

## Effect of Impaired Renal Function on Serum Levels of Tumor Marker CA15-3, AFP, CA19-9 and CEA

Rasoul Estakhri<sup>1\*</sup>, Amir Vahedi<sup>2</sup>, Ali Gahramanzade<sup>2</sup>, Hamid Tayebi Khosrow shahi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Department of Pathology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Pathology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Department of Nephrology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 11 Dec, 2012      Accepted: 12 Mar, 2013

### Abstract

**Background and Objectives:** Since the reduced renal excretion of tumor markers in the follow-up and treatment of patients with renal insufficiency or hemodialysis is controversial. The aim of this study was to evaluate serum levels of different markers CA15-3, AFP, CA19-9 and CEA in patients with impaired renal function.

**Materials and Methods:** 100 patients admitted to the district hospital laboratory of Imam Reza and Amirmomenin in Tabriz from July 2011 to November 2012 were selected for the study. Five groups of healthy, dialysis and non-dialysis patients with renal failure that were divided into three other groups based on creatinine clearance

**Results:** Relationship between different groups in serum markers CEA ( $P = 0.99$ ) and CA19-9 ( $P = 0.29$ ) was observed. In terms of serum markers AFP ( $P < 0.001$ ) and CA15-3 ( $P < 0.001$ ) correlation is observed. Correlation between creatinine clearance and the CEA ( $r = 0.05$ ,  $P = 0.625$ ), there was not significant, But the correlation between creatinine clearance and AFP -  $P < 0.001$  and  $r = 0.53$  between creatinine clearance and CA19-9 ( $r = -0.171$ ,  $P = 0.089$ ) and between creatinine clearance and CA15-3 ( $p < 0.001$ ,  $r = -0.412$ ) were significantly related.

**Conclusions:** According to these results, it appears that the use of tumor markers in patients with impaired renal function should be performed with special precautions.

**Keywords:** Impaired renal function, Tumor markers, Hemodialysis

\*Corresponding author:

E-mail: estakhri@tbzmed.ac.ir

## مقاله پژوهشی

### تاثیر اختلال عمل کرد کلیه بر سطح سرمی تومور مارکرهای CA15-3، AFP، CA19-9 و CEA

رسول استخری: مرکز تحقیقات گوارش و کبد، گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: estakhri@tbzmed.ac.ir

امیر واحدی: گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
علی قهرمانزاده: گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
حمید طیبی خسرو شاهی: گروه داخلی نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۹/۲۱ پذیرش: ۹۱/۱۲/۲۲

#### چکیده

**زمینه و اهداف:** از آنجایی که نارسایی کلیه موجب کاهش دفع تومور مارکرها می شود استفاده از این مارکرها در پیگیری و درمان سرطان در بیماران همودیالیزی و یا با نارسایی کلیه محل بحث میباشد. هدف این مطالعه بررسی میزان تفاوت مقدار سرمی مارکرهای CA15-3، AFP، CA19-9 و CEA در بیماران با اختلال کارکرد کلیوی می باشد.

**روش بررسی:** تعداد ۱۰۰ نفر از مراجعه کننده گان به آزمایشگاه بیمارستانهای امام رضا (ع) و امیرالمؤمنین (ع) تبریز از تیرماه ۱۳۸۹ تا آبان ماه ۹۰ جهت مطالعه انتخاب گردیدند. افراد ۳ گروه، سالم، دیالیزی و بیماران با نارسایی کلیوی ولی غیردیالیزی تقسیم شدند، دسته اخیر مجددا براساس کلیانس کراتینین به سه زیر گروه مجزا گروه بندی و آزمایشات بر روی آنها انجام گرفت.

**یافته ها:** ارتباط معناداری بین گروه های مختلف در سطح سرمی مارکرهای CEA ( $P=0/99$ ) و CA19-9 ( $P=0/29$ ) دیده نشد. از لحاظ سطح سرمی در مارکرهای AFP ( $P=0/001$ ) و CA15-3 ( $P=0/001$ ) ارتباط معناداری مشاهده میشود. همبستگی بین کلیانس کراتینین و مقدار CEA ( $r=0/05$  و  $P=0/625$ ) وجود داشت که معنادار نبود. ولی همبستگی بین کلیانس کراتینین و AFP - ( $r=0/53$  و  $P=0/001$ ) و بین کلیانس کراتینین و CA19-9 ( $r=0/171$  و  $P=0/089$ ) و بین کلیانس کراتینین و CA15-3 ( $r=0/412$  و  $P=0/001$ ) ارتباط معنادار بدست آمد.

**نتیجه گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد که در بکار بردن تومور مارکرها در بیماران با اختلال کارکرد کلیوی باید احتیاط ویژه ای صورت پذیرد.

**کلید واژه ها:** اختلال عملکرد کلیوی، تومور مارکر، همودیالیز

#### مقدمه

شد (۳) و تاکنون حدود ۱۰۰ تومور مارکر مختلف شناسایی شده است (۱ و ۴). تومور مارکرهای موجود در سرم پروتئین یا گلیکوپروتئینهایی هستند که بوسیله سلولهای تومورال و همچنین گاه برخی سلولهای طبیعی ترشح می شوند (۱ و ۴). کاربرد این مواد مترشحه میتواند بعنوان آزمایشات غربالگری افراد جامعه، شناسایی بیماری در مراحل اولیه بیماری، ارزیابی پروگنوز بیماری و پیگیری و ارزیابی عود تومور مورد استفاده قرار گیرد. (۱) غلظت اغلب تومور مارکرها در افراد سالم پائین و یا در حد صفر بوده و افزایش این دسته پیشنهاد دهنده بروز تومور مربوطه است (۷-۵).

اگرچه تومور مارکرها سالیان درازی است که مورد استفاده قرار گرفته اند، اطلاعات کمی در مورد سوخت و ساز آنها بخصوص در بیماران کلیوی وجود دارد (۱). چون نارسایی کلیه و کبد موجب کاهش کینتیک دفع تومور مارکرها می شود و نشان داده شده که غلظت سرمی برخی تومور مارکرها در بیماران مزمن کلیوی حتی بدون وجود بدخیمی های مولد این مارکرها بالاتر از غلظت سرمی آنها در افراد سالم می باشد (۲) از این نظر استفاده تشخیصی از این مارکرها در بیماران همودیالیزی محل بحث و جدلهای بسیار قرار گرفته است (۲ و ۱). اولین تومور مارکر در سال ۱۸۴۷ شناسایی

بیماران کلیوی مزمن غیردیالیزی، یعنی گروه سوم با کلیرانس کراتینین بیشتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه (n=۲۱) گروه چهارم با کلیرانس کراتینین مابین ۵۰ و ۲۵ میلی لیتر در دقیقه (n=۱۶) و گروه پنجم با کلیرانس کراتینین کمتر از ۲۵ میلی لیتر در دقیقه (n=۲۱) تقسیم شدند. خونگیری بیماران دیالیزی قبل از انجام دیالیز دوره ای و در بقیه افراد نمونه خون ناشتا در اول صبح انجام گرفت. نمونه‌ها به صورت تدریجی در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان امام رضا و بیمارستان امیرالمؤمنین جمع‌آوری و بعد از جداسازی سرم در دمای یخچال منفی ۷۰ درجه نگهداری شدند و برای جلوگیری از کاهش سطح سرمی تومور مارکرها در طول زمان جمع‌آوری آزمایشات در چندین مرحله زمانی انجام گرفت اندازه‌گیری CEA، AFP، CA15-3، CA19-9 با استفاده از کیت آزمایشگاهی (شرکت Can Ag) و با روش الیزا توسط (دستگاه AUTOMATIC HUMAN ELISA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS16 و از طریق آزمون‌های آماری one-way ANOVA با تست تعقیبی Tukey و Spearman's and Kendall's Correlation مورد آنالیز قرار گرفت.

### یافته‌ها

گروه‌بندی افراد مورد مطالعه به شرح زیر می‌باشند: افراد نیازمند به همودیالیز، افراد سالم، افراد با بیماری کلیوی مزمن بدون همودیالیز و کلیرانس کراتینین بالای ۵۰ میلی لیتر در دقیقه، افراد با بیماری کلیوی مزمن بدون همودیالیز کلیرانس کراتینین مابین ۵۰-۲۵ میلی لیتر در دقیقه و افراد با بیماری کلیوی مزمن بدون همودیالیز و کلیرانس کراتینین کمتر از ۲۵ میلی لیتر در دقیقه. میانگین غلظت سرمی چهار تومور مارکر مورد مطالعه در گروه‌های فوق به شرح جدول شماره دو می‌باشد (جدول ۲).

در آزمون آماری آنالیز واریانس ارتباط معناداری در بین گروه‌های مختلف در مورد CEA (P=۰/۹۹) و CA19-9 (P=۰/۲۹) وجود نداشت (جدول ۳). در بین گروه‌های مختلف در مورد AFP (P<۰/۰۰۱) و CA15-3 (P<0.001) ارتباط معناداری مشاهده شد (جدول ۳). تست تعقیبی Tukey استفاده شده در آنالیز واریانس بیانگر بالا بودن AFP و CA 19-9 در بیماران با نارسایی کلیه می‌باشد. بین گروه‌های مختلف از لحاظ Body Mass Index ارتباط معناداری مشاهده نشد (P=۰/۸۹).

متابولیسم و مکانیسم دفع بسیاری از تومور مارکرها تاکنون ناشناخته باقی مانده است و در برخی مقالات نارسایی مزمن کلیه با اختلالاتی در دفع برخی از این تومور مارکرها همراه است که موجب تغییراتی در سطح سرمی آنها می‌شود (۷، ۳، ۱).

اگرچه تومور مارکرها سالیان درازی است که مورد استفاده قرار گرفته اند، اطلاعات کمی در مورد متابولیسم و کاتابولیسم آنها بخصوص در کسانی که کارکرد کلیوی غیر طبیعی دارند وجود دارد. اختلالات متابولیک متعددی در نارسایی کلیوی مزمن وجود دارد. و بطور حتم این اختلالات می‌تواند غلظت‌های سرمی پروتئین‌های مختلف از جمله تومور مارکرها را (بصورت کاهش یا افزایش) تحت تأثیر قرار دهد و این امر ارزش تشخیصی این تومور مارکرها را در تشخیص و پیگیری روند درمان افراد با درگیری همزمان بدخیمی و نارسایی مزمن کلیوی زیر سؤال می‌برد (۳، ۲). نتایج بدست آمده از مطالعات مختلف در این زمینه باوجود تحقیقات متعدد در سالیان گذشته هنوز به یک نتیجه قطعی و ثابت شده نرسیده و در حالی که برخی از مطالعات بیانگر تأثیر زیاد نارسایی مزمن کلیه بر روی تومور مارکرها می‌باشد، ولی برخی از مقالات وجود چنین ارتباطی را تأیید نکرده‌اند. (۸، ۶، ۵، ۳، ۲) این مطالعه جهت بررسی میزان تأثیر کارکرد کلیوی و همودیالیز در سطح سرمی تومور مارکرها با توجه به اهمیت آنها، در یک دوره زمانی یکساله انجام گرفته است

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی، از ۴۷۳ مراجعه کننده به آزمایشگاه بیمارستان امام رضا (ع) و بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) تبریز از تیرماه ۱۳۸۹ تا آبان ماه ۱۳۹۰ براساس معیارهای ورود (داشتن بیماری مزمن کلیه) و معیارهای خروج از مطالعه شامل (طول بیماری کلیوی کمتر از ۶ ماه، داشتن هرگونه بدخیمی، داشتن سابقه بیماری دیگر به جز بیماری کلیوی، نتایج آزمایشات غیر طبیعی به جز موارد مربوط به بیماری کلیوی، و مصرف اریتروپوئین با دوزی غیر از ۴۰۰۰ واحد (دوز معمول تجویز شده در بیماران با نارسایی کلیه)، تعداد ۱۰۰ نفر جهت ادامه مطالعه انتخاب گردید. آزمایشات سنجش سطح سرمی تومور مارکرهای (CEA، CA15-3، AFP، CA19-9) و تعیین میزان کراتینین ادرار و سرم بر روی آنها انجام گرفت. در این مطالعه، ابتدا افراد به ۵ گروه، شامل یک گروه سالم، یک گروه دیالیزی و سه گروه

جدول ۱: توزیع فراوانی در گروه‌های مختلف

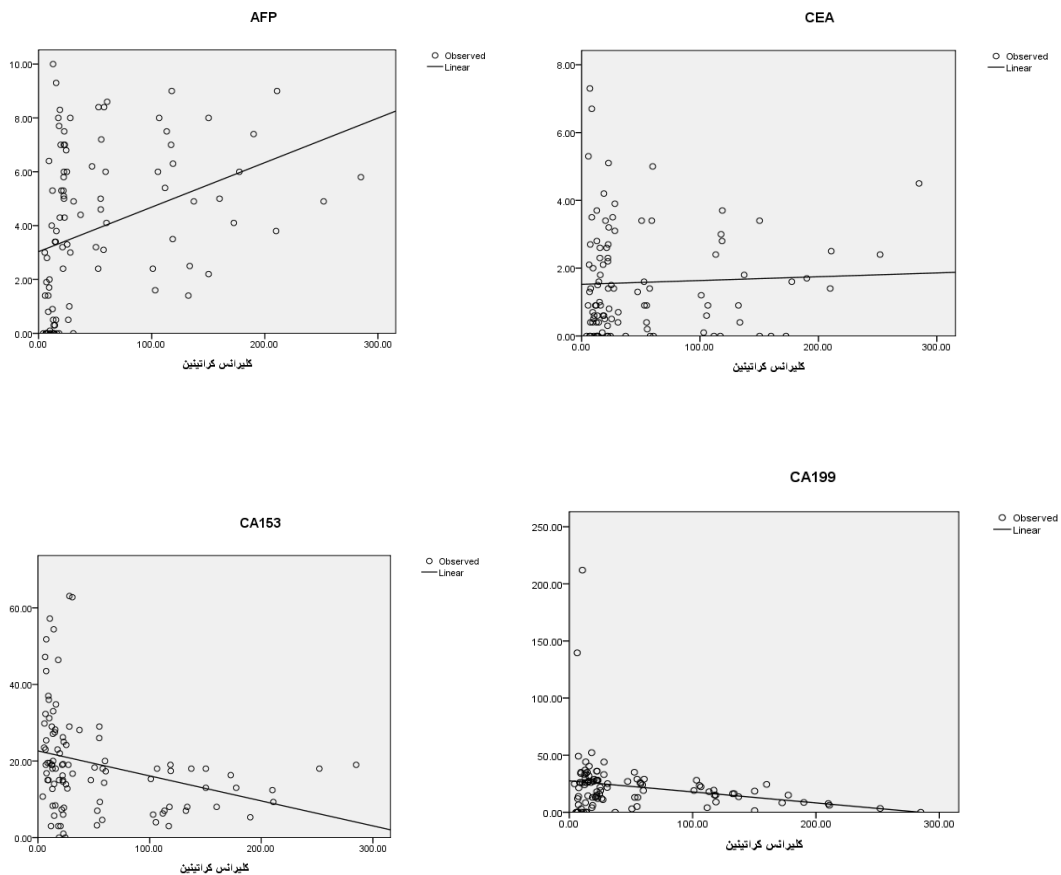
گروه‌ها	زن	مرد	کل
همودیالیزی	۱۰	۱۷	۲۷
	٪۳۷/۱۰	٪۶۳	
افراد سالم	۱۳	۱۰	۲۳
	٪۵۶/۵	٪۴۳/۵	
افراد با کلیرانس کراتینین < ۵۰	۶	۷	۱۳
	٪۴۶/۲	٪۵۳/۸	
افراد با کلیرانس کراتینین ۲۵-۵۰	۱۰	۶	۱۶
	٪۶۲/۵	٪۳۷/۵	
افراد با کلیرانس کراتینین > ۲۵	۱۳	۸	۲۱
	٪۶۱/۹	٪۳۸/۱	

جدول ۲: میانگین غلظت سرمی چهار تومور مارکر مورد مطالعه در گروههای مختلف

تومور مارکر	گروه ۱ تعداد=۲۷	گروه ۲ تعداد=۲۳	گروه ۳ تعداد=۱۳	گروه ۴ تعداد=۱۶	گروه ۵ تعداد=۲۱
CEA	۲۰۳±۱/۴۸	۱/۳۵±۱/۵۳	۱/۵۵±۱/۶۳	۱/۳۲±۱/۵۹	۱/۴۵±۱/۷۱
AFP	۱/۳۴±۰/۸۵	۲/۳۲±۵/۲۹	۲/۱۲±۵/۵۵	۲/۶۴±۵/۰۳	۲/۹۶±۴/۳۶
CA19-9	۴۶/۵۹±۲۹/۴۱	۷/۷۴±۱۳/۵۷	۱۰/۵۵±۲۱/۸۴	۸/۷۰±۲/۱	۱۰/۱۶±۲۴/۷۱
CA15-3	۱۵/۳۷±۳۳/۰۳	۵/۴۹±۱۱/۷۰	۸/۱۰±۱۴/۴۶	۷/۵۷±۱۶/۰۶	۱۰/۰۷±۱۵/۱۳

جدول ۳: جدول انالیز واریانس برای مقایسه تفاوت تومور مارکرها در چهار گروه مختلف

	Sig.	F	Mean Square	df	Sum of Squares	
CEA	/۹۹۱	/۰۶۸	/۱۷۶	۴	۷۵۰	بین گروهها
			۲/۵۸۵	۹۵	۲۴۵/۵۶۹	داخل گروهها
				۹۹	۲۴۶/۲۷۴	مجموع
AFP	/۰۰۰	۱۶/۸۶۸	۸۷۷/۸۸	۴	۳۵۵/۵۰۹	بین گروهها
			۵/۲۶۹	۹۵	۵۰۰/۵۴۴	داخل گروهها
				۹۹	۸۵۶/۰۵۴	مجموع
CA199	/۲۹۷	۱/۲۴۴	۸۱۶/۱۶۶	۴	۳۲۶۴/۶۶۵	بین گروهها
			۸۵۵/۸۴۰	۹۵	۶۲۳۰۳/۸۴۴	داخل گروهها
				۹۹	۶۵۵۶۹/۵۰۸	مجموع
CA153	/۰۰۰	۱۶/۲۴۲	۱۸۱۳/۳۴۸	۴	۷۲۵۳/۳۹۲	بین گروهها
			۱۱۰/۴۰۷	۹۵	۱۰۴۸۸/۶۵۰	داخل گروهها
				۹۹	۱۷۷۴۲/۰۴۲	مجموع



شکل ۱: نمودارهای مربوط به همبستگی میزان کراتینین و تومور مارکرها

کلیرنس کراتینین  $P=0/001$  وجود داشته ولی این ارتباط در مورد مارکرهای CEA، CA19-9 مشاهده نمی‌شود.

این نتایج درمقایسه با مطالعات دیگر از جمله مطالعه Tzitzikos (۲) بیانگر مشابهت نتیجه در مورد مارکرهای CA15-3، CEA، CA19-9 بوده است ولی از نظر نتایج بدست آمده در مورد AFP برخلاف مطالعه فوق که تفاوت معناداری را در گروه‌های مختلف نشان نداده بود بیانگر افزایش AFP در بیماران با نارسایی کلبه می‌باشد البته در یک مطالعه دیگر Xiaofang (۹) که با تعداد نمونه بیشتری ( $n=232$ ) انجام داده است در مورد AFP نیز نتایجی شبیه مطالعه اخیر بدست آمده است. از آنجایی که تعداد بیماران مورد مطالعه در مقاله Tzitzikos (۱) ( $n=30$ ) و مطالعه Engin (۵) ( $n=78$ ) هر دو کمتر از تعداد بیماران موجود در مطالعه اخیر می‌باشد این تفاوت شاید با افزایش تعداد نمونه برطرف بشود.

### نتیجه گیری

باتوجه به نتایج بدست آمده از نظر تشخیص و پیگیری درمان در استفاده از AFP، CA15-3 در بیماران با نارسایی کلبه باید احتیاط لازم را به عمل آورده و در صورت امکان از روش‌های معتبرتر دیگری که تحت تأثیر نارسایی کلبه قرار نگیرد استفاده نمود ولی برای دو مارکر باقیمانده یعنی CEA و CA19-9 می‌توان در بیماران با نارسایی کلبه نیز همچون دیگر بیماران و افراد طبیعی جهت تشخیص و پیگیری استفاده نمود.

### تقدیر و تشکر

در پایان از مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تبریز به جهت پشتیبانی از این مطالعه کمال تشکر و سپاس را داریم.

همبستگی بین کلیرانس کراتینین و مقدار CEA ( $P=0/625$ ) و  $r=0/05$  مشاهده شد که معنادار نبود. همچنین همبستگی مابین کلیرانس کراتینین و AFP به صورت  $P=0/001$  و  $r=0/53$  بود که معنادار می‌باشد. در بررسی همبستگی معکوس مابین کلیرانس کراتینین و CA19-9 ارتباط معناداری بدست آمد ( $P=0/089$ ) و  $r=0/171$ . بین مقادیر کلیرانس کراتینین و CA15-3 همبستگی معکوس وجود داشت ( $P=0/00$  و  $r=0/412$ ) که معنادار بود. (شکل ۱).

### بحث

تومور مارکرها که می‌توانند از جنس پروتئین و کربوهیدرات و یاهر دو آنها یعنی گلیکوپروتئینی باشند گاه دارای خواص هورمونی و یا آنزیمی بوده و نقش بسزایی در تشخیص، پیگیری و درمان بیماران در تومورهای مختلف، خوش خیم و بدخیم، دارند (۱، ۲). از آنجایی که دفع و تخریب برخی از این تومور مارکرها از طریق کلبه‌های می‌باشد مقادیر سرمی آنها می‌تواند با توجه به میزان کارکرد و کلیرانس کلیوی تحت تأثیر قرار گیرد. (۲) در این مطالعه جهت پی بردن به نقش اختلال عملکرد کلبه و تأثیر آن بر مقادیر سطح سرمی تومور مارکرها اندازه‌گیری‌های مختلف برای چهار تومور مارکر CEA، AFP، CA1553 و CA19-9 که به صورت شایع در بیماران دچار بدخیمی استفاده می‌شوند انجام گرفت. افراد مورد مطالعه در پنج گروه شامل افراد سالم همودیالیزی و با نارسایی کلبه براساس میزان کلیرانس کراتینین تقسیم بندی گردید. چنانچه در نتایج بدست آمده در جدول ۱ مشاهده می‌شود ارتباط معنی داری در گروه‌های با کارکرد کلیوی مناسب و نارسایی خفیف یا کامل کلیوی در سطح سرمی مارکرهای AFP، CA15-3

### References

1. Wiwanitkit V. Tumor marker and hemodialysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2011; **22**(4): 805.
2. Tzitzikos G, Saridi M, Filippopoulou T, Makri A, Goulioti A, Stavropoulos T, et al. Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2010; **21**(1): 50-53.
3. Walz G, Kunzendorf U, Keller F, Fitzner R, Offermann G. Elevated Tumor Markers in Hemodialysis Patients. *American Journal of Nephrology* 1988; **8**(3): 187-189.
4. Ohwaki K, Endo F, Muraishi O, Yano E. Plasma Volume Changes Affect Prostate Specific Antigen in Healthy Men. *The Journal of Urology* 2010; **183**(4): 1349-1353.
5. Engin H, Borazan A, Aydemir S, Yilmaz A. Assessment of tumor markers in patient with chronic renal failure. *Turkish Journal of Cancer* 2007; **37**: 143-147.
6. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Kiroglu Y, Turk HM, Ates M. Elevated Serum CA-125 Levels in Hemodialysis Patients with Peritoneal, Pleural, or

- Pericardial Fluids. *Gynecologic Oncology* 2000; **77**(2): 254-257.
7. Lye WC, Tambyah P, Leong SO, Lee EJ. Serum tumor markers in patients on dialysis and kidney transplantation. *Adv Perit Dial* 1994; **10**: 109-111.
  8. Arican A, Ozdemir N, Sezer S, Erten Y, Güz G, Turan M, et.al. Tumor markers in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 1999; **31**(8): 3367-3368.
  9. Xiaofang Y, Yue Z, Xialian X, Zhibin Y. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; **67**(6): 661-667.