

# Koncentrace CA 125 v effluentu a v séru klinicky stabilních pacientů léčených peritoneální dialýzou

Redahan L, Davenport A.

*Peritoneal dialysate effluent and serum CA125 concentrations in stable peritoneal dialysis patients. J Nephrol 2016;29:427–434.*

Peritoneum je tvořeno jednou vrstvou epiteliálních buněk, které jsou chráněny slizniční bariérou formovanou secernovanými a transmembranózními vysoce glykosylovanými glykoproteiny vytvářejícími hydrofilní lubrikující prostředí. Povrch apikálních buněk je tak chráněn před mikročásticemi a bakteriemi. Nádorový antigen 125 (cancer antigen 125, CA 125), též nazývaný Mucin 16, je největší transmembranózní glykoprotein a váže se na mezotelin, glykofosfatidylinositolový glykoprotein exprimovaný peritoneálním mezoteliem.

V rutinní klinické praxi je sérový CA 125 užíván jako screeningový test pro nádory ovaria i pro monitorování odpovědi na chemoterapii. Protože CA 125 je vytvářen mezoteliálními buňkami, které pokrývají peritoneum, bylo navrženo posuzovat podle koncentrace CA 125 v effluentu peritoneální dialýzy (PD) stav mezoteliální výstelky<sup>1,2</sup> za předpokladu, že nedochází k nekróze ani k apoptóze mezoteliálních buněk.<sup>3</sup> Nicméně později se začalo ukazovat, že intraperitoneální zánět může zvýšit intraperitoneální koncentraci CA 125 – jsou doklady o tom, že se řádově zvyšuje při peritonitidě a s odléčením peritonitidy zase klesá,<sup>3</sup> přestože to nebylo potvrzeno ve všech studiích.<sup>4</sup> Později se CA 125 začal užívat jako marker biokompatibility alternativních PD roztoků, od kterých se očekávalo zmnožení mezoteliálních buněk a/nebo zlepšení jejich funkce. Jako důkaz tohoto účinku se užíval právě argument zvýšení koncentrace CA 125 v dialyzátu. Ve většině těchto studií sledujících biokompatibilitu nebylo prováděno mikroskopické vyšetření, tudíž nebylo známo, zda nárůst koncentrace CA 125 v dialyzátu není zapříčiněn zvýšeným odlučováním a rozpadem mezotelií. Dalším vyšetřením, které prakticky ve všech těchto biokompatibilních studiích chybí, je stanovení koncentrace CA 125 v séru. To bylo východiskem pro realizaci předkládané studie.

**Soubor nemocných a metodika:** Prospektivně bylo vyšetřeno 205 prevalentních dospělých pacientů léčených PD, když se dostavili na pravidelné vyšetření po-

mocí peritoneálního ekvilibračního testu (PET). Pacienti nebyli zařazeni do studie, pokud měli v posledních třech měsících peritonitidu. Kromě PET byla vyšetřena adekvátnost dialýzy včetně reziduální renální funkce, složení těla pomocí bioimpedanční analýzy (body composition monitor, BCM). Dále byl vyšetřen  $\beta_2$ -mikroglobulin v séru a CA 125 v effluentu a séru.

**Výsledky:** Průměrný věk nemocných byl 59 let, doba, po kterou byli léčeni PD, činila tři měsíce (2–20 měsíců), sérová koncentrace CA 125 dosahovala 21 (13–38) U/ml, v dialyzátu 20 (11,5–36,5) U/ml. Poměr CA 125 v dialyzátu ku séru byl 0,96 (0,53–1,5). Tato hodnota byla statisticky významná, byť byla zjištěna slabá korelace jak mezi poměrem koncentrace kreatininu v dialyzátu ku koncentraci kreatininu v plazmě (D/P kreatininem) a kvantem CA 125 odstraněného peritoneální dialýzou, tak k hodnotě CA 125 v effluentu. Obdobně byla zjištěna významná korelace mezi sérovou koncentrací CA 125 a odstraněným CA 125 peritoneálním dialyzátem i mezi koncentrací CA 125 v séru a koncentrací CA 125 v dialyzátu. Mezi pacienty léčenými biokompatibilními bikarbonátovými roztoky a pacienty léčenými konvenčními roztoky nebyl shledán rozdíl v sérové ani v dialyzátové koncentraci CA 125. V jednorozměrné analýze korelovala koncentrace CA 125 v dialyzátu s věkem pacienta, s reziduální renální funkcí (RRF), s rychlejším peritoneálním transportem, s velikostí transperitoneálního transportu proteinů a se sérovou koncentrací CA 125. Sérová koncentrace CA 125 korelovala s koncentrací CA 125 v dialyzátu, s rychlostí peritoneálního transportu a negativně s tělesným povrchem. Mnohorozměrná analýza prokázala, že koncentrace CA 125 v dialyzátu koreluje s transperitoneálními ztrátami proteinů, s menším počtem výměn dialyzátu, se sérovou koncentrací CA 125, s RRF a s věkem. Sérová koncentrace CA 125 byla určována velikostí ztrát proteinů transperitoneálně a menším počtem výměn PD roztoku. Nebyl nalezen vztah mezi koncentrací CA 125 v séru a v dialyzátu a počtem epizod peritonitid v minulosti.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Po více než dvou dekádách užívání koncentrace CA 125 v dialyzátu jako markeru masy mezoteliálních buněk a biokompatibility se ukazuje, že je to marker, pokud vůbec, velmi nespolehlivý, protože je ovlivňován nejenom dialyzátem, ale řadou dalších různých faktorů.<sup>5,6</sup> Dalo by se tedy říci, že císař se ukázal býti nahým.

Jaké jsou faktory, které koncentraci CA 125 v dialyzátu ovlivňují? V předkládané studii jich bylo doloženo několik: věk pacienta, léčba pomocí kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy (CAPD) (vs. léčba pomocí ambulantní peritoneální dialýzy [APD]), RRF, vyšší peritoneální transport, velikost transperitoneálních ztrát proteinů a koncentrace CA 125 v séru. Mnohorozměrná lineární analýza potvrdila korelaci mezi koncentrací CA 125 v dialyzátu a transperitoneálním přestupem proteinů, počtem PD výměn, koncentrací CA 125 v séru, reziduální renální funkcí a věkem. Neexistuje studie zaměřená na biokompatibilitu PD roztoků, která by tyto faktory ovlivnila.

Jsou ovšem i další studie, které zpochybňují spolehlivost CA 125 jako markeru masy mezotelií a biokompatibility PD roztoků, jak je shrnuto v práci Pöpperlové.<sup>6</sup>

Lai a spol. byli prvními, kdo poukázali na chybějící korelaci mezi koncentracemi CA 125 a počtem mezoteliálních buněk v dialyzátu.<sup>7</sup> Na tuto studii pak navázali Breborowicz a spol. (2005) s použitím in vitro kultur lidských mezoteliálních buněk peritonea.<sup>8</sup> Vztah mezi počtem mezoteliálních buněk a koncentrací CA 125 uvolňovaného z jejich cytosolu nepro-

kázali. Naopak zjistili korelaci mezi množstvím uvolněného CA 125 a věkem dárců peritonea. Následně pak Zeimet a spol. prokázali zvýšené uvolňování CA 125 ve tkáňových kulturách pod vlivem působení prozánětlivých cytokinů,<sup>9</sup> ve všech studiích to však pozorováno nebylo. Při bakteriální peritonitidě bylo prokázáno významné, až trojnásobné zvýšení hodnoty CA 125 v dialyzátu, přestože přechodné.<sup>10</sup> Akutní bakteriální peritonitida jistě nepředstavuje situaci, která by svědčila pro kvalitu mezoteliální vrstvy peritonea. Není pak zcela konzistentní, že zvýšení koncentrace CA 125 při užití biokompatibilních roztoků je interpretováno jako zvýšení počtu a funkce mezoteliální vrstvy, aniž by bylo ověřeno, že nedochází k uvolnění, rozpadu či k apoptóze mezotelií do zkoumaného dialyzátu.

Řada dalších klinických situací vede ke zvýšení sérových koncentrací CA 125 a jejich bližší rozbor přesahuje rámec tohoto komentáře.

Hlavní poselství překládané studie a komentáře by tedy měla být dvě: 1) CA 125 v PD effluentu je ovlivňován řadou faktorů a v současné době nemůže být považován za spolehlivý marker masy a funkčnosti mezoteliálních buněk a biokompatibility; 2) je třeba neustále věnovat pozornost základním ověřeným a logickým faktům – pokud by ve studiích zaměřených na biokompatibilitu roztoků nebyla bývala byla pouze měřena hodnota CA 125 v dialyzátu, ale ten byl i mikroskopicky vyšetřen z hlediska počtu a stavu mezoteliálních buněk, mohl být tento omyl odhalen již před více než 20 lety.

## LITERATURA

1. Koomen GC, Betjes MG, Zemel D, et al. Dialysate cancer antigen (CA)125 is a reflection of the peritoneal mesothelial mass in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1994;14:132–161.
2. Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJ, Betjes MG, et al. Cancer antigen 125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:64–69.
3. Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GC, et al. Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and in stable CAPD. *Perit Dial Int* 1995;15:217–225.
4. Panorchan K, Davenport A. Diagnostic and prognostic role of peritoneal CA125 in peritoneal dialysis patients presenting with acute peritonitis. *BMC Nephrol* 2014;15:149.
5. Opatrná S. Peritoneální dialyzační roztoky druhé generace. Plzeň: Euroverlag, 2009.
6. Pöpperlová A. Jaké faktory ovlivňují hladiny CA 125 v séru a v dialyzátu? *Aktual v Nefrol* 2015;21:12–15.
7. Lai KN, Lai KB, Szet CC, et al. Dialysate cell population and cancer antigen 125 in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their relationship with transport parameters. *Am J Kidney Dis* 1997;29:699–705.
8. Breborowicz A, Breborowicz M, Pyda M, et al. Limitations of CA125 as an index of peritoneal mesothelial cell mass. *Nephron Clin Pract* 2005;100:46–51.
9. Zeimet AG, Offner FA, Marth C, et al. Modulation of CA release by inflammatory cytokines in human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 1997;17:3129–3131.
10. Turhan P, Sever L, Caliskan S, et al. Dialysate CA levels in children on continuous peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1615–1621.