

CEA

特性：

癌胚抗原 (Carcinoembryonic antigen, CEA, CD66e) 是由位于 19q13.2 的 CEA 基因家族编码的糖蛋白, 分子量为 180-200kDa, 属于免疫球蛋白超家族成员。CEA 基因家族包括两大类, 即癌胚抗原相关黏附分子 (CEACAM) 和妊娠特异性糖蛋白 (PSG); 其蛋白成员包括 CEA (CEACAM5)、非特异性交叉反应抗原 (NCA, CEACAM6) 和胆汁糖蛋白 (BGP, CEACAM1) 等。CEA 家族的主要功能不详, 但是它们充当着嗜同种和嗜异种细胞黏附分子, 在信号转导、细胞转换过程中与原癌基因的相互合作以及抑制上皮性肿瘤的增生等方面都发挥着广泛的作用。在正常成人组织中, CEA 表达于结肠/小肠/胃 (表层上皮、颈粘液细胞、弱表达于幽门黏液细胞)/胰腺导管的柱状上皮、汗腺的分泌上皮、舌/食道/宫颈的鳞状上皮细胞和尿道上皮, 表达方式位于细胞的顶端, 而胞质少表达。前列腺阴性 (除外内衬的尿道上皮)。BGP 和 NCA 更广泛地表达于多种器官的上皮, 同时也表达于粒细胞和淋巴细胞。在肝脏中, BGP 特征性地沿胆小管表达。

在肿瘤中的表达：

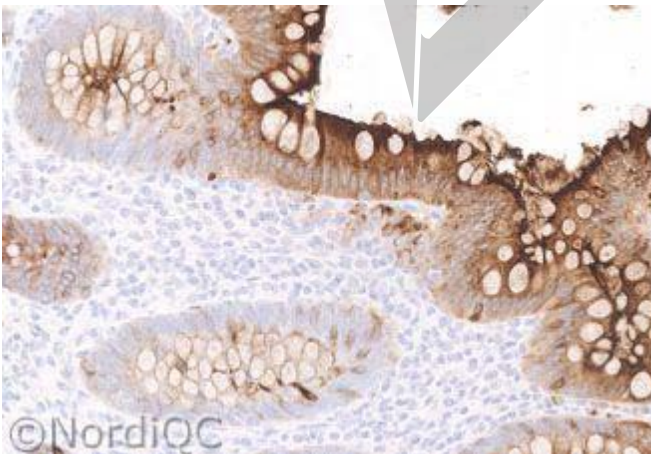
在多种类型的癌中, CEA 都发生上调性表达。在几乎所有的结直肠癌中 CEA 均可在上皮细胞的细胞膜和细胞质中表达, 大多数的涎腺、食管、胃、胆道、胰腺、小肠、肺、子宫颈和卵巢 (黏液性) 的腺癌亦会表达。CEA 很少表达于乳腺癌、卵巢 Brenner 瘤、子宫内样癌。在神经内分泌肿瘤中, CEA 表达于绝大多数甲状腺髓样癌, 很少或很弱表达于类癌、神经内分泌癌, 几乎不表达于小细胞癌。在尿道上皮肿瘤中, CEA 在高级别的损伤中可见。在生殖细胞肿瘤中, CEA 可见于多数的胚胎癌, 但是其它亚型中少见。在鳞癌中, CEA 可在食管和子宫颈来源的肿瘤中可见。下列癌中很少为 CEA 阳性: 卵巢浆液性和透明细胞癌、肾细胞癌、肾上腺皮质细胞癌、前列腺癌、肝细胞癌 (除外罕见的纤维板层肝细胞癌)、滤泡和乳头状甲状腺癌。在非上皮性肿瘤中, CEA 可在分泌性脑膜瘤 (但不是其它类型的脑膜瘤)、滑膜肉瘤及上皮样肉瘤中检测到。恶性间皮瘤通常为 CEA 阴性 (条件是抗体不与其它 CEA 样抗原决定簇具有交叉反应)。在间叶肿瘤中, CEA 可在上皮样肉瘤和滑膜肉瘤中检测。

应用：

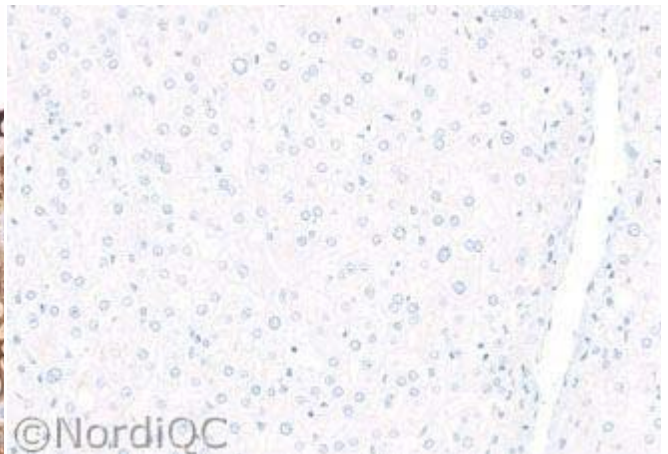
CEA 特异性单抗作为组合抗体之一在以下方面发挥着作用: 1 消化道腺癌 (+) 的识别; 2、恶性间皮瘤 (-) 与周围型肺腺癌 (+) 的鉴别诊断; 3、子宫颈内腺癌 (+) 和子宫内样癌 (-) 的鉴别诊断; 4、肝细胞癌 (-) 与胆管癌 (+) 和转移至肝的腺癌 (多数+) 的鉴别诊断。

对照：

阑尾和肝脏组合在一起作为 CEA 的对照组织。在阑尾中, 绝大多数的柱状上皮细胞必须呈现至少弱至中等强度的细胞质内染色反应; 在肝脏中应该是无染色。



CEA 在阑尾中的表达



CEA 在肝脏中的表达: 注意 Kupffer 细胞和淋巴细胞及胆管均为阴性表达。



CEA 第 47 轮测试

在 2016 年的第 47 轮测试中，选取以下组织作为测评组织，包括阑尾、肝脏、结肠癌和尿路上皮癌，所有的组织均为 10%中性缓冲的福尔马林固定。优片的评判标准为：

在阑尾中，绝大多数的柱状上皮细胞至少呈现弱至中等强度以上的细胞质染色，且细胞外被糖萼为增强型染色；结肠癌中几乎所有的肿瘤细胞和尿路上皮癌中绝大多数的肿瘤细胞均呈现中等至强的细胞质为主的染色；对于 CEA 表达量低的尿路上皮癌，肿瘤细胞局部呈现至少弱至中等强度的细胞质为主型染色方式；其它细胞无任何其它的染色，特别是不能与白细胞中所含有的非特异性交叉反应抗原（NCA = CEACAM6）和胆小管中的胆汁糖蛋白具有反应（BGP = CEACAM1）。

总计 255 个实验室参加了本次测评，仅有 42% 的实验室取得了合格的成绩，主要的问题在于：使用了成功率很低的抗体，比如克隆为 TF3H8-1（与 NCA 和 BGP 具有交叉反应）和 12-140-10（与 NCA 具有交叉反应）的小鼠单抗；在不合适的平台上使用了克隆号为 II-7 的小鼠单抗，此抗体在所有的染色平台上几乎都不能取得比较好的成绩，尤其是 Ventana 的 BenchMark 平台；使用了不恰当的修复方式，例如忽略了修复步骤或使用酶消化的方式；使用了低敏感性的检测系统。

结论：克隆号为 CEA31 和 COL-1 的小鼠单抗均可用于 CEA 的检测，无论是手工还是免疫组化染色平台。克隆 II-7 染色成功率非常低，其分析敏感性较之上述两个抗体表现得非常差。无论应用哪种一抗，碱性修复液进行的热修复是取得优良的成绩所必需的。

对照：阑尾和肝脏一道被推荐作为 CEA 的阳性对照和阴性对照组织。在阑尾中，绝大多数的上皮细胞必须呈现至少弱至中等强度的细胞质染色，假如仅有细胞外被糖萼被显示，则肿瘤中 CEA 低表达的结构就不能被加以充分染色导致假阴性。肝脏作为阴性对照组织，胆小管和白细胞必须为阴性反应，因为作为 CEA 一抗特异性的标志，不应与两者所含的 BGP 或 NCA 具有交叉反应，肝细胞必须为阴性反应，从而确保具有高的信噪比。

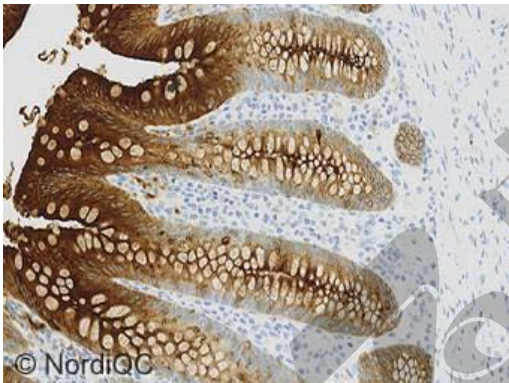


图 1、CEA 在阑尾中的正确表达方式

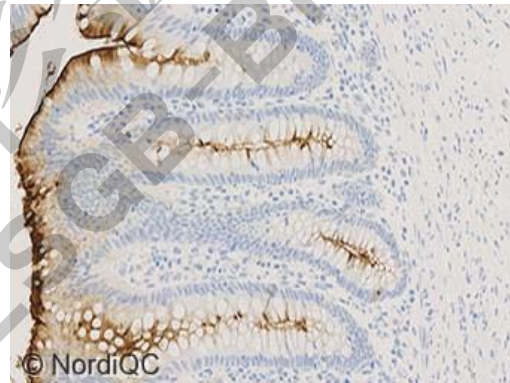


图 2、CEA 在阑尾中不恰当的染色方式，仅有糖萼被显示。

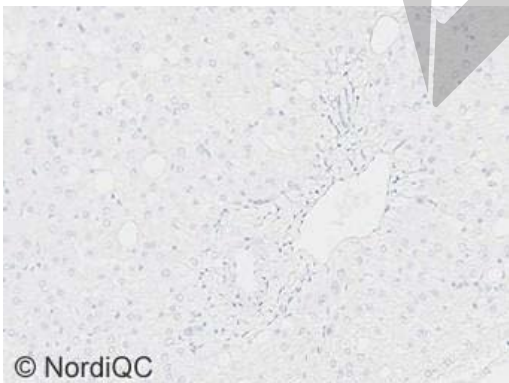


图 3、CEA 在肝脏中正确染色方式，肝脏中的 Kupffer 细胞、白细胞和胆小管均无染色，背景不可见。

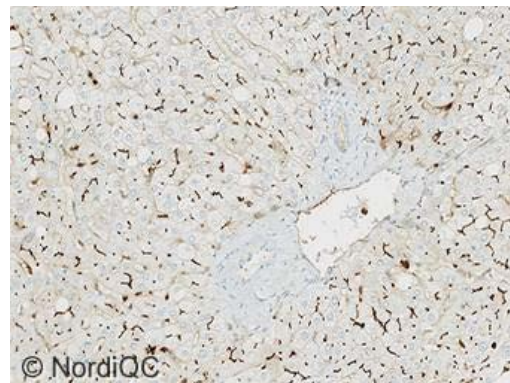


图 4、CEA 在肝脏中不恰当的染色方式，无论是 Kupffer 细胞、白细胞，还是胆小管，均由于 TF3H8-1 抗体与 NCA 和 BGP 具有交叉反应而呈现阳性染色。

