



## 癌胚胎抗原檢驗的臨床意義之探討

陳俊達<sup>1</sup> 廖靜儀<sup>2</sup> 蘇世斌<sup>3</sup>

### 前言

隨著醫療科技的進步，現今人口平均餘命比起二十世紀已大幅增加。此外，疾病的型態也由急性傳染病轉變成以慢性疾病為主，其中惡性腫瘤更從1982年起，高居國人十大死因排行榜之首。臨床常用於評估癌症發生的項目，包括個人症狀與病癥、家族史、理學檢查、實驗室與影像檢查等。其中又以血液腫瘤標記(tumor marker)，較常被用於大規模篩檢。自1965年第一個腫瘤標記--癌胚胎抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)被分離出後，隨著科技的進步，其他腫瘤標記也陸續被發現。

各種癌症的篩檢與治療後追蹤已成為一個相當重要的課題。其中CEA的臨床使用價值，除了做為大腸直腸癌(colorectal cancer)的輔助診斷之外，對於術後監測治療效果更是重要。

### CEA之生物學

1 財團法人奇美醫學中心 家庭醫學科 住院醫師

2 財團法人奇美醫學中心 家庭醫學科 主治醫師

3 財團法人奇美醫學中心 附設南科診所

關鍵字：CEA, Tumor marker, Screening, colorectal cancer

CEA是1965年Phil Gold和Samuel O. Freedman首先從人體大腸癌組織中分離出來。CEA分子是一個單鏈醣蛋白，分子量約20,000 daltons，在電子顯微鏡下，是一個螺絲狀結構；其碳端結構可藉由糖磷脂酰肌醇(glycophosphatidyl inositol)與血漿細胞膜結合，這個結構在腫瘤細胞中會被向上調控(up-regulated)。CEA基因家族是一群包含29個基因相近的序列，這個基因序列位在人體第19對染色體中。CEA在人類妊娠前六個月會製造，而在出生前就停止製造。在正常族群中，CEA主要存在於消化道黏膜之分泌物，血清中含量極低，99%個案其濃度小於5ng/mL。CEA在腫瘤生成過程中，有兩個可能的機轉：(1)在分化中的組織，其表皮細胞間的結合較弱，此時CEA會結合到其中，進而影響細胞正常的分化；(2)CEA會表現出訊號蛋白的功用，加速細胞轉移。

### CEA和篩檢

由於大腸直腸癌的高死亡率，使腫瘤篩檢變得相對重要，其中CEA在大腸



癌病患中具有極高臨床價值，但並非全部的病人CEA值都很高。血液中CEA數值高低跟其他因素有關，包括基因表現程度、腫瘤合成與釋放速率、血液循環的半衰期、腫瘤壞死和血管分佈程度以及肝臟代謝速度等。

CEA正常範圍是2.5~5ng/mL。有大型研究指出，85~87%正常受試者數值小於2.5ng/mL，95~98%小於5ng/mL，沒有一個高過10ng/mL(臨床上還是有受測者其CEA>10ng/mL，但本身並無任何症狀)。CEA在非惡性腫瘤的情況下也可能偏高，包括抽菸者、男性、老年以及部分良性疾病；至於種族間差異，目前尚無正式報告。CEA的報告因不能排除偽陰性的存在，所以它不被正式建議用於大腸直腸癌的篩檢。在偵測其他CEA會升高的腫瘤，如乳癌、肺癌等，因敏感度更低也不適合作為篩檢工具。

### CEA作為診斷工具

大於80%的結腸癌後期病人血清的CEA會升高，但CEA還是不能作為確定診斷的工具。CEA升高且有症狀的病人，不一定是罹患癌症，例如急性或慢性肝病者。但是良性疾病的病患中，CEA很少會>10ng/mL或持續增加的。CEA在有症狀的大腸直腸癌病人比沒有症狀者較高。腫瘤負荷(tumor burden)愈增加，CEA陽性率和數值都相對增加，Holyoke等人曾指出大腸癌的病

人在Duke's A、B1、B2、C1、C2分別有18%、53%、62%、65%、79% CEA會有意義的升高。

CEA單株抗體技術的應用，近來已提升診斷大腸腺癌的敏感度。利用單株抗體同時針對CEA、CA 19-9和tissue polypeptide antigen來偵測Duke's B和C的病人，其敏感度分別為78%和91%；使用單株抗體同時針對CEA和CA 19-9來偵測Duke's D的病人，敏感度更可達100%。

CEA在診斷其他腫瘤上，就不如在大腸直腸癌上有意義。在乳癌的部分，利用反轉錄聚合酶鍊鎖反應(polymerase chain reaction)分析可以檢測出兩倍的淋巴結轉移個案。CEA的數值跟乳癌轉移的位置可能也有相關，**轉移到骨頭或內臟**的病人，跟轉移到軟組織的病人比較，前者有較高的機率發生CEA升高，而且其數值也較高。

在肺癌的部分，CEA的臨床價值是有部分助益的。約有三分之二的非小細胞型肺癌和三分之一的小細胞型肺癌，其CEA會升高，而在良性肺部疾患的病人很少會升高的。惡性肋膜積水的病人，有40~70%肋膜液的CEA是陽性的(>5ng/mL)。

CEA其他的臨床應用包括：腦脊髓液中偵測腦膜癌變(Meningeal carcinomatosis)，胃液中偵測胃癌等。

### CEA作為預後的指標



大腸直腸癌的病人手術前CEA有40~70%會升高，而且其數值與腫瘤組織分化程度(differentiation grade)成反比，跟病理分期(pathological stage)成正比。95%腫瘤分化良好的病人CEA會升高，相對的只有30%分化不良的病人會升高。儘管仍有分歧的意見，但大部分的報告都支持手術前高CEA值暗示預後較差，但臨床常用的預後指標還是以病理分期和組織分化程度為主。

在評估乳癌的預後，有部分研究指出CEA可以作為乳癌病人預後指標之一，大部分都傾向手術前CEA升高與預後較差有關，包括腫瘤復發的可能性增高和復發的間隔時間較短。在臨床無症狀的乳癌病人手術後，CEA的值可用來預測病灶轉移。在胃癌和肺癌的病人手術前後，CEA也被用作預後的指標，不過這些報告沒有像在大腸癌和乳癌一般有力的證據支持。

### CEA監控治療效果

CEA目前在臨床應用上，用作監控治療效果的領域上是最有用處的。手術後的癌症病人CEA上升，被當作腫瘤復發的訊號。大部分手術切除後的癌症病人，其CEA值在手術後第4~6週內就會回到正常範圍，部分病人要到四個月時才觀察得到。如果沒有回到正常範圍時，必須考慮手術切除不完整或是病灶已經轉移。手術後CEA可能會有短暫性的起

伏，但持續或漸進性的升高就必須考慮腫瘤復發的可能性了。有報告指出，監測手術後大腸直腸癌病人，若連續兩次CEA升高，對腫瘤復發的敏感度有84%，特異度有100%，有72%的病人會出現其他臨床症狀。

同樣的，手術後CEA數值追蹤也被用於乳癌，肺癌和腦膜癌變的病人。在乳癌的病人，其動情素受體和黃體素受體陽性者，研究發現他們復發的時間較長，復發時的CEA和CA15-3較高，兩項使得偵測復發的敏感度提升。肺癌的病人手術切除後，除了追蹤CEA之外，合併分析CA125和鱗狀細胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen)可以提升偵測復發的敏感度。

### 免疫組織化學診斷

(immunohistochemical diagnosis)

利用免疫組織化學的方式，CEA已被發現存在於多種腫瘤細胞中。在大腸直腸癌、乳癌、胰臟癌和絨毛膜癌的病人，血清CEA的濃度和組織CEA染色的強度有正向關係，但在胃癌的病人就沒有關聯性。這種免疫組織化學分析比起血清中CEA數值的敏感度來得高。

在人類結腸癌細胞中，黏膜組織可能經過很多分子變化，但在型態上卻還沒表現出異常。利用免疫染色分析顯示，離癌症病灶愈遠，CEA染色分析結果相對愈弱。這表示CEA在腫瘤出現其他病徵



時，已出現在黏膜細胞上；早期的免疫染色標記可用於結腸直腸癌的定位，更可用在評估手術切除的範圍。臨床上，免疫染色分析呈陽性的組織是有必要密切的追蹤。在慢性發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)和大腸直腸腺瘤的病人，顯示出組織CEA的濃度是比正常細胞高的，推測兩者可能為癌前病變；在慢性胰臟炎、纖維性囊腫(cystic fibrosis)、膽囊過度增生(hyperplasia)和慢性膽囊炎的病人，CEA組織染色也是強烈陽性。此外，正常的結腸黏膜和呼吸道黏膜也會呈現弱陽性染色結果。惡性乳癌組織大部分是陽性反應，而良性病灶則幾乎都是陰性反應。CEA的免疫染色分析還可以分辨原發病灶或轉移病灶，例如腸胃道腫瘤(CEA-positive)轉移到卵巢(CEA-negative)時。在胃腫瘤、肝癌、轉移到肝臟的病變、小細胞型肺癌、子宮頸腺癌等病人，都有CEA免疫組織化學染色的研究，但仍須進一步分析它們之間的相關性。

### 分泌CEA腫瘤的免疫治療 (Immunotherapy)

藉由抗體和抗原結合的高專一性，將細胞毒性物質、毒素或藥物前驅物(pro-drugs)攜帶到腫瘤細胞，進而達到治療效果。其他還包括癌細胞疫苗、免疫抗體及光動力(photodynamic)治療等。基因工程的部分，已有研究利用基因重組，將

基因序列置放到適當的載體，在人體和動物實驗顯示出可加強對抗CEA的免疫力。

### 臨床實際應用

CEA不適合當作第一線篩檢或診斷的工具，但它卻是大腸直腸癌病人治療後追蹤復發的利器。美國臨床腫瘤學會(the American Society of Clinical Oncology)建議腫瘤分期第二和三期的病人每2~3個月要追蹤一次CEA數值，至少持續追蹤兩年；一旦發現異常數值，則重測確認；當CEA數值還是異常，就必須進一步影像學評估腫瘤可能復發或遠端轉移位置。臨床報告指出，手術後追蹤CEA可以增加9%的五年存活率。

根據國內報告，大腸直腸癌最近幾年一直是腫瘤死因的第三位，而且死亡率逐年增加，臨床醫師如何將CEA的臨床價值發揮並擴展，將有助於長期病患照護。

### 參考資料

1. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG : Serum tumor markers. Am Fam Physician 2003;68:1075-82.
2. Gold P, Goldenberg NA : The Carcinoembryonic Antigen (CEA) : Past, Present, and Future. McGill J Med 1997;3:46-66.
3. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF et al : 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer:



clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865-78.

4. Uen YH, Lin SR, Wu DC et al : Prognostic significance of multiple molecular markers for patients with stage II colorectal cancer Ann Surg 2007; 246: 1040-6.

表一、CEA的臨床應用要點

正常值	非抽菸者：<2.5ng/mL 抽菸者：<5ng/mL
主要相關腫瘤	大腸直腸癌
相關惡性腫瘤	乳癌、肺癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、頭頸部癌症、黑色素細胞癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、膽囊癌、淋巴瘤
良性狀況	抽菸、肝硬化、膽道阻塞、消化性潰瘍、發炎性腸道疾病、甲狀腺功能低下、胰臟炎
良性病變較不可能	>10ng/mL
敏感度	結腸癌病人CEA上升比例： 早期：<25% 淋巴轉移：≈50% 晚期：75%

資料來源：參考資料1