

კოლორექტული ადენოკარცინომის  
პოსტოპერაციული მასალის მოლეკულურ-  
პათოლოგიური კვლევა

კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტი  
(პროტოკოლი)

2023

## შინაარსი

1. პროტოკოლის დასახელება:.....	3
2. პროტოკოლით მოცული კლინიკური მდგომარეობები და ჩარევები.....	3
ცხრილი 1.....	3
3. პროტოკოლის შემუშავების მეთოდოლოგია.....	3
4. პროტოკოლის მიზანი .....	3
5. სამიზნე ჯგუფი .....	4
6. ვისთვის არის პროტოკოლი განკუთვნილი.....	4
7. სამედიცინო დაწესებულებაში პროტოკოლის გამოყენების პირობები.....	4
8. რეკომენდაციები .....	4
ნიმუში, მისი მომზადება და გაგზავნა მოლეკულური ანალიზის ჩასატარებლად.....	4
ნუკლეინის მჟავების ექსტრაქცია .....	6
მოლეკულური ანალიზის ხელსაწყოები .....	6
მოლეკულური ტესტის ანალიტიკური და დიაგნოსტიკური პარამეტრები.....	7
რეკომენდირებული მოლეკულური მარკერები და მეთოდოლოგიები .....	8
ცხრილი 2. რეკომენდირებული მარკერები და მეთოდოლოგიები.....	9
ინტერპრეტაცია, ბიოინფორმატიკა და ანალიზის პასუხი .....	11
9. მოსალოდნელი შედეგები .....	12
10. აუდიტის კრიტერიუმები.....	12
11. პროტოკოლის გადახედვის ვადები .....	13
12. პროტოკოლის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი.....	13
ცხრილი 3. ადამიანური და მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი .....	13
13. რეკომენდაციები პროტოკოლის ადაპტირებისთვის ადგილობრივ დონეზე .....	15
14. ავტორთა ჯგუფი.....	16
15. გამოყენებული ლიტერატურა .....	17

## 1. პროტოკოლის დასახელება:

კოლორექტული ადენოკარცინომის პოსტოპერაციული მასალის მოლეკულურ-პათოლოგიური კვლევა

## 2. პროტოკოლით მოცული კლინიკური მდგომარეობები და ჩარევები

ცხრილი 1.

დასახელება	კოდი
<b>1. კლინიკური მდგომარეობების დასახელება</b>	<b>ICD 10</b>
კოლორექტული ადენოკარცინომა (Ahadi et al., 2021)	C18.9
<b>2. ჩარევის დასახელება</b>	<b>NCSP</b>
<b>ა) დიაგნოსტიკური ჩარევის დასახელება</b>	
ლაბორატორიული ანალიზისათვის ნიმუშის აღება და მოლეკულური მარკერების გამოკვლევა	
<b>ბ) სამკურნალო ჩარევის დასახელება</b>	
	-
<b>3. ლაბორატორიული მომსახურების დასახელება - ლაბორატორიული ჩარევის კლასიფიკატორი</b>	<b>Lab</b>
მოლეკულურ-გენეტიკური გამოკვლევები	
იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევები	

## 3. პროტოკოლის შემუშავების მეთოდოლოგია

პროტოკოლში აღწერილია კოლორექტული კიბოს ნიმუშის ხარისხიანი მოლეკულური კვლევის საბაზისო პრინციპები. პროტოკოლის საშუალებით უნდა განხორციელდეს აღწერილი მეთოდოლოგიის ეფექტური გამოყენება კლინიკაში და პროცესის სტანდარტიზაცია ქვეყნის მასშტაბით.

პროტოკოლში აღწერილია მოლეკულური კვლევებისათვის NCCN-ისა (National Comprehensive Cancer Network), ESMO-ს (European Society for Medical Oncology), ASCP-ს (American Society for Clinical Pathology) და სხვა შესაბამისი გაიდლაინებში მოცემული, შინაარსობრივად უცვლელი, რეკომენდაციები (Argiles et al., 2020; Cervantes et al., 2023; NCCN, 2023; Sepulveda et al., 2017).

## 4. პროტოკოლის მიზანი

პროტოკოლის მიზანია კოლორექტული ადენოკარცინომის ნიმუშების მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევების საერთაშორისო სტანდარტებზე დაფუძნებული პროცედურების და

მიდგომების დანერგვა საქართველოს კლინიკურ პრაქტიკაში. პროტოკოლმა უნდა უზრუნველყოს ამ დაავადების მართვის, დიაგნოსტიკის, პროგნოზისა და მთლიანი მკურნალობის პროცესის ხარისხის ზრდა. ასევე, პროცესის სტანდარტიზაცია, მკურნალობის გამოსავლებისა და შედეგიანობის გაუმჯობესება.

## 5. სამიზნე ჯგუფი

პროტოკოლის სამიზნე ჯგუფს წარმოადგენს ნებისმიერი ასაკის, ლოკალიზებული ან მეტასტაზური კოლორექტული ადენოკარცინომის ნებისმიერი ქვეტიპების დიაგნოზის მქონე პაციენტი.

## 6. ვისთვის არის პროტოკოლი განკუთვნილი

პროტოკოლი განკუთვნილია ონკოლოგიური დაავადებების, პათომორფოლოგიური და მოლეკულური ანალიზისა და სხვა კლინიკური მომსახურების ორგანიზაციებისათვის, რომლებიც ახორციელებენ ონკოლოგიური პაციენტების ნიმუშის აღებას, რეგისტრაციას, ტრანსპორტირებას, ანალიზს, ინტერპრეტაციას, ხარისხის კონტროლს და შენახვას.

პროტოკოლით შეუძლია ისარგებლოს ონკოლოგმა, ონკო-თერაპევტმა (კლინიკურმა ონკოლოგმა), ონკო-ქირურგმა, პათომორფოლოგმა, ექიმმა-გენეტიკოსმა, ექიმმა-ლაბორანტმა, ასევე, სხვადასხვა სპეციალობის ექიმმა, ბიოინფორმატიკოსმა, მოლეკულური დიაგნოსტიკის სპეციალისტმა და სხვა ყველა დამხმარე პერსონალმა, რომელიც მონაწილეობს ონკოლოგიური პაციენტების სამედიცინო მომსახურებაში.

## 7. სამედიცინო დაწესებულებაში პროტოკოლის გამოყენების პირობები

პროტოკოლის გამოყენება იწყება კვლევისათვის განკუთვნილი მასალის (ფორმალინით დაფიქსირებული, პარაფინში ჩაყალიბებული ბლოკი, ან შესაბამისი ანათლები, FFPE) პათომორფოლოგიურ ან მოლეკულური პათოლოგიის ლაბორატორიაში შემოსვლისას.

## 8. რეკომენდაციები

*ნიმუში, მისი მომზადება და გავზავნა მოლეკულური ანალიზის ჩასატარებლად*

ჩვეულებრივ, კოლორექტული ადენოკარცინომის მოლეკულურ-გენეტიკური ტესტი ხორციელდება ფორმალინით დაფიქსირებულ პარაფინში ჩაყალიბებულ პოსტოპერაციულ მასალაზე, თუმცა შესაძლებელია სხვა ტიპის მასალის გამოყენებაც (მაგ. ბიოფსია, თხევადი ბიოფსია, დაუფიქსირებელი ქსოვილი, ციტოლოგიური მასალა). ამ შემთხვევაში აუცილებელია ანალიზის მეთოდოლოგიის ანალიტიკური და დიაგნოსტიკური პარამეტრების გადამოწმება და მორგება შესაბამის მასალაზე.

მოლეკულური ანალიზი შესაძლებელია ჩატარდეს, როგორც მეტასტაზურ მასალაზე, ასევე პირველად სიმსივნეზეც, რადგან რეკომენდებული მარკერების თანხვედრა ამ ორ ვარიანტს შორის საკმაოდ მაღალია. ეს გამოწვეულია იმ ფაქტით, რომ ამ მარკერების უმეტესობა წარმოადგენს ადრეულ მუტაციებს სიმსივნის განვითარების პროცესში. ამიტომ დიდი ალბათობით ისინი წარმოდგენილი არიან როგორც პირველად კერაში, ასევე მეტასტაზებში.

ფორმალინში დაფიქსირებული პარაფინში ჩაყალიბებული ნიმუშების დამზადება ხორციელდება სტანდარტული ჰისტოპათოლოგიური მეთოდოლოგიით. ამ პროცესის დროს გასათვალისწინებელია პარაფინის ბლოკების შენახვის წესი, ფორმალინში ინკუბაციის დრო და ფორმალინის პროცენტულობა. ეს პარამეტრები უარყოფით გავლენას ახდენს ნიმუშის ნუკლეინის მჟავების (დნმ/რნმ) მთლიანობაზე და შესაბამისად მოლეკულური ანალიზის შედეგების დამუშავება განხორციელდეს არაუმეტეს 10%-იანი ნეიტრალურად დაბუფრებული ფორმალინით (4% ფორმალდეჰიდი), არაუმეტეს 48 სთ-ის განმავლობაში. დამატებით, ქსოვილის ჰისტოპათოლოგიური დამუშავების პროცესში მნიშვნელოვანია არ იქნეს გამოყენებული მოლეკულურ ანალიზთან არათავსებადი რეაგენტები. რეკომენდებულია, რომ მოლეკულური ტესტირებისათვის მომზადებული ნიმუში შენახული იყოს 4°C to -20°C ტემპერატურაზე.

მუტანტური ალელის ჰეტეროზიგოტულობისა და ინტრა-სიმსივნური ჰეტეროგენულობის ვარაუდით და სხვადასხვა მოლეკულური ტექნოლოგიების ანალიტიკური მგრძობელობის გათვალისწინებით, ხარისხიანი ანალიზისათვის ნიმუშს აუცილებლად უნდა ჰქონდეს სიმსივნური უჯრედების 20%-ზე მეტი შემცველობა. სხვა შემთხვევებში აუცილებელია მიკრო-დისექციის შესრულება მასალის გამდიდრების მიზნით. ამის გამო, მოლეკულურ-გენეტიკური ანალიზისთვის ნიმუშის მომზადებისას დაცული უნდა იქნას შემდეგი წესები:

- დეტალიზებული პათომორფოლოგიური დასკვნა და ბლოკების ეტიკეტების შესაბამისი აღწერილობა.
- დაზიანებული ქსოვილის შემცველი ბლოკების მკაფიო იდენტიფიკაცია და ამ ბლოკებში სიმსივნური უჯრედების პროცენტულობის მითითება.
- სასურველია რომ საანალიზო ბლოკს ჰქონდეს სიმსივნური უჯრედების შემომფარგლავი მარკირება, რაც საშუალებას მისცემს მოლეკულურ ლაბორატორიას მიკრო-დისექციის გზით გაამდიდროს ნიმუში ანალიზის სამიზნე უჯრედებით.

მოლეკულურ-გენეტიკური ანალიზისათვის ნიმუშის მომართვის ფორმაში, სტანდარტული საიდენტიფიკაციო ინფორმაციასთან ერთად აუცილებელია პაციენტის ინფორმირებული თანხმობის განყოფილებაც, სადაც პაციენტიც და ტესტის დამნიშნავი ექიმიც აცნობიერებენ მოლეკულურ ტესტირებასთან დაკავშირებულ სპეციფიკას. კერძოდ,

- ტესტირების ვადები

- მასალის გამოყენების, მათ შორის გახარჯვის და დარჩენილი მასალის დაბრუნების წესები და თავისებურებები
- ტესტირების მნიშვნელოვანი ტექნიკური მახასიათებლები
- ტესტირების პოტენციური სარგებელი, რისკები და ფარგლები.
- ტესტირების შედეგების ინტერპრეტაციასთან ასოცირებული პრინციპები
- ნიმუშის დაწუნების პარამეტრები
- ნიმუშიდან ექსტრაგირებული ნარჩენი ნუკლეინის მჟავების შემდგომი გამოყენება
- კონკრეტულ ტესტებთან დაკავშირებული სხვა თავისებურებები

### *ნუკლეინის მჟავების ექსტრაქცია*

ნუკლეინის მჟავების ექსტრაქცია წარმოადგენს მოლეკულური ანალიზის უმნიშვნელოვანეს ეტაპს, რომელიც განსაზღვრავს ანალიზის ხარისხს და შედეგის ვალიდურობას. ნუკლეინის მჟავების ექსტრაქცია ფორმალინში დაფიქსირებულ პარაფინში ჩაყალიბებულ ნიმუშებიდან მოითხოვს შესაბამის, მოლეკულური ანალიზისათვის ვალიდურებულ რეაგენტებს, რომლებიც მოიპოვება სხვადასხვა მწარმოებლებისაგან.

ფორმალინში დაფიქსირებული პარაფინში ჩაყალიბებული ნიმუშებიდან ნუკლეინის მჟავებისა და განსაკუთრებით რნმ-ის ექსტრაქცია ხშირად გართულებულია ამ ნაერთების დეგრადაციის, ქიმიური მოდიფიკაციის, ქიმიურად გადაკერვისა და ხელმისაწვდომი ნიმუშის სიმწირის გამო (Schmeller et al., 2019).

ამის გამო, მნიშვნელოვანი ლაბორატორიული გამოცდილების მქონე ხელმძღვანელის მეთვალყურეობით, ექსტრაქციის პროცესი და ყველა მასთან ასოცირებული საქმიანობა უნდა განხორციელდეს მოლეკულური ბიოლოგიის/გენეტიკის/დიაგნოსტიკის სპეციალისტების მიერ. ნუკლეინის მჟავების ექსტრაქციის პირობები, რეაგენტები და დეტალები შესაძლებელია იყოს განსხვავებული სხვადასხვა ტესტებს და ასევე ლაბორატორიებს შორის. შესაძლებელია ასევე გამოყენებული იქნეს ავტომატიზებული და ნახევრად ავტომატიზებული საექსტრაქციო ხელსაწყოები. ნებისმიერ შემთხვევაში, ლაბორატორია ვალდებულია დაადგინოს მის კონკრეტულ მეთოდოლოგიასთან დაკავშირებული თავისებურებები და მოახდინოს სტანდარტული მეთოდოლოგიის ოპტიმიზირება და პროცედურების ადაპტაცია სპეციფიურ ტესტებთან და ლაბორატორიულ გარემოსთან. ეს ყველაფერი უნდა იქნეს დეტალიზებული სტანდარტულ ლაბორატორიულ პროტოკოლებში.

### *მოლეკულური ანალიზის ხელსაწყოები*

ნუკლეინის მჟავების თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზი ონკოლოგიური მარკერების დასახასიათებლად შესაძლოა განხორციელდეს მრავალი სხვადასხვა მოლეკულური ტექნოლოგიით. მათ შორის ღია და დახურული სისტემებით. შემდეგი თაობის სექვენირება

წარმოადგენს მოლეკულური ანალიზის ყველაზე სრულყოფილ მეთოდოლოგიას, თუმცა არსებობს ონკოლოგიური მარკერების მოლეკულური ანალიზის მრავალი სხვა ხელსაწყოც და მათზე მორგებული მეთოდოლოგიების კიდევ უფრო დიდი სხვადასხვაობა. მათ შორის აღსანიშნავია:

- აგაროზის /კაპილარული გელ-ელექტროფორეზი
- რეალური დროის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (პჯრ)
- სენგერის და სხვა ტიპის სექვენირებები
- შემდეგი თაობის სექვენირება (NGS)
- ფლურესცენტული მიკროსკოპია
- იმუნოფერმენტული ანალიზატორები

კონკრეტული ტესტის ან მოლეკულური მარკერის იდენტიფიკაცია შესაძლოა შესრულდეს მრავალი სხვადასხვა მიდგომით. თითოეულ შემთხვევაში, აღინიშნება განსხვავებული ანალიტიკური, დიაგნოსტიკური, ეკონომიკური და კლინიკური პარამეტრები. მნიშვნელოვანია, რომ მოლეკულური დიაგნოსტიკის ლაბორატორიამ შეარჩიოს სადიაგნოსტიკო რეაგენტებისა და ხელსაწყოების ისეთი კონფიგურაცია, რომლის მომწოდებელიც უზრუნველყოფს ტესტირების შედეგების შესაბამისობას საერთაშორისო სტანდარტებთან. სხვა შემთხვევაში ლაბორატორია ვალდებულია არჩეულ რეაგენტებისა და ხელსაწყოების კონფიგურაციას ჩაუტაროს ვალიდაცია და შეადგინოს შესაბამისი დოკუმენტი, რომელიც ადასტურებს ლაბორატორიაში არსებული მეთოდოლოგიის შესაბამისობას იგივე საერთაშორისო სტანდარტებთან.

კოლორექტული ადენოკარცინომის ნიმუშების მოლეკულური ანალიზისათვის რეკომენდირებული მარკერების რაოდენობა სწრაფად მატულობს. ეს განაპირობებს ანალიზის ღირებულების მატებას და ამიტომ უპირატესობა ენიჭება იმ ტექნოლოგიებს, რომლებიც მრავლობითი მოლეკულური სამიზნეების ერთი ანალიტიკური პროცესის ფარგლებში შეფასების საშუალებას იძლევა. ასეთ ტექნოლოგიას წარმოადგენს შემდეგი თაობის სექვენირება (NGS). ყოველ მარკერზე ანალიზის საშუალო ფასის გადათვლის შემთხვევაში NGS გამოირჩევა უმაღლესი ხარჯ-ეფექტურობით. ამიტომ გაიდლაინების მიხედვით ის სასურველი ტექნოლოგიაა ამ დაავადების ნიმუშების მოლეკულური პროფილირებისათვის.

### *მოლეკულური ტესტის ანალიტიკური და დიაგნოსტიკური პარამეტრები*

ყოველი მოლეკულური ტესტისა და მისი ანალიზის კონკრეტული კონფიგურაციას (პჯრ, სექვენირება, NGS) გააჩნია განსხვავებული ანალიტიკური და დიაგნოსტიკური მახასიათებლები. მნიშვნელოვანია, რომ ლაბორატორია სრულყოფილად ფლობდეს და ჰქონდეს გააზრებული მათი ტესტების ისეთი მნიშვნელოვანი ანალიტიკური პარამეტრები როგორცაა:

- ანალიტიკური სენსიტიურობა (დეტექციის ლიმიტი)

- ანალიტიკური სპეციფიკურობა
- აკურატულობა, სიზუსტე, განმეორებადობა, წრფივი დიაპაზონი
- რაოდენობრივი ანალიზის ლიმიტი

და დიაგნოსტიკური პარამეტრები:

- ტესტის სენსიტიურობა (პოზიტიური ინდივიდების იდენტიფიკაციის სიზუსტე %-ში)
- ტესტის სპეციფიკურობა (ნეგატიური ინდივიდების იდენტიფიკაციის სიზუსტე %-ში)
- PPV/NPV - ტესტირების პოზიტიური და ნეგატიური შედეგების შესაბამისობა კლინიკურ მდგომარეობასთან %-ში

პჯრ და NGS ტექნოლოგიები გამოირჩევა ძალიან ზუსტი ანალიტიკური პარამეტრებით, ხოლო დიაგნოსტიკური მახასიათებლები ცვალებადობას კონკრეტული ონკოლოგიური მოლეკულური მარკერის მიხედვით.

ანალიტიკურ და დიაგნოსტიკურ ცვლადებს უმნიშვნელოვანესი როლი უკავიათ მიღებული შედეგების სარწმუნო ინტერპრეტაციაში.

#### *რეკომენდირებული მოლეკულური მარკერები და მეთოდოლოგიები*

კოლორექტული ადენოკარცინომის დიაგნოზისა და მკურნალობის პროცესში მოლეკულური მარკერების იდენტიფიკაცია სავალდებულოა და კრიტიკულ როლს თამაშობს დაავადების წარმატებული მართვის პროცესში. მოსალოდნელია რომ დღეისათვის რეკომენდირებული კონკრეტული მარკერების რეპერტუარი გაიზრდება და გამდიდრდება კლინიკური მნიშვნელობისა და გამოყენების რეკომენდაციებით.

კოლორექტული ადენოკარცინომის ნიმუშების მოლეკულური პროფილირების დანიშნულება მრავალმხრივია და ცვალებადობს ყოველი მარკერის შემთხვევაში. ამ მარკერების ანალიზი კლინიციკოსს აძლევს შემდეგ სარგებლებს:

- დიაგნოზის დაზუსტება, დაავადების მოლეკულური სუბტიპირება, ჰისტოპათოლოგიური ტიპების მოლეკულური დეტალიზაცია
- ინფორმაცია კოლორექტული ადენოკარცინომის ზრდის, პროგრესირების და მეტასტაზირების მოლეკულური მექანიზმების შესახებ
- შესაძლო მემკვიდრული კომპონენტის დადგენა (ლინჩის სინდრომი)
- დაავადების პროგნოზი და განვითარების სავარაუდო კურსი
- პრედიქტორული ინფორმაცია, განსაკუთრებით პრეპარატებზე მგრძობელობის და რეზისტენტობის შესახებ
- ტარგეტული პრეპარატების შერჩევა, განსაკუთრებით ანტი-თიროზინკინაზული პრეპარატების შემთხვევაში
- მკურნალობის პერსონიზებულ კურსის განსაზღვრა



ეს ყველაფერი ხელს უწყობს ოპტიმალური მკურნალობის ჩატარებას, რაც პირველ რიგში გამოიხატება რესურსების რაციონალურ ხარჯვასა და დაავადების მკურნალობის გამოსავლების გაუმჯობესებაში

კოლორექტული კიბოს კლინიკური მართვის პროცესში მოლეკულური მარკერების დანიშნულებას, გამოყენებასა და მათი ტესტირების მეთოდოლოგიას ყველაზე სრულყოფილად აღწერს NCCN-ისა და ESMO-ს გაიდლაინები. ამ გაიდლაინების მიხედვით 11 მოლეკულური მარკერის ტესტირება აუცილებელია მეტასტაზური კიბოს შემთხვევაში, ხოლო რიგი დამატებითი მოლეკულური მარკერები, მათ შორის შემდეგი თაობის სექვენირების (NGS) პანელის ფარგლებში, განხილულია როგორც მნიშვნელოვანი ინფორმაციის წყარო დაავადების დასახასიათებლად და სამართავად.

*ცხრილი 2. რეკომენდირებული მარკერები და მეთოდოლოგიები*

ადაპტირებულია: (Cervantes et al., 2023; NCCN, 2023)

#	მარკერი	დანიშნულება	მეთოდოლოგია	დამატებითი ინფორმაცია
1	<i>BRAF</i>	ამ მარკერების ტესტირება აუცილებელია მეტასტაზური კიბოს	ჩვეულებრივ, ამ გენების მუტაციების დადგენა ხდება გენეტიკური კოდის ლოკალურ	<i>BRAF</i> -მუტაციის არსებობა, <i>RAS</i> -მუტაციების მსგავსად
2	<i>KRAS</i>	მქონე ყველა პაციენტისათვის. პირველ რიგში ტარგეტული	„ცხელ-წერტილებში“ პჯრ მეთოდის საშუალებით, თუმცა ყველა შესაძლო მუტაციის დადგენა მხოლოდ შემდეგი	პრედიქტორულია ანტი-EGFR მკურნალობის არაეფექტურობაზე. ამიტომ
3	<i>NRAS</i>	თერაპიის კონკრეტული ვარიანტის შესარჩევად (panitumumab/cetuximab) და ასევე სხვა მრავლობითი დანიშნულებით.	თაობის სექვენირებით (NGS) არის შესაძლებელი	საჭიროებს <i>BRAF/MEK</i> ინჰიბიტორებთან კომბინაციას მკურნალობის პროცესში.
4	<i>ERBB2 (HER2)</i>	მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებისათვის აუცილებელია ამ მარკერის ამპლიფიკაციის არსებობის დადგენა ტარგეტული თერაპიის კონკრეტული ვარიანტის შესარჩევად (trastuzumab) და სხვა.	ტესტირება რეკომენდირებულია სხვადასხვა მეთოდოლოგიებით, მათ შორის იმუნოჰისტოქიმიური (IHC), ფლურესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციით (FISH) და NGS პანელით განხორციელებული ფართო მოლეკულური პროფილირების ფარგლებში	ანტი-HER2 თერაპია ინიშნება მხოლოდ <i>HER2</i> ამპლიფიკაციის მქონე და პარალელურად <i>RAS/BRAF</i> მუტაციაზე ნეგატიურ პაციენტებში.
5	<i>NTRK1</i>	ამ გენების შერწყმული ვარიანტების აღმოჩენა რეკომენდირებულია ყველა	ტესტირების შესაძლო განხილული მეთოდოლოგიები ამ შემთხვევაშიც მრავალფეროვანია	აღსანიშნავია, რომ ტარგეტული ინჰიბიტორები ეფექტურია მხოლოდ

6	<i>NTRK2</i>	მეტასტაზურ პაციენტებში ტარგეტული თერაპიის დასანიშნად (larotrectinib/entrectinib)	იმუნოჰისტოქიმიური (IHC), ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციით (FISH) და რნმ და დნმ NGS პანელები.	შერწყმული გენების შემთხვევაში და არა წერტილოვანი მუტაციებით გამოწვეული აქტივაციის შემთხვევაში. ჯამურად ამ გენების დეფექტები 0.5%-ზე ნაკლებ შემთხვევაში გვხვდება. იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი აუცილებლად უნდა დადასტურდეს NGS-ის საშუალებით
7	<i>NTRK3</i>			
8	<i>MLH1</i>	MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 წარმოადგენენ დნმ-ის შეკეთების მექანიზმის მნიშვნელოვან კომპონენტებს და მათი ტესტი აუცილებელია როგორც ლოკალიზირებულ, არა-	ამ გენების ტესტირება შესაძლებელია იმუნოჰისტოქიმიური (IHC), დელეცია-დუპლიკაციების ფრაგმენტული ანალიზით	აღნიშნული ოთხი გენის დაზიანება მიუთითებს დნმ-ის შეკეთების დეფიციტზე (dMMR), და ანალოგიურია მიკროსატელიტური არასტაბილურობის (MSI). მიუთითებს ლინჩის სინდრომზე. დნმ-ის შეკეთების დეფიციტი ლოკალიზებული კიბოს სტადიებზე მიაწინებს კარგ პროგნოზს და 5-FU მკურნალობის არაეფექტურობას
9	<i>MSH2</i>	ლოკალიზირებულ, არა-		
10	<i>MSH6</i>	მეტასტაზურ, ასევე მეტასტაზური კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებისათვის. ამ ტესტის საშუალებით ინიშნება	კაპილარული ელექტროფორეზით, ყველაზე სრულყოფილად ანალიზი სრულდება შემდეგი თაობის სექვენირებით (NGS) პანელის ფარგლებში	
11	<i>PMS2</i>	ადიუვანტური თერაპია, დგება პროგნოზი, დგინდება ლინჩის სინდრომი და სხვა.		
16	<i>PIK3C A</i>			აღნიშნული გენები მნიშვნელოვანი პოტენციური სარგებელის მქონე დიაგნოსტიკური მარკერებია..მათ შესახებ უკვე არსებობს საკმაო ინფორმაცია ლიტერატურაში. მაგალითად, შესაძლოა დაინიშნოს Selpercatinib RET-ზე პოზიტიურ შემთხვევაში. თუმცა ჯერ-ჯერობით რეკომენდირებულია მათი
17	<i>ALK</i>			
18	<i>ROSI</i>			
19	<i>MET</i>			
20	<i>RET</i>			

					ტესტირება კლინიკური კვლევების ფარგლებში.
--	--	--	--	--	--

*ინტერპრეტაცია, ბიოინფორმატიკა და ტესტის პასუხი*

ტესტირების შედეგების ტექნიკური და დიაგნოსტიკური ინტერპრეტაცია და პასუხის ხარისხიანი გაცემა მოითხოვს მონაწილე სამედიცინო პერსონალის ყველა რგოლის კოორდინირებულ ურთიერთქმედებას. ეს პროცესი უნდა განხორციელდეს შესაბამისი საერთაშორისო სტანდარტების გაიდლაინების მიხედვით (Li et al., 2017; Roy et al., 2018). შედეგების ვალიდაციის, ინტერპრეტაციის, ბიოინფორმატიკული დამუშავებისა და პასუხის გაცემის დროს მნიშვნელოვანია შემდეგი დეტალები:

- ანალიზის ტექნიკური შემსრულებელი წარმოადგენს მიღებულ შედეგებს პრე-ანალიტიკური ანალიტიკური და პოსტ-ანალიტიკური ცვლადების გათვალისწინებით. აქ იგულისხმება სიმსივნური უჯრედების თავდაპირველი პროცენტული წილი ნიმუშში, შემოსული პრეპარატის და მიღებული ნუკლეინის მჟავების ხარისხი, ტესტის თანდაყოლილი ვარიანტობა, მიღებული სიგნალის სიძლიერე და შედეგის სარწმუნოების კრიტერიუმები, დეტექციის ლიმიტი, შიდა კონტროლების ხარისხი, პროგრამული ანალიზისა და შედეგების ფილტრაციის პარამეტრები, საექვო შედეგის ინდიკატორები და სხვა. საჭიროების შემთხვევაში ტექნიკურმა სპეციალისტმა და მისმა ხელმძღვანელმა შესაძლოა მიიღოს ანალიზის ტექნიკური პარამეტრების ოპტიმიზაციისა და შესაბამისად გამეორების გადაწყვეტილება, ან გადაწყვიტოს შედეგების დადასტურება ალტერნატიული მეთოდოლოგიით.
- როდესაც ანალიზის ტექნიკური ნაწილის ვალიდურობა დადასტურებულია და შედეგი წარმოდგენილია დეტალიზებული მოლეკულური ვარიანტის სტანდარტების შესაბამისი იდენტიფიკატორით (Li et al., 2017; Roy et al., 2018), ბიოინფორმატიკოსი აღწერს მიღებული შედეგების სამეცნიერო, სამედიცინო და კლინიკური მნიშვნელობებს, რაც გულისხმობს მოლეკულური ვარიანტის ბუნების დახასიათებას (პათოლოგიური, კონფლიქტური/გაურკვეველი/VUS, სავარაუდოდ კეთილთვისებიანი/კეთილთვისებიანი) შესაბამისი კლინიკური ინტერპრეტაციების მისადაგებით. ასევე, ნებისმიერი პოტენციური და მომავალი სამეცნიერო კვლევითი ინფორმაციის გათვალისწინებით.
- პასუხის კომუნიკაცია ხდება შესაბამისი ფორმით, რომელიც სტანდარტულ ინფორმაციასთან ერთად მოიცავს მიღებული შედეგის მოკლე ტექნიკურ, ბიოინფორმატიკულ და სამედიცინო რეზიუმეს. ეს რეზიუმე გასაგები უნდა იყოს ანალიზის დამნიშნავი ექიმისათვის.
- საჭიროების შემთხვევაში ლაბორატორიამ უნდა უზრუნველყოს მიღებული შედეგების მოლეკულური, გენეტიკური და კლინიკური ასპექტების შესახებ ექიმის კონსულტაცია

## 9. მოსალოდნელი შედეგები

პროტოკოლის სტანდარტულად გამოყენების მოსალოდნელი კლინიკური შედეგები კოლორექტული ადენოკარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკურ მართვაში შემდეგია:

- მოლეკულური კვლევის რუტინული გამოყენების დამკვიდრება ამ პაციენტების მკურნალობის პროცესში და გამოყენების პროცესის სტანდარტიზაცია ქვეყნის მასშტაბით;
- დაავადების მართვის საერთაშორისო სტანდარტებთან გათანაბრება მოლეკულური დიაგნოსტიკის სფეროში;
- მოლეკულური კვლევის მქონე პაციენტების წილის ზრდა და დიაგნოსტიკის ხარისხის გაუმჯობესება;
- კოლორექტული ადენოკარცინომის სხვადასხვა მოლეკულური სუბტიპების იდენტიფიკაცია თანმდევი კლინიკური სარგებლიანობით დაავადების მართვის პროცესში;
- პერსონიზირებული ინფორმაციის არსებობა ყოველი პაციენტისათვის დაავადების პროგნოზის, ტერგეტული თერაპიების შერჩევისა და მრავალი მნიშვნელოვანი კლინიკური გადაწყვეტილების მისაღებად;
- კოლორექტული ადენოკარცინომის პაციენტებში გადარჩენადობის, პროგრესირებისაგან თავისუფალი პერიოდისა და სიცოცხლის ხარისხის პარამეტრების გაუმჯობესება;
- მკურნალობისათვის აუცილებელი მატერიალური და ფინანსური რესურსების ეკონომია და რაციონალური ხარჯვა;
- მოლეკულური კვლევების შედეგად კლინიკურად მნიშვნელოვანი მასალის აკუმულირება საქართველოს პოპულაციაში კოლორექტული ადენოკარცინომის მოლეკულური აგებულების სპეციფიკურობის შესახებ.

## 10. აუდიტის კრიტერიუმები

მოლეკულური პათოლოგიის ლაბორატორიების ორგანიზაციული კომპონენტების შესაბამისობა ლაბორატორიული საქმიანობის დადგენილ სტანდარტებთან (მაგ. ISO 15189) სამედიცინო მომსახურეობის ხარისხისა და პროცესების გაუმჯობესების გარანტიას წარმოადგენს.

ამრიგად, **სტრუქტურული აუდიტის ძირითადი შემადგენელი შემდეგია:**

მოლეკულური პათოლოგიის ლაბორატორიების წილი (%), რომელიც დააკმაყოფილებს მათთვის დადგენილ სტანდარტებთან შესაბამისობის სასურველ ზღვარს.

**დიაგნოსტიკური პროცესის აუდიტის კრიტერიუმები შემდეგია:**

კოლორექტული ადენოკარცინომის პაციენტების წილი (%), რომლებსაც ჩაუტარდათ მოლეკულურ კვლევაზე დაფუძნებული მკურნალობა.

კოლორექტული ადენოკარცინომის პაციენტების წილი (%), რომლებსაც გამოუვლინდათ კლინიკურად ქმედუნარიანი მოლეკულურ მარკერები.

კოლორექტული ადენოკარცინომის პაციენტების წილი (%), რომლებსაც მოლეკულური კვლევის შედეგად შეეცვალათ დაავადების მკურნალობის სტრატეგია.

კოლორექტული ადენოკარცინომის პაციენტების წილი (%), რომლებმაც მოლეკულური კვლევის შედეგად დაიწყეს ტარგეტული პრეპარატების გამოყენება.

კოლორექტული ადენოკარცინომის პაციენტების წილი (%), რომლებმაც ჩაიტარეს მოლეკულური კვლევა და გაუმჯობესდათ ძირითადი კლინიკური გამოსავლის ცნობილი საშუალო ინდიკატორები:

- გადარჩენადობა (Overall Survival (OS))
- დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდი (Disease-Free Survival (DFS))
- პროგრესირებისაგან თავისუფალი პერიოდი (Progression-Free Survival (PFS))
- რეციდივების სიხშირე (Recurrence Rate)
- პასუხის სიხშირე (Response Rate)
- 5-წლიანი გადარჩენადობა (5-Year Survival Rate)
- სიცოცხლის ხარისხი შეფასება (Quality of Life (QoL))
- გართულებებისა და გვერდითი ეფექტების სიხშირე

## 11. პროტოკოლის გადახედვის ვადები

პროტოკოლის გადახედვა უნდა მოხდეს გამოყენებული გაიდლაინებისა და სხვა სამედიცინო-კვლევითი ლიტერატურული მონაცემების განახლებების შესაბამისად.

## 12. პროტოკოლის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი

*ცხრილი 3. ადამიანური და მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი*

რესურსი	რესურსების გამოყენების მიზანი	შენიშვნა
<b>ადამიანური რესურსი</b>		
ექიმი	კლინიკური შეფასება, მოლეკულური კვლევის თაობაზე გადაწყვეტილების მიღება, მიმდინარე პროცესის მეთვალყურეობა, მიმართვის ფორმის შევსება, კვლევის შედეგების კლინიკური ინტერპრეტაცია და მკურნალობის გადაწყვეტილების მიღება	სასურველი
ექიმი-ლაბორანტი/პათომორფოლოგი	ლაბორატორიული პროცესის ყოველდღიური ხელმძღვანელობა, მეთვალყურეობა, ანალიზის დამნიშნავ ექიმთან ურთიერთობა, ლაბორატორიული პროტოკოლების მიხედვით მოლეკულური ანალიზის პროცედურების შესრულება, ანალიზის შედეგების	სავალდებულო

	ტექნიკური და დიაგნოსტიკური ინტერპრეტაცია, ანალიზის პასუხების გაცემა	
ლაბორატორიული მეცნიერი/მოლეკულური სპეციალისტი	ნიმუშების მიღება და ანოტირების დოკუმენტაციის პროტოკოლთან შესაბამისობის დადგენა. ნუკლეინის მჟავების ექსტრაქცია, შენახვა, ანალიზი, ტრანსპორტირებისთვის მომზადება, ლაბორატორიული პროტოკოლების მიხედვით მოლეკულური ანალიზის პროცედურების შესრულება და შედეგების ტექნიკური და დიაგნოსტიკური ინტერპრეტაცია	სავალდებულო
გენეტიკურ-მოლეკულური ექსპერტი/ბიოინფორმატიკოსი (ფილოსოფიის დოქტორის ხარისხით)	მოლეკულური ანალიზის შედეგების ფუნდამენტურ დონეზე ინტერპრეტაცია, როგორც ტექნიკურ ასევე თეორიულ ჭრილში. მიღებული შედეგების კლინიკური ღირებულების შესახებ ინფორმაციის მოპოვება უახლესი არსებული ბიო-ინფორმატიკული და სამეცნიერო-კვლევითი მონაცემების საფუძველზე. ექიმისა და პაციენტის კონსულტაცია ტესტების ფუნდამენტური დანიშნულებისა და ინტერპრეტაციის შესახებ	სავალდებულო
ხარისხის მენეჯერი	ლაბორატორიის ფუნქციონირების ყველა ასპექტის არსებულ ხარისხის სტანდარტებთან და რეგულაციებთან შესაბამისობის მეთვალყურეობა და უზრუნველყოფა	სავალდებულო
რეგისტრატორი	შემთხვევის რეგისტრაცია, აღრიცხვიანობის უზრუნველყოფა და სტატისტიკური ინფორმაციის შეგროვება	სასურველი
ადმინისტრატორი	ლაბორატორიის ფუნქციონირების ფინანსურ-ეკონომიკური მართვა, ოფისის მართვა, დოკუმენტაციის წარმოება, ლაბორატორიის საქმიანობის სხვადასხვა ფრთების კოორდინირება, პარტნიორ კლინიკებთან, ლაბორატორიებთან თუ სხვა ორგანიზაციებთან კომუნიკაციები და ურთიერთობა	სავალდებულო
კურიერი	ნიმუშების ტრანსპორტირება	სასურველი
მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი		

რისკის შეფასების სქემა	რისკის პროფილის შეფასება	სავალდებულო
ლაბორატორია	მინიმალური მოთხოვნები დადგენილია მოქმედი კანონმდებლობის შესაბამისად	სავალდებულო
სადიაგნოსტიკო აღჭურვილობა	მინიმალური მოთხოვნები დადგენილია მოქმედი კანონმდებლობის შესაბამისად. მოლეკულური ლაბორატორიის აღჭურვილობის კონფიგურაცია შესაძლოა იყოს სხვადასხვაგვარი არსებული ტესტებისა და მოლეკულური სპეციალისტი გადაწყვეტილებების შესაბამისად	სავალდებულო

### 13. რეკომენდაციები პროტოკოლის ადაპტირებისთვის ადგილობრივ დონეზე

პროტოკოლის ადაპტირებისათვის საჭირო ქმედებები:

1. პროტოკოლის გავრცელებისა და გაცნობის უზრუნველყოფა ონკოლოგიური პროფილის სამედიცინო დაწესებულებებში. პირველ რიგში პათომორფოლოგიური კვლევებისა და მოლეკულური დიაგნოსტიკის მიმწოდებელ სამედიცინო ლაბორატორიების ინფორმირება
2. პროტოკოლის ბეჭდური ვარიანტის განთავსება შესაბამისი სერვისების მიმწოდებელ სამედიცინო დაწესებულებებში/ლაბორატორიებში. პროტოკოლის ელექტრონული ვერსიის განთავსება საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს ვებ-გვერდზე ([www.moh.gov.ge](http://www.moh.gov.ge)).
3. პროტოკოლის საფუძველზე უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროგრამის შემუშავება მოლეკულური მედიცინის, მოლეკულური დიაგნოსტიკის დარგში. ლაბორატორიული პერსონალისთვის ტრენინგების ორგანიზება. პროტოკოლის შესაბამისი ბიოინფორმატიკული და მოლეკულური ცოდნის ბაზის შექმნა.
4. მომიჯნავე სამედიცინო სფეროებში დაავადებათა მართვის პროტოკოლების ჰარმონიზაცია, რომელიც უზრუნველყოფს პროტოკოლებში გადაფარვების-დუბლირებების გამორიცხვას, რაციონალური იერარქიების შექმნას და თავსებადობას.
5. პროტოკოლის რეკომენდაციების, სხვა შესაბამისი რეგულაციებისა და მოთხოვნების შესრულების რეგულარული აუდიტის მექანიზმების შემუშავება, რომელიც დააჩქარებს ლაბორატორიების მიერ სავალდებულო მოთხოვნებისადმი შესაბამისობის მიღწევას

## 14. ავტორთა ჯგუფი

- გიორგი ხარებავა - ბიოლოგიის მედიცინის დოქტორი; თსუ-ს ვლ. ზახუტაშვილის სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის დირექტორი.
- ნინო ხვიჩია - პათოლოგანატომი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი, თბილისის ივანე ჯავახიშვილის სახელობის უნივერსიტეტის პათოლოგიისა და სასამართლო ექსპერტიზის კათედრის ლექტორი. თსუ ივანე ჯავახიშვილის სახელობის სამედიცინო ფაკულტეტის, არკადი ჯორბენაძის სახელობის კლინიკური პათოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრის დირექტორის მოადგილე.
- თეა ნათელაური - ნიუ ვიქენის საუნივერსიტეტო კლინიკის კლინიკური ონკოლოგი, MSc Medical Genetics and Diagnostic Genomics: Tulane University, United States of America.



## 15. გამოყენებული ლიტერატურა

- Ahadi, M., Sokolova, A., Brown, I., Chou, A., & Gill, A. J. (2021). The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology*, *53*(4), 454-461. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.10.010>
- Argiles, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., Laurent-Puig, P., Quirke, P., Yoshino, T., Taieb, J., Martinelli, E., Arnold, D., & clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *31*(10), 1291-1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
- Cervantes, A., Adam, R., Rosello, S., Arnold, D., Normanno, N., Taieb, J., Seligmann, J., De Baere, T., Osterlund, P., Yoshino, T., Martinelli, E., & clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2023). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *34*(1), 10-32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
- Li, M. M., Datto, M., Duncavage, E. J., Kulkarni, S., Lindeman, N. I., Roy, S., Tsimberidou, A. M., Vnencak-Jones, C. L., Wolff, D. J., Younes, A., & Nikiforova, M. N. (2017). Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*, *19*(1), 4-23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
- NCCN. (2023). Colon Cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*.
- Roy, S., Coldren, C., Karunamurthy, A., Kip, N. S., Klee, E. W., Lincoln, S. E., Leon, A., Pullambhatla, M., Temple-Smolkin, R. L., Voelkerding, K. V., Wang, C., & Carter, A. B. (2018). Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagn*, *20*(1), 4-27. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.003>
- Schmeller, J., Wessolly, M., Mairinger, E., Borchert, S., Hager, T., Mairinger, T., Schmid, K. W., Wohlschlaeger, J., Walter, R. F. H., & Mairinger, F. D. (2019). Setting out the frame conditions for feasible use of FFPE derived RNA. *Pathol Res Pract*, *215*(2), 381-386. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.027>
- Sepulveda, A. R., Hamilton, S. R., Allegra, C. J., Grody, W., Cushman-Vokoun, A. M., Funkhouser, W. K., Kopetz, S. E., Lieu, C., Lindor, N. M., Minsky, B. D., Monzon, F. A., Sargent, D. J., Singh, V. M., Willis, J., Clark, J., Colasacco, C., Bryan Rumble, R., Temple-Smolkin, R., C, B. V., & Nowak, J. A. (2017). Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med*, *141*(5), 625-657. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0554-CP>