

## KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasan ÜSTÜN, Ali BORAZAN, Ayşe ÇEFLE, Ahmet YILMAZ\*

### ÖZET

Literatürde bazı çalışmalarda kronik böbrek yetmezlikli hastalarda bir malignite olmamasına rağmen bazı tümör belirleyicilerinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada malignitesi olmayan ve hepatit belirleyicileri negatif olan 36 prediyaliz, 42 hemodiyaliz (HD), 26 sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında ve 22 sağlıklı kontrolde farklı tümör belirleyicilerinden serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), karsinoembriyoenik antijen (CEA), karbonhidrat antijen 125 (CA 125), karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), karbonhidrat antijeni 15-3 (CA15-3), prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerine bakıldı.

Prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının ortalama serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca SAPD hastalarında CA 125 düzeyi diğer gruplara ve kontrol grubuna göre yüksekti. Serum AFP, CA 15-3 ve PSA düzeyleri bütün gruplarda benzerdi. Ancak tüm tümör belirleyicilerinin bütün hastalarda normal laboratuvar sınırları içerisinde olduğu görüldü.

Serum tümör belirleyicilerinin kronik böbrek yetmezliği hastalarında tanısız öneminin olmadığı görülmüştür ve malignite şüphesi olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda araştırma projeleri dışında çalışılmasına gerek yoktur.

**Anahtar kelimeler:** Kronik böbrek yetmezliği, prediyaliz, hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi, tümör belirleyicileri

### SUMMARY

*The assessment of tumor markers in the patients with chronic renal failure.* In the literature some studies showed that serum levels of some tumor markers increase in patients with chronic renal failure, despite the absence of malignancy. The aim of this study was to investigate serum levels of different tumor markers such as alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 125 (CA 125), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), prostatic specific antigen (PSA) in 36 predialysis, 42 hemodialysis (HD) and 26 continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients as well as 22 healthy controls who had not malignancy and negative hepatitis markers profile were enrolled.

The mean CEA and CA 19-9 levels were found to be higher than the control group in predialysis patients, HD patient and CAPD patient groups. In addition serum CA 125 level in CAPD patients group was found higher than the other groups. Serum AFP, CA 15-3 and PSA levels were similar in all groups. However all serum tumor markers levels were in normal range in all the patients.

To conclude, serum tumor markers do not have diagnostic significance in patients with chronic renal failure. These markers should not be studied out of research projects in this patient population without malignancy suspicion.

**Key words:** Chronic renal failure, predialysis, hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, tumor markers

### GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda malignite insidansının arttığı rapor edilmektedir<sup>(1,16)</sup>. KBY'si olmayan kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar-

da KBY hastalarında başta böbrek kanseri olmak üzere korpus uteri, multipl myeloma ve prostat kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir<sup>(1,16)</sup>. Bu nedenle KBY hastalarına yılda bir kez böbrek ultrasonografisi, endometri-

yum probe küretajı, üriner sitoloji, rektal muayene ve gaitada gizli kan bakılması önerilmektedir (12,13,16). Ayrıca analjezik nefropatili hastalarda böbrek pelvisinin değişici epitelyal hücreli tümörlerinin, glomerulonefritli hastalarda non-Hodgkin lenfoma, transplant hastalarında da beyin tümörü, Kaposi sarkomu, lenfoma riskinin arttığı bildirilmektedir (1,9,13,18). Malignite belirti ve bulgularını düşündüren KBY hastaları olağan yöntemlerle kapsamlı araştırmaya alınmalıdır.

KBY hastalarında tümör belirleyicilerinin sensitivite ve spesifitesi yeterli düzeyde bilinmemektedir. Bazı tümör belirleyicilerinin serum seviyeleri malignite olmamasına rağmen, metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak, yüksek olabilmektedir. Bu nedenle bazı tümör belirleyicilerinin yüksek bulunması bu belirleyicilerin tanı ve takipte kullanılamayacağı, bazılarının ise normal olduğu ve tam için yararlı olabileceği, ayrıca diyaliz hastalarında diyaliz öncesi bazı tümör belirleyicilerinin düzeyleri yüksek bulunurken diyaliz sonrası düşük olabileceği bildirilmiştir (2,8,11,16,19).

Bu çalışmada prediyaliz, hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarında farklı tümör belirleyicilerinden serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), karsinoembriyojenik antijen (CEA), kanser antijen 125 (CA 125), karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9), karbonhidrat antijeni 15-3 (CA15-3), prostatik spesifik antijen (PSA) seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma kronik böbrek yetmezliği nedeniyle merkezimizde düzenli takibi olan sigara içmeyen, anamnez, klinik ve laboratuvar olarak malignite şüphesi olmayan, hepatit belirleyicileri negatif olan 36 prediyaliz (19 bayan, 17 erkek), 42 HD (23 bayan, 19 erkek), 26 SAPD (14 bayan, 12 erkek) hastası

ve 22 sağlıklı kontrol (12 bayan, 10 erkek) grubunda yapıldı. Hastalardan ve kontrol grubundan sabah saat 8<sup>00</sup>'de serum AFP, CEA, CA 125, CA 19-9, CA15-3, PSA düzeyleri için kan örnekleri alındı.

HD grubundaki hastalara yüzey alanı 1.2m<sup>2</sup> olan kılcal-borulu (Hollow-Fiber) hemofan diyalizörler kullanılarak haftada 3 kez 4'er saat süreyle bikarbonatlı HD uygulanıyordu. SAPD hastalarına ise günde 3-4 kez %1.36'lık ve gerektiğinde %3.86 glukoz içerikli 2-2.5 litre'lik periton diyalizat çözeltisi kullanılıyordu. Peritonit olan SAPD hastalarının serum örnekleri peritonit tedavi edildikten bir ay sonra alındı. Hastalara 30-35 kcal/kg/gün enerji içerikli, prediyaliz hastalarına 0.6 g/kg/gün, HD hastalarına 1.2 g/kg/gün, PD hastalarına 1.4 g/kg/gün protein, 1000-1500 mg/gün kalsiyum, 600-700 mg/gün fosfor, 200-250 mg/gün magnezyum içeren KBY diyeti uygulanıyordu. Ayrıca olgular kalsiyum asetat, demir preparatları ve kalsitriol kullanıyorlardı.

Tümör belirleyicileri "Technicom RA-XT" otoanalizöründe, "İmmülite" marka herbir belirteç için hazırlanmış olan "chemiluminescent" enzim immünoassay kitleri kullanılarak merkez laboratuvarında çalışıldı. Normal değerler; AFP için 0.2-7.0 U/ml, CEA için 0.0-3.4 ng/ml, CA 125 için 1.7-32 U/ml, CA 19-9 için 2.5-33 U/ml, CA15-3 için 7.5-53 U/ml, PSA için 0.4-4 ng/ml idi.

Sonuçların değerlendirilmesi; bilgisayarda "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Version 9.0" sistemi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Student's-t testi uygulandı.

## BULGULAR

Bu çalışmaya alınan 36 prediyaliz, 46 HD, 26 SAPD ve 22 sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımları, takip sü-

releri ve kronik böbrek yetmezliğinin etyolojileri tablo-1'de gösterilmiştir. Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımları açısından benzer bulundu.

Prediyaliz, HD, SAPD ve kontrol grubunun ortalama serum AFP, CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, PSA düzeyleri tablo-2'de gösterilmiştir. Ortalama serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri açısından prediyaliz, hemodiyaliz ve SAPD hasta grupları arasında fark yokken ( $p>0.05$ ), hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Serum ortalama CA 125 düzeyi SAPD hastalarında diğer gruplara ve kontrol grubuna

göre yüksekti ( $P<0.05$ ). SAPD hastalarının 16'sının bir kez, 4'ünün iki kez, 2'sinin 3 kez peritonit atağı geçirdiği belirlendi.

Serum AFP, CA 15-3 ve PSA düzeyleri açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Bakılan tümör belirleyicilerinin bütün hastalarda normal laboratuvar sınırları içerisinde olduğu görüldü.

### TARTIŞMA

Tümör belirleyicileri bazı malignitelerde tarama, tanı, prognoz, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takip için FDA (Food and

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve kronik böbrek yetmezlik etyolojileri

|                             | Prediyaliz (n=36) | HD (n=42) | SAPD (n=26) | Kontrol (n=22) |
|-----------------------------|-------------------|-----------|-------------|----------------|
| Yaş (yıl)                   | 36.8±12.8         | 42.7±13.9 | 45.7±14.8   | 41.5±13.6      |
| Cins (kadın/erkek)          | 19/17             | 23/19     | 14/12       | 12/10          |
| Takip süresi (ay)           | 16.3±11           | 18.5±16   | 21.8±14     | -              |
| <b>Primer Hastalıkları</b>  |                   |           |             |                |
| Primer glomerulonefrit      | 9                 | 7         | 7           | -              |
| Diyabetik nefropati         | 11                | 13        | 8           | -              |
| Hipertansif nefropati       | 6                 | 3         | 2           | -              |
| Polikistik böbrek hastalığı | 5                 | 6         | -           | -              |
| Amiloidozis                 | 3                 | 1         | 1           | -              |
| Reflü nefropatisi           | 2                 | 2         | 2           | -              |
| Nedeni bilinmeyen           | -                 | 10        | 6           | -              |

Tablo 2. Çalışma gruplarında bakılan tümör belirleyicilerinin ortalama serum düzeyleri

|                | Prediyaliz | HD        | SAPD      | Kontrol   |
|----------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| AFP (ng/ml)    | 0.8±0.5    | 1.1±0.9   | 0.9±0.4   | 0.7±0.3   |
| CEA (U/ml)     | 1.6±0.2    | 3.0±0.4   | 2.9±0.4   | 0.8±0.3   |
| CA 125 (U/ml)  | 10.6±6.1   | 12.8±9.7  | 23.4±6.5  | 8.5±4.6   |
| CA 19-9 (U/ml) | 14.4±11.3  | 18.6±10.1 | 17.6±12.5 | 6.9±9.8   |
| CA 15-3 (U/ml) | 29.8±12.8  | 31.6±13.5 | 28.4±12.7 | 25.8±12.6 |
| PSA (ng/ml)    | 1.9±0.9    | 2.1±1.1   | 2.0±1.1   | 1.9±1.0   |

Drug Administration) tarafından önerilmektedir (3,10,21). Tümör belirleyicileri ilgili tümör hücreleri tarafından üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormonlar, enzimler, metabolitler, immünoglobulinler, çeşitli proteinler, tümör asosiyasyon antijenleri, onkojen ve onkojen ürünlerini içeren maddelerdir. Bununla birlikte tümör belirleyicileri az miktarda normal dokulardan da sekrete edilebilir ve bazı benign hastalıklarda da yükselebilir. Kronik bronşit, pankreatit, ülseratif kolit, siroz, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıklar tümör belirleyicilerinin metabolizmasını ve eliminasyonunu etkilemektedir (3,14,16).

CEA glikoprotein yapıda bir onkofetal antijen olup mide, kolorektal, pankreas kanserleri dışında akciğer kanserlerinde de yükselmektedir (7,10,21). CA 19-9 ise ilk defa kolorektal kanserli hastalarda tespit edilmesine rağmen pankreas ve mide kanserlerinde de yükseldiği bildirilmiştir (10,17). Bu çalışmada ortalama serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri açısından prediyaliz, hemodiyaliz ve SAPD hasta grupları arasında fark bulunamazken, hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak tüm hastalarda serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi.

Yapılan bazı çalışmalarda CEA düzeyinin KBY hastalarında %5-90 oranında normal seviyesinin üzerinde bulunduğu ve bunun da eliminasyonunun bozulmasından kaynaklandığı belirtilirken (14,16). Arık ve ark. (2) çalışmalarında değişmediğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada serum CEA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasını CEA'nin böbreklerden, diyaliz membranlarından veya peritondan yeterince eliminasyona uğramasına bağladık.

Arıcan ve ark. (1) 27 anti-HCV pozitif ve 23 negatif hemodiyaliz hastasında yapmış ol-

dukları çalışmada CA 15-3 düzeyinin %6 oranında hastada yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada tüm hastalarda normal sınırlar içerisinde bulunmasının nedeni bizim vakalarımızın hepatit belirteçleri negatif olan hastalardan oluşması olabilir.

Polenakovic ve ark. (15) kazanılmış renal kistik hastalığı bulunan hemodiyaliz hastalarında yapmış oldukları çalışmada tümör belirleyicilerinin kistik hastalığı olanlarla diğer gruplar arasında farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada tümör belirleyicileri tüm hastalarda normal sınırlar içerisinde bulunduğu için ve gruplara polikistik böbrek hastaları da alındığı için basit böbrek kistleri yönünden değerlendirme yapılmadı.

CA 125 epitelyal over kanserli hastaların takibinde önerilmekle birlikte endometriyozis, gebelik ve birçok benign hastalıkta da arttığı için FDA tarafından tarama testi olarak önerilmemektedir (10,20,21). CA 125'in SAPD hastalarında peritoneal mezotelyal hücrelerin artışı gösteren iyi bir tümör belirleyici olduğu bildirilmektedir (22). Ayrıca KBY hastalarında sıvı yüklenmesine bağlı olarak da yükselebileceği belirtilmektedir (14). Bu çalışmada SAPD hastalarında ortalama serum CA 125 düzeyi diğer gruplara ve kontrol grubuna göre yüksekti. SAPD hastalarının ortalama periton diyaliz süresi 21.8±14 ay ve 16'sının bir kez, 4'ünün iki kez, 2'sinin 3 kez peritonit atağı geçirdiği belirlendi. Ancak ortalama oranlar yüksek olmasına rağmen tüm hastalarda CA 125 düzeyi normal sınırlar içerisinde idi (tablo-2). Yapılan çalışmalarda erişkin ve çocuk SAPD hastalarında periton diyaliz süresi arttıkça peritonit oranının arttığı ve mezotelyal hücre sayısının azaldığı ayrıca peritonit atakları ile CA 125 arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle CA 125 düzeyinin SAPD başlangıcında yüksek olabileceği ve süre uzadıkça düştüğü bildirilmektedir (4,5).

AFP bir onkofetal antijen olup hepatosellüler ve germ hücreli kanserlerin takibinde

kullanılmaktadır. CA 15-3 ise başlıca meme kanserinin izleniminde kullanılan glikoprotein yapıda bir tümör antijeni olup karaciğer hastalıklarında da arttığı bildirilmektedir (6,10,14,16). Bu çalışmada Serum AFP ve CA 15-3 düzeyleri açısından tüm gruplar arasında fark yoktu. Yapılan birçok çalışmada da AFP ve CA 15-3'ün KBY hastalarında değişmediği gösterilmiş olup çalışmamız literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur (1,2,15).

PSA normal prostat bezinin duktus epitel hücrelerinde bulunan bir glikoproteindir. Serum düzeyinin KBY hastalarında genellikle değişmediği ve bu nedenle de tanı için yararlı olabileceği belirtilmiştir (1,2,19). Bu çalışmada ise PSA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte tüm vakalarda normal sınırlar içerisinde olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak KBY hastalarında ortalama serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca SAPD hastalarında CA 125 düzeyi diğer gruplara ve kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak tüm tümör belirleyicileri bütün hasta gruplarında normal laboratuvar sınırları içerisinde idi. Serum tümör belirleyicilerinin KBY hastalarında tanısal öneminin olmadığı görülmüştür. Serum tümör belirleyicilerinin malignite şüphesi olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda araştırma projeleri dışında çalışılmasına gerek olmadığını düşünmekteyiz.

#### **KAYNAKLAR**

1. Arican A, Özdemir N, Sezer S, Erten Y, Güz G, Turan M: Tumor markers in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 31:3367 (1999).
2. Arik N, Adam B, Akpolat T, Hasil K, Tabak S: Serum tumour markers in renal failure. *Int Urol Nephrol* 28:601 (1996).
3. Bates SE: Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 115:623 (1991).
4. Betjes MGH, Bos HJ, Krediet RT, Arisz L: The mesot-

5. helial celi in CAPD effluent and their relation to peritonitis incidence. *Perit Dial Int* 11:22 (1991).
5. Bouts AHM, Groothoff JW, van Amstel SP, Zweers MM, Davin J, Krediet RT: Dialysate cancer antigen 125 levels in children treated with peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 16:328 (2000).
6. Cases A, Filella X, Molino R, Ballesta AM, Lopez-Pedret J, Revert L: Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients. *Nephron* 57:183 (1991).
7. Erdem F, Alper D: Akciğer kanserlerinde tümör belirleyicileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 15:418 (1995).
8. Filella X, Cases A, Molina R, Jo J, Bedini JL, Revert L: Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 5:85 (1990).
9. Jacobs L, Brunner FP, Brynner H, Chantler C, Hathway RA, Krema P: Malignant diseases in patients treated by dialysis and transplantation in Europe. *Transplant Proc* 13:729 (1981).
10. Kadayıfçı A, Benekli M, Savaş C: Tümör belirleyicileri. *Türkiye Tıp Dergisi* 1:273 (1994).
11. Kashiwabara K, Nakamura H, Yagyu H, Kishi K, Matsuoka T, Esaki T: Changes in squamous cell carcinoma-related antigen levels before and after hemodialysis in relation to the model of dialyzer employed. *Intern Med* 39:291 (2000).
12. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucianti G, Lowentels AD: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 354:93 (1999).
13. Newstead CG: Cancer risk in patients on dialysis. *Lancet* 354:90 (1999).
14. Odagiri E, Jibiki K, Takeda M, Sugimura H, Iwachika C, Abe Y: CEA, AFP, Squamous cell carcinoma-related antigen, neuron-specific enolase, CA 125, CA 19-9, CA 15-3 in uremic patients. *Am J Nephrol* 11:363 (1991).
15. Polenakovic M, Sikole A, Dzikova S, Polenakovic B, Gelev S: Acquired renal cystic disease and tumor markers in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 20:96 (1997).
16. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM: Neoplasms in dialysis patients: a population based study. *Am J Kidney Dis* 24:119 (1989).
17. Quentmeier A, Schlag P, Gelsen HP, Schmidt-Gayk H: Evaluation of CA 125, as a tumor for gastric and colorectal cancer in comparison to CEA and CA 19-9. *Eur J Surg Oncol* 13:197 (1987).
18. Salem M, Ivanovich P, Mujais S: End stage renal disease and malignancy. *Int J Artif Organs* 15:644 (1992).
19. Sasagawa I, Nakata T, Hashimoto T, Ishigooka M, Kabota Y, Hirano K: Serum prostatic acid phosphatase, gamma-seminoprotein and prostatic specific antigen in hemodialysis patients. *Urol Int* 48:181 (1992).
20. Teneriolle MG, Park RC: Early detection of ovarian cancer. *Cancer J Clin* 45:71 (1995).
21. Van Dongen JA: Tumor markers: a tool for clinicians. *Path Biol* 41:27 (1993).
22. Visser CE, Brouwer-Stenbergen JJ, Betjes MGH, Kooimen GC, Beelen RH, Krediet RT: Cancer antigen 125: A bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10:64 (1995).