ԿՈԼՈՌԵԿՏԱԼ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԲԻՈՄԱՐԿԵՐՆԵՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցի նպատակն էգրականության ամփոփ վերլուծության արդյունքում ստեղծել ապացուցողական բժշկության վրա հիմնված ուղեցույց, հաստատելու համար կոլոռեկտալ քաղցկեղի (ԿՌՔ) հյուսվածքի ստանդարտ մոլեկուլային բիոմարկերների թեստավորումը էպիդերմալ աճի գործոնի ռեցեպտորային (ԷԱԳՌ) բուժման և սովորական քիմիոթերապևտիկ ռեժիմի ուղղորդման նպատակով:

Մեթոդաբանություն

ՍույնուղեցույցըմշակվելէՀիստոջենպաթոլոգիայիհայ-գերմանական գիտագործնական կենտրոնի,ԵՊԲՀ կլինիկական պաթոլոգիայի լաբորատորիայի, ″Իզմիրլյան″ բժշկական կենտրոնի պաթոլոգների կողմից: Ուղեցույցիհիմնականգրականականաղբյուրէհանդիսացել **Կլինիկական պաթոլոգիայի Ամերիկյան կազմակերպության** (American Society for Clinical Pathology), Ամերիկյանպաթոլոգներիքոլեջի(College of American Pathologists), **Մոլեկուլային պաթոլոգիայի Ասոցիացիայի** (Association for Molecular Pathology) **և Կլինիկական ուռուցքաբանության Ամերիկյան կազմակերպության** (American Society of Clinical Oncology) կողմիցստեղծված«Կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային բիոմարկերներ»կլինիկականուղեցույցը, ինչպեսնաև MEDLINE, PubMed, Cochrane library **և** UpToDateշտեմարաններիարդիտվյալները: ՏեղեկատվությանորակըգնահատելիսևցուցումներիուժըորոշելիսսկզբնաղբյուրհանդիսացողփաստաթղթումհիմքէընդունվելՑուցումներիուսումնասիրման, ստեղծմանևգնահատմանդասակարգմանհամակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE): Ուղեցույցի տեղայնացման գործընթացը իրականացվել է համաձայն միջազգային ADAPTE մեթոդաբանության: Սույն փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումներիև/կամխմբագրման յուրաքանչյուր 5տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ

գալուց: Ուղեցույցընախատեսվածէ**շահագրգիռ կողմերի լայն շրջանակի համար**, **ներառյալ ուռուցքաբաններ**, **պաթոլոգներ**, **գաստրոէնտերոլոգներ**, **բուժքույրեր**, **հիվանդանոցային և լաբորատոր ադմինիստրատորներ**, **որակի կառավարիչներ**, **պացիենտների շահերը պաշտպանող խմբեր**, **հիվանդներ**, **նրանց ընտանիքները և խնամակալները**:

Արդյունքներ

Հաստատվել են ուղեցույցի քսանմեկ հայտարարություններ:

Հետևություններ

Ապացուցողականությունը պաշտպանում է ԷԱԳՌ ազդանշանային գեների մուտացիոնալ թեստավորումը, քանի որ դրանք ապահովում են որպես բացասական կանխատեսիչներ կլինիկորեն օգտավետտեղեկատվության ստացումը, կիրառելու համար հակա-ԷԱԳՌ մոնոկլոնալ հակամարմնային բուժումը որպես ԿՌՔ թիրախային բուժում: Որոշ բիոմարկերների մուտացիաներ ունեն հստակ կանխորոշիչ արժեք: Ներկայացված են լաբորատոր մոտեցումներ, ԿՌՔ մոլեկուլային թեստավորման գործարկման համար[153]:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, **ցուցումների ուսումնասիրման**, **ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ**, **պաթոլոգիա**, **կոլոռեկտալ քաղցկեղ**, **մոլեկուլային թեստավորում**, **նպատակային բուժում**, **էպիդերմալաճիգործոնիռեցեպտոր**:

Պատասխանատու համակարգող

Խաչատրյան Փ. Ս. բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկականհամալսարանի «Հերացի» հիվանդանոցային համալիրի «Կլինիկական պաթոլոգիայի» լաբորատորիայի ղեկավար, «Ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի» ամբիոնի դասախոս, «Հիստոջեն» պաթոլոգիայի հայ-գերմանական գիտագործնական կենտրոնի պաթոլոգ:

Աշխատանքային խումբ

- Մխիթարյան Ա. Գ. բ.գ.թ., Երևանի«Սուրբ Աստվածամայր» ԲԿ-ի «Ախտաբանական անատոմիայի» բաժանմունքի ղեկավար,«Հիստոջեն» պաթոլոգիայի հայ-գերմանական գիտագործնական կենտրոնի պաթոլոգ:
- Հակոբյան Գ. Ա. բ.գ.թ., ԵրևանիՄխիթարՀերացուանվանպետականբժշկական համալսարանի «Հերացի» հիվանդանոցային համալիրի «Կլինիկական պաթոլոգիայի» լաբորատորիայի բժիշկ-պաթոլոգ, «Ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի» ամբիոնի դասախոս:
- Մանուկյան Է. Վ. բ.գ.թ., "Իզմիրլյան բժշկական կենտրոնի պաթոլոգիայի լաբորատորիայի ղեկավար

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է շահերի բախման բացակայության վերաբերյալ:

Շնորհակալական խոսք

Հեղինակը իր երախտագիտությունն է հայտնում սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին:

Բովանդակություն

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Առանցքային հարց

Ուղեցույցի հայտարարություններ

Սահմանափակումներ

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Հավելված

Հապավումներ

ԱՋԱ – Առաջընթացից զերծ ապրելունակություն

ԷԱԳՌ - Էպիդերմալ աճի գործոնի ռեցեպտոր

ԸԱ – ընդհանուր ապրելունակություն

ԻՀՔ - իմունահիստոքիմիա

ԿՌՔ – կոլոռեկտալ քաղցկեղ

ՖՖՊԼ - Ֆորմալինում ֆիքսված և պարաֆինում լցոնված

ՄՍԱ (MSI) – Միկրոսատելիտային անբավարարություն

ASCP (American Society for Clinical Pathology)՝ Կլինիկական պաթոլոգիայի Ամերիկյան կազմակերպություն

AMP (Association for Molecular Pathology)՝ Մոլեկուլային պաթոլոգիայի Ասոցիացիա

ASCO (American Society of Clinical Oncology)՝ Կլինիկական ուռուցքաբանության Ամերիկյան կազմակերպություն

CAP (College of American Pathologists)՝Ամերիկյանպաթոլոգներիքոլեջ

FISH - Fluorescence in situ hybridization

PIC3 - ֆոսֆատիդիլինոզիտոլ-3-կինազա

Նախաբան

Կոլոռեկտալ քաղցկեղով պացիենտների նպատակային կամ սովորական բուժման մեթոդի ընտրության համար մոլեկուլային թեստավորումը գտնվում է ուշադրության կենտրոնում և դարձել է ԿՌՔ քաղցկեղով պացիենտների վարման ստանդարտ գործառույթ: Մոլեկուլային մարկերները, որոնք կանխորոշում են պատասխանը թիրախային բուժմանը կամ սովորական ռեժիմին, ճանաչված են որպես կանխորոշիչ բիոմարկերներ [1]: Մոնոկլոնալ հակամարմնային բուժումը, որը

թիրախավորում է ԷԱԳՌ-ը, կապում է ԷԱԳՌ-ի արտաբջջային դոմենը, արգելակում ԷԱԳՌ-ի ազդանշանային ախտաբանական ուղին: ԿՌՔ նպատակային բուժման համար հակա-ԷԱԳՌ մոնոկլոնալ հակամարմինների կիրառումը հիմնական է, որը պահանջում է գեների մոլեկուլային կարգավիճակի իմացություն, որպես կանխորոշիչ բիոմարկերներ բուժման պատասխանի համար [2-4]: Նախնական կլինիկական փորձարկման տվյալները ցույց են տվել, որ ԿՌՔ-ով պացիենտների մոտ գործում են KRAS-ի ակտիվացած մուտացիաներ, որոնք ազդում են էկզոն 2-ի 12-րդ և 13-րդ կոդոնների վրա, և հակա-ԷԱԳՌ մոնոկլոնալ հակամարմնային թերապիան օգուտ չի տալիս [2-4]:Հետագա ուսումնասիրություններում նկարագրված են ԷԱԳՌ–ի ազդանշանային ուղու գեների այլ մուտացիաներ, որոնք ներառում են KRAS- ի եւ NRAS-ի այլ էկզոններ՝ BRAF, PIK3CA եւ PTEN- ը, որոնք կարող են ազդել ԿՌՔ-ի արձագանքի վրա հակա-ԷԱԳՌ հակամարմնային բուժման վրա: Ուղեցույցներ, որոնք կվերաբերվեն KRAS-ի սահմաններից դուրս ԷԱԳՌ ուղիների գեների մոլեկուլային փորձարկումներին չեն հաստատվել, բայց անհրաժեշտ են կլինիկական պրակտիկայում:

ԿՌՔ-ի ժամանակ ԴՆԹ-ի անհամապատասխան նորոգման (MMR) կարգավիճակը կարող է կանխատեսիչ արժեք ունենալ որոշ կլինիկական պարամետրերում: ԿՌՔ-ի ժամանակ MMR թեստավորումը առաջարկվել է բոլոր պացիենտների համար որպես հուսալի թեստ, գնահատելու հնարավոր Lynch-ի համախտանիշը [5], ուղեցույցներ, որոնցումMMR-ի օգտագործումը որպես բուժմանն արձագանքման կանխատեսիչ բիոմարկեր չի հայտնաբերվել:Վերջին մոլեկուլային բիոմարկերների տվյալները ցույց տվեցին միկրոսատելիտային անկայունության (MSI) թեստավորման կարևորությունը որպես անբավարար անհամապատասխանության նորոգում (dMMR)իմունոթերապիայի պացիենտներին ընտրելու համար:

ԿՌՔ-ի զարգացմանևառաջընթացի համար մի շարք կրիտիկական գեներիփոփոխությունները, ինչպիսիք են dMMR- ըև BRAF-ը ակտիվացնողմուտացիաներըազդում են կանխատեսմանվրա, որը չափվումէուռուցքիառաջացման և ապրելունակության միքանիչափանիշներով [6-8]:

Այս և մի շարք այլ հանգամանքներ հաշվի առնելով անհրաժեշտ է ունենալ ապացուցողականության վրա հիմնված հայտարարություններ ԿՌՔ-ի հյուսվածքի մոլեկուլային թեստավորման նպատակովթիրախային հակա-ԷԱԳՌ կամ սովորական քիմիաթերապիայի համար:

ՀայաստանիՀանրապետությունումԿՌՔ-ըբավականինտարածվածէ: 2015թ. ՀՀ-ումգրանցվելէառաջնակիհայտնաբերվածկոլոռեկտալքաղցկեղի 270 դեպքկանանց, և 264 դեպքտղամարդկանցշրջանում: Ուռուցքային հյուսվածքի մոլեկուլային թեստավորում կատարվում է ըստ բուժող բժշկի հայեցողության:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Ուղեցույցը մշակվել է «Հիստոջեն»պաթոլոգիայիհայ-գերմանական գիտագործնականկենտրոնիևԵՊԲՀ«Կլինիկականպաթոլոգիայի»լաբորատորիայի և «Իզմիրլյան» ԲԿ-իպաթոլոգներիկողմից: Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse **և** UpToDate շտեմարաններում: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն, ապացույցերի ուժի և որակի գնահատականներ և այլ), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Ուղեցույցի հիմնական գրականական աղբյուրներն են հանդիսացել **Կլինիկական պաթոլոգիայի Ամերիկյան կազմակերպության** (ASCP), **Ամերիկյան պաթոլոգների քոլեջի** (CAP), **Մոլեկուլային պաթոլոգիայի Ասոցիացիայի** (AMP) **և Կլինիկական ուռուցքաբանության Ամերիկյան կազմակերպության** (ASCO) կողմից 2017թ-ին ստեղծված «Կոլոռեկտալ քաղցկեղի գնահատման մոլեկուլային

բիոմարկերներ»կլինիկականուղեցույցը(Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline summary from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology): Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիսASCP/CAP/ASCO/AMP հեղինակած փաստաթղթում հիմք է ընդունվել ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Ապացույցների դասակարգման մեթոդաբանության մանրամասները՝ տեսհավելվածներ:

«Հիստոջեն»պաթոլոգիայի հայ-գերմանական գիտագործնական կենտրոնը տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքներն իրականացրել է ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահարշփումների միջոցով: Ուղեցույցի բոլոր դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի անդամների կոնսենսուս: Սույն փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և /կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտգալուց: Ուղեցույցը նախատեսված է **ուռուցքաբանների**, **պաթոլոգների**, **գաստրոէնտերոլոգների**, **բուժքույրերի**, **հիվանդանոցային և լաբորատոր ադմինիստրատորների**, **որակի կառավարիչների**, **պացիենտների շահերը պաշտպանող խմբեր**, **պացիենտների**, **նրանց ընտանիքների և խնամակալների համար**:

Առանցքային հարցեր

Ուղեցույցի մշակման ընթացքում փորձագետներին առաջադրված ընդհանուր հարցերն էին.

1. Ո՞ր բիոմարկերներն են օգտակար թիրախային և սովորական բուժումների համարկոլոռեկտալ քաղցկեղով (ԿՌՔ) պացիենտներինընտրելու առումով:

2. Ինչպե՞ս պետ է մշակվեն հյուսվածքային նմուշները ԿՌՔ վարման բիոմարկերների թեստավորման համար:
3. Ինչպե՞ս պետք է իրականացվի բիոմարկերների թեստավորումը ԿՌՔ վարման համար:
4. Ինչպե՞ս պետք է ներդրվի և գործարկվի ԿՌՔ բիոմարկերների թեստավորումը:
5. Կա՞ն արդյոք նոր գեներ/բիոմարկերներ, որոնք պետք է մշտապես թեստավորվեն ԿՌՔ դեպքում:

ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԻ ՀԱՅՏԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

1. **Խորհուրդ – Կոլոռեկտալ քաղցկեղով այն պացիենտները**, **ում նախատեսվում է անցկացնել հակա-ԷԱԳՌ բուժում**, **պետք է անցնեն** RAS **մուտացիոնալ թեստավորում**: **Մուտացիոնալ անալիզը պետք է ընդգրկի** KRAS **և** NRAS 2-**րդ էկզոնի** 12 **և** 13 **կոդոնները**, 3-**րդ էկզոնի՝** 59 **և** 61, 4-**րդ-ի՝** 117 **և** 146 **(ընդլայնված** RAS) - ***աղյուսակ*** *1*:

ԿՌՔ-ի ԷԱԳՌ-ի ազդանշանային ախտաբանական ուղու աբերանտ ակտիվացումը նախ և առաջ կապված է միտոգեն-ակտիվացած պրոտեինկինազային և ֆոսֆատիդիլինոզիտոլ-3-կինազային (PIC3) ախտաբանական ուղիներում գենային մուտացիաներիակտիվացումով: ԿՌՔ-ի բոլոր դեպքերի մոտավորապես կեսում դիտվում է KRAS, NRAS և BRAF համատեղ մուտացիաներ, KRAS-ը կամ NRAS-ը հակադարձ կապված են BRAFմուտացիայի հետ, և միայն շատ քիչ մասն է ԿՌՔ-ի RAS և RAF համադրությամբ [3, 12]:

Ցետուքսիմաբը և պանիտումումաբը այն հակամարմիններն են, որոնք կապում են ԷԱԳՌ-ի արտաբջջային դոմենը, արգելակում էպիդերմալ աճի գործոնի և ԷԱԳՌ-ի այլ էնդոգեն լիգանդների կապումը, դրանով իսկ կանխելով ԷԱԳՌ-ի ազդանշանը: Նախկինում արված ուսումնասիրությունները հրատարակում էին հակա-ԷԱԳՌ բուժման արդյունավետությունը անկախ KRAS կարգավիճակից [13-16]: Հետագայում ցույց

տրվեց, որ ցետուքսիմաբով և պանիտումումաբով թիրախային բուժումը բարելավում է առաջընթացից զուրկ և ընդհանուր ապրելունակությունը մետաստատիկ ԿՈՔ-ով և անզուսպ տիպի KRAS-ով պացիենտների մոտ, բայց ոչ մուտացված KRAS-ով հիվնադների մոտ [2, 3, 17]:

***Աղյուսակ** 1.*

Ուղեցույցի հայտարարությունները և խորհուրդների ուժը

	Ուղեցույցի հայտարարությունը	**Խորհրդատվության ուժը**
1.	Կոլոռեկտալ քաղցկեղով պացիենտները, ում նախատեսվում է անցկացնել հակա-EGFR բուժում, պետք է անցնեն RAS մուտացիոնալ թեստավորում: Մուտացիոնալ անալիզը պետք է ներառի KRAS և NRAS էկզոն 2-ի 12, 13 կոդոնները, էկզոն 3-ի 59 և 61, էկզոն 4-ի 117 և 146 (ընդլայնված RAS)	Խորհուրդ է տրվում
2ա.	Կոլոռեկտալքաղցկեղայինհյուսվածքումպետքէկատարվի*BRAF*p.V600 (*BRAF*c.1799 [p.V600])մուտացիոնալանալիզը՝կոլոռեկտալքաղցկեղովպացիենտներիկանխատեսմանստրատիֆիկացիայիհամար:	Խորհուրդ է տրվում
2բ.	*BRAF*p.V600անալիզըպետքէկատարվիMLH1-իկորուստովMMRանբավարարուռուցքներում, գնահատելուհամարԼինչիհամախտանիշիռիսկը: BRAFմուտացիայիառկայությունըխիստնպաստումէսպորադիկպաթոգենեզին: BRAFմուտացիայիբացակայությունըչիբացառումԼինչիհամախտանիշիռիսկը:	Խորհուրդ է տրվում
3.	Կլինիցիստներըպետքէկոլոռեկտալքաղցկեղովպացիենտներիշրջանումպատվիրենանհամապատասխանվերականգնմանկարգավիճակիթեստավորում, հայտնաբերելուհամարԼինչիհամախտանիշիբարձրռիսկովպացիենտներինև/կամ կանխատեսմանստրատիֆիկացիայիհամար:	Խորհուրդ է տրվում
4.	Չկաբավարարապացուցողականությունխորհուրդտալու*BRAF*c.1799 (p.V600) մուտացիոնալկարգավիճակըորպեսկանխորոշիչմոլեկուլյարբիոմարկերհակա-ԷԱԳՌինհիբիտորայինբուժմանպատասխանի:	Խորհուրդ չի տրվում
5	ՉկաբավարարապացուցողականությունխորհուրդտալուPIK3CAմուտացիոն	Խորհու

.	ալանալիզըկոլոռեկտալքաղցկեղայինհյուսվածքումկլինիկականփորձարկումիցդուրսբուժմանընտրությանհամար: Ծանուցում. Ռետրոսպեկտիվհետազոտություններընթադրումէինասպիրինիհետվիրահատականօգտագործմամբբարելավվածապրելունակությունայնպացիենտներիմոտ, ումկոլոռեկտալքաղցկեղնունիPIK3CAմուտացիա:	ոդ չի տրվում
6.	ՉկաբավարարապացուցողականությունխորհուրդտալուPTENանալիզ*[էքսպրեսիա իմունահիստոքիմիայով (ԻՀՔ) կամդելեցիաinsituֆլյուորեսցենտայինհիբրիդիզացիայով (FISH)]*այնպացիենտներիկոլոռեկտալքաղցկեղիհյուսվածքում, ովքերնախատեսվածէինկլինիկականփորձարկումիցդուրսբուժմանընտրությանհամար:	Խորհուրդ չի տրվում
7.	Մետաստատիկ կամ կրկնված կոլոռեկտալ քաղցկեղային հյուսվածքները գերադասելի նմուշներ են բուժման կանխատեսիչ մարկերների թեստավորման համար և պետք է օգտագործվեն, եթե այդպիսի նմուշներ կան և բավարար են: Դրանց բացակայության ժամանակ առաջնային ուռուցքային հյուսվածքը հանդիսանում է ընդունելի այլընտրանք և պետք է օգտագործվի:	Փորձագիտական հանձնաժողովի կարծիք
8.	Ֆորմալինումֆիքսված, պարաֆինումլցոնվածհյուսվածքներըընդունելինմուշներենկոլոռեկտալքաղցկեղիմոլեկուլայինբիոմարկերներիմուտացիոնալթեստավորմանհամար: Այլնմուշներիօգտագործումը (օր. բջջաբանականյութ) կպահանջիլրացուցիչբավարարհաստատում, ինչպեսցանկացածփոփոխությունհյուսվածքներիմշակմանգործելակարգում:	Փորձագիտական հանձնաժողովի կարծիք
9.	Լաբորատորիաներըպետքէօգտագործենկոլոռեկտալքաղցկեղիմոլեկուլայինբիոմարկերներիթեստավորմանհամարհաստատվածմեթոդներբավարարկատարողականբնութագրերով, ենթադրյալկլինիկականկիրառմանհամար:	Ուժեղ խորհրդատվություն
10.	Կոլոռեկտալքաղցկեղիմոլեկուլայինբիոմարկերներիթեստավորմանիրականացումըպետքէլինիվավերացվենլավագույնլաբորատորգործունեությանհամաձայն:	Ուժեղ խորհրդատվություն
11	Լաբորատորիաներըպետքէվավերացնենկոլոռեկտալքաղցկեղիմոլեկուլայինբիոմարկերների՝իմունահիստոքիմիականթեստավորմանեղանակովկատարումը	Ուժեղ խորհրդ

.	(ընթացիկMLH1, MSH2, MSH6 ևPMS2) լավագույնլաբորատորգործունեությանհամաձայն:	ատվություն
12.	Լաբորատորիաները պետք է ապահովեն կլինիկորեն համապատասխան շրջադարձային (պատասխանի տրման) ժամանակահատվածները և հյուսվածքային նմուշների օպտիմալ օգտագործումը, կիրառելով համապատասխան սարքավորումներ (օր. բազմակողմանի փորձարկումներ) կոլոռեկտալ քաղցկեղի՝ կլինիկորեն հարմար մոլեկուլային և իմունահիստոքիմիական բիոմարկերների համար:	Փորձագիտական հանձնաժողովի կարծիք
13.	Կոլոռեկտալ քաղցկեղի բիոմարկերների մոլեկուլայինև իմունահիստոքիմիական թեստավորումը պետք է վերանայվի ժամանակ առ ժամանակ, հիմնվելով կլինիկական պատկերի և ինստիտուցիոնալ ընդունված փորձարկումների վրա: Ծանուցում. Թեստի պատվիրումը կարող է լինել դեպքից դեպք կամ ըստ բուժանձնակազմի կողմից հաստատված քաղաքականության:	Փորձագիտական հանձնաժողովի կարծիք
14.	Լաբորատորիաները պետք է ներդնեն քաղաքականություն՝ ապահովելու համար հյուսվածքների արդյունավետ բաշխում և օգտագործում մոլեկուլային թեստավորման նպատակով, հատկապես փոքր նմուշների դեպքում:	Փորձագիտական հանձնաժողովի կարծիք
15.	Հիվանդի բժշկական թիմի անդամները, այդ թվում պաթոլոգը, կարող են նախաձեռնել կոլոռեկտալ քաղցկեղի բիոմարկերների մոլեկուլային թեստավորման կարգը ըստ ինստիտուցիոնալ ընդունված փորձարկումների:	Փորձագիտական հանձնաժողովի կարծիք
16.	Լաբորատորիաները, որոնց անհրաժեշտ է դուրս ուղարկել թեստերը բուժման կանխատեսիչ բիոմարկերների համար, պետք է կոլոտեկտալ քաղցկեղի նմուշները մշակեն և ուղարկեն ռեֆերենս մոլեկուլային լաբորատորիաներ ըստ ընդունված ժամանակացույցի: Ծանուցում. Ենթադրվում է, որ նմուշների 90%-ը պետք է ուղարկվի 3 աշխատանքային օրերի ընթացքում:	Փորձագիտական հանձնաժողովի կարծիք
17	Պաթոլոգը պետք է գնահատի մոլեկուլային թեստավորման համար հարմար նմուշը և վստահ լինի նյութի ադեկվատության մեջ, հաշվի առնելով հյուսվածքի որակը, քանակը, չարորակ ուռուցքային բջիջների չափաբաժինը: Նմուշի	Փորձագիտակ

.	բավարար լինելու մասին պետք է նշել հիվանդի ուղեգրում:	ան հանձն աժողով ի կարծիք
18.	Լաբորատորիաները պետք է օգտագործեն կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային բիոմարկերների թեստավորման մեթոդները, որոնք կարող են հայտնաբերել մուտացիաները նմուշներում առնվազն 5% մուտանտ ալելների հաճախականությամբ, հաշվի առնելով փորձարկման վերլուծական զգայունությունը (սահմանափակ դետեկցիա) և ուռուցքի հարստացում (օր. միկրոհատումները): Ծանուցում. Խորհուրդ է տրվում ուռուցքային բջիջների նվազագույն քանակի դեպքում առնվազն երկու անգամ կրկնել թեստավորումը, հատկապես եթե առկա է դետեկցիայի սահմանափակում:	Փորձագ իտական հանձնա ժողովի կարծիք
19.	Կոլոռեկտալ քաղցկեղի բիոմարկերների մոլեկուլային թեստավորման արդյունքները պետք է հասանելի լինեն հնարավորինս անհապաղ, քանի որ անհրաժեշտ է ընդունել բուժման որոշումներ, ինչպես կանխատեսիչ, այնպես էլ կանխորոշիչ: Ծանուցում. Ենթադրվում է, որ արդյունքների 90% պետք է հասանելի լինի նյութը ստանալուց հետո 10 աշխատանքային օրերի ընթացքում:	Փորձագ իտական հանձնա ժողովի կարծիք
20.	Կոլոռեկտալ քաղցկեղի բիոմարկերների մոլեկուլային թեստավորման եզրակացությունները պետք է ներառեն արդյունքներ և մեկնաբանություններ, հեշտ հասկանալի ուռուցքաբանների և պաթոլոգների համար: ″Մարդու Գենոմային Վարիացիաների Միության և Մարդու Գենոմի Կազմակերպության համապատասխան դասակարգումները պետք է կիրառվեն այլ պատմական գենետիկ անվանումների հետ:	Փորձագ իտական հանձնա ժողովի կարծիք
21.	Լաբորատորիաները պետք է ներառեն կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային բիոմարկերների թեստավորման մեթոդները իրենց լաբորատոր որակի բարելավմանծրագրի մեջ, ներդնելով համապատասխան որակի բարելավման մոնիտորինգ, վստահ լինելու համար՝ գործընթացի իրականացման բոլոր փուլերում կայունությանև եզրակացությունների հարցում:	Ուժեղ խորհրդ ատվութ յուն

	Մասնավորապես կոլոռեկտալ քաղցկեղի բիոմարկերների մոլեկուլայինթեստավորում իրականացնող լաբորատորիաները պետք է հնարավության դեպքում մասնակցեն մասնագիտական ունակության ծրագերի, կամ այլընտրանքային ունակությունների ապահովագրական գործունեության:	

Ապացուցողականության լայն ծավալը թույլ էր տալիս ուղղորդելու ԿՌՔ-ի RAS թեստավորումը որպես խորհուրդ տվյալ ուղեցույցում: 74.546 պացիենտների ընդգրկումով հետազոտությունը համեմատում էր հիվանդության ելքերը RAS մուտացիաներով և առանց մուտացիաներ/անզուսպ տիպերի հետ [12-16, 18-45]:Ամենահաճախ կատարված համեմատությունը հակա-ԷԱԳՌ բուժման ելքերի վերաբերյալ էր KRAS մուտացիաներով և առանց KRAS մուտացիաներ/անզուսպ տիպերի հետ [18-20, 22, 24-26, 28-31, 33-42], որոշ հետազոտություններ՝ նաև համեմատությամբ քիմիոթերապիայի ելքերի հետ [18, 22, 24, 26, 28, 36-38]: Մի քանի հետազոտություններ են կատարվել հակա-ԷԱԳՌ հակամարմնային բուժման համեմատություններով. KRAS G13D կոդոն 12-ի մուտացիաների [32], KRAS կոդոն 13-ի և այլ մուտացիաների [21], G13D էկզոն 2-ի այլ մուտզցիաների [23]:

Հակա-ԷԱԳՌ բուժման ելքերի հետազոտությունները միավորում էին ապրելունակությունը [13-16, 21-27, 29, 32-37, 39, 41], առաջընթացից զերծ ապրելունակությունը [13, 15, 16, 18, 21, 22, 25, 26, 30-36, 41],որոշ աշխատանքներում համեմատողների միջև եղել են լուրջ տարաձայնություններ [15, 21, 23-27, 32, 33, 35-37, 39]: Հայտնաբերվել է նաև առանց մուտացիաների ուռուցքներով պացիենտների մոտ հակա-ԷԱԳՌ բուժման արդյունավետությունը KRAS մուտացիայով պացիենտներին միայն քիմիաթերապիայով բուժման համեմատ [24, 26, 36]:

Գրականության վերլուծությամբ պարզվել է, որ մինչև հակա-ԷԱԳՌ բուժում սկսելը, պետք է կատարել ընդլայնված RAS մուտացիոն թեստավորում (KRAS էկզոն 2, 3 և 4, NRAS էկզոն 2, 3 և 4) [12]: Այս խորհուրդը աջակցություն է ստացել 34 հետազոտություններով [12-16, 18-45, 47] ներառյալ 29 համակարգային

վերլուծություններ [12, 13, 15, 16, 18-22, 24-42, 47], երկումետաանալիզ [14, 23], մեկ կույր վերահսկվող փորձարկում [44], մեկ պրոսպեկտիվ կոհորտ հետազոտություն [45] և մեկ պրոսպեկտիվ կոհորտ հետազոտություն [43]:

Ողջ ապացուցողականությունը, որն աջակցում էրայս առաջարկությանը գնահատվել է, և ոչ մեկում չեն եղել մեթոդաբանական թերությունները, որոնք մտահոգությունների տեղիք կտային:

2ա. Խորհուրդ –BRAF p V600 **պոզիցիոն դիրքային անալիզը պետք է կատարվի ընտրված պացիենտների ԿՌՔ-ով հյուսվածքներում կանխատեսիչ դասակարգման համար**:

BRAF ակտիվացնող մուտցիաները առաջանում են առաջընթաց ԿՌՔ-ով պացիենտների 8%-ի մոտ [47, 48] 7 և մոտավորապես 14% քաղցկեղի լոկալիզացված 2-րդ և 3-րդ փուլերում [8, 49]: Այսպիսով, BRAF- ի մուտացիաները կազմում են ԿՌՔ-ով պացիենտների էական ենթաբազմություն: BRAF մուտացիաների հետ կապված հիմնական հարցերն են.արդյո՞ք հիվանդները, որոնց քաղցկեղը ունի BRAF մուտացիա ունեն ավելի վատ ելք BRAF մուտացիայի բացակայությամբ դեպքերի համեմատությամբ և արդյո՞ք մուտացիայի առկայությունը կանխատեսում է օգուտ կամ արդյունքի բացակայություն հակա-ԷԱԳՌ բուժումից:

Անցկացվել են ԿՌՔ-ով պացիենտների մոտ BRAF մուտացիաների կանխատեսիչ և կանխորոշիչ արժեքին վերաբերվող չորս համակարգային հետազոտություններ [20, 50-52] և մետաանալիզ պարունակող երեք համակարգային հետազոտություններ [47, 48, 53]: Հետազոտությունները հայտնաբերել են, որ այն հիվանդները, որոնք ունեն BRAF մուտացիա, ունեն ավելի նշանակալի վատ ելք ԱՋԱ և ԸԱ առումով, և հակա-ԷԱԳՌ բուժմանը պատասխանի ցածր գործակից BRAF մուտացիա չունեցող պացիենտների համեմատ: Ավելի վատ ԸԱ է դիտվել նաև BRAF մուտացիայով պացիենտների մոտ ԿՌՔ-ի վաղ՝ 2-րդ և 3-րդ փուլերում [8, 54]: Վերջապես BRAF մուտացիաներով պացիենտների մոտ ելքը առանց մուտացիաներով պացիենտների համեմատ եղել է ավելի վատ, հակա-ԷԱԳՌ բուժման արդյունավետությունն ավելի ցածր է RAS

մուտացիներով պացիենտների համեմատ [55]: Այսպիսով, BRAF մուտացիաներով պացիենտների մոտ ելքը ավելի վատն է առանց մուտացիաների պացիենտների համեմատ: BRAF մուտացիաների թեստավորման համար ընտրված հիվանդները նրանք են, ովքեր ունեն մետաստատիկ ախտահարում, մասնավորապես վատ ելք: Կարևոր է իմանալ BRAF մուտացիոնալ կարգավիճակը մետաստատիկ ԿՌՔ-ով պացիենտների մոտ, քանի որ ստանդարտ բուժումն այս պարագայում անարդյունավետ է: Կան հետազոտություններ պացիենտների այս խմբում FOLFIRINOX (folinic acid [leucovorin calcium], 5-fluorouracil, irinotecan hydrochloride և oxaliplatin)՝ առաջնահերթ օգտագործման վերաբերյալ [56]: Բացի այդ, վաղ կլինիկական փորձարկումները ցույց են տալիս, որ BRAF մուտացիայի և հակա-ԷԱԳՌ բուժման համադրությունը կարող են արդյունավետ լինել տվյալ պացիենտների մոտ[57-59]:

2բ. – **Խորհուրդ** - BRAF pV 600**մուտացիոնալ անալիզ պետք է կատարվի** MLH1 **կորուստով** dMMR **ուռուցքներում՝ Լինչի համախտանիշի ռիսկը գնահատելու համար**:

BRAF **մուտացիայի առկայությունը խիստ մատնանշում է սպորդիկ պաթոգենեզը**:

BRAF **մուտացիայի բացակայությունը չի բացառում Լինչի համախտանիշի ռիսկը**:

dMMR առաջանում է տարբեր մեխանիզմներով: ԿՌՔ Լինչի համախտանիշի դեպքում մեխանիզմը սովորաբար անհամապատասխան վերականգումով չորս գեներից մեկի (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) նախնական մուտացիան է, հազվադեպ՝ էպիթելային բջիջների ադհեզիոն մոլեկուլների դելեցիան, երբ MSH2 գենին հարակից գենը, որը հանգեցնում է վերջինիս էպիգենետիկ ինակտիվացիայի: dMMR տեղի է ունենում ԿՌՔ-ի15% -ից մինչև 20% դեպքերում, դրանց երեք-չորրորդը կապված են MLH1 էպիգենետիկ լռության հետ [5, 62]: dMMR-ը ընկած է գեների և MSI տարածված մուտացիաների հիմքում: BRAF pV600 մուտացիան հազվադեպ է առաջանում սաղմնագծային dMMR պացիենտների մոտ: Այն հիվանդները, որոնք ունեն մուտացիաներ միաժամանակ dMMR և BRAF, հավանաբար ունեն սաղմնագծային գենեզ [5, 52, 62]: Հակառակը, BRAF մուտացիայի բացակայությամբ և dMMR-ի առկայությամբ ուռուցքներում հիմքը

կարող է լինել սաղմնագծային կամ էպիգենետիկ, և MLH1 գերմեթիլացման սպեցիֆիկ թեստավորումը կարող է արդյունավետ լինել Լինչի համախտանիշի ռիսկի գնահատման համար, նախքան որոշակի գենետիկ թեստավորումը:

3. **Խորհուրդ – ԿՌՔ-ով պացիենտների մոտ կլինիցիստները պետք է պատվիրեն անհամապատասխան վերականգնման կարգավիճակի թեստավորում Լինչի համախտանիշի բարձր ռիսկով պացիենտների հայտնաբերման և կանխատեսիչ դասակարգման համար**:

MSI ուռուցքների մոլեկուլային պաթոլոգիայի հիմքում ընկած է սոմատիկորեն երկրորդային MLH1 գենի խթանիչի CpG մեթիլացումը: MLH1 խթանիչի գերմեթիլացումովMSI ԿՌՔ-ով պացիենտների ¾-ի մոտ կարող է հայտնաբերվել նաև երկրորդային BRAF մուտացիա:Վերջինիս մեխանիզմը անհասկանալի է: dMMR/MSI ԿՌՔ-ով պացիենտների 1/3-ից քիչ դեպքերում MLH1 խթանիչի գերմեթիլացում չի դիտվում, սակայն կարող է դիտվել սաղմնագծային վնասում ԴՆԹ-ի MMR գեներից որևէ մեկում: MMR գեների սաղմնագծային մուտացիաներով հիվանդները հակված են Լինչի համախտանիշի, այն դիտարկվում է որպես աուտոսոմ դոմինանտ խանգարում, որը խիստ բարձրացնում է ԿՌՔ-ի և էնդոմետրիալ քաղցկեղի ռիսկը, և հարաբերականորեն բարձրացնում այլ չարորակ ախտահարումների ռիսկը [63]:Լինչ համախտանիշի ախտորոշումը կարևորվում է քաղցկեղի ռիսկի ակտիվ վարման [5, 64, 65] և բոլոր այլ հնարավոր ռիսկերի կանխարգելման հնարավորությունների հաստատման համար: dMMR թեստավորումը կարող է կատարվել իմունահիստոքիմիական եղանակով MMR չորս գեների համար (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) կամ MSI-ԴՆԹ թեստավորման միջոցով [66]:

12.782 պացիենտների ապրելունակությանը վերաբերվող 31 ուսումնասիրությունների համակարգային հետազոտություններով պարզվել է, որ MSI բնութագրիչներով ուռուցքների դեպքում կանխատեսումը եղել է բարենպաստ և՛ ԱՋԱ և ՛ ԸԱ առումով, սակայն այն կախված էր հիվանդության փուլից: Բացի այդ ԿՌՔ MSI առկայության դեպքում ադյուվանտ քիմիաթերապիան 5-ֆյլուորոուրացիլի հիմքով անարդյունավետ է

նախնական փուլերում [6, 67]: Ներկայումս կատարվող աշխատանքներում նշվում է, որ MMR կարգավիճակը կարող է ունենալ կանխորոշիչ արժեք որոշ խմբերում, հատկապես առաջընթաց փուլերում գտնվող պացիենտների մոտ, ում տրվում է հակա-ԷԱԳՌ բջջի ծրագրավորված մահվան/ծրագրավորված մահվան լիգանդային սպիտակուցի իմունային արգելակիչ թերապիա [68-70]:

Այս խորհուրդն աջակցություն է ստանում 16.472 պացիենտների ընդգրկվածությամբ 38 հոդվածների համակարգային հետազոտությամբ [6, 7]:

4. **Խորհուրդ չի տրվում – Չկա բավարար ապացուցողականություն խորհուրդ տալու համար**, **որ** BRAF p V 600 **մուտացիոնալ կարգավիճակի որոշումը հանդիսանում է հակա-ԷԱԳՌ արգելակիչներով բուժման պատասխանի կանխորոշիչ մոլեկուլային բիոմարկեր**:

Ինչպես նշվել է 2ա խորհրդում, p V600 դիրքային BRAF մուտացիան կապված է վատ կանխատեսման հետ, հատկապես մետաստատիկ փուլում գտնվող պացիենտների մոտ: Քիմիոթերապևտիկ ռեժիմի պատասխանի գործակիցը, այդ թվում ցետուքսիմաբի և պանիտումումաբի կիրառմամբ ռեժիմի, ցածր է BRAF p V 600 մուտացիայով պացիենտների մոտ [51, 53, 71]: Նույն կերպ, ԷԱԳՌ մոնոկլոնալ հակամարմիններով և քիմիաթերապիայով համակցված բուժման դեպքում ԱԶԱ և ԸԱ ցածր են BRAF p V 600 մուտացիայով պացիենտների մոտ [47, 48]:

Անցկացվել է կույր մետաանալիտիկ հետազոտություն պատասխանելու համար BRAF p V 600 մուտացիայի կանխատեսիչ դերի մասին հարցին: 463 պացիենտների ընդգրկումով KRAS անզուսպ տիպի և BRAF p V 600 մուտացիաներով ուռուցքների հետազոտությամբ չի ցուցաբերել բավականին ապացուցողականություն բացառելու համար KRAS/BRAF անզուսպ տիպի ուռուցքների օգուտների մեծությունը, ինչպես նաև որոշելու համար բուժման՝ վիճակագրորենհավաստի արդյունավետությունը [55]: Երկրորդ մետաանալիտիկ հետազոտությունը ցույց տվեց, որ ԷԱԳՌ մոնոկլոնալ հակամարմիններով բուժումը այ պացիենտների մոտ, ում ուռուցքում առկա է BRAF p V 600 մուտացիա, կապված չէ ԸԱ էական բարելավման հետ, չնայած կա հակում ԱԶԱ

լավացման [72]: Սա ենթադրում է անբավարար ապացուցողականություն խորհուրդ տալու համար BRAF p V 600 մուտացիան որպես կանխորոշիչ բիոմարկեր հակա-ԷԱԳՌ մոնոկլոնալ հակամարմիններով բուժման օգուտի գնահատան նպատակով:

Այս խորհուրդն աջակցություն է ստանում հինգ համակարգային հետազոտություններով [47, 48, 51, 53, 71]:

5.**Խորհուրդ չի տրվում – Չկա բավարար ապացուցողականություն խորհուրդ տալու համար ԿՌՔ հյուսվածքում** PIK3CA **մուտացիոնալ անալիզը կլինիկական փորձաշրջանից դուրս թերապիայի ընտրության համար**:

Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները ենթադրում էին ապրելունակության բարելավում հետվիրահատական շրջանում ասպիրինի օգտագործումով այն պացիենտների մոտ, ում ուռուցքային հյուսվածքում առկա է PIK3CA մուտացիա: Չնայած համապարփակ RAS թեստավորմանը, շատ հիվանդներ դեռևս չեն արձագանքում EGFR մոնոկլոնալ հակաբորբոքային թերապիային: Լրացուցիչ բիոմարկետները, որոնք ուղղորդում են այդպիսի բուժման նպատակով պացիենտների ընտրության համար, ցանկալի են:

PIK3CA մուտացիաներ առկա են ԿՌՔ պացիենտների 10-18%-ի մոտ, առաջնահերթ 2 և 20 էկզոններում, և հանգեցում են p100a ֆերմենտային ակտիվացման, որ էլ նպաստում է PI3K ակտիվության բարձրացմանը և ուռուցքային փոխակերպման բարձր ունակությանը: Ամեն դեպքում, KRAS կամ NRAS, ինչպես նաև PIK3CA մուտացիաները կարող են հավելյալ հայտնաբերվել նույն ԿՌՔ հյուսվածքում, և որոշ դեպքերում՝ զուգահեռաբար [3, 8]: PIK3CA մուտացիաները դրական կապ ունեն KRAS էկզոն 12 և 13 մուտացիաների հետ [3]: Որոշ մետաանալիտիկ և անհատական պացիենտների լայն հետազոտություններ են կատարվել ԿՌՔ-ի 4-րդ փուլում պացիենտների մոտ PIK3CA մուտացիայի կանխատեսիչ դերի գնահատման համար, բոլոր KRAS առանց մուտացիա/անզուսպ մուտացիայով պոպուլյացիայում:Այս հետազոտությունները հիմնականում նշում էին ավելի վատ պատասխանի գործակից և ԱՋԱ PIK3CA մուտացիաներով պացիենտների մոտ, ինչը հանդիպում էր նաև էկզոն 20 մուտացիայի

դեպքում [3, 33, 50, 71]: PIK3CA- ի կանխարգելիչ ազդեցությունը առաջինից մինչեւ 3-րդ հիվանդությունների ժամանակ հակասական է [75-77]:

Բազմաթիվ պրոսպեկտիվ օբսերվացիոն հետազոտություններ ցույց են տվել ԿՌՔ-ով պացիենտների մոտ ասպիրինի օգտագործման և մահացության նվազեցման միջև կապը [78-80]: ԿՌՔ-ի հետդիագնոստիկ ասպիրինային բուժման արդյունավետության մասին տեղեկությունները սահմանափակ են: Դոմինգոն [81] և Լիաոը [82] գտել են ապրելունակության առավելությունը միայն ասպիրինի հետվիրահատական կիրառումով այն օգտագործողների համար, որոնց ուռուցքները ցուցադրում են PIK3CA մուտացիաները; Սակայն, վերջին կոհորտ ուսումնասիրությունը չի հաստատել այդ դիտողությունները [83]:

Այս խորհուրդն աջակցություն է ստանում երկու համակարգային հետազոտություններով [33, 40]: Ներկայումս ռետրոսպեկտիվ տվյալները PIK3CA մուտացիանօգտագործելը հակա-ԷԱԳՌ հակամարմնային բուժման ժխտման համար ԿՌՔ-ի 4-րդ փուլում գտնվող պացիենտների մոտ կամ որպես ասպիրինի կիրառման ընտրող գործոն առաջինից 3-րդ փուլերում բավարար չեն օգտագործման համար կլինիկական փորձաշրջանից դուրս:

6. **Խորհուրդ չի տրվում - Չկա բավարար ապացուցողականություն խորհուրդ տալու համար ԿՌՔ հյուսվածքում** PTEN **անալիզը** (**էքսպրեսիա իմունահիստոքիմիայով կամ դելեցիա** in situ **ֆլյուորեսցենտային հիբրիդիզացիայով**) **այն պացիենտների համար**, **ու համար նախատեսված է բուժում կլինիկական փորձաշրջանից դուրս**:

PTEN գործում է որպես ուռուցքի սուպրեսոր գեն, և դրա կորուստը հանգեցնում է PI3K/AKT ախտաբական ուղու կանոնավորման խախտման: PTEN մուտացիաները հանդիպում են ԿՌՔ-ի 5-14% դեպքերում [4, 84] և PTEN էքսպրեսիայի կորուստը կարող է հանդիպել KRAS, BRAF և PIK3CA մուտացիաներով ուռուցքներում:

Թեև գոյություն ունեն ապացույցներ, որ PTEN-ը քաղցկեղի զարգացման կարևոր գործոն է, PTEN-ի էքսպրեսիայի և կանխատեսելի / կանխորոշման արժեքի միջև կապը շարունակում է վիճահարույց մնալ, մի քանի ուսումնասիրություններ ցույց են տվել, որ

ավելի վատ կանխատեսման հետ կապեր են ստեղծում և ուրիշ գեներ: Կատարվել են չորս համակարգային հետազոտություններ, որոնք ցույց են տվել, PTEN-ի էքսպրեսիայի կորուստի համեմատությունը նորմալ PTEN-ի էքսպրեսիայի հետ 31 հոդվածներում, 2.545 պացիենտների ընդգրկումով [20, 50, 85, 86]: Օգտագործվել են ԻՀՔ և FISH:

Որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել կապը PTEN-ի կորստի, տեղային վերականգնման, առաջընթաց TNM փուլի, ավշահանգույցներում մետաստազների առկայության և 5 տարի և քիչ ապրելունակության միջև [87-90]: Այլ հետազոտություններ չեն բացահայտել կապ PTEN կարգավիճակի, պացիենտների ապրելունակության, ուռուցքի տարբերակման աստիճանի, լյարդում մետաստազների առկայության միջև [91-93]: Անդրադառնալով նպատակային ԷԱԳՌ բուժման պատասխանին, որոշ հետազոտություններ բացահայտել են կապ PTEN-ի էքսպրեսիայի կորստի և ցետուքսիմաբի և պանիտումումաբի հանդեպ թույլ պատասխանի միջև [94-97]: Ամեն դեպքում կան հրատարակումներ, որտեղ հակա-ԷԱԳՌ բուժման և PTEN-ի էքսպրեսիայի կորստի միջև կապ չի հայտնաբերվել [98-100]: Քանի որ առկա են նշանակալի անհամաձայնություններ ԿՌՔ պացիենտների մոտ PTEN-ի էքսպրեսիայի կանխատեսիչ և կանխորոշիչ դերի վերաբերյալ, անհրաժեշտ են հետագա ուսումնասիրություններ:

Այս խորհուրդն աջակցություն է ստանում 20 հետազոտություններով [4, 20, 50, 84-100]:

7. **Փորձագիտական կոնսենսուսային կարծիք – Մետաստատիկ կամ կրկնված քաղցկեղային հյուսվածքներն առավել գերադասելի նմուշներ են բուժման կանխատեսիչ բիոմարկերների թեստավորման համար և պետք է օգտագործվեն**, **եթե այդպիսի հյուսվածքներ կանև ադեկվատ են**: **Դրանց բացակայության դեպքում առաջնային ուռուցքային հյուսվածքը կարող է հանդիսանալ ընդունելի այլընտրանք և օգտագործվել**:

Կլինիկական պրակտիկայում ԿՌՔ-ով յուրաքանչյուր հիվանդից հիվանդության ընթացքում մեկ կամ մի քանի նմուշներ կարող են լինել մոլեկուլային թեստավորման համար: Այդ նմուշները կարող են հանդիսանալ նախնական ախտորոշիչ բիոպսիաները,

առաջնային ուռուցքի վիրահատական ռեզեկցված նյութը, բջջաբանական նյութը, բիոպսիան մետաստատիկ կամ կրկնված ուռուցքից:

Առաջնայինև մետաստատիկ ախտահարումների միջև անհամապատասխանությունը կարող է պայմանավորված լինել մի շարք գործոններով, ներառյալ ուռուցքի հետերոգենությունը, գնահատումը և այլն: Կան գրականության համակարգային վերլուծություններ ԿՌՔ մուտացիոնալ կարգավիճակի համեմատության համար առաջնայինև մետաստատիկ ուռուցքային հյուսվածքում:

Այս խորհուրդն աջակցություն է ստանում երկու ռետրոսպեկտիվ կոհորտ հետազոտություններով [101, 102]:

8. **Փորձագիտական կոնսենսուսային կարծիք – Ֆորմալինում ֆիքսված և պարաֆինում լցոնված հյուսվածքները ընդունելի նմուշներ են ԿՌՔ մոլեկուլային բիոմարկերների մուտացիոնալ թեստավորման համար:Այլ նմուշների օգտագործումը (օրինակ, ցիտոլոգիական նմուշներ) պահանջում է լրացուցիչ պատշաճ վավերացում, ինչպես ցանկացած փոփոխություններ հյուսվածքների մշակման արձանագրություններում**:

Կատարվել են մի շարք հետազոտություններ, որոնցում ԿՌՔ-ի KRAS մուտացիոնալ թեստավորումը կատարվել է ինչպս ՖՖՊԼ, այնպես էլ թարմ և սառեցված հյուսվածքներում: 17-րդ խորհրդում կարևորվում է ախտաբանի կողմից ընտրված ուռուցքի ներկված պրեպրատների թեստավորումը, քանի որ ճշտված չէ ուռուցքային բջիջների ամենամեծ քանակություն ապահովող տեսադաշտը մակրո - և միկրոհատումներով: Բիոպսիոն և հետվիրահատական նյութերը նույն կերպ ընդունելի են, եթե պարունակում են հետազոտության համար ուռուցքային բջիջների անհրաժեշտ քանակ: Բջջաբանական նյութը ևս կարող է լինել բավարար, սակայն պահանջում է պատշաճ վավերացում: ՖՖՊԼ բջջային բլոկերը թույլ են տալիս գնահատել ուռուցքային բջիջների պարունակությունը և կենսունակությունը [104]: Լաբորատորիաները պետք է ստեղծեն նվազագույն ուռուցքային բջիջների պարունակությունը նմուշի մեջ, որը հիմնված է վալիդացված փորձի արդյունքների վրա [105, 126]: Հեղուկ բիոպսիոն

թեստերն օգտագործում են պլազման և կարող են կիրառվել ուռուցքի կրկնման կան բուժմանը դիմակայման մոնիթորինգի համար: Այս մոտեցման ոչ ինվազիվ բնույթը տալիս է մեծ պոտենցիալ կլինիկական կիրառման համար [106]: Սակայն, ներկայումս, հեղուկային բիոպսիայի կլինիկական կիրառումը սպասում է առողջ վալիդացման և հետագա ուսումնասիրությունների՝դրանց կլինիկական օգտակարությունը որոշելու համար:

9. **Ուժեղ խորհուրդ - Լաբորատորիաները պետք է օգտագործեն ԿՌՔ մոլեկուլային բիոմարկերների թեստավորման՝ կլինիկական օգտագործման համար բավարար կատարողական հատկանիշներով մեթոդներ**:

Կլինիկական վավերացումը գնահատում է մոլեկուլային բիոմարկերի թեստավորումը ըստ հիվանդության կլինիկական բնութագրի և/կամ թեստավորված մարկերի, համոզվելու համար որ այն "նպատակահարմար" է: Կլինիկական վավերացման տարրերը ներառում են անալիտիկ զգայունությունը, անալիտիկ սպեցիֆիկությունը, կլինիկական զգայունությունը և կլինիկական սպեցիֆիկությունը: Կլինիկական վավերացման համար տվյալները կարող են ձեռք բերել լաբորատորիայի կողմից իրականացվող ուսումնասիրությունները, ուսումնասիրությունները, որոնք ներկայացվել են հավատարմագրված գրականության մեջ կամ այլ հավաստի աղբյուրներում: Անհրաժեշտ է ունենալ լաբորատորիայի որակավորված ղեկավար, ով պատասխանատու է այն բանի համար, որ լաբորատորիան մատուցում է թեստավորման որակյալ ծառայություններ բոլոր առումներով [107]:Խիստ վավերացում պետք է իրականացվի՝ապահովելու բոլոր այն մոլեկուլային մարկերների փորձարկումներիմեթոդները, այդթվումԿՌՔ օգտագործվողները, որոնք պատրաստ են կլինիկական լաբորատորիայում ներդրման համար: Այսնպատակինհասնելուհամարթեստավորմանգործընթացիյուրաքանչյուրքայլպետքէուշ ադիրգնահատվիևարձանագրվի:Այս թեմայի վերաբերյալ հրատարակվել են գերազանց եւ համապարփակ փաստաթղթեր, և մանրամասն վերանայում է տրվում 10-րդխորհրդում:

10. **Ուժեղխորհուրդ – ԿՌՔմոլեկուլայինբիոմարկերներիթեստավորումըպետքէվավերացվիլավագույնլաբորատորգործունեությանըհամապատասխան**:

ԿՌՔ-իմոլեկուլայինթեստավորմանպատշաճվավերացումըկարևորէ, ապահովելուհամարպացիենտներիհամապատասխանխնամք:Եթեվավերացումըադեկվատչէ, այնկարողէհանգեցնելսխալարդյունքներիևոչճշգրիտախտորոշման, կանխատեսմանև/կամբուժականմիջոցառումների: Օրինակ, RAS թեստավորմանառումովկեղծ-դրականարդյունքըկհանգեցնիբուժմանոչլիարժեքկատարման, այնդեպքումերբկեղծբացասականարդյունքըկհանգեցնիանարդյունավետթերապիայի, որիարդյունքումկավելանանծախսերըևավելորդկողմնակիազդեցությունները: Մոլեկուլայինթեստավորումըհամալիրգործընթացէ, ուստիպրեանալիտիկ (նյութիտիպըևմշակումը), անալիտիկ (փորձարկմանկատարումը) ևպոստանալիտիկ (տեղեկատվություն, եզրակացություն) փուլերիպատշաճվավերացումըկրումէհրամայականբնույթ[109, 110]: Վավերացմանուսումնասիրությանբնույթըհաճախկախվածէանալիտից (գենից), մուտացիաներից, մոլեկուլայինվնասումներից, տեխնոլոգիայիցևայլն, սակայնամենդեպքումայնպետքէկատարվիլավագույնլաբորատորգործունեությանըհամապատասխան [11, 112]:

Լրացուցիչնկատառումներըպետքէներառեննմուշիմշակումը (ներառյալմակրո-ևմիկրոհատումը, հյուսվածաբանականմշակումը, ֆիքսացիայիժամանակահատվածը) ևռեագենտներիստաբիլությունըևպահպանումը:

Հարկավորէճիշտստուգումներիրականացնելևկիրառելգնահատմանարդյունքումհայտնաբերվածպոտենցիալմուտացիաներիմեծամասնությունըևվալիդացմանմեջառկահայտնաբերմանսահմանըստուգելուհամար:Իվերջո, վավերացմանգործընթացումպետքէուշադրությունդարձնելհաշվետվությանը[115]:

Նախավերլուծական (պրեանալիտիկ) փոփոխականներ

Պետքէհաշվիառնել,
որհիստոլոգիականկամնախավերլուծականմշակումըպետքէներառվիևվավերացնողփա
թեթումպետքէընդգրկվեններկայացուցչականգործընթացներ:Հատուկնմուշներիտեսակն
երըևսպետքէպատշաճվավերացվեն:ԿՌՔ-
իբիոմարկերներիթեստավորմանհյուսվածքներիմեծմասըստացվումէՖՖՊԼհյուսվածքնե
րից:ՖորմալինայինֆիքսացիանբերումէԴՆԹ-
իֆրագմենտացիայիդրանումհիստոնայինսպիտակուցիֆիքսացիայի: Հետևաբար,
ՖՖՊԼհյուսվածքներիմեծամասնությունընախատեսվածէարտադրանքիավելիքան 200
բազայինզույգերիհամար:
Ֆորմալինայինֆիքսացիայիտևողությունընևպարաֆինայինբլոկերիպահպանմանժաման
ակահատվածընևսկարողենպահանջելՖՖՊԼհյուսվածքներիթեստավորմանվավերացում:
Հյուսվածքայինայլնմուշներընևսպետքէվավերացվեն,
եթեկլինիցիստիկողմիցառաջարկվելենորպեսհետազոտմաննյութ,
օրինակբջջաբանականնմուշները: Վերջապես,
թեստավորումըպետքէինչքանհնարավորէսահմանափակվիինվազիվուռուցքայինհյուսվ
ածքով,
բացառելովադենոմատոզհյուսվածքիկամանփոփոխհարակիցհյուսվածքներիառկայությո
ւնը (օրինակլորձաթաղանթի, մկանայինշերտիևայլն):

Անալիտիկփոփոխականներ

Վերլուծական ճշգրտությունը ապահովելու համար նմուշների ընտրությունը պետք է իրականացվի ուշադիր, որպեսզի հնարավորինս շատ պոտենցիալ մուտացիաներ հայտնաբերվեն և ապահովվեն ակնկալվող նմուշների հնարավոր տեսակները: Ստուգման ճշգրտությունը ճշտելու համար պետք է կիրառվի ոսկե ստանդարտ մեթոդ կամ լաբորատորիաների միջև համեմատություն: Օրինակ, CAP ակրեդիտացիայի համար առնվազն 20նմուշներ պետք է ընդգրկված լինեն որակական և քանակական հետազոտության մեջ [112]: Կարող են անհրաժեշտ լինել ավելի շատ նմուշներ: Եթե հետազոտությունը կատարվում է մեկ գենի համար, ապա այն պետք է ուղղված լինի

հնարավորինս շատ մուտացիաների հայտնաբերմանը: Մուլտիգենային հետազոտությունները պետք է կատարվեն ավելի շատ նմուշների վրա և ուղղված լինեն ավելի մեծաթիվ մուտացիաների հայտնաբերմանը:

ԿՌՔ նմուշները կարող են տարբեր չափերի լինել սկսած մեծ վիրահատական նմուշից՝ բազմաթիվ ուռուցքային բջիջների առկայությամբ մինչև փոքր առաջնային ուռուցք կամ լյարդի մետաստատիկ ուռուցքի բիոպտատ, կամ ռեկտալ բիոպտատներ նեոադյուվանտ թերապիայից հետո՝ բջիջների սահմանափակ թվով: Թեստերից շատերը պատվիրվում են մետաստատիկ ախտահարման հայտնաբերման համար, ուստի միայն բարակ ասեղային բիոպտատը կամ բջջաբանական հետազոտությունը կարող են լինել հասանելի: Ներկայումս հյուսվածքների ծավալն ու մատչելիությունը նվազում են, իսկ օժանդակ փորձարկումները՝ (ԻՀՔ և մոլեկուլային հետազոտություններ) ավելանում: Խիստ վերլուծական զգայունությամբ լինելու հետազոտության հնարավորությունը կարևոր է, եթե լաբորատորիան թեստավորում է ուռուցքի ցածր պարունակությամբ նմուշներ: Հետազոտությունը կարող է հայտնաբերել մուտացիաներ, եթե նմուշի առնվազն 20%-ը կազմում են ուռուցքային բջիջները:

Հետանալիտիկ փոփոխականներ

Հետվերլուծությունը շատ կարևոր է համոզվելու համար նախաանալիտիկ և անալիտիկ փոփոխականների վավերության մեջ: Մեկ գեներով հետազոտությունների համար վերլուծության ժամանակ օգտագործված ծրագրային ապահովումը պետք է վավերացվի: Ցանկացած հետազոտություն պետք է կատարվի նմուշների վավերացումից հետո:

Եզրակացության ձևաչափը ևս պետք է մշակվի և որոշվի վավերացման ընթացում: Հիվանդի եզրակացության մեջ ներառվող մեկնաբանությունները ևս պետք է զարգանան վավերացման ընթացքում համոզվելու համար, որեզրակացությունները ճիշտ են հասկացվել [112]: ″Մարդու գենոմի կազմակերպության″ դասակարգումը և ″Բիոտեխնոլոգիական տեղեկատվության ազգային կենտրոնի″ տրանսկրիպցիոն համարը պետք է օգտագործվեն վավերացման և եզրակացության մեջ [116]:

Որպես վերջաբան, ԿՌՔ մոլեկուլային թեստավորման հետազոտությունների վավերացումը ծայրահեղ կարևոր է եզրակացության ճշգրտության և հիվանդի պատշաճ խնամքի համար: Այդ նպատակով առկա են լավագույն լաբորատոր գործունեության մի շարք փաստաթղթեր [11-113, 115]:

11. **Ուժեղ խորհուրդ – Լաբորատորիաները պետք է վավերացնեն կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային բիոմարկերների իմունահիստոքիմիական հետազոտության կատարումը լավագույն լաբորատոր գործունեությանը համապատասխան** (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2):

ԴՆԹ-ի MMR-ի նորմալ բիոքիմիայի համար ներկայումս կարևորվում են չորս սպիտակուցներ (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) [117-119]:Ինչպես նշվելէ 2բխորհրդում, մուտացիայի կամ էպիգենետիկ լռեցման արդյունքում վնասված ԴՆԹ-ի անհամապատասխան վերականգնման սպիտակուցները հանգեցնում են նորմալ MMR սպիտակուցների հետերոդիմերիզացիայի, սխալ զույգերի հիմքերի նորմալ վերականգնման կորստի և կարճ ներառումների/դելեցիաների, ինչը հանգեցնում է միկրոսատելիտային անկայունության [119, 120], առավել հաճախ դասակարգվող որպես dMMR: MMR ֆունկցիայի կորուստը որպես կանոն ուղեկցվում է սպիտակուցի էքսպրեսիայի կորստի հետ, ուստի MMR սպիտակուցների իմունահիստոքիմիական թեստավորումը օպտիմալ է ուռուցքային բջիջների կորիզներում MMR սպիտակուցների էքսպրեսիայի կորուստը հայտնաբերելու համար: Չորս սպիտակուցներից յուրաքանչյուրը կարող է հայտնաբերվել պարաֆինային հատույթներում, օգտագործելով շուկայում հասանելի առաջնային և երկրորդային հակամարմինները և այլն: Հակա-MMR սպիտակուցային հակամարմնի ներկման գործելակարգերի զարգացումը ստանդարտ մոտեցումներով ցույց է տալիս 1՝ հետին ֆոնի ավելորդությունների բացակայությունը միայն երկրորդային հակամարմիններ օգտագործելիս և 2՝ փորձարարական օպտիմիզացիա՝ ազդանշան/ավելորդություն գործակցի, բուֆերների,հակամարմինների տարբեր կոնցենտրացիաներիթեստավորումով և ռեակցիայի պայմաններով, ստանալով առավելություն ներքին հսկման բջիջներով,

ինչպիսիք են լիմֆոցիտները, հենքի կամ այլ ոչ ուռուցքայինբջիջները: Վերջնական ներկման գործելակարգը վավերացումը պահանջվում է մինչև կլինիկական օգտագործման համար կիրառումը [121]:

Երբ գործելակարգը որոշված և վավերացված է տվյալ հակամարմնի համար և առկա է հայտնի դրական հսկիչ (օրինակ նշիկ), այն սովորաբար անցկացվում է անծանոթներին զուգահեռ: Սա ցույց է տալիս, որ MMR սպիտակուցը հայտնաբերվում է այդ ներկման դեպքում և թույլ է տալիս անծանոթ նմուշում հավատալ էքսպրեսիայի կորստի արդյունքին: MMR սպիտակուցներից յուրաքանչյուրն ունի էքսպրեսիա ոչ ուռուցքային հյուսվածքներում, օրինակ լիմֆոցիտներում, խիստ էքսպրեսիա սաղմնային կենտրոններում, ուստի աղու հատույթների մեծ մասը կարող է ունենալ ներքին հսկիչ:

Ընդհանուր առմամբ, MMR սպիտակուցների իմունահիստոքիմիական հայտնաբերման մեթոդը վստահելի մեթոդ է ԿՌՔ-ի պարաֆինային բլոկերի հատույթներում առանձին սպիտակուցների էքսպրեսիայի կորստի հայտնաբերման համար: Բարձր աստիճանի միկրոսատելիտային անկայունությամբ (MSI-H) ԿՌՔ-ների մեծ մասի մոտ ԻՀՔ եղանակով ԴՆԹ-ի MMR սպիտակուցի էքսպրեսիայի բացակայությունը ուռուցքային բջիջների կորիզներում միանման է ուռուցքի բոլոր բջիջներում [122, 123]: Նկարագրված են հետերոգեն ներկման եզակի դեպքեր [124]: եթե MSH2 և MLH1 ցուցաբերում են էքսպրեսիայի կորուստ ֆունկցիայի կորստի արդյունքում, ապա դրանց հետերոդիմեր զույգերը ևս (MSH և PMS2) էքսպրեսիայի չեն ենթարկվում:

Չնայած սովորաբար հայտնաբերվում է MMR սպիտակուցի իմունառեակտիվություն ԿՌՔ-ի dMMR-ում, նորմալ իմունառեակտիվականություն կարող է հայտնաբերվել dMMR-ի 10% դեպքերում [125], ուստի MSI ԴՆԹ թեստավորումը պետք է կատարվի կամ աստիճանական, կամ որպես միաժամանակյա փորձարկում:

12. **Փորձագիտական կոնսենսուս կարծիք - Լաբորատորիաները պետք է ապահովեն կլինիկականորեն համապատասխան շրջադարձային և հյուսվածքների նմուշների օգտագործման օպտիմալ ժամանակներ՝կիրառելով համապատասխան**

մեթոդներ կոլոռեկտալ քաղցկեղի՝ կլինիկորեն նշանակալի մոլեկուլայինև իմունահիստոքիմիական բիոմարկերների համար:

ԿՌՔ-իբիոմարկերների թեստավորման արդյունքների զեկուցման նպատակահարմարությունը պայմանավորված է երկու գործոններով. հիվանդի վարման որոշումների անհրաժեշտությամբ և, ավելի հաճախ, պացիենտների անհանգստությամբ:Հետևաբար, նման գնահատումների արդյունքները պետք է ժամանակի ընթացքում մատչելի լինեն բուժման գործընթացում ներգրավված կլինիցիստի համար, այս տեղեկությունը հիվանդին փոխանցելու նպատակով:Այս կարիքը բարդանում է հիվանդի կողմից՝ ստանալով իր ախտորոշման և բուժման ծրագրերի լիարժեք ըմբռնումը:Հիմնական չափորոշիչն այն է, որ բիոմարկերի թեստավորման ոչ շտապարդյունքները մատչելի կլինեն բուժող բժշկին մոլեկուլային ախտորոշման լաբորատորիայում ստանալուց հետո 10 աշխատանքային օրվա ընթացքում:Այս շրջադարձային ժամանակն առաջարկվել է մոլեկուլային ախտորոշման փորձարկման այլ ուղեցույցներում [105, 126, 127]: Լավագույն դեպքում թեստավորման պահանջի փոխանցման, հյուսվածքային բլոկի ընտրության, մշակման և բուն թեստավորման ժամանակահատվածը պետք է կազմի 10օր: Հետևաբար, լաբորատորիաները պետք է ամեն ջանք գործադրեն թեստավորման համար համապատասխան հյուսվածքային բլոկների ապահովման հետաձգումների նվազեցման հարցում: Թեստավորող լաբորատորիաները պետք է ամեն ջանք գործադրեն, նվազագույնի հասցնելու մշակման ժամանակը և արդյունքների վերադարձը:

Ռեզեկցված ԿՌՔ-ի պարագայում մոլեկուլային թեստավորման համար անհրաժեշտ ուռուցքային նյութի քանակը սովորաբար սահմանափակ չէ: Երբեմն, նեոադյուվանտ թերապիայի արդյունքում ռեզիդուալ ուռուցքի քանակը ռեզեկցված նյութում կարող է լինել քիչ կամ ֆոկալ: Նույն կերպկարող է սահմանափակ լինել նաև բիոպսիոն կամ բարակ ասեղային ասպիրացիոն նյութի քանակը և ստեղծի դժվարություններ ցանկալի մարկերների գնահատման համար: Այդ հանգամանքներում առկա պարաֆինային

բլոկերը պետք է հատվեն խիստ քննադատորեն, պահպանելու համար նյութի անհրաժեշտ քանակ հետագա մոլեկուլայինկամ իմունահիստոքիմիական հետազոտությունների նպատակով, ինչպես համարվում է հնարավորինս ճշգրիտ և տեղեկատվական գնահատումը հնարավորինս ապահովելու համար:

RAS թեստավորման համար անհրաժեշտ ժամանակահատվածը առաջընթաց փուլում գտնվող ուռուցքների պարագայում թելադրված են համապատասխան քիմիաթերապիայի ընտրելու և նախաձեռնելու անհրաժեշտությամբ: Լավագույն դեպքում նման տեղեկատվությունը պետք է հասանելի լինի կամ հետվիրահատական ուռուցքային գնահատման ընթացքում, կամ երբ հիվանդի բուժման տարբերակները քննարկվում են "ուռուցքային խորհրդում": Որոշ ինստիտուտներում այդ քննարկումները կարող են վիրահատությունից կամ բիոպսիայից մեկ շաբաթ անց, և հավանաբար ոչ ուշ, քան հյուսվածաբանական ախտորոշման և փուլավորմանը հաջորդող երկրորդ շաբաթը: Այսպիսով, ժամանակահատվածը ոչ ավել քան 10 օր, պետք է լինի բիոմարկերի թեստավորման արդյունքների հասանելիության չափորոշիչ:

Բացառիկ հանգամանքներում նույնիսկ ավելի կարճ փորձարկման ժամանակահատվածը կարող է համապատասխան լինել: Երբեմն հիվանդներն ունեն բավականին անամնեզ Լինչի համախտանիշի մասին մտածելու, ինչն արագացնում է վիրահատության չափի մասին քննարկումները և որոշումները (օր. Տոտալ կոլէկտոմիա կամ պրոֆիլակտիկ հիստերէկտոմիա ընտրված ախտահարումներով պացիենտներիմոտ): Այդպիսի հանգամանքներում պետք է ջանքեր գործադրվեն, որպեսզի հնարավորինս արագ ստացվեն թեստավորման արդյունքները, ինչը թույլ կտա կատարել տեղեկացված որոշումների ընդունում: MMR ԻՀՔ կարող է կատարվել 48 ժամ կամ ավելի քիչ ժամանակահատվածում և համապատասխան կլինիկական կոնտեքստում, MMR սպիտակուցների պահպանված էքսպրեսիան կլինի Լինչի համախտանիշի դեմ: Հակառակը, MMR սպիտակուցների էքսպրեսիայի կորստի դեպքում անհրաժեշտ կլինի ճշտել հավելյալ կլինիկական տվյալներ, ընտանեկան անամնեզը, կատարել հետագա BRAF մուտացիայի թեստավորում, MLH1 մեթիլացման

թեստավորում: Բացի այդ, ԴՆԹ-ի MMR կարգավիճակը, կատարված MMR ԻՀՔ-ով կամ ԴՆԹ-ի MSI թեստավորմամբ, որպես ԿՌՔ-ի բոլոր տեսակների լավ կանխատեսիչ բիոմարկեր, պետք է ստացվի 10 օրվա ընթացքում:

13. **Կոլոռեկտալ քաղցկեղի բիոմարկերների մոլեկուլային և իմունահիստոքիմիական թեստավորումը պետք է կատարվի ժամանակին**, **հիմնվելով կլինիկական տվյալների վրա**, **ինստիտուցիոնալ ընդունված պրակտիկային համապատասխան**:

Նշում. Թեստի պատվիրումը կարող է առաջանալ յուրաքանչյուր դեպքում կամ բժշկական անձնակազմի սահմանած քաղաքականությամբ:

ԲիոմարկերներիմոլեկուլայինևԻՀՔթեստավորմանօգտագործումըգնալովշատանումէպացիենտներիվարմանգործում:
Կանխորոշիչբիոմարկերնավելիհաճախկիրառվումենհիվանդությանվաղփուլերումադյուվանտքիմիաթերապիայիօգտագործմանթիրախայինորոշմանկայացմանհամար: Նման քննարկումները պահանջում են թեստերի առկայություն ժամանակին, իսկ թերապիայի նախաձեռնելու ձգձգումները կապված են ավելի վատ արդյունքների հետ [127]: Կանխատեսիչբիոմարկերները պետք է որոշվեն ճիշտ ժամանակին՝ քիմիաթերապիայի թիրախային ընտրման և երկարաժամկետ բուժման պլանավորման համար, ինչպեսօրինակհակա-ԷԱԳՌ մոնոկլոնալ հակամարմիններով բուժման դեպքում: Պետք է խրախուսվեն ինստիտուցիոնալ քաղաքականությունները և գործառույթները, որոնք խրախուսում են համապատասխան մոլեկուլային և ԻՀՔ մարկերային փորձարկման արագ նախաձեռնությունը:

14. **Լաբորատորիաները պետք է ձեռնարկեն քաղաքականություն համոզվելու համար**, **որ առկա է մոլեկուլային թեստավորման հյուսվածային նմուշների արդյունավետ տեղադրումև օգտագործում**, **հատկապես փոքր նմուշների դեպքում**:

Առավել մատչելի դարձող մոլեկուլայինև ԻՀՔ թեստավորումների թիվըպացիենտների վարման գործընթացում գնալով շատանում է: Թեստերի մեծ մասն անց է կացվում ՖՖՊԼ նմուշների վրա, որն ավելի արդյունավետ է բիոպսիոն և հետվիրահատական նյութի պահպանման համար: Քաղցկեղային հյուսվածքը պետք է մշակվի լաբորատորիայում սահմանված գործելակարգի համաձայն, որը ներառում է նյութի հատման, ֆիքսացիայի, մշակման և պահպանման գործընթացների որակի հսկողությունը:

Լաբորատոր արձանագրությունները պետք է ներառեն փոքր նմուշների մշակման ընթացակարգեր, ինչպիսիք են, օրինակ, էնդոսկոպիկ կամ ասեղային բիոպսիաների նմուշները և մետաստատիկ ախտահարումների նուրբ ասեղային նմուշները (օրինակ լյարդից կամ թոքից): Խրախուսվում է յուրաքանչյուր հյուսվածքային կասետում հյուսվածքային ֆրագմենտների թվաքանակի սահմանափակումը: Հաստատված գործելակարգերով կարելի է սահմանել հետազոտման ենթակա հյուսվածքների քանակը, ինչը կարող է կանխել հետազոտման ենթակա հյուսվածքների ծախսը և նվազեցնել վերջնական արդյունքի ստացման ժամանակը, անհրաժեշտության դեպքում ապահովել իմունահիստոքիմիական հետազոտության կատարման համար առկա արխիվային հյուսվածքներ:

Խիստ կարևոր է նախ հայտնաբերել կասկածելի մետաստատիկ ԿՌՔ հյուսվածքը խիստ սահմանափակ և փոքր նմուշներում, օրինակ լյարդի բիոպտատում, հետո անցկացնել այլ հավելյալ հետազոտությունների հատուկ ներկման մեթոդներով: Հիվանդի անամնեզում առկա ԿՌՔ-ի փաստը կարող է սահմանափակել իմունահիստոքիմիական հետազոտության ուղղվածությունը: Անհրաժեշտ է ունենալ հաստատված լաբորատոր գործելակարգեր՝ հայտնաբերելու համար բարակ ասեղային բիոպսիայի ենթակա պացիենտներին՝ կանխատեսիչ մոլեկուլային բիոմարկերների գնահատման համար:

Լաբորատորիաները պետք է պահպանեն համապատասխան կատալոգներ և հյուսվածքների նմուշների, ախտորոշիչ սլայդների պահեստավորման այլ ձևեր, որոնք թույլ կտան կատարել քաղցկեղի նմուշների ռետրոսպեկտիվ հետազոտություն:

Խորհուրդը աջակցվում է 15 հետազոտություններով [128-142], ներառյալ ութ պրոսպեկտիվ կոհորտ հետազոտություններ [130-133, 136-138, 142] և յոթ ռետրոսպեկտիվ կոհորտ հետազոտություններ [128, 129, 134, 135, 139-141]:

15. **Փորձագիտական կոնսենսուս կարծիք –Հիվանդի բժշկական թիմի անդամները**, **այդ թվում պաթոլոգը**, **կարող են նախաձեռնել կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային բիոմարկերների թեստավորման պատվիրումը ինստիտուցիոնալ ընդունված գործունեությանը համապատասխան**:

Կոլոռեկտալ քաղցկեղով պացիենտների համար ճիշտ ժամանակին ախտորոշումը և բուժման նախաձեռնումը խիստ կարևոր է, ուստի ենթադրվում է, որ մոլեկուլային թեստվորումը պետք է պատվիրվի այնքան արդյունավետ, որքան հնարավոր է, ինստիտուցիոնալ ընդունված գործելակարգի և ուղեցույցերի համապատասխան: MSI թեստավորումը հաճախ պատվիրվում է ախտորոշման ժամանակ, հայտնաբերելու համար Լինչի համախտանիշով պացիենտներին, ադյուվանտ քիմիաթերապիայի կամ կանխատեսման նպատակով: Շատ գերատեսչություններ աշխատում են ալգորիթմներով, ապահովելու համար բոլոր ԿՌՔ-ների MMR անբավարարության գնահատումը, և որպես կանոն դա նախաձեռնվում է պաթոլոգի կողմից, երբ հիվանդի բուժման թիմի անդամների՝ ուռուցքաբանների, պաթոլոգների և այլոց կողմից միասնական հաստատվում է ախտորոշումը: Մոլեկուլային թեստավորումը, որը կատարվում է թիրախային թերապիայի ուղղորդման համար (օր. RAS), կարող է պատվիրել ավելի ուշ, քան առաջնային ախտորոշումը, օրինակ մետաստազների առկայության ժամանակ, այսպիսով գերատեսչությունները կարող են տարբերակել արդյո՞ք անհրաժեշտ է նախաձեռնել թեստավորում նախքան վիրահատական կամ բիոպսիոն նյութի նախնական ախտորոշումը, թե՞ պետք է սպասել մետաստատիկ ախտահարման փուլին՝ թիրախային բուժման համար: Հաճախ ուռուցքաբանները

պատվիրում են կանխատեսիչ մոլեկուլային թեստավորում, քանի որ նրանք պետք է ուղղորդեն բուժումը, սակայն որոշումը չի կարող որոշվել միայն ուռուցքաբանի կողմից, քանի որ պաթոլոգներն են հյուսվածքի պահպանման և փոփոխությունների ախտորոշման կարևոր օղակը: Քանի որ տարբեր գերատեսչություններ տարբերվում են իրենց պացիենտների բնույթով, միջոցներով, բաժանմունքների կազմակերպումով, կանոնակարգով, փոխհատուցման պայմաններով և գործելակարգերի նախասիրություններով, թեստավորման անցկացումը առաջնային ախտորոշման կամ մետաստատիկ ախտահարման փուլում պետք է համատեղ քննարկվի ուռուցքաբանների, պաթոլոգների, բժշկական պատասխանատուների, հիվանդանոցային հանձնաժողովների կողմից:

"Ռեֆլեքս" թեստավորումը, թեստավորման քաղաքականությունը, որը չի պահանջում կլինիկական պատվեր յուրաքանչյուր առանձին դեպքի համար, նպատակահարմար է, եթե համաձայնեցված է ԿՌՔ-ի թիմի կողմից որպես գերատեսչական հաստատված կարգադրություն և կարող է նպաստել՝ արագացնելու նմուշների մոլեկուլային թեստավորման հետևողական ընթացքը: Սակայն կարող են լինել հիվանդներ, որոնք որոշ կլինիկական հանգամանքներից ելնելով ենթակա չեն նպատակային թերապիայի, ուստի լավ համագործակցությունը բուժող թիմի և թեստավորող լաբորատոր թիմի միջև կարևոր է: Մասնավորապես, թեստավորման կարիք չունեն հիվանդության IV փուլում գտնվող, միայն պալիատիվ և հոսպիսային խնամքի կարիք ունեցող հիվանդները: Նույն կերպ, ռեֆլեքսային թեստավորում անցկացնող համակարգում պաթոլոգի և բուժող բժշկի միջև հաղորդակցությունը անհրաժեշտ է, օրինակ որպեսզի թեստավորումը չանցկացվի փոքր բիոպսիոն նյութի վրա, եթե սպասվում է վիրահատություն և ավելի մեծ վիրահատական նյութ, որն ավելի արդյունավետ է գնահատման առումով:

16. **Փորձագիտական կոնսենսուս կարծիք –Լաբորատորիաները**, **որոնք բուժական կանխատեսիչ մոլեկուլային թեստավորման համար կոլոռեկտալ քաղցկեղի նմուշներն ուղարկում են այլ լաբորատորիաներ**, **պետքէ նյութը մշակեն և ուղարկեն ռեֆերենս կենտրոններ ճիշտ ժամանակին**:

Նշում. Առաջարկվում է չափորոշիչ, որ նմուշների 90% պետք է ուղարկվի 3 աշխատանքային օրվա ընթացքում:

Կարևոր է տրամադրել մոլեկուլային թեստերի արդյունքները ճիշտ ժամանակին՝ յուրաքանչյուր հիվանդի համար ամենահարմար քաղցկեղի բուժման տարբերակը ընտրելու նպատակով: Բուժման նախաձեռնման հետաձգումը կապված է ավելի վատ արդյունքների հետ [127]: Այն լաբորատորիաների համար, որոնք չեն իրականացնում մոլեկուլային թեստավորում և/կամ իմունահիստոքիմիական հետազոտություն ԿՌՔ-ի բուժման ընտրության նպատակով, նմուշները պետք է ուղարկվեն ռեֆերենս կենտրոններ 3 աշխատանքային օրերի ընթացքում, սկսած այն օրվանից, երբ նյութը ստացվել է տվյալ լաբորատորիայում՝ ախտորոշման համար (օրինակ բիոպսիա կամ վիրահատական նյութ): Հիմնական հիմքերը հիմնված են սովորական աշխատանքի արդյունքում հյուսվածքների վերամշակման վրա: Գործնականում ամենաերկարատևը մեծ վիրահատական նյութի մշակումն է, օրինակ կոլէկտոմիայի: Հնարավոր մոտեցումներից մեկն էլ կարող է լինել մակրոսկոպիկ հատման ժամանակ մոլեկուլային թեստավորման համար հյուսվածքային բլոկի ստացումը, կարող են օգտագործվել հյուսվածքային հատույթների ստացման մոլեկուլային գործելակարգերը, ինչը թույլ կտա ուղարկել նմուշները երրորդ աշխատանքային օրը: ԿՌՔ-ի RAS մոլեկուլային թեստավորման այս ժամանակահատվածը նշված է նաև Միացյալ թագավորության ախտորոշիչ խմբի ուղեցույցում [126]:

Լաբորատորիաները պետք է զարգացնեն գրավոր քաղաքականություն՝ որպես որակի ապահովման ծրագրի մի մաս, վերահսկելու բոլոր քաղցկեղների բուժման և կանխատեսման բիոմարկերների շրջանառության ժամկետները:

17. **Փորձագիտական կոնսենսուս կարծիք–Ախտաբանը պետք է գնահատի հետազոտման ենթակա նմուշը**, **որպեսզի ապահովի հյուսվածքի համապատասխանություն՝ որակի**, **քանակի**, **չարորակ բջիջների չափաբաժնի առումով**: **Նմուշի համապատասխանության մասին պետք է կատարվի գրառում եզրակացության մեջ**:

Շատ կարևոր է, որ մոլեկուլային թեստավորման համար բլոկ ընտրելիս պաթոլոգը վստահ լինի հետազոտման մեթոդիև գնահատման ենթակա նմուշի մեջ անհրաժեշտ չափաբաժնով ուռուցքային բջիջների առկայության մեջ: Գնահատման ենթակա հյուսվածքների ընդհանուր քանակը նշանակալի է երկու առումով: Առաջինը, հատված ուռուցքի քանակը պետք է քանակական առումով բավարար լինի ամբողջ ուռուցքի վերաբերյալ ամբողջական տեղեկատվություն ապահովելու տեսակետից: Մինչդեռ վերջին փաստերը ցույց են տալիս, որ որոշ գեներ շարունակում են զարգանալ ուռուցքի առաջընթացի ժամանակ, առաջ բերելով հիմնական ուռուցքի գենետիկ հետերոգենություն:Արդյունքում ԿՌՔ-ի այդ կարևոր ուղղորդող մուտացիաները սովորաբար, սակայն ոչ միշտ, հոմոգեն են ամբողջ ուռուցքային հյուսվածքում: Հետազոտության համար անհրաժեշտ ուռուցքային հյուսվածքի քանակը ամեն դեպքում կարող է տարբեր լինել մասնավոր դեպքերում, և տարբերվել տեղեկատվության, գիտելիքների, կոնկրետ հյուսվածքի համար անհրաժեշտ հետազոտման մեթոդից կախված: Ուռուցքային ԴՆԹ-ի նվազագույն անհրաժեշտ չափաբաժինը ուռուցքային հյուսվածքում որոշվում է տվյալ դեպքի համար ընտրված անալիտիկ մեթոդի զգայունությամբ:

Չարորակ բջիջների քանակը (ի հակադրում ուռուցքի հետ առնչվող ոչ ուռուցքայինների, օրինակ հենքի ֆիբրոզ, էնդոթելային բջիջներ, բորբոքային ներսփռանք) պետք է գնահատել հնարավորինս ճշգրիտ և արձանագրել: Այս գնահատումը շատ հեշտությամբ կատարվում է գնահատված ենթակա դաշտում համեմատելով բորբոքային բջջային կորիզների մասնաբաժինը ոչ ուռուցքային բջիջների կորիզների հետ [143]:Հասկանալով, որ որոշակի գենում մուտացիայի ենթարկված ալելների թիվը կարող է առկա լինել դիպլոիդ ուռուցքային բջիջների ալելների կեսում, 50% ուռուցքային բջիջներ պարունակող օջախը պետք է ունենա մուտանտ ալելների 25% ֆրակցիա, մի արժեք, որը մոտ է հետազոտման մեթոդի անալիտիկ զգայունությանը:Այսպիսով, մինչդեռ մոլեկուլային մեթոդների բազմազանությունը կարող է օգտագործվել

հյուսվածքային նմուշի գնահատման համար, շատ ավելի կարևոր է ճիշտ գնահատել հյուսվածքում ուռուցքային բջիջների համամասնության և քանակության ապահովումը: Ախտաբանի կողմից հյուսվածքի գնահատումը պետք է ապահովի նաև մեռուկացած և դեգեներատիվ փոփոխություններով հյուսվածքների բացառումը մոլեկուլային թեստավորման համար ընտրված նմուշներում, քանի որ այդ ախտաբանական փոփոխությունները կարող են հանգեցնել սխալ արդյունքի: Բիոմարկերների թեստավորման համար ընտրված նմուշներում մեռուկի ցանկացած չափաբաժնի առկայությունը պետք է գնահատվի և արձանագրվի:

18. **Փորձագիտական կոնսենսուս կարծիք –Լաբորատորիաները պետք է օգտագործեն կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային թեստավորման այնպիսի մեթոդներ**, **որոնք կարող են հայտնաբերել մուտացիաներն այնպիսի նմուշներում**, **որտեղ մուտանտ ալելների հաճախականությունը առնվազն** 5% **է**, **հաշվի առնելով հետազոտության անալիտիկ զգայունությունը(օրինակ դետեկցիայի սահմանափակում**) **և ուռուցքի հարստացումը** (**օրինակ միկրոհատումներ**):

Նշում. Խորհուրդ է տրվում առնվազն երկու անգամ ստուգել թեստավորման ենթակա նմուշներում ուռուցքային բջիջների նվազագույն քանակը:

Քանի որ մոլեկուլային մարկերների թեստավորման արդյունքների ճշգրտությունը կախված է ինչպես հետազոտվող նյութում ուռուցքային բջիջների պարունակությունից, այնպես էլ ոչ մուտացված ալելների ֆոնին մուտացվածներին հայտնաբերելու հետազոտության զգայունությունից, ենթադրվում է, որ լաբորատորիաները պետք է սահմանեն նվազագույն անհրաժեշտ ուռուցքային բջիջների քանակը որպես նմուշների պահանջի բաղադրիչ: Խորհուրդ է տրվում, որ ախտաբանը հետազոտի բոլոր դեպքերը՝ ուռուցքային բջիջների պարունակության և քանակության գնահատման համար: Եթե որևէ մասնավոր հետազոտություն ունի մուտանտ ալելների հայտնաբերման 5%-ից ցածր սահմանափակում, ապա հետազոտման ենթակա նմուշում ուռուցքային բջիջները պետք է կազմեն առնվազն 10%, այդ ուռուցքներում հետերոզիգոտ մուտացիաների հուսալի հայտնաբերման համար:5% - և ցածր առկայության դեպքում կարող են

օգտագործվել այնպիսի մեթոդներ, ինչպիսիք են պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան, պիրոսեկվենսիան և այլն [130, 137, 138, 142]:

Այս խորհուրդն աջակցություն է ստանում չորս պրոսպեկտիվ կոհորտ [130, 137, 138, 142] և երկու ռետրոսպեկտիվ կոհորտ հետազոտություններով[102, 144]: Ուսումնասիրություններից ոչ մեկը չուներ մեթոդաբանական թերություններ, որոնքմտահոգություն կստեղծենդրանց արդյունքների վերաբերյալ:

19. **Փորձագիտական կոնսենսուս կարծիք –Կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային թեստավորման արդյունքները պետք է հասանելի լինեն հնարավորինս անհապաղ, բուժական որոշումներ կայացնելու նպատակով, ինչպես կանխատեսիչ, այնպես էլ կանխորոշիչ**:

Նշում. ենթադրվում է, որ եզրակացությունների 90%-ը պետք է հասանելի լինի նյութը մոլեկուլային ախտորոշիչ լաբորատորիա ընդունելուց հետո առնվազն 10 աշխատանքային օրվա ընթացում:

Կոլոռեկտալ քաղցկեղով պացիենտների ԷԱԳՌ-ի մուտացիայով պայմանավորված ախտաբանական ուղու բացակայության պայմաններում համակցված քիմիաթերապիան, այդ թվում հակա-ԷԱԳՌ, կարող է կապված լինել ապրելունակության բարձրացման հետ: KRAS և NRAS մուտացիաների առկայության պարագայում հակա-ԷԱԳՌ թերապիան էական բուժական արդյունք չի ցուցաբերում [44]: ԿՌՔ-ի երկրորդ փուլում գտնվող պացիենտների մոտ MMR անկատարությունը հանդիսանում է լավ կանխատեսիչ գործոն և հայտնաբերում է այն պացիենտներին, որոնց համար 5-ֆլյուորոուրացիլային ադյուվանտ թերապիան անօգուտ է [145, 146]: MMR դեֆիցիտի կամ BRAF p.V600E մուտացիայի առկայությունը առաջընթաց ԿՌՔ-ի դեպքում ունի կանխատեսիչ կարևորություն [54]:

Ապացուցողականության վրա հիմնված հրատարակումների բացակայության պայմաններում փորձագիտական կոնսենսուս կարծիք է, որ վերը նշված արդյունքները, անկախ փորձարկման մեթոդներից, լինեն հասանելի կլինիկական թիմինհետազոտության պատվիրումից հետո երկու շաբաթվա (10 աշխատանքային

օրերի)ընթացքում: 10 աշխատանքային օրերը չեն ներառում նյութը մինչ լաբորատորիա հասնելը մշակման ժամանակահատվածը:

Այս խորհուրդն աջակցություն է ստանում մեկ կույր, վերահսկվող հետազոտությամբ[44]:

20. **Փորձագիտական կոնսենսուս կարծիք – Կոլոռեկտալ կարցինոմայի մոլեկուլային թեստավորման եզրակացությունը պետք է պարունակի արդյունքներ և մեկնաբանություններ բաժինները և լինի հեշտ հասկանալի ուռուցքաբաններիև ախտաբանների համար**:

Մոլեկուլային թեստավորման արդյունքների եզրակացությունները գնալով ավելի են բարդանում, քանի որ ի հայտ են գալիս սոմատիկ տարբերակների մասին նոր տեղեկատվություն և կլինիկական գործառություն: Կլինիցիստները ցանկանում են եզրակացություն, որը հեշտությամբ հասկանալի է և տալիս է համապատասխան կլինիկական տեղեկատվություն՝ հակիրճ, ճշգրիտ և մանրակրկիտ: Եզրակացությունները պետք է ընդգրկեն և՛ ԴՆԹ-ի, և՛ սպիտակուցների մասին տեղեկատվություն: Միայն կոդոնների դրական լինելու մասին տեղեկատվություն հայտնելը բավարար չէ (օրինակ դրական KRAS կոդոն 12-ի համար): Պետք է օգտագործել Մարդու Գենոմի Տարբերակների Միության դասակարգումը, համադրելով պատմական այլ դասակարգումների հետ [122, 147]:

21. **Խիստ խորհուրդ – Լաբորատորիաները պետք է ընդգրկեն կոլոռեկտալ քաղցկեղի բիոմարկերների մոլեկուլային թեստավորման մեթոդները իրենց լաբորատոր զարգացման բոլոր ծրագրերում**, **ներդնեն զարգացման ծրագրերի որակի համապատասխան հսկողություն**, **որն անհրաժեշտ է համոզվելու համար**, **որ մշակման**, **թեստավորման և եզրակացությունների տրման բոլոր քայլերը կատարվում են հետևողականորեն**: **Մասնավորապես**, **կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային թեստավորում իրականացնող լաբորատորիաները պետք է մասնակցեն պաշտոնական թեստավորման ծրագրերին**, **հնարավորության դեպքում նաև այլ ծրագրերի**:

Մասնագիտական թեստավորումը առհասարակ լաբորատորիայի որակի հսկողության կարևոր բաղադրիչն է և տվյալ պարագայում ընդգրկված է ԿՌՔ-ի ուղեցույցում: Այն ներառում է ինչպես մուտացիոնալ, այնպես էլ իմունահիստոքիմիական թեստավորումները:Մասնագիտական թեստավորումներին մասնակցությունը թույլ է տալիս գնահատել և համեմատել թեստավորման իրականացումը այլ լաբորատորիաների և տեխնոլոգիաների հետ, հայտնաբերել կատարման ճշգրտությունը և հուսալիությունը [150]:

ՔՆՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐ և ԶԱՐԳԱՑՈՂ ԲԻՈՄԱՐԿԵՐՆԵՐ

Այս ուսումնասիրության մեջ ընդգրկված հետազոտությունների մեծ մասը կատարվել են իմունահիստոքիմիական մեթոդով: Իմունահիստոքիմիան արժեքավոր է պաթոլոգիայի լաբորատորիաներում լայնատարած հասանելիության առումով, սակայն ունի սսահմանափակ քանակական հնարավորություններ ստանդարտիզացիայի համար և ենթակա է զգալի միջհետազոտականփոփոխականության: Սոլիդ ուռուցքներում թեստավորվող քանակական հետազոտությունների (գենային էքսպրեսիա, միկրոՌՆԹ էքսպրեսիա, մեթիլացման մակարդակ և այլն) խնդիրը առաջանում է հյուսվածքի ներքին խառը բնույթի պատճառով՝ ուռուցքի և ոչ ուռուցքային բաղադրիչի էական փոփոխականությամբ պայմանավորված:

Վերջերս մեծ հետաքրքրություն են առաջացել ոչ ինվազիվ կանխատեսիչ և /կամ բուժական կանխորոշիչ բիոմարկերների մոլեկուլային թեստավորումը, օրինակ շրջանառող ուռուցքային բջիջների կամ շրջանառող կորիզաթթուների, կամ ազատ կորիզաթթուների թեստավորումը շիճուկում: Սա նշված է որպես ″հեղուկ բիոպսիա″ [152]: Ընդհանուր առմամբ կոլոռեկտալ քաղցկեղի մոլեկուլային բիոմարկերները փորձարկվել են ″հեղուկ բիոպսիայի″նմուշների վրա և խոստումնալից են, սակայն սպասում են հետագա վավերացման:

Ընթացիկ տեղեկատվությունների համաձայն MMR- ի կարգավիճակը կարող է ունենալ

կանխատեսիչ արժեք որոշ դեպքերում, հատկապես հիվանդության առաջընթաց փուլում գտնվող պացիենտների, որոնց համար ենթադրվում է հակա-PD-1/PDL1 բուժում [68, 69]:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ապացուցողականությունն աջակցում է ԷԱԳՌ-ի ախտաբանական ուղու սպեցիֆիկ գենների մոլեկուլային թեստավորումը, քանի որ դրանք ապահովում են կլինիկորեն գործածվող տեղեկատվություն ԿՌՔ-ով պացիենտների թիրախային բուժման համար հակա-ԷԱԳՌ մոնոկլոնալ հակամարմիններով: Որոշ բիոմարկերներում առկամուտացիաներն ունեն հստակ կանխորոշիչ արժեք (BRAF, MMR), առնվազն երկուսը (KRAS և NRAS) ունեն համեմատաբար խիստ ապացուցողականություն որպես բացասական կանխատեսիչներ հակա-ԷԱԳՌ բուժման իրականացման համար և պետք է օգտագործվեն բուժման ուղղորդման նպատարկով: BRAF մուտացիաները հետևողականորեն կապված են մետաստատիկ ԿՌՔ-ի վատթարագույն ելքի հետ, ներառյալ կրկնումները ադյուվանտ թերապիայից հետո: Տեղայնացված ԿՌՔ-ով և dMMR ունեցող հիվանդներն ունեն հիվանդության բարենպաստ ելք: Ընթացիկ տեղեկատվությունների համաձայն MMR-ի կարգավիճակը կարող է ունենալ կանխատեսիչ արժեք որոշ դեպքերում, հատկապես հիվանդության առաջընթաց փուլում գտնվող պացիենտների, որոնց համար ենթադրվում է հակա-PD-1/PDL1 բուժում: Կանխատեսիչ և կանխարգելիչ մոլեկուլային բիոմարկերների մոլեկուլային թեստավորման համար լաբորատոր մոտեցումներիգործարկումն ընդգրկում է թեստիընտրություն, փորձարկվող նմուշների տեսակ, ժամանակի որոշում,թեստերի պատվիրում և փորձարկման արդյունքների տրման ժամանակ:

Որոշ այլընտրանքային տեխնիկական մոտեցումներ կարող են արդյունավետ լինել և կիրառվել այնքան ժամանակ, քանի դեռ փորձարկման առանձնահատկությունը և զգայունությունը համապատասխանում են կլինիկական կարիքներին:

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Հայաստանի ախտաբանության բնագավառում լաբորատոր ծառայություններ մատուցող հաստատություններում տվյալ ուղեցույցերի ներդրումը պետք է կրի համակարգված բնույթ: Անհրաժեշտ է մշակել համապատասխան գործելակարգեր, որոնք կլինեն համահունչ ինչպես արդի ուղեցույցայինխորհուրդներին, այնպես էլ տեղային կադրային և տեխնիկական հնարավորություններին: Աշխատանքային խմբի անդամների կարծիքով ներդրման հնարավոր խոչընդոտներից են.

- **Գործող լիցենզավորված լաբորատորիաների խիստ տարբեր տեխնիկական հագեցվածությունը**
- **Կադրերի սակավաթիվ լինելը**
- **Առկա կադրերի մեծամասնության՝ պատշաճ և ժամանակակից շարունակական կրթության բացակայությունը**
- **"Ախտաբան-կլինիցիտ արդյունավետ փոխհամագործակցության բացակայությունը**, **էլեկտրոնային բժշկության և համապատասխան կլինիկական տեղեկատվության հասանելիության դժվարությունը ախտաբանի համար**:

Առաջարկվող աուդիտի ցուցանիշն է.

- **Բուժհաստատությունում ռեգուլյար ախտաբանական քննարկումների/կլոր սեղանների առկայությունը**

Գրականության ցանկ

1. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. NCCN task force report: evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2011;9(suppl 5):S1–S33.

2. Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong? J Clin Oncol. 2010;28:4668–4670. doi 10.1200/JCO.2010.29.3407.

3. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol. 2010;11:753–762. doi 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.

4. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, et al. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol. 2011;12:594–603. doi 10.1016/S1470-2045(10)70209-6.

5. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of Lynch syndrome. Gastroenterology. 2015;149:777–782. doi10.1053/j.gastro. 2015.07.036.

6. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. Eur J Cancer. 2009;45:1890–1896. doi 10. 1016/j.ejca.2009.04.018.

7. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, et al. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. Eur J Cancer. 2010;46:2788–2798. doi 10.1016/j.ejca.2010. 05.009.

8. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. Clin Cancer Res. 2012;18:6531– 6541. doi 10.1158/1078-0432.CCR-12-0605.

9. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.

10. National Health and Medical Research Council. A guide to the development, implementation and evaluation of clinicl practice guidelines. 1999.

https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp.30. pdf. Accessed March 23, 2016.

11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924–926. doi 10.1136/bmj.39489.470347.

12. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol. 2015;26:13–21. Doi 10.1093/annonc/mdu378.

13. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol. 2011;28(suppl 1):S310–S317. doi 10. 1007/s12032-010-9760-4.

14. Modest DP, Brodowicz T, Stintzing S, et al. Impact of the specific mutation in KRAS codon 12 mutated tumors on treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer receiving cetuximab-based first-line therapy: a pooled analysis of three trials. Oncology. 2012;83:241–247. doi 10.1159/ 000339534.

15. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2011; 26:823–833. doi 10.1007/s00384-011-1149-0.

16. Zhou SW, Huang YY, Wei Y, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a metaanalysis. PLoS One. 2012;7:e50925. doi 10.1371/journal.pone.0050925.

17. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008;359: 1757–1765. doi 10.1056/NEJMoa0804385.

18. Adelstein BA, Dobbins TA, Harris CA, et al. A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of

partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2011;47:1343–1354. doi 10.1016/j.ejca.2011.03.031.

19. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. J Clin Oncol. 2009;27:2091–2096. doi 10.1200/JCO.2009.21.9170.

20. Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, et al. Concordance of predictive markers for EGFR inhibitors in primary tumors and metastases in colorectal cancer: a review. Oncologist. 2011;16:1239–1249. doi 10.1634/theoncologist. 2011-0024.

21. Chen J, Ye Y, Sun H, et al. Association between KRAS codon 13 mutations and clinical response to anti-EGFR treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from a meta-analysis. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71:265–272. doi 10.1007/s00280-012-2005-9.

22. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, et al. Systematic review: antiepidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. Ann Intern Med. 2011;154:37–49. doi 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00006.

23. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. JAMA. 2010;304:1812– 1820. doi 10.1001/jama.2010.1535.

24. Health Quality Ontario. KRAS testing for Anti-EGFR therapy in advanced colorectal cancer: an evidence-based and economic analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2010;10:1–49.

25. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, et al. The clinical effectiveness and costeffectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and

part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2013;17:1–237.

26. Ibrahim EM, Zekri JM, Bin Sadiq BM. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. Int J Colorectal Dis. 2010;25:713–721. doi 10.1007/s00384-010-0927-4.

27. Jiang Z, Li C, Li F, et al. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis. PLoS One. 2013;8:e56205. doi 10.1371/journal.pone. 0056205.

28. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G Jr. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;70: 231–238. doi 10.1007/s00280-012-1898-7.

29. Lin AY, Buckley NS, Lu AT, et al. Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer. 2011;10:63–69. doi 10.3816/CCC.2011.n.009.

30. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k- RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-smallcell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol. 2008;9:962– 972. doi 10.1016/S1470-2045(08)70206-7.

31. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. Clinical impact of antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. Cancer. 2012;118:1523–1532. doi 10.1002/cncr. 26460.

32. Mao C, Huang YF, Yang ZY, et al. KRAS p.G13D mutation and codon 12 mutations are not created equal in predicting clinical outcomes of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer. 2013;119:714–721. doi 10.1002/cncr.27804.

33. Mao C, Yang ZY, Hu XF, et al. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23:1518–1525. doi 10.1093/annonc/mdr464.

34. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2012;27:997–1004. doi 10.1007/s00384-012-1438-2.

35. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, et al. KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a pooled analysis of 12 published trials. Med Oncol. 2013;30:650. doi 10.1007/s12032- 013-0650-4.

36. Qiu LX, Mao C, Zhang J, et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. Eur J Cancer. 2010;46:2781–2787. doi 10.1016/j. ejca.2010.05.022.

37. Ren J, Li G, Ge J, et al. Is K-ras gene mutation a prognostic factor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2012;55:913–923. doi 10.1097/DCR.0b013e318251d8d9.

38. Tsoukalas N, Tzovaras AA, Tolia M, et al. Meta-analysis of the predictive value of KRAS mutations in treatment response using cetuximab in colorectal cancer. J BUON. 2012;17:73–78.

39. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2012;38:618–625. doi 10.1016/j.ctrv.2011.11.002.

40. Yang ZY, Shen WX, Hu XF, et al. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. J Hematol Oncol. 2012;5:52. doi 10.1186/1756-8722-5-52.

41. Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis. Int J Colorectal Dis. 2011;26:1025–1033. doi 10.1007/s00384-011-1197-5.

42. Ross JS. Clinical implementation of KRAS testing in metastatic colorectal carcinoma: the pathologist's perspective. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:1298– 1307. doi 10.5858/arpa.2011-0478-RA.

43. Bando H, Yoshino T, Shinozaki E, et al. Simultaneous identification of 36 mutations in KRAS codons 61 and 146, BRAF, NRAS, and PIK3CA in a single reaction by multiplex assay kit. BMC Cancer. 2013;13:405. doi 10.1186/1471- 2407-13-405.

44. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369:1023–1034. Doi 10.1056/NEJMoa1305275.

45. Etienne-Grimaldi MC, Mahamat A, Chazal M, et al. Molecular patterns in deficient mismatch repair colorectal tumours: results from a French prospective multicentric biological and genetic study. Br J Cancer. 2014;110:2728–2737. Doi 10.1038/bjc.2014.213.

46. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2015;33:692–700. doi 10.1200/JCO.2014.59.4812.

47. Xu Q, Xu AT, Zhu MM, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a meta-analysis. J Dig Dis. 2013; 14:409–416. doi 10.1111/1751-2980.12063].

48. Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8:e65995. doi 10.1371/journal.pone.0065995.

49. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). Curr Protoc Hum Genet. 2008; Chapter 10:Unit 10.11.

50. Lin JS, Webber EM, Senger CA, et al. Systematic review of pharmacogenetic testing for predicting clinical benefit to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. Am J Cancer Res. 2011;1:650–662.

51. Mao C, Liao RY, Qiu LX, et al. BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a metaanalysis.Mol Biol Rep. 2011;38:2219–2223. doi 10.1007/s11033-010-0351-4.

52. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. J Med Genet. 2012;49:151–157. doi 10.1136/jmedgenet-2011-100714].

53. Cui D, Cao D, Yang Y, et al. Effect of BRAF V600E mutation on tumor response of anti-EGFR monoclonal antibodies for first-line metastatic colorectal cancer treatment: a meta-analysis of randomized studies. Mol Biol Rep. 2014;41: 1291–1298 doi 10.1007/s11033-013-2974-8.

54. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. J Natl Cancer Inst. 2013;105:1151–1156. doi 10.1093/jnci/djt173.

55. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2015;112:1888– 1894. doi 10.1038/bjc.2015.173.

56. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16:1306– 1315. doi 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.

57. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al. Phase 1-2 trial of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) plus MEK inhibitor trametinib (T) in BRAF V600 mutant colorectal cancer (CRC): updated efficacy and biomarker analysis [ASCO meeting abstract 3517]. J Clin Oncol.

2014;32:5s. http://meetinglibrary.asco. org/content/131743-144. Accessed November 18, 2016.

58. Bendell JC, Atreya CE, Andr´e T. Efficacy and tolerability in an open-label phase I/II study of MEK inhibitor trametinib (T) BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in combination in patients (pts) with BRAF V600E mutated colorectal cancer (CRC) [ASCO meeting abstract 3515]. J Clin Oncol. 2014;32:5s. http://meetinglibrary.asco.org/content/131642-144. Accessed November 18, 2016.

59. Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Dual inhibition of MEK and PI3K pathway in KRAS and BRAF mutated colorectal cancers. Int J Mol Sci. 2015;16: 22976–22988. doi 10.3390/ijms160922976.

60. Taieb J, Zaanan A, Le Malicot K, et al. Prognostic effect of BRAF and KRAS mutations in patients with stage III colon cancer treated with leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin with or without cetuximab: a post hoc analysis of the PETACC-8 trial [published online January 14, 2016]. JAMA Oncol. doi 10.1001/ jamaoncol.2015.5225.

61. Barras D. BRAF mutation in colorectal cancer: an update. Biomark Cancer. 2015;7:9–12. doi 10.4137/BIC.S25248.

62. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:1269–1277. doi 10.5858/arpa.2011-0035-RA.

63. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in lynch syndrome. Fam Cancer. 2013;12:229–240. doi 10.1007/s10689-013-9615-1.

64. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J Med. 2006;354: 261–269. doi 10.1056/NEJMoa052627.

65. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut. 2013;62:812–823. doi 10.1136/gutjnl-2012-304356.

66. Funkhouser WK Jr, Lubin IM, Monzon FA, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn. 2012;14:91–103. doi 10.1016/j.jmoldx.2011.11.001.

67. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA. Implications of mismatch repairdeficient status on management of early stage colorectal cancer. J Gastrointest Oncol. 2015;6:676–684.

68. Diaz LA Jr, Le DT. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med. 2015;373:1979. doi 10.1056/NEJMc1510353.

69. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatchrepair deficiency. N Engl J Med. 2015;372:2509–2520. [PMC][10.1056/ NEJMoa1500596.

70. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer [ASCO meeting abstract 103]. J Clin Oncol. 2016;34. http://meetinglibrary.asco.org/content/167415-176. Accessed November 18, 2016.

71. Yang ZY, Wu XY, Huang YF, et al. Promising biomarkers for predicting the outcomes of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a systematic review with meta-analysis. Int J Cancer. 2013;133:1914–1925 doi 10.1002/ijc. 28153.

72. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2015;51:587–594. doi 10.1016/j.ejca.2015. 01.054.

73. Wu S, Gan Y, Wang X, et al. PIK3CA mutation is associated with poor survival among patients with metastatic colorectal cancer following anti-EGFR monoclonal antibody therapy: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2013; 139:891–900. doi 10.1007/s00432-013-1400-x.

74. Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer—results from NCIC CTG/AGITG CO.17. Clin Cancer Res. 2014;20:744– 753. doi 10.1158/1078-0432.CCR-13-0606.

75. Liao X, Morikawa T, Lochhead P, et al. Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review. Clin Cancer Res. 2012;18:2257–2268. [doi 10.1158/1078-0432.CCR-11-2410.

76. Ogino S, Liao X, Imamura Y, et al. Predictive and prognostic analysis of PIK3CA mutation in stage III colon cancer intergroup trial. J Natl Cancer Inst. 2013;105:1789–1798. doi 10.1093/jnci/djt298.

77. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, et al. PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. J Clin Oncol. 2009;27:1477–1484. doi 10.1200/JCO.2008.18.6544.

78. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet. 2007;369:1603–1613. doi 10.1016/S0140-6736(07)60747-8.

79. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, et al. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 2007;99: 608–615. doi 10.1093/jnci/djk132.

80. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. Gastroenterology. 2008;134:21–28. doi 10.1053/j.gastro.2007.09.035.

81. Domingo E, Church DN, Sieber O, et al. Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2013;31:4297–4305. doi 10.1200/JCO.2013.50.0322.

82. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. N Engl J Med. 2012;367:1596–1606. doi 10.1056/NEJMoa1207756.

83. Kothari N, Kim R, Jorissen RN, et al. Impact of regular aspirin use on overall and cancer-specific survival in patients with colorectal cancer harboring a PIK3CA mutation. Acta Oncol. 2015;54:487–492. doi 10.3109/0284186X.2014. 990158.

84. Berg M, Danielsen SA, Ahlquist T, et al. DNA sequence profiles of the colorectal cancer critical gene set KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53 related toage at disease onset. PLoS One. 2010;5:e13978. doi 10.1371/journal.pone. 0013978.

85. Shen Y, Yang J, Xu Z, et al. Phosphatase and tensin homolog expression related to cetuximab effects in colorectal cancer patients: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2012;18:2712–2718. doi 10.3748/wjg.v18.i21.2712.

86. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Loss of PTEN expression as a predictor of resistance to anti-EGFR monoclonal therapy in metastatic colorectal cancer: evidence from retrospective studies. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69: 1647–1655. doi 10.1007/s00280-012-1886-y.

87. Nassif NT, Lobo GP,Wu X, et al. PTEN mutations are common in sporadic microsatellite stable colorectal cancer. Oncogene. 2004;23:617–628. doi 10. 1038/sj.onc.1207059.

88. Sawai H, Yasuda A, Ochi N, et al. Loss of PTEN expression is associated with colorectal cancer liver metastasis and poor patient survival. BMC Gastroenterol. 2008;8:56. doi 10.1186/1471-230X-8-56.

89. Lin MS, Huang JX, Chen WC, et al. Expression of PPARgamma and PTEN in human colorectal cancer: an immunohistochemical study using tissue microarray methodology. Oncol Lett. 2011;2:1219–1224.

90. Li XH, Zheng HC, Takahashi H, et al. PTEN expression and mutation in colorectal carcinomas. Oncol Rep. 2009;22:757–764.

91. Colakoglu T, Yildirim S, Kayaselcuk F, et al. Clinicopathological significance of PTEN loss and the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in sporadic colorectal neoplasms: is PTEN loss predictor of local recurrence? Am J Surg. 2008;195:719–725. doi 10.1016/j.amjsurg.2007.05.061.

92. Eklof V, Wikberg ML, Edin S, et al. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. Br J Cancer. 2013;108:2153–2163. Doi 10.1038/bjc.2013.212.

93. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Prognostic impact and the relevance of PTEN copy number alterations in patients with advanced colorectal cancer (CRC) receiving bevacizumab. Cancer Med. 2013;2:277–285. doi 10. 1002/cam4.75.

94. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. Br J Cancer. 2007;97: 1139–1145. doi 10.1038/sj.bjc.6604009.

95. Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2009;20:84–90. doi 10.1093/annonc/mdn541.

96. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. Cancer Res. 2009;69:1851–1857. doi 10.1158/0008-5472.CAN-08-2466.

97. Negri FV, Bozzetti C, Lagrasta CA, et al. PTEN status in advanced colorectal cancer treated with cetuximab. Br J Cancer. 2010;102:162–164. Doi 10.1038/sj.bjc.6605471.

98. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J Clin Oncol. 2009;27:5924–5930. doi 10.1200/JCO. 2008.21.6796.

99. Tol J, Dijkstra JR, Klomp M, et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. Eur J Cancer. 2010;46:1997–2009. doi 10.1016/j.ejca.2010.03.036.

100. Ulivi P, Capelli L, Valgiusti M, et al. Predictive role of multiple gene alterations in response to cetuximab in metastatic colorectal cancer: a single center study. J Transl Med. 2012;10:87 doi 10.1186/1479-5876-10-87.

101. Cejas P, Lopez-Gomez M, Aguayo C, et al. Analysis of the concordance in the EGFR pathway status between primary tumors and related metastases of colorectal cancer patients: implications for cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets. 2012;12:124–131. doi 10.2174/156800912799095162.

102. Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. J Clin Oncol. 2012;30:2956– 2962. doi 10.1200/JCO.2011.38.2994.

103. Lee KH, Kim JS, Lee CS, et al. KRAS discordance between primary and recurrent tumors after radical resection of colorectal cancers. J Surg Oncol. 2015; 111:1059–1064. doi 10.1002/jso.23936.

104. Aisner DL, Deshpande C, Baloch Z, et al. Evaluation of EGFR mutation status in cytology specimens: an institutional experience. Diagn Cytopathol. 2013;41:316–323. doi 10.1002/dc.21851.

105. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:828–860. doi 10.5858/arpa.2012- 0720-OA.

106. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Sci Transl Med. 2014;6: 224ra224.

107. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988. 42 CFR §493.1351-1495 (1992).

108. Sakai K, Tsurutani J, Yamanaka T, et al. Extended RAS and BRAF mutation analysis using next-generation sequencing. PLoS One. 2015;10:e0121891. Doi 10.1371/journal.pone.0121891.

109. Salto-Tellez M, Gonzalez de Castro D. Next-generation sequencing: a change of paradigm in molecular diagnostic validation. J Pathol. 2014;234:5–10. doi 10.1002/path.4365.

110. Cottrell CE, Al-Kateb H, Bredemeyer AJ, et al. Validation of a nextgeneration sequencing assay for clinical molecular oncology. J Mol Diagn. 2014; 16:89–105. doi 10.1016/j.jmoldx.2013.10.002.

111. Clinical laboratory improvement amendments of 1988. 42 CFR §493.1253 (2003).

112. College of American Pathologists. CAP laboratory accreditation checklists. http://www.cap.org/apps/cap.portal. Accessed November 18, 2016.

113. Clinical and Laboratory Standards Institute. Establishing molecular testing in clinical laboratory environments, approved guideline (MM19-A). Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2011.

114. Halling KC, Schrijver I, Persons DL. Test verification and validation for molecular diagnostic assays. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:11–13. doi 10. 5858/arpa.2011-0212-ED.

115. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Solid Tumors (Nonhematological Neoplasms). (MM23-ED 1). Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2015.

116. Ogino S, Gulley ML, den Dunnen JT, et al. Standard mutation nomenclature in molecular diagnostics: practical and educational challenges. J Mol Diagn. 2007;9:1–6. doi 10.2353/jmoldx.2007.060081.

117. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell. 1993; 75:1027–1038.

118. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. Nature. 1994;368:258–261. doi 10.1038/368258a0.

119. Liu B, Nicolaides NC, Markowitz S, et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability. Nat Genet. 1995;9:48– 55. doi 10.1038/ng0195-48.

120. Gologan A, Sepulveda AR. Microsatellite instability and DNA mismatch repair deficiency testing in hereditary and sporadic gastrointestinal cancers. Clin Lab Med. 2005;25:179–196. [doi 10.1016/j.cll.2004.12.001.

121. Fitzgibbons PL, Bradley LA, Fatheree LA, et al. Principles of analytic validation of immunohistochemical assays: guideline from the College of American Pathologists Pathology

and Laboratory Quality Center. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:1432–1443. doi 10.5858/arpa.2013-0610-CP.

122. Sepulveda AR. The importance of microsatellite instability in colonic neoplasms. Medscape. 2008:571610. www.medscape.org/viewarticle/571610. Accessed November 18, 2016.

123. Hatch SB, Lightfoot HM Jr, Garwacki CP, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. Clin Cancer Res. 2005;11:2180–2187. Doi 10.1158/1078-0432.CCR-04-0234.

124. Watson N, Grieu F, Morris M, et al. Heterogeneous staining for mismatch repair proteins during population-based prescreening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Mol Diagn. 2007;9:472–478. doi 10.2353/jmoldx.2007. 060162.

125. Cicek MS, LindorNM, Gallinger S, et al.Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among populationand clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. J Mol Diagn. 2011;13:271–281. doi 10.1016/j.jmoldx.2010.12.004.

126. Wong NA, Gonzalez D, Salto-Tellez M, et al. RAS testing of colorectal carcinoma-a guidance document from the Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Group. J Clin Pathol. 2014;67:751–757. doi 10.1136/jclinpath-2014-20246.7

127. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;305:2335–2342. doi 10. 1001/jama.2011.749.

128. Franklin WA, Haney J, Sugita M, et al. KRAS mutation: comparison of testing methods and tissue sampling techniques in colon cancer. J Mol Diagn. 2010;12:43–50. doi 10.2353/jmoldx.2010.080131.

129. Laosinchai-Wolf W, Ye F, Tran V, et al. Sensitive multiplex detection of KRAS codons 12 and 13 mutations in paraffin-embedded tissue specimens. J Clin Pathol. 2011;64:30–36. doi 10.1136/jcp.2010.081539.

130. Ma ES, Wong CL, Law FB, et al. Detection of KRAS mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis. J Clin Pathol. 2009;62: 886–891. doi 10.1136/jcp.2008.063677.

131. Pinto P, Rocha P, Veiga I, et al. Comparison of methodologies for KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer. Cancer Genet. 2011;204: 439–446. doi 10.1016/j.cancergen.2011.07.003.

132. Tol J, Dijkstra JR, Vink-Borger ME, et al. High sensitivity of both sequencing and real-time PCR analysis of KRAS mutations in colorectal cancer tissue. J Cell Mol Med. 2010;14:2122–2131. doi 10.1111/j.1582-4934.2009.00788.x.

133. Buxhofer-Ausch V, Ausch C, Zeillinger R, et al. Duplex reversehybridization assay for the simultaneous detection of KRAS/BRAF mutations in FFPE-extracted genomic DNA from colorectal cancer specimens. Dis Markers. 2013;34:171–177. doi 10.1155/2013/740659.

134. Carotenuto P, Roma C, Rachiglio AM, et al. Detection of KRAS mutations in colorectal carcinoma patients with an integrated PCR/sequencing and real-time PCR approach. Pharmacogenomics. 2010;11:1169–1179. doi 10.2217/pgs.10.86.

135. Cavallini A, Valentini AM, Lippolis C, et al. KRAS genotyping as biomarker in colorectal cancer: a comparison of three commercial kits on histologic material. Anticancer Res. 2010;30:5251–5256.

136. Chang YS, Yeh KT, Hsu NC, et al. Detection of N-, H-, and KRAS codons 12, 13, and 61 mutations with universal RAS primer multiplex PCR and N-, H-,and KRAS-specific primer extension. Clin Biochem. 2010;43:296–301. doi 10. 1016/j.clinbiochem.2009.10.007.

137. Chen YL, Chang YS, Chang JG, et al. Genotyping of K-ras codons 12 and 13 mutations in colorectal cancer by capillary electrophoresis. J Chromatogr A. 2009;1216:5147–5154. doi 10.1016/j.chroma.2009.04.083.

138. Chow L, Lin PC, Chang JS, et al. Differences in the frequencies of K-ras c12-13 genotypes by gender and pathologic phenotypes in colorectal tumors measured using the allele discrimination method. Environ Mol Mutagen. 2012; 53:22–31. doi 10.1002/em.20673.

139. Kristensen LS, Daugaard IL, Christensen M, et al. Increased sensitivity of KRAS mutation detection by high-resolution melting analysis of COLD-PCR products. Hum Mutat. 2010;31:1366–1373. doi 10.1002/humu.21358.

140. Kristensen LS, Kjeldsen TE, Hager H, et al. Competitive amplification of differentially melting amplicons (CADMA) improves KRAS hotspot mutation testing in colorectal cancer. BMC Cancer. 2012;12:548. doi 10.1186/1471-2407-12-548.

141. Lang AH, Drexel H, Geller-Rhomberg S, et al. Optimized allele-specific real-time PCR assays for the detection of common mutations in KRAS and BRAF. J Mol Diagn. 2011;13:23–28. doi 10.1016/j.jmoldx.2010.11.007.

142. Sundstrom M, Edlund K, Lindell M, et al. KRAS analysis in colorectal carcinoma: analytical aspects of pyrosequencing and allele-specific PCR in clinical practice. BMC Cancer. 2010;10:660. doi 10.1186/1471-2407-10-660.

143. Viray H, Li K, Long TA, et al. A prospective, multi-institutional diagnostic trial to determine pathologist accuracy in estimation of percentage of malignant cells. Arch Pathol LabMed. 2013;137:1545–1549. doi 10.5858/arpa.2012-0561-CP.

144. Nardon E, Glavac D, Benhattar J, et al. A multicenter study to validate the reproducibility of MSI testing with a panel of 5 quasimonomorphic mononucleotiderepeats. Diagn Mol Pathol. 2010;19:236–242. doi 10.1097/PDM. 0b013e3181db67af.

145. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med. 2003;349:247–257. doi 10.1056/NEJMoa022289.

146. Jover R, Zapater P, Castells A, et al. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. Eur J Cancer. 2009;45:365–373. doi 10.1016/j.ejca.2008.07.016.

147. Human Genome Variation Society. Human Genome Variation Society website. www.hgvs.org. Updated September 25, 2016. Accessed November 18, 2016.

148. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17:405–424. doi 10.1038/gim.2015.30.

149. Sukhai MA, Craddock KJ, Thomas M, et al. A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer. Genet Med. 2016;18:128–136. doi 10.1038/gim.2015.47.

150. Kalman LV, Lubin IM, Barker S, et al. Current landscape and new paradigms of proficiency testing and external quality assessment for molecular genetics. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:983–988. doi 10.5858/arpa.2012-0311-RA.

151. Schrijver I, Aziz N, Jennings LJ, et al. Methods-based proficiency testing in molecular genetic pathology. J Mol Diagn. 2014;16:283–287. doi 10.1016/j. jmoldx.2014.02.002.

152. Diaz LA, Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. J Clin Oncol. 2014;32:579–586. doi 10.1200/JCO.2012.45.2011.

153. Arch Pathol Lab Med. 2017;141:625–657; doi: 10.5858/ arpa.2016-0554-CP.

Հավելված 1

Ապացուցողականության ուժի համար հանձնաժողովը քննարկել է ապացուցողականության մակարդակը, ինչպես նաև հետազոտությունների քանակը և որակը [10]:

Ապացուցողականության մակարդակները.

Մակարդակը	**Նկարագիրը**
I մակարդակ	Ապացույցներըստացվելենհամապատասխան II

	մակարդակիուսումնասիրություններիև/կամկլինիկականպրակտիկայիուղեցույցներիհամակարգայինվերլուծությունից
II մակարդակ	Ապացույցներըստացվելեն կույր վերահսկվող փորձակումներից
III մակարդակ	Ապացույցներըստացվելեն համեմատական ուսումնասիրություններից (օր. պրոսպեկտիվ կամ ռետրոսպեկտիվ կոհորտ հետազոտություններ)
IV մակարդակ	Ապացույցներ առանց համեմատողի (օր. հաշվետվություններ)

Հավելված 2.

Ապացուցողականության ուժի աստիճանները

Անվանումը	**Բնութագիրը**	**Ապացուցողականության որակը**
Համոզիչ	Բարձրվստահություն, որառկափաստարկներըարտացոլումենիրականազդեցությունը: Հետագահետազոտությունները,շատհավանական է,չենփոխելուվստահությունը ազդեցությանգնահատմանմեջ:	Ապացուցողականության բարձր/միջանկյալ որակ
Համարժեք	Բարձրվստահություն, որառկափաստարկներըարտացոլումենիրականազդեցությունը: Հետագահետազոտությունները,հավանակ	Ապացուցողականության միջանկյալ/ցածր որակ

	ան է,չենփոխելուվստահությունը ազդեցությանգնահատմանմեջ և կարող են փոխել գնահատումը:	
Ոչ համարժեք	Փոքր վստահություն, որ առկա փաստերը արտացոլում են իրական ազդեցությունը: Հետագա հետազոտությունները, շատ հավանական է, որ ունենան կարևոր ներգործություն ազդեցության գնահատման վստահության վրա և հավանական է կփոխեն գնահատումը:	Ապացուցողականության ցածր/անբավարար որակ և փորձագիտական հանձնաժողովն օգտագործում է կոնսենսուսային պրոցեսը խորհուրդների հասնելու համար
Անբավարար	Ապացույցն անբավարար է՝զուտ ազդեցություն հայտնաբերելու համար: Ազդեցության ցանկացած գնահատական խիստ անորոշ է:	Անբավարար որակ և փորձագիտական հանձնաժողովն օգտագործում է կոնսենսուսային պրոցեսը խորհուրդների հասնելու համար

Ադապտացված է Guyatt et al. [11] կողմից

Հավելված3.

Խորհուրդներիուժի աստիճանը

Անվանումը	**Խորհուրդներ**	**Հիմնավորումը**
Ուժեղխորհուրդ	Խորհուրդէտրվումկողմ կամդեմկոլոռեկտալ	Աջակցումէապացուցողականությանհ ամոզիչ,

	քաղցկեղի որևէմասնավորմոլեկուլային թեստավորման (Կարողէներառելպարտավորէկամկարողէ)	բարձրկամմիջանկյալորակինևակնհայտօգուտին, որըգերազանցումէցանկացածվնաս
Խորհուրդ	Խորհուրդէտրվումկողմկամդեմ կոլոռեկտալ քաղցկեղի որևէմասնավորմոլեկուլային թեստավորման (Կարողէներառելկարողէկամթույլէտրվում)	Ապացուցողականությանուժի (համարժեք կամ ոչ համարժեք) և որակի (միջանկյալ կամցածր)որոշսահմանափակումներ հավասարակշռումէօգուտներըևվնասները, արժեքներըկամծախսերը, սակայնհանձնաժողովըգտնումէ, որառկաէբավարարապացուցողականությունհայտնելուխորհուրդիմասին
Փորձագիտականհանձնաժողովիկարծիք	Խորհուրդէտրվումկողմկամդեմ կոլոռեկտալ քաղցկեղի որևէմասնավորմոլեկուլային թեստավորման (Կարողէներառելկարողէկամթույլէտրվում)	Ապացուցողականությանուժի (ոչհամարժեք կամ անբավարար) և որակի(միջանկյալ կամ ցածր) լուրջսահմանափակումներ, հավասարակշռումէօգուտներըևվնասները, արժեքներըկամծախսերը, սակայնհանձնաժողովըգտնումէ, որուղեցույցնանհրաժեշտէ
Խորհուրդչիտրվում	Խորհուրդչիտրվումկողմկամդեմկոլոռեկտալ քաղցկեղի որևէմասնավորմոլեկուլ	Անբավարարկամհամաձայնությունօգուտներիևվնասների, արժեքներիկամծախսերի հավասարակշռման,

	ային թեստավորման	խորհուրդտրամադրելուհամար

Տեղեկատվությունը ստացվածէ Guyatt et al. [11] կողմից