

Ўзбекистон Республикаси
Соғлиқни сақлаш вазирининг
2025 йил "23" июндаги
180-сонли буйруғига
Илова

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИLMИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**"КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ" НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

ТОШКЕНТ – 2025

"ТАСДИҚЛАЙМАН"

**Республика ихтисослаштирилган
Онкология ва радиология илмий-
амалий тиббиёт маркази директори**

М. Н. Тилляшайхов



2025 йил

**" КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ " НОЗОЛОГИЯСИ
БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

ТОШКЕНТ – 2025

Мундарижа

КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	5
КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ УЧУН ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАР БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	103
КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ ТИББИЙ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	126
КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ УЧУН ПАЛЛИАТИВ ЁРДАМ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ	146

**"КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ"
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ МИЛЛИЙ
КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

ТОШКЕНТ – 2025

1. Кириш қисми

- Қисқача аннотация. Кўкрак беги саратони бўйича ушбу миллий клиник протокол далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига асосланган замонавий илмий маълумотларга мувофиқ Кўкрак беги саратонини назорат қилиш ва олдини олишга қаратилган ўз вақтида ва сифатли диагностика, терапевтик тактика, паллиатив ёрдамни таъминлаш учун ягона концепцияни шакллантириш мақсадида ишлаб чиқилган.

Кўкрак беги саратони нозологияси бўйича ушбу миллий клиник протокол Ўзбекистон Республикаси туман, вилоят ва республика соғлиқни сақлаш муассасаларининг амбулатор ва стационар шароитида тиббий ёрдам кўрсатиш учун мўлжалланган.

- Халқаро касалликлар таснифи – ХКТ (МКБ)-10 коди (лар):

ХКТ-10:	
Код	Номланиши
C 50	– Кўкрак безининг ҳавfli ўсмаси
C50.0	– Сўргич ва сўргич атрофи ҳалқаси ҳавfli ўсмаси
C50.1	– Кўкрак беги марказий қисмининг ҳавfli ўсмаси
C50.2	– Кўкрак безининг юқори ички квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.3	– Кўкрак безининг пастки ички квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.4	– Кўкрак безининг юқори ташқи квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.5	– Кўкрак безининг пастки ташқи квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.6	– Кўкрак безининг қўлтиқ ости орқа қисмининг ҳавfli ўсмаси
C50.8	– Юқоридаги жойлардан бир ёки бир нечтасидан ташқарига чиқадиган кўкрак беги шикастланиши
C50.9.	– Кўкрак беги аниқлашмаган қисмининг ҳавfli ўсмаси
Юклаб олиш (ХКТ (МКБ)-10 дан ҳавола): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

- ХКТ-11 коди (лар):

Код	Номланиши
2D10	– Кўкрак беги карциномаси, махсус тури
2D11	– Кўкрак безининг инвазив карциномаси
2D11.0	– Кўкрак безининг инвазив дуктал карциномаси
2D11.1.	– Кўкрак безининг инвазив бўлак карциномаси

2D11.2.	– Кўкрак безининг инвазив плеоморф бўлак карциномаси
2D11.3	– Дуктал ва бўлак хусусиятларини ўз ичига олган кўкрак безининг аралаш инвазив карциномаси
2D11.4	– Аниқланмаган турдаги кўкрак беzi инвазив карциномаси
2D12	– Яллиғланишли кўкрак беzi карциномаси
2D13	– Кўкрак безининг хавфли филоид ўсмаси
2D14	– Инвазия белгиларга эга бўлган қаттиқ папилляр кўкрак беzi карциномаси
2D1Y	– Кўкрак безининг бошқа аниқланган хавфли ҳосилалари
2D1Z	– Аниқланмаган кўкрак беzi хавфли ҳосилалари
Юклаб олиш (ХКТ (МКБ)-11 дан ҳавола): https://icd11.ru/zlokach-opuholi-molochnoy-zhelesy/	

- Баённомани ишлаб чиқиш ва қайта кўриб чиқиш санаси:

2025/2028 йил.

- Миллий клиник протокол ва стандартларни ишлаб чиқиш учун масъул бўлган ташкилот: Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази.

- МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ ВА СТАНДАРТЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШДА ХИССА ҚЎШГАНЛАР:

- Мультидисциплинар ишчи гуруҳ аъзолари:

1. Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович – т.ф.д., профессор, РИОваРИАТМ директори;
2. Юсупбеков Абборбек Ахмеджанович – т.ф.д., профессор, РИОваРИАТМ директорининг илмий ишлар бўйича ўринбосари;
3. Жураев Миржалол Дехканович – т.ф.д., профессор, РИОваРИАТМ абдоминал бўлими раҳбари;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – т.ф.д., РИОваРИАТМ радиология бўлими илмий раҳбари;
5. Нишанов Данияр Анарбаевич – т.ф.д., РИОваРИАТМ директорининг даволаш ишлари бўйича ўринбосари;
6. Камишов Сергей Викторович – т.ф.д., РИОваРИАТМ кимё терапия бўлими илмий раҳбари;
7. Рахимов Нодир Махаматович – т.ф.д., Самарқанд шаҳар ҳудудлар аро Хосписи директори;

8. Исмаилова Муножат Ҳаётовна – к.м.н., Тошкент Тиббиёт академияси онкология кафедраси мудири.
9. Хасанов Акбар Ибрагимович – т.ф.д., РИОваРИАТМ бош бўйин соҳа ўсмалари бўлими илмий раҳбари;
10. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – т.ф.д. РИОваРИАТМ таянч-ҳаракат аъзолари ўсмалари бўлими илмий раҳбари;
11. Аҳмедов Одилжон Мухамеджанович – т.ф.н., РИОваРИТМ эндовизуал жарроҳлик бўлими мудири;

- Мультидисциплинар муаллифлар рўйхати, қўшимча ҳаммуаллифлар жамоаси:

1. Ходжаев Абдувоҳид Валиевич – т.ф.д., профессор, Ўзбекистон Онкологлар Ассоциацияси Райиси;
2. Алимходжаева Лола Телмановна – т.ф.д., РИОваРИАТМ онкомамология бўлими илмий раҳбари;
3. Зокирова Лола Гулқуновна – т.ф.н., РИОваРИАТМ онкомамология бўлими етакчи ходими;

- Такризчилар:

Республикадан:

Шаюсупов Нариман Рамизович – т.ф.н., РИОваРИАТМ Тошкент шаҳар филиали онкомамология бўлими мудири;

Ҳориждан:

Дениш Пендхаркар – профессор, Ҳиндистон онкологлари Ассоциацияси президенти, Сарвадоя институти директори, Фаридобод, Ҳиндистон;

- Мультидисциплинар ишчи гуруҳ йиғилишида МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛни лойиҳасини муҳокамаси баённомасидан кўчирманинг рақами ва санаси: ишчи гуруҳнинг 5-сонли йиғилиши 2025 йил 22 майда бўлиб ўтган.

- Онкология тиббиёт йўналишлари кенгашлари йиғилишида AGREE усулида муҳокамадан ўтказилганлиги хулосаси ва йиғилиш баённомасидан кўчирма: Илмий Кенгашнинг 5-сонли йиғилиши 2025 йил 23 майда бўлиб ўтган.

Миллий клиник протокол ва стандартларни техник баҳолаш бўйича эксперт хулосаси ва таҳрирлаш:

Республикадан:

Исламов Хуршид Жамшидович – т.ф.н., Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази колопроктология бўлими илмий раҳбари;

Хориждан:

Ким Сергей – Сеул Миллий университетининг Бунданг госпитали ташқи алоқалар департаменти профессори.

Миллий клиник протокол ва стандартларни Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Эксперт гуруҳи мутахассислари томонидан ўтказилган баҳолаш бўйича эксперт хулосаси:

Мазкур клиник протокол ва стандарт Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир ўринбосари Баситханова Э.Э, Тиббий суғурта бошқармаси бошлиғи Ш. Алмарданов, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бошлиғи Ш.Р. Нуримова бошчилигида, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бош мутахассиси Г. Джумаева ва етакчи мутахассиси Н.Рахимовалар томонидан мутахассисларининг ташкилий ва услубий кўмагида ишлаб чиқилган.

Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Мувофиқлаштирилган Кенгаш йиғилиш баённомасидан кўчирма (сана, №рақам).

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ:

- | | |
|----------|--|
| АллоСКТ | – Аллоген суяк кўмиги трансплантацияси |
| ABC5 | – (ингл. Advanced Breast Cancer) тарқалган кўкрак беги саратони |
| BRCA 1/2 | – (ингл. Breast Cancer Gene) кўкрак беги саратони генлари 1/2 |
| gBRCA1/2 | – BRCA1/2 генларида Герминал мутация |
| CDK | – (ингл. Cyclin-Dependent Kinases) циклин қарам киназлар |
| ECOG | – (ингл. Eastern Cooperative Oncology Group) – 5 балли тизим бўйича даволанишдан олдин, даволаниш пайтида ва ундан кейин онкологик беморнинг умумий ҳолатини баҳолаш шкаласи (онкологик касалликларни ўрганиш учун Шарқий Қўшма гуруҳ томонидан тавсия этилган). |
| HER2 | – (ингл. Human Epidermal Growth Factor Receptor) инсон эпидермал ўсиш омёки рецепторлари 2 |
| Ki67 | – Ўсма хужайрасининг пролифератив фаоллигининг белгиси, у фоиз сифатида баҳоланади ва ўсма хужайраларининг неча фоизи фаол равишда бўлишини кўрсатади |

LH-RH	– (ингл. Luteinizing hormone-releasing hormone) лютеинловчи гонадотроп рилизинг гормон
MSI	– (ингл. Microsatellite Instability) Микросателлит ностабиллик
NGS	– (ингл. Next Generation Sequencing) Янги авлодни секвенирланиши
NTRK	– (ингл. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) тирозин рецептори нейротрофи киназаси)
PALB2	– PALB2, BRCA2 генининг партнери ва локализатори
PARP	– (ингл. poly (ADP-ribose) polymerase) (PARP)
ингибитор	полиаденозиндифосфат-рибоза полимеразаси ферменти ингибитори
PDL1	– (ингл. Programmed Death Ligand 1) Дастурлаштирилган ўлим лиганди 1
PI3K	– (ингл. Phosphatidylinositol 3-Kinase) Фосфатидилинозитол-3-киназа
PIK3CA	– (ингл. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha Coding Antigen) PI3K ни кодловчи ген
RW	– Вассерман реакцияси
TMB	– (ингл. Tumor Mutation Burden) Ўсма мутациясининг юкламаси
АЛТ	– Аланинаминотрансфераза
АСТ	– Аспартатаминотрансфераза
ҚЛТБ	– Қўриқчи лимфа тугунлари биопсияси
ПСЯ	– Прогрессиясиз яшовчанлик
ОИВ	– Одам иммунтанқислиги вируси
в/и	– Вена ичига
м/о	– Мушак орасига
МЮЧ	– Меъёрнинг юқори чегараси
ГЎТ	– Гормон – ўринбосар терапия
Гр	– Грей
ГРГ	– Гонадотропин-рилизинг гормон
ГТ	– Гормонотерапия
ГЭБ	– Гемато-энцефалик барьер
ҲЎ	– Ҳавфли ўсма
АИ	– Ароматаза ингибитори
ИГХ	– Иммуногистохимик (текшириш)
КСФ	– Колонiestимулловчи факторлар (омиллар)
КТ	– Компьютер томография
ЛГГ	– Лютеинилловчи гонадотроп гормон
ЛД	– Лимфодиссекция
ЛТ	– Нур терапия
ДЖМ	– Даволовчи жисмоний машқ

ҲБ	– Ҳалқаро бирлик
мтКБС	– Маҳаллий тарқалган кўкрак беши саратони
мКБС	– Метастатик кўкрак беши саратони
МРТ	– Магнит – резонанс томография
Мтс	– Метастаз
ИҲ	– Исталмаган ҳодисалар
УЯ	– Умумий яшовчанлик
ҚБА	– Қорин бўшлиғи аъзолари
ОА	– Овариал абляция
ОС	– Овариал супрессия
КҚА	– Кўкрак беши қафаси аъзолари
ОК	– Орал контрацептивлар
КЧА	– Кичик чаноқ аъзолари
т/о	– Тери остига
БТСЁ	– Бирламчи тиббий санитар ёрдам
ПХТ	– Поликимётерапия
ПЗР	– Полимераз занжир реакцияси
ПЭТ	– Позитрон-эмиссион томография
КБС	– Кўкрак беши саратони
тКБС	– Тарқалган кўкрак беши беши саратони - Ушбу атама иккаласини, яъни ҳам маҳаллий-тарқалган кўкрак беши саратони (мтКБС), ҳам метастатик кўкрак беши саратони (мКБС) ни англатади
РМЭ	– Радикал мастэктомия
БМЎД	– Бир марта лик ўчоқли доза
ПР	– Прогестерон рецепторлари
ЭР	– Эстроген рецепторлари
ҚЛТ	– Қўриқчи лимфа тугуни (тугунлари)
СЎД	– Суммар ўчоқли доза
ЮҚТ	– Юрак қон-томир тизими
УКНКБС	– Уч қарра негатив кўкрак беши саратони
УТДГ	– Ультратовуш доплерография
УТТ	– Ультратовуш текшириш
ФСГ	– Фолликулстимулловчи гормон
ХТ	– Кимё терапия
ИФ	– Ишқорий фосфатаза
ЭТ	– Эндокрин терапия
ЭхоКГ	– Эхокардиография
CISH	– in situ хромоген гибридланиш
FISH	– in situ флуоресцент гибридизация

- # – Препаратни қўллаш бўйича инструкцияда кўрсатилган қўллаш учун кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар, фойдаланиш усуллари ва дозаларига мувофиқ ишлатилмайдиган препарат (off-label – офф-лейбл)

- Мазкур нозология бўйича миллий протоколнинг фойдаланувчилари:

- Шифокор-онкологлар;
- Маммологлар;
- Шифокор- катталар жарроҳлари;
- Радиотерапевтлар;
- Генетиклар;
- Умумий амалиёт шифокорлари;
- Соғлиқни сақлаш ташкилотчилари;
- Шифокор-терапевтлар;
- ОТМ талабалари, магистрлар, ординатор ва аспирантлар.

- Мазкур нозология бўйича беморларнинг тоифаси: (18 ёшдан) катталар.

- Далилларга асосланган тиббиётнинг, далиллари даражаси шкаласи:

**Далилларнинг ишончлилиқ даражаларини (ДИД) баҳолаш ўлчови
диагностика усуллари (диагностик аралашувлар) учун**

ДИД	Батавсил
1	Малумот назорати остида ўтказиладиган тадқиқотларнинг тизимли текшируви ёки рандомизацияланган клиник тадқиқотларнинг метатаҳлил ёрдамидаги тизимли текшируви
2	Маълумотларнинг усули ёки алоҳида таСЎДифий клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги алоҳида тадқиқотлар мунтазам равишда кўриб чиқиш, метатаҳлил ёрдамида таСЎДифий клиник тадқиқотлар бундан мустасно
3	Маълумотнома усули билан кетма-кет назоратсиз тадқиқотлар ёки ўрганилаётган усулдан мустақил бўлмаган тадқиқотлар ёки таСЎДифий бўлмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан когорт тадқиқотлар
4	Таққослаб бўлмайдиган тадқиқотлар, клиник ҳолатнинг тавсифи.
5	Фақат ҳаракат механизми ёки экспертларнинг фикрини асослаш мавжуд.

Профилактика, даволаш ва реабилитатсия (профилактика, даволаниш, реабилитация аралашувлари) учун далилларга ишонч даражасини баҳолаш ўлчови

ДИД	Батавсил
1	Метатаҳлил ёрдамида таСЎДифий клиник тадқиқотларни мунтазам кўриб чиқиш.
2	Алоҳида таСЎДифий клиник тадқиқотлар ва ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларнинг тизимли шарҳлари, метатаҳлил ёрдамида таСЎДифий клиник тадқиқотлар бундан мустасно.
3	ТаСЎДифий бўлмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан когорт тадқиқотлар
4	Таққослаб бўлмайдиган тадқиқотлар, клиник ҳодиса ёки катор ҳодисалар тавсифи, «ҳодиса-контрол» тадқиқотлари.
5	Аралашувнинг ҳаракат механизми учун фақат асос мавжудлиги (клиникадан олдинги тадқиқотлар) ёки эксперт хулосаси.

Профилактика, ташхис, даволаш ва реабилитатсия усуллари бўйича тавсияларнинг ишонтириш даражасини баҳолаш ўлчови (профилактика, даволаниш, реабилитация аралашувлари)

ДИД	Батавсил
A	Кучли тавсия (кўриб чиқилган барча самарадорлик мезонлар (натижалар) муҳим аҳамиятга эга, барча тадқиқотлар юқори ёки қониқарли услубий сифатга эга, уларнинг қизиқиш натижалари бўйича хулосалари келишилган).
B	Шартли тавсия (кўриб чиқилган барча самарадорлик чоралари (натижалари) муҳим эмас, ҳамма тадқиқотлар ҳам юқори ёки қониқарли услубий сифатга эга эмас ва / ёки қизиқиш натижалари бўйича уларнинг хулосалари келишилмаган).
C	Заиф тавсия (тегишли сифат далилларининг йўқлиги, кўриб чиқилган барча самарадорлик мезонлари (натижалари) муҳим эмас, барча тадқиқотлар паст услубий сифатга эга ва қизиқиш натижалари бўйича уларнинг хулосалари келишилмаган).

2. Асосий қисм.

- Кириш

Кўкрак беги саратони - бу турли хил фенотипларга ега бўлган бир нечта вариантларни ўз ичига олган гетероген ўсма бўлиб, улар касаллик кечиши ва ўсмага қарши препаратларга сезгирлиги бўйича фарқ қилади [1].

GLOBOCAN 2018га кўра, дунё бўйлаб ҳар йёки 2.1 миллиондан ортиқ кўкрак беи саратони (КБС) ташхис қилинади. Дунё бўйлаб аёл аҳолининг онкологик касаллиги таркибида ушбу патологиянинг улуши 25%, АКШда – 30% гача, Россия Федерациясида - 20,9% ва Ўзбекистонда - 10% ни ташкил этади. Ёш ўтгани сари кўкрак беи саратони билан касалланиш ҳолатларини ортишини таъкидлаш лозим. Бу касаллик билан касалланиш чўққиси ҳаётининг 6-7 ўн йиллигида СЎДир бўлади. 2022 йилда 100 000 аҳолига кўкрак беи саратони билан касалланиш 12,2 ни ташкил этди. Аёл аҳоли орасида бу кўрсаткич 24,4 ни ташкил этди. 2022 йилда кўкрак беи саратонининг морфологик тасдиғи 98% ни ташкил этган, 5 йилдан кўп яшаганлар фоизи 47,6%. Эрта I-II босқичларда касаллик беморларнинг 67,7% да, III босқич – 22,5% да, IV босқич – беморларнинг 9,3% да аниқланган. Кўкрак беи саратонидан ўлим даражаси 100 минг кишига 5,0 ни, 1-чилик ўлим даражаси эса 6,0% ни ташкил этди. 2023 йил бошида кўкрак беи саратони билан касалланган 23 651 бемор диспансер рўйхатига олинган. Бирламчи аниқланган беморлар сони 4407 кишини ташкил қилган

Эркалардаги кўкрак беи саратони барча ҳолатларнинг 1% дан камини ва касалланиш структурасида эса 0,3% ни ташкил этади. Эркаларда кўкрак беи саратонини ташхислаш ва даволаш тамойиллари аёлларниқидан фарқ қилмайди.

- **Нозологиянинг умумий тавсифи** (фойдаланилган манбаъга ҳавола: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>)

Кўкрак беи саратони - бу кўкрак беи тўқималарида патологик ҳужайралар назоратсиз бўлинишни бошлайдиган ва ўсма ҳосил қиладиган касалликдир. Даволанмаса, ўсма тананинг бошқа жойларига тарқалиши ва ўлимга олиб келиши мумкин.

Кўкрак беи саратони ўсма ҳужайралари кўкрак беи каналларида ва/ёки без тўқималарининг бўлакларида ўсишни бошлайди. Энг эрта шакл (in situ) ҳаёт учун хавфли эмас ва уни дастлабки босқичларда аниқлаш мумкин. Ўсма ҳужайралари кўшни кўкрак беи тўқималарининг ичига ёйилиши (инвазияси) мумкин. Ўсма ўсишда давом этар экан, катта ҳажмли ҳосила ёки зичлашиш СЎДир бўлади.

Инвазив саратон яқин атрофдаги лимфа тугунларига ёки бошқа органларга тарқалиши мумкин (метастаз). Метастазлар ҳаёт учун хавфли ва ўлимга олиб келиши мумкин.

Даволашни танлаш беморнинг индивидуал хусусиятларига, ўсма турига ва унинг тарқалиш даражасига боғлиқ. Даволаш комбинирланган бўлади ва бунда даво ўз ичига жарроҳлик, нур терапияси ва дори-дармонлар билан даволашни ўз ичига олади.

Муаммонинг кўлами

2022 йилда 2,3 миллион аёл кўкрак беги саратони билан касалланган ва дунё бўйлаб 670 000 кишининг ўлимига сабаб бўлган. Кўкрак беги саратони дунёнинг барча мамлакатларида балоғат ёшидан кейин ҳар қандай ёшдаги аёлларда учрайди ва ёшга қараб касалланиш даражаси ошади. Ҳисобланган маълумотлар инсон тараққиёти даражасига қараб, турли мамлакатларда кўкрак беги саратони учрашида фарқланиш мавжудлигини кўрсатади. Масалан, инсон тараққиёти индекси (ИТИ) жуда юқори бўлган мамлакатларда кўкрак беги саратони унинг ҳаёти давомида ҳар 12-аёлда ташхис қилинади ва ундан ўлим ҳар 71-аёлда СЎДир бўлади.

Бошқа томондан, инсон тараққиёти индекси паст бўлган мамлакатларда 27 аёлдан фақат биттаси ҳаёти давомида кўкрак беги саратони билан касалланган, аммо ҳар 48 аёлдан бири ундан вафот этади.

Ким ҳавф гуруҳига киритилади?

Кўкрак беги саратони учун энг жиддий ҳавф омёки аёл жинсига мансуб бўлишлиқдир. Кўкрак беги саратони ҳолатларининг тахминан 99% аёллар орасида, 0,5–1% ҳолларда эркакларда учрайди. Эркакларда кўкрак беги саратонини даволаш аёлларда кўкрак беги саратони ҳолатида бўлгани каби касалликларни бошқаришнинг бир хил тамойилларига мувофиқ амалга оширилади.

Кўкрак беги саратони ривожланиш ҳавфи кекса ёш, семириш, зарарли спиртли ичимликларни истеъмол қилиш, оилада кўкрак беги саратони анамнези борлиги, анамнезда радиация таъсири бўлганлиги, репродуктив анамнез (масалан, биринчи ҳайз кўриш ёки ва биринч ҳомиладорлик ёши), тамаки чекиш ва менопауза даврида гормон терапияси каби бир қатор омиллар мавжуд бўлганда ортади. Тахминан ярмида кўкрак беги саратони жинси (аёл) ва ёши (40 ёшдан катта)ни ҳисобга олмаганда, кўкрак беги саратони учун бошқа аниқ белгиланган ҳавф омилларига дуч келмайдиган аёлларда учрайди.

Кўкрак беги саратонининг оилавий тарихи касалликнинг ривожланиш ҳавфини оширади, аммо кўкрак беги саратони ташхиси қўйилган аёлларнинг кўпчилигида ушбу турдаги саратон касаллигига чалинган яқин қариндошлари юўлмайди. Кўкрак беги саратонининг тасдиқланган оилавий тарихининг йўқлиги ҳар доим ҳам аёлнинг ҳавфи пастлигини аниқлатмайди.

Кўкрак беги саратони ривожланиш ҳавфи генлардаги маълум ирсий юқори толерантлик мутациялари билан ортади ва уларнинг энг доминанти BRCA1, BRCA2 ва PALB-2 генларидаги мутациялардир. Ушбу асосий генларда мутациялар аниқланганда, иккала сут безларини жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш ёки кимё профилактика каби профилактика чораларини кўриш имкониятини кўриб чиқиш тавсия этилади.

Муаммонинг глобал жиҳатлари

1980 ва 2020 йиллар орасида юқори даромадли мамлакатларда кўкрак беzi саратони бўйича ўлим даражаси 40% га камайган (1). Кўкрак беzi саратони ўлимини камайтиришга муваффақ бўлган мамлакатлар йиллик 2-4% камайтиришга эришмоқдалар.

Кўкрак беzi саратони натижаларини яхшилаш учун уларнинг самарадорлигини исботлаган даволаш усулларини оммавий равишда жорий этишга имкон берадиган соғлиқни сақлаш тизимларининг асосий механизмларини кучайтириш керак. Бу бошқа онкологик ва онкологик бўлмаган юқумли бўлмаган касалликларни (ЮБК) бошқариш учун ҳам муҳимдир. Хусусан, беморларни бирламчи соғлиқни сақлаш муассасаларидан туман касалхоналарига ва кейинчалик ихтисослашган онкология марказларига ўтказиш учун барқарор ишлаш схемаларига эга бўлиш муҳимдир.

Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари, иккиламчи шифохоналар ва ихтисослаштирилган онкология марказларини бир-бири билан боғлайдиган беморларни ўтказиш (перевод) бўйича барқарор схемаларини яратиш, ҳам бачадон бўйни саратони, ўпка саратони, колоректал саратон ва простата саратонининг ҳам бошқариш учун зарурий шартдир. Шу маънода, кўкрак беzi саратони саратон учун қўлланиладиган алгоритмларни ишлаб чиқиш учун "намуна" касаллик бўлиб хизмат қилиши мумкин.

РИОваРИАТМ статистик маълумотларига кўра, 2023 йилда Ўзбекистон Республикасида кўкрак беzi саратони учраши бўйича саратон касалликлари ичида 1-ўринни эгаллайди ва 100 минг аҳолига нисбатан 12,3 тани ташкил этади (аёллар орасида 27,9% (1-ўрин)). 2023 йилда биринчи марта кўкрак беzi саратони билан касалланган жами 4542 бемор аниқланди. Улардан 47,2% ҳолатлар профилактик текширувлар пайтида фаол равишда аниқланган. Кўкрак беzi саратони морфологик тасдиқланган ташхиси бўлган беморларнинг улуши 97,1% ни ташкил қилади. Касалликнинг I босқичида 13,3%, II босқичида 51,3%, III босқичида 22,8% ва IV босқичида 9% ҳолатлар аниқланган. беморларнинг 3,6 фоизида касалликнинг босқичини аниқлаб бўлмади. 2023 йил бошида диспансер назорати остида кўкрак беzi саратони билан касалланган 25 448 бемор бор эди ва касалмандлик 100 минг аҳолига 139,3 ни ташкил этди (аёллар орасида 1 ўрин). Республикада кўкрак беzi саратони билан 5 йиллик яшовчанлик даражаси 44,7% ва 1 йиллик ўлим даражаси 5,4% ни ташкил қилади. Ўзбекистон Республикасида 2023 йилда 1815 бемор меъда саратонидан вафот этди, бу 100 минг аҳолига 4,9 ўлимни ташкил этади (аёллар орасида 9,9) ва 1-ўринни эгаллайди.

- Клиник таснифи

Анатомик таснифи:

Кўрак беги:

- Сўрғичи;
- Марказий қисми;
- Юқори ички квадрант;
- Пастки ички квадрант;
- Юқори-ташқи квадрант;
- Пастки-ташқи квадрант;
- Қўлтиқ ости қисми;

Регионар лимфа тугунлар:

1. Қўлтиқ ости думи. Қўлтиқ ости (ипсилатерал), кўкрак безилар аро тугунлари (Роттер) ва қўлтиқ ости венаси ва унинг шохлари бўйлаб лимфа тугунлари, уларни қуйидаги даражаларга бўлиш мумкин:
 - а) I даража (қўлтиқ ости чуқурчасининг пастки қисми): кичик кўкрак беги мушакларининг латерал чегарасига нисбатан латерал жойлашган лимфа тугунлари (сигнал тугунлари).
 - б) II даража (қўлтиқ ости чуқурчасининг ўрта қисми): кичик кўкрак беги мушакларининг медиал ва латерал чегаралари ўртасида жойлашган лимфа тугунлари ва интердигитал лимфа тугунлари (Роттера).
 - в) III даража (қўлтиқ ости чуқурчасининг чўкки қисми): чўкки лимфа тугунлари ва кичик кўкрак беги мушакларининг медиал четига нисбатан медиал жойлашган лимфа тугунлари, ўмров ости деб белгиланганлар бундан мустасно.

Эслатма. Интрамаммар лимфа тугунлари қўлтқ ости лимфа тугунлари сифатида кодланган.

1. Ўмров ости (ипсилатерал) лимфа тугунлари.
2. Интрамаммар (ипсилатерал) лимфа тугунлари: эндоторакал фасцияда тўш суяги четида қовурғалар аро соҳалардаги лимфа тугунлари.
3. Ўмров усти (ипсилатерал) лимфа тугунлари.

Бошқа ҳар қандай лимфа тугунларидаги метастазлар, шу жумладан бўйин ёки контралатерал интрамаммар лимфа тугунлари ҳам узок метастазлар (M1) деб таърифланади.

1 – жадвал. TNM тизимига мувофиқ халқаро таснифлаш (VIII тақриз, 2017) [3] (ИД-А).

T – бирламчи ўсма

T _x	бирламчи ўсмани баҳолаш учун етарли маълумотлар йўқ
T ₀	кўкрак безидаги ўсма аниқланмайди
T _{is}	<p>прединвазив карцинома (carcinoma in situ)</p> <p>T_{is} (DCIS) – insitu дуктал карциномаси</p> <p>T_{is}(LCIS) – in situ лобуляр карцинома</p> <p>T_{is}(Paget) – ўсмасиз Педжет (сўрғич) касаллиги</p>
Эслатма. Ўсма борлиги билан Педжет касаллиги ўсма ҳажмига қараб таснифланади.	
T ₁	ўсма энг катта ўлчамда 2 см дан ошмайди
T _{1mi} c	<p>энг катта ўлчамда 0,1 см гача микроинвазия</p> <p>Эслатма. Микроинвазия деганда саратон хужайраларининг базал мембранадан ташқарига 0,1 см дан кам ўчоқлар билан тарқалиши ҳисобланади</p> <p>Агар микроинвазиянинг бир нечта ўчоқлари мавжуд бўлса, энг катта ўчоқ таснифланади (микро ўчоқларнинг ўлчамларини жамлаб бўлмайди). Микроинвазиянинг бир нечта ўчоқлари мавжудлигини қўшимча равишда кўрсатиб ўтиш керак</p>
T _{1a}	ўсма энг катта ўлчами >0,1 см, лекин <0,5 см
T _{1b}	ўсма энг катта ўлчами > 0,5 см, лекин <1 см
T _{1c}	ўсма энг катта ўлчами > 1 см, лекин <2 см
T ₂	ўсма энг катта ўлчами > 2 см, лекин <5 см
T ₃	ўсма энг катта ўлчами > 5 см
T ₄	кўкрак бези деворига ёки терига бевосита тарқаладиган ҳар қандай ўлчамдаги ўсма
Эслатма. Кўкрак бези деворига қовурғалар, қовурғалараро мушаклар ва олдинги тишсимон мушаклари киради, аммо кўкрак бези мушаклари кирмайди	
T _{4a}	Кўкрак бези деворига ўсиб ўтиш
T _{4b}	Кўкрак бези терисининг шишиши (шу жумладан «лимон пўстлоғи») ёки яраланиши, ёки кўкрак бези терисида сателлитлар.
T _{4c}	4a ва 4b ларда кўрсатилган белгилар биргаликда.
T _{4d}	Саратоннинг яллиғлаган шакли

эслатма. Яллиғланишли кўкрак беги карциномаси одатда эризипелоид чегараси билан терининг диффуз қўнғир индурацияси билан тавсифланади, одатда асосий массасиз. Агар тери биопсияси жараёнга терининг шикастланганлиги инкор қилинса, ва маҳаллий, ҳажми аниқланган бирламчи саратон бўлмаса, T тоифаси pTx яллиғланиш карциномасининг патогистологик босқичида (T_{4d}). T_{4b} ва T_{4d} дан ташқари, чуқурчали тери, сўрғичнинг тортилиши ёки бошқа тери ўзгаришлари таснифга таъсир қилмасдан T1, T2 ёки T3 сифатида баҳоланиши мумкин.

Эслатма. Бир кўкрак бегида бирламчи кўп синхрон ўсмалар мавжуд бўлса, таснифлаш учун энг юқори тоифадаги T ўсмани олиш керак. Синхрон икки томонлама кўкрак беги ўсмалари ҳолатларни гистологик тури бўйича ажратиш имконини бериш учун бир-биридан мустақил равишда таснифланиши керак.

N – регионар лимфа тугунлари

N _x	Регионар лимфа тугунларининг ҳолатини баҳолаш учун маълумотлар етарли эмас
N ₀	Регионар лимфа тугунларининг метастатик шикастланиш белгилари йўқ
N ₁	Зарарланган томонда силжувчан қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар
N ₂	метастаз ҳаракатсиз ипсилатерал қўлтиқ ости лимфа тугунида ёки клиник жиҳатдан яққол ипсилатерал интрамаммар лимфа тугунида қўлтиқ ости лимфа тугунларида клиник жиҳатдан аниқ метастазлар бўлмаганда
N _{2a}	Бир-бири билан ёки бошқа структуралар блан қўшилиб кетган қўлтиқ ости лимфа тугунида метастаз
N _{2b}	метастаз фақат клиник жиҳатдан аниқ интрамаммар лимфа тугунларида қўлтиқ ости лимфа тугунида клиник жиҳатдан аниқ метастаз бўлмаса
N ₃	Қўлтиқ ости лимфа тугунлари билан ёки уларсиз ипсилатерал ўмров ости лимфа тугунларида метастаз; ёки қўлтиқ ости лимфа тугунларида клиник жиҳатдан аниқ метастазлар мавжуд бўлганда клиник жиҳатдан аниқ ипсилатерал интрамаммар лимфа тугунларида; ёки қўлтиқ ости ёки интрамаммар лимфа тугунлари билан ёки уларсиз ипсилатерал ўмров ости лимфа тугунларида метастаз.
N _{3a}	Ўмров ости лимфа тугунларида метастаз

N3b	Интрамаммар ва қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар
N3c	Ўмров усти лимфа тугунида метастаз
* Эслатма. "Клиник жиҳатдан аниқ" деганда клиник тадқиқотлар ёки тасвирлаш воситаларидан фойдаланиш натижасида аниқланганлигини англатади (лимфосцинтиграфия бундан мустасно).	

М – узоқ метастазлар

M _x	Узоқ метастазларнинг мавжудлигини аниқлаш учун маълумотлар етарли эмас.
M ₀	узоқ метастазларнинг белгилари йўқ.
M ₁	узоқ метастазлар мавжуд.

M₁ ва pM₁ мезонлари қуйидаги нисбий белгилар ёрдамида аниқлаштирилиши мумкин:

Шикастланган аъзо	Белги	Шикастланган аъзо	Белги
Ўпкалар	PUL	Суяк қўмиги	MAR
Суяклар	OSS	Плевра	PLE
Жигар	HEP	Қорин парда	PER
Бош мия	BRA	Буйрак усти безлари	ADR
Лимфа тугунлари	LUM	Тери	SKI
Бошқалар	OTN	-	-

2-жадвал. Босқичлар бўйича гуруҳлаш:

Босқич	T	N	M
0 босқич	T _{is}	N ₀	M ₀
I босқич	T ₁ , T _{1mic}	N ₀	M ₀
IIA босқич	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
IIB босқич	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀

IIIA босқич	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
IIIB босқич	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
IIIC босқич	Ҳар қандай T	N ₃	M ₀
IV босқич	Ҳар қандай T	Ҳар қандай N	M ₁

Патогистологик тасниф – pTNM (УД – А):

pT – бирламчи ўсма.

Патогистологик таснифлаш учун резекция чеккаларида макроскопик ўсма бўлмаганда бирламчи карциномани ўрганиш талаб қилинади.

Агар чекка бўйлаб фақат микроскопик ўсма бўлса, ишни pT деб таснифлаш мумкин.

pT тоифалари T тоифаларига мос келади.

Эслатма. pT таснифида ўсманинг катталиги инвазив компонентнинг қиймати ҳисобланади. Агар катта *in situ* компоненти (масалан, 4 см) ва кичик инвазив компонент (масалан, 0,5 см) бўлса, ўсма pT_{1a} деб таснифланади.

pN – регионар лимфа тугунлари.

Гистопатологик таснифлаш учун бир ёки бир нечта кўриқчи лимфа тугунларини текшириш мумкин. Агар тасниф фақат кўлтиқ ости лимфа тугунларини кейинчалик диссекция қилмасдан кўриқчи лимфа тугунининг биопсиясига асосланган бўлса, у ҳолда (sn) (sentinel node – кўриқчи тугун) белгиланиши керак, масалан: pN₁ (sn).

pN _{1mi}	микростазаз (0,2 мм дан ортиқ, лекин энг катта ўлчамда 2 мм дан ошмайди).
pN ₁	кўриқчи лимфа тугуни диссекцияси натижасида аниқланган, лекин клиник аниқ бўлмаган микроскопик метастазлар билан 1-3 ипсилатерал кўлтиқ ости лимфа тугунлари ва/ёки ипсилатерал интрамаммар тугунларида метастазлари

pN _{1a}	1-3 қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар, улар орасида камида биттасининг энг катта ўлчамда 2 мм дан ортиқ.
pN _{1b}	қўриқчи лимфа тугуни диссекцияси натижасида аниқланган, лекин клиник аниқ бўлмаган микроскопик метастазлар билан интрамаммар лимфа тугунлари.
pN _{1c}	қўриқчи лимфа тугуни диссекцияси натижасида аниқланган, лекин клиник аниқ бўлмаган микроскопик метастазлар билан 1-3 қўлтиқ ости лимфа тугунлари ва интрамаммар лимфа тугунларида метастазлар.
pN ₂	қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар бўлмаганда 4-9 ипсилатерал қўлтиқ ости лимфа тугунларида ёки клиник жиҳатдан аниқ ипсилатерал интрамаммар лимфа тугунларида метастазлар.
Эслатма. "Клиник жиҳатдан аниқланмайдиган "дегани клиник тадқиқотлар ёки визуализация воситаларидан фойдаланиш натижасида (лимфосцинтиграфиядан ташқари) аниқланмаган; "клиник аниқ" дегани клиник тадқиқотлар ёки визуализация воситаларидан фойдаланиш натижасида (лимфосцинтиграфиядан ташқари) ёки макроскопик визуал аниқланган тушунилади	
pN _{2a}	4-9 қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар, шу жумладан камида биттаси 2 мм дан катта.
pN _{2b}	Қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар бўлмаганда клиник жиҳатдан аниқ интрамаммар лимфа тугунларида метастаз.
pN ₃	10 ёки ундан ортиқ ипсилатерал қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар; ёки ипсилатерал ўмров ости лимфа тугунларида; ёки бир ёки бир нечта таъсирланган қўлтиқ ости лимфа тугунлари иштирокида клиник жиҳатдан аниқ ипсилатерал интрамаммар лимфа тугунларида; ёки 3 дан ортиқ қўлтиқ ости лимфа тугунларида, ички лимфа тугунларида клиник жиҳатдан аниқ бўлмаган микроскопик метастазлар билан; ёки ипсилатерал ўмров усти лимфа тугунлари.
pN _{3a}	10 ёки ундан ортиқ қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар (улардан камида биттаси 2 мм дан катта) ёки ўмров ости лимфа тугунларида метастазлар.
pN _{3b}	Таъсирланган қўлтиқ ости лимфа тугунлари мавжудлигида клиник жиҳатдан аниқ интрамаммар лимфа тугунларида метастаз; ёки қўриқчи лимфа тугунини ажратиш пайтида аниқланган, аммо клиник жиҳатдан аниқ бўлмаган 3 дан ортиқ қўлтиқ ости лимфа тугунлари ва микроскопик метастаз билан интрамаммар лимфа тугунларида

	метастазлар.
pN _{3c}	Ўмров усти лимфа тугун(лар)ида метастаз

pM – узоқ метастазлар.

pM меъзони M меъзонига мос келади.

Гистопатологик тасниф – G:

G1– юқори дифференциаллашган;

G2 – ўрта дифференциаллашган;

G3 – паст дифференциаллашган.

3-жадвал. Гистологик таснифи (ЖССТ Ҳалқаро таснифи, 5-нашр, 2019й [3] (ИД – А);

А	Ноинвазив саратон (in situ)	Сут йўли ичи (интраканаликуляр) саратон in situ
		Бўлакли (лобуляр) саратон in situ
В	Инвазив саратон (инфильтрацияловчи карцинома)	Дуктал
		Лобуляр
		Шилликли (муциноз)
		Медулляр (миясимон)
		Тубуляр
		Апокрин
		Бошқа шакллари (папилляр, ясси хужайрали, ювенил, урчуксимон хужайрали, псевдосаркоматоз ва бошқ.)
С	Специфик (анатомо-клиник) шакли	Педжет саратони
		Яллиғланган саратон

4-жадвал. КБСнинг халқаро гистологик таснифи [3].

Инвазив кўкрак беги карциномаси	
8500/3	Носпецифик инвазив дуктал карциномаси

8290/3	Онкоцитар карцинома
8314/3	Липидларга бой карцинома
8315/3	Гликогенга бой карцинома
8410/3	Ёғ безларининг саратони
8520/3	Носпецифик инвазив лобуляр карцинома
8211/3	Тубуляр карцинома
8201/3	Криброз карцинома
8480/3	Муциноз карцинома
8470/3	Носпецифик муциноз цистаденокарцинома
8507/3	Инвазив микропапилляр карцинома
8401/3	Апокрин карцинома
8575/3	Носпецифик метапластик карцинома
Кам учровчи ўсмалар ва сўлак беги типдаги ўсмалар	
8550/3	Ацинар хужайрали карцинома
8200/3	Аденокистоз карцинома
8502/3	Секретор карцинома
8430/3	Мукоэпидермоид карцинома
8525/3	Плеоморф карцинома
8509/3	Тескари поляриликдаги баланд хужайралардан карцинома
Нейроэндокрин ўсмалар	
8240/3	Носпецифик нейроэндокрин ўсма
8240/3	Нейроэндокрин ўсма, G1
8249/3	Нейроэндокрин ўсма, G2
8246/3	Носпецифик нейроэндокрин карцинома
8041/3	Майда хужайрали нейроэндокрин карцинома
8013/3	Йирик хужайрали нейроэндокрин карцинома
Эпителиал-миоэпителиал ўсмалар	
8940/0	Плеоморф аденома
8983/3	Носпецифик аденомиоэпителиома
8983/3	Аденомиоэпителиома карцинома билан
8562/3	Эпителиал-миоэпителиал карцинома

Ҳавфсиз эпителиал пролиферация	
-	<ul style="list-style-type: none"> • Дуктал гиперплазия • Атипик дуктал гиперплазия
8401/0	<p>Аденоз ва ҳавфсиз склерозловчи жараёнлар:</p> <ul style="list-style-type: none"> • склерозловчи аденоз; • апокрин аденома; • микрогландуляр аденоз; • радиал чандиқ /мураккаб склерозловчи ўчоқ.
Папилляр ўсмалар	
8503/2	Дуктал карцинома in situ, папилляр
8504/2	Инкапсуляр папилляр карцинома
8504/3	Инкапсуляр папилляр карцинома, инвазия билан
8509/2	Солид папилляр карцинома in situ
8509/3	Солидная папилляр карцинома инвазия билан
8503/3	Интрадуктал папилляр аденокарцинома инвазия билан
Ноинвазив лобуляр ўсмалар	
8520/2	<p>Носпецифик лобуляр карцинома in situ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • классик лобуляр карцинома in situ; • гуллаган лобуляр карцинома in situ.
8519/2	Лобуляр карцинома in situ, плеоморф шакли
Дуктал карцинома in situ	
8500/2	<p>Интрадуктал карцинома, ноинфилтрацияловчи, носпецифик</p> <ul style="list-style-type: none"> • паст ядро градацияли; • Оралик градацияли; • юкори ядро градацияли.
Кўкрак беги мезенхимал ўсмалари	
	Томирли ўсмалар:
9120/0	• носпецифик гемангиома;
9126/0	• ангиоматоз;
9120/3	• атипик томирли ўчоқлар;
9120/3	• нурдан кейинги ангиосаркома;
9120/3	• ангиосаркома.
8828/0	Фибробластик ва миофибробластик ўсмалар:

8825/0	• нодуляр фасциит;
8821/0	• миофибробластома;
8825/1	• фиброматоз десмоид ;
	• яллигланишди миофибробластик ўсма.
9560/0	Периферик нервлар қобиклари ўсмалари
9540/0	• шваннома;
9580/0	• нейрофиброма;
9580/0	• носпецифик донадор-хужайрали ўсма;
	• ҳавфли донадор-хужайрали ўсма.
8890/0	Силлиқ мушакли ўсма
8890/3	• лейомиома;
	• носпецифик лейомиосаркома.
8850/0	Ёғ тўқимаси ўсмалари
8861/0	• липома;
8850/3	• ангиолипома;
	• липосаркома.
8800/3	Бошқа мезенхимал ўсмалар ва ўсмасимон ҳолатлар
	• псевдоангиоматозная стромал гиперплазия.
Кўкрак беги фиброэпителиал ўсмалар	
9010/0	• Носпецифик фиброаденома;
9020/1	• Носпецифик филлоид (баргсимон) ўсма:
9020/0	• Перидуктал стромал ўсма.
9020/1	• Ҳавфли филлоид ўсма;
9020/3	• Оралиқ филлоид ўсма;
	• Ҳавфли филлоид ўсма; Гамартома.
Сўргич ўсмалари	
8506/0	Сўргич аденомаси;
8470/0	Носпецифик синингоматоз аденома;
8540/3	Сўргич Педжет касаллиги.
Ҳавфли лимфомалар	
9680/3	Диффуз йирик хужайрали В-хужайрали лимфома;
9687/3	Беркитт лимфомаси:

9715/3	<ul style="list-style-type: none"> • Эндемик Беркитт лимфомаси; • Споради Беркитт лимфомаси; • иммунодефицит билан иссоциирланган Беркитт лимфомаси.
9699/3	Имплант-ассоциирланган анапластик йирик хужайрали лимфома;
9690/3	MALT типигади маргинал соҳа хужайраларидан лимфома;
	Фолликуляр лимфома.
Метастатик ўсмалар (даво бирламчи ўсманинг локализациясига боғлиқ)	
Эракаларда кўкрак беги ўсмалари	
-	Гинекомастия
8500/3	Саратон;
8500/2	Инвазив саратон; in situ саратон.

R тасниф:

Даволашдан кейин қолдиқ ўсманинг йўқлиги ёки мавжудлиги R белгиси билан тавсифланади. R таснифининг таърифлари:

- R_x – қолдиқ ўсманинг мавжудлигини аниқлаш мумкин эмас;
- R₀ – Қолдиқ ўсма йўқ;
- R₁ – микроскопик қолдиқ ўсма;
- R₂ – макроскопи қолдиқ ўсма.

5-жадвал. КБСнинг биологик хусусиятларига асосланган фенотиби бўйича таснифи [4] (ИД – А).

Фенотиплар	Тавсифи
Люминал А	ЭР (+) ва/ёки ПР (+) HER2/neu – неготив ¹ Ki 67 – паст (<20%)
Люминал В HER2/neu – негатив	ЭР(+), ва/ёки ПР(+) HER2/neu – неготив Ki 67 – юқори (>20%)
Люминал В HER2/neu – позитив	ЭР(+), ва/ёки ПР(+), HER2/Neu – позитив ² Ki 67 – ҳар қандай
Уч қарра негатив ³	ЭР(-), ПР(-)

	HER2/neu – негатив
HER2- позитив (нолюминал)	ЭР(-), ПР(-) HER2/neu – позитив (нолюминал)

- ¹ Эслатма: HER2 (0, 1+) – негатив –экспрессия ва амплификациянинг йўқлиги;
- ² Эслатма: HER2 (3+) – позитив – гиперэкспрессия ва амплификация;
- ³ Иммунокомпетент хужайралардаги PD-L1 экспрессиясини кўшимча равишда аниқлаш учун тарқалган ёки метастатик уч карра негатив кўкрак беги саратонида тавсия этилади.

6-жадвал. Miller-Payne бўйича даво патофорфози таснифи

Патоморфоз даражаси*	Ўсмадаги ўзгаришлар тавсифи
I	Алоҳида ўсма хужайраларида сезиларсиз ўзгаришлар кузатилади, аммо уларнинг сони камаймайди
II	Хужайраликнинг аҳамиятсиз камайиши (ўсманинг $\leq 30\%$).
III	Ўсма хужайраларининг 30 дан 90% гача камайиши
IV	Хужайралар инвазиясининг кучли йўқолиши. Фақатгина хужайраларнинг кенг тарқоқ кичик инлари аниқланади (хужайра йўқотишлари $>90\%$).
V(pCR)	Бирламчи ўсма жойлашган жойдаги секцион кесимларда ўсма хужайралари аниқланмайди.

* Даво патоморфози — бу кимё ёки нур даво таъсири остида ўсманинг клиник ва морфологик кўринишларидаги типик ва доимий ўзгаришлар бўлиб, муҳим прогностик аҳамиятга эга.

Ўсманинг олдинги терапияга патоморфологик жавоб даражасини баҳолаш.

RCB тазими – W.F.Simmons ва бошқалар томонидан 2007 йилда таклиф қилинган ва қолдиқ ўсманинг баъзи хусусиятларини ва беморларнинг рецидивсиз яшовчанлиги эгри чизиқларини баҳолаш асосидаги математик модел ҳисобланади. Тадқиқот натижасида муаллифлар томонидан қуйидаги формула таклиф қилинди:

$$RCB = 1,4 (finvdprim)^{0,17} + [4(1 - 0,75LN)dmet]^{0,17}$$

- бунда, d1, d2 – ўсма ўрнининг микроскопик ўлчамлари;

- $finv = (1 - (\%CIS / 100)) \cdot (\%CA / 100)$ – in situ карциномаси (CIS) ва инвазив саратон (CA) фоизи асосида ҳисобланган инвазив компонентнинг қай даражада ифодаланганлигини билдиради;
- LN – метастазлар мавжуд бўлган лимфа тугунлари сони.
- dmet – лимфа тугунидаги энг катта метастаз диаметри.

Ҳисоб-китобларнинг натижаси 0 дан III гача бўлган қолдиқ ўсма синфидир (қолдиқ ўсма юкламаси):

- RCB - 0 (pCR, тўлиқ патоморфологик жавоб) – индекс кўрсаткичи 0;
- RCB - I (минимал қолдиқ ўсма) 1,36дан паст, касаллик прогрессияланишининг паст ҳавфи;
- RCB - II (бироз қолдиқ ўсма) - 1,36 - 3,28, касаллик прогрессияланишининг оралик ҳавфи;
- RCB –III (кучли қолдиқ ўсма) 3,28дан ортиқ, касаллик прогрессияланишининг паст ҳавфи.

* RCB мезонини ҳисоблаш учун қуйидаги веб-сайтда мавжуд бўлган бепул онлайн калкулятордан фойдаланишингиз мумкин:
<http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-cellularity-guide.pdf>.

3. Текширув усуллари, услублари, тиббий муолажалар ёндашувлари ва ташхислаш жараёнлари.

Ташхислаш мезонлари [1]:

- Шикоятлари:

- кўкрак безида ўсма борлиги;
- кўлтиқ ости, ўмров ости ва усти лимфа тугунларининг катталаниши;
- кўкрак безида терининг ўзгариши мавжудлиги;
- кўкрак безининг шишиши.

- Анамнез:

- яқин қариндошларда саратон касаллигининг мавжудлиги;
- ҳайз кўришнинг эрта бошланиши;
- биринчи ҳомиладорлик ва биринчи туғилиш ёши, ОК ёки гормон ўринбосар терапия қабул қилиш, гинекологик касалликлар.

- Физикал текширишлар

Кўкрак беи кўриги:

- жойлашув всимметриклиги ва шакли;
- сўрғичларнинг туриш даражаси ва уларнинг кўриниши (ичкарига тортилиш, ён томонга оғиш);
- терининг ҳолати (гиперемия, шишиш, ажинлар, ичкарига тортилиш ёки чиқиб туриш, ареоляр майдоннинг торайиши ва бошқалар);
- сўрғичдан патологик ажралма келиши (миқдори, ранги, давомийлиги);
- зарарланган томонда кўлда шишининг мавжудлиги.

Палпация:

- сут безлари (вертикал ва горизонтал ҳолатда);
- регионар ва бўйин-ўмров усти лимфа тугунлари (одатда тик ҳолатда бажарилади).

Лаборатор текширувлар:

- клиник кўрсатмаларга кўра бажариш тавсия қилинади:

Агар метастатик кўкрак беи саратонига шубҳа қилинган бўлса, батафсил клиник ва биокимёвий қон таҳлиллари, шу жумладан жигар функцияси параметрлари (билирубин, АЛТ, АСТ, ишқорий фосфатаза), қон ивиш тизимини текшириш тавсия этилади.

50 ёшгача бўлган аёлларда гормонга боғлиқ кўкрак беи саратонида тухумдонлар фаолиятини баҳолаш ва гормон терапиясини режалаштириш учун қон зардобидаги фолликула стимулловчи гормон даражасини ва қондаги умумий эстрадиол даражасини ўрганиш тавсия этилади.

- цитологик текширув (атипик хужайралар ҳажмининг гигант даражагача каталашини, хужайра ичидаги элементларнинг шакли ва сонининг ўзгариши, ядро ҳажмининг ошиши, унинг контурлари, ядро ва бошқа хужайра элементларининг турли даражадаги етуклиги, ядрочалар сони ва шаклининг ўзгариши);
- гистологик текширув: ўсманинг гистологик тури, дифференциация даражаси (grade – тубулалар ҳосил қилиш қобиляти, ядро полиморфизми, митозлар сони), некроз мавжудлиги, томирлар инвазияси, инфильтрацияловчи лимфоцитлар ўсмаси, калцинатлар мавжудлиги.
- Калит маркерларга иммуногистохими текширишлар:

1) Эстроген ва прогестерон рецепторлар, HER2, Ki67. Метастазланишда, агар

клиник жиҳатдан имкон бўлса, биологик маркерларни камида бир марта қайта баҳолаш тавсия этилади [1, 5];

2) ИГХнинг HER2 га шубҳали натижасида (2+), *in situ* гибридизацияси усулида HER2/neu гени амплификациясини аниқлаш (CISH ёки FISH);

** Ўсимтада PЭ, PП, HER2 ва Ki67 экспрессияси даражасини аниқлаш мажбурийдир; бу борада ИГС усулига устунлик берилади. Рецептор ҳолатини баҳолаш Allred усули ёрдамида амалга оширилади, бу нафақат PЭ ва PП учун ижобий ҳужайралар фоизи, балки уларнинг бўяш интенсивлиги тўғрисида ҳам маълумотларни ўз ичига олади. Ҳар бир рецептор учун яқиний балл бўлган ҳужайра ядроларининг улушини ва уларни бўяш интенсивлигини аниқлашда олинган баллар йиғиндисидир. Шундай қилиб, натижа 0 дан 8 гача бўлиши мумкин, 0-2 балл ифода даражаси манфий қийматга тўғри келади, 3-4 балл — заиф мусбат, 5-6 балл — ўртача ва 7-8 балл — кучли қийматни билдиради 1 дан 10% гача бўлган ядролар таркибидаги ўсмалар заиф ижобий ҳисобланади ва ХТ учун паст сезгирлик билан ажралиб туради. PПни аниқлаш ўсманнинг прогностик характеристикасини тўлдиради ва PЭ ни аниқлашнинг мумкин бўлган ёлгон мусбат натижасини назорат қилади. Манфий PЭ да мусбат PП ҳолатлари PПни қайта аниқлашни ва фон бўялишини истисно қилишни талаб қилади. PП мусбат ва PЭ манфий ўсмалари бўлган беморлар ГТ учун номзод бўлиши мумкин, аммо беморларнинг ушбу кичик гуруҳида ушбу усулнинг самарадорлиги тўғрисидаги маълумотлар чекланган.*

PЭни аниқлаш натижаларини морфологнинг талқини ИГХ ва гистологик текширув натижаларининг мувофиқлигини баҳолашни ўз ичига олиши керак. Масалан, паст хавфлиликдаги лобуляр ва дуктал инвазив карциномалар, "соф" тубуляр, крибриформ ва муциноз карциномалар, шунингдек инкапсуляцияланган ва солид папиллар карциномалар PЭ бўйича жуда камдан-кам манфий бўлади ва аксинча, метапластик карцинома (барча турлари), аденокистоз карцинома (ва бошқа сўлак беги саратонига ўхшаш бошқа карциномалар), секретор карцинома ва апокрин дифференциацияли карцинома, PЭ бўйича жуда камдан-кам мусбат бўлади.

Агар гистологик ва ИГХ текширувлари маълумотлари номувофиқ бўлса, клиницист морфолог билан олинган натижалардаги номувофиқликнинг мумкин бўлган сабабларини муҳокама қилиши ва агар керак бўлса, такрорий тестларни тайинлаши ёки ўсманнинг иммунофенотипини аниқлаш бўйича иккинчи морфологнинг фикрини олиши керак.

HER2ни аниқлаш фақат ўсманнинг инвазив компонентида амалга оширилиши лозим.

3) Иммунотерапия масаласини ҳал қилиш учун уч карра негатив КБСда PD-L1 миқдорини аниқлаш;

4) Зарурат бўлса: Cytokeratin 5/6, Calponin-1, E-Cadherin, GCDFP-15, Mammaglobin, p120 ва Topoisomerase IIa ни аниқлаш.

PARP ингибиторлари (олапариб¹ ва талазопариб) ни буюриш масаласини ҳал қилиш мақсадида, ёши, оилавий анамнези ва КБСнинг туридан қатъий назар мКБС ва прогрессияланишда, герминал BRCA1/2 мутацияларини аниқлаш учун молекуляр генетик тестлаш барча беморларга кўрсатма бўлади [6,7]. Герминал BRCA1 ёки 2 генининг ижобий мутациясига эга бўлган аёлларда 70 ёшдан олдин кўкрак беги саратони билан касалланиш 45-65% ни ташкил қилади. Бу генлар кўпинча аниқланади:

- Оғилшаган отлавий анамнезда (яқин қариндошларда < 50 ёшида кўкрак беги саратони, эркакларда кўкрак беги саратони, тухумдон саратони, метастатик простата саратони, ошқозон ости беги саратони мавжудлиги);

- 45 ёшдан кичик беморлар;
- 60 ёшдан кичик аёллар, КБСнинг уч карра негатив феотипида;
- Бирламчи кўплаб КБС;
- КБСнинг жарроҳлик давоси, неoadъювант ёки адъювант даводан сўнг рецидив хавфи юқори бўлган HER2 негатив фенотипли беморларда;
- эркакларда КБСда.

Плазма ва тўқимада қуйидагиларни аниқлаш учун ПЗР: алпелисиба*ни фулвестрант билан комбинациясини буюриш масаласини ҳал қилиш учун HR-позитив/HER2- негатив мКБСда PIK3CA мутациясини баҳолаш [6, 7].

Тарқалган кўкрак беzi саратони (уч карра негатив ва прогрессияланувчи HER2+) да оғир клиник кечишли, агрессив ўсмали, прогрессиянинг юқори хавфили, ўсмага қарши даволаш анъанавий усуллари таъсири қилмаган беморларда комплекс геном профиллаш

Эслатма: 1 олапариб BRCA мутациялар мавжуд бўлганда, адъювант режимда* ва метастатик жараёнда буюрилади.

Инструментал текширувлар [ИД-А]:

- Сут безлари, регионар лимфа тугунларининг УТТси: таркибида катта/кичик микрокалцинатлар бўлган гипоезоген структураларнинг мавжудлиги, контурлари нотекис, юлдузсимон, аралаш эзогенликдаги жойлари бўлиши мумкин, тугун тузилиши гетероген, васкуляризация кучайиши мумкин;
- Маммография: (икки проекциядаги маммограммаларда тузилишида бир нечта микрокалцинатлар бўлган шаклсиз гетероген зичлашишлар, строманинг кучли деформацияси, терининг, сўрғич-ареола комплексининг қалинлашиши, сўрғич тортилган бўлиши мумкин, қамраб олинган лимфа тугунларининг мавжудлиги);
- Контраст спектрал маммография (CESM усули): Ёд сақловчи контраст моддани томир ичига юборгандан сўнг, юмшоқ ва қаттиқ тасвирлар олинувчи маммографиядан иборат. CESM усули кўкрак беzi саратонининг эрта шакллари ташхислашда маълумотли бўлади, кўкрак безининг зич қисмида патологияни аниқлашга имкон беради ва ҳавфли ва ҳавфсиз ўсмаларни дифференциал диагностикаси сифатида ишлатилади. Текширишни ўтказишдан олдин қондаги креатинин ва мочевина даражаси баҳоланади. Ёд сақловчи контраст модда вена ичига беморнинг вазнига 1,0-1,5 мл миқдорида юборилади. Тасвирлар контраст модда киритилгандан кейин 2-7 минут вақт оралиғида кранио-каудал (CC) ва медиолатерал (MLO) иккита проекцияда олинади;
- Қуйидаги кўрсатмаларда маҳаллий тарқалишни баҳолаш учун кўкрак беzi

МРТси бажарилади: 30 гача бўлган ёш, BRCA1 ва BRCA2 генларида мутацияларнинг мавжудлиги; кўкрак беши безларининг рентгенологик юқори зичлиги; юқори сифатли маммографик текширувни амалга оширишнинг иложи бўлмаганда кўкрак беши имплантларининг мавжудлиги; in situ лобуляр саратоннинг мавжудлиги [5];

- Дуктография: (сўрғич орқасида интрадуктал ҳосилалар мавжуд бўлганда, ҳажми ва унинг сўрғич-ареоляр комплексидан масофасини аниқлаштириш учун амалга оширилади);
- Ўсма ҳосиласининг пункцион биопсияси (цитологик текширув хужайра ҳажмининг гигант ўлчамларгача ўсишини, хужайра ичидаги элементларнинг шакли ва сонининг ўзгаришини, ядро ҳажмининг, унинг контурларининг катталашини, ядро ва бошқа хужайра элементлари етуклигининг турли даражасини, ядрочалар сони ва шаклининг ўзгаришини кўрсатади);
- Трепан-биопсия ёки экспресс гистология билан кўкрак беши секторал резекцияси (ўсманинг гистологик верификацияси: ўсманинг гистологик тури, дифференциация даражаси (grade – найчалар шакллантириш хусусияти, ядро полиморфизми, митозлар сони), некроз, қон томир инвазияси, инфилтратсион лимфоцитлар ўсмаси (TILS), калцификация мавжудлиги);
- Қорин бўшлиғи ва қорин парда орти соҳаси УТТси / кичик чаноқ УТТси: (жигарнинг метастатик шикастланишида унинг структураси ҳар-хил жинсли бўлади, юмалоқ шаклли, нотекис аниқ контурли, периферия бўйлаб гипоехоген ҳалқали, битта ёки бир нечта ҳосилалар);
- Қорин бўшлиғи органларининг ультратовуш текшируви натижалари ноаниқ ёки етарли маълумотга эга бўлмаса, томир ичига контрастли қорин бўшлиғи органларининг компьютер томографияси ёки МРТси;
- Кўкрак беши қафаси умумий рентген текшируви/компьютер томографияси: (метастатик ўпка шикастланганда, барча ўпка майдонларида ёки сегментда аниқ контурли, турли ўлчамдаги бир нечта/битта ўрта фокусли соялар аниқланади);
- Скелет суяқларини сцинтиграфияси: (патологик суяк ҳосилалари ўчоқларида остеоген препаратнинг гиперфиксацияси) кўкрак беши саратони тарқалишини баҳолаш учун скелет суяқларининг метастатик шикастланишига шубҳа қилинган тақдирда;
- ПЭТ-позитрон-эмиссион томография: (патологик ўчоқларда препаратнинг йиғилиши), туморотроп РФП ли компьютер томография билан биргаликда (контраст билан ёки усиз) (ПЭТ-КТ) стандарт босқични баҳоловчи усуллар наф бермаганда ва айниқса метастаз аниқланиши даво тактикасини тубдан

ўзгартирадиган маҳаллий тарқалган жараён ҳолатларида, КБСни тарқалганлик даражасини аниқлаш учун [5];

- Бош мияда метастазлар борлигига гумон қилинганда, метастатик жараённи истисно қилиш мақсадида в/и контрастлаш билан бош миянинг МРТси ёки КТси;

- Муолажа ва аралашувга тайёрлашда асосий текшириш усуллари:

1. ҚУТ лейкоформула ва тромбоцитлар миқдорини ҳисоблаш билан;
2. Қон биокимёвий таҳлики (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевина, креатинин, сийдик кислотаси, умумий оксил, альбумин, умумий билирубин, бевосита билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, ишқорий фосфотаза);
3. АВО тизими бўйича қон тугуҳини аниқлаш;
4. Резус-факторни аниқлаш;
5. Пешоб умумий таҳлили;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Коптокча фильтрацияси тезлигини аниқлаш;
8. ИФА ёки ИХЛ усулида вирусли гепатит Б ва С маркерларини аниқлаш
9. ИФА усулида ОИВ-инфекцияни аниқлаш (HIV Ag/anti-HIV);
10. В ва С вирусли гепатитлари учун ПЗР (сифатли)
11. Заҳмга серологик реакциялар мажмуаси;
12. Ўсмадан пункцион биопсия (зарурат бўлса, лимфа тугунлардан).
13. Ўсмадан трепан биопсия (зарурат бўлса, лимфа тугунлардан).
14. Биоптатни гистологик текшириш (лимфа тугуни, ҳосилани)*
15. Биоптатни иммуногистохимик текшириш (лимфа тугунини, ҳосилани, трепанобиоптатни)
16. ЭКГ;
17. ЭхоКГ.
18. Кўкрак беги, қўлтиқ ости, ўмов усти, бўйин лимфа тугунлари, қорин бўшлиғи, кичик чаноқ аъзолари УТТси.
19. Маммография.
20. Кўкрак беги қафаси МСКТси.
21. Бутун тана ПЭТ/КТ си**
22. КТ контрастлаш билан***

- Муолажа ва аралашувга тайёрлашда асосий текшириш усуллари:

1. ПЗР усулида Эбштейн-Барр вируси, 1-2 тип герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз;
2. В ва С гепатит вирусларига ПЗР (миқдорий);
3. Қонни кислота ишқорий ҳолати (КИХ) ва газларга аниқлаш;

4. Бевосита ва билвосита Кумбс реакцияси;
5. Стандарт цитогенети текшириш;
6. FISH усулида ва молекуляр-генетик текшириш;
7. Ферритин, фолатлар, зардоб темири, Витамин В12ни аниқлаш;
8. ProBNP
9. Прокальцитонин
10. Антитромбин III, Д-димер
11. Фертил ёшидаги аёлларда – ҳомиладорликка тест, ХГЧни аниқлаш;
12. Миелограмма;
13. Периферик қон ИФТси;
14. Инсон Т-лимфотроп вируси I/II-IgG га антитана;
15. Стандарт –цитогенетик текшириш;
16. FISH ва ПЗР усулида молекуляр-генетик текшириш;
17. Бурун ёндош бўлиқлари рентгенографияси;
18. Ортопантомограмма;
19. Кўкрак беги сегментини компьютар томографияси;
20. Бош, бўйин ва қорин бўшлиғини контрастли КТси;
21. ФГДС;
22. Бронхоскопия;
23. Колоноскопия;
24. Томирлар (вена ва/ёки артериялар) УТДГси;
25. Спирография;
26. Бош мия МРТси;
27. Плеврал бўшлиқ, периферик лимфа тугунлар, кичик чаноқ, қовуқ УТТси;
28. Холтер – мониторинг билан ЭКГ

* Агар аввал ўтказилмаган бўлса.

** Касалликнинг бошланишида (агар у илгари бажарилмаган бўлса) ва қайта босқичлаш пайтида (суяк илиги дастлабки шикастланганда).

*** Касалликнинг бошланишида ва қайта босқичлаш пайтида бажариш керак.

**** ПЭТ/КТ ўтказиш мумкин бўлмаган ҳолларда.

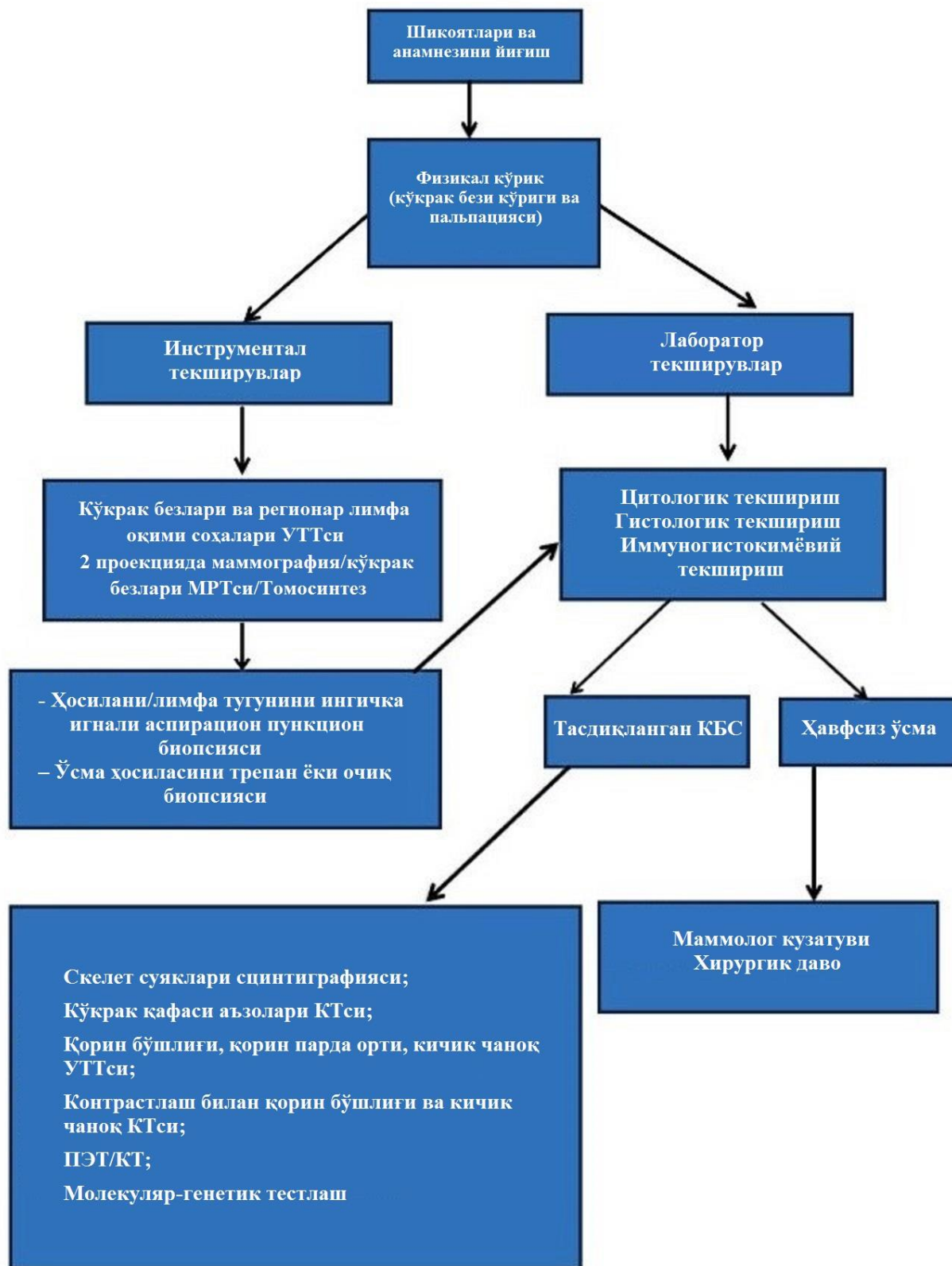
- Мутахассисларнинг консултатив кўруви учун кўрсатмалар:

- Кардиолог кўриги (50 ёш ва ундан катта беморларда, шунингдек, ЮҚТ да патологияси бўлган 50 ёшдан кичик беморлар);
- Гинеколог кўриги (кичик чаноқ аъзоларида ҳажмли ҳосила белгилари бўлган аёлларда, оилавий, биргаликда келувчи саратон турларини истисно қилиш мақсадида);
- кўкрак беги саратонини даволаш бошланишидан олдин акушер-

гинеколог/репродуктологнинг маслаҳати зарур, агар бемор келажакда фарзанд кўришни хоҳласа, ёрдамчи репродуктив технологияларнинг мумкин бўлган вариантларини муҳокама қилиш, шунингдек, туғиш ёшидаги беморларда ўсмага қарши дори терапияси даврида, яқин келажакда ва ундан кейин исталмаган ҳомиладорликнинг олдини олиш учун ишончли контрацептив воситалардан фойдаланиш масаласида [5];

- невропатолог кўриги (қон томир мия касалликларида, шу жумладан инсульт, мия шикастланиши, эпилепсия, миастения, нейроинфекцион касалликлар, шунингдек, онгни йўқотишнинг барча ҳолатларида);
- эндокринолог кўриги (эндокрин аъзолари томонидан ҳамроҳ касалликлари бўлган тақдирда);
- қон-томир жарроҳи кўриги (варикоз касаллик, туғма/орттирилган томирлар патология мавжуд бўлган ҳолларда);
- пульмонолог кўриги (ўпка паренхимасида қолдиқ патологиялар мавжуд бўлганда, бактериал / вирусли / ноаниқ генезли яллиғланиш жараёнидан кейин).

- **Диагностик алгоритм:**



7-жадвал. Ҳомиладорлик вақтида КБСни ташхислашни диагностик алгоритми

Диагностик тест	I триместр	II триместр	III триместр
Кўрик	+	+	+

Пальпация	+	+	+
УТТ	+	+	+
Маммография	-	-	-
ТАПБ	-	-	-
Кўкрак беги безларини УТТ назоратида трепан-биопсияси	+	+	+
Кўкрак беги магнит-резонанс томографияси	-	-	-
Кўкрак беги компьютер томографияси	-	-	-

- Қиёсий ташхис ва қўшимча текширувларни асослаш

8-жадвал. Кўкрак беги ҳавфсиз ўсмалари

Ташхис	Қиёсий ташхис учун асослаш	текшириш	Ташхисни инкор қилиш мезонлари
Мастит	<ul style="list-style-type: none"> - шикастланган кўкрак беги соҳасида оғрик; -Яллиғланиш соҳасида шиш; -Ҳароратнинг кўтарилиши; -флуктуация соҳалари билан йирингли бўшлиқларнинг мавжудлиги; -Кўкракда пульсация ёки “отувчи” оғрик; - Шикастланган кўкракда сиқилиш ҳисси; -кўкракнинг шикастланган соҳаси устининг қизариши. 	<ul style="list-style-type: none"> -кўкрак беги ва регионар лимфа тугунларининг УТТси; -цитологик текшириш учун ингичка игнали аспирацион биопсия; - флорага ва антибиотикларга сезгирликка бактериологик экма; 	<ul style="list-style-type: none"> -предуктал некроз, плазматик ҳужайралар тўпланиши билан (плазмацитар мастит), гранулёматоз ҳужайралар (гранулёматоз мастит) ёки лимфоцитар ҳужайралар (лимфоцитар мастит) тўпланиши билан маҳаллий яллиғланиш реакцияси; - Маммография пайтида аниқланадиган каналлар атрофида "таёқ" типигади типик секретор калцинатлар ҳосил

			бўлади (калций канални тўлдирмайди, аксинча ўраб олади).
Кўкрак беци фиброаденома си	<ul style="list-style-type: none"> - Ўлчамлари 0,5 дан 5,0 смгача ва ундан ортик бўлади; - Пальпацияда ҳаракатчан ва силжувчан бўлади; - Кўпинча юмалоқ ёки овал шаклда бўлади; - Зич эластик консистенцияли ва силлиқ юзали бўлади; - Чегаралари аниқ; - Тери билан боғланмаган; -Оғриқсиз. 	Сут безлари ва регионар зоналар УТТси;	Кенг асосда жойлашган сийрак шишли ёки миксоматоз бириктирувчи тўқималарнинг массив сўрғичлари чиқиб турадиган каналларнинг чўзилиши ва кистоз кенгайиши; - У жуда ғалати кўринишга эга бўлади.
Кўкрак беци кистаси	<ul style="list-style-type: none"> - Думалоқ, овал ёки нотўғри шаклга эга; - Кистларнинг контурлари аниқ, силлиқ; - Кўкрак кисталари ўлчами 1 см дан ошиши билан ўртача оғриқ пайдо бўлади; - Битта ёки кўплаб; - Поликистоз нафақат кисталарнинг бирлашишидан, балки кўп камерали йиғилмаларнинг шаклланиши билан ҳам белгиланади; 	<ul style="list-style-type: none"> - Сут безлари ва регионар зоналарнинг УТТси; - Цитологик текшириш учун ингичка игнали аспирацион биопсия; 	хужайра массасининг мавжудлигини аниқламайди; - агар гистологик текширувда киста таркибида эпителия хужайралари аниқланса, бу ўсма жараёнининг ривожланишини кўрсатиши мумкин.

	<ul style="list-style-type: none"> - Бир камерали ёки кўп камерали кисталар; - Яллиғланишли ёки яллиғланишсиз кисталар. 		
Кўкрак беи туберкулези	<ul style="list-style-type: none"> - оғриқсиз зичлашиш; - аниқ контурларсиз - терининг ўзгариши ("майдонча" симптоми, тортилиш); - регионар лимфа тугунларининг катталашиши; - тана ҳароратининг 38⁰С га, баъзан ваража ҳолатига кўтарилиши; - кечаси ва эрталаб терлашнинг кўпайиши. 	<ul style="list-style-type: none"> - Сут безлари ва регионар зоналар УТТси; - Цитологик текшириш учун ингичка игнали аспирацион биопсия; - Гистологик текшириш учун ҳосилани трепан биопсияси; 	<ul style="list-style-type: none"> - Эпителоид ва гигант Пирогов-Лангханс ҳужайралари; - Натив ва махсус бўялган препаратларда лейкоцитлар, эритроцитлар, ясси ва цилиндрсимон эпителий ҳужайралари, алвеоляр макрофаглар, чангли, эпителиоид ҳужайралар учрайди; - Гигант ва ўсма ҳужайралари, холестерин ва Шарко—Лейден кристаллари, ўзгармаган, калцификацияланган маржон толалари, туберкулёз микобактерияси, носпецифик флора, актиномицет друслари, аспергиллалар, хамиртуруш замбуруғлари, кокцидиоид микоз сферулалари ва бошқалар.
Кўкрак беи аденози ва	-	- Сут безлари ва регионар	Суртмада атипик ҳужайраларнинг

фиброаденози		<p>зоналарнинг УТТси;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Маммография (40 ёшдан катталарда); - Цитологик текшириш учун ингичка игна аспирацияси биопсияси; - Гистологик текшириш учун шаклланишнинг трепан биопсияси; - Соматик патологияни аниқлаш учун қон умумий таҳлили, пешоб умумий таҳлили, қон биокимёвий таҳлёки (қанд, жигар ферментлари ва бошқалар); - Гормонал текширишлар: пролактин, ФСГ, ЛГ; - Кўрсатмаларга кўра, қалқонсимон без ва буйрак усти гормонларининг концентрацияси текширилади; 	<p>мавжудлиги/йўқлиги аниқлайди ва биопсия материалида ўсма хужайраларининг пролиферация даражаси баҳоланади.</p>
--------------	--	---	---

4. Амбулатория даражасида даволаш тактикаси.

Амбулатор даражада амбулатор хона препаратлари ёрдамида маҳсус даво ўтказилади (2-бўлимга қаранг).

1) Номедикаментоз даво:

Режим:

- I. консерватив даво ўтказиш вақтида – умумий режим;

- II. Операциядан кейинги эрта даврда - ётоқ ёки ярим ётоқ режими (операция ҳажмига ва ҳамроҳ патологияларга қараб);
- III. Операциядан кейинги даврда – палата режими.
- IV. Пархез: стол – №15, жарроҳлик давосидан сўнг – №1.

2) Медикаментоз даво:

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситаларининг клиник баённомага киритилиши бепул тиббий ёрдамнинг кафолатланган ҳажми доирасида ва мажбурий ижтимоий тиббий суғурта тизимида харажатларни қоплаш учун асос бўлмайди.

Амбулатор дори терапиясининг бир қисми сифатида гормон терапиясини ёрдамчи режимда қўллаш камида 5 йил давомида гормон-мусбат кўкрак саратонида (тамоксифен, летрозол, анастразол, гозерелин, трипторелин) ва прогрессияда ёки метастатик люминал кўкрак саратони билан оғриган беморларда прогрессиядан олдин тавсия этилади (тамоксифен, летрозол, анастразол, гозерелин, трипторелин, торемифен, фулвестрант, ексеместан, эверолимус);

1. Метастатик суяк шикастланишини аниқланганда икки йил давомида бифосфонат терапиясини қўллаш тавсия этилади (золедрон ва памидрон кислота, деносумаб);
2. CD4/6 ингибиторларини (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) тайинлаш HER2 манфий метастатик люминал кўкрак беши саратони беморларига ароматаза ингибитори ёки фулвестрант билан биргаликда қабул қилиниши мумкин. Бундан препаратни қабул қилиш чидаб бўлмас токсиклик ривожланиши ёки прогрессияланишга қадар давом эттирилади; PARP (олапариб ёки талазопариб*) ингибиторлари монотерапияси BRCA1 ёки BRCA2 герминал мутациялари бўлган, гормон рецепторлари ҳолати ва HER2 ҳолатидан қатъи назар, метастатик кўкрак беши саратони билан оғриган беморлар учун тавсия этилади
3. Таргет терапияни қўллаш (тери остига юбориш учун трастузумаб 600 мг) эрта (T1b, N0) HER2-мусбат кўкрак саратони билан оғриган беморларга кимётерапия билан комбинацияда тавсия этилади (қуйидаги антрациклинсиз ХТ режимларидан бири билан биргаликда: паклитаксел 12 ҳафталик инъекция ёки DC (доцетаксел + циклофосфамид) 4 цикл) ва ҳам метастатик HER2 - мусбат кўкрак беши саратонида ҳам. Кимётерапевтик блок тугагандан сўнг, трастузумабни юбориш 18 инъекциягача давом этади (умумий давомийлиги 1 йил) ва тери ости инъекция шакллари ёрдамида бутунлай амбулатория шароитида амалга оширилади. Тери остига юбориш учун Трастузумаб

стационар босқичда ҳам (ХТ билан биргаликда), ҳам амбулатория босқичида (моно режимда) қўлланилиши мумкин.

4. Комбинацияланган таргет терапияни қўллаш (пертузумаб 1200 мг + трастузумаб 600 мг ва пертузумаб 600 мг+ трастузумаб 600 мг тери остига юбориш учун фиксацияланган комбинация) эрта HER2-мусбат юқори хавфли кўкрак саратони (T2 ва/ёки N+) билан оғриган беморларга (неoadъювант ва адъювант терапия режимлари) кимё терапия билан комбинацияда (ХТ: доцетаксел + карбоплатин (6 цикл) ёки АС / ЕС (4 цикл), кейинчалик — доцетаксел 4 цикл / паклитакселни 12 хафталик юборилиши) тавсия этилади. Кимётерапевтик блок тугагандан сўнг, терапия бутунлай амбулатория шароитида пертузумаб 600 мг+ трастузумаб 600 мг нинг тери остига 18 тагача инъекция қилиш учун (умумий давомийлиги 1 йил) фиксацияланган комбинацияси ёрдамида амалга оширилиши мумкин. Тери остига юбориш учун пертузумаб 1200 мг ёки 600 мг +трастузумаб 600 мг нинг фиксацияланган комбинацияси стационар босқичда ҳам (ХТ билан биргаликда), ҳам амбулатория босқичида (монотерапияда) ишлатилиши мумкин.
5. Комбинацияланган таргет терапияни қўллаш (пертузумаб 1200 мг + трастузумаб 600 мг ва пертузумаб 600 мг + трастузумаб 600 мг тери остига юбориш учун фиксацияланган комбинация) метастатик HER2-мусбат кўкрак саратони билан оғриган беморларга кимётерапия билан биргаликда, сўнгра монотерапияда прогрессия ёки чидаб бўлмас токсикага қадар тавсия этилади. Кимётерапевтик блок тугагандан сўнг, терапия тери остига юбориш учун пертузумаб 600 мг + трастузумаб 600 мг фиксацияланган комбинацияси ёрдамида бутунлай амбулатория шароитида амалга оширилиши мумкин. Тери остига юбориш учун пертузумаб 1200 мг ёки 600 мг +трастузумаб 600 мг нинг фиксацияланган комбинацияси стационар босқичда ҳам (ХТ билан биргаликда), ҳам амбулатория босқичида (монотерапияда) ишлатилиши мумкин.
6. Опулининг олдинги РСВІІ ёки РСВІІІ ИИИ терапиясига патоморфологик жавоби бўлган беморлар учун адъювант монотерапияда HER2 -мусбат ҳолатга эга бўлган эрта кўкрак саратони билан оғриган беморларга таргет терапия (трастузумаб эмтанзин) дан фойдаланиш тавсия этилади (14 инъекция).
7. Таргет даволашни (трастузумаб эмтанзин) қўллаш мусбат HER2 статусли метастатик кўкрак беги саратони беморларига моно ёки иккиламчи HER2 блокададан сўнг прогрессияланишда монотерапияда прогрессияланишгача ёки чидаб бўлмас токсикликкача тавсия қилинади.
8. Таргет терапиянинг қўлланилиши (лапатиниб) HER2 мусбат метаститик КБС беморларига монотерапияда, ёки капецитабин ва/ёки трастузумаб билан биргаликда, прогрессияланишга қадар ёки чидаб бўлмас токсиклик

кузатилгунга қадар тавсия этилади.

9. Уч карра негатив, кимёрезистент кўкрак беги саратони беморларини адъюван терапиясида капещитабиннинг қўлланилади, ёки метастатик КБСда лапатиниб ва гормонотерапия билан биргаликда қўлланилади.

*Эслатма:1 - BRCA-ассоцирланган юқори ҳавфли КБС беморларида олапариб адъювант терапия сифатида буюрилади**

9-жадвал

Асосий дори-воситаларнинг рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли билан): [1, 10,11]:

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
ГРГ ¹ аналоглари	Гозерелин	3,6 мг т/о 28 кунда 1 марта; 10,8 мг т/о 12 ҳафтада 1 марота юборилади, узок вақт	В
	Трипторелин	3,75 мг 28 кунда 1 марта; 11,25 мг ҳар 3 ойда юборилади, узок вақт давомида.	С
Эстроген рецепторлари селектив модуляторлари ²	Тамоксифен	20 мг/сутки ичишга ҳар куни прогрессиягача ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар	В
	Торемифен	60 мг/сутки ичишга ҳар куни прогрессия ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар	В
Эстроген рецепторлари антогонистлари ³	Фулвестрант	500 мг м/о 1 марта мес (биринчи ойда – 500 мгдан 1-ва 15-кунлар) (длительность цикл 28 дней)	В

Учинчи қатор ароматаза ингибиторлари (ностероид) ³	Анастрозол	1 мг/сутки ичишга ҳар куни прогрессияга ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар	А
	Летрозол	2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни прогрессияга ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар	В
Учинчи қатор ароматаза ингибиторлари (стероид) ³	Эксеместан	25 мг/сутки ичишга ҳар куни до прогрессировани я ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар	В
CDK _{4/6} протеинкиназа ингибиторлари 3,4,8	Палбоциклиб ^а	125 мг/сутки ичишга 1-21- кунлар, интервал 1 ҳафта (цикл давомийлиги 28 кун) ИА ёки фулвестрант билан комбинацияда	В
	Рибоциклиб ^а	600 мг/сутки ичишга 1-21- кунлар, интервал 1 ҳафта (цикл давомийлиги 28 кун) ИА ёки фулвестрант билан комбинацияда	В
	Абемациклиб ^а	по 300 мг/сутки ичишга (в два приема) ҳар куни прогрессияга ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар ИА ёки фулвестрант билан комбинацияда	В

	Абемациклиб	В режиме монотерапии 400 мг/сутки ичишга (в два приема) ҳар куни прогрессияга ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар	В
Прогестагенлар ³	Медроксипрогестерон*	500-1000 мг/сутки ичишга ҳар куни прогрессияга ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар	А
	Мегестрол*	160 мг/сутки ичишга ҳар куни прогрессияга ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар	А
Фосфатидилинозитол -3- киназа ингибитори (PI3K)	Алпелисиб* ⁹	300 мг/сут. ичишга ҳар куни прогрессияланишга қадар ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар фулвестрант билан комбинацияда	В
mTOR протеинкиназа ингибитори	Эверолимус ^{3,5}	10 мг/сутки ичишга ҳар куни прогрессияланишга қадар ёки чидаб бўлмас токсикликка қадар эксеместан билан комбинацияда	В
Бошқа протеинкиназа ингибиторлари	Лапатиниб	1000 мг/сут	С
PARP ферменти ингибитори	Олапариб	300 мг суткасига 2 маҳал ичишга	А
	Талазопариб	1 мг ичишга ҳар куни	А

Моноклонал антитаналар	Деносумаб	120 мг хар 4 хафтада 1 марта т/о	А
	Трастузумаб ¹¹	600мг п/к 1р в 3 недели	А
	Трастузумаб + Пертузумаб ¹²	1200мг+600мг 1 раз в 3 недели 600мг+600мг п\к 1 раз в 3 недели	А
	Трастузумаб эмтанзин ¹³	3,6 мг на кг массы тела 1 раз в 3 недели	А
Цитостатик	Капецитабин ^d	2000-2500 мг/м2 ичишга	С
Бифасфонатлар	Золедрон кислота	4 мг в/и 6 ойда 1 марта) 2-3 йил давомида (суяк тўқимаси минерал зичлигига қараб);	В
	Памидрон кислота	90 мг в/и	В
Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

Эслатма:

* Рўйхатдан ўтмаган дори воситаларидан фойдаланиш қоидаларига мувофиқ.

¹ фақат тухумдон функцияси сақланиб қолган беморлар учун, агар тухумдон супрессияси зарур бўлса; бошқа ГТ препаратлари билан биргаликда буюрилади (селектив эстроген рецепторлари модуляторлари, эстроген рецепторлари антагонистлари, ароматаза ингибиторлари, прогестогенлар); ГРГларни 28 кунда 1 марта юбориш тавсия этилади;

² пременопауза ва менопаузадаги беморлар учун; Тамоксифенни мунтазам амалиётда қўллаш масаласини ҳал қилиш учун CYP2D6 ген мутацияларини аниқлаш тавсия этилмайди;

³ фақат менопаузадаги беморлар учун; тухумдон функцияси сақланиб қолган беморларда тухумдонни супрессияси талаб қилинади (ГРГ аналогларини тайинлаш ёки овариэктомия);

⁴ токсиклик ривожланиши билан палбоциклиб дозаларини кунига 100 мг ва кунига 75 мггача, рибоциклибни кунига 400 мг ва 200 мг гача, абемациклибни кунига 200 мг ва 100 мггача камайтириб кунига 2 маҳал ичишга буюриш тавсия этилади (доридан фойдаланиш бўйича кўрсатмаларга қаранг);

⁵ умумий аҳволи қониқарли бўлган, ички органларнинг нормал ишловчи (шу жумладан қондаги глюкоза даражасида меъёрий бўлган), ностероид ароматаза ингибиторларига резистентлик белгилари мавжуд бўлган беморлар учун (летрозол/анастрозол билан адъювант ёки даволовчи терапия пайтида ёки ушбу дорилар тугаганидан кейин кейинги 12 ой ичида прогрессияланиш кузатилганда); эксеместан ва эверолимус билан даво фонидида прогрессияланишда эверолимусни киритиш билан бошқа ГТ линиясининг самарадорлиги ҳақида маълумот йўқ;

⁶ ГТ ва бир ёки бир нечта ХТ линиялари фонидида прогрессияланишда;

⁷ токсиклик ривожланиши билан абемациклиб дозасини кунига 300 мг, кунига 200 мг ва кунига 100 мг ичишга (икки қабулда) камайтириш мумкин (препаратни қўллаш бўйича кўрсатмаларга қаранг);

⁸ протеинкиназа 4/6 ингибиторларининг ароматаза ингибиторлари ёки фулвестрант билан комбинацияси прогрессиясиз яшовчанликда сезиларли фойда ва мақбул токсиклик профилини ҳисобга олган ҳолда, даволашнинг 1 ва 2-қаторлари учун афзал вариант ҳисобланади;

⁹ фулвестрант билан фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) ингибитори алпелисиб* комбинацияси моно-ёки комбинирланган ГТда прогрессияланишида тарқалган гормонга боғлиқ HER2-манфий КБС билан оғриган беморларда PIK3CA ген мутациялар кузатилганда тавсия этилади. Алпелисиб* I турдаги қандли диабет, шунингдек назорат қилинмайдиган II турдаги диабет билан оғриган беморларга буюрилмаслиги керак. Алпелисибдан фойдаланишни бошлашдан олдин, оч вақтда плазмадаги глюкоза даражаси ва HbA1c (глюкирланган гемоглобин) даражасини аниқлаш керак. Агар HbA1c даражаси > 7,0% бўлса, алпелисиб терапиясини буюришдан олдин эндокринолог маслаҳати талаб қилинади;

¹⁰ токсикликнинг ривожланиши билан алпелисиб дозасини кунига 250 мг ёки кунига 200 мг гача камайтириш мумкин (препаратни тиббий қўллаш бўйича кўрсатмаларга қаранг).

¹¹ ҳар 3 ҳафтада 1 марта (беморнинг тана вазнидан қатъи назар) 600 мг дозада тери остига юбориш учун трастузумабнинг тери ости шаклидан фойдаланганда; юклама дозаси талаб қилинмайди

¹² тери остига юбориш учун "трастузумаб + пертузумаб" дори шаклидан фойдаланганда; юклама дозаси 1200 мг пертузумаб / 600 мг трастузумаб, кейин 600 мг пертузумаб / 600 мг трастузумаб, юклама дозасидан 3 ҳафта ўтгач қўлланилади ва ҳар 3 ҳафтада такрорланади.

10-жадвал

Қўшимча дори-воситаларнинг рўйхати (фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	ИД
Антибактериал воситалар	Офлоксацин	Вена ичига	С
	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига	С
	Метронидазол	Вена ичига Ичга	А
	Левифлоксацин	Вена ичига	С

		Ичга	
	Ципрофлоксацин	Вена ичига Ичга	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Вена ичига Ичга	С
Замбуруғга қарши дори воситалари	Вориконазол	Вена ичига Ичга	С
	Итраконазол	Ичга	С
	Флуконазол	Вена ичига Ичга	А
	Позаконазол	Ичга	В
Вирусга қарши дори воситалари	Ацикловир	Вена ичига Ичга	А
Қон ивиш тизимига таъсир қилувчи дори воситалари	Надропарин	Тери остига	С
	Эноксапарин	Тери остига	С
Бошқа дори воситалари	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Маҳаллий	А
	Омепразол	Вена ичига Ичга	А
	Фамотидин	Вена ичига	А
	Амброксол	Ичга	В
	Амлодипин	Ичга	В
	Повидон – йод	Ташқи	С
	Тобрамицин	Вена ичига	С
	Эссенциале	Вена ичига Ичга	А
	Фуросемид	Вена ичига Ичга	А
	Хлоргексидин	Ташқи	В
Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://www.rosoncoweb.ru/стандартs/suptherapy/http://www.pror.ru/treatment/accomp		

3) Жарроҳлик аралашуви:

- I. Кўкрак беги трепан биопсияси.
- II. Ўсма /лимфа тугуни очик биопсияси.

III. Маҳаллий оғриқсизлантириш остида, УТТ назоратида, маҳсус ускуна ёрдамида вакуум аспирацион биопсияси, кўкрак безининг ҳавфсиз ўсмаларини кам инвазив даво усули ўтказилади;

4) Кейинги даволаш.

- Беморни операциядан кейинги олиб бориш, боғлам алмаштириш яшаш жойидаги амбулатория жарроҳлик хонасида (боғлов хонасида) амалга оширилади.
- Кўкрак безлари кўриги ҳар хил турдаги биопсиядан 5-7 кун ўтгач амалга оширилади. Булар: гематома йўқлиги, иситма, ташқи қон кетиш.
- Операциядан кейинги даврда, 1 ойдан сўнг, лимфорея, қолдиқ ўсма белгиларини истисно қилиш мақсадида амалиётдан кейинги соҳа УТТси ўтказилади.

5) Протоколда келтирилган ташхислаш ва даволаш усуллариининг ҳавфсизлиги ҳамда даволаш самарадорлиги индикаторлари

- УТТда амалиётдан кейинги соҳада ўсманинг йўқлиги.

5. Тиббий ёрдам кўрсатиш туридан келиб чиқиб шифохонага ётқизиш учун кўрсатмалари:

1) Режали ёрдам кўрсатиш шифохонасига ётқизиш учун кўрсатмалар:

- 24 соатлик ёки кундузги шифохонада кузатишни талаб қиладиган мураккаб интервенцион диагностик тиббий аралашувларни амалга ошириш зарурати;
- ихтисослашган ўсмага қарши даволаш учун кўрсатмалар (жарроҳлик аралашуви, НТ, шу жумладан контакт НТ, ДНТ ва бошқа НТ турлари, дори терапияси ва бошқалар), 24 соатлик ёки кундузги касалхонада кузатишни талаб қилади.

2) Шошилиш ёрдам кўрсатиш шифохонасига ётқизиш учун кўрсатмалар:

- ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни шошилиш ва кечиктириб бўлмайдиган турларини талаб қиладиган саратон касаллигининг асоратлари мавжудлиги;
- онкологик касалликларни даволаш (жарроҳлик аралашуви, НТ, дори терапияси ва бошқалар) нинг асоратлари мавжудлиги.

6. Стационар даражасида даволаш тактикаси:

- ўсма ўқоғи ва метастазларни ликвидацияси;
- ўсма жараёни тўла, қисман регрессияси ёки стабилизациясига эришиш;

- хаёт давомийлигини узайтириш.

1) Беморни кузатиш картаси, беморни маршрутизацияси (схемалар, алгоритмлар).

Менструал статус		I-IIA босқич		IIB-IIIС босқич		IV босқич
		неоадъювант	адъювант	неоадъювант	адъювант	-
Пременопауза	Паст	Оператив даво	Тамоксифен 20 мг/сут + А-ГРГ	Тамоксифен 20 мг/сут + А-ГРГ → Оператив даво	Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ	1-линия: Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ 2-линия: ИА +/- CDK4/6 ингибиторлари 3-линия: Фулвестрант 500 мг +/- CDK4/6 ингибиторлари
	Ўртача	Оператив даво	ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут.	ХТ/ ХТТ → Оператив даво	ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ	ХТ/ХТТ + Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ, ЭТ +/- CDK4/6 ингибиторлари
	Юқори	ХТ/ ХТТ → Оператив даво	ХТ/ ХТТ	ХТ/ ХТТ → Оператив даво	ХТ/ХТТ + Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ	ХТ/ХТТ+ Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ, ЭТ +/- CDK4/6 ингибиторлари
Постменопауза	Паст	Оператив даво	Тамоксифен 20 мг/сут./ ИА	Тамоксифен 20 мг/сут./ИА Оператив даво	Тамоксифен 20 мг/сут./ ИА	1-линия: Тамоксифен 20 мг/сут. 2-линия: ИА +/- CDK4/6 ингибиторлари 3-линия: Фулвестрант 500 мг +/- CDK4/6 ингибиторлари

	Бироз	Оператив даво	<i>ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут./ИА</i>	<i>ХТ/ ХТТ</i> → Оператив даво	<i>ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут./ИА</i>	<i>ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. ; ИА+/-CDK4/6 ингибиторлари; Фулвестрант 500 мг +/-CDK4/6 ингибиторлари</i>
	Юқори	Оператив даво	<i>ХТ/ ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут./ИА</i>	<i>ХТ/ ХТТ</i> → Оператив даво	<i>ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут./ИА</i>	<i>ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут.; ИА+/-CDK4/6 ингибиторлари; Фулвестрант 500 мг +/-CDK4/6 ингибиторлари</i>

11-жадвал. Ҳомиладорлик билан ассоциацияланган КБС беморлари терапиясини танлаш алгоритми

Триместр	Жаврроҳлик даволаш	Адьювант дори терапияси
I	Ҳомиладорликни сақлаб қолиш истаги бўлганда – мастэктомия	II триместрда адьювант кимё терапия ± туғруқдан кейин адьювант нур терапия ± туғруқдан кейин адьювант гормонотерапия
II / III эрта	Мастэктомия, ёки аъзо сақловчи операция, ёки неоадьювант кимё терапия	Адьювант кимё терапия + туғруқдан кейин адьювант нур терапия ± туғруқдан кейин адьювант анти-HER-2-терапия + туғруқдан кейин адьювант гормонотерапия
III кечки	Мастэктомия, ёки аъзо сақловчи операци	Адьюванткимё терапия +туғруқдан кейин адьювант нур терапия ± туғруқдан кейин адьювант анти-HER-2-терапия ± туғруқдан кейин

		адьювант гормонотерапия
--	--	-------------------------

Эслатма: туғруқдан кейин (кўрсатмага кўра вагинал ёки абдоминал туғруқлар).

12-жадвал. Ҳомиладорликни сақлаб қолиш ва тўлиқ туғилишни таъминлаш хохиши бўлганда гестация даври (триместри) ва ўсманинг биологик субтипига қараб кўкрак беzi саратони билан оғриган беморларни тизимли дори-дармон билан даволаш [9]

КБС субтипи	Ҳомиладорлик даврига қараб КБСни дори-дармон билан даволаш бўйича тавсиялар		
	Уч ойлик	эрта КБС (нео-, адьювант)	Метаастатик КБС
Гормонга сезгир люминал А (ER+ / PR > 20 % / HER-2- / Ki-67 < 20 %)	Гормонотерапия қарши кўрсатилган		
	I	туғруқдан кейин гормонотерапия, кузатиш	II уч ойликкача кузатув
	II		антрациклин сақловчи кимё терапия
	III		антрациклин сақловчи кимё терапия
Люминал В (ER+ / PR ≥20 % / HER-2- / Ki-67 > 20 %)	I	II уч ойликкача кузатув	Наблюдение до II триместра
	II	антрациклин сақловчи кимё терапия	антрациклин сақловчи кимё терапия
	III	антрациклин сақловчи кимё терапия	антрациклин сақловчи кимё терапия
Люминал В (ER+/PR>20%/HER-2+/Ki-67>20%); HER-2 позитив тип (HER-2+ /ER-/PR-)	Трастузумабом билан таргет анти-HER-2-терапия қарши кўрсатилган		
	I	II уч ойликкача кузатув	Агар кимё терапия ва/ёки анти-HER-2-терапия ўтказиш зарур бўлса, тиббий аборт масаласини ҳал қилиш
	II	антрациклин сақловчи кимё терапия, Зарур бўлса таксанлар; туғруқдан кейин трастузумаб	антрациклин сақловчи кимё терапия, Зарур бўлса таксанлар; туғруқдан кейин трастузумаб

	III	34 ҳафтагача кимё терапия (ўз вақтида туғруқ мақсадга мувофиқ)	
Уч қарра негатив (ER-/ PR-/ HER-2-)	I	II уч ойликкача кузатув	Агар кимё терапия ўтказиш зарур бўлса, тиббий аборт масаласини ҳал қилиш
	II	антрациклин сақловчи кимё терапия, Зарур бўлса таксанлар;	антрациклин сақловчи кимё терапия, Зарур бўлса таксанлар
	III	34 ҳафтагача кимё терапия (ўз вақтида туғруқ мақсадга мувофиқ)	

2) Номедикаментоз даво

Режим:

- I. консерватив даво пайтида беморнинг режими - умумий;
- II. эрта операциядан кейинги даврда - ётоқ ёки ярим ётоқ режими (операция ҳажмига ва ҳамроҳ патологияга қараб);
- III. операциядан кейинги даврда – палата режими.
- IV. Парҳез: Стол – 15, жарроҳлик амалиётидан сўнг №1.

Нур терапия

Нур терапияга кўрсатмалар:

- I. морфологик тасдиқланган ҳавфли ўсма ташҳиси;
- II. илгари комбинацияланган ёки комплекс даволаш олган беморларда касалликнинг рецидивлари, давомли ўсиш ёки прогрессияланишида.

Нур терапия усуллари:

- I. Узлуксиз нур терапия;
- II. SRSда бир фракцияли нур терапия;
- III. Фракционлашган нур терапия БМЎД 1,6 Грдан 12,0 Гргача, ҳафтасига 2-5 фракциядан.
 1. стандарт фракциялаш;
 2. гипо фракциялаш;
 3. гипер фракциялаш;

4. тезлашган фракциялаш;
5. мульти фракциялаш.

Дистанцион нур терапия 2D, 3D, IMRT, RapidArc, IGRT конформ нурланишда БМЎД 1,8-2,0-2,66, 2,67, 5.2 Гр ҳафтасига 5 фракцияда СЎД 50Гр, 42,56 Гр, 40.05 Гр, 25Гр ва 60-70 Гр мустақил режимда, СЎД 10-16 Гр («Boost») аъзо сақловчи операциялардан кейин амалиётдан кейинги даврда. Узлуксиз нур терапия курси қўлланилади. Нур терапия гамматерапевтик ускуналар ёки чизиқли тезлаткичда ўтказилади.

Суммар ва ўчоқли дозаларга эришишда **томотерапия** фракциялашнинг стандарт усули сифатида қўлланилади. Асосий устунлиги - БМЎД \leq 2,5 Грда гипофракциялаш.

Кўкрак беги саратони T1-2N0-1M0 босқичида аъзо сақловчи амалиётлар бажарилганда **интраоперацион** нур терапия қўлланилади. Унда қолган ҳавфли ўсмаларни девитализация қилиш мақсадида олиб ташланган ўсма ўрни электрон тўплам БМЎД 10-20 Гр нурлантирилади.

Ўсма жараёни босқичига қараб нур терапия.

(TisN0M0) босқич. Интрадуктал карцинома in situ.

Радикал резекция бажарилгандан сўнг албатта барча кўкрак беги БМЎД 1,8-2 Гр, СЎД 45-50 Гр операциядан кейинги нур терапия ўтказиш шарт.

Агар ўсманинг четидан терининг четигача масофа 2 мм дан кам бўлса, ўсма ўрнида кўшимча БМЎД 2 Гр, СЎД 10-16Гр локал нур терапияси ўтказиш мажбурийдир. Бутун сут безларига 2,66 Гр, 16 фракцияда, СЎД 42,56 Гр дозада нур терапиясининг гипофракция режимидан фойдаланиш мумкин. Бутун кўкрак беги БМЎД 2,67 Гр, 15 фракция, СЎД 40.05 Гр, БМЎД 5,0 Гр, 5 фракция, СЎД 25 Гр қилиш мумкин.

Лимфадиссекция билан мастэктомия қилинганда нур терапия қилинмайди.

Лобуляр кацинома insitu:

Жарроҳлик даволаш турлари интрадуктал карцинома in situ сингаридир.

Интрадуктал карцинома in situ каби ўтказиладиган плеоморф шаклидан ташқари операциядан кейинги нур терапия ўтказилмайди.

I босқич (T1N0M0)

Аъзо сақловчи амалиётдан сўнг барча кўкрак беги амалиётдан кейинги нурланиш

БМЎД 1,8-2 Гр, СЎД 50 Гр ўсма ўрнини локал нурлаш билан, БМЎД 2 Гр,

СЎД 10-16 Гр (фотон нурланиш, брахитерапия, электрон тутам) бажарилади.

Эхтимол нур терапияни гипофракциялаш БМЎД 2,66 Гр, 16 фракция, СЎД 42,56 Гр, бутун кўкрак безига БМЎД 2,67 Гр, 15 фракция, СЎД 40.05 Гр, БМЎД 5,2 Гр, 5 фракция, СЎД 26 Гр қўлланилиши мумкин.

Интраоперацион нур терапия T1-2N0-1M0 да кўкрак беги аъзо сақловчи амалиётларида қўлланилади. Олиб ташланган ўсма ўрни унда қолган ҳавфли хужайралар девитализацияси мақсадида БМЎД 10-20 Гр электрон тутам билан нурланади. Интраоперацион нур терапия шу мақсадда N1-2да қўлтиқ ости лимфа тугунлари ўрни нурланиши мумкин. Операция ичи НТдан сўнг “буст” нурланиш кўрсатилмаган. “Буст” нурланиш 50 ёшгача бўлган аёлларда кўрсатилган. Аммо, уларда ҳам агар маҳаллий рецидив ҳавф омиллари паст бўлса (резекция четларининг кенглиги, N0, ўсма инвазиясининг йўқлиги) қўлланилмайди. ЮҚТ тозими томонидан ҳамроҳ касалликлари бўлган 70 ёшдан катта гормонга боғлиқ ўсмалар билан беморларда ва резекция четлари негатив бўлганда нур терапиядан воз кечиш мумкин ва бунда яшовчанликда ўзгариш бўлмайди.

Нур терапияни гипофракциялаш режими кўкрак безига БМЎД 2,66 Гр, 16 фракция, СЎД 42,56 Гр қўлланилиши мумкин.

Эслатма. Мастэктомиядан сўнг нур терапия қўлланилмайди.

II- IIIВ босқичлар (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0, T2N1M0; T3N0M0, T3N1M0)

Аъзо сақловчи амалиётдан сўнг:

Қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар бўлмаганда бутун кўкрак безини нурлаш бажарилади: БМЎД 1,8-2 Гр СЎД 45-50 Гр ўсма ўрнини қўшимча нурлаш билан бирга (кўрсатмага кўра) СЎД 10-16 Гр (фотон нурланиш, брахитерапия ёки электрон тутам).

Бутун кўкрак безига БМЎД 2,66 Гр, 16 фракция, СЎД 42,56 Гр, БМЎД 2,67 Гр, 15 фракция, СЎД 40.05 Гр, БМЎД 5,2 Гр, 5 фракция, СЎД 26 Гр нур терапияни гиперфракциялаш режими қўлланилиши мумкин.

Регионар лимфа тугунлари шиккастланишида шиккастланган томонда ўмров усти ва ости соҳаларига БМЎД 1,8-2 Гр СЎД 45-50 Гр операциядан кейинги нур терапия ўтказиш шарт.

Интраоперацион нур терапия БМЎД 10-12Гр бир марта қўлланилади. Эслатма. Операция ичи нур терапияси олган беморларга “буст” нурланиш кўрсатилмаган.

Операциядан кейинги НТ дозани класик фракциялаш режимида ўтказилади (БМЎД 2 Гр, СЎД 50 Гр эквивалент дозагача). Нурланиш майдони: ўмров усти,

кўлтиқ ости, парастернал, кўкрак девори (рТЗ, 4 да) [11,12] (ИД – А);

13-жадвал. Аъзо сақловчи операциядан сўнг операциядан кейинги нур терапия ўтказишда нурланиш ҳажми

-	0 босқич Интрадуктал карцинома insitu	I босқич	IIA босқич (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0) IIB босқич (T2N1M0; T3N0M0) IIIA босқич (T3N1M0)		IIIA босқич (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0) IIIB босқич (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0)
Аъзо сақловчи амалиёт	CTV (кўкрак беги тўқимаси) PTV (CTV + 5-7 мм) Ўсма ўрнини локал кўшимча нурлашда БМЎД 2 Гр, СЎД 16 Гр: CTV – ўсма ўрни скрепкалар билан маркировка қилиниши керак PTV – (CTV + 5-7 мм) musculuspectoralismajor НТ зонасидан чиқарилади. PTV тери юзасида 5 мм пастда бўлиши керак	Қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар бўлмаганда (N-)	CTV (кўкрак беги тўқимаси) PTV (CTV + 5-7 мм) Ўсма ўрнини локал кўшимча нурлашда БМЎД 2 Гр, СЎД 16 Гр: CTV – ўсма ўрни скрепкалар билан маркировка қилиниши керак PTV – (CTV + 10 мм). musculuspectoralismajor НТ зонасидан чиқарилади. PTV тери юзасида 5 мм пастда бўлиши керак	CTV (кўкрак беги тўқимаси) PTV (CTV + 5-7 мм) Ўсма ўрнини локал кўшимча нурлашда БМЎД 2 Гр, СЎД 16 Гр: CTV – ўсма ўрни скрепкалар билан маркировка қилиниши керак PTV – (CTV + 10 мм) PTV тери юзасида 5 мм пастда бўлиши керак musculuspectoralismajor НТ зонасидан чиқарилади. Субклиник тарқалиш соҳалари: Ўмров усти л/т, ўмров ости л/т	
		Қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар бўлганда (N+)	CTV (кўкрак беги тўқимаси) PTV (CTV + 3-5 мм) Ўсма ўрнини локал кўшимча нурлашда БМЎД 2 Гр, СЎД 16 Гр:	CTV (лимфа тугунлар) PTV (CTV + 3-5 мм)	

			<p>CTV – ўсма ўрни скрепкалар билан маркировка қилиниши керак PTV – (CTV + 10 мм)</p> <p>musculuspectoralism ајор НТ зонасидан чиқарилади. PTV тери юзасида 5 мм пастда бўлиши керак. Субклиник тарқалиш соҳалари: Ўмров усти л/т, ўмров ости л/т</p>	
--	--	--	---	--

14-жадвал. Радикал мастэктомиядан сўнг амалиётдан кейинги НТ ўтказишда нурланиш кўлами

-	0 босқич Интрадуктал карцинома in situ	I босқич	IIA босқич (T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0); IIB босқич (T2N1M0; T3N0M0); IIIA босқич (T3N1M0).	IIIA босқич (T0N2M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0) IIIB босқич (T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0)	IIIC босқич (Ҳар қандай TN3M0)	
Радикал маст- эктомия	Нур терапия ўтказилмайди		- кўлтиқ ости лимфа тугунлари метастатик зарарланмаган, - ўсма ўлчами < 5 см,	CTV (барча тўқималар, шу жумладан кўкрак қафаси) PTV (CTV +5-7 мм)	CTV (барча тўқималар, шу жумладан кўкрак қафаси) PTV (CTV + 5-7 мм) Субклиник тарқалиш соҳалари: Ўмров усти л/т, ўмров ости л/т	CTV (барча тўқималар, шу жумладан кўкрак қафаси) PTV (CTV + 3-5 мм) Субклиник

		- резекция қирраси позитив		CTV (лимфа тугунлар) PTV (CTV + 5-7 мм)	тарқалиш соҳалари: қўлтиқ ости, ўмров усти л/т, ўмров ости л/т. CTV (лимфа тугунлари) PTV (CTV + 3-5 мм)
		- қўлтиқ ости лимфа тугунлари метастатик зарарланмаган ва ўсма ўлчами > 5 см, T4 - қўлтиқ ости лимфа тугунларининг зарурланиши (N+, T0-3), - резекция мусбат қирраси	CTV (барча тўқималар, шу жумладан кўкрак қафаси) PTV (CTV + 5-7 мм). Субклиник тарқалиш соҳалари: Ўмров усти л/т, ўмров ости л/т CTV (лимфа тугунлари) PTV (CTV + 5-7 мм)		

Метастатик КБСда нур терапияси.

• Бош миянинг метастатик шикастланиши

Мияда солитар метастаз бўлса, даволаш тактикасини маммолог жарроҳ, радиолог онколог, кимётерапевт ва нейрохирург билан маслаҳатлашиб, даволаш тактикасини (жарроҳлик, НТ, кимётерапия, темозоломид юбориш) аниқлаш керак.

1. Бош мияни С1 бўйин умуртқасигача тотал нурлантириш:

- a. БМЎД 2,0 Гр ҳафтасига 5 фракция СЎД 30-40 Гр;
- b. БМЎД 2,5 Гр ҳафтасига 5 фракция СЎД 30-35 Гр;
- c. БМЎД 3,0 Гр ҳафтасига 5 фракция СЎД 30-33 Гр;
- d. БМЎД 4,0 Гр ҳафтасига 5 фракция СЎД 20 Гр.

2. Бош мияни локал нурлаш

- a. стереотаксик радиохирургия (SRS) - БМЎД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция метастаз ўлчами диаметри 3 смдан катта бўлганда;
- b. стереотаксик радиотерапия (SRT) – БМЎД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракция метастаз ўлчами 3,0 смдан 6,0 смгача бўлганда;
- c. метастазларни локал нурланиш БМЎД 2,0-3,0 СЎД 20-60 Гргача. Нурланиш яқунлангандан сўнг кимё терапия консултацияси мажбурий.

• Суякларни метастатик шикастланиши

Умуртқа шикастланганда, зарарланга умуртқа, ундан юқоридаги ва пастдаги 1 тадан умуртқанурланиш ҳажмига киради. Метастатик шикастланиш умуртқанинг бўйин ва кўкрак қисмларида жойлашганда БМЎД 2,5 Гр, 3 Гр, 4 Гр, 8 Гр СЎД 25 Гргача, 30 Гр, 24 Гр ва нурланиш майдони узунлиги 10 смдан катта бўлганда. Локал нурланиш соҳаси 10 смдан кичик бўлганда СЎД 28 Гргача оширилиши мумкин. Скелет суякларининг бошқа суяклари шикастланганда атроф нормал тўқималар толерантлигини ҳисобга олган ҳолда СЎД 60 Грни ташкил этиши мумкин.

Кучли оғриқ қиндромида ва режалаштирилган нурланиш соҳасида орқа мия эзилиши бўлмаганда, симптоматик оғриқ қолдириш мақсадида зарарланиш соҳасига СЎД 8 Гр бир марта локал нурланиш ўтказиш мумкин.

• Жигарнинг метастатик шикастланиши

Жигарда метахрон солитар метастатик ўчоқ аниқланганда, даволаш тактикаси жарроҳ, радиолог ва кимётерапевт иштирокидаги консилиум орқали аниқланади. Тизимли терапия ва метастазни жарроҳлик йўли билан олиб ташлашдан бош тортган тақдирда нур терапияси ўтказилади.

Локал зарарланишда (солитар ўчоқ) метастаз соҳасига нишонли БМЎД 2 Гр, СЎД 60 Гр нур терапия ўтказилади.

Кўплаб шикастланишда жигарни БМЎД 2 Гр, СЎД 30-40 Гр нурлантириш мумкин.

3) Медикаментоз даволаш

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситаларининг клиник баённомага киритилиши бепул тиббий ёрдамнинг кафолатланган ҳажми доирасида ва мажбурий ижтимоий тиббий суғурта тизимида харажатларни қоплаш учун асос бўлмайди.

Кимё терапия.

Қўллаш мақсади бўйича фарқ қилувчи бир неча турдаги кимётерапия мавжуд:

- ўсмаларнинг неоадьювант кимё терапияси операциядан олдин, нооперабел ўсмани кичрайтириш мақсадида, шунингдек операциядан кейин буюриш учун препаратларга сезгирлигини аниқлаш мақсадида буюрилади.
- адьювант кимё терапия жарроҳлик давосидан сўнг метастазланиш ва рецидивлар ҳавфини камайитириш мақсадида буюрилади.
- даволовчи кимё терапия метастатик саратон хужайраларини кичратитириш мақсадида ўтказилади.

Локализацияга ва ўсма турига боғлиқ равишда кимё терапия турли схемаларда буюрилади ва ўз хусусиятларига эга.

Кимё терапияга кўрсатмалар:

- цитологик ва гистологик тасдиқланган КБС;
- маҳаллий тарқалган ўсмаларни даволашда;
- регионар лимфа тугунларида/узоқ аъзоларда (ўпка, жигар, бош мия, суякларда) метастазлар;
- ўсма рецидивлари;
- беморда қон сцурати қониқарли бўлиши: гемоглобин ва гемокрит, гранулоцитлар абсолют сони нормал –200 дан ортиқ бўлганда, тромбоцитлар – 100000 дан ортиқ бўлганда;
- жигар, буйрақлар, нафас тизими ва ЮҚТ фаолияти сақланганда;
- нооперабел жараённи операбел жараёнга ўтказилганлик эхтимолида;
- бемор операциядан бош тортганда;

- ўсманинг ёмон фенотипларида (уч карра негатив, Her2-негатив саратонда) узок даволаш натижаларини яхшилаш.

Кимё терапияга қарши кўрсатмалар:

Кимё терапияга қарши кўрсатмалар икки гуруҳга бўлиш мумкин: абсолют ва нисбий.

Абсолют қарши кўрсатмалар:

- гипертермия >38 градус;
- декомпенсация босқичидаги касалликлар (юрак-қон томир , нафас олиш тизими, жигар, буйраклар);
- ўткир инфекцияон касалликларнинг мавжудлиги;
- психик касалликлар;
- битта ёки бир нечта мутахассислар томонидан тасдиқланган, ушбу давонинг самарадорлиги;
- ўсмани парчаланиши (қон кетиш ҳавфи);
- Карновский шкаласи бўйича 50% ва ундан кам бемор умумий аҳволининг оғирлиги (1-иловага қаранг).

Нисбий қарши кўрсатмалар:

- 16-18 ҳафталик ҳомиладорлик;
- организм интоксикацияси;
- фаол ўпка туберкулези;
- қон таркибининг турғун патологик ўзгаришлари (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Қуйида КБС да энг кўп ишлатиладиган поликимё терапия режимларининг схемалари келтирилган. Улар неоадьювант (индукцион) кимётерапия ва адьювант поликимё терапия учун, сўнгра жарроҳлик аралашуви ва нур терапияси, шунингдек рецидив ва метастатик ўсмалар учун ишлатилиши мумкин.

Неoadъювант терапия

КБС учун неoadъюван тизимли терапияни тайинлаш учун асослар куйидагилар:

- яширин тарқалганлик (метастазланиш) нинг юқори эҳтимоли;
- “тоза” резекцион қирралар чегарасида жарроҳик амалиёти ҳажмини қисқартириш имконияти;
- in vivo терапиясига клиник жавобни баҳолаш имконияти;
- ўсма регрессия даражасини аниқ патоморфологик баҳолашнинг қулайлиги;
- асосий тизимли даволаш олдидан, даво вақтида ва даводан сўнг биопсия ўсма материалларини махсус текшириш имконияти.

Эслатма. Медуляр саратон ва аденокистоз карциномада адъювант кимё терапия қўлланилмаслиги мумкин (лимфа тугунлари зарарланиши бўлмаганда); **Неoadъювант тизимли терапия буюрилганда, тўлиқ клиник босқичлашни даволанишни бошлашдан олдин ўтказиш керак.**

15-жадвал. Хавфига қараб КБСни тизимли даволаш.

Менструал статус	Паст хавф	Юқори хавф
Гормонга сезгир ўсмалар		
Менструация кузатилувчилар	Антиэстрогенлар CDK4/6 ингибиторлари +ЭТ	Кимё терапия + антиэстроген (тухумдон фаолияти тўхтатилганда)
Постменопауза	Антиэстрогенлар; Ароматаза ингибиторлари CDK4/6 ингибиторлари +ЭТ	Гормонотерапия (Антиэстрогенлар; ароматаза ингибиторлари) ёки Кимё терапия + Гормонотерапия (Антиэстрогенлар; ароматаза ингибиторлари)
Гормон резистент ўсмалар		
Менструация кузатилувчилар	CDK4/6 ингибиторлари +Фулвестрант	Кимё терапия

Постменопауза	CDK4/6 ингибиторлари +Фулвестрант	Кимё терапия
---------------	--------------------------------------	--------------

Молекуляр-биологик субтипига қараб адъювант/неоадъювант* систем терапия

1. Люминал А тип.

Эрта КБСда (T1-2N0M0) гормон терапияси фақат оғир ҳамроҳ касалликлар мавжуд бўлганда ва максимал таъсирга эришилгунга қадар жарроҳлик даволашга мутлақ қарши кўрсатмалар мавжуд бўлганда, сўнгра нур терапияси билан амалга оширилади.

T2-4N1-3M0 маҳаллий - тарқалган нооперабел КБСда антиэстрогенлар ва ароматаза ингибиторлари билан гормон терапиясини буюриш тавсия этилади, ҳар 3 ойда клиник ва инструментал баҳолаш билан максимал таъсирга эришилгунга қадар даволанишни амалга ошириш тавсия этилади.

* Кўпгина ҳолларда адъювант/неоадъювант кимётерапияни тайинлаш (гормон терапиясига қўшимча равишда) камида иккита параметр мавжуд бўлганда мумкин:

- Тарқалган жараёнда (≥ 4 та шикастланган регионар лимфа тугунлар; $\geq T3$);
- G III;
- кичик ёш;
- ҳомиладорликнинг мавжудлиги;
- ўтказилган неоадъювант гормон терапиядан сўнг қайта биопсия/амалиётдан кейинги материални дастлабки Ki67 кўрсаткичларини ошиши.

2. Люминал В (HER2 манфий) тип. Гормонотерапия + кўпчилик ҳолатларда кимё терапия;

- T1a (≤ 5 мм) ва N0 да: фақат адъювант гормонотерапия. Бошқа ҳолатларда, гормон терапияга қўшимча равишда антрациклин- ва таксан сақловчи схемаларда кимётерапия;
- адъювант кимётерапия режимига платина қатори дориларни фақат BRCA1/2 ген мутацияси мавжуд бўлганда қўшиш.

3. Люминал В (HER2 мусбат) тип. Кимё терапия + анти-HER2 терапия+ гормонотерапия;

- T1a (≤ 5 мм) ва N0 да: фақат адъювант гормон терапия; кимё терапия ва трастузумаб кўрсатилмаган;
- T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) ва N0 да: эхтимол паклитаксел билан (антрациклинларсиз) кимё терапия трастузумаб билан бирга (кейинчалик

гормонотерапия билан);

- T2-T4 (> 20 мм) ёки N+ да: биринчи этапда антрациклинлар, кейинчалик таксанлар + трастузумаб ± пертузумаб (кейинчалик гормонотерапия билан);
- антрациклинларни буюришга қарши кўрсатмалар бўлганда ТСН ёки ТСНР режими тавсия қилиниши мумкин;

4. **HER2 мусбат (но люминал) тип.** Кимё терапия + анти-HER2 терапия.

- T1a (≤ 5 мм) ва N0 да: системали терапия кўрсатилмаган;
- T1b (> 5 мм, лекин ≤ 10 мм) ва N0 да: эхтимол таксанлар билан (антрациклинларсиз) кимё терапия трастузумаб билан биргаликда;
- T1c-T4 (> 10 мм) ёки N+ да: биринчи босқичда антрациклинлар, кейинчалик таксанлар + трастузумаб ± пертузумаб;

• RCB II ёки RCB III да – трастузумаб эмтанзин;

- антрациклинларни буюришга қарши кўрсатмалар бўлганда ТСН ёки ТСНР режими тавсия қилиниши мумкин;

5. **Уч карра негатив (дуктал) тип.** Антрациклинлар ва таксанларни ўз ичига олувчи кимё терапия;

- T1a (≤ 5 мм) ва N0 да: системали терапия кўрсатилмаган;
- адъювант кимётерапия режимига платина қатори дориларни фақат BRCA1/2 ген мутацияси мавжуд бўлганда қўшиш.

*тўла кўламда неоадъювант кимё терапия олган беморларга адъювант кимё терапия тавсия этилмайди (тўла патоморфологик самарага эришилганда). Неоадъювант кимё терапияси бирон сабабга кўра операциядан олдин тўлиқ бажарилмаган ҳолларда, етишмаётган курсларни операциядан кейинги даврда ўтказиш тавсия этилади. Антрациклинлар ва таксанлар билан неоадъювант кимётерапиясини тўлиқ қабул қилган уч карра салбий фенотибли (салбий ER, PR ва HER2) СБС бўлган беморларда қолдиқ ўсма мавжуд бўлганда капецитабин билан ёрдамчи кимё терапияси (2000 мг/м² 1-14 кунларда 3-кун 6 ой давомида) буюрилиши мумкин.

- Неоадъювант режим*: пембролизумаб 200 мг (21 кунда 1 марта) + паклитаксел (хар хафта) + карбоплатин (3 хафтада 1 марта) – жами 4 цикл, кейинчалик пембролизумаб 200 мг (21 кунда 1 марта) + доксорубицин/эпирубицин + циклофосфамид – жами 4 цикл
- Адъювант режим*: пембролизумаб билан монотерапия: 200 мг 21 кунда 1 марта – 9 цикл.

HER2-манфий кўкрак беги саратонини нео- ва адъювант кимё терапияси режимлари.

1. доксорубицин 60 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 курс (AC)*.
2. AC х 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл, кейинчалик
 - доцетаксел 75-100 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 курс, ёки
 - паклитаксел 80 мг/м² в/и ҳар ҳафта, 12 юбориш, ёки
 - паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 курс.
3. AC х 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл, кейинчалик
 - доцетаксел 75-100 мг/м² в/и 1-кун + карбоплатин AUC 5-6 в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 курс**, ёки
 - паклитаксел 80 мг/м² в/и ҳар ҳафта + карбоплатин AUC 2 в/и в ҳар ҳафта, 12 юбориш**, ёки
 - паклитаксел 80 мг/м² в/и ҳар ҳафта + карбоплатин AUC 5-6 в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 курс**, ёки
 - паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун + карбоплатин AUC 5-6 в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 курс**.
4. AC 1-кун, **ҳар 2 ҳафтада**, 4 курс*†. 3 дан 8-кунлар, ҳар курсда КСФ буюрилади – граноцит 33,6 млн.МЕ т/о . кейинчалик
 - паклитаксел 80мг/м² ҳар ҳафта, 12 ҳафта, ёки
 - доцетаксел 75-100мг/м² 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 курс, ёки
 - паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 курс.
 - BRCA1,2 мутацияси кузатилганда таксанлар билан бўлган режимга платина препаратларини қўшиш мумкин – цисплатин 75мг/м² ёки карбоплатин AUC 5-6 – 4 курс.
5. циклофосфамид 100 мг/м² ичишга 1-чи – 14-кунлар + метотрексат 40 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар + 5-фторурацил 600 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар 4 ҳафтада 1 марта, 4-6 курс***.
6. доцетаксел 75 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4-6 курс***.
7. доцетаксел 75 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + доксорубицин 50мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + циклофосфамид 500мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4-6 курс. Г-КСФ (филграстим, граноцит, ленограстим) препаратлари билан қўллов фонида бажарилади.

* доксорубицин қилиш имконсиз бўлганда ёки қарши кўрсатмалар бўлса, эпирубицин 75-100мг/м2 в/и чомчилаб 1-кун препаратига илмаштириш мумкин.

** BRCA-ассоциирланган КБСда.

† Бу рецидивланиш хавфи юқори бўлган, КБС нинг шиш-инфилтратив шакли ва маҳаллий тарқалган КБС бўлган ёш беморлар учун устувордир.

*** антрациклинларларни буюришга қарши кўрсатмалар бўлганда.

HER2-мусбат кўкрак беги саратони беморларида нео- ва адъювант кимё терапия реислари:

16-жадвал. HER2- мусбат КБС ни неoadъювант дори терапияси тавсия этилган режимлари [9]

$AC \times 4 \rightarrow (D + \text{трастузумаб})$ $\times 4^{1,5,6,7}$	<p>AC (доксорубицин 60 мг/м2 в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м2 в/и 1-кун) 3 ҳафтада 1 марта, 4 курса → доцетаксел 75 мг/м2 в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл</p>
$AC \times 4 \rightarrow (P + \text{трастузумаб})$ $\times 12^{1,5,6,7,9}$	<p>AC (доксорубицин 60 мг/м2 в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м2 в/и 1-кун) 3 ҳафтада 1 марта, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м2 в/и ҳар ҳафта, 12 юбориш + трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта 12 юбориш</p>
$AC \times 4 \rightarrow (P + \text{трастузумаб})$ $\times 4^{1,5,6,7}$	<p>AC (доксорубицин 60 мг/м2 в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м2 в/и 1-кун) 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл → паклитаксел 175 мг/м2 в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта 4 цикл</p>
$DCH \times 6^{6,7}$	<p>Доцетаксел 75 мг/м2 в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + карбоплатин AUC-6 в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 6 цикл</p>
$AC \times 4 \rightarrow (P + \text{трастузумаб})$	<p>AC (доксорубицин 60 мг/м2 в/и 1-кун +</p>

$\times 12$ 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9	циклофосфамид 600 мг/м ² в/и 1-кун) 2 ҳафтада 1 марта, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/и ҳар ҳафта, 12 юбориш + трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта 12 юбориш
АС $\times 4$ → (P + трастузумаб) $\times 4$ 1, 2, 3, 5, 6, 7	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м ² в/и 1-кун) 2 ҳафтада 1 марта, 4 цикл → паклитаксел 175 мг/м ² в/и 1-кун 2 ҳафтада 1 марта, 4 цикл + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и ҳар ҳафта, 8 юбориш
АС $\times 4$ → (D + трастузумаб + пертузумаб) $\times 4$ 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м ² в/и 1-кун) 2-3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл → доцетаксел 75 мг/м ² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + пертузумаб 420 мг (юклама доза 840 мг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл
(DCH + пертузумаб) $\times 6$ ^{4,6,7,8,10}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + карбоплатин АУС-6 в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + пертузумаб 420 мг (юклама доза 840 мг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 6 цикл

¹ Доксорубицин курс дозаси 90–100 мг/м² бўлган эпирубицинга алмаштириш мумкин (режим ЕС).

² кимё препаратларни зичлашган юбориш режимларини тез пролиферацияловчи (юқори Кi67) КБС шаклларида буюриш мумкин.

³ Г-КСФни профилактик буюриш тавсия этилади (филграстим 5 мкг/кг т/о кимё препаратлар юбориш тўхтатилгандан 24–72 соат кейин ва нейтрофиллакр сонининг меъёрлашиши кузатилгунча ёки пэгфилграстим 6 мг ёки эмпэгфилграстим 7,5 мг т/о, кимё препаратларни юбориш якунлангандан камида 24 соат ўтгач, ёки юборилишидан камида 14 кун аввал).

⁴ Антрациклинлар ва таксанларни буюришга қарши кўрсатмалар бўлганда.

- ⁵ Кардиотоксиклик хавфи юқори бўлганлиги сабабли антрациклинларни (доксорубицин, эпирубицин) ва антиHER2 препаратларини (трастузумаб, пертузумаб) бир вақтда юбориш тавсия этилмайди; антрациклин ва/ёки трастузумаб билан даволашдан олдин ва пайтида 3 ойда 1 марта ЧҚОФ мониторинги ЭхоКГ ёрдамида мониторинг зарур (ёки кўпроқ кўрсатмалар бўлганда).
- ⁶ Анти-HER2 препаратларни (трастузумаб, пертузумабни) юборилиши безантрациклин таксан-сақловчи режим билан бир вақтда бошланиши керак.
- ⁷ Трастузумабнинг т/о юборилувчи 600 мг / 5 мл дозали дори шаклини қўллаш мумкин (бемор тана вазнидан қатъий назар) 3 ҳафтада 1 марта; юклама доза талаб этилмайди.
- ⁸ $\geq T2$ ёки N+ ўсмаларда неоадъювант терапия сифатида қўлланилиши мумкин.
- ⁹ Паклитакселни ҳар ҳафталик юборишда стандарт премедикация ҳажми қисқартирилиши мумкин (даволовчи шифокор эътиборига ҳавола) ва қуйидаги схемада қилинади: 1–2-курслар — дексаметазон 10 мг м/о ёки ичишга паклитаксел юборилишидан 12 ва 6 соат олдин, H1 рецепторлари блокаторлари (дифенгидрамин 50 мг ёки аналоглари эквивалент дозалари) в/и тез паклитаксел юборилишидан 30–60 минут олдин, H2 рецепторлар блокаторлари (фамотидин 50 мг ёки аналогларининг эквивалент дозалари) в/и тез паклитаксел юборилишидан 30–60 минут олдин. Дастлабки 2 курсда гиперсезгирлик реакцияси кузатилмаса, кейинчалик дексаметазон 8 мг в/и паклитаксле юборилишидан 30–60 минут олдин юборилиши мумкин. H1 / H2 гистамин рецепторлари блокаторлари эса — гиперсезгирлик реакцияси кузатилсагина қилинади. Паклитаксел юборилиши АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л ва тромбоцитлар сони $\geq 100,0 \times 10^9$ /л бўлганда амалга оширилади.
- ¹⁰ Пертузумаб ва трастузумабни гиалуронидаза билан (бемор тана вазнидан қатъий назар) фиксацияланган комбинациясини тери остига 1200 мг пертузумаб/600 мг трастузумаб юклама дозаси билан ва қўлловчи доза (ҳар 3 ҳафтада) 600мг пертузумаб/600мг трастузумаб қўллаш мумкин.

17-жадвал. HER2-мусбат КБСни адъювант дори терапияси тавсия этилган режимлари [9].

<p>АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4^{1,2,3,4}</p>	<p>АС (доксорубицин 60 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и 1-кун) 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл → доцетаксел 75 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1</p>
---	--

	марта; кейинчалик — трастузумаб 6 мг/кг в/и 3 ҳафтада 1 марта умумий давомийлиги 12 ҳафтагача
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 1, 2, 3, 4, 10	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/и в 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м ² в/и в 1-кун) 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл → паклитаксел 80 мг/м ² в/и ҳар ҳафта, 12 юбориш + трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта 12 юбориш, кейинчалик — трастузумаб 6 мг/кг в/и 3 ҳафтада 1 марта умумий давомийлиги 12 ҳафтагача
(P + трастузумаб) × 12 ^{5,10}	Паклитаксел 80 мг/м ² в/и ҳар ҳафта, 12 юбориш + трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта 12 юбориш; кейинчалик — трастузумаб 6 мг/кг в/и 3 ҳафтада 1 марта умумий давомийлиги 12 ҳафтагача
(DC + трастузумаб) × 4 ^{5,6}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/и в 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м ² в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл; кейинчалик — трастузумаб умумий давомийлиги 12 ҳафтагача
DCH × 6 ^{2, 3, 4}	Доцетаксел 75 мг/м ² в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + карбоплатин АУС-6 в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 6 цикл; кейинчалик — трастузумаб 6 мг/кг в/и 3 ҳафтада 1 марта умумий давомийлиги 12 ҳафтагача
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10	АС (доксорубицин 60 мг/м ² в/и в 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м ² в/и в 1-кун) 2 ҳафтада 1 марта, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² в/и ҳар ҳафта, 12 юбориш + трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта 12 юбориш, кейинчалик — трастузумаб 6 мг/кг в/и 3 ҳафтада 1 марта умумий давомийлиги 12 ҳафтагача

<p>АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4 1, 2, 3, 4, 6, 7</p>	<p>АС (доксорубицин 60 мг/м² в/и в 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и в 1-кун) 2 ҳафтада 1 марта, 4 цикл → паклитаксел 175 мг/м² в/и в 1-кун 2 ҳафтада 1 марта, 4 цикл + трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта; кейинчалик — трастузумаб 6 мг/кг в/и 3 ҳафтада 1 марта умумий давомийлиги 12 ҳафтагача</p>
<p>АС × 4 → (таксанлар + трастузумаб + пертузумаб) × 4^{1, 2, 3, 8, 10}</p>	<p>АС (доксорубицин 60 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и 1-кун) 3 ҳафтада 1 марта, 4 цикл → таксанлар (доцетаксел 75 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада. 4 цикл ёки паклитаксел 80 мг/м² в/и ҳар ҳафта 12 юбориш) + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + пертузумаб 420 мг (юклама доза 840 мг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта; трастузумаб ва пертузумабнинг умумий юборилиш вақти 12 ойни ташкил этади.</p>
<p>(DCH + пертузумаб) × 6 2, 3, 8, 10</p>	<p>Доцетаксел 75 мг/м² в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + карбоплатин АУС-6 в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза 8 мг/кг) в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + пертузумаб 420 мг (юклама доза 840 мг) в/и в 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 6 цикл; о трастузумаб ва пертузумабнинг умумий юборилиш вақти 12 ойни ташкил этади.</p>
<p>Трастузумаб-эмтанзин × 14⁹</p>	<p>Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, до 14 цикл</p>

¹ Доксорубицин курс дозаси 90–100 мг/м² бўлган эпирубицинга алмаштириш мумкин (режим ЕС); Кардиотоксиклик хавфи юқори бўлганлиги сабабли антрациклинларни (доксорубицин, эпирубицин) ва антиHER2 препаратларини (трастузумаб, пертузумаб) бир вақтда юбориш тавсия этилмайди; антрациклин ва/ёки трастузумаб билан даволашдан олдин ва пайтида 3 ойда 1 марта ЧҚОФ мониторинги ЭхоКГ ёрдамида мониторинг зарур (ёки кўпроқ кўрсатмалар бўлганда).

² Анти-HER2 препаратларни (трастузумаб, пертузумабни) юборилиши безантрациклин таксан-сақловчи режим билан бир вақтда бошланиши керак.

³ Трастузумабнинг т/о юборилувчи 600 мг / 5 мл дозали дори шаклини қўллаш мумкин

(бемор тана вазнидан қатъий назар) 3 ҳафтада 1 марта; юклама доза талаб этилмайди.

⁴ Трастузумаб билан адъювант терапиянинг давомийлиги, неоадъювант терапия ўтказилган ҳолда операциядан олдинги босқични ҳам ҳисобга олган ҳолда 12 ойни ташкил этади.

⁵ Ушбу режимни T1b, c (> 5 мм, лекин ≤ 20 мм) ва N0 да қўллашни кўриб чиқиш тавсия этилади.

⁶ Г-КСФни профилактик буюриш тавсия этилади (филграстим 5 мкг/кг т/о кимё препаратлар юбориш тўхтатилгандан 24–72 соат кейин ва нейтрофиллакр сонининг меъёрлашиши кузатилгунча ёки пэгфилграстим 6 мг ёки эмпэгфилграстим 7,5 мг т/о, кимё препаратларни юбориш якунлангандан камида 24 соат ўтгач, ёки юборилишидан камида 14 кун аввал).

⁷ кимё препаратларни зичлашган юбориш режимларини тез пролиферацияловчи (юқори Kі67) КБС шаклларида буюриш мумкин.

⁸ Режим неоадъювант дори терапияси олмаган N2–3 беморларига тавсия этилади ва пертузумаб трастузумаб билан биргаликда 12 ой давомида қўлланилади.

⁹ Антрациклин ва/ ёки таксанлар ва трастузумаб (\pm пертузумабом) билан стандарт ҳажмда неоадъювант ХТ олган, кўкрак безида инвазив резидуал ўсмаси бор, урТ $\geq 1b$ ёки урN + ёки RCB II–III га мос келувчи беморларга тавсия этилади. В исслeдoвaнии KATHERINE тадқиқотида адъювант ГТ ва адъювант НТ трастузумаб эмтанзин юборилиши билан биргаликда ўтказилган. Токсиклик туфайли трастузумаб-эмтанзин юборилиши эрта тугатилган тақдирда, трастузумаб юборилиши анти-HER2 терапиясининг умумий давомийлиги, шу жумладан операциядан олдинги босқични қўшиб ҳисоблаганда, 1 йилгача давом эттирилиши керак.

¹⁰ Пертузумаб ва трастузумабни гиалуронидаза билан (бемор тана вазнидан қатъий назар) фиксацияланган комбинациясини тери остига 1200 мг пертузумаб/600 мг трастузумаб юклама дозаси билан ва қўлловчи доза (ҳар 3 ҳафтада) 600мг пертузумаб/600мг трастузумаб қўллаш мумкин.

HR и HER-2-манфий (уч карра негатив) кўкрак бези саратонини нео- ва адъювант химиоиммунотерапия режимлари:

1. Неоадъювант режим: Пембролизумаб 200 мг ҳар 21 кунда 1 марта Паклитаксел ва Карбоплатин билан комбинацияда (4 курс), кейинчалик Пембролизумаб 200 мг ҳар 21 кунда 1 марта Доксорубицин ёки Эпирубицин ва Циклофосфамид билан комбинацияда (4 курс).

2. Адъювант режим: Пембролизумаб билан монотерапия 200 мг, ҳар 21 кунда 1 марта (9 курс).

КБСни адъювант (неoadъювант) гормонотерапияси. Пременопауза ёшидаги бемоларнинг гормонал терапияси.

Тизимли кимётерапия тугагандан сўнг ва ҳайз функцияси давом этса, икки томонлама овариэктомия ва ЛГГ рилизинг гормон агонистларини тайинлаш билан тухумдонлар функциясининг тўхтатилиши кўрсатилади ва сўнгра антиэстроген 5 йил давомида тайинланади. ПХТ курсларини олгандан ва қондаги эстрадиол даражасини аниқлагандан сўнг, ҳайз кўриш функцияси тугагандан сўнг, ҳақиқий менопаузани тасдиқлаш учун антиэстрогенлар буюрилади.

1. Тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни, 5 йил давомида.
2. Тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни, 10 йил давомида, ҳеч бўлмаса 1 та ёмон прогноз омили мавжуд бўлганда:
 - ёши ≤ 35 ёш;
 - адъювант кимё терапиядан сўнг тухумдонлар фаолияти сақланиб қолса;
 - Т3–4;
 - ≥ 4 қўлтиқ ости лимфа тугунларининг шакастланиши;
 - G III;
 - HER2 мусбат, юқори Ki67.
3. Тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни, 5 йил давомида, кейинчалик ароматаза ингибиторлари (летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни, ёки анастрозол 1 мг/сут. ичишга ҳар куни, ёки эксеместан 25 мг/сут. ичишга ҳар куни) 5 йил давомида. Тамоксифен қабул қилишни якунлаш вақтида турғун менопаузага эришган беморлар учун, ҳеч бўлмаса 1 та ёмон прогноз омили мавжуд бўлганда:
 - ёши ≤ 35 ёш;
 - адъювант кимё терапиядан сўнг тухумдонлар фаолияти сақланиб қолса;
 - Т3–4;
 - ≥ 4 қўлтиқ ости лимфа тугунларининг шакастланиши;
 - G III;
 - HER2 мусбат, юқори Ki67.
4. Овариал супрессия¹ + тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни /ароматаза ингибиторлари (летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни, ёки анастрозол 1 мг/сут. ичишга ҳар куни, ёки эксеместан 25 мг/сут. ичишга ҳар куни) 5 йил давомида. Адъювант кимё терапия ўтказишга кўрсатмалар бўлганда ва кимё терапия

тугугандан сўнг тухумдонлар фаолияти сақланиб қолган ҳолатларда.

5. Абемациклиб* 150 мг суткасига 2 маҳал эндокрин терапия билан комбинацияда гормонал рецепторлари мусбат бўлган (HR+) ва 2 тип одам ўсиш эпидермал омили (HER2) рецепторлари манфий, эрта босқичларда регионар лимфа тугунларининг зарарланиши билан ва рецидив ривожланиши ҳавфи юқори бўлган кўкрак беши саратонини адъювант даволаш учун (* ушбу кўрсатмани регистрацияси кутилмоқда).

Пре- ва перименопауза босқичидаги аёлларда ароматаза ингибиторлари билан эндокрин терапия рилизинг-гормоннинг лютеинлаштирувчи гормони агонистини тайинлаш билан комбинацияланиши керак.

¹ Овариал супрессияга эриши учун қуйидаги усуллардан фойдаланиш мумкин:

- хирургик кастрация (билатерал овариэктомия); энг самарали усул бўлиб, тухумдонлар фаолиятини қайтмас ўчиради;
- медикаментоз (ЛГРГ аналоглари: гозерелин 3,6 мг м/о, т/о 28 кунда 1 марта ёки 10,8мг т/о 12 ҳафтада 1 марта; ёки бусерелин 3,75 мг м/о 28 кунда 1 марта; ёки лейпрорелин 3,75 мг м/о 28 кунда 1 марта): қайтар тухумдонлар фаолиятини бостириш чақиради; ҳар доим ҳам тухумдонлар фаолиятини тўлиқ бостириш имконини бермайди, айниқса ёш аёлларда.

Тухумдонларнинг тўлиқ бостирилишини тасдиқлаш учун қон зардобиди эстрадиолни аниқлаш керак; ЛГРГ аналоглари билан даволаш пайтида ФСГни аниқлаш информатив эмас; ароматаза ингибиторлари ЛГРГ аналогларини биринчи марта юборишдан 6-8 ҳафта ўтгач бошланиши керак. ЛГРГ аналоглари ҳар ойда юборилади.

- нур кастрация; тухумдонлар фаолиятини қайтмас ўчирилишини чақиради.

Овариал супрессиянинг оптимал усули аниқланмаган, одатда у 2-5 йилга буюрилади.

Менопаузал ёшдаги беморлардаги КБСни гормонотерапияси

1. Тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни, 5 йил давомида.
2. Ароматаза ингибиторлари (летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни, ёки анастрозол 1 мг/сут. ичишга ҳар куни, ёки эксеместан 25 мг/сут. ичишга ҳар куни) 5 йил давомида. ҳеч бўлмаса 1 та ёмон прогноз омили мавжуд бўлганда:
 - ёши ≤ 35 ёш;
 - адъювант кимё терапиядан сўнг тухумдонлар фаолияти сақланиб қолса;
 - Т3–4;
 - ≥ 4 қўлтиқ ости лимфа тугунларининг шакастланиши;

- G III;
 - HER2 мусбат, юқори Ki67.
3. Тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни, 10 йил давомида. ҳеч бўлмаса 1 та ёмон прогноз омили мавжуд бўлганда:
- ёши ≤ 35 ёш;
 - адъвант кимё терапиядан сўнг тухумдонлар фаолияти сақланиб қолса;
 - T3–4;
 - ≥ 4 қўлтиқ ости лимфа тугунларининг шакастланиши;
 - G III;
 - HER2 мусбат, юқори Ki67.
4. Тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни, 5 йил давомида, кейинчалик ароматаза ингибиторлари (летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни, ёки анастрозол 1 мг/сут. ичишга ҳар куни, ёки эксеместан 25 мг/сут. ичишга ҳар куни) 5 йил давомида. Тамоксифен қабул қилишни яқунлаш вақтида турғун менопаузага эришган беморлар учун, ҳеч бўлмаса 1 та ёмон прогноз омили мавжуд бўлганда:
- ёши ≤ 35 ёш;
 - адъвант кимё терапиядан сўнг тухумдонлар фаолияти сақланиб қолса;
 - T3–4;
 - ≥ 4 қўлтиқ ости лимфа тугунларининг шакастланиши;
 - G III;
 - HER2 мусбат, юқори Ki67.
5. Абемациклиб* 150 мг суткасига 2 маҳал эндокрин терапия билан комбинацияда гормонал рецепторлари мусбат бўлган (HR+) ва 2 тип одам ўсиш эпидермал омили (HER2) рецепторлари манфий, эрта босқичларда регионар лимфа тугунларининг зарарланиши билан ва рецидив ривожланиши ҳавфи юқори бўлган кўкрак бези саратонини даволаш учун – 2 йил давомида узлуксиз ёки рецидив пайдо бўлгунча ёки чидаб бўлмас токсиклик ривожленгунча.

РЕЦИДИВ ВА МЕТАСТАТИК КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ

- КБСнинг люминал А типда биринчи босқичда антиэстрогенлар билан ёки постменопаузада ароматаза ингибиторлари билан гормон терапия қилинади. Бунда кимё терапия самараси даво бошлангандан энг камида 3 ойдан сўнг баҳоланиши керак. Гормон терапиясининг I линияси фонида касалликнинг прогрессияси кузатилса, II, кейин III кимётерапия линиясига ўтказилади.

- мКБСда кимё терапия ЭР ва ПР манфий, шунингдек юқори даражали Ki67>20% ва Her-2/neu (3+) беморларга буюрилади.
- I линия кимё терапия сифатида антрациклин-сақловчи схемалар қўлланилади: AC, FAC, FEC, CAF, AT, CT.
- Жараён прогрессияланишида таксанлар, винорельбин, капецитабин, платина препаратлари, гемцитабин сақловчи 2-3 линия химиотерапияси қўлланилади.
- Антрациклинларга қарши кўрсатма бўлганда CMF, капецитабин билан монотерапия қўлланилади.
- **Юқори хавф:** тез прогрессияланувчи касалликли, висцерал шикастланишли, гормон манфий рецепторли беморлар:
 - 1) FAC, CAF, AT, CT, капецитабин;
 - 2) жараён прогрессияланишида таксан препаратлари билан 2-3 линия кимё терапиясини ўтказиш;
 - 3) таксанларга резистентликда схемага капецитабин, гемцитабин, винорельбин, платина препаратлари, липосомал доксорубицин қўшилади. Химиопрепаратлар комбинацияда ёки монорежимда қўлланилиши мумкин, шунингдек Her-2-neu гиперэкспрессиясида таргет препаратлари (трастузумаб, лапатиниб) билан бирга қўлланилиши мумкин;
 - 4) химиопрепаратлар комбинацияда ёки монорежимда, шунингдек, Her-2-neu гиперэкспрессиясида таргет препаратлари (пертузумаб+ трастузумаб+ доцетаксел (мКБС нинг 1-линия терапияси), трастузумаб, лапатиниб) билан комбинацияда қўлланилиши мумкин;
 - 5) қисман ёки манфий жавобда КБСга сезгир препаратлар билан проба курслари давом эттирилади;
 - 6) ўсмага қарши терапиянинг барча йўналишларига жавоб бўлмаса, беморлар қўллаб-қувватловчи терапиясига ўтказилади (В тоифа).

Рецидив ва метастатик КБСда тавсия этиладиган кимё терапия режимлари.

Афзал монорежимлар:

антрациклинлар:

- Доксорубицин 60–75 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада ёки 20 мг/м² в/и ҳар ҳафта;
- пегилирланган липосомал доксорубицин 50 мг/м² в/и 1-кун ҳар 4 ҳафтада (антрациклинлар буюрилишига қарши кўрсатмалар мавжуд бўлганда);

таксанлар:

- Паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада, ёки 80 мг/м² в/и ҳар ҳафта;

Антиметаболитлар:

- Капецитабин 2000-2500 мг/м² ичишга 1-чи–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада;
- Гемцитабин 800-1200 мг/м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-кунлар ҳар 3 ҳафтада;

Микронайчалар ингибиторлари:

- Винорельбин 25 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар в/и ҳар 3 ҳафтада;
- Эрибулин 1,4 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар ҳар 3 ҳафтада;

PARP ингибиторлари:

- Олапариб 300 мг ичишга , кунига 2 марта, ҳар 28 кунда (BRCA мутацияси мавжуд бўлганда).

Бошқа монорежимлар:

- Циклофосфамид 50 мг/сут. ичишга ҳар куни 1-21 кунлар, ҳар 28 кунда;
- Карбоплатин АУС 6 в/и 1-кун ҳар 3-4 ҳафтада;
- Доцетаксел 60–100 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
- Альбумин-боғланган паклитаксел 260 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада, ёки 100-125 мг/м² в/и 1,8, ва 15-кунлар, ҳар 28 кунда;
- Цисплатин 75 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
- Эпирубицин 60–90 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
- Винорелбин** 25 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар в/и ҳар 3 ҳафтада;
- Винорелбин** 60 мг/м² ичишга 1-чи, 8-чи, 15-кунлар; 22-кундан – 80 мг/м² ҳафтада 1 марта;
- Иксабепилон 40 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада (антрациклин, таксан, капецитабинга резистентликда).

Комбинирланган режимлар:

1. САҒ: циклофосфамид 100 мг/м² ичишга 1-чи–14-кунлар + доксорубицин 30 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар, 5-фторурацил 500 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар ҳар 4 ҳафтада;
2. ҒАС: 5-фторурацил 500 мг/м² в/и 1-кун + доксорубицин 50 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 500 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
3. ҒЕС: 5-фторурацил 500 мг/м² в/и 1-кун + эпирубицин 50-100 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 500 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
4. АС: доксорубицин 60 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и 1-кун

- хар 3 ҳафтада;
5. ЕС: эпирубицин 75 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
 6. СМФ: циклофосфамид 100 мг/м² ичишга 1-чи–14-кунлар + метотрексат 40 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар + 5-фторурацил 600 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар ҳар 4 ҳафтада;
 7. Доцетаксел 75 мг/м² в/и 1-кун + капецитабин 1900мг/м² ичишга в 1–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада;
 8. GT: паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун + гемцитабин 1250 мг/м² в/и 1-чи, 8-чикунлар ҳар 3 ҳафтада;
 9. Гемцитабин 1000 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар + карбоплатин АUC-2 в/и 1-чи, 8-кунлар, ҳар 3 ҳафтада;
 10. Паклитаксел 80 мг/м² в/и + карбоплатин АUC-2 в/и ҳар ҳафта (ёки карбоплатин АUC5-6 ҳар 3 ҳафтада, ёки цисплатин 75мг/м² ҳар 3 ҳафтада);
 11. Паклитаксел 90 мг/м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-кунлар + бевацизумаб 10мг/кг 1-чи ва 15-кунлар, ҳар 4 ҳафтада;
 12. Циклофосфамид 50 мг/сут. ичишга ҳар куни + метотрексат 2,5 мгдан ичишга кунига 2 маҳал ҳар ҳафтанинг 1-чи и 2-кунлари (метроном режим);
 13. Капецитабин 2000 мг/м²/сут ичишга 1-14-кунлар + винорелбин 25 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар ҳар 3 ҳафтада
 14. Винорелбин 25 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар + трастузумаб 8 мг/кг 1 юбориш, кейинчалик 6 мг/кг ҳар 3 ҳафтада

HER2-манфий КБСни химиоиммунотерапияси

- Альбумин-боғланган паклитаксел 100 мг/м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-чи кунлар + атезолизумаб 840 мг в/и 1-чи ва 15-чи кунлар ҳар 4 ҳафтада ёки 1200 мг в/и 3 ҳафтада 1 марта ёки 1680 мг в/и 1-чи кун ҳар 4 ҳафтада (Уч карра негатив КБС беморларида иммунокомпетент ҳужайраларида PD-L1 \geq 1 % экспрессиясида биринчи линия терапияси сифатида.

Изоҳ: нео- / адъювант кимё терапия якунлангандан 1 йил ўтмасдан ва ундан сўнг прогрессияланган уч карра негатив кўкрак беи саратони беморлари учун даволашнинг биринчи линияси сифатида PD-L1 нинг \geq 1 % иммунокомпетент ҳужайралар экспрессиясида (иммунокомпетент ҳужайраларда PD-L1 нинг экспрессиясини Ventana SP142 тести ёрдамида ўтказиши тавсия этилади).

HR ва HER-2 негатив рецидивланувчи норезектабел КБСни даволаш учун (маҳаллий, регионар), ёки 4 босқич КБС (M1) да терапиянинг 1-чи линияси

сифатида, валидирланган тест ёрдамида ўсма хужайралари томонидан PD-L1 (CPS \geq 10) мусбат экспрессияси кузатилган тақдирда, қуйидаги комбинацияларни қўллаш тавсия этилади [13-15];

1. Пембролизумаб 200 мг, ҳар 21 кунда 1 марта; Паклитаксел 90 мг/м² (Альбумин-боғланган паклитаксел 100 мг/м²), 1-чи, 8-чи, 15-чи кунлар, ҳар 28 кунда.
2. Пембролизумаб 200 мг, ҳар 21 кунда 1 марта; Гемцитабин 1000 мг/м², 1-чи, 8-чи кунлар, ҳар 21 кунда; Карбоплатин АУС 2, 1-чи, 8-чи кунлар, ҳар 21 кунда.

Таргет (анти-HER2) терапия

1. I линия

Трастузумаб + пертузумаб + таксанлар (I линия даволашнинг мақсадга мувофиқ режими): трастузумаб 6 мг / кг (юклама доза 8 мг / кг) в/в в 1-чи кун 3 ҳафтада 1 марта + пертузумаб 420 мг (юклама доза 840 мг) в/и 1-чи кун 3 ҳафтада 1 марта + таксанлар (доцетаксел 75 мг / м² в /и 1-чи кун 3 ҳафтада 1 марта 6 курс ёки паклитаксел 80 мг / м² в/и ҳар ҳафта 18 юборилиш ёки паклитаксел 175 мг / м² в/и 1-чи кун 3 ҳафтада 1 марта 6 цикл); таксанлар билан кимё терапияни яқунлагандан сўнг — анти-HER2-терапияни трастузумаб 6 мг / кг в/и 1-кун3 ҳафтада 1 марта ва пертузумаб 420 мг в /и 1-чи кун 3 ҳафтада 1 марта билан прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача давом эттириш. ^{2,3,4}

2. II линии и последующие линии:

- трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг / кг в /и 1-чи кун 3 ҳафтада 1 марта прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача ⁵

- трастузумаб 2 мг / кг (юклама доза 4 мг / кг) в/и ҳар ҳафта ёки 6 мг / кг (юклама доза 8 мг / кг) в /и 1-чи кун 3 ҳафтада 1 марта (\pm пертузумаб 420 мг (юклама доза 840 мг) в /и 1-чи кун 3 ҳафтада 1 марта, агар аввал буюрилмаган бўлса) қуйидаги кимё терапия режимлари билан биргаликда^{1,2}:

- паклитаксел 80 мг / м² в/и 1-чи, 8-чи ва 15-чи кунлар ҳар 4 ҳафтада + карбоплатин АУС2 в/и 1-чи, 8-чи ва 15-чи кунлар ҳар 4 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

- паклитаксел 80 мг / м² в/и ҳар ҳафта прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

- паклитаксел 90 мг / м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-чи кунлар ҳар 4 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача ⁷;

- доцетаксел 75 мг / м² в/и 1-чи кун ҳар 3 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

- винорелбин 25 мг / м² в/и 1-чи ва 8-чи кунлар в/и ҳар 3 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

– винорелбин 60 мг / м² ичишга 22-чи кундан — 80 мг / м² ҳафтасига 1 марта прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

– капецитабин 2000 мг / м² ичишга 1-чи–14-чи кунлар ҳар 3 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

– эрибулин 1,4 мг / м² в/и 1-чи ва 8-чи кунлар ҳар 3 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

– гемцитабин 800–1200 мг / м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-чи кунлар каждые 4 нед. прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

– гемцитабин 800–1000 мг / м² в/и 1-чи ва 8-чи кунлар + цисплатин 75 мг / м² в/и 1-чи кун (ёки карбоплатин АUC4–5 в/и 1-чи кун) ҳар 3 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

– циклофосфамид 50 мг ичишга ҳар куни + метотрексат по 2,5 мг ичишга кунига 2 маҳал ҳафтанинг ҳар 1-чи ва 2-чи кунлари (метроном режими) прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

– этопозид 100 мг ичишга 1-чи – 10-чи кунлар ҳар 3 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

• трастузумаб 2 мг / кг в/и ҳар ҳафта ёки 6 мг / кг в/и 3 ҳафтада 1 марта монотерапияда (химиотерапевтик препаратсиз) кимё препаратнинг чидаб бўлмас токсиклиги кузатилган тақдирда;

• лапатиниб 1250 мг ичишга ҳар куни + капецитабин 2000 мг / м² ичишга 1-чидан 1-чи кунгача ҳар 2 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

• лапатиниб 1000 мг ичишга ҳар куни + трастузумаб 2 мг / кг в/и ҳар ҳафта (юклама доза 4 мг / кг в/и) ёки 6 мг / кг (юклама доза 8 мг / кг) в/и 3 ҳафтада 1 марта прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача;

• трастузумаб дерукстекан 5,4 мг / кг в/и ҳар 3 ҳафтада прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача⁸. (*препарат ЎзРда регистрация қилингандан сўнг қўлланилади).

Эслатма: 1- норезектабел ёки метастатик HER2 паст экспрессияси бўлган (ИГХ+ ёки ИГХ2+/FISH/CISH-) КБС беморлари учун кимё терапиядан прогрессияланиш кузатилганда ёки агар рКБС туфайли адъювант кимё терапия вақтида ёки якунланганидан сўнг 6 ой давомида рецидив ривожланган тақдирда.

3. HER2-мусбат люминал кўкрак беzi саратони

ароматаза ингибиторлари + трастузумаб прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача

• ароматаза ингибиторлари + лапатиниб 1500 мг ичишга ҳар куни прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача

• ароматаза ингибиторлари + трастузумаб + лапатиниб 1000 мг ичишга ҳар куни прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача

- фулвестрант + трастузумаб прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача
- тамоксифен + трастузумаб прогрессияланиш ёки чидаб бўлмас токсикликкача.

Агар даво «трастузумаб (\pm пертузумаб) + химиотерапия» режими билан бошланмаган бўлса, 6 курс ХТ якунлангандан сўнг трастузумабга (\pm пертузумабга) ГТ қўшилиши мумкин.

¹ Трастузумабнинг тери ости шаклини қўлланилиши мумкин 600 мг / 5 мл дозада (беморнинг тана вазнидан қатъий назар) 3 ҳафтада 1 марта; юклама зоза талаб этилмайди. Трастузумаб тери остига юбориш шакли стационар босқичда ҳам (ХТ билан биргаликда), амбулатор босқичда ҳам (ХТ билан бирга ёки монорежимда) қўлланилиши мумкин.

² Пертузумаб ва трастузумабни гиалуронидаза билан препаратларини комбинациясини фиксацияланган комбинациясини қўллаш мумкин (беморнинг тана вазнидан қатъий назар) тери остига юбориш билан пертузумаб 1200 мг юклама дозаси билан /600 мг трастузумаб билан ва қўллаб қувватловчи доза билан (ҳар 3 ҳафтада) 600мг пертузумаб/600мг трастузумаб.

Кимётерапевтик блок якунлангандан сўнг терапия бутунлай амбулатор босқичда ўтказилиши мумкин, пертузумаб 600 мг+трастузумаб 600 мг тери ости юборилиши фиксацияланган дозаси билан. Фиксацияланган пертузумаб 1200мг ёки 600 мг+трастузумаб 600 мг комбинацияси тери остига юборилганда стационар босқичда ҳам (ХТ билан биргаликда), амбулатор босқичда ҳам (ХТ билан бирга ёки монорежимда) қўлланилиши мумкин.

³ Доцетаксел билан ХТ цикллари сонини 6 тадан ошириш рецидивсиз яшовчанликни ошишига олиб келмайди⁷⁹

⁴ Режим пертузумаб нео- / адъювант олмаган беморларга, шунингдек, пертузумаб нео-/адъювант режимда олган агар пертузумаб билан терапия якунлангандан касаллик прогрессияланишигача 1 йилдан кам вақт ўтган бўлса, тавсия этилиши мумкин.

⁵ Трастузумаб (\pm пертузумаб) қабул қилган беморлар учун; агар нео- ёки адъювант терапия якунланганидан 1 йилдан кам вақт ўтган бўлса, биринчи линия сифатида мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Даволашнинг битта режими фонида прогрессияланиш кузатилса, анти-HER2-препаратларни қўшиш билан бошқа режимга ўтиш керак бўлади.

Суяк структураларининг метастатик шикастланишида остеомодификацияловчи препаратлар

1. Бисфосфонатлар:

- Золедрон кислота 4 мг в/и, 15 дақиқа давомида ҳар 4 ҳафтада ёки ҳар 3 ойда;
- Памидрон кислота 90 мг в/и, 2-4 соат давомида ҳар 4 ҳафтада ёки ҳар 3 ойда.

Бифосфонатлардан фойдаланиш суяк метастазлари мавжудлигини аниқлаш ва рентгенологик тасдиқлашдан сўнг дарҳол бошланиши ва буйрак функциясини мунтазам кузатиб бориш (препаратни кейинги юборишдан олдин креатинин даражасини аниқлаш) билан толерантликка қараб чексиз давом этиши керак. Гипокальциемиянинг олдини олиш учун олдиндан мавжуд бўлган гипокальциемия

ва D витамини етишмовчилигини коррекцияси, шунингдек, терапия пайтида Ca ва D витамини препаратларидан фойдаланиш тавсия этилади.

2. Деносумаб

Тавсия этиладиган доза 120 мг ҳар 4 ҳафтада 1 марта тери остига қорин, елка ёки сон соҳасига. Терапия дастлабки ойи давомида қўшимча равишда препарат 120мг дозада т/о 8-чи ва 15-кунлар юборилади. Даво курс давомида қўшимча равишда кальций ва витамин D препаратларини қабул қилиш тавсия қилинади.

Метастатик кўкрак беги саратонини гормонотерапияси учун тавсия этиладиган препаратлар

ЛГРГ¹ аналоглари

- Трипторелин 3,75 м/о 28 кунда 1 марта
- Гозерелин 3,6 мг, т/о 28 кунда 1 марта ёки 10,8мг т/о 12 ҳафтада 1 марта
- Бусерелин 3,75 мг м/о 28 кунда 1 марта
- Лейпрорелин 3,75 мг м/о 28 кунда 1 марта

Эстроген рецепторлари селектив модуляторлари²

- Тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Торемифен 60 мг/сут. ичишга ҳар куни

Эстрогенлар рецепторлари антогонистлари³

- Фулвестрант 500 мг м/о ойига 1 марта (дастлабки 1 ойда – 500 мгдан 1-чи ва 15-кунлар)

Учинчи авлод ароматаза ингибиторлари (ностероид)³

- Анастрозол 1 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни + палбоциклиб 125 мг/сут. ичишга 1-21-кунлар, интервал 1 ҳафта. ^{3,5}

Учинчи авлод ароматаза ингибиторлари (стероид)³

- Эксеместан 25 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Эксеместан 25 мг/сут. ичишга ҳар куни + эверолимус 10 мг/сут. ичишга ҳар куни^{3,6}

CDK4/6 циклинга-боғлиқ киназалар ингибиторлари

- Абемациклиб 200 мг суткасига 2 маҳал ҳар куни
- Абемациклиб 150 мг суткасига 2 маҳал ҳар куни + Летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Абемациклиб 150 мг суткасига 2 маҳал ҳар куни + Фулвестрант 500 мг м/о ойига 1 марта (биринчи ойда – 500 мгдан 1-чи ва 15-кунлар)
- Палбоциклиб 125мг/сут ичишга 1-21-кунлар, интервал 1 ҳафта + Летрозол 2,5 мг ёки бошқа ароматаза ингибитори 1 марта/сут бутун 28-кунлик цикл давомида
- Палбоциклиб 125 мг/сут. ичишга в 1–21-кунлар, интервал 1 ҳафта + Фулвестрант 500 мг м/о ойига 1 марта (биринчи ойда – 500 мгдан 1-чи ва 15-кунлар)^{3,4}
- Рибоциклиб 600мг/сут ичишга 1-21 кунлар, 1 ҳафта интервал билан + Фулвестрант 500 мг м/о ойига 1 марта (биринчи ойда – 500 мгдан 1-чи ва 15-кунлар)³
- Рибоциклиб 600мг/сут ичишга 1-21 кунлар, 1 ҳафта интервал билан + Летрозол 2,5 мг ёки бошқа ароматаза ингибитори 1 марта/сут бутун 28-кунлик цикл давомида²

Прогестагенлар³

- Медроксипрогестерон ацетат 500 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Мегестрола ацетат 160 мг/сут. ичишга ҳар куни

Эслатма:

¹ - Фақат пременопаузадаги беморларга.

² - Пременопауза ва менопаузадаги беморларга.

³ - Фақат менопаузадаги беморларга.

⁴ - HER2-манфий КБС беморлар учун; ушбу режимнинг аввал «летрозол + палбоциклиб», шунингдек «эксеместан + эверолимус» комбинацияларини олган беморларда самарадорлиги ҳақида маълумотлар йўқ.

⁵ - HER2-манфий КБС беморлар учун гормон терапиянинг биринчи линияси сифатида; летрозол ва палбоциклиб терапияси фонида прогрессияланиш

ҳолатида гормонотерапиянинг бошқа линиясининг, шунингдек, палбоциклиб қўшилган линияларнинг самарадорлиги ҳақида маълумотлар йўқ.

⁶ – умумий ҳолати қониқарли бўлган, ички аъзолар фаолияти нормал бўлган (шу жумладан, қонда глюкоза миқдори меъёрӣ бўлган) HER2-манфий КБС беморлар учун, ароматаза номтероид ингибиторларига резистентлик белгилари бўлганда (летрозол/анастрозол билан адъювант ёки даволовчи терапия жараёнида ёки ушбу препаратларни қабул қилиш ± кимё терапиянинг битта линияси яқунланганидан яқин 12 ой ичида прогрессияланиш); эксеместан ва эверолимус билан терапия фонида прогрессияланишда, гормонотерапиянинг бошқа линиясининг, шу жумладан, эверолимус қўшилганда самарадорлиги ҳақида маълумотлар йўқ.

Эстроген ва/ёки прогестерон-позитив рецидив ёки диссеминацияланган кўкрак беzi саратонининг гормонотерапияси

Пременопауза ёши ва HER2-манфий тип

- Эстроген рецепторлари селектив модуляторлари (тамоксифен ёки торемифен) ёки хирургик кастрация /тухумдонлар фаолиятини бостириш плюс гормонотерапия, постменопаузадаги аёллар учун ҳам.

Пременопауза ёши ва HER2-позитив тип

- Тамоксифен ± трастузумаб ёки хирургик кастрация /тухумдонлар фаолиятини бостириш плюс гормонотерапия, , постменопаузадаги аёллар учун ҳам.

Постменопауза ёши ва HER2-манфий тип

- Ностероид ароматаза ингибиторлари (анастрозол, летрозол)
- Тамоксифен ёки торемифен
- Мегестрол ацетат
- Стероид ароматаза ингибиторлари (эксеместан)
- Эксеместан + эверолимус ^{1,2}
- Эверолимус + фулвестрант
- Эверолимус + тамоксифен
- Палбоциклиб + ароматаза ингибиторлари (1-тоифа)^{2,3}
- Палбоциклиб + фулвестрант (1-тоифа)^{2,4}
- Рибоциклиб + ароматаза ингибиторлари (1-тоифа) ^{2,3}
- Рибоциклиб + фулвестрант (1-тоифа)

- Абемациклиб + фулвестрант⁷
- Абемациклиб + ароматаза ингибиторлари³
- Абемациклиб монотерапияда⁷
- Эстрогенлар рецепторлари антогонистлари (фулвестрант, 1-тоифа)⁶
- Алпелисиб* + фулвестрант

Постменопауза ёши ва HER2-позитив тип

- Ароматаза ингибиторлари ± трастузумаб
- Ароматаза ингибиторлари ± лапатиниб
- Ароматаза ингибиторлари ± лапатиниб + трастузумаб
- Фулвестрант ± трастузумаб
- Тамоксифен ± трастузумаб

Эслатма:

¹ - Экземестаннинг эверолимус билан комбинацияси BOLERO-2 клиник тадқиқотининг танлаш мезонларига жавоб берадиган беморлар учун кўриб чиқилиши мумкин (даволаш тугаганидан кейин ёки ностероид ароматаза ингибиторларини қабул қилганда 12 ой ичида прогрессияланиши).

² - CDK4/6 ингибиторлари билан терапияга прогрессияланиш кузатилганда, CDK4/6 – ингибиторлари сақловчи режимлар билан давони давом эттириши тўғрисида маълумотлар йўқ. Аналогик тарзда, агар эверолимус сақловчи режим қўлланилганда касалликнинг прогрессияланиши кузатилса, эверолимус сақловчи режимлар билан давони давом эттириши тўғрисида маълумотлар йўқ.

³ - Палбоциклиб (PALOMA-1), рибоциклиб (MONALEESA) ва абемациклиб (MONARCH-3) ароматаза ингибиторлари (анастрозол, летрозол ёки экземестан) билан биргаликда пре-постменопаузадаги мусбат гормонал статусли ва HER2-негатив метастатик кўкрак бези саратони беморларини биринчи линия терапияси варианти тарзида кўриши мумкин.

⁴ - постменопаузадаги ёки пременопаузадаги аёллар, ЛГРГ агонистлари қабул қилган, мусбат гормонал статусли ва HER2-негатив метастатик кўкрак бези саратони беморлари учун, дастлабки адъювант ёки эндокрин терапиядан сўнг прогрессияланиш фонида.

⁵ – Дастлабки эндокрин терапиядан сўнг прогрессияланишидан сўнг буюрилади.

⁶ – Клиник тадқиқотда (S0226) гормон мусбат кўкрак беши саратони аёлларда, метастатик жараён сабабли дастлабки химиотерапия ёки эндокрин терапиясиз, анастрозолга фулвэстрэнтни қўйиши прогрессиёланишигача бўлган даврни узайтишига олиб келди. Группа ости таҳлили шуни кўрсатдики, тамоксифенни адъювант режимда дастлабки тавсия этилишисиз, ва табиқасиз қўйилгандан 10 йил ўтган бўлса, даволашдан энг яхши натижалар олинди. Аналогик дизанли иккита тадқиқот (FACT ва SOFEA) фулвэстрэнтни анастрозолга қўйиши прогрессиёланишигача бўлган вақтда афзалликни намойён қилгани йўқ.

⁷ – Дастлабки гормонтерапияга прогрессиёланишдан сўнг ёки дастлабки химиотерапиядан сўнг жараён прогрессиёланишида буюрилади.

* фулвэстрэнт билан комбинацияда постменопаузадаги аёлларга ва гормонал рецепторлари мустаб (HR+), 2-типдаги одам эпидермал ўсиш омили рецептори манфий (HER2-) эркаларда тарқалган ёки метастатик кўкрак беши саратони PIK3CA (PIK3CA+) гени мутациясида, эндокрин терапия режимлари ўтказилган вақтда/кейин касаллик прогрессиёланганда тавсия этиши кўриб чиқилиши мумкин.

- **Паст ҳавф:** узок рецидивсиз даври бўлган, мусбат гормонал рецепторлари бўлган, фақат суяк шикастланган, ички органларга зарар етмаган беморлар;
- Менопаузали беморларда ароматаза ингибиторлари билан гормон терапия ўтказиш;
- Жараён прогрессиёланишида беморларга антиэстрогенлар тавсия қилинади;
- Жараённинг кейинги прогрессиёланишида гормон терапиянинг III линияси – фулвэстрэнт;
- Фулвэстрэнтга рефрактерликда химиотерапияга ўтилади;
- Пременопаузадаги аёлларда 8 та ва ундан ортиқ метастатик лимфа тугунлари мавжуд бўлганда, ПХТ яқунланганидан ва стабил клиник самарага эришилгандан сўнг, менструал фаолият давом этса, тухумдонлар фаолиятини тўхтатиш кўрсатилади (рилизинг-гормонлар ЛГГ агонистлари ёки овариэктомия). Сўнгра касаллик прогрессиёланишига қадар антиэстроген тавсия қилинади;
- ISH тасдиқланган (амплификация +) Her 2/neu (+3) ёки Her-2/neu (2+) гиперэкспрессиясида, кимётерапия даволаш схемасига трастузумаб қўйилади. Трастузумаб билан терапияга прогрессиё кузатилган беморларда, таргет терапия иккинчи линиясига лапатиниб 1250 мг/сут капэцитабин ёки паклитаксел билан комбинациясига эхтимол ўтиш мумкин. Кейинги прогрессиёланишда – трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг 21 кунда 1 марта

прогрессияланишгача ёки рчидаб бўлмас токсиклик кузатилгунча;

- КБСнинг люминал В типи беморларида лапатиниб 1250 мг/сут билан таргет терапия гормонал терапия – ароматаза ингибиторлари билан комбинацияси;
- Суяк метастазлари мавжуд бўлганда, касалликнинг исталган босқичида даво схемасига бисфосфонатларни (Памидрон кислота, Золедрон кислота, деносумабни) қўшиш;
- Зарурат бўлса – НТни қўшиш. Бош миёга метастазлар кузатилганда:
- ГЭБдан ўтувчи барча троп препаратлар, жумладан темодални қўшиш билан кимё нур терапия;
- Яраланган, инфицирланиш, қон кетиш асорати билан бўлган ўсма билан КБС беморларида, санитар мақсадда паллиатив мастэктомия бажарилади. Даво кимё нур, гормонал терапия билан тўлдирилади.

18-жадвал

Асосий дори-воситаларнинг рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли билан): [1,7]:

Фармакотерапевт ик гуруҳ	Дори- воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Алкилловчи агентлар - платинанинг комплекс бирикмалари	цисплатин	75 мг/м ² 1-кун, в/и	А
	карбоплатин	AUC 5-6 1-кун, в/и	
Микронайчалар ингибиторлари – таксанлар	доцетаксел	75 мг/м ² 1-кун, в/и	А
	паклитаксел	175 мг/м ² 1-кун, в/и	
Пиримидин антагонистлари – фторпиримидинлар	капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14 кунлар, таблеткалар, ичишга	С
Микронайчалар ингибиторлари – барвинка алколоидлари	винорельбин	25 мг/м ² 1,8, 15 кунлар, в/и	А
	эрибулин	1,4 мг/м ² в/и в	
Поли одам ферменти (АДФ- рибоза) полимераза (PARP) ингибитори	олапариб	300 мг, суткасига 2 махал, таблеткалар, узоқ вақт,	А

		ичишга	
	талазопариб	1 мг ҳар куни, , таблеткалар, узоқ вақт, ичишга	
Ўсиш омилига ва уларнинг рецепторларига моноклонал антитаналар	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг 3 ҳафтада 1 марта прогрессиялани шгача, в/и	A B
	трастузумаб	2 мг/кг в/и ҳафтасига 1 марта ёки 6 мг/кг в/и 3 ҳафтада 1 марта (юклама доза – 4 мг/кг) в/и ёки 8 мг кг) ёки 600 мг т/о шакли тана вазидан қатъий назар юклама дозасиз 3 ҳафтада 1 марта	
	трастузумаб эмтанзин	3,6 мг/кг в/и 1- чи кун 3 ҳафтада 1 марта	
	трастузумаб дерукстекан*	5,4 мг/кг в/и 1- кун ҳар 3 ҳафтада	
	пертузумаб	420 мг (юклама доза – 840 мг) в/и	
	пертузумаб+трас тузумаб	600 мг+ 600 мг т/о юбориш учун 3 ҳафтада 1 марта (юклама доза 1200 мг+600 мг)	
	Ўсмага қарши антибиотиклар – антрациклинлар	доксорубицин	50-60 мг/м ² , 1- кун, в/и

Антиметоболитлар – цитидин аналоглари	гемцитабин	1000 мг/м ² 1-чи, 8-чи ва 15-кун, в/и	А
Антиметоболитлар - антифолатлар	метотрексат	2,5 мг ҳар ҳафтанинг 1-чи ва 2-чи кунлари, ичишга	А
Эстроген рецепторлари селектив модуляторлари	тамоксифен	40 мг/сут, ичишга	В
	торемифен	60 мг/сут. ичишга	
Учинчи авлод ароматаза ингибиторлари (стероид)	эверолимус	10 мг/сут. ичишга	В
	эксеместан	25 мг/сут. ичишга ҳар куни	В
Прогестагенлар	медроксипрогестерон ацетат	500 мг/сут. ичишга	В
	Мегестрол ацетат	160 мг/сут. ичишга	
CDK4/6 циклин- боғлиқ киназалар ингибиторлари	абемациклиб	150 мг суткасига 2 маҳал	В
	рибоциклиб	600 мг ичишга 1 марта/сут	
	палбоциклиб	125 мг ичишга 1 марта/сут	
Эстрогенлар рецепторлари антогонистлари	фулвестрант	500 мг м/о	В
	лапатиниб	1250 мг ичишга 1 марта/сут	С
ЛПРГ аналоглари	трипторелин	3,75 мг м/о	С В
	гозерелин	3,6 мг т/о 28 кунда 1 марта ёки 10,8 мг т/о 12 ҳафтада 1 марта	
	бусерелин	3,75 мг м/о	
	лейпрорелин	3,75 мг м/о	
Учинчи авлод ароматаза ингибиторлари (ностероид)	летрозол	2,5 мг ичишга	В
	анастрозол	1 мг/сут. ичишга	
Бисфосфанатлар гуруҳига мансуб суяк	Памидрон кислота	90мг в/и 4-соатлик	В

резорбцияси ингибитори		инфузия 3-4 ҳафтада 1 марта	B
	Золедрон кислота	в/и томчилаб 15 дақиқа давомида 4 мг 3-4 ҳафтада 1 марта	
суяк тўқимаси резорбцияси ингибитори. Моноклонал антитана	деносумаб	120 мг тери остиға	A
Ўсмага қарши антибиотик	эпирубицин	60–90 мг/м2 в/и	A
Иммуноонкологик препаратлар	пембролизумаб	200мг в/и 21 кунда 1 марта	A
Маълумотларни юклаб олиш учун (хаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

*Регистрация қилинмаган ДВларни қўллаш қоидаларига мос равишда.

19-жадвал

Қўшимча дори-воситаларнинг рўйхати (фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам):

Фармакотерапевтик гурух	Дори- воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	ИД
Антибактериал воситалар	Офлоксацин	Вена ичига	C
	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига	C
	Метронидазол	Вена ичига Ичга	A
	Левифлоксацин	Вена ичига Ичга	C
	Ципрофлоксацин	Вена ичига Ичга	C
	Сульфаметоксазо л /триметоприм	Вена ичига Ичга	C
Замбуруғга қарши дори воситалари	Вориконазол	Вена ичига Ичга	C
	Итраконазол	Ичга	C
	Флуконазол	Вена ичига Ичга	A

	Позаконазол	Ичга	В
Вирусга қарши дори воситалари	Ацикловир	Вена ичига Ичга	А
Қон ивиш тизими-га таъсир қилувчи дори воситалари	Надропарин	Тери остига	С
	Эноксапарин	Тери остига	С
Бошқа дори воситалари	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Маҳаллий	А
	Омепразол	Вена ичига Ичга	А
	Фамотидин	Вена ичига	А
	Амброксол	Ичга	В
	Амлодипин	Ичга	В
	Повидон – йод	Ташқи	С
	Тобрамицин	Вена ичига	С
	Эссенциале	Вена ичига Ичга	А
	Фуросемид	Вена ичига Ичга	А
	Хлоргексидин	Ташқи	В
Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://www.rosoncoweb.ru/стандартs/suptherapy/http://www.pror.ru/treatment/accomp		

4) Жарроҳлик аралашуви [1].

Оператив даво – асосий, қатор ҳолларда эса (cancer in situ) – даволашнинг ягона усулидир.

1) Холстед усулида радикал мастэктомия – кўкрак безини катта ва кичик кўкрак мушаги ва уларнинг фасциялари билан, ўмров ости, қўлтиқ ости ва курак ости тўқима билан, анатомик футлярлар доирасида лимфа тугунлари билан бир длокли олиб ташлашдир.

2) Кенгайтирилган қўлтиқ ости-тўш радикал мастэктомияси кўкрак безини кўкрак мушаклари, ўмров ости, қўлтиқ ости ва курак ости тўқима билан, шунингдек кўкрак қафаси девори бир қисми парастернал лимфа тугунлари ва ички кўкрак томирлари билан бир блокда олиб ташлашдир.

3) Функционал эҳтиёткор операциялар:

- Модификацияланган радикал мастэктомия – Холстед усулида мастэктомиядан катта кўкрак мушагини сақлаб қолиниши билан фарқ қилади.
 - Мадден усулида модификацияланган мастэктомия – Холстед усулида мастэктомиядан иккала кўкрак мушакларини сақлаб қолиниши билан фарқ қилади.
- 4) Оддий мастэктомия – кўкрак безини катта кўкрак мушаги фасцияси билан биргаликда олиб ташлаш. Кўрсатмалар: парчаланган ўсма, қари ёш, оғир ҳамроҳ касалликлар.
- 5) Радикал секторал резекция – секторни ўсма билан бирга, кўпинча катта ва кичик кўкрак мушагини ёндош фасцияси билан бирга, ўмров ости, қўлтиқ ости ва курак ости тўқима билан лимфа тугунларини бир блокда олиб ташлаш.
- 6) Секторал резекция – кўкрак бези секторини ёндош фасциягача олиб ташлаш. Фақатгина диагностик мақсадда ёки in situ саратонида нур терапия билан комбинацияда қўлланилади.
- 7) Қўриқчи лимфа тугунини биопсияси касаликнинг эрта босқичларида диагностик ва даволаш мақсадида амалга оширилади. 1-даражадаги лимфа тугунлари олиб ташланади ва ҳавfli ўсма элементларини аниқлаш учун гистологик экспрес текшириш ўтказилади. Қўриқчи лимфа тугунларини аниқлаш радиоактив коллоида ва/ёки кўк бўяқ ёрдамида амалга оширилади. Аниқлашнинг комбинирланган усулини қўллаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади *.

Аъзо сақловчи амалиётларни бажаришга кўрсатмалар:

- 2,0 см гача бўлган саратоннинг тугунли шиклининг мавжудлиги;
- Мультицентрик ва мультифокал ўсма ўсишининг йўқлиги (маммограммаларда, УТТда, клиник кўриқда);
- Ўсишнинг секин ва ўртача темпида, яъни, ўсманинг икки қарра катталашиш вақти 3 ойдан кам бўлмаганда (анамнезига кўра);
- жарроҳликнинг яхши косметик натижасини олиш учун кўкрак ва ўсма ўлчамларининг қулай нисбати;
- узоқ метастазларнинг йўқлиги;
- қўлтиқ ости соҳасида битта метастазларнинг мавжудлиги қабул қилинади;
- беморнинг кўкрак безини сақлаб қолиш истаги;
- олдинги неoadъювант тизимли даволашга қониқарли объектив ўсма жавоби (ўсманинг қисман ва тўлиқ регрессияси).

Реконструктив-тикловчи операциялар ҳар қандай ўсма исталган

локализациясида беморнинг истаги билан I-III босқич КБС да амалга оширилиши мумкин.

Аёл барча турдаги жарроҳлик аралашувлар билан таниш бўлиши керак.

- Эндопротез (имплант) ёрдамида кўкрак безини реконструкцияси. Ушбу турдаги операция мастектомиядан сўнг, унинг ҳажми туфайли нуқсонни қоплаш учун катта кўкрак мушаги остига вақтинчалик (эспандер) ёки доимий протезни ўрнатишни ўз ичига олади.
- Бир вақтлик реконструкция: катта кўкрак мушаги фасцияси билан терисўрғичсақловчи мастэктомия бажарилади. Экспресс-гистологик текшириш маҳали агар сўрғич орти тўқимасида ўсма хужайралари аниқланса, ареола билан бирга сўрғич олиб ташланади.
- Кўкрак безининг кечиктирилган реконструкцияси (эндопротез/аутооттўқима билан). Кўкрак беги саратони билан оғриган беморларни даволаш усули бўлиб, радикал даволанишдан сўнг, етишмаётган кўкракни жарроҳлик йўли билан қайта тиклашдан иборат. Ушбу турдаги даволаниш узок вақт касалхонада қолишни талаб қилмайди, қисқа реабилитация даври ва у билан боғлиқ асоратларнинг паст даражаси ва сут безларини йўқотган аёллар учун юқори турмуш даражасини сақлаб қолиш билан тавсифланади. Кечиктирилган реконструкция учун кўрсатмалар КБС билан оғриган беморларда радикал жарроҳлик даволашдан сўнг кучли косметик нуқсон, яъни безнинг йўқлигидир. Бу реконструкция билан бир вақтда РМЭ қилаб бўлмайдиган беморларга ўтказилади, чунки операциядан кейинги нур терапияси ушбу турдаги жарроҳликнинг эстетик натижаларига салбий таъсир кўрсатиши мумкин, маҳаллий тарқалган жараён мавжуд бўлганда беморларда адекват адъювант даволашсиз рецидив хавфи мавжуд бўлиши мумкин.
- Ҳусусий тўқималар билан кўкрак беги реконструкцияси (аутопластика);

Ушбу турдаги реконструкция нуқсонни ўз тўқималари ҳисобидан алмаштиришни ўз ичига олади. Операцияларнинг асосан 2 тури қўлланилади: TRAM лоскут билан алмаштириш орқали кўкракни қайта тиклаш (қориннинг тўғри мушакларига асосланган лоскут ёрдамида) ва эндопротез билан биргаликда ишлатиладиган торако-дорсал лоскут билан реконструкция орқали кўкракни қайта тиклаш.

Яқуний клиник ва патоморфологик ташхислар олиб ташланган барча тўқималар ўрганилгандан сўнг ЖССТ ва TNM нинг амалдаги таснифларига асосан қўйилади. Олиб ташланган ўсма патоморфологик ўрганилганда қуйидагилар аниқланиши керак:

- Ўсманинг гистологик шакли;

- хавфлилик даражаси;

- резекция қирралари ҳолати;

- лимфоваскуляр инвазия ифодаланганлиги;

- қўлтиқ ости лимфа тугунлари ҳолати;

- биопсия материални ИГХ текшируви натижасида РЭ, РП ва HER2 манфий бўлган тақдирда, ўсманинг гетерогенлиги эҳтимолини ҳисобга олган ҳолда, олиб ташланган ўсма ва/ёки метастатик лимфа тугунларда ушбу рецепторларни қайта аниқлаш тавсия қилинади;

- бирламчи ўсма ва регионар лимфа тугунларда патоморфологик жавобнинг ифодаланганлиги (неoadъювант дори терапияси ҳолатида);

Патоморфологик жавобни ифодаланганлиги даражасини баҳолашни тавсия қилинган усуллари қуйидагилар ҳисобланади:

- урТурN мезонларини кўрсатиш билан ЖССТ таснифи

- RCB тизими (Residual Cancer Burden; бепул онлайн калькулятор қуйидаг сайтда мавжуд <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) ёки <https://share.xpractice.ru/rcb-calc/index-temporary.html#>

Метастатик КБСда жарроҳлик усулида даволаш

- санитар/оддий мастэктомия (қон кетиш ҳавфи бўлганда ҳаётий кўрсатмалар билан);
- жигарни очик биопсияси (жигарда метастазларга гумон бўлганда бажариладиган диагностик амалиёт);
- жигардаги бошқа диагностик амалиётлар (жигарда якка метастатик ўчоқлар бўлганда жигарни резекция қилиш);
- бош мия қобиғининг зарарланган ҳудуди ёки тўқимасини кесиш (бош мия қобиғининг якка метастатик ўчоқлари мавжуд бўлганда);
- бош мия тўқималарининг шикастланган жойини ёки тўқимасини кесиш ва деструкция қилишнинг бошқа турлари (бош миёда солитар метастатик ўчоқлар мавжуд бўлганда);
- ўпка сегментини прецизион резекцияси (ўпкада солитар метастатик ўчоқлар мавжуд бўлганда);
- лапароскопик сальпингоовариэктомия (предменопаузадаги КБС беморларида гормонга сезгир ўсмаларда (ЭР+, ПР+) профилактик икки томонлама ортиқларни олиб ташлаш);

- ортиқлар билан тотал гистерэктомия (тухумдонлар, бачадон танасининг метастатик шикастланишида);
- тери ичи метастатик шикастланишларида электрокимё терапия (хужайра мембранасининг электропорацияси билан ассоцирланган кимё терапевтик дориларни юбориш билан комбинирланган даво).

КБСни жарроҳлик усулида даволашга қарши кўрсатмалар:

- беморда нооперабеллик белгилари бўлса ва оғир ҳамроҳ патология белгиларининг мавжудлиги;
- узоқ метастаз, тарқалган ўсма жараёнининг мавжудлиги;
- синхрон мавжуд ва бошқа локализациядаги тарқалган нооперабел ўсма жараёни, масалан, ўпка саратони ва бошқаларнинг мавжудлиги;
- нафас олиш, юрак-қон томир, сийдик тизими, ошқозон-ичак трактининг сурункали декомпенсацияланган ва/ёки ўткир функционал бузилишлари;
- умумий наркоз учун ишлатиладиган дориларга аллергия [8] (ДД-В).

5) Кейинги даволаш:

Тузалган беморларни диспансер кузатуви:

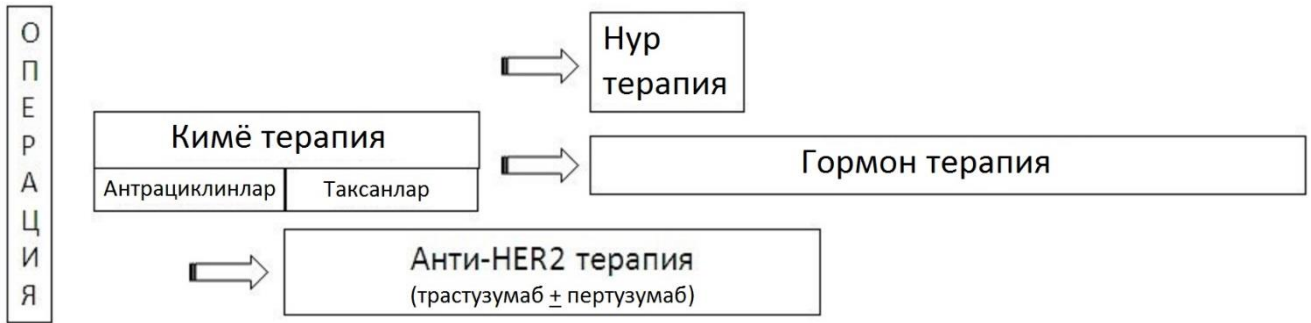
- даво якунлангандан сўнг 1-йил давомида –ҳар 3 ойда 1 марта;
- даво якунлангандан сўнг 2-йил давомида –ҳар 6 ойда 1 марта;
- даво якунлангандан сўнг 3-йилдан бошлаба –йилига 1 марта 3 йил давомида;

Текшириш усуллари:

- локал назорат – ҳар текширишда;
- регионар лимфа тугунларини пальпацияси – ҳар текширишда;
- назорат текшириш кўламига киради: Сут безлари, операциядан кейинги чандиқлар ва регионар метастазланиш соҳаларининг ултратовуш текшируви;
- қарама-қарши кўкрак безининг маммографияси;
- кўкрак қафаси рентген текшируви - йилига бир марта;
- қорин бўшлиғи аъзоларининг ултратовуш текшируви - 6 ойда 1 марта (бирламчи тарқалган ва метастатик ўсмалар учун).

1-расм. Турли хил адъювант терапия усуллариининг тавсия этилган кетма-

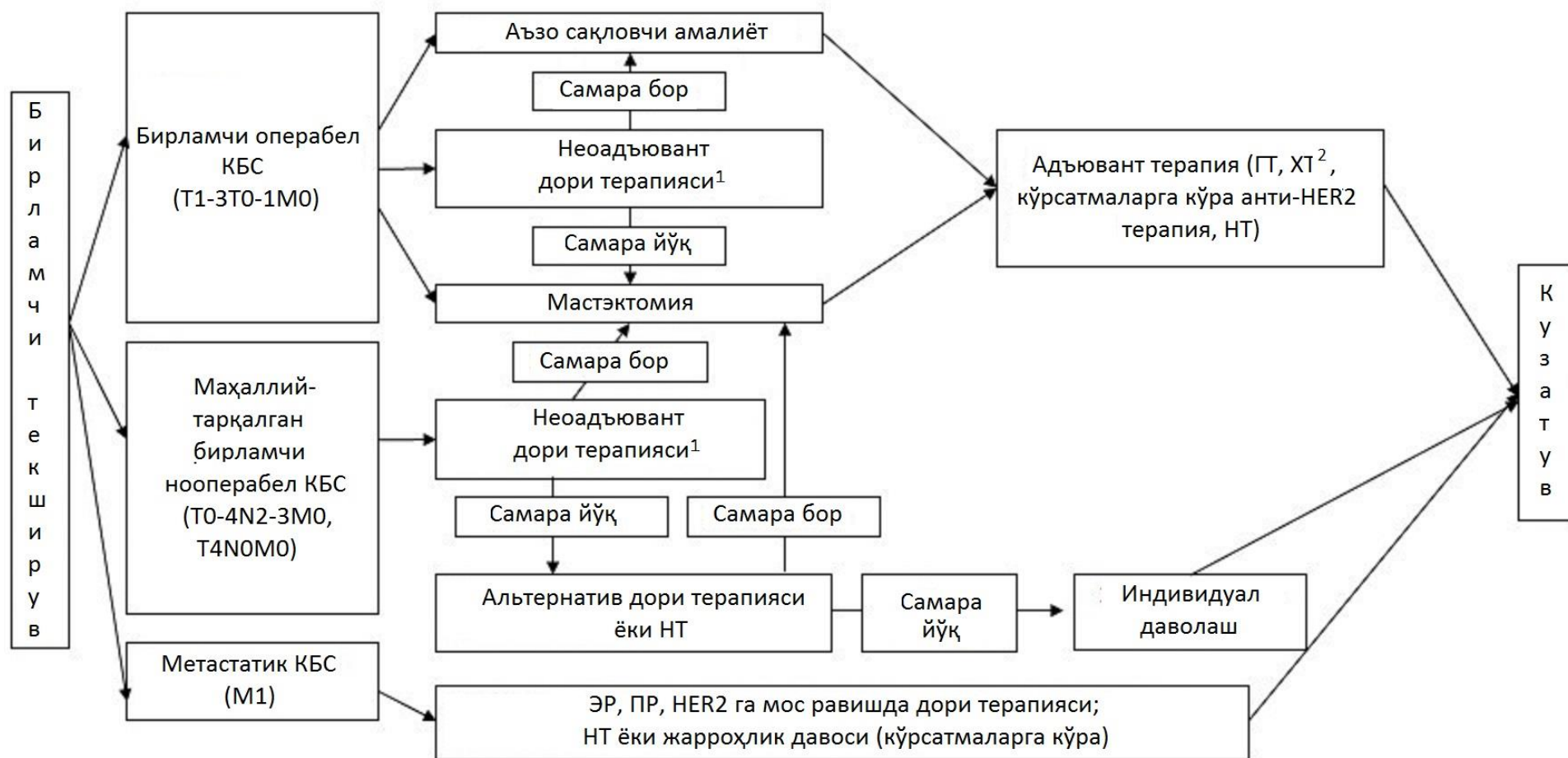
кетлиги.



2-расм. Неoadъювант терапия ўтказилганда турли хил даволаш турларидан фойдаланишнинг тавсия этилган кетма-кетлиги.



3-расм. Кўкрак беи саратонини босқичига қараб даволаш-диагностик тадбирлар алгоритми.



¹ 1 босқичда неоадъювант дори терапияси фақат клиник синовлардагина тавсия этилади. Неоадъювант ХТ стандарт режимлар (4-5-жадваллар) ва тавсия этилган дозанинг интенсивлигига мажбурий риоя қилиш (стандарт дозалар ва курслар орасидаги интерваллар) ёрдамида амалга оширилиши керак. Стандарт неоадъювант дори терапиясини (антрациклинлар, таксанлар, трастузумаб, пертузумаб, Г-КСФ) амалга оширишни кафолатлаш учун зарур моддий ресурслар бўлмаса, биринчи босқичдаги бирламчи операбел КБСда жарроҳлик даволашни амалга ошириш тавсия этилади;

² Неоадъювант ХТни тўлиқ қабул қилган беморларга ёрдамчи ХТ тавсия этилмайди. Неоадъювант ХТ бирон сабабга кўра операциядан олдин тўлиқ бажарилмаса, операциядан кейинги даврда етмаган даволаш курсини ўтказиш тавсия этилади. Уч қарра негатив фенотибли (ЭР, ПР ва HER2 манфий) КБС билан касалланган беморлар антрациклинлар ва таксанлар билан неоадъювант КХТни тўлиқ олган бўлса, резидуал ўсма мавжуд бўлганда, капецитабин** (2000 мг/м² 1-чи – 14-кунлар ҳар 3 ҳафтада. 6 ой давомида) адъювант КТ тавсия қилиниши мумкин.

4-расм. Неоадъювант дори терапияси ўтказиладиган ҳолатда бирламчи операбел КБС (0, I, IIА, IIВ, IIIА босқичлари) учун тавсия этилган даволаш тактикаси.



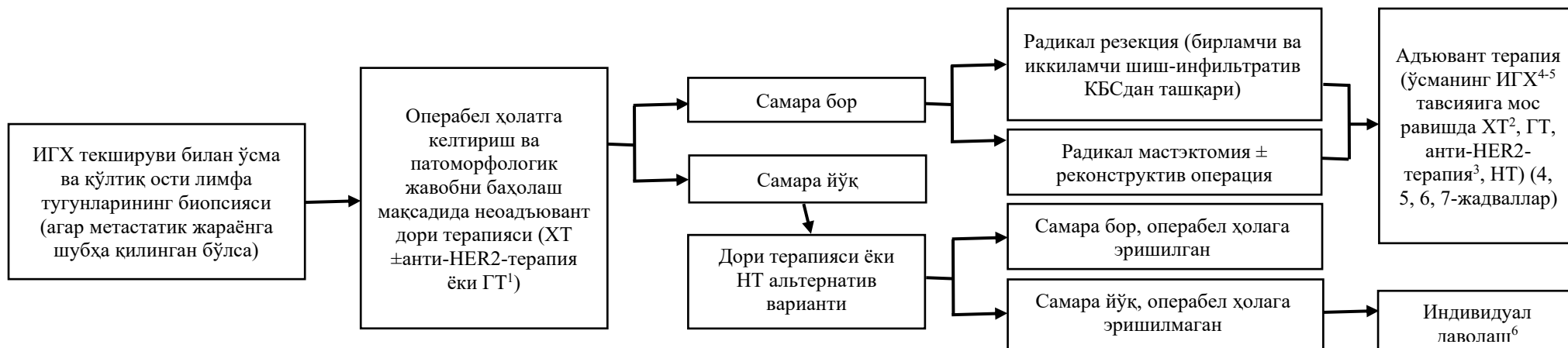
¹ Тўла ҳажмда неоадъювант ХТ олган беморларга адъювант ХТ тавсия этилмайди; алоҳида ҳолатларда, операциядан олдинги босқичда неоадъювант ХТ қандайдир сабабларга кўра тўла ўтказилмаган бўлса, етмаган курсини операциядан кейин ўтказиши тавсия қилинади. Тўла ҳажмда антрациклин ва таксанлар билан неоадъювант ХТ олган уч карра негатив КБС (ЭР, ПР ва HER2 манфий) беморларига, RCB II–III га мос келадиган ёки RCB бўйича баҳолаш имконсиз инвазив резидуал ўсма мавжуд бўлганда, регионар лимфа тугунларида резидуал ўсма бўлганда (кўкрак безидаги ўсманинг бирламчи патоморфозидан қатъий назар) ёки Лавников бўйича 0-I даража дори патоморфозига мос келувчи кўкрак безида резидуал ўсма бўлганда (регионар лимфа тугунлари ҳолатидан қатъий назар) Капецитабин билан адъювант ХТ тавсия қилинади (2000–2500 мг/м²/сут. 1-чи–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада. 6 ой давомда) (4-жадвал).

² Трастузумаб (± пертузумаб) билан биргаликда антрациклинлар ва/ёки таксанлар билан неоадъювант ХТ олган HER2-мусбат КБС беморларига, RCB II–III га мос келадиган ёки RCB бўйича баҳолаш имконсиз инвазив резидуал ўсма мавжуд бўлганда, регионар лимфа тугунларида резидуал ўсма бўлганда (кўкрак безидаги ўсманинг бирламчи патоморфозидан қатъий назар) ёки Лавников бўйича 0-I даража дори патоморфозига мос келувчи кўкрак безида резидуал ўсма бўлганда (регионар лимфа тугунлари ҳолатидан қатъий назар) адъювант терапия сифатида трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/ив 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 14 кунгача тавсия этилади (5-жадвал).

³ Патоморфологик текширув иложи бўлса RCB тизимига мувофиқ патоморфологик жавобнинг ифодаланганлик даражасини баҳолашни ўз ичига олиши керак.

⁴ Зарурат бўлганда адъювант терапияни корекция қилиши билан резидуал ўсма ИГХ текшируви мақсадга мувофиқ

5-расм. Маҳаллий тарқалган бирламчи нооперабел КБС (IIA босқич (Т3N1M0 дан ташқари), IIВ ва IIС, шу жумладан шиш инфильтратив тури) учун тавсия этилган даволаш тактикаси.



¹ Неоадъювант ГТ люминал А тип КБС менопаузадаги беморларига тавсия этилади.

² Тўла қўламда неоадъювант ХТ олган беморларга адъювант ХТ тавсия этилмайди; алоҳида ҳолатларда, операциядан олдинги босқичда неоадъювант ХТ қандайдир сабабларга қўра тўла ўтказилмаган бўлса, етмаган курсини операциядан кейин ўтказиши тавсия қилинади. Тўла ҳажмда антрациклин ва таксанлар билан неоадъювант ХТ олган уч қарра негатив КБС (ЭР, ПР ва HER2 манфий) беморларига, RCB II–III га мос келадиган ёки RCB бўйича баҳолаш имконсиз инвазив резидуал ўсма мавжуд бўлганда, регионар лимфа тугунларида резидуал ўсма бўлганда (кўкрак безидаги ўсманинг бирламчи патоморфозидан қатъий назар) ёки Лавников бўйича 0-I даража дори патоморфозига мос келувчи кўкрак безида резидуал ўсма бўлганда (регионар лимфа тугунлари ҳолатидан қатъий назар) Капецитабин билан адъювант ХТ тавсия қилинади (2000–2500 мг/м²/сут. 1-чи–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада. 6 ой давомда) (4-жидвал).

³ Трастузумаб (± пертузумаб) билан биргаликда антрациклинлар ва/ёки таксанлар билан неоадъювант ХТ олган HER2-мусбат КБС беморларига, RCB II–III га мос келадиган ёки RCB бўйича баҳолаш имконсиз инвазив резидуал ўсма мавжуд бўлганда, регионар лимфа тугунларида резидуал ўсма бўлганда (кўкрак безидаги ўсманинг бирламчи патоморфозидан қатъий назар) ёки Лавников бўйича 0-I даража дори патоморфозига мос келувчи кўкрак безида резидуал ўсма бўлганда (регионар лимфа тугунлари ҳолатидан қатъий назар) адъювант терапия сифатида трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/ив 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 14 кунгача тавсия этилади (5-жадвал).

⁴ Патоморфологик текширув иложи бўлса RCB тизимига мувофиқ патоморфологик жавобнинг ифодаланганлик даражасини баҳолашни ўз ичига олиши керак.

⁵ зарурат бўлганда адъювант терапияни корекция қилиш билан резидуал ўсма ИГХ текшируви мақсадга мувофиқ

⁶ агар дори ва нур терапия натижасида ҳолат операбеллигига эришилмаган бўлса, оператив даволаш кўрсатма бўлмайди, жарроҳлик усули ҳаёт сифатини яхшилаши мумкин бўлган ҳолатлардан ташқари.

б) Протоколда келтирилган ташхислаш ва даволаш усулларининг хавфсизлиги ҳамда даволаш самарадорлиги индикаторлари:

КТ ва МРТ маълумотларига кўра КБС дори терапияси самарадорлигини RECIST шкаласи бўйича клиник баҳолаш:

- Ўсмани терапияга жавобини баҳолаш мезонларини стандартлаштириш ва соддалаштириш учун RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – Солид ўсмаларнинг жавобини баҳолаш мезонлари) халқаро шкаласи қўлланилади.
- RECIST 1.1га кўра, таргет ўчоқларига жавобнинг қуйидаги турлари ажратилади.
 1. Тўла жавоб – барча ўсма ўчоқларининг йўқолиши.
 2. Қисман жавоб – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари йиғиндисини 30% дан ортиқ камайтириш.
 3. Касаллик стабилизацияси – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари йиғиндисини 20 дан 30% гача камайиши. (RECIST 1.0 учун 25 дан 50%гача).
 4. Касаллик прогрессияланиши – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари йиғиндисининг 20% дан ошиши ва янги ўсма ўчоқлари пайдо бўлиши.

Солид ўсмаларнинг даволанишга умумий жавоби ўлчанадиган, ўлчовсиз ўчоқлар ва янги ўсма ўчоқларининг пайдо бўлиши ва йўқлиги ҳақидаги маълумотлар тўпламига асосланади. Умумий жавобнинг давомийлиги – касаллик ҳужжатли рўйхатга олинган кундан бошлаб унинг прогрессияланишига қадар ўтган вақтдир. Рецидивсиз интервал (прогрессиягача бўлган вақт) – даволаниш тугаганидан бошлаб касаллик прогрессиясининг ҳужжатли рўйхатга олинган кунигача бўлган вақтдир.

20-жадвал. Даволаш пайтида ўчоқли ҳосилалардаги ўзгаришларни кузатиш RECIST 1.1 мезонлари [6]

Ҳосила	<ul style="list-style-type: none"> • Солид • Ўлчанадиган: диаметри 10 ммдан ортиқ • Ўлчанмайдиган: диаметри 10 мм дан кам, шу жумладан ўлчаш қийин бўлган бошқа ўлчамлар (нотаргетларга киритилади) • Кейинги назорат текширишида ҳосила ўлчовларини такрорлаш имкониятини баҳолаш
Таргет ҳосилалар	Битта аъзода 1–5 ҳосила

Нотаргет ҳосилалар	Бошқа барча ҳосилалар нотаргет деб таснифланади, уларни ўлчаш шарт эмас, фақат мавжудлиги ва йўқлиги қайд этилади
Ўлчашлар	Аксиал текисликда энг катта диаметри. Таргет ҳосилаларнинг диаметрлари суммаси регистрация қилинади
Лимфатик тугунлар	Калта ўқ бўйича 1 ўлчам

**«КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ»
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ТИББИЙ
АРАЛАШУВЛАР МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛИ**

ТОШКЕНТ – 2025

- Халқаро касалликлар таснифи – ХКТ (МКБ)-10 коди (лар):

КХТ-10:	
Код	Номланиши
C 50	– Кўкрак безининг ҳавfli ўсмаси
C50.0	– Сўрғич ва сўрғич атрофи ҳалқаси ҳавfli ўсмаси
C50.1	– Кўкрак беzi марказий қисмининг ҳавfli ўсмаси
C50.2	– Кўкрак безининг юқори ички квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.3	– Кўкрак безининг пастки ички квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.4	– Кўкрак безининг юқори ташқи квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.5	– Кўкрак безининг пастки ташқи квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.6	– Кўкрак безининг қўлтиқ ости орқа қисмининг ҳавfli ўсмаси
C50.8	– Юқоридаги жойлардан бир ёки бир нечтасидан ташқарига чиқадиган кўкрак беzi шикастланиши
C50.9.	– Кўкрак беzi аниқлашмаган қисмининг ҳавfli ўсмаси
Юклаб олиш (ХКТ (МКБ)-10 дан ҳавола): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

- ХКТ-11 коди (лар):

Код	Номланиши
2D10	– Кўкрак беzi карциномаси, махсус тури
2D11	– Кўкрак безининг инвазив карциномаси
2D11.0	– Кўкрак безининг инвазив дуктал карциномаси
2D11.1.	– Кўкрак безининг инвазив бўлак карциномаси
2D11.2.	– Кўкрак безининг инвазив плеоморф бўлак карциномаси
2D11.3	– Дуктал ва бўлак хусусиятларини ўз ичига олган кўкрак безининг аралаш инвазив карциномаси
2D11.4	– Аниқланмаган турдаги кўкрак беzi инвазив карциномаси
2D12	– Яллиғланишли кўкрак беzi карциномаси
2D13	– Кўкрак безининг ҳавfli филоид ўсмаси
2D14	– Инвазия белгиларга эга бўлган қаттиқ папилляр кўкрак беzi карциномаси
2D1Y	– Кўкрак безининг бошқа аниқланган ҳавfli ҳосилалари
2D1Z	– Аниқланмаган кўкрак беzi ҳавfli ҳосилалари

1. Асосий қисм.

- Кириш (фойдаланилган манбаъга ҳавола: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>)

Кўкрак беzi саратони - бу турли хил фенотипларга ега бўлган бир нечта вариантларни ўз ичига олган гетероген ўсма бўлиб, улар касаллик кечиши ва ўсмага қарши препаратларга сезгирлиги бўйича фарқ қилади [1].

GLOBOCAN 2018га кўра, дунё бўйлаб ҳар йёки 2.1 миллиондан ортиқ кўкрак беzi саратони (КБС) ташхис қилинади. Дунё бўйлаб аёл аҳолининг онкологик касаллиги таркибида ушбу патологиянинг улуши 25%, АҚШда – 30% гача, Россия Федерациясида - 20,9% ва Ўзбекистонда - 10% ни ташкил этади. Ёш ўтгани сари кўкрак беzi саратони билан касалланиш ҳолатларини ортишини таъкидлаш лозим. Бу касаллик билан касалланиш чўққиси ҳаётининг 6-7 ўн йиллигида СЎДир бўлади. 2022 йилда 100 000 аҳолига кўкрак беzi саратони билан касалланиш 12,2 ни ташкил этди. Аёл аҳоли орасида бу кўрсаткич 24,4 ни ташкил этди. 2022 йилда кўкрак беzi саратонининг морфологик тасдиғи 98% ни ташкил этган, 5 йилдан кўп яшаганлар фоизи 47,6%. Эрта I-II босқичларда касаллик беморларнинг 67,7% да, III босқич – 22,5% да, IV босқич – беморларнинг 9,3% да аниқланган. Кўкрак беzi саратонидан ўлим даражаси 100 минг кишига 5,0 ни, 1-чииллик ўлим даражаси эса 6,0% ни ташкил этди. 2023 йил бошида кўкрак беzi саратони билан касалланган 23 651 бемор диспансер рўйхатига олинган. Бирламчи аниқланган беморлар сони 4407 кишини ташкил қилган

Эркаклардаги кўкрак беzi саратони барча ҳолатларнинг 1% дан камини ва касалланиш структурасида эса 0,3% ни ташкил этади. Эркакларда кўкрак беzi саратонини ташхислаш ва даволаш тамойиллари аёлларникидан фарқ қилмайди.

Кўкрак беzi саратони - бу кўкрак беzi тўқималарида патологик ҳужайралар назоратсиз бўлинишни бошлайдиган ва ўсма ҳосил қиладиган касалликдир. Даволанмаса, ўсма тананинг бошқа жойларига тарқалиши ва ўлимга олиб келиши мумкин.

2022 йилда 2,3 миллион аёл кўкрак беzi саратони билан касалланган ва дунё бўйлаб 670 000 кишининг ўлимига сабаб бўлган. Кўкрак беzi саратони дунёнинг барча мамлакатларида балоғат ёшидан кейин ҳар қандай ёшдаги аёлларда учрайди ва ёшга қараб касалланиш даражаси ошади. Ҳисобланган маълумотлар инсон тараққиёти даражасига қараб, турли мамлакатларда кўкрак беzi саратони учрашида фарқланиш мавжудлигини кўрсатади. Масалан, инсон тараққиёти

индекси (ИТИ) жуда юқори бўлган мамлакатларда кўкрак беzi саратони унинг ҳаёти давомида ҳар 12-аёлда ташхис қилинади ва ундан ўлим ҳар 71-аёлда СЎДир бўлади.

Бошқа томондан, инсон тараққиёти индекси паст бўлган мамлакатларда 27 аёлдан фақат биттаси ҳаёти давомида кўкрак беzi саратони билан касалланган, аммо ҳар 48 аёлдан бири ундан вафот этади.

1980 ва 2020 йиллар орасида юқори даромадли мамлакатларда кўкрак беzi саратони бўйича ўлим даражаси 40% га камайган (1). Кўкрак беzi саратони ўлимини камайтиришга муваффақ бўлган мамлакатлар йиллик 2-4% камайтиришга эришмоқдалар.

2. Мазкур нозологияда танланган тиббий муолажа ва/ёки жарроҳлик амалиётининг қўлланилиши тартиби.

1) Муолажа ёки аралашувнинг мақсади:

- ўсма ўсишини стабиллаштириш ва оғир ҳамроҳ симптомларни бартараф этиш учун ўсма жараёнининг тўлиқ ёки қисман регрессиясига эришиш ва паллиатив даволаниш мақсадида жарроҳлик усули, кимётерапия ва/ёки нур терапияси ўказилади.

2) Муолажа ёки аралашувга қарши кўрсатмалар:

- беморнинг оғир ҳолати – ECOG III–IV;
- фаол босқичдаги туберкулез;
- декомпенсация босқичидаги ҳамроҳ касаллик;
- ўткир кечиктириб бўлмайдиган ғолатлар (миокард инфаркти, инсульт);
- септик ҳолат;
- қон кетиш хавфи билан, парчаланиш бўсқичидаги ўсмалар (нур терапия учун);
- психорган касалликлар (шизофрения, кучли тутқаноқ синдроми билан эпилепсия);
- Беморнинг Карновский шкаласи бўйича 60%дан кам бўлган оғир ҳолати.
- Декомпенсация босқичидаги ҳамроҳ касалликлар.

3) Муолажа ёки аралашувга кўрсатмалар:

- жарроҳлик даволаш ёки биопсиядан кейин ташхисни мажбурий морфологик текшириш билан ҳар қандай босқичдаги кўкрак беzi саратонининг мавжудлиги;

- жарроҳлик даволаш ёки очик биопсиядан сўнг ташхисни морфологик тасдиқлаш билан иккиламчи (метастатик ёки бирламчи аниқланган ўчоқсиз) ўсманинг мавжудлиги ёки метастазнинг морфологик тасдиғининг йўқлиги, аммо кўкрак беzi саратонининг асосий ўчоғининг гистологик текшируви мавжудлиги.

Кимё ва/ёки нур терапия қуйидаги мақсадди ўтказилади:

- Ўсма хужайралари йўқ қилиш;
- Ўсма ўлчамларини кичрайтириш, уни ўсишдан тўхтатиш;
- КБС рецидивини бартараф этиш;
- Даволашнинг асосий усули сифатида у бутун танага таъсир қиладиган тизимли хавфли ўсмалар, шу жумладан, кўкрак беzi саратони учун кўрсатма ҳисобланади. Мутахассислар препаратнинг дозасини диққат билан танлайдилар: агар у жуда кичик бўлса, даволаниш самарадорлиги камаяди, агар у юқори бўлса, ножўя таъсирлар хавфи ортади.

Жарроҳлик даволаш тамойиллари

Нисбатан яқинда мастэктомияга, яъни кўкрак мушаклари, лимфа тугунларининг маҳаллий гуруҳлари ва қўлтиқ ости минтақасининг ёғ тўқималари билан бирга органни тўлиқ олиб ташлашга устунлик берилар эди. Бу кенг камровли ва ногиронликка олиб келувчи операция эди, шундан сўнг беморлар узок вақт ва қийин вақт давомида тузалиб кетишар, аммо барча ўсма хужайраларини бутунлай олиб ташлашнинг бошқа вариантлари йўқ эди. Энди ёндашувлар ўзгарди, функционал тежамкор ва аъзо сақловчи даволанишга устувор аҳамият берилмоқда.

Биринчидан, янги диагностика усуллари дастлабки босқичларда минимал ҳажмдаги ўсмаларни аниқлаш имконини берди. Иккинчидан, янги кимётерапия препаратлари пайдо бўлди ва кимётерапия техникаси такомиллаштирилди. Буларнинг барчаси кўкракни олиб ташлаш мажбурий бўлишни тўхтатганига олиб келди, кўкрак беzi саратони операциялари сезиларли даражада камроқ шикаст етказадиган бўлди ва кўпинча қониқарли эстетик натижага эришишга имкон беради.

Операция усулини танлашда қуйидагиларни ҳисобга олинади:

- ўсма ўсиш босқичини;
- гистологик тавсияини;
- ўсма иммуногистохимик тавсифини;
- бемор умумий ҳолатини;
- ёши, конституционал омиллари;

- кўкрак беги ўлчамлари.

Лампэктомия

Ушбу операцияда кўкрак беги ўсмаси ва қўшни тўқималарнинг кичик майдони терига, фасцияга ва мушакларга таъсир қилмасдан олиб ташланади. Алоҳида кесма лимфа тугунларига киришни таъминлайди, шундан сўнг таҳлил қилиш учун – зарарланган бездан лимфанинг асосий чиқишини ўз зиммасига олувчи "қўриқчи" деб аталадиган лимфа тугунлари олиб ташланади. Агар улар зарарланмаган бўлса, лимфа тугунлари жойида қолдирилади, акс ҳолда улар олиб ташланади. Бу эрта кўкрак беги саратонини даволашнинг стандарт усулидир.

Олиб ташланадиган тўқималарнинг ҳажми минималлаштирилганлиги сабабли, баъзи якка ўсма хужайралари олиб ташланмаслиги мумкин. Улар ўсманинг рецидивига олиб келиб ўсмаслиги учун, нур терапияси кўрсатмаларга мувофиқ лампэктомия ва кимётерапиядан кейин амалга оширилади.

Онкопластик операциялар

Аслида, бу лампэктомиянинг вариантлар бўлиб, улар олиб ташлангандан сўнг дарҳол кўкрак шаклини тиклашни таъминлайди. Кўпинча, худди шу операция пайтида, иккинчи кўкрак симметрияси учун коррекция амалга оширилади. Бунга параллел равишда лимфа тугунлари ҳам алоҳида кесма орқали олиб ташланади (бу ўсманинг қайталанишини олдини олиш учун керак).

Органларни сақлаш операцияларининг ўндан ортиқ усуллари мавжуд. Ушбу ҳолатда кўкрак беги саратони учун қайси онкопластик операция танланиши кўкрак ҳажмига ва ўсма тугунининг жойлашишига боғлиқ.

Онкопластик резекцияга кўрсатмалар:

Саратон босқичи: дуктал карцинома in situ, T1-2N0-1M0 [TNM таснифга ҳавола].

Ўсма ўсиш темпи: секин ёки суст.

Ўсма ўсиши моноцентрик (битта тугун бир марказ билан).

Резекция четлари негатив: уларда ўсма хужайралари бўлмайди.

Беморни аъзосини сақлаб қолиш истаги.

Ўсма ва кўкрак беги ҳажмининг нисбати аъзо сақловчи операцияга имкон беради.

Онкопластик резекцияларга қарши кўрсатмалар:

Саратон босқичи Т3-4N2-3M0-1.

Ўсма ўсиши мультицентрик (ўсишнинг бир нечта тугунлари ва марказлари).

Резекция четлари позитив.

1. Ўсмага BRCA 1,2 генетик мутацияси сабаб бўлади.
2. Ўсманинг катта ўлчами.
3. Оғир ҳамроҳ касаллик (юрак-қон томир касалликлари, қон ивиш тизимининг бузилиши ва бошқалар.).
4. Операциядан кейинги нур терапия қарши кўрсатилган.
5. Операциядан олдинги кимё терапия самарасиз бўлиб чиқди.

Онкопластик жарроҳлик пайтида ҳавфли ўсмани олиб ташлаш, шунингдек, кўкрак беги саратонини даволашнинг бошқа усуллари билан тўлдирилиши шарт.

Мастэктомия

Ёки кўкрак безини тўлиқ олиб ташлаш. Афсуски, ушбу усул ҳали ҳам аҳамиятга эга ва агар беморлар саратон ривожланишининг кеч босқичларида ёрдам сўрашса қўлланилади. Аммо ўтмишдаги радикал ёндашувдан фарқли ўлароқ, без тўқималари тери, асосий мушаклар ва лимфа тугунлари билан бирга олиб ташланганда, ҳозир ўсма билан зарарланмаган мушаклар олиб ташланмайди. Шунингдек, бевосита мастэктомия операцияси пайтида протезлашни кўзда тутиб терини ва ҳатто сўрғич-алвеоляр комплексни сақлаб қолишга ҳаракат қилинади.

Мастэктомияга кўрсатмалар:

1. Инфилтратив карцинома.
2. Ўсманинг мультицентрик ўсиши.
3. Саратон BRCA 1,2 генетик мутацияси билан чақирилган.
4. Нур терапияга қарши кўрсатмалар бор.
5. Аъзо сақловчи амалиётдан сўнг маҳаллий рецидив.
6. 35 ёшдан кичик ёш, қачонки ёшдан қатъий назар маҳаллий рецидив бериш ҳавфи юқори бўлади.

Энг яхши косметик натижа берувчи терини сақлаб қолувчи мастэктомияни қуйидаги ҳолларда бажариш мумкин:

1. Агар 0-II босқич кўкрак беги саратонида аъзо сақловчи операцияларга қарши кўрсатмалар бўлса.

2. Аъзо сакловчи терапиядан кейинги тери билан боғлиқ бўлмаган маҳаллий рецидивлар.

3. BRCA мутациясида профилактик мастэктомия.

Агар сўрғич-алвеоляр комплекс жараёнда иштирок этмаган бўлса, у ҳам қолдирилади.

4) Амалиёт ёки аралашув ўтказадиган мутахассисга қўйиладиган талаблар [8]:

Аҳолига онкологик ёрдам кўрсатадиган тиббий муассасаларнинг маммологик, кимётерапевтик ва радиологик бўлимларида ишлайдиган ходимлар зарур ҳужжатлар билан тасдиқланган тегишли билим ва малакага эга бўлиши ва А гуруҳи ходимларига тегишли бўлиши ва операцион блокда ишлаш, радиоактив ва ионлаштирувчи манбалар билан ишлаш имкониятига эга бўлиши, радиация, шунингдек, маммология ва/ёки кимётерапия ва/ёки радиация хавфсизлиги курсларини ўташ муддати ўтмаган сертификатлари бор бўлиши керак.

- «Онкология», «Маммология», «Кимё терапия», «нур терапия» (радиацион онкология) мутахассисликлари бўйича сертификати бўлган, ихтисослиги бўйича камида 5 йиллик стажи бўлган, сўнгги 5 йил ичида камида 216 соат давомида онкомаммология ва/ёки кимё - ва/ёки нур терапиясининг юқори технологияли усуллари бўйича малака оширирган мутахассис;

- Нур терапияси учун физика бўйича олий маълумотли ва/ёки олий техник маълумотга эга, мутахассислик бўйича камида 3 йиллик иш тажрибасига эга, чизиқли тезлатгичлар билан ишлаш бўйича камида 2 йиллик тажрибага эга бўлган мутахассис.

5) Асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати:

Амалиёт ёки аралашувга тайёргарлик кўришда мажбурий диагностика чоралари рўйхати:

1. ҚУТ лейкоформула ва тромбоцитлар миқдорини ҳисоблаш билан;
2. Қон биокимёвий таҳлили (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевина, креатинин, сийдик кислотаси, умумий оқсил, альбумин, умумий билирубин, бевосита билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, ишқорий фосфотаза);
3. АВО тизими бўйича қон тугуҳини аниқлаш;
4. Резус-факторни аниқлаш;
5. Пешоб умумий таҳлили;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Коптокча фильтрацияси тезлигини аниқлаш;

8. ИФА ёки ИХЛ усулида вирусли гепатит Б ва С маркерларини аниқлаш
9. ИФА усулида ОИВ-инфекцияни аниқлаш (HIVAg/anti-HIV);
10. В ва С вирусли гепатитлари учун ПЗР (сифатли)
11. Заҳмга серологик реакциялар мажмуаси;
12. Ўсмадан (керак бўлса лимфа тугунидан) пункцион биопсия
13. Ўсмадан (керак бўлса лимфа тугунидан) трепан биопсия
14. Биоптатни гистологик текшириш (лимфа тугуни, ҳосилани)*
15. Биоптатни иммуногистохимёвий текшируви (лимфа тугунлари, ҳосила, трепанобиоптатни);
16. ЭКГ;
17. ЭхоКГ;
18. Кўкрак безлари, кўлтиқ ости, ўмров усти ва бўйин лимфа тугунлари, қорин бўшлиғи, буйраклар УТТси;
19. Маммография.
20. Кўкрак қафаси МСКТси
21. Бутун тана ПЭТ/КТси**
22. Контрастлаш билан КТ ***

Амалиёт ёки аралашувга тайёргарлик кўришда мажбурий диагностика чоралари рўйхати:

1. ПЗР усулида Эбштейн-Барр вируси, 1-2 тип герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз;
2. В ва С гепатит вирусларига ПЗР (микдорий);
3. Қонни кислота ишқорий ҳолати (КИХ) ва газларга аниқлаш;
4. Орқа мия суюқлигини текшириш: ликворнинг умумий таҳлили +/- вирусологик, бактериологик текшириш;
5. Бевосита ва билвосита Кумбс реакцияси;
6. Стандарт цитогенети текшириш;
7. FISH усулида ва молекуляр-генетик текшириш;
8. Қерритин, фолатлар, зардоб темири, Витамин В12ни аниқлаш;
9. ProBNP
10. Прокальцитонин
11. Антитромбин III, Д-димер
12. Фертил ёшидаги аёлларда – хомиладорликка тест, ХГЧни аниқлаш;
13. Миелограмма;
14. Периферик қон ИФТси;
15. Инсон Т-лимфотроп вируси I/II-IgG га антитана;
16. Стандарт –цитогенетик текшириш;
17. FISH ва ПЗР усулида молекуляр-генетик текшириш;
18. Бурун ёндош бўлиқлари рентгенографияси;

19. Ортопантомограмма;
20. Кўкрак сегментини компьютер томографияси;
21. Бош, бўйин ва қорин бўшлиғини контрастли КТси;
22. ФГДС;
23. Бронхоскопия;
24. Колоноскопия;
25. Томирлар (вена ва/ёки артериялар) УТДГси;
26. Спирография;
27. Бош мия МРТси;
28. Плеврал бўшлиқ, периферик лимфа тугунлар, кичик чанок, қовуқ УТТси;
29. Холтер – мониторинг билан ЭКГ

* Агар аввал ўтказилмаган бўлса.

** Касалликнинг бошланишида (агар у илгари бажарилмаган бўлса) ва қайта босқичлаш пайтида (суяк илиги дастлабки шикастланганда).

*** Касалликнинг бошланишида ва қайта босқичлаш пайтида бажариш керак.

**** ПЭТ/КТ ўтказиш мумкин бўлмаган ҳолларда.

б) Муолажа ёки аралашувни ўтказишга қўйиладиган талаблар:

Онкологик муассасанинг жарроҳлик (онкомамологик, аёллар репродуктив тизими) бўлими фаолиятини ташкил этиш қоидалари

Ушбу қоидалар онкологик шифохонанинг (онкологик марказ ва унинг филиаллари), онкологик касалликларга чалинган беморларга тиббий ёрдам кўрсатадиган бошқа тиббий ташкилотнинг (кейинчалик - тиббиёт ташкилотлари) жарроҳлик даволаш усуллари онкологик бўлимлари (кейинчалик - бўлим) фаолиятини ташкил этиш тартибини белгилайди.

Бўлим онкологик касалликларга чалинган беморларга жарроҳлик усуллари мустақил даволаш тури сифатида тиббий ёрдам кўрсатиш мақсадида тиббий ташкилотнинг таркибий бўлинмаси сифатида ташкил этилган бўлиб, "онкология", "маммология", "кимётерапия", "радиология" ишлар (хизматлар) учун тиббий фаолиятни амалга ошириш учун лицензия асосида фаолият юритади.

Бўлимнинг ётоқ ўринлар ҳажми 25 дан 50 гача бўлиши керак.

Бўлимлар камида 70 онкологик ётоқ ўринли тиббий ташкилотда ташкил этилади, агар улар мулкый мажмуа ичида жойлашган бўлса, функционал ва технологик жиҳатдан қуйидаги бўлим билан бирлаштирилган бўлса:

- Рентген диагностикаси бўлими, шу жумладан рентген текшируви қоидаларига мувофиқ ташкил этилган рентген хонаси, рентген маммография хонаси, рентген компьютер томографияси хонаси <1>;
- Функционал тадқиқотлар қоидаларига мувофиқ ташкил этилган функционал диагностика бўлими <1>;
- Ультратовуш қоидаларига мувофиқ ташкил этилган ультратовуш диагностикаси хонаси (бўлими), <1>;
- эндоскопик текширувларни ўтказиш қоидаларига мувофиқ ташкил этилган эндоскопик бўлим <1>;
- клиник-диагностик лабораториялар;
- "анестезиология ва реаниматология" профилида катталар аҳолисига тиббий ёрдам кўрсатиш тартибига мувофиқ ташкил этилган катталар аҳолиси учун реаниматология ва интенсив терапия бўлимлари ёки анестезиология-реанимация бўлимлари саниматология ва интенсив терапия палаталари билан <2>;
- Буйруқ билан тасдиқланган онкологик касалликларга чалинган катталарга тиббий ёрдам кўрсатиш тартибига N 23 - N 25-иловаларга мувофиқ ташкил этилган операцион бўлинма;
- Буйруқ билан тасдиқланган онкологик касалликларга чалинган катталарга тиббий ёрдам кўрсатиш тартибига N 17- N 19 иловаларига мувофиқ ташкил этилган ўсмага қарши дори терапияси бўлими;
- "Трансфузиология" профилида аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш тартибига мувофиқ ташкил этилган трансфузиология кабинети <3>;

Бўлим беморларни доимий равишда кузатиб бориш учун онколог ва бўлим ҳамширасидан иборат навбатчи гуруҳ томонидан кечаю кундуз назорат билан таъминланиши керак.

Бўлим структурасида қуйидагилар бўлиши назарда тутилиши керак:

- Кўрув хонаси;
- Бўлим мудури хонаси;
- Шифокорлар хонаси;
- палаталар;
- боғлам алмаштириш хонаси;
- муолажа хонаси;
- хукнахона;
- кичик жарроҳлик хонаси (онкоурология, онкогинекология, бош ва бўйин ўсмалари бўлимлари учун);

- ҳамширалар хонаси.

Жарроҳлик блони ташкил этиш қоидалари

Жарроҳлик блокада структурасида қуйидагилар бўлиши назарда тутилиши керак:

- санузел билан санитар ўтказгич (хожатхона ва душлар);
- жарроҳлик олди хонаси;
- жарроҳлик хонаси;
- ювиниш хонаси;
- донорлик қонини ва (ёки) унинг таркибий қисмларини қон қуйиш учун сақлаш ва тайёрлаш учун хона;
- тиббий асбобларни сақлаш учун хоналар;
- кийим алмаштириш учун хона;
- беморнинг операциядан кейинги вақтинчалик бўлиш хонаси;
- стерилизация;
- протокол хонаси (агар 4 дан ортиқ жарроҳлик хонаси бўлса);
- Катта ҳамшира хонаси;
- операциядан кейинги чиқиндиларни сақлаш хонаси;
- гипсли бандажларни сақлаш ва тайёрлаш учун хона (суяклар ва юмшоқ тўқималарнинг ўсмалари бўлими учун);

А) Малакали персонал [8].

21-жадвал. Кўкрак беги ўсмалари (онкологияси) бўлимининг тавсия этиладиган штатлар нормативи

Т/р	Лавозим номи	Лавозим сони
1.	Бўлим мудири - шифокор-онколог	1
2.	Шифокор-онколог	10 ўринга 1 та
3.	Палата ҳамшираси	Айлана сутка ишлаш мақсадида 15 ўринга 4,75
4.	Муолажа хонаси ҳамшираси	Хонага 1 та
5.	Боғлов хонаси ҳамшираси	25 ўринга 1 та
6.	Катта ҳамшира	1
7	Беморларга қаровчи кичик ҳамшира	15 ўринга 1 та

8	Санитар	Айлана сутка ишлаш мақсадида 15 ўринга 4,75; 1 (муолажа ва боғлов хонасида ишлаш учун); 30 ўринга 1 та 30 ўринга 2 та
9	Хўжалик бекаси	1

22-жадвал. Онкологик муассасанинг жарроҳлик блокиннинг тавсия этилган штатлар нормативи

Т/р	Лавозим номи	Лавозим сони
1.	Бўлим мудирини - шифокор-онколог, шифокор-хирург	Жарроҳлик блокига 1 та
2.	Катта жарроҳлик ҳамшираси	Жарроҳлик блокига 1 та
3.	Жарроҳлик ҳамшираси	Режали жарроҳлик бўлимига 1,5 та Айлана сутка жарроҳлик бўлимига 4,75 та
4.	Бўлим бекаси	1
5.	Санитар	1 та режали жарроҳлик бўлимига 1 та Айлана сутка жарроҳлик бўлимига 4,75 та

Б) Хавфсизлик чораларига риоя қилиш талаблари [8]: Ўзбекистон Республикасининг норматив-ҳуқуқий ҳужжатларига мувофиқ жарроҳлик шифохонасининг барча санитария нормалари ва қоидаларига, кимёвий ва радиацион хавфсизликка риоя қилиш.

В) Жиҳозлашга талаблар:

23-жадвал. Жарроҳлик даволаш усуллари онкологик бўлимларининг умумий жиҳозлари

№ т/р	Номенклатура тасниф бўйича тур коди <1>	Номенклатура тасниф бўйича тур номи	Жиҳоз номи	Талаб этиладиган сони, дона
1.	120210	Механик шифохона	3 секцияли	Бўлим ўринлар

		кровати	функционал кровать	сонига қараб
	131200	Гидравлик привод билан шифохона кровати		
	136210	Электропривод билан стандарт шифохона кровати		
2.	184150	Кроват олди тумбочкаси	Кроват олди стол/тумбочкаси	Бўлим ўринлар сонига қараб
3.	233890	Холатларни назорат қилиш учун сенсор/огоҳлантириш мосламаси	Палата сигнализация тизими	Бўлимга 1 та
4.	131980	Ультрабинафша бактерицид чироқ	Бактерицид нурлантирувчи / ҳаво тозалагич/ҳавони дезинфекциялаш ва (ёки) филтрлаш ва (ёки) сиртларни дезинфекция қилиш учун қурилма	Миқдор хонанинг ҳажми ва ускунанинг хусусиятлари билан белгиланади
	152690	Юқори самарали, мобил ҳаво тозалагич		
	152700	Юқори самарали, стационар филтрлайдиган ҳаво тозалагич		
	292620	Электростатик чўктирувчи ҳаво тозалагич, мобил		
5.	279970	Дори-дармонларни ўз ичига олган биринчи ёрдам тўплами	Бирламчи тиббий ёрдам, шошилиш тиббий ёрдам, ихтисослаштирилган тиббий ёрдам ва паллиатив ёрдам кўрсатиш учун парентерал инфекцияларнинг шошилиш профилактикасини ўрнатиш <2>	1 та муолажа хонасига 1 та боғлов хонасига
6.	258800	Пол тарозилари, электрон	Беморларни тортиш учун тарозилар	Бўлимга 1 та
7.	131950	Вена ичига инфузиялар учун тутқич	Узоқ муддатли инъекция учун штатив	5 ўринга камида 1 та
8.	187250	Текширув / терапевтик муолажалар учун стол, механик	Универсалкийиниш столи	Боғлов хонасига 1 та
	187150	Текшириш/терапевтик муолажалар учун стол, электр тармоғидан		

		қувватланади		
	187220	Текшириш / терапевтик процедура столи, гидравлика билан ишлайди		
9.	129360	Жарроҳлик хонаси чироғи	Чироқ соясиз	Боғлов хонасига 1 та
10.	187150	Текшириш/терапевти к муолажалар учун стол, электр тармоғидан қувватланади	Тиббий кушетка	Муолажа хонасига 1 та
	187220	Текшириш / терапевтик процедура столи, гидравлика билан ишлайди		
	187250	Текширув / терапевтик муолажалар столи, механик		
11.	215850	Фармацевтик совутгич	Тиббий совутгич	Муолажа хонасига 1 та 25 ўринга камида 1 та
12.	137020	Тиббий ёзувларни сақлаш учун шкаф	Ҳужжатларни сақлаш учун сейф	Бўлимга 1 та
13.	335210	Гиёҳванд моддаларни сақлаш учун сейф- термостат	Кучли таъсир қилувчи ва психотро дориларни сақлаш учун сейф	Бўлимга 1 та
14.	124530	Умумий мақсадли инфузион насос, механик, қайта фойдаланиш мумкин	Инфузион насос	Бўлимга камида 1 та
	260420	Умумий мақсадли инфузион насос, тармоқдан қувватланади		
	329460	Умумий мақсадли инфузион насос, батарея билан ишлайди		
15.	122850	Қон босимини ўлчаш мосламаси қўлда шишириш билан электрон, портатив	Қон босимини ўлчаш уун ускуна	10 ўринга 1 та
	216350	Автоматик ҳаво помпаси билан қон		

		босимини ўлчаш учун электрон қурилма, стационар		
	216630	Қон босимини ўлчаш учун электрон қурилма автоматик, кўчма, елкасида / билагидан манжетли		
16.	239410	Анероид механик қон босимини ўлчаш мосламаси	Портатив пульсоксиметр	Бўлимга камида 1 та
	149980	Пульсоксиметр, батарея билан қувватланувчи		
17.	274560	Ташиш учун ногиронлар аравачаси, йиғма	Кресло-коляска	Камида 1 та
	274580	Ташиш учун ногиронлар аравачаси, йиғилмайдиган		
	207820	Ногиронлар аравачаси, ҳамроҳлик қилувчи шахс томонидан бошқарилади, ёйғма		
	208340	Ногиронлар аравачаси, қувватли, ҳамроҳлик қилувчи шахс томонидан бошқариладиган, йиғма		
	208710	Ҳамроҳ одам томонидан бошқариладиган ногиронлар аравачаси, йиғилмайдиган		
	255680	Бутун пластик стандарт ногиронлар аравачаси		

Бошқа ускуналар (жихозланиш)

N т/р	Ускуна номи	Талаб этиладиган сони, дона
1.	Шифокорнинг автоматлаштирилган иш жойи	Шифокор-мутахассисга 1 та

2.	Ўрта тиббий ҳодим автоматлаштирилган иш жойи	1 та катта ҳамширага; 1 та айлана сутка постига; 1 та муолажа ҳамширасига;
3.	Гигрометр	1 та муолажа хонасига 1 та боғлов хонасига

**24-жадвал. Аёлларнинг репродуктив тизими онкологияси бўлими
учун қўшимча ускуналар стандарти**

N т/р	Номенклатура таснифи тури коди <1>	Номенклатура таснифи тури номи	Ускуна номи	Талаб этиладиган миқдори, дона
1.	136860	Тиббий асбоб-ускуналар учун токча	Диагностик гинекологик текширувларни ўтказиш учун воситалар тўплами билан видео стойка	Бўлимга 1 та
	351920	Тиббий видео тасвирлар регистратори		
	271720	Эндоскоп учун видео тасвирни қайта ишлаш блоки		
	271830	Видеокамера эндоскоп		
	179810	Мослашувчан видеогистероскоп		
2.	248430	Колпоскоп	Колпоскоп	Бўлимга 1 та
3.	260500	Электрожарроҳлик tizими	Жарроҳлик радио тўлқин аппарати	Бўлимга 1 та
4.	151540	Гинекологик операция столи, электромеханик	Гинекологик кресло	25 ўринга 1 та
	151550	Гинекологик текширув / терапевтик муолажалар учун стол, механик		
	151570	Гинекологик операция столи, электрогидравлик мослама билан		
5.	301340	Фаоллаштирилган Кислород Генератори	Кислород тизими	Палатага 1 та
	106490	Кислород концентрациялаш tizими		

156250	Респиратор кислородли терапия тизими	
--------	--------------------------------------	--

25-жадвал. Онкологик беморларга тиббий ёрдам кўрсатадиган онкологик муассасанинг жарроҳлик бўлими учун ускуналар стандарти

N т/р	Номенклатура таснифи тури коди <1>	Номенклатура таснифи тури номи	Ускуна номи	Талаб этиладиган миқдори, дона
1.	162210	Универсал операцион стол, электромеханик	Операцион стол жарроҳлик кўп функцияли универсал	Жарроҳлик хона учун 1 та
	162290	Универсал операцион стол, гидравлик привод билан		
	162400	Универсал операцион стол, электрогидравлик		
	162410	Универсал операцион стол, электромеханик, тармоқдан қувватланади		
2.	129360	Жарроҳлик чироғи	Шифтдаги соясиз жарроҳлик чироғи стационар (шип консолида)	Жарроҳлик хона учун 1 та
3.	290450	Электр адеялога асосланган бутун танани иситиш тизими	Беморлар учун иситиш тизими	Жарроҳлик хона учун 1 та
4.	260140	Электрожарроҳлик тизими генератори	Электрожарроҳлик генератори	Жарроҳлик хона учун 1 та
5.	127500	Юмшоқ тўқималар учун ултратовуш жарроҳлик тизими	Ултратовуш аспиратор-деструктор	Жарроҳлик хона учун 1 та (ўринлар сони 250 дан кўп бўлганда)
6.	151310	Қон автотрансфузияси тизими, автоматик	Қонни тежаш ва реинфузия учун курилма	Жарроҳлик хона учун 1 та (ўринлар сони 250 дан кўп бўлганда)
	151300	Қон автотрансфузияси тизими, кўлда		
	148120	Автотрансфузия учун қон тайёрлаш тизими		
7.	182740	Аспирация/ирригация учун жарроҳлик тизими	Камида 40 л/мин қувватга эга тиббий вакуумли сўриш мосламаси.	Жарроҳлик хона учун 1 та
8.	191060	Гамма-камера стационар	Интраоперацион гамма детектори	Жарроҳлик хона учун 1 та (радиоизотоп диагностика усуллари)
	209240	Гамма-камера мобил		

				кўлланилганда)
9.	260250	Ультратовуш визуализация тизими универсал	Очиқ ва лапароскопик жарроҳлик учун интраоперацион сенсорли ультратовуш диагностика мосламаси	Жарроҳлик хона учун 1 та
10.	320570	Тиббий тасвирни қайта ишлаш тизими	Компютер маълумотларини йиғиш ва архивлаш тизими (PACS тизими)	Нотиббий ташкилот учун 1 та
	129970	Нур терапияси тизими иш станцияси, универсал		
	129850	Нур даволаш нур режалаштириш учун иш станцияси		
	232620	Диагностик рақамли рентген тасвирлаш тизими учун иш станцияси		
	240290	Радиологик тасвирни архивлаш ва узатиш тизимининг иш станцияси		
	129610	Операция хонаси учун аудио-визуал ахборот тизими		
11.	236940	Радиочастота абляция тизими	Тўқима ичи термоабляция учун аппарат	Жарроҳлик хона учун 1 та (ўринлар сони 250 дан кўп бўлганда)
12.	127500	Юмшоқ тўқималар учун ультратовуш жарроҳлик тизими	Ультратовуш гармоник скальпел учун генератор	Жарроҳлик хона учун 1 та
	127230	Ультратовуш жарроҳлик тизими генератори		
13.	259980	Қайта ишлатиладиган дори-дармонларни ўз ичига олмайдиган умумий жарроҳлик муолажалар учун тўплам	Қон томир жарроҳлик асбоблари тўплами	Жарроҳлик хона учун 1 та
	191880	Кардиоторакал жарроҳлик амалиёти учун тўплам, дори-дармонсиз, қайта ишлатилиши мумкин		
	327760	Бир марталик фойдаланиш учун дори-дармонларни ўз ичига олмайдиган кардиоторакал жарроҳлик амалиёти учун тўплам		

14.	209250	Умумий мақсадли флороскопик рентген мобил, analog тизим	Мобил рентген жарроҳлик қурилмаси С-дуга	Жарроҳлик хона учун камида 1 та
	209270	Флороскопик рентген умумий мақсадли мобил, рақамли тизим		
15.	130080	Радиациядан ҳимоя тўсиғи, стационар	Рентген нурланишидан шахсий ҳимоя воситалари (комплект)	Рентген ускунасига 1 та
	130100	Радиациядан ҳимоя қилувчи кўзойнақлар		
	130190	Радиациядан ҳимоя қилиш учун аргон		
	130210	Радиациядан ҳимоя қилиш учун парда		
	130400	Радиациядан ҳимоя қилиш учун ёқа		
	130410	Радиациядан ҳимоя қилиш учун шапка		
	130290	Радиациядан ҳимоя қилиш учун кўкрак ёпинчик		
	130340	Радиациядан ҳимоя қилиш учун адеяло		
	107060	Юзингизни нурланишдан ҳимоя қилувчи экран		
	145220	Гонадаларни нурланишдан ҳимоя қилиш учун қурилма		
16.	259590	Плазма нейтрал жарроҳлик коагулятори	Аргоноплазмали коагулятор	Жарроҳлик хона учун камида 1 та

26-жадвал. Аёлларнинг репродуктив тизими бўлимида онкологик беморларга тиббий ёрдам кўрсатадиган онкологик муассасанинг жарроҳлик бўлими учун қўшимча ускуналар стандарти

N т/р	Номенклатура таснифи тури коди <1>	Номенклатура таснифи тури номи	Ускуна номи	Талаб этиладиган миқдори, дона
1.	260500	Электрожарроҳлик тизими	Жарроҳлик радио тўлқин ускунаси	1
	228980	Аргон-кенгайтирилган электрожарроҳлик тизими		
2.	271790	Эндоскопик кўриш	Гинекологик	Жарроҳлик

	тизими	операцияларни бажариш учун эндовидеоскопик комплекс	блокига 1 та
271720	Эндоскопия учун видео тасвир процессори		
260500	Электрожарроҳлик тизими		
271500	Эндоскоп иш станцияси		
144810	Қаттиқ оптик толали гистероскоп		
179240	Мослашувчан оптик толали гистероскоп		
179810	Эгилувчан видеогистероскоп		

Нур терапия ўтказиш учун:

- чизиқли тезлаткич ёки гамма терапевтик ускуна;
- барабан фантом (қурилманинг ишлашини текшириш ва калибрлаш учун);
- СВСТ тасвирлаш тизимининг Хаунсфилд бирликларини калибрлаш учун фантом;
- термопластик ниқоблар учун терморегуляцияланган ванна/печ;
- вакуум матраслар учун насос;
- ўрнатилган, тўлиқ интеграциялашган дозиметрик режалаштириш тизими;
- дозиметрик ускуналарнинг стандарт тўплами;
- Виртуал симуляция функцияси ва столда махсус мослаштирилган текис дека билан камида 80 см апертура билан КТ;
- Виртуал симуляция функцияси ва столда махсус мослаштирилган текис дека билан камида 80 см апертура билан МРТ.
- подголовник;
- вакуумли матрац;
- каплар, загубниклар;
- индексли рамка;
- тизза остика қўйиш мосламалари;
- термопластик пластинлар (маскалар)

7) Беморни тайёрлашга қўйиладиган талаблар:

Бемор томонидан тайёрланган томографик тасвирлар ва кўрсатмалар асосида, шунингдек беморни текшириш натижасида касалликнинг ўчоғи ва тананинг

умумий ҳолати аниқланади, кимётерапия ва / ёки нур терапиясининг мақсадга мувофиқлиги ҳисобланади.

Биринчи ташриф куни кимётерапевт ва / ёки нур терапия онкологидан томонидан тиббий кўриқдан ўтилади ва керакли текширувларни тайинлайди.

Шифокор беморга унинг касаллигининг хусусиятларини ва даволаш усулини тушунарли тарзда тушунтиради, бемордан симптомлар ҳақида батафсил сўраб суриштиради ва барча мавжуд маълумотларга асосланиб қарор қабул қилади.

Касалликнинг ҳолатига қараб, кимёвий терапия ва/ёки нур терапияси ноўрин деб ҳисобланиши мумкин.

Кимёвий ва/ёкинур терапияси курсини тайинлаш кимётерапевт ва / ёки радиолог томонидан ва беморнинг ёзма розилиги билан ҳал қилинади.

Даволаш режими клиник кўрсатмалар ва тадқиқот протоколларига мувофиқ белгиланади. Терапевтик дозалар ўсманинг гистологик турига, локализациясига, босқичига ва тарқалишига қараб танланади.

Кимётерапия ва / ёки нур терапиясини ўтказиш тўғрисида қарор беморни кенг қамровли текширувдан, аниқ ташхисдан сўнг қабул қилинади. Жараён олдидан бемор премедикация қилинади — организмга қилиниши кутилаётган даволанишни яхши кўтариши учун бир қатор дорилар қўлланилади:

- гепатопротекторлар;
- қайт қилишга қарши дорилар;
- иммуномодуляторлар;
- пробиотиклар ва бошқалар.

Кимётерапия ва / ёки нур терапиясининг ҳар бир курсидан олдин бемор бир қатор қон ва сийдик синовларидан ўтади, агар керак бўлса, муайян ҳолатга қараб баъзи органларнинг ултратовуш текшируви, ЭКГ ва бошқа бир қатор текширувлардан ўтади.

8) Муолажа ёки аралашувнинг самарадорлиги кўрсаткичлари.

КТ ва МРТ маълумотларига кўра КБС дори терапияси самарадорлигини RECIST шкаласи бўйича клиник баҳолаш:

- Ўсмани терапияга жавобини баҳолаш мезонларини стандартлаштириш ва соддалаштириш учун RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – Солид ўсмаларнинг жавобини баҳолаш мезонлари) халқаро шкаласи қўлланилади.
- RECIST 1.1га кўра, таргет ўчоқларига жавобнинг қуйидаги турлари ажратилади.
 1. Тўла жавоб – барча ўсма ўчоқларининг йўқолиши.
 2. Қисман жавоб – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари йиғиндисини 30% дан ортиқ камайтириш.

3. Касаллик стабилизацияси – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари йиғиндисини 20 дан 30% гача камайиши. (RECIST 1.0 учун 25 дан 50%гача).
4. Касаллик прогрессияланиши – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари йиғиндисининг 20% дан ошиши ва янги ўсма ўчоқлари пайдо бўлиши.

Солид ўсмаларнинг даволанишга умумий жавоби ўлчанадиган, ўлчовсиз ўчоқлар ва янги ўсма ўчоқларининг пайдо бўлиши ва йўқлиги ҳақидаги маълумотлар тўпламига асосланади. Умумий жавобнинг давомийлиги – касаллик ҳужжатли рўйхатга олинган кундан бошлаб унинг прогрессияланишига қадар ўтган вақтдир. Рецидивсиз интервал (прогрессиягача бўлган вақт) – даволаниш тугаганидан бошлаб касаллик прогрессиясининг ҳужжатли рўйхатга олинган кунигача бўлган вақтдир.

27-жадвал. Даволаш пайтида ўчоқли ҳосилалардаги ўзгаришларни кузатиш RECIST 1.1 мезонлари [6]

Ҳосила	<ul style="list-style-type: none"> • Солид • Ўлчанадиган: диаметри 10 ммдан ортиқ • Ўлчанмайдиган: диаметри 10 мм дан кам, шу жумладан ўлчаш қийин бўлган бошқа ўлчамлар (нотаргетларга киритилади) • Кейинги назорат текширишида ҳосила ўлчовларини такрорлаш имкониятини баҳолаш
Таргет ҳосилалар	Битта аъзода 1–5 ҳосила
Нотаргет ҳосилалар	Бошқа барча ҳосилалар нотаргет деб таснифланади, уларни ўлчаш шарт эмас, фақат мавжудлиги ва йўқлиги қайд этилади
Ўлчашлар	Аксиал текисликда энг катта диаметри. Таргет ҳосилаларнинг диаметрлари суммаси регистрация қилинади
Лимфатик тугунлар	Калта ўқ бўйича 1 ўлчам

**«КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ»
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
ПРОФИЛАКТИКА ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

ТОШКЕНТ – 2025

- Халқаро касалликлар таснифи – ХКТ (МКБ)-10 коди (лар):

КХТ-10:	
Код	Номланиши
C 50	– Кўкрак безининг ҳавfli ўсмаси
C50.0	– Сўрғич ва сўрғич атрофи ҳалқаси ҳавfli ўсмаси
C50.1	– Кўкрак беzi марказий қисмининг ҳавfli ўсмаси
C50.2	– Кўкрак безининг юқори ички квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.3	– Кўкрак безининг пастки ички квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.4	– Кўкрак безининг юқори ташқи квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.5	– Кўкрак безининг пастки ташқи квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.6	– Кўкрак безининг қўлтиқ ости орқа қисмининг ҳавfli ўсмаси
C50.8	– Юқоридаги жойлардан бир ёки бир нечтасидан ташқарига чиқадиган кўкрак беzi шикастланиши
C50.9.	– Кўкрак беzi аниқлашмаган қисмининг ҳавfli ўсмаси
Юклаб олиш (ХКТ (МКБ)-10 дан ҳавола): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

- ХКТ-11 коди (лар):

Код	Номланиши
2D10	– Кўкрак беzi карциномаси, махсус тури
2D11	– Кўкрак безининг инвазив карциномаси
2D11.0	– Кўкрак безининг инвазив дуктал карциномаси
2D11.1.	– Кўкрак безининг инвазив бўлак карциномаси
2D11.2.	– Кўкрак безининг инвазив плеоморф бўлак карциномаси
2D11.3	– Дуктал ва бўлак хусусиятларини ўз ичига олган кўкрак безининг аралаш инвазив карциномаси
2D11.4	– Аниқланмаган турдаги кўкрак беzi инвазив карциномаси
2D12	– Яллиғланишли кўкрак беzi карциномаси
2D13	– Кўкрак безининг ҳавfli филоид ўсмаси
2D14	– Инвазия белгиларга эга бўлган қаттиқ папилляр кўкрак беzi карциномаси
2D1Y	– Кўкрак безининг бошқа аниқланган ҳавfli ҳосилалари
2D1Z	– Аниқланмаган кўкрак беzi ҳавfli ҳосилалари

1. Асосий қисм.

- Кириш (фойдаланилган манбаъга ҳавола: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>)

Кўкрак беzi саратони - бу турли хил фенотипларга ега бўлган бир нечта вариантларни ўз ичига олган гетероген ўсма бўлиб, улар касаллик кечиши ва ўсмага қарши препаратларга сезгирлиги бўйича фарқ қилади [1].

GLOBOCAN 2018га кўра, дунё бўйлаб ҳар йёки 2.1 миллиондан ортиқ кўкрак беzi саратони (КБС) ташхис қилинади. Дунё бўйлаб аёл аҳолининг онкологик касаллиги таркибида ушбу патологиянинг улуши 25%, АҚШда – 30% гача, Россия Федерациясида - 20,9% ва Ўзбекистонда - 10% ни ташкил этади. Ёш ўтгани сари кўкрак беzi саратони билан касалланиш ҳолатларини ортишини таъкидлаш лозим. Бу касаллик билан касалланиш чўққиси ҳаётининг 6-7 ўн йиллигида СўДир бўлади. 2022 йилда 100 000 аҳолига кўкрак беzi саратони билан касалланиш 12,2 ни ташкил этди. Аёл аҳоли орасида бу кўрсаткич 24,4 ни ташкил этди. 2022 йилда кўкрак беzi саратонининг морфологик тасдиғи 98% ни ташкил этган, 5 йилдан кўп яшаганлар фоизи 47,6%. Эрта I-II босқичларда касаллик беморларнинг 67,7% да, III босқич – 22,5% да, IV босқич – беморларнинг 9,3% да аниқланган. Кўкрак беzi саратонидан ўлим даражаси 100 минг кишига 5,0 ни, 1-чииллик ўлим даражаси эса 6,0% ни ташкил этди. 2023 йил бошида кўкрак беzi саратони билан касалланган 23 651 бемор диспансер рўйхатига олинган. Бирламчи аниқланган беморлар сони 4407 кишини ташкил қилган

Эркаклардаги кўкрак беzi саратони барча ҳолатларнинг 1% дан камини ва касалланиш структурасида эса 0,3% ни ташкил этади. Эркакларда кўкрак беzi саратонини ташхислаш ва даволаш тамойиллари аёлларникидан фарқ қилмайди.

Кўкрак беzi саратони - бу кўкрак беzi тўқималарида патологик ҳужайралар назоратсиз бўлинишни бошлайдиган ва ўсма ҳосил қиладиган касалликдир. Даволанмаса, ўсма тананинг бошқа жойларига тарқалиши ва ўлимга олиб келиши мумкин.

2022 йилда 2,3 миллион аёл кўкрак беzi саратони билан касалланган ва дунё бўйлаб 670 000 кишининг ўлимига сабаб бўлган. Кўкрак беzi саратони дунёнинг барча мамлакатларида балоғат ёшидан кейин ҳар қандай ёшдаги аёлларда учрайди ва ёшга қараб касалланиш даражаси ошади. Ҳисобланган маълумотлар инсон тараққиёти даражасига қараб, турли мамлакатларда кўкрак беzi саратони учрашида фарқланиш мавжудлигини кўрсатади. Масалан, инсон тараққиёти

индекси (ИТИ) жуда юқори бўлган мамлакатларда кўкрак беши саратони унинг ҳаёти давомида ҳар 12-аёлда ташхис қилинади ва ундан ўлим ҳар 71-аёлда СЎДир бўлади.

Бошқа томондан, инсон тараққиёти индекси паст бўлган мамлакатларда 27 аёлдан фақат биттаси ҳаёти давомида кўкрак беши саратони билан касалланган, аммо ҳар 48 аёлдан бири ундан вафот этади.

1980 ва 2020 йиллар орасида юқори даромадли мамлакатларда кўкрак беши саратони бўйича ўлим даражаси 40% га камайган (1). Кўкрак беши саратони ўлимини камайтиришга муваффақ бўлган мамлакатлар йиллик 2-4% камайтиришга эришмоқдалар.

- Профилактика ёки реабилитация тушунчаси

Профилактик тиббиёт (манбани юклаб олиш учун ҳавола: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактикалогия, греч. πρόφύλακτικός — «эҳтиёт қилувчи»^[1] и λόγος — «таълим, фан») — тиббиётдаги фан ва амалиёт, касалликлар ва шикастланишлар пайдо бўлишининг олдини олиш, уларнинг ривожланиши учун хавф омилларини олдини олиш ва йўқ қилишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуи дир^{[2][3]}.

Аслида профилактика қуйидагиларга бўлинади^[4]:

- Индивидуал ва жамоат (ижтимоий);
- Бирламчи, иккиламчи ва учламчи.

Профилактика доирасида юқумли касалликлар ва психопрофилактиканинг специфик профилактикаси ҳам мавжуд^[4].

Профилактика тиббиётнинг асосий йўналиши ҳисобланади[2] [5] ва соғлиқни сақлашнинг юқори ҳолатини таъминлаш ва касалликларнинг олдини олиш мақсадида давлат, ижтимоий-иқтисодий, гигиеник ва терапевтик-тиббий характердаги тадбирларни ўз ичига олади. Бу нафақат тиббий манипуляцияларни, балки Қонунчилик, ташкилий, экологик [6], меъморий ва режалаштириш, санитария-техник, аҳолининг тиббий масалалари бўйича таълим [7] тадбирларни ҳам назарда тутди. Бу омиллар ва хавфларнинг касалликлар билан боғлиқлигини илмий статистик сабабий таҳлиliga асосланган[8] [9].

Профилактик чора-тадбирлар соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим таркибий қисми бўлиб, аҳоли ўртасида тиббий-ижтимоий фаоллик ва соғлом турмуш тарзини рағбатлантиришга қаратилган.

Амалдаги профилактика чоралари бир кишининг танасида кейинги касалликларга олиб келиши мумкин бўлган ўзгаришларни аниқлаш ва

касалликларнинг олдини олишга қаратилган мақсадли чораларни кўриш орқали тўлиқ соғлом инсон ҳаётини узайтиришга интилади. Касалликнинг олдини олишга бундай индивидуал ёндашув профилактика тиббиёти томонидан кўриб чиқилади^{[10][11]}.

Тиббий реабилитация (манбани юклаб олиш учун ҳавола: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (лот. *rehabilitatio*, тиклаш^[1]) — касаллик ёки шикастланиш натижасида бузилган ёки бутунлай йўқолган инсон танасининг нормал ақлий ва физиологик функцияларини (эҳтиёжларини) максимал даражада тиклаш ёки қоплашга қаратилган тиббий, педагогик, психологик ва бошқа турдаги чора-тадбирлар мажмуасидир. Эҳтиёжларга мисоллар: соғлом бўлиш, жисмоний фаоллик, ҳаракат еркинлиги, ҳаракатларнинг мустақиллиги, одамлар билан мулоқот қилиш, зарур маълумотларни олиш, меҳнат ва бошқа фаолият орқали ўзини ўзи англаш^{[2][3][4]}.

Даволашдан фарқли ўлароқ, реабилитация танадаги патологик жараённинг ўткир босқичи бўлмаганда амалга оширилади^[5].

Тиббий реабилитация реабилитациянинг бошқа турлари — жисмоний, психологик, меҳнат, ижтимоий, иқтисодий турлари билан чамбарчас боғлиқ.

2.1. Профилактика ёки реабилитация турлари.

Саломатлик ҳолатига, касаллик ёки оғир патология учун хавф омилларининг мавжудлигига қараб, профилактиканинг 3 турини кўриб чиқиш мумкин.

1. **Бирламчи профилактика** — касалликларнинг ривожланиши учун хавф омилларининг пайдо бўлиши ва таъсирини олдини олиш бўйича чора-тадбирлар тизими (дезинсексия, эмлаш, оқилона иш ва дам олиш, оқилона сифатли овқатланиш, жисмоний фаоллик, атроф-муҳитни муҳофаза қилиш)дир. Бир қатор бирламчи профилактика чоралари миллий миқёсда амалга оширилиши мумкин. Касалликларнинг олдини олиш ва фаровонликни яратиш умр кўриш давомийлигини узайтиради^[17]. Саломатликни мустаҳкамлаш тадбирлари маълум бир касаллик ёки ҳолатга қаратилган эмас, балки саломатликни мустаҳкамлашга ҳисса қўшади. Бошқа томондан, махсус ҳимоя касалликларнинг бир тури ёки гуруҳига қаратилган ва соғлиқни сақлашни ривожлантириш мақсадларини тўлдиради ^[17]. Бирламчи профилактиканинг асосий тамойиллари: 1) профилактика чораларининг узлуксизлиги (антенатал даврдан бошлаб ҳаёт давомида); 2) профилактика чораларининг табақалаштирилган табиати; 3) профилактиканинг оммавий табиати; 4) профилактиканинг илмий табиати; 5) профилактика чораларининг

комплекслиги (профилактикада тиббиёт муассасалари, ҳокимият органлари, жамоат ташкилотлари, аҳоли иштирок этади)^[16].

2. **Иккиламчи профилактика** — муайян шароитларда (стресс, иммунитетнинг заифлашиши, тананинг бошқа ҳар қандай функционал тизимларига ортиқча юк) касалликнинг бошланиши, кучайиши ва қайталанишига олиб келиши мумкин бўлган аниқ хавф омилларини бартараф этишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуасидир. Иккиламчи профилактиканинг энг самарали усули бу касалликларни эрта аниқлаш, динамик кузатув, мақсадли даволаш ва оқилона изчил тикланишнинг кенг қамровли усули сифатида тиббий кўриқдир.
3. Баъзи профилактика мутахассислари "**учламчи ипрофилактика**" атамасини тўлиқ ишлаш имкониятини йўқотган беморларни реабилитация қилиш бўйича чора-тадбирлар мажмуаси сифатида таклиф қилишади. Учламчи профилактика ижтимоий (ўз ижтимоий тайёргарлигига ишончни мустаҳкамлаш), меҳнат (меҳнат кўникмаларини тиклаш имконияти), психологик (хулқ-атвор фаолиятини тиклаш) ва тиббий (органлар ва тана тизимларининг функцияларини тиклаш) реабилитациясига қаратилган бўлади^[15].

2.2. Оммавий профилактика чоралари ва индивидуал профилактика ўтказиш тамойиллари:

Профилактик тадбирлар:

КБСнинг бирламчи профилактикаси – бу этиологик ва хавф омилларини ўрганиш орқали касалликнинг олдини олишдир.

- оилавий ҳаётни нормаллаштириш;
- бола туғиш функциясини ўз вақтида бажариш;
- чақалоқни эмизиш;
- онкологик ҳавф бўлган никоҳларни истисно қилиш.

КБСни иккиламчи профилактикаси:

- сут безларининг ўсма олди касалликларини эрта аниқлаш ва даволаш;

Учламчи профилактика:

- рецидивлар, метастазларнинг олдини олиш, эрта ташхис қўйиш ва даволаш;
- витаминлар, оқсилларга бой тўлиқ диетадан фойдаланиш, зарарли одатлардан воз кечиш (чекиш, спиртли ичимликларни истеъмол қилиш), вирусли инфекциялар ва ҳамроҳ касалликларнинг олдини олиш, онколог томонидан мунтазам профилактик текширувлар ,мунтазам диагностика муолажалардан

(ўпка рентгенограммаси, жигар, буйраклар, бўйин лимфа тугунларининг ультратовуш текшируви) ўтиб туриш.

Профилактик мастэктомия - Хавфни камайтирадиган жарроҳлик аралашувлар, масалан, реконструкция билан мастэктомия, хавф гуруҳидаги аёлларга таклиф қилиниши мумкин. Саратон ривожланиш хавфи тахминан 90-95% га камаяди, аммо келажакда кўкрак беши саратонини пайдо бўлиши бўйича мутлақ кафолатлар бериш мумкин эмас. Қўлланилишга кўрсатмалар:

1. Ҳозирда кўкрак беши саратони бўлмаган аёлларда икки томонлама профилактик мастэктомиyani ўтказиш учун кўрсатмалар (бирламчи кўкрак беши саратони ривожланиш хавфини камайтириш мақсадида):

- BRCA1 ва BRCA2 генларининг мутациялари;
- оғир оилавий аамнез (I-II насабларда кўкрак беши саратони мавжудлиги) исботланмаган мутациясиз;
- гистологик хавф омиллари - атипик дуктал ва лобуляр гиперплазия.

2. Ҳозирги кунда ёки ўтмишда кўкрак беши саратони бор аёлларда профилактик контралатерал мастэктомия учун кўрсатмалар:

- янги ташхис қўйилган бир томонлама I-II босқич кўкрак беши саратони ёки анамнезида I-II босқич кўкрак беши саратони борлиги (контралатерал кўкракда саратон ривожланиш хавфини камайтириш ва операция қилинган кўкрак бешида симметрияга эришиш учун);
- лобулар карцинома in situ. Қўлланишга қарши кўрсатмалар:
- 70 ёшдан катта ёш;
- жарроҳлик даволаш учун умумий қарши кўрсатмалар;
- синхрон ва метахрон хавфли ўсмалар, тери саратони бундан мустасно.

2.3. Профилактика усуллари ва муолажалари:

1) профилактиканинг мақсади:

Кўкрак беши саратони пайдо бўлишининг олдини олиш, уларнинг ривожланиши учун хавф омилларини олдини олиш ва йўқ қилиш, даволанишдан кейин касалликнинг асоратларини эрта аниқлаш ва олдини олиш.

2) Бирламчи профилактика –

Кўкрак беши саратонининг специфик профилактикаси ишлаб чиқилмаган. Қуйидаги тавсияларга риоя қилиш ушбу патологияни ривожланиш хавфини камайтиришга ёрдам беради:

- Канцероген моддалар билан алоқа қилмаслик.

- Юқумли касалликларни ўз вақтида даволаш.
- Эмлаш, иммунитетни мустаҳкамлаш чоралари.
- Зарарли одатлардан воз кечиш, соғлом турмуш тарзини олиб бориш.
- Профилактик текширувлардан ўтиш.
- Шубҳали аломатлар пайдо бўлганда, айниқса хавф остида бўлган беморлар учун онкологга ташриф буюриш.
- Хавф омилларини аниқлаш учун скрининг текширувларидан ўтиш.

Улар ҳар бир киши учун мўлжалланган, индивидуал равишда, ҳамма жойда ва ҳар доим амалга оширилади (айниқса, радикал даволанишдан кейин ва хавф омиллари мавжуд бўлганда касаллик ремиссияга учраган тақдирда).

3). Профилактика ва диспансер назорати, профилактика усуллари қўллаш бўйича тиббий кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар

Клиник жиҳатдан аҳамиятли патоген мутациялар BRCA1 ва BRCA2 иккинчи ўсмаларнинг ривожланиш хавфини ва профилактика ва скрининг тадбирларини ўтказиш имкониятларини муҳокама қилиш учун ПЗР ёрдамида аниқланганда контралатерал кўкрак беши саратони ва тухумдон саратони ривожланишининг олдини олиш учун КБС билан оғриган беморларга **тавсия этилади:**

- эҳтиёткорлик билан динамик кузатув;
- жарроҳлик профилактикаси (бир вақтнинг ўзида реконструкция қилиш ва профилактик тубовариэктомия билан профилактик мастэктомия).

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).

***Изоҳ:** профилактик мастэктомия ва тубовариэктомиyani амалга ошириш тўғрисидаги қарор тиббий генетик, шифокор-жарроҳ/пластик жарроҳ, онколог ва тиббий психолог иштирокида консулиум асосида амалга оширилиши керак; ирсий КБС ва тухумдонлар саратони учун жарроҳлик профилактика муолажалари ўз фаолиятини олиб борадиган бундай аралашувларни ўтказиш тажрибасига эга бўлган ихтисослашган онкологик муассасада ўтказилиши керак. Агар бемор консултациядан сўнг реконструкциядан бош тортса, тиббий психолог оддий мастэктомиyani амалга ошириши мумкин.*

Маҳаллий рецидивлар ва контралатерал кўкрак беши саратонини имкон қадар эрта аниқлаш ва уларни тубдан даволаш учун қуйидаги қоидаларга риоя қилган ҳолда беморларни диспансер мониторингини ўтказиш **тавсия этилади:**

- биринчи 5 йил давомида йилига 1 тадан 4 мартагача кўрик (ҳар бир клиник ҳолатга қараб), кейинчалик - ҳар йили;
- ҳар йили икки томонлама (органи сақловчи операция ҳолатида) контралатерал маммография (шифокор-радиологлар томонидан), регионар зоналарнинг

ультратовуш текшируви ва операциядан кейинги чандиқ майдони УТТси билан биргаликда (ултратовуш диагностикаси шифокорлари томонидан) ўтказилади.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5).

Агар касаллик прогрессияланишига ҳос бўлган шикоятлар ва белгилар мавжуд бўлмаган тақдирда, одатий лаборатория ва инструментал текширишлар **тавсия қилинади** (рентген, УТТ, радиоизотоп, шу жумладан, КТ, МРТ, ПЕТ-КТ, шунингдек ўсма марекрлари СА 15,3, СА 125, РЕАни аниқлаш).

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5).

Эндо метрий саратонини аниқлаш учун бачадони олинмаган аёлларда адъювант тамоксифен** олган аёлларни гинеколог томонидан йиллик текширувдан ўтказиш **тавсия этилади**.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5).

Изоҳ: ҳар қандай эндометрий саратонига гумон бўладиган патологик ҳолат ўз вақтида ташиҳисотни талаб этади. Шикоятлари бўлмаганда кичик чаноқ аъзоларининг одатий УТТси ва эндо метрий биопсияси (диагностик тозалаш) тавсия этилмайди.

Узоқ муддатли исталмаган белгилар, хусусан остеопорозга алоҳида эътибор бериш тавсия этилади, айниқса узоқ вақт давомида ароматаза ингибитори олган аёлларда, шунингдек, ўсмага қарши терапия натижасида ёки овариал супрессия натижасида эрта менопаузага эришган аёлларда. Ушбу тоифадаги беморларга ҳар йили денситометрия ва калций препаратлари (кунига 1200-1500 мг) ва D витамини (400–800 МЕ/сут.), шунингдек суяк тузилиши ва минерализациясига таъсир қилувчи дориларни (Бифосфонатлар, деносумаб) профилактика қилиш **тавсия этилади**.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5).

Беморларга соғлом турмуш тарзининг афзалликлари, жумладан, оқилона овқатланиш, идеал тана вазнига эришиш ва сақлаш, фаол ҳаёт тарзини олиб бориш ҳақида маълумот бериш **тавсия этилади**.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5).

4) Тиббий реабилитация, реабилитация усулларини қўллаш учун тиббий кўрсатмалар ва қарши кўрсатмалар

Барча беморларга 3 та категорияда реабилитациянинг психосоциал усулларини қўллаш **тавсия этилади**:

- психо-таълим фаолияти;
- когнитив хулқ-атвор психотерапияси.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси В (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 2).

– кўллаб-қувватловчи психотерапия.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 4).

Сут безлари ва кўлтиқ ости зонасида операциядан кейин ҳаракатлар ҳажмини ошириш, оғриқни камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш учун барча беморларга терапевтик жисмоний маданият комплексини (машқлар терапияси) эрта бажаришни бошлаш **тавсия этилади.**

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси А (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 3).

Ҳаракатлар ҳажмини ошириш, оғриқни камайтириш ва сут безлари ва кўлтиқ ости зонасида операциядан кейин ҳаёт сифатини яхшилаш учун жарроҳлик соҳасида, кўлтиқ ости соҳасида (иложи бўлса) паст интенсивликдаги лазер нурланишидан фойдаланиш **тавсия этилади.**

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 2).

Кўллар лимфедемасининг олдини олиш учун қуйидаги чора-тадбирларни амалга ошириш **тавсия этилади:**

- операциядан кейинги даврда кўлларнинг дренаж тиббий массажи;
- жисмоний машқлар терапияси комплексининг эрта бошланиши;
- оғирликни назорат қилиш, семиришнинг олдини олиш;
- рожасимон яллиғланишни олдини олиш, терини парвариш қилиш;

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 2).

Кўллар лимфедемаси бўлса (Г1 иловага қаранг), унинг намоён бўлишини камайтириш учун фойдаланиш **тавсия этилади:**

- шишга қарши терапия, шу жумладан мануал лимфа дренажи;
- компрессион трикотаж кийимларини кийиш;
- машқлар терапияси комплексини амалга ошириш;
- терини парвариш қилиш;
- тўлиқ шишга қарши терапия билан биргаликда кўлларнинг алмашиб турувчи ўлчовли дозали пневмокомпрессияси.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 2).

Кўллар лимфедемаси кузатилса (Г1-иловага қаранг), унинг намоён бўлишини камайтириш учун қуйидаги чораларни кўриш **тавсия этилади:**

- шишга қарши терапия билан биргаликда паст интенсивликдаги лазертерапия;
- электротерапия шишга қарши терапия билан биргаликда;
- чуқур осцилляция (шишга қарши терапия, тиббий массаж билан биргаликда).

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 2).

– паст частотали магнитотерапия шишга қарши терапия билан биргаликда;

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 4).

Беморга вазни камайтиришга эътибор қаратишлари **тавсия этилади.**

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси С (далилларнинг ишончлилиқ даражаси 5).

5) Скрининг:

ЖССТ ва МАИР тавсияларига кўра, кўкрак беги саратонининг скрининг текшируви мунтазам маммографик текширувдан иборат. 2021 йилдан буён Ўзбекистонда 45-65 ёшдаги аёллар учун кўкрак беги саратонини 2 йилда 1 марта махсус қурилма – рақамли маммографда иккала сут безларини 2 та проекцияда рақамли маммографик текшируви ўтказиш орқали маммографик скрининг ўтказилмоқда.

Умумий қоидалар

1. Республика бўйлаб 45-65 ёшдаги аёлларни маммоскринингдан ўтказиш тартиби (кейинчалик-Тартиб) Ўзбекистон Республикаси Президентининг ПҚ5130-сонли қарори 6.1 банди ва 4-илоvasи 28-бандида белгиланган вазифалар ижросини таъминлаш мақсадида ишлаб чиқилди.

2. Тартиб - Республика бўйлаб 45-65 ёшдаги аёлларни маммоскринингдан ўтказишни белгилайди.

3. Республика бўйлаб 45-65 ёшдаги аёлларни маммоскринингдан ўтказиш тартиби иловада келтирилган алгоритм асосида амалга оширилишини таъминлайди.

Скринингни ташкиллаштириш ва ўтказиш

4. Скрининг кўриги бирламчи тиббий-санитария ёрдам муассасалари, жумладан, қишлоқ врачлик пунктлари, оилавий шифокорлик пунктлари, оилавий поликлиника ва кўп тармоқли марказий поликлиникаларининг “онко-назорат” хоналари бригадалари, РИОваРИАТМ худудий филиаллари томонидан ўтказилади.

5. Скрининг амалга оширишдан аввал ҳар бир худуд кесимида 45-65 ёшдаги аёлларни маммоскринингдан ўтказиш тармоқ режаси тузилади ва раҳбар томонидан тасдиқланади.

Тармоқ режаси асосида – оммавий ва селектив скрининг текшируви ўтказилади.

6. Оммавий скрининг – 45-65 ёш аёллар ва кўкрак беги саратони (КБС) бўйича назоратда турмайдиган аёллар ўртасида сут безларини кўриги ва пайпаслаш йўли билан амалга оширилади. Кўрик шифокоргача хонанинг тайёрланган персонали томонидан (амалиёт хамшираси, акушерка) ўтказилади.

7. Кўкрак безида ўзгариш аниқланганда ТКТМПнинг «онко-назорат» хонасига йўлланади. Гумон аниқланмаган тақдирда қайта кўрик санаси белгиланади (1 йилдан сўнг). КБСнинг яққол белгилари аниқланганда аёлни РИОваРИАТМнинг ҳудудий филиалига йўлланади.

8. Туман (шаҳар) кўп тармоқли марказий поликлиникасида селектив скрининг жараёни амалга оширилади.

Селектив скрининг – бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасаларидан кўкрак беги саратонига гумон билан йўлланган 45-65 ёш аёллар орасида ўтказилиб, диагнозни тасдиқлаш учун амалга оширилади.

Унда сут безлари кўриги ва пайпаслаш ва хавф омилларини аниқлаш учун сўров (ирсий мойиллик, зарарли одатлар ва бошқ.) ўтказилади.

9. Тайёрланган персонал (гинеколог) томонидан кўшимча кўрик ўтказилади ва анамнез йиғилади, «онко-назорат» тизимида регистрация қилинади. Кўкрак бегида ўзгаришлар аниқланганда аёллар РИОваРИАТМ ҳудудий филиалларига йўлланади.

10. Мобил маммографлар, РИОваРИАТМнинг ҳудудий филиаллари, Стационар маммографлар билан жиҳозланган муассасалар томонидан 3-босқич – Рақамли 2D ёки 3D (кўкрак беги тўқималари юқори зичликдаги аёллар) маммография ўтказиш йўли билан скрининг маммография ўтказилади.

11. Маммография хонаси ўқитилган персонали томонидан (маммография бўйича сертификатланган рентгенлаборант) «screening.mammo.uz» тизимида рўйхатдан ўтган аёлларга маммография ўтказилади. Маммограммалар сертификацияланган рентгенологлар томонидан бирламчи ва иккиламчи ўқиш учун интернет орқали шифокорлар иш станцияларига юборилади.

12. Маммограммаларни бирламчи ўқиш РИОваРИАТМ ҳудудий филиали рентгенологлари томонидан бажарилади. Маммограммаларни иккиламчи ва учламчи ўқишлар РИОваРИАТМ марказлашган ўқиш хоналари шифокорлари томонидан бажарилади.

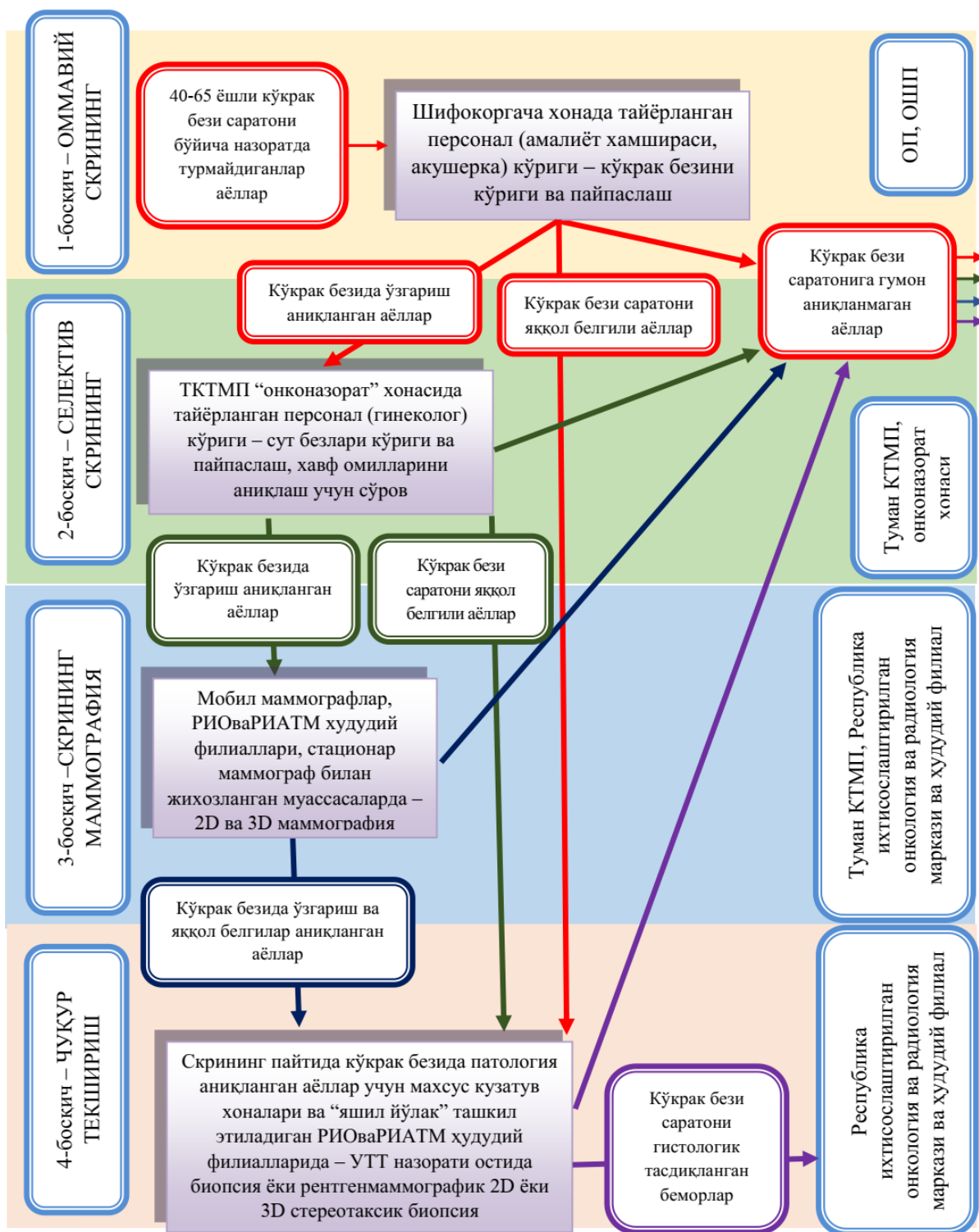
13. Регионар скрининг маммография хоналарида олинган барча маммограммалар «screening.mammo.uz» ахборот тизими PACS архивида саланани ва зарур бўлганда осон олиш имкони бўлади. Текшириш натижалари қайд қилиш журналида, шунингдек, «screening.mammo.uz» ахборот тизимида, «онко-назорат» ахборот тизимида белгиланади.

14. 4-босқич – чуқурлаштирилган текшириш «Онко-назорат» хонасидан йўлланган BI-RADS 0-4-5 категорияли скрининг маммография хулосаси олинган аёлларда скрининг пайтида кўкрак беги патологияси аниқланган аёллар учун махсус кузатув хоналари ва "яшил йўлак" ташкил этиладиган Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИОваРИАТМ) ҳудудий филиалларида ўтказилади.

15. РИОваРИАТМ ҳудудий филиалининг текшириш хонасининг ўқитилган персонали (шифокор-маммолог, УТТ шифокор) чуқурлаштирилган текшириш

ўтказди ва зарурат бўлганда УТТ назорати остида биопсия бажаради. Рентгенмаммографик хонанинг ўқитилган персонали 2D ёки 3D стереотаксик биопсия ўтказди. Текшириш натижаси регистрация журналида, шунингдек, «screening.mammo.uz» ахборот тизимида қайт этилади.

**Республикада 45-65 ёшдаги аёлларни маммоскринингдан ўтказиш
АЛГОРИТМИ**



6) **Иккиламчи профилактика** - ушбу нозология бўйича иккиламчи профилактика чораларига профилактик кўриклардан ўтиш, скрининг, касалликни эрта аниқлаш мақсадида текширувлар қилиш киради.

7) **Учламчи профилактика** ёки Ходжкин лимфамасини реабилитацияси:

Даволанишдан кейин беморларни реабилитация қилиш чоралари курс давомийлигига ва саратон терапиясининг танланган усулларига боғлиқ. Бу жуда зарур:

- Мунтазам текширувлар учун онкологга ташриф буюриб туриш.
- Рецидив хавфини камайтириш ва иммунитетни ошириш учун тавсия этилган дори-дармонларни қабул қилиш.
- Яхши овқатланиш.
- Зарарли одатларни ва салбий ташқи омилларнинг таъсирини йўқ қилиш.
- Соғлиқ ҳолатини ҳисобга олиб, даволовчи шифокор тавсияларига амал қилиш.

2.4. Реабилитация усуллари ва муолажалари:

Реабилитациянинг мақсади:

- Шикастланган аъзо ёки тизимнинг бузилган функцияларини ва/ёки йўқолган фаолиятини тўла ёки қисман тиклаш;
- ўткир ривожланган патологик жараён тугаши билан тана функциялари қўллаб қувватлаш;
- зарар кўрган органлар ёки тана тизимларининг мумкин бўлган функционал бузилишларини олдини олиш, эрта ташхислаш ва тузатиш;
- мумкин бўлган ногиронликнинг олдини олиш ва камайтириш;
- ҳаёт сифатини яхшилаш;
- беморнинг меҳнат қобилиятини сақлаб қолиш;
- беморнинг жамиятга ижтимоий интеграцияси.

3. 3-турдаги профилактика ёки реабилитацияни ўтказишга кўрсатмалар (улар профилга мувофиқ белгиланади).

Кўкрак беги саратонининг бирламчи профилактикаси хавф омилларини олдини олиш, сурункали юқумли касалликлар ва асоратларни даволаш орқали КБС билан касалланиш эҳтимолини пасайишига олиб келади.

Иккиламчи профилактика Кўкрак беги саратонини симптомсиз ва клиникадан олдинги босқичларда эрта аниқлашга олиб келади, бунда КБСни тўлиқ даволаш эҳтимоли юқори.

Учламчи реабилитацион профилактик терапияси бемор ёши, гистологик кўриниш босқичидан қатъи назар, цитостатик терапияни олган ва/ёки тугатган Кўкрак беги саратони бўлган барча беморлар учун амалга оширилади.

Самарадорликни баҳолаш ва профилактика режимини тузатиш зарурлиги тўғрисида қарор қабул қилиш учун клиник ва лаборатория профилактик

терапиясини кузатиш тавсия этилади. Клиник назоратда профилактик алмаштириш терапиясининг етарли даражада самарадорлиги тўғрисида қарор клиник тест натижалари меъёридан четга чиқиш ва специфик цитостатик терапия пайтида ва ундан кейин беморнинг соматик ҳолатининг ёмонлашиши (яхшиланмаслиги) ҳолатларида қабул қилинади.

3.1. Профилактика турларини аниқлаш мезонлари (халқаро стандартларга мувофиқ, далилларга асосланган тиббиёт институти маълумотлари);

- Кўкрак беи саратони ривожланишининг олдини олиш учун аҳолининг барча қатламлари, айниқса ёшлар учун бирламчи профилактика тавсия этилади [1, 3]. *Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси – 4);*
- Кўкрак беи саратони ва / ёки касалликнинг оғир клиник турлари бўлган барча беморларга ногиронлик ва беморларнинг ўлимини ривожланишига йўл қўймаслик учун махсус терапия асоратларининг олдини олиш тавсия этилади [4, 11]. *Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси С (далилларнинг ишончлилиги даражаси – 4);*
- Махсус цитостатик терапия тугагандан сўнг, барча беморларга учламчи реабилитация профилактикасини ўтказиш тавсия этилади [20, 27]. *Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси В (далилларнинг ишончлилиги даражаси – 4);*

3.2. Реабилитация муолажаларининг босқичи ва кўламини аниқлаш мезонлари (фаолият, хаёт фаолиятини чеклаш ва соғлиқнинг Халқаро таснифига кўра халқаро шкалалар).

Реабилитация муолажалари амалга оширилади:

Даво якунлангандан 1 кейин(ҳар 3 ойда):

- кўрик (бўй/вазн, мойк ўлчами, жинсий етилиш белгилари)
- Ҳар ой ўз-ўзида кўкрак безини текшириш
- Қон умумий таҳлили + ЭЧТ
- I-II босқичда кўкрак қафаси аъзолари рентгенографиси / бўйин/кўкрак қафаси КТси + III-IV босқичда қорин/кичик чаноқ КТси.
- ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогенлар /тестостерон, қалқонсимон без гормонлари

Даво якунлангандан кейин 2 йил:

- Ҳар 6 ойда кўрик, анализлар ва КТ
- Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш

Даво якунлангандан кейин 3 йил:

- Ҳар 12 ойда кўрик, анализлар ва КТ
- Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш

Даво якунлангандан кейин 4 йил:

- Ҳар 12 ойда кўрик, анализлар ва КТ
- Ҳар йили - маммолог, юрак, ўпка, қалқонсимон без фаолиятини ва гормонал статусни баҳолаш

–

Даво якунлангандан кейин 5 йил:

- Катамнестик хизматга кузатувга ўтиш

4. Реабилитация босқичлари ва ҳажмлари

(тиббий реабилитация босқичлари ва ҳажмлари, шунингдек уларни амалга оширадиган тиббий ташкилотлар профилга мувофиқ кўрсатилган).

Кўкрак беи саратони беморлари тажриба Кўкрак беи саратони билан беморлар билан ишлаш тажрибасига эга бўлган гематологист, педиатр, онколог, тиббий психолог, шу жумладан, турли профил мутахассислар гуруҳи томонидан назорат қилиниши керак [1,24]. Беморларни гематолог, онколог томонидан текшириш йилига камида 2 марта ўтказилиши керак; бошқа мутахассислар томонидан - агар керак бўлса. Беморларни йилига бир марта етарли клиник ва лаборатория жиҳозларига эга ихтисослаштирилган онкология марказида тиббий кўриқдан ўтказиш мақсадга мувофиқдир [1,6].

Кўкрак беи саратони билан оғриган беморларнинг диспансер мониторинги қуйидагиларни ўз ичига олади: касалликнинг қайталаниш ёки метастаз белгилари мавжудлигини баҳолаш билан беморнинг аҳволини динамик кузатиш, цитостатик терапиянинг тугалланган циклларида кейин умумий ресторатив терапия пайтида нохуш ҳодисалар мавжудлиги, индивидуал дори кўтара олишлиги мониторинги, вирусли контаминация, касалликнинг ўзгариши. беморнинг психологик ёки ижтимоий ҳолати, бошқа муҳим тизимларнинг ҳолатини баҳолаш талаб этилади.

Кимё-радиотерапия асоратларини даволаш: қон параметрларини тузатиш, оғиз гигиенаси, ошқозон-ичак тракти, МИТ органлари, юрак-қон томир тизими патологияси ва бошқалар. ва ихтисослашган мутахассисларга мурожаат қилиш. Кўкрак беи саратони билан оғриган барча беморларни ихтисослаштирилган онкология ёки гематология марказида рўйхатдан ўтказиш ва назорат қилиш тавсия этилади [1,3]. *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

5. Тиббий профилактика ёки реабилитация даражасини кўрсатадиган холда ташхислаш тадбирлари:

1) Далиллар даражаси киритилган холда асосий ташхислаш тадбирлари:

- Тромбоцитлар сонини ҳисоблаш, лейкоформула билан УҚТ;
- Қон биокимёвий таҳлили (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевино, креатинин, пешоб кислотаси, умумий оксил, альбумин, умумий билирубин, бевосита билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, ишқорий фосфотаза);
- ҚБА + буйраклар, кичик чанок, қовуқ ва периферик лимфа тугунлар УТТси;
- Кўкрак қафаси рентген текшируви;
- Кўкрак қафаси МСКТси ёки бутун тана ПЭТ/КТси;
Тавсияларнинг ишончилиги даражаси С (далилларнинг ишончилиги даражаси 5)

2) Далиллар даражаси киритилган холда кўшимча ташхислаш тадбирлари:

- Гепатит В, С вирусларига ПЗР (миқдорий)
- Қон КИХ ва газларини аниқлаш;
- Орқа мия суюқлигини текшириш: ликвор умумий таҳлили +/- вирусологик, бактериологик текшириш;
- Фертил ёшдаги аёллар учун - ҳомиладорлик тести, ХГЧ ни аниқлаш;
- Т-лимфотроп одам вируси I/II-IgG га антитаналарни аниқлаш
- Стандарт цитогенетик текшириш;
- FISH, ПЗР усулида молекуляр-генетик текшириш;
- Бош, бўйн, қорин бўшлиғи, қорин бўшлиғини контрастли КТси;
- ФГДС;
- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- Томирлар (вена ва/ёки артериялар) УТДГси;
- Спирография.
- Бош мия МРТси;
- Плевра бўшлиқлари УТТси;
- Холтер – мониторингчи ЭКГ
- Контрастли КТ
Тавсияларнинг ишончилиги даражаси С (далилларнинг ишончилиги даражаси 5)

6. Даражаси кўрсатилган холда тиббий профилактика ёки реабилитациянинг тактикаси:

1) Далиллар даражасини кўрсатиш билан тавсия қилинадиган асосий профилактика ёки реабилитация тадбирлари:

Тўлиқ жавоб ПЕТ / КТ ёрдамида дастлабки терапия тугаганидан 3 ой ўтгач тасдиқланиши керак [6] *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

ТР кузатилиши билан даволашни тугатган катта кўкрак беги саратони беморларига терапия тугаганидан кейин 1 йил давомида ҳар 3 ойда, 2 йил - ҳар 6 ойда ва ундан кейин ҳар йили онколог ёки маммолог томонидан кузатилиши тавсия этилади [3] *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

ҚУТ, қон биокимёвий таҳлилиё йил давомида ҳар 3 ойда ўтказилиши, кейин 2 йил давомида ҳар 6 ойда ва кейинчалик ҳар йили ўтказиб туриш зарур *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

Бўйин худудида нур терапияси (НТ) ўтказилган бўлса, камида ҳар йили ТТГ ни кузатиб туриш тавсия этилади [6] *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

Бўйин, кўкрак қафаси, қорин бўшлиғи, кичик чаноқ аъзоларининг контрастли КТси биринчи 2 йилда ҳар 6 ойда ёки клиник кўрсатмаларга кўра ўтказиб турилади. Агар охириги ПЭТ/КТда Deauville бўйича 4-5б кузатилган бўлса, тўла жавобни тасдиқлаш учун, прогрессия/рецидивга гумон бўлса ПЭТ/КТ ўтказилади [6] *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

2) Далиллар даражасини кўрсатиш билан тавсия қилинадиган кўшимча профилактика ёки реабилитация тадбирлари:

Кўшимча профилактика чораларига рецидив хавфини камайтириш ва иммунитетни ошириш учун тавсия этилган дори-дармонларни қабул қилиш, тўғри овқатланиш, ёмон одатлардан воз кечиш ва салбий ташқи омилларга таъсир қилиш, соғлигингиз ҳолатини ҳисобга олган ҳолда даволовчи шифокорнинг тавсияларига амал қилиш киради. *Тавсияларнинг ишончлилик даражаси С (далилларнинг ишончлилик даражаси 5).*

7. Профилактика ёки реабилитация тадбирларининг самарадорлик кўрсаткичлари:

Профилактик терапия ва реабилитация динамик назорат ташрифи давомида клиник, лаборатория ва инструментал текширувларни кузатиш керак. Кўкрак беги саратони учун профилактика ва реабилитация тадбирларининг самарадорлиги кўрсаткичлари қуйидагича:

- Касаллик рецидивининг йўқлиги;

- Касаллик метастазланишининг йўқлиги;
- Цитостатик ва нур ерапиянинг кечки асоратларининг йўқлиги;
- Беморнинг ва беморнинг яқин қариндошларининг руҳий ҳолатининг бошланғич позициясига тўлиқ қайтиш;
- Беморнинг зарарли одатлардан воз кечиши, соғлом турмуш тарзига риоя қилиш, соғлом овқатланиши;
- Беморнинг динамик назоратга ўз вақтида муурожаат қилиши;
- Кўкрак бези саратони учун хавф омили ёки фон касалликлари бўлган ҳолатлар/касалликларни ўз вақтида даволаш.

**«КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ»
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА ПАЛЛИАТИВ
ТИББИЙ ЁРДАМ МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛИ**

ТОШКЕНТ – 2025

- Халқаро касалликлар таснифи – ХКТ (МКБ)-10 коди (лар):

КХТ-10:	
Код	Номланиши
C 50	– Кўкрак безининг ҳавfli ўсмаси
C50.0	– Сўрғич ва сўрғич атрофи ҳалқаси ҳавfli ўсмаси
C50.1	– Кўкрак беzi марказий қисмининг ҳавfli ўсмаси
C50.2	– Кўкрак безининг юқори ички квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.3	– Кўкрак безининг пастки ички квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.4	– Кўкрак безининг юқори ташқи квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.5	– Кўкрак безининг пастки ташқи квадрантининг ҳавfli ўсмаси
C50.6	– Кўкрак безининг қўлтиқ ости орқа қисмининг ҳавfli ўсмаси
C50.8	– Юқоридаги жойлардан бир ёки бир нечтасидан ташқарига чиқадиган кўкрак беzi шикастланиши
C50.9.	– Кўкрак беzi аниқлашмаган қисмининг ҳавfli ўсмаси
Юклаб олиш (ХКТ (МКБ)-10 дан ҳавола): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

- ХКТ-11 коди (лар):

Код	Номланиши
2D10	– Кўкрак беzi карциномаси, махсус тури
2D11	– Кўкрак безининг инвазив карциномаси
2D11.0	– Кўкрак безининг инвазив дуктал карциномаси
2D11.1.	– Кўкрак безининг инвазив бўлак карциномаси
2D11.2.	– Кўкрак безининг инвазив плеоморф бўлак карциномаси
2D11.3	– Дуктал ва бўлак хусусиятларини ўз ичига олган кўкрак безининг аралаш инвазив карциномаси
2D11.4	– Аниқланмаган турдаги кўкрак беzi инвазив карциномаси
2D12	– Яллиғланишли кўкрак беzi карциномаси
2D13	– Кўкрак безининг ҳавfli филоид ўсмаси
2D14	– Инвазия белгиларга эга бўлган қаттиқ папилляр кўкрак беzi карциномаси
2D1Y	– Кўкрак безининг бошқа аниқланган ҳавfli ҳосилалари
2D1Z	– Аниқланмаган кўкрак беzi ҳавfli ҳосилалари

1. Асосий қисм.

1) Кириш

Кўкрак беzi саратони - бу турли хил фенотипларга ега бўлган бир нечта вариантларни ўз ичига олган гетероген ўсма бўлиб, улар касаллик кечиши ва ўсмага қарши препаратларга сезгирлиги бўйича фарқ қилади [1].

GLOBOCAN 2018га кўра, дунё бўйлаб ҳар йёки 2.1 миллиондан ортиқ кўкрак беzi саратони (КБС) ташхис қилинади. Дунё бўйлаб аёл аҳолининг онкологик касаллиги таркибида ушбу патологиянинг улуши 25%, АҚШда – 30% гача, Россия Федерациясида - 20,9% ва Ўзбекистонда - 10% ни ташкил этади. Ёш ўтгани сари кўкрак беzi саратони билан касалланиш ҳолатларини ортишини таъкидлаш лозим. Бу касаллик билан касалланиш чўққиси ҳаётининг 6-7 ўн йиллигида СЎДир бўлади. 2022 йилда 100 000 аҳолига кўкрак беzi саратони билан касалланиш 12,2 ни ташкил этди. Аёл аҳоли орасида бу кўрсаткич 24,4 ни ташкил этди. 2022 йилда кўкрак беzi саратонининг морфологик тасдиғи 98% ни ташкил этган, 5 йилдан кўп яшаганлар фоизи 47,6%. Эрта I-II босқичларда касаллик беморларнинг 67,7% да, III босқич – 22,5% да, IV босқич – беморларнинг 9,3% да аниқланган. Кўкрак беzi саратонидан ўлим даражаси 100 минг кишига 5,0 ни, 1-чииллик ўлим даражаси эса 6,0% ни ташкил этди. 2023 йил бошида кўкрак беzi саратони билан касалланган 23 651 бемор диспансер рўйхатига олинган. Бирламчи аниқланган беморлар сони 4407 кишини ташкил қилган

Эркаклардаги кўкрак беzi саратони барча ҳолатларнинг 1% дан камини ва касалланиш структурасида эса 0,3% ни ташкил этади. Эркакларда кўкрак беzi саратонини ташхислаш ва даволаш тамойиллари аёлларникидан фарқ қилмайди.

2) Нозологиянинг умумий тавсифи (фойдаланилган манбага ҳавола: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>)

Кўкрак беzi саратони - бу кўкрак беzi тўқималарида патологик ҳужайралар назоратсиз бўлинишни бошлайдиган ва ўсма ҳосил қиладиган касалликдир. Даволанмаса, ўсма тананинг бошқа жойларига тарқалиши ва ўлимга олиб келиши мумкин.

2022 йилда 2,3 миллион аёл кўкрак беzi саратони билан касалланган ва дунё бўйлаб 670 000 кишининг ўлимига сабаб бўлган. Кўкрак беzi саратони дунёнинг барча мамлакатларида балоғат ёшидан кейин ҳар қандай ёшдаги аёлларда учрайди ва ёшга қараб касалланиш даражаси ошади. Ҳисобланган маълумотлар инсон

тараққиёти даражасига қараб, турли мамлакатларда кўкрак беzi саратони учрашида фарқланиш мавжудлигини кўрсатади. Масалан, инсон тараққиёти индекси (ИТИ) жуда юқори бўлган мамлакатларда кўкрак беzi саратони унинг ҳаёти давомида ҳар 12-аёлда ташхис қилинади ва ундан ўлим ҳар 71-аёлда СЎДир бўлади.

Бошқа томондан, инсон тараққиёти индекси паст бўлган мамлакатларда 27 аёлдан фақат биттаси ҳаёти давомида кўкрак беzi саратони билан касалланган, аммо ҳар 48 аёлдан бири ундан вафот этади.

1980 ва 2020 йиллар орасида юқори даромадли мамлакатларда кўкрак беzi саратони бўйича ўлим даражаси 40% га камайган (1). Кўкрак беzi саратони ўлимини камайтиришга муваффақ бўлган мамлакатлар йиллик 2-4% камайтиришга эришмоқдалар.

Кўкрак беzi саратонини паллиатив даволаш беморнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, асосий касаллик билан курашиш усуллариининг имкониятлари деярли тугаганида ва тўлиқ даволаниш эҳтимоли минимал бўлганида унинг аҳволини энгиллаштиришга қаратилган. Етарли ва ўз вақтида паллиатив ёрдам касал аёлга бир неча кўшимча ҳаёт йилларини бериши мумкин. Бу беморларнинг 60% дан кўпроғида сезиларли ижобий таъсир кўрсатади, 25-30% эса кузатилган прогрессни муҳим деб тавсифлаш мумкин.

3) Таснифи (Паллиатив ёрдамга ҳос)

Лимфа тугунлар:

Кўлтиқ ости, ўмров усти, интрамаммар ва ўмров усти лимфа тугунлари регионар ҳисобланади. Бошқа ҳар қандай лимфа тугунларидаги метастазлар, шу жумладан бўйин ёки контралатерал интрамаммар лимфа тугунлари ҳам узок метастазлар (M1) деб таърифланади.

28-жадвал. M – узок метастазлар

M _x	Узок метастазларнинг мавжудлигини аниқлаш учун маълумотлар етарли эмас.
M ₀	узок метастазларнинг белгилари йўқ.
M ₁	узок метастазлар мавжуд.

M1 ва pM1 мезонлари қуйидаги нисбий белгилар ёрдамида аниқлаштирилиши мумкин:

Шикастланган аъзо	Белги	Шикастланган аъзо	Белги
Ўпкалар	PUL	Суяк кўмиги	MAR
Суяклар	OSS	Плевра	PLE
Жигар	HEP	Қорин парда	PER
Бош мия	BRA	Буйрак усти безлари	ADR
Лимфа тугунлари	LUM	Тери	SKI
Бошқалар	OTN	-	-

29-жадвал. Босқичлар бўйича гуруҳлаш:

Босқич	T	N	M
Босқич 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Босқич I	T ₁ , T _{1mic}	N ₀	M ₀
Босқич IIА	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Босқич IIВ	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Босқич IIIА	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ , T _{1mic}	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
Босқич IIIВ	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
Босқич IIIС	Ҳар қандай T	N ₃	M ₀
Босқич IV	Ҳар қандай T	Ҳар қандай N	M ₁

R тасниф:

Даволашдан кейин қолдиқ ўсманинг йўқлиги ёки мавжудлиги R белгиси билан тавсифланади. R таснифининг таърифлари:

- R_x – қолдиқ ўсманинг мавжудлигини аниқлаш мумкин эмас;
- R₀ – Қолдиқ ўсма йўқ;

- R₁ – микроскопик қолдиқ ўсма;
- R₂ – макроскопи қолдиқ ўсма.

30-жадвал. КБСнинг биологик хусусиятларига асосланган фенотиби бўйича таснифи [4] (ИД – А).

Фенотиплар	Тавсифи
Люминал А	ЭР (+) ва/ёки ПР (+) HER2/neu – неготив ¹ Ki 67 – паст (<20%)
Люминал В HER2/neu – негатив	ЭР(+) ва/ёки ПР(+) HER2/neu – неготив Ki 67 – юқори (>20%)
Люминал В HER2/neu – позитив	ЭР(+) ва/ёки ПР(+) HER2/Neu – позитив ² Ki 67 – ҳар қандай
Уч қарра негатив ³	ЭР(-), ПР(-) HER2/neu – неготив
HER2- позитив (нолюминал)	ЭР(-), ПР(-) HER2/neu – позитив (нолюминал)

¹ Эслатма: HER2 (0, 1+) – неготив –экспрессия ва амплификациянинг йўқлиги;

² Эслатма: HER2 (3+) – позитив – гиперэкспрессия ва амплификация;

³ Иммунокомпетент ҳужайралардаги PD-L1 экспрессиясини қўшимча равишда аниқлаш учун тарқалган ёки метастатик уч қарра неготив кўкрак беги саратонида тавсия этилади.

31-жадвал. Miller-Payne бўйича даво патофорфози таснифи

Патоморфоз даражаси*	Ўсмадаги ўзгаришлар тавсифи
I	Алоҳида ўсма ҳужайраларида сезиларсиз ўзгаришлар кузатилади, аммо уларнинг сони камаймайди
II	Ҳужайралиликнинг аҳамиятсиз камайиши (ўсманинг ≤30%).
III	Ўсма ҳужайраларининг 30 дан 90% гача камайиши

IV	Хужайралар инвазиясининг кучли йўқолиши. Фақатгина хужайраларнинг кенг тарқоқ кичик инлари аниқланади (хужайра йўқотишлари >90%).
V(pCR)	Бирламчи ўсма жойлашган жойдаги секцион кесимларда ўсма хужайралари аниқланмайди.

* Даво патоморфози — бу кимё ёки нур даво таъсири остида ўсманинг клиник ва морфологик кўринишларидаги типик ва доимий ўзгаришлар бўлиб, муҳим прогностик аҳамиятга эга.

Ўсманинг олдинги терапияга патоморфологик жавоб даражасини баҳолаш.

RCB тазими – W.F.Simmons ва бошқалар томонидан 2007 йилда таклиф қилинган ва қолдиқ ўсманинг баъзи хусусиятларини ва беморларнинг рецидивсиз яшовчанлиги эгри чизиқларини баҳолаш асосидаги математик модел ҳисобланади. Тадқиқот натижасида муаллифлар томонидан қуйидаги формула таклиф қилинди:

$$RCB = 1,4 (finvdprim)^{0,17} + [4(1 - 0,75LN)^{dmet}]^{0,17}$$

- бунда, d1, d2 – ўсма ўрнининг микроскопик ўлчамлари;
- $finv = (1 - (\%CIS / 100)) \cdot (\%CA / 100)$ – in situ карциномаси (CIS) ва инвазив саратон (CA) фоизи асосида ҳисобланган инвазив компонентнинг қай даражада ифодаланганлигини билдиради;
- LN – метастазлар мавжуд бўлган лимфа тугунлари сони.
- dmet – лимфа тугунидаги энг катта метастаз диаметри.

Ҳисоб-китобларнинг натижаси 0 дан III гача бўлган қолдиқ ўсма синфидир (қолдиқ ўсма юкламаси):

- RCB - 0 (pCR, тўлиқ патоморфологик жавоб) – индекс кўрсаткичи 0;
- RCB - I (минимал қолдиқ ўсма) 1,36дан паст, касаллик прогрессияланишининг паст ҳавфи;
- RCB - II (бироз қолдиқ ўсма) - 1,36 - 3,28, касаллик прогрессияланишининг оралиқ ҳавфи;
- RCB –III (кучли қолдиқ ўсма) 3,28дан ортиқ, касаллик прогрессияланишининг паст ҳавфи.

* RCB мезонини ҳисоблаш учун қуйидаги веб-сайтда мавжуд бўлган бепул онлайн калкулятордан фойдаланишингиз мумкин:
<http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-cellularity-guide.pdf>.

2. Диагностика ва даволаш усуллари, ёндашувлари ва тартиблари:

1) Паллиатив ёрдам кўрсатиш учун касалхонага ётқизиш кўрсатмалари;

- Паллиатив кимётерапия, таргет даволаш, нур терапия ва даволаш бошқа турларини ўтказиш;
- Лимфа тугунининг/экстранодал ҳосиладан бирламчи ёки такрорий биопсиясини ўтказиш ёки трепанобиопсия;
- Амбулатория терапияси билан тузатилмаган асоратларни даволаш;
- Симптоматик даволаш ўтказиш.

2) Паллиатив ёрдам кўрсатиш учун касалхонага ётқизиш шарт-шароитлари.

- Паллиатив кимётерапия, таргет даво, нур терапия ва даволаш бошқа турларини ўтказиш муддатининг келиши;
- Ҳаёт учун хавф солувчи ҳолатларнинг бўлиши;

3. Диагностика мезонлари (синдромнинг ишончли белгиларининг тавсифи):

1) Шикоятлар ва анамнез:

- Кўкрак безида ҳосиланинг борлиги;
- кўлтиқ ости, ўмров ости ва усти лимфа тугунларининг катталаниши;
- кўкрак безида терининг ўзгариши мавжудлиги;
- кўкрак безининг шишиши.

2) Анамнез:

- яқин қариндошларда саратон касаллигининг мавжудлиги;
- ҳайз кўришнинг эрта бошланиши;
- биринчи ҳомиладорлик ва биринчи туғилиш ёши, ОК ёки гормон ўринбосар терапия қабул қилиш, гинекологик касалликлар.

3) умумий физикал текширишлар:

Кўкрак беги кўриги:

- жойлашув всимметриклиги ва шакли;
- сўрғичларнинг туриш даражаси ва уларнинг кўриниши (ичкарига тортилиш, ён томонга оғиш);

- терининг ҳолати (гиперемия, шишиш, ажинлар, ичкарига тортилиш ёки чиқиб туриш, ареолар майдоннинг торайиши ва бошқалар);
- сўрғичдан патологик ажралма келиши (миқдори, ранги, давомийлиги);
- зарарланган томонда қўлда шишнинг мавжудлиги.

Палпация:

- сут безлари (вертикал ва горизонтал ҳолатда);
- регионар ва бўйин-ўмров усти лимфа тугунлари (одатда тик ҳолатда бажарилади).

4) Лаборатор текширувлар, синдромни аниқлаш учун зарур, паллиатив ёрдам ташкилотига касалхонага ётқизишдан олдин амалга оширилади:

- клиник кўрсатмаларга кўра бажариш тавсия қилинади:

Агар метастатик кўкрак беши саратонига шубҳа қилинган бўлса, батафсил клиник ва биокимёвий қон таҳлиллари, шу жумладан жигар функцияси параметрлари (билирубин, АЛТ, АСТ, ишқорий фосфатаза), қон ивиш тизимини текшириш тавсия этилади.

50 ёшгача бўлган аёлларда гормонга боғлиқ кўкрак беши саратонига тухумдонлар фаолиятини баҳолаш ва гормон терапиясини режалаштириш учун қон зардобдаги фолликула стимуловчи гормон даражасини ва қондаги умумий эстрадиол даражасини ўрганиш тавсия этилади.

- цитологик текширув (атипик хужайралар ҳажмининг гигант даражагача каталаниши, хужайра ичидаги элементларнинг шакли ва сонининг ўзгариши, ядро ҳажмининг ошиши, унинг контурлари, ядро ва бошқа хужайра элементларининг турли даражадаги етуклиги, ядрочалар сони ва шаклининг ўзгариши);
- гистологик текширув: ўсманинг гистологик тури, дифференциация даражаси (grade – тубулалар ҳосил қилиш қобилияти, ядро полиморфизми, митозлар сони), некроз мавжудлиги, томирлар инвазияси, инфильтрацияловчи лимфоцитлар ўсмаси, калцинатлар мавжудлиги.

- Калит маркерларга иммуногистохими текширишлар:

- 1) Эстроген ва прогестерон рецепторлар, HER2, Ki67. Метастазланишда, агар клиник жиҳатдан имкон бўлса, биологик маркерларни камида бир марта қайта баҳолаш тавсия этилади [1, 5];
- 2) ИГХнинг HER2 га шубҳали натижасида, *in situ* гибридизацияси усулида HER2/neu гени амплификациясини аниқлаш (CISH ёки FISH);

- 3) Иммунотерапия масаласини ҳал қилиш учун уч карра негатив КБСда PD-L1 миқдорини аниқлаш;
- 4) Зарурат бўлса: Cytokeratin 5/6, Calponin-1, E-Cadherin, GCDFP-15, Mammaglobin, p120 ва Topoisomerase IIa ни аниқлаш.

PARP ингибиторлари (олапариб¹ ва талазопариб) ни буюриш масаласини ҳал қилиш мақсадида, ёши, оилавий анамнези ва КБСнинг туридан қатъий назар мКБС ва прогрессияланишда, герминал BRCA1/2 мутацияларини аниқлаш учун молекуляр генетик тестлаш барча беморларга кўрсатма бўлади [6,7]. Герминал BRCA1 ёки 2 генининг ижобий мутациясига эга бўлган аёлларда 70 ёшдан олдин кўкрак беzi саратони билан касалланиш 45-65% ни ташкил қилади. Бу генлар кўпинча аниқланади:

- Оғилшаган отлавий анамнезда (яқин қариндошларда < 50 ёшида кўкрак беzi саратони, эркакларда кўкрак беzi саратони, тухумдон саратони, метастатик простата саратони, ошқозон ости беzi саратони мавжудлиги);
- 45 ёшдан кичик беморлар;
- 60 ёшдан кичик аёллар, КБСнинг уч карра негатив феотипида;
- Бирламчи кўплаб КБС;
- КБСнинг жарроҳлик давоси, неоадъювант ёки адъювант даводан сўнг рецидив хавфи юқори бўлган HER2 негатив феотипли беморларда;
- эркакларда КБСда.

Плазма ва тўқимада қуйидагиларни аниқлаш учун ПЗР: алпелисиба*ни фулвестрант билан комбинациясини буюриш масаласини ҳал қилиш учун HR-позитив/HER2- негатив мКБСда PIK3CA мутациясини баҳолаш [6, 7].

Тарқалган кўкрак беzi саратони (уч карра негатив ва прогрессияланувчи HER2+) да оғир клиник кечишли, агрессив ўсмали, прогрессиянинг юқори хавфили, ўсмага қарши даволаш анъанавий усуллари таъсири қилмаган беморларда комплекс геном профиллаш

Эслатма: 1 олапариб BRCA мутациялар мавжуд бўлганда, адъювант режимда* ва метастатик жараёнда буюрилади.

5) Инструментал текширувлар, синдромни аниқлаш учун зарур, паллиатив ёрдам ташкилотида касалхонага ётқизишдан олдин амалга оширилади [ИД-А]:

- Сут безлари, регионар лимфа тугунларининг УТТси: таркибида катта/кичик микрокалцинатлар бўлган гипоезоген структураларнинг мавжудлиги, контурлари нотекис, юлдузсимон, аралаш эзогенликдаги жойлари бўлиши мумкин, тугун тузилиши гетероген, васкуляризация кучайиши мумкин;

- Маммография: (икки проекциядаги маммограммаларда тузилишида бир нечта микрокалцинатлар бўлган шаклсиз гетероген зичлашишлар, строманинг кучли деформацияси, терининг, сўрғич-ареола комплексининг қалинлашиши, сўрғич тортилган бўлиши мумкин, қамраб олинган лимфа тугунларининг мавжудлиги);
- Контраст спектрал маммография (CESM усули): Ёд сақловчи контраст моддани томир ичига юборгандан сўнг, юмшоқ ва қаттиқ тасвирлар олинувчи маммографиядан иборат. CESM усули кўкрак беши саратонининг эрта шакллари ташхислашда маълумотли бўлади, кўкрак бешининг зич қисмида патологияни аниқлашга имкон беради ва ҳавfli ва ҳавфсиз ўсмаларни дифференциал диагностикаси сифатида ишлатилади. Текширишни ўтказишдан олдин қондаги креатинин ва мочевина даражаси баҳоланади. Ёд сақловчи контраст модда вена ичига беморнинг вазнига 1,0-1,5 мл миқдорида юборилади. Тасвирлар контраст модда киритилгандан кейин 2-7 минут вақт оралиғида кранио-каудал (CC) ва медиолатерал (MLO) иккита проекцияда олинади;
- Қуйидаги кўрсатмаларда маҳаллий тарқалишни баҳолаш учун кўкрак беши МРТси бажарилади: 30 гача бўлган ёш, BRCA1 ва BRCA2 генларида мутацияларнинг мавжудлиги; кўкрак беши безларининг рентгенологик юқори зичлиги; юқори сифатли маммографик текширувни амалга оширишнинг иложи бўлмаганда кўкрак беши имплантларининг мавжудлиги; in situ лобуляр саратоннинг мавжудлиги [5];
- Дуктография: (сўрғич орқасида интрадуктал ҳосилалар мавжуд бўлганда, ҳажми ва унинг сўрғич-ареоляр комплексидан масофасини аниқлаштириш учун амалга оширилади);
- Ўсма ҳосиласининг пункцион биопсияси (цитологик текширув хужайра ҳажмининг гигант ўлчамларгача ўсишини, хужайра ичидаги элементларнинг шакли ва сонининг ўзгаришини, ядро ҳажмининг, унинг контурларининг катталлашишини, ядро ва бошқа хужайра элементлари етуклигининг турли даражасини, ядрочалар сони ва шаклининг ўзгаришини кўрсатади);
- Трепан-биопсия ёки экспресс гистология билан кўкрак беши секторал резекцияси (ўсманинг гистологик верификацияси: ўсманинг гистологик тури, дифференциация даражаси (grade – найчалар шакллантириш хусусияти, ядро полиморфизми, митозлар сони), некроз, қон томир инвазияси, инфильтрацион лимфоцитлар ўсмаси (TILS), калцификация мавжудлиги);
- Қорин бўшлиғи ва қорин парда орти соҳаси УТТси / кичик чаноқ УТТси: (жигарнинг метастатик шикастланишида унинг структураси ҳар-хил жинсли бўлади, юмалоқ шаклли, нотекис аниқ контурли, периферия бўйлаб гипоехоген ҳалқали, битта ёки бир нечта ҳосилалар);

- Қорин бўшлиғи органларининг ультратовуш текшируви натижалари ноаниқ ёки етарли маълумотга эга бўлмаса, томир ичига контрастли қорин бўшлиғи органларининг компьютер томографияси ёки МРТси;
- Кўкрак беги қафаси умумий рентген текшируви/компьютер томографияси: (метастатик ўпка шикастланганда, барча ўпка майдонларида ёки сегментда аниқ контурли, турли ўлчамдаги бир нечта/битта ўрта фокусли соялар аниқланади);
- Скелет суяқларини сцинтиграфияси: (патологик суяк ҳосилалари ўчоқларида остеоген препаратнинг гиперфиксацияси) кўкрак беги саратони тарқалишини баҳолаш учун скелет суяқларининг метастатик шикастланишига шубҳа қилинган тақдирда;
- ПЭТ-позитрон-эмиссион томография: (патологик ўчоқларда препаратнинг йиғилиши), туморотроп РФП ли компьютер томография билан биргаликда (контраст билан ёки усиз) (ПЭТ-КТ) стандарт босқични баҳоловчи усуллар наф бермаганда ва айниқса метастаз аниқланиши даво тактикасини тубдан ўзгартирадиган маҳаллий тарқалган жараён ҳолатларида, КБСни тарқалганлик даражасини аниқлаш учун [5];
- Бош мияда метастазлар борлигига гумон қилинганда, метастатик жараённи истисно қилиш мақсадида в/и контрастлаш билан бош миянинг МРТси ёки КТси;

4. Паллиатив тиббий ёрдамнинг мақсадлари:

- ✓ Оғриқ ва бошқа оғриқли аломатларнинг олдини олиш ва йўқ қилиш, беморнинг азобини енгиллаштириш;
- ✓ Саратон касаллигининг ривожланишини секинлаштириш ва беморнинг умрини узайтириш;
- ✓ Бемор ҳаёти фаровонлигини ошириш ҳаёт сифатини яхшилаш;
- ✓ Психологик, ижтимоий, маънавий қўллаб-қувватлаш, психосоматик томонидан қўллаб-қувватлаш;
- ✓ Ўсмага қарши даволашнинг ножўя таъсирини енгиш учун;

5. Паллиатив тиббий ёрдам кўрсатиш тактикаси:

- ўсма ўқоғи ва метастазларни кичрайтириш;
- ўсма жараёни қисман регрессияси ёки стабилизациясига эришиш;
- ҳаёт сифатини яхшилаш;
- ҳаёт давомийлигини узайтириш.

1) Паллиатив ёрдам кўрсатишда беморни кузатиш картаси, беморни маршрутизацияси (схемалар, алгоритмлар).

Менструал статус		IV босқич
Пре менопауза	Паст	1-линия: Тамоксифен 20 мг/сут. + А-ГРГ 2-линия: ИА +/- CDK4/6 ингибиторлари 3-линия: Фулвестрант 500 мг +/-CDK4/6 ингибиторлари
	Ўртача	ХТ/ХТТ + Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ, ЭТ +/-CDK4/6 ингибиторлари
	Юқори	ХТ/ХТТ+ Тамоксифен 20 мг/сут. ± А-ГРГ, ЭТ +/-CDK4/6 ингибиторлари
Пост менопауза	Паст	1-линия: Тамоксифен 20 мг/сут. 2-линия: ИА +/-CDK4/6 ингибиторлари 3-линия: Фулвестрант 500 мг +/-CDK4/6 ингибиторлари
	Ўртача	ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут. ; ИА +/-CDK4/6 ингибиторлари ; Фулвестрант 500 мг +/-CDK4/6 ингибиторлари
	Юқори	ХТ/ХТТ ± Тамоксифен 20 мг/сут.; ИА +/-CDK4/6 ингибиторлари ; Фулвестрант 500 мг +/-CDK4/6 ингибиторлари

32-жадвал. Ҳомиладорликни сақлаб қолиш ва тўлиқ туғилишни таъминлаш хохиши бўлганда гестация даври (триместри) ва ўсманинг биологик субтипига қараб кўкрак беши саратони билан оғриган беморларни тизимли дори-дармон билан даволаш [9]

КБС субтипи	Ҳомиладорлик даврига қараб КБСни дори-дармон билан даволаш бўйича тавсиялар		
	Уч ойлик	эрта КБС (нео-, адьювант)	Метастатик КБС
Гормонга сезгир люминал А (ER+ / PR > 20 % / HER-2- / Ki-	Гормонотерапия қарши кўрсатилган		
	I	туғруқдан кейин	II уч ойликкача кузатув

67 < 20 %)	II	гормонотерапия, кузатиш	антрациклин сақловчи кимё терапия
	III		антрациклин сақловчи кимё терапия
Люминал В (ER+ / PR ≥20 % / HER-2- / Ki-67 > 20 %)	I	II уч ойликкача кузатув	Наблюдение до II триместра
	II	антрациклин сақловчи кимё терапия	антрациклин сақловчи кимё терапия
	III	антрациклин сақловчи кимё терапия	антрациклин сақловчи кимё терапия
Люминал В (ER+/PR>2 0%/HER-2+/Ki-67>20 %); HER-2 позитив тип (HER-2+ /ER-/PR-)	Трастузумабом билан таргет анти-HER-2-терапия карши кўрсатилган		
	I	II уч ойликкача кузатув	Агар кимё терапия ва/ёки анти-HER-2-терапия ўтказиш зарур бўлса, тиббий аборт масаласини ҳал қилиш
	II	антрациклин сақловчи кимё терапия, Зарур бўлса таксанлар; туғруқдан кейин трастузумаб	антрациклин сақловчи кимё терапия, Зарур бўлса таксанлар; туғруқдан кейин трастузумаб
	III	34 ҳафтагача кимё терапия (ўз вақтида туғруқ мақсадга мувофик)	
Уч қарра негатив (ER-/ PR-/ HER-2-)	I	II уч ойликкача кузатув	Агар кимё терапия ўтказиш зарур бўлса, тиббий аборт масаласини ҳал қилиш
	II	антрациклин сақловчи кимё терапия, Зарур бўлса таксанлар;	антрациклин сақловчи кимё терапия, Зарур бўлса таксанлар
	III	34 ҳафтагача кимё терапия (ўз вақтида туғруқ мақсадга мувофик)	

1) Паллиатив номедикаментоз даво

Режим:

- V. консерватив даво пайтида беморнинг режими - умумий;
- VI. эрта операциядан кейинги даврда - ётоқ ёки ярим ётоқ режими (операция хажмига ва ҳамроҳ патологияга қараб);
- VII. операциядан кейинги даврда – палата режими.
- VIII. Парҳез: Стол – 15, жарроҳлик амалиётидан сўнг №1.

Паллиатив нур терапия

Нур терапияга кўрсатмалар:

- III. морфологик тасдиқланган ҳавфли ўсма ташҳиси;
- IV. илгари комбинацияланган ёки комплекс даволаш олган беморларда касалликнинг рецидивлари, давомли ўсиш ёки прогрессияланишида.

Нур терапия усуллари:

- IV. Узлуксиз нур терапия;
- V. SRSда бир фракцияли нур терапия;
- VI. Фракционлашган нур терапия БМЎД 1,6 Грдан 12,0 Гргача, ҳафтасига 2-5 фракциядан.
 1. стандарт фракциялаш;
 2. гипо фракциялаш;
 3. гипер фракциялаш;
 4. тезлашган фракциялаш;
 5. мульти фракциялаш.

Дистанцион нур терапия 2D, 3D, IMRT, RapidArc, IGRT конформ нурланишда БМЎД 1,8-2,0-2,66, 2,67, 5.2 Гр ҳафтасига 5 фракцияда СЎД 50Гр, 42,56 Гр, 40.05 Гр, 25Гр ва 60-70 Гр мустақил режимда, СЎД 10-16 Гр («Boost») аъзо сақловчи операциялардан кейин амалиётдан кейинги даврда. Узлуксиз нур терапия курси қўлланилади. Нур терапия гамматерапевтик ускуналар ёки чизиқли тезлаткичда ўтказилади.

Суммар ва ўчоқли дозаларга эришишда **томотерапия** фракциялашнинг стандарт усули сифатида қўлланилади. Асосий устунлиги - БМЎД \leq 2,5 Грда гипофракциялаш.

Кўкрак беги саратони T1-2N0-1M0 босқичида аъзо сақловчи амалиётлар бажарилганда **интраоперацион** нур терапия қўлланилади. Унда қолган ҳавфли ўсмаларни девитализация қилиш мақсадида олиб ташланган ўсма ўрни электрон тўплам БМЎД 10-20 Гр нурлантирилади.

Метастатик КБСда нур терапияси.

- **Бош мианинг метастатик шикастланиши**

Миёда солитар метастаз бўлса, даволаш тактикасини маммолог жарроҳ, радиолог онколог, кимётерапевт ва нейрохирург билан маслаҳатлашиб, даволаш тактикасини (жарроҳлик, НТ, кимётерапия, темозоломид юбориш) аниқлаш керак.

1. Бош миани С1 бўйин умуртқасигача тотал нурлантириш:

- a. БМЎД 2,0 Гр ҳафтасига 5 фракция СЎД 30-40 Гр;
- b. БМЎД 2,5 Гр ҳафтасига 5 фракция СЎД 30-35 Гр;
- c. БМЎД 3,0 Гр ҳафтасига 5 фракция СЎД 30-33 Гр;
- d. БМЎД 4,0 Гр ҳафтасига 5 фракция СЎД 20 Гр.

2. Бош миани локал нурлаш

- a. стереотаксик радиохирургия (SRS) - БМЎД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция метастаз ўлчами диаметри 3 смдан катта бўлганда;
- b. стереотаксик радиотерапия (SRT) – БМЎД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракция метастаз ўлчами 3,0 смдан 6,0 смгача бўлганда;
- c. метастазларни локал нурланиш БМЎД 2,0-3,0 СЎД 20-60 Гргача. Нурланиш якунлангандан сўнг кимё терапия консултацияси мажбурий.

- **Суякларни метастатик шикастланиши**

Умуртқа шикастланганда, зарарланган умуртқа, ундан юқоридаги ва пастдаги 1 тадан умуртқанурланиш ҳажмига киради. Метастатик шикастланиш умуртқанинг бўйин ва кўкрак қисмларида жойлашганда БМЎД 2,5 Гр, 3 Гр, 4 Гр, 8 Гр СЎД 25 Гргача, 30 Гр, 24 Гр ва нурланиш майдони узунлиги 10 смдан катта бўлганда. Локал нурланиш соҳаси 10 смдан кичик бўлганда СЎД 28 Гргача оширилиши мумкин. Скелет суякларининг бошқа суяклари шикастланганда атроф нормал тўқималар толерантлигини ҳисобга олган ҳолда СЎД 60 Грни ташкил этиши мумкин.

Кучли оғриқ қиндромида ва режалаштирилган нурланиш соҳасида орқа миё эзилиши бўлмаганда, симптоматик оғриқ қолдириш мақсадида зарарланиш соҳасига СЎД 8 Гр бир марта локал нурланиш ўтказиш мумкин.

- **Жигарнинг метастатик шикастланиши**

Жигарда метакрон солитар метастатик ўчоқ аниқланганда, даволаш тактикаси жарроҳ, радиолог ва кимётерапевт иштирокидаги консилиум орқали аниқланади. Тизимли терапия ва метастазни жарроҳлик йўли билан олиб ташлашдан бош тортган тақдирда нур терапияси ўтказилади.

Локал зарарланишда (солитар ўчоқ) метастаз соҳасига нишонли БМЎД 2 Гр,

СЎД 60 Гр нур терапия ўтказилади.

Кўплаб шикастланишда жигарни БМЎД 2 Гр, СЎД 30-40 Гр нурлантириш мумкин.

Трансфузион қўллаб қувватлаш.

- Трансфузион терапия учун кўрсатмалар, биринчи навбатда, ҳар бир бемор учун ёши, ҳамроҳ касалликлари, кимётерапиянинг толерантлиги ва даволашнинг олдинги босқичларида асоратларнинг ривожланишини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда клиник кўринишлар билан белгиланади.
- Кўрсатмаларни аниқлаш учун лаборатория параметрлари ёрдамчи аҳамиятга эга бўлиб, улар асосан тромбоцитлар концентратини профилактик қуйиш зарурлигини баҳолаш учун қўлланилади.
- Трансфузияларга кўрсатмалар, шунингдек, кимётерапия курсидан кейинги вақтга боғлиқ – кейинги бир неча кун ичида кўрсаткичларнинг тахмин қилинган пасайиши ҳисобга олинади.

Эритроцитар масса/аралашма:

- Тўқималарнинг кислородга бўлган эҳтиёжини қондириш учун одатдаги захиралар ва компенсация механизмлари етарли бўлса, гемоглобин даражасини ошириш шарт эмас;
- Сурункали анемияларда эритроцитларни сақловчи воситаларни қуйиш учун фақат битта кўрсатма мавжуд – симптоматик анемия (тахикардия, нафас қисилиши, стенокардия, сенкоп, de novo депрессияси ёки ST элевацияси билан намоён бўлади);
- Гемоглобин даражасининг 30 г/л.дан кам бўлиши, эритроцитлар трансфузияси учун абсолют кўрсатма бўлади;
- Юрак-қон томир тизими ва ўпканинг декомпенсацияланган касалликлари бўлмаса, сурункали анемияда эритроцитларни профилактик қуйиш учун кўрсатма бўлиши мумкин бўлган гемоглобин даражаси:

– Ёши (ёш)	– Нв (г/л) триггер даражаси
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Тромбоцитлар концентрати:

- Тромбоцитлар даражасининг $10 \times 10^9/\text{л}$.дан пасайиши ёки терида геморрагик тошмаларнинг пайдо бўлишида (петехиялар, кўкаришлар) аферез тромбоцитлар билан профилактик трансфузия ўтказилади;
- Иситма билан, инвазив аралашув режалаштирилаётган беморларга юқорирок даражада ҳам ($20 \times 10^9/\text{л}$) аферез тромбоцитлар билан профилактик трансфузия ўтказилиши мумкин;
- Петехиал-доғли типдаги геморрагик синдром (бурун, милкдан қон кетиш, мено-, метроррагия, бошқа локализация қон кетишлари) мавжуд бўлганда, тромбоцитлар концентратини қуйиш даволаш мақсадида амалга оширилади.

Янги музлатилган плазма:

- ЯМПни трансфузияси қон кетишли беморларда ёки инвазив муолажалар ўтказишдан олдин ўтказилади.
- $\text{MHO} \geq 2.0$ бўлган беморлар (нейрожарроҳлик аралашувларида ≥ 1.5) инвазив муолажаларни режалаштиришда ЯМП қуйиш учун кандидат сифатида кўрилади. Режали амалиётларда амалиётдан камида 3 кун олдин фитоменадион 30 мг/сут дан кам бўлмаган дозада вена ичига ёки ичишга буюрилиши мумкин.

2) Медикаментоз даволаш.

Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситаларининг клиник баённомага киритилиши бепул тиббий ёрдамнинг кафолатланган ҳажми доирасида ва мажбурий ижтимоий тиббий суғурта тизимида харажатларни қоплаш учун асос бўлмайди.

Паллиатив кимё терапия.

Паллиатив кимё терапия метастатик саратон ҳужайраларини кичратириш мақсадида ўтказилади.

Локализацияга ва ўсма турига боғлиқ равишда кимё терапия турли схемаларда буюрилади ва ўз хусусиятларига эга.

Паллиатив кимё терапияга кўрсатмалар:

- цитологик ва гистологик тасдиқланган КБС;
- маҳаллий тарқалган ўсмаларни даволашда;
- регионар лимфа тугунларида/узок аъзоларда (ўпка, жигар, бош мия, суякларда) метастазлар;
- ўсма рецидивлари;

- беморда қон сцурати қониқарли бўлиши: гемоглобин ва гемокрит, гранулоцитлар абсолют сони нормал –200 дан ортиқ бўлганда, тромбоцитлар – 100000 дан ортиқ бўлганда;
- жигар, буйрақлар, нафас тизими ва ЮҚТ фаолияти сақланганда;
- нооперабел жараённи операбел жараёнга ўтказилганлик эхтимолида;
- бемор операциядан бош тортганда;
- ўсманинг ёмон фенотипларида (уч қарра негатив, Her2-негатив саратонда) узок даволаш натижаларини яхшилаш.

Кимё терапияга қарши кўрсатмалар:

Кимё терапияга қарши кўрсатмалар икки гуруҳга бўлиш мумкин: абсолют ва нисбий.

Абсолют қарши кўрсатмалар:

- гипертермия >38 градус;
- декомпенсация босқичидаги касалликлар (юррак-қон томир , нафас олиш тизими, жигар, буйрақлар);
- ўткир инфекцияон касалликларнинг мавжудлиги;
- психик касалликлар;
- битта ёки бир нечта мутахассислар томонидан тасдиқланган, ушбу давонинг самарадорлиги;
- ўсмани парчаланиши (қон кетиш ҳавфи);
- Карновский шкаласи бўйича 50% ва ундан кам бемор умумий аҳволининг оғирлиги (1-иловага қаранг).

Нисбий қарши кўрсатмалар:

- 16-18 ҳафталик ҳомиладорлик;
- организм интоксикацияси;
- фаол ўпка туберкулези;
- қон таркибининг турғун патологик ўзгаришлари (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Қуйида КБС да энг кўп ишлатиладиган поликимё терапия режимларининг схемалари келтирилган. Улар неоадьювант (индукцион) кимётерапия ва адьювант поликимё терапия учун, сўнгра жарроҳлик аралашуви ва нур терапияси, шунингдек рецидив ва метастатик ўсмалар учун ишлатилиши мумкин.

РЕЦИДИВ ВА МЕТАСТАТИК КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ

- КБСнинг люминал А типидида биринчи босқичда антиэстрогенлар билан ёки постменопаузада ароматаза ингибиторлари билан гормон терапия қилинади. Бунда кимё терапия самараси даво бошлангандан энг камида 3 ойдан сўнг баҳоланиши керак. Гормон терапиясининг I линияси фонидида касалликнинг прогрессияси кузатилса, II, кейин III кимётерапия линиясига ўтказилади.
- мКБСда кимё терапия ЭР ва ПР манфий, шунингдек юқори даражали $Ki67 > 20\%$ ва Her-2/neu (3+) беморларга буюрилади.
- I линия кимё терапия сифатида антрациклин-сақловчи схемалар қўлланилади: AC, FAC, FEC, CAF, AT, CT.
- Жараён прогрессияланишида таксанлар, винорельбин, капецитабин, платина препаратлари, гемцитабин сақловчи 2-3 линия химиотерапияси қўлланилади.
- Антрациклинларга қарши кўрсатма бўлганда CMF, капецитабин билан монотерапия қўлланилади.
- **Юқори ҳавф:** тез прогрессияланувчи касалликли, висцерал шикастланишли, гормон манфий рецепторли беморлар:
 - 1) FAC, CAF, AT, CT, капецитабин;
 - 2) жараён прогрессияланишида таксан препаратлари билан 2-3 линия кимё терапиясини ўтказиш;
 - 3) таксанларга резистентликда схемага капецитабин, гемцитабин, винорельбин, платина препаратлари, липосомал доксорубицин қўшилади. Химиопрепаратлар комбинацияда ёки монорежимда қўлланилиши мумкин, шунингдек Her-2-neu гиперэкспрессиясида таргет препаратлари (трастузумаб, лапатиниб) билан бирга қўлланилиши мумкин;
 - 4) химиопрепаратлар комбинацияда ёки монорежимда, шунингдек, Her-2-neu гиперэкспрессиясида таргет препаратлари (пертузумаб+ трастузумаб+ доцетаксел (мКБС нинг 1-линия терапияси), трастузумаб, лапатиниб) билан комбинацияда қўлланилиши мумкин;
 - 5) қисман ёки манфий жавобда КБСга сезгир препаратлар билан проба курслари давом эттирилади;
 - 6) ўсмага қарши терапиянинг барча йўналишларига жавоб бўлмаса, беморлар

кўллаб-қувватловчи терапиясига ўтказилади (В тоифа).

Рецидив ва метастатик КБСда тавсия этиладиган кимё терапия режимлари.

Афзал монорежимлар:

антрациклинлар:

- Доксорубицин 60–75 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада ёки 20 мг/м² в/и ҳар ҳафта;
- пегилирланган липосомал доксорубицин 50 мг/м² в/и 1-кун ҳар 4 ҳафтада (антрациклинлар буюрилишига қарши кўрсатмалар мавжуд бўлганда);

таксанлар:

- Паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада, ёки 80 мг/м² в/и ҳар ҳафта;

Антиметаболитлар:

- Капецитабин 2000-2500 мг/м² ичишга 1-чи–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада;
- Гемцитабин 800-1200 мг/м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-кунлар ҳар 3 ҳафтада;

Микронайчалар ингибиторлари:

- Винорельбин 25 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар в/и ҳар 3 ҳафтада;
- Эрибулин 1,4 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар ҳар 3 ҳафтада;

PARP ингибиторлари:

- Олапариб 300 мг ичишга , кунига 2 марта, ҳар 28 кунда (BRCA мутацияси мавжуд бўлганда).

Бошқа монорежимлар:

- Циклофосфамид 50 мг/сут. ичишга ҳар куни 1-21 кунлар, ҳар 28 кунда;
- Карбоплатин АУС 6 в/и 1-кун ҳар 3-4 ҳафтада;
- Доцетаксел 60–100 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
- Альбумин-боғланган паклитаксел 260 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада, ёки 100-125 мг/м² в/и 1,8, ва 15-кунлар, ҳар 28 кунда;
- Цисплатин 75 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
- Эпирубицин 60–90 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
- Винорелбин** 25 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар в/и ҳар 3 ҳафтада;
- Винорелбин** 60 мг/м² ичишга 1-чи, 8-чи, 15-кунлар; 22-кундан – 80 мг/м² ҳафтада 1 марта;

- Иксабепилон 40 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада (антрациклин, таксан, капецитабинга резистентликда).

Комбинирланган режимлар:

1. САҒ: циклофосфамид 100 мг/м² ичишга 1-чи–14-кунлар + доксорубицин 30 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар, 5-фторурацил 500 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар ҳар 4 ҳафтада;
2. ҒАС: 5-фторурацил 500 мг/м² в/и 1-кун + доксорубицин 50 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 500 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
3. ҒЕС: 5-фторурацил 500 мг/м² в/и 1-кун + эпирубицин 50-100 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 500 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
4. АС: доксорубицин 60 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
5. ЕС: эпирубицин 75 мг/м² в/и 1-кун + циклофосфамид 600 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада;
6. СМҒ: циклофосфамид 100 мг/м² ичишга 1-чи–14-кунлар + метотрексат 40 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар + 5-фторурацил 600 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар ҳар 4 ҳафтада;
7. Доцетаксел 75 мг/м² в/и 1-кун + капецитабин 1900мг/м² ичишга в 1–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада;
8. ҒТ: паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун + гемцитабин 1250 мг/м² в/и 1-чи, 8-чикунлар ҳар 3 ҳафтада;
9. Гемцитабин 1000 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар + карбоплатин АУС-2 в/и 1-чи, 8-кунлар, ҳар 3 ҳафтада;
10. Паклитаксел 80 мг/м² в/и + карбоплатин АУС-2 в/и ҳар ҳафта (ёки карбоплатин АУС5-6 ҳар 3 ҳафтада, ёки цисплатин 75мг/м² ҳар 3 ҳафтада);
11. Паклитаксел 90 мг/м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-кунлар + бевацизумаб 10мг/кг 1-чи ва 15-кунлар, ҳар 4 ҳафтада;
12. Циклофосфамид 50 мг/сут. ичишга ҳар куни + метотрексат 2,5 мгдан ичишга кунига 2 маҳал ҳар ҳафтанинг 1-чи и 2-кунлари (метроном режим);
13. Капецитабин 2000 мг/м²/сут ичишга 1-14-кунлар + винорелбин 25 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар ҳар 3 ҳафтада
14. Винорелбин 25 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар + трастузумаб 8 мг/кг 1 юбориш, кейинчалик 6 мг/кг ҳар 3 ҳафтада

HER2-манфий КБСни химиоиммунотерапияси

- Альбумин-боғланган паклитаксел 100 мг/м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-чи кунлар + атезолизумаб 840 мг в/и 1-чи ва 15-чи кунлар ҳар 4 ҳафтада (Уч қарра негатив КБС беморларида иммунокомпетент хужайраларида PD-L1 \geq 1 % экспрессиясида биринчи линия терапияси сифатида).

HR ва HER-2 негатив рецидивланувчи норезектабел КБСни даволаш учун (маҳаллий, регионар), ёки 4 босқич КБС (M1) да терапиянинг 1-чи линияси сифатида, валидирланган тест ёрдамида ўсма хужайралари томонидан PD-L1 (CPS \geq 10) мусбат экспрессияси кузатилган тақдирда, қуйидаги комбинацияларни қўллаш тавсия этилади [13-15];

1. Пембролизумаб 200 мг, ҳар 21 кунда 1 марта; Паклитаксел 90 мг/м² (Альбумин-боғланган паклитаксел 100 мг/м²), 1-чи, 8-чи, 15-чи кунлар, ҳар 28 кунда.
2. Пембролизумаб 200 мг, ҳар 21 кунда 1 марта; Гемцитабин 1000 мг/м², 1-чи, 8-чи кунлар, ҳар 21 кунда; Карбоплатин АУС 2, 1-чи, 8-чи кунлар, ҳар 21 кунда.

Таргет (анти-HER2) терапия

1. Пертузумаб 420 мг (юклама доза – 840 мг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза – 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + доцетаксел 75-100 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта (терапия 1-чи линияси мақсадга мувофиқ режими)
2. Пертузумаб 420 мг (юклама доза – 840 мг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + трастузумаб 6 мг/кг (юклама доза – 8 мг/кг) в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта + паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта ёки 80 мг/м² в/и ҳар ҳафта. (терапия 1-чи линияси мақсадга мувофиқ режими).
3. Трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта.
4. Трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза – 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта ёки 6 мг/кг (юклама доза – 8 мг/кг) в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада + паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун + карбоплатин АУС 6 в/и 1-кун, ҳар 3 ҳафтада.
5. Трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза – 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта ёки 6 мг/кг (юклама доза – 8 мг/кг) в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада + паклитаксел ёки 80 мг/м² в/и 1-чи, 8-чи, 15-кун + карбоплатин АУС 2 в/и 1-чи, 8-чи, 15-кун, ҳар 4 ҳафтада.
6. Трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза – 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта ёки 6 мг/кг (юклама доза – 8 мг/кг) в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада + паклитаксел 175 мг/м² в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада ёки 80-90 мг/м² в/и ҳар ҳафта.
7. Трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза – 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта ёки 6 мг/кг (юклама доза – 8 мг/кг) в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада + доцетаксел 75-100 мг/м² в/и 1-кун 3 ҳафтада 1 марта.
8. Трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза – 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта ёки 6 мг/кг (юклама

доза – 8 мг/кг) в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада + винорельбин 30-35 мг/м² в/и 1-чи ва 8-кунлар в/и ҳар 3 ҳафтада ёки 25 мг/м² в/и ҳар ҳафта.

9. Трастузумаб 2 мг/кг (юклама доза – 4 мг/кг) в/и ҳар ҳафта ёки 6 мг/кг (юклама доза – 8 мг/кг) в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада + капецитабин 2000-2500 мг/м² ичишга 1-чи–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада.
10. Лапатиниб 1250 мг/сут. ичишга ҳар куни + капецитабин 2000 мг/м²/сут. ичишга 1-чи–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада.
11. Лапатиниб 1500 мг/сут. ичишга ҳар куни + ароматаза ингибиторлари (летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни).
12. Трастузумаб дерукстекан*1 5,4 мг/кг в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада (* препарат Ўзбекистон территориясида регистрациядан ўтганидан сўнг қўлланилади) (2-чи линия (1-тоифа) мақсадга мувофиқ режим). 1-чи линия, агар рКБС туфайли неoadъювант ёки адъювант антиHER2- терапия вақтида ёки яқунланганидан сўнг 6 ой давомида рецидив ривожланган тақдирда.

Эслатма: 1- норезектабел ёки метастатик HER2 паст экспрессияси бўлган (ИГХ+ ёки ИГХ2+/FISH/CISH-) КБС беморлари учун кимё терапиядан прогрессияланиш кузатилганда ёки агар рКБС туфайли адъювант кимё терапия вақтида ёки яқунланганидан сўнг 6 ой давомида рецидив ривожланган тақдирда.

Суяк структураларининг метастатик шикастланишида остеомодификацияловчи препаратлар

1. Бисфосфонатлар:

- Золедрон кислота 4 мг в/и, 15 дақиқа давомида ҳар 4 ҳафтада ёки ҳар 3 ойда;
- Памидрон кислота 90 мг в/и, 2-4 соат давомида ҳар 4 ҳафтада ёки ҳар 3 ойда.

Бифосфонатлардан фойдаланиш суяк метастазлари мавжудлигини аниқлаш ва рентгенологик тасдиқлашдан сўнг дарҳол бошланиши ва буйрак функциясини мунтазам кузатиб бориш (препаратни кейинги юборишдан олдин креатинин даражасини аниқлаш) билан толерантликка қараб чексиз давом этиши керак. Гипокальциемиянинг олдини олиш учун олдиндан мавжуд бўлган гипокальциемия ва D витамини етишмовчилигини коррекцияси, шунингдек, терапия пайтида Ca ва D витамини препаратларидан фойдаланиш тавсия этилади.

2. Деносумаб

Тавсия этиладиган доза 120 мг ҳар 4 ҳафтада 1 марта тери остига қорин, елка ёки сон соҳасига. Терапия дастлабки ойи давомида қўшимча равишда препарат 120мг дозада т/о 8-чи ва 15-кунлар юборилади. Даво курс давомида қўшимча равишда кальций ва витамин D препаратларини қабул қилиш тавсия қилинади.

Метастатик кўкрак беши саратонини гормонотерапияси учун тавсия этиладиган препаратлар

ЛГРГ¹ аналоглари

- Трипторелин 3,75 мг/о 28 кунда 1 марта
- Гозерелин 3,6 мг, т/о 28 кунда 1 марта ёки 10,8мг т/о 12 ҳафтада 1 марта
- Бусерелин 3,75 мг м/о 28 кунда 1 марта
- Лейпрорелин 3,75 мг м/о 28 кунда 1 марта

Эстроген рецепторлари селектив модуляторлари²

- Тамоксифен 20 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Торемифен 60 мг/сут. ичишга ҳар куни

Эстрогенлар рецепторлари антогонистлари³

- Фулвестрант 500 мг м/о ойига 1 марта (дастлабки 1 ойда – 500 мгдан 1-чи ва 15-кунлар)

Учинчи авлод ароматаза ингибиторлари (ностероид)³

- Анастрозол 1 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Летрозол 2,5 мг/сут. ичишга ҳар куни + палбоциклиб 125 мг/сут. ичишга 1-21-кунлар, интервал 1 ҳафта. ^{3,5}

Учинчи авлод ароматаза ингибиторлари (стероид)³

- Эксеместан 25 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Эксеместан 25 мг/сут. ичишга ҳар куни + эверолимус 10 мг/сут. ичишга ҳар куни^{3,6}

CDK4/6 циклинга-боғлиқ киназалар ингибиторлари

- Абемациклиб 200 мг суткасига 2 маҳал ҳар куни
- Абемациклиб 150 мг суткасига 2 маҳал ҳар куни + Летрозол 2,5 мг/сут.

ичишга ҳар куни

- Абемациклиб 150 мг суткасига 2 маҳал ҳар куни + Фулвестрант 500 мг м/о ойига 1 марта (биринчи ойда – 500 мгдан 1-чи ва 15-кунлар)
- Палбоциклиб 125мг/сут ичишга 1-21-кунлар, интервал 1 ҳафта + Летрозол 2,5 мг ёки бошқа ароматаза ингибитори 1 марта/сут бутун 28-кунлик цикл давомида
- Палбоциклиб 125 мг/сут. ичишга в 1–21-кунлар, интервал 1 ҳафта + Фулвестрант 500 мг м/о ойига 1 марта (биринчи ойда – 500 мгдан 1-чи ва 15-кунлар) ^{3,4}
- Рибоциклиб 600мг/сут ичишга 1-21 кунлар, 1 ҳафта интервал билан + Фулвестрант 500 мг м/о ойига 1 марта (биринчи ойда – 500 мгдан 1-чи ва 15-кунлар) ³
- Рибоциклиб 600мг/сут ичишга 1-21 кунлар, 1 ҳафта интервал билан + Летрозол 2,5 мг ёки бошқа ароматаза ингибитори 1 марта/сут бутун 28-кунлик цикл давомида ²

Прогестагенлар³

- Медроксипрогестерон ацетат 500 мг/сут. ичишга ҳар куни
- Мегестрола ацетат 160 мг/сут. ичишга ҳар куни

Эслатма:

¹ - Фақат пременопаузадаги беморларга.

² - Пременопауза ва менопаузадаги беморларга.

³ - Фақат менопаузадаги беморларга.

⁴ - HER2-манфий КБС беморлар учун; ушбу режимнинг аввал «летрозол + палбоциклиб», шунингдек «эксеместан + эверолимус» комбинацияларини олган беморларда самарадорлиги ҳақида маълумотлар йўқ.

⁵ - HER2-манфий КБС беморлар учун гормон терапиянинг биринчи линияси сифатида; летрозол ва палбоциклиб терапияси фонида прогрессияланиш ҳолатида гормонотерапиянинг бошқа линиясининг, шунингдек, палбоциклиб қўшилган линияларнинг самарадорлиги ҳақида маълумотлар йўқ.

⁶ – умумий ҳолати қониқарли бўлган, ички аъзолар фаолияти нормал бўлган (шу жумладан, қонда глюкоза миқдори меъёрӣ бўлган) HER2-манфий КБС беморлар учун, ароматаза номтероид ингибиторларига резистентлик белгилари бўлганда (летрозол/анастрозол билан адъювант ёки даволовчи терапия жараёнида ёки ушбу препаратларни қабул қилиш ± кимё терапиянинг битта линияси

яқунланганидан яқин 12 ой ичида прогрессияланиши); эхсеместан ва эверолимус билан терапия фонида прогрессияланишида, гормонотерапиянинг бошқа линиясининг, шу жумладан, эверолимус қўшилганда самарадорлиги ҳақида маълумотлар йўқ.

Эстроген ва/ёки прогестерон-позитив рецидив ёки диссеминацияланган кўкрак беги саратонининг гормонотерапияси

Пременопауза ёши ва HER2-манфий тип

- Эстроген рецепторлари селектив модуляторлари (тамоксифен ёки торемифен) ёки хирургик кастрация /тухумдонлар фаолиятини бостириш плюс гормонотерапия, постменопаузадаги аёллар учун ҳам.

Пременопауза ёши ва HER2-позитив тип

- Тамоксифен ± трастузумаб ёки хирургик кастрация /тухумдонлар фаолиятини бостириш плюс гормонотерапия, , постменопаузадаги аёллар учун ҳам.

Постменопауза ёши ва HER2-манфий тип

- Ностероид ароматаза ингибиторлари (анастрозол, летрозол)
- Тамоксифен ёки торемифен
- Мегестрол ацетат
- Стероид ароматаза ингибиторлари (эхсеместан)
- Эхсеместан + эверолимус 1,2
- Эверолимус + фулвестрант
- Эверолимус + тамоксифен
- Палбоциклиб + ароматаза ингибиторлари (1-тоифа)2,3
- Палбоциклиб + фулвестрант (1-тоифа)2,4
- Рибоциклиб + ароматаза ингибиторлари (1-тоифа) 2,3
- Рибоциклиб + фулвестрант (1-тоифа)
- Абемациклиб + фулвестрант7
- Абемациклиб + ароматаза ингибиторлари 3
- Абемациклиб монотерапияда7
- Эстрогенлар рецепторлари антогонистлари (фулвестрант, 1-тоифа)6
- Алпелисиб* + фулвестрант

Постменопауза ёши ва HER2-позитив тип

- Ароматаза ингибиторлари ± трастузумаб
- Ароматаза ингибиторлари ± лапатиниб
- Ароматаза ингибиторлари ± лапатиниб + трастузумаб
- Фулвестрант ± трастузумаб
- Тамоксифен ± трастузумаб

Эслатма:

¹ - Экземестаннинг эверолимус билан комбинацияси BOLERO-2 клиник тадқиқотининг танлаш мезонларига жавоб берадиган беморлар учун кўриб чиқилиши мумкин (даволаш тугаганидан кейин ёки ностероид ароматаза ингибиторларини қабул қилганда 12 ой ичида прогрессияланиши).

² - CDK4/6 ингибиторлари билан терапияга прогрессияланиши кузатилганда, CDK4/6 – ингибиторлари сақловчи режимлар билан давони давом эттириши тўғрисида маълумотлар йўқ. Аналогик тарзда, агар эверолимус сақловчи режим қўлланилганда касалликнинг прогрессияланиши кузатилса, эверолимус сақловчи режимлар билан давони давом эттириши тўғрисида маълумотлар йўқ.

³ - Палбоциклиб (PALOMA-1), рибоциклиб (MONALEESA) ва абемациклиб (MONARCH-3) ароматаза ингибиторлари (анастрозол, летрозол ёки экземестан) билан биргаликда пре-постменопаузадаги мусбат гормонал статусли ва HER2-негатив метастатик кўкрак бези саратони беморларини биринчи линия терапияси варианти тарзида кўриши мумкин.

⁴ - постменопаузадаги ёки пременопаузадаги аёллар, ЛГРГ агонистлари қабул қилган, мусбат гормонал статусли ва HER2-негатив метастатик кўкрак бези саратони беморлари учун, дастлабки адъювант ёки эндокрин терапиядан сўнг прогрессияланиши фонида.

⁵ – Дастлабки эндокрин терапиядан сўнг прогрессияланишидан сўнг буюрилади.

⁶ – Клиник тадқиқотда (S0226) гормон мусбат кўкрак бези саратони аёлларда, метастатик жараён сабабли дастлабки химиотерапия ёки эндокрин терапиясиз, анастрозолга фулвестрантни қўйиши прогрессияланишигача бўлган даврни узайишига олиб келди. Группа ости таҳлили шуни кўрсатдики, тамоксифенни адъювант режимда дастлабки тавсия этилишисиз, ва таиҳис қўйилгандан 10 йил ўтган бўлса, даволашдан энг яхши натижалар олинди. Аналогик дизанли иккита тадқиқот (FACT ва SOFEA) фулвестрантни

анастрозолга қўшиши прогрессияланишгача бўлган вақтда афзалликни намоён қилгани йўқ.

⁷ – Дастлабки гормонтерапияга прогрессияланишдан сўнг ёки дастлабки химиотерапиядан сўнг жараён прогрессияланишида буюрилади.

* фулвестрант билан комбинацияда постменопаузадаги аёлларга ва гормонал рецепторлари мустаб (HR+), 2-типдаги одам эпидермал ўсиш омили рецептори манфий (HER2-) эркакларда тарқалган ёки метастатик кўкрак беги саратони PIK3CA (PIK3CA+) гени мутациясида, эндокрин терапия режимлари ўтказилган вақтда/кейин касаллик прогрессияланганда тавсия этиши кўриб чиқилиши мумкин.

- **Паст ҳавф:** узок рецидивсиз даври бўлган, мусбат гормонал рецепторлари бўлган, фақат суяк шикастланган, ички органларга зарар етмаган беморлар;
- Менопаузал беморларда ароматаза ингибиторлари билан гормон терапия ўтказиш;
- Жараён прогрессияланишида беморларга антиэстрогенлар тавсия қилинади;
- Жараённинг кейинги прогрессияланишида гормон терапиянинг III линияси – фулвестрант;
- Фулвестрантга рефрактерликда химиотерапияга ўтилади;
- Пременопаузадаги аёлларда 8 та ва ундан ортиқ метастатик лимфа тугунлари мавжуд бўлганда, ПХТ яқунланганидан ва стабил клиник самарага эришилгандан сўнг, менструал фаолият давом этса, тухумдонлар фаолиятини тўхтатиш кўрсатилади (рилизинг-гормонлар ЛГГ агонистлари ёки овариэктомия). Сўнгра касаллик прогрессияланишига қадар антиэстроген тавсия қилинади;
- ISH тасдиқланган (амплификация +) Her 2/neu (+3) ёки Her-2/neu (2+) гиперэкспрессиясида, кимётерапия даволаш схемасига трастузумаб қўшилади. Трастузумаб билан терапияга прогрессия кузатилган беморларда, таргет терапия иккинчи линиясига лапатиниб 1250 мг/сут капецитабин ёки паклитаксел билан комбинациясига эхтимол ўтиш мумкин. Кейинги прогрессияланишда – трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг 21 кунда 1 марта прогрессияланишгача ёки рчидаб бўлмас токсиклик кузатилгунча;
- КБСнинг люминал В типи беморларида лапатиниб 1250 мг/сут билан таргет терапия гормонал терапия – ароматаза ингибиторлари билан комбинацияси;
- Суяк метастазлари мавжуд бўлганда, касалликнинг исталган босқичида даво схемасига бисфосфонатларни (Памидрон кислота, Золедрон кислота, денозумабни) қўшиш;

- Зарурат бўлса – НТни қўшиш. Бош миёга метастазлар кузатилганда:
- ГЭБдан ўтувчи барча троп препаратлар, жумладан темодални қўшиш билан кимё нур терапия;
- Яраланган, инфицирланиш, қон кетиш асорати билан бўлган ўсма билан КБС беморларида, санитар мақсадда паллиатив мастэктомия бажарилади. Даво кимё нур, гормонал терапия билан тўлдирилади.

33-жадвал

Асосий дори-воситаларнинг рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли билан): [1,7]:

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори-воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	Далиллар даражаси
Алкилловчи агентлар - платинанинг комплекс бирикмалари	цисплатин	75 мг/м ² 1-кун, в/и	А
	карбоплатин	АУС 5-6 1-кун, в/и	
Микронайчалар ингибиторлари – таксанлар	доцетаксел	75 мг/м ² 1-кун, в/и	А
	паклитаксел	175 мг/м ² 1-кун, в/и	
Пиримидин антагонистлари – фторпиримидинлар	капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14 кунлар, таблеткалар, ичишга	С
Микронайчалар ингибиторлари – барвинка алколоидлари	винорельбин	25 мг/м ² 1,8, 15 кунлар, в/и	А
	эрибулин	1,4 мг/м ² в/и в	
Поли одам ферменти (АДФ- рибоза) полимераза (PARP) ингибитори	олапариб	300 мг, суткасига 2 маҳал, таблеткалар, узоқ вақт, ичишга	А
	талазопариб	1мг ҳар куни, , таблеткалар, узоқ вақт, ичишга	

Ўсиш омилига ва уларнинг рецепторларига моноклонал антитаналар	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг 3 ҳафтада 1 марта прогрессияланишгача, в/и	A
	трастузумаб	2 мг/кг (юклама доза – 4 мг/кг) в/и	B
	трастузумаб дерукстекан*	5,4 мг/кг в/и 1-кун ҳар 3 ҳафтада	
	пертузумаб	420 мг (юклама доза – 840 мг) в/и	
Ўсмага қарши антибиотиклар – антрациклинлар	доксорубицин	50-60 мг/м ² , 1-кун, в/и	A
Антиметоболитлар – цитидин аналоглари	гемцитабин	1000 мг/м ² 1-чи, 8-чи ва 15-кун, в/и	A
Антиметоболитлар - антифолатлар	метотрексат	2,5 мг ҳар ҳафтанинг 1-чи ва 2-чи кунлари, ичишга	A
Эстроген рецепторлари селектив модуляторлари	тамоксифен	40 мг/сут, ичишга	B
	торемифен	60 мг/сут. ичишга	
Учинчи авлод ароматаза ингибиторлари (стероид)	эверолимус	10 мг/сут. ичишга	B
	эксеместан	25 мг/сут. ичишга ҳар куни	B
Прогестагенлар	медроксипрогестерон ацетат	500 мг/сут. ичишга	B
	Мегестрол ацетат	160 мг/сут. ичишга	
CDK4/6 циклин- боғлиқ киназалар ингибиторлари	абемациклиб	150 мг суткасига 2 маҳал	B
	рибоциклиб	600 мг ичишга 1 марта/сут	
	палбоциклиб	125 мг ичишга 1 марта/сут	
Эстрогенлар	фулвестрант	500 мг м/о	B

рецепторлари антогонистлари	лапатиниб	1250 мг ичишга 1 марта/сут	С
ЛПРГ аналоглари	трипторелин	3,75 мг м/о	С В
	гозерелин	3,6 мг т/о 28 кунда 1 марта ёки 10,8 мг т/о 12 ҳафтада 1 марта	
	бусерелин	3,75 мг м/о	
	лейпрорелин	3,75 мг м/о	
Учинчи авлод ароматаза ингибиторлари (ностероид)	летрозол	2,5 мг ичишга	В
	анастрозол	1 мг/сут. ичишга	
Бисфосфанатлар гуруҳига мансуб суяк резорбцияси ингибитори	Памидрон кислота	90мг в/и 4- соатлик инфузия 3-4 ҳафтада 1 марта	В В
	Золедрон кислота	в/и томчилаб 15 дақиқа давомида 4 мг 3- 4 ҳафтада 1 марта	
суяк тўқимаси резорбцияси ингибитори. Моноклонал антитана	деносумаб	120 мг тери остиға	А
Ўсмага қарши антибиотик	эпирубицин	60–90 мг/м ² в/и	А
Иммуноонкологик препаратлар	пембролизумаб	200мг в/и 21 кунда 1 марта	А
Маълумотларни юклаб олиш учун (ҳаволалар)	https://nrchd.kz/ru/		

*Регистрация қилинмаган ДВларни қўллаш қоидаларига мос равишда.

34-жадвал

Қўшимча дори-воситаларнинг рўйхати (фойдаланиш эҳтимоли 100% дан кам):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори- воситасининг ХПН	Қўллаш тартиби	ИД
	Офлоксацин	Вена ичига	С

Антибактериал воситалар	Цефоперазон сульбактам	Вена ичига	С
	Метронидазол	Вена ичига Ичга	А
	Левифлоксацин	Вена ичига Ичга	С
	Ципрофлоксацин	Вена ичига Ичга	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Вена ичига Ичга	С
Замбуруғга қарши дори воситалари	Вориконазол	Вена ичига Ичга	С
	Итраконазол	Ичга	С
	Флуконазол	Вена ичига Ичга	А
	Позаконазол	Ичга	В
Вирусга қарши дори воситалари	Ацикловир	Вена ичига Ичга	А
Қон ивиш тизимига таъсир қилувчи дори воситалари	Надропарин	Тери остига	С
	Эноксапарин	Тери остига	С
Бошқа дори воситалари	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Маҳаллий	А
	Омепразол	Вена ичига Ичга	А
	Фамотидин	Вена ичига	А
	Амброксол	Ичга	В
	Амлодипин	Ичга	В
	Повидон – йод	Ташқи	С
	Тобрамицин	Вена ичига	С
	Эссенциале	Вена ичига Ичга	А
	Фуросемид	Вена ичига Ичга	А
	Хлоргексидин	Ташқи	В
Маълумотларни юклаб олиш учун (хаволалар)	https://www.rosoncoweb.ru/стандартs/suptherapy/http://www.pror.ru/treatment/accomp		

6. Жарроҳлик аралашуви.

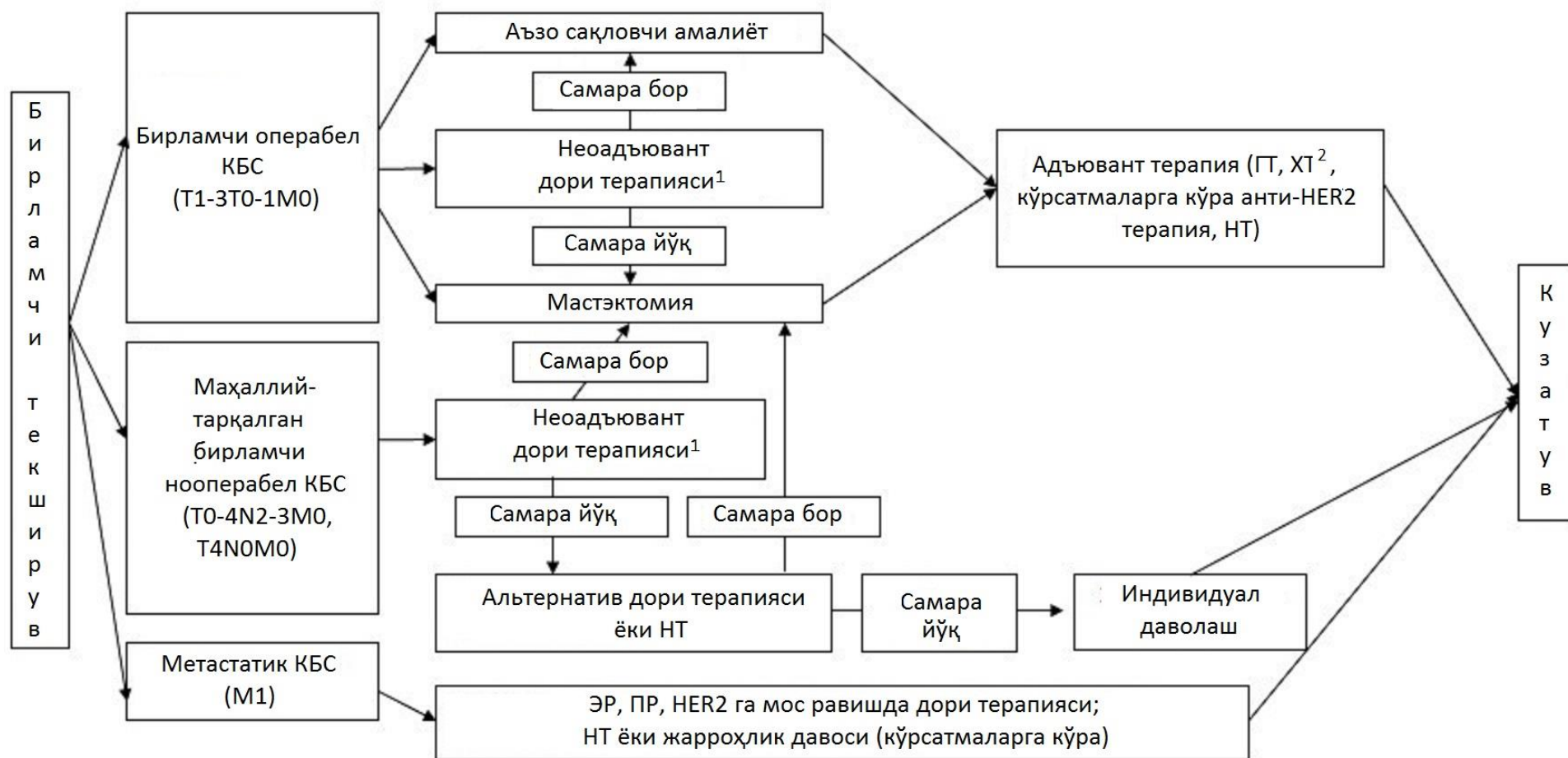
Метастатик КБСда жарроҳлик усулида даволаш

- санитар/оддий мастэктомия (қон кетиш ҳавфи бўлганда ҳаётий кўрсатмалар билан);
- жигарни очиқ биопсияси (жигарда метастазларга гумон бўлганда бажариладиган диагностик амалиёт);
- жигардаги бошқа диагностик амалиётлар (жигарда яқка метастатик ўчоқлар бўлганда жигарни резекция қилиш);
- бош мия қобиғининг зарарланган ҳудуди ёки тўқимасини кесиш (бош мия қобиғининг яқка метастатик ўчоқлари мавжуд бўлганда);
- бош мия тўқималарининг шикастланган жойини ёки тўқимасини кесиш ва деструкция қилишнинг бошқа турлари (бош миёда солитар метастатик ўчоқлар мавжуд бўлганда);
- ўпка сегментини прецизион резекцияси (ўпкада солитар метастатик ўчоқлар мавжуд бўлганда);
- лапароскопик сальпингоовариэктомия (предменопаузадаги КБС беморларида гормонга сезгир ўсмаларда (ЭР+, ПР+) профилактик икки томонлама ортиқларни олиб ташлаш);
- ортиқлар билан тотал гистерэктомия (тухумдонлар, бачадон танасининг метастатик шикастланишида);
- тери ичи метастатик шикастланишларида электрокимё терапия (хужайра мембранасининг электропорацияси билан асоцирланган кимё терапевтик дориларни юбориш билан комбинирланган даво).

КБСни жарроҳлик усулида даволашга қарши кўрсатмалар:

- беморда нооперабеллик белгилари бўлса ва оғир ҳамроҳ патология белгиларининг мавжудлиги;
- узоқ метастаз, тарқалган ўсма жараёнининг мавжудлиги;
- синхрон мавжуд ва бошқа локализациядаги тарқалган нооперабел ўсма жараёни, масалан, ўпка саратони ва бошқаларнинг мавжудлиги;
- нафас олиш, юрак-қон томир, сийдик тизими, ошқозон-ичак трактининг сурункали декомпенсацияланган ва/ёки ўткир функционал бузилишлари;
- умумий наркоз учун ишлатиладиган дориларга аллергия [8] (ДД-В).

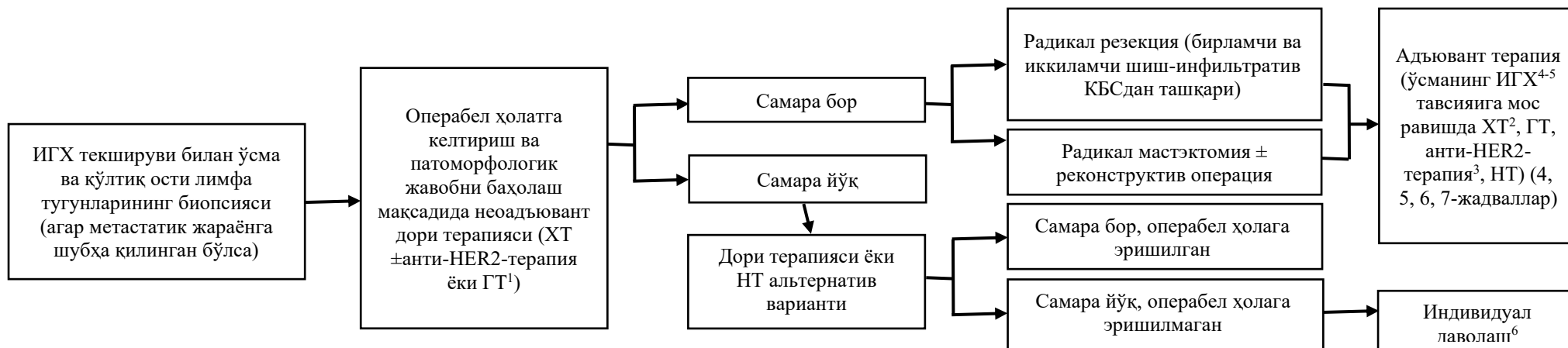
3-расм. Кўкрак беи саратонини босқичига қараб даволаш-диагностик тадбирлар алгоритми.



¹ 1 босқичда неоадъювант дори терапияси фақат клиник синовлардагина тавсия этилади. Неоадъювант ХТ стандарт режимлар (4-5-жадваллар) ва тавсия этилган дозанинг интенсивлигига мажбурий риоя қилиш (стандарт дозалар ва курслар орасидаги интерваллар) ёрдамида амалга оширилиши керак. Стандарт неоадъювант дори терапиясини (антрациклинлар, таксанлар, трастузумаб, пертузумаб, Г-КСФ) амалга оширишни кафолатлаш учун зарур моддий ресурслар бўлмаса, биринчи босқичдаги бирламчи операбел КБСда жарроҳлик даволашни амалга ошириш тавсия этилади;

² Неоадъювант ХТни тўлиқ қабул қилган беморларга ёрдамчи ХТ тавсия этилмайди. Неоадъювант ХТ бирон сабабга кўра операциядан олдин тўлиқ бажарилмаса, операциядан кейинги даврда етмаган даволаш курсини ўтказиш тавсия этилади. Уч қарра негатив фенотипли (ЭР, ПР ва HER2 манфий) КБС билан касалланган беморлар антрациклинлар ва таксанлар билан неоадъювант КХТни тўлиқ олган бўлса, резидуал ўсма мавжуд бўлганда, капецитабин** (2000 мг/м² 1-чи – 14-кунлар ҳар 3 ҳафтада. 6 ой давомида) адъювант КТ тавсия қилиниши мумкин.

7-расм. Маҳаллий тарқалган бирламчи нооперабел КБС (IIA босқич (T3N1M0 дан ташқари), IIВ ва IIС, шу жумладан шиш инфильтратив тури) учун тавсия этилган даволаш тактикаси.



¹ Неоадъювант ГТ люминал А тип КБС менопаузадаги беморларига тавсия этилади.

² Тўла қўламда неоадъювант ХТ олган беморларга адъювант ХТ тавсия этилмайди; алоҳида ҳолатларда, операциядан олдинги босқичда неоадъювант ХТ қандайдир сабабларга қўра тўла ўтказилмаган бўлса, етмаган курсини операциядан кейин ўтказиши тавсия қилинади. Тўла ҳажмда антрациклин ва таксанлар билан неоадъювант ХТ олган уч қарра негатив КБС (ЭР, ПР ва HER2 манфий) беморларига, RCB II–III га мос келадиган ёки RCB бўйича баҳолаш имконсиз инвазив резидуал ўсма мавжуд бўлганда, регионар лимфа тугунларида резидуал ўсма бўлганда (кўкрак безидаги ўсманинг бирламчи патоморфозидан қатъий назар) ёки Лавников бўйича 0-I даража дори патоморфозига мос келувчи кўкрак безида резидуал ўсма бўлганда (регионар лимфа тугунлари ҳолатидан қатъий назар) Капецитабин билан адъювант ХТ тавсия қилинади (2000–2500 мг/м²/сут. 1-чи–14-кунлар ҳар 3 ҳафтада. 6 ой давомда) (4-жидвал).

³ Трастузумаб (± пертузумаб) билан биргаликда антрациклинлар ва/ёки таксанлар билан неоадъювант ХТ олган HER2-мусбат КБС беморларига, RCB II–III га мос келадиган ёки RCB бўйича баҳолаш имконсиз инвазив резидуал ўсма мавжуд бўлганда, регионар лимфа тугунларида резидуал ўсма бўлганда (кўкрак безидаги ўсманинг бирламчи патоморфозидан қатъий назар) ёки Лавников бўйича 0-I даража дори патоморфозига мос келувчи кўкрак безида резидуал ўсма бўлганда (регионар лимфа тугунлари ҳолатидан қатъий назар) адъювант терапия сифатида трастузумаб-эмтанзин 3,6 мг/кг в/ив 1-кун 3 ҳафтада 1 марта, 14 кунгача тавсия этилади (5-жадвал).

⁴ Патоморфологик текширув иложи бўлса RCB тизимига мувофиқ патоморфологик жавобнинг ифодаланганлик даражасини баҳолашни ўз ичига олиши керак.

⁵ зарурат бўлганда адъювант терапияни корекция қилиш билан резидуал ўсма ИГХ текшируви мақсадга мувофиқ

⁶ агар дори ва нур терапия натижасида ҳолат операбеллигига эришилмаган бўлса, оператив даволаш кўрсатма бўлмайди, жарроҳлик усули ҳаёт сифатини яхшилаши мумкин бўлган ҳолатлардан ташқари.

7. Кейинги назорат:

Вояга етган беморлар, агар кўкрак беги саратони учун кемёрадиотерапиянинг паллиатив курсларини давом эттиришга қарши кўрсатмалар мавжуд бўлса, онколог ёки маммолог кузатуви ва аналгетик (агар керак бўлса, наркотик), симптоматик терапия тавсия этилади [3].

УҚТ, қон биокимёвий таҳлили агар керак бўлса ёки ички органларнинг дисфункцияси белгилари мавжуд бўлса ўтказилади.

Бўйин, кўкрак қафаси, қорин бўшлиғи, кичик чанокни контрастли КТси клиник кўрсатмаларга кўра бажарилади. ПЭТ/КТ агар паллиатив терапиядан сўнг ремиссия кузатилса ва касалликнинг прогрессияси/рецидивига гумон бўлса бажарилади [6]

8. Паллиатив даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари

КБС билан оғриган барча беморларга, ХТнинг 2 ва 4 циклидан сўнг, кимётерапевтик босқич тугагандан сўнг ва бутун даволаш дастури тугагандан сўнг, беморни кейинги олиб бориш тактикасини белгилаш мақсадида, КБСни даволашга жавоб беришнинг стандарт мезонларига мувофиқ терапияга жавобни баҳолаш тавсия этилади [3,4].

Касаллик бошланишидаги беморларда ва қайта босқичлаш учун ПЭТ/КТ ўтказилади, даволаш самарадорлиги эса RECIST шкаласи бўйича баҳоланади.

ПЭТ/КТ ўтказилмаган беморлар гуруҳига эса, баҳолаш самарадорликни умумий қабул қилинган RECIST шкаласи мезонларига асосан баҳоланади:

КТ ва МРТ маълумотларига кўра КБС дори терапияси самарадорлигини RECIST шкаласи бўйича клиник баҳолаш:

- Ўсмани терапияга жавобини баҳолаш мезонларини стандартлаштириш ва соддалаштириш учун RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – Солид ўсмаларнинг жавобини баҳолаш мезонлари) халқаро шкаласи қўлланилади.
- RECIST 1.1га кўра, таргет ўчоқларига жавобнинг қуйидаги турлари ажратилади.
 1. Тўла жавоб – барча ўсма ўқчоқларининг йўқолиши.
 2. Қисман жавоб – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари йиғиндисини 30% дан ортиқ камайтириш.
 3. Касаллик стабилизацияси – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари йиғиндисини 20 дан 30% гача камайиши. (RECIST 1.0 учун 25 дан 50%гача).
 4. Касаллик прогрессияланиши – ҳар бир ўчоқнинг энг катта диаметрлари

йиғиндисининг 20% дан ошиши ва янги ўсма ўчоқлари пайдо бўлиши.

Солид ўсмаларнинг даволанишга умумий жавоби ўлчанадиган, ўлчовсиз ўчоқлар ва янги ўсма ўчоқларининг пайдо бўлиши ва йўқлиги ҳақидаги маълумотлар тўпламига асосланади. Умумий жавобнинг давомийлиги – касаллик ҳужжатли рўйхатга олинган кундан бошлаб унинг прогрессияланишига қадар ўтган вақтдир. Рецидивсиз интервал (прогрессиягача бўлган вақт) – даволаниш тугаганидан бошлаб касаллик прогрессиясининг ҳужжатли рўйхатга олинган кунигача бўлган вақтдир.

35-жадвал. Даволаш пайтида ўчоқли ҳосилалардаги ўзгаришларни кузатиш RECIST 1.1 мезонлари [6]

Ҳосила	<ul style="list-style-type: none">• Солид• Ўлчанадиган: диаметри 10 ммдан ортиқ• Ўлчанмайдиган: диаметри 10 мм дан кам, шу жумладан ўлчаш қийин бўлган бошқа ўлчамлар (нотаргетларга киритилади)• Кейинги назорат текширишида ҳосила ўлчовларини такрорлаш имкониятини баҳолаш
Таргет ҳосилалар	Битта аъзода 1–5 ҳосила
Нотаргет ҳосилалар	Бошқа барча ҳосилалар нотаргет деб таснифланади, уларни ўлчаш шарт эмас, фақат мавжудлиги ва йўқлиги қайд этилади
Ўлчашлар	Аксиал текисликда энг катта диаметри. Таргет ҳосилаларнинг диаметрлари суммаси регистрация қилинади
Лимфатик тугунлар	Калта ўқ бўйича 1 ўлчам

ОНКОЛОГИЯДА КЎМАКЛАШУВЧИ ТЕРАПИЯ

Антиэметик терапия

Кўнгил айнаши ва қайт қилиш кимётерапия (ХТ) нинг энг кенг тарқалган ножўя таъсирдан бири бўлиб, беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада ёмонлаштиради.

Кимётерапия билан боғлиқ кўнгил айнаши ва қайт қилиш ушбу турдаги даволашнинг энг ёқимсиз жиҳатларидан биридир (1,2). Кимётерапиянинг энг жиддий ножўя таъсири бўлмаса-да, қайт қилиш, шунга қарамай, ҳаёт сифатини жуда ёмонлаштиради ва фаровонлик туйғусини камайтиради (1,3). Баъзи ҳолларда беморлар чидаб бўлмас кўнгил айнаши ва қайт қилиш туфайли кимётерапияни кечиктирадилар ёки бутунлай тўхтатадилар (1).

Бундан ташқари, қайт қилиш соғлиқ учун хавф туғдириши мумкин, чунки назоратсиз қайт қилиш сувсизланиш, метаболик мувозанат ва анорексияга олиб келади (4,5).

Терапия билан боғлиқ омиллар:

Баъзи дориларнинг юқори эметоген қобиляти, комбинацияланган терапия

Дори воситаларини қўллаш тартиби ва усули

Кимётерапевтик дориларнинг юқори дозалари (6).

Эметогенлик даражаси антиэметик терапиясиз битта режимда у ёки бу цитостатик қабул қилинган беморларда қайт қилиш хавфи сифатида тушунилади. Мисол учун, эметогенликнинг юқори даражаси препаратни қўллашдан кейин беморларнинг 90% дан кўпроғида қайт қилиш ривожланишини англатади. MASCC/ESMO тавсияларига мувофиқ эметогенлик даражасига қараб ўсмага қарши дориларнинг таснифи 1-жадвалда келтирилган.

36-жадвал. MASCC / ESMO тавсияларга мувофиқ эметогенлик даражасига қараб ўсмага қарши дориларни таснифлаш.

Эметогенлик даражаси	Вена ичига юбориш учун ўсмага қарши препарат	Per os қабул қилиш учун ўсмага қарши препарат
Юқори (90% ва ундан	Цисплатин	Гексаметилмеламин

<p>ортиқ беморларда қайт қилиш)</p>	<p>Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан ≥ 1500 мг / м² Кармустин (BCNU) Дакарбазин</p> <hr/> <p>«АС» схемаси: • эпирубицин 100 мг / м² или • доксорубицин 60 мг / м² + – циклофосфамид 600 мг / м² . 2) Карбоплатин асосидаги препаратлар</p>	<p>Прокарбазин</p>
<p>Ўртача (30–90 % беморларда қайт қилиш)</p>	<p>Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа</p>	<p>Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб</p>
<p>Паст (10– 30 % беморларда қайт қилиш)</p>	<p>(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Липосомал доксорубицин Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин</p>	<p>Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лапатиниб Леналидомид Талидомид Афатиниб</p>

	Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг / м2 5-фторурацил Винфлунин Темсиролимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(-эмтанзин) Панитумумаб Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб	Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Варинонат
Минимал (< 10% беморларда қайт қилиш)	Блеомицин Бусульфан 2- Хлордеоксиаденозин Флюдарабин	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустанд
	Винбластин Винкрестин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон Пралатрексат	6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид Руксолитинб Висмодегиб

КЎНГИЛ АЙНИШИ ВА ҚАЙТ ҚИЛИШ ТУРЛАРИ

Ривожланиш вақти ва механизмига кўра, цитостатиклар сабаб бўлган кўнгили айниши ва қайт қилишнинг 3 асосий тури мавжуд: ўткир, кечиктирилган ва шартли рефлексор (anticipatory - "олдинги", "эрта", "кутиш қайт қилиши" деб ҳам таржима қилинган), қўшимча равишда назорат қилинмайдиган (breakthrough – "оқимли") ва рефрактер терлаи ҳам бор (7, 8).

Ўткир қайт қилиш кимётерапиядан кейинги дастлабки 24 соат ичида ривожланади, юқори интенсивлик билан тавсифланади ва камдан-кам ҳолларда кўнгили айниш билан бирга келади.

Кечиктирилган қайт қилиш кимётерапия бошланганидан кейин 2-5-кунларда ривожланади, ўткирроқ эмас ва одатда доимий кўнгил айланиш билан бирга келади. Ривожланиш механизмлари ноаниқ бўлиб қолмоқда. Етакчи рол Р субстанциясига берилади, сератонин камроқ аҳамиятга эга.

Шартли рефлексли қайт қилиш - бу кимётерапия ва/ёки тегишли манипуляциялар ва атрофдаги муҳит учун классик шартли рефлексдир. Ўсмага қарши терапияси кўнгил айланиши ва қайт қилиш билан кечадиган ҳолларда ҳосил бўлади. Унинг ривожланиш хавфи ўтказилган курслар сонига мутаносиб равишда ортади ва кимётерапия тугаганидан кейин узоқ вақт давом этиши мумкин. Шартли рефлексни шакллантиришда етакчи ролни бир неча кунлик ўртача ёки оғир кўнгил айланиш ўйнайди. Шартли рефлексли кўнгил айланиши ва қайт қилишнинг олдини олишнинг энг яхши усули беморни кимётерапиянинг биринчи курсидан етарли даражада антиэметик ҳимоя қилишдир.

Назорат қилинмайдиган (**breakthrough** – "оқимли") кўнгил айланиши ва қайт қилиш етарли антиэметик профилактика фонида ривожланади ва қўшимча коррекцияни талаб қилади. Рефрактер қайт қилиш кимётерапиянинг кейинги цикларида олдинги даволаш курсларида қайт қилишга қарши профилактика ва / ёки захира дориларнинг самарасизлиги билан содир бўлади.

ЗАМОНАВИЙ АНТИЭМЕТИК ТЕРАПИЯ ТАМОЙИЛЛАРИ

1. Кимётерапиянинг биринчи курсидан бошлаб амалга ошириш мажбурийлиги.
2. Биринчи цитостатик агентни киритишдан олдин антиэметикани киритиш.
3. Энг самарали стандарт антиэметик комбинациялардан фойдаланиш.
4. Комбинацияга киритилган ҳар бир антиэметикдан етарли дозаларда фойдаланиш.
5. Антиэметик терапиянинг етарли давомийлигига риоя қилиш.
6. Самарали концентрацияни сақлаб қолиш учун зарур бўлган антиэметиклар орасидаги интервалларга риоя қилиш.

Антиэметик терапия самарадорлигининг мезони ўсмага қарши дориларни қабул қилган пайтдан бошлаб 24 соат ичида (ўткир қайт қилишнинг ривожланиш даври) қайт қилиш ва кўнгил айланишнинг тўлиқ йўқлиги (тўлиқ назорат) ҳисобланади.

Кўнгил айланиши ва қайт қилишнинг олдини олиш ва даволаш алгоритми

1. Белгиланган ХТ режимининг эметоген потенциални аниқлаш.
2. ХТ режимининг эметогенлигига асосланган профилактик терапияни тайинлаш.

3. Профилактик терапия фонида кўнгил айнаши ва қайт қилишда даволанишни буюриш.
4. Кейинги КТ циклларида кўнгил айнаши / қайт қилишнинг профилактик терапиясига ўзгартиришлар киритиш.

Антиэметиклар:

I. Серотонин рецепторлари антагонистлари (5-НТ3):

- Ондансетрон (ИД - С)
- Гранисетрон (ИД - С)
- Трописетрон (ИД - С)
- Палонсетрон (ИД - С)

II. Кортикостероидлар: Дексаметазон (ИД - С)

III. NK1 рецепторлари антагонистлари:

- Апрепитант (ИД - С)
- Фосапрепитант (ИД - С)
- Ролапитант (ИД - С)

IV. Антипсихотик восита (нейролептик):

- Оланзапин (ИД - С) (серотонин 5- НТ-, допамин ва холинорецепторларга нисбатан антагонист ҳисобланади).

Юқори эметогеник бир кунлик кимётерапия ва ўртача эметогеник бир кунлик кимётерапияда ўткир ва кечиктирилган кўнгил айнаши ва қайт қилишнинг олдини олиш.

Ҳозирги вақтда **юқори эметогенли бир кунлик кимётерапия** учун энг самарали антиэметик комбинация антиэметик дорилар, жумладан NK1 рецепторлари антагонистлари + серотонин рецепторлари антагонистлари (5-НТ3) + дексаметазон бирикмасидир.

Ўртача эметоген потенциалга эга кимётерапия пайтида пайдо бўладиган кўнгил айнаши ва қайт қилишнинг олдини олиш кимётерапия бошланишидан олдин бошланиши ва кимётерапиядан камида 3 кун ўтгач амалга оширилиши керак. Энг самарали антиэметик комбинация антиэметик дориларнинг комбинацияси, шу жумладан серотонин рецепторлари антагонистлари (5-НТ3) + дексаметазон (2.3-жадваллар) (9, 10).

37-жадвал. MASCC/ESMO 2016 TPBX тавсиясини янгиланган шакли. Ўткир кўнгил айланиши ва қайт қилиш.

Эметоген хавф гуруҳи	Антиэметиклар
Юқори (АС эмас)	5-НТЗ + DEX + NK 1
Юқори (АС)	5-НТЗ + DEX + NK 1
Карбоплатин	5-НТЗ + DEX + NK 1
Ўрта (карбоплатиндан ташқари)	5-НТЗ + DEX
Паст	5-НТЗ ёки DEX ёки DOP
Минимал	Одатий профилактика йўқ

TPBX – кимётерапия туфайли кўнгил айланиши ва қайт қилиш

MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer; **ESMO** – European Society for Medical Oncology

5-НТЗ - сератонин рецепторлари антагонистлари

DEX - дексаметазон

NK 1 - Апрепитант ёки Фосапрепитант ёки Ролапитант каби нейрокинин рецепторлари антагонистлари.

DOP - допамин рецепторлари антогонисти

ДИҚҚАТ: Агар АС схемасидан фойдаланганда NK1 рецепторлари антагонистлари мавжуд бўлмаса, палоносетрон 5-НТЗ рецепторларининг афзал антагонистидир.

38-жадвал. MASCC/ESMO 2016 TPBX тавсиясини янгиланган шакли. Кечиккан кўнгил айланиши ва қайт қилиш.

Эметоген хавф гуруҳи	Антиэметиклар
Юқори (АС эмас)	DEX ёки (агар APR 125мг ўткир учун: (MCP+DEX) ёки (DEX+APR)
Юқори (АС)	Йўқ ёки (агар APR 125мг ўткир учун: APR+DEX)
Карбоплатин	Йўқ ёки (агар APR 125мг ўткир учун: APR)
Ўрта (карбоплатиндан ташқари)	DEX қўлланилиши мумкин
Паст	Профилактика кўзда тутилмаган
Минимал	Профилактика кўзда тутилмаган

DEX - дексаметазон

APR - апрепитант

MCP - метоклопромид

ТРВХ, NCCN 2017 ни бошқариш тавсияларидаги асосий янгиланишлар:

Карбоплатин эгри чизик остидаги майдон билан (ПКК) ≥ 4 қўлланилганда юқори эметоген дори сифатида таснифланади. 4, ПКК < 4 билан қўлланилганда, бу ўртача эметоген дори.

Узоқ муддатли тери ости гранисетронини инъекция қилиш энди юқори эметоген ва ўртача эметоген ХТда кўнгил айнаши ва қайт қилишнинг олдини олиш бўйича тавсияларга киритилган.

Тўртта доридан учтаси учун янги профилактика режими энди юқори эметоген ХТ да ТРВХнинг олдини олиш бўйича тавсияларга киритилган (11, 12).

ТРВХ, ASCO 2017 ни бошқариш тавсияларидаги асосий янгиланишлар:

цисплатин ёки циклофосфамидлар ва антрациклин комбинацияси билан юқори эметоген кимёвий терапия олган беморлар оланзапинни стандарт антиэметик режимга қўшишлари керак (5-НТ3 рецепторлари антагонистлари + NK1 + dex рецепторлари антагонистлари комбинацияси).

Карбоплатин ўз ичига олган кимётерапия олган, юқори эметоген кимётерапия олган беморларда NK1 рецепторлари антагонистлари стандарт антиэметик режимга қўшилиши керак (5-НТ3 + dex рецепторлари антагонистлари комбинацияси).

Агар беморлар антрациклин ва циклофосфамид комбинациясини қабул қилсалар, дексаметазонни қабул қилиш кимётерапиянинг биринчи кундан бошлаб чекланиши мумкин.

Беморнинг самарасиз антиэметик терапияга эметик жавобини баҳолаш ўрнига, антиэметик терапияни кимёвий ва радиотерапия учун мос бўлган энг самарали режим билан бошлаш тавсия этилади (13).

39-жадвал. ASCO 2017 нинг янгиланган тавсиялари. Катта ёшли беморлар.

Эметоген хавф гуруҳи	Антиэметиклар
Юқори (АС эмас)	5-НТ3 + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Юқори (АС)	5-НТ3 + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Карбоплатин	5-НТ3 + DEX + NK 1
Ўрта (карбоплатиндан ташқари)	5-НТ3 + DEX
Паст	5-НТ3 ёки DEX ёки DOP
Минимал	Одатий профилактика йўқ

* - дексаметазон ва оланзапинни 2-4 кунлар давом эттириш керак

40-жадвал. Ўткир кўнгил айниши ва қайт қилишда серотонин рецепторлари антогонистлари (5-НТ)ни тавсия этилган дозалари.

Препарат	Юборилиш йўли	Дозаси
Ондансетрон	в/и	8мг ёки 0,15мг/кг
	Перорал	16мг*
Гранисетрон	в/и	1мг ёки 0,01мг/кг
	Перорал	2мг (ёки 1мг**)
Трописетрон	в/и	5мг
	Перорал	5мг
Палонсетрон	в/и	0,25мг
	перорал	0,5мг

* Рандомизацияланган синовларда кунига икки марта 8 мг режими синовдан ўтказилди.

** Баъзи панелистлар 1 мг дозани афзал кўришади

41-жадвал. Кортикостероидлар(дексаметазон)нинг тавсия этилган дозалари*

Дексаметазон		Дозаси ва юборилиш вақти
Юқори хавф	Ўткир қайт қилиш	20мг бир марта (апрепитант қўлланилганда 12мг)**
	Кечиккан қайт қилиш	8мг 3-4 кун давомида (апрепитант қўлланилганда 8мг кунига 1 марта)
Ўрта хавф	Ўткир қайт қилиш	8 мг бир марта
	Кечиккан қайт қилиш	8 мг ҳар куни 2-3 кун давомида
Паст хавф	Ўткир қайт қилиш	4-8 мг кунига 1 марта

* Бошқа кортикостероидлар ҳам самарали антиэметиклар бўлишига қарамай, дексаметазонни дозалаш режими, танланган дори сифатида, бир нечта дозалаш шакллари билан препаратни кенг қўллашга асосланган

** Рандомизацияланган синовларда (фос) апрепитантлар билан фақат 12 мг дексаметазон ўрганилган

42-жадвал. NK1 рецепторлар антогонистларининг тавсия этилган дозалари.

NK1 Рецепторлар антогонистлари	Дозаси ва юборилиш вақти
--------------------------------	--------------------------

Апрепитант* ва фосапрепитант Ўткир қайт қилиш	Апрепитант 125мг ичишга 1 марта кимё терапия куни * -ёки- Фосапрепитант 150 в/и, 1 марта кимё терапия куни
Апрепитант* ва фосапрепитант Кечиккан қайт қилиш	Апрепитант 80мг ичишга 1 марта 2 кун давомида кимё терапиядан кейин
Ролапитант	180мг ичишга 1 марта кимё терапия куни

* Апрепитант 165 мг, кимё терапиядан олдин 1 доза (2-3 кунлар қўланилмайди). ЕМА ва бошқа аъзолар томонидан тавсия этилган.

Эрта кўнгил айланиши ва қайт қилишнинг олдини олиш бўйича тавсиялар

Эрта қайт қилишни олдини олишнинг энг яхши усули бу ўткир ва кечиктирилган қайт қилишни энг яхши назорат қилишдир.

Эрта кўнгил айланиши ва қайт қилишни даволаш учун психотерапия, айниқса мушакларни бўшаштириш бўйича прогрессив машғулотлар, тизимли десенситизация ва гипноздан фойдаланиш мумкин.

Фақат бензодиазепинлар эрта кўнгил айланиши ва қайт қилиш ҳолатларини камайтиради, аммо давом этаётган кимётерапия билан уларнинг самарадорлиги пасаяди.

Колонистимуловчи терапия:

Гемопоззни рағбатлантириш ва фебрил нейтропенияда (ФН) миелосупрессияни енгиш учун Г-КСФни буюришнинг мақсадга мувофиқлиги бир неча рандомизацияланган синовларда ўрганилган. Мавжуд маълумотларга асосланиб, ФН даврида Г-КСФнинг роли тўғрисида қуйидаги хулосалар чиқарилади:

- Г-КСФ статистик жиҳатдан нейтропения давомийлигини 1-2 кунга сезиларли даражада камайтиради;
- Г-КСФ Фн ҳолатида иситма давомийлигини ва антибактериал (АБ) терапия давомийлигини камайтирмайди;
- Г-КСФ ФНнинг битта эпизодини даволаш харажатларини камайтирмайди.

Г-КСФ гипотензия, сепсис, пневмония, тўқима инфекциялари, тизимли замбуруғ инфекцияси, узоқ муддатли нейтропения (>7 кун) ёки чуқур нейтропения каби ўлимнинг кўпайиши билан кечадиган шароитларда ФН хавфи юқори бўлган ҳолларда қўлланилиши мумкин.

Кўпчиик тиббий онкологик жамоалар (NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO) қуйидаги Г-КСФлардан фойдаланишни тавсия: липегфилграстим, эмпегфилграстим, пегфилграстим (полиэтилен гликол билан бирга филграстим), филграстим (гликозириланмаган Г-КСФ), ленограстим (гликозириланган Г-КСФ).

Липегфилграстим, эмпегфилграстим ва пегфилграстим узоқ муддатли дорилар бўлиб, ХТ курсидан кейин бир марта қўлланилади. Узоқ муддатли таъсир препаратнинг сийдик билан чиқарилмаслиги ва қонда узоқроқ айланиши билан боғлиқ.

43-жадвал. Г-КСФ препаратлари рўйхати

МНН	КСФ гуруҳи	Юқорилиш режими
Филграстим	Рекомбинант инсон гликолизланмаган Г-КСФси	5 мкг/кг суткада 1 маҳал. т/о ёки в/и ҳар куни ХТнинг охириг кунидан 24-72 соат кейин АЧНнинг зарур стабилизациясига қадар
Пэгфилграстим	Рекомбинант пегилирланган Г-КСФ (филграстим), конъюгирланган полиэтиленглик билан, пролонгирланган таъсирли	6 мг (тана вазнини ҳисобга олмаган ҳолда) бир марта т/о ХТ курсидан 24 соатдан олдин эмас ва 14-кунидан кейин эмас
Липэгфилграстим	Гликопегилирланган Г-КСФ пролонгирланган таъсирга эга	100 мкг/кг ёки 6 мг (тана вазнини ҳисобга олмаган ҳолда) бир марта т/о ХТ курсидан 24 соатдан кейин
Эмпэгфилграстим	Ковалент конъюгат филграстим битта полиэтиленгликол молекуласи билан, пролонгирланган таъсирга эга	7,5 мг (тана вазнини ҳисобга олмаган ҳолда) бир марта т/о ХТ курсидан 24 соатдан олдин эмас ва 14-кунидан кейин эмас
Ленограстим	Рекомбинант инсон гликолизирланган Г-КСФ	19,2 млн. МЕ (ёки 150 мкг) м ² тана юзасига (0,64 млн. МЕ ёки 5 мкг кг тана вазнига) кунига т/о ёки в/и ҳар куни ХТнинг сўнги кунидан 24–72 соатдан кейин стабил АЧНга эришганга қадар

44-жадвал. Колонiestимулловчи омилларни буюришга кўрсатмалар

Бирламчи профилактика	Иккиламчи профилактика
<ul style="list-style-type: none"> ➤ ФН юқори хавфили ХТ режимларида ($\geq 20\%$); ➤ ФН юқори хавфи билан 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ХТнинг кейинги курсида ҳаёт учун хавфли инфекция эҳтимоли; ➤ даволаш протоколини ўзгартира

<p>ассоцирланган бошқа ҳолатларда:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ – суяк кўмигининг кўп бўлмаган резервида (АЧН <1,5 × 10⁹ /л), масалан, суяк кўмигининг 20%дан ортиқ қисми нурланганда; ➤ – ВИЧ-инфекция; ➤ – даволаниб кетиш мақсадида ХТ олаётган ≥65 ёшли бемор; <ul style="list-style-type: none"> ➤ - цитостатик дозасини камайтириш салбий умр таъсир қилиши мумкин ҳолларда оптимал даволаш интенсивлигини таъминлаш учун.. 	<p>олмаслик (цитостатик дозаларни бўсага даражасидан пастга тушириш ва ХТ курслари орасидаги интервални ошириш);</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ХТ бошлашга имкон бермайдиган нейтропения; ➤ даволаш режимини ўзгартириш (интервал, доза) самарадорликнинг пасайишига олиб келиши мумкин (таъсир частотаси, прогрессиясиз вақт ва умумий яшовчанлик). ➤ НТ фониди; бу фақат НТ фониди суяк илиги функциясини бостириш туфайли беморнинг ўлимининг эҳтимолий ва аниқ хавфи билан кўрсатилади, бунда БМЎД 3 дан 10 Гр гача.
<p><i>!!! Кўкрак қафаси КТ пайтида Г-КСФ нинг бирламчи профилактикаси кўрсатилмайди, чунки у миелосупрессия частотаси ва асоратлар ва ўлим хавфини оширади.</i></p>	

Анемияни коррекцияси:

Хавфли ўсмалардаги анемия (КХТ10 бўйича В63) Нв концентрациясининг нормал қийматдан (одатда 120 г/л) пасайиши сифатида аниқланади ва ўсманинг ўзи ҳам, уни даволаш ҳам бўлиши мумкин. Енгил анемия-Нв концентрациясининг 100 дан 119 г/л гача пасайиши, ўртача анемия-Нв концентрацияси 80 дан 99 г/л гача, оғир анемия-НВ концентрацияси 80 г/л дан паст бўлишидир.

45-жадвал. Онкологик беморларда анемияни даволаш учун тавсия этилган дорилар

Препарат гуруҳи	Препарат, тавсия этилган доза
Эритропозни стимулловчи препаратлар	Эпоэтин альфа
	150 МЕ/кг × хафтасига 3 марта, т/о
	12 000 МЕ × хафтасига 3 марта, т/о
	40 000 МЕ × хафтасига 1 марта, т/о
	Эпоэтин бета 30 000 МЕ × хафтасига 1 марта, т/о
	Эпоэтин тета 20 000 МЕ × хафтасига 1 марта, т/о
	Дарбэпоэтин альфа
	2,25 мкг/кг × хафтасига 1 марта, т/о
	500 мкг × 3 хафтада 1 марта, т/о

Темир препаратлари	Темир [III] гидроксид сахароза комплекси 200 мг × хафтасига 3 марта в/и оқим билан 7 мг темир/кг, бир марталик дозада 500 мг темир дозасидан кўп бўлмаган, в/и, 3,5 соатдан кам бўлмаган инфузия
	Темир карбоксимальтозат 200 мг темир × хафтасига 3 марта в/и оқим билан 20 мг максимал темир/кг, бир марта 1000 мгдан кўп бўлмаган дозада, в/и томчилаб 15 минутдан кам бўлмаган.
	Темир [III] гидроксид декстран 100–200 мг × хафтасига 2-3 марта в/и оқим билан 20 мг/кг темир в/и инфузия 4–6 соат
Витаминлар	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл – 1,0 мл, т/о кунора
	Фолий кислотаси 2 мг/сут. ичишга

10. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2.2022.
2. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing
3. Перевод с английского оригинального издания TNM Classification of Malignant tumors, 8 edition, Wiley-Blackwell, 2017;
4. Руководство Общия St.Gallen – 2015 по лечению раннего рака молочной железы (адаптированные экспертами Российского Общества Онкомаммологов [РООМ]). В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазова, П.В. Криворотько, К.С. Николаев;
5. Gennari A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆ //Annals of Oncology. – 2021. – Т. 32. – №. 12. – С. 1475-1495.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
7. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, Curigliano G, Diéras V, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Johnston SRD, Kaufman B, Koppikar S, Krop IE, Mayer M, Nakigudde G, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Paluch-Shimon S, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Spence D, Thomssen C, Vorobiof DA, Xu B, Norton L, Winer EP. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192. PMID: 30032243; PMCID: PMC7360146.
8. Burstein H. J. et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update //Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Т. 39. – №. 35. – С. 3959-3977.
9. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2019;30(8):1194- 1220. F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, et. al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee.
10. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы RUSSCO <https://rosoncoweb.ru/стандарты/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>.

11. Клинические рекомендации «Рак молочной железы АОР», 2021
<https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021>
12. Fujii O., Hiratsuka J., Nagase N. et al. Whole-breast radiotherapy with shorter fractionation schedules following breast conserving surgery: short-term morbidity and preliminary outcomes. *Breast Cancer* 2008; 15(1):86–92;
13. Cortes J., Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5; 396 (10265):1817-1828.
14. Lala M., Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020; 131:68-75.
15. Marabelle A., Fakih M., Lopez J, et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumors treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10): 1353-1365
16. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей / [И. В. Высоцкая и др.];- Москва : Спец. изд-во мед. кн. (СИМК), 2014. - 126,
17. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. илл. 250 с.
18. WHO classification of tumours of the breast. Lakhani, Sunil R; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2012. 240 p.
19. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., eds. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
20. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Baseline staging tests in primary breast cancer. Hamm C, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Nov 1 [Endorsed 2011 Oct 11]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-14 Version 2 education and information 2015. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc1-14f.pdf>

21. ICRU Report 50 Journal of the ICRU Issued:1 November 1999; ICRU Report 83 Journal of the ICRU Vol 10, №1, 2010
22. Hussain M Cunnick GH Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Apr;37(4):279-89.
23. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Feb 3;102(3):170-8.
24. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast.* 2009 Jun;18(3):143-9
25. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):412-9.
26. Glehner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, Kreienberg R. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(4):812-25.
27. Fisher B., Anderson S., Bryant J. Twenty-year follow-up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer *N Engl J Med* 2002;347:1233-124).
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, 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
29. Haviland JS.,Owen JL, Dewar Ja et al The UK Standardisation of Breast Radiotherapy hypofractionation for treatment (START) of early breast-cancer:10-year follow-up results of two randomized controlled trials *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094
30. Bartelink H., Maingon P. и Portmans P. 20-year results of the randomized «boost» versus «no boost» EORTC 22881-10882 trial *The Lancet Oncol.* – 2015. – 16(1). – P. 47-46
31. Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill AD, Kell MR, Barry M. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep;153(2):235-40.
32. Budach et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a

metaanalysis of randomized trials. *Radiation Oncology* 2013, 8:267

33. Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2004 Jan;6(1):53-61. Review.
34. Loughney L, West MA, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jan;42(1):28-38
35. Budach W, Matuschek C, Bölke E, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Piroth MD, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol.* 2015 Aug;191(8):623-33.
36. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. - 2016. - №4. Спецвыпуск 2. – С. 97-122.
37. Gradishar WJ et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2. 2016.
38. 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. *Annals of Oncology* 26: 1533–1546, 2015.
39. Paganì O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118.
40. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446.
41. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breastcancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372: 923–932.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
43. Hart CD, Di Leo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 12.02.
44. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.

45. 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 randomized trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
46. 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 (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278–2284.
47. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5533–5540.
48. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014; 32(5s): abstr 1005.
49. Tutt A, Ellis P, Kilburn LS et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer CRUK/07/012). *Cancer Res Suppl* 2014; 75: S3-01.
50. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *JCO* 2009; 27: 1177-1183.
51. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *JCO* 1990; 8:1483-1496.
52. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352-22.
53. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998; 9: 489-93.
54. Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 258: 1663-1671.
55. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al, Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC

PACS 001 trial. *JCO* 2006; 24: 5664-5671.

56. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A et al. Randomized phase III trial of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 805-814.
57. Romondi EH, Perez EZ, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
58. Jones SE, Collea R, Paul D et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group openlabel phase II study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
59. Tolaney S, Barry W, Dang C et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 372: 134-141
60. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women locally advanced, inflammatory or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter open-label phase II trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
61. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with nodenegative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3948–3958.
62. Ribi K, Luo W, Francis P et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life (QoL) in the IBCSG SOFT trial: adjuvant treatment with tamoxifen (T) alone versus T plus ovarian function suppression (OFS) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *Cancer Res Suppl* 2014; S3-09.
63. Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2015; 32(Suppl 15): #557.
64. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *Breast* 2015; 24(Suppl 1):PG 11.03.
65. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1–98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 2201–2207.
66. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trial. *Lancet* 2015. 386: 1353-1361.
67. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on

localregional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JCO* 1997; 15: 2483-2493.

68. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L. Preoperative chemotherapy in operable breast cancer. *Lancet* 1993; 341: 1485.
69. Cameron DA, Anderson ED, Levack P, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer—10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997; 76: 1099–105.
70. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275–81.
71. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–72.
72. Allevi G, Strina C, Andreis D et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 1587–1592.
73. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 167– 170.
74. Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 8.02.
75. Goodwin PJ. Obesity and insulin resistance: clinical relevance and research priorities. *Breast* 2015; 24(Suppl 1): PG 6.03.
76. Kuss JT, Muss HB, Hoen H et al: Tamoxifen as initial endocrine therapy for metastatic breast cancer: long term follow-up of two Piedmont Oncology Association (POA) trials. *Breast Cancer Res Treat* 1997, 42:265-274.
77. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:903-911.

Мазкур клиник протокол ва стандарт Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир ўринбосари Баситханова Э.И, Тиббий суғурта бошқармаси бошлиғи Ш. Алмарданов, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бошлиғи Ш.Р. Нуримова бошчилигида, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бош мутахассиси Г. Джумаева ва етакчи мутахассиси Н.Рахимовалар томонидан мутахассисларининг ташкилий ва услубий кўмагида ишлаб чиқилган.