

5. Jones AW, Beylich KM, Bjorneboe A et al. Measuring ethanol in blood and breath for legal purposes: variability between laboratories and between breath-test instruments. *Clin Chem* 1992;38:743-7.
6. Jones AW, Andersson L. Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study. *Forensic Sci Int* 2003;132:18-25.
7. Enrouf D, Lejeune B. Modification of breath sample alcohol levels kinetics resulting from the association of citric acid and fructose. *Ann Biol Clin Paris* 2002;60:299-306.
8. Skoog SM, Bharucha AE. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2046-50.
9. Waage N. Alkoholkoncentration i udåndingsluften. *Juristen* 1997, nr. 3: 114-7.
10. Person A. ABC of alcohol: alcohol in the body. *BMJ* 2005;30:85-7.
11. Hittle JB, Crabb DW. The molecular biology of alcohol dehydrogenase implications for the control of alcohol metabolism. *J Lab Clin Med* 1988;12:7-15.
12. Norberg A, Jones AW, Hahn RG et al. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1-31.
13. Jones AW, Jonsson KA. Food-induced lowering of blood-ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. *J Forensic Sci* 1994;39:1084-93.
14. Jones AW. Aspects of in-vivo pharmacokinetics of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:400-2.
15. Cole-Harding S, Wilson JR. Ethanol metabolism in men and women. *J Stud Alcohol* 1987;8:380-7.
16. Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S et al. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology* 1998;115:1552-7.
17. Jones AW, Norberg A, Hahn RG. Concentration-time profiles of ethanol in arterial and venous blood and end-expired breath during and after intravenous infusion. *J Forensic Sci* 1997;42:1088-94.

# Prostata-specifikt antigen i diagnostikken af prostatacancer i Danmark

Stud.scient.san. Lisbet A. Andreassen &  
MSc Hindrik Vondeling

Syddansk Universitet Odense,  
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,  
Den Sundhedsfaglige Kandidatuddannelse og  
Suppleringsuddannelsen

## Resume

**Introduktion:** Prostatacancer (PC) er en sygdom med stigende incidens. Kurativ behandling er mulig ved lokaliseret sygdom, og tidlig diagnostik er derfor vigtig. Prostata-specifikt antigen (PSA) anvendes som cancermarkør. Testen er korreleret med en række usikkerheder, hvorfor Dansk Uro-Onkologisk Udvalg i 1999 fremsatte anbefalinger for brugen af PSA i diagnostikken af PC. En af anbefalingerne omhandlede brugen af ratioen mellem frit og total PSA (f/tPSA) som supplement til total PSA (tPSA) når denne er <10 ng/ml. En undersøgelse på en række danske hospitalslaboratorier blev iværksat og havde som formål at afdække graden af nævnte anbefalings implementering i daglig klinisk praksis.

**Materiale og metoder:** Undersøgelsen blev gennemført som en spørgeskemaundersøgelse. Spørgeskemaer, der indeholdt spørgsmål om analyse af PSA, blev i april 2004 sendt til 15 hospitalslaboratorier i Danmark – alle med tilknytning til et af landets tre universitetshospitaler.

**Resultater:** Samtlige laboratorier fik målt tPSA og 64% fik målt f/tPSA. Der var konsensus omkring tærskelværdien for tPSA (<4,0 ng/ml (på visse laboratorier anvendes enheden µg/l. Denne enhed er ækvivalent med ng/ml), men ikke for f/tPSA. Ligeledes var der stor uenighed om niveauet af tPSA som indikation for analyse af f/tPSA. Således fulgte kun 44% delvis anbefalingen fra Dansk Uro-Onkologisk Udvalg om supplerende måling af f/tPSA ved tPSA <10 ng/ml.

**Konklusion:** På trods af anbefalingen fra Dansk Uro-Onkologisk Udvalg er måling af f/tPSA ikke fuldt ud implementeret på de adspurgte laboratorier i Danmark, og praksis omkring analysen er langt fra standardiseret.

Prostatacancer (PC) er i dag den tredjehyppigste cancerform blandt mænd i Danmark. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen viser, at op mod 2.000 mænd over 45 år hvert år får stillet diagnosen PC. En antalsstigning på 25% over en tiårsperiode [1]. Kurativ behandling er mulig ved lokaliseret sygdom, og tidlig diagnostik er derfor vigtig.

Måling af prostata-specifikt antigen (PSA)-niveauet i blodet i kombination med rektal eksploration er førstevalg i den diagnostiske udredning [2]. PSA findes i serum; både frit (fPSA) og kompleksbundet til inhibitorer (cPSA). Et højt PSA-niveau kan være tegn på PC, men overlapning af PSA-værdierne mellem benigne og maligne tilstande i prostata komplicerer diagnostikken. Det er vigtigt, at den mest optimale målemetode anvendes i daglig klinisk praksis. Mange laboratorier analyserer total PSA (tPSA): den samlede mængde af fPSA og cPSA. Problemet med denne metode er ringe specificitet [2]. Således hersker der til stadighed uenighed om den PSA-tærskelværdi, der skal føre til bioptering. I Danmark anbefales der ikke biopsi ved normal rektal palpation og en samtidig tPSA <4 ng/ml [2]. En arbejdsgruppe under Dansk Uro-Onkologisk Udvalg anbefalede i 1999 en supplerende måling af frit til total PSA-ratio (f/tPSA) i tillæg til tPSA i intervallet under 10 ng/ml hos mænd med symptomer og fund, der gør PC til en diagnostisk mulighed. Den diagnostiske træfsikkerhed forventes ved denne måle-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

metode at resultere i en øgning i specificitet på 20% uden tab af sensitivitet [2].

Enhver potentiel forbedring af specificiteten med bevaret sensitivitet er klinisk interessant, da det vil medføre et fald i antallet af falsk positive; altså patienter, der fejlagtigt anses for at være syge. Dette har positiv betydning både for patienterne, der undgår unødvendig videre udredning med biopsi og generel utryghed, men også for sundhedsvæsenet, der kan spare betydelige resurser til brug andetsteds.

Der blev foretaget en spørgeskemaundersøgelse blandt en række danske hospitalslaboratorier i et forsøg på at afdække graden af implementering i daglig klinisk praksis af Dansk Uro-Onkologisk Udvalgs anbefaling angående f/tPSA.

### Materiale og metoder

Femten sygehuslaboratorier med tilknytning til landets tre universitetshospitaler blev udvalgt ud fra den formodning, at innovation og implementering af nye anbefalinger hurtigere sker på laboratorier, der er del af en højere læreanstalt. Hvert laboratorium fik tilsendt et spørgeskema. Det blev understreget, at spørgsmålene var møntet på netop det enkelte laboratorium og de procedurer, der blev anvendt der, og altså ikke sigtede til opfattelsen af generelle anbefalinger på området. Der blev blandt andet spurgt: 1) Analyseres blodprøver med henblik på PSA? 2) Hvilke(n) målemetode(r) for PSA benyttes? 3) Hvilke(t) test-kit/analyse-kit gøres der brug af? 4) Hvilke(t) referenceområde/værdier anvendes ved analyse for PSA? Telefoninterview blev planlagt som opfølgning på spørgeskemaet; dels for at højne svarprocenten, dels for at rette eventuelle misforståelser.

Tabel 1. Fremstilling af væsentlige resultater fra spørgeskemaundersøgelsen.

Forespørgsel	n/N	%
<i>PSA<sup>a</sup> analyseres på laboratoriet</i>		
Ja	10/14	71
Nej <sup>b</sup>	4/14	29
<i>Analysemetode</i>		
tPSA <sup>c</sup>	14/14	100
f/t PSA <sup>d</sup>	9/14	64
<i>Tærskelværdier</i>		
tPSA <4,0 ng/ml <sup>e</sup>	14/14	100
f/t PSA >0,18	1/9	11
f/t PSA >0,20	6/9	67
f/t PSA uoplyst <sup>f</sup>	2/9	22
<i>Indikation for analyse af f/t PSA</i>		
tPSA 4-20 ng/ml	1/9	11
tPSA 4-10 ng/ml	4/9	44
tPSA 2-20 ng/ml	2/9	22
tPSA uoplyst <sup>f</sup>	2/9	22

a) Prostataspecifikt antigen.

b) Denne del analyserer ikke PSA på eget laboratorium, men videresender prøver til analyse andetsteds.

c) Total prostataspecifikt antigen.

d) Ratio mellem frit og total prostataspecifikt antigen.

e) Visse laboratorier anvender den ækvivalente enhed µg/l.

f) Laboratoriet er forgæves forsøgt kontakttet telefonisk.

### Resultater

Fem laboratorier responderede skriftligt med fyldestgørende svar og blev derfor ikke kontakttet pr. telefon som først planlagt. De resterende ti laboratorier blev kontakttet telefonisk. To laboratorier oplyste, at de nu fungerede som et laboratorium, hvorfor deres svar indgår som besvarelse fra et laboratorium. Således er opgørelsen i alt baseret på svar fra 14 laboratorier. Svarprocenten var på 100.

PSA-analyser blev udført på 71% af de adspurgte laboratorier. Fire laboratorier (29%) analyserede ikke selv PSA, men videresendte prøver til analyse andetsteds. Et laboratorium analyserede selv tPSA; men videresendte f/tPSA. Da der i alle tilfælde var tale om at videresende til andre af de i spørgeskemaundersøgelsen adspurgte laboratorier, hvis metoder var kendte, kan de teknikker, der indirekte gælder for de fire laboratorier, således også kortlægges. Disse er derfor inddraget i resultatopgørelsen i **Tabel 1**, på lige fod med resultaterne fra de laboratorier, der selv udfører analyserne. Således fik alle adspurgte (100%) analyseret tPSA, og 64% fik tillige analyseret f/tPSA.

Ved tPSA var der enighed mellem laboratorierne med hensyn til tærskelværdi (<4,0 ng/ml). Dette var ikke gældende for f/tPSA. Som indikation for analyse af f/tPSA faldt fordelingen som følger: 44% angav tPSA-intervallet på 4-10 ng/ml, 11% benyttede tPSA-intervallet 4-20 ng/ml, og 22% oplyste tPSA-intervallet 2-20 ng/ml. 22% af de adspurgte laboratorier gav ingen oplysninger vedrørende indikationsgrundlaget for analyse af f/tPSA.

### Diskussion

Som det fremgår af resultaterne i Tabel 1, er der enighed blandt de adspurgte laboratorier med hensyn til tærskelværdien for tPSA (<4,0 ng/ml). Derimod ses der variation i den diagnostiske håndtering af f/tPSA. Der er uenighed om tærskelværdi, men også uenighed om indikationen for analyse af f/tPSA. Ofte inddeles tPSA-værdierne i niveauerne <4 ng/ml, 4-10 ng/ml og >10 ng/ml, hvor prævalensen af PC inden for disse intervaller er henholdsvis 2-14%, 20-30% og 50-60% [3]. Resultaterne fra spørgeskemaundersøgelsen viser imidlertid, at nogle laboratorier har udvidet indikationsområdet fra 2 ng/ml til 20 ng/ml. Ligeledes er det kun delvist, at 44% følger anbefalingen fra Dansk Uro-Onkologisk Udvalg, idet denne rekommanderer supplerende måling af f/tPSA ved tPSA i intervallet under 10 ng/ml og altså ikke er omfattet af en nedre grænse. Forskel i patienthåndtering må give grund til eftertanke. At udvide indikationsområdet for måling af f/tPSA er ikke nødvendigvis en forbedring. Ren praktisk vil det medføre, at flere prøver på baggrund af tPSA-resultatet videresendes til f/tPSA-analyse, men hvis ikke den diagnostiske træfsikkerhed samtidig forbedres yderligere, vil det bare medføre et større og mere uhensigtsmæssigt resurseforbrug.

Et begrænset antal laboratorier er inddraget i undersøgelsen. Antagelsen om større innovation og hurtigere implemen-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

tering på universitetstilknnyttede laboratorier er måske ikke holdbar. Mindre laboratorier kunne måske være mere modtagelige for nye tiltag, hvorved udbredelsen af målingen af f/tPSA kunne undervurderes. Undersøgelsen er således næppe fuldt repræsentativ for praksis i Danmark, men kan i bedste fald vise en tendens.

I forbindelse med spørgeskemaundersøgelsen blev forfatterne bekendt med en original meddelelse [4], der omhandlede evidensniveauet af anbefalinger i en række klaringsrapporter, herunder klaringsrapporten fra Dansk Uro-Onkologisk Udvalg fra 1999. Konklusionen fra denne artikel er interessant, idet man i den på baggrund af et evidenshierarki let modificeret efter *Sackett et al* [5] vurderer styrken af anbefalingen i klaringsrapporten fra Dansk Uro-Onkologisk Udvalg om at måle f/tPSA til niveau 3, hvor 1 beskriver den højeste styrke en publikation kan tildeles og 5 den laveste. Niveau 3 karakteriserer evidens, som er baseret på en klinisk relevant patientpopulation, som er undersøgt med den evaluerende test. I de tilfælde, hvor den evaluerede test og en referencetest begge er udført, er disse blevet tolket uafhængigt af hinanden. Desværre er populationen ikke konsekvent undersøgt med referencetesten, men kun delvis, og dette svækker styrken af den fremkomne anbefaling [5]. En gennemgang af litteraturen for perioden fra den 1. januar 2002 til 1. april 2004 om f/tPSA som diagnostisk markør i forhold til tPSA i området <10 ng/ml viste nøjagtig samme tendens som just beskrevet [6-9].

Set i forhold til evidensniveauet i klaringsrapporten fra Dansk Uro-Onkologisk Udvalg og nyere litteratur afspejler spørgeskemaundersøgelsen måske en usikkerhed hos klinikerne med hensyn til anbefalingens relevans i daglig klinisk praksis, eller måske er der tale om, at klinkernes erfaringer ikke stemmer overens med klaringsrapportens anbefalinger. Er dette tilfældet, er der grund til at påtale vigtigheden af et højt evidensgrundlag bag anbefalinger, for generelt at højne klaringsrapporters værdi som national klinisk vejledning, og herigennem opnå større konsensus om diagnostisk fremgangsmåde.

### Konklusion

På trods af anbefalingen fra Dansk Uro-Onkologisk Udvalg er måling af f/tPSA ikke fuldt ud implementeret på de adspurgte laboratorier i Danmark, og praksis omkring analysen er langt fra standardiseret.

Korrespondance: *Lisbet A. Andreassen*, Sdr. Boulevard 206K, DK-5000 Odense C. E-mail: liand03@student.sdu.dk

Antaget: 17. maj 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en afsluttende opgave fra den sundhedsfaglige suppleringsuddannelse ved Syddansk Universitet.

### Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Cancerregistret 2001-2002 (foreløbig opgørelse). Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.

2. Betænkning fra arbejdsgruppe under Dansk Uro-Onkologisk Udvalg 1998. Prostatacancer. Ugeskr Læger 1999;161(suppl 4). <http://www.dadlnet.dk/klaringsrapporter/1999-04/1999-04.htm/> april 2004.
3. Brasso K. Prostatacancer i Danmark: Skal den diagnostiske og terapeutiske strategi ændres? (Ph.d.-afhandling) København: FADL's Forlag, 2000.
4. Jørgensen PE, Madsen JS, Jørgensen LGM et al. Klaringsrapporterne 1996-2001. Lave anførte evidensniveauer for den diagnostiske træfsikkerhed af anbefalede klinisk-biokemiske undersøgelser. Ugeskr Læger 2004;166:1667-70.
5. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS et al. Evidence-based Medicine – how to practice and teach EBM. 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
6. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR et al. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. Urology 2002;60(Suppl 4A):4-9.
7. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A et al. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. J Urol 2003;170:1175-9.
8. Okihara K, Cheli CD, Partin AW et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. J Urol 2002;167:2017-24.
9. Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM et al. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. Urology 2002;59:261-5.