

KLINIČKA KORISNOST TUMORSKIH MARKERA

Svetlana Ignjatović

Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije i Farmaceutski fakultet
Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija i Crna Gora

Kratak sadržaj: Kao svi dijagnostički testovi, tumorski markeri su surogat indikatori koji klinički mogu da se upotrebe za povećanje ili smanjenje sumnje lekara o tome da se neki važan događaj u budućnosti može da dogode ili ne dogode, kao i/ili da će se specifičnim tretmanom smanjiti rizik. Da bi se odredila klinička korisnost tumorskih markera neophodno je da rezultati njihovog određivanja precizno odgovaraju situaciji rizika, »skrininga«, dijagnoze, prognoze, predviđanja i praćenja kliničkog toka. Za rutinsku kliničku praksu preporučuju se oni tumorski markeri koji mogu da pomognu pri donošenju pouzdanih kliničkih odluka koje će rezultirati u poboljšanju u jednom od četiri klinička ishoda: obuhvatno preživljavanje, preživljavanje bez bolesti, kvalitet života ili koštanje lečenja. Uvođenje tumorskih markera u rutinsku kliničku praksu je loše kontrolisano uz primenu nekoliko kriterijuma ili vodiča za njihovo korišćenje. Suprotno činjenici da postoje objektivni kriterijumi za evaluaciju terapeutskih agenasa, samo nekoliko vodiča za primenu tumorskih markera je postalo standard. Dr. Daniel Hayes sa »Ann Arbor« Univerziteta u Mičigenu, SAD i saradnici su preporučili uspostavljanje sličnih kriterijuma u evaluaciji tumorskih markera i standardizaciju njihove kliničke korisnosti. Preporučeni sistem zasnovan na dokazima je nazvan *Tumor Marker Utility Grading System* ili TMUGS. Prihvatanje tumorskih markera u kliničkoj praksi zahteva temeljan i smisleni dizajn studije tako da rezultati budu značajni u kliničkoj situaciji.

Cljučne reči: tumorski markeri, klinička korisnost, prognostički markeri, prediktivni markeri

Uvod

Tumorski markeri su supstance koje proizvode tumorske ćelije ili druge ćelije u organizmu kao odgovor na karcinom ili na izvesna benigna (nekancerozna) stanja. Ove supstance mogu da budu prisutne u krvi, urinu, tumorskom tkivu ili u drugim tkivima. Različiti tumorski markeri su prisutni u različitim tipovima karcinoma i nivoi istog tumorskog markera mogu da budu promenjeni u više nego u jednom tipu karcinoma. Takođe, nivoi tumorskog markera nisu promenjeni kod svih osoba sa karcinomom, posebno u ranom stadijumu. Nivoi nekih tumorskih markera mogu da budu promenjeni kod pacijenata sa nekanceroznim stanjima. Do danas je otkriveno na desetine supstanci koje pokazuju abnormalnu ekspresiju ukoliko su prisutni neki tipovi karcinoma. Neke od ovih supstanci su takođe nađene u drugim stanjima i bo-

lestima. Do sada nisu pronađeni markeri za svaki tip karcinoma.

Kod nekih osoba postoji veća mogućnost da dođe do razvoja izvesnih tipova karcinoma zbog promene označene kao mutacija ili alteracija (izmena) u specifičnim genima. Prisustvo ovakve promene je označeno kao marker rizika. Određivanje markera rizika može da pomogne u proceni verovatnoće razvoja izvesnog karcinoma. Marker rizika ukazuje na veću mogućnost pojave karcinoma, dok tumorski markeri ukazuju na prisustvo karcinoma (1).

Tumorski markeri se koriste za »skrining«, diferencijalnu dijagnozu, prognozu i praćenje kliničkog toka izvesnih tipova karcinoma. Mada povišen nivo tumorskog markera može da ukaže na karcinom, ovaj podatak obično sam po sebi nije dovoljan za dijagnozu karcinoma. Iz ovih razloga određivanje tumorskih markera se obično kombinuje sa drugim postupcima, kao što je biopsija, kao bi se karcinom dijagnostikovao.

Određivanje nivoa tumorskog markera pre tretmana može da bude korisno za planiranje odgovarajuće terapije. Kod nekih tipova karcinoma, nivoi tu-

Adresa autora:

Svetlana Ignjatović
Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije
i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu
Višegradska 26, 11129 Beograd, Srbija i Crna Gora
e-mail: tana@eunet.yu

morskog markera mogu da reflektuju stadijum (obim) oboljenja. Takođe, nivoi tumorskog markera mogu da se koriste za proveru odgovora na tretman. Smanjenje ili vraćanje na normalni nivo može da ukaže da postoji odgovor karcinoma na terapiju, dok povećanje može da ukaže da nema odgovora. Po završetku tretmana nivoi tumorskog markera mogu da se koriste za proveru ponovnog javljanja karcinoma. Ukoliko se tumorski marker koristi da bi se dobila informacija o uspešnosti tretmana ili je došlo do ponovnog javljanja karcinoma, preporučuje se određivanje nivoa tumorskog markera u datom vremenskom intervalu kako bi se videlo da li dolazi do smanjenja ili povećanja nivoa. Obično je ovo serijsko određivanje značajnije od pojedinačnog određivanja.

»Skrining« testovima je moguća rana detekcija karcinoma, mnogo pre pojave bilo kojih simptoma. Da bi »skringing« test bio koristan, potrebno je da ima visoku osetljivost i visoku specifičnost. Većina tumorskih markera nisu dovoljno osetljivi ili specifični da bi mogli da se koriste za »skringing« karcinoma.

Nastavlja se sa proučavanjem tumorskih markera i njihovom mogućom ulogom u ranoj detekciji i dijagnozi karcinoma. Istraživanja su usmerena na primenu »proteomic« tehnologije (proučavanje oblika proteina, funkcije i vrste ekspresije) kako bi se omogućio bolji »skringing« karcinoma i opcije tretmana. »Proteomic« tehnologija se koristi za otkrivanje proteina koji mogu da se koriste kao markeri oboljenja u njegovim ranim stadijumima, za predviđanje efikasnosti tretmana ili verovatnoće ponovnog javljanja oboljenja po završetku tretmana. Takođe se radi i na evaluaciji ekspresije gena (ono što je u genima potrebno za translaciju do proteina) u njihovoj sposobnosti predviđanja prognoze za pacijenta (verovatan ishod ili tok oboljenja) ili odgovora na terapiju (3–6).

Povezanost kliničkog ishoda i pouzdanosti korišćenja tumorskih markera

Kao svi dijagnostički testovi, tumorski markeri su surogat indikatori koji klinički mogu da se upotrebe za povećanje ili smanjenje sumnje lekara o tome da se neki važan događaj u budućnosti, kao što je novi karcinom, ponovno javljanje karcinoma, njegova progresija ili smrt pacijenta mogu da dogode ili ne dogode, kao i/ili da će se specifičnim tretmanom smanjiti rizik (7). Vrednost tumorskih markera je u tome da se na osnovu rezultata njihovih određivanja može da obezbedi primena efikasnije terapije kod onih pacijenata kod kojih postoji najveća verovatnoća da može da bude od koristi, kao i da neki pacijenti ne budu izloženi toksičnom efektu terapije s obzirom da ona ne može da bude od koristi (8, 9).

Tumorski markeri mogu samo da se primene u sledećim trima situacijama:

1. Rezultat tumorskog markera precizno odgovara

situaciji rizika, »skringing«, dijagnoze, prognoze, predviđanja i praćenja.

2. Rezultati tumorskog markera odvajaju pacijente u dve ili više populacija čiji se ishodi tako jasno razlikuju da jedna grupa može da se tretira potpuno različito od druge grupe. Ovo razmatranje zavisi od više faktora, uključujući krajnju tačku ishoda koja se odnosi na to da je pacijent spreman da prihvati terapiju u slučaju veoma malog smanjenja u mortalitetu ali ne i zbog smanjenja ponovnog javljanja novog karcinoma. Takođe, toksičnost terapije i njeno koštanje utiču na razmatranje. Veća je verovatnoća da će pacijent prihvatiti terapiju čija je korisnost mala, ukoliko je i njena toksičnost mala.
3. Ukoliko je pouzdana procena razdvajanja u ishodima za marker pozitivne i marker negativne pacijente.

Napred navedene situacije su međusobno povezane. Na primer, proučavanje prognostičke vrednosti markera koje ne uzima u obzir način na koji je proučavana populacija tretirana ne može da bude od koristi za kliničara koji treba da odluči da li da primeni tretman ili da ga ne primeni. Prihvatanje tumorskog markera za kliničko korišćenje zahteva pažljiv i smisljeni dizajn proučavanja kako bi rezultati njegovog određivanja imali značaj u datoj kliničkoj situaciji.

Osim toga, mada je statistička analiza važna za procenu pouzdanosti razdvajanja dve grupe pacijenata kod kojih je dati marker određivan, p-vrednost sama po sebi ne ukazuje na kliničku korisnost. Ukoliko je dato ispitivanje dovoljno pouzdano, mala razlika u ishodima dveju grupa koje su razdvojene na osnovu rezultata određivanja markera (»pozitivan« naspram »negativan«) može da bude statistički značajna. Vrlo često se zaključuje da je tumorski marker klinički koristan zbog toga što je dobijena p-vrednost <0,05. Za kliničku korisnost mnogo je važnije da je jedna populacija (marker pozitivna ili marker negativna) ekstremno »dobra«, dok je druga veoma »loša«, tako da jedna grupa može da prihvati datu terapiju, dok druga ne može. U takvom slučaju, veoma je važno da p-vrednost ukazuje na statistički značaj, ali nije faktor koji određuje kliničku korisnost. Na kraju, pojedinačno ispitivanje ne može da ustanovi naučnu zasnovanost. Pre svega je neophodno da se izvrši sekundarna validacija rezultata datog ispitivanja uz primenu istog načina određivanja tumorskog markera, istih »cut-off« vrednosti i ono što je veoma važno na istom tipu pacijenata (10).

Sistem za bodovanje korisnosti tumorskih markera (Tumor Marker Utility Grading System, TMUGS)

Poslednjih 10 do 15 godina, eksplozija molekularnih i imunoloških tehnologija je dovela do identifikacije velikog broja tumorskih markera. Uprkos očiglednom napretku, samo nekoliko tumorskih

markera je široko prihvaćeno u rutinskoj kliničkoj praksi, i to samo kod solidnih tumora (1, 2, 11, 12). Nedavno je panel eksperata američkog društva kliničkih onkologa (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) publikovala vodiče za tumorske markere za kolorektalni i karcinom dojke. Međutim, ovi vodiči su veoma konzervativni (13). S obzirom da postoji konsenzus o kliničkoj primeni novih terapeutičkih agenasa nametnula se potreba i za objektivnom evaluacijom tumorskih markera. TMUGS (7) i TMUGS PLUS (10) sistemi su dizajnirani kako bi pomogli kliničkim ekspertima u evaluaciji podataka o tumorskom markerima koji su trenutno na raspolaganju uz korišćenje metoda medicine zasnovane na dokazima.

Pomoću TMUGS/TMUGS PLUS sistema moguće je da se odredi da li težina raspoloživog dokaza ukazuje da li je moguće da se na osnovu podatka o markeru za individualnog pacijenta pouzdano donese odluka koja će poboljšati ishod. Sekundarna primena ovog sistema uključuje dizajn efikasnog kliničkog ispitivanja novih ili već poznatih tumorskih markera. Podaci o tumorskim markerima mogu da budu korisni u bar devet odvojenih kliničkih stanja: određivanju rizika, »skriningu«, diferencijalnoj dijagnozi, prognozi (predviđanje relapsa ili progresije primarnog tumora ili metastaza), predviđanju odgovora na terapiju (primarnog tumora ili metastaza), praćenje toka (detekcija relapsa kod pacijenata kod kojih nema dokaza o oboljenju posle terapije primarnog ili rekurentnog

oboljenja) i praćenju detektibilnog oboljenja (7). Neophodna je evaluacija podataka o tumorskom markeru za svaku potencijalnu primenu kako bi se odredilo da li je on na pouzdan način povezan sa biološkim procesima koji se razmatraju, kao i da li se na osnovu te povezanosti mogu da predvide budući ishodi bez obzira da li to poznavanje ima bilo koju kliničku terapeutsku relevantnost.

Krajnji cilj poznavanja podataka o tumorskom markeru treba da vodi ka kliničkoj odluci koja će dati mnogo povoljniji klinički ishod nego da takvi podaci nisu na raspolaganju. Ovi sistemi su dizajnirani kako bi se odredila korisnost tumorskih markera pri donošenju pouzdanih kliničkih odluka koje će rezultirati u poboljšanju u jednom od četiri klinička ishoda: obuhvatno preživljavanje, preživljavanje bez bolesti, kvalitet života ili koštanje lečenja (14).

Cilj TMUGS/TMUGS PLUS sistema je da pomogne ekspertima pri evaluaciji prethodno publikovanih podataka i što je mnogo važnije u njihovoj primeni u klinički upotrebljive podatke. Unapređenjem metoda, standardizacijom određivanja i jasnim izdavanjem rezultata dobiće se tačniji podaci koji će omogućiti da ovaj sistem bude pouzdaniji i klinički važan.

TMUGS (7) uključuje semikvantitativnu klasifikacionu skalu sa šest tačaka (0–3+) (*Tabela 1*) koja se koristi za označavanje skora za dati tumorski marker za dati ishod. Preporučuju se samo oni tumorski markeri koji su dovoljno »jaki« da mogu da utiču na tera-

Tabela I Skala koja se koristi pri evaluaciji korisnosti tumorskih markera za povoljne kliničke ishode (7).

Skala primene	Objašnjenje skale
0	Adekvatna evaluacija markera za specifičnu primenu i podaci su definitivno pokazali da nema korisnost. Marker ne treba da se primenjuje za datu kliničku primenu.
NA	Nema podataka o markeru pošto nije ispitivan za datu kliničku primenu.
+/-	Podaci su sugestivni da marker može da kolerira sa biološkim procesom i/ili sa krajnjim ishodom i preliminarni podaci ukazuju da primena markera može da doprinese povoljnom kliničkom ishodu, ali su potrebna određenija ispitivanja.
+	Dovoljno podataka je na raspolaganju koji pokazuju da marker korelira sa biološkim procesom i/ili sa krajnjim ishodom koji se odnosi na primenu i rezultat određivanja markera može da utiče na povoljni klinički ishod za datu primenu. Međutim, smatra se da je marker još uvek u statusu istraživanja i ne treba da se koristi u standardnoj kliničkoj praksi zbog jednog od sledećih razloga: (1) Marker korelira sa drugim markerom ili testom za koji je uspostavljena klinička korisnost, ali nije jasno demonstrirana bilo koja njegova prednost. (2) Marker može da doprinese nezavisnoj informaciji, ali nije jasno da li ta informacija obezbeđuje kliničku korisnost pošto su opcije tretmana pokazale da menjaju ishod. (3) Preliminarni podaci o markeru su dovoljno povoljni, ali nedostaje nivo dokaza koji dokumentuje kliničku korisnost.
++	Marker daje informaciju (a koja nije dostupna od drugih merenja) koja pomaže kliničaru pri donošenju odluke o datoj primeni, ali marker ne može da se koristi kao jedini kriterijum pri donošenju odluke. Iz ovih razloga marker može da se koristi za datu kliničku primenu i može da se razmatra u standardnoj praksi u izabranim situacijama.
+++	Marker može da se koristi kao jedini kriterijum pri donošenju odluke za datu primenu. Iz ovih razloga marker može da se koristi za datu kliničku primenu i može da se razmatra u standardnoj praksi.

Tabela II Skala koja se koristi pri evaluaciji korisnosti tumorskih markera za povoljne kliničke ishode (7).

Nivo	Tip dokaza
I	Dokaz iz pojedinačnog jako »moćnog« prospektivnog ispitivanja koje je specifično dizajnirano kako bi se ispitalo marker ili dokaz iz meta analize i/ili pregleda nivoa II ili nivoa III ispitivanja. U prethodnom slučaju, ispitivanje mora da bude tako dizajnirano da su terapija i praćenje diktirani protokolom. Idealno, treba da bude prospektivno randomizovano ispitivanje u kome su dijagnostičke i/ili terapijske kliničke odluke u jednoj grupi primenjene barem u jednom delu na osnovu rezultata markera, a da su u kontrolnoj grupi primenjene nezavisno od rezultata markera. Međutim, mogu takođe da uključuje prospektivno ali ne randomizovano ispitivanje kod koga su podaci o markeru i klinički ishod primarni cilj.
II	Dokaz iz ispitivanja u kome su podaci o markeru određeni u odnosu na prospektivno terapijsko ispitivanje koje je izvedeno kako bi se testirala terapijska hipoteza ali nije specifično dizajnirano da bi se testirala korisnost markera (tj. ispitivanje markera je sekundarni cilj protokola). Međutim, sakupljanje uzoraka za ispitivanje markera i statistička analiza su prospektivno određeni u protokolu kao sekundarni ciljevi.
III	Dokaz iz velikog ali retrospektivnog ispitivanja u kome su promenljivi broj uzoraka bili na raspolaganju ili su selektovani. Terapijski aspekti i praćenje populacije pacijenata mogu ili ne moraju da budu prospektivno diktirani. Statistička analiza tumorskih markera nije prospektivno diktirana u vreme dizajniranja terapijskog ispitivanja.
IV	Dokaz iz malog retrospektivnog ispitivanja koje nema prospektivno diktiranu terapiju, praćenje, odabiranje uzoraka ili statističku analizu. Mogu da budu sparni slučaj-kontrole itd.
V	Dokaz iz malog »pilot« ispitivanja koje je dizajnirano da odredi ili proceni distribuciju nivoa markera u ispitivanoj populaciji. Može da uključuje »korelaciju« sa drugim poznatim markerima ili markerima koji se ispituju, a koji su markeri ishoda, ali ispitivanje nije dizajnirano da odredi kliničku korisnost.

Tabela III Molekule ili supstance koje se određuju, potencijalno određuju i promene koje se detektuju tumorskim markerima (7).

Koji se proces ili molekula određuje?	Koja se promena detektuje određivanjem?	Koja je vrsta određivanja?	Koji su reagensi?	Koja su stanja?	Šta se smatra pozitivnim signalom?
Gen	Amplifikacija, delecija, mutacija, itd.	»Sautern«, CDGE, SSCP, PCR/sekvencija, itd.	Proba (cela dužina, parcijalna, sekvencija, prajmera, itd.)	Nema podataka, itd.	Zavisni od testa, više mogućnosti
RNK	Prekomerna ekspresija, mutacija, itd.	»Northern«, reversna PCR, <i>in situ</i> hibridizacija, itd.	Isto kao gore	Isto kao gore	Isto kao gore
Proizvod (protein, ugljeni hidrat, lipid itd.)	Prekomerna ekspresija, abnormalna glikozilacija, abnormalna ćelijska lokacija, itd.	ELISA, EIA, RIA, IRMA, imunohistohemija (imunoperoksidaza, fluoroscencija), itd.	Poliklonska antitela, monoklonska antitela, ligand, itd.	Koncentracija reagensa, direktno naspram indirektnog, itd.	Isto kao gore
Proces (ćelijski odgovor, rast krvnih sudova, itd.)	Prisustvo novih sudova ili tkiva, povećan ćelijski odgovor, itd.	Imunopatologija, <i>in vitro</i> ćelijsko određivanje, itd.	Više mogućnosti	Isto kao gore	Isto kao gore

CDGE = continuous denaturation gel electrophoresis; SSCPE = single-strand conformational polymorphism electrophoresis; PCR = polymerase chain reaction; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; EIA = enzyme-linked immunoassay; RIA = radioimmunoassay; IRMA = immuno-radiomimetic assay.

peutsku odluku koja može da rezultira u poboljšanju kliničkog ishoda pacijenta. Smatra se da je tumorski marker dovoljno »jak« i pouzdan ukoliko je na skali 2+ ili 3+ i da može da se uključi u kliničku praksu. Najviša oznaka na skali od 3+ ukazuje da se taj marker može da primeni nezavisno pri donošenju kliničkih odluka (kao što je β HCG kod hioriokarcinoma). Sprovedena ispitivanja čiji se podaci koriste za označavanje TMUGS skale mogu da se svrstaju u jedan od pet nivoa dokaza (*Levels of Evidence, LOE*) (Tabela II). Takođe, autori preporučuju za svaki tip tumora jasno definisane tumorske markere, način kako se evaluira, koji se reagensi koriste i koja se vrsta uzorka primenjuje (Tabela III).

TMUGS PLUS (10) predstavlja proširenje TMUGS sistema i uključuje relativnu snagu prognostičkog ili prediktivnog tumorskog markera koja se procenjuje i izražava kao rizik odnos (*risk ratio, RR*) za prognostičke markere ili korist odnos (*benefit ratio, BR*) za prediktivne markere. Preporučuju se tri kategorije prognostičkih markera i tri kategorije prediktivnih markera (jak, umeren i slab). Za procenu RR ili BR datog tumorskog markera preporučuju se samo LOE tip I ispitivanja (prospektivna, jako »moćna« ispitivanja tumorskih markera ili meta analize LOE II ili III nivoa).

Prognostički i prediktivni markeri

Postoji više pitanja koje sebi postavlja kliničar ukoliko na primer ima za pacijenta ženu koja ima karcinom dojke: Kako mogu da znam koja je njena šansa da preživi u sledećih 10 godina? Kako mogu da znam da li će sistemska adjuvantna terapija biti odgovarajuća za njen tretman i koja može da joj pomogne, ali takođe postoji mogućnost izvesnih toksičnih efekata koji mogu da je povrede? Da li postoji mogućnost da postoji bilo koji test koji mogu da upotrebim a da mi govori o verovatnoći nastanka metastaza ili rasta tumora? Ukoliko takav test postoji on će biti *prognostički* test. Da li postoji test koji je povezan sa osetljivošću i/ili rezistencijom na dati terapijski agens? Ukoliko takav test postoji, to će biti *prediktivan* test.

Jedan od razloga da se razvije TMUGS sistem je bio da se pomogne istraživačima pri planiranju budućih ispitivanja tumorskih markera. Da bi se to postiglo neophodno je fundamentalno razumevanje kako tumorski marker može da korelira sa kliničkim ishodi- ma u budućnosti. Iz ovih razloga tumorski markeri mogu da se podele na prognostičke i prediktivne markere (15, 16). Prognostički marker reflektuje osnovu biologije tumora, tj. govori o verovatnoći da karcinom proliferira, napada i širi se. Prognostički markeri mogu da pomognu pri razlikovanju primarnog karcinoma kod koga postoji veliki rizik relapsa ili progresije od indolentnog tumora. Zbog toga što prognostički markeri reflektuju biologiju specifičnog

tumora, oni se optimalno evaluiraju u grupi pacijenata koja nije tretirana i kod kojih se poredi prognoza »marker pozitivne« grupe sa »marker negativnom« grupom. Ukoliko je marker prognostički, i »marker pozitivna« i »marker negativna« grupa pacijenata će imati sličnu proporcionalnu korist od istog tretmana. Nasuprot, prediktivni markeri ukazuju na relativnu osetljivost ili na rezistenciju na specifičan tretman ili intervenciju. Ispitivanja koja evaluiraju prediktivnu mogućnost markera moraju da uključe kontrolnu grupu pacijenata koja ne prima terapiju koja se ispituje. Preporučuje se da to ispitivanje bude prospektivno i da se nasumice odredi na kojim će se pacijentima primenjivati dati tretman, a na kojima ne. Na primer, »Oxford« meta analiza prospektivnog randomizovanog kliničkog ispitivanja adjuvantne sistemske terapije je pokazala da žene sa visokim sadržajem estrogen receptora (ER) u slučaju karcinoma dojke pri tretmanu sa tamoksifenom imaju 40% smanjenje rizika ponovnog javljanja ili smrti (17). Nasuprot, žene sa niskim sadržajem ER imaju malu korist (5%). Iz ovih razloga, estrogen receptori su jak prediktivni marker u odgovoru na terapiju tamoksifenom. Pri interpretaciji ispitivanja markera je važno da se napomene da većina markera mogu da imaju i prognostičke i prediktivne osobine. Takođe, gore navedeni ER u slučaju karcinoma dojke kod koga je visok sadržaj ovog markera predstavlja prognostički marker za bolji ishod nezavisno da li je primenjena hormonska terapija, ali je isto tako i prediktivan marker za odgovor i/ili korist pri hormonskoj terapiji (18).

Procena prognostičkih i prediktivnih faktora

Izbor parametara za procenu RR prognostičkih markera i BR prediktivnih markera određuje pouzdanost i tačnost procene. U osnovi se koriste tri vrste parametara. Idealno procene RR ili BR se dobijaju iz dobro dizajniranih, jako »moćnih« prospektivnih kliničkih studija koje su specifično dizajnirane tako da je predmet ispitivanja »snaga« tumorskog markera. Kao što je to navedeno u Tabeli II ova vrsta ispitivanja pripada nivou LOE I u TMUGS-u (7) i vrlo se retko izvodi. U stvaru, optimalan dizajn kojim treba da se odredi prediktivna sposobnost tumorskog markera uključuje randomizaciju pacijenata ili prema relevantnoj terapiji za koju bi navodno dati marker trebalo da predvidi odgovor, kao i kontrolnu grupu koja ne treba da prima terapiju. Ove studije treba da uključe prospektivno sakupljanje uzoraka od svih pacijenata u studiji kako bi se obezbedila standardizovana kontrola kvaliteta. Ovo ispitivanje takođe treba da dovoljno naglasi pitanje prediktivne snage relevantnog tumorskog markera. Randomizovan dizajn ovakvog ispitivanja treba jasno da razlikuje prediktivan marker od prognostičkog markera.

Drugi, manje optimalan ali potencijalno zadovoljavajući izbor parametara za procenu može da se dobije iz uzoraka koji se sakupljaju od pacijenata koji

participiraju u randomizovanom ispitivanju koje je dizajnirano da postavlja pitanje koje nas interesuje. Međutim, ovakvo ispitivanje može da ne bude dovoljno »jako« time što će nedostajati pacijenti čiji uzorci nisu uzeti i neće biti postignuti zadovoljavajući kriterijumi kontrole kvaliteta zbog rukovanja, procesiranja i čuvanja uzoraka na neodgovarajući način. Iz ovih razloga ova ispitivanja se smatraju da su nivoa LOE II.

Nažalost, najčešći parametri kojima se procenjuju tumorski markeri potiču iz ispitivanja u kojima su uzorci jednostavno na raspolaganju za testiranje uz primenu date metode. U ovim ispitivanjima uzorci nisu prospektivno sakupljeni od pacijenata u kliničkoj studiji koja ima za cilj ispitivanje specifičnog tumorskog markera, niti su oni povezani sa pacijentima u randomizovanom kliničkom ispitivanju. Ovakva ispitivanja pripadaju nivou LOE III, s obzirom da su pacijenti obično namerno ili nenamerno selektovani. Iz ovih ispitivanja može da se zaključi samo o prediktivnoj vrednosti tumorskog markera pošto ona ne sadrže grupu pacijenata koja je tretirana sa prospektivnom randomizovano označenom kontrolnom terapijom. Stoga, razlike u ishodima mogu da budu rezultat prognostičke »snage« tumorskog markera, a ne prediktivni efekat koji zavisi od specifične terapije. Osim toga, rezultati koji su dobijeni iz ispitivanja nivoa LOE III su najverovatnije heterogeni i na osnovu njih je moguće izvesti manje zaključaka. Podaci koji su dobijeni iz ovih ispitivanja mogu da se porede sa podacima koji su dobijeni od pacijenata koji su tretirani sa alternativnim, kontrolnim terapijama, mada su ovakva poređenja skopčana sa opasnošću zbog uobi-

čajenog odstupanja kojim je okarakterisano nerandomizovano kliničko ispitivanje. Generalno, rezultati iz pojedinačnog ispitivanja nivoa LOE III, čak iako je obimno se smatraju da su neubedljivi (10).

Buduća uputstva

Prilikom vođenja studija kojima se ispituju tumorski markeri neophodno je da se primene sveobuhvatna razmatranja. Mada studije nivoa LOE III mogu da budu od koristi pri generisanju hipoteza, definitivne studije tumorskih markera treba da budu vođene hipotezom, da budu prospektivno dizajnirane, primenjene na prethodno specifikovanoj populaciji, prethodno predviđenom tretmanu, odabranim metodama za određivanje i predviđenim statističkim razmatranjima. Istraživači treba da odaberu prospektivna ispitivanja nivoa LOE I i LOE II uz primenu validovanih metoda koje treba da se izvode u duplikatu i da su standardizovane za kliničku primenu. Takođe, dobijeni rezultati prilikom ispitivanja tumorskih markera treba da budu pretstavljeni u konzistentnom formatu, tako da kliničari mogu da procene »snagu« tumorskog markera za specifičnog pacijenta pri razmatranju opcija tretmana. Buduća klinička ispitivanja koja treba da evaluiraju tumorske markere treba da se brižljivo planiraju i rigorozno pregledaju. Ovi napori treba da olakšaju bolji prelaz iz laboratorije i hipotezno generisanog ispitivanja do klinički korisnih rezultata.

Zahvalnost. Rad je finansiran na osnovu Ugovora br. 145010B sa MNTR Srbije.

CLINICAL UTILITY OF TUMOR MARKERS

Svetlana Ignjatović

*Institute of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia and School of Pharmacy,
University of Belgrade, Belgrade, Serbia & Montenegro*

Summary: As with all diagnostic tests, tumor markers are surrogate indicators that can be used clinically to increase or decrease the clinician's suspicion that a future clinically important event will or will not happen, and/or that a specific treatment will reduce that risk. To determine the clinical utility of tumor markers, one of several potential uses must be designated, including risk assessment, screening, differential diagnosis, prognosis, and monitoring clinical course. Within these uses, only tumor markers for which the results effect a change that results in a more favorable clinical outcome (overall survival, disease free survival, quality of life, or decreased cost) are recommended for routine clinical use. Introduction of tumor markers into routine clinical practice has been poorly controlled, with few criteria or guidelines as to how such markers should be used. However, unlike the objective criteria established to evaluate new therapeutic agents, few guidelines have been established to determine if and/or when use of a tumor markers should become standard. Dr. Daniel Hayes of the University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States and coworkers have proposed that it is appropriate to establish similar criteria for evaluation of tumor markers and to standardize the tumor marker information for clinical utility. The proposed an evidence-based system is called the Tumor Marker Utility Grading System or TMUGS. Acceptance of a tumor marker for clinical utility requires careful and thoughtful study design so that the results are meaningful in the clinical setting.

Key words: tumor markers, clinical utility, prognostic markers, predictive markers

Literatura

1. American Society of Clinical Oncology Expert Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: report of the American Society of Clinical Oncology Expert Panel. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843–77.
2. American Society of Clinical Oncology Expert Panel. 1997 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 793–5.
3. Patterson SD, Aebersold RH. Proteomics: the first decade and beyond. *Nature Genetics Supplement* 2003; 33: 311–32.
4. Clarke W, Zhang Zhen, Chan DW. The application of clinical proteomics to cancer and other diseases. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1562–70.
5. Liotta LA, Espina V, Mehta AI, Calvert V, Rosenblatt K, Geho D, Munson PJ, Young L, Wulfschlegel J, Petricoin EF. Protein microarrays: Meeting analytical challenges for clinical applications. *Cancer Cell* 2003; 3: 317–25.
6. Posadas EM, Simpkins F, Liotta A, MacDonald C, Kohn EC. Proteomic analysis for the early detection and rational treatment of cancer realistic hope? *Annals of Oncology* 2005; 16: 16–22.
7. Hayes DF, Bast R, Desch CE, Fritsche H, Kemeny NE, Jessup J, et al. A tumor marker utility grading system (TMUGS): A framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1456–66.
8. Hayes DF. Prognostic and predictive factors for breast cancer: translating technology to oncology. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1596–7.
9. Stearns V, Hayes DF. Clinical evaluation criteria for tumor markers. U: Tumor markers: physiology, pathobiology, technology, and clinical applications, eds Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. AACC Press, Washington DC 2002; 19–23.
10. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is »statistically significant« clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 305–19.
11. Duffy MJ. Serum Tumor Markers in Breast Cancer: Are They of Clinical Value? *Clin Chem* 2006; 52: 345–51.
12. Sturgeon C. Practice Guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002; 48: 1151–59.
13. Hayes DF. Designing tumor marker studies. Will the results provide clinically useful information? *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 952–4.
14. American Society of Clinical Oncology Outcomes Working Group. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14: 671–9.
15. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decision in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1756–61.
16. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1206–19.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–67.
18. Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. *Breast* 2005; 14: 493–9.

Rad primljen: 15. 03. 2006.

Prihvaćen za štampu: 3. 04. 2006.