

Ukarakteristiske symptomer hos patienter med debut af kolorektal cancer i almen praksis

Jakob Søjgaard Juul & Peter Vedsted

STATUSARTIKEL

Forskningsenheden for Almen Praksis i Aarhus og Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis, Aarhus Universitet

Kolorektal cancer (KRC) er som samlet gruppe en af de hyppigste kræftformer i Danmark. I 2009 blev der diagnosticeret 4.258 nye tilfælde, og incidensen er de seneste ti år steget 1-1,5% om året [1]. Prognosen er afhængig af kræftens stadie på diagnostidspunktet, hvorfor hurtig diagnose og igangsætning af relevant behandling er essentiel. I 2009 døde 2.005 patienter af sygdommen, hvilket er relativt flere end i mange andre europæiske lande [2, 3]. F.eks. var den relative etårsoverlevelse for kræft i colon i 1999-2003 hhv. 71% og 73% for mænd og kvinder, sammenlignet med 80% og 83% i Sverige [4].

Omkring 85% af alle nye kræfttilfælde diagnosticeres via almen praksis [5]. Det svarer til, at hver alment praktiserende læge i gennemsnit ser et nyt tilfælde af KRC årligt. Dette ene tilfælde skal findes blandt de mange patienter, som henvender sig til lægen med mere eller mindre specifikke symptomer, som oftest har benigne årsager. Det er vigtigt, at den praktiserende læge kan differentiere mellem disse patienter og så vidt muligt kun henvise relevante tilfælde, men til gengæld sikre, at patienter med kræft kommer hurtigt til udredning.

I denne artikel beskriver vi prævalenser og prædiktive værdier af symptomer på KRC i almen praksis og vurderer værdien af disse med henblik på udredning af patienter med nyopstået KRC.

KRÆFTPAKKEN FOR KOLOREKTAL CANCER

Kræftpakkerne i Danmark blev indført i 2008 for at mindske system-delay (tid fra den praktiserende læges henvisning til behandlingsstart) [6]. For at en person kan blive henvist til disse forløb, skal den henvisende læge registrere såkaldte alarmsymptomer, som giver mistanke om kræft. Ifølge kræftpakken for KRC skal personer på ≥ 40 år udredes, hvis et eller flere af følgende symptomer udvises: blødning per rectum, ændret afføringsmønster > 4 uger, blødningsanæmi og betydelige almensymptomer (f.eks. vægttab og abdominalsmerter) [7]. Sidstnævnte er ikke i gængs forstand alarmsymptomer på KRC, men snarere uspecifikke symptomer, som kun sjældent vil kunne give specifik mistanke om KRC.

Generelt, og især i forbindelse med brugen af den danske kræftpakke for KRC, kan man med rette spørge, hvordan disse alarmsymptomer defineres. Det er vigtigt for vores forståelse af de enkelte symptomers relation til KRC, at der bliver skabt konsensus om disse definitioner, som ellers vil skabe forskellighed i de resultater forskningen finder. I et engelsk studie har man f.eks. påvist, at ændret afføringsmønster har en langt højere positiv prædiktiv værdi (PPV) – som er sandsynligheden for, at en patient med et givet symptom vil have KRC – end diare og obstipation i sig selv [8].

SYMPTOMERNES PRÆVALENS

Man skulle formode, at patienter med kræft oftere henvender sig med alarmsymptomer end med uspecifikke symptomer i almen praksis. En dansk spørgeskemaundersøgelse blandt praktiserende læger om kræftpatienters symptompræsentation i almen praksis viste imidlertid, at alarmsymptomerne forekom relativt sjældent [9]. Hos omkring 40% af patienterne med KRC rapporterede lægerne om ændret afføringsmønster og rektalblødning, mens uspecifikke symptomer som smerter, vægttab, træthed og appetitløshed havde en prævalens på 10-30%. »Abnorme laboratorieværdier«, »knude« eller »øvrige gastrointestinale« symptomer havde en prævalens på $< 5\%$.

Samme tendens blev påvist i en engelsk case-kontrol-undersøgelse, hvor rektalblødning forekom hos 42% af patienter med nyopstået KRC [10]. Mave-

Foto: Bigstock.





TABEL 1

	For- stop- pelse	Diare	Rektal- blødning	Vægt- tab	Mave- smerter	Ømhed i maven	Abnorme resulta- ter ved rektal- under- søgelse	Hæmo- globin 6,2-6,8 mmol/l	Hæmo- globin < 6,2 mmol/l
PPV for et enkelt symptom	0,4	0,9	2,4	1,2	1,1	1,1	1,5	1,0	2,3
Forstoppelse	0,8	1,1	2,4	3,0	1,5	1,7	2,6	1,2	2,6
Diare		1,5	3,4	3,1	1,9	2,4	11,0	2,2	2,9
Rektalblødning			6,8	4,7	3,1	4,5	8,5	3,6	3,2
Vægttab				1,4	3,4	6,4	7,4	1,3	4,7
Mavesmerter					3,0	1,4	3,3	2,2	6,9
Ømhed i maven						1,7	5,8	2,7	> 10

Positiv prædiktiv værdi (PPV) i % for symptomer på kolorektal cancer. Gul 1-2%, orange 2-5% og rød > 5% [8].

smerter (42%), diare (38%), vægttab (27%) og forstoppelse (26%) var de øvrige rapporterede symptomer. Forskergruppen indsamlede data fra patientjournalen blindet, men kun forudbestemte symptomer blev undersøgt, hvilket kunne udelade andre vigtige symptomer.

Studierne indikerer altså, at < 50% af alle patienter med nyopstået KRC ville få de alarmsymptomer, som vi kender fra kræftpakken, som de første symptomer, mens en stor andel vil have mere uspecifikke symptomer. Dette giver et stort behov for mere viden om symptomatologien for KRC i almen praksis.

SYMPTOMERNES POSITIVE PRÆDIKTIVE VÆRDI

Ud over at kende hyppigheden af de enkelte symptomer på KRC i almen praksis er det væsentligt at vide, hvor gode indikatorer de er, for at patienten har kræft. Til dette benyttes ofte symptomets PPV.

I Tabel 1 er vist en ikkealdersrelateret oversigt over PPV for symptomer på KRC. Symptomerne forekommer både enkeltvis, gentagne gange og i kombination med hinanden [10]. Tendensen er, at alarmsymptomerne enkeltvis har en PPV på < 3%, men den stiger ved samtidig forekomst af andre symptomer. I forhold til alarmsymptomer har uspecifikke symptomer generelt lavere PPV'er.

Dette understøttes af en metaanalyse fra 2011, hvis væsentligste resultater kan ses i Tabel 2 [11]. Årsagen til de højere PPV'er i dette studie er forskellene i dataindsamling og studiedesign, og at rektalblødning var sammenfattet for personer > 50 år.

Enkelstående alarmsymptomer på KRC har altså generelt relativt lav PPV. Opræder de derimod samtidigt, stiger risikoen for, at patienten har kræft. Dette er en vigtig pointe, da mange antager, at et alarmsymptom vil være en stærk indikator for kræft. Realiteten er dog, at mindre end en ud af ti patienter, der henvender sig i almen praksis med alarmsympto-

mer, vil have KRC. Dette kompliceres af, at op imod to tredjedele af patienterne med kræft kun har ét symptom, første gang de henvender sig i almen praksis [9].

Studier viser desuden, at PPV stiger med alderen og er højere for mænd end for kvinder [8, 12]. Disse forhold skal også tages i betragtning, når man overvejer, hvilke symptomer der kan være tegn på KRC. Der er dog ikke nogen facitliste for, hvornår en PPV er lav eller høj.

SYMPTOMPRÆSENTATION OG PATIENTENS PROGNOSE

I flere studier har man undersøgt sammenhængen mellem patientens symptompræsentation, tid til diagnose og mortalitet ved KRC [13, 14]. Generelt får patienter med alarmsymptomer stillet diagnosen hurtigere end patienter med uspecifikke symptomer, og i nogle studier var dette associeret med en lavere mortalitet [13]. Nyere studier viser imidlertid en paradokseffekt, hvor patienter med alarmsymptomer, der giver anledning til hurtig diagnostik, har høj mortalitet, det såkaldte »ventetidsparadoks«. Således påviste Tørring, at hvis diagnosen blev stillet inden for 0-4 uger, var treårsmortalitetsraten 48%, mens denne faldt til 30%, hvis diagnosen blev stillet inden for 5-



FAKTABOKS

Kolorektal cancer (KRC) er en af de hyppigste kræftformer i Danmark.

Alarmsymptomer på KRC er uklart definerede.

Studier viser, at prævalens og positiv prædiktiv værdi for alarmsymptomer på KRC i almen praksis er relativt lave i forhold til mere uspecifikke symptomer.

Alarmsymptomer kan være tegn på fremskreden sygdom.

Ved indførelse af screening for KRC vil man kun finde < 25% af de årlige tilfælde.



TABEL 2

Positiv prædiktiv værdi (PPV) i % for symptomer på kolorektal cancer ifølge [11].

<i>Enkeltsymptomer på kolorektal cancer</i>	
Rektalblødning (> 50 år)	8,1
Mavesmerter	3,3
Anæmi	7,0
<i>Kombinerede symptomer på kolorektal cancer</i>	
Rektalblødning + væggtab	13,4
Rektalblødning + ændret afføringsmønster	11,8
Rektalblødning + anæmi	21,4
Rektalblødning + mavesmerter	7,6
Rektalblødning + nedsat appetit	2,4
Rektalblødning + diare	7,4
Rektalblødning + forstoppelse	2,6

11 uger [14]. Forklaringen på dette er, at en del patienter, som har svære alarmsymptomer på KRC – og derfor diagnosticeres hurtigt – ofte er længere henne i sygdomsforløbet, kræver akut kirurgisk indsats og samlet set har højere risiko for at dø.

Selvom patienter med alarmsymptomer diagnosticeres hurtigere end patienter med uspecifikke symptomer, vil det således for nogle være forbundet med en dårlig prognose at have alarmsymptomer på KRC.

Det synes dog generelt at være en fordel at have et alarmsymptom frem for et uspecifikt symptom, da alarmsymptomet erkendes hurtigere og fører til diagnostik i en tidligere fase.

FOKUS PÅ SYMPTOMERNE

Der er begrænset viden om den danske befolknings kendskab til symptomer på KRC. Velkendt er det dog, at en del danskere, der oplever alarmsymptomer på KRC, venter uhensigtsmæssigt lang tid, fra de oplever symptomet første gang, til de søger læge (*patient-delay*) [15]. Årsagerne til dette er uklare, og befolkningens manglende viden om symptomerne er kun en blandt flere mulige forklaringer.

Undersøgelser fra udlandet viser dog, at oplysning af befolkningen om symptomer på kræft muligvis har en positiv effekt på *patient-delay* og kunne være en del af en fremtidig strategi for at få patienter hurtigere til læge, så kræften dermed kunne blive diagnosticeret i et tidligere stadie [16].

Når dette er sagt, må man huske på, at symptomerne på KRC alle er relativt hyppige i almenbefolkningen. Dermed kan man potentielt øge patienttilstrømningen til almen praksis uhensigtsmæssigt meget ved at indføre sådanne oplysningskampagner. Det er derfor vigtigt, at dette bliver gjort baseret på

viden om effekt og uden at sygeliggøre befolkningen unødigt.

For at stille kræftdiagnosen tidligere bliver der fra 2014 tilbudt screening af personer i aldersgruppen 50-74 år. Beslutningen bygger bl.a. på en dansk undersøgelse, hvor man ved screening fandt 25% flere tilfælde af KRC i det tidligste stadie (Dukes A), end hvis der ikke blev foretaget screening [17]. Herudover kan man i forbindelse med screening fjerne polypper, som er potentielle forløbere for kræft. På trods af disse åbenlyse fordele er det vigtigt at erkende, at ikke alle KRC-tilfælde bliver fundet via screening. Faktorer som metodeusikkerhed, aldersgrupper, som ikke er inkluderet (0-49 og 75+ år), og manglende patientdeltagelse gør, at ca. 75% af alle nyopståede KRC stadig skal findes gennem almen praksis. Derfor er fortsat forskning i debutsymptomer på KRC vigtig, da dette vil udgøre en uvurderlig viden i diagnostikken af KRC.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

KRC er en af de hyppigst forekommende kræftformer i Danmark, og den primære udredning af hovedparten af disse tilfælde sker gennem almen praksis. For at sikre hurtig udredning er der indført kræftpakker, som alment praktiserende læger kan henvise til ved mistanke.

Vi ved, at de alarmsymptomer, som mistanken skal rejses på baggrund af, generelt har PPV < 10%, og at de kan indikere kræft i et sent stadie. På trods af det er vores viden om dem i almen praksis påfaldende lille, og det er derfor vigtigt i fremtiden at fokusere på at finde frem til mere præcise symptombilleder.

Imidlertid spiller alarmsymptomerne unægteligt en central rolle for diagnosticeringen af KRC i almen praksis. Præcise definitioner af rektalblødning, ændret afføringsmønster og blødningsanæmi er derfor nødvendige.

Symptomatologien er dog andet end alarmsymptomer. Hos mange patienter vil debutsymptomerne være ukarakteristiske og ikke umiddelbart give mistanke om KRC. Derfor er et pakkeforløb til uspecifikke symptomer nødvendig. Bevidstheden om, at kræftformen ofte manifesterer sig med atypiske symptomer, skal ligeledes skærpes, således at denne patientgruppe i fremtiden kan diagnosticeres i et tidligere stadie.

Selvom vi indfører screening, vil der også i fremtiden påhvile almen praksis en vigtig opgave i diagnosticeringen af patienter med KRC. Efteruddannelse af alment praktiserende læger med henblik på at kende den komplekse symptomatologi er derfor vigtig, og fremtidige studier af debutsymptomer på KRC bør tage udgangspunkt i almen praksis.

KORRESPONDANCE: Peter Vedsted, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet, Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C. E-mail: p.vedsted@alm.au.dk

ANTAGET: 25. november 2011

FØRST PÅ NETTET: 2. januar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2009. København: Sundhedsstyrelsen, 2010.
2. Coleman MP, Forman D, Bryant H et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377:127-38.
3. Dødsårsagsregistret 2009. København: Sundhedsstyrelsen, 2010.
4. The association of the Nordic cancer registries. NORDCAN. www-dep.iarc.fr/nordcan.htm (8. aug 2011).
5. Hansen RP. Delay in the diagnosis of cancer [ph.d.-afhandling]. Aarhus Universitet: Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, 2008.
6. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer* 2009;(suppl 101):S5-S8.
7. Pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft. København: Sundhedsstyrelsen, 2009.
8. Hamilton W, Lancashire R, Sharp D et al. The risk of colorectal cancer with symptoms at different ages and between the sexes: a case-control study. *BMC Med* 2009;7:17.
9. Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Præsentation af symptomer i almen praksis hos patienter med cancer. *Ugeskr Læger* 2010;172:2827-31.
10. Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer* 2009;101(suppl 2):S80-6.
11. Astin M, Griffin T, Neal RD et al. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2011;61:231-43.
12. Lawrenson R, Logie J, Marks C. Risk of colorectal cancer in general practice patients presenting with rectal bleeding, change in bowel habit or anaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:267-71.
13. Stapley S, Peters TJ, Sharp D et al. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer* 2006;95:1321-5.
14. Tørring ML. Time from first presentation of symptoms in primary care until diagnosis of cancer: association with mortality [ph.d.-afhandling]. Aarhus Universitet: Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, 2011.
15. Korsgaard M, Pedersen L, Laurberg S. Delay of diagnosis and treatment of colorectal cancer – a population-based Danish study. *Cancer Detect Prev* 2008;32:45-51.
16. Robb K, Stubbings S, Ramirez A et al. Public awareness of cancer in Britain: a population-based survey of adults. *Br J Cancer* 2009;101(suppl 2):S18-S23.
17. Screening for tarmkræft i Vejle og Københavns Amter. Tværgående evaluering af pilotprojekter. Glostrup: Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Koncern Plan og Udvikling, Region Hovedstaden, 2005.

Den genetiske baggrund for øjenmisdannelserne mikroftalmi og anoftalmi

Laura Sønderberg Roos¹, Karen Grønsvov¹, Hanne Jensen² & Zeynep Tümer¹

Anoftalmi (AO) og mikroftalmi (MO) er sjældne medfødte øjenmisdannelser. AO betyder manglende udvikling af øjet, dvs. at øjenæblet tilsyneladende helt mangler. MO betyder, at øjet er abnormt lille (bilateralt eller unilateralt), definitionsmæssigt to standarddeviationer under den for alderen gennemsnitlige akselængde i orbita. Dette svarer til ca. 15 mm hos nyfødte og ca. 21 mm hos voksne [1].

Egentlig AO er formentlig ekstremt sjælden, og man taler om *klinisk* AO, når der ikke er et synligt øjenæble i orbita – ved histologisk undersøgelse vil der ofte kunne findes et rudimentært øjenæble, og der er således snarere tale om ekstrem MO.

Incidensen af AO/MO skønnes at være 1-2 pr. 10.000 levendefødte [2, 3]. AO/MO kan være en del af et syndrom (syndromisk AO/MO, ca. en tredjedel af tilfældene), hvor der findes øvrige medfødte misdannelser/træk som for eksempel andre okulære misdannelser, læbe-gane-spalte, hjertemisdannelser, epilepsi eller mental retardering.

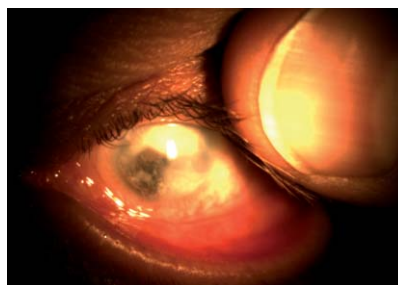
I to tredjedele af tilfældene findes der ikke andre misdannelser end det underudviklede øje (isoleret AO/MO) [4]. AO/MO forekommer oftest sporadisk, men der er observeret flere familiære tilfælde, her-

iblandt familier med både tilsyneladende autosomal dominant og autosomal recessiv arvegang og familier med X-bunden arvegang [5-7].

Formålet med denne artikel er at give et overblik over øjenmisdannelserne AO/MO med særligt fokus på misdannelsernes genetiske baggrund. Dermed gives der dels bedre forudsætninger for at lægge en genetisk udredningsstrategi af patienter med AO/MO, dels illustreres strategierne ved identifikation af nye kandidatgener i øjets udvikling.

KLINISK INDELING AF ANOFTALMI OG MIKROFTALMI

Det er ikke relevant i forhold til den genetiske udredning at opdele patienterne, efter om de har AO eller



Patient med mikroftalmi.

STATUSARTIKEL

- 1) Center for Applied Human Molecular Genetics, Kennedy Centret
- 2) Øjenklinikken, Kennedy Centret