշմանդամությունը ծանր տնտեսական խնդիր են ցանկացած պետության համար: Յածր ֆինանսական հնարավորություն ունեցող երկրների համար այս խնդիրը առավել արդիական է: Այդ երկրներում ընտանիքի անդամի

հիվանդանալը տվյալ հիվանդությամբ, կամ մահը զգալի ազդեցություն են թողնում ընտանեկան բյուջեի վրա: Կրծքագեղձի քաղցկեղի նպատակային և պատշաճ կերպով կազմակերպված կանխարգելումը ու որակյալ բուժումը ոչ միայն նվազեցնում են մահացության ցուցանիշը, այլ նաև նպաստում են պետության տնտեսական բարելավման հեռանկարներին [2]:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է ՀՀ ԱՆ Բ.Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոնի (ՈւԱԿ) բժիշկների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել European Society for Clinical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) և American Society of Clinical Oncology (ASCO), St. Gallen միջազգային ուղեցույցների, ինչպես նաև cancer.org և cancer.net էլեկտրոնային շտեմարանների տվյալները [3, 4]:

Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում հետևյալ ժամանակային շրջանակում՝ 2009 – 2017թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն, ապացույցների ուժի և որակի գնահատականներ և այլ), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու:

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) ԱՄՆ-ի Ինֆեկցիոն հիվանդությունների միության և Հանրային առողջության ծառայության կողմից մոդիֆիկացված տարբերակը: Տեղայնացման / ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել ՈւԱԿ-ի գիտական խորհրդի անդամների

կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 3 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

➤ Հիվանդացություն և համաճարակաբանություն

2012թ. գնահատված կրծքագեղձի քաղցկեղի տարիքային ճշգրտված տարեկան դեպքերի թիվը 40 տարեկանում եվրոպական երկրներում կազմում է 94.2/100 000 և մահացությունը՝ 23.1/100000 [5]: Հիվանդացությունը աճել է սկրինինգային մամոգրաֆիայի ներառումից հետո, և շարունակել է աճել պոպուլիացիայում ծերացման հետ: Ամենակարևոր ռիսկի գործոնները ներառում են. գենետիկ նախատրամադրվածությունը, էստրոգենների ազդեցությունը (էնդոգեն և էկզոգեն), իոնիզացնող ճառագայթումը, ցածր ծնելիությունը և անամնեզում ատիպիկ հիպերպլազիան: “Արևմտյան ձևով” սննդակարգը, գիրությունը և ակոհոլի չարաշահումը նույնպես նպաստում են կրծքագեղձի քաղցկեղի հիվանդացության աճին [6]: Գոյություն ունի կտրուկ տարիքային գրադիենտ՝ մոտ ¼ կրծքագեղձի քաղցկեղով մինչև 50 տարեկանների մոտ և <5%՝ մինչև 35 տարեկանների մոտ: 2012թ. եվրոպայում կրծքագեղձի քաղցկեղի գնահատված հնգամյա տարածվածությունը կազմում է 1 814 572 դեպք [5]: Տարածվածությունը աճում է որպես հիվանդացության աճի և բուժման արդյունքների բարելավման հետևանք: Բազմաթիվ Արևմտյան երկրներում վերջին տարիներին մահացության մակարդակը նվազում է, հատկապես երիտասարդ խմբերում, վաղ հայտնաբերման և բուժման բարելավման շնորհիվ [7,8]: Այնուամենայնիվ, կրծքագեղձի քաղցկեղը շարունակում է դեռևս մնալ եվրոպացի կանանց քաղցկեղից մահացությունների առաջատար պատճառը: 2015թ. և 2016թ. Հայաստանում կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդացության ցուցանիշը 100 000 կին բնակչության հաշվով կազմում է 69.5 և 62.7, իսկ մահացությունը՝ 38.3/100 000 և 33.2/100 000 համապատասխանաբար: 2015թ. և 2016թ. Հայաստանի Հանրապետությունում արձանագրվել է կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդացության 1093 և 1039 դեպք: Հիվանդացության ամենաբարձր ցուցանիշները (61%) արձանագրվում են 41-60տ. տարիքային խմբում, 60տ. բարձր

խմբում շուրջ 20%: 2015թ. և 2016թ. Հայաստանում բարձրագույն դեպքերը կազմում են համապատասխանաբար 274 և 174 դեպք: Կրծքագեղձի քաղցկեղը տղամարդկանց մոտ հանդիպում է հազվադեպ և կազմում է դեպքերի 1%-ը: Գլխավոր ռիսկի գործոնները ներառում են հորմոնալ դիսբալանսի կլինիկական խանգարումները (հատկապես գինեկոմաստիա և ցիռոզ), ճառագայթային ազդեցությունը, և մասնավորապես դրական ընտանեկան անամնեզը և գենետիկ նախատրամադրվածությունը [9]:

➤ **Կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի գործոնները և դրանց կանխարգելումը**

Կրծքագեղձի քաղցկեղի որոշակի ռիսկի գործոններ կապված են մարդու ապրելակերպի հետ, ինչպիսիք են սննդակարգը և ֆիզիկական ակտիվությունը: Ապրելակերպի հետ կապված այլ ռիսկի գործոնների շարքին են դասվում երեխաներ ունենալը և ծնելիության վերահսկողությունը: Չնայած որ ռիսկի գործոնները հաճախ են ազդում քաղցկեղի զարգացման վրա, շատերը ուղղակիորեն չեն առաջացնում քաղցկեղ, իսկ մյուսները հայտնի չեն ռիսկի գործոններով: Կրծքագեղձի քաղցկեղի մեծ մասը սպորադիկ են, ինչը նշանակում է գենի մուտացիայի արդյունքում քաղցկեղի զարգացման հնարավորություն մարդու ծնվելուց հետո: Սերունդներին տվյալ գենի փոխանցման վտանգ չկա [3]:

Կրծքագեղձի ժառանգական քաղցկեղի տարածվածությունը քիչ է և կազմում է քաղցկեղի դեպքերի 5-10%-ը: Կրծքագեղձի ժառանգական քաղցկեղը զարգանում է երբ ընտանիքում մուտացիաները փոխանցվում են սերնդե սերունդ: Այդ մուտացիաներից շատերը գտնվում են սուպրեսոր գեներում, ինչպիսիք են BRCA 1 և BRCA 2 [4]: Կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի գործոնների քննարկման դեպքում կարևոր է նշել, որ կրծքագեղձի քաղցկեղ ավտորոշումով շատ կանայք չունեն նախնական ռիսկի գործոններ և կրծքագեղձի քաղցկեղի ընտանեկան դեպք: Բազմաթիվ ռիսկի գործոնների առկայությունը ազդում է կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման վրա և դա նշանակում է, որ բոլոր կանայք պետք է տեղյակ լինեն իրենց կրծքագեղձի փոփոխությունների մասին: Ստորև թվարկված գործոնները կարող են մեծացնել կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ռիսկը.

- Տարիք. կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը աճում է կնոջ տարիքին զուգընթաց, իսկ շատ քաղցկեղի տեսակներ զարգանում են 50 տարեկանից բարձր կանանց մոտ:

- Կրծքագեղձի քաղցկեղի անձնական պատմություն. կինը, ով ունեցել է կրծքագեղձի քաղցկեղ 1 կրծքում, ունի մյուս կրծքում քաղցկեղի առաջացման բարձր ռիսկ:
- Կրծքագեղձի քաղցկեղի ընտանեկան պատմություն. ընտանիքում կարող է առաջանալ կրծքագեղձի քաղցկեղ, եթե ընտանիքն ունենա հետևյալ բնութագրերից մեկը կամ մեծ մասը.
 - Առաջին աստիճանի հարազատներ, ինչպիսիք են մայրը, քույրերը, և երեխաները, որոնց մոտ ախտորոշվել է կրծքագեղձի կամ ձվարանների քաղցկեղ, հատկապես մինչև 50 տարեկանը: Եթե 2 առաջին աստիճանի հարազատների մոտ զարգացել է կրծքագեղձի քաղցկեղ, ապա ռիսկը 5 անգամ գերազանցում է միջին ռիսկը:
 - Շատ սերտ հարազատներ, ում մոտ ախտորոշվել է կրծքագեղձի կամ ձվարանների քաղցկեղ մինչև 50 տարեկանը: Սերտ հարազատները ներառում են տատիկները/պապիկները, մորաքույրները/հորաքույրները, քեռիները/հորեղբայրները, զարմիկները, զարմուհիները, թոռները:
 - Ընտանիքի անդամ, ում մոտ ախտորոշվել է երկկողմանի կրծքագեղձի քաղցկեղ:
 - Տղամարդ հարազատ, ում մոտ ախտորոշվել է կրծքագեղձի քաղցկեղ:

Դիտարկելով ընտանեկան պատմությունը պետք է հաշվի առնել ոչ միայն մայրական կողմը, այլև հայրական կողմը, որը հավասարապես կարևոր է քաղցկեղի զարգացման անձնական ռիսկի գնահատման համար:

Ժառանգման ռիսկ/գենետիկ նախատրամադրվածություն. Կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկի մի քանի գեներ են նշվում, որոնցից հայտնի մուտացիաներն են BRCA 1 և BRCA 2: Տվյալ գեների մուտացիան կապված է կրծքագեղձի և ձվարանների քաղցկեղի առաջացման ռիսկի հետ: Տղամարդկանց մոտ կրծքագեղձի քաղցկեղի, ինչպես նաև շագանակագեղձի քաղցկեղի առաջացումը նույնպես կապված է տվյալ գեների մուտացիայի հետ: Այլ գեների մուտացիաները ևս կարող են լինել կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկի գործոն, բայց ավելի քիչ չափով քան BRCA 1 և BRCA 2 [4]: Այդ թվում են.

- Լինչի համախտանիշ (Lynch syndrome). կապակցված է MLH1 և MSH2 գեների հետ

- Cowden-ի համախտանիշ (Cowden syndrome (CS)). կապակցված է PTEN գենի հետ
- Լի-Ֆրաումենի համախտանիշ (Li-Fraumeni syndrome (LFS)). կապակցված է TP53 և CHEK2 գենների հետ
- Պեյտս-Ջեգերսի համախտանիշ (Peutz-Jeghers syndrome (PJS)). կապակցված է STK11 գենի հետ
- Ատաքսիա, տելեանգիեկտազիա (A-T). կապակցված է ATM գենի հետ
- Ստամոքսի դիֆուզ ժառանգական քաղցկեղ. կապակցված է CDH1 գենի հետ
- PALB2 գեն

Ձվարանների քաղցկեղի անձնական պատմություն. BRCA 1 և BRCA 2 գենների մուտացիաները նշանակալիորեն մեծացնում են ձվարաններում և կրծքագեղձում քաղցկեղի առաջացման ռիսկը: Հետևաբար BRCA գենի մուտացիայի հետևանքով առաջացած ժառանգական ձվարանների քաղցկեղով կանայք ունեն նաև կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման վտանգ:

Էստրոգենի և պրոգեստերոնի ազդեցությունը. Սրանք այն հորմոններն են, որոնք պայմանավորում են կնոջ օրգանիզմում երկրորդական սեռական հատկանիշների զարգացումը և հղիությունը: Տվյալ հորմոնների արտադրությունը կնոջ օրգանիզմում նվազում է տարիքին զուգընթաց, հասնելով կտրուկ նվազման դաշտանադադարի շրջանում: Տվյալ հորմոնների երկարատև ազդեցությունը մեծացնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը:

- Բարձր ռիսկի գործոններն են վաղ մենարխեն (մինչև 11-12 տարեկան) և ուշ մենոպաուզան (55 տարեկանից հետո),
- Կրծքագեղձի քաղցկեղի բարձր ռիսկի խմբում են կանայք ովքեր ունեցել են հղիություն 35 տարեկանից հետո կամ երբեք չեն ունեցել հղիություն:

Ծնելիություն. Կանայք, ովքեր չունեն երեխաներ կամ առաջին երեխայի ծնունդը եղել է 30 տարեկանը լրանալուց հետո, ունեն կրծքագեղձի քաղցկեղի մի փոքր ավելի բարձր ռիսկ: Մեծաթիվ և վաղ տարիքում հղիությունները նվազեցնում են կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը: Այնուամենայնիվ, հղիության ազդեցությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի տարբեր տեսակների դեպքում տարբեր է: Կրծքագեղձի քաղցկեղի այնպիսի տեսակի դեպքում, որը հայտնի է որպես “Եռակի բացասական” քաղցկեղ, հղիության բացակայությունը նպաստում է ռիսկի մեծացմանը:

Կրծքով սնուցում. որոշ ուսումնասիրություններ ցույց են տալիս, որ կրծքով սնուցումը կարող է կրճատել կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը, հատկապես եթե այն շարունակվի 1.5-2 տարի: Այս հնարավոր ազդեցության բացատրությունը կարող է լինել այն, որ կրծքով սնուցումը նվազեցնում է կնոջ դաշտանային ցիկլերի ընդհանուր քանակը (նույնն է երբ դաշտանը սկսվում է ավելի ուշ տարիքում կամ առկա է վաղ մենոպաուզա) [3]:

Հակաբեղմնավորիչներ. Ըստ ուսումնասիրությունների այն կանայք, ովքեր օգտագործում են օրալ հակաբեղմնավորիչներ, կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ավելի բարձր ռիսկ ունեն, քան այն կանայք ովքեր երբևէ չեն օգտագործել: Երբ դեղահաբերի օգտագործումը դադարեցնում են, այդ ռիսկը կարծես ժամանակի ընթացքում նորմավորվում է: Կանայք, ովքեր դադարեցրել են օրալ հակաբեղմնավորիչների օգտագործումը ավելի քան 10 տարի առաջ, չեն գտնվում բարձր ռիսկի խմբում: “Դեպո-Պրովերա”-ն պրոգեստերոնի ներարկումային ձևն է, որը տրվում է յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ, որպես բեղմնականխում: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ծնելիության վերահսկման փորձերը մեծացնում են կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը: Կանայք ովքեր օգտագործում են տվյալ ներարկումային դեղաձևը, կարծես թե զգալիորեն մեծացնում են կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը, սակայն պարզվում է որ կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը չի աճում օգտագործման դադարեցումից 5 տարի անց: Բեղմնականխման մյուս ձևերը ինչպիսիք են հեշտոցային օղակները, ՆԱՊ-երը, մաշկի սպեղանիները նույնպես նպաստում են կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի աճին [3]:

Հորմոն փոխարինող թերապիա դաշտանադադարից հետո. Անցած 5 կամ մի քանի տարիների ընթացքում էստրոգոնային կամ պրոգեստերոնային հորմոնաթերապիան, որը հաճախ անվանում են հետդաշտանադադարային կամ հորմոն փոխարինող թերապիա մեծացնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը: Այնուամենայնիվ կանայք ովքեր ստանում են միայն էստրոգենային թերապիա՝ առանց նախնական պրոգեստինի ազդեցության մինչև 5 տարի (որովհետև նրանց մոտ արգանդը հեռացված է այլ պատճառով) կրծքագեղձի քաղցկեղի ավելի ցածր ռիսկ ունեն:

Ռասա և էթնիկական խումբ. Կրծքագեղձի քաղցկեղը ամենատարածված քաղցկեղի տեսակն է, քան մաշկի քաղցկեղը անկախ ռասայից: Կրծքագեղձի քաղցկեղը ավելի շատ հանդիպում է սպիտակամորթ կանանց, քան սևամորթների շրջանում: Սակայն 45 տարեկանից փոքր կանանց շրջանում հիվանդությունը ավելի տարածված է

սևամորթների շրջանում: Աշքենագի կամ Արևելյան Եվրոպայի հրեական ցեղի կանայք ունեն կրծքագեղձի քաղցկեղի ավելի բարձր ռիսկ, քանի որ նրանց մոտ ավելի հավանական է BRCA գենի մուտացիայի ժառանգումը: Կրծքագեղձի քաղցկեղն ամենաքիչը սովորաբար ախտորոշվում է իսպանացի, ասիացի, ամերիկացի, հնդիկ, Ալյասկիայի բնիկ կանանց շրջանում [4]:

Կրծքագեղձի խտությունը. Կրծքագեղձի բարձր խտությամբ հյուսվածքը կարող է դժվարեցնել ուռուցքի հայտնաբերումը ստանդարտ հետազոտմամբ, ինչպիսին է մամոգրաֆիան: Կրծքագեղձի մեծ խտությունը պայմանավորված է էստրոգենների բարձր մակարդակով և այն նվազում է տարիքի մեծացմանը զուգընթաց: Հետազոտությունները ցույց են տալիս որ կրծքագեղձի ցածր խտությունը նվազեցնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը:

Կրծքագեղձի ատիպիկ հիպերպլազիա. Այս ախտորոշումը մեծացնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ռիսկը ապագայում: Այն բնորոշվում է աննորմալ, բայց ոչ քաղցկեղային բջիջներով, որոնք հայտնաբերվում են կրծքագեղձի բիոպսիայի արդյունքում:

Բլթակային in situ քաղցկեղ (LCIS). Մեկ կրծքագեղձում ախտորոշված LCIS մեծացնում է կրծքագեղձի ինվազիվ քաղցկեղի առաջացման ռիսկը հետագայում: Եթե LCIS ախտորոշվել է բիոպսիայի արդյունքում, ապա կարող է այն հեռացվել և սահմանվել հսկողություն:

Կենսակերպի գործոններ [4]. Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել որ ապրելակերպի տարբեր գործոնները նպաստում են կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացմանը: Այդ թվում են.

- **Քաշի ավելցուկ կամ գիրություն.** քաշի ավելցուկը կամ գիրությունը դաշտանադադարից հետո նպաստում է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի աճին: Նախքան դաշտանադադարը ձվարանները արտադրում են էստրոգենների հիմնական մասը, իսկ ճարպային հյուսվածքը՝ մի փոքր մասը: Դաշտանադադարից հետո /երբ ձվարանները դադարում են սինթեզել էստրոգեններ/, շատ կանանց մոտ էստրոգենների աղբյուր է դառնում ճարպային հյուսվածքը: Ունենալով բավականին ճարպային հյուսվածք, դաշտանադադարից հետո ավելանում է էստրոգենների մակարդակը և մեծանում կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը: Այնուամենայնիվ, կանայք ովքեր ունեն քաշի ավելցուկ հակված են ունենալ

արյան ինսուլինի բարձր մակարդակ: Բարձր ինսուլինի մակարդակը կապված է քաղցկեղի որոշ տեսակների առաջացման ռիսկի հետ, ներառյալ կրծքագեղձի քաղցկեղը: Այնուամենայնիվ, քաշի ավելցուկի և քաղցկեղի առաջացման ռիսկի միջև կապը համալիր է: Օրինակ, ռիսկը մեծանում է ըստ էության այն կանանց դեպքում ովքեր ունեն քաշի ավելցուկ չափահաս տարիքից, բայց ռիսկի աճ չի դիտվում այն կանանց շրջանում ովքեր ունեն քաշի ավելցուկ դեռ մանկուց:

- **Ֆիզիկական ակտիվություն.** ապացուցված է, որ ֆիզիկական ակտիվությունը մարզանքների տեսքով նպաստում է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի նվազեցմանը: Ըստ ուսումնասիրության արդյունքների, շաբաթվա ընթացքում 1-2.5 ժամ արագ քայլքը նվազեցնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը 18%-ով: Շաբաթական 10 ժամ քայլքը նպաստում է ռիսկի նվազեցմանը մի փոքր ավելի շատ: Կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի նվազեցման նպատակով Ամերիկյան քաղցկեղային միությունը խորհուրդ է տալիս ամեն շաբաթ կամ շաբաթվա ընթացքում/ կամ դրանց համադրությամբ/ առնվազն 150 րոպե չափավոր ինտենսիվության կամ 75 րոպե ակտիվ ինտենսիվությամբ ֆիզիկական ակտիվություն, նախընտրելի է ամբողջ շաբաթվա ընթացքում: Ակտիվությունը, որը բարելավում է ուժը և ճկունությունը, ինչպիսիք են ծանրամարտը, յոգան, ձգումները նույնպես օգտակար են [4]:
- **Ալկոհոլ.** ալկոհոլային խմիչքների չարաշահումը հստակ ներառված է կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման վտանգների շարքում: Ռիսկի աճն ուղիղ համեմատական է օգտագործված ալկոհոլի քանակին: Ոչ ալկոհոլային խմիչքների հետ համեմատ, օրական 1 բաժակ ալկոհոլային խմիչք օգտագործող կանայք ունեն կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ավելի փոքր ռիսկ: Ամերիկյան քաղցկեղի միությունը խորհուրդ է տալիս կանանց օգտագործել օրական ոչ ավել քան 1 բաժակ ալկոհոլային խմիչք:
- **Սննդակարգ.** Չկան հավաստի հետազոտություններ, որոնք հաստատում են որ որոշակի սննդամթերքների սահմանափակումը նվազեցնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը: Այնուամենայնիվ, ավելի շատ մրգերի և բանջարեղենների և ավելի քիչ կենդանական ճարպերի օգտագործումը ունի դրական ազդեցություն օրգանիզմի վրա:

- **Սոցիալ-տնտեսական պայմաններ.** Բոլոր ռասայական և էթնիկ խմբերում հարուստ կանայք ունեն կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ավելի ցածր ռիսկ քան աղքատ կանայք: Պատճառները հայտնի չեն, սակայն դա կարող է պայմանավորված լինել սննդակարգով, շրջապատող միջավայրի ազդեցությամբ և այլ ռիսկի գործոններով, ինչպիսին է կրծքագեղձի խտությունը: Լրացուցիչ դեր է խաղում առողջության խնամքի, բուժման տեսակների մատչելիությունը:
- **Ճառագայթում.** Իոնիզացնող ճառագայթման ազդեցությունը երիտասարդ կանանց մոտ կարող է մեծացնել կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը: Օրինակ, Հոջկինի լիմֆոմայի դեպքում բուժական ճառագայթումը կարող է մեծացնել կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը:

Կանխարգելումը. Չնայած հիվանդությունը լիովին կանխելու համար ապացուցված տվյալներ չկան, բայց որոշ կանխարգելման միջոցների օգնությամբ հնարավոր է ռիսկի նվազեցում.

- **Մաստէկտոմիա.** BRCA 1 և BRCA2 գեների մուտացիայով կանանց դեպքում կարելի է քննարկել կրծքագեղձերի կանխարգելիչ հեռացումը: Կանխարգելիչ մաստէկտոմիան նվազեցնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը առնվազն 95%-ով: Տվյալ գեների մուտացիայով կանանց դեպքում պետք է քննարկել նաև ձվարանների և ֆալոպյան փողերի կանխարգելիչ հեռացումը՝ պրոֆիլակտիկ սալպինգո-օֆորեկտոմիա: Այս գործողությունը կրճատում է ձվարանների քաղցկեղի, ինչպես նաև կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը՝ դադարեցնելով էստրոգենների արտադրությունը ձվարաններում [4]:
- **Քիմիականխարգելում.** Կրծքագեղձի քաղցկեղի բարձր ռիսկի կանանց դեպքում պետք է դիտարկել քիմիականխարգելումը: Քիմիականխարգելումը հակահորմոնային դեղերի օգտագործումն է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի նվազեցման նպատակով: Այդ դեղերի շարքին են դասվում Tamoxifen (Nolvadex, Soltamox)–ը, և Raloxifene (Evista)–ը: Այս դեղերը կոչվում են էստրոգենային ռեցեպտորի սելեկտիվ մոդուլատորներ (SERM) և չեն հանդիսանում քիմիապրեպարատներ: SERM–ը բլոկադա է անում էստրոգենային ռեցեպտորները

որոշ հյուսվածքներում: Tamoxifen-ը նշանակվում է և նախադաշտանադադարային և հետդաշտանադադարային կանանց, Raloxifene-ը՝ միայն հետդաշտանադադարային կանանց: Արոմատազայի ինհիբիտորները նույնպես նվազեցնում են կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը: Արոմատազայի ինհիբիտորները պատկանում են հորմոն-արգելափակող այն պրեպարատների շարքին, որոնք արգելափակում են կնոջ օրգանիզմի բոլոր հյուսվածքների էստրոգենային ռեցեպտորները, բացառությամբ ձվարանների: Օրինակ, արոմատազայի ինհիբիտորներից Exemestane (Aromasin)-ը նվազեցնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը: Այնուամենայնիվ, արոմատազայի ինհիբիտորները նշանակվում են այն կանանց, ովքեր գտնվում են դաշտանադադարի մեջ: Կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը նվազեցնող դեղերի շարքին են դասվում նաև Metformin-ը և դեղեր, որոնք սովորաբար օգտագործվում են շաքարային դիաբետի դեպքում [4]:

- **Ապրելակերպի փոփոխություն.** Կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի նվազեցման կանխարգելիչ միջոցների շարքին է դասվում կանոնավոր ֆիզիկական ակտիվությունը: Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ օրական 30-60 րոպե միջին և բարձր ֆիզիկական ակտիվությունը նվազեցնում է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը: Այլ միջոցներ շարքին են դասվում ալկոհոլի սահմանափակումը, քաշի վերահսկումը, խուսափումը հետդաշտանադադարային հորմոնաթերապիայից: Կրծքով սնուցումը նույնպես նպաստում է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկի նվազեցմանը [3]:

➤ **Ախտորոշում, ախտաբանություն և մոլեկուլյար ենթատիպեր**

Կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտորոշումը հիմնված է կլինիկական զննման և գործիքային հետազոտության վրա, որը հաստատվում է հյուսվածաբանական հետազոտությամբ:

- Ախտորոշումն ու բուժումը պետք է իրականացվեն մասնագիտացված «կրծքագեղձի կենտրոններում», որտեղ կրծքագեղձի քաղցկեղով մեծ քանակի հիվանդներ են վարում:
- Վարումը պետք է կատարվի բազմադիսցիպլինար թիմի (ԲԴԹ) կողմից, որում ընդգրկված են առնվազն մեկ վիրաբույժ, ճառագայթային թերապիայի

մասնագետ, քիմիաթերապևտ, ճառագայթաբան և պաթոհյուսվածաբան, ովքեր բոլորը մասնագիտացված են կրծքագեղձի քաղցկեղի ոլորտում:

- Ախտորոշիչ միջոցառումներն են.
 - ✓ Անամնեզ, այդ թվում՝ ժառանգական քաղցկեղի անամնեզ, դաշտանադադարի վիճակը
 - ✓ Բժշկական գննում, այդ թվում՝ կրծքագեղձերի և ռեգիոնար ավշահանգույցների բիմանուալ պալպացիա, հեռակա մետաստազների գնահատում
 - ✓ Ֆունկցիոնալ կարգավիճակը (ՖԿ)
 - ✓ Ճառագայթային ախտորոշում, այդ թվում՝ երկկողմանի մամոգրաֆիա և կրծքագեղձերի և ռեգիոնար ավշահանգույցների սոնոգրաֆիա [10]:
- ՄՌՏ ռուտին չէ, այն կարող է կատարվել որոշ դեպքերում, օր.՝ BRCA մուտացիաների հետ ասոցացված կրծքագեղձի քաղցկեղի ընտանեկան անամնեզի կամ այլ դեպքերում [11],
 - ✓ Պաթոլոգիական հետազոտությունը՝ համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) և Քաղցկեղի Ամերիկյան Միացյալ հանձնաժողովի (AJCC-ՔԱՄՀ) / Քաղցկեղի միջազգային վերահսկման միության (UICC-ՔՄՎՄ) TNM փուլային դասակարգման համակարգի (7-րդ հրատարակություն)
- Տրեպան-բիոպսիա նախքան ցանկացած բուժումը, որը նախընտրելի է ստանալ ուլտրաձայնային կամ ստերեոտակտիկ հսկողության տակ, կամ մանուալ հսկողությամբ, և որի քննությունը պետք է նկարագրի հետևյալը.
 - ✓ Հյուսվածաբանական տիպը և աստիճանը
 - ✓ Էստրոգենային ռեցեպտորի (ER - ԷՌ), պրոգեստերոնային ռեցեպտորի (PgR-ՊՐՌ) և մարդու վերնամաշկային աճի գործոնի ռեցեպտոր 2-ի (HER – ՄԷՌ2) կարգավիճակը
 - ✓ Պրոլիֆերացիայի մարկերները (օր.՝ Ki67)

- Պրոգնոզի և բուժման տակտիկայի որոշման նպատակով ուռուցքները խմբավորվում են ներքին փոխնակ ենթախմբերի՝ ռուտին հիստոլոգիայի և իմունահիստոքիմիայի (ԻՀՔ) տվյալների հիման վրա, տե՛ս աղյուսակը ստորև:
 - Եթե չի պլանավորվում նեոադյուվանտ համակարգային թերապիա, ապա կարելի է գնահատել բիոմարկերները՝ օգտագործելով վիրահատական նմուշը:
 - Եթե տրեպան-բիոպսիան հնարավոր չէ կատարել, ապա կարցինոման պետք է գոնե հաստատվի բարակ-ասեղային ասպիրացիայի միջոցով (ԲԱԱ):
 - Եթե պլանավորվում է նախավիրահատական համակարգային թերապիա, ապա տրեպան-բիոպսիան պարտադիր է՝ ինվազիվ պրոցեսի ախտորոշման հաստատման և բիոմարկերների գնահատման համար:
- Լաբորատոր հետազոտություն, այդ թվում՝ արյան ընդհանուր քննություն, լյարդի և երիկամի ֆունկցիոնալ ցուցանիշները, հիմնային ֆոսֆատազա և կալցիում:
 - Այնպիսի լրացուցիչ հետազոտությունները, ինչպեսիք են կրծքավանդակի կոմպյուտերային տոմոգրաֆիան (ԿՏ), որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտությունը կամ ԿՏ և ոսկրերի ստինցիգրաֆիան, պետք է դիտարկվեն այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն կլինիկորեն ախտահարված ավշահանգույցներ, մեծ գոյացություն կամ մետաստազների առկայության մասին վկայող ախտանիշներ, նշաններ կամ լաբորատոր տվյալներ:
 - Ֆտորդեզոքսիգլյուկոզայով պոզիտրոն-էմիսիոն տոմոգրաֆիան (ՖԴԳ ՊԷՏ) կարող է լինել օգտակար մետաստազների հայտնաբերման համար, երբ ընդունված մեթոդների տվյալները որոշիչ չեն, սակայն այն խորհուրդ չի տրվում տեղային/ռեգիոնար ուռուցքի փուլը որոշելու նպատակով:

ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ՆԵՐՔԻՆ ԵՆԹԱՏԵՍԱԿՆԵՐԸ (Ս. Գալլենի կոնսենսուսային կոնֆերանս, 2013)

Ներքին Ենթատեսակ	Կլինիկա-պաթոլոգիական Բնորոշումը	Նշումներ
---------------------	------------------------------------	----------

<p>Լումինալ A</p>	<p>“Լումինալ A-նման”</p> <ul style="list-style-type: none"> · ER-դրական · HER2-բացասական · Ցածր Ki67 * · Բարձր PgR * 	<p>*PgR և Ki67 ցուցանիշների Համար առաջարկվող մակարդակը 20% է, սակայն դրանց բարձր և ցածր քանակները Տարանջատելու Համար</p>
		<p>կարող են կիրառվել տվյալ Լաբորատորիայի Համար Սպեցիֆիկ Շեմային Մակարդակներ</p>
<p>Լումինալ B</p>	<p>“Լումինալ B-նման (HER2-բացասական)”</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> · ER-դրական · HER2-բացասական · Եվ հետևյալներից մեկը. <ul style="list-style-type: none"> - Բարձր Ki67 կամ - Ցածր PgR <p>“Լումինալ B-նման (HER2-դրական)”</p> <ul style="list-style-type: none"> · ER-դրական · HER2-դրական · Ցանկացած Ki67 * · Ցանկացած PgR 	
<p>HER2 Գերէքսպրեսիա</p>	<p>“HER2-դրական (ոչ լումինալ)”</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> · HER2-դրական · ER և PgR բացակայում են 	
Բազալանման	<p>“Եռակի Բացասական (ծորանային կամ դուկտալ)”</p> <ul style="list-style-type: none"> · ER և PgR բացակայում են · HER2-բացասական 	<p>“Եռակի բացասական” և “բազալանման” ենթատիպերը մոտ 80% դեպքերում վերադրվում են, սակայն “եռակի բացասականը” նաև ընդգրկում է որոշ հատուկ հիստոլոգիական տիպեր, ինչպիսիք են (տիպիկ)</p>

մեդուլյար և ադենոիդ կիստոզ կարցինոման՝ հեռակա ռեցիդիվների ցածր ռիսկով

- “Բազալանման” և “եռակի բացասական” ենթատիպերը ամբողջությամբ չեն նույնացվում: Բազալանման ենթատիպի ուռուցքները բնութագրվում են պրոլիֆերատիվ կլաստերի գեների բարձր էքսպրեսիայով, գենային անկայունությամբ և աճի էպիդերմալ գործոնի (EGF) գենի բարձր էքսպրեսիայով, այդ թվում բազալ գեների ունիկալ կլաստերների առկայությամբ, ներառյալ բազալ ցիտոկերատինների (5/6, 14 և 17) գեները: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել որ “եռակի բացասական” ֆենոտիպով ուռուցքները իրենցից ներկայացնում են հետերոգեն խումբ, ներառյալ բազալանման ենթատիպը, կլաուդինի ցածր էքսպրեսիայով ենթատիպ (claudin-low) և նորմալ (normal-like): Այսպիսով

բազալանման ենթատիպի ճշգրիտ որոշման համար ստանդարտ մարկերները բավական չեն և պարտադիր պետք է լրացուցիչ օգտագործվեն ցիտոկերատինները (5/6, 8/18), էպիդերմալ աճի գործոնի ռեցեպտորը (EGFR), վիմենտին, լամինին, օստեոնեկտին, կավեոլին-1 մարկերները և նյարդերի աճի գործոնի ռեցեպտորը (NGFR): Իմունոհիստոքիմիական հետազոտության արդյունքում լրացուցիչ կարող են ուսումնասիրվել ցիտոկերատինները՝ լումինալ ենթատիպերի համար (7/8, 18 և 19) և բազալանման (5/6, 14 և 17), այդ թվում EGFR: Բազալանման ենթատիպերի հետ են նույնացվում նաև կրծքագեղձի նեյրոէնդոկրին տիպի ուռուցքները, որոնց դեպքում նույնպես հետազոտման ժամանակ օգտագործվում են այնպիսի մարկերներ ինչպիսիք են սինապտոֆիզինը, քրոմոգրանինը, NSE, CD56, S100:

➤ **Փուլավորում և ռիսկի գնահատում**

Հիվանդության փուլավորումը պետք է գնահատվի ըստ TNM համակարգի:

AJCC/UICC TNM փուլային դասակարգման համակարգ (7-րդ հրատարակություն)

Առաջնային ուռուցք (T) a, b, c, d

TX	Առաջնային ուռուցքը չի կարող գնահատվել
T0	Առաջնային ուռուցքի նշաններ չկան
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ծորանային carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Բլթակային carcinoma in situ
Tis (Paget's)	Պսուրկի Պեջետի հիվանդություն, որն ասոցացված չէ կրծքագեղձի ստորադիր պարենքիմայի ինվազիվ կարցինոմայի և/կամ carcinoma in situ (DCIS կամ LCIS) հետ: Պեջետի հիվանդության հետ ասոցացված կրծքագեղձի պարենքիմայի կարցինոմաները դասվում են պարենքիմատոզ գոյացության չափի և հատկանիշների հիման վրա, չնայած որ Պեջետի հիվանդության առկայությունը նույնպես պետք է նշվի:

T1	Ուռուցքի առավելագույն չափը ≤ 20 մմ
T1mic	Ուռուցքի առավելագույն չափը ≤ 1 մմ
T1a	Ուռուցքի առավելագույն չափը >1 մմ բայց ≤ 5 մմ
T1b	Ուռուցքի առավելագույն չափը >5 մմ բայց ≤ 10 մմ
T1c	Ուռուցքի առավելագույն չափը >10 մմ բայց ≤ 20 մմ
T2	Ուռուցքի առավելագույն չափը >20 մմ բայց ≤ 50 մմ
T3	Ուռուցքի առավելագույն չափը >50 մմ
T4	Ցանկացած չափի ուռուցք՝ դեպի կրծքավանդակի պատ և/կամ մաշկ ուղղակի տարածումով (խոցոտում կամ մաշկային հանգույցներ) e
T4a	Տարածում կրծքավանդակի պատ, չներառելով միայն կրծքային (pectoralis) մկանին հարումը կամ ինվազիան
T4b	Խոցոտում և/կամ նույն կողմի մաշկային հանգույցներ և/կամ այտուց (այդ թվում նարնջի կեղևի տիպով), որոնք չեն բավարարում բորբոքային կարցինոմայի չափանիշներին
T4c	T4a և T4b
T4d	Բորբոքային կարցինոմա f

Ռեգիոնար ավշահանգույցներ (N)

Կլինիկական (cN) g,h,i,j,k

NX	Ռեգիոնար ավշային հանգույցները չեն կարող գնահատվել (Օր.՝ նախկինում հեռացվել են)
N0	Դեպի ռեգիոնար ավշահանգույցներ մետաստազներ չկան
N1	Դեպի նույն կողմի շարժուն I, II մակարդակի ավշահանգույց (ներ) մետաստազներ
N2	Մետաստազներ դեպի նույն կողմի I, II մակարդակի կլինիկորեն ֆիքսված անութային ավշահանգույցներ, կամ դեպի կլինիկորեն հայտնաբերվող k նույնակողմ ներքին կրծքային (մամմար) հանգույցներ՝ առանց անութային հանգույցների կլինիկորեն հայտնաբերվող մետաստազների

N2a Մետաստազներ դեպի նույնակողմ I, II մակարդակի անութային ավշահանգույցներ՝ միմյանց կամ այլ կառուցվածքներին ֆիքսված

N2b Մետաստազներ միայն դեպի կլինիկորեն հայտնաբերվող k նույնակողմ ներքին կրծքային (մամմար) հանգույցներ՝ առանց I, II մակարդակի անութային հանգույցների կլինիկորեն հայտնաբերվող մետաստազների

N3 Մետաստազներ դեպի նույնակողմ ստորանրակային (III կարգի անութային) ավշահանգույցներ՝ I, II մակարդակի անութային հանգույցների ներգրավմամբ կամ առանց դրա կամ կլինիկորեն հայտնաբերվող k նույնակողմ ներքին կրծքային (մամմար) հանգույց (ներ)՝ անութային հանգույցների կլինիկորեն հայտնաբերվող մետաստազների հետ միասին, կամ մետաստազներ դեպի նույնակողմ վերանրակային ավշային հանգույց (ներ)՝ անութային կամ ներքին կրծքային (մամմար) հանգույցների ներգրավումով կամ առանց դրա

N3a Մետաստազներ դեպի նույնակողմ ստորանրակային (III կարգի անութային) ավշահանգույցներ

N3b Մետաստազներ դեպի նույնակողմ ներքին կրծքային (մամմար) հանգույց (ներ)՝ անութային հանգույցների կլինիկորեն հայտնաբերվող մետաստազների հետ միասին,

N3c Մետաստազներ դեպի նույնակողմ վերանրակային ավշային հանգույց (ներ)

Ախտաբանական (pN) h.i.j.k

pNX Բեզիոնար ավշային հանգույցները չեն կարող գնահատվել (Օր.՝ նախկինում հեռացվել են)

pN0 Դեպի ռեգիոնար ավշային հանգույցներ մետաստազներ հյուսվածաբանորեն չեն հայտնաբերվում

pN0(i-) Դեպի ռեգիոնար ավշահանգույցներ մետաստազներ հյուսվածաբանորեն չեն հայտնաբերվում - IHC/հՀՔ բացասական

pN0(i+) Չարորակ բջիջներ 2մմ-ից ոչ մեծ ռեգիոնար ավշահանգույց(ներ)ում(հայտնաբերված հեմատոքսիլինով և էոզինով ներկումով [ՀևԷ] կամ ԻՀՔ-ով, այդ թվում իզոլացված ուռուցքային բջիջների կլաստերներ

(ԻՌԻԿ - ITC)

pN0(mol-) Դեպի ռեգիոնար ավշահանգույցներ մետաստազներ հյուսվածաբանորեն չեն հայտնաբերվում բացասական մոլեկուլյար տվյալներ (RT-PCR)

pN0(mol+) Դրական մոլեկուլյար տվյալներ (RT-PCR) և, սակայն դեպի ռեգիոնար ավշահանգույցներ մետաստազներ հյուսվածաբանորեն կամ ԻՀԲ-ով չեն հայտնաբերվում

pN1 Միկրոմետաստազներ; կամ մետաստազներ դեպի 1-3 անութային ավշահանգույց; և/կամ դեպի ներքին մամմար հանգույցներ, մետաստազները հայտնաբերվում են ՊԱՀԲ-SLNB-ով, բայց ոչ կլինիկորեն

pN1mic Միկրոմետաստազներ (>2,0 մմ և/կամ >200 բջիջներ, բայց ոչ մեկը 2 մմ-ից մեծ չէ)

pN1a Մետաստազներ դեպի 1-3 անութային ավշահանգույց, առնվազն մեկը >2,0 մմ

pN1b Մետաստազներ դեպի ներքին մամմար հանգույցներ՝ միկրոմետաստազներով կամ ՊԱՀԲ-SLNB-ով, բայց ոչ կլինիկորեն հայտնաբերվող մակրոմետաստազներով

pN1c Մետաստազներ դեպի 1-3 անութային ավշահանգույց և դեպի ներքին մամմար հանգույցներ՝ միկրոմետաստազներով կամ ՊԱՀԲ-ով, բայց ոչ կլինիկորեն հայտնաբերվող մակրոմետաստազներով

pN2 Մետաստազներ դեպի 4-9 անութային ավշահանգույցներ կամ կլինիկորեն հայտնաբերվող ներքին կրծքային (մամմար) ավշահանգույցներ՝ առանց անութային հանգույցների մետաստազների

pN2a Մետաստազներ դեպի 4-9 անութային ավշահանգույցներ (առնվազն մեկ ուռուցքային ներսփռանք >2.0մմ)

pN2b Մետաստազներ դեպի կլինիկորեն հայտնաբերվող ներքին մամմար ավշահանգույցներ՝ առանց անութային հանգույցների մետաստազների

pN3 Մետաստազներ դեպի ≥ 10 անութային ավշահանգույցներ կամ ստորանրակային (III կարգի անութային) ավշահանգույցներ կամ դեպի կլինիկորեն հայտնաբերվող նույնակողմ ներքին կրծքային (մամմար)

ավշահանգույցներ՝ մեկ կամ ավելի I, II մակարդակի անութային հանգույցների առկայության դեպքում կամ դեպի ավելի քան երեք անութային ավշահանգույցներ և ներքին մամմար հանգույցներ՝ միկրոմետաստազներով կամ SLNB-ով բայց ոչ կլինիկորեն հայտնաբերվող մակրոմետաստազներով կամ դեպի նույնակողմ վերանրակային ավշահանգույցներ

pN3a Մետաստազներ դեպի ≥ 10 անութային ավշահանգույցներ (առնվազն մեկ ուռուցքային ներսփռանք $> 2,0$ մմ); կամ դեպի ստորանրակային (III կարգի անութային) ավշահանգույցներ

pN3b Մետաստազներ դեպի կլինիկորեն հայտնաբերվող նույնակողմ ներքին կրծքային (մամմար) ավշահանգույցներ՝ մեկ կամ ավելի I, II մակարդակի անութային հանգույցների առկայության դեպքում կամ դեպի ավելի քան երեք անութային ավշահանգույցներ և ներքին կրծքային (մամմար) հանգույցներ՝ միկրոմետաստազներով կամ SLNB-ով բայց ոչ կլինիկորեն հայտնաբերվող մակրոմետաստազներով

pN3c Մետաստազներ դեպի նույնակողմ վերանրակային ավշահանգույցներ

Հեռավոր մետաստազներ (M)

M0

cM0 (i+) Հեռավոր մետաստազների կլինիկական կամ ռադիոլոգիական նշաններ չկան, սակայն կան շրջանառող արյան կամ ոսկրածուծի կամ այլ՝ ոչ ռեգիոնար ավշային հանգույցների հյուսվածքում մոլեկուլյար կամ մանրադիտակային մեթոդով հայտնաբերվող 2մմ-ից ոչ մեծ ուռուցքային բջիջների դեպոզիտներ՝ մետաստազների նշաններ կամ ախտանիշներ չունեցող պացիենտի մոտ,

M1 Հեռավոր մետաստազներ՝ հայտնաբերված դասական կլինիկական կամ ռադիոլոգիական միջոցներով և/կամ հիստոլոգիայով ցուցադրված > 2 մմ չափի

a DCIS - ծորանային carcinoma in situ, LCIS - բլթակային carcinoma in situ
Բուժումից հետո yPT. նեոադյուվանտ թերապիայի կիրառումը չի փոխում կլինիկական (բուժումից առաջ) փուլը: Կլինիկական (բուժումից առաջ) T-ն կորոշվի կլինիկական և ռադիոլոգիական տվյալներով, իսկ պաթոլոգիական y (բուժումից հետո) T-ն կորոշվի ախտաբանական չափով և տարածումով: ypT-ն կորոշվի որպես ինվազիվ ուռուցքի առավելագույն օջախը՝ ավելացնելով «m», որը նշանակում է բազմակի (multiple) օջախներ: Ուռուցքի մեծագույն օջախի չափումը չպետք է ընդգրկի ուռուցքում ֆիբրոզի հատվածը:

b Առաջնային ուռուցքի T դասակարգումը նույնն է՝ անկախ նրանից, կլինիկական է թե ախտաբանական թե երկուսն էլ: Նշումը պետք է արվի՝ ավելացնելով ‘c’ կամ ‘p’ մատնանշելու համար, թե T դասակարգումը կատարվել է կլինիկական (ֆիզիկալ, ռադիոլոգիական քննություն) թե ախտաբանական մեթոդներով, համապատասխանաբար: Ընդհանրապես, ախտաբանական չափմանը պետք է տրվի առավելություն կլինիկականի հանդեպ՝ T չափի որոշման համար:

c Չափը որոշվում է՝ դեպի մոտակա միլիմետրը կլորացնելով:

d Նույն կրծքագեղձում բազմակի միաժամանակյա նույնակողմ առաջնային կարցինոմաները, որոնք մակրոսկոպիկ կամ միկրոսկոպիկ առանձին են և չափելի, գնահատվում են որպես ինֆիլտրատիվ կարցինոմա: T փուլը որոշվում է միայն մեծագույն ուռուցքով: Ավելի փոքր ուռուցք (ներ) -ի առկայությունն ու չափը պետք է նշվի՝ ավելացնելով ‘(m)’:

e Միայն բուն մաշկի ինվազիան չի գնահատվում որպես T4. մաշկի ներհրումը, պտուկի ներքաշումը կամ ցանկացած այլ մաշկային փոփոխություն, բացի T4b և T4d-ում նկարագրվածներից, կարող են հանդիպել T1, T2 կամ T3-ի դեպքում՝ առանց դասակարգումը փոխելու: Կրծքավանդակի պատը ներառում է կողերը, միջկողային մկանները և m. serratus anterior-ը, բայց ոչ mm. pectoralis-ները:

f Ինֆիլտրատիվ կարցինոման դա կլինիկա-ախտաբանական հասկացություն է, որը բնութագրվում է կրծքագեղձի մաշկի մեկ երրորդը կամ ավելին ընդգրկող էրիթեմայով և այտուցով (նարնջի կեղևի տիպի): Այսպիսի մաշկային փոփոխությունները պայմանավորված են մաշկային լիմֆատիկ անոթներում ուռուցքային էմբոլներով: Չնայած մաշկային լիմֆատիկ անոթների ներգրավումը օգնում է կրծքագեղձի

բորբոքային քաղցկեղի ախտորոշմանը, սակայն այն ոչ անհրաժեշտ է, ոչ էլ բավարար ախտորոշման համար՝ դասական կլինիկական տվյալների բացակայության դեպքում:

gԴասակարգումը հիմնված է անութային ավշահանգույցների դիսեկցիայի վրա (ԱԱՀԴ - ALND)՝ պահակային ավշահանգույցների բիոպսիայի (ՊԱՀԲ - SLNB) առկայությամբ կամ առանց դրա: Միայն ՊԱՀԲ, առանց հետագա ԱԱՀԴ վրա հիմնված դասակարգումը պետք է ունենա (sn) 'sentinel node' նշումը, օրինակ՝ pN0(sn):

hԻզոլացված ուռուցքային բջիջների կլաստերները (ԻՈւԿ - ITC) բնորոշվում են որպես 0,2մմ-ից ոչ մեծ բջիջների փոքր կլաստերներ, առանձին ուռուցքային բջիջներ կամ <200 բջիջների կլաստերներ մեկ հիստոլոգիական լայնածիփ հատման մեջ: ITC-ները կարող են հայտնաբերվել ռուտին հիստոլոգիայով կամ ԻՀԲ/IHC-ով: Միայն ԻՈւԿ/ITC պարունակող հանգույցները պետք է բացառվեն դրական ավշահանգույցների ընդհանուր քանակից՝ N դասակարգման նպատակով, սակայն պետք է ընդգրկվեն նկարագրվող բոլոր հանգույցների ընդհանուր թվում:

iԲուժումից հետո ցր'N' պետք է որոշվի, ինչպես և բուժումից առաջ 'N'-ը: Եթե կատարվել է պահակային/sentinel ավշահանգույցի գնահատում, պետք է օգտագործվի 'sn' հավելումը: Եթե որևէ հավելում չի գործածվում, նշանակում է, որ կատարվել է անութային ավշահանգույցների դիսեկցիայից ստացված անութային ավշահանգույցների գնահատում:

j ցր'N' կատեգորիաները նույնն են, ինչ որ 'N'-ի համար:

kԿլինիկորեն հայտնաբերված նշանակում է հայտնաբերված ռադիոլոգիական հետազոտությամբ, բացի լիմֆոսցինտիգրաֆիայից, կամ կլինիկական հետազոտությամբ, և խիստ կասկածելի չարորակության բնութագիր ունեցող կամ ենթադրյալ ախտաբանական միկրոմետաստազ՝ հիմնվելով FNA- ԲԱԱ բիոպսիայի վրա՝ ցիտոլոգիական հետազոտությամբ: Կլինիկորեն հայտնաբերված մետաստատիկ ուռուցքի հաստատումը ԲԱԱ-ով, առանց էքսցիզիոն բիոպսիայի, նշվում է (f)-ով, օր.՝ cN3a(f): Ավշահանգույցի էքսցիզիոն բիոպսիան կամ սենտինել հանգույցի բիոպսիան, եթե pT չկա, դասակարգվում է որպես կլինիկական N, օր.՝ cN1: Կլինիկական կարգավիճակի վերաբերյալ տեղեկությունը կնշվի կոնկրետ տեղում որպես կլինիկական, բարակ ասեղով բիոպսիա, տրեպան-բիոպսիա կամ պահակային ավշահանգույցի բիոպսիա: Ախտաբանական դասակարգումը (pN) օգտագործվում է էքսցիզիոն կամ

պահակային ավշահանգույցի բիոպսիայի համար միայն ախտաբանական T բնորոշման հետ մեկտեղ:

IRT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction, ՀՏ-ՊՇՌ - հետադարձ տրանսկրիպցիայով պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա:

Իլլինիկորեն չհայտնաբերված՝ բնորոշվում է որպես չհայտնաբերված ռադիոլոգիական հետազոտությամբ, բացի լիմֆոսցինտիգրաֆիայից, կամ կլինիկական հետազոտությամբ:

AJCC/UICC TNM Խմբային փուլավորման համակարգ կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում (7-րդ հրատարակչություն)

<u>Անատոմիական փուլ / Պրոգնոստիկ խմբեր^a</u>		
Փուլ 0		
Tis	N0	M0
Փուլ IA		
T1 ^b	N0	M0
Փուլ IB		
T0	N1mic	M0
T1 ^b	N1mic	M0
Փուլ IIA		
T0	N1 ^c	M0
T1 ^b	N1 ^c	M0
T2	N0	M0
Փուլ IIB		
T2	N1	M0
T3	N0	M0
Փուլ IIIA		
T0	N2	M0
T1 ^b	N2	M0
T2	N2	M0
T3	N1	M0
T3	N2	M0
Փուլ IIIB		
T4	N0	
M0		

T4	N1	
M0		
T4	N2	
M0		
Փուլ III C		
Any T	N3	
M0		
Փուլ IV		
Any T	Any N	M1

- M0 ներառում է MO(i+): pMO նշումը ճիշտ չէ, ցանկացած MO պետք է լինի կլինիկական: Եթե հիվանդի մոտ մինչ նեոադյուվանտ համակարգային թերապիան առկա է M1, ապա փուլը համարվում է IV և մնում է IV՝ անկախ նեոադյուվանտ թերապիայի հանդեպ պատասխանից: Փուլի որոշումը կարող է փոխվել, եթե հետվիրահատական ռադիոլոգիան հայտնաբերում է հեռակա մետաստազների առկայությունը՝ այն պայմանով, որ հետազոտությունն իրականացվել է ախտորոշումից հետո 4 ամսվա ընթացքում, հիվանդության պրոգրեսիայի բացակայության պայմաններում և եթե հիվանդը չի ստացել նեոադյուվանտ թերապիա: Նեոադյուվանտից հետո գնահատումը նշվում է 'yc' կամ 'yp' հավելումով: Նշում. Եթե նեոադյուվանտ թերապիային լիարժեք ախտաբանական պատասխան կա (pCR-աL^ո), ապա որևէ փուլային խմբավորում չի կատարվում, օր.՝ ypT0ypN0cM0:

*T1-ն ընդգրկում է T1mic

միայն հանգուցային միկրոմետաստազներով T0 և T1 ուռուցքներն են բացառվում IIA փուլից և ընդգրկվում IB փուլում:

Կրծքագեղձի վաղ քաղցկեղի դեպքում ոռուտին փուլավորման գնահատումը ուղղված է լոկոռեգիոնալ հիվանդությանը: **Անախտանիշ հեռավոր մետաստազները շատ հազվադեպ են հանդիպում, և այդ պատճառով հետազոտման որոշ տարբերակներ հիվանդների համար օգտավետ չեն(ներառյալ ուռուցքային մարկերները և ռադիոլոգիական փուլավորումը) [12], [III, D]:** Վիրահատությունից և համակարգային նեոադյուվանտ բուժումից առաջ ցուցված է կատարել արյան նվազագույն հետազոտություններ (այդ թվում՝ արյան ընդհանուր քննություն, լյարդի և երիկամի ֆունկցիոնալ ցուցանիշների, հիմնային ֆոսֆատազայի և կալցիումի որոշում) [V, B]: Այնպիսի լրացուցիչ հետազոտությունները, ինչպիսիք են կրծքավանդակի ՀՇ, որովայնի օրգանների սոնոգրաֆիան կամ ՀՇ և ոսկրային համակարգի ստինցիգրաֆիան պետք է դիտարկեն այն հիվանդների դեպքում, ովքեր ունեն կլինիկորեն ախտահարված ավշահանգույցներ, մեծ գոյացություն (>5սմ), ագրեսիվ կենսաբանական և կլինիկական նշաններ, մետաստազների առկայության մասին վկայող ախտանիշներ կամ լաբորատոր տվյալներ [III,B]: ՖԴԳՊԷՏ/ԿՏ կարող է օգտակար լինել մետաստազների հայտնաբերման համար, երբ ավանադական հետազոտման մեթոդների տվյալները որոշիչ չեն:

ՊԷՏ/ԿՏ-ն կարող է փոխարինել ավանդական հետազոտման մեթոդներին բարձր ռիսկի խմբի այն հիվանդների դեպքում, ովքեր պետք է ստանան նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա, ինչպես նաև տեղային առաջնային և/կամ բորբոքային քաղցկեղով հիվանդները, ում մոտ բարձր է մետաստազների առաջացման ռիսկը [V, B], [13]:

Վիրահատական նմուշի հետվիրահատական ախտաբանական գնահատումը պետք է կատարվի TNM համակարգի համաձայն և ներառի հետևյալը. հեռացված ուռուցքների քանակը, տեղակայումը և առավելագույն տրամաչափը, ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակն ու աստիճանը, մասնահատման եզրերի նկարագրությունը, այդ թվում՝ եզրի տեղակայումն ու նվազագույն հեռավորությունը, անոթային և ավշանոթային

ինվազիայի և բիոմարկերների վերլուծությունը (ER/PgR, HER2 ռեցեպտորների և պրոլիֆերացիայի մարկերների էքսպրեսիան), ախտահարված ավշահանգույցների քանակը և դրանցում մետաստազների առկայությունը (առանձին ուռուցքային բջիջներ, միկրոմետաստազներ [0.2-2 մմ], մակրոմետաստազներ):

Կրծքագեղձի վաղ քաղցկեղի դեպքում առավել կարևոր կանխատեսումային գործոններն են ER/PgR և HER2 ռեցեպտորների էքսպրեսիան, պրոլիֆերացիայի մարկերները, ախտահարված ռեգիոնար ավշահանգույցների քանակը, ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակն ու աստիճանը, չափը և շուրջուռուցքային անոթային ինվազիայի (ՇԱԻ - PVI) առկայությունը [III, A]: Ինչպես նաև օրգանապահպան բուժում (ՕՊԹ - BCT) ստացած պացիենտների մոտ նույն կողմի կրծքագեղձում ռեցիդիվի ռիսկը կապված է վիրահատական եզրերի վիճակի և արտահայտված ներծորանային կոմպոնենտի առկայության հետ:

Կլինիկական պարամետրերն ինտեգրող բալային համակարգերը տրամադրում են կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում ռեցիդիվի և մահվան հավանականության հարաբերական ճիշտ գնահատական (Նոտինգհեմի պրոգնոստիկ ինդեքսը – ՆՊԻ-NPI, Adjuvant!Online-ը [adjuvantonline.com] կամ PREDICT սանդղակը) և կարող են օգտագործվել որպես օգնություն բուժման ընթացակարգի որոշման ժամանակ [14-16]: Գենային էքսպրեսիայի պրոֆիլները (MammaPrint®, Oncotype DX®) կարող են լրացուցիչ կանխատեսումային ինֆորմացիա տրամադրել՝ պաթանատոմիական գնահատումը լրացնելու և աղյուսկանտ քիմիաթերապիայի հանդեպ պատասխանը կանխատեսելու համար, հատկապես կրծքագեղձի վաղ ER-դրական քաղցկեղի դեպքում [17,18]:

➤ **Կրծքագեղձի քաղցկեղի վիրահատական բուժում**

Կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժումը պետք է իրականացվի մասնագիտացված կենտրոններում կամ բաժանմունքներում (Breast unit), որտեղ տարեկան բուժում են ստանում կրծքագեղձի քաղցկեղով ավելի քան 150 կանայք: Բուժումը պետք է իրականացվի բազմադիսցիպլինար թիմի կողմից, որը ներառում է վիրաբույժ,

ճառագայթային թերապևտ, քիմիաթերապևտ, ճառագայթաբան, պաթոհյուսվածաբան, որը մասնագիտացած է կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտաբանական ախտորոշման մեջ: **Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների հետ աշխատելու հմտություն ունեցող բուժքույրը նույնպես կարևոր է [IV, A] [19-21]:** Կախված դեպքերից առանձին դեպքերում բուժական թիմում կարող են ընդգրկվել նաև պլաստիկ/վերականգնողական վիրաբույժ, հոգեբան, հոգեթերապևտ, բժիշկ գենետիկ:

Կրծքագեղձի քաղցկեղ ախտորոշումից հետո կինը հայտնվում է իր համար նոր և անսովոր իրավիճակում: Արտահայտվում է սթրեսի տարբեր աստիճան և կախված դրանից ամեն պացիենտ կարիք է ունենում առանձին մոտեցման: Միշտ պետք է հիշել, որ նրանք մասնատված են ընկալում իրենց տրված ինֆորմացիան իրենց իսկ հիվանդության մասին: Որպես հետևանք կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդին անհրաժեշտ է լինում որոշակի ժամանակ իր ախտորոշումը վերծանելու և ընկալելու համար: Այդ նպատակին հասնելու համար ցանկալի է հիվանդին ինֆորմացիան տրամադրել ոչ միայն բանավոր, այլ նաև հանրամատչելի գրավոր տարբերակով: Հիվանդության մասին պատշաճ, վստահելի և հանրամատչելի ինֆորմացիան կայքերի, գրքույկների կամ ձեռնարկների միջոցով ողջունելի է և օգտակար:

Բուժման ռազմավարությունը պետք է մշակվի հաշվի առնելով ուռուցքի տեղային տարածվածությունը (առաջնային ուռուցքի տեղակայումը, չափսերը, ուռուցքային օջախների քանակը, ռեգիոնար ավշահանգույցների վիճակը), ուռուցքի կենսաբանական հատկանիշները (ախտաբանություն, այդ թվում բիոմարկերներ, գեների էքսպրեսիա), ինչպես նաև հիվանդի տարիքը և ընդհանուր առողջական վիճակը, նաև հիվանդի նախընտրությունները: Տարիքը պետք է դիտարկվի այլ գործոնների հետ համատեղ և չպետք է լինի միակ պատճառը՝ բուժման եղանակ առաջարկելու կամ բուժումից խուսափելու համար: Մենք համառորեն պնդում ենք առ այն, որ “երիտասարդ” պացիենտները չպետք է “գեր-բուժվեն”, որովհետև նրանք երիտասարդ են, ինչպես նաև “տարեց” կանայք՝ “թեր-բուժվեն”, որովհետև նրանք տարեց են: Հիվանդները պետք է ակտիվորեն ընդգրկվեն բուժման ռազմավարության որոշումների մեջ:

Ժառանգական քաղցկեղի հնարավոր տարբերակը պետք է դիտարկվի. եթե հարկ կա, ապա հիվանդի հետ պետք է քննարկել կանխարգելիչ միջոցառումները՝ համապատասխան գենետիկական հետազոտությունից և խորհրդատվությունից հետո [IV, D], [22]: Բուժումն սկսելուց առաջ նախադաշտանադադարում գտնվող կանանց հետ պետք է քննարկվեն պտղաբերության հետ կապված խնդիրները, այդ թվում պտղաբերությունը պահպանող հնարավոր տարբերակները [23-26]:

Տեղային բուժում

Վիրահատական բուժում

Կարելի է պնդել, որ կրծքագեղձի առաջնային քաղցկեղի վիրահատական բուժման ավելի քան 30 տարի առաջ սկիզբ առած վերջին փոփոխությունները նպաստել են վիրահատությունների օրգանապահպան մոտեցման: Ներկայումս արևմտյան Եվրոպայում 60-80% կրծքագեղձի առաջնային քաղցկեղով պացիենտների մոտ իրականացվում է օրգանապահպան վիրահատություն՝ կրծքագեղձի լայն մասնահատում և ճառագայթային բուժում: Որոշ պացիենտների մոտ դեռևս հարկ է լինում հեռացնել կրծքագեղձը, հիմնվելով համապատասխան ցուցումների՝ ուռուցքի չափսերի (հաշվի է առնվում կրծքագեղձի չափսերը), բազմաօջախային ուռուցքների դեպքում, երբ հնարավոր չի լինում հասնել մասնահատման “մաքուր” եզրերի բազմակի մասնահատումներից հետո, երբ պացիենտը նախկինում ստացել է ճառագայթային բուժում կրծքավանդակի շրջանում, եթե առկա են ճառագայթային բուժման այլ հակացուցումներ, երբ կրծքագեղձի հեռացումը պացիենտի ընտրությունն է [27]:

Օրգանապահպան վիրահատություններ

Ներկայումս, ուռուցքի լայն բացազատումից բացի, մեծ նշանակություն է տրվում այդ վիրահատություն օնկոպլաստիկ մոտեցմանը: Կրծքագեղձի վիրաբույժները պետք է տիրապետեն վիրաբուժական համապատասխան հմտությունների, երբ օրգանապահպան վիրահատությունը կատարվում է օնկոպլաստիկ եղանակով (մաշկի

հատուկ կտրվածքներ, հյուսվածքների տեղափոխման տեխնիկա): Օնկոպլաստիկ միջամտությունները կարող են ավելի լավ կոսմետիկ ելքեր ապահովել, հատկապես մեծ կրծքագեղձերով պացիենտների մոտ, օրգանապահպան վիրահատությանը նվազ նպաստավոր ուռուցք/կրծքագեղձ չափսերի հարաբերության դեպքերում, կամ ուռուցքի կոսմետիկ առումով դժվար տեղակայումով պացիենտների մոտ: Մասնահատման եզրերի մանրամասն հյուսվածաբանական գնահատումը խիստ անհրաժեշտ է օրգանապահպան վիրահատությունների ժամանակ: Մասնահատման եզրերի գնահատականը խորհուրդ ենք տալիս դիտարկել հիմնվելով Ամերիկյան Ախտաբանների Քոլեջի (CAP) ստանդարտների վրա: Օրինակ՝ մասնահատման եզրերը համարվում են “դրական”, երբ հետազոտման համար օգտագործվող հատուկ ներկը հավում է ինվազիվ քաղցկեղին կամ DCIS-ին: Անհրաժեշտ է նշել մասնահատման “դրական” եզրի անատոմիական տեղակայումը հեռացված հյուսվածքում: Մասնահատման “բացասական” եզրերը (ներկը չի հավում ինվազիվ ուռուցքին կամ DCIS-ին) նույնպես պետք է նշել: Ներկված եզրերին ուռուցքի բացակայումը պարտադիր է, իսկ մասնահատման եզրից ուռուցքի ավելի քան 2մմ հեռավորությունը (in situ քաղցկեղի ժամանակ) նախընտրելի է [28,29]:

Ուռուցքի մահճի ստանդարտ կլիպավորումը օգնում է ավելի ճշգրիտ պլանավորել հետվիրահատական ճառագայթային բուժումը, առավել ևս, եթե կա “Boost”-ի կարիք: Ներկայումս անհրաժեշտ է պահպանել տեղային կրկնության հնարավոր շատ ցածր մակարդակը (<0.5% տարեկան և $\leq 10\%$ շատ երկարատև հսկողության ժամանակ) [30]:

Մասփայլեր

Կրծքագեղձի վերականգնումը պետք է հասանելի լինի այն կանանց համար ում ցուցված է կրծքագեղձի հեռացում [31]: Կրծքագեղձի միամոմենտ վերականգնումը հոգեբանական նշանակություն ունի կնոջ համար, սակայն ոչ բոլոր կանանց է ցուցված կրծքագեղձի միամոմենտ վերականգնումը: Երբեմն կրծքագեղձի միամոմենտ վերականգնումը հնարավոր չէ կատարել բուժման արմատականության շահերից բխելով, հատկապես

կրծքագեղձի քաղցկեղի այտուցահինֆիլտրատիվ տեսակի ժամանակ: Որոշ կանայք կարող են ինքնական հրաժարվել կամ հետաձգել կրծքագեղձի վերականգնումը: Կրծքագեղձի վերականգնումը սեփական հյուսվածքներով չի ազդում ճառագայթային բուժման տանելիության վրա: Իմպլանտով վերակազմված կրծքագեղձի էսթետիկ արդյունքները կարող են տուժել հետվիրահատական ճառագայթային բուժումից [32,33]: Մաստէկտոմիան մաշկի պահպանումով ենթադրում է մաշկի խնայում կրծքագեղձի վերականգնման նպատակով: Եթե պացիենտը կարիք ունի հետվիրահատական ճառագայթային բուժման, ապա ժամանակավոր էքսպանդերը պետք է տեղադրվի մինչև բուժումը:

Առկա են կրծքագեղձի բազմաթիվ վիրաբուժական մոտեցումներ թե միամոմենտ և թե հետաձգված վերականգնման համար: Վիրահատական մեթոդի ընտրությունը պետք է իրականացվի ինդիվիդուալ, հաշվի առնելով բուժման ալգորիթմը, անատոմիական առանձնահատկությունները և հիվանդի ցանկությունները: **Սիլիկոնե իմպլանտները համարվում են անվնաս և կազմում են ռեկոնստրուկտիվ վիրահատությունների ընդունելի մաս [III, A]:** Ժամանակակից իմպլանտների կիրառումը զգալի նվազեցնում է սիլիկոնի արտահոսքի հնարավորությունները և կապսուլյար կոնտրակտուրայի հնարավոր առաջացումը:

Սեփական հյուսվածքները թույլ են տալիս վերականգնել հարաբերական ավելի մեծ ծավալներ: Հյուսվածքները կարող են վերցվել մեջքի լայնական մկանից (LD), որովայնի ուղիղ մկանից (TRAM), որովայնի ստորին հատվածից՝ ստորին էպիգաստրիալ պերֆորատոր ազատ մաշկալաթ (DIEP), վերին հետույքային հատվածից ազատ մաշկալաթ (SGAP), free gracilis-based flap:

Չկա որևէ ապացույց, որ կրծքագեղձի վերականգնումը դժվարեցնում է հիվանդության հնարավոր տեղային կրկնության հայտնաբերումը: Չկա որևէ հիմնավոր պատճառ, որ կրծքագեղձը վերականգնելու համար պացիենտին անհրաժշտ է բուժումից հետո սպասել 1-2 տարի:

Անութային ավշային հանգույցների փուլավորում

Ռեգիոնար ավշահանգույցների կարգավիճակը մնում է առաջնային որպես կրճաբազմի քաղցկեղի ինքնուրույն կանխատեսող գործոն: Անութային ավշահանգույցների ամբողջական հեռացումը մինչև 25% դեպքերում կարող է հանգեցնել վիրահատված կողմի վերին վերջույթի այտուցի (մինչև 15% միայն ճառագայթային բուժումից հետո և ավելի քիչ քան 10% դեպքերում պահակային ավշահանգույցների բիոպսիայից հետո) [34,35]: Հետվիրահատական այտուցի առաջացման ռիսկը հասնում է 40%, եթե անութային ավշահանգույցների ամբողջական հեռացմանը հետևում է ճառագայթային բուժումը: Այսօր որպես հանգույցների կարգավիճակի որոշման ստանդարտ ավելի ընդունելի է համարվում պահակային ավշահանգույցների բիոպսիան, քան անութային ավշահանգույցների ամբողջական հեռացումը: Այս մոտեցումը ընդունելի է կլինիկորեն N0 ստատուսի դեպքում, կամ եթե չկա ուլտրաձայնային հսկողության տակ կատարված բիոպսիայի արդյունքում հաստատված N+ [36]: Երկակի ռադիոկոլոիդ/կապույտ ներկի կամ ինդոցիանին կանաչ ֆլուորեսցենտ մեթոդների կիրառումը թույլ է տալիս վիրաբույժներին ավելի քան 97% դեպքերում հայտնաբերել պահակային ավշահանգույցները, նվազագույնի հասցնել կեղծ-բացասական ավշահանգույցների ցուցանիշը և հանգույցներում հիվանդության կրկնության ռիսկը պահակային ավշահանգույցների բիոպսիայից հետո [37]: **Պահակային ավշահանգույցների բիոպսիան նվազեցնելով հետվիրահատական բարդությունները զգալի կրճատում է պացիենտի մահճակալ/օրերի քանակը հիվանդանոցային պայմաններում [I, A]:**

Առայժմ գոյություն չունի պահակային ավշահանգույցների ախտաբանական գնահատականի վերջնական և միասնական ուղեցույց: Ավշահանգույցներում թաքնված միկրոմետաստազների նշանակությունը բուժման ելքի վրա նվազագույն է [38]: Ելնելով վերոնշյալից խորհուրդ չի տրվում կատարել պահակային ավշահանգույցների իմունոհիստոքիմիական կամ ՊՇՌ հետազոտում:

Պահակային ավշահանգույցներում միկրոմետաստազների, կամ առանձին ուռուցքային բջիջների առկայության դեպքում բուժման մոտեցումների մշակումը դեռ հետազոտությունների փուլում է: IBCSG 23-01 հետազոտության արդյունքներով, եթե

պահակային ավշահանգույցներում առկա են միկրոմետաստազներ (0.2-2.0մմ) անութային ավշահանգույցների ամբողջական հեռացումը նպատակահարմար չէ [39]: Իսկ մակրոմետաստազների առկայության դեպքում ստանդարտ կատարվում է անութային ավշահանգույցների ամբողջական հեռացում: Վերջերս ավարտված ուսումնասիրված հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ T1-T2 cNO կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում, օրգանապահպան վիրահատություններից հետո և երբ պահակային 1-2 ավշահանգույցներում հայտնաբերվում են մետաստազներ ինչին հետևում է ճառագայթային բուժումը, չի նվազեցնում թե տեղային առանց կրկնության և թե հիվանդի ընդհանուր ապրելիությունը [40]: Մեկ այլ հետազոտությունը (AMAROS) նույնպես ցույց է տալիս, որ կարելի է խուսափել անութային ավշահանգույցների ամբողջական հեռացումից cNO կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում, եթե առկա են ախտահարված պահակային ավշահանգույցներ, ապա շարունակել բուժումը ճառագայթային թերապիայով [41]: Հետևաբար կարելի է խուսափել անութային ավշահանգույցների ամբողջական հեռացումից բոլոր այն պացիենտների մոտ, ում մոտ առկա են միկրոմետաստազներ (0.2մմ) պահակային ավշահանգույցներում, բայց նրանց պետք է անցկացվի հետվիրահատական համակարգային և ճառագայթային բուժում:

Կրծքագեղձի in situ քաղցկեղի վիրահատական բուժում

Վիրահատությունը in situ չարորակ նորագոյացության ժամանակ (ինտրաէպիթելիալ նեոպլազիա)

- Ծորանային in situ կարցինոման (DCIS) կարող է բուժվել մաստէկտոմիայի կամ ՕՊՎ միջոցով՝ ռեզեկցիայի մաքուր եզրեր ստանալու պայմանով
- Չնայած դեռևս չկա ընդհանուր համաձայնություն, 2 մմ-ից փոքր շրջագծային եզրերը համարվում են ոչ համարժեք և նվազագույն պահանջը համարվում է ներկված եզրերում DCIS-ի բացակայությունը [15]
- DCIS-ի ժամանակ մաքուր եզրերով տոտալ մաստէկտոմիան բուժիչ է:

- ՊԱՀԲ չի պահանջվում in situ չարորակ նորագոյացության դեպքում, սակայն կարող է արդարացված լինել մեծ և/կամ բարձր չարորակության ուռուցքների դեպքում, հատկապես երբ մաստէկտոմիա է պահանջվում
- Բլթակային in situ քաղցկեղը (LCIS) համարվում է ռիսկի գործոն կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման համար և ակտիվ բուժում չի պահանջում, բացառությամբ պլեոմորֆ ենթատիպի

Ռիսկ-նվազեցնող մասսթէկտոմիա

Ռիսկ-նվազեցնող մասսթէկտոմիան ենթադրում է կրծքագեղձերի երկկողմանի հեռացում միանվագ վերականգնումով: Այս տեսակ վիրահատությունը կարող է առաջարկվել կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդանալու բարձր ռիսկ ունեցող կանանց, ինչպիսիք են BRCA1 և BRCA2 գեների մուտացիաներով կանայք, կամ նախկինում լիմֆոմայի կապակցությամբ կրծքավանդակի շրջանում ճառագայթային բուժում ստացած կանայք: BRCA1 մուտացիա կրող կանանց մոտ կյանքի ընթացքում կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը կազմում է 65-90%, իսկ կոնտրալատերալ կրծքագեղձում քաղցկեղի հնարավոր առաջացման ռիսկը աճում է 25%-ից մինչև 31% [42-44]: Երկկողմանի մասսթէկտոմիան կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը նվազեցնում է 90-95%-ով [III, A]: Չնայած օրգանապահպան վիրահատություններ կատարելու համատարած տենդենցին, զգալի աճում է կանանց թիվը, ովքեր նախապատվություն են տալիս երկկողմանի մասսթէկտոմիային: Նման կանանց անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով տեղեկացնել, որ կրծքագեղձի քաղցկեղի վաղ փուլերում օրգանապահպան վիրահատության և ճառագայթային բուժման համակցումով կարելի է անգամ հասնել ավելի լավ արդյունքի, քան կրծքագեղձերի հեռացումով [45]:

Վիրահատական բուժման մոտեցումները նախավիրահատական համակարգային բուժումից հետո կատարվում են նույն սկզբունքների հիման վրա: Նախավիրահատական բուժումը թույլ է տալիս փոքրացնել ուռուցքի չափսերը և հնարավորություն ստեղծել կատարելու օրգանապահպան վիրահատություն: Նախավիրահատական

համակարգային բուժում է առաջարկվում նաև ոչ մասնահատելի (ոչ ռեզեկտարել) ուռուցքների դեպքում: Նման մոտեցում է առաջարկվում նաև HER2 դրական և “եռակի բացասական” ենթատիպերի կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում, այլապես առաջարկվում է կրծքագեղձի հեռացում: Կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղի դեպքում նախավիրահատական բուժումը սակայն հնարավորություն չի տալիս խորհուրդ տալ օրգանապահպան վիրահատություն և առաջարկվում է մաստէկտոմիա: Կրծքագեղձի ՄՌՏ քննությունը ցանկալի է կատարել թե նախավիրահատական բուժումից առաջ, թե հետո՝ բուժման արդյունքը ճշգրիտ գնահատելու նպատակով: Եթե նախավիրահատական համակարգային բուժումից հետո ենթադրվում է կատարել օրգանապահպան վիրահատություն ապա մինչ բուժումը ուռուցքը անհրաժեշտ է սոնոգրաֆիայի հսկողությամբ նշագրել հատուկ կլիպերով:

Կրծքագեղձի վերականգնողական վիրահատության մոտեցումները

Կրծքագեղձի քաղցկեղի կապակցությամբ բուժում ստացող բոլոր հիվանդները պետք է տեղեկացված լինեն վերականգնողական վիրահատության հնարավորության և դրանց տարբերակների մասին: Այնուամենայնիվ, կրծքագեղձի վերականգնողական վիրահատությունները չպետք է խանգարեն քաղցկեղի համապատասխան վիրահատական բուժմանը կամ այդ հիվանդության վիրահատական բուժման համապատասխան ծավալին: Պլաստիկ վիրաբույժի հետ խորհրդատվության և վիրահատական բուժման կորդինացիան պետք է իրականացնել խելամիտ ժամկետներում: Կրծքագեղձի վերականգնողական գործընթացը չպետք է ազդի տվյալ հիվանդության համապատասխան վիրահատական բուժման ծավալի և ժամկետների վրա: Կրծքագեղձի վերականգնման գործընթացը չպետք է բերի համապատասխան վիրահատական միջամտության ուշացման կամ հրաժարվելուն:

Լամպէկտոմիայից հետո հավանական կոսմետիկ արդյունքի գնահատականը պետք է տրվի մինչ վիրահատությունը: Կրծքագեղձի օրգանապահպան վերականգնողական օնկոպլաստիկ վիրահատության տեխնիկան կարող է փոփոխվել կախված

իրավիճակից, երբ կոսմետիկ արդյունքը չի գոհացնում: Այս գործողության կատարումը կարող է նվազեցնել մաստէկտոմիայի անհրաժեշտությունը և կրծքագեղձի դեֆորմացիան հասցնել մինիմումի՝ երկրորդ վիրահատության ժամանակ: Հիվանդները պետք է տեղեկացված լինեն մասնահատման դրական եզրերի և երկրորդային վիրահատական միջամտության պոտենցիալ արհրաժեշտության հնարավորության մասին, որոնք կարող են ենթադրել կրկնակի մասնահատման կամ մաստէկտոմիայի կատարում՝ պտուկի հեռացմամբ կամ առանց դրա: Օնկոպլաստիկ գործողությունը կարելի է զուգակցել կոնտրալատերալ կրծքագեղձի վիրահատական միջամտության հետ, որպեսզի ասիմետրիան հասցնել մինիմումի [46]:

Հիվանդի հետ պետք է քննարկվի վերականգնման հնարավորությունը մաստէկտոմիայի դեպքում և պետք է քննարկվի և տրվի նախավիրահատական վերականգնողական գնահատական:

Մաստէկտոմիայից հետո կրծքագեղձի վերակառուցման վիրահատական եղանակներն իրենց մեջ ներառում են.

- ✓ Միջամտություններ, որոնք ներառում են կրծքային իմպլանտներ (այսինքն, էքսպանդերի տեղադրում՝ իմպլանտի հետագա տեղադրումով, իմպլանտի միամոմենտ տեղադրում):
- ✓ Գործողությունը ներառում է աուտոտրանսպլանտանտ, ինչպիսիք են TRAM լաթ, ճարպային հյուսվածքի փոխառում, որովայնի պատի, մեջքի, հետույքի տարբեր միկրովիրաբուժական լաթեր:
- ✓ Գործողությունը ներառում իմպլանտների տեղադրումը երկու կրծքագեղձերում և աուտոլաթի տրասպլանտացիա՝ latissimus dorsi (LD) լաթ:

Մաստէկտոմիայից հետո կրծքագեղձի վերակառուցումը կարող է իրականացվել միամոմենտ կամ քաղցկեղի բուժումից հետո որոշ ժամանակ անց: Շատ դեպքերում կրծքի վերակառուցումն իր մեջ ներառում է փուլային մոտեցում՝ մեկ միջամտությունից ավելի պահանջող, ինչպիսիք են. մյուս կրծքագեղձի վիրահատություն, որպեսզի բարելավվի սիմետրիան:

Կրծքագեղձի միամոմենտ վերականգնումը հակացուցված է այտուցահինֆիլտրատիվ քաղցկեղի վիրահատական բուժման (մաստէկտոմիա) դեպքում՝ կապված ախտադարձի բարձր ռիսկի, հիվանդության ագրեսիվ ընթացքի հետ, և որպես հետևանք, անհրաժեշտ է օպերատիվ կերպով անցնել հետվիրահատական ճառագայթային բուժման՝ հիվանդության տեղային հսկողության, առանց որևէ պոտենցիալ ուշացման:

- Քանի որ, կրծքագեղձի այտուցահինֆիլտրատիվ քաղցկեղի դեպքում ենթամաշկային մաստէկտոմիան չի ցուցաբերել արդյունավետություն, վիրահատական բուժման ժամանակ անհրաժեշտ է ռեզեկցել կամ հեռացնել մաշկը: Այսպիսով, տվյալ դեպքում չկա որևէ առավելություն միամոմենտ պլաստիկայի ժամանակ [46]:

- Սովորաբար, պտուկ-արեոլյար համալիրը չի պահպանվում ենթամաշկային մաստէկտոմիայի ժամանակ՝ հակաուռուցքային բուժման տեսանկյունից: Ինչևիցե, պտուկ-արեոլյար համալիրի պահպանումը կարող է լինել, որպես տարբերակ չարորակ ուռուցքով հիվանդների մոտ, որոնց ընտրել է բազմադիսցիպլինար խումբը: Հետահայաց հետազոտությունների տվյալները ընդունում են կրծքագեղձի բուժման ժամանակ պտուկ-արեոլյար կոմպլեքսի պահպանումը հետևյալ դեպքերում. պտուկի թույլ ներգրավվածության և տեղային ախտադարձի ցածր ռիսկի, վաղ փուլերում և բարենպաստ կենսաբանական տարբերակներում Gr 1 կամ 2, N 0, HER 2 /neu -, առանց ավշաանոթային ինվազիայի, ինվազիվ ուռուցքի և /կամ DCIS-ի տեղակայումը պտուկից 2 սմ-ից ավելի հեռու: Պտուկի եզրերի գնահատումը հաստատվում է, որոշումը պետք է հաստատվի որպես մաքուր: Պտուկի ախտահարվածությունը, օրինակ Պեջետի հիվանդությամբ կամ այլ ախտաբանությամբ ասոցացված չարորակությամբ և/կամ պտուկի պահպանման հակացուցում են, եթե առկա է պտուկի ակնհայտ ներգրավվածություն և/կամ պտուկի և արեոլայի մոտակա հյուսվածքներ:

- Հիվանդներին, որոնք կարիք ունեն ճառագայթային բուժման, հյուսվածքային էքսպանդեր/իմպլանտների կիրառումը կարող է հանդիսանալ հարաբերական հակացուցում: Ճառագայթվող մաշկի ծավալի մեծացումը կարող է բերել հատկապես կապսուլյար կոնտրակտուրայի ռիսկի մեծացման, կոսմետիկ տեսքի վատացման,

իմպլանտի տեղաշարժի, վերականգնման կորստի: Եթե պլաստիկան կատարվում ճառագայթային բուժումից առաջ, գերադասելի է սեփական հյուսվածքների կիրառումը:

- Մինչդեռ ոչ բորբոքային, տեղային տարածված պրոցեսը չի հանդիսանում բացարձակ հակացուցում միամոմենտ վերակառուցման համար, հետմաստէկտոմիկ ռադիոթերապիան այնուամենայնիվ պետք է կատարվի, չնայած ռեկոնստրուկտիվ մոտեցումների.

Երբ հետմաստէկտոմիկ ճառագայթային բուժման կարիք կա և պլանավորված է վերականգնում սեփական հյուսվածքներով, վերականգնումը կարելի է հետաձգել անհրաժեշտ ժամանակով, կամ կարելի է կատարել մաստէկտոմիայի ժամանակ՝ տեղադրելով էքսպանդերը՝ հետագա աուտոլոգիական հյուսվածքների վերակառուցմամբ: **Կրծքագեղձի քաղցկեղի որոշ փորձառու խմբեր կիրառում են գործող ուղեցույցները, ըստ որոնց հյուսվածքների միամոմենտ կիրառումը պետք է կատարել ռադիոթերապիայից հետո, ընդհանրապես նախընտրելի է ռադիոթերապիան անցկացնել մինչ աուտովերականգնման իրականացնելը, որովհետև իջնում է վերականգնողական կոսմետիկ տեսքը [II, B]:**

Երբ վերականգնումը պլանավորվում է իմպլանտով, նախընտրելի է մինչ իմպլանտի տեղադրումը տեղադրել էքսպանդեր: Վիրահատական ճանապարհով էքսպանդերի վերափոխումը մշտական իմպլանտի կարող է կատարվել մինչ ճառագայթային բուժումը կամ ավարտուն բուժումից հետո: Իմպլանտի միամոմենտ տեղադրումը հիվանդներին, որոնք կարիք ունեն հետվիրահատական ճառագայթային բուժման, մեծանում է ռիսկը հատկապես կապսուլյար կոնտրակտուրայի ռիսկի մեծացման, կոսմետիկ տեսքի վատացման, իմպլանտի տեղաշարժի, վերականգնման կորստի:

Պլաստիկայի ընտրությունը հիմնված է կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժման արդյունքների գնահատման, հիվանդի դեմքի, ճարպակալման, ծխելու, ուղեկցող հիվանդությունների և հիվանդի խնդիրների հիման վրա: Ծխելը և ճարպակալումը ավելացնում են բարդությունների ռիսկը կրծքագեղձի բոլոր տիպերի վերականգնման ժամանակ: Ծխելը և ճարպակալումը, այդ պատճառով, համարվում են հարաբերական հակացուցում

կրծքագեղձի պլաստիկայի ժամանակ և հիվանդները պետք է տեղեկացված լինեն վերքերի լավացման տեմպերի դանդաղեցման և մասնակի կամ ամբողջական կտորների մերժման մասին՝ ծխող և ճարպակալված հիվանդների մոտ:

Կանայք, որոնք բավարարված չեն կրծքագեղձի քաղցկեղի կոսմետիկ բուժման արդյունքներով, պետք է ենթարկվեն խորհրդատվության պլաստիկ վիրաբույժի կողմից:

Պարուկ-արեոյար համալիրի ձևավորում և փափուկաժ

Ինչպես և ցանկացած մաստէկտոմիայի համար, գոյություն ունի քաղցկեղի տեղային և ռեգիոնար ախտադարձի ռիսկ, ինչպես նաև այդ հարցում տվյալները վկայում են մաստէկտոմիայի և ենթամաշկային մաստէկտոմիայի համարժեքության մասին: Ենթամաշկային մաստէկտոմիան պետք է իրականացնել մամուլոգների փորձառու խմբի կողմից, որն աշխատում է կոորդինացված, բազմապրոֆիլ, կարող է կատարել ենթամաշկային մաստէկտոմիայի համար հիվանդի ճիշտ ընտրություն, ադյուվանտ թերապիայի նկատմամբ վերականգնողական միջամտությունների օպտիմալ հաջորդականության որոշում և կատարել ռեզեկցիա, որն ապահովում է համապատասխան վիրաբուժական դաշտեր: Ենթամաշկային մաստէկտոմիան պետք է կատարվի կրծքագեղձի փորձառու վիրահատական խմբի կողմից, բազմադիսցիպլինար խմբի կողմից պետք է կատարվի մանրագնին ընտրություն ենթամաշկային մաստէկտոմիա կատարելու համար, որոշել վերականգնման հաջորդական քայլերը՝ կախված ադյուվանտ բուժումից և հասցնել մաքուր վիրահատական եզրերի իրականացմանը: Հետվիրահատական ճառագայթային բուժումը նախկին ձևով կիրառվում է այն դեպքերում, երբ իրականացվել է ենթամաշկային մաստէկտոմիա՝ հետևելով ընտրության նույն չափանիշներին, ինչ-որ ստանդարտ մաստէկտոմիայի համար [46]:

➤ **Կրծքագեղձի քաղցկեղի ճառագայթային բուժում**

Ինվազիվ քաղցկեղ

Ճառագայթային բուժումը օրգանապահական վիրահատությունից հետո

Ողջ կրծքագեղձի ճառագայթում:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում օրգանապահական վիրահատություններից հետո խստորեն խորհուրդ է տրվում հետվիրահատական ճառագայթային բուժում [I, A] [47]: Ամբողջ կրծքագեղձի ճառագայթային բուժումը (ԱԿՃԲ) առանձին վերցրած նվազեցնում է ցանկացած տիպի ախտադարձի (հեռակա և լոկոռեգիոնար) 10-ամյա ռիսկը 15%-ով և կրծքագեղձի քաղցկեղին առընչվող մահացության 15-ամյա ռիսկը 4%-ով [47]. Ուռուցքի մահճի լրացուցիչ ճառագայթումը (Boost) տալիս է ախտադարձի ռիսկի լրացուցիչ 50% իջեցում: **Վերջինս ցուցված է տեղային վերահսկողության համար անբարենպաստ ռիսկի գործոններ ունեցող հիվանդներին. այդ ռիսկի գործոններն են՝ 50-ից ցածր տարիքը, 3-րդ աստիճանի չարորակության ուռուցքը, ծորանային ծավալուն in situ քաղցկեղը (extensive DCIS), անոթային ինվազիան կամ ուռուցքի ոչ արմատական հեռացումը (ֆոկալ ձևով, հակառակ դեպքում՝ նախապատվությունը պետք է տալ կրկնակի վիրահատությանը) [I, A], [48, 49].**

Միայն կրծքագեղձի մասնակի արագացված ճառագայթում (accelerated partial breast irradiation, APBI):

Կրծքագեղձի մասնակի արագացված ճառագայթման գաղափարը վերջերս առաջարկված մոտեցում է, որը թույլ է տալիս զգալիորեն կրճատել բուժման ընդհանուր տևողությունը: APBI-ի համար նախադրյալ է հանդիսանում այն, որ հիվանդության տեղային ախտադարձերի մեծ մասը ի հայտ է գալիս առաջնային ուռուցքի տեղակայմանը հարակից հատվածներում, այն դեպքում երբ կրծքագեղձի «այլ հատվածներում» հիվանդության կրկնողությունները կարող են ներկայացնել նոր առաջնային ուռուցք: Այնուամենայնիվ ELIOT (միանգամյա ճառագայթում էլեկտրոնային փնջով) և TARGIT (միանգամյա ներվիրահատական ռենտգեն-ճառագայթում՝ 50 kV

փնջով) ռանդոմիզացված հետազոտություններում APBI-ի խմբերում նույնակողմ կրկնությունների հաճախությունը եղել է հավաստիորեն ավելի բարձր՝ ողջ կրծքագեղձի ճառագայթման խմբի համեմատ [50,51]։ **Չնայած այս տվյալներին, APBI-ն կարող է դիտարկվել որպես բուժման ընդունելի տարբերակ տեղային կրկնողության ցածր ռիսկի հիվանդների մոտ, օրինակ առնվազն 50 տարեկան կանանց մոտ՝ միաօջախ, N0, ոչ բլթակային, առանց ծավալուն ներծորանային բաղադրիչի կամ անոթային ինվազիայի, մինչև 3 սմ չափի կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում, երբ մասնահատման եզրերը բացասական են, հատկապես, երբ նրանք հետազայում ստանալու են ադյուվանտ հորմոնային բուժում [III, C], [52]:** Միաժամանակ, դեռևս ակնկալվում են մի քանի անցած և ընթացիկ առաջահայաց ռանդոմիզացված հետազոտությունների երկարաժամկետ արդյունքները:

Ճառագայթային բուժումը մասփէկտոմիայից հետո

Շրջակա ավշահանգույցների ախտահարմամբ հիվանդների մոտ (node positive patients) հետմաստէկտոմիկ ճառագայթային բուժումը (ՀՄՃԲ) նվազեցնում է ցանկացած տիպի (լոկոռեգիոնար և հեռակա) կրկնողության 10-ամյա ռիսկը 10%-ով և կրծքագեղձի քաղցկեղով պայմանավորված մահացության 20-ամյա ռիսկը 8%-ով [53]: ՀՄՃԲ-ի առավելությունները անկախ են ախտահարված անոթային ավշահանգույցների քանակից և ադյուվանտ համակարգային բուժման անցկացումից: **Վետևաբար՝ մինչդեռ ՀՄՃԲ-ն միշտ խորհուրդ էր տրվում բարձր ռիսկի պացիենտներին՝ ներառյալ մասնահատման ախտահարված եզրեր, չորս և ավելի մետաստատիկ անոթային ավշահանգույցներ [I, A], և T3-T4 ուռուցքներ, անկախ ավշահանգույցների վիճակից [II, B], ՀՄՃԲ-ի ռուտին կիրառումը ներկայումս խորհուրդ է տրվում նաև մեկից-երեք դրական անոթային ավշահանգույցներով պացիենտների մոտ [I, A], [53, 54]:**

Շրջակա ավշահանգույցների ճառագայթում

Ավելի վաղ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող (ռանդոմիզացված) հետազոտությունների դեպքում կիրառվել է ավելի ընդարձակ լոկոռեգիոնար ճառագայթում՝ որը ընդգրկել է կրծքավանդակի պատը և բոլոր շրջակա ավշային գոտիները: Վերջերս ներկայացված արդյունքները հաստատում են այս մոտեցումը, հատկապես՝ ախտահարված անութային ավշահանգույցներով հիվանդների համար [55–57]: **Հետևաբար, չնայած կլինիկորեն ակնհայտ ավշահանգուցային կրկնողությունները հազվադեպ են (հատկապես՝ անութային և պարաստերնալ), ավշահանգույցների ճառագայթումը ցուցված է ախտահարված ավշահանգույցներով բոլոր պացիենտներին [I, B], [58]:** Ներկայումս փորձագիտական խումբը չի կարող տարբերակել, թե ավշահանգույցների ո՞ր խմբի ճառագայթումն է ավելի կարևոր: Վերջերս հրատարակված դանիական պոպուլյացիա-հիմնված հետազոտության մեջ, որտեղ ձախակողմյան կրծքագեղձի քաղցկեղով և շրջակա ավշահանգույցների ախտահարմամբ հիվանդները ստացել են միջային վերանրակային ավշահանգույցների ճառագայթում, իսկ աջակողմյան կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդները ստացել են նաև հարկրծոսկրային ավշահանգույցների ախտահարում, մատնանշվում է հարկրծոսկրային ավշահանգույցների ներառման կարևորությունը ռեգիոնար թիրախ ծավալների մեջ: Վերանրակային ավշահանգույցների առումով, հեղինակները համաձայնություն են հայտնում կրծքագեղձի քաղցկեղի թիրախ-ծավալների ուրվագծման ESMO-ի նոր ուղեցույցների հետ: Վերջիններս խորհուրդ են տալիս ընդգրկել միայն ամենակաուդալ ավշահանգույցները, որոնք շրջապատում են ենթանրակային աղեղը և լծերակի հիմքը [59]: Անութային ավշահանգույցների դիսսեկցիայից հետո անութափոսի մասնահատված հատվածը չպետք է ճառագայթվի, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ վիրահատությունից հետո այնտեղ առկա է մնացորդային պրոցես:

Ճառագայթային բուժման դոզաները և բաժնևորումը

Ավանդականորեն ընդունված դոզաները տեղային և/կամ ռեգիոնար աղյուվանտ ճառագայթման դեպքում կազմում են 45–50 Գր՝ 1.8–2.0Գր միանվագ դոզայով և 25-28 ֆրակցիաներով: Boost-ի կիրառման դեպքում սովորաբար տրվում է լրացուցիչ 10–16 Գր՝ 2Գր միանվագ դոզաներով: **Ավելի կարճ բաժնևորման ռեժիմները (օր.15–16 ֆրակցիա՝ 2.5–2.67 Գր միանվագ դոզայով) դրսևորում են նմանատիպ արդյունավետություն և համեմատելի կողմնակի երևույթներ [I, A], [60–63]:** Միաժամանակ, այս տվյալները լիարժեքորեն գնահատված չեն երիտասարդ պացիենտների մոտ, ինչպես նաև հետմաստէկտոմիկ ճառագայթման դեպքում և/կամ լրացուցիչ ռեգիոնար ճառագայթման դեպքում: Այս պացիենտները ներկայացված չեն եղել, կամ ոչ բավարար են ներկայացված եղել համապատասխան կլինիկական հետազոտություններում: Քանի որ ենթաբաժնևորումը (hypofractionation) շատ տեղերում սկսում են կիրառել պացիենտների բոլոր ենթախմբերի համար, և առաջահայաց պատահական բաշխմամբ վերահսկվող (ռանդոմիզացված) հետազոտությունները այս առումով քիչ հավանական են, խորհուրդ է տրվում խստորեն հսկել, գնահատել և համեմատել այս պացիենտների մոտ ստացված արդյունքները: Կուրսի տևողության հետագա կրճատումը (մինչև 5 ֆրակցիա) գնահատվում է ներկայումս ընթացող առաջահայաց կլինիկական հետազոտություններում:

Ոչ ռեգեկտաբել հիվանդությամբ պացիենտներ

Ոչ ռեգեկտաբել ոչ մետաստատիկ հիվանդությամբ հիվանդների մեծ մասի բուժումը սկսվում է առաջնային համակարգային բուժումով: Եթե պրոցեսը դառնում է մասնահատելի, այս պացիենտները պետք է վիրահատվեն և ապա ստանան ճառագայթային բուժում՝ ըստ լոկոռեգիոնար տարածուն հիվանդության համար սահմանված սկզբունքների: Եթե պրոցեսը մնում է ոչ մասնահատելի, ճառագայթային բուժումը կարող է կիրառվել ուռուցքի առաջնային տարածման բոլոր հատվածները

բուժելու համար՝ boost-ի կիրառմամբ մնացորդային ուռուցքների վրա: Առավել տևական ռեմիսիաները ակնկալվում են ուռուցքի հավանական սուբկլինիկական տարածվածության շրջանները մինչև 50Գր դոզայով ճառագայթման և մակրոսկոպիկ հիվանդության բոլոր տեղակայումների շրջանում դոզան մինչև 60–76Գր (boost) հասցնելու դեպքում (կախված ռիսկի օրգանների վրա ընկնող դոզայից): Ճառագայթային բուժման ընթացքում խորհուրդ է տրվում պարբերաբար գնահատել բուժման ընթացքը՝ ընտրելու համար այն պացիենտներին, որոնք կարող են 45–50Գրեյից հետո ենթակա լինել վիրահատման: Որոշ հետաքրքիր, սակայն վաղ հրապարակումներ կան զուգակցված քիմիաթերապիայի և ճառագայթային բուժման վերաբերյալ, որոնք պետք է գնահատվեն առաջահայաց հետազոտություններում: Նպատակահարմար է, որպեսզի պացիենտները ուղղորդվեն ճառագայթային ուռուցքաբանի մոտ՝ մինչև առաջնային համակարգային բուժումը սկսելը: Անհրաժեշտության դեպքում պետք է կատարվի ՀՇ սկանավորում ճառագայթային բուժման դիրքում՝ հետագա ճառագայթային բուժման պլանավորման գործընթացում պատկերների համագրանցման (co-registration) նպատակով թիրախ-ծավալների տեղորոշումը բարելավելու համար (օր.՝ մեծացած ավշահանգույցները կարող են մասնահատելի չլինել):

Ոչ-ինվազիվ կարցինոմա (ինֆրաէպիթելյալ նեոպլազիա)

Օրգանապահպան վիրահատությունից հետո ամբողջ կրծքագեղձի ճառագայթումը DCIS-ի դեպքում նվազեցնում է տեղային կրկնողության ռիսկը՝ նույն ապրելիությամբ, ինչ որ մաստէկտոմիայից հետո [I, A], [64]: Տեղային կրկնողության ռիսկի նվազեցումը ճառագայթային բուժմամբ ակնհայտ է DCIS-ի բոլոր ենթատիպերի դեպքում: Ամբողջ կրծքագեղձի ճառագայթումը խորհուրդ է տրվում DCIS-ով կանանց մեծ մասի մոտ, ելնելով հիվանդության կրկնողության զգալի կրճատման վրա, ինչպես նաև հաշվի առնելով այն պացիենտների ընտրության անհնարինությունը, որոնք մոտ ճառագայթային բուժումից օգուտ չեն ստանում [65, 66]: Այնուամենայնիվ, ցածր ռիսկի

DCIS-ով որոշ պացիենտների մոտ (ուռուցքի չափը <10 մմ, ցածր/միջանկյալ կորիզային աստիճան, ադեկվատ վիրահատական եզրեր), տեղային կրկնողության ռիսկը միայն վիրահատությունից հետո զգալիորեն ցածր է, և ճառագայթային բուժում չանցկացնելը կարող է հանդիսանալ ընդունելի տարբերակ: **Ուռուցքի մահճի շրջանում լրացուցիչ դոզայի (boost) նշանակության վերաբերյալ ռանդոմիզացված տվյալները բացակայում են, սակայն boost-ի իրականացումը կարող է դիտարկվել տեղային կրկնողության ավելի բարձր ռիսկ ունեցող հիվանդների դեպքում [III, B]:** Կրծքագեղձի մասնակի արագացված ճառագայթումը /APBI/ պետք է կատարվի միայն կլինիկական հետազոտության շրջանակներում: DCIS-ի դեպքում մաքուր եզրերով տոտալ մաստէկտոմիան հանդիսանում է կուրատիվ, և հետմաստէկտոմիկ ճառագայթային բուժում խորհուրդ չի տրվում: Բլթակային նեոպլազիան ռիսկի գործոն է հետագայում երկու կրծքագեղձերում ինվազիվ քաղցկեղի զարգացման համար: Ճառագայթային բուժումը հիմնավորված չէ, բացառությամբ պլեոմորֆ ենթատիպի:

➤ **Կրծքագեղձի ինվազիվ քաղցկեղի քիմիաթերապևտիկ և թիրախային բուժում**

Ադյուվանտ համակարգային թերապիա

- Ադյուվանտ համակարգային թերապիայի ընտրությունը պետք է հիմնվի փոխնակ ներքին ենթատիպի վրա և հաշվի առնի կանխատեսվող օգուտը, հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները և հիվանդի նախընտրությունը:
- Ադյուվանտ բուժումը պետք է սկսվի վիրահատությունից 2-6 շաբաթ հետո
- Ադյուվանտ բուժուման սկսումը վիրահատությունից 12 շաբաթ անց համարվում է անարդյունավետ [67]:
- Յուրաքանչյուր բուժման համար օգուտների ու ռեցիդիվի ռիսկերի կանխատեսման համար կարող են օգնել որոշում կայացնելու այնպիսի գործիքները, ինչպիսիք են NPI, Adjuvant! Online և PREDICT սանդղակը [14-16]:

- Գեների էքսպրեսիայի հետազոտումները, ինչպես օրինակ MammaPrint կամ OncotypeDX®, կարող են օգտագործվել հնարավորության դեպքում՝ անհատական ռեցիդիվի ռիսկը որոշելու և քիմիաթերապիայի օգուտը կանխատեսելու համար այն դեպքերում, երբ կա անորոշություն՝ աղյուվանտ քիմիաթերապիայի ցուցումների վերաբերյալ [68, 69]:
- Քիմիաթերապիան չպետք է կատարվի էնդոկրին թերապիային (ԷԹ) զուգահեռ. տրաստուզումաբը կարող է ռուտին կերպով զուգակցվել ոչ-անտրացիկլինային քիմիաթերապիայի և ԷԹ հետ; անտրացիկլինների հետ ռուտին միաժամանակ օգտագործումը ցուցված չէ; ռադիոթերապիան կարող է անվտանգ կերպով իրականացվել տրաստուզումաբով, ԷԹ և ոչ-անտրացիկլինային քիմիաթերապիայի ընթացքում; եթե քիմիաթերապիան և ճառագայթային թերապիան պետք է առանձին իրականացվեն, ապա քիմիաթերապիան սովորաբար նախորդում է ճառագայթային բուժմանը [70]:
- Բարձր տարիքի հիվանդների համար աղյուվանտ թերապիան պլանավորելիս հարկ է հաշվի առնել ոչ թե անձնագրային տարիքը, այլ կենսաբանական տարիքը, ընդհանուր առողջական վիճակը և ուղեկցող հիվանդությունները:

ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ՎԱՂ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԵՆԹԱՏԻՊԵՐԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ (Ս. ԳԱԼԼԵՆԻ ՈՒՂԵՑՈՒՅՆԵՐ, 2011 ԵՎ 2013)

Ենթատիպ	Ցուցված բուժում	Նշումներ
Լումինալ A-նման	Միայն ԷԹ դեպքերի մեծամասնությունում	Մտածել ՔԹ մասին, եթե կա. ա) բարձր ուռուցքային ծանրաբեռնվածություն (4 կամ ավելի ախտահարված ԱՀ, T3 կամ ավելի բարձր) բ) 3 աստիճան

Լումինալ B-նման (HER2-բացասական)	ԷՐ + ՔՐ դեպքերի մեծամասնությունում	
Լումինալ B-նման (HER2-դրական)	ՔՐ+հակա-HER2+ԷՐ բուլոր հիվանդներին	Եթե կան ՔՐ հակացուցումներ, կարելի է դիտարկել ԷՐ+հակա-HER2 թերապիան, չնայած ռանդոմիզացված տվյալների բացակայությանը
HER2-դրական (ոչ լումինալ)	ՔՐ + հակա-HER2	
Եռակի բացասական (դուկտալ)	ՔՐ	

ՔՐ – քիմիաթերապիա, ԱՀ – ավշահանգույց

Նշում. Հատուկ հիստոլոգիական տիպերի համար պետք է հետևել Ս. Գալլենի 2013թ. ուղեցույցներին, որոնք առաջարկում են ԷՐ էնդոկրին-պատասխանող հյուսվածաբանական տիպերի համար (կրիբրիֆորմ, տուբուլյար և մուցինոզ) և ՔՐ էնդոկրին-չպատասխանող տիպերի համար (ապոկրին, մեդուլյար, ադենոիդ կիստոզ և մետապլաստիկ):

Աղյուսակներ համակարգային թերապիան ծորանային carcinoma in situ (DCIS) ժամանակ

Տամոքսիֆենը նվազեցնում է ER-դրական DCIS-ի դեպքում կատարված ՕՊՎ հետո ինվազիվ և ոչ ինվազիվ ռեցիդիվների ռիսկը և իջեցնում է երկրորդ առաջնային (կոնտրալատերալ) կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման հաճախականությունը, սակայն չի ազդում ապրելիության վրա [71]:

- ✓ Տամոքսիֆենի օգտագործումն այս դեպքերում պարտադիր չէ
- ✓ Ահ-ները չպետք է ռուտին կերպով օգտագործվեն

➤ **Քիմիաթերապիա**

Աղյուսակներ և նեոաղյուսակներ ռեժիմներ

Քիմիաթերապիայի նշանակման հարաբերական ցուցումներն են G3 (97.4% Այո), առնվազն մեկ ախտահարված ավշային հանգույց (38.7% Այո), 4 եւ ավելի ախտահարված ավշային հանգույցներ (95.1% Այո); բարձր Ki 67 (75.0% Այո); տարիք մինչեւ 35 տարեկան (41.7% Այո); տարածուն ավշային հանգույցների ինվազիա (67.6% Այո); ցածր հորմոնային ստատուս (81.1% Այո):

Առավել հաճախ օգտագործվող սխեմաները պարունակում են անտրացիկլիններ և/կամ տաքսաններ և նվազեցնում են կրծքագեղձի քաղցկեղից մահացությունը մոտ մեկ երրորդով:

Անտրացիկլինների և տաքսանների հաջորդական կիրառումն առավել է միաժամանակյա-ի նկատմամբ:

Քիմիաթերապիան սովորաբար նշանակվում է 12-24 շաբաթ (4-8 ցիկլ):

Դոքսոուբիցին/ցիկլոֆոսֆամիդի (AC) 4 ցիկլը համարվում է համարժեք ցիկլոֆոսֆամիդ/մետոտրեքսատ/ֆտորուրացիլի (CMF) 6 ցիկլին, իսկ 3 դեղորայք պարունակող անտրացիկլինային սխեմաների 6 ցիկլը առավել է [72]:

Տաքսան պարունակող, ոչ-անտրացիկլինային սխեմաները կարող են օգտագործվել որոշ հիվանդների մոտ որպես այլընտրանք (օր.՝ սրտային բարդությունների ռիսկի դեպքում):

Հարկ է դիտարկել խիտ դեղաչափով dose-dense սխեմաների օգտագործումը (գրանուլոցիտար գաղութախթանիչ գործոնի՝ G-CSF ավելացումով), հատկապես բարձր պրոլիֆերատիվ ուռուցքների դեպքում:

Ցողունային բջիջների սատարումով բարձր դեղաչափերով քիմիաթերապիան ցուցված չէ:

Տեղային տարածված և մեծ ուռուցքների ժամանակ նեոաղյուսակնոտ համակարգային թերապիան կարող է թույլ տալ նվազեցնել ուռուցքի չափը և հասնել վիրահատելի

վիճակի կամ էլ փոքրացնել վիրահատության ծավալը: Բոլոր մեթոդները (քիմիաթերապիա, ԷԹ և թիրախային կամ տարգետային թերապիա), որոնք օգտագործվում են որպես ադյուվանտ բուժում, կարող են նաև օգտագործվել նախավիրահատական փուլում:

Օպերաբել դեպքերում բուժման ժամանակը (այսինքն նախա- թե հետվիրահատական) չի ազդում երկարաժամկետ ելքերի վրա:

Նեոադյուվանտ համակարգային թերապիան պետք է կիրառվի առանց ոչ անհրաժեշտ ընդմիջումների (օրինակ, նախա- և հետվիրահատական շրջանների միջև բաժանելը):

Քիմիաթերապիայի սխեմաները նույնն են, ինչ որ ադյուվանտ բուժման դեպքում. ցուցված է անտրացիկլինների և տաքսանների հաջորդական կիրառումը:

Լյումինալ A ֆենոտիպը ավելի քիչ զգայուն է քիմիաթերապիայի նկատմամբ (88.1% Այո): Որպես ռիսկի գործոն Լյումինալ A ֆենոտիպի ժամանակ հանդիսանում են՝ ուռուցքի չափը (36.4% Այո, 63.2% ձեռնպահ); ավշային հանգույցների ինվազիան (28.6% Այո); 1-3 ախտահարված ավշային հանգույց (34.9% Այո); ≥ 4 ախտահարված ավշային հանգույցներ (91.1% Այո):

Լյումինալ B ֆենոտիպ ունեցող ոչ բոլոր հիվանդներին է ցուցված քիմիաթերապիա (22.0% Այո), այլ այն հիվանդներին, ում մոտ առկա են ռիսկի գործոններ (87.5% Այո): Oncotype Dx® ցածր ռիսկի խմբի (94.9% Այո), բայց ոչ միջանկյալ ռիսկի խմբի (36.4% Այո) հիվանդներին քիմիաթերապիան կարելի է բացառել: Քիմիաթերապիան կարելի է բացառել նաև MammaPrint ցածր ռիսկի խմբի (72.1% Այո), PAM50 ցածր ռիսկի խմբի (82.5% Այո), EndoPredict® ցածր ռիսկի խմբի (69.6% Այո) հիվանդների մոտ: Լյումինալ B (HER2-բացասական) ֆենոտիպի ժամանակ քիմիաթերապիան պետք է ներառի անտրացիկլիններ (83.3% Այո) եւ Տաքսաններ (76.9% Այո): 6 կուրս Դոքսորուբիցին + Ցիկլոֆոսֆամիդ (AC) կամ Ֆտորուրացիլ + Ֆարմորուբիցին + Ցիկլոֆոսֆամիդ (FEC) այս խմբի հիվանդների մեծամասնությանը բավարար չէ (21.6% Այո):

Բարձր ռիսկի խմբի հիվանդներին ցուցված է ավելի խիտ-դեղաչափով քիմիաթերապիա (57.1% Այո):

Կրծքագեղձի քաղցկեղի եռակի բացասական ֆենոտիպի ժամանակ քիմիաթերապիան պետք է պարունակի եւ անտրացիկլիններ եւ տաքսաներ (92.3% Այո):

Պլատին- պարունակող սխեմանները ցուցված չեն կրծքագեղձի քաղցկեղի եռակի բացասական ֆենոտիպով բոլոր հիվանդներին ռուտին օգտագործման համար (7.1% Այո): Ավելի հաճախ կարելի է կիրառելի է միայն BRCA մուտացված կրծքագեղձի քաղցկեղի եռակի բացասական ֆենոտիպով հիվանդների մոտ (57.9% Այո) : Սակայն դեռեւս ռուտին կիրառման համար անտրացիկլիններ եւ տաքսաներ պարունակող սխեմանները բավարար են BRCA մուտացված կրծքագեղձի քաղցկեղի եռակի բացասական ֆենոտիպով հիվանդների մոտ (75% Այո):

Խիտ-դեղաչափով քիմիաթերապիան պետք է գերադասվի կրծքագեղձի քաղցկեղի եռակի բացասական ֆենոտիպի ժամանակ (45% Այո):

HER2-դրական ուռուցքներով հիվանդների մեծ մասի մոտ պետք է դիտարկել 6 ամիս կամ 1 տարի տրաստուոզումաբով ադյուվանտ թերապիան: Իր կարդիոտոքսիկության (սովորաբար դարձելի) պատճառով տրաստուոզումաբը չպետք է նշանակվի անտրացիկլինների հետ համատեղ. անհրաժեշտ է ընտրել պացիենտներին սկզբնական սրտային ֆունկցիայի (ՁՓԱՖ) հիման վրա և պարբերաբար վերահսկողություն իրականացնել բուժման ընթացքում [73]:

HER2- դրական ֆենոտիպով հիվանդներին II փուլից սկսած ցուցված է եւ քիմիաթերապիա, եւ հակա- HER2 թերապիա (97% Այո): Քիմիաթերապիան պետք է պարունակի անտրացիկլիններ (88.9% Այո) եւ տաքսաններ (97.2% Այո): Հակա- HER2 թերապիան պետք է սկսվի տաքսաններին զուգահեռ (97.3 % Այո): Ըստ ASCO-ի ներկայացված տվյալների խորհուրդ է տրվում HER2- դրական ֆենոտիպով հիվանդների բուժման ժամանակ հակա- HER2 թերապիայի ներառումը T1a (20.7% Այո), T1b (81.4% Այո), և T1c (100%): Այս փուլերի դեպքում դեռ վերջնական կարծիք չկա, անտրացիկլինների պարտադիր ներառումը արդարացված է (57.9% Այո) թե վիճելի է եւ Պակլիտաքսել եւ Տրաստուոզումաբ սխեմայի նշանակումը բավարար է (86.5% Այո) թե ոչ [48]:

HER2- դրական ֆենոտիպով, T2 եւ 4 եւ ավելի ախտահարված ավշային հանգույցներ ունեցող հիվանդների բուժման սխեմաները չպետք է պարունակեն Տրաստուզումաբ + Պերտուզումաբ (ի օգուտ նշանակմանը ընդամենը 21.4% Այո), բուժման սխեմաները չպետք է պարունակեն Տրաստուզումաբ + Լապատինիբ դեղամիջոցները (ի օգուտ նշանակմանը ընդամենը 8% Այո):

HER2- դրական ֆենոտիպով հիվանդներին II փուլից սկսած նեոադյուվանտ թերապիայի ժամանակ ցուցված չէ Տաքսաներ + Տրաստուզումաբ + Պերտուզումաբ (ի օգուտ նշանակմանը ընդամենը 23.1% Այո), իսկ Անտրացիկլին → Տաքսան + հակա- HER2 թերապիան ցուցված է (56.4% Այո):

Կրծքագեղձի քաղցկեղի եռակի բացասական ֆենոտիպով II փուլի ժամանակ Անտրացիկլին → Տաքսան սխեմաները բավարար են (94.7% Այո) [74]:

Լյումինալ A ֆենոտիպով հիվանդների մոտ նեոադյուվանտ ցիտոտոքսիկ թերապիան ցուցված է միայն այն դեպքում ,երբ օրգանապահպան վիրահատությունը անհնարին է կատարել (73.5% Այո):

Լյումինալ A ֆենոտիպով հիվանդների մոտ նեոադյուվանտ ցիտոտոքսիկ թերապիան, որպես բուժման տարբերակ քննարկելի է, [IC] :

Հղիների մոտ կրծքագեղձի քաղցկեղի հայտնաբերման ժամանակ հնարավորինս պետք է խուսափել վաղաժամ ծննդաբերությունից (89% Այո), պահպանել կրծքագեղձը (89% Այո), պահակային ավշահանգույցի բիոպսիան եւ լիմֆոսցինտիգրաֆիան անվտանգ են (65% Այո), հակա- HER2 թերապիան պետք է հետաձգվի մինչեւ հղիության ավարտը (87 % Այո) [75]:

➤ **Կրծքագեղձի քաղցկեղի հորմոնային բուժում (Էնդոկրին թերապիա (ԷԹ))**

ԷԹ ցուցված է հայտնաբերված ER էքսպրեսիայով բոլոր հիվանդներին (ինվազիվ քաղցկեղային բջիջների $\geq 1\%$ -ում) [I, A], [76, 77]:

Դաշտանադադարում գտնվող հորմոն դրական հիվանդների մոտ արդարացված է էնդոկրին թերապիայի նշանակումը նեոադյուվանտ ռեժիմով՝ առանց ցիտոտոքսիկ թերապիայի (87.9% Այո):

4-8 ամիսը դիտարկում են որպես բուժման օպտիմալ տևողություն (42.9% Այո) կամ ճիշտ է շարունակել մինչև լավագույն արդյունք (42.9% Այո):

- **Նախադաշտանադարի փուլ.**

- ✓ **Տամոքսիֆենի նշանակումը (օրական 20 մգ 5-10 տարի) ստանդարտ է [I, A]:**
Առաջին 5 տարում հետդաշտանադարային փուլ անցնող պացիենտների մոտ լետրոզոլին անցնելը կարող է լինել օգտավետ [78]:

- ✓ **Ձվարանների ընկճման ավելացման արժեքը (գոնադոտրոպին-ռիլիզինգ հորմոնի ձվարանների աբլացիայի միջոցով) լավ պարզաբանված չէ, հատկապես քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների մոտ, ում մոտ հաճախ ձվարանների անբավարարություն է զարգանում որպես ցիտոտոքսիկ բուժման արդյունք [II, B], [79,80]:** Ձվարանների ֆունկցիայի ընկճման վերաբերյալ քննարկման ժամանակ՝ մասնակիցների մեծամասնությունը քվեարկեցին ի օգուտ հաշվի առնելու հիվանդների տարիքը ≤ 35 տ (81% Այո), քիմիաթերապիայից հետո նախադաշտանային էստրոգենի ցուցանիշը (73.7% Այո) եւ 4 եւ ավելի անութային ավշային հանգույցների ախտահարումը (89.7% Այո), որպես հիմնավորում ի օգուտ ձվարանների ֆունկցիայի ընկճմանը: Իսկ GIII կամ բազմաօջախային տեսակը հիմնավորված չեն ձվարանների ֆունկցիայի ընկճման համար (St. Gallen):

- ✓ Տամոքսիֆենի հակացուցումների դեպքում կարող է օգտագործվել ԳնՌՀ անալոգ մոնոթերապիայի տեսքով կամ արոմատազայի ինհիբիտորի (ԱԻ) հետ զուգակցված:
- ✓ Զգալի նախասիրություն է տրվում ձվարանների ֆունկցիայի ընկճման (ՁՖՈ) հետ զուգահեռ Արոմատազայի ինհիբիտորների (ԱԻ) նշանակմանը, այլ ոչ թե Տամոքսիֆենի: Այդ նշանակման ամենանշանավոր արգումենտներից են՝ **G3** (92.5% Այո) եւ 4 եւ ավելի անութային ավշային հանգույցների ախտահարումը (92.5% Այո), որը հաճախ համակցվում է բազմաօջախային տեսակի եւ երիտասարդ մինչեւ ≤ 35 տարիքի հետ [81]:
- ✓ Հաստատված է ԳնՌՀ ազոնիստների դերը՝ քիմիաթերապիայի հետ կապված ձվարանների անբավարարության կանխարգելման համար:

• **Հեղդաշտանադադարի փուլ.**

- ✓ Տամոքսիֆենը դեռեւս դիտարկվում է որպես համապատասխան բուժում որոշակի հիվանդների մոտ, ովքեր գտնվում են դաշտանադադարի փուլում (97.6% Այո); սակայն ի օգուտ արոմատազայի ինհիբիտորի (ԱԻ) նշանակմանը խոսում են՝ 4 եւ ավելի անութային ավշային հանգույցների ախտահարումը , **G3** կամ բարձր Ki-67 (97.7% Այո) կամ դրական HER2 (71.1% Այո), իսկ տարիքը (60տ) չի դիտվում, որպես հավաստի տվյալ ի օգուտ ԱԻ նշանակմանը [82]:
- ✓ Հերթականության վերաբերյալ հիվանդության ռեցիդիվի բարձր հավանականություն ունեցող հիվանդների մոտ խորհուրդ է տրվում ԱԻ առաջնահերթ նշանակումը վերանայել ինչպես նախընտրելի տարբերակ (95.5% Այո). Համաձայն քվեարկությանը առաջնային ԱԻ կարող է փոխարինվել Տամոքսիֆենով 2 տարի անց:

Տևողությունը

- N+ հիվանդների մոտ, ովքեր առողջ են 5 տարի անց, քննարկման մեծամասնությունը խորհուրդ է տալիս շարունակել եւս ԱԻ / ԱԻ/ ՁՖԸ եւ Տամոքսիֆեն մինչեւ 10 տարի (նախադաշտանային կարգավիճակ 100% Այո , հետդաշտանադադարային 95.2% Այո).
- N- հիվանդների մոտ, ովքեր առողջ են 5 տարի անց, քննարկման մեծամասնությունը խորհուրդ է տալիս շարունակել հակահորմոնալ թերապիան (նախադաշտանային կարգավիճակ 74.4% Այո, հետդաշտանադադարային 80.5% Այո): Սակայն **G3** կամ բարձր **Ki-67** ունեցող հիվանդների մոտ մեծամասնությունը քվեարկել է ի օգուտ շարունակելու էնդոկրին թերապիան (նախադաշտանային 73.8% Այո, հետդաշտանադադարային 76.7% Այո).

Ի վերջո, այն հիվանդների մոտ, ովքեր արդեն դաշտանադադարային փուլում են, սակայն բուժումը սկսելու պահին գտնվել են նախադաշտանային փուլում անհրաժեշտ է երկարաձգել էնդոկրին թերապիան (66.7% Այո) :

Նախադաշտանային փուլում գտնվող հիվանդների մոտ ՁՖԸ օպտիմալ տեսողությունը կազմում է (56.7% Այո) 5 տարի:

Հնարավոր տարբերակներն են ԱԻ-ները (ինչպես ստերոիդային, այնպես էլ ոչ-ստերոիդային) և տամոքսիֆենը: ԱԻ-ները կարող են օգտագործվել սկզբում 5 տարի, կամ հաջորդականորեն՝ տամոքսիֆենից 2-3 տարի հետո, կամ 5 տարի տամոքսիֆենից հետո (երկարացված ադյուվանտ թերապիա) [83, 84]: Ադյուվանտ էԹ օպտիմալ տևողությունը ներկայումս հայտնի չէ. բոլոր պացիենտների հետ պետք է քննարկել երկարացված ադյուվանտ թերապիան (10 տարի), բացի շատ ցածր ռիսկով պացիենտների: Տամոքսիֆենի օգտագործումը ասոցացված է թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների և էնդոմետրիալ հիպերպլազիայի հետ

(ներառյալ էնդոմետրիումի քաղցկեղը): **Տամոքսիֆեն ստացող հիվանդներին պետք է խորհուրդ տրվի խուսափել ցիտոքրոմ p450 2D6 (CYP2D6)-ի միջին և ուժեղ ինհիբիտորներից, կամ եթե դա հնարավոր չէ, ապա պետք է դիտարկել ավտերնատիվ թերապիային անցնելը [IV, B], [85, 86]:**

Ձվարանների սուպրեսիա ստացող և ԱԻ ստացող հիվանդների մոտ առկա է ոսկրային հյուսվածքի քայքայման ռիսկ: Այս պացիենտներին պետք է բացատրել համապատասխան կալցիումի և վիտամին D ընդունման կարիքը և նրանց մոտ պարբերական կատարել դենսիտոմետրիա երկակի էներգիայով ռենտգենաբանական արտոբեցիայի (DEXA) մեթոդով [I, A]: Բուժման հետ կապված օստեոպորոզով հիվանդների մոտ բիսֆոսֆոնատները նվազեցնում են ոսկրային բարդությունների ռիսկը:

Խորհուրդ է տրվում ներերակային Ջոլեդրոնաթթվի 6 ամիսը մեկ անգամ եւ պերորալ Կլոդրոնատի նշանակումը՝ հորմոնդրական եւ դաշտանադադարի փուլում գտնվող հիվանդներին (58% Այո). Կարելի է դիտարկել նաեւ նույն նշանակումը հորմոն-դրական եւ նախադաշտանադադարի փուլում գտնվող հիվանդների համար (44% Այո), ովքեր ստանում են ԼՀՌՀ (LHRH)-ազոնիստը + Տամոքսիֆեն, սակայն ցուցված չէ, եթե հիվանդը հորմոնդրական է եւ նախադաշտանադադարի փուլում գտնվելով ստանում է միայն Տամոքսիֆեն (95% Այո) [87]:

Խորհուրդ չի տրվում նաեւ բիսֆոսֆոնատների փոխարինումը Դենոսումաբով (89% Այո): Հատուկ սննդակարգ եւ վարժություններ կրծքագեղձի քաղցկեղով բուժված հիվանդների մոտ խորհուրդ չի տրվում (58% Այո): Սակայն խորհուրդ է տրվում Վիտամին D կիրառումը Վիտամին D դեֆիցիտ ունեցող հիվանդների մոտ (57% Այո): Նաեւ խորհուրդ է տրվում քաշի նվազեցում եւ քաշի ավելացման կանխարգելում (88% Այո):

Հղիության ցանկության վերաբերյալ կրծքագեղձի քաղցկեղով բուժված կանանց մոտ էնդոկրին թերապիայի ընդհատումը հնարավոր է միայն 18-30 ամիս անց (61% Այո) եւ միայն լրացուցիչ ռիսկի գործոնների բացակայության դեպքում, բայց ոչ էնդոկրին թերապիայի ցանկացած փուլում (26% Այո):

Հորմոն-դրական կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդ տղամարդկանց մոտ Տամոքսիֆենի նշանակումը գերադասելի է, եւ ոչ արոմատազայի ինհիբիտորների նշանակումը (58% Այո), եւ ոչ էլ արոմատազայի ինհիբիտորներ + ԼՀՌՀ (LHRH)-ագոնիստի նշանակումը (67 % Այո) չի փոխարինում այն:

➤ **Հետագա հսկողություն**

Հետագա հսկողության նպատակներն են.

- Վաղ հայտնաբերելու համար տվյալ կրծքագեղձում տեղային կրկնությունը կամ կոնտրալատերալ կրծքագեղձի քաղցկեղը,
- Գնահատելու և բուժելու թերապիա-կախյալ բարդությունները (ինչպիսին են դաշտանադադարի ախտանիշները, օստեոպորոզը, և երկրորդային քաղցկեղը),
- Մոտիվացնելու համար հիվանդներին շարունակել էնդոկրին թերապիան,
- Տրամադրել հոգեբանական աջակցություն և ինֆորմացիա, որպեսզի հնարավորություն տրվի վերադառնալ նորմալ կյանքի կրծքագեղձի քաղցկեղից հետո:

Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների ապրելիությունը գերազանցում է 70%-ը բազմաթիվ եվրոպական երկրներում, 89%-ը տեղային և 62%-ը ռեգիոնար հիվանդության համար [88]: Ավշահանգույց-դրական հիվանդությամբ հիվանդները հակված են ունենալ ռեցիդիվի տարեկան ավելի բարձր ռիսկ, քան ավշահանգույց-բացասական հիվանդները: **Առաջին մի քանի տարիների ընթացքում ռեցիդիվի ռիսկը բարձր է ER բացասական քաղցկեղով հիվանդների մոտ, բայց ախտորոշումից հետո 5-8 տարի ռեցիդիվի տարեկան ռիսկը ցածր է ER դրական քաղցկեղով հիվանդների ռիսկից [III, B], [89]: Խորհուրդ է տրվում կանոնավոր այցելությունները 3-4 ամիսը մեկ առաջիկա 2 տարվա ընթացքում, ամեն 6 ամիսը մեկ 3-5 տարի [V, A]: Յուրաքանչյուր այց պետք է ներառի մանրակրկիտ անամնեզ, ախտանիշների վերծանում և ֆիզիկալ քննություն: Խորհուրդ է տրվում իպսիլատերալ կրծքագեղձիքաղցկեղի բուժումից հետո և/կամ կոնտրալատերալ կրծքագեղձի**

մամոգրաֆիա սոնոգրաֆիայի հետ [II, A]: ՄՌՏ հետազոտությունը ցուցված է երիտասարդ կանանց, հատկապես այն դեպքերում երբ առկա է կրծքագեղձի բարձր խտությամբ հյուսվածք և գենետիկ կամ ընտանեկան նախատրամդրվածություն: **Բլթային ինվազիվ կարցինոմայի հետագա հսկողության դեպքում կարող է դիտարկվել սոնոգրաֆիան [III, B]:** Տվյալներ չկան, որ այլ լաբորատոր և գործիքային հետազոտությունները ասիմպտոմատիկ հիվանդների դեպքում նպաստում են ապրելիության օգուտին (արյան քննություն, արյան բիոքիմիական քննություն, կրծքավանդակի Ռ-քննություն, ոսկրերի ստինցիգրաֆիա, լյարդի սոնոգրաֆիա, ՀՇ, ՊԷՏ/ՖԴԳ ՀՇ, կամ մի քանի ուռուցքային մարկերներ, ինչպիսիք են CA15-3, CEA) [I, A]: Այնուամենայնիվ արյան բիոքիմիական քննությունը սովորաբար ցուցված է ԷԹ ստացող հիվանդների դեպքում, հատկապես լիպիդային պրոֆիլը, հաշվի առնելով հորմոնային դեղերի կողմնակի էֆեկտները [V, A]: Տամքսիֆեն ստացող հիվանդներին ցուցված է ամենամյա գինեկոլոգիական հետազոտություն, զուցե փոքր կոնքի սոնոգրաֆիա և գինեկոլոգի խորհրդատվություն [V, B]: Ոսկրերի կանոնավոր սցինտիգրաֆիան ցուցված է արոմատազայի ինհիբիտորներ ստացող հիվանդներին [I, A]:

Ի հավելումն, ադեկվատ տեղային և համակարգային բուժումները, էպիդեմիոլոգիական վկայությունները ապրելակերպի գործոնների վերաբերյալ ունեն մեծ էֆֆեկտիվություն կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտորոշման հարցում, օրինակ կանոնավոր վարժությունները նախատեսում են ֆունկցիոնալ և հոգեբանական օգուտը [II, B], և ամենակարևորը նվազեցնում են տեղային կրկնության ռիսկը: Քաշի ավելացումը և գիրությունը անբարենպաստ են անդրադառնում կրծքագեղձի քաղցկեղի կանխատեսման վրա [90]:

Հորմոն փոխարինող թերապիան կարող է ավելացնել տեղային կրկնության ռիսկը և դրանց օգտագործումը պետք է կանխվի [I, A], [91]: Հիվանդները պետք է ունենան սպեցիֆիկ վերականգնման անսահմանափակ հնարավորություններ և ծառայություններ, որպեսզի նվազեցնեն կրծքագեղձի քաղցկեղից առաջացած ֆիզիկական, հոգեբանական և սոցիալական հետևանքները: Ֆիզիոթերապիայի գլխավոր նպատակը

պետք է ներառի լիմֆեդեմայի կանխարգելումը և բուժումը, բազկի և ուսահողի շարժունակության ամբողջական ապահովումը, և մաստէկտոմիայի արդյունքում առաջացած դեֆեկտների կանխումը և կորեկիացիան: Չկան հավաստի տվյալներ որ ֆիզիոթերապիայի որևէ տեսակ կարող է ավելացնել տեղային կրկնության ռիսկը: **Անորոշ է այն, որ այն կանայք ովքեր ենթարկվել են ամբողջական լիմֆոդիսեկցիայի արդյոք պետք է հրաժարվեն իպսիլատերալ ձեռքին ճնշման չափումից, վենէկտոմիայից, կանուլիացիայից [V, D]:** Ամբողջական լիմֆոդիսեկցիայի ենթարկված կանանց դեպքում իպսիլատերալ ձեռքի շրջանում վարակված վերքերի առկայությունը պահանջում է անտիբիոտիկոթերապիայի արագ նախաձեռնում:

Հետագա հսկողությունը չպետք է բացառվի ֆիզիկական տեսանկյունից: Հաճախ կանայք բուժումն ավարտելուց հետո ունենում են անհանգստության բարձր մակարդակ, երբ շփումը բուժող թիմի հետ նվազում է: Դեպրեսիան և ինտենսիվ հոգնածությունը հաճախակի շրջապատում են աղյուվանտ քիմիաթերապիայի և/կամ ճառագայթային թերապիայի ամիսներին: Հետագա հսկողության համար նախատեսված կլինիկաները պետք է կենտրոնանան ոչ միայն ուշ կողմնակի էֆֆեկտների վրա, այլ կրծքագեղձի քաղցկեղով երկարաժամկետ ապրելու հետևանքների վրա: Գնահատելով կյանքի ընթացքի բազմաթիվ խնդիրները, մասնավորապես այն կանանց համար ովքեր ստանում են ԷԹ, շատ կարևոր է հետագա հսկողությունը: Կրծքագեղձի մասնագիտացված բուժքրոջ (specialized breast nurse) դերը շատ կարևոր է հիվանդների ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության մեջ: Բոլոր երկրները պետք է զարգացնեն կրծքագեղձի մասնագիտացված բուժքույրերի կրթության կառուցվածքային և ենթակառուցվածքային համակարգ հիվանդանոցային մուլտիդիսցիպլինար թիմի կազմում:

Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում

- ❖ Անախտանիշ հեռավոր մետաստազները շատ հազվադեպ են հանդիպում, և այդ պատճառով հետազոտման որոշ տարբերակներ հիվանդների համար օգտավետ չեն(ներառյալ ուռուցքային մարկերները և ռադիոլոգիական փուլավորումը):
- ❖ Վիրահատությունից և համակարգային նեոադյուվանտ բուժումից առաջ ցուցված է կատարել արյան նվազագույն հետազոտություններ (այդ թվում՝ արյան ընդհանուր քննություն, լյարդի և երիկամի ֆունկցիոնալ ցուցանիշների, հիմնային ֆոսֆատազայի և կալցիումի որոշում): Այնպիսի լրացուցիչ հետազոտությունները, ինչպիսիք են կրծքավանդակի ՀՇ, որովայնի օրգանների սոնոգրաֆիան կամ ՀՇ և ոսկրային համակարգի ստինցիգրաֆիան պետք է դիտարկեն այն հիվանդների դեպքում, ովքեր ունեն կլինիկորեն ախտահարված ավշահանգույցներ, մեծ գոյացություն (>5սմ), ագրեսիվ կենսաբանական և կլինիկական նշաններ, մետաստազների առկայության մասին վկայող ախտանիշներ կամ լաբորատոր տվյալներ:
- ❖ ՊԷՏ/ԿՏ-ն կարող է փոխարինել ավանդական հետազոտման մեթոդներին բարձր ռիսկի խմբի այն հիվանդների դեպքում, ովքեր պետք է ստանան նեոադյուվանտ քիմիաթերապիա, ինչպես նաև տեղային առաջնային և/կամ բորբոքային քաղցկեղով հիվանդները, ում մոտ բարձր է մետաստազների առաջացման ռիսկը:
- ❖ Կրծքագեղձի վաղ քաղցկեղի դեպքում առավել կարևոր կանխատեսումային գործոններն են ER/PgR և HER2 ռեցեպտորների էքսպրեսիան, պրոլիֆերացիայի մարկերները, ախտահարված ռեգիոնար ավշահանգույցների քանակը, ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակն ու աստիճանը, չափը և շուրջուռուցքային անոթային ինվազիայի (ՇԱԻ - PVI) առկայությունը:
- ❖ Առաջին մի քանի տարիների ընթացքում ռեցիդիվի ռիսկը բարձր է ER բացասական քաղցկեղով հիվանդների մոտ, բայց ախտորոշումից հետո 5-8 տարի ռեցիդիվի տարեկան ռիսկը ցածր է ER դրական քաղցկեղով հիվանդների ռիսկից: Խորհուրդ է տրվում կանոնավոր այցելությունները 3-4 ամիսը մեկ առաջիկա 2 տարվա ընթացքում, ամեն 6 ամիսը մեկ 3-5 տարի: Յուրաքանչյուր այց պետք է ներառի մանրակրկիտ անամնեզ, ախտանիշների վերծանում և ֆիզիկալ քննություն:

Խորհուրդ է տրվում իսպիլատերալ կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժումից հետո և/կամ կոնտրալատերալ կրծքագեղձի մամոգրաֆիա սոնոգրաֆիայի հետ:

- ❖ Կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժումը պետք է իրականացվի մուլտիդիսցիպլինար թիմի կողմից, որը ներառում է վիրաբույժ, ճառագայթային ուռուցքաբան, քիմիաթերապևտ, ճառագայթաբան, ախտաբան, որը մասնագիտացած է կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտաբանական ախտորոշման մեջ: Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների հետ աշխատելու հմտություն ունեցող բուժքույրը նույնպես կարևոր է:
- ❖ Ժառանգական քաղցկեղի հնարավոր տարբերակը պետք է դիտարկվի. եթե հարկ կա, ապա հիվանդի հետ պետք է քննարկել կանխարգելիչ միջոցառումները՝ համապատասխան գենետիկական հետազոտությունից և խորհրդատվությունից հետո:
- ❖ Սիլիկոնե իմպլանտները համարվում են անվնաս և կազմում են ռեկոնստրուկտիվ վիրահատությունների ընդունելի մաս:
- ❖ Պահակային ավշահանգույցների բիոպսիան նվազեցնելով հետվիրահատական բարդությունները զգալի կրճատում է պացիենտի մահճակալ/օրերի քանակը հիվանդանոցային պայմաններում:
- ❖ Երկկողմանի մաստէկտոմիան կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը նվազեցնում է 90-95%-ով:
- ❖ Երբ հետմաստէկտոմիկ ռադիոթերապիայի կարիք կա և պլանավորված է վերականգնում սեփական հյուսվածքներով, վերականգնումը կարելի է հետաձգել անհրաժեշտ ժամանակով, կամ կարելի է կատարել մաստէկտոմիայի ժամանակ՝ տեղադրելով էքսպանդերը՝ հետագա աուտոլոգիական հյուսվածքների վերակառուցմամբ: Մինչդեռ կրծքագեղձի քաղցկեղի որոշ փորձառու խմբեր կիրառում են գործող ուղեցույցները, ըստ որոնց հյուսվածքների միամոմենտ կիրառումը պետք է կատարել ռադիոթերապիայից հետո, ընդհանրապես նախընտրելի է ռադիոթերապիան անցկացնել մինչ աուտովերականգնման իրականացնելը, որովհետև իջնում է վերականգնողական կոսմետիկ տեսքը:

- ❖ Կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում օրգանապահպան վիրահատություններից հետո խստորեն խորհուրդ է տրվում հետվիրահատական ճառագայթային բուժում:
- ❖ Ուռուցքի մահճի լրացուցիչ ճառագայթումը (Boost) տալիս է ախտադարձի ռիսկի լրացուցիչ 50% իջեցում: Վերջինս ցուցված է տեղային վերահսկողության համար անբարենպաստ ռիսկի գործոններ ունեցող հիվանդներին. այդ ռիսկի գործոններն են՝ 50-ից ցածր տարիքը, 3-րդ աստիճանի չարորակության ուռուցքը, ծորանային ծավալուն in situ քաղցկեղը (extensive DCIS), անոթային ինվազիան կամ ուռուցքի ոչ արմատական հեռացումը (ֆոկալ ձևով, հակառակ դեպքում՝ նախապատվությունը պետք է տալ կրկնակի վիրահատությանը:
- ❖ Կրծքագեղձի մասնակի արագացված ճառագայթումը (accelerated partial breast irradiation, APBI) կարող է դիտարկվել որպես բուժման ընդունելի տարբերակ տեղային կրկնողության ցածր ռիսկի հիվանդների մոտ, օրինակ առնվազն 50 տարեկան կանանց մոտ՝ միաօջախ, N0, ոչ բլթակային, առանց ծավալուն ներծորանային բաղադրիչի կամ անոթային ինվազիայի, մինչև 3 սմ չափի կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում, երբ մասնահատման եզրերը բացասական են, հատկապես, երբ նրանք հետագայում ստանալու են ադյուվանտ հորմոնային բուժում:
- ❖ Հետմաստէկտոմիկ ճառագայթման բուժման (ՀՄՃԲ) առավելությունները անկախ են ախտահարված անոթային ավշահանգույցների քանակից և ադյուվանտ համակարգային բուժման անցկացումից: Հետևաբար՝ մինչդեռ ՀՄՃԲ-ն միշտ խորհուրդ էր տրվում բարձր ռիսկի պացիենտներին՝ ներառյալ մասնահատման ախտահարված եզրեր, չորս և ավելի մետաստատիկ անոթային ավշահանգույցներ, և T3–T4 ուռուցքներ, անկախ ավշահանգույցների վիճակից, ՀՄՃԲ-ի ռուտին կիրառումը ներկայումս խորհուրդ է տրվում նաև մեկից-երեք դրական անոթային ավշահանգույցներով պացիենտների մոտ:
- ❖ Չնայած կլինիկորեն ակնհայտ ավշահանգույցային կրկնողությունները հազվադեպ են (հատկապես՝ անոթային և պարաստերնալ), ավշահանգույցների ճառագայթումը ցուցված է ախտահարված ավշահանգույցներով բոլոր պացիենտներին:

- ❖ Ավելի կարճ բաժնևորման ռեժիմները (օր.15–16 ֆրակցիա՝ 2.5–2.67 Գր միանվագ դոզայով) դրսևորում են նմանատիպ արդյունավետություն և համեմատելի կողմնակի երևույթներ:
- ❖ Օրգանապահական վիրահատությունից հետո ամբողջ կրծքագեղձի ճառագայթումը DCIS-ի դեպքում նվազեցնում է տեղային կրկնողության ռիսկը՝ նույն ապրելիությամբ, ինչ որ մաստէկտոմիայից հետո:
- ❖ Ուռուցքի մահճի շրջանում լրացուցիչ դոզայի (boost) նշանակության վերաբերյալ ռանդոմիզացված տվյալները բացակայում են, սակայն boost-ի իրականացումը կարող է դիտարկվել տեղային կրկնողության ավելի բարձր ռիսկ ունեցող հիվանդների դեպքում:
- ❖ Կրծքագեղձի քաղցկեղի որոշ փորձառու խմբեր կիրառում են գործող ուղեցույցները, ըստ որոնց հյուսվածքների միամոմենտ կիրառումը պետք է կատարել ռադիոթերապիայից հետո, ընդհանրապես նախընտրելի է ռադիոթերապիան անցկացնել մինչ ատոմվերականգնման իրականացնելը, որովհետև իջնում է վերականգնողական կոսմետիկ տեսքը:
- ❖ Լյումինալ A ֆենոտիպով հիվանդների մոտ նեոադյուվանտ ցիտոտոքսիկ թերապիան, որպես բուժման տարբերակ քննարկելի է:
- ❖ Ձվարանների ընկճման ավելացման արժեքը (գոնադոտրոպին-ռիլիզինգ հորմոնի [ԳնՌՀ -GnRH] ագոնիստների կամ ձվարանների աբլացիայի միջոցով) լավ պարզաբանված չէ, հատկապես քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների մոտ, ում մոտ հաճախ ձվարանների անբավարարություն է զարգանում որպես ցիտոտոքսիկ բուժման արդյունք:
- ❖ Ձվարանների սուպրեսիա ստացող և ԱԻ ստացող հիվանդների մոտ առկա է ոսկրային հյուսվածքի քայքայման ռիսկ: Այս պացիենտներին պետք է բացատրել համապատասխան կալցիումի և վիտամին D ընդունման կարիքը և նրանց մոտ պարբերական կատարել դենսիտոմետրիա երկակի էներգիայով ռենտգենաբանական արսորբցիայի (DEXA) մեթոդով:

- ❖ ԷԹ ցուցված է հայտնաբերված ER էքսպրեսիայով բոլոր հիվանդներին (ինվազիվ քաղցկեղային բջիջների \geq 1%-ում):
- ❖ Տամոքսիֆենի նշանակումը (օրական 20 մգ 5-10 տարի) ստանդարտ է:
- ❖ Տամոքսիֆեն ստացող հիվանդներին պետք է խորհուրդ տրվի խուսափել ցիտոքրոմ p450 2D6 (CYP2D6)-ի միջին և ուժեղ ինհիբիտորներից, կամ եթե դա հնարավոր չէ, ապա պետք է դիտարկել ակտերնատիվ թերապիային անցնելը:
- ❖ Բլթային ինվազիվ կարցինոմայի հետագա հսկողության դեպքում կարող է դիտարկվել սոնոգրաֆիան:
- ❖ Տվյալներ չկան, որ այլ լաբորատոր և գործիքային հետազոտությունները ասիմպտոմատիկ հիվանդների դեպքում նպաստում են ապրելիության օգուտին (արյան քննություն, արյան բիոքիմիական քննություն, կրծքավանդակի Ռ-քննություն, ոսկրերի ստինցիգրաֆիա, լյարդի սոնոգրաֆիա, ՀՇ, ՊԷՏ/ՖԴԳ ՀՇ, կամ մի քանի ուռուցքային մարկերներ, ինչպիսիք են CA15-3, CEA):
- ❖ Արյան բիոքիմիական քննությունը սովորաբար ցուցված է ԷԹ ստացող հիվանդների դեպքում, հատկապես լիպիդային պրոֆիլը, հաշվի առնելով հորմոնային դեղերի կողմնակի էֆեկտները:
- ❖ Տամոքսիֆեն ստացող հիվանդներին ցուցված է ամենամյա գինեկոլոգիական հետազոտություն, գուցե փոքր կոնքի սոնոգրաֆիա և գինեկոլոգի խորհրդատվություն:
- ❖ Ոսկրերի կանոնավոր սցինտիգրաֆիան ցուցված է արոմատազայի ինհիբիտորներ ստացող հիվանդներին:
- ❖ Ադեկվատ տեղային և համակարգային բուժումները, էպիդեմիոլոգիական վկայությունները ապրելակերպի գործոնների վերաբերյալ ունեն մեծ էֆֆեկտիվություն կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտորոշման հարցում, օրինակ կանոնավոր վարժությունները նախատեսում են ֆունկցիոնալ և հոգեբանական օգուտը, և ամենակարևորը նվազեցնում են տեղային կրկնության ռիսկը:

- ❖ Հորմոն փոխարինող թերապիան կարող է ավելացնել տեղային կրկնության ռիսկը և դրանց օգտագործումը պետք է կանխվի:
- ❖ Անորոշ է այն, որ այն կանայք ովքեր ենթարկվել են ամբողջական լիմֆոդիսեկցիայի արդյոք պետք է հրաժարվեն իպսիլատերալ ձեռքին ճնշման չափումից, վենէկտոմիայից, կանուլիացիայից:

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Հայաստանի բժշկական ծառայություններ մատուցող հաստատություններում այս ուղեցույցի ներդրումը պետք է կրի համակարգված և ամփոփ բնույթ: Հարկավոր է մշակել համապատասխան գործելակարգեր, որոնք կլինեն համահունչ ինչպես արդի ուղեցույցային խորհուրդներին այնպես էլ մասնագիտական և տեխնիկական հագեցվածության հնարավորություններին: Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների համալիր ախտորոշման և բուժման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Աշխատանքային խմբի անդամների կարծիքով սույն ուղեցույցի ՀՀ-ում ներդրման հնարավոր խոչընդոտներից են.

- **Ոչ մասնագիտացված բժշկական կենտրոններում ոչ համակարգված մատուցված բժշկական ծառայությունների առկայությունը,**
- **Կրծքագեղձի քաղցկեղի լիարժեք ախտորոշման և կանխատեսումային գործոնների բացահայտման և բուժման արդյունավետության լիարժեք գնահատման համար անհրաժեշտ հետազոտման որոշ մեթոդների/սարքավորումների(Mammaprint, Oncotype DX) բացակայություն,**

- Բուժման համար անհրաժեշտ որոշ քիմիաթերապևտիկ և հորմոնային դեղամիջոցների, այդ թվում Տրաստուգումաբ Էմտանգին 160մգ, 100մգ ֆլ.(Կադսիլա), Էվերոլիմուս 5մգ հաբ(Աֆինիտոր), Ֆուլվեստրանտ 250մգ ֆլ. (Ֆազլոդեքս), Պալբոցիկլիբ 75մգ, 100մգ, 125մգ հաբ(Իբրանսա), Ռիբոցիկլիբ 200մգ հաբ(Կիսկալի), Էրիբուլին 1մգ ֆլ. (Խալավեն), Իքսաբեպիլոն 15մգ, 45մգ ֆլ. (Իքսեմպրա), Վինոռելբին 30մգ, 20մգ հաբ (Նավելբին) դեղամիջոցների գրանցման բացակայությունը և/կամ բարձր արժեքը:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Ստորև ներկայացվում են կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտորոշման և բուժման աուդիտի հետևյալ օրինակելի ցուցանիշներ.

- ✓ Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդի վարումը կատարվում է բազմադիսցիպլինար թիմի (ԲԴԹ) կողմից, որում ընդգրկված են առնվազն ճառագայթաբան, կրծքագեղձի վիրաբույժ, ճառագայթային թերապևտ, քիմիաթերապևտ, պաթոհյուսվածաբան ովքեր բոլորը մասնագիտացված են կրծքագեղձի քաղցկեղի ոլորտում:
- ✓ Հիմնական ախտորոշիչ միջոցառումներն են մամոգրաֆիա և/կամ կրծքագեղձերի և ռեգիոնար ավշահանգույցների սոնոգրաֆիա, առաջնային ուռուցքի տրեպան բիոպսիա, հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական հետազոտություն:
- ✓ Օրգանապահպան վիրահատությունների և ենթամաշկային մասսեկտոմիաների դեպքում մասնահատման եզրերի որոշում:
- ✓ Հետվիրահատական քիմիաթերապիա չի անցկացվում 12 շաբաթից ուշ ժամանակահատվածում:
- ✓ Կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում օրգանապահպան վիրահատություններից հետո պարտադիր հետվիրահատական ճառագայթային բուժում:

- ✓ Հորմոնային բուժում ցուցված է ER-դրական և/կամ PR-դրական բոլոր հիվանդներին, առնվազն 5 տարի:
- ✓ Հորմոնային բուժում կատարվում է հայտնաբերված ER էքսպրեսիայով բոլոր հիվանդներին: Նախադաշտանադադարային փուլում գտնվող հիվանդների դեպքում հակացուցում է որպես հորմոնային բուժում արոմատազայի ինհիբիտորների նշանակումը մոնոթերապիայի ձևով:
- ✓ Կանոնավոր այցելությունները պետք է լինեն 3-4 ամիսը մեկ առաջիկա 2 տարվա ընթացքում, ամեն 6 ամիսը մեկ 3-5 տարի: Յուրաքանչյուր այց պետք է ներառի մանրակրկիտ անամնեզ, ախտանիշների վերծանում և ֆիզիկալ քննություն: Կատարվում է իպսիլատերալ կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժումից հետո և/կամ կոնտրալատերալ կրծքագեղձի մամոգրաֆիա սոնոգրաֆիայի հետ:

Գրականության Ցանկ

1. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
2. The global economic cost of cancer. ACS 2010 report, p 2-3.
3. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>
4. <http://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/risk-factors-and-prevention>
5. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f> (30 July 2015, date last accessed).
6. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist* 2003; 8: 326–334.
7. Autier P, Boniol M, La Vecchia C et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341: c3620.
8. Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977–1010.
9. Ottini L, Palli D, Rizzo S et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 141–155.

10. Perry N, Broeders M, deWolf C et al. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th edition. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities 2006.
11. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
12. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287–5312.
13. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 117–126.
14. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1545–1547.
15. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 980–991.
16. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 411–417.
17. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 434–444.
18. Wazir U, Mokbel K. Emerging gene-based prognostic tools in early breast cancer: first steps to personalised medicine. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 795–799.
19. Del Turco MR, Ponti A, Bick U et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2344–2356.
20. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2288–2293.
21. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3579–3587.
22. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 1111–1120.
23. Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Young breast cancer patients' attitudes towards the risk of loss of fertility related to adjuvant therapies. EORTC study 10002 BIG 3–98. *Psychooncology* 2014; 23: 173–182.
24. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology

- recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–2931.
25. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014; 23: 209–220.
 26. Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3355–3377.
 27. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(Suppl 1): 1–22.
 28. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3219–3232.
 29. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1507–1515.
 30. Poortmans P, Aznar M, Bartelink H. Quality indicators for breast cancer: revisiting historical evidence in the context of technology changes. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22: 29–39.
 31. Guiu S, Michiels S, André F et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012; 23: 2997–3006.
 32. Chatterjee JS, Lee A, Anderson W et al. Effect of postoperative radiotherapy on autologous deep inferior epigastric perforator flap volume after immediate breast reconstruction. *Br J Surg* 2009; 96: 1135–1140.
 33. Senkus-Konefka E, Wełnicka-Jas' kiewicz M, Jas' kiewicz J, Jassem J. Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing breast reconstruction or augmentation. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 671–682.
 34. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–1310.
 35. Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 1131–1139.
 36. Lyman GH, Temin S, Edge SB et al.; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer:

- American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365–1383.
37. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933.
 38. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011; 306: 385–393.
 39. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
 40. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
 41. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26: 1280–1291.
 42. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1694–1706.
 43. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117–1130.
 44. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43: 238–257.
 45. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013; 119: 1402–1411.
 46. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
 47. Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.
 48. Werkhoven EV, Hart G, Tinteren HV et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881–10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 101–107.

49. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 47–56.
50. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–1277.
51. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603–613.
52. Polgár C, Van Limbergen E, Potter R et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264–273.
53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–2135.
54. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90: 74–79.
55. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317–327.
56. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–316.
57. Thorsen LBJ, Berg M, Brodersen HJ et al. DBCG-IM: improved survival with internal mammary node irradiation: a prospective study on 3,072 breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2014; (Suppl 1): abstr OC-0148.
58. Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 2014; 383: 2104–2106.
59. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114: 3–10.
60. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
61. Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a

- randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
62. Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331–341.
 63. Adams S, Chakravarthy AB, Donach M et al. Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 723–732.
 64. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast—a systematic review of the randomized trials. *Breast* 2009; 18: 143–149.
 65. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 227–238.
 66. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 3.2014, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (30 July 2015, date last accessed).
 67. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888–4894.
 68. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–1546.
 69. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133: 929–936.
 70. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline- containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRVPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24: 2278–
 71. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10: CD007847.
 72. Shulman L.N., Cirrincione C.T., Berry D.A. et al. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. *J Clin Oncol* 2012;30:4071–6.
 73. Partridge A.H., Gelber S., Piccart- Gebhart M.J. et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast

- cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2692–8.
74. Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013;19:5533–40.
 75. Pagani O., Ruggeri M., Manunta S. et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015.
 76. Colleoni M, Gelber S et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1332–1341.
 77. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
 78. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
 79. Cuzick J, Ambroisine L et al. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone- receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
 80. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973–5982.
 81. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3948–58.
 82. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381: 805–16.
 83. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–3796.
 84. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–518.
 85. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1–98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:441–451.

86. Sideras K, Ingle JN, Ames MM et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010; 28:2768–2776.
87. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the ABCG12 Trial 12. *Ann Oncol* 2015; 26:313–20.
88. Cardoso F, Bartlett J, Slaets L et al. Characterization of male breast cancer: first results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male BC Program'. *SABCS 2014*; S6-05.
89. Allemani C, Minicozzi P, Berrino F et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000–2002. *Int J Cancer* 2013; 132:2404–2412.
90. Park S, Koo JS, Kim MS et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012; 21:50–57.
91. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293:2479–2486.
92. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:475–482.

Հավելված 1.

Ապացույցների մակարդակների և գնահատման աստիճանների դասակարգում / ըստ ԱՄՆ-ի Ինֆեկցիոն հիվանդությունների միության Հանրային առողջության ծառայության գնահատման համակարգի	
<u>Ապացույցների մակարդակները</u>	
I	Լավ մեթոդաբանական որակի առնվազն մեկ մեծ, ռանդոմիզացված, վերահսկելի փորձ/ ցածր պոտենցիալ .../ կամ լավ անցկացված, ռանդոմիզացված փորձի մետասանալիզներ առանց հետերոգենության
II	Փոքր, ռանդոմիզացված փորձեր կամ կասկածելի մեծ, ռանդոմիզացված փորձեր/ ավելի ցածր մեթոդաբանական որակ/ կամ նման փորձերի մետասանալիզներ կամ փորձեր ապացուցված հետերոգենությամբ
III	Առաջահայաց կոհորտային հետազոտություններ
IV	Հետահայաց կոհորտային ուսումնասիրություններ կամ դեպքի վերահսկման ուսումնասիրություններ
V	Ուսումնասիրություններ առանց վերահսկման խմբերի, դեպքերի զեկուցումների, փորձագետների կարծիքների
<u>Գնահատման աստիճանները</u>	
A	Արդյունավետության ուժեղ ապացույցներ էական կլինիկական օգտավետությամբ, խստորեն առաջադրված
B	Արդյունավետության ուժեղ կամ չափավոր ապացույցներ, բայց սահմանափակ կլինիկական օգտավետությամբ, ընդհանրապես առաջադրված

- | | |
|---|--|
| C | Արդյունավետության անբավարար ապացույցներ կամ ռիսկը չգերազանցող օգտավետություն կամ թերություններ (անբարենպաստ դեպքեր, ծախսեր), ընտրովի |
| D | Չափավոր ապացույցներ ընդդեմ արդյունավետության կամ անբարենպաստ արդյունքների համար, ընդհանրապես չառաջադրված |
| E | Ուժեղ ապացույցներ ընդդեմ արդյունավետության կամ անբարենպաստ արդյունքների համար, երբեք չառաջադրված |

*Ամերիկայի Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ընկերության թույլտվությամբ [92].