

# MARQUEURS TUMORAUX (MT), INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE (IRC) ET MODALITE DE DIALYSE

M. VAN DER STRAATEN<sup>1</sup>, KARINE GASTALDELLO<sup>1</sup>, J. VALSAMIS<sup>1</sup>, C. MELOT<sup>2</sup>, P. HOFFMANN, M. DRATWA<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>CHU Brugmann, Bruxelles,

<sup>2</sup>Hôpital Erasme, Bruxelles

La spécificité de certains MT chez les patients urémiques est controversée. Nous avons mesuré les taux sériques de CEA, CA19-9, -15-3 et -125 chez un groupe contrôle (GC, n=26) et des patients sans cancer (74 hémodialysés (HD), 24 en dialyse péritoneale (DP), 23 en IRC de différents degrés). Le CEA et le CA19-9 étaient significativement élevés dans les 3 groupes de patients urémiques versus le GC. Le CEA et le CA15-3 étaient significativement élevés en DP versus les autres groupes. Dans une analyse de régression linéaire multiple, la BPCO était prédictive d'un CEA élevé ( $p<0.05$ ). DP ( $p<0.05$ ), épanchement pleural ou ascite ( $p<0.05$ ) et atteinte hépatique ( $p<0.05$ ) étaient des facteurs prédictifs d'un CA19-9 élevé. Epanchement pleural ou ascite ( $p<0.001$ ) prédisait un CA125 élevé. Enfin, DP ( $p<0.001$ ) et âge ( $p<0.05$ ) étaient associés à un CA15-3 élevé. Conclusion : la DP est associée à une augmentation des taux sériques de CA19-9 et CA15-3.

## INTRODUCTION

Les marqueurs tumoraux (MT) sont utilisés pour l'évaluation de la progression et de la réponse au traitement de certaines affections néoplasiques. Les MT sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire, qui sont produits par des cellules néoplasiques. Des petites quantités de MT sont également excrétées par des tissus normaux et des valeurs élevées peuvent aussi se voir dans certaines conditions bénignes dont les principales sont résumées dans le Tableau I.

Tableau I : Les maladies bénignes associées à un marqueur tumoral élevé

Marqueur tumoral	Maladie bénigne
CEA	Atteinte hépatique, tabagisme, BPCO, polypes bénins.
CA19-9	Pancréatite, atteinte hépatique.
CA15-3	Atteinte hépatique, BPCO, maladie auto-immune inflammatoire.
CA125	Atteinte hépatique, épanchements pleuraux/ascite.

La possible influence de l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'hémodialyse (HD) et la dialyse péritonéale (DP) sur les taux sériques de certains MT n'est pas élucidée. En effet, différentes études donnent des résultats discordants chez des patients en HD et en IRC, surtout pour l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) et les antigènes hydrates de carbone CA19-9, CA125, CA15-3 (1-7). A notre connaissance, une seule étude a été faite chez des patients en DP (8).

Nous avons donc évalué l'effet de l'IRC et de la modalité de dialyse sur les taux sériques de 4 MT (CEA, CA19-9, CA125, CA15-3) chez des patients urémiques en les comparant à un groupe contrôle.

## I - SUJETS ET METHODES

Après avis du Comité d'Ethique, l'accord oral des sujets a été obtenu. La population totale testée était constituée de 147 sujets, dont 74 en HD, 24 en DP, 23 en IRC de différents degrés de sévérité et un groupe contrôle de 26 sujets non fumeurs en bonne santé. Il n'y avait pas d'évidence de néoplasie sur la base de l'anamnèse, de la clinique, de la biologie et d'une radiographie du thorax. Chez aucun patient, un cancer n'a été détecté pendant un suivi de 6 mois. Les patients étaient dialysés depuis au moins 1 mois. Les patients en DP ayant présenté une péritonite dans les 2 mois précédents ont été exclus.

Les taux sériques des MT ont été mesurés par un test immunoradiométrique à 2 sites utilisant des anticorps monoclonaux. Plus spécifiquement, le CEA a été mesuré par ace system acs de CIBA-CORNING(r), les CA19-9, CA125 et CA15-3 par Bayer Immuno 1tm System(r). Les valeurs normales pour ces MT sont respectivement < 5 ng/ml, < 35 UI/ml, < 35 UI/ml et < 35 UI/ml. Les prélèvements en HD ont été réalisés juste avant la première session d'HD de la semaine.

Les données suivantes ont été récoltées dans les dossiers des patients : la clearance de la créatinine (sur base d'une collecte d'urine de 24 heures), le temps en dialyse, le taux de CRP, la présence de BPCO et de tabagisme, la notion d'une pancréatite chronique, d'épanchement pleural ou d'ascite et l'atteinte hépatique (enzymes hépatiques perturbées, AgHbs et/ou PCR HCV positifs, critères de cirrhose hépatique).

La comparaison des groupes a été effectuée en utilisant le test d'ANOVA et le Student t-test pour valeurs non paires. Dans une analyse de régression linéaire multiple, les facteurs prédictifs potentiels indépendants suivants ont été testés : groupe, âge, clearance de créatinine, temps en dialyse, CRP, tabagisme et la présence de BPCO, pancréatite chronique, épanchement pleural et/ou ascite, et atteinte hépatique.

## II - RESULTATS :

Les caractéristiques des 4 groupes constituant la population étudiée se trouvent dans le tableau II. Comme attendu, les sujets dialysés (HD et DP) ont une fonction rénale estimée par la clearance de créatinine plus basse que les urémiques non encore dialysés (IRC) et vraisemblablement que les sujets contrôles dont l'âge moyen est inférieur à celui des autres groupes.

*Tableau II : Caractéristiques des sujets*

	HD	DP	IRC	Contrôles
N, M/F	74, 40/34	24, 12/12	23, 10/13	26, 12/14
Age	58.2±16.0	57.9±12.2	60.9±15.3	49.7±5.3*
Clearance de créatinine (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	3.7±5.6	5.3±5.7	26.6±13.5*	
Temps en dialyse (mois)	59±69	31±29		

Données exprimées en moyenne ± SD ; \*p<0.05

Le Tableau III montre les taux sériques des MT pour les différents groupes alors que la figure 1 montre les résultats individuels. Le CEA et le CA19-9 sont significativement plus élevés dans les 3 groupes de patients urémiques vis-à-vis du groupe contrôle (p<0.05). Le CEA et le CA15-3 sont significativement plus élevés dans le groupe DP par rapport aux autres groupes (p<0.05). Pour le CA125 il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

Les résultats de l'analyse de la régression linéaire multiple se trouvent dans le tableau IV. Il en ressort que la DP est un facteur prédictif indépendant d'un taux de CA15-3 ( $p<0.001$ ) et de CA19-9 ( $p<0.05$ ) élevé. La présence d'une atteinte hépatique, d'un épanchement pleural ou d'une ascite sont, eux, prédictifs d'un CA19-9 élevé ( $p<0.05$ ) et l'âge d'un CA15-3 élevé. La présence d'une BPCO prédit un taux de CEA élevé alors que celle d'un épanchement pleural ou d'une ascite est associée à un CA125 élevé.

*Tableau III* : Taux sériques des MT chez les patients urémiques comparés aux sujets contrôles

MT	Valeurs normales du laboratoire	Contrôles	IRC	HD	DP
		N=26	N=23	N=74	N=24
CEA	< 5 ng/ml	1.2±0.3*	2.8±2.2	3.3±3.5	4.2±3.0**
CA 19-9	< 35 UI/ml	6.4±5.5*	14.7±12.7	29.8±45.1	60.7±145.9
CA 125	< 35 UI/ml	13.5±8.6	46.3±93.5	29.3±50.5	24.9±23.1
CA 15-3	< 35 UI/ml	15.6±5.6	16±9	18.7±8.5	26.5±14.4**

\* $p<0.05$  (Contrôles vs IRC, HD, DP), \*\* $p<0.01$  (DP vs IRC, HD, Contrôles)

Données exprimées en moyenne ± SD

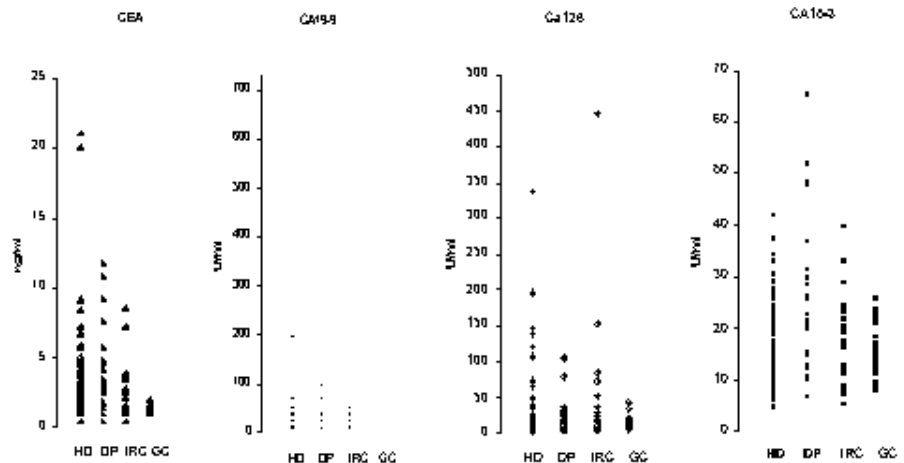


Fig. 1 : Taux sériques de CEA, CA19-9, CA125 et CA15-3 chez les patients en HD, DP, IRC et chez les sujets contrôles (GC)

*Tableau IV* : Résultats de l'analyse de régression linéaire multiple.

MT	Facteur prédictif d'un marqueur tumoral élevé
CEA	BPCO*
CA 19-9	Atteinte hépatique* Epanchement pleural ou ascite* DP*
CA15-3	DP** Age*
CA 125	Epanchement pleural ou ascite**

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.001$

### III - DISCUSSION

Dans un groupe de patients urémiques (HD, DP, IRC) non-sélectionnés, nous avons trouvé des valeurs moyennes de CEA et de CA19-9 significativement plus élevées

que chez des sujets contrôles. Chez les patients en DP on trouve en outre des taux sériques moyens de CEA et CA15-3 plus élevés que dans les autres groupes.

Les marqueurs tumoraux étudiés sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire (110-5000 kD). Le métabolisme de ces molécules n'est pas bien compris. Etant donné que pour certains marqueurs, des taux sériques élevés sont rapportés chez des patients urémiques, il a été suggéré que le rein joue un rôle dans le métabolisme de ces substances (4, 7, 8). D'autres auteurs ont par contre observé que des taux sériques élevés des MT chez les urémiques étaient accompagnés par diverses affections bénignes expliquant cette élévation (6).

Les taux sériques moyens de CEA des 3 groupes de patients urémiques (IRC, HD, DP) ne dépassent pas les valeurs normales (5 ng/ml) mais ils sont significativement élevés comparés à ceux d'un groupe contrôle. Comme on le retrouve dans la littérature, il y a dans notre population de patients urémiques une association entre la BPCO et une élévation du CEA. Ceci explique à notre avis la différence entre les groupes, étant donné que le groupe contrôle était constitué exclusivement de non-fumeurs. Une variété de conditions bénignes est associée à une élévation de CEA mais typiquement à des taux pas plus hauts que 10 ng/ml. Seulement 11.6% des patients urémiques de notre population avaient un CEA à plus de 5 ng/ml et 3% à plus de 10 ng/ml. Les résultats de la présente étude nous font donc conclure que le CEA est un marqueur fiable en présence d'urémie. Ceci est en contradiction avec les données retrouvées dans la littérature. Des valeurs élevées de CEA chez les patients hémodialysés (1-5, 7) et chez les patients en DP (8) ont effectivement été rapportées. Par contre, la sélection des patients dans ces études n'est pas précisée et c'est pour cela que, à notre avis, elles ne peuvent répondre à la question de savoir si l'élévation de CEA est associée à l'urémie per se ou à une comorbidité. Enfin, en contradiction avec une publication de Cases et al (2) nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les taux de CEA et la clearance de la créatinine.

Concernant le CA19-9, il y a plus de controverse (2, 4, 6-8). Nos résultats montrent en effet que le CA19-9 est significativement élevé dans les 3 groupes de patients urémiques comparés au groupe contrôle et que les facteurs prédisposant à un CA19-9 élevé sont l'atteinte hépatique, la présence d'ascite ou d'épanchement pleural ainsi que la DP. Chez une patiente en DP un CA19-9 à 728 UI/ml a été retrouvé, ce qui explique l'importante déviation standard dans ce groupe.

L'analyse multivariée sans cette patiente ne retient que l'atteinte hépatique comme facteur prédictif d'un CA19-9 élevé.

Ceci nous empêche de considérer avec certitude le CA19-9 comme un MT non fiable chez les patients en DP.

En contradiction avec la littérature, notre étude n'a pas pu mettre en évidence une corrélation entre la pancréatite chronique et le CA19-9. Une hypothèse pour cela est que le nombre de patients avec une atteinte pancréatique est sous-estimé ; en effet, des études post-mortem ont mis en évidence des anomalies pancréatiques dans 60% des patients en insuffisance rénale chronique (9-11). L'incidence de la pancréatite aiguë dans l'insuffisance rénale chronique terminale est également significativement élevée (12-14) et, quoique controversées (13), quelques études ont trouvé une incidence plus élevée en DP qu'en HD (12, 15). L'implication d'une éventuelle atteinte pancréatique pour expliquer les taux sériques élevés de CA19-9 chez les patients urémiques reste donc matière à spéculations.

Dans notre étude, le CA15-3 n'est significativement élevé que chez les patients en DP. Bien que le taux moyen de CA15-3 ne dépasse pas les valeurs normales, il existe un pourcentage important de patients en DP (20%) avec des taux dépassant ces

valeurs. Ce marqueur, qui n'a jamais été étudié chez les patients en DP auparavant, devrait donc être interprété avec prudence chez ces patients. Pour les patients hémodialysés, nos résultats sont comparables à ceux de Cases et al.(2), qui a conclu que ce marqueur garde sa spécificité, et ce, en contradiction avec les auteurs qui, de leur côté, ont trouvé des valeurs de CA15-3 significativement élevées (4, 7). Comme la DP, l'âge est un facteur indépendant qui prédispose à un CA15-3 élevé. Par contre, le temps passé en DP n'influence pas ces résultats.

En accord avec la plupart des études précédentes (2, 4, 7, 16), les taux sériques pour le CA125 ne sont pas significativement différents entre les 4 groupes. Ce marqueur, qui est utilisé pour les adénocarcinomes ovariens, est également présent dans le mésothélium péritonéal et pleural (17). L'épanchement pleural et l'ascite de toute origine sont rapportés comme causes d'élévation des taux sériques de ce marqueur (18), ce qui a été confirmé par notre étude. Il a déjà été suggéré que les taux élevés trouvés par certains auteurs chez les patients dialysés (8) et en insuffisance rénale chronique (2) sont dus à un état de surcharge hydrique plutôt qu'à l'urémie.

## **V - CONCLUSION**

Le CA15-3 est élevé au dessus de la valeur de référence chez un nombre substantiel de patients en dialyse péritonéale pour des raisons qui restent à déterminer. Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients en tenant compte du contexte clinique.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 - BRANDSTETTER RD, GRAZIANO VA, WADE MJ, SAAL SD. Carcinoembryonic antigen elevation in renal failure. Ann Intern Med 1979;9 :867-868
- 2 - CASES A, FILELLA X, MOLINA R, BALLESTA AM, LOPEZ-PEDRET J et al. Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients. Nephron 1991;57:183-186
- 3 - FILELLA X, CASES A, MOLINA R, JO J, BEDINI JL et al. Tumor markers in patients with chronic renal failure. Int J Biol Markers 1990;5:85-88
- 4 - ZEFEROS N, DIGENIS GE, CHRISTAPHORAKI M, ALEXOPOULOS I, KOSTAKIS A et al. Tumor markers in patients undergoing hemodialysis or kidney transplantation. Nephron 1991;59:618-620
- 5 - WALZ G, KUNZENDORF U, KELLER F, FITZNER R, OFERMANN G. Elevated tumor markers in hemodialysis patients. Am J Nephrol 1988;8:187-189
- 6 - ARICAN A, ÖZDEMİR N, SEZER S, ERTEN Y, GUZ G. et al. Tumor markers in hemodialysis patients. Transplant Proc 1999;31:3367-3368
- 7 - AMMON A, EIFFERT H, WEBER MH, RUMMEL J, NIEMANN J. Tumormarker bei Dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Onkologie 1988,11:260-262

- 8 - LYE WC, TAMBYAH P, LEONG SO, LEE EJC.  
Serum tumor markers in patients on dialysis and kidney transplantation.  
Adv Perit Dial 1994;10:109-111
- 9 - BAGGENSTOSS AH.  
The pancreas in uremia : a histopathological study.  
Am J Pathol 1948;24:1003-1011
- 10 - AVRAM MM.  
High Prevalence of pancreatic disease in chronic renal failure.  
Nephron 1977;18:68-71
- 11 - VAZIRI ND, DURE-SMITH B, MILLER R.  
Pancreatic pathology in chronic dialysis patients- an autopsy study of 78 Cases.  
Nephron 1987;46 :347-349
- 12 - RUTSKY EA, ROBARDS M, VAN DYKE JA.  
Acute pancreatitis in patients with end-stage renal disease without transplantation.  
Arch Intern Med 1986;146 :1741-1745
- 13 - GUPTA A, YUAN ZY, BALASKAS EV.  
CAPD and pancreatitis : no connection.  
Perit Dial Int 1992,12:309-316
- 14 - PANNEKEET Maria, KREDIET RT, BOESCHOTEN Elizabeth, ARISZ L.  
Acute pancreatitis during CAPD in The Netherlands.  
Nephrol Dial Transplant 1993;8:1376-1381
- 15 - BRUNO MJ, VAN WESTERLOO DJ, VAN DORP WT, DEKKER W,  
FERWEDA J et al.  
Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and hemodialysis : risk, clinical course,  
outcome, and possible aetiology.  
Gut 2000 ;46:385-389
- 16 - MENZIN AW, KOBRIN S, POLLAK E, GOODMAN DBP, RUBIN.  
The effect of renal function on serum levels of CA125.  
Gynecol Oncol 1995 ;58:375-377
- 17 - KABAWAT SG, BAST RC, BAHN A, BELCH WR, KNAPP RC et al.  
Tissue distribution of a coelomic epithelium-related antigen recognized by the  
monoclonal antibody OC125.  
Lab Invest 1983,48 :42A
- 18 - BERGMANN JF, BEAUGRAND M, LABADIE H.  
CA125 (Ovarian tumor-associated antigen) in ascites liver diseases.  
Clin Chim Acta 1986,155:163-166