

## ***Diagnoser, rationel udredning og prognose.***

*Et populationsbaseret studie af patienter henvist på mistanke om alvorlig sygdom.*

### Ph.d.-projektbeskrivelse

Af Esben Næser, hoveduddannelseslæge i reumatologi

#### **Vejledere**

Peter Vedsted, professor, forskningsleder, ph.d., Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus University, Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C, e-mail: [p.vedsted@alm.au.dk](mailto:p.vedsted@alm.au.dk).

Ulrich Fredberg, ledende overlæge, ph.d., Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg, Falkevej 1-3, 8600 Silkeborg, e-mail: [ulrifred@rm.dk](mailto:ulrifred@rm.dk).

Henrik Møller, Professor, dr.med., Research Oncology, King's College, London og Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus University, Email: [henrik.moller@kcl.ac.uk](mailto:henrik.moller@kcl.ac.uk).

#### **Samarbejdspartnere**

Jan Frystyk, Professor, dr.med, Medicinsk Forskningslaboratorium, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet og Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitets Hospital.

Email: [jan.frystyk@ki.au.dk](mailto:jan.frystyk@ki.au.dk).

#### **Lokalitet**

Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP), Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus University, Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C.

Diagnostisk Center - Universitetsklinik for Innovative Patientforløb, Regionshospitalet Silkeborg, Falkevej 1-3, 8600 Silkeborg.

## Baggrund

Overlevelsen for kræftpatienter i Danmark er lavere end i sammenlignelige Vesteuropæiske lande.<sup>(1-4)</sup> Samtidig har danske kræftpatienter oftere mere avanceret kræftstadiet på behandlingstidspunktet. Vi ved, at tid til diagnose har betydning for kræftoverlevelsen.<sup>(5)</sup> For at nedbringe ventetiden fra mistanke til diagnose og behandling indførte man i 2008 de første kræftpakker.<sup>(6)</sup> Kræftpakkerne giver almen praksis mulighed for at henvise patienter, når egen læge har begrundet mistanke om en organ-specifik kræftsygdom. En begrundet mistanke dannes på basis af specifikke alarmsymptomer.

Erfaringer fra England, hvor kræftdødeligheden er nogenlunde som i Danmark, har vist, at indførelse af *"two week wait referral"*, ikke har ført til hurtigere kræftdiagnostik, da mange patienter ikke præsenterer sig med alarmsymptomer.<sup>(7)</sup> Data fra vores forskningsenhed tyder på, at ventetiden for patienter med alarmsymptomer på kræft er blevet nedsat, mens patienter med uspecifikke symptomer stadig har uændret tid til diagnose efter indførelsen af organspecifikke kræftpakker (upublicerede data, Jensen, H.).

I gennemsnit vil en dansk alment praktiserende læge årligt møde 8-10 patienter med nyopstået kræft.<sup>(8)</sup> Det er således lægens udfordring at være i stand til at finde de relativt få tilfælde i forhold til de mange kontakter og patienter med relevante symptomer. Vores studiegruppe har fundet, at i 25 % af nyopståede kræfttilfælde angiver den praktiserende læge, at patienterne præsenterede sig med uspecifikke symptomer.<sup>(9)</sup> Det drejer sig typisk om almene symptomer som vægttab, abnorm træthed eller smerte. Symptomerne kan være forbigående, men også tegn på alvorlig sygdom. Validerede algoritmer viser, at et utilsigtet vægttab hos en 65-årig mand er associeret med en 5 % risiko for kræftsygdom, men er relateret til mindst ni forskellige kræftformer.<sup>(10,11)</sup> Derfor er det for disse patienter ikke muligt at henvise til en organspecifik kræftpakke i det primære udredningsforløb. Sådanne patienter vil derfor enten vente til udvikling af specifikke alarmsymptomer eller typisk blive undersøgt i forskellige specialer med deraf følgende længere diagnostisk ventetid.

Der har siden 2009 eksisteret et pakkeforløb på Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg, for denne patientgruppe.<sup>(12)</sup> Pakkeforløbet omhandler patienter henvist på mistanke om alvorlig sygdom (MAS-pakken) og svarer stort set til den senere nationale vejledning fra Sundhedsstyrelsen: "Diagnostisk Pakke. Udredning af patienter mistænkt for alvorlig sygdom, der kunne være kræft (2011)".<sup>(13)</sup> Der er et stort behov for at få lavet en systematisk evaluering af dette pakkeforløb i relation til udredning og effekt.

En del af diagnostikken understøttes af laboratoriemæssige undersøgelser, som f.eks. tumormarkører, hæmoglobin og akutfase-reaktanter. Brugen af disse begrænses ofte af lave prædiktive værdier for kræft og deres anvendelse derfor ikke forbedret udredningen.<sup>(14-16)</sup> Det er derfor brug for ny viden om værdien af disse tests, når man indfører dem i pakkeforløbene.

Vores hidtidige erfaringer tyder på, at 10-15 % af de patienter, der henvises til udredning af uspecifikke symptomer på alvorlig sygdom på Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg, har en kræftsygdom. Andre hyppige sygdomskategorier er reumatologiske og gastroenterologiske lidelser. Undersøgelser tyder på, at kræftpatienters ventetid fra symptomdebut til behandling har betydning for prognosen.<sup>(17)</sup> Der er brug for at undersøge, hvordan prognosen er for kræftpatienter, der debuterer med uspecifikke symptomer, og hvordan prognosen er som helhed for patienter henvist til MAS-pakken.

## Formål

Formålet med projektet er at analysere den diagnostiske værdi og rationelle brug af relevante laboratoriemæssige undersøgelser i MAS-pakken. Derudover at beskrive kliniske karakteristika og analysere prognosen for patienter, der udredes på Diagnostisk Center i MAS-pakken.

Projektets specifikke formål er:

*1a. Analysere den diagnostiske værdi af laboratoriemæssige analyser ved kræftsygdom.*

*1b. Analysere den rationelle brug af brug af laboratoriemæssige analyser i diagnostik af alvorlig sygdom.*

*2. Beskrive symptomer, kliniske fund og diagnoser hos patienter i MAS-pakken på Diagnostisk Center.*

*3. Analysere prognosen for patienter henvist i MAS-pakken på Diagnostisk Center, herunder stratificeret for diagnoser og sammenlignet med en kontrolgruppe.*

## **Metode**

### *Kontekst*

MAS-pakken indledes med en filterfunktion, hvor egen læge bestiller en standardiseret blodprøvepakke samt røntgen af thorax og ultralyd af abdomen. Egen læge vurderer på denne baggrund, om patienten er diagnostisk afklaret eller skal henvises til videre udredning i Diagnostisk Center på Regionshospitalet Silkeborg.

Diagnostisk Center er opbygget omkring et multidisciplinært team, hvor alle de medicinske specialer samt onkologi, gynækologi, parenkymkirurgi, ortopædkirurgi og radiologi indgår. I Diagnostisk Center vil der på baggrund af en indledende anamnese og klinisk undersøgelse blive opstillet en individuel udredningsplan, blive fortaget yderligere blodprøver, billeddiagnostik, biopsier og/eller endoskopier mm. Resultatet af den diagnostiske udredning kan føre til viderehenvisning til et specialeambulatorium, henvisning til et organspecifikt pakkeforløb eller afslutning til egen læge (appendiks 1).

### *Delstudie 1a*

Design: Der gennemføres et prospektivt kohortestudie, hvor resultaterne af de laboratoriemæssige undersøgelser for henviste til MAS-pakken over en treårig periode analyseres (01.01.10 – 31.12.12). Som nævnt findes i pakkeforløbet en række prædefinerede blodprøvepakker fordelt på køn. Disse tests er valgt på baggrund af en best-practice inden for området.<sup>(12)</sup> Testresultaterne sammenholdes derefter med, om der inden for en given periode (1 og 3 måneder) blev stillet en kræftdiagnose.

Population: Patienterne inkluderes i studiet, såfremt de har fået foretaget fuld filterfunktion (billeddiagnostik og standardiseret blodprøvepakke) inden for maksimalt en måned. Patienterne identificeres efter en fast algoritme ved hjælp af udtræk fra hospitalets billeddiagnostiske bookingsystemer, ud fra en algoritme i laboratoriesystemet LABKA og fra den elektroniske patientjournal, hvor der fremsøges fremmødelister på Diagnostisk Center i inklusionsperioden.

Patienter med tidligere cancer eller med betydelig komorbiditet, der kan give særlige resultater af de givne blodprøver, identificeres og analyseres separat.

Data: Alle resultater, der stammer fra de laboratoriemæssige analyser, registreres i sygehusets elektroniske laboratorie informationssystem (LABKA). Disse er forsynet med rekvirent og dato ud over testens resultat. For hvert identificeret CPR-nummer, der skal indgå i studiepopulationen, indsamles resultaterne af alle laboratorieprøverne i LABKA. Kun prøver, der er rekvireret hos egen læge eller på det pågældende sygehus, inddrages. Data om cancerdiagnoser indsamles via Cancerregisteret, og for den gruppe, der endnu ikke måtte være registeret i Cancerregisteret, indsamles data på basis af en algoritme med data fra Landspatientregisteret og Patobanken ("Cancerlogikken"). I dette studie indgår alle cancerdiagnoser på nær non-melaneom hudkræft.

### *Delstudie 1b*

Design: Der gennemføres et tværnsnitsstudie, hvor resultaterne af diagnoserne for henviste patienter til MAS-pakken over en treårig periode analyseres (01.01.10 – 31.12.12), og der opstilles et panel af blodprøver, der vil kunne sikre en rationel visitering af patienterne på deres vej frem mod diagnosen.

Population: Populationen, som er identificeret i delstudie 1a.

Data: Data om alvorlige benigne diagnoser indsamles ved hjælp af en fast algoritme i landspatientregisteret.

### *Delstudie 2*

Design: Et populationsbaseret, deskriptivt studie af patienter, der er udredt i MAS-pakken på Diagnostisk Center.

Population: Alle undersøgte patienter i MAS-pakken på Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg, er siden d. 1. juli 2012 blevet registreret meget detaljeret i en database, der er oprettet med henblik på at opnå viden om patientpopulationen og udredningen. Databasen er udviklet af en projektgruppe på Regionshospitalet Silkeborg, via det webbaserede TrialPartner udbudt af Center for Folkesundhed og Kvalitetsudvikling. Databasen er implementeret på de øvrige diagnostiske centre i Region Midtjylland i efteråret 2013. Fra databasen inkluderes alle henviste patienter over en toårig periode (01.07.2012–31.06.2014).

Data: Følgende data indsamles:

1. Anamnese: Henvisningsårsag, udredningsforløb, komorbiditet, symptomer, KRAM-faktorer, WHO-performance status.
2. Kliniske fund: Objektive patologiske fund og resultater af indledende parakliniske undersøgelser, herunder billeddiagnostik, biopsier, endoskopier og laboratorieprøvesvar.
3. Diagnoser.

De ovennævnte data er registreret i databasen, der suppleres med data fra Cancerregistret, Landspatientregistret og Sygesikringsregisteret vedrørende diagnoser og brug af sundhedsydelser i op til 12 måneder op til henvisningen.

### *Delstudie 3*

Design: Et prospektivt kohortestudie, hvor prognosen for patienter udredt på Diagnostisk Center i i MAS-pakken undersøges. Prognosen opgøres for hovedtyper af kræftdiagnoser og for alle kræfttyper aggreveret samt for grupper af alvorlige benigne diagnoser. Prognosen er her defineret som 1-års overlevelse og antal indlæggelser i det første år efter udredningen i kræftpakken.

Population: Kohorten dannes på baggrund af den studiepopulation, der efter indledende filterfunktion hos egen læge er undersøgt på Diagnostisk Center som nævnt under delstudie 1. Patienter med tidligere kræft eller særlig komorbiditet identificeres og analyseres stratificeret. Patienter, som dør, inden at en endelig diagnose stilles, ekskluderes.

Data: Data om diagnoser findes i hhv. Cancerregistret og Landspatientregisteret. Oplysninger om eventuel dødsdato og dødsårsag fås fra CPR-registeret og Dødsårsagsregisteret.

## Statistik analyse

I delstudie 1 opstilles 2x2/2x3-tabeller for de enkelte laboratorieanalyser i forhold til, hvorvidt der er stillet en kræftdiagnose. Da der ofte vil være et "gråzoneområde" for et analyseresultat, er det vigtigt at inddrage også disse resultater i beregningen af en given analyses diagnostiske værdi (2x3-tabel), da brug udelukkende af de ekstreme testresultater vil kunne give fejlagtige konklusioner for klinikken. Der udregnes sensitivitet, specificitet samt prædiktive værdier for hver enkelt laboratorieanalyse, og ved hjælp af multivariat statistik undersøges sammenhængen mellem flere samtidigt abnorme blodprøvesvar og det at få stillet en kræftdiagnose. Der benyttes ROC-kurver for at undersøge cut-offs for hver enkelt laboratorieanalyse. Disse udvides med sensitivitetsanalyser, der ser på forskellige prævalenser i hhv. almen praksis og blandt de henviste.

Alle de inkluderede kræfttyper behandles som én gruppe, da der er tale om uspecifikke symptomer, og dertil laves specifikke statistiske analyser for de laboratorieanalyser, der fokuserer på en eller enkelte kræftformer. Den statistiske analyse og afrapportering af resultaterne vil ske efter gældende STARD-standarder for diagnostiske tests.<sup>(18)</sup>

I delstudie 1b af blodprøver beregnes den teoretiske sensitivitet, specificitet samt prædiktive værdier af det opstillede panel for de specifikke alvorlige sygdomme.

I delstudie 2 benyttes deskriptiv statistik til karakterisering af patientpopulationen, og der laves multivariate statistiske analyser af sammenhængen mellem symptomer, objektive patologiske fund og diagnoser.

I delstudie 3 udregnes 1-års overlevelseskurver og Kaplan Meyers overlevelseskurver stratificeret for diagnosegrupper. Der benyttes multivariate overlevelsesanalyser. For de hyppigst identificerede kræfttyper laves komparative analyser med nationale tal fra 1-års overlevelse i sammenlignelige grupper. Således laves der både en almindelig relativ overlevelse baseret på baggrundspopulationen i optageområdet og dertil en for patienter med samme kræfttype.

## Statistisk styrke

Delstudie 1: Vores erfaring viser, at 10-15 % af de patienter, der henvises til Diagnostisk Center til udredning i pakkeforløbet, får en kræftdiagnose. Vores foreløbige beregning viser, at der er ca. 1650 patienter i kohorten af henviste. Hvis vi ønsker at kunne detektere en 5 % forhøjet risiko for kræft for en given blodprøve ( $\alpha=0.05$  og  $\beta=0.9$ , ensidig test) og den bagvedliggende risiko for kræft formodes at være 10 %, skal der inkluderes 362 patienter per laboratorieanalyse.

Delstudie 2. En opgørelse fra Diagnostisk Center fra 2010 viste, at 40 % af de henviste patienter blev diagnosticeret med en benign sygdom, mens kræftdiagnoser udgjorde 10-15 %. Der er i løbet af det første år registreret 650 patienter i databasen, og vi forventer således at kunne inkludere 1300 patienter i alt. Af disse vil mindst 55 % således have en diagnose.

Delstudie 3: Prognosen for patienter henvist til denne kræftpakke er ukendt. Vi ved, at 20 % af alle patienter er døde, inden for det første år efter en kræftdiagnose er stillet. Vi kan således forvente at inkludere ca. 1500 patienter, hvoraf 100-300 er døde inden for et år, og en stor del har været genindlagt. Hvis vi ønsker at detektere en fald i mortaliteten fra 20 % til 15 % blandt patienter henvist til MAS-pakken, skal vi inkludere ca. 500 patienter ( $\alpha=0.05$  og  $\beta=0.90$ , ensidig test).

## Etiske overvejelser

Der foreligger tilladelse til oprettelse af databasen fra Datatilsynet. Der søges om tilladelse til at kombinere

dette med CAPS, som er en omfattende database med registerdata placeret på Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP). Sundhedsstyrelsen søges om separat tilladelse til journaladgang for de inkluderede patienter.

### **Publikationer og tidsplan**

Ansøger forventes indskrevet som ph.d.-studerende ved Health på Aarhus Universitet fra 1. August 2014 og tre år frem. Projektets resultater planlægges publiceret som mindst fire videnskabelige artikler i internationale tidsskrifter med Esben Næser som førsteforfatter og som en ph.d.-afhandling. Resultaterne formidles ved foredrag og posters på videnskabelige symposier, kongresser og møder.

Der planlægges følgende artikler (arbejdstitler):

1. Den diagnostiske og prognostiske værdi af laboratorieanalyser hos patienter henvist med uspecifikke symptomer på kræft.
2. Rationel brug af blodprøver hos patienter henvist på mistanke om alvorlig sygdom.
3. Kliniske karakteristika for patienter henvist på mistanke om alvorlig sygdom.
4. Prognosen for patienter henvist på mistanke om alvorlig sygdom.

### **Samarbejdspartnere og vejledere**

Projektet gennemføres på CaP, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet i samarbejde med Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg. Hovedvejler er Peter Vedsted, og medvejleder er Henrik Møller og Ulrich Fredberg. Jan Frystyk indgår som samarbejdspartner i delstudie 1a og 1b. Vejledning er planlagt efter gældende regler i henhold til ph.d.-bekendtgørelsen.

På CaP har man stor erfaring med kræftepidemiologisk forskning samt statistiske analyser, og der stilles kontorplads og øvrig infrastruktur til rådighed, herunder adgang til statistiker og datamanager samt adgang til et relevant fagligt forskningsmiljø. Projektet foregår i forlængelse af CaPs forskningslinje og er tæt knyttet til igangværende ph.d.-studier.<sup>(19)</sup> Vedligeholdelse og opdatering af forskningsdatabasen foregår i et samarbejde med Diagnostisk Center, hvor der er i øvrigt adgang til relevante studiedata.

De øvrige ressourcepersoner i projektgruppen er ph.d.-studerende Mads Lind Ingeman og Vera Haahr, speciallæge i onkologi og daglig leder af kræftudredningsenheden på Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg.

### **Budget og Finansiering**

Projektet har et samlet budget på 2.903.196 kr., heraf 1.792.968 kr. til frikøb af ansøger. Egenfinansieringen beløber sig til 833.209 kr., og der er foreløbigt bevilliget 2/3 af lønmidler fra Region Midtjyllands Sundhedsvidenskabelige forskningsfond. Der søges løbende fra eksterne fonde til at dække øvrige udgifter.

### **Perspektivering**

Materialet er det hidtidig største af sin art på området, og giver indblik i en hidtidig ubeskrevet patientpopulation i forhold til udredning for kræft. Projektet vil føre til ny viden om rationel diagnostik af denne gruppe patienter og danne baggrund for optimering af pakkeforløbet. Data om symptomer, kliniske fund og diagnoser giver mulighed for at målrette udredning mere præcist for den enkelte patient. Den regionale database bliver i efteråret 2013 implementeret på de øvrige diagnostiske centre i Region Midtjylland, og det giver mulighed for på sigt at lave regionale multicenterstudier om patientgruppen.

## Litteratur

- (1) Storm HH, Engholm G, Hakulinen T, Tryggvadottir L, Klint A, Gislum M, et al. Survival of patients diagnosed with cancer in the Nordic countries up to 1999-2003 followed to the end of 2006. A critical overview of the results. *Acta Oncol* 2010 Jun;49(5):532-544.
- (2) Christensen LH, Engholm G, Ceberg J, Hein S, Perfekt R, Tange UB, et al. Can the survival difference between breast cancer patients in Denmark and Sweden 1989 and 1994 be explained by patho-anatomical variables?--a population-based study. *Eur J Cancer* 2004 May;40(8):1233-1243.
- (3) Engeland A, Haldorsen T, Dickman PW, Hakulinen T, Moller TR, Storm HH, et al. Relative survival of cancer patients--a comparison between Denmark and the other Nordic countries. *Acta Oncol* 1998;37(1):49-59.
- (4) Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009 Apr;45(6):931-991.
- (5) Topping ML, Frydenberg M, Hamilton W, Hansen RP, Lautrup MD, Vedsted P. Diagnostic interval and mortality in colorectal cancer: U-shaped association demonstrated for three different datasets. *J Clin Epidemiol* 2012 Jun;65(6):669-678.
- (6) Sundhedsstyrelsen. Kræftplan 2. Available at: <http://www.sst.dk/publ/publ2005/plan/kraeftplan2/kraeftplan2.pdf>. Accessed 09/10, 2013.
- (7) Potter S, Govindarajulu S, Shere M, Braddon F, Curran G, Greenwood R, et al. Referral patterns, cancer diagnoses, and waiting times after introduction of two week wait rule for breast cancer: prospective cohort study. *BMJ* 2007 Aug 11;335(7614):288.
- (8) Vedsted, P., Larsen MB, Tørring MB et al. <br />Fra symptom til behandling. Viden og strategier for optimeret udredning af kræftsygdom. Århus: Forskningsenheden for Almen Praksis i Århus, Aarhus Universitet, 2008.
- (9) Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Symptom presentation in cancer patients in general practice. *Ugeskr Laeger* 2010 Oct 11;172(41):2827-2831.
- (10) Hippisley-Cox J, Coupland C. Symptoms and risk factors to identify men with suspected cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract* 2013 Jan;63(606):1-10.
- (11) Q-cancer. QCancer<sup>®</sup>-2013 risk calculator for men. 2013; Available at: <http://qcancer.org/male/>. Accessed 09/09, 2013.
- (12) Fredberg U. Udredning for okkult cancer i Center of Excellence, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Silkeborg. 2009.
- (13) Sundhedsstyrelsen. Diagnostisk pakkeforløb for patienter med uspecifikke symptomer på alvorlig sygdom, der kunne være kræft. 2011; Available at: <http://www.sst.dk/publ/Publ2012/06juni/KraeftPkforl/DiagnpkforlPttuspecsymptkraeft2udg.pdf>. Accessed 09/10, 2013.
- (14) Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *Br J Gen Pract* 2006 Nov;56(532):863-868.

(15) Olde Bekkink M, McCowan C, Falk GA, Teljeur C, Van de Laar FA, Fahey T. Diagnostic accuracy systematic review of rectal bleeding in combination with other symptoms, signs and tests in relation to colorectal cancer. Br J Cancer 2010 Jan 5;102(1):48-58.

(16) Watson J, Round A, Hamilton W. Raised inflammatory markers. BMJ 2012 Feb 3;344:e454.

(17) Jensen AR, Nellesmann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 2007 Jul;84(1):5-10.

(18) STARD initiative. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. 2000; Available at: <http://www.stard-statement.org/>. Accessed 09/10, 2013.

(19) Ingemann ML. Udredning for okkult cancer og lægers "gut feeling.". 2013; Available at: <http://cap.au.dk/forskning/udredningen/udredning-for-okkult-cancer-og-laegers-gut-feeling/>. Accessed 09/10, 2013.