

1、题目：

CEA “轻度” 升高，有没有临床意义？

2、基本信息：

梁某，男，57岁。肝癌综合治疗后，发生于广州某医院。

3、病史简述：

2021年1月MR提示肝内多发结节，肝门区、门腔间隙、腹下腔静脉旁等多发肿大淋巴结，穿刺活检病理提示肝中分化腺癌。

2月查肿瘤标志物：AFP 27.4 ng/ml↑，CEA 292ng/ml↑。

3月至2021-10肝动脉灌注化疗4程

5月复查影像学：肝内多发转移和多发肿大淋巴结均较前缩小。肿瘤标志物：AFP 2.69 ng/ml，CEA 9.87 ng/ml↑。

7月复查影像学：较前继续缩小。肿瘤标志物：AFP 2.01 ng/ml，CEA 5.18 ng/ml↑。

8月复查影像学：肝内多发结节及多发肿大淋巴结情况基本同前。肿瘤标志物：AFP 4.58 ng/ml，CEA 7.02 ng/ml↑。临床医生向检验科提出疑问：病人CEA轻度升高了，但影像学没有提示肿瘤进展，检验结果是否准确？

4、案例追踪及随访：

肝动脉灌注化疗期间对患者血清CEA、AFP进行连续监测，期间患者AFP早已下降至正常水平，CEA下降速度比AFP缓慢，7月份患者AFP为2.01 ng/ml，但CEA为5.18 ng/ml，仍高于正常参考水平（5ng/ml以下），影像学复查提示肝内多发结节及肝门区多发肿大淋巴结较前缩小。8月份复查CEA“轻度”升高至7.02ng/ml，AFP升高至4.58ng/ml，随即做影像学复查，未见肿瘤进展、复发转移征象。10月份患者CEA继续升高至16.16ng/ml，AFP升高至12.11ng/ml，影像学检查提示肝内多发结节部分较前稍增大，部分淋巴结较前稍增大，临床启动新的治疗方案（联合仑伐替尼，PD-L1治疗），11月份AFP降至正常，CEA有所下降。血清CEA与AFP动态监测结果如下图：

CEA与AFP动态变化图



5、案例分析及专家点评：

图示清晰地展现出：2月至7月，肝动脉灌注化疗取得明显治疗效果，血清 AFP 和 CEA 均呈缓慢下降趋势，二者均为本肝癌患者疗效评估的良好肿瘤标志物。7月至10月 AFP 和 CEA 上升趋势同步，提前影像学两个月准确预测了肿瘤的进展，7月是肿瘤标志物由下降趋势转为上升趋势的转折点。临床医生在转折点后的8月发现 AFP 和 CEA 轻度升高，但影像学没有提示进展，此前取得的疗效令人满意，为何肿瘤标志物反而升高了呢？会不会是检验结果有误呢？8月的检验结果让临床医生“备受煎熬”。

癌胚抗原（CEA）主要在胚胎期和胎儿期产生，在正常成人组织中表达量很低。作为一种广谱肿瘤标志物，70-90%的结肠腺癌患者癌胚抗原显著升高，同时在其他多种恶性肿瘤中阳性率居高不下，包括肝癌（62-75%）、胃癌（60-90%）、胰腺癌（70-80%）、肺癌（56-80%）等。但在非恶性肠道、胰腺、肝脏和肺部疾患中（如肝硬化、慢性胰腺癌、溃疡性结肠炎、克罗恩病等）也可见 CEA 轻至中度升高。值得注意的是，20-69 岁吸烟人群的 CEA 参考范围（5.5ng/ml 以下）略高于非吸烟人群（3.8ng/ml 以下），本案例患者无吸烟病史，其在治疗过程中 CEA 一直未能降到 3.8ng/ml 以下，很可能为以后的肿瘤进展埋下隐患，在治疗过程中持续监测 CEA 和 AFP 变化情况，8月 CEA 由 5.18 升高至 7.02ng/ml，AFP 由最低点 2.01 升高至 4.58ng/ml，影像学检查尚未见进展，我们究竟该怀疑实验室检测结果还是考虑肿瘤进展的可能呢？

肿瘤标志物临床应用的一个重要原则是不可孤立地看一次结果，需连续监测，需观察趋

势，趋势下降预示治疗有效，趋势上升预示进展、复发转移。继续追踪 2 个月后（2021 年 10 月），CEA 的进一步升高和影像学复查同时提示了本案例患者的肿瘤进展。尽管肝癌的诊治指南未明确 CEA 的价值，但在本案例中，CEA 体现出了其用于预后评估的敏感性，较影像学检查可提前 2 个月向临床发出预警信号。肿瘤标志物可领先影像学数月预示肿瘤进展，有其科学的生物学依据。当肿瘤生长到一毫克质量，大约 10^6 个细胞时，其释放的肿瘤标志物便可以被现今的临床检验技术检测到，而影像学能够“看到”肿瘤的最小质量为一克，大约 10^9 个细胞。因此，肿瘤由一毫克生长到一克的这段时间，被称为肿瘤标志物发现肿瘤领先于影像学的“Lead Time”。

肿瘤标志物临床应用的另一个重要原则是，肿瘤标志物连续两次检验结果之间量变超过 25%，提示临床不应考虑实验室误差，而需考虑病情变化，即提示患者治疗有效或肿瘤进展、复发转移。这个 25% 的界限设立依据在哪里？

这就要从实验室“总误差”谈起。允许总误差（TEa）常被用于建立实验室室内质量控制系统、判断室间质评的参与结果及室间比对结果等，是确保实验室的结果准确性的重要指标。对于每一个实验室项目均有其国家标准或行业标准以及卫健委室间质评规定的 TEa 值，CEA 的 TEa 允许范围为 25%，涵盖了实验室检测的不精密度（以前称为变异系数），不确定度和人体正常的生物学变异，实验室日间不精密度应当不超过 $1/3$ TEa，即 8%。本实验室实际 CEA 检测日间不精密度历年均低于 5%，在全国肿瘤标志物室间质量评价中满分通过，表明 CEA 检测的重复性很好，对于临床医生要求复查结果，我们举个例子，一只血标本于今日检测 CEA 的结果为 7.02（设为真值），把这只标本在次日重复检测，就会存在日间的精密度误差即重复性的误差，如果数值在 6.67 和 7.37 之间（95% 置信区间），则认为是在检验方法和检测系统的允许误差范围内，没有临床意义；或者今日抽取一只标本检验，临床对结果有疑问，明日再抽取一只标本检验（前提是没有新的临床变化），这就把患者的生物学变异也纳入，只要两次结果的量变差异没有超过 25%，可以认为误差符合检验行业允许的分析质量要求。

本案例患者 CEA 由 5.18 升高至 7.02ng/ml，量变增幅达到 35.5%；另一有力支持是同期 AFP 由 2.01 升高至 4.58ng/ml，尽管均在正常参考范围内，但增幅达到 127.9%，二者的量变均超出 25% 的允许总误差，不能用实验室检测允许误差解释，而且均呈现向上的趋势，可以肯定地认为检验结果有临床意义，预示可能存在肿瘤进展。原发性肝癌诊疗指南提出：血清 AFP 是诊断肝癌和疗效监测常用且重要的指标，对 AFP 阴性人群，可以借助 PIVKAI1、miRNA、AFP-L3 和类 GALAD 模型进行早期诊断，暂未将 CEA 纳入指南。而 CEA 常用于监测手术切除

后肿瘤复发和转移,文献显示 CEA 小幅升高可预测结直肠癌根治性手术后至临床症状发作前 1 年的复发;CEA 在监测恶性肿瘤肝转移方面的研究也证实 CEA 可激活肝脏内 Kupffer 细胞、改变肝脏微环境以及影响肝脏中循环肿瘤细胞的粘附和存活等。CEA 在多种肿瘤的转移复发中有很好的灵敏度,连续、动态地观察其变化趋势,能为肿瘤疗效评估、复发转移、指导用药起到关键作用。本案例也提示我们,肝癌的疗效监测除了指南推荐的 AFP、PIVKAII、AFP-L3, CEA 也应有一席之地。

肿瘤标志物检测技术由手工操作的 ELISA 方法发展到如今的全自动发光法,无论是检测的灵敏度、重复性和线性范围拓展都有了本质的跃升,在质量管理体系运行良好的实验室,检验中阶段有全国全省的室间质量评价和室内质量控制来保证结果的准确性,不精密度一般不超过 5%。一只标本在贴上检验条形码后便有了唯一标识,其运行轨迹在实验室信息系统全程可循,手工录入检测项目和结果的时代已经成为历史,因此检验错误更为集中到检验前和检验后阶段。检验前要谨防标本和条形码张冠李戴、标本溶血、采集容器错误等;检验后要谨慎审核检验结果,分析检验前和检验中可能的导致错误结果的因素,包括对来自临床医生和患者的咨询解释,要花费时间和精力对临床疑问抽丝剥茧,用深厚扎实的检验知识解决临床问题,促进临床和实验室更好地使用检验指标为病患服务。

6、参考文献:

- [1] Lee JH, Lee SW. The Roles of Carcinoembryonic Antigen in Liver Metastasis and Therapeutic Approaches. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:7521987.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(2): 16-53.
- [3] Thomas AE, Kazi M, Bankar S, Mokal S, Agarwal A, Rangarajan V, Desouza A, Saklani A. Elevated CEA with negative PET scan on surveillance of colorectal cancers—a role of CEA kinetics. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 Mar;407(2):769-778.

作者: 张 奥 李林芳 吴兴平 中山大学肿瘤防治中心 检验科

点评专家: 戴淑琴 中山大学肿瘤防治中心 检验科

2023 年 2 月 7 日