

## Investigation of the Serum Levels of Tumor Markers in the Patients Chronic Renal Failure

Mustafa Yontem (Corresponding author)  
Necmettin Erbakan University, Faculty of Science, Department of Biotechnology, Konya, Turkey  
E-mail address: myontem42@hotmail.com

Mustafa Cilo  
Dumlupınar University, Faculty of Art and Science, Department of Molecular Biology,  
Kutahya, Turkey

### Abstract

Chronic Renal Failure (CRF) is characterized by irreversible loss of renal function. Dialysis or renal transplantation is used for treatment. Hemodialysis is the most common treatment method of CRF. In this study, we aimed to investigate serum levels of tumor markers in patients with CRF who were treated by hemodialysis. This study was performed on study group and control group; each group consisted of 24 people who did not have any malignancy. In both group, blood samples were taken after hemodialysis and serum carcinoembryonic antigen (CEA), CA 15-3, CA 125 and  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) were analyzed. The serum levels of CEA ( $P < 0.002$ ) and CA 15-3 ( $P < 0.04$ ) of study group were higher than control group and statistically significant. However, the serum levels of AFP and CA 125 were not statistically significant ( $P > 0.05$ ) and there were no difference between the results of AFP and CA 125 of both groups. The incidence of some cancer types is high in the patients with CRF according to literature. Especially, kidney, prostate, uterine tumors are more common in the patients with CRF. Additionally, serum levels of tumor markers may increase in the patients with CRF due to damaged renal clearance and elimination without malignancy.

**Keywords:** Chronic renal failure, hemodialysis, CA 15-3, CA 125, AFP, CEA.

## Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Tümör Belirteç Düzeylerinin Değerlendirilmesi

### Özet

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) renal fonksiyonun geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize edilen bir hastalıktır. Diyaliz veya renal replasman bu hastalıkta tedavi olarak uygulanır. Hemodiyaliz KBY için kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Bu çalışmada hemodiyalize giren kronik böbrek hastalarının bazı tümör belirteçlerinin serum düzeylerinde değişiklik olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Bu çalışma her bir grupta herhangi bir malignitesi olmayan 24 kişiyi kapsayacak şekilde oluşturulan çalışma grubu ve kontrol grubu ile yapıldı. Her iki grupta, hemodiyalizden sonra kan örnekleri alındı ve CEA, CA 15-3, CA 125 ve  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) serum düzeyleri analiz edildi. Çalışma grubunun CEA ( $p < 0.002$ ) ve CA 15-3 ( $p < 0.04$ ) serum düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak, AFP ve CA 125 ( $p > 0.05$ ) serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ve her iki grupta AFP ve CA 125 sonuçları arasında fark yoktu. Literatüre göre KBY olan hastalarda bazı kanser türlerinin görülme sıklığı yüksektir. Özellikle, böbrek, prostat, rahim tümörleri KBY olan hastalarda daha sık görülür. Ayrıca, bu hastalarda tümör belirteçlerinin serum düzeyleri malignite olmaksızın eliminasyon ve hasarlı renal klirensi nedeniyle artış gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek yetmezliği, Hemodiyaliz, CEA, AFP, CA 125, CA 15-3.

## 1. Giriş

Kronik böbrek yetmezliğinde sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamaması, metabolik ve endokrin fonksiyonların yerine getirilememesi vücuttaki hemen her sistemi etkileyerek çeşitli klinik bulgulara yol açar. Hemodiyaliz, hastaların yaşama devam etmelerini sağlayan tedavi edici bir tekniktir (Meydani et al., 1990). KBY hastalarında tümör belirteçlerinin sensitivite ve spesifiteleri yeterince bilinmemektedir. KBY hastalarında, bazı tümör belirteçlerinin serum seviyeleri malignite olmamasına rağmen, metabolik eliminasyonlarının bozulmasına bağlı olarak yüksek olabilmektedir. Bu maddelerin salınımı, metabolik yıkımından daha yüksek olduğunda serumda görülebilmektedir. Bu nedenle bazı tümör belirleyicilerinin yüksek bulunması bu belirleyicilerin tanı ve takipte kullanılamayacağı, bazılarının ise normal olduğu ve tanı için yararlı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca diyaliz hastalarında diyaliz öncesi bazı tümör belirleyicilerinin düzeyleri yüksek bulunurken diyaliz sonrası düşük olabileceği bildirilmiştir (Marple & MacDougall, 1993; Ponticelli, 1998).

## 2. Materyal ve Metot

Bu çalışma Kütahya Emet Devlet Hastanesinde tedavi görmekte olan, böbrek fonksiyonları bozulmuş 39-87 yaşları arasında 13 erkek ( $66.3 \pm 14.82$ ) hasta ile 11 kadın ( $52.36 \pm 13.38$ ) hastaya ait kan örneklerinde gerçekleştirildi. Ayrıca, 12 sağlıklı erkek ( $50.35 \pm 14.27$ ) ile 12 sağlıklı kadın ( $46.35 \pm 10.7$ ) birey kontrol grubu olarak çalışıldı. Hastalardan diyaliz sonrası kan örnekleri jelli düz tüplere 4'er ml olacak şekilde bir seferde staz ve hemoliz oluşturulmamasına özen gösterilerek alındı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serumu ayrıldı. Ayrılan serumdan bütün analizlerimiz Beckman Coulter firmasından temin edilen kitler kullanılarak Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile tümör marker düzeyleri ölçüldü. Serum üre ve kreatinin ise Mindray Perfect Plus 400 otoanalizöründe çalışıldı. Bütün analizlerimiz Kütahya Emet Devlet Hastanesi Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

**Tablo 1.** Çalışmamıza aldığımız vakalarımızın yaş, cinsiyet, kaç yıldır diyalize girdiği ve haftada kaç kez diyalize girdiğine göre dağılımı

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
N	13	11	12	12
Yaş ortalaması	$66.3 \pm 14.82$	$52.36 \pm 13.38$	$50.35 \pm 14.27$	$46.35 \pm 10.70$
Kaç yıldır diyalize giriyor	$5.19 \pm 3.07$	$4.82 \pm 2.11$		
Haftada kaç kez diyalize giriyor	3	3		
$\Sigma n$	24		24	
$\Sigma$ yaş ortalaması	$59.91 \pm 15.58$		$48.34 \pm 12.51$	
$\Sigma$ Kaç yıldır diyalize giriyor	$7.74 \pm 2.71$			

## 3. Bulgular ve Tartışma

Bazı tümör belirteçlerinin serum seviyeleri, malignite olmamasına rağmen, metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak yüksek olabilmektedir. Malign hastalıklarda çok sayıda hatalı gen ortaya çıkmakta ve bu genler tümör hücrelerinden hormon, enzim, immünoglobulin ve çeşitli protein yapısında madde salınımına neden olmaktadır. Bu maddelerin salınımı, katabolizmasından daha yüksek olduğunda serumda görülebilmektedir. Bu nedenle bazı tümör belirteçlerinin yüksek düzeyde bulunması, bu markerlerin tanı ve takipte

kullanılamayacağı, bazılarının ise normal olduğu ve tanı için yararlı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca diyaliz hastalarında diyaliz öncesi bazı tümör belirleyicilerinin düzeyleri yüksek bulunurken diyaliz sonrası düşük olabileceği belirtilmiştir. Tümör belirleyicileri klinik pratikte kitle taramaları, şüpheli hastalarda erken tümör tanısı, tümör yayılımı, prognoz belirlenmesi, tedaviye cevabın izlenmesi ve erken relapsın (hastalık belirtilerinin tekrar ortaya çıkması) tespit edilmesi gibi amaçlarla kullanılır. Özellikle benign hastalıklarda da yükselebileceği, tümör belirteçlerinin spesifitesini azaltmakta ve klinik kullanımını kısıtlamaktadır (Marple & MacDougall, 1993; Ponticelli, 1998). Bazı araştırmacılar, diyaliz tedavisi gören hasta grubunda kanser riskini araştırmışlardır. Bu araştırmalara göre böbrek, mesane, tiroid ve diğer endokrin organ kanserlerinde de yüksek risk olduğu iddia edilmiştir. Yine bu araştırmalara göre virüslerin neden olabileceği düşünülen organ kanserlerinde artış görülürken; akciğer, kolorektal, prostat, meme ve mide kanserlerinde ise artma olmadığı iddia edilmiştir (Maisonneuve et al., 1999).

Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi gören gruba ait CEA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olup istatistiki açıdan önemlilik tespit edilirken ( $p < 0,002$ ) CEA serum düzeyi normal sınırlar içerisindeydi. Bizim bulgularımız, bazı araştırmacıların bulguları ile uyum içerisindedir (Docci et al., 1984; Cases et al., 1991; Walz et al., 1988; Zeferos et al., 1991; Port et al., 1989; Odagiri et al., 1991). Yapılan çalışmalarda CEA düzeyinin KBY hastalarında %5-90 oranında normal değer üzerinde olabileceği ve bunun da eliminasyonun bozulmasından kaynaklandığı iddia edilmiştir (Cases et al., 1991; Walz et al., 1988). Bizim çalışmamızda CEA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasının nedeninin, araştırmacıların da belirttiği gibi CEA metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle artmış olabileceği kanaatine varıldı (Cases et al., 1991).

**Tablo 2.** Hasta grubu ve kontrol grubunda, CEA, CA 15-3, CA 125, AFP parametrelerinin istatistiki olarak karşılaştırmaları

Parametre	N	Grup	$\bar{x}$	SD	SH	t	p
CEA (mg / dL)	24	Kontrol	1,04	1,32	0,27	3,21	$p < 0,002$
	24	Hasta	2,65	2,09	0,43		
AFP (mg / dL)	24	Kontrol	2,63	1,08	0,22	0,29	$p > 0,5$
	24	Hasta	2,51	1,67	0,34		
CA 125 (mg / dL)	24	Kontrol	2,97	5,38	1,10	1,35	$p > 0,5$
	24	Hasta	5,78	8,71	1,78		
CA 15-3 (mg / dL)	24	Kontrol	6,81	8,37	1,71	2,09	$p < 0,04$
	24	Hasta	12,39	10,08	2,06		
Üre (mg/dl)	24	Kontrol	28,39	10,19	2,08	16,24	$p < 0,0001$
	24	Hasta	117,95	25,03	5,11		
Kreatinin (mg / dl)	24	Kontrol	0,82	0,17	0,03	15,52	$p < 0,0001$
	24	Hasta	5,91	1,60	0,33		

Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi gören gruba ait AFP düzeyinde istatistiki açıdan önemlilik tespit ( $p > 0,05$ ) edilemedi. Yapılan birçok çalışmada AFP'nin KBY hastalarında değişmediği (Cases et al., 1991; Odagiri et al., 1991; Pelanakoviç et al., 1989; Tzitzikos et al., 2010), bazı çalışmalarda ise AFP düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu iddia edilmiştir (Walz et al., 1988; Zeferos et al., 1991).

KBY grubumuzda çalışma parametrelerimizden CA 125 düzeyi kontrol grubumuza göre yüksek olmakla birlikte istatistiki açıdan bir önemlilik ( $p > 0,05$ ) tespit edilemedi. Bizim bulgularımızın tersine bazı araştırmacılar yapmış oldukları çalışmalarda hemodiyaliz grubunda CA 125 düzeyinin yüksek olduğunu

belirtmişlerdir. Bu durumun sebebi olarak; KBY hastalarında tuz ve su retansiyonu nedeniyle oluşan hipervolemi özellikle plevra, periton ve perikard gibi yerlerde ödem oluşumunu tetiklemektedir. Bu durumun ise CA 125 antijeninin sekresyonuna yol açabileceği ve diyaliz membranlarının tümör belirleyici proteinleri uzaklaştırmak için yetersiz olduklarından kaynaklandığı ileriye sürülmüştür (Odagiri et al., 1991).

Çalışmamızda CA 15-3 düzeyinin kontrol grubumuza göre istatistiki açıdan önemli olduğu ( $p < 0,04$ ) görülmüştür. Bazı araştırmacılar ise hemodiyaliz hastalarında CA 15-3 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını belirtmişlerdir (Cases et al., 1991; Zeferos et al., 1991). CA 15-3 bir meme kanseri antijeni olup büyük oranda karaciğerde metabolize olmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında hepatite bağlı gelişen kronik karaciğer hastalıklarında, CA 15-3'ün eliminasyona uğramaması nedeniyle serum düzeylerinin yükselebileceği iddia edilmektedir (Odagiri et al., 1991; Tzitzikos et al., 2010).

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak; tümör belirteçlerinin hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda kanser olmaksızın artabileceği, yanlış bir pozitifliğin kanser tanısı koyabilmek için spesifik olamayacağı, KBY olan hastalarda sadece tümör belirteçlerine bakılarak kanser teşhisinin yapılmasının güvenilir olamayacağı, sadece malignitesi kesinleşmiş olan hastaları takip etmek için tümör markerlerine bakılmasının daha doğru olacağı kanaatine varıldı.

#### References

Cases, A., Filella, X., Molina, R., Ballesta, A., Lopez-Pedret, J. & Revert, L. (1991), "Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients", *Nephron*, **57**(2), 183-186.

Docci, D., Turci, F. & Pistocchi, E. (1984), "High levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in the serum of uremic patients under hemodialysis treatment", *Quaderni Sclavo Di Diagnostica Clinica e Di Laboratorio*, **20**(4), 435-439.

Maisonneuve, P., Agodoa, L., Gellert, R., Stewart, J. H., Buccianti, G., Lowenfels, A. B., Wolf, R. A., Jones, E., Dsiney A., Briggs, D., McCredie, M. & Boyle, P. (1999), "Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study", *The Lancet*, **354**(9173), 93-99.

Marple, J. T. & MacDougall, M. (1993), "Development of malignancy in the end-stage renal disease patient", *Seminars in Nephrology*, **13**(3), 306-314.

Meydani, M., Natiello, F., Goldin, B., Free, N., Woods, M., Schaefer, E. & Gorbach, S. L. (1991), "Effect of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women", *The Journal of Nutrition*, **121**(4), 484-491.

Odagiri, E., Jibiki, K., Takeda, M., Sugimura, H., Iwachika, C., Abe, Y., Kihara, K., Kihara, Y., Itou, M., Nomura, T., Kubo, K., Sugino, N., Ohta, K., Demura, R. & Demura, H. (1991), "Effect of hemodialysis on the concentration of the seven tumor markers carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, squamous cell carcinoma-related antigen, neuron-specific enolase, CA 125, CA19-9 and CA 15-3 in uremic patients", *American Journal of Nephrology*, **11**(5), 363-368.

Polenakovic, M., Sikole, A., Dzikova, S., Polenakovic, B. & Gelev, S. (1997), "Acquired renal cystic disease and tumor markers in chronic hemodialysis patients", *The International Journal of Artificial Organs*, **20**(2), 96-100.

Ponticelli, C. (1998), "Oncology and the kidney", Oxford Textbook of Clinical Nephrology.2nd Ed.Oxford University Press, Oxford, 2745-2752.

Port, F. K., Ragheb, N. E., Schwartz, A. G. & Hawthorne, V. M. (1989), "Neoplasms in dialysis patients: A population-based study", *American Journal of Kidney Diseases*, **14**(2), 119-123.

Tzitzikos, G., Saridi, M., Filippopoulou, T., Makri, A., Goulioti, A., Stavropoulos, T. & Stamatiou, K. (2010), "Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients", *Saudi Journal of Kidney Diseases and*



*Transplantation*, **21**(1), 50-53.

Walz, G., Kunzendorf, U., Keller, F., Fitzner, R. & Offermann, G. (1988), "Elevated tumor markers in hemodialysis patients", *American Journal of Nephrology*, **8**(3), 187-189.

Zeferos, N., Digenis, G. E., Christophoraki, M., Alexopoulos, I., Kostakis, A., Gyftaki, H. & Mouloupoulos, S. (1991), "Tumor markers in patients undergoing hemodialysis or kidney transplantation", *Nephron*, **59**(4), 618-620.