



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det Helsevitenskapelige Fakultet

Prediktiv verdi av blodprøver hos pasienter henvist til Diagnostisk pakkeforløp

En retrospektiv analyse

—

MED-3950 Masteroppgave medisin / Kull 2014, juni 2019

Veiledere: Tove Skjelbakken M.D., PhD og Mats I. Olsen M.D.



Forord

Ved starten av 2018 kontaktet jeg Mats I. Olsen ved hematologisk avdeling for å forhøre meg om han kjente til tema som hadde behov for å utforskes nærmere. Jeg fattet umiddelbart interesse da Mats fortalte om Diagnostisk Enhet ved UNN, den diagnostiske prosessen med pasienter og det kliniske arbeidet han har vært ansvarlig for ved avdelingen. Det som i utgangspunktet startet som et pilotprosjekt for tilsvarende tilbud i Norge, hadde per nå regional funksjon for Helse Nord. Følgelig var det også utredet mange pasienter ved Diagnostisk Enhet, men uten anledning til å systematisere tilfellene utover et kvalitetsregister. Der kom jeg inn.

Fra sommeren 2018 til november 2018 ble data fra pasientjournaler innhentet. Det var et tidkrevende arbeid, men ved tvilstilfeller var Mats alltid tilgjengelig for en kommentar og Tove Skjelbakken var også med som veileder. Hun foreslo statistiske analyser og design for prosjektoppgaven sammen med Mats, som hadde oversikten over pasienttilfellene.

Underveis i arbeidet med prosjektoppgaven har begge vært tilgjengelig ved behov. Jeg er takknemlig for at begge har tatt seg tid til å hjelpe, og vært tilgjengelig for spørsmål eller en prat. Arbeidet har vært utfordrende, men læringsutbyttet har vært nyttig.

Da sjansen byr seg vil jeg også takke min kjæreste Marte for korrektur og tur(er), og min morfar, Jan, for hjelp til å holde kompletorsdagen ved like og tilby utskriftstjenester.

Denne prosjektoppgaven har ikke hatt behov for finansiering.

Bergen, 31.05.2019



Kristoffer Enge

1 INNLEDNING.....	1
1.1 DIAGNOSTISK ENHET	1
1.2 UTVALG FOR DIAGNOSTISK ENHET.....	1
1.3 BLODPRØVER	2
1.3.1 <i>C-reaktivt protein</i>	3
1.3.2 <i>Erytrocytt sedimentasjonsrate</i>	3
1.3.3 <i>Albumin</i>	3
1.3.4 <i>Alkalisk fosfatase</i>	4
1.3.5 <i>Laktatdehydrogenase</i>	4
1.3.6 <i>Hemoglobin</i>	4
1.3.7 <i>Monocytter</i>	5
1.3.8 <i>Lymfocytter</i>	5
1.4 FORMÅL.....	5
2 MATERIALE OG METODE.....	5
2.1 UTVALGET	5
2.1.1 <i>Blodprøver</i>	6
2.2 STATISTISKE ANALYSER	7
2.3 ETIKK OG GODKJENNELSER.....	8
3 RESULTATER	9
3.1 GENERELT	9
3.2 ALDERSGRUPPER, KJØNN OG DIAGNOSEKATEGORI.....	9
3.3 BLODPRØVER.....	10
3.4 PRØVESVAR UTENFOR REFERANSEOMRÅDET OG DIAGNOSEKATEGORI.....	10
3.5 PREDIKTIV VERDI AV BLODPRØVER	10
4 DISKUSJON.....	11
4.1 HVA FORTELLER BLODPRØVESVARENE.....	12
4.2 UTVALGET	14
4.3 SAMMENLIKNING MED TILSVARENDE STUDIE.....	15
4.4 STYRKER OG SVAKHETER VED PROSJEKTOPPGAVEN	17
5 KONKLUSJON	19
6 REFERANSER.....	20
TABELLER OG FIGURER.....	22
VEDLEGG	29

Abstrakt

Bakgrunn: Diagnostisk Enhet ved Universitetssykehuset Nord-Norge har i oppdrag å utføre diagnostisk pakkeforløp for kreft, som har til hensikt å utrede pasienter med uspesifikke symptomer behandlende lege mistenker skyldes kreft eller annen alvorlig sykdom.

Formål: Formålet med prosjektoppgaven er å vurdere om bestemte blodprøvesvar utenfor referanseområdet kan ha en prediktiv verdi med hensyn til diagnostisering av kreft eller annen alvorlig sykdom, hos pasienter som debuterer med ikke-spesifikke symptomer.

Material og metode: Pasienttilfeller utredet i perioden 17.12.2013 til 29.05.2018 er gjennomgått. Data er innhentet retrospektivt og prøvesvar for hemoglobin (Hb), monocytter, lymfocytter, alkalisk fosfatase (ALP), albumin, laktadehydrogenase (LD), sedimentasjonsrate (ESR) og C-reaktivt protein (CRP) er registrert. Kjikvadrattest og Cochran-Mantel-Haenszel-test er utført i SPSS. Negativ prediktiv verdi (NPV), positiv prediktiv verdi og sannsynlighetsrate for kreft ved prøve utenfor referanseområdet er beregnet.

Resultat: Av 358 pasienter ble 16,2% diagnostisert med kreft og 23,2% diagnostisert med annen alvorlig sykdom. Prøvesvar utenfor referanseområdet for Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, LD, ESR og CRP er positivt assosiert med kreft, mens prøvesvar utenfor referanseområdet for Hb, ALP, albumin, CRP og ESR er positivt assosiert med annen alvorlig sykdom. For blodprøver med prøvesvar innenfor referanseområdet var sannsynligheten mellom 87,6% til 93,1% for å ikke ha kreft ved kombinasjon av to prøver, ALP ekskludert. Kombinasjonen av to prøvesvar innenfor referanseområdet for CRP og monocytt, lymfocytt eller Hb, for lymfocytt, ESR eller Hb, og Hb og CRP, hadde høyere NPV for kreft enn for kombinasjoner av lymfocytt og LD, monocytt eller albumin, og monocytt og LD eller albumin. Ved tilfeller hvor samtlige prøvesvar for alle blodprøvene var innenfor referanseområdet (n=152), ble 9 pasienter diagnostisert med kreft og 14 pasienter diagnostisert med annen alvorlig sykdom.

Konklusjon: Alle de studerte blodprøvene anses relevante for innledede utredning innenfor denne pasientkategorien. Avvik blant disse øker sannsynligheten for at det påvises kreft eller annen alvorlig sykdom.

1 Innledning

Diagnostisk Enhet (DE) ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF (UNN) - Tromsø ble formelt åpnet 11. desember, 2013. Enheten hadde fått i oppdrag å gjennomføre et pilotprosjekt for diagnostisk pakkeforløp for kreft (1). Diagnostisk pakkeforløp har til hensikt å utrede pasienter med uspesifikke symptomer behandlende lege mistenker skyldes annen alvorlig sykdom eller kreft. Pasientene henvises oftest av fastlegen, som vanligvis har startet innledende utredning. Også leger i spesialisthelsetjenesten samt andre med henvisningsrett, kan henvise pasienten til Diagnostisk pakkeforløp (2).

Den Danske Sundhedsstyrelsens ”Diagnostisk pakkeforløb for patienter med uspecifikke symptomer på alvorlig sykdom, der kunne være kræft” fra 2012 og erfaringer fra pilotprosjektet ved Diagnostisk Enhet UNN Tromsø fra 2014, danner grunnlaget for de kliniske retningslinjene for Diagnostisk pakkeforløp i Norge (2).

1.1 Diagnostisk Enhet

Ved første konsultasjon ved DE er det satt av 75 minutter til disposisjon for anamneseopptak og klinisk undersøkelse av pasienten. Med utgangspunkt i henvisningen er det forut konsultasjonen bestilt aktuelle blod- og urinprøver, radiologisk diagnostikk og tilsyn ved spesialpoliklinikker. Ved behov rekvireres det supplerende diagnostikk også etter konsultasjon (3). DE har formelle samarbeidsavtaler med sentrale avdelinger ved UNN (1).

Kriterier for å henvise pasienter til DE er (2, 4):

- Symptomer/funn som gir mistanke om annen alvorlig sykdom som kan være kreft og som det haster å avklare
- Sykdomsbildet tilsier ikke at organspesifikk utredning er mer hensiktsmessig

1.2 Utvalg for Diagnostisk Enhet

Hos pasienter med kreft kan det forekomme tilfeller hvor annen alvorlig behandlingskrevende sykdom påvises. Henvisningsårsak dreier seg hovedsakelig om følgende nyoppståtte funn og symptomer hos pasientene (4):

- Allmenn sykdomsfølelse
- Uttalt tretthet
- Større utilsiktet vekttap

- Feber uten påvisbar årsak
- Uforklarlig lavt hemoglobinnivå (anemi)
- Diffuse skjelettsmerter
- Én eller flere alarmerende laboratorieprøver som ikke umiddelbart kan forklares
- Markant økning i antall kontakter med helsevesenet hos en pasient med lavt forbruk av helsetjenester tidligere
- Markant økning i medisinforbruk, for eksempel antibiotika eller analgetika hos en pasient med tidligere lavt medisinforbruk

I en dansk studie fant Jørgensen et al. (5) at andelen pasienter med kreft var størst for pasienter i alderen 55-79 år, blant et utvalg på 825 pasienter som ble utredet for kreft uten å debutere med spesifikke symptomer. Bislev et al. (6) gjorde i sin studie et estimat av prevalensen av kreft og andre diagnoser blant pasienter uten spesifikke symptomer, henvist fra danske fastleger til DE ved Aarhus Universitetshospital. De fant at denne pasientgruppen blir diagnostisert på et senere tidspunkt, noe som påvirker både behandlingsalternativ og overlevelse.

1.3 Blodprøver

Næser et al. (7) fant at for et utvalg som ble utredet for kreft uten å ha spesifikke symptomer, hadde pasienter som fikk en kreftdiagnose høyere frekvens av forhøyet C-reaktivt protein, erytrocytt sedimentasjonsrate-, monocytt- og alkalisk fosfatase-nivå og redusert lymfocytt-, albumin- og hemoglobin-nivå enn friske pasienter. Disse blodprøvene kan gi nyttig informasjon ved utredning av pasienter uten spesifikke symptomer på kreft eller annen alvorlig sykdom. Bruk av blodprøver i den diagnostiske prosessen bidrar til å gi et effektivt og godt beslutningsgrunnlag for å stille en diagnose for pasienter uten spesifikke symptomer (7).

Det er viktig å huske på at unødvendig testing utgjør en kostnad både for helsevesenet og for pasienten selv (8). For at blodprøvene skal kunne spille en rolle ved utredningen av kreft og annen alvorlig sykdom, forutsetter det kunnskap om prøvene som rekvireres og det stiller krav til tolkningen av prøvesvarene som skal vurderes.

1.3.1 C-reaktivt protein

C-reaktivt protein (CRP) er et akutfase-protein som lages i leverceller (8). Ved inflammasjon, stiger verdien av CRP relativt hurtig og en økning kan registreres allerede 8-12 timer ved akutt innsettende sykdom. I plasma er konsentrasjonen av CRP normalt mindre enn 5 mg/L, men kan i løpet av ett til to døgn stige til flere hundre mg/L. Ved tilstander som fører til celledød, som ved kroniske betennelser og enkelte maligne tilstander, kan stigningen i CRP bli høy. Halveringstiden anslås å være mellom 15-20 timer (9, s. 39). Analytisk variasjon for UNN er 3,22% ved 55 mg/L, mens biologisk variasjon er beregnet til 42% i følge *Nasjonale brukerhåndbok i medisinsk biokjemi* (8, 10).

1.3.2 Erytrocytt sedimentasjonsrate

Erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR) betegner hastigheten til sedimenteringen av erytrocytter i et vertikalt rør fylt med blod. Denne hastigheten påvirkes hovedsakelig av fibrinogen, men kan også øke ved immunoglobuliner. Verdien for ESR blir forhøyet ved en akutt fase (8). I gjennomsnitt har menn lavere nivå av ESR enn kvinner, men verdien stiger med alderen for begge kjønn. En verdi over referanseområdet kan indikere alvorlig sykdom, men analysen har lav spesifisitet. Ved en akutt fase vil ESR være innenfor normalområdet ved et tidlig stadium og nå toppunktet etter omtrent 120 timer (9, s. 40-41). Bruken av ESR har avtatt fordi analysen på mange områder anses å gi lite tilleggsinformasjon i forhold til CRP (11).

I et utvalg av pasienter med ESR-verdi over 100 mm, forelå det hos en tredjedel av pasientene én bakenforliggende tilstand, hos en tredjedel to ulike tilstander og hos en tredjedel flere enn to tilstander. Tilstandene med høyest frekvens var infeksjoner, revmatiske sykdommer, nyresykdommer og maligne sykdommer (9, s. 41). Prøvens analytiske variasjon er lavere enn 5% ved UNN (10).

1.3.3 Albumin

Albumin er det plasmaproteinet med høyest konsentrasjon, og er viktig for det kolloidosmotiske trykket i tillegg til å være transportprotein for både endo- og eksogene substanser (9, s. 32). Under en akutt fase synker konsentrasjonen av albumin. Verdier ned mot halvparten av referanseområdet er vanlig ved væskeretensjon, inflammasjon og dårlig ernæringstilstand. Halveringstid ved normale omstendigheter er omtrent 20 døgn. Verdier under referanseområdet kan blant annet forekomme ved inflammasjon som fører til økt nedbrytning av albumin, ved skade av leverceller som gir redusert syntese og ved

metastaserende kreftsykdommer (8). I 2018 var analytisk variasjon ved UNN beregnet til 1,41% ved 45,0 g/L og biologisk variasjon er beregnet til 3,2% (8, 10).

1.3.4 Alkalisk fosfatase

Alkaliske fosfataser er enzymer som er membranbundne, og er viktig for spaltning av forsyreestere. Den naturlige funksjonen til enzymene er ellers ukjent. De er påvist i flere isoenzymer hvor det meste av aktiviteten i plasma kommer fra lever- og skjelettisoformene (8).

Verdien av alkalisk fosfatase (ALP) kan være høyere hos friske barn som hos friske voksne (12, s. 21). Hos spedbarn og barn, vil nivået samvariere med vekst og ha verdier som kan ligge fem til ti ganger over referanseområdet for voksne. Halveringstiden for ALP er omtrent to døgn i plasma. Økt ALP-nivå kan skyldes blant annet tarmlidelser, hepatitt, osteosarkom og osteomalasi. Verdier som er mer enn tre ganger høyere enn referanseområdet opptrer blant annet ved ekstra-hepatisk kolestase, skjelettlesjoner og ved utbredte skjelettmetastaser ved for eksempel prostatakreft (9, s. 306-307). For ALP er prøvens analytiske og biologiske variasjon hhv. 5,4% ved 127U/L og 6,45% (8).

1.3.5 Laktatdehydrogenase

Laktatdehydrogenase (LD) er tilstede i cytoplasma hos nesten alle celler i organer og vev. Dersom vev med høy konsentrasjon av LD skades, vil konsentrasjonen i plasma kunne øke (8). En verdi over referanseområdet kan opptre ved blant annet skade av leverceller, ved hjerteinfarkt, hemolyse og ved maligne tilfeller (9, s. 306). Analytisk og biologisk variasjon er beregnet til hhv. 2,5% og 8,6% (8).

1.3.6 Hemoglobin

Hemoglobinmolekylets rolle er å binde og avgi oksygen. Molekylet består av globin og fire hemgrupper hvor hver hemgruppe har et jernatom som oksygenmolekylet fester seg til (13, s. 449). Indikasjonen for prøvetaking er hovedsakelig ved mistanke om anemi (9, s. 120). Per definisjon er anemi en verdi av hemoglobin (Hb) som ligger under et gitt referanseområde. Det kan være mange årsaker til anemi, men jernmangel er hyppigste årsak, ofte grunnet tap ved blødning eller manglende inntak i kost. Sekundært til annen sykdom kan også Hb-nivå falle, blant annet ved kronisk inflammasjon, leukemi og andre blodsykdommer. Analytisk variasjon er beregnet til 2,0 % ved 12,0 g/L, mens biologisk variasjon er 2,8% (8).

1.3.7 Monocyttter

Monocyttter utgjør 2-8% av leukocytterne i blodet, dannes i beinmargen og omdannes til makrofager når de kommer over i vevene (14, s. 348). De er svært viktige i kroppens forsvar mot infeksjoner (13, s. 483). Ved akutte infeksjoner eller ulike typer kreftsykdommer kan økt nivå av monocytter registreres. Dersom økningen er vedvarende, kan det indikere myeloproliferativ sykdom (8).

1.3.8 Lymfocytter

De fleste lymfocytterne befinner seg i lymfoid vev og transporteres med lymfen inn i blodbanene. I forsvar mot mikroorganismer og kreftceller spiller lymfocytterne en viktig rolle da de kun angriper spesifikke mål (13, s. 460). Økt antall lymfocytter kan oppstå blant annet ved virale infeksjoner, hypersensitivitetsreaksjoner og ved maligne lymfoproliferative sykdommer. Et redusert antall lymfocytter kan oppstå ved traume og blødning, immunsvikt eller ved malignitet. Analytisk og biologisk variasjon i en prøve er på hhv. 4,0% og 10,0% (8).

1.4 Formål

Formålet med prosjektoppgaven er å vurdere om prøvesvar utenfor referanseområdet fra utvalgte blodprøver, kan ha en prediktiv verdi med hensyn til diagnostisering av kreft eller annen alvorlig sykdom, hos pasienter som debuterer med ikke-spesifikke symptomer.

2 Materiale og metode

2.1 Utvalget

Samtlige tilfeller som er utredet ved DE UNN, blir registrert i et kvalitetsregister hvor det er informasjon om blant annet utredningsdato, dato for klinisk konklusjon og om det foreligger samtykke fra pasient for retrospektivt journalinnsyn. I denne prosjektoppgaven var utvalget begrenset til pasienter henvist til diagnostisk pakkeforløp og utredet ved DE UNN i perioden mellom 17. desember 2013 og 29. mai 2018. Samtlige pasienter var 18 år eller eldre.

Dataene er hentet fra pasientjournalssystemet Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus (DIPS). Samtlige data ble innhentet retrospektivt og registrert manuelt i eget skjema i programmet Excel. Statistiske analyser er gjort i IBM-programmet Statistical Package for the Social Sciences 25 (SPSS) hvor data ble importert fra Excel.

Utvalget bestod initialt av 420 pasienter, og av disse ble 62 pasienter ekskludert på grunnlag av enten manglende data eller dobbeltregistrering. Bare separate pasientforløp er inkludert i statistiske analyser. All data fra DIPS er kryssjekkert med kvalitetsregisteret ved DE UNN med hensyn til diagnose etter endt utredning. Ved tilfeller hvor det har vært usikkerhet vedrørende endelig diagnose eller utfall, er data gjennomgått med veileder for å sikre en standardisering av datasettet.

I denne prosjektoppgaven er kreft definert som tilstander som er registrert i kreftregisteret med tilhørende diagnosekode inkludert malignt melanom, men eksklusive andre maligne hudsykdommer. Pre-maligne tilstander og tilstander med usikkert potensiale for malignitet er også ekskludert. Annen alvorlig sykdom defineres i dette materialet som tilstander der behandling ble initiert av spesialisthelsetjenesten, og fravær av behandling anses å ville ha medført betydelig forringet helse. Spekteret av annen alvorlig sykdom er vidt, fra systemiske inflammatoriske sykdommer til tularemi.

2.1.1 Blodprøver

Hvilke blodprøver prosjektoppgaven skulle fokusere på, ble bestemt i samråd med veileder og biveileder. De aktuelle prøvene ble selektert både på grunnlag av funnene til Næser et al. (7) og etter hvilke prøver som ofte var en del av utredningen ved DE UNN. Samtlige blodprøver ble rekvirert før arbeidet med prosjektoppgaven ble initiert og dermed er det pasienttilfeller hvor det manglet ett eller flere blodprøvesvar. Disse tilfellene ble definert som *Missing value* i SPSS.

I denne prosjektoppgaven er følgende blodprøvesvar registrert:

- C-reaktivt protein
- Erytrocytt sedimentasjonsrate
- Albumin
- Alkalisk fosfatase
- Hemoglobin
- Laktat dehydrogenase
- Leukocytter
 - Monocytter
 - Lymfocytter

Et prøvesvar påvirkes av blant annet alder, kjønn, genetikk, kosthold, medikamenter, kroppsvekt, miljø, kroppsstilling, tidspunkt på døgnet, grad av fysisk anstrengelse, menstruasjon og sykdom (9, s. 23). Et referanseområde for en prøve kan defineres som det konsentrasjonsområdet hvor 95% av prøvesvarene vil foreligge i en frisk befolkning. (12, s. 20).

2.1.1.1 Kriterier

Prøvesvarene ble registrert som dikotome variabler hvor 0 = Innenfor referanseområdet og 1 = Utenfor referanseområdet. Kun prøvesvar med forhøyet verdi ble definert som *utenfor referanseområdet* for ESR, ALP og LD, mens kun prøvesvar under referanseområdet for albumin ble definert som *utenfor referanseområdet*. Figur 1 angir referanseområdene for de ulike blodprøvene ved UNN som prosjektoppgaven forholder seg til (10).

2.2 Statistiske analyser

Kjønn er registrert som en dikotom variabel, hvor 0 = Mann og 1 = Kvinne. Alder er kategorisert i fem grupper etter 18-39 år, 40-54 år, 55-69 år, 70-79 år og 80 år eller eldre, hvor registrering er gjort ved dikotome variabler der 0 = Utenfor aldersgruppe og 1 = Innenfor aldersgruppe. Det er også registrert diagnosekategori etter endt utredning og innen ett år etter endt utredning for kreftdiagnose eller annen alvorlig sykdom. Disse dataene er også registrert som en dikotom variabel, hvor 0 = Ingen sykdom og 1 = Kreft eller annen alvorlig sykdom. Tilfellene ble kategorisert etter løpenummer i henhold til Norsk pasientregister (NPR) og anonymisert.

Ved Cochran-Mantel-Haenszel-test (CMH) i SPSS, undersøkes det om det er en uavhengig assosiasjon mellom utfallene for to utvalg, etter å ha justert for en tredje variabel. Testen gir også en kombinert odds ratio og 95% konfidensintervall (KI) (15, s. 181-183). Da tilgjengelig litteratur hevder at det er kjønnsforskjeller for kreft, justeres det for kjønn i testen (27-29). En statistisk signifikant blodprøve kan tolkes som at et prøvesvar utenfor referanseområdet øker oddsen for å havne i gitt diagnosekategori etter at man har justert for kjønn.

Vi ønsket også å undersøke om aldersgrupper og kjønn var assosiert med kreft eller annen alvorlig sykdom ved utredning. Følgelig er det gjort analyser for dette. Ved kjiqvadrattest i SPSS undersøkes det om det er en assosiasjon mellom to kategoriske variabler (15, s. 165). Dersom for eksempel en aldersgruppe har statistisk signifikant assosiasjon til kreft eller annen alvorlig sykdom, kan vi vurdere om denne assosiasjonen er positiv eller negativ. Ved å se på

Pearson's R, korrelasjons-koeffisienten i SPSS, vil en koeffisient på 1+ indikere at aldersgruppe og kreft er perfekt korrelert, mens en koeffisient på -1 indikerer en perfekt, negativ korrelasjon mellom aldersgruppe og kreft (16, s. 170).

For samtlige blodprøver er det beregnet sensitivitet, spesifisitet, negativ prediktiv verdi (NPV), positiv prediktiv verdi (PPV) og sannsynlighetsrate for kreft ved prøvesvar utenfor referanseområdet. For blodprøvene som har statistisk signifikant assosiasjon til kreft ved utredning, er det utarbeidet to krysstabeller for NPV og PPV. Tilhørende KI for disse beregningene er gjort med *MedCalc software*. Sannsynligheten for kreft er angitt som andelen av pasienter i utvalget som ble diagnostisert med kreft etter endt utredning.

Sensitivitet er her definert som tilfeller hvor prøvesvaret er utenfor referanseområdet og pasienten er diagnostisert med kreft, mens *spesifisitet* er tilfeller hvor prøvesvaret er innenfor referanseområdet og pasienten er frisk. *NPV* angir sannsynligheten for at en pasient ikke blir diagnostisert med kreft når prøvesvaret til den aktuelle blodprøven er innenfor referanseområdet, og er beregnet som forholdet mellom totalt antall prøvesvar innenfor referanseområdet og totalt antall tilfeller hvor pasienten var frisk. *PPV* angir det motsatte; Sannsynligheten for å bli diagnostisert med kreft gitt at prøvesvaret til den aktuelle blodprøven er utenfor referanseområdet, og er beregnet som forholdet mellom totalt antall tilfeller hvor prøvesvaret er utenfor referanseområdet og totalt antall tilfeller hvor pasienten hadde kreft (15, s.430-431). *Sannsynlighetsrate for kreft ved prøvesvar utenfor referanseområdet* angir forholdet mellom sannsynligheten for at et prøvesvar er utenfor referanseområdet hos en pasient med kreft og hos en frisk pasient. Ved sannsynlighetsrate for kreft $> 1,0$, er sannsynligheten for kreft økende.

Sannsynligheten for kreft hos pasienter med ulik forekomst av prøver utenfor referanseområdet, er beregnet for fire intervall (Ingen, én, to og tre eller flere prøvesvar utenfor referanseområdet). For disse intervallene er det beregnet 95% KI ved binomisk fordeling i programmet *Epitools*.

Statistisk signifikansnivå ble satt til P-verdi $< 0,05$ med 95% KI.

2.3 Etikk og godkjenninger

30.04.2018 ble meldeskjema innsendt Personvernombudet ved UNN. Godkjenning av behandling av personopplysninger ble innvilget 15.05.2018 med tilgang til kvalitetsregister

og korresponderende nummer fra Norsk pasientregister. Prosjektet er definert som et kvalitetsprosjekt med UNN HF som behandlingsansvarlig og nummer 02070.

3 Resultater

3.1 Generelt

Tabell 1 viser fullstendig oversikt over kjønns- og aldersfordeling i utvalget ved DE UNN som bestod av totalt 358 pasienter, hvorav 191 kvinner (53,4%) og 167 menn (46,6%). Totalt ble 39,4% diagnostisert med kreft eller annen alvorlig sykdom etter utredning. For kreft etter endt utredning ble 16,2% (n=58) diagnostisert, mens 23,2% (n=83) ble diagnostisert med annen alvorlig sykdom. Blant pasienter som fikk en diagnose, ble 19,8% menn diagnostisert med kreft og 25,1% menn diagnostisert med annen alvorlig sykdom. For kvinner fikk 13,1% en kreftdiagnose og 21,5% annen alvorlig sykdom. Blant de som ved utredning ikke fikk påvist sykdom, fikk seks pasienter (1,7%) diagnostisert kreft eller annen alvorlig sykdom innen ett år etter utredning.

3.2 Aldersgrupper, kjønn og diagnosekategori

Tabell 2 viser forekomst av kreft og annen alvorlig sykdom mellom aldersgruppene, hvor p-verdier etter kjiqvadrattesten for gitte aldersgrupper er inkludert. Det er høyest absolutt antall av kreft (n=19) og annen alvorlig sykdom (n=28) i aldersgruppen 55-69 år, men dette er ikke statistisk signifikant forskjellig fra de andre aldersgruppene. For pasienter i aldersgruppen 80 år eller eldre, er relativ forekomst av kreft størst (31,3%) (Pearson's R 0,128, p=0,015).

Pasienter i aldersgruppen 70-79 år har høyest relativ forekomst av annen alvorlig sykdom (32,5%) (Pearson's R 0,122, p=0,021). Dette indikerer at økende alder er assosiert med økt forekomst av kreft og annen alvorlig sykdom i utvalget for DE UNN. For pasienter i aldersgruppe 18-39 år er antall tilfeller for sykdom lavest, både for kreft (Pearson's R -0,122, p=0,021) og annen alvorlig sykdom (Pearson's R -0,130, p=0,014). Dette indikerer at lav alder er assosiert med redusert forekomst av kreft eller annen alvorlig sykdom. Menn utgjør størst antall av pasienter diagnostisert med kreft eller annen alvorlig sykdom, hhv. 56,9% (n=33) og 50,6% (n=42), men det er ingen statistisk signifikante forskjeller mellom kjønn for kreft (p=0,087) eller annen alvorlig sykdom (p=0,410).

Ved tilfeller hvor samtlige 8 prøvesvar var innenfor referanseområdet (n=152), ble 9 pasienter diagnostisert med kreft og 14 pasienter diagnostisert med annen alvorlig sykdom. Dvs. at 16%

av pasientene med prøvesvar innenfor referanseområdet likevel hadde kreft eller annen alvorlig sykdom.

3.3 Blodprøver

Tabell 3 gir en oversikt over antall rekvirerte og seponerte blodprøver samt prøvesvar for de ulike blodprøvene. Antall rekvisisjoner og seponerte prøver varierte mellom de ulike blodprøvene. For ESR var antallet ikke-rekvirerte prøver høyest (n=89), og 12 prøver ble seponert grunnet teknisk feil. Hb ble oftest rekvirert (n=350). Til tross for at utvalget ble betydelig redusert, var antall prøvesvar utenfor referanseområdet størst for ESR, både ved absolutte tall (n=104) og relative tall for hver blodprøve (40,5%). For monocytter var 97,9% (n=327) av prøvesvarene innenfor referanseområdet, høyest av samtlige prøver. Blant de syv tilfellene hvor prøvesvar for monocytter var utenfor referanseområdet, ble fem pasienter diagnostisert med kreft og én diagnostisert med annen alvorlig sykdom.

3.4 Prøvesvar utenfor referanseområdet og diagnosekategori

Oddsene for at en pasient blir diagnostisert med kreft øker dersom Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, LD, CRP eller ESR er utenfor referanseområdet, justert for kjønn (tabell 4). Ved prøvesvar for Hb, albumin, ALP, CRP eller ESR utenfor referanseområdet, øker oddsene for å bli diagnostisert med annen alvorlig sykdom, etter å ha justert for kjønn (tabell 5). De aktuelle blodprøvene er imidlertid ikke statistisk signifikant forskjellig fra hverandre, og man kan derfor ikke påstå at oddsene er sterkere for en blodprøve sammenliknet med en annen blodprøve.

3.5 Prediktiv verdi av blodprøver

For samtlige blodprøver er sannsynlighetsrate for kreft ved prøvesvar utenfor referanseområdet $> 1,0$. For monocytter med prøvesvar utenfor referanseområdet er sannsynlighetsrate for kreft statistisk signifikant forhøyet sammenliknet med prøvesvar for CRP og ESR utenfor referanseområdet. PPV for kreft ved samtlige blodprøver er mellom 21,2% og 71,4%, og den eneste statistisk signifikante forskjellen i størrelsen av PPV er mellom monocytter og ESR, hhv. høyeste og laveste verdi for PPV. Ved NPV for kreft er verdiene mellom 85,0% til 90,9% for samtlige blodprøver, og CRP (NPV=90,9%) er statistisk signifikant høyere enn ALP (NPV=85,0%) (tabell 6).

Tabell 7 viser NPV for kreft ved kombinasjon av to blodprøver med prøvesvar innenfor referanseområdet. Kombinasjonene av monocytter og CRP (NPV 92,2%), monocytter og ESR (NPV 91,6%), lymfocytter og SR (NPV 92,8%), lymfocytter og CRP (NPV 92,6%), lymfocytter og Hb (NPV 91,3%) og Hb og CRP (NPV 93,1%), har statistisk signifikant høyere NPV enn for lymfocytter og LD, monocytter eller albumin, og for monocytter og LD eller albumin. De øvrige verdiene for NPV indikerer at ved en kombinasjon av to prøvesvar mellom Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, LD, CRP eller ESR, er sannsynligheten mellom 87,6% til 93,1% for å ikke bli diagnostisert med kreft dersom begge prøvesvarene er innenfor referanseområdet.

For kombinasjon av to blodprøver med prøvesvar utenfor referanseområdet er det kun to prøver som er statistisk signifikant forskjellig fra hverandre; For Hb og LD er PPV for kreft høyere enn for CRP og ESR, hhv. 53,3% og 22,9% (tabell 8). Likevel kan vi hevde at dersom det foreligger to prøvesvar utenfor referanseområdet for hver kombinasjon av blodprøvene Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, LD, CRP eller ESR, er sannsynligheten mellom 21,4% og 66,7% for å bli diagnostisert med kreft.

Figur 2 illustrerer at sannsynligheten for kreft er økende med antall prøvesvar utenfor referanseområdet, og at sannsynligheten for kreft er større enn pre-test sannsynlighet (16,2%) ved to eller flere prøvesvar utenfor referanseområdet. Sannsynligheten for kreft er statistisk signifikant forhøyet ved tre eller flere blodprøver med prøvesvar utenfor referanseområdet. Dette indikerer at sannsynligheten for kreft øker med antall prøvesvar utenfor referanseområdet.

4 Diskusjon

Dette er første gang pasientmaterialet ved DE UNN er systematisk behandlet med hensyn til blodprøvesvar og diagnose ved utredning. Totalt ble 16,2% av utvalget diagnostisert med kreft og 23,2% av utvalget diagnostisert med annen alvorlig sykdom. Sannsynlighetsrate for kreft ved prøvesvar utenfor referanseområdet er $> 1,0$. Tre eller flere avvikende prøvesvar gir statistisk signifikant høyere sannsynlighet for kreft, enn bakgrunnsrisikoen i vårt materiale. For blodprøver med prøvesvar innenfor referanseområdet er sannsynligheten mellom 87,6% til 93,1% for å ikke ha kreft ved kombinasjon av to prøvesvar mellom Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, LD, CRP eller ESR. For utvalget ved DE UNN viser CMH at oddsen for kreft øker ved prøvesvar utenfor referanseområdet for Hb, monocytter, lymfocytter,

albumin, LD, CRP eller ESR, etter å ha justert for kjønn. Oddsene for annen alvorlig sykdom øker dersom prøvesvar til Hb, albumin ALP, CRP eller ESR er utenfor referanseområdet.

4.1 Hva forteller blodprøvesvarene

Bruk av blodprøver i den diagnostiske prosessen skal være et supplement til pasientens klinikk. Dette indikerer at det vil være hensiktsmessig å rekvirere enten ESR eller CRP, Hb, albumin, leukocytter og LD ved utredning for kreft. For annen alvorlig sykdom, øker oddsene for sykdom dersom Hb, ALP, albumin, CRP og ESR har prøvesvar utenfor referanseområdet. Dermed er alle blodprøvene assosiert med sykdom på et statistisk signifikant nivå.

Blodprøvene har imidlertid lav spesifisitet for en presis diagnose. Deres bidrag vil oftest være å styrke eller svekke den generelle mistanken om sykdom.

Avvik for lymfocytter eller monocytter er i vårt materiale ikke assosiert med annen alvorlig sykdom, men med kreft. Dette antas å skyldes seleksjon ved henvisning da vi vet fra tidligere at et forhøyet prøvesvar hos disse prøvene kan oppstå ved akutte infeksjoner og ved maligne sykdommer (8).

At prøvesvar til Hb, monocytter og CRP utenfor referanseområdet gir økt odds for kreft, stemmer overens med funnene til Rasmussen et al. (17), som imidlertid ikke fant assosiasjon mellom LD og kreft. Hb-nivå har vist seg å være en prognostisk faktor for overlevelse hos kreftpasienter, og anemi har høy forekomst blant pasienter med maligne sykdommer (18, 19). Dette underbygges både av funnene til Næser et al. (7) som fant en sannsynlighetsrate for kreft lik 1,8 ved prøvesvar for Hb utenfor referanseområdet, og i kohortstudien til Bislev et al. (6) som beskriver at 71% av pasientene med kreft også hadde Hb-nivå utenfor referanseområdet. Det er også verdt å merke seg at ved prøvesvar innenfor referanseområdet, har NPV for kreft for Hb, i kombinasjon med hver av de andre blodprøvene, også en prediktiv verdi da NPV er 90,2% eller høyere for samtlige kombinasjoner for utvalget ved DE UNN.

Heikkilä et al. (20) hevder at til tross for at forekomsten av forhøyet CRP er høyere blant pasienter med maligne sykdommer enn hos friske, er grunnlaget for svakt til å hevde at CRP har en diagnostisk verdi ved utredning av kreft. Dette samsvarer med funnene i prosjektoppgaven da CRP har lav sensitivitet for kreft, men sannsynlighetsraten for kreft er 2,1 ved prøvesvar utenfor referanseområdet. Siemes et al. (21) hevder imidlertid at i en normalbefolkning i alderen 55 år eller eldre, er økt CRP-nivå assosiert med økt risiko for

kreft, og Rasmussen et al. (17) fant i sin studie at CRP-nivå var forhøyet hos kreftpasienter sammenliknet med friske.

PPV for kreft for CRP utenfor referanseområdet, både alene og i kombinasjon med Hb, LD, lymfocytter, albumin eller ESR, indikerer økt sannsynlighet for kreft. Ved NPV for kreft er verdien 90,6% eller høyere, ved 95% KI, både for CRP alene og i kombinasjon med andre blodprøver som har prøvesvar innenfor referanseområdet, bortsett fra ALP. Sensitiviteten til CRP for kreft er for lav til at den kan brukes diagnostisk. Blodprøven er likevel en god indikator for annen alvorlig sykdom, og bør rekvireres ved utredning av pasienter med uspesifikke symptomer.

Lu et. al (22) hevder at hos pasienter eldre enn 70 år med kreft av ukjent opprinnelse, er albumin en uavhengig prognostisk faktor, mens Rasmussen et. al (17) fant i sin studie at verdien for albumin lå lavere for pasienter diagnostisert med kreft. Dette stemmer overens med våre funn da oddsen øker for både kreft og annen alvorlig sykdom ved albumin utenfor referanseområdet.

LD ble også regnet for å være viktig for å vurdere prognose hos pasienter eldre enn 80 år (22). Dette fremkommer ikke like tydelig for utvalget ved DE UNN. Odds ratio er omtrent 2,8 for kreft ved prøvesvar utenfor referanseområdet, men det er ingen forskjell mellom blodprøvene som er statistisk signifikante ved CMH. Den adderte verdien av LD med prøvesvar innenfor referanseområdet i kombinasjon med andre prøvesvar innenfor referanseområdet, er liten. Det betyr imidlertid ikke at NPV for kreft, ikke er relevant for LD. Det kan derimot indikere at NPV for andre blodprøver, for eksempel monocytter og CRP, og lymfocytter og CRP, har større nytte ved utredning for kreft for utvalget ved DE UNN.

For både ESR og CRP er oddsen økt for annen alvorlig sykdom dersom prøvesvar utenfor referanseområdet foreligger. For utvalget ved DE UNN er KI smalere for CRP enn ESR, og CRP er rekvirert 89 ganger mer enn ESR. Det er imidlertid ingen statistisk signifikant ulikhet mellom de to blodprøvene. Colombet et. al (11) argumenterer for at samtidige målinger av ESR og CRP bør unngås da ulike prøvesvar kan forekomme og ha en negativ innvirkning på den diagnostiske prosessen. CRP er å foretrekke av de to da ESR ikke bidrar til å bedre det kliniske beslutningsgrunnlaget dersom svar for CRP også foreligger. Blodprøvene kan begge avdekke inflammatorisk sykdom, men CRP synes å gi mer informasjon enn ESR (9, 11).

Næser et al. (23) beregnet i sin kohortstudie sannsynlighetsraten for annen alvorlig sykdom dersom de fant blodprøver med prøvesvar utenfor referanseområdet, for pasienter henvist til DE uten spesifikke symptomer på alvorlig sykdom. For ALP fremkommer det at sannsynlighetsraten ved prøvesvar utenfor referanseområdet ikke er statistisk signifikant for annen alvorlig sykdom. Dette står i kontrast til vårt resultat hvor oddsen for annen alvorlig sykdom øker, ved prøvesvar utenfor referanseområdet.

For antall blodprøver som ikke var rekvirert, var andelen størst for ESR. Ved 24,9% av tilfellene ble ikke ESR rekvirert, deretter fulgte albumin og ALP med hhv. 15,6% og 15,1%. Watson et al. (24) fant i sin kohortstudie av pasienter med kreft (n=160000), at blant dem som i løpet av utredningen hadde prøvesvar for ESR eller CRP utenfor referanseområdet, utviklet hhv. 13,6% og 6,8% kreft innen ett år. Sensitiviteten for disse prøvene for kreft var imidlertid svak og ikke diagnostisk hensiktsmessig. Vi vet fra tidligere at CRP er anbefalt fremfor ESR (9, 11). Innsamlet data kan indikere at dette praktiseres ved DE da CRP (n=346) rekvireres langt oftere enn ESR (n=257) ved rekvisisjon av flere prøver samtidig. Resultatene avdekker imidlertid et behov for å standardisere hvilke blodprøver som skal rekvireres ved start av utredning ettersom blodprøver med prediktiv verdi rekvireres med ulik frekvens.

For 152 pasienter ved DE UNN var prøvesvar innenfor referanseområdet for samtlige blodprøver; Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, ALP, LD, CRP og ESR. Blant denne pasientgruppen var det likevel forekomst av kreft (n=9) og annen alvorlig sykdom (n=14). Dette indikerer at prøvesvar innenfor referanseområdet ikke kan utelukke kreft eller annen alvorlig sykdom.

4.2 Utvalget

I prosjektplanen er det angitt at utvalget ville bestå av omtrent 300 pasienter. Etter å ha ekskludert 62 pasienter, ble utvalget større enn opprinnelig skissert; n=358. Dette har gitt et bedre pasientgrunnlag ettersom den relative økningen av utvalget er 19%. Blant tilfellene utredet ved DE UNN, fikk 39,4% diagnosen kreft eller annen alvorlig sykdom. Av pasienter med en diagnose ble 16,2% diagnostisert med kreft etter endt utredning. I fire danske studier som tar for seg den samme pasientgruppen, var antall pasienter diagnostisert med kreft beregnet til hhv. 18,0% 12,2%, 12,6%, og 16,7% (6, 7, 23, 25). Dette samsvarer med andelen i denne prosjektoppgaven.

Bislev et. al (6) finner indikasjon for at kreftpasienter som debuterer uten spesifikke symptomer, blir diagnostisert på et senere tidspunkt og har høyere dødelighet enn kreftpasienter som debuterer med tydelige symptomer eller funn. Det er nærliggende å anta at forekomsten av kreft blant pasientene ved DE UNN er høyere enn for en normalbefolkning. Det skyldes blant annet at pasientene er selektert og henvist fra allmennlege til DE grunnet mistanke om kreft eller annen alvorlig sykdom. Totalt antall nye tilfeller av kreft i Norge i 2017 var i henhold til Kreftregisteret 0,6% i normalbefolkningen (n=33564) (26).

Av pasientene som ble diagnostisert med kreft var 56,9% menn. Assosiasjonen mellom kreft ved utredning og kjønn var grensesignifikant ($p=0,087$) og ved et større utvalg kan det hende at kjønn vil være statistisk signifikant for kreft. Det kan spekuleres i at seleksjon ved henvisning til DE er ulik for kvinnelige og mannlige pasienter, men vårt materiale besvarer ikke dette spørsmålet. Tre epidemiologiske studier anvendte amerikanske og internasjonale registre og undersøkte om det var kjønnsforskjeller for kreft og annen alvorlig sykdom. Samtlige studier hevder at menn har større sannsynlighet for å få kreft samt at insidensen for kreft er høyere blant menn (27-29).

4.3 Sammenlikning med tilsvarende studie

DE ble først utviklet og implementert i Danmark ved Regionshospitalet Silkeborg (RHS), før tilsvarende klinikker ble implementert i resten av Danmark gjennom 2011 og 2012. Som ved DE UNN, er intensjonen til DE RHS å utrede pasienter med uspesifikke symptomer, som behandlende lege mistenker kan skyldes kreft eller annen alvorlig sykdom. Før pasienten henvises til DE RHS, initierer fastlegen en triagering hvor det i tillegg til standardiserte blodprøver også gjøres bildediagnostikk. Basert på resultatene fra triagering, velger fastlegen deretter å henvise pasienten til DE eller ikke (7).

Næser et al. (7) publiserte i 2017 en kohortstudie som inkluderte 1499 pasienter i alderen 18 år eller eldre, hvorav 714 menn og 785 kvinner. Disse pasientene var henvist til RHS av sin fastlege for å ta et standardisert sett med blodprøver som del av en triagering ved mistanke om kreft eller annen alvorlig sykdom uten spesifikke symptomer. Pasientene ble deretter fulgt med pasientnummer i *Cancerregisteret* de tre påfølgende månedene hvor eventuell diagnose ble registrert. Det standardiserte settet av prøver bestod av totalt 48 blodprøver hvor prøvesvaret ble registrert med hensyn til om det var innenfor eller utenfor referanseområdet. Kriteriene som anvendes ved RHS ble lagt til grunn for referanseområdet. Studien ekskluderte

prøvesvar som ble vurdert som irrelevant for diagnostisering av kreft, blant annet forhøyet albumin, lav ALP og forhøyet Hb.

Kun blodprøver med sannsynlighetsrate for kreft $> 1,0$ og prøvesvar utenfor referanseområdet hos minst 100 pasienter, ble inkludert i statistiske analyser. For utvalget ved DE UNN har samtlige blodprøver sannsynlighetsrate for kreft $> 1,0$, men bare CRP og ESR har prøvesvar utenfor referanseområdet hos mer enn 100 pasienter. PPV for kreft ble også beregnet for de aktuelle blodprøvene. Fra litteratursøk definerte Næser et al. syv ulike blodprøver det var nærliggende å anta ofte kunne ha prøvesvar utenfor referanseområdet blant pasienter diagnostisert med kreft. Disse syv blodprøvene inngikk i beregningen av post-test sannsynlighet for kreft ved kombinasjon av to prøvesvar utenfor referanseområdet.

Sammenliknet med forekomsten av kreft i vårt utvalg (16,2%), var forekomsten av kreft mindre (12,2%) i studien til Næser et al. Denne ulikheten kan blant annet skyldes at Næser et al. avgrenset tiden for å registrere diagnose etter utredning til tre måneder, mens vår grense var tolv måneder etter utredning. Det kan også skyldes at utvalget til Næser et al. inkluderer samtlige pasienter som tok blodprøvene som en del av triagering, og ikke bare inkluderte pasientene som ble henvist videre til DE RHS fra fastlegen. Følgelig vil utvalget ved DE UNN, som utgjør prosjektoppgavens utvalg, være nøyere selektert enn Næser et al. sitt utvalg da kun henviste pasienter til DE UNN er inkludert. Da er det også naturlig å anta at forekomsten av kreft ville være høyere for vårt utvalg.

Av pasienter som fikk påvist kreft, var andelen for menn 15,1% for Næser et al. og 19,8% for utvalget ved DE UNN. Blant kvinner var andelen 9,6% for Næser et al. og 13,1% for DE UNN. Følgelig er det ingen vesentlige ulikheter i andel tilfeller av kreft mellom Næser et al. og denne prosjektoppgaven. Sammenlikning mellom utvalgene med hensyn til aldersgrupper og prøvesvar utenfor referanseområdet, er ikke mulig å beregne.

Blant utvalget til Næser et al. var det mer sannsynlig at pasienter som ble diagnostisert med kreft var mannlige pasienter og eldre pasienter. Til tross for at det ikke er statistisk signifikant forskjell mellom kjønn for kreft i vårt utvalg, er p-verdien grensesignifikant ($p=0,087$) og indikerer en trend mellom kjønn og kreft. For pasienter i aldergruppen 80 år eller eldre, er det i vårt utvalg en statistisk signifikant sammenheng mellom høy alder og økt forekomst av kreft. Følgelig samsvarer våre funn med Næser et al.

Inflammasjonsmarkører (ESR eller CRP), monocytter, lymfocytter, albumin og ALP var blant blodprøvene som i antall, oftest var utenfor referanseområdet for Næser et al. For vårt utvalg er også ESR, CRP, Albumin samt Hb blant blodprøvene som i antall, oftest har prøvesvar utenfor referanseområdet.

Ved PPV for kreft ved kombinasjon av to blodprøver med prøvesvar utenfor referanseområdet, er det likheter mellom studiene til tross for at verken monocytter eller lymfocytter kunne sammenliknes. For CRP og Hb var PPV 28,9% [95% KI 23,8-34,6] for Næser et al. og 36,2% [95% KI 27,7-45,7] for vårt utvalg, mens for LD og CRP var verdien hhv. 36,6% [95% KI 26,4-48,1] og 42,3% [95% KI 27,6-58,6]. For Næser et al. var Hb og LD 26,2% [95% KI 17,5-37,2], mens for vårt utvalg var verdien 53,3% [95% KI 30,9-74,5]. Ettersom prevalensen for kreft er høyere for vårt utvalg, følger det at også verdien for PPV er høyere. Trenden for sensitivitet og spesifisitet for utvalgene er sammenfallende og sannsynlighetsraten for kreft ved prøvesvar utenfor referanseområdet er $> 1,0$ for både Næser et al. og utvalget vårt.

4.4 Styrker og svakheter ved prosjektoppgaven

En styrke ved prosjektoppgaven er at utvalget er klart definert og utgjør en del av pasientgruppen man har til hensikt å analysere, noe som reduserer sannsynligheten for seleksjonsbias. Det er også enkelte tendenser og likheter mellom resultatene i prosjektoppgaven og tilsvarende studier, som bekrefter funn.

All data som er anvendt i prosjektoppgaven er hentet fra DE UNN, og det er dermed ikke gitt at våre funn er representative for tilsvarende pasientgrupper som utredes ved andre, tilsvarende klinikker. Ved sammenlikning av data med tilsvarende studier, er utvalget ved DE UNN relativt lite. Dette fører til brede KI som svekker resultatenes statistiske styrke.

Ettersom data er samlet retrospektiv, er det flere blodprøver som ikke var rekvirert og følgelig ikke er registrert. Dette førte til at utvalgets størrelse ble redusert i analysene, noe som kan føre til usikre estimat av effekt da registrerte blodprøvesvar har ulike antall. Imidlertid vil ikke dette utgjøre en systematisk bias da registrerte blodprøvesvar er representative for utvalget.

Dersom kreft og annen alvorlig sykdom ikke hadde blitt definert før datainnsamlingen startet, kunne systematisk bias oppstått da også ikke-relevante diagnoser ville bli inkludert i

datasettet. Ettersom all data fra DE er innhentet manuelt, er det nærliggende å anta at det kan ha forekommet feilregistrering som kan ha påvirket resultatene. For å minimere denne sannsynligheten for usystematisk bias, var datasettet standardisert og kontrollert mot DE UNN sitt kvalitetsregister for å undersøke eventuelle uoverensstemmelser.

Prosjektoppgaven har ikke justert for eventuell komorbiditet, røyking eller kroppsmasseindeks hos inkluderte pasienter, ei heller om pasienten tidligere har hatt en kreftdiagnose. Dette kan ha påvirket både blodprøvesvarene og endelig diagnosekategori.

5 Konklusjon

Ved utredning av kreft og annen alvorlig sykdom hos pasienter som debuterer med uspesifikke symptomer, vil det være hensiktsmessig å rekvirere Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, ALP, LD, CRP og ESR. I utvalget for DE UNN fikk 16,2 % diagnostisert kreft og 23,2% ble diagnostisert med annen alvorlig sykdom. Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, LD, ESR og CRP er statistisk signifikant assosiert med kreft dersom prøvesvar er utenfor referanseområdet, og Hb, ALP, Albumin, CRP og ESR er statistisk signifikant assosiert med annen alvorlig sykdom dersom prøvesvar er utenfor referanseområdet.

Kombinasjoner av to blodprøver med prøvesvar innenfor referanseområdet reduserer sannsynligheten for kreft, og kombinasjon av blodprøvene Hb, monocytter, lymfocytter, albumin, LD, CRP og ESR med prøvesvar innenfor referanseområdet, er av prediktiv nytte. For kombinasjonen av to blodprøver med prøvesvar innenfor referanseområdet for CRP og monocytter, CRP og lymfocytter, Hb og lymfocytter, ESR og lymfocytter, Hb og lymfocytter og monocytter og ESR, er NPV for kreft statistisk signifikant høyere enn for kombinasjoner av lymfocytter og LD, monocytter eller albumin, og monocytter og LD eller albumin. Blant pasienter som har prøvesvar innenfor referanseområdet for samtlige blodprøver vi studerte, finner vi også kreft og annen alvorlig sykdom. Til tross for at prøvesvar utenfor referanseområdet er statistisk signifikant assosiert med kreft og annen alvorlig sykdom, utelukker ikke prøvesvar innenfor referanseområdet kreft eller annen alvorlig sykdom.

Resultatene indikerer et behov for økt grad av standardisering av hvilke blodprøver som skal tas ved start utredning DE UNN. Denne prosjektoppgaven kan anvendes for å sammenlikne status og praksis med Diagnostisk pakkeforløp St. Olav, Diagnostisk senter Stavanger universitetssjukehus, Diagnostisk senter Haukeland universitetssjukehus og Diagnostisk enhet Akershus universitetssykehus. Videre prospektive studier kan være hensiktsmessig.

6 Referanser

1. Olsen MI. Diagnostisk Enhet - UNN Tromsø [internett]. Tromsø: onkonytt [hentet 2018-01-03]. Tilgjengelig fra: <https://onkonytt.no/diagnostisk-enhet-unn-tromso/2015>
2. NOU 2016: IS-2521. Diagnostisk pakkeforløp for pasienter med uspesifikke symptomer på alvorlig sykdom som kan være kreft. Oslo: Helsedirektoratet; 2016.
3. Olsen MI. Diagnostisk pakkeforløp Lokal organisering UNN. Presentasjon holdt; 2018; Nasjonal konferanse om diagnostiske pakkeforløp.
4. Olsen MI. Diagnostiske pakkeforløp Hvem skal inn? Presentasjon holdt; 2018; Nasjonal konferanse om diagnostiske pakkeforløp.
5. Jorgensen SF, Ravn P, Thorsen S, Worm SW. Characteristics and outcome in patients with non-specific symptoms and signs of cancer referred to a fast track cancer patient pathway; a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):809.
6. Bislev LS, Bruum BJ, Gregersen S, Knudsen ST. Prevalens of cancer in Danish patients referred to a fast-track diagnostic pathway is substantial. *Danish Medical Journal*. 2015;62(9):A5138.
7. Naeser E, Moller H, Fredberg U, Frystyk J, Vedsted P. Routine blood tests and probability of cancer in patients referred with non-specific serious symptoms: a cohort study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):817.
8. Norsk forening for medisinsk biokjemi. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi [Internett]. Oslo: Den norske Legeforening; 2019 [hentet 2019-03-05]. Tilgjengelig fra: <http://brugerhandboken.no/index.php>.
9. Berg JP, Hagve T-A. Klinisk biokjemi og fysiologi. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2015. 443 p.
10. Universitetssykehuset Nord-Norge Laboratoriehåndbok [Internett]. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2018 [hentet 2018-03-05]. Tilgjengelig fra: <http://labhandbok.unn.no/>
11. Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P, et al. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. *Am J Med*. 2010;123(9):863 e7-13.
12. Husøy A-M. Blodprøvetaking i praksis. Oslo: Cappelen Damm AS; 2018. 216 p.
13. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E. Menneskets fysiologi. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2014. 872 p.
14. Pavelka M, Roth J. Functional Ultrastructure. 2. utgave. Wien: Springer; 2010. 366 p.
15. Kirkwood BR, Sterne JAC. Medical Statistics. USA: Blackwell publishing; 2006. 501 p.
16. Field A. Discovering statistics using SPSS. London: SAGE Publications; 2009. 821 p.
17. Rasmussen LJH, Schultz M, Gaardsting A, Ladelund S, Garred P, Iversen K, et al. Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer. *International Journal of Cancer*. 2017;141(1):191-9.
18. Tas F, al E. Anemia in Oncology Practice. *American Journal of Clinical Oncology*. 2002;25(4):371-9.
19. Van Belle SJP. What is the value of hemoglobin as a prognostic and predictive factor in cancer? *European Journal of Cancer Supplements*. 2004;2(2):11-9.
20. Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *Journal of Epidemiol Community and Health*. 2007;61(9):824-33.

21. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(33):5216-22.
22. Lu HJ, Chen KW, Tzeng CH, Liu JH, Chiou TJ, Yen CC, et al. Evaluation of prognosis for carcinoma of unknown origin in elderly patients. *Oncology*. 2012;83(1):24-30.
23. Naeser E, Fredberg U, Moller H, Vedsted P. Clinical characteristics and risk of serious disease in patients referred to a diagnostic centre: A cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2017;50(Pt A):158-65.
24. Watson J, Salisbury C, Banks J, Whiting P, Hamilton W. Predictive value of inflammatory markers for cancer diagnosis in primary care: a prospective cohort study using electronic health records. *British Journal of Cancer*. 2019;120(11):1045-51.
25. Moseholm E, Lindhardt BO. Patient characteristics and cancer prevalence in the Danish cancer patient pathway for patients with serious non-specific symptoms and signs of cancer-A nationwide, population-based cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2017;50(Pt A):166-72.
26. Krefregisteret [Internett]. Oslo: Oslo universitetssykehus HF; 2019 [hentet 2019-06-05]. Tilgjengelig fra: https://www.krefregisteret.no/Registrene/Kreft_i_Norge/
27. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet*. 2012;3:268.
28. Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Freedman ND, Anderson WF. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1629-37.
29. Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM, et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1174-82.

Tabeller og figurer

Tabell 1 Oversikt over fordeling mellom aldersgrupper, kjønn og diagnosekategorier. For aldersgruppe er den prosentvise andelen av totalt antall angitt i prosent. For diagnosekategorier er den prosentvise andelen av totalt som fikk gitt diagnose angitt i prosent. Data hentet fra DE UNN.

Karakteristikk	n (%)	Kjønn	
		Kvinne, n (%)	Mann, n (%)
Aldersgruppe			
18 – 39 år	78 (21,8)	41 (52,6)	37 (47,4)
40 – 54 år	61 (17,0)	37 (60,7)	24 (39,3)
55 – 69 år	104 (29,1)	58 (55,8)	46 (44,2)
70 – 79 år	83 (23,2)	41 (49,4)	42 (50,6)
80 år eller eldre	32 (8,9)	14 (43,7)	18 (56,3)
Totalt	358	191 (53,4)	167 (46,6)
Diagnosekategori			
Kreft ved utredning	58 (16,2)	25 (13,1)	33 (19,8)
Annen alvorlig sykdom ved utredning	83 (23,2)	41 (21,5)	42 (25,1)
Kreft, innen ett år etter utredning	2 (0,6)	1 (50)	1 (50)
Annen alvorlig sykdom, innen ett år etter utredning	4 (1,1)	1 (25)	3 (75)

Tabell 2 Forekomst av kreft og annen alvorlig sykdom mellom aldersgrupper. For aldersgruppene representerer den prosentvise andelen, antall tilfeller innen gitt aldersgruppe. Angitt p-verdi er hentet fra kjiqvadrattest, som tester assosiasjon mellom aldersgruppe og kreft og annen alvorlig sykdom. Data hentet fra DE UNN.

Karakteristikk	Diagnosekategori			
	Kreft ved utredning, n (% for aldersgruppe)		Annen alvorlig sykdom ved utredning, n (% for aldersgruppe)	
Aldersgruppe		P-verdi		P-verdi
18 – 39 år	6 (7,7)	0,021	10 (12,8)	0,014
40 – 54 år	5 (8,2)	0,062	14 (23,0)	0,962
55 – 69 år	19 (18,3)	0,497	28 (27,0)	0,283
70 – 79 år	18 (21,7)	0,122	27 (32,5)	0,021
80 år eller eldre	10 (31,3)	0,015	4 (12,5)	0,133
Totalt	58		83	

Tabell 3 Oversikt over utfall for blodprøver med prøvesvar og antall rekvirerte og seponerte prøver. Data hentet fra DE UNN.

Blodprøver	N (Antall)	Innenfor referanseområdet, n (%)	Utenfor referanseområdet, n (%)	Ikke rekvirert, n	Seponert, n
Hb	350	263 (75,1)	87 (24,9)	8	0
Lymfocytter	335	321 (95,8)	14 (4,2)	22	1
Monocytter	334	327 (97,9)	7 (2,1)	23	1
ALP	303	254 (83,8)	49 (16,2)	54	1
Albumin	302	242 (80,1)	60 (19,9)	56	0
LD	330	282 (85,5)	48 (14,5)	24	4
CRP	346	219 (63,3)	127 (36,7)	12	0
ESR	257	153 (59,5)	104 (40,5)	89	12

Tabell 4 – Cochran-Mantel-Haenszel-test Odds for kreftdiagnose etter endt utredning ved prøvesvar utenfor referanseområdet, justert for kjønn. Data hentet fra DE UNN.

Uavhengig variabel	Odds ratio (Estimate)	Konfidensintervall (95%)	Antall inkluderte prøver
Hb	3,7	2,0 – 6,7	350
Lymfocytter	4,4	1,5 – 13,3	335
Monocytter	15,9	3,0 – 84,4	334
ALP	2,0	1,0 – 4,1	303
Albumin	2,6	1,4 – 5,1	302
LD	2,8	1,4 – 5,7	330
CRP	4,0	2,2 – 7,4	346
ESR	2,4	1,2 – 4,9	257

Tabell 5 – Cochran-Mantel-Haenszel-test Odds for annen alvorlig sykdom etter endt utredning ved prøvesvar utenfor referanseområdet, justert for kjønn. Data hentet fra DE UNN.

Uavhengig variabel	Odds ratio (Estimate)	Konfidensintervall (95%)	Antall inkluderte prøver
Hb	2,2	1,3 – 3,8	350
Lymfocytter	1,2	0,4 – 4,0	335
Monocytter	0,5	0,1 – 4,3	334
ALP	2,7	1,4 – 5,3	303
Albumin	2,2	1,2 – 4,0	302
LD	1,2	0,6 – 2,4	330
CRP	3,4	2,0 – 5,7	346
ESR	4,1	2,2 – 7,4	257

Tabell 6 Sensitivitet, spesifisitet, negativ prediktiv verdi, sannsynlighetsrate og positiv prediktiv verdi for ulike blodprøver for kreft. Data hentet fra DE UNN.

BLODPRØVER	ANTALL GYLDIGE PRØVER (N)	ANTALL PRØVER UTENFOR REFERANSE-OMRÅDET (N (%))	SENSITIVITET/ SPESIFISITET	NPV (95% KI)	SANNSYNLIGHETSRATE FOR KREFT VED PRØVESVAR UTENFOR REFERANSEOMRÅDET (95% KI)	PPV (95% KI)
HB	350	87 (24,9)	0,49/0,80	88,9 (86,1-91,3)	2,4 (1,7-3,5)	32,2 (25,1-40,2)
LYMFOCYTTER	335	14 (4,2)	0,12/0,97	86,6 (85,3-87,8)	4,4 (1,6-12,1)	42,9 (21,4-67,4)
MONOCYTTER	334	7 (2,1)	0,10/0,99	86,5 (85,4-87,6)	14,5 (2,9-72,9)	71,4 (33,3-92,6)
ALBUMIN	302	60 (19,9)	0,35/0,83	86,0 (83,2-88,3)	2,1 (1,3-3,3)	30,0 (21,2-40,5)
ALP	303	49 (16,2)	0,25/0,86	85,0 (82,8-87,1)	1,8 (1,0-3,1)	26,5 (17,1-38,7)
LD	330	48 (14,5)	0,28/0,88	86,5 (84,4-88,4)	2,4 (1,4-4,1)	31,3 (21,0-43,7)
CRP	346	127 (36,7)	0,65/0,69	90,9 (87,4-93,5)	2,1 (1,6-2,7)	29,1 (24,1-34,7)
ESR	257	104 (40,5)	0,59/0,63	90,2 (86,0-93,2)	1,6 (1,2-2,2)	21,2 (16,4-26,9)

Forkortelser: *HB* hemoglobin, *ALP* alkalisk fosfatase, *LD* laktatdehydrogenase, *CRP* C-reaktivt protein, *ESR* erytrocytt sedimentasjonsrate, *NPV* negativ prediktiv verdi, *PPV* Positiv prediktiv verdi, *KI* konfidensintervall

Tabell 7 Negativ prediktiv verdi for kreft ved kombinasjon av to blodprøver med prøvesvar innenfor referanseområdet. Data hentet fra DE UNN.

	HB	LD	ALBUMIN	MONOCYTTER	LYMFOCYTTER	CRP
ESR	92,1 (88,1-94,9) (n = 129)	91,3 (88,0-92,1) (n = 115)	89,3 (84,9-92,5) (n = 100)	91,6 (90,1-92,8) (n = 131)	92,8 (90,5-94,6) (n = 129)	93,0 (88,6-95,8) (n = 119)
CRP	93,1 (89,8-95,4) (n = 176)	92,3 (89,5-94,5) (n = 169)	90,6 (87,1-93,3) (n = 155)	92,2 (90,5-93,6) (n = 189)	92,6 (90,8-94,0) (n = 187)	
LYMFOCYTTER	91,3 (90,2-92,2) (n = 219)	88,4 (87,7-89,1) (n = 229)	87,6 (86,0-88,9) (n = 197)	87,6 (87,0-88,1) (n = 275)		
MONOCYTTER	90,7 (89,5-91,8) (n = 224)	87,8 (86,9-88,7) (n = 231)	88,4 (87,1-89,7) (n = 199)			
ALBUMIN	90,7 (87,9-92,9) (n = 176)	89,9 (88,3-91,3) (n = 178)				
LD	90,2 (88,1-92,1) (n = 194)					

Negativ prediktiv verdi for kreft er angitt i hver celle hvor 95% konfidensintervall er i parentes. Antall pasienter for hver kombinasjon er angitt med (n =).

Forkortelser: *HB* hemoglobin, *ALP* alkalisk fosfatase, *LD* laktatdehydrogenase, *CRP* C-reaktivt protein, *SR* erythrocytt sedimentasjonsrate, *KI* konfidensintervall

Tabell 8 Positiv prediktiv verdi for kreft ved kombinasjon av to blodprøver med prøvesvar utenfor referanseområdet. Data hentet fra DE UNN.

	HB	LD	ALBUMIN	MONOCYTTER	LYMFOCYTTER	CRP
ESR	29,4 (21,2-39,2) (n = 15)	37,5 (20,0-59,0) (n = 6)	29,4 (18,9-42,7) (n = 10)	33,3 (4,6-83,7) (n = 1)	42,9 (15,8-75,0) (n = 3)	22,9 (17,0-30,0) (n = 16)
CRP	36,2 (27,7-45,7) (n = 21)	42,3 (27,6-58,6) (n = 11)	34,7 (25,2-45,6) (n = 17)	66,7 (28,1-91,1) (n = 4)	40,0 (17,1-68,3) (n = 4)	
LYMFOCYTTER	50,0 (12,9-87,1) (n = 2)	25,0 (3,5-75,7) (n = 1)	57,1 (28,8-85,0) (n = 4)	100 (n = 1)		
MONOCYTTER	75,0 (24,5-96,5) (n = 3)	100 (n = 2)	75,0 (24,4-96,5) (n = 3)			
ALBUMIN	32,4 (21,3-46,0) n = 12)	21,4 (7,6-47,6) (n = 3)				
LD	53,3 (30,9-74,5) (n = 8)					

Positiv prediktiv verdi for kreft er angitt i hver celle hvor 95% konfidensintervall er i parentes. Antall pasienter for hver kombinasjon er angitt med (n =).

Forkortelser: *HB* hemoglobin, *ALP* alkalisk fosfatase, *LD* laktatdehydrogenase, *CRP* C-reaktivt protein, *ESR* erytrocytt sedimentasjonsrate, *KI* konfidensintervall

Figur 1 Oversikt over verdier som er innenfor referanseområdet for blodprøvene. Hentet fra Universitetssykehuset Nord-Norge Laboratoriehåndbok (10).

Blodprøver	Referanseområdet UNN
CRP	Laveste analysesvar er < 5 mg/L
ESR ¹	Menn: 1 - 15 mm/time Kvinner: 1 - 20 mm/time
Monocytter	0,1 - 1,5 x 10 ⁹ /L
Lymfocytter	0,8 - 5,0 x 10 ⁹ /L
Albumin ²	39,7 – 49,4 g/L
ALP ³	35 -105 U/L
Hb	Menn: 13,0 – 17,0 g/dL Kvinner: 11,5 – 16,0 g/dL
LD ⁴	105 – 205 U/L

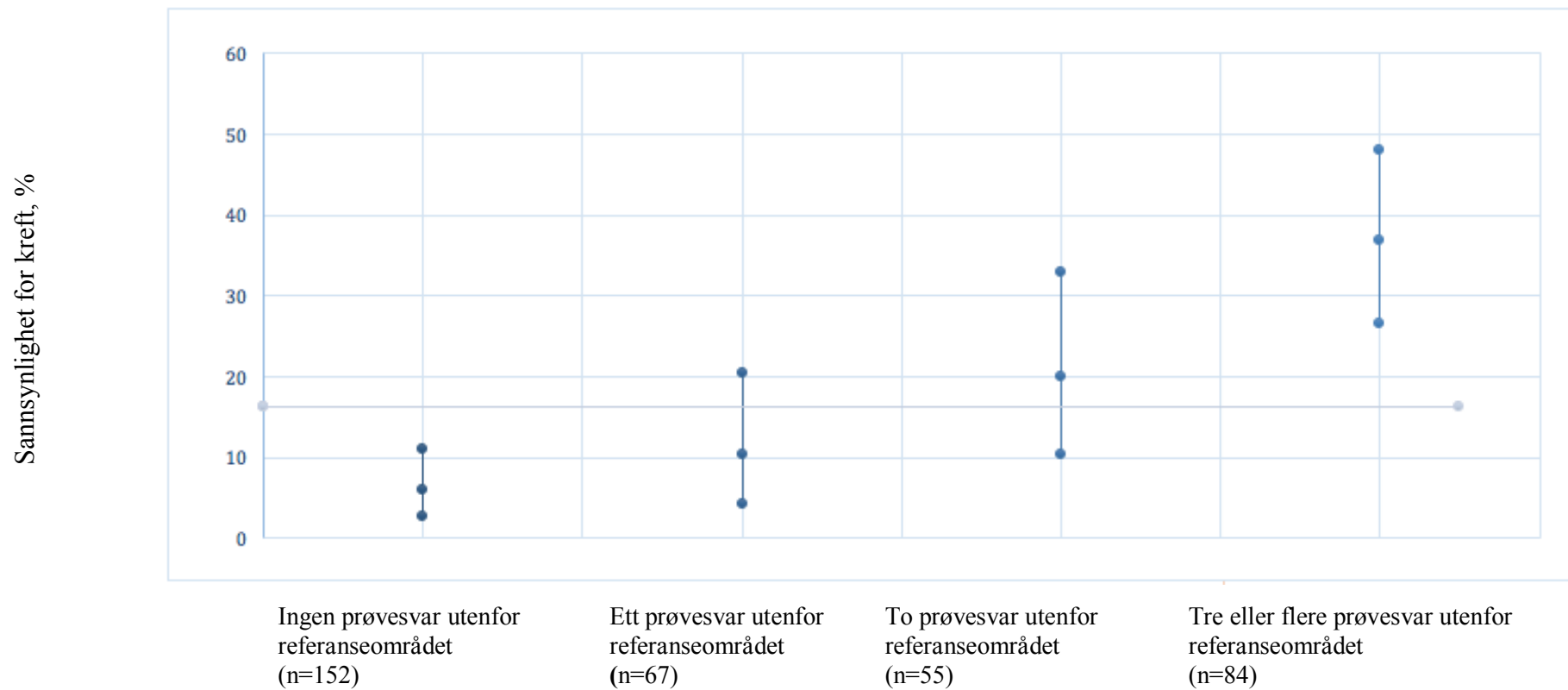
¹ Bare verdier over referanseområdet ble registrert som utenfor referanseområdet

² Bare verdier under referanseområdet ble registrert som utenfor referanseområdet

³ Bare verdier over referanseområdet ble registrert som utenfor referanseområdet

⁴ Bare verdier over referanseområdet ble registrert som utenfor referanseområdet

Figur 2 Antall prøvesvar utenfor referanseområdet og sannsynlighet for kreft med 95% konfidensintervall. Den vertikale linjen indikerer pre-test sannsynlighet for kreft, 16,2% for dette utvalget. Data hentet fra DE UNN.



Vedlegg

Vedlegg 1 – Gradeskjema 1

Referanse:		Design: Kohortestudie	
Naeser E, Moller H, Fredberg U, Frystyk J, Vedsted P. Routine blood tests and probability of cancer in patients referred with non-specific serious symptoms: a cohort study. BMC Cancer. 2017;17(1):817.		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Estimere sannsynligheten for å bli diagnostisert med kreft blant pasienter, uten spesifikke symptomer på kreft eller annen alvorlig sykdom, som er henvist av fastlege og har anormale blodprøver	Pasienter i alderen 18 år eller eldre som ble henvist av sin fastlege, med mistanke om alvorlig sykdom uten spesifikke symptomer, til <i>Regionhospitalet Silkeborg</i> for å ta et standardisert sett med blodprøver, ble inkludert i studien. Aktuelle pasienter ble registrert via en spesifikk kode i systemet til laboratoriet som indikerte hvilke pasienter som var henvist. Samtlige pasienter ble fulgt over tre måneder i det danske <i>Cancerregisteret</i> for å se om de fikk en kreftdiagnose (bortsett fra ikke-melanom hudkreft). Pasienter ble ekskludert dersom det forelå færre enn 10 blodprøvesvar eller om de hadde vært diagnostisert med kreft i løpet av de siste 10 årene før utredningen. Av 48 blodprøver som utgjorde en del av utredningen, var 27 blodprøver for menn og 26 for kvinner relevante for studien.	Totalt ble 1654 blodprøvesett rekvirert av fastlegene og 1499 pasienter oppfylte henvisningskriteriet. Etter oppfølging over tre måneder, hadde 183 pasienter blitt diagnostisert med kreft. Eldre og mannlige pasienter hadde større tendens til å bli diagnostisert med kreft. Lungekreft, tykktarm- og endetarmskreft, hematologiske krefttyper, prostatakreft og pankreaskreft var diagnosene med høyest frekvens. Median antall for anormale blodprøver var 7 for pasienter diagnostisert med kreft, og tre for pasienter ikke diagnostisert med kreft. Det var en markant økning i sannsynligheten for kreft ved seks eller flere anormale blodprøver. Blodprøvene med høyest frekvens blant pasienter diagnostisert med kreft var C-reaktivt protein (CRP) eller senkning (SR) lave monocytter, lav hemoglobin (Hb), økte lymfocytter, lav albumin og høy alkalisk fosfatase (ALP). Høyest pre-test sannsynlighet for kreft var hos pasienter med høy hCG, høy M-protein eller høy CA-125. Bortsett fra anormale tumormarkører, ble kreft observert hos mer enn 25% av pasientene med økt bilirubin, lav IgA, økt kalsium, økte metamyelocytter, økt ALP, økt nøytrofile granulocytter og blodplatemangel. Kjønn hadde ingen signifikant påvirkning på sannsynlighetsraten for kreft.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktig bakgrunns-faktorer? NEI • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? NEI • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? NEI Hva diskuterer forfatterne som: <p>Styrke: Studien har et stort utvalg og data er innhentet prospektivt med standardisert oppsett blodprøver. Identifikasjonsmarkør via spesifikk kode sikret at utvalget kunne monitoreres for å vurdere tilhørende blodprøver.</p> <p>Svakhet: Utvalget kan ha blitt redusert dersom henvisende fastlege ikke hadde siste versjon av programvare for å rekvirere blodprøver, da det ikke gav pasient en spesifikk kode. Forfatterne hadde ingen informasjon om hvorfor pasientene oppsøkte fastlegen og inkluderte ikke informasjon om komorbide lidelser eller sykdommer som kan ha påvirket blodprøvesvarene. Referanseverdiene brukt for aktuelle blodprøver var for normal-befolkning, og var ikke spesifikke for kreftpasienter.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA</p>
Konklusjon	Sannsynligheten for kreft ble kalkulert som andelen av pasienter som fikk en ny kreftdiagnose i <i>Cancerregisteret</i> i løpet av tre måneders oppfølging. Kji-kvadrat test og Wilcoxon rank sum test ble bruk for å teste ulikhetene mellom pasienter diagnostisert med og uten kreft. For anormale prøver, ble sannsynlighetsraten for kreft kalkulert. Post-test sannsynlighet ble beregnet for hvert intervall for samtlige anormale prøver ved Bayes' teorem. Tidligere odds ble beregnet fra prevalensen av kreft i studiepopulasjonen.	Kombinasjoner av to anormale blodprøver for laktatdehydrogenase, ALP, trombocytter, leukocytter, CRP, Hb eller kalsium, mer enn fordoblet sannsynligheten for kreft, særlig kombinasjonen dersom én av de to prøvene var økt kalsium.	
Land	Kun prøver med en sannsynlighetsrate > 1.0 for kreft hos utvalget og prøver med anormale resultat for minst 100 pasienter, ble inkludert for å sikre statistisk presisjon. Post-test sannsynlighet for kreft ble beregnet for fem ulike intervall av anormale blodprøver. 95% konfidensintervall ble beregnet med binomisk fordeling.		
Danmark			
År data innsamling			
01.02. 2011 – 31.12. 2012			

Vedlegg 2 – Gradeskjema 2

Referanse:		Design: Kohortestudie	
Moseholm E, Lindhardt BO. Patient characteristics and cancer prevalence in the Danish cancer patient pathway for patients with serious non-specific symptoms and signs of cancer-A nationwide, population-based cohort study. Cancer Epidemiol. 2017;50(Pt A):166-72		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Beskrive, på et nasjonalt plan, karakteristikker av pasienter henvist pakkeforløp for pasienter uten spesifikke symptomer eller tegn på kreft. I tillegg estimere prevalens og distribusjon av kreft og andre diagnoser i denne populasjonen	Studien er en nasjonal, populasjons-basert kohort og inkluderer pasienter som fullførte utredning i perioden 1. mars 2012 til 31. desember 2015. Pasientene ble henvist til pakkeforløp for pasienter med ikke-spesifikke symptomer eller tegn til kreft, som kan være kreft (NSSC-CPP). Pasientene ble identifisert via en spesifikk kode det nasjonale pasientregisteret i Danmark; <i>Landspatientregisteret</i> . Samtlige pasienter med minst én gjennomført utredning ble inkludert.	Totalt ble 23 934 pasienter inkludert i analysen. Gjennomsnittsalder var 64,6 år og 47% var menn. De vanligste komorbide lidelsene var kardiovaskulær sykdom, diabetes og bindevevssykdommer. Pasienter som fikk en kreftdiagnose var i snitt eldre, hadde større sannsynlighet for å være kvinner og hadde færre tilfeller av komorbide lidelser sammenliknet med pasienter som ikke ble diagnostisert med kreft.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunns-faktorer? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? NEI Hva diskuterer forfatterne som: <p>Styrke: Populasjons-basert tilnærming, som inkluderer samtlige pasienter henvist og utredet gjennom pakkeforløpet. Populasjonen er klart definert, med minimal seleksjonsbias ettersom alle tilfeller er identifisert gjennom offentlig pasientregister. Data er innhentet uniformt og nøytralt som minimerer risiko for metodiske problemer.</p> <p>Svakhet: Studien kan ikke utelukke at pasienttilfeller ble utelatt som følge av forsinkelse av registrering eller som var registrert feil i pasientregisteret. Videre baserer studien seg på primærdiagnosen registrert i pasientregisteret idet utredningen var ferdigstilt. Følgelig kan det ha forekommet feilkoding. Studien hadde heller ikke informasjon om diagnostiske prosedyrer som ikke var bildediagnostiske modaliteter, og vet dermed ikke om for eksempel blod- og beinmargsundersøkelse ble gjort.</p>
Konklusjon	Fra offentlig register ble det uthentet fødselsdato, kjønn, sivilstatus, fødselssted, sosio-økonomisk status og utdanning. Det ble også registrert innleggelses ved sykehus i perioden 2012-2015, inkludert komorbide lidelser, henvisninger, prosedyrer, sted for utredning, endelig diagnose og mulig kreftdiagnose etter endt utredning.	Totalt ble 2517 pasienter diagnostisert med kreft. Ved regresjonsanalyse økte odds for kreft med 4% ved ett år høyere alder, etter å ha justert for kjente kovariater. Kvinner hadde 20% økt risiko for kreft. Arbeidsledighet var signifikant assosiert med økt risiko for kreft, mens middels eller lang utdanning, Charlsonscore lik 1 og å bli diagnostisert i en annen region enn <i>Capital Region</i> , var signifikant assosiert med lavere odds for å få en kreftdiagnose.	
Prevalens av kreft hos pasienter som utredet for kreft uten spesifikke symptomer eller tegn til kreft, var 11%. Den mest vanlige diagnosen var brystkreft, hematologisk og lymfoide maligniteter og malignt melanom. En liten andel av pasientene ikke fikk en malign diagnose etter endt utredning, fikk diagnostisert kreft innen seks måneder etter endt utredning	Pasienter med ICD-kode C00-C97 som primærdiagnose, ble klassifisert som diagnostisert med kreft. Kun pasienter som fikk diagnosen gjennom utredning i pakkeforløp for pasienter uten spesifikke symptomer eller tegn på kreft, ble registrert.	Totalt ble 55 pasienter som ikke fikk kreftdiagnose under utredningen, diagnostisert med kreft innen seks måneder etter at utredningen var avsluttet. Gjennomsnittsalderen for disse pasientene var 69,0 år og 40% var menn. Den vanligste kreft-diagnosen blant disse var brystkreft og malignt melanom.	
Land	Kategorielle variabler ble beskrevet som antall og kontinuerlige variabler med gjennomsnitt eller median. Assosiasjon mellom pasient-karakteristikk og kreft-diagnose ble estimert i multivariabel analyse ved logistisk regresjonsanalyse.		
Danmark			
År data innsamling			
01.03. 2012 – 31.12. 2015	Kovariater inkludert i multivariabel analyse ble valgt a priori grunnet deres assosiasjon med risiko for kreft og klinisk relevans. Den samlede effekt av kovariatene ble beregnet ved sannsynlighetsrate. Alle tester er to-sidig med signifikansnivå P<0,05.		Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA

Vedlegg 3 – Gradeskjema 3

Referanse:		Design: Kohortestudie	
Bislev LS, Bruum BJ, Gregersen S, Knudsen ST. Prevalens of cancer in Danish patients referred to a fast-track diagnostic pathway is substantial. Danish Medical Journal. 2015;62(9):A5138		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Estimere prevalens av kreft og andre diagnoser hos pasienter som er henvist til pakkeforløp for pasienter som kan ha kreft uten å ha spesifikke symptomer eller tegn. I tillegg skulle studien kartlegge overlevelse, prediktiv verdi av symptomer og biokjemiske anomaliteter	Data ble samlet fra 1. mars 2011 til 31. desember 2013. Aktuelle tilfeller ble fortløpende innhentet fra elektronisk pasientjournal av to leger. I perioden data ble innhentet, ble totalt 323 pasienter henvist fra fastlegen til pakkeforløp for pasienter som ikke har spesifikke symptomer eller tegn til kreft (NSSC-CPP) ved Diagnostisk poliklinikk (DP) ved Aarhus Universitetshospital. Før 23. august 2012 ble pasienter identifisert manuelt via ICD-10-kode DZ031 (observasjon grunnet mistanke om kreft) og etter 23. august 2012 via prosedyrekoden AFA01A som er spesifikk for kreft. Ved første konsultasjon ved DP, blir det gjort grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Studien har innhentet denne informasjonen fra pasientjournal.	Totalt inkluderte studien 165 kvinnelige og 158 mannlige pasienter. Median tid fra første konsultasjon til diagnose var ti dager (intervall fra 0-127 dager). Median alder for hele gruppen var 66 år (intervall fra 18-91 år). Kun 62% av pasientene uten kreft og 55% av pasienter diagnostisert med kreft ble henvist til CT thorax, abdomen og bekken av sin fastlege. Totalt hadde 18%(58/323) av pasientene kreft, men prevalensen variert fra 22%, for pasienter utredet i 2011, til 16%, for pasienter utredet i 2013. Data indikerer at prevalensen blant pasienter henvist til DP vil reduseres når fastleger blir kjent med NSSC-CPP. Hematologiske krefttyper og kreft relatert til fordøyelsessystemet var blant de hyppigste diagnosene. Pasienter diagnostisert med kreft hadde høy mortalitet, som indikerer at kreft diagnostiseres på et tidspunkt hvor behandling ikke er aktuelt.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktig bakgrunns-faktorer? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Var studien prospektiv? • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? NEI <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke: Ingen frafall av pasienter. Endelige diagnose inkludert i studien er vurdert medisinsk for å sikre reliabilitet. Det er ingen "recall bias".</p> <p>Svakhet: Enkelte deler av data er vanskelig å tolke da de ikke er innhentet spesielt med hensyn på studien.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA</p>
Konklusjon	Symptomer som ble vurdert i studien var utilsiktet vekttap, feber, smerte, øvre GI-symptomer, endring i avføring, nattsvette, symptomer fra muskel-skjelett-systemet, CNS, hjerte-lunger og urogenitalsystemet. Antall symptomer ble registrert per pasient.	Prediktiv verdi av symptomer var dårlig. Både alder og blodprøver ble vurdert å ha høyere prediktiv verdi. Anemi ble observert hos 71% av pasienter med kreft, mens for pasienter som ikke hadde kreft hadde 34% anemi. Median antall symptomer var fire hos kvinner og fem hos menn. Hos 91% var minst én av blodprøvene utenfor normal referanseområde Frekvensen av prøvesvar utenfor referanseområdet var høyest for menn, hvor forskjellen mellom kjønn var størst for ALP. Det var ingen klar trend med hensyn på distribusjon av de biokjemiske parameterne for de ulike diagnosene.	
Land	Dersom pasienten ble diagnostisert med kreft ved DP, ble ingen flere diagnoser satt. For gruppen av pasienter som ikke hadde kreft, ble endelig diagnose registrert.		
Danmark	Prøver fra laboratoriet ble hentet ved tilgang til pasientjournal og Ca ²⁺ , senkning, hemoglobin og alkalisk fosfatase (ALP) ble vurdert. Dersom en pasient manglet én eller flere av disse prøvene, ble tilfellet ekskludert fra statistiske analyser vedrørende biokjemi.		
År data innsamling			
01.03. 2011 – 31.12. 2013			

Vedlegg 4 – Gradeskjema 4

Referanse:		Design: Pasient-serie	
Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P, et al. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. Am J Med. 2010;123(9):863 e7-13		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Erytrocytt sedimentasjonrate (ESR) og C-reaktivt protein blir ofte rekvirert samtidig. Studien undersøker om dette er hensiktsmessig.	Retrospektiv evaluering av konkomitante målinger for ESR og CRP i løpet av en ettårs periode for pasienter som har vært innlagt ved Hôpital Européen Georges-Pompidou. Pasienter som hadde minst ett prøvesvar for både ESR og CRP for samme dato, ble inkludert. For å unngå bias ble kun én rekvisisjon tilfeldig valg per pasient. I tillegg til ESR og CRP, ble det også registrert hematokrit, serum kreatinin og heparin-aktivitet i plasma for å kartlegge mulig konfunderende variabler. Det ble tatt hensyn til to grupper av pasienter ble med hensyn på nyrefunksjon; De med serum kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ blant pasienter i alle aldre og de med verdier $\leq 150 \mu\text{mol/L}$ serum kreatinin. 100 pasienter med ESR- og CRP-uoverensstemmelse ble tilfeldig valgt ut for retrospektiv vurdering, hvor prøvesvar, endelig diagnoser og oppfølgingsdata ble notert. Pasienter ble deretter klassifisert i to kategorier; Akutt inflammasjon eller ingen akutt inflammasjon. Pasientene kunne også bli klassifisert i fem grupper dersom årsaken til unormalt prøvesvar hadde en underliggende medisinsk forklaring.	Blant 5777 pasienter hadde 35% og 58% hhv. økt CRP og økt ESR. I 67% av tilfellene stemte prøvesvarene for CRP og ESR overens, begge forhøyet ved 30% av tilfellene og begge normale ved 37% av tilfellene. En uoverensstemmelse ble observert i 33% av tilfellene, hvor 28% var for økt ESR og normal CRP og 5% for økt CRP og normal ESR. Koeffisienten for reliabilitet viste lav samstemmighet ($k=0.38$ [95% konfidensintervall 0,36-0,40]) mellom ESR og CRP. Gjennomgang av journaler viste at for 25 pasienter med økt CRP og normal ESR, hadde en aktiv inflammatorisk sykdom (falsk-negativ ESR). Imidlertid hadde 74 pasienter økt ESR og normal CRP, hvorav 32% hadde inflammatoriske plager i bedring, 28% beskriver en variabel som forstyrre målingen av ESR (falsk-positiv ESR), 32% hadde uforklarlige avvik og 8% hadde en aktiv inflammatorisk sykdom (falsk-negativ CRP). Uoverensstemmelse mellom ESR og CRP var verre ved anemi ($k=0,17$ [95% konfidensintervall 0,08-0,24]) eller nyresvikt ($k=0,26$ [95% konfidensintervall 0,17-0,34]). For 68 av 74 pasienter (92%) med økt ESR og normal CRP, ble det ikke funnet indikasjon for aktiv inflammatorisk lidelse. For 21 pasienter (28%) ble det avdekket en ikke-inflammatorisk lidelse som øker ESR; Økt serum gammaglobuliner ($n=12$), monoklonal gammopati ($n=7$), graviditet ($n=1$) og behandling med heparin ($n=1$). For 24 pasienter (32%), fant man ingen bakenforliggende årsak til forhøyet ESR. CRP var en nøyaktig markør i 92% av tilfellene med økt ESR og normal CRP, mens ved 6% av tilfellene var CRP normal til tross for at pasienten hadde en aktiv inflammatorisk sykdom.	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? JA • Var det sikret at utvalget ikke var selektert? JA • Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? JA • Er svarprosenten høy nok? JA • Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? NEI • Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? USIKKER • Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? JA • Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? JA • Var registreringen av data prospektiv? NEI <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke: Studien har et stort utvalg ($n=5777$) og den tar hensyn til konfundering for CRP og ESR</p> <p>Svakhet: Studiens design begrenser muligheten til å undersøke årsaken til at ESR er økt, samtidig som CRP er normal. Ellers nevner ikke forfatterne svakheter ved studien</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA</p>
Konklusjon	Samtidig foreliggende prøvesvar for ESR og CRP er ikke hensiktsmessig. Grunnet lik variasjon og hyppig rekvirering, er ESR ofte misledende for uselekterte pasienter. Dersom man mistenker inflammatorisk sykdom, bør man prioritere CRP		
Land			
Frankrike			
År data innsamling	CRP og ESR ble definert som dikotome variabler (normal eller økt). Data ble analysert for hele utvalget og som underutvalg definert av konfunderende variabler. Cohen's kappa ble anvendt for å finne grad av reliabilitet mellom variablene. Det ble også utarbeidet en indeks over reliabilitet for variablene med betinget sannsynlighet. All data ble analysert med <i>Statview software</i>		
2010			

Vedlegg 5 – Gradeskjema 5

Referanse:		Design: Kohortestudie	
Jorgensen SF, Ravn P, Thorsen S, Worm SW. Characteristics and outcome in patients with non-specific symptoms and signs of cancer referred to a fast track cancer patient pathway; a retrospective cohort study. BMC Cancer. 2017;17(1):809		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Pakkeforløp for pasienter som ikke har spesifikke symptomer eller tegn til kreft (NSSC-CPP) ble implementert i Danmark i 2012. Denne studien forsøker å beskrive utvalget og utredningen som blir gjort, prevalensen av kreft og ettårs mortalitet samt identifisere faktorer assosiert med senere kreftdiagnose for henviste pasienter til NSSC-CPP ved Hospital Nordsjælland</p>	<p>Kohortstudien tok for seg pasienter henvist til NSSC-CCP ved universitetssykehuset Hospital Nordsjælland. Data ble innhentet i perioden fra 1. oktober 2013 til 30. september 2014. Pasientjournaler ble re-evaluert ett år etter tidspunkt for diagnose. Pasienter ble henvist NSSC-CCP av fastlege eller andre avdelinger ved sykehuset. Før utredning ved NSSC-CCP starter, har pasientene gjennomgått et predefinert sett av blodprøver og røntgen thorax. Basert på prøvesvarene, avgjør henvisende lege om utredning ved NSSC-CCP skal starte. Etter fullført utredning, ble pasientene kategorisert i fire grupper; 1. Ingen mistanke om kreft (ICD-10 DZ031 og ZZ5650), 2. Kreftdiagnostisert og pasient henvist for behandling eller videre utredning ved organspesifikt pakkeforløp, 3. Sterk mistanke om kreft og henvist videre til organspesifikt pakkeforløp og 4. Mistanke om kreft hos pasient, men uten å oppfylle kriterier for pakkeforløp eller at pasient ikke ønsket videre utredning. Inkluderte pasienter var eldre enn 18 år. Data ble innhentet retrospektivt gjennom pasientjournaler. Symptomer, kliniske funn, prøvesvar, bildediagnostikk, patologiske undersøkelser, endoskopier, endelig diagnose og ettårs status ble registrert. Samtlige diagnoser ble kryssjekket.</p>	<p>Totalt bestod utvalget av 850 pasienter, men 825 er inkludert i studien. Median alder var 67 år og 47,7% var menn. Pasienter som røykte, eller tidligere hadde røyket, var 65,8% og 9,5% hadde et ukentlig alkoholkonsum over nasjonale anbefalinger. Kardiovaskulær sykdom (15,6%), lungesykdom (13,3%) og tidligere diagnostisert kreft (12,2%).</p> <p>Ett år etter at utredning ved NSSC-CCP var ferdig, hadde 16,7% (138/825) av pasientene fått en kreftdiagnose, hvorav 8% av dem tidligere hadde gjennomgått kreft. Pasienter diagnostisert med kreft var statistisk signifikant eldre og hadde oftere gjennomgått kreft tidligere. 70,3 % (97/138) av tilfellene var solide svulster og 29,7% (41/138) var hematologiske krefttyper. For 9 pasienter som senere ble diagnostisert med kreft, ble det ikke avdekket ved NSSC-CCP.</p> <p>Anemi (OR 1,63 [KI 1,02-2,60]), leukocytose (OR 2,06 [KI 1,34-3,15]), trombocytopeni (OR 4,13 [KI 2,02-8,47]) og økt LD (OR 1,64 [KI 1,07-2,52]) og CRP (OR 2,56 [KI 1,66-3,95]) var assosiert med i løpet av utredningen, gjennomgikk 76,6% bildediagnostikk (ultralud, CT, FDG-PET/CT eller MRI). kreft etter å ha justert for mulig konfundering.</p> <p>Vekttap, fatigue og redusert appetitt var de vanligste symptomene for begge grupper (reft og ikke-kreft), men ingen uspesifikke symptom var alene signifikant assosiert med kreft. Ettårs mortalitet blant pasienter diagnostisert med kreft var 44,2% og 3,3% for pasienter uten kreftdiagnose.</p> <p>Alder var signifikant assosiert med kreft, mens ingen andre pasientkarakteristikk var assosiert til kreft.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktig bakgrunns-faktorer? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Var studien prospektiv? NEI • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? NEI <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke: Studien er retrospektiv. Det forelå mange missing values for objektive analyser som ikke er inkludert for å forhindre overestimering av effekter. Utvalgets størrelse var stor og generaliserbar. Pasienter ble fulgt over ett år, som muliggjorde estimering av ettårs mortalitet. Data er kryssjekket for å sikre samsvar mellom symptom og endelig diagnose.</p> <p>Svakhet: Komorbiditet kan ha blitt underrapportert i pasientjournaler som kan føre til en underestimering av effekten for komorbiditet. Data hentet fra pasientjournaler kan ha blitt tolket feil</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA</p>
Konklusjon	<p>Prevalensen av kreft samsvarer med en annen NSSC-CPP-klinikk i Danmark. Biokjemiske avvik var assosiert med høyere sannsynlighet for underliggende kreft og kunne øke mistanken om malignitet blant leger. Høy ettårs mortalitet ble observert blant pasienter diagnostisert med kreft.</p>		
Land	<p>Statistiske analyser bestod av kjiqvadrattest/Fishers exact test og Wilcoxon rank-sum test, logistisk regresjon og Kaplan Meier. Statistisk signifikantnivå var p-verdi<0,05 med 95% KI.</p>		
Danmark			
År data innsamling			
01.10. 2013 – 30.09. 2014			