

## Rapport fra arbeidsgruppe:

# Samordning av tumormarkører i Norge

Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser (NOKLUS) nedsatte våren 2023 en arbeidsgruppe (heretter kalt Arbeidsgruppen) 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 sendt ut to separate anbefalinger til norske laboratorier: [Tumormarkører](#) | [Noklus.no](#)

### HOVEDBUDSKAP:

- PSA:
  - Nedre rapporteringsgrense: 0,10 µg/L
  - Nye aldersjusterte og metodeuavhengige referansegrenser (for de metodene som brukes i Norge).
- CEA:
  - Nye aldersjusterte og metodespesifikke referansegrenser
- AFP:
  - Felles benevnning
  - Metodeuavhengige referansegrenser for voksne
- Nye metodespesifikke koder burde opprettes for enkelte tumormarkører (f.eks hCG, CEA, Ca125)
- Prøver med lave hCG- og PSA-konsentrasjoner bør inngå i programmer for ekstern kvalitetsvurdering

### Mandat for arbeidsgruppe:

Arbeidsgruppen skulle legge til rette for hensiktsmessig samordning av praksis for å motvirke laboratorieavhengige forskjeller i pasientbehandlingen i Norge ved å:

- Gjennomføre en spørreundersøkelse blant laboratoriene om tilgjengelige tumormarkører, tilgjengelige metoder og rapporteringspraksis
- Sammenligne resultatene av utvalgte tumormarkører (CEA, CA125 og PSA) målt i pasientprøver med ulike metoder.
- Utarbeide forslag til samordning av rapporteringsgrense og aldersjusterte referansegrenser eller beslutningsgrenser for PSA etter dialog med panelet i Handlingsprogrammet for prostatakreft

- Anbefale samordning av benevning for AFP ( $\mu\text{g/L}$ )
- Anbefale samordning av referansegrenser for AFP blant voksne ( $<10\mu\text{g/L}$ )
- Utarbeide forslag til tiltak for bedre rapportering av hCG som *tumormarkør*
- Utarbeide forslag til tiltak for CEA;
  - Anbefaling om metodespesifikke NPU-koder
  - Anbefaling om metodeavhengige og aldersjusterte referansegrenser
- Oppdatere endringene i [Nasjonal brukerhåndbok i 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. Roche og Abbott er dominerende leverandører av tumormarkøranalyser i det norske markedet, mens Siemens brukes av noen store laboratorier.

Vi sammenlignet resultater på ekstern kvalitetsvurdering (Labquality) for utvalgte tumormarkører i tillegg til å gjennomføre en metodesammenligning med pasientprøver mellom tre aktuelle metoder (Siemens Atellica, Abbott Architect og Roche Cobas e601) høsten 2023.

## PSA

Handlingsprogrammet for prostatakreft har egne beslutningsgrenser for tolkning av PSA-test hos asymptotiske menn (1). Det er nylig vist til små metodeforskjeller for PSA (2), men noe større variasjon for resultater ved nedre rapporteringsgrense (3).

- Arbeidsgruppens spørreundersøkelse høsten 2023 viste stor variasjon i «referansegrenser» og nedre rapporteringsgrenser for PSA ved norske laboratorier (suppl. data;

Tabell 1: Samordning av PSA-rapportering

- Nye referansegrenser

Alder (år)	PSA ( $\mu\text{g/L}$ )*
<40	< 1,5
40-44	< 2,0
45-49	< 2,0
50-54	< 2,5
55-59	< 3,5
60-64	< 4,5
65-69	< 6,5
70-74	< 10
75-79	< 12
$\geq 80$	< 15

\*Fast svarkommentar: Egne grenser gjelder etter prostatakreftbehandling

- Nedre rapporteringsgrense:  $0,10 \mu\text{g/L}$

Tabell 1 og 2) og disse baserte seg i stor grad på gammelt/usikkert datagrunnlag.

- Sammenligning av Labquality-resultater for PSA viste små metodeforskjeller over tid (suppl. data; Figur 1a og b).
- Ved sammenligning av pasientprøver, målte Roche og Abbott nokså likt. Siemens lå jevnt over litt lavere enn de to andre metodene (<20% relativ forskjell), men for enkeltprøver var det betydelig større differanse (suppl.data; Figur 2a-c). Metodeforskjellene var stort sett beskjedne og kunne ikke forklare de betydelige forskjellene i rapporteringspraksis/referanseintervaller som laboratoriene oppga i spørreundersøkelsen.
- Arbeidsgruppen innhentet data fra et pågående forskningsprosjekt som bl.a. har beregnet aldersjusterte referansegrenser for PSA basert på resultater fra polikliniske pasienter uten en påfølgende prostatakreftdiagnose  $\geq 5$  år etter PSA-målingen (4). Basert på disse utarbeidet vi forslag til nye referansegrenser for PSA (Tabell 1).
- Interferens på grunn av heterofile antistoffer er sannsynligvis sjelden i PSA-analyser som brukes ved norske laboratorier. Arbeidsgruppen avdekket nylig denne typen **interferens som årsak til lett forhøyet PSA-verdi i analyse fra Siemens** hos en pasient som var behandlet for prostatakref. Dersom det foreligger mistanke om feil analyseresultat, anbefales først reanalysering med samme metode, deretter analysering med en annen metode. Ta gjerne kontakt med lege på Avd. for medisinsk biokjemi, Radiumhospitalet for råd.

Rapporten om bruk av laboratorietjenester i Norge basert på tall fra 2022, ble publisert høsten 2024 (5), og viser at i overkant av 40 % av norske menn i starten av 80-årene fikk målt PSA poliklinisk (suppl. data; Figur 3). I følge Handlingsprogrammet for prostatakref, bør PSA ikke tas for å avdekke tidlig kreft hos menn med forventet gjenstående levetid under 10-15 år (1) (forventet gjenstående levetid for 80 år gamle norske menn er 8 år). Det ser altså ut til å foregå utbredt PSA-analysing i en aldersgruppe hvor verdien av analysing antakelig er liten. Bruken av PSA talte dermed for at laboratoriene burde rapportere referansegrenser på linje med andre tumormarkører. **Arbeidsgruppen anbefalte en samordning av aldersjusterte referansegrenser (Tabell 1) og nedre rapporteringsgrense til <0,10 µg/L.** Forslaget var til høring hos panelet i Handlingsprogrammet for prostatakref og ble deretter sendt rundt til norske laboratorier via NOKLUS med anbefaling om implementering fra ca 01.01.2025.

Arbeidsgruppen anbefaler også at prøver med lav PSA-konsentrasjon burde inngå i programmer for eksternt kvalitetsvurdering ettersom kommersielt kontrollmateriale i aktuelt område ikke er tilgjengelig.

## 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. data; Figur 4). Dette støttes også i aktuell litteratur (2). Ettersom målingene gir *gjennomsnittlige* forskjeller, kan forskjellene mellom individer være enda større fordi metodene gjenkjenner ulike CEA-varianter i ulik grad. Arbeidsgruppen 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 (opp mot 60-80% relativ forskjell) (suppl.data; Figur 5). For den enkelte pasient, kan altså metodeforskjellene være store. Det er dermed uheldig om ulike metoder brukes om hverandre hos pasienter som følges med CEA-målinger.
- **På bakgrunn av gjennomgangen, anbefalte arbeidsgruppen 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 arbeidsgruppen 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** (se tabell 2).

Tabell 2: Samordning av alders- og metodespesifikke referansegrenser for CEA

Alder (år)	Referansegrenser for CEA ( $\mu\text{g/L}$ )			Grense ( $<x$ ) for kommentar**
	Roche	Abbott	Siemens (Advia)*	
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.

\*\*Tilleggs kommentar til svaret ved forhøyet resultat og som er  $<x$ :

Røyking kan gi 30-50% høyere verdi.

Vi foreslår en desimal for CEA-resultater  $< 10$  og ingen desimaler for CEA-resultater  $>10\mu\text{g/L}$ .

- Rapporten om bruk av laboratorietjenester i Norge, publisert høsten 2024 (5), viser at bruken av CEA er størst ved alder >60 år (suppl. data; Figur 6). Ettersom CEA øker med alderen (6), ville arbeidsgruppen vurdere aldersjusterte referansegrenser.
- Skadberg, Bjerner og Åsberg beregnet datagrunnlag til **nye aldersjusterte og metodespesifikke referansegrenser (Tabell 2)**. 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.data; Tabell 3). Arbeidsgruppen anbefaler å informere om mulig effekt av røyking i lett forhøyete CEA-verdier som anført i Tabell 2. De nye metodespesifikke referansegrensene baserer seg på indirekte metode (refineR) basert på resultater fra primærhelsetjenesten (Suppl.data; Tabell 4). CEA-målingene på Abbott og Roche er fra Rogaland, og antas gyldige ettersom Percentiler-programmet ikke viste 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 én desimal for CEA-resultater < 10 og ingen desimaler for CEA-resultater >10µg/L.

## hCG

- Kun Roche sin metode er godkjent som tumormarkør. Heterofile antistoffer har vært et problem med Abbott sin hCG-analyse. Feil bruk har medført feil behandling, også i Norge (7), og problemstillingen var fortsatt relevant i 2021 (8). Roche-metoden oppgir bedre sensitivitet i pakningsvedlegget enn Siemens sin hCG-analyse. På bakgrunn av dette, **anbefalte arbeidsgruppen NLK å forbeholde dagens NPU19579: P-hCG+ betakjeder til Roche og opprette hCG, graviditetsmarkør** til alle andre metoder etter modell fra Helse Midt. NLK har imidlertid ikke funnet mulighet til å innføre dette.
- Arbeidsgruppen anbefaler at prøve med lav hCG-konsentrasjon burde inngå i programmer for ekstern kvalitetsvurdering ettersom kommersielt kontrollmateriale i aktuelt område ikke er tilgjengelig.

## AFP

- Sammenligning av Labquality-resultater for AFP viser små metodeforskjeller (suppl.data; Figur 7), dette støttes også i en nyere studie (2).
- **Arbeidsgruppen har anbefalt samordning av benevning til µg/L og referansegrense for voksne (<10µg/L).** [Barnereferansegrenser](#) ble nylig publisert av egen interessegruppe i Norsk forening for medisinsk biokjemi.

## Ca125

- Ved spørreundersøkelse oppgir de fleste laboratoriene <35kU/L som referansegrense uansett metode, dette er også ofte benyttet som metodeuavhengige referansegrenser/beslutningsgrenser i internasjonal litteratur (9). Noen laboratorier med Abbott benytter noe høyere referansegrenser.
- Metodesammenligning viser at Abbott ligger til dels betydelig høyere enn Roche (opptil 50% relativ forskjell). Siemens ligger noe nærmere Roche, men opptil 30% høyere relativ forskjell sammenlignet med Roche (suppl. data; Figur 8).
- Arbeidsgruppen anbefalte Norsk laboratoriekodeverk å opprette metodespesifikke koder.

## Konklusjon:

Det siste tiårene har det vært lite utvikling i proteintumormarkørene som brukes rutinemessig i Norge. Forskning på tumormarkører viser at nye markører som benytter andre metoder enn immunoassays er under utvikling, og vi håper disse etter hvert vil finne sin plass i rutinediagnostikken. Inntil videre er det de etablerte proteintumormarkørene som vil være aktuelle og i utstrakt bruk.

På bakgrunn av referansegrense-undersøkelser, metodesammenligning og rapporteringspraksis ved norske laboratorier, har arbeidsgruppen anbefalt tiltak for å oppdatere og samordne rapportering av viktige tumormarkører. Det gjenstår arbeid med å harmonisere tumormarkørene ytterligere, men det er utenfor mandatet til denne arbeidsgruppa.

# Supplerende data

Arbeidsgruppen for tumormarkører:

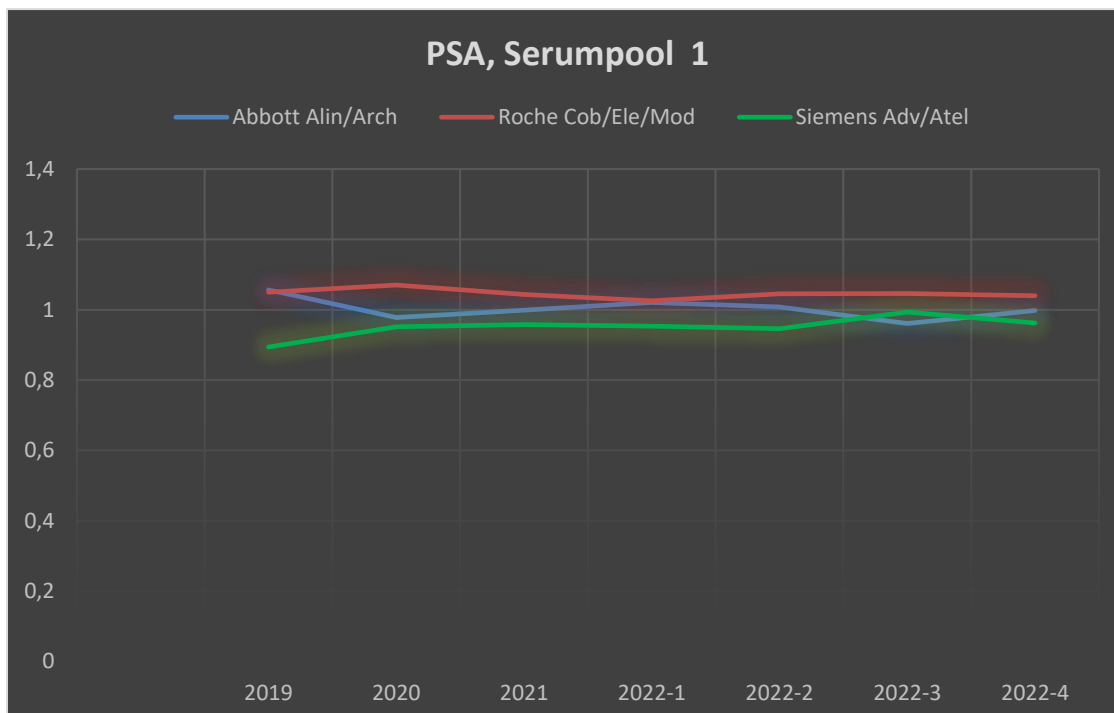
- Nils Bolstad (Helse Sør-øst)
- Lena Løfblad (Helse Midt)
- Gunn Kristensen/Anne Elisabeth Solsvik (NOKLUS Hovedkontor)
- Jens Petter Berg (UiO, NOKLUS, Helse Sør-øst)
- Ragnhild Nome (Helse Sør-øst)
- Øyvind Skadberg (Helse Vest)
- Elin Storjord (Helse Nord)
- Johan Bjerner (Private laboratorier)
-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

Alder (år)	PSA (µg/L)				Beslutningsgrenser i Handlingsprogrammet (1)
	«Referansegrenser» ved norske laboratorier per i dag				
<40			<1,4		*
<50	<2,5	<2,5	<2		*
50-54	<3,5	<3,5	<3,1		≥ 3
55-59	<3,5	<3,5	<3,1		≥ 3
60-69	<4,5	<4,0	<4,1		≥ 3
70	<6,5		<4,4		≥ 5
>80					≥ 7
0-100				<4	
antall lab	(n=17)	(n=6)	(n=2)	(n=7)	

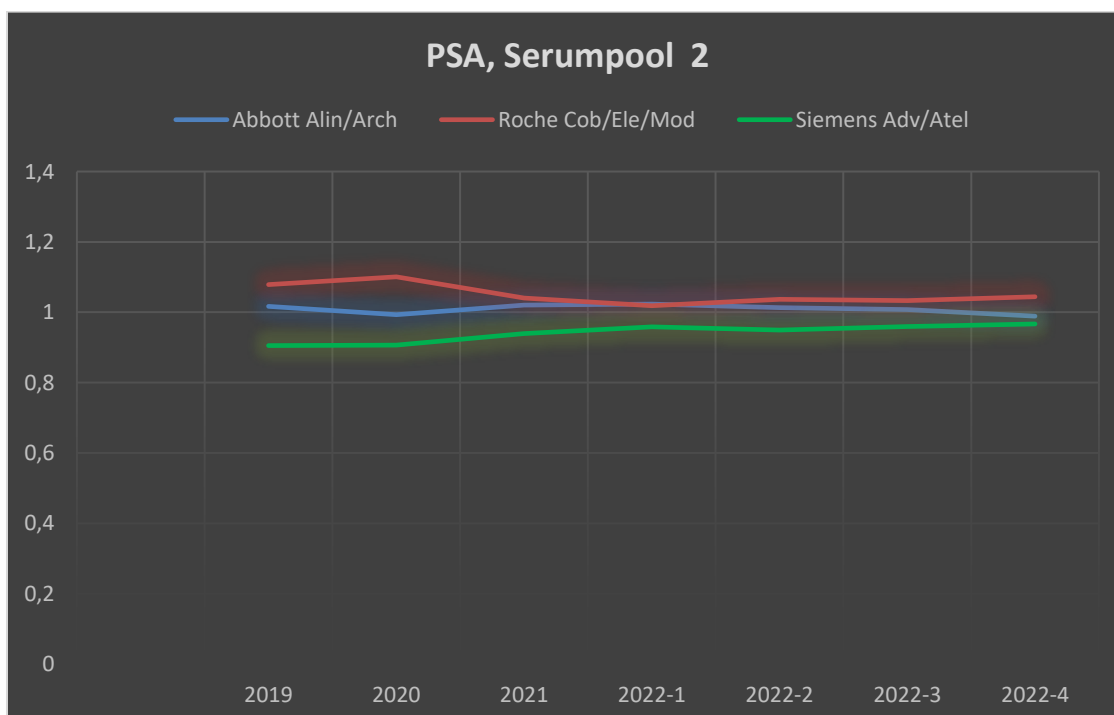
Supplerende tabell 1: \*Arvelig risiko; PSA ≥ 2,5µg/L eller rask stigning

Nedre rapporteringsgrense	
Antall lab	PSA (µg/L)
13	0,014
11	0,025
1	0,03
1	0,05
2	0,10
1	0,003
1	0,01

Supplerende tabell 2: Oppgitt nedre rapporteringsgrense fra norske laboratorier, høsten 2023.

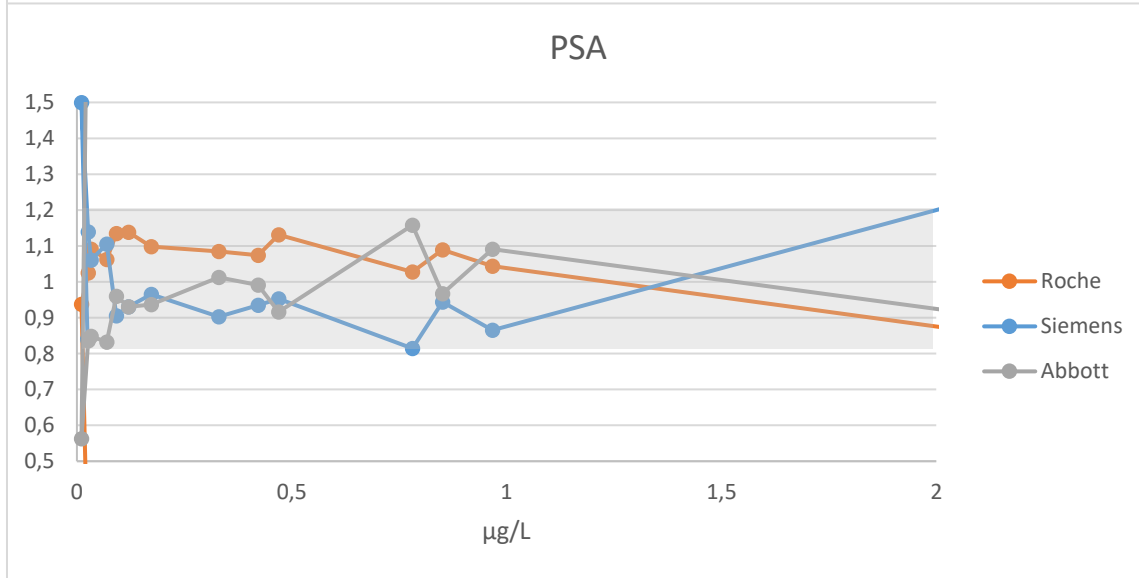
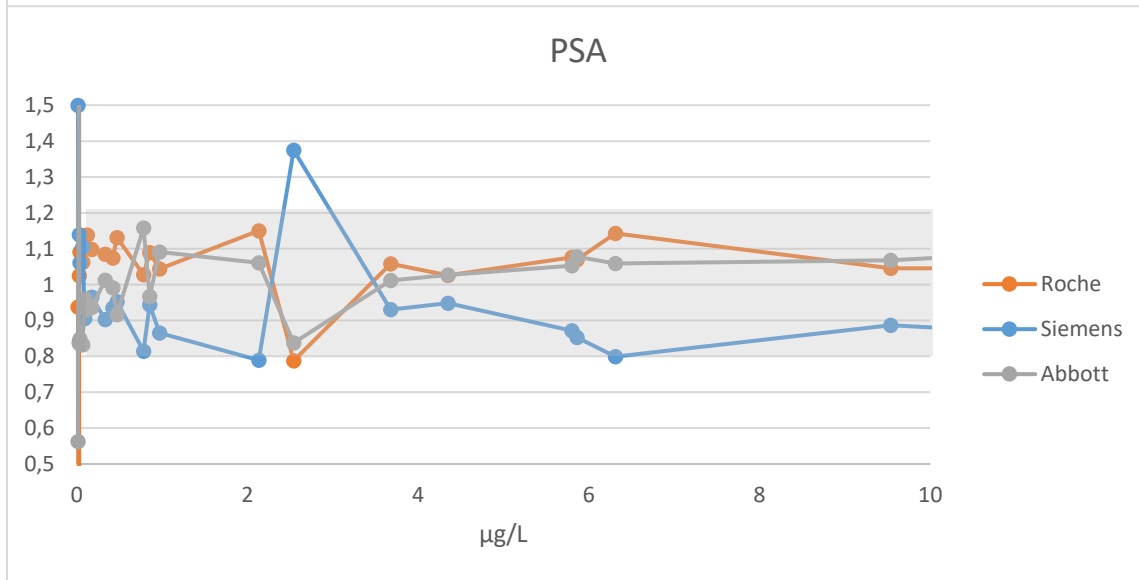
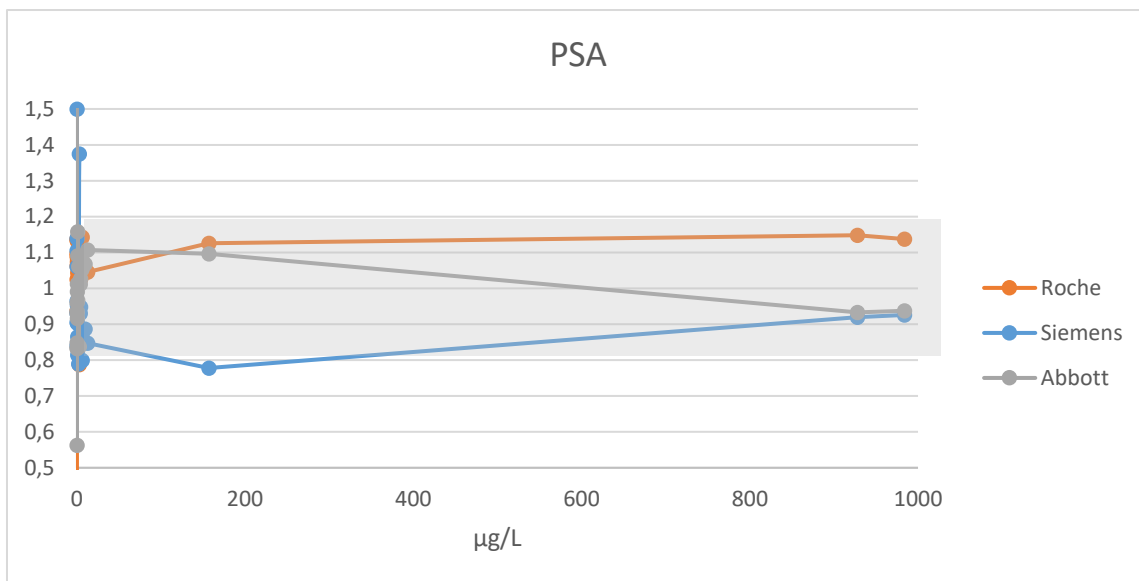


Supplerende figur 1: Labquality: Relative resultater for PSA over tid, plottet mot Roche. Serumpool 1, ulike verdier.

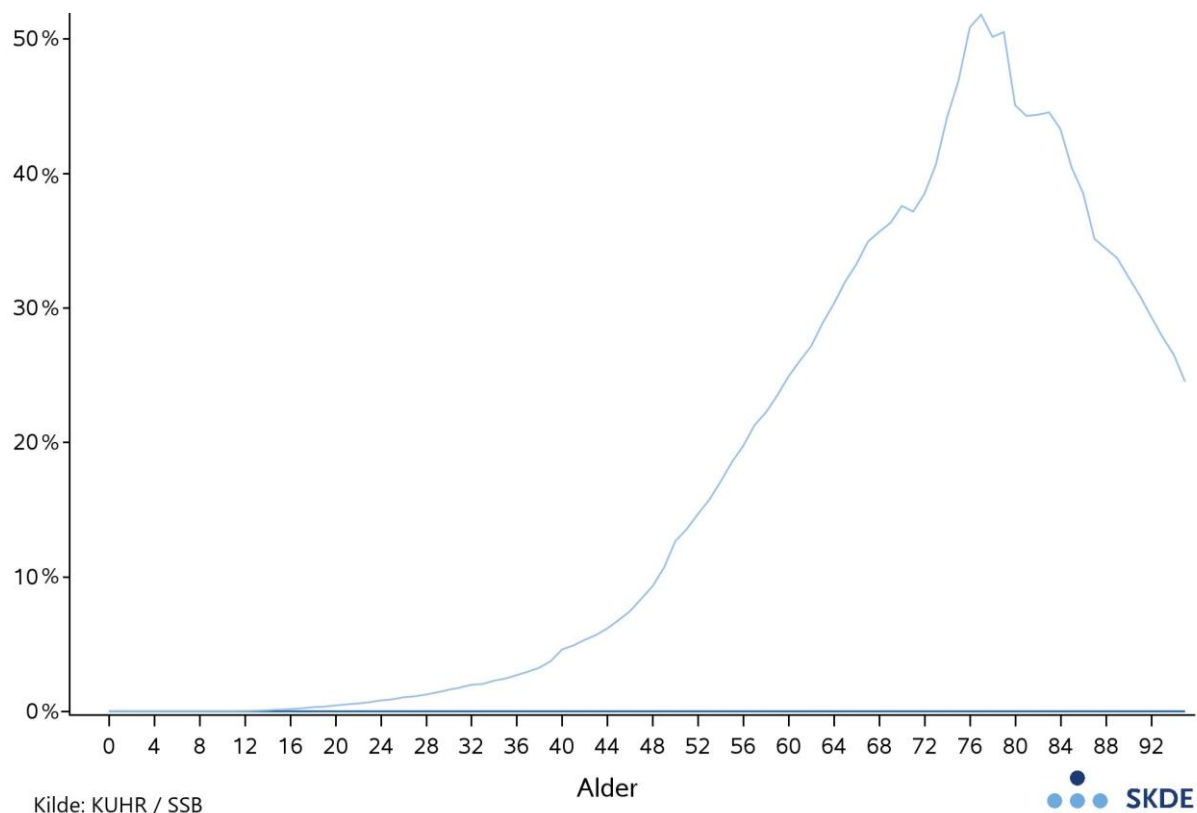


Supplerende figur 1 b: Labquality: Relative resultater for PSA over tid, plottet mot Roche. Serumpool 2, ulike verdier.

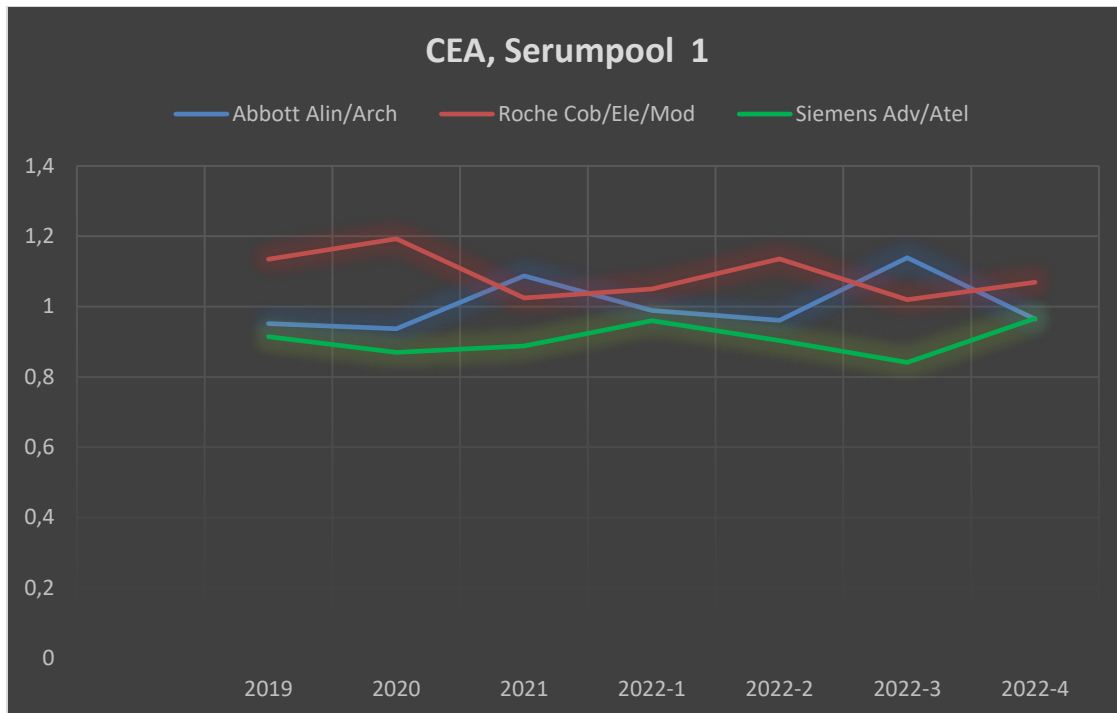




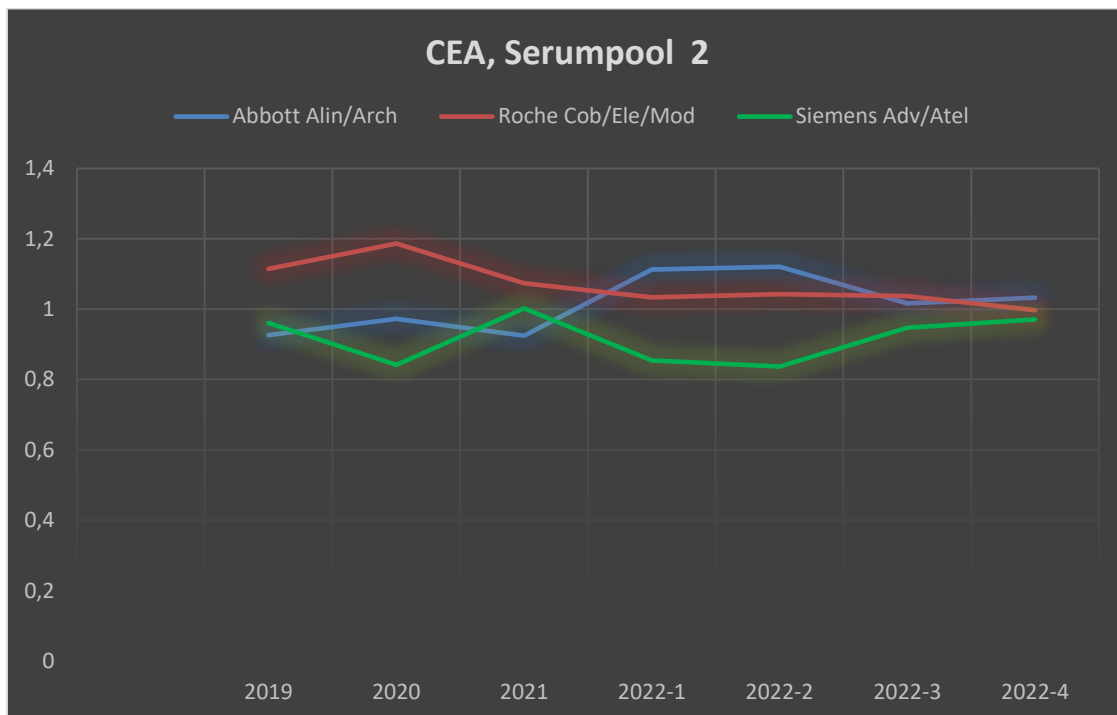
Supplerende figur 2a-c: PSA: Metodesammenligning (Siemens Atellica, Abbott Alinity og Cobas e601), ulike nivåer av PSA, høsten 2023, pasientprøver (n=26). Grå skravert område indikerer ±20% relativ forskjell



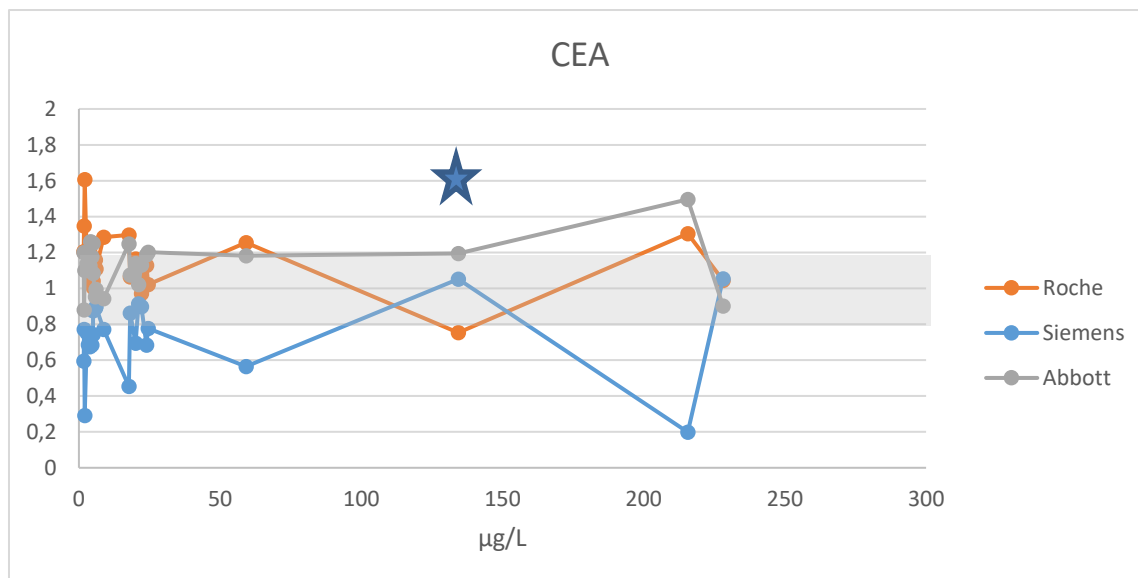
Supplerende figur 3: Andel av menn fordelt på aldersgrupper i Norge som fikk målt PSA i 2022, hentet fra Helseatlas i medisinsk biokjemi (gjengitt med tillatelse), publisert av Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE), Helse Nord. 2024, se egen nettside: [Helseatlas](#)



Supplerende figur 4 a: Labquality: Relative forskjeller fra gjennomsnittet av de tre aktuelle metodene over tid. Serumpool 1, ulike verdier.



Supplerende figur 4 b: Labquality: Relative forskjeller fra gjennomsnittet av de tre aktuelle metodene over tid. Serumpool 2, ulike verdier.



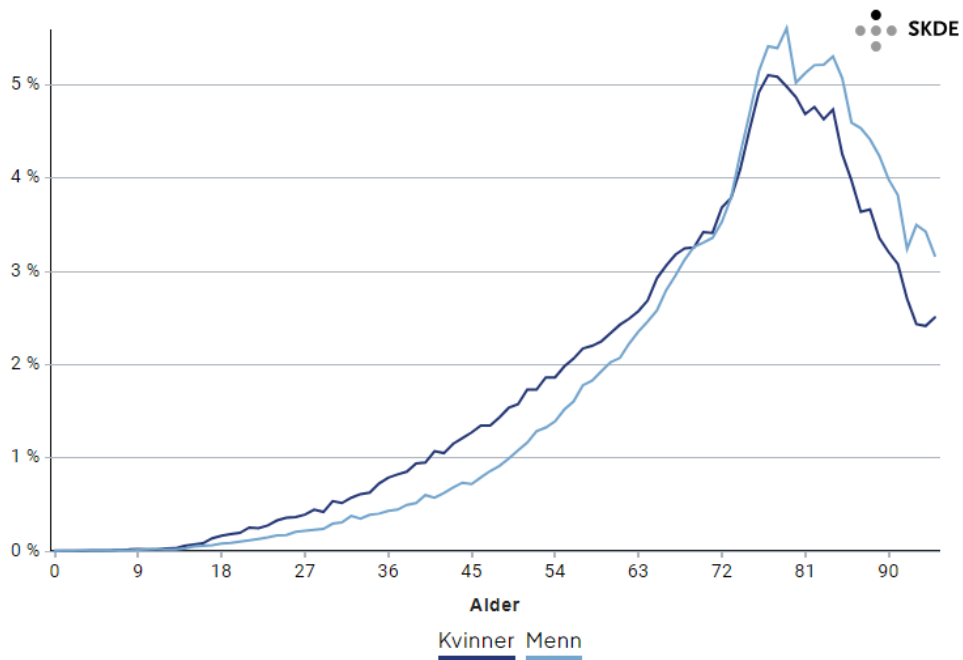
Supplerende figur 5: CEA: Metodesammenligning pasientprøver (n=24) høsten 2023; Relative forskjeller mellom Siemens Atellica, Abbott Alinity og Roche Cobas e601, plottet mot gjennomsnittet av de tre metodene. Stjerne avmerker CEA-standard; WHO IRP73/601. Grå skravert område indikerer  $\pm 20\%$  relativ forskjell

CEA ( $\mu\text{g/L}$ ), NORIP, 2016 Ikke-røykere (røyk), upubl.data.						
Alder (år)	Roche Cobas		Abbott Architect		Siemens Advia	
	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)
<b>18 -39</b>	<b>4,20 (5,19)</b>	<b>144 (164)</b>	<b>3,95 (5,19)</b>	<b>210 (180)</b>	<b>2,75 (3,40)</b>	<b>144 (164)</b>
$\geq 40$	4,51 (8,70)	238 (200)	4,53 (9,07)	344 (225)	2,95 (5,15)	243 (202)

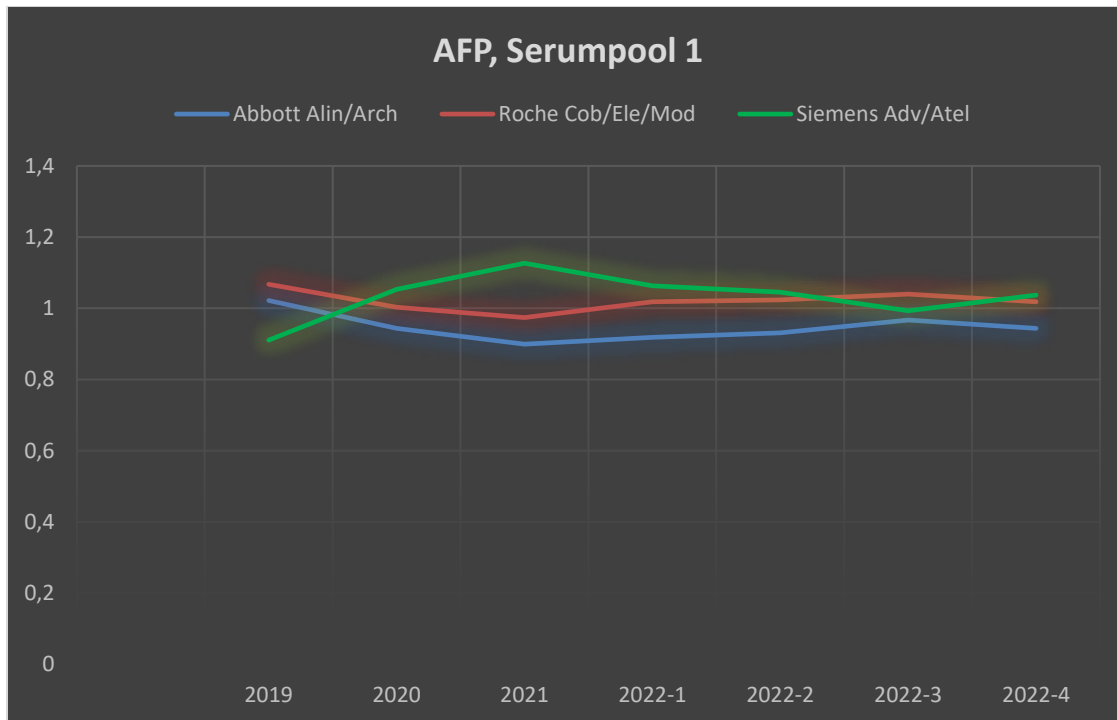
Supplerende tabell 3: CEA målt i NORIP, viser påvirkning fra røyking

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

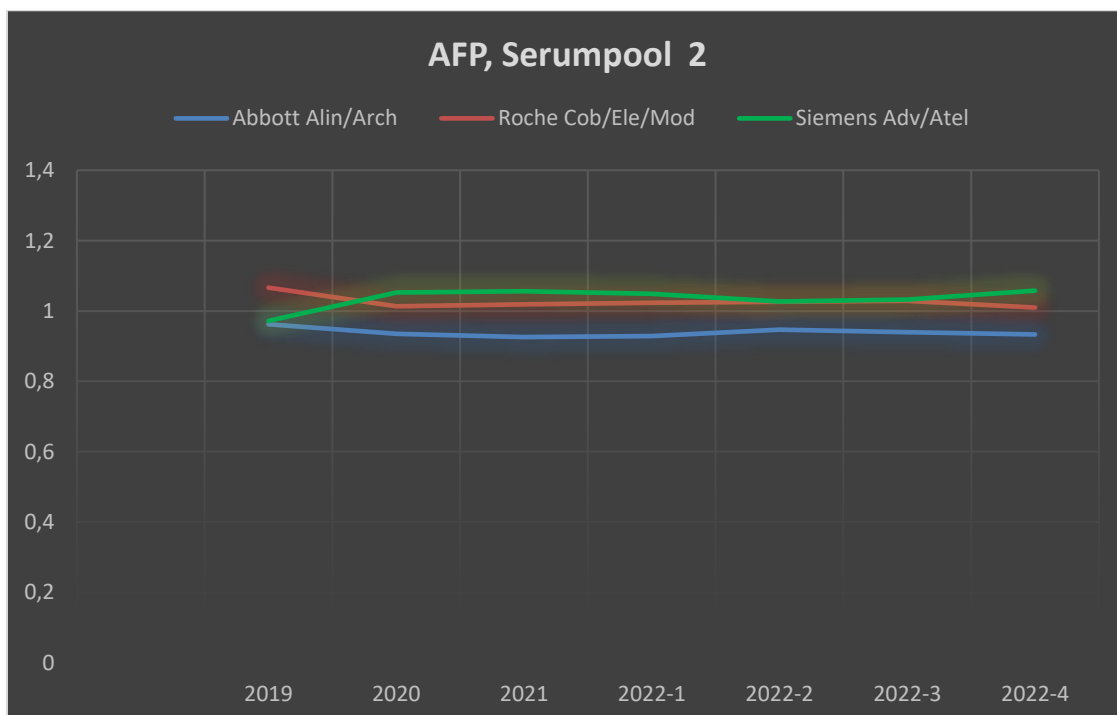
Supplerende tabell 4: \*mom: 97,5 persentil for CEA dividert med median for den aktuelle aldersgruppen



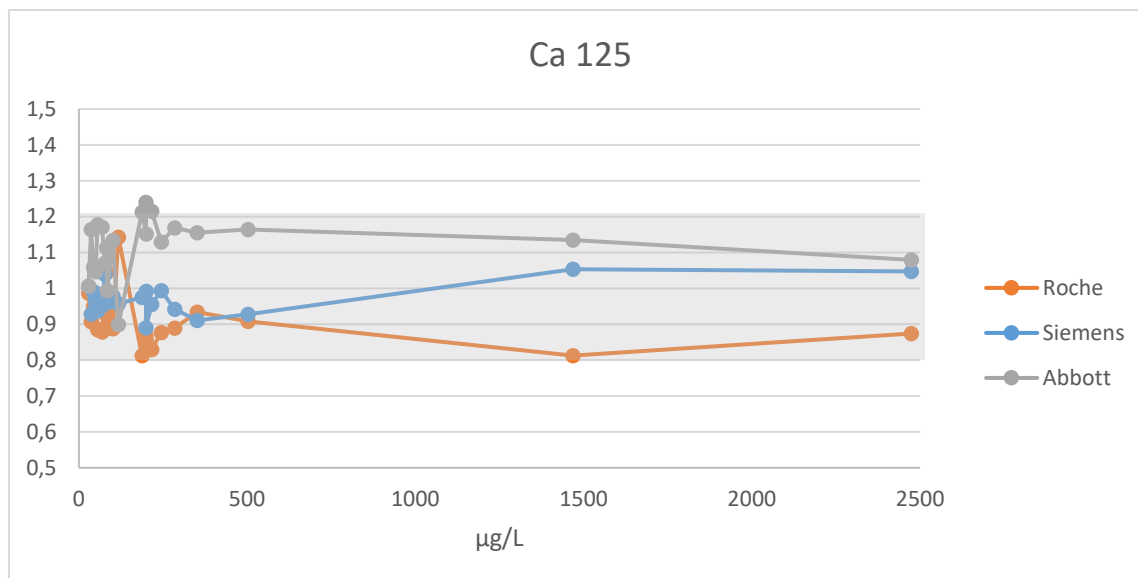
Supplerende figur 6: Andel av befolkningen fordelt på aldersgrupper i Norge som fikk målt CEA i 2022, hentet fra Helseatlas i medisinsk biokjemi (gjengitt med tillatelse), publisert av Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE), Helse Nord. 2024, se *egen nettside*: [Helseatlas](#)



Supplerende figur 7 a: Labquality: Relative resultater for AFP over tid, plottet mot Roche. Serumpool 1, ulike verdier.



Supplerende figur 7 b: Labquality: Relative resultater for AFP over tid, plottet mot Roche. Serumpool 2, ulike verdier.



Supplerende figur 8: CA125, metodesammenligning (Siemens Atellica, Abbott Alinity og Roche Cobas e601), pasientprøver (n= 25) ). Grå skravert område indikerer  $\pm 20\%$  relativ forskjell til gjennomsnittet.

## Referanser:

1. Helsedirektoratet e. Prostatakreft- handlingsprogram. 15th ed. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakreft-handlingsprogram/markorer/bruk-av-psa2024>.
2. van Rossum HH, Holdenrieder S, Ballieux B, Badrick TC, Yun YM, Zhang C, et al. Investigating the Current Harmonization Status of Tumor Markers Using Global External Quality Assessment Programs: A Feasibility Study. *Clinical chemistry*. 2024;70(4):669-79.
3. Chung JH, Park M, Cho H, Song W, Kang M, Sung HH, et al. Assessment of Agreement between Two Different Prostate-Specific Antigen Assay Modalities. *Biology (Basel)*. 2021;10(4).
4. Fjøse J B, Jea. Age-adjusted reference intervals and decision limits for PSA based on the Norwegian prostate cancer consortium (NPCC) –towards convened PSA reporting in Norway. *Nordic congress in clinical chemistry 2024*; Karolinska sykehuset, Stockholm, Sweden 2024.
5. Helseatlas medisinsk biokjemi. <https://apps.skde.no/helseatlas/v2/lab/>.
6. Nah EH, Cho S, Park H, Kim S, Kwon E, Cho HI. 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(2):e1107.
7. Bolstad N, Warren DJ, Bjerner J, Kravdal G, Schwettmann L, Olsen KH, et al. Heterophilic antibody interference in commercial immunoassays; a screening study using paired native and pre-blocked sera. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2011;49(12):2001-6.
8. Gehin JE, Klaasen RA, Norli ES, Warren DJ, Syversen SW, Goll GL, et al. Rheumatoid factor and falsely elevated results in commercial immunoassays: data from an early arthritis cohort. *Rheumatol Int*. 2021;41(9):1657-65.
9. Mongia SK, Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL. Performance characteristics of seven automated CA 125 assays. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(6):921-7.