

# ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ՏԱՐԱԾՈՒՆ ՔԱՂՑԿԵՐՈՎ ՊԱՅԻՆՏՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

## **Ամփոփում**

### **Նպատակ**

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

### **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) միջազգային ուղեցույցի 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 տարածուն քաղցկեղ հիվանդության սահմանումները, ախտորոշման, կլինիկական պատկերի, բուժական միջամտությունների, հսկողության հիմնահարցերը:

### **Հեղևություններ**

Միջազգային ամենահեղինակավոր հղման (ESMO) հիմքում ստեղծված և տեղայնացված ինֆորմացիան և դրա արդյունքում ձևակերպված խորհուրդները ու նրանց կիրառումը կնպաստեն Հայաստանում կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղի բուժման, հսկողության, ապրելիության և կյանքի որակի արդյունքների բարելավմանը:

### **Բանալի բառեր**

Կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ, կրծքագեղձի մետաստատիկ քաղցկեղ, էնդոկրին թերապիա, մաստէկտոմիա, քիմիաթերապիա, ավշային հանգույցներ, ER, PR, HER2neu, անտրացիկլիններ, տաքսաններ:

### **Պատասխանատու համակարգող**

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

### **Աշխատանքային խմբի անդամներ**

Կոստանյան Միեր	ուռուցքաբան-վիրաբույժ
Պետրոսյան Հասմիկ	քիմիաթերապևտ
Նանյան Լուսինե	քիմիաթերապևտ
Սաղաթեյան 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 որոշումներ 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**

### **Ø Կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ**

#### ***Ներածություն***

#### ***Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն***

#### ***Ընդհանուր առաջարկություններ***

#### ***Կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղի հետ կապված կարևոր սահմանումներ***

### **Ø Հետազոտման ընդհանուր դրույթներ**

### **Ø Բուժման ընդհանուր դրույթներ**

#### ***HER2 դրական կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ***

#### ***ER դրական / HER2 բացասական կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ***

#### ***HER2 բացասական կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ***

#### ***Եռակի բացասական կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ***

### **Ø Բուժման այլ դրույթներ**

#### ***Մեդիաստրադոլի հատուկ տեղակայումներ***

### **Ø Տղամարդկանց կրծքագեղձի մետաստատիկ քաղցկեղ**

### **Ø Կրծքագեղձի ոչ վիրահատելի տեղային տարածուն այտուցահինֆիլտրատիվ կրծքագեղձի քաղցկեղ**

### **Ø Սատարող և ամոքիչ խնամք**

### **Ø Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում**

### **Ø Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ**

### **Ø Գրականության ցանկ**

### **Ø Հավելված 1. Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ**

## Ø Հավելված 2. Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում

### Հապավումներ

ԿՏՔ – կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ,

ԿՄՔ – կրծքագեղձի մետաստատիկ քաղցկեղ,

ԵԲԿՔ – TNBC – եռակի բացասական կրծքագեղձի քաղցկեղ,

ՔԹ – քիմիաթերապիա,

ԷԹ – էնդոկրին թերապիա,

ՀՊ – հիվանդության պրոգրեսիա (առաջընթաց),

ER – էստրոգենային ընկալիչ,

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

PR – պրոգեստերոնային ընկալիչ

HR – հորմոնային ընկալիչ,

HER-2 – մարդու վերնամաշկային աճի գործոնի ընկալիչ 2,

ՃԲ – ճառագայթային բուժում,

ԱՊԱ – առանց պրոգրեսիայի ապրելիություն,

ԸԱ – ընդհանուր ապրելիություն,

ԲԴ – բարձր դեղաչափով:

ԱՄ – ապացուցողական մակարդակ,

Համաձայնություն – ձևակերպման հետ համաձայն պանելի անդամների տոկոսը,

T-DM1 – տրաստուզումաբ էմտանզին (Trastuzumab Emtansine):

ԿՏ – կոմայուտերային տոմոգրաֆիա,

ԿՏՏՔ – կրծքագեղձի տեղային տարածված քաղցկեղ,

ՊԷՏ, PET – պոզիտրոնային էմիսիոն տոմոգրաֆիա,

ԼՀՌՀ – լյուտեինացնող հորմոնի ռիլիզինգ հորմոն:

## Ø **Կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ**

### **Ներածություն**

Կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղը (ԿՏՔ) ներառում է կրծքագեղձի տեղային տարածուն քաղցկեղը (ԿՏՏՔ) և մետաստատիկ կրծքագեղձի քաղցկեղը (ՄԿՔ) [1]: Չնայած բուժմանը, մետաստատիկ կրծքագեղձի քաղցկեղը մնում է անբուժելի հիվանդություն՝ 2-3 տարի ընդհանուր միջին ապրելիությամբ և 5 տարվա ապրելիությունը կազմում է մոտ 25% [2, 3, 4]: Որոշ նոր զեկույցներ նշում են ընդհանուր միջին ապրելիության բարելավում [5, 6]:

### **Տեղեկատվության որոնման և գնահատման 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) միջազգային ուղեցույցի տվյալները:

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 համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Համաձայան այս համակարգի տեղեկատվության որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ [7]: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենա բարձր մակարդակը շնորհվում է

պատահական բաշխմամբ վերահսկվող (ռանդոմիզացված) փորձարկումներին, մինչդեռ, փորձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված տեղեկատվությանը ունի ամենա ցածր որակը: GRADE համակարգը դասում է բոլոր ցուցումները որպես «ուժեղ» և «թույլ», որոնց տրվում են համապատասխանաբար «1» և «2» արժեքները: «Ուժեղ» կամ «Թույլ» չափանիշները ունեն ավելի կարևոր կլինիկական նշանակություն քան ապացույցների որակը արտացոլող A, B, C, D դասերը [7]: Նրանց միջոցով փարձագետները գնահատում են, թե ցուցումին հետևելը որքանով կարող է հանգեցնել դրական արդյունքների և գերակշռել հավանական անբարենպաստ արդյունքները: Փաստորեն, ցուցումների ուժը արտահայտում է իրենց համոզվածությունը առավելությունների և հնարավոր բարդությունների կամ ծախսերի հաշվեկշռի վերաբերյալ: Մանրամասները տես՝ Հավելված 1-ում.

Ուղեցույցը նախատեսված է ուռուցքաբանների, կրծքագեղձի վիրաբույժների, պլաստիկ վիրաբույժների, էնդոկրինոլոգների, գինեկոլոգների, ախտաբանների, ճառագայթաբանների ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: 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:

### ***Ընդհանուր առաջարկություններ***

Հիվանդներին համապատասխան հասկանալի, ամբողջական, լիարժեք տեղեկատվություն տրամադրելու կարևորությունը, ինչպես նաև դրանց կառավարման բոլոր ասպեկտների վերաբերյալ որոշումների ընդունումը ներգրավված կարևորությունը բազմիցս ընդգծվել է ԿՏԲ բոլոր ուղեցույցներում [1, 8]: Հիվանդի կենտրոնացված խնամքի բարձր մակարդակը ներառում է հետևյալ տարրերը՝ համապատասխան տեղեկատվություն, լավ հաղորդակցություն առողջապահության մասնագետների հետ, հիվանդի կրթվածություն, ակտիվ քարոզչություն, զգայունություն հիվանդի նախասիրությունների, արժեքների և

կարիքների նկատմամբ և հիվանդներին ապահովել իրենց կյանքի որակի բարելավման հնարավորություններով [9]:

Չնայած ԿՏՔ ընդհանուր ապրելիությունը որոշ ենթատիպերի համար մնացել է կայուն, և հատկապես դրական մետաստատիկ կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում, երկարատև ապրելիությունը, միջինում 2-3 տարի, դարձել է հաճախակի իրականություն: Երկարատև ապրելիությամբ այս հիվանդների համար, ապրելիության հետ կապված խնդիրները, որոնք հատուկ են տարածուն քաղցկեղով հիվանդների համար, ենթակա են համապատասխան ուշադրության, հետազոտության և կառավարման: Աշխատանքի հետ կապված խնդիրները կենտրոնական են և հեշտ լուծման չեն ենթարկվում: Ըստ վերջերս հրատարակված հարցման կանանց մոտ կեսը ստիպված է եղել փոխել աշխատանքը ԿՏՔ պատճառով, և որից 37%-ը ժամանակավոր կամ մշտական ստիպված էր հրաժարվել աշխատանքից:

Երկարատև ապրելիությամբ հիվանդների խնդիրները ներառում են նաև կրծքագեղձի հնարավոր վերականգնման հետ կապված քննարկումները, այն դեպքերում երբ մետաստատիկ հիվանդությունը գտնվում է ամբողջական ռեմիսիայի փուլում կամ կայուն վիճակում:

Ինչ վերաբերում է մետաստատիկ հիվանդության դեպքում բիոպսիային և ընդհանուր բիոմարկերների վերագնահատման անհրաժեշտությանը, ապա ԿՏՔ առաջարկությունները ունեցել են չնչին փոփոխություններ: Կան իրավիճակներ, երբ բիոպսիայի անհրաժեշտությունը հստակ է, ինչպես օրինակ եզակի ախտահարումները, չարորակ հիվանդության պատմության երկու կամ ավելի դեպք, բարորակ հյուսվածաբանության կասկած կամ կասկած առաջընթացի և հետբուժական նեկրոզի միջև: Գոյություն ունի կոնսենսուս այնպիսի բիոպսիայի կարևորության մասին, երբ բիոմարկերների փոփոխությունը ազդում է բուժման ընտրության վրա, որը հիմնականում տեղի է ունենում, երբ բիոմարկերները բացակայում էին առաջնային ուռուցքի ժամանակ: Կան որոշ հակասություններ բիոպսիայի օգտավետության վերաբերյալ այն դեպքերում, երբ կասկած չկա բնույթի մասին և առաջնային ուռուցքում բոլոր ռեցեպտորները դրական են: Այնուամենայնիվ ախտահարման ճշգրիտ բնույթը դժվար է պարզել առանց բիոպսիայի հաստատման, ինչպես ցույց է տրված որոշ հետահայաց և առաջահայաց ուսումնասիրություններում [10-12]: Տեխնիկական խնդիրները պետք է քննարկվեն

պաթոհյուսվածաբանի հետ, մասնավորապես ոսկրերի բիոպսիայի դեպքում՝ ժառանգական դեկալցիֆիկացիայի խնդիրներով, ինչը կարող է խանգարել բիոմարկերների անալիզին, ինչպես Safir01/UNICANCER-ում: Այդ իսկ պատճառով ոսկրային բիոպսիաների դեպքում դեկալցիֆիկացիների օգտագործումը խորհուրդ է տրվում երբ այն միակ մետաստազային վայրն է: Այս հարցի բարդությունը կայանում է նրանում, որ բիոմարկերների բացասական արդյունքը որոշ երկրներում կարող են սահմանափակել կոնկրետ ենթատիպերին ուղղված թերապիայի փոխհատուցման իրավասությունը: Մի շարք առաջահայաց հետազոտություններ գնահատել կամ գնահատում են մետաստատիկ հիվանդությամբ հիվանդների մոտ առաջնային ուռուցքի հեռացման դերը: Առայժմ հրապարակվել և ներկայացվել են երկու փոքր հետազոտություններ: Հետազոտություններից մեկի ենթախմբային վերլուծությունը առաջարկել է պոտենցիալ օգտավետություն բացասական եզակի ոսկրային մետաստազներով, 55 տարեկանից երիտասարդ հիվանդների մոտ, մինչդեռ շատ թոքային և լյարդային մետաստազներով հիվանդների ընդհանուր ապրելիություն վիրաբուժական խմբում այն կազմում է 31%, իսկ համակարգային թերապիայի խմբում 67% [13]: Մինչ այդ վիաբույժը պետք է քննարկի վիրահատական միջամտության կարևորությունը եթե այն կկատարվի բարձր ընթացակարգով [14]:

Օլիգոմետաստատիկ հիվանդության սահմանումը ընդլայնվել է ընդգրկելու քիչ ծավալով մետաստատիկ հիվանդությունը, ասինքն մետաստատիկ ախտահարման սահմանափակված քանակ և չափ /մինչև 5 և պարտադիր չէ նույն օրգանում/ և պոտենցիալ ենթարկելի տեղային բուժման համար, որի նպատակն է հասնել համակարգային ռեմիսիայի: Նվազագույն ինվազիվ վիրաբուժական տեխնիկաների և բարձր արլաստիկ ռադիոթերապիայի զարգացումը թույլ է տալիս բազմաթիվ տեղակայման մետաստատիկ ախտահարումների էֆեկտիվ և անվտանգ արլացիան [15]:

<b>Ուղեցույցային խորհուրդ</b>	<b>ԱՄ</b>	<b>Համաձայնություն</b>
-------------------------------	-----------	------------------------



<p>ԿՏՔ բոլոր հիվանդներին պետք է առաջարկվի համապարփակ, տվյալ մշակույթին հարմարեցված, ժամանակակից և հեշտորեն հասկանալի տեղեկատվություն իրենց հիվանդության և դրա բուժման վերաբերյալ</p>	<p>IB</p>	<p>97.2% (36) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (37 ձայն)</p>
<p>ԿՏՔ հիվանդներին վարող բազմադիսցիպլինար թիմի անդամ պետք է լինեն ուռուցքաբանությունում (եթե հնարավոր է, կրծքագեղձի ուլորտում) մասնագիտացված բուժքույրեր: Որոշ երկրներում այս դերը կարող է կատարել բժշկի օգնականը կամ կրթություն ստացած և մասնագիտացված այլ բուժաշխատող:</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>92.1% (35) կողմ 7.8% (3) ձեռնպահ (38 ձայն)</p>
<p>Պետք է լրջորեն դիտարկել հիվանդների կողմից իրենց կլինիկական վարման ընթացքում նկատվող հիվանդության ախտանշանների և բուժման կողմնակի ազդեցությունների ներկայացման համար օրինականացված փաստաթղթերի օգտագործումը: Այս ՀՀԵ (հիվանդների հաղորդած ելքերի) գործիքները պետք է լինեն պարզ և հարմար՝ կլինիկական պրակտիկայում դրանց օգտագործումը հեշտացնելու համար: Այսպիսի համակարգային հսկողությունը կհեշտացնի հիվանդների և նրանց վարող թիմերի միջև հաղորդակցությունը, թույլ կտա հասնել լավագույն կյանքի որակի և կարող է ավելի լավ բնութագրել բոլոր հակաքաղցկեղային բուժումների տոքսիկ էֆեկտները:</p>	<p>I C</p>	<p>89.4% (34) կողմ 5.2% (2) ձեռնպահ (38 ձայն)</p>

Հիվանդի տարիքը չպետք է հանդիսանա միակ պատճառ՝ արդյունավետ բուժումը մերժելու (տարեց հիվանդներին) կամ չափազանց բուժելու համար (երիտասարդ հիվանդներին): Միայն տարիքը չպետք է որոշի բուժման տեսակն ու ինտենսիվությունը:	IB	100% (38) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (38 ձայն)
---	----	---

**ԿՏՔ1 (ABC1) ՁԵՎԱԿԵՐՊՈՒՄՆԵՐ**

Ցուցումը	ԱՄ	Համաձայնություն
ԿՏՔ վարումը համալիր է և հետևաբար բոլոր համապատասխան մասնագետների ներառումը բազմադիսցիպլինար թիմում (ներառյալ բայց ոչ բացառապես՝ քիմիաթերապևտներ, ճառագայթային և վիրաբույժ ուռուցքաբաններ, ճառագայթաբանության փորձագետներ, հյուսվածաբաններ, գինեկոլոգներ, հոգեբաններ, սոցիալական աշխատողներ, բուժքույրեր և պալիատիվ խնամքի մասնագետներ) որոշիչ նշանակություն ունի	Փորձագետների կարծիք	100% (29) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (29 ձայն)
ԿՏՔ ախտորոշման պահից սկսված հիվանդներին պետք է առաջարկել համապատասխան հոգեւոցիալական խնամք, սատարող խնամք և ախտանիշներին ուղղված միջամտություններ՝ որպես նրանց առօրյա վարման բաղկացուցիչ մաս: Պետք է ցուցաբերել անհատականացված մոտեցում՝ տվյալ հիվանդի պահանջները հոգալու համար:	Փորձագետների կարծիք	100% (30) կողմ 7.8% (3) ձեռնպահ (30 ձայն)
Մանրակրկիտ հետազոտումից և ԿՄՔ	Փորձագետ	97% (29) կողմ

<p>հաստատումից հետո պետք է քննարկվեն պոտենցիալ բուժման նպատակները: Պետք է հիվանդներին տեղյակ պահել, որ ԿՄՔ լիովին չի բուժվում, սակայն բուժման ենթակա է, և որ որոշ ԿՄՔ հիվանդներ կարող են ապրել երկար ժամանակ (որոշ դեպքերում շատ տարիներ): Այս խոսակցությունը պետք է տարվի հասկանալի լեզվով, հարգելով հիվանդի գաղտնիությունը և մշակութային տարբերությունները, և երբ դա հնարավոր է, պետք է տրամադրվի գրավոր տեղեկատվություն:</p>	<p>տների կարծիք</p>	<p>3% (1) ձեռնպահ (30 ձայն)</p>
<p>Միշտ պետք է հրավիրել հիվանդներին (և նրանց ընտանիքներին, խնամակալներին կամ սատարող խմբի անդամներին, եթե հիվանդը համաձայն է) մասնակցելու որոշումը կայացնելու գործընթացին: Հնարավորության չափով հիվանդներին պետք է խրախուսել, որպեսզի նրանց ուղեկցեն մարդիկ, ովքեր կարող են նրանց սատարել և մասնակցել բուժման որոշումներ կայացնելուն (օր.՝ ընտանիքներ, խնամակալներ կամ սատարող խմբի անդամներ):</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>100% (30) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (30 ձայն)</p>
<p>ԿՏՔ վարման ապացուցված ստանդարտները քիչ են: Համապատասխան տեղեկացված համաձայնությունից հետո հիվանդների ընդգրկումը լավ նախագծված, առաջահայաց, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող (ռանդոմիզացված), անկախ փորձարկումներում պետք է լինի առաջնահերթություն ցանկացած այն</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>100% (30) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (30 ձայն)</p>

պարագայում, երբ նման փորձարկումները հասանելի են և հիվանդը ցանկանում է մասնակցել:		
Բժշկական հանրությունը տեղյակ է ԿՏԲ բուժման բարձր արժեքի հետևանքով հարուցված խնդիրներին: Բոլոր դեպքերում պետք է ընդունվի հավասարակշռված որոշում, որը միշտ պետք է ուղղորդվի հիվանդի լավ լինելու, կյանքի երկարության և նախընտրությունների նկատառումներով:	Փորձագետների կարծիք	100% (32) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (32 ձայն)

**Կրճազեղծի տարածուն քաղցկեղի հետ կապված կարևոր սահմանումներ**

Ուղեցույցային խորհուրդ	ԱՄ	Համաձայնություն
<b>ՎԻՍՅԵՐԱԼ ԿՐԻՉԸ</b> սահմանվում է որպես ծանր օրգանային դիսֆունկցիա, որը գնահատվում է ախտանշաններով, լաբորատոր տվյալներով և հիվանդության արագ պրոգրեսիայով: Վիսցերալ կրիզը վկայում է ոչ թե պարզապես վիսցերալ մետաստազների առկայությունը, այլ ներքին օրգանների լուրջ ախտահարումը, որը կլինիկական ցուցում է հանդիսանում՝ ավելի արագ արդյունավետությամբ թերապիայի համար, հատկապես քանի որ պրոգրեսիայի դեպքում այլ բուժական տարբերակ հավանաբար հնարավոր չի լինելու:	Փորձագետների կարծիք	95,0% (38) կողմ 5,0% (2) ձեռնպահ (40 ձայն)
<b>ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ</b>	<b>ԷՆԴՈԿՐԻՆ</b>	Փորձագետներ
		66.6% (22) կողմ

<p><b>ԴԵՂԱԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆԸ</b> սահմանվում է որպես. աղյուվանտ ԷԹ-ի առաջին 2 տարվա ընթացքում ռեցիդիվը կամ ԿՄՔ համար տարվող առաջին գծի ԷԹ-ի առաջին 6 ամսի ընթացքում հիվանդության առաջընթացը</p> <p><b>ԵՐԿՐՈՐԴԱՅԻՆ (ՁԵՌՔԲԵՐՈՎԻ) ԷՆԴՈԿՐԻՆ ԴԵՂԱԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆԸ</b> սահմանվում է որպես. աղյուվանտ ԷԹ-ի ընթացքում ռեցիդիվը, սակայն առաջին 2 տարուց հետո, կամ աղյուվանտ ԷԹ վերջացնելուց հետո 12 ամսվա ընթացքում ռեցիդիվը, կամ ԿՄՔ համար տարվող առաջին գծի ԷԹ սկսելուց <math>\geq 6</math> ամիս հետո հիվանդության առաջընթացը՝ ԷԹ ընթացքում</p>	<p>րի կարծիք</p>	<p>21.2% (7) ձեռնպահ (33 ձայն)</p>
---	------------------	------------------------------------

Ø **Հետազոտման ընդհանուր դրույթներ**

<p>ԿՄՔ համար նվազագույն հետազոտման ծավալը՝ աստիճանը որոշելու համար, ընդգրկում է անամնեզը և բժշկական զննումը, հեմատոլոգիական և բիոքիմիական թեստերը, կրծքավանդակի, որովայնի և ոսկրերի ռադիոլոգիական հետազոտությունները</p>	<p>2 C</p>	<p>67% (20) կողմ 3% (1) ձեռնպահ (30 ձայն)</p>
<p>Ասիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ պետք չէ ռուտին կերպով կատարել գլխուղեղի ռադիոլոգիական հետազոտություն: Այս մոտեցումը կիրառելի է ԿՄՔ բոլոր հիվանդների համար, այդ թվում HER2+ և ԵԲԿԲԿՄՔ-ով:</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>94% (30) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (32 ձայն)</p>

<p>Ախտորոշման կամ աղյուսակն առ թերապիայից հետո հսկողության համար ուռուցքային մարկերների կլինիկական նշանակությունը լավ սահմանված չէ, սակայն դրանց օգտագործումը հնարավոր է (եթե բարձր են) որպես օգնություն՝ բուժման պատասխանը գնահատելուն, հատկապես չափմանը չենթարկվող մետաստազներով հիվանդների մոտ: Միայն ուռուցքային մարկերների մակարդակի փոփոխումը չպետք է բուժման մեջ փոփոխություն իրականացնելու համար հիմք հանդիսանա:</p>	<p>2 C</p>	<p>89% (24) կողմ 4% (1) ձեռնպահ (27 ձայն)</p>
<p>Թերապիայի հանդեպ պատասխանի գնահատումը սովորաբար պետք է կատարվի յուրաքանչյուր 2-4 ամիսը մեկ անգամ էթ համար, և 2-4 ցիկլերից հետո ՔԹ համար՝ կախված հիվանդության դինամիկայից, մետաստատիկ ախտահարման տեղակայումից և տարածումից և բուժման տեսակից:</p> <p>Շատ հիվանդների մոտ թիրախային ախտահարված հատվածի ռադիոլոգիական հետազոտությունը կարող է բավական լինել: Որոշ հիվանդների մոտ, օրինակ հիվանդության անախտանշան ընթացքով, ընդունելի է ավելի հազվադեպ մոնիտորինգը:</p> <p>Եթե կա ՀՊ կասկած կամ առաջանում են նոր ախտանիշներ, պետք է ժամանակին կատարվի լրացուցիչ հետազոտություն՝ անկախ պլանավորված ժամանակահատվածներից: Միշտ</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>81% (25) կողմ 10% (3) ձեռնպահ (31 ձայն)</p>

պետք է կատարել մանրակրկիտ անամնեզի հավաքում և բժշկական զննում:		
Պետք է կատարել մետաստատիկ ախտահարված հատվածի բիոպսիա հյուսվածաբանական հետազոտությամբ, եթե այն հեշտորեն հասանելի է, ախտորոշումը հաստատելու համար, հատկապես եթե մետաստատիկ ուռուցքն ախտորոշվում է առաջին անգամ:	1 C *	96% (27) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (28 ձայն)
Մետաստատիկ ուռուցքի պարագայում առնվազն մեկ անգամ պետք է կրկնակի որոշել բիոմարկերները (հատկապես ER և HER-2), եթե դա կլինիկորեն իրագործելի է:	2 C	90% (26) կողմ 7% (2) ձեռնպահ (29 ձայն)
Եթե մետաստատիկ ուռուցքի կենսաբանական տվյալները տարբերվում են առաջնային ուռուցքից, ապա ներկայումս հայտնի չէ, թե որ տվյալները պետք է օգտագործվեն բուժման որոշումը կայացնելիս: Քանի որ դժվար է իրականացնել կլինիկական փորձարկում, որը կպատասխաներ այս հարցին, մենք խորհուրդ ենք տալիս դիտարկել թիրախային բուժման կիրառումը (էԹ և/կամ հակա-HER-2 թերապիա), եթե ընկալիչները դրական են առնվազն մեկ բիոպսիայի տվյալներով՝ անկախ ժամանակահատվածից:	Փորձագետների կարծիք	87% (27) կողմ 3% (1) ձեռնպահ (31 ձայն)
<b>Ø Բուժման ընդհանուր դրույթներ</b>		
Բուժման ընտրությունը պետք է հաշվի առնի	Փորձագետ	100% (30) կողմ

<p>առնվազն հետևյալ գործոնները. HR և HER-2 կարգավիճակը, նախկին բուժումներն ու տորքսիկ էֆեկտները, առանց ռեցիդիվի ժամանակահատվածը, ուռուցքային ծանրաբեռնումը կամ բեռը (tumour burden, որը որոշվում է մետաստազների քանակով և տեղակայությամբ), կենսաբանական տարիքը, ֆունկցիոնալ կարգավիճակը, ուղեկցող հիվանդությունները (այդ թվում օրգանային անբավարարությունները), դաշտանադադարի կարգավիճակը (էԹ համար), հիվանդության/ախտանշանների արագ կոնտրոլի կարիքը, սոցիալ-տնտեսական և հոգեբանական գործոնները, տվյալ երկրում բուժման հասանելիությունը և հիվանդի նախընտրությունը:</p>	<p>տների կարծիք</p>	<p>0% (0) ձեռնպահ (30 ձայն)</p>
<p>ԿՄՔ հիվանդների մի փոքր, բայց շատ կարևոր ենթախմբի մոտ, օրինակ՝ օլիգոմետաստատիկ հիվանդությամբ, կարող են հասնել լրիվ ռեմիսիայի և երկար ապրելիության: Այսպիսի ընտրյալ պացիենտների մոտ պետք է դիտարկել բազմամեթոդային մոտեցումը:</p> <p>Առկա է կլինիկական փորձարկման կարիք, որը կանդրադառնա այս մասնավոր իրավիճակին:</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>96% (25) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (26 ձայն)</p>

**HER2 դրական կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ**



Վերջին տասնամյակում կրծքագեղձի բոլոր ենթատիպերի շարքում ամենամեծ առաջընթացը ունեցել է HER2 դրական ենթատիպը: Նոր անտի-HER2 թերապիայի ներդրումը, ինչպիսիք են Pertuzumab-ը և T-DM1-ը [16-20], ոչ միայն նշանակալի առաջընթաց էր, այլև ստեղծեց մի շարք նոր անորոշություններ կապված բուժման բոլոր հասանելի օպտիմալ համադրությունների / հաջորդականությունների հետ: Քննարկվել են ընդհանուր ապրելիության արդյունքները՝ ստացված քիմիաթերապիայի և HER2 ազենտների կոմբինացիայից, որոնք հիմնված են ER+/HER2+ ենթատիպով հիվանդների հորմոնային բուժման և անտի ազենտների դերի վրա: Չնայած հրապարակված հետազոտությունները ցույց չեն տվել այս համադրման ընդհանուր ապրելիության օգտավետությունը, այդ փորձարկումներում երկարաժամկետ տվյալներ չեն հավաքագրվել: Նշենք որ, TanDEM հետազոտության ընդհանուր ապրելիության վերլուծությունը, բացառելով այն հիվանդներին ովքեր ստացել են Trastuzumab, ցույց տվեց ընդհանուր ապրելիության սահմանային օգտավետություն տվյալ համադրման համար [21]:

Արժեքավոր բիոմարկերների բացակայության դեպքում, այս մոտեցումը պետք է վերապահված լինի բարձր ընտրված հիվանդների համար, ներառյալ քիմիաթերապիայի հակացուցումներով, քիմիաթերապիայի խիստ նախապատվությամբ հիվանդների, և նրանց համար, ովքեր ունեն առանց հիվանդության երկարատև միջակայք, հիվանդության նվազագույն ծանրաբեռնվածություն, մասնավորապես վիսցերալ ներգրավվածություն և/կամ ER/PgR խիստ արտահայտվածություն: Մի քանի երկրներում անտի-HER2 թերապիան, այն է Trastuzumab, կարող է օգտագործվել միայն մետաստազի առկայության դեպքում, քանի որ դրա կիրառումը հաստատված չէ, այդ դեպքերում նախապատվությունը պետք է տալ քիմիաթերապիայի և անտի-HER2 թերապիայի համակցությանը:

Էնդոկրին թերապիա + անտի-HER2 թերապիա համադրությունը հատկապես օգտավետ է որպես օժանդակություն ER+/HER2+ թերապիայի համար, քիմիաթերապիա + անտի-HER2 թերապիայի նախնական ցիկլերից հետո: Չնայած ռանդոմիզացված հետազոտությունների բացակայությանը (մասնավորապես եթե օգտագործվում է Trastuzumab-ը) կլինիկական փորձը և ցածր տոքսիկությունը դա դարձնում են խելամիտ տարբերակ՝ հետաձգելով հիվանդության պրոգրեսիան և հետագա քիմիաթերապիայի անհրաժեշտությունը: Կան բավարար տվյալներ առաջարկել շարունակել Trastuzumab-ը պրոգրեսիայից դուրս, բայց

բուժման տևողությունը և թե քանի շաբթ պետք է օգտագործվի պրոգրեսիայից դուրս ներկայումս անհայտ է:

Մասնավորապես բարդ իրավիճակ է, թեև նույնպես բարենպաստ, թերապիայի օպտիմալ տևողությունը երկարատև լրիվ ռեմիսիայով հիվանդների մոտ: Այն պետք է հավասարակշռված լինի ընդդեմ տոքսիկության, ծախսերի:

Pertuzumab-ով և Trastuzumab-ով երկակի բլոկադա+ քիմիաթերապիա համադրումը ինչպես 1-ին գծի թերապիա, ապահովում է էական օգուտ ընդհանուր ապրելիության և պրոգրեսիա-անկախ ապրելիության տեսանկյունից [16]:

Առաջին գծի թերապիայի համար, երբ Trastuzumab-ը կիրառվում է որպես միակ անտի-HER2 ներկայացուցիչ, նախընտրելի ներկայացուցիչներն են վինոռեբինը կամ տաքսանները: Կարևորն այն է, որ TRAVIOTA և HERNATA հետազոտություններում վինոռեբինի համակցությունը Trastuzumab-ի հետ գերազանց կամ հավասար արդյունավետություն է ցույց տվել համեմատած պակլիտաքսելի կամ դոցետաքսելի և ունի ավելի լավ տոլերանտություն [22, 23]: Հետագա գծի թերապիայի համար, Trastuzumab-ը կարող է օգտագործվել գրեթե բոլոր քիմիաթերապևտիկ միջոցների հետ, ներառյալ վինոռեբինը(եթե 1-ին գծի թերապիայի դեպքում չի տրվել), տաքսանները (եթե 1-ին գծի թերապիայի դեպքում չի տրվել), Կապեցիտաբին, Էրիբուլին, լիպոսոմալ անտրացիկլիններ, պլատիններ, Գեմցիտաբին, կամ CM (ցածր դոզա, per os, ցիկլոֆոսֆամիդ և մեթոտրեքսատ): Որոշումը պետք է անհատականացվի և վերցվի հաշվի առնելով տարբեր տոքսիկության պրոֆիլները, հիվանդի նախընտրությունը, նախորդ ազդեցությունը և երկրում հասանելիությունը: Այլ անտի-HER2 ներկայացուցիչների, այն է TKI-ի համակցությունը քիմիաթերապիայի հետ սահմանափակ են տոքսիկության պատճառով:

Երբ կիրառվում են Trastuzumab Pertuzumab երկակի բլոկադան, համակցության հնարավոր ներկայացուցիչներն են դոցետաքսելը [16], շաբաթական պակլիտաքսելը [24], վինոռեբինը [25] և nab-պակլիտաքսելը [26]:

### **HER-2-դրական ԿՏՔ նոր մոտեցումներ**

<b>Ուղեցույցային խորհուրդ</b>	<b>ԱՄ</b>	<b>Համաձայնություն</b>
-------------------------------	-----------	------------------------

<p>Որպես առաջին գծի բուժում տրաստուոզումաբով նախկինում բուժված (ադյուվանտկերապով) կամ չբուժված HER-2+ ԿՄՔ դեպքում, ՔԹ+տրաստուոզումաբ զուգակցումները գերազանցում են ՔԹ+լապատինիբ զուգակցումներից՝ ԱՊԱ և ԸԱ առումով:</p>	<p>I A</p>	<p>84.6% (33) կողմ 10.2% (4) ձեռնպահ (39 ձայն)</p>
<p>Որպես առաջին գծի բուժում, ՔԹ+տրաստուոզումաբ և պերտուոզումաբ զուգակցումը գերազանցում է ՔԹ+տրաստուոզումաբից, առավելապես նախկինում չբուժված HER-2+ ԿՄՔ դեպքում, այդ պատճառով հանդիսանալով բուժման նախընտրելի տարբերակ, քանի որ այն կապված է ԸԱ բարելավման հետ:</p> <p>Ներկայումս հայտնի չէ, թե ինչպես է այս բուժումը համեմատվում այլ հակա-HER-2 տարբերակների հետ, ինչպես օրինակ T-DM1:</p>	<p>I A</p>	<p>89.7% (35) կողմ 10.2 (4) ձեռնպահ (39 ձայն)</p>
<p>Ներկայումս չկան տվյալներ, որոնք սատարում են ՔԹ հետ զուգակցված տրաստուոզումաբ+պերտուոզումաբով կրկնակի պաշարման օգտագործումը 1-ին գծի տրաստուոզումաբ+պերտուոզումաբ+ՔԹ բուժումից հետո (այսինքն երկակի պաշարման շարունակումը պրոգրեսիայից հետո) և հետևաբար այս 3 դեղորայքի զուգակցումը չպետք է կիրառվի 1-ին գծի բուժումից զատ՝ կլինիկական փորձարկումներից բացի:</p>		<p>85.0% (34) կողմ 12.5% (5) ձեռնպահ (40 ձայն)</p>

<p>HER-2+ ԿՄՔ հիվանդի մոտ, ով նախկինում չի բուժվել պերտուզումաբով, կարելի է օգտագործել պերտուզումաբը 1-ին շարքի բուժումից հետո:</p>	<p>II C</p>	<p>43.7% (14) կողմ 21.8% (7) ձեռնպահ (32 ձայն)</p>
<p>Տրաստուզումաբով 1-ին շարքի բուժումից հետո, T-DM1-ի արդյունավետությունը առավել է՝ համեմատած մյուս HER-2-ուղղված բուժումներին որպես 2-րդ շարքի թերապիա (համեմատած լապատինիբ+կապեցիտաբինի հետ) կամ դրանից հետո (համեմատած բժշկի նախընտրած բուժման հետ): T-DM1 պետք է նախընտրել լինի տրաստուզումաբով բուժման առնվազն 1 շարքից հետո պրոգրեսիա ունեցող հիվանդների մոտ, քանի որ այն ապահովում է ԸԱ բարելավում:</p>	<p>I A</p>	<p>89.7% (35) կողմ 10.2% (4) ձեռնպահ (39 ձայն)</p>
<p>HER-2+ ԿՄՔ բոլոր հիվանդները, ովքեր ադյուվանտ հակա-HER-2 թերապիայից հետո ունենում են ռեցիդիվ, պետք է դիտարկվեն հետագա հակա-HER-2 թերապիայի համար, եթե չկան հակացուցումներ:</p>	<p>I B</p>	<p>87.5% (35) կողմ 12.5% (5) ձեռնպահ (40 ձայն)</p>
<p>Քանի որ HER-2+ ԿՄՔ և ուղեղային մետաստազներով հիվանդները կարող են ապրել մի քանի տարի, երկարատև տոքսիկության նկատառումը կարևոր է և ամբողջական ուղեղի ճԲ-ին պետք է նախընտրվի ավելի պակաս տոքսիկությամբ թերապիան (օր.՝ ստերեոտակտիկ ճԲ), երբ այն հասանելի է և համապատասխանում իրավիճակին (օր.՝ սահմանափակ քանակով</p>	<p>I C</p>	<p>89.1% (33) կողմ 10.8% (4) ձեռնպահ (37 ձայն)</p>

***ER դրական / HER2 բացասական (luminal) կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղ***

Ամենակարևոր առաջարկներից մեկը վերաբերում է luminal ԿՏՔ նախընտրելի բուժմանը, որը դեպքերի մեծամասնությունում պետք է լինի էնդոկրին թերապիան, բացառությամբ հիվանդների ուլքեր ունեն վիսցերալ կրիզ, էնդոկրին ռեգիստենտություն: Կրծքագեղձի քաղցկեղի բոլոր ուղեցույցները համապատասխանում են սրան, բայց հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ հիվանդների մեծ մասը որպես առաջնային բուժում դեռևս ստանում են քիմիաթերապիա չնայած դրա ցածր արդյունավետությանը: Այնուամենայնիվ ավելի հստակ կողմնորոշիչ գործոններ են անհրաժեշտ, որպեսզի հստակ բացահայտվեն այն հիվանդները, որոնց ուռուցքը ունի առաջնային էնդոկրին ռեգիստենտություն և պատասխանատու են luminal ԿՏՔ, ԷԹ բուժվող 20-25% հիվանդների վաղ և արագ պրոգրեսիայի համար: Հնարավոր պատճառները կարող են ներառել ER վնասումը [27] և ER մուտացիան [28]:

Վերջին 2 տարիներին անշուշտ շատ կարևոր հաջողություն է եղել luminal ԿՏՔ կառավարման մեջ նոր դասի ներկայացուցիչների ներդրումը, այն է CDK4/6 ինհիբիտորները ԷԹ ներկայացուցիչների համակցությամբ: CDK4/6 ինհիբիտոր Palbociclib-ի համակցումը արոմատազային ինհիբիտորի հետ որպես 1-ին գծի թերապիա՝ նախօրոք գնահատված PALOMA առաջին հետազոտության II ուսումնասիրության ռանդոմիզացված ֆազայում, ցույց է տվել պրոգրեսիա-անկախ ապարելիության 10 ամիս էական օգտավետություն զուգորդված տոքսիկության նպաստավոր պրոֆիլով (հիմնականում արյունաբանական (նեյտրոպենիա) և հոգնածություն [29]:

Թերապիայի այլ հնարավոր տարբերակ է ԷԹ համակցությունը mTOR ինհիբիտորի հետ, այն է Everolimus: Այս համակցումը ցույց է տվել մոտ 6 ամիս պրոգրեսիա-անկախ ապարելիության օգտավետություն, և առանց նշանակալի ընդհանուր ապարելիության օգտավետության, և նշանակալի տոքսիկությամբ [30, 31]: Հատկապես ուշադրության է

արժանի այս համակցությամբ բարձր մահացության հավանականությունը տարեց հիվանդների մոտ (>70 տարեկան) [30, 32]:

**ER – դրական / HER-2-բացասական ԿՏՔ նոր մուտեցումներ**

Ուղեցուցային խորհուրդ	ԱՄ	Համաձայնություն
Առաջին գծի նախընտրելի էԹ հետդաշտանադադարային փուլում հանդիսանում է արոմատազայի ինհիբիտորը կամ տամոքսիֆենը՝ կախված աղյուվանտ էԹ տեսակից և տևողությունից	I A	83.3% (30) կողմ 16.6% (6) ձեռնպահ (36 ձայն)
Բարձր դեղաչափով ֆուլվեստրանտը նույնպես հնարավոր տարբերակ է	I B	83.3% (30) կողմ 16.6% (6) ձեռնպահ (36 ձայն)
Արոմատազայի ինհիբիտորին էվերոլիմուսի ավելացումը հնարավոր է՝ ոչ ստերոիդային արոմատազայի ինհիբիտորից հետո ուռուցքի պրոգրեսիա ունեցող որոշ հետդաշտանադադարային փուլի հիվանդների համար, քանի որ դա հավաստիորեն երկարեցնում է ԱՊԱ մեդիան 5 ամիս ժամանակով: Ապրելիությունը նույնպես նման չափով (4.4 ամիս) երկարում է, սակայն այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ: Բուժման որոշումը պետք՝ կայացնել անհատականորեն, ինչպես նաև հաշվի առնել այս զուգակցման հետ կապված	I B	100% (30) կողմ (30 ձայն)

<p>համապատասխան տորքսիկությունը:</p> <p>Ներկայումս այս մոտեցումից օգտվող հիվանդներին որոշելու համար պրեդիկտիվ բիոմարկերներ գոյություն չունեն:</p>		
<p><b>ER – դրական / HER-2-բացասական ԿՏՔ</b></p>		
<p>Էնդոկրին թերապիան (ԷԹ) նախընտրելի տարբերակն է հորմոնային ընկալիչ-դրական ուռուցքի համար, նույնիսկ երբ կա վիսցերալ ախտահարում, եթե չկա էնդոկրին դեղակայունության վերաբերյալ մտահոգություն կամ ապացույց, կամ եթե չկա արագ պատասխան ստանալու կարիք:</p>	<p>I A</p>	<p>100% (29) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (29 ձայն)</p>
<p>Նախադաշտանադադարային փուլի կանանց համար առաջին ընտրություն է հանդիսանում ձվարանների ընկճումը / արևացիան՝ լրացուցիչ էնդոկրին թերապիայի հետ զուգակցված:</p>	<p>I A</p>	<p>97% (29) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (30 ձայն)</p>
<p>Լրացուցիչ էնդոկրին դեղամիջոցը պետք է լինի տամոքսիֆենը, եթե չկա նրա հանդեպ դեղակայունության ապացույց:</p> <p>Հնարավոր է նաև արոմատազայի ինհիբիտորը, սակայն այն բացարձակ կերպով պարտադրում է ձվարանների ընկճումը / արևացիան:</p> <p>Ֆուլվեստրանտը նախադաշտանադադարի փուլի կանանց մոտ բավարար ուսումնասիրված չէ:</p>	<p>I B</p>	<p>97% (29) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (30 ձայն)</p>
<p>Արոմատազայի ինհիբիտորից հետո լավագույն բուժումը անորոշ է:</p> <p>Հնարավոր տարբերակներից են տամոքսիֆենը, այլ արոմատազայի ինհիբիտորը (ազդեցության</p>	<p>I A</p>	<p>97% (30) կողմ 3% (1) ձեռնպահ (31 ձայն)</p>

այլ մեխանիզմով), ԲԴ ֆուլվեստորանտը, մեգեստրոլ ացետատը, էվերոլիմոս+արոմատազայի ինհիբիտորը:		
ՔԹ-ից հետո էնդոկրին թերապիան (պահպանողական ԷԹ)՝ արդյունքը պահպանելու նպատակով, խելամիտ տարբերակ է, սակայն այս մոտեցումը չի ուսումնասիրվել ռանդոմիզացված փորձարկումներում	I C	88% (28) կողմ 9% (3) ձեռնպահ (32 ձայն)
Միաժամանակյա ՔԹ+ԷԹ չի ցուցաբերել ապրելիության բարելավում և չպետք է օգտագործվի կլինիկական փորձարկումներից բացի:	I B	100% (30) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (30 ձայն)

**HER-2- բացասական ԿՄՔ նոր մոտեցումներ**

<b>Ուղեցույցային խորհուրդ</b>	<b>ԱՄ</b>	<b>Համաձայնություն</b>
ԿՄՔ համար նախընտրելի է հաջորդական մոնոթերապիան: Չուզակցված ՔԹ-ն պետք է պահպանվի այն հիվանդների համար, ում մոտ առկա է արագ կլինիկական պրոգրեսիա, կյանքին սպառնացող մետաստազներ կամ ախտանիշների և/կամ ուռուցքային աճի արագ հսկողության կարիք:	I A	96% (25) կողմ 4% (1) ձեռնպահ (26 ձայն)
Անտրացիկլինոլ և տաքսանոլ նախապես բուժված (ադյուվանտ կամ մետաստազների բուժման կարգով) հիվանդների մոտ, ովքեր չունեն զուգակցված քիմիաթերապիայի կարիք, նախընտրելի տարբերակներն են	I B	77.1% (27) կողմ 20.0% (7) ձեռնպահ (35 ձայն)



<p>մոնոթերապիայի ձևով կապեցիտաբինը, վինորելիբինը կամ էրիբուլինը:</p> <p>Լրացուցիչ տարբերակներ են գեմցիտաբինը, ֆտորաֆուրը, պլատինայի պրեպարատները, տաքսանները և լիպոսոմային անտրացիկլինները:</p> <p>Որոշումը պետք է լինի անհատականացված և հաշվի առնելով տոքսիկ էֆեկտների տարբեր պրոֆիլները, նախկին բուժումները, հիվանդի նախընտրությունը և երկրում հասանելիությունը:</p>		
--	--	--

**Եռակի բացասական փարածուն կրծքագեղձի քաղցկեղ**

Եռակի բացասական կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժումը դեռևս մնում է ամենամեծ չհաստատված պահանջը ԿՏՔ շրջանակներում: Չնայած ընդարձակ հետազոտություններին քիմիաթերապիայից բացի ոչ մի արդյունավետ բուժում դեռևս ապացուցված չէ այս խմբի հիվանդների համար: Այդ պատճառով ԿՏՔ այս ենթատիպի համար սպեցիֆիկ առաջարկություններ չկան, բացառությամբ պլատինային միացությունների BRCA մուտացիայով հիվանդների համար:

Հավանաբար վերջին 2 տարիներին ամենամեծ ձեռքբերումը TNT ուսումնասիրությունն է ,համեմատելով ստանդարտ դոցետաքսելը Կարբոպլատինի հետ չընտրված եռակի բացասական ԿՏՔ հիվանդների մոտ (BRCA մուտացիա կրողների հետ նախապես նշված ենթախմբի վերլուծությունը): Կարբոպլատինի գերազանցությունը ցուցադրվեց միայն BRCA դրական մուտացիայով հիվանդների մոտ, մինչդեռ եռակի բացասական ԿՏՔ չընտրված պոպուլացիայի մոտ դոցետաքսելը և կարբոպլատինը կարծես ունեն նման ազդեցություն [33]: Կարևոր է նշել որ չնայած կարբոպլատինի նշանակալի տոքսիկությանը այն դեռևս մնում է գրավիչ բուժման տարբերակ նույնիսկ եռակի բացասական ԿՏՔ չընտրված հիվանդների համար:

<b>Ուղեցույցային խորհուրդ</b>	<b>ԱՄ</b>	<b>Համաձայնություն</b>
-------------------------------	-----------	------------------------

<p><b>BRCA-ասոցացված եռակի բացասական կամ էնդոկրին ռեզիստենտ</b> ԿՄՔ-ով հիվանդների մոտ, ովքեր նախկինում բուժվել են անտրացիկլինով և տաքսանով (որպեսադյուվանտ կամ մետաստազների բուժում) կարելի է դիտարկել պլատինայով սխեման, եթե պացիենտն ընդգրկված չէ կլինիկական փորձարկման մեջ: Մնացած բոլոր խորհրդատվությունները նույնն են, ինչ որ սպորադիկ ԿՄՔ համար:</p>	<p>I C</p>	<p>82.5% (33) կողմ 12.5% (5) ձեռնպահ (40 ձայն)</p>
--	------------	--

**Ø Բուժման այլ դրույթներ**

Գոյություն ունեն քիմիաթերապիայի մի քանի տարբերակներ ինչպես առաջին այնպես էլ հաջորդական գծի թերապիայի համար: ԿՏՔ-ի պնդում է որ անտրացիկլիններով և տաքսաններով նախկինում բուժված հիվանդների համար նախընտրելի ներկայացուցիչների թվում են Կապեցիտաբինը, Վինոռելբինը և Էռիբուլինը՝ ելնելով դրանց արդյունավետության և տոքսիկության պրոֆիլից: Վերջինը այն ներկայացուցիչներից մեկն է, որը ապահովում է ապրելիության աճ, սակայն մեծապես նախկինում բուժված թեև քիչ (2.5 ամիս) ԿՏՔ հիվանդների պոպուլյացիայում [34]: Էռիբուլինի և Կապեցիտաբինի միջև համեմատության մեջ, ինչպես առաջին և երկրորդ գծի թերապիաներ, դեղերի արդյունավետության մեջ մեծ տարբերություն չկար, այլ տարբերություն կար տոքսիկության պրոֆիլի մեջ [35]:

Կարևոր է վերափոխել անտրացիկլիններով, մասնավորապես եթե հիվանդություն-անկախ ապրելիություն եղել է վերջին 1 տարում, և եթե չի հասել կուտակային դոզային, քանի որ այսօրվա ընդհանուր իրավիճակում անտրացիկլինների ցածր դոզաները օգտագործվում են ադյուվանտ պայմաններում: Տաքսանների վերափոխումը նույնպես կարևոր է, պայմանով որ հիվանդություն-անկախ ապրելիությունը եղել է վերջին 1 տարում:

**Քիմիաթերապիա և կենսաբանական թերապիա**

<p>Եթե չկան բժշկական հակացուցումներ կամ պացիենտի մտահոգություններ, ապա անտրացիկլինի կամ տաքսանի վրա հիմնված սխեմաները (նախընտրելի է որպես մոնոթերապիա) սովորաբար համարվում են HER-2 բացասական ԿՄՔ համար առաջին շարքի ՔԹ այն հիվանդների մոտ, ովքեր չեն ստացել այդ սխեմաները որպես ադյուվանտ բուժում և նրանց մոտ քիմիաթերապիան ցուցված է: Սակայն այլ տարբերակներ նույնպես կան և արդյունավետ են, ինչպիսիք են կապեցիտաբինը և վինոռեյբինը, հատկապես եթե մազաթափությունից խուսափելը հիվանդի համար առաջնահերթություն է հանդիսանում:</p>	I A	71% (17) կողմ 4% (1) ձեռնպահ (24 ձայն)
<p>Տաքսան չստացած և անտրացիկլինի հանդեպ ռեզիստենտ ԿՄՔ-ով կամ անտրացիկլինի կումուլյատիվ դեղաչափ ստացած և տոքսիկ էֆեկտների (օր.՝ սրտային) ենթարկված հիվանդների համար, ում մոտ դիտարկվում է հետագա ՔԹ, տաքսանով թերապիան (նախընտրելի է որպես մոնոթերապիա) սովորաբար համարվում է ընտրության բուժում: Սակայն այլ տարբերակներ նույնպես կան և արդյունավետ են, ինչպիսիք են կապեցիտաբինը և վինոռեյբինը, հատկապես եթե մազաթափությունից խուսափելը հիվանդի համար առաջնահերթություն է հանդիսանում:</p>	I A	59% (14) կողմ 8% (2) ձեռնպահ (24 ձայն)
<p>Եթե տաքսանը տրվել է որպես ադյուվանտ</p>	I A	92% (22) կողմ

բուժում, այն կարող է կրկին կիրառվել որպես մետաստազների բուժում, հատկապես եթե դիտվել է առնվազն մեկ տարի անախտադարձ ապրելիություն:		8% (2) ձեռնպահ (24 ձայն)
Յուրաքանչյուր սխեմայի տևողությունը և սխեմաների քանակը պետք է համապատասխանեցված լինի յուրաքանչյուր տվյալ հիվանդին:	Փորձագետների կարծիք	96% (26) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (27 ձայն)
Սովորաբար յուրաքանչյուր սխեման (բացի անտրացիկլիններից) պետք է տրվի մինչև հիվանդության պրոգրեսիայի կամ անընդունելի տոքսիկ էֆեկտների զարգանալը: Հիվանդի հետ միասին պետք է որոշել, թե ինչն է համարվում անընդունելի:	I B	72% (21) կողմ 7% (2) ձեռնպահ (29 ձայն)
Քիմիաթերապիայի հետ զուգակցված բեվացիզումաբը որպես 1-ին կամ 2-րդ շարքի թերապիա տրամադրում է ԱՊԱ շատ փոքր բարելավում և չի բարելավում ՇԱ: Քանի որ բեվացիզումաբի արդյունավետությունը կանխատեսող հայտնի գործոններ չկան, ապա դրա օգտագործման ցուցումներ կազմելը դժվարին է: Հետևաբար, բեվացիզումաբը կարող է դիտարկվել որպես նման իրավիճակում հնարավոր տարբերակ միայն ընտրյալ դեպքերում, և ցուցված չէ որպես 1-ին կամ 2-րդ շարքի բուժում:	I A	74% (17) կողմ 17% (4) ձեռնպահ (23 ձայն)

Մեկ այլ գրավիչ տարբերակ է մետրոնոմիկ քիմիաթերապիայի կիրառումը, սահմանված որպես ցածր դոզաների և կարճ ընդմիջումների օգտագործմամբ, և որը գնահատվել է առաջադեմ միջավայրում՝ արդյունավետության հետաքրքիր արդյունքներով և բարձր տոքսիկության պրոֆիլով [36]: Լավագույն գնահատված դեղերի շարքում են ցիկլոֆոսֆամիդը և մեթոտրեքսատը, սակայն այլ ներկայացուցիչները նույնպես ուսումնասիրվում են ինչպիսիք են Վինոռելբինը և Կապեցիտաբինը: Հաշվի առնելով առկա տարբերակների միջև արդյունավետության էական տարբերության բացակայությունը, դրանց տոքսիկության պրոֆիլը պետք է քննարկվի հիվանդի հետ և հաշվի առնվի նրա նախընտրությունը:

### ***Մեդասպազների հափուկ տեղակայումներ***

Հետագայում հաստատվեց որպես կանոն ոսկրային մետաստազներով հիվանդների կառավարման դեպքում ոսկրային-մոդիֆիկացված ներկայացուցիչների օգտագործումը /բիֆոսֆոնատներ, Դենոսումաբ/ վիտամին D3 ածանցյալների և կալցիումի համակցումով: Համեմատած Ջոլեդրոնաթթվի հետ Դենոսումաբը մի փոքր ավելի արդյունավետ է և ավելի տոլերանտ [37], ունենալով ենթամաշկային ուղով կառավարման առավելություն և թերություն՝ մի շարք երկրներում էական բարձր գինը, անհասանելիությունը: Ներկայումս կան հասանելի տվյալներ փոխարինելու ներերակային Բիֆոսֆոնատների 4 շաբաթական ռեժիմը Ջոլեդրոնաթթվի 3 ամիս ռեժիմով, 1 ամիս օգտագործելուց հետո [38, 39]: Վաղաժամկետ 3 ամիս օգտագործումը կարող է կապված լինել մեծ վիրահատությունների ավելացման հետ [40], այնպես որ պատճառաբանած ամսական փոխարինումը 3 ամսվա կարող է սկսվել 1-ին տարվանից: Ոսկրային պրեպարատներով բուժման օպտիմալ տևողության ոչ մի տվյալներ չկան և դրանց արդյունավետությունը պետք է համեմատվի ընդդեմ երկարաժամկետ տոքսիկության /այդ թվում ծնոտի օստեոնեկրոզը և ատիպիկ կոտրվածքները/: Երբ նշանակվում են ոսկրային պրեպարատներ, կալցիումի և վիտամին D ածանցյալները պարտադիր են, բացառությամբ երբ կան հակացուցումներ:

<b>Մերաստագների սպեցիֆիկ տեղակայումներ. ոսկրեր և գլխուղեղ</b>		
ԿՄՔ և ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ համակարգային թերապիայի հետ համատեղ պետք է ռուտին կերպով օգտագործվի ոսկրերը մոդիֆիկացնող դեղամիջոցներից մեկը (քիսֆոսֆոնատ կամ դենոզումաբ):	1 A	96% (26) կողմ 4% (1) ձեռնպահ (27 ձայն)
Ոսկրային մետաստազների հետևանքով առաջացած մշտական և տեղայնացված ցավ ունեցող հիվանդների մոտ պարտադիր են ռադիոլոգիական հետազոտությունները՝ որոշելու համար, կան արդյոք սպառնացող կամ կայացած պաթոլոգիական կոտրվածքներ: Եթե երկար ոսկրի կոտրվածքը հավանական է կամ կայացել է, պարտադիր պետք է կատարվի օրթոպեդի կողմից հետազոտում, քանի որ ընտրության բուժում կարող է հանդիսանալ վիրահատական ստաբիլիզացիան, որին սովորաբար հետևում է ճԲ: Կոտրվածքի հստակ ռիսկի բացակայության դեպքում ընտրության մեթոդ է ճԲ:	1 A	96% (23) կողմ 4% (1) ձեռնպահ (24 ձայն)
Ողնուղեղի կոմպրեսիա ենթադրող նյարդաբանական ախտանշանները պետք է հետազոտվեն անհապաղ կարգով: Դրա համար պարտադիր է հնարավոր ախտահարված շրջանի, ինչպես նաև ողնաշարի հարակից հատվածների ամբողջական ռադիոլոգիական հետազոտությունը: Վիրահատական դեկոմպրեսիայի վերաբերյալ կարող է անհրաժեշտ լինել շտապ վիրաբուժական	1 B	100% (24) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (24 ձայն)

կոնսուլտացիա (նյարդավիրաբույժի կամ օրթոպեդի): Եթե դեկոմպրեսիան/ստաբիլիզացիան իրագործելի չեն, ապա ընտրության մեթոդն է շտապ ճԲ, նաև հնարավոր է վերտեբրոպլաստիկան:		
Գլխուղեղի պոտենցիալ ռեզեկցիայի ենթարկվող մեկ կամ փոքր քանակի մետաստազներով հիվանդները պետք է բուժվեն վիրահատության կամ ռադիովիրահատության միջոցով: Ռադիովիրահատությունը հնարավոր է նաև ռեզեկցիայի ոչ ենթակա գլխուղեղային որոշ մետաստազների դեպքում:	1 B	92% (22) կողմ 4% (1) ձեռնպահ (24 ձայն)
Եթե կատարվում է վիրահատություն /ռադիովիրահատություն/, ապա դրան կարող է հաջորդել ամբողջական գլխուղեղի ռադիոթերապիան, սակայն դա պետք է քննարկել պացիենտի հետ, որպեսզի հավասարակշռել ներուղեղային պրոցեսի ավելի երկարատև վերահսկումը նյարդագիտակցական արդյունքների ռիսկի հետ:	1 B	72% (18) կողմ 16% (4) ձեռնպահ (25 ձայն)

Ուղեցույցային խորհուրդ	ԱՄ	Համաձայնություն
Կրծքագեղձի քաղցկեղի <b>ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ՄԵՏԱՍՏԱԶՆԵՐԻ</b> տեղային բուժման առջահայաց, ռանդոմիզացված կլինիկական փորձարկումների խիստ կարիք կա, քանի որ առկա տվյալները հիմնվում են միայն խիստ ընտրված հիվանդների խմբերի նկարագրությունների վրա: Քանի որ	Փորձագետների կարծիք	83.3% (25) կողմ 16.6% (5) ձեռնպահ (30 ձայն)

<p>ապրելիության վրա տեղային բուժման ազդեցության վերաբերյալ ռանդոմիզացված տվյալներ չկան, յուրաքանչյուր հիվանդ պետք է տեղեկացվի դրա մասին՝ տեղային բուժման հնարավոր մեթոդը քննարկելիս: Տեղային բուժումը պետք է առաջարկվի միայն խիստ ընտրված դեպքերում, երբ առկա է լավ ֆունկցիոնալ կարգավիճակ, լյարդի սահմանափակ ախտահարում, չկա արտալյարդային ախտահարում, երբ համարժեք համակարգային թերապիայից ստացվել է հիվանդության կոնտրոլ: Ներկայումս տվյալ հիվանդների համար լավագույն մեթոդի ընտրության վերաբերյալ տվյալներ չկան (վիրահատություն, ստերեոտակտիկ ճԲ, ներլյարդային ՔԹ կամ այլ)</p>		
<p><b>ԶԱՐՈՐԱԿ ՊԼԵՎՐԱԼ ԱՐՏԱՔԻՐՏՆԵՐԸ</b>  պահանջում են համակարգային բուժում՝ զուգակցված տեղային բուժումներով կամ առանց դրանց: Ախտորոշման համար պետք է կատարել թորակոցենտեզ, եթե հավանական է, որ դրանից բուժումը կփոխվի: Հաճախակի են կեղծ բացասական արդյունքները: Դրենավորումը ցուցված է սիմպտոմատիկ, կլինիկորեն նշանակալի պլևրալ արտաքիրտով հիվանդների համար: Կարող է օգտակար լինել ներպլևրալ կաթետրի կամ ներպլևրալ տալկի կամ դեղորայքի օգտագործումը (օր.՝ բլեոմիցին, կենսաբանական պատասխանի մոդուլյատորներ):  Լավագույն բուժական մեթոդը գնահատող</p>	<p>II B</p>	<p>86,4% (32) կողմ  10,8% (4) ձեռնպահ  (37 ձայն)</p>



կլինիկական փորձարկումների կարիք կա:		
<b>Կրծքավանդակի պատի և ռեգիոնար (ավշահանգույցների) ռեցիդիվներ</b>		
Կրծքավանդակի պատի և ռեգիոնար (ավշահանգույցների) ռեցիդիվներով հիվանդների մոտ միաժամանակյա հեռակա մետաստազների բարձր ռիսկի պատճառով պետք է կատարվի փուլի ամբողջական վերագնահատում, այդ թվում կրծքավանդակի, որովայնի և ոսկրերի հետազոտություններ:	Փորձագետների կարծիք	100% (38) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (38 ձայն)
Երբ հնարավոր է կրծքավանդակի պատի և ռեգիոնար ռեցիդիվները պետք է բուժվեն վիրահատական հեռացումով՝ հետվիրահատական բարդությունների սահմանափակ ռիսկով պայմանով,	I B	97.3% (37) կողմ 2,6% (1) ձեռնպահ (38 ձայն)
Նախկինում չճառագայթված հիվանդների մոտ ցուցված է լոկոռեգիոնար ճԲ	I B	97.3% (37) կողմ 2.6% (1) ձեռնպահ (38 ձայն)
Նախկինում ճառագայթված հիվանդների մոտ կրծքավանդակի պատի ամբողջական կամ մասնակի կրկնակի ճառագայթումը կարող է դիտարկվել ընտրյալ դեպքերում	Փորձագետների կարծիք	97.3% (37) կողմ 2,6% (1) ձեռնպահ (38 ձայն)
Տեղային բուժմանը հավելյալ (վիրահատություն և/կամ ճԲ), հեռակա մետաստազների բացակայության դեպքում, պետք է դիտարկել համակարգային դեղորայքային թերապիայի կիրառումը (ՔԹ, ԷԹ, և/կամ հակա-HER-2 բուժում):	I B	94.8% (37) կողմ 5.1% (2) ձեռնպահ (39 ձայն)

<p>Առաջին տեղային կամ ռեգիոնալ ռեցիդիվից հետո ԲԹ-ն բարելավում է երկարաժամկետ ելքերը հիմնականում ER-բացասական ուռուցքների դեպքում:</p> <p>Այս իրավիճակում ԷԹ-ն բարելավում է երկարաժամկետ ելքերը ER-դրական ուռուցքների դեպքում:</p> <p>Համակարգային դեղորայքային բուժման ընտրությունը կախված է ուռուցքի կենսաբանական առանձնահատկությունների, նախկին բուժումների, անախտադարձ ժամանակահատվածի տևողության և հիվանդի հետ կապված գործոններից (ուղեկցող հիվանդություններ, նախընտրություններ և այլն):</p>		
<p>Եթե ուռուցքը ենթակա չէ արմատական տեղային բուժման, պալիատիվ համակարգային թերապիայի ընտրությունը պետք է կատարվի ԿՄՔ համար նախկինում նշված սկզբունքների վրա: Այս հիվանդների մոտ կարելի է դիտարկել նաև տեղային պալիատիվ բուժումը:</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>97.3% (37) կողմ 2,6% (1) ձեռնպահ (38 ձայն)</p>

**Ախտորոշման պահին IV փուլի առաջնային ուռուցքի վիրահատական բուժման նոր մոտեցումներ**

<b>Ցուցումը</b>	<b>ԱՄ</b>	<b>Համաձայնություն</b>
<p>Կրծքագեղձի De novo IV փուլի քաղցկեղի առաջնային ուռուցքի վիրահատական հեռացման իրական արժեքը ներկայումս հայտնի չէ:</p>	<p>II B</p>	<p>100% (29) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (29 ձայն)</p>

<p>Այնուամենայնիվ, այն կարող է դիտարկվել որոշ պացիենտների շրջանում: Պետք է նշել, որ որոշ հետազոտությունների տվյալներով, վիրահատությունը արժեք ունի միայն այն դեպքում, երբ կատարվում է մանրուքների հանդեպ նույն ուշադրությամբ, ինչ որ վաղ փուլերի ուռուցքով հիվանդների մոտ (օր.՝ աբլաստիկ եզրերը պահպանելով և անութային ավշային հանգույցների հեռացումով):</p>		
--	--	--

**Ø Տղամարդկանց կրծքագեղձի մետաստատիկ քաղցկեղ**

<p>ER+ տղամարդկանց ԿՄՔ ժամանակ, որը դեպքերի մեծամասնություն է կազմում, նախընտրելի տարբերակն է ԷԹ, եթե չկա էնդոկրին դեղակայունության վերաբերյալ մտահոգություն կամ ապացույց կամ էլ արագ պրոգրեսիվող հիվանդության պարագայում արագ պատասխանի կարիք:</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>100% (25) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (25 ձայն)</p>
<p>ER+ տղամարդկանց ԿՄՔ դեպքում նախընտրելի տարբերակ է տամոքսիֆենը:</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>83% (15) կողմ 6% (1) ձեռնպահ (18 ձայն)</p>

<p><b>ԿՏՔ-ով</b> տղամարդ հիվանդների մոտ, ովքեր կարիք ունեն արոմատազայի ինհիբիտոր ստանալու, նախընտրելի տարբերակն է զուգահեռ ԼՀՌՀ (LHRH)-ազոնիստը կամ օրխիէկտոմիան:</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>86.1% (31) կողմ 11.1% (4) ձեռնպահ (36 ձայն)</p>
---	----------------------------	--

<p>Կարելի է դիտարկել նաև արոմատազայի ինհիբիտորով մոնոթերապիան՝ պատասխանի ուշադիր հսկողությամբ:</p> <p>Հիվանդների այս պոպուլյացիայում կլինիկական փորձարկումների կարիք կա:</p>		
--	--	--

\*- ԱՄ փոխվել է ԿՏՔ1(ABC1)-ից հետո՝ C2-ից դառնալով C1, նոր հրապարակված տվյալների հիման վրա (Thompson\_ 2010, Amir\_2012, Foukakis\_2012):

Ø **Կրծքագեղձի տեղային տարածված անվիրահատելի այտուցահինֆիլտրատիվ քաղցկեղ**

<b>Ուղեցույցային խորհուրդ</b>	<b>ԱՄ</b>	<b>Համաձայնություն</b>
Ցանկացած բուժում սկսելուց առաջ տրեպան բիոպսիան՝ հյուսվածաբանական հետազոտմամբ և բիոմարկերների էքսպրեսիայով (ER, PR, HER-2, պրոլիֆերացիա/չարորակության աստիճան), անփոխարինելի է բուժման որոշումներն ուղղորդելու համար	I B	97.2% (36) կողմ 2.7% (1) ձեռնպահ (37 ձայն)

<p>Քանի որ ԿՏՏՔ հիվանդների մոտ մետաստազների ռիսկը զգալիորեն բարձր է, ապա մինչ համակարգային բուժումը սկսելը խիստ ցուցված է կատարել փուլավորման ամբողջական հետազոտություններ, այդ թվում լրիվ անամնեզը, բժշկական զննում, լաբորատոր տեստերը և կրծքավանդակի և որովայնի (նախընտրելի է ԿՏ) և ոսկրերի ռադիոլոգիական հետազոտություններ:</p>	I B	100% (37) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (37 ձայն)
<p>Մատչելիության դեպքում, առաջարկվում է կիրառել ՊԷՏ-ԿՏ հետազոտությունը (ԿՏ և ոսկրերի հետազոտությունների փոխարեն, այլ ոչ թե դրանց հետ):</p>	II B	100% (37) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (37 ձայն)
<p>Սկզբնականը պետք է լինի համակարգային դեղորայքային բուժումը (ոչ թե վիրահատությունը կամ ռադիոթերապիան): Եթե համակարգային դեղորայքային բուժումից և հետագա ճառագայթումից հետո ԿՏՏՔ մնում է անվիրահատելի, ապա «պալիատիվ» մասսեկտոմիա չպետք է կատարվի, եթե վիրահատությունը հավանաբար չի հանգեցնի ընդհանուր կյանքի որակի բարելավմանը:</p>	Փորձագետների կարծիք	100% (40) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (40 ձայն)
<p>Դեպքերի ճնշող մեծամասնությունում խիստ ցուցված է կոմբինացված բուժման մեթոդը (համակարգային դեղորայքային բուժում, վիրահատություն և ռադիոթերապիա):</p>	I A	100% (39) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (39 ձայն)

<p><b>Եռակի բացասական ԿՏՏՔ</b> համար որպես սկզբնական բուժում խորհուրդ է տրվում անտրացիկլինոլ և տաքսանոլ քիմիաթերապիան</p>	I A	85.3% (35) կողմ 9.7% (4) ձեռնպահ (41 ձայն)
<p><b>HER-2-դրական ԿՏՏՔ</b> համար խորհուրդ է տրվում միաժամանակյա տաքսանոլ և հակա-HER-2 բուժումը, քանի որ այն բարձրացնում է ախտաբանական լրիվ պատասխանի հաճախականությունը (աԼՊ-pCR)</p>	I A	91.8% (34) կողմ 5.4% (2) ձեռնպահ (37 ձայն)
<p><b>HER2-դրական ԿՏՏՔ</b> դեպքում անտրացիկլինային քիմիաթերապիան պետք է ընդգրկվի բուժման սխեմայում:</p>	I A	71.7% (28) կողմ 12.8% (5) ձեռնպահ (39 ձայն)
<p><b>HER2-դրական ԿՏՏՔ</b> դեպքում, եթե տրվում է անտրացիկլին, ապա այն պետք է նշանակվի հակա-HER2 բուժման հետ հաջորդաբար:</p>	I A	86.8% (33) կողմ 10.5% (4) ձեռնպահ (38 ձայն)
<p>Հորմոնային ընկալիչները դրական <b>ԿՏՏՔ</b> համար տարբերակներն են անտրացիկլինային և տաքսանային քիմիաթերապևտիկ սխեման կամ էնդոկրին թերապիան: Որպես սկզբնական բուժման միջոց քիմիաթերապիայի և էնդոկրին թերապիայի միջև ընտրությունը պետք է հիմնվի ուռուցքի (չարորակության աստիճան, բիոմարկերների էքսպրեսիա) և հիվանդի հետկապված (դաշտանադադարի կարգավիճակ, ֆունկցիոնալ կարգավիճակ, ուղեկցող հիվանդություններ, նախընտրություն) հանգամանքների վրա:</p>	I A	85.3% (35) կողմ 9.7% (4) ձեռնպահ (41 ձայն)

<p>Շատ հիվանդների մոտ հնարավոր կլինի իրականացնել վիրահատություն՝ արդյունավետ նեոադյուվանտ համակարգային դեղորայքային բուժումից հետո կոմբինացված կամ առանց ռադիոթերապիայի: Դեպքերի մեծամասնությունում կատարվում է մասսեկտոմիա անութային լիմֆոդիսեկցիայով, սակայն լավ պատասխանով ընտրված հիվանդների մոտ կարող է իրականացվել օրգանապահպան վիրահատություն:</p>	<p>II B</p>	<p>97.5% (39) կողմ 0% ձեռնպահ (40 ձայն)</p>
---	-------------	---

**Կրծքագեղձի տեղային տարարածված անվիրահատելի այրուցա-ինֆիլտրատիվ քաղցկեղ**

Ուղեցույցային խորհուրդ	ԱՄ	Համաձայնություն
<p>Այտուցահինֆիլտրատիվ ԿՏՏՔ համար բուժման ցուցումներն ընդհանուր առմամբ նման են ոչ ինֆիլտրատիվ ԿՏՏՔ ցուցումներին. Առաջին գծի բուժումը համակարգային դեղորայքային թերապիան է:</p>	<p>I B</p>	<p>92.6% (38) կողմ 4.8% (2) ձեռնպահ (41 ձայն)</p>
<p>Համարյա բոլոր դեպքերում խորհուրդ է տրվում մասսեկտոմիա անութային լիմֆոդիսեկցիայով, նույնիսկ եթե կա առաջնային համակարգային թերապիայի հանդեպ լավ պատասխան:</p>	<p>I B</p>	<p>95.1% (39) կողմ 4.8% (2) ձեռնպահ (38 ձայն)</p>
<p>Այտուցահինֆիլտրատիվ ԿՏՏՔ-ով հիվանդների համար առաջնային (անմիջական) ռեկոնստրուկցիայի կատարումը սովորաբար խոսկուրդ չէ տրվում:</p>	<p>Փորձագետների կարծիք</p>	<p>89.4% (34) կողմ 5.2% (2) ձեռնպահ (38 ձայն)</p>

Լոկոտեգիոնալ ռադիոթերապիան (կրծքավանդակի պատ և ավշահանգույցներ) պարտադիր է, նույնիսկ եթե համակարգային թերապիայից հետո ստացվում է աԼՌ:	I B	97.5% (39) կողմ 2.5% (1) ձեռնպահ (40 ձայն)
---	-----	--

Ø **Սատարող և ամոքիչ խնամք**

Բուժման պլանի մեջ միշտ պետք է ընդգրկված լինի սատարող խնամքը, որը թույլ կտա համապատասխան բուժման առավել անվտանգ և տանելի նշանակումը:	1 A	100% (26) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (26 ձայն)
Առաջնահերթություն պետք է տրվի էքսպերտային պալիատիվ խնամքը, այդ թվում ցավի և այլ ախտանիշների վերահսկումը, վաղ սկսելը:	1 A	100% (26) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (26 ձայն)
Ցավի թեթևացման կարիք ունեցող բոլոր հիվանդների համար անհրաժեշտ է ցավի արդյունավետ բուժման մեթոդների հասանելիությունը (այդ թվում մորֆինի, որը թանկարժեք չէ):	1 A	100% (27) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (27 ձայն)



<p>Կյանքի ավարտին հիվանդի նախընտրությունների մասին քննարկումը պետք է սկսվի մետաստատիկ հիվանդության ընթացքում որքան հնարավոր է վաղ: Այնուամենայնիվ, երբ ակտիվ բուժումն այլևս ի զորու չէ վերահսկել տարածված և կյանքին սպառնացող ախտահարումը և մնացած տարբերակների տոքսիկ էֆեկտները գերակշռում են օգուտներին, բժիշկներն ու առողջապահական թիմի մյուս անդամները պետք է սկսեն հիվանդի հետ (և ընտանիքի անդամների, ընկերների հետ, եթե հիվանդը համաձայն է) քննարկումը՝ կյանքի ավարտին խնամքի մասին:</p>	<p>Փորձագետ կարծիք</p>	<p>96% (25) կողմ 0% (0) ձեռնպահ (26 ձայն)</p>
--	------------------------	---

### **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 բացակայություն,
- Բուժման համար անհրաժեշտ որոշ քիմիաթերապևտիկ և հորմոնային դեղամիջոցների, այդ թվում Տրաստուզումաբ Էմտանզին 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:

#### Առաջարկվող աուդիտի ցուցանիշներն են՝

- Կրծքագեղձի տարածուն 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:
- Հիվանդի ընդհանուր վիճակի գնահատում ըստ ECOG սանդղակի:
- Կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղի դեպքում նվազագույն հետազոտման ծավալը ընդգրկում է անամնեզ և բժշկական զննում, մամոգրաֆիա և կրծքագեղձերի ու ռեգիոնար ավշահանգույցների սոնոգրաֆիա, մետաստատիկ ուռուցքի բիոպսիա՝ հյուսվածաբանական, իմունոհիստոքիմիական հետազոտությամբ,

արյունաբանական և կենսաքիմիական թեստեր, կրծքավանդակի, որովայնի և ոսկրերի ռադիոլոգիական հետազոտություններ:

- Ü Կրծքագեղձի տարածուն քաղցկեղով հիվանդների մոտ ոսկրային համակարգի մետաստազավորման ախտորոշիչ հաստատումը կատարվում է համակարգչային և մագնիսառեզոնանսային շերտագրության տվյալների հիման վրա:
- Ü Հորմոնային բուժում ցուցված է ER-դրական և/կամ PR-դրական բոլոր հիվանդներին, առնվազն 5 տարի:
- Ü Հորմոնային բուժում կատարվում է հայտնաբերված ER էքսպրեսիայով բոլոր հիվանդներին: Նախադաշտանադադարային փուլում գտնվող հիվանդների դեպքում հակացուցում է որպես հորմոնային բուժում արոմատազայի ինհիբիտորների նշանակումը մոնոթերապիայի ձևով:

#### ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2). Simultaneous publication in *The Breast* 2014, 23: 489–502; <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.009>) and *Annals of Oncology* (Ann Oncol 2014; 25: 1871–1888; doi:10.1093/annonc/mdu385).
2. Global Status of Advanced/Metastatic Breast Cancer 2005–2015 Decade Report. [www.breastcancervision.com](http://www.breastcancervision.com) and [www.abc-lisbon.org](http://www.abc-lisbon.org) (27 October 2016, date last accessed).
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/), based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016 (updated September 12 2016, 27 October 2016, date last accessed).
4. Sundquist M, Eriksson Z, Tejler G, Brudin L. Trends in survival in meta-static breast. *Cancer Eur J Cancer* 2010; 8(3): 191. Abstract 453.
5. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today* 2016; 46: 821–826.

6. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110: 973–979.
7. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.
8. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1). *The Breast* 2012; 21: 242–252.
9. Key components of Patient Centered Care, adapted from Levit L et al. Delivering high-quality cancer care: charting a new course for a system in crisis. National Academy of Science: Institute of Medicine, The National Academies, 2013; 20,1. 3 p.3.4–3.7.
10. Karlsson E, Appelgren J, Solterbeck A et al. Breast cancer during follow-up and progression – a population based cohort on new cancers and changed biology. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2916–2924.
11. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res* 2010; 12: R92.
12. Amir E, Miller N, Geddie W et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 587–592.
13. Soran A, Ozmen V, Ozbas S et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl): abstr 1005.
14. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, Schroeder MC. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg* 2016; 151: 424–431.
15. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2197–2205.
16. Swain SM, Kim SB, Cortés J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 461–471.
17. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–1791.
18. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689–699.

19. Ellis P, Barrios C, Eiermann W et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) 6 pertuzumab (P) vs trastuzumab p tax-ane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: primary results from the MARIANNE study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 507.
20. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA et al. PHEREXA: a phase III study of trastuzumab (H) p capecitabine (X) 6 pertuzumab (P) for pa-tients (pts) who progressed during/after one line of H-based therapy in the HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) setting. *J Clin Oncol* 2016; 34(15\_suppl): abstr. 504.
21. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529–5537.
22. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzu-mab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epider-mal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 264–271.
23. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast can-cer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110: 965–972.
24. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF et al. Weekly paclitaxel with trastuzu-mab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival re-sults from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158: 91–97.
25. Andersson M, Lopez-Vega JM, Petit T et al. The co-administration of per-tuzumab (P) and trastuzumab (T) as a single infusion, followed by vinorel-bine (V), in first-line (1L) treatment of HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): VELVET study interim ana-lysis. *J Clin Oncol* 2015; 33(15\_suppl): 586.
26. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 345–356.
27. Weigel RJ, deConinck EC. Transcriptional control of estrogen receptor in estrogen receptor-negative breast carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 3472–3474.
28. Fribbens C, O’Leary B, Kilburn L et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2961–2968.
29. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibi-tor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-

- positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25–35.
30. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25: 2357–2362.
  31. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2718–2724.
  32. Pritchard KI, Burris HA III, Ito Y et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 421–432.
  33. Tutt A, Ellis P, Kilburn L et al. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple-negative or BRCA1/2 breast cancer. *Cancer Res* 2015; 75 (9 Suppl): S3–O1.
  34. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. *Lancet* 2011; 377: 914–923.
  35. Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthra-cycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33: 594–601.
  36. Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 631–644.
  37. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–5139.
  38. Amadori D, Aglietta M, Alessi B et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 663–670.
  39. Hortobagyi GH, Lipton A, Chew HK et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl): abstr LBA9500.

40. Himelstein AL, Qin R, Novotny PJ et al. CALGB 70604 (Alliance): a randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. J Clin Oncol 2015; 33: (suppl): abstr 9501.

**Հավելված 1.**

**Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը**

Խորհուրդի / Առաջարկության Աստիճան	Օգուտ ընդդեմ ռիսկի և էֆֆեկտի	Աջակցող ապացույցների մեթոդականական որակը	Ենթադրություն
--------------------------------------	---------------------------------	---	---------------

1A /Խիստ խոչոհող, բարձր որակի ապացույց	Օգտավետությունը հստակ գերազանցում է ռիսկը և արդյունքը, կամ հակառակը	Առանց կարևոր թերությունների կամ անհաշիվ ապացույցների դիտողական ուսումնասիրություններից	Խիստ առաջարկությունները կարող են կիրառվել հիվանդների մեծամասնության
1B/Խիստ խորհող, չափավոր որակի ապացույց	Օգտավետությունը հստակ գերազանցում է ռիսկը և արդյունքը, կամ հակառակը	Առանց կարևոր թերությունների անհամապատասխան արդյունքներ, մեթոդաբանական սխալներ, անուղղակի, կամ անորոշ/ կամ բացառիկ խիստ ապացույցներ դիտողական ուսումնասիրություններից	Խիստ առաջարկությունները կարող են կիրառվել հիվանդների մեծամասնության
1C/Խիստ խորհող, ցածր որակի ապացույց	Օգտավետությունը հստակ գերազանցում է ռիսկը և արդյունքը, կամ հակառակը	Դիտողական ուսումնասիրություններ կամ դեպքերի շարք	Խիստ առաջարկություններ, բայց կարող են փոփոխվել, եթե բարձր որակի ապացույցը դառնում է հասանելի
2A/Թույլ առաջարկություն, բարձր որակի ապացույց	Օգտավետությունը սերտ հավասարակշռված է ռիսկի և արդյունքի հետ	Առանց կարևոր թերությունների կամ անհաշիվ ապացույցների դիտողական ուսումնասիրություններից	Մեղմ առաջարկություն , լավագույն աշխատանքները կարող են տարբերվել կախված հանգամանքներ
2B/Թույլ առաջարկություն, չափավոր որակի ապացույց	Օգտավետությունը սերտ հավասարակշռված է ռիսկի և արդյունքի հետ	Առանց կարևոր թերությունների անհամապատասխան արդյունքներ, մեթոդաբանական սխալներ, անուղղակի, կամ անորոշ/ կամ բացառիկ խիստ ապացույցներ դիտողական ուսումնասիրություններից	Մեղմ առաջարկություն , լավագույն աշխատանքները կարող են տարբերվել կախված հանգամանքներ



			հիվանդներից, կամ սոցիալական արժեքներից
2C/Թույլ առաջարկություն, ցածր որակի ապացույց	Օգտավետությունը սերտ հավասարակշռված է ռիսկի և արդյունքի հետ	Դիտողական ուսումնասիրություններ կամ դեպքերի շարք	Շատ մեղմ առաջարկություն , այլ այլընտրանքներ ը կարող են հավասարապես ընդունելի լինել

**Հավելված 2.**

**Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում**

- ✓ ԿՏՔ բոլոր հիվանդներին պետք է առաջարկվի համապարփակ, տվյալ մշակույթին հարմարեցված, ժամանակակից և հեշտորեն հասկանալի տեղեկատվություն իրենց հիվանդության և դրա բուժման վերաբերյալ:
- ✓ ԿՏՔ հիվանդներին վարող բազմադիսցիպլինար թիմի անդամ պետք է լինեն ուռուցքաբանությունում (եթե հնարավոր է, կրծքագեղձի գծով) մասնագիտացված բուժքույրեր: Որոշ երկրներում այս դերը կարող է կատարել բժշկի օգնականը կամ կրթություն ստացած և մասնագիտացված այլ բուժաշխատող:
- ✓ Պետք է լրջորեն դիտարկել հիվանդների կողմից իրենց կլինիկական վարման ընթացքում նկատվող հիվանդության ախտանշանների և բուժման կողմնակի ազդեցությունների ներկայացման համար օրինականացված փաստաթղթերի օգտագործումը: Այս ՀՀԵ (հիվանդների հաղորդած ելքերի) գործիքները պետք է լինեն պարզ և հարմար՝ կլինիկական պրակտիկայում դրանց օգտագործումը հեշտացնելու համար: Այսպիսի համակարգային հսկողությունը կհեշտացնի հիվանդների և նրանց վարող թիմերի միջև հաղորդակցությունը, թույլ կտա հասնել լավագույն կյանքի որակի և կարող է ավելի լավ բնութագրել բոլոր հակաքաղցկեղային բուժումների տոքսիկ էֆեկտները:
- ✓ Հիվանդի տարիքը չպետք է հանդիսանա միակ պատճառ՝ արդյունավետ բուժումը մերժելու (տարեց հիվանդներին) կամ չափազանց բուժելու համար (երիտասարդ հիվանդներին): Միայն տարիքը չպետք է որոշի բուժման տեսակն ու ինտենսիվությունը:
- ✓ ԿՏՔ վարումը համալիր է և հետևաբար բոլոր համապատասխան մասնագետների ներառումը բազմադիսցիպլինար թիմում (ներառյալ բայց ոչ բացառապես՝ քիմիաթերապևտներ, ռադիացիոն և վիրաբուժական օնկոլոգներ, ռադիոլոգիայի էքսպերտներ, պաթոլոգներ, գինեկոլոգներ, պսիխոօնկոլոգներ, սոցիալական աշխատողներ, բուժքույրեր և պալիատիվ խնամքի մասնագետներ) որոշիչ նշանակություն ունի:
- ✓ ԿՏՔ ախտորոշման պահից սկսված հիվանդներին պետք է առաջարկել համապատասխան հոգեւոցիալական խնամք, սատարող խնամք և ախտանիշներին ուղղված միջամտություններ՝ որպես նրանց առօրյա վարման բաղկացուցիչ մաս: Պետք է

ցուցաբերել անհատականացված մոտեցում՝ տվյալ հիվանդի պահանջները հոգալու համար:

- ✓ Միշտ պետք է հրավիրել հիվանդներին (և նրանց ընտանիքներին, խնամակալներին կամ սատարող խմբի անդամներին, եթե հիվանդը համաձայն է) մասնակցելու որոշումը կայացնելու գործընթացին: Հնարավորության չափով հիվանդներին պետք է խրախուսել, որպեսզի նրանց ուղեկցեն մարդիկ, ովքեր կարող են նրանց սատարել և մասնակցել բուժման որոշումներ կայացնելուն (օր.՝ ընտանիքներ, խնամակալներ կամ սատարող խմբի անդամներ):
- ✓ ԿՏՔ վարման ապացուցված ստանդարտները քիչ են: Համապատասխան տեղեկացված համաձայնությունից հետո հիվանդների ընդգրկումը լավ նախագծված, առաջահայաց, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկված, անկախ փորձարկումներում պետք է լինի առաջնահերթություն ցանկացած այն պարագայում, երբ նման փորձարկումները հասանելի են և հիվանդը ցանկանում է մասնակցել:
- ✓ Բժշկական հանրությունը տեղյակ է ԿՏՔ բուժման բարձր արժեքի հետևանքով հարուցված խնդիրներին: Բոլոր դեպքերում պետք է ընդունվի հավասարակշռված որոշում, որը միշտ պետք է ուղղորդվի հիվանդի բարվոք վիճակի, երկարակեցության և նախընտրությունների նկատառումներով:
- ✓ Վիսցերալ կրիզը սահմանվում է որպես ծանր օրգանային դիսֆունկցիա, որը գնահատվում է ախտանշաններով, լաբորատոր տվյալներով և հիվանդության արագ պրոգրեսիայով: Վիսցերալ կրիզը վկայում է ոչ թե պարզապես վիսցերալ մետաստազների առկայությունը, այլ ներքին օրգանների լուրջ ախտահարումը, որը կլինիկական ցուցում է հանդիսանում՝ ավելի արագ արդյունավետությամբ թերապիայի համար, հատկապես քանի որ պրոգրեսիայի դեպքում այլ բուժական տարբերակ հավանաբար հնարավոր չի լինելու:
- ✓ Առաջնային էնդոկրին դեղակայունությունը սահմանվում է որպես. ադյուվանտ ԷԹ-ի առաջին 2 տարվա ընթացքում ռեցիդիվը կամ ԿՄՔ համար տարվող առաջին գծի ԷԹ-ի առաջին 6 ամսի ընթացքում հիվանդության առաջընթացը:
- ✓ Երկրորդային (ձեռքբերովի) էնդոկրին դեղակայունությունը սահմանվում է որպես. ադյուվանտ ԷԹ-ի ընթացքում ռեցիդիվը, սակայն առաջին 2 տարուց հետո, կամ

ադյուվանտ էԹ վերջացնելուց հետո 12 ամսվա ընթացքում ռեցիդիվը, կամ ԿՄՔ համար տարվող առաջին գծի էԹ սկսելուց  $\geq 6$  ամիս հետո հիվանդության առաջընթացը՝ էԹ ընթացքում:

- ✓ ԿՄՔ համար նվազագույն հետազոտման ծավալը՝ աստիճանը որոշելու համար, ընդգրկում է անամնեզը և բժշկական գննումը, հեմատոլոգիական և բիոքիմիական թեստերը, կրծքավանդակի, որովայնի և ոսկրերի ռադիոլոգիական հետազոտությունները:
- ✓ Ասիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ պետք չէ ռուտին կերպով կատարել գլխուղեղի ռադիոլոգիական հետազոտություն: Այս մոտեցումը կիրառելի է ԿՄՔ բոլոր հիվանդների համար, այդ թվում HER2+ և ԵԲԿՔԿՄՔ-ով:
- ✓ Ախտորոշման կամ ադյուվանտ թերապիայից հետո հսկողության համար ուռուցքային մարկերների կլինիկական նշանակությունը լավ սահմանված չէ, սակայն դրանց օգտագործումը հնարավոր է (եթե բարձր են) որպես օգնություն՝ բուժման պատասխանը գնահատելուն, հատկապես չափմանը չենթարկվող մետաստազներով հիվանդների մոտ: Միայն ուռուցքային մարկերների մակարդակի փոփոխումը չպետք է բուժման մեջ փոփոխություն իրականացնելու համար հիմք հանդիսանա:
- ✓ Թերապիայի հանդեպ պատասխանի գնահատումը սովորաբար պետք է կատարվի յուրաքանչյուր 2-4 ամիսը մեկ անգամ էԹ համար, և 2-4 ցիկլերից հետո ՔԹ համար՝ կախված հիվանդության դինամիկայից, մետաստատիկ ախտահարման տեղակայումից և տարածումից և բուժման տեսակից: Շատ հիվանդների մոտ թիրախային ախտահարված հատվածի ռադիոլոգիական հետազոտությունը կարող է բավական լինել: Որոշ հիվանդների մոտ, օրինակ հիվանդության անախտանշան ընթացքով, ընդունելի է ավելի հազվադեպ մոնիտորինգը: Եթե կա ՀՊ կասկած կամ առաջանում են նոր ախտանիշներ, պետք է ժամանակին կատարվի լրացուցիչ հետազոտություն՝ անկախ պլանավորված ժամանակահատվածներից: Միշտ պետք է կատարել մանրակրկիտ անամնեզի հավաքում և բժշկական գննում:
- ✓ Պետք է կատարել մետաստատիկ ախտահարված հատվածի բիոպսիա հյուսվածաբանական հետազոտությամբ, եթե այն հեշտորեն հասանելի է, ախտորոշումը

հաստատելու համար, հատկապես եթե մետաստատիկ ուռուցքն ախտորոշվում է առաջին անգամ:

- ✓ Մետաստատիկ ուռուցքի պարագայում առնվազն մեկ անգամ պետք է կրկնակի որոշել բիոմարկերները (հատկապես ER և HER-2), եթե դա կլինիկորեն իրագործելի է:
- ✓ Եթե մետաստատիկ ուռուցքի կենսաբանական տվյալները տարբերվում են առաջնային ուռուցքից, ապա ներկայումս հայտնի չէ, թե որ տվյալները պետք է օգտագործվեն բուժման որոշումը կայացնելիս: Քանի որ դժվար է իրականացնել կլինիկական փորձարկում, որը կպատասխաներ այս հարցին, մենք խորհուրդ ենք տալիս դիտարկել թիրախային բուժման կիրառումը (էԹ և/կամ հակա-HER-2 թերապիա), եթե ընկալիչները դրական են առնվազն մեկ բիոպսիայի տվյալներով՝ անկախ ժամանակահատվածից:
- ✓ Բուժման ընտրությունը պետք է հաշվի առնի առնվազն հետևյալ գործոնները. HR և HER-2 կարգավիճակը, նախկին բուժումներն ու տոքսիկ էֆեկտները, առանց ռեցիդիվի ժամանակահատվածը, ուռուցքային ծանրաբեռնումը կամ բեռը (tumour burden, որը որոշվում է մետաստազների քանակով և տեղակայությամբ), կենսաբանական տարիքը, ֆունկցիոնալ կարգավիճակը, ուղեկցող հիվանդությունները (այդ թվում օրգանային անբավարարությունները), դաշտանադադարի կարգավիճակը (էԹ համար), հիվանդության/ախտանշանների արագ կոնտրոլի կարիքը, սոցիալ-տնտեսական և հոգեբանական գործոնները, տվյալ երկրում բուժման հասանելիությունը և հիվանդի նախընտրությունը:
- ✓ ԿՄՔ հիվանդների մի փոքր, բայց շատ կարևոր ենթախմբի մոտ, օրինակ՝ օլիգոմետաստատիկ հիվանդությամբ, կարող են հասնել լրիվ ռեմիսիայի և երկար ապրելիության: Այսպիսի ընտրյալ պացիենտների մոտ պետք է դիտարկել բազմամեթոդային մոտեցումը: Առկա է կլինիկական փորձարկման կարիք, որը կանդրադառնա այս մասնավոր իրավիճակին:
- ✓ Որպես առաջին գծի բուժում տրաստուզումաբով նախկինում բուժված (ադյուվանտկերպով) կամ չբուժված HER-2+ ԿՄՔ դեպքում, ՔԹ+տրաստուզումաբ զուգակցումները գերազանցում են ՔԹ+լապատինիբ զուգակցումներից՝ ԱՊԱ և ԸԱ առումով: Որպես առաջին գծի բուժում, ՔԹ+տրաստուզումաբ և պերտուզումաբ զուգակցումը գերազանցում է ՔԹ+տրաստուզումաբից, առավելապես նախկինում

չբուժված HER-2+ ԿՄՔ դեպքում, այդ պատճառով հանդիսանալով բուժման նախընտրելի տարբերակ, քանի որ այն կապված է ԸԱ բարելավման հետ: Ներկայումս հայտնի չէ, թե ինչպես է այս բուժումը համեմատվում այլ հակա-HER-2 տարբերակների հետ, ինչպես օրինակ T-DM1:

- ✓ Ներկայումս չկան տվյալներ, որոնք սատարում են ՔԹ հետ զուգակցված տրաստուգումաբ+պերտուգումաբով կրկնակի պաշարման օգտագործումը 1-ին գծի տրաստուգումաբ+պերտուգումաբ+ՔԹ բուժումից հետո (այսինքն երկակի պաշարման շարունակումը պրոգրեսիայից հետո) և հետևաբար այս 3 դեղորայքի զուգակցումը չպետք է կիրառվի 1-ին գծի բուժումից զատ՝ կլինիկական փորձարկումներից բացի:
- ✓ HER-2+ ԿՄՔ հիվանդի մոտ, ով նախկինում չի բուժվել պերտուգումաբով, կարելի է օգտագործել պերտուգումաբը 1-ին շարքի բուժումից հետո:
- ✓ Տրաստուգումաբով 1-ին շարքի բուժումից հետո, T-DM1-ի արդյունավետությունը առավել է՝ համեմատած մյուս HER-2-ուղղված բուժումների հետ 2-րդ շարքի թերապիա (համեմատած լապատինիբ+կապեցիտաբինի հետ) կամ դրանից հետո (համեմատած բժշկի նախընտրած բուժման հետ): T-DM1 պետք է նախընտրելի լինի տրաստուգումաբով բուժման առնվազն 1 շարքից հետո պրոգրեսիա ունեցող հիվանդների մոտ, քանի որ այն ապահովում է ԸԱ բարելավում:
- ✓ HER-2+ ԿՄՔ բոլոր հիվանդները, ովքեր ադյուվանտ հակա-HER-2 թերապիայից հետո ունենում են ռեցիդիվ, պետք է դիտարկվեն հետագա հակա-HER-2 թերապիայի համար, եթե չկան հակացուցումներ:
- ✓ Քանի որ HER-2+ ԿՄՔ և ուղեղային մետաստազներով հիվանդները կարող են ապրել մի քանի տարի, երկարատև տոքսիկության նկատառումը կարևոր է և ամբողջական ուղեղի ճՔ-ին պետք է նախընտրվի ավելի պակաս տոքսիկությամբ թերապիան (օր.՝ ստերեոտակտիկ ճՔ), երբ այն հասանելի է և համապատասխանում իրավիճակին (օր.՝ սահմանափակ քանակով ուղեղային մետաստազների դեպքում):
- ✓ ER –դրական/ HER-2-բացասական ԿՄՔ դեպքում առաջին գծի նախընտրելի էԹ հետդաշտանադադարային փուլում հանդիսանում է արոմատազայի ինհիբիտորը կամ տամոքսիֆենը՝ կախված ադյուվանտ էԹ տեսակից և տևողությունից:

- ✓ ER –դրական/ HER-2-բացասական ԿՏՔ դեպքում ԲԴ ֆուլվեստրանտը նույնպես հնարավոր տարբերակ է:
- ✓ Արոմատազայի ինհիբիտորին էվերոլիմուսի ավելացումը հնարավոր է՝ ոչ ստերոիդային արոմատազայի ինհիբիտորից հետո ուռուցքի պրոգրեսիա ունեցող որոշ հետադաշտանադադարային փուլի հիվանդների համար, քանի որ դա հավաստիորեն երկարեցնում է ԱՊԱ մեդիան 5 ամիս ժամանակով: Ապրելիությունը նույնպես նման չափով (4.4 ամիս) երկարում է, սակայն այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ: Բուժման որոշումը պետք՝ կայացնել անհատականորեն, ինչպես նաև հաշվի առնել այս զուգակցման հետ կապված համախառնասխան տոքսիկությունը: Ներկայումս այս մոտեցումից օգտվող հիվանդներին որոշելու համար պրեդիկտիվ բիոմարկերներ գոյություն չունեն:
- ✓ Էնդոկրին թերապիան (ԷԹ) նախընտրելի տարբերակն է հորմոնային ընկալիչ-դրական ուռուցքի համար, նույնիսկ երբ կա վիսցերալ ախտահարում, եթե չկա էնդոկրին դեղակայունության վերաբերյալ մտահոգություն կամ ապացույց, կամ եթե չկա արագ պատասխան ստանալու կարիք:
- ✓ Նախադաշտանադադարային փուլի կանանց համար առաջին ընտրություն է հանդիսանում ձվարանների ընկճումը/աբլացիան՝ լրացուցիչ էնդոկրին թերապիայի հետ զուգակցված:
- ✓ Լրացուցիչ էնդոկրին դեղամիջոցը պետք է լինի տամոքսիֆենը, եթե չկա նրա հանդեպ դեղակայունության ապացույց: Հնարավոր է նաև արոմատազայի ինհիբիտորը, սակայն այն բացարձակ կերպով պարտադրում է ձվարանների ընկճումը/աբլացիան: Ֆուլվեստրանտը նախադաշտանադադարի փուլի կանանց մոտ բավարար ուսումնասիրված չէ:
- ✓ Արոմատազայի ինհիբիտորից հետո լավագույն բուժումը անորոշ է: Հնարավոր տարբերակներից են տամոքսիֆենը, այլ արոմատազայի ինհիբիտորը (ազդեցության այլ մեխանիզմով), ԲԴ ֆուլվեստրանտը, մեգեստրոլ ացետատը, էվերոլիմուս+արոմատազայի ինհիբիտորը:

- ✓ ՔԹ-ից հետո էնդոկրին թերապիան (պահպանողական ԷԹ)՝ արդյունքը պահպանելու նպատակով, խելամիտ տարբերակ է, սակայն այս մոտեցումը չի ուսումնասիրվել ունդոմիզացված փորձարկումներում:
- ✓ Միաժամանակյա ՔԹ+ԷԹ չի ցուցաբերել ապրելիության բարելավում և չպետք է օգտագործվի կլինիկական փորձարկումներից բացի:
- ✓ HER-2- բացասական ԿՄՔ դեպքում նախընտրելի է հաջորդական մոնոթերապիան: Զուգակցված ՔԹ-ն պետք է պահպանվի այն հիվանդների համար, ում մոտ առկա է արագ կլինիկական պրոգրեսիա, կյանքին սպառնացող մետաստազներ կամ ախտանիշների և/կամ ուռուցքային աճի արագ հսկողության կարիք:
- ✓ HER-2- բացասական ԿՏՔ դեպքում Անտրացիկլինոլ և տաքսանոլ նախապես բուժված (ադյուվանտ կամ մետաստազների բուժման կարգով) հիվանդների մոտ, ովքեր չունեն զուգակցված քիմիաթերապիայի կարիք, նախընտրելի տարբերակներն են մոնոթերապիայի ձևով կապեցիտաբինը, վինորելիբինը կամ էրիբուլինը: Լրացուցիչ տարբերակներ են գեմցիտաբինը, ֆտորաֆուրը, պլատինայի պրեպարատները, տաքսանները և լիպոսոմային անտրացիկլինները: Որոշումը պետք է լինի անհատականացված և հաշվի առնելով տոքսիկ էֆեկտների տարբեր պրոֆիլները, նախկին բուժումները, հիվանդի նախընտրությունը և երկրում հասանելիությունը:
- ✓ BRCA-ասոցացված եռակի բացասական կամ էնդոկրին ռեզիստենտ ԿՄՔ-ով հիվանդների մոտ, ովքեր նախկինում բուժվել են անտրացիկլինոլ և տաքսանոլ (որպես ադյուվանտ կամ մետաստազների բուժում) կարելի է դիտարկել պլատինայով սխեման, եթե պացիենտն ընդգրկված չէ կլինիկական փորձարկման մեջ: Մնացած բոլոր խորհրդատվությունները նույնն են, ինչ որ սպորադիկ ԿՄՔ համար:
- ✓ Եթե չկան բժշկական հակացուցումներ կամ պացիենտի մտահոգություններ, ապա անտրացիկլինի կամ տաքսանի վրա հիմնված սխեմաները (նախընտրելի է որպես մոնոթերապիա) սովորաբար համարվում են HER-2 բացասական ԿՄՔ համար առաջին շարքի ՔԹայն հիվանդների մոտ, ովքեր չեն ստացել այդ սխեմաները որպես ադյուվանտ բուժում և նրանց մոտ քիմիաթերապիան ցուցված է: Սակայն այլ տարբերակներ նույնպես կան և արդյունավետ են, ինչպիսիք են կապեցիտաբինը և



վինոռեյբինը, հատկապես եթե մազաթափությունից խուսափելը հիվանդի համար առաջնահերթություն է հանդիսանում:

- ✓ Տաքսան չստացած և անտրացիկլինի հանդեպ ռեզիստենտ ԿՄՔ-ով կամ անտրացիկլինի կումոլյատիվ դեղաչափ ստացած և տոքսիկ էֆեկտների (օր.՝ սրտային) ենթարկված հիվանդների համար, ում մոտ դիտարկվում է հետագա ՔԹ, տաքսանով թերապիան (նախընտրելի է որպես մոնոթերապիա) սովորաբար համարվում է ընտրության բուժում: Սակայն այլ տարբերակներ նույնպես կան և արդյունավետ են, ինչպիսիք են կապեցիտաբինը և վինոռեյբինը, հատկապես եթե մազաթափությունից խուսափելը հիվանդի համար առաջնահերթություն է հանդիսանում:
- ✓ Եթե տաքսանը տրվել է որպես ադյուվանտ բուժում, այն կարող է կրկին կիրառվել որպես մետաստազների բուժում, հատկապես եթե դիտվել է առնվազն մեկ տարի անախտադարձ ապրելիություն:
- ✓ Յուրաքանչյուր սխեմայի տևողությունը և սխեմաների քանակը պետք է համապատասխանեցված լինի յուրաքանչյուր տվյալ հիվանդին:
- ✓ Սովորաբար յուրաքանչյուր սխեման (բացի անտրացիկլիններից) պետք է տրվի մինչև հիվանդության պրոգրեսիայի կամ անընդունելի տոքսիկ էֆեկտների զարգանալը: Հիվանդի հետ միասին պետք է որոշել, թե ինչն է համարվում անընդունելի:
- ✓ Քիմիաթերապիայի հետ զուգակցված բեվացիզումաբը որպես 1-ին կամ 2-րդ շարքի թերապիա տրամադրում է ԱՊԱ շատ փոքր բարելավում և չի բարելավում ԸԱ: Քանի որ բեվացիզումաբի արդյունավետությունը կանխատեսող հայտնի գործոններ չկան, ապա դրա օգտագործման ցուցումներ կազմելը դժվարին է: Հետևաբար, բեվացիզումաբը կարող է դիտարկվել որպես նման իրավիճակում հնարավոր տարբերակ միայն ընտրյալ դեպքերում, և ցուցված չէ որպես 1-ին կամ 2-րդ շարքի բուժում:
- ✓ ԿՄՔ և ոսկրային մետաստազներով հիվանդների մոտ համակարգային թերապիայի հետ համատեղ պետք է ռուտին կերպով օգտագործվի ոսկրերը մոդիֆիկացնող դեղամիջոցներից մեկը (բիսֆոսֆոնատ կամ դենոզումաբ):

- ✓ Ոսկրային մետաստազների հետևանքով առաջացած մշտական և տեղայնացված ցավ ունեցող հիվանդների մոտ պարտադիր են ռադիոլոգիական հետազոտությունները՝ որոշելու համար, կան արդյոք սպառնացող կամ կայացած պաթոլոգիական կոտրվածքներ: Եթե երկար ոսկրի կոտրվածքը հավանական է կամ կայացել է, պարտադիր պետք է կատարվի օրթոպեդի կողմից հետազոտում, քանի որ ընտրության բուժում կարող է հանդիսանալ վիրահատական ստաբիլիզացիան, որին սովորաբար հետևում է ՃԲ: Կոտրվածքի հստակ ռիսկի բացակայության դեպքում ընտրության մեթոդ է ՃԲ:
- ✓ Ողնուղեղի կոմպրեսիա ենթադրող նյարդաբանական ախտանշանները պետք է հետազոտվեն անհապաղ կարգով: Դրա համար պարտադիր է հնարավոր ախտահարված շրջանի, ինչպես նաև ողնաշարի հարակից հատվածների ամբողջական ռադիոլոգիական հետազոտությունը: Վիրահատական դեկոմպրեսիայի վերաբերյալ կարող է անհրաժեշտ լինել շտապ վիրաբուժական կոնսուլտացիա (նյարդավիրաբույժի կամ օրթոպեդի): Եթե դեկոմպրեսիան/ստաբիլիզացիան իրագործելի չեն, ապա ընտրության մեթոդն է շտապ ՃԲ, նաև հնարավոր է վերտեբրոպլաստիկան:
- ✓ Գլխուղեղի պոստենցիալ ռեգելցիայի ենթարկվող մեկ կամ փոքր քանակի մետաստազներով հիվանդները պետք է բուժվեն վիրահատության կամ ռադիոլոգիական միջոցով: Ռադիոլոգիական հետազոտությունը հնարավոր է նաև ռեգելցիայի ոչ ենթակա գլխուղեղային որոշ մետաստազների դեպքում:
- ✓ Եթե կատարվում է վիրահատություն /ռադիոլոգիական/, ապա դրան կարող է հաջորդել ամբողջական գլխուղեղի ռադիոթերապիան, սակայն դա պետք է քննարկել պացիենտի հետ, որպեսզի հավասարակշռել ներուղեղային պրոցեսի ավելի երկարատև վերահսկումը նյարդագիտակցական արդյունքների ռիսկի հետ:
- ✓ Կրծքագեղձի քաղցկեղի լյարդային մետաստազների տեղային բուժման առջահայաց, ռանդոմիզացված կլինիկական փորձարկումների խիստ կարիք կա, քանի որ առկա տվյալները հիմնվում են միայն խիստ ընտրված հիվանդների խմբերի նկարագրությունների վրա: Քանի որ ապրելիության վրա տեղային բուժման ազդեցության վերաբերյալ ռանդոմիզացված տվյալներ չկան, յուրաքանչյուր հիվանդ

պետք է տեղեկացվի դրա մասին՝ տեղային բուժման հնարավոր մեթոդը քննարկելիս: Տեղային բուժումը պետք է առաջարկվի միայն խիստ ընտրված դեպքերում, երբ առկա է լավ ֆունկցիոնալ կարգավիճակ, լյարդի սահմանափակ ախտահարում, չկա արտալյարդային ախտահարում, երբ համարժեք համակարգային թերապիայից ստացվել է հիվանդության կոնտրոլ: Ներկայումս տվյալ հիվանդների համար լավագույն մեթոդի ընտրության վերաբերյալ տվյալներ չկան (վիրահատություն, ստերեոտակտիկ ճԲ, ներլյարդային ՔԹ կամ այլ):

- ✓ Չարորակ պլևրալ արտաքիրտները պահանջում են համակարգային բուժում՝ զուգակցված տեղային բուժումներով կամ առանց դրանց: Ախտորոշման համար պետք է կատարել թորակոցենտեզ, եթե հավանական է, որ դրանից բուժումը կփոխվի: Հաճախակի են կեղծ բացասական արդյունքները: Դրենավորումը ցուցված է սիմպտոմատիկ, կլինիկորեն նշանակալի պլևրալ արտաքիրտով հիվանդների համար: Կարող է օգտակար լինել ներպլևրալ կաթետրի կամ ներպլևրալ տալկի կամ դեղորայքի օգտագործումը (օր.՝ բլեոմիցին, կենսաբանական պատասխանի մոդուլյատորներ): Լավագույն բուժական մեթոդը գնահատող կլինիկական փորձարկումների կարիք կա:
- ✓ Կրծքավանդակի պատի և ռեգիոնար (ավշահանգույցների) ռեցիդիվներով հիվանդների մոտ միաժամանակյա հեռակա մետաստազների բարձր ռիսկի պատճառով պետք է կատարվի փուլի ամբողջական վերազնահատում, այդ թվում կրծքավանդակի, որովայնի և ոսկրերի հետազոտություններ:
- ✓ Երբ հնարավոր է, կրծքավանդակի պատի և ռեգիոնար ռեցիդիվները պետք է բուժվեն վիրահատական հեռացումով՝ հետվիրահատական բարդությունների սահմանափակ ռիսկով պայմանով:
- ✓ Կրծքավանդակի պատի և ռեգիոնար (ավշահանգույցների) ռեցիդիվներով նախկինում չճառագայթված հիվանդների մոտ ցուցված է լոկոռեգիոնար ճԲ: Նախկինում ճառագայթված հիվանդների մոտ կրծքավանդակի պատի ամբողջական կամ մասնակի կրկնակի ճառագայթումը կարող է դիտարկվել ընտրյալ դեպքերում:
- ✓ Կրծքավանդակի պատի և ռեգիոնար (ավշահանգույցների) ռեցիդիվներով հիվանդների մոտ տեղային բուժմանը հավելյալ (վիրահատություն և/կամ ճԲ), հեռակա մետաստազների բացակայության դեպքում, պետք է դիտարկել համակարգային

դեղորայքային թերապիայի կիրառումը (ՔԹ, ԷԹ, և/կամ հակա-HER-2 բուժում): Առաջին տեղային կամ ռեգիոնալ ռեցիդիվից հետո ՔԹ-ն բարելավում է երկարաժամկետ ելքերը հիմնականում ER-բացասական ուռուցքների դեպքում: Այս իրավիճակում ԷԹ-ն բարելավում է երկարաժամկետ ելքերը ER-դրական ուռուցքների դեպքում: Համակարգային դեղորայքային բուժման ընտրությունը կախված է ուռուցքի կենսաբանական առանձնահատկությունների, նախկին բուժումների, անախտադարձ ժամանակահատվածի տևողության և հիվանդի հետ կապված գործոններից (ուղեկցող հիվանդություններ, նախընտրություններ և այլն):

- ✓ Եթե ուռուցքը ենթակա չէ արմատական տեղային բուժման, պալիատիվ համակարգային թերապիայի ընտրությունը պետք է կատարվի ԿՄՔ համար նախկինում նշված սկզբունքների վրա: Այս հիվանդների մոտ կարելի է դիտարկել նաև տեղային պալիատիվ բուժումը:
- ✓ Կրծքագեղձի De novo IV փուլի քաղցկեղի առաջնային ուռուցքի վիրահատական հեռացման իրական արժեքը ներկայումս հայտնի չէ: Այնուամենայնիվ, այն կարող է դիտարկվել որոշ հիվանդների մոտ: Պետք է նշել, որ որոշ հետազոտությունների տվյալներով, վիրահատությունը արժեք ունի միայն այն դեպքում, երբ կատարվում է մանրուքների հանդեպ նույն ուշադրությամբ, ինչ որ վաղ փուլերի ուռուցքով հիվանդների մոտ (օր.՝ աբլաստիկ եզրերը պահպանելով և անութային ավշային հանգույցների հեռացումով):
- ✓ ER+ տղամարդկանց ԿՄՔ ժամանակ, որը դեպքերի մեծամասնություն է կազմում, նախընտրելի տարբերակն է ԷԹ, եթե չկա էնդոկրին դեղակայունության վերաբերյալ մտահոգություն կամ ապացույց կամ էլ արագ պրոգրեսիվող հիվանդության պարագայում արագ պատասխանի կարիք: ER+ տղամարդկանց ԿՄՔ դեպքում նախընտրելի տարբերակ է տամոքսիֆենը:
- ✓ ԿՏՔ-ով տղամարդ հիվանդների մոտ, ովքեր կարիք ունեն արոմատազայի ինհիբիտոր ստանալու, նախընտրելի տարբերակն է զուգահեռ ԼՀՌՀ (LHRH)-ագոնիստը կամ օրխիէկտոմիան: Կարելի է դիտարկել նաև արոմատազայի ինհիբիտորով մոնոթերապիան՝ պատասխանի ուշադիր հսկողությամբ: Հիվանդների այս պոպուլյացիայում կլինիկական փորձարկումների կարիք կա:

- ✓ Ցանկացած բուժում սկսելուց առաջ տրեպան բիոպսիան՝ հյուսվածաբանական հետազոտմամբ և բիոմարկերների էքսպրեսիայով (ER, PR, HER-2, պրոլիֆերացիա/չարորակության աստիճան), անփոխարինելի է բուժման որոշումներն ուղղորդելու համար:
- ✓ Քանի որ ԿՏՏՔ հիվանդների մոտ մետաստազների ռիսկը զգալիորեն բարձր է, ապա մինչ համակարգային բուժումը սկսելը խիստ ցուցված է կատարել փուլավորման ամբողջական հետազոտություններ, այդ թվում լրիվ անամնեզը, բժշկական զննում, լաբորատոր տեստերը և կրծքավանդակի և որովայնի (նախընտրելի է ԿՏ) և ոսկրերի ռադիոլոգիական հետազոտություններ:
- ✓ ԿՏՏՔ-ի դեպքում եթե մատչելի է, կարող է կիրառվել ՊԷՏ-ԿՏ հետազոտությունը (ԿՏ և ոսկրերի հետազոտությունների փոխարեն, այլ ոչ թե դրանց հետ):
- ✓ Կրծքագեղձի տեղային տարածված անվիրահատելի այտուցահինֆիլտրատիվ քաղցկեղ դեպքում սկզբնականը պետք է լինի համակարգային դեղորայքային բուժումը (ոչ թե վիրահատությունը կամ ռադիոթերապիան): Եթե համակարգային դեղորայքային բուժումից և հետագա ճառագայթումից հետո ԿՏՏՔ մնում է անվիրահատելի, ապա «պալիատիվ» մաստէկտոմիա չպետք է կատարվի, եթե վիրահատությունը հավանաբար չի հանգեցնի ընդհանուր կյանքի որակի բարելավմանը:
- ✓ ԿՏՏՔ-ի դեպքերի ճնշող մեծամասնությունում խիստ ցուցված է կոմբինացված բուժման մեթոդը (համակարգային դեղորայքային բուժում, վիրահատություն և ռադիոթերապիա):
- ✓ Եռակի բացասական ԿՏՏՔ համար որպես սկզբնական բուժում խորհուրդ է տրվում անտրացիկլինոլ և տաքսանոլ քիմիաթերապիան:
- ✓ HER-2-դրական ԿՏՏՔ համար խորհուրդ է տրվում միաժամանակյա տաքսանոլ և հակա-HER-2 բուժումը, քանի որ այն բարձրացնում է ախտաբանական լրիվ պատասխանի հաճախականությունը (աԼՊ-բCR):
- ✓ HER2-դրական ԿՏՏՔ դեպքում անտրացիկլինային քիմիաթերապիան պետք է ընդգրկվի բուժման սխեմայում:
- ✓ HER2-դրական ԿՏՏՔ դեպքում, եթե տրվում է անտրացիկլին, ապա այն պետք է նշանակվի հակա- HER2 բուժման հետ հաջորդաբար:

- ✓ Հորմոնային ընկալիչները դրական ԿՏՏՔ համար տարբերակներն են անտրացիկլինային և տաքսանային քիմիաթերապևտիկ սխեման կամ էնդոկրին թերապիան: Որպես սկզբնական բուժման միջոց քիմիաթերապիայի և էնդոկրին թերապիայի միջև ընտրությունը պետք է հիմնվի ուռուցքի (չարորակության աստիճան, բիոմարկերների էքսպրեսիա) և հիվանդի հետկապված (դաշտանադադարի կարգավիճակ, ֆունկցիոնալ կարգավիճակ, ուղեկցող հիվանդություններ, նախընտրություն) հանգամանքների վրա:
- ✓ Շատ ԿՏՏՔ հիվանդների մոտ հնարավոր կլինի իրականացնել վիրահատություն՝ արդյունավետ նեոադյուվանտ համակարգային դեղորայքային բուժումից հետո կոմբինացված կամ առանց ռադիոթերապիայի: Դեպքերի մեծամասնությունում կատարվում է մասսեկտոմիա անութային լիմֆոդիսեկցիայով, սակայն լավ պատասխանով ընտրված հիվանդների մոտ կարող է իրականացվել օրգանապահպան վիրահատություն:
- ✓ Այտուցահինֆիլտրատիվ ԿՏՏՔ համար բուժման ցուցումներն ընդհանուր առմամբ նման են ոչ ինֆիլտրատիվ ԿՏՏՔ ցուցումներին: Առաջին գծի բուժումը համակարգային դեղորայքային թերապիան է: Համարյա բոլոր դեպքերում խորհուրդ է տրվում մասսեկտոմիա անութային լիմֆոդիսեկցիայով, նույնիսկ եթե կա առաջնային համակարգային թերապիայի հանդեպ լավ պատասխան:
- ✓ Այտուցահինֆիլտրատիվ ԿՏՏՔ-ով հիվանդների համար առաջնային (անմիջական) ռեկոնստրուկցիայի կատարումը սովորաբար խոսհուրդ չէ տրվում:
- ✓ ԿՏՏՔ-ով հիվանդներին լոկոռեզիոնալ ռադիոթերապիան (կրծքավանդակի պատ և ավշահանգույցներ) պարտադիր է, նույնիսկ եթե համակարգային թերապիայից հետո ստացվում է աԼՌ:
- ✓ Բուժման պլանի մեջ միշտ պետք է ընդգրկված լինի սատարող խնամքը, որը թույլ կտա համապատասխան բուժման առավել անվտանգ և տանելի նշանակումը:
- ✓ Առաջնահերթություն պետք է տրվի էքսպերտային պալիատիվ խնամքը, այդ թվում ցավի և այլ ախտանիշների վերահսկումը, վաղ սկսելը:

- ✓ Ցավի թեթևացման կարիք ունեցող բոլոր հիվանդների համար անհրաժեշտ է ցավի արդյունավետ բուժման մեթոդների հասանելիությունը (այդ թվում մորֆինի, որը թանկարժեք չէ):
- ✓ Կյանքի ավարտին հիվանդի նախընտրությունների մասին քննարկումը պետք է սկսվի մետաստատիկ հիվանդության ընթացքում որքան հնարավոր է վաղ: Այնուամենայնիվ, երբ ակտիվ բուժումն այլևս ի զորու չէ վերահսկել տարածված և կյանքին սպառնացող ախտահարումը և մնացած տարբերակների տոքսիկ էֆեկտները գերակշռում են օգուտներին, բժիշկներն ու առողջապահական թիմի մյուս անդամները պետք է սկսեն հիվանդի հետ (և ընտանիքի անդամների, ընկերների հետ, եթե հիվանդը համաձայն է) քննարկումը՝ կյանքի ավարտին խնամքի մասին: