

Til norske medisinske laboratorier

Oslo 01.04.25

Anbefaling om CEA-rapportering

Mandat for arbeidsgruppe:

Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser (NOKLUS) nedsatte våren 2023 en arbeidsgruppe for å bedre kvaliteten på rapportering av tumormarkøranalysene i Norge. Arbeidsgruppen skulle legge til rette for hensiktsmessig samordning av rapporteringspraksis for å motvirke geografiske forskjeller i pasientbehandlingen i Norge. Arbeidsgruppen har nå sammenfattet anbefalingene om CEA-rapportering (Tabell 1) og ønsker at laboratoriene implementerer dette i løpet av våren 2025.

Hovedbudskap:

Samordning av alders- og metodespesifikke referansegrenser for CEA anbefales.

	Referansegrenser for CEA (µg/L)			
Alder (år)	Roche	Abbott	Siemens (Advia)*	Grense (<x) for kommentar**
18-39	<3,0	<3,0	<3,0	<5,0
40-59	<4,0	<5,0	<4,5	<7,0
≥60	<7,0	<6,0	<6,0	<9,0

*Det kan være relevant metodeforskjell mellom Siemens-metoder.

**Tilleggskommentar til svaret ved forhøyet resultat og <x:
Røyking kan gi 30-50% høyere verdi.

Vi foreslår en desimal for CEA-resultater < 10 og ingen desimaler for CEA-resultater >10µg/L.

Tabell 1

Arbeidsgruppen har bl.a.:

- Gjennomført en spørreundersøkelse om rapporteringspraksis for CEA
- Sammenlignet utvalgte tumormarkører (inkludert CEA) mellom ulike metoder i pasientprøver.
- Innhentet data om bruk av CEA i Norge
- Utarbeidet forslag til nye alders- og metodespesifikke referansegrenser for CEA (Tabell 1)

CEA

- Ved spørreundersøkelse oppga de fleste laboratorier å ha $<5\mu\text{g/L}$ som referansegrense.
- Sammenligning av Labquality-resultater for CEA viste til dels betydelige og varierende metodeforskjeller over tid (suppl. figur 1), dette støttes også i aktuell litteratur (1). Ettersom målingene gir *gjennomsnittlige* forskjeller, kan forskjellene mellom individer være enda større fordi metodene gjenkjenner ulike CEA-varianter i ulik grad. Vi gjennomførte derfor også metodesammenligning med pasientprøver.
- Metodesammenligning (pasientprøver): Abbott og Roche lå forholdsvis likt mens Siemens lå til dels betydelig lavere enn de andre to metodene (oppi 60-80% relativ forskjell) (suppl. figur 2). For den enkelte pasient, kan altså metodeforskjellene være store, og vi bør derfor sikre at ulike metoder ikke brukes om hverandre hos pasienter som følges med CEA-målinger.
- **På bakgrunn av gjennomgangen, har vi anbefalt Norsk laboratoriekodeverk (NLK) å opprette metodespesifikke CEA-koder.** NLK planlegger derimot å ta høyde for klinisk relevante metodeforskjeller med en egen metodetabell. Denne løsningen er p.t. ikke etablert hos laboratoriene, og vi regner derfor med at det vil ta tid før vi får et godt system som sikrer at ikke metodeforskjeller tolkes som nivåendring. **For å motvirke misforståelser som går utover pasientbehandlingen, anbefaler vi at laboratoriene implementerer metodespesifikke referansegrenser.**
- En rapport om bruk av laboratorietjenester i Norge ble publisert høsten 2024 (2). Rapporten viser at bruken er størst ved alder >60 år (Suppl. figur 3). Ettersom CEA øker med alderen (3), ville vi vurdere aldersjusterte referansegrenser.
- Skadberg, Bjerner og Åsberg beregnet datagrunnlag til **nye aldersjusterte og metodespesifikke referansegrenser (Tabell 1)**. Det foreligger dessverre ingen opplysninger om røyking i materialet, men røyking har vært fallende i populasjonen over perioden. CEA målt i NORIP-materiale gir informasjon om hvor mye røyking kan påvirke (Suppl. tabell 1). Vi anbefaler å informere om mulig effekt av røyking i lett forhøyete CEA-verdier som anført i Tabell 1. De nye metodespesifikke referansegrensene baserer seg på indirekte metode (Refine R), resultatene stammer fra primærhelsetjenesten (Suppl. tabell 2). CEA-målingene på Abbott og Roche er fra Rogaland, og antas gyldige ettersom Percentiler-programmet ikke viser tegn til drift over tid eller etter bytte fra Roche til Abbott. Både målinger fra pasienter som senere har fått CEA repetert eller senere rekvirert ved Stavanger universitetssykehus, er ekskludert. Roche-målingene er målt på Modular i 2002-2011. Abbott-målingene er fra Architect 2011-2019 og Alinity I, perioden 2019-2024. Siemens-målingene er fra Advia Centaur; basert på tall fra Fürst, 2024, andre Siemens-metoder er ikke evaluert. Laboratorier med andre Siemens-metoder bør evaluere referansegrensene før implementering ettersom det erfaringsmessig kan være relevante forskjeller mellom Siemens-metoder.
- Vi foreslår en desimal for CEA-resultater < 10 og ingen desimaler for CEA-resultater $>10\mu\text{g/L}$.

Supplerende data

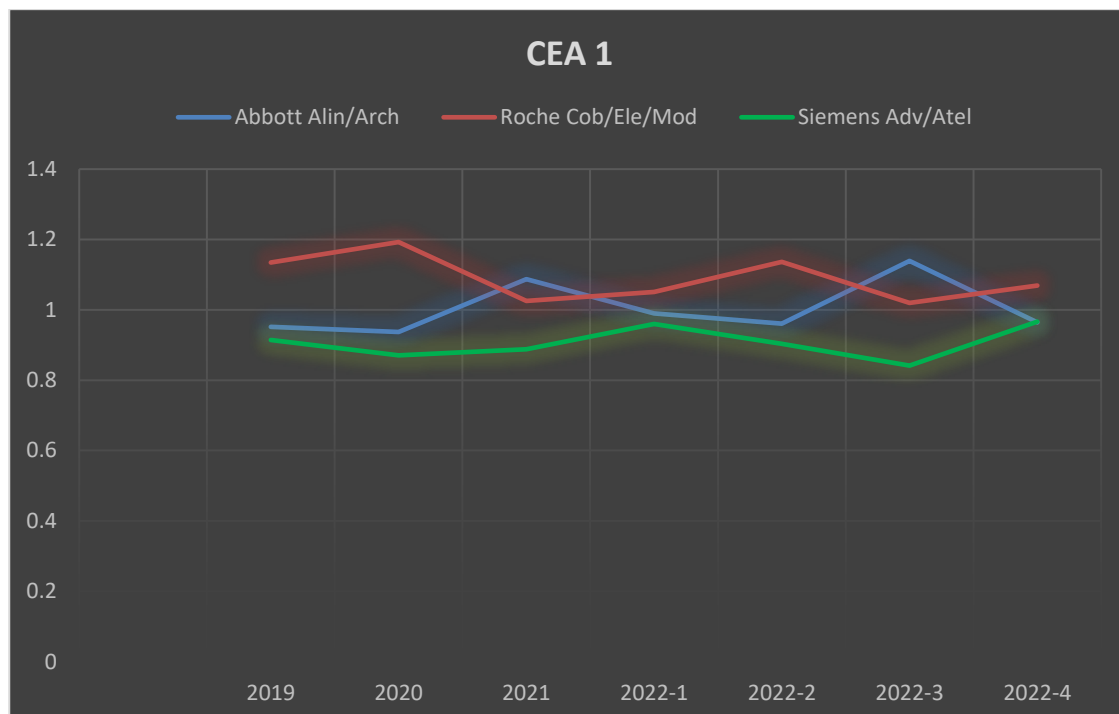
Arbeidsgruppen for tumormarkører:

- Nils Bolstad (Helse Sør-øst)
- Lena Løfblad (Helse Midt)
- Gunn Kristensen/Anne Elisabeth Solsvik (NOKLUS Hovedkontor)
- Jens Petter Berg (UiO, NOKLUS, Helse Sør-øst)
- Ragnhild Nome (Helse Sør-øst)
- Øyvind Skadberg (Helse Vest)
- Elin Storjord (Helse Nord)
- Johan Bjerner (Private laboratorier)
- Bess Frøyshov (Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi)

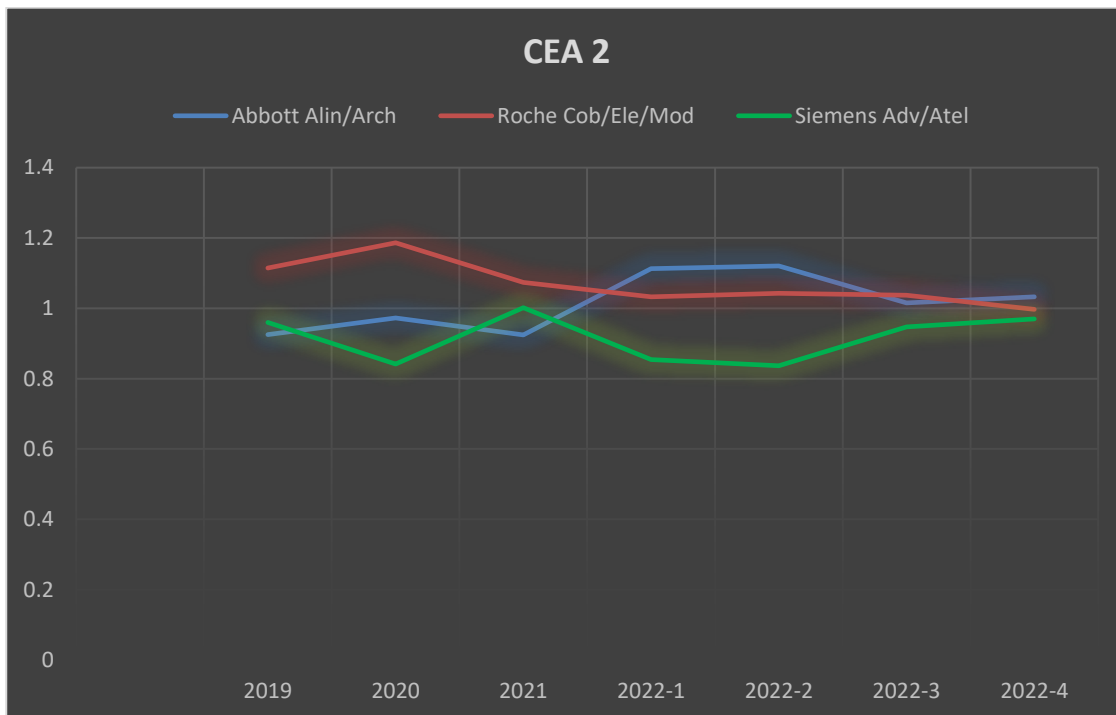
Spørreundersøkelse og metodesammenligning

Høsten 2023 sendte vi ut et spørreskjema til alle norske laboratorier med tumormarkører (totalt 71) som er deltakere i NOKLUS, 42 laboratorier besvarte forespørselen. For tumormarkørene, er Roche og Abbott dominerende leverandører i det norske markedet, mens Siemens brukes av noen store laboratorier.

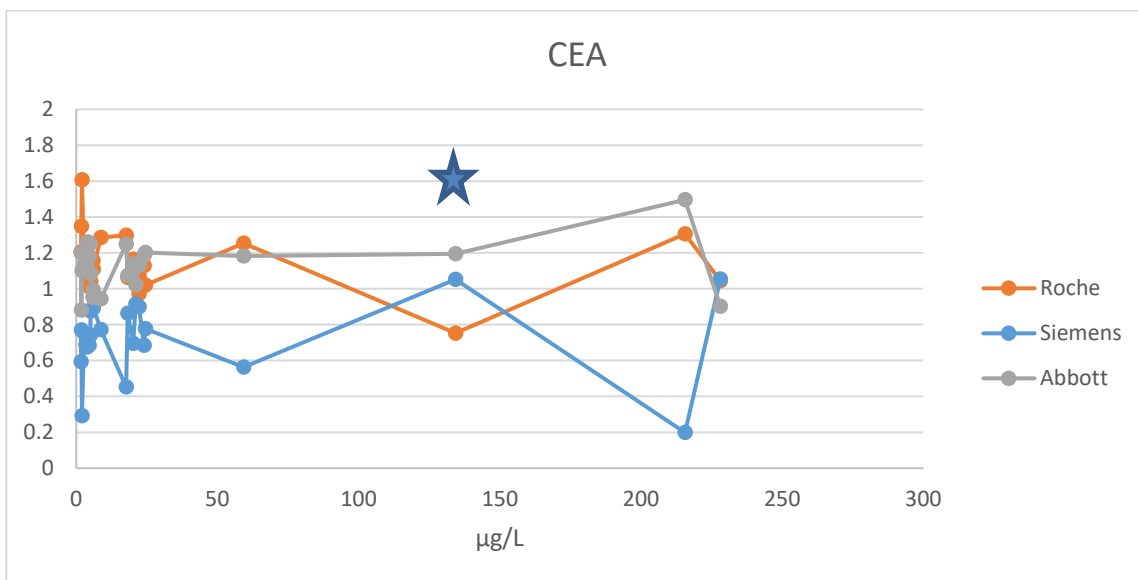
Vi sammenlignet relative forskjeller mellom de tre metodene på ekstern kvalitetsvurdering (Labquality) for CEA (suppl. Figur 1a og b). I tillegg gjennomførte vi en metodesammenligning med pasientprøver på alle metodene (Siemens Atellica, Abbott Alinity og Cobas e601, suppl. figur 2) høsten 2023.



Suppl. figur 1 a: Labquality: Relative forskjeller fra gjennomsnittet av de tre aktuelle metodene over tid. Serumpool 1, ulike verdier.



Suppl. figur 1 b: Labquality: Relative forskjeller fra gjennomsnittet av de tre aktuelle metodene over tid. Serumpool 2, ulike verdier.



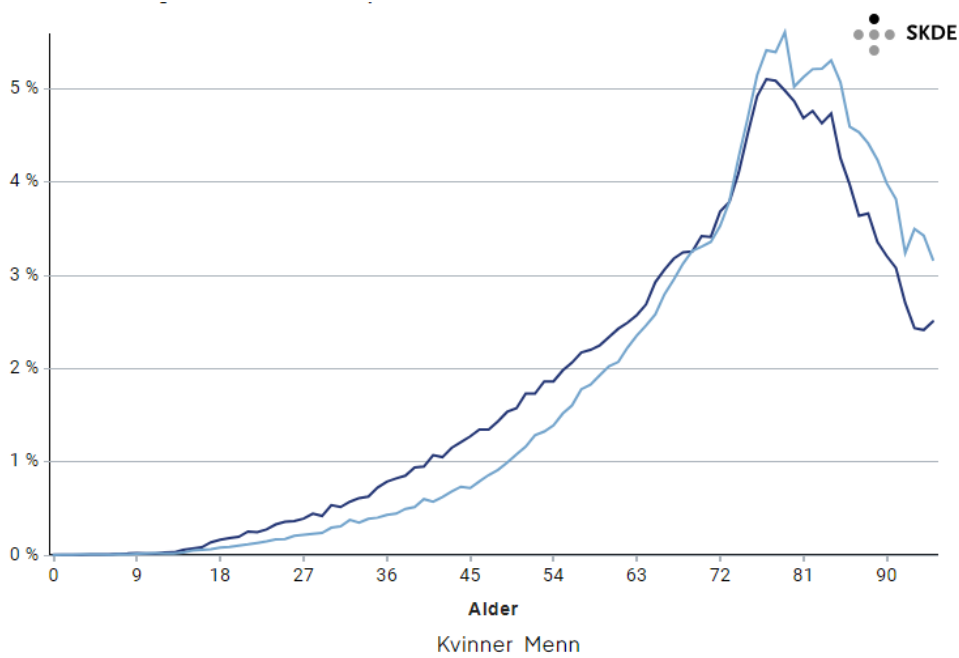
Suppl. figur 2: CEA: Metodesammenligning pasientprøver (n=24) høsten 2023; Relative forskjeller mellom Siemens Atellica, Abbott Alinity og Roche Cobas e601, plottet mot gjennomsnittet av de tre metodene. Stjerne avmerker CEA-standard; WHO IRP73/601.

CEA (µg/L), NORIP, 2016 Ikke-røykere (røyk), upubl.data.						
	Roche Cobas		Abbott Architect		Siemens Advia	
Alder (år)	97,5 persentil	Antall	97,5 persentil	Antall	97,5 persentil	Antall
>18	4,40 (7,43)	382 (364)	4,34 (8,07)	554 (405)	2,82 (4,36)	388 (366)
18 -39	4,20 (5,19)	144 (164)	3,95 (5,19)	210 (180)	2,75 (3,40)	144 (164)
≥40	4,51 (8,70)	238 (200)	4,53 (9,07)	344 (225)	2,95 (5,15)	243 (202)

Suppl tabell 1: CEA målt i NORIP, viser påvirkning fra røyking

CEA (µg/L) Indirekte metode					
	Roche Modular		Abbott Architect		Siemens Advia
Alder (år)	97,5 persentil	mom*	97,5 persentil	mom*	97,5 persentil
>18	5,07	2,68	5,02	2,66	2,96
18 - 39	2,92	2,98	2,97	3,05	2,96
≥40	5,26	2,68	5,26	2,67	5,52
40-59	4,15	2,77	4,76	2,79	4,41
≥60	7,00	2,63	6,16	2,65	6,09

Suppl tabell 2: *mom: 97,5 persentil for CEA dividert med median for den aktuelle aldersgruppen



Suppl figur 3: Andel av befolkningen i Norge som fikk målt CEA i 2022, hentet fra Helseatlas i medisinsk biokjemi (gjengitt med tillatelse), publisert av Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE), Helse Nord. 2024, se egen nettside: [Helseatlas](https://helseatlas.no)

Vennlig hilsen

Leder for arbeidsgrupper

Ragnhild Nome

1. van Rossum HH, Holdenrieder S, Ballieux B, et al. Investigating the Current Harmonization Status of Tumor Markers Using Global External Quality Assessment Programs: A Feasibility Study. *Clinical chemistry* 2024; 70: 669-79.
2. Helseatlas medisinsk biokjemi, Report No. <https://apps.skde.no/helseatlas/v2/lab/>.
3. Nah EH, Cho S, Park H, et al. Establishment and validation of reference intervals for tumor markers (AFP, CEA, CA19-9, CA15-3, CA125, PSA, HE4, Cyfra 21-1, and ProGRP) in primary care centers in Korea: A cross-sectional retrospective study. *Health Sci Rep* 2023; 6: e1107.