

Forsinket diagnose reduserer overlevelse av hode- og halskreft

*Årsaker til og betydningen av forsinket diagnose
av hode- og halskreft – en litteraturstudie*

Magne Martin Røkkum



Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin,

UNIVERSITETET I OSLO

28. september 2011

Årsaker til og betydningen av forsinket diagnose ved hode- og halskreft.

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin, Universitetet i Oslo.

Skrevet av Magne Martin Røkkum, kull H06

Fagområde: Øre-nese-halssykdommer

Veileder: Prof. dr. med. Morten Boysen

Innhold

1. <u>Abstrakt</u>	s. 4
2. <u>Forord</u>	s. 5
3. <u>Innledning</u>	s. 6
4. <u>Material og metode</u>	s. 9
5. <u>Resultat</u>	s. 11
6. <u>Diskusjon</u>	s. 22
7. <u>Konklusjon</u>	s. 25
8. <u>Etterord</u>	s. 27
9. <u>Referanser</u>	s. 28

1. Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine the causes and impacts of diagnostic delay in head and neck cancer.

Material and methods: A search was conducted to identify studies that described the association between diagnostic delay in head and neck cancer and prognosis. Studies were assessed with checklists for evaluation of scientific literature, published by The Norwegian Knowledge Centre for Health Services, and graded according to The Health Technology Assessment. A total of 30 relevant studies were analyzed. Causes of early and delayed diagnosis and impacts of delayed diagnosis were extracted and the results were sorted accordingly.

Results: Inadequate medical examination, comorbidity, being a non-smoker, female gender, omitting yearly dentist's appointment, being overlooked at initial doctor's visit and being of a low socio-economic status are associated with delayed diagnosis. Some studies have also shown that diagnostic delay reduces survival. Delayed radiation therapy is also associated with poor local control of the cancer.

Conclusion: Diagnostic delay is associated with reduced survival. In particular, general practitioners should be aware of the condition's initial symptoms and they should make sure not to overlook them. Too many patients have been treated with antibiotics by doctors who have misinterpreted cancer symptoms.

2. Forord

Prof. Boysen har i sitt 30 år lange virke som hode- og halskirurg sett utallige pasienter hvor en kreftdiagnose ble forsinket. En rekke ganger har han opplevd at kreftpasienter kom sent til behandling fordi legene pasienten hadde henvendt seg til ikke tenkte på en alvorlig sykdom eller hadde oppfattet tilstanden som en infeksjon(1) og foreskrevet antibiotika. Noen ganger har nok den kliniske undersøkelse vært mangelfull. Ikke bare allmennleger bidrar til forsinket diagnose, også tannleger og spesialister (prof. Boysen har selv vært sakkyndig flere ganger). Det er mange årsaker som pasienten selv kan holdes ansvarlig for, andre ikke. Noen svulster er i tidlig fase symptomfattige. Noen pasienter skjønner ikke alvorret. Misbrukere neglisjerer symptomene. Stadium er en spesielt viktig prognostisk faktor for hode- og halskreft(2;3). 5-års overlevelse hos pasienter med mucosal hode- og halskreft synker fra 90 % hos dem som diagnostiseres med et stadium I cancer til 60 % hos dem diagnostisert med stadium III cancer og til 4 % hos dem med en stadium IVc(2). Pasienter som diagnostiseres med kreft i avansert stadium har en redusert mulighet til å overleve, og avhengig av tumors lokalisasjon må pasientene ofte gjennomgå disfigurerende og sosialt invalidiserende behandling(4).

Vår hypotese er at jo lenger en svulst får vokse i fred og ro, desto større blir den og med større svulst følger dårligere prognose.

3. Innledning

I Norge oppstår det årlig ca. 650(6) nye tilfeller av hode- og halskreft. I litteraturen er det begrepet "diagnostic delay" som brukes om årsakene til forsinket diagnose. Omtrent 4 % av alle kreftpasienter har hode- og halskreft (engelsk forkortelse: HNC – Head and Neck Cancer). Prevalensen av HNC har økt de siste 20 – 30 årene(7).

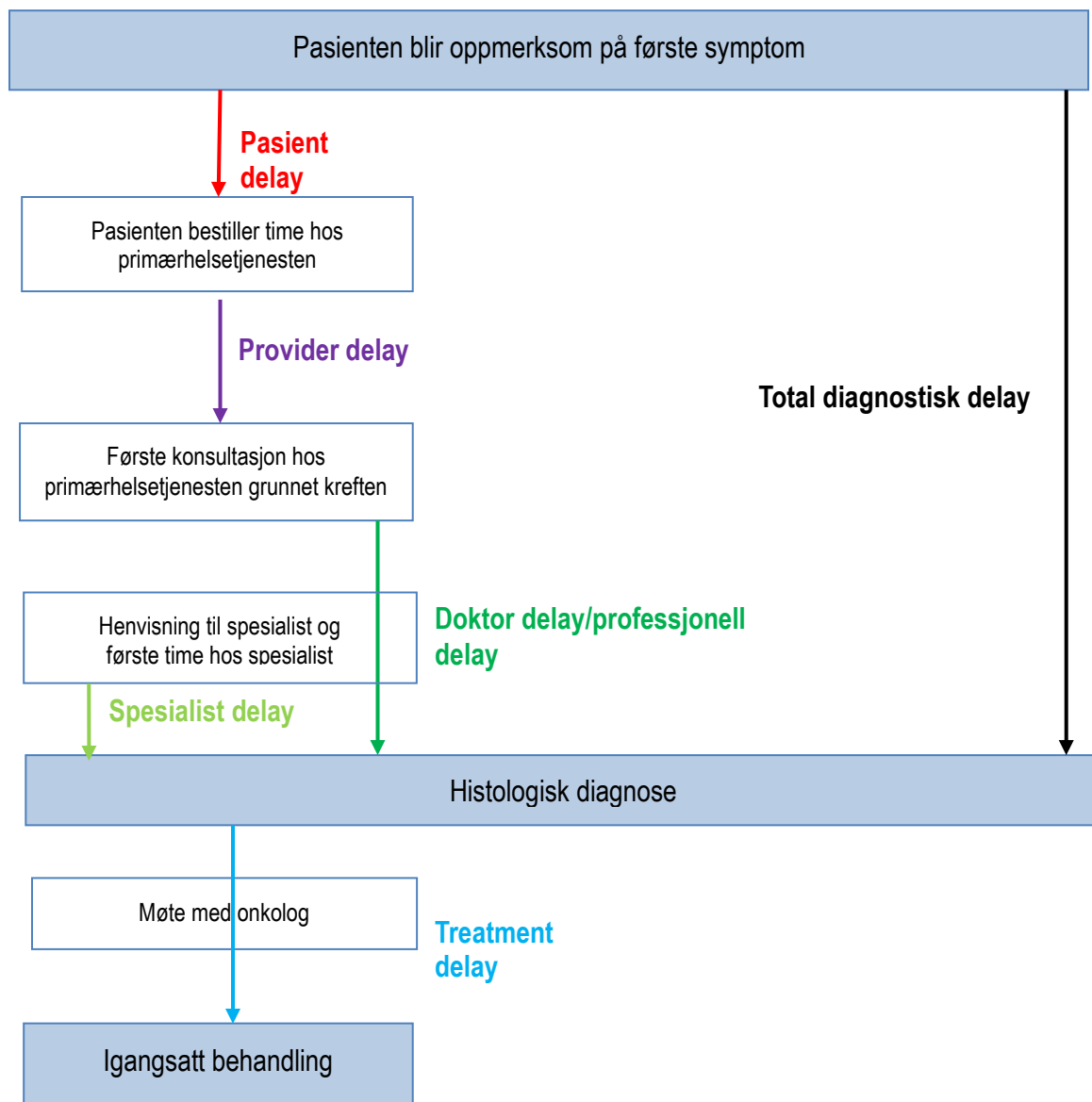
Målet med denne litteraturstudien er å finne flest mulige årsaker til forsinket diagnose ved hode- og halskreft, og se på årsakenes betydning for prognosen. Det har ført fram til problemstillingen: Hvilke årsaker finnes til forsinket diagnose, og har de noen prognostisk betydning for hode- og halskreft?

Hva er diagnostisk delay?

I begrepet diagnostisk delay ligger det at diagnosen kunne vært stilt før. I litteraturen finnes det mange forskjellige varianter eller definisjoner av delay. Pasient delay er tiden fra første symptom til første kontakt med helsevesenet grunnet symptomet. Planleggings delay er tiden fra avtale om time er gjort til konsultasjonen hos helsepersonell. Provider eller profesjonell delay brukes begge om tiden fra første konsultasjon hos helsepersonell til sikker diagnose. Total diagnostisk delay inkluderer tiden fra pasienten merker det første symptomet til sikker diagnose er stilt(8). I tillegg brukes andre begreper som spesialist delay om tiden det tar fra henvisningen er sendt fra primærhelsetjenesten til man får time hos spesialist. Post Operativ Radiation Terapy (PORT) delay brukes om ventetiden på strålebehandling postoperativt. Noen studier tar også for seg treatment delay som er ventetiden fra pasienten har fått stilt sin diagnose hos onkolog til behandling (kirurgi eller stråling) er påbegynt.

Et av problemene med forsinkelse er å definere når den oppstår. Man må regne med litt ventetid før man får time hos fastlegen, men når går det fra å være ventetid til å kunne oppfattes som forsinkelse? Det er også vanlig å måtte vente noe tid på å få time hos ØNH-spesialist. Hvor lang tid skal man akseptere å vente før det er snakk om forsinkelse? I studier som har sett på delay er det vanligste at forsinkelse på over tre måneder defineres som delay. Figur 1 fremstiller forskjellige typer delay.

Figur 1 Oversikt over forskjellige aktører ved forsinket diagnose



Hva menes med hode- og halskreft?

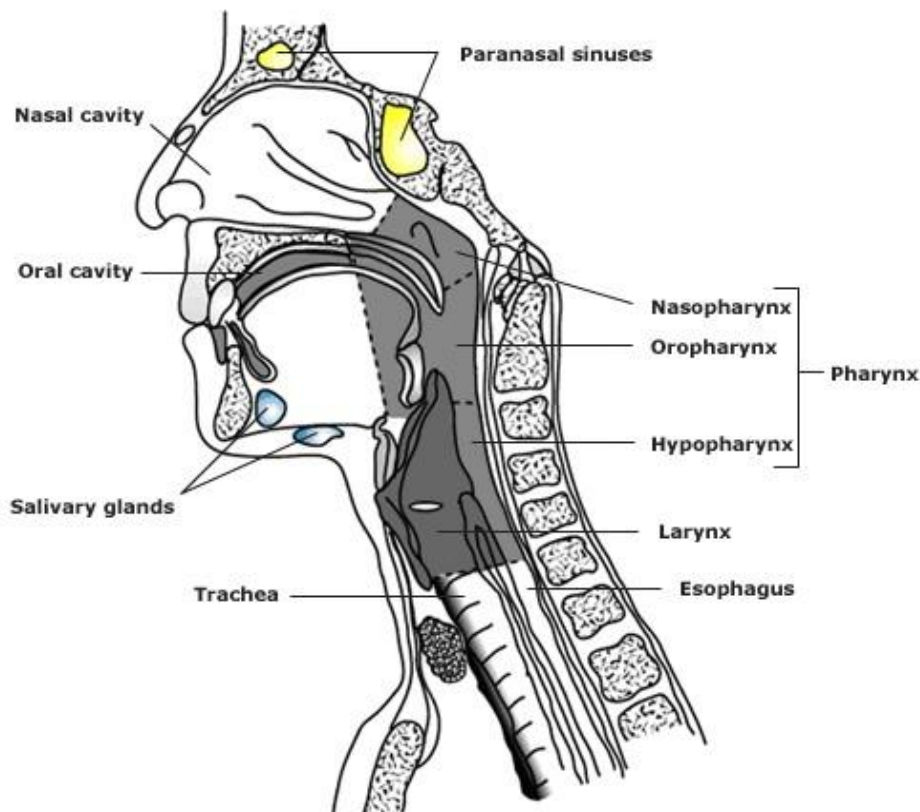
Hode- og halskreft kan oppstå i mange strukturer og lokalisasjoner innenfor hode- og halsregionen. Denne regionen er inndelt i fem undergrupper som krefttypene klassifiseres ut fra (Figur 2)(9):

1. Cavum oris: inkluderer lepper, munnslimhinnen, fremre del av tungen, gulvet i munnen, den harde gane, øvre gingiva, nedre gingiva og det retromolare trigonium
2. Pharynx: inndelt i nasopharynx, oropharynx og hypopharynx
3. Larynx: inkluderer stemmebåndene og epiglottis

4. Cavum nasi og paranasale sinuser: inkluderer sinus maxillaris, sinus ethmoideus, sinus sphenoides og sinus frontalis
5. De store spyttkjertlene (gl. parotis, submandibularis og sublingualis) og de små spyttkjertlene (submucøst i munn, øvre aerodigestive tract, inkludert cavum oris (spesielt ganen), paranasale sinuser, larynx og pharynx).

Hode- og halsregionen består av mange forskjellige strukturer og celletyper: plateepitel, kjertelstrukturer (spyttkjertler, thyreoidea, parathyreoidea), sinuser, bein, brusk, muskler, nerver, kar og lymfestrukturer. Tilsvarende har de forskjellige krefttypene en stor histologisk variasjon. Verdens Helseorganisasjons klassifisering av tumorer i cavum nasi og paranasale sinuser er på over 50 tumortyper alene. Til tross for det har den største delen av hode- og halskrefttilfellene sitt opphav i plateepitelceller.

Anatomy of the head and neck



Figur 2 Hode og halsens anatomi (tegning hentet fra http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F16851&topicKey=ONC%2F3398&source=see_link&utdPopup=true).

4. Material og metode

Det ble utført et systematisk søk i PubMed den 24.8.2011. Søkestragiene som ble brukt var:

- “delay OR diagnostic delay OR delayed diagnosis AND head and neck cancer”.
- “head and neck cancer AND diagnostic delay OR delayed diagnosis OR prognosis”
- “head and neck cancer AND tumor doubling time”

Begrensinger i søket var engelskspråklige artikler som omhandlet mennesker, som var elektronisk tilgjengelig ved Universitetet i Oslo/Oslo Universitetssykehus, og som hadde søkeordene i enten tittel eller abstrakt. Tidsperioden var ubegrenset. Dette ga 193 treff. Titlene og abstraktene fra de 193 artiklene ble vurdert ut fra deres relevans til problemstillingen, altså om de beskrev årsaker til forsinket diagnose. 145 artikler ble forkastet og 48 ble inkludert i studien.

I tillegg ble det gjort et systematisk søk i PubMed etter reviews. Søkeprosedyren var den samme som ovenfor, men kravet om at søkeordene måtte finne sted i tittel eller abstrakt ble fjernet. Man fikk da 143 treff. Etter vurdering av tittelen og abstraktet relevans til problemstillingen ble 132 artikler forkastet og 11 artikler inkludert.

Det var overlapping mellom første og andre søk på 5 artikler. Til sammen gjensto 54 artikler som ble vurdert med sjekklister for vurdering av vitenskapelig litteratur fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten(10). Etter vurderingen ble artiklene klassifisert i utfra kvalitet og evidensnivå i henhold til kriteriene som benyttes ved medisinsk metodevurdering(11) (Tabell 1):

Nivå	Studietyper og studiekvalitet
1++	Meget god meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT som har meget liten risiko for bias.
1+	Vel gjennomført meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT med liten risiko for bias.
1-	Meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT med stor risiko for bias.
2++	Meget god systematisk oversikt av pasient-kontroll- eller kohortstudier, eller meget god pasient-kontroll- eller kohortstudie med meget liten risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet og en høy sannsynlighet for at sammenhengen er reell.
2+	Godt gjennomført pasient-kontroll- eller kohortstudie med liten risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet og en moderat sannsynlighet for at sammenhengen er reell.
2-	Pasient-kontroll- eller kohortstudie med høy risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet og en signifikant risiko for at sammenhengen er reell.
3	Ikke-kontrollerte studier (med et element av sammenlikning til stede); registerstudier, pasientserier.
4	Ekspertuttalelser, deskriptive studier, kasuistikker.

Tabell 1 Studietyper og studiekvalitet

Av etiske grunner er forsinket diagnosesetting umulig å studere ved bruk av randomiserte kontrollerte studier (RCT)(12). Derfor finnes det heller ingen studier av den typen. Etter gjennomgang av de 54 artiklene med sjekklisene, ble 24 artikler forkastet. Ni artikler var av

for dårlig kvalitet til å kunne inkluderes(13-21), sju artikler handlet ikke om diagnostisk delay(22-28), fire artikler var eldre enn 10 år(29-32) og fire artikler var ikke elektronisk tilgjengelig(33-36). For å akseptere en artikkel ble det stilt krav om de måtte fall inn under nivå 1 til 2- i Tabell 1.

5. Resultat

30 artikler passet til inklusjonskriteriene og ble godkjent etter gjennomgang med sjekklister fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Ved gjennomgang av artiklene ble det funnet mange årsaker til forsinket diagnose ved hode og halskreft. Disse er presentert med signifikansmål i Tabell 8. Faktorer som hadde noe å si for betydningen av forsinket diagnose er samlet i Tabell 10.

Årsaker til forsinket diagnose

Kunnskap blant allmennleger som årsak til forsinket diagnose

Fles et al. (2010) (37) utførte en spørreskjemaundersøkelse for å vurdere kunnskapen om nasopharyngeal cancer blant allmennleger. På spørsmål om de kunne liste opp tidlige symptomer på NPC ga deltakerne i median 4,2 svar. 51 % av disse var feil. Av de 106 deltakerne kunne bare 20 nevne fire eller flere riktige NPC-symptomer. 66 % av deltakerne kunne to riktige symptomer. Kunnskapen om risikofaktorer ble også undersøkt. Totalt ble de gitt 328 svar. Av dem var kun 36 % risikofaktorer ved NPC. Studien antyder at mangel på basiskunnskap om NCP kan være en årsak til sen diagnostisering.

HNC-pasienter venter lenger med å oppsøke lege

Baughan et al. (2009) (38) samlet informasjon om 7430 pasienter (273 HNC-pasienter) fra 540 allmennleger i Skottland. Denne studien viste at tiden det tok for å oppsøke allmennlege varierte i forhold til hvor tumor var lokalisert. Pasienter med hode- og halskreft brukte lengst tid på å oppsøke allmennlege (median 30 dager, range 10 – 64 dager). De med malignt melanom (median 26 dager, range 1 – 70) og colorectal cancer (median 21 dager, range 2 – 61) var også trege med å oppsøke allmennlege for sine symptomer. For prostata cancer, colorectalcancer, melanom og hode- og halskreft ventet 25 % av pasientene ventet 2 måneder eller mer før de kontaktet allmennlegen for sykdommens første symptom. Forfatterne oppsummerer at lite forskning er gjort på hvorfor pasienter utsetter å gå til legen for råd eller henvisning. De mener at mange pasienter ikke er klar over de vanlige symptomer og tegn som tyde på en kreftdiagnose.

De pasientene som raskest tok kontakt med allmennlege etter første symptom var pasienter med blærekreft (median 2 dager), leukemi (4 dager), cervikal cancer (6,5 dager) og brystkreft (7 dager). Tiden det tok å henvise hode- og halskreftpasienter (median 4 dager) var blant de korteste i studien. Henvisning av brystkreft (median 1 dag) og malignt melanom (median 2 dager) gikk raskere, mens henvisning lungekreft og prostatakreft tok lengst tid (median 11 dager for begge krefttyper).

Forfatterens oppfatning var at en av de viktigste faktorene som bestemmer hvor lang tid som går før diagnosen stilles, er hvilken prioritering allmennlegen gir henvisningen. I studien

sorterte man henvisningene som akutt, haster, rutine eller annet (snart eller henvisning til privat sykehus). Det viste seg at brystkreft og lungekreft oftere ble henvist som "haster" enn colorectal cancer og prostatakreft. For disse fire vanligste krefttypene tok det betydelig lenger tid å få en spesialistvurdering hvis pasienten var henvist som "rutine" sammenlignet med "haster" (Tabell 2).

Diagnose	Hastegrad (median)	Rutine (median)	Haster (median)
Brystkreft		22	14
Colorectal cancer		40,5	15
Lungekreft		28	11
Prostatakreft		32	17

Tabell 2 Forskjell i ventetid (dager) på spesialistvurdering sett i sammenheng med henvisningens hastegrad

Allmennlegene ble også invitert til å kommentere hver pasients vei til diagnose. Mange av dem ville gitt henvisningen en annen hastegrad hvis de skulle ha gjort det på nytt, men det hyppigste svaret var at pasienten ikke hadde de klassiske symptomer og tegn beskrevet i henvisningsretningslinjene for kreft. Forfatterne henviser til en studie som fant at henvisningsretningslinjene for lungekreft favoriserte pasienter med langtkommet sykdom, og det motsatte for pasienter med tidlige symptomer.

Denne studien ble først gjort i 2005 – 2006 og deretter på nytt i 2006 – 2007. I den siste studien ble mange flere pasienter henvist med høyere hastegrad enn i den første. Disse dataene er ennå ikke analysert, men reflekterer en økende bevissthet i forhold til betydningen av riktig vurdering av henvisningens hastegrad.

Comorbiditet som årsak til forsinket diagnose

Teppo et al. (2009)(39) undersøkte om comorbiditet har noen sammenheng med forsinket diagnose. Comorbiditetsstatus ble målt ut fra Charlson comorbidity index (score 0 = no comorbidity, score 1-2 = modest comorbidity, score 3 or over = high comorbidity). Hos pasienter med larynxkreft og høy comorbiditet fant man en profesjonell forsinkelse på ≥ 1 år i 42 % av tilfellene (5/12), sammenlignet med 7 % (6/81) hos pasienter med ingen eller liten comorbiditet ($p=0,001$). Pasienter med tungekraft og høy comorbiditet hadde en median pasientforsinkelse på 12 måneder sammenlignet med 3 måneder hos dem med liten eller ingen comorbiditet ($p=0,002$). Ved pharynxkreft fant man ingen statistisk signifikant assosiasjon mellom comorbiditet og forsinket diagnose. Verken comorbiditetsstatus, pasient- eller profesjonell årsak til forsinket diagnose hadde noen innvirkning på klinisk stadium ved diagnose av de tre HNC-typer som ble studert. Derimot viste det seg at høy comorbiditetsstatus, langtkommen kreft (III - IV) og lang profesjonell forsinkelse (≥ 6 måneder) hver for seg var signifikante faktorer når det gjaldt både total (p -verdier henholdsvis $<0,001$, $0,001$ og $0,001$) og sykdomsspesifikk overlevelse (p -verdier henholdsvis $0,019$, $0,009$ og $0,003$). Ved tungekraft var bare kreft i stadium III – IV av prognostisk

signifikans. Ved pharynxkreft var alder >65 år i tillegg til langtkommen kreft en prediktor for overlevelse. Disse funnene blir omtalt av Palerie et al. (2010) i en systematisk oversikt(40).

Risikofaktorer: kvinne, initial behandling vs. henvisning, ikke årlige tannlegebesøk og ikke-røyker

Yo et al.(41) fant at det å være kvinne, å bli behandlet (f. eks. med antibiotika) ved første besøk for kreftsymptom i stedet for henvisning med en gang, å ikke gå til tannlegen årlig og ikke røyke var risikofaktorer for pasient, profesjonell eller forsinket diagnose i Japan (Tabell 3). Koivunen et al. (2001)(1) fant også at røykere hadde mindre profesjonelt forsinket diagnose enn ikke-røykere ($p=0,01$).

	Median forsinkelse(uker)	Range (uker)	Mean forsinkelse(uker)	± (uker)
Patient forsinkelse	4,5	0,5 - 352	21,7	51,7
Profesjonell forsinkelse	11,8	1 - 156	21,4	27,5
Total forsinkelse	22,5	2,5 - 364	43,1	61,9

Tabell 3 Median og gjennomsnittlig forsinkelse funnet av Yo et al. 2008

Har alkohol og tobakk en rolle ved diagnostisk delay?

Brouha et al. (2005) (42) fant at høyt alkoholforbruk var en risikofaktor for økt pasient delay ($p=0,04$; OR 1,8; 95 % CI 1,0-3,1). Høyt alkoholforbruk ($p=0,01$; OR 2,0; 95 % CI 1,2-3,6) og stort tobakksforbruk ($p=0,03$; OR 3,1; 95 % CI 1,1-8,4) var begge risikofaktorer for stor tumor (T3-T4) ved diagnostidspunktet.

Delay og alternativ medisin ved hode- og halskreft

Tre artikler tok for seg delay og alternativ medisin ved hode- og halskreft. Kato et al. (2007) (43) samlet data fra 149 tilfeldige HNC-pasienter, som ble tilsendt spørreskjema om bruk av Complementary Alternative Medicine (CAM). 79 % av disse brukte minst en form for CAM. Den vanligste var spirituelle behandlingsmetoder (over 66 %), vitaminer/urter (40 %) og bevegelse eller fysisk terapi (36 %). Verken alder eller kjønn var assosiert med bruk av CAM. Den største brukergruppen av CAM var pasienter med årlig over \$50,000 ($p=0,046$). Tiden det tok å igangsette konvensjonell kreftbehandling ble ikke signifikant forlenget om pasienten først hadde brukt CAM ($p=0,209$).

Davis et al. (2006)(44) tok for seg bruken av CAM og alternativ medisin. Det ble samlet data blant tidligere amerikanske soldater (US veterans) med hode- og halskreft. Pasienter som hadde brukt alternativ medisin, hadde en signifikant forsinkelse fra diagnose til behandling med 22 dager sammenlignet med dem som ikke brukte alternativ medisin ($p=0,05$).

Amin et al. (2008)(15) presenterte tre kasuistikker. En kvinne på 37 år kom til sykehuset med en liten T1N0 anterior tungelesjon. Biopsi bekreftet at det dreide seg om et

plateepitelcarcinom. Pasienten motsatte seg kirurgisk behandling og oppsøkte i stedet en alternativ behandler. Flere måneder senere kom hun tilbake til sykehuset med en T3N2c lesjon. Hun ble forsøkt behandlet med radikal kirurgi, men døde grunnet metastaser etter kort tid. De to andre eksemplene er av lignende karakter. Disse ekstreme eksemplene man ikke kan trekke noen konklusjoner fra.

Delay grunnet økt ventetid fra onkologisk konsultasjon til behandling.

Goldstein et al. (2007)(45) sammenlignet en kohort fra 1995 (n=45) med en fra 2005 (n=40) i Canada. De fant en statistisk signifikant økning i ventetiden fra konsultasjonen med onkolog til behandlingen ble igangsatt (37 dager i 2005 mot 25 dager i 1995, p=0,002).

Tumor vokser mellom diagnose og strålebehandling av hode- og halskreft

Jensen et al. (2007) (46) så på hvordan tidsintervallet mellom diagnose og behandling påvirket tumor (n=61). Median tidsintervall mellom diagnostisk CT/MR-undersøkelse og CT tatt for å planlegge behandlingen var 28 dager (5 – 95 dager). 38 pasienter (62 %) viste en målbar forandring i tumors volum (primærtumor og regionale lymfeknuter). Median vekst var på 46 % (6 – 465). Økningen i volum var avhengig av intervallet mellom de to billedundersøkelsene. Tallene fra studien er presentert i Tabell 4.

Tidsintervall (dager)	n	Volumøkning (%)
0-14	12	4 (33)
15-28	19	13 (68)
>28	30	21 (70)
Alle	61	62 (62)

Tabell 4 Tidsintervaller og økning i tumorvolum(46)

Økningen i tumorvolum sto signifikant i sammenheng med tid og histologisk differensiering (p=0,003), men viste ingen sammenheng med lokalisasjon (p=0,58) eller initial størrelse (p=0,81). For alle pasientene i studien var «tumor volume doubling time» (TVD) median 99 dager, men for halvparten av pasientene med de raskest voksende tumorene var TVD kun 30 dager (15 – 41).

Tregere helsevesen i 2002 enn i 1992

Primdahl et al. (2005)(47) sammenlignet en kohort fra 1992 med en fra 2002. De fant at tiden fra første kontakt med helsevesenet til oppstart av behandling var signifikant lengre i 2002 enn i 1992 (median 70 mot 50 dager, p<0,001). Tiden brukt på diagnostikk var uforandret (median 18 mot 19 dager). Forberedelsestiden før behandlingsstart var signifikant lenger i 2002 (median 46 mot 31 dager, p<0,001). Tiden fra pasienten ble henvist til stråling til behandlingen var igangsatt var signifikant (p<0,001) lenger i 2002 (median 40 dager; 90 % percentil 25 – 50 dager) enn i 1992 (median 10 dager; 90 % percentil 13 – 33 dager).

Økte ventetider på diagnostikk etter omorganisering av ØNH-omsorgen i Stockholm

På 90-tallet ble det gjennomført store omorganiseringer av ØNH-omsorgen i Stockholm(12). Sharp et al. (2002) undersøkte følgene av dette. Pasienter fra tre perioder ble sammenlignet. Tiden fra første konsultasjon hos allmennlegen til henvisning var uendret. Tiden fra henvisning til pasienten fikk time hos ØNH-spesialist økte ($p<0,05$). Det gjorde også tiden ØNH-spesialisten brukte på å stille diagnose ($p<0,01$), tiden fra diagnose til kirurgisk behandling ($p<0,01$) og tiden fra første besøk hos allmennlege til behandlingsstart ($p<0,05$) (Tabell 5).

Tidsintervall	1994 Dager		1998 Dager		1998-1999 Dager		p- verdi
	median	range	median	range	median	range	
Fra første besøk hos lege til henvisning	0	0-1061	0	0-415	0	0-448	>0,05
Fra henvisning til første besøk hos ØNH-spesialist	6	0-235	10	0-431	10	0-174	<0,05
Fra første besøk hos ØNH-spesialist til diagnose	9	0-1825	20	0-944	22	0-1393	<0,01
Fra diagnose til behandlingsstart	34,5	0-103	28	0-114	30	0-161	>0,05
Fra diagnose til strålebehandling	34	0-103	29	7-114	33	11-161	>0,05
Fra diagnose til kirurgisk behandling	40	0-82	4	0-104	4	0-82	<0,01
Fra første besøk hos allmennlege til behandlingsstart	67	20-2945	79	20-1076	89	0-1436	<0,05

Tabell 5 Økte ventetider etter omorganisering av ØNH-omsorgen i Stockholm (12)

Glottiskreft er en risikofaktor for forsinket diagnose

Brouha et al. (2007) (48) fant at pharynxkreft ($p=0,00$; $OR=0,2$) og oralkreft ($p=0,00$; $OR=0,2$) hadde mindre spesialistforsinkelse enn glottiskreft. Brouha et al. (april 2005) (49) rapporterte signifikant lengre pasientforsinkelse ved glottistumor sammenlignet med de andre formene for larynxkreft ($p=0,000$). Til tross for det ble de fleste pasientene diagnostisert med en tumor i et tidlig stadium (T1 – T2). Grunnen var at symptomene fra glottistumorer oppsto raskere enn fra supraglottistumorer.

Heshet øker spesialist delay

Brouha et al. (2007) fant at heshet var assosiert med forlenget spesialistforsinkelse ($p=0,00$; $OR=5,9$) (48).

Vanlig symptom, sjelden tilstand

Alho et al. (2006) (50) undersøkte prevalensen av symptomer rapportert av pasienter med hode- og halskreft. 5646 pasienter fylte ut et skjema hvor de beskrev hvilke symptomer de søkte legehjelp for. Resultatene ble sammenlignet med en kohort på 221 pasienter som ble diagnostisert med kreft mellom 1986 og 1996. Initiale symptomer blant kreftpasientene og symptomene som førte til konsultasjon hos allmennlege er fremstilt i Tabell 6. I studieperioden ble 11 % av konsultasjonene hos allmennlege gjennomført på grunn av de

samme symptomene som kreftpasientene opplevde initialt. De fant også at hver allmennlege ville se et nytt tilfelle av hode- og halskreft i Finland hvert 22. år. Slik viste forfatterne at hode- og halskreft er en sjelden diagnose i allmennpraksis, men symptomene er vanlige (Tabell 6).

Primært symptom	Pasienter med HNC		Karakteristika for pasienter med HNC symptomer i primærhelsetjenesten (n=5646)					
	Ant.	%	Mann (%)	Ant.	%	Median alder	Mann	%
Heshet	61	28	-	24	0,4	35	8	33
Vondt i halsen	45	20	-	150	2,7	32	52	35
Forandring i tunga	24	11	-	4	0,1	13	1	25
Smerte i tunga	21	10	-	20	0,3	52	5	25
Kul på halsen	14	6	-	8	0,1	23	4	50
Dysphagi	6	3	-	5	0,1	52	2	40
Dyspnoe	5	2	-	69	1,2	55	29	42
Hoste (eller hemoptysis)	4	2	-	275	4,9	34	114	41
Generelle symptomer	2	1	-	62	1,1	56	25	40
Andre lokale symptomer	7	3	-	0	-	-	-	-
Urelaterte symptomer	32	15	-	0	-	-	-	-
Total	221	100	156 (71 %)	617	11	-	-	-

Tabell 6 HNC-symptomer i allmennpraksis(50)

Økt doktor forsinkelse blant pasienter som verken får henvisning eller oppfølging

Alho et al. (2006)(50) fant også at etter den første konsultasjonen med de 221 pasientene i kohorten (altså de som senere fikk en kreftdiagnose) ble 56 % (123) henvist med en gang, 24 % (53) fikk oppfølgingstime og 20 % (45) fikk verken henvisning eller oppfølgingstime. Doktorforsinkelsen var signifikant lengre blant dem som ble oversett sammenlignet med dem som fikk henvisning eller oppfølging med en gang (median [range] 137 dager [20-2256] versus 31 [2-706], $p < 0,001$).

Bakgrunnsfaktorer assosiert med forsinket diagnose

Det å bli oversett er assosiert med lav sosioøkonomisk status, kort symptomvarighet og for dårlig legeundersøkelse(50). Munck et al. (2005)(51) sammenlignet et offentlig og ett privat sykehus i San Francisco. De registrerte tiden fra diagnosetidspunkt til behandlingsstart, stråledose, antall behandlinger, varighet av behandling og 1 og 3 års overlevelse. Studien viste at pasientene ved det offentlige sykehuset kunne forvente lik, men signifikant forsinket behandling (Tabell 7). Pasienter med tonsillekreft hadde en signifikant redusert 3-årsoverlevelse ($p = 0,0175$). De fant ingen forskjell i stadium ved diagnosetidspunktet.

Lokalisasjon	Offentlig sykehus (dager)	Privat sykehus (dager)	p-verdi
Nasopharynx	56	34	0,0001
Tungebasis	66	31	0,0038
Tonsiller	70	40	0,0005

Tabell 7 Forskjell på behandlingsventetider(51)

Brouha et al. (2007) fant at spesialistforsinkelse ikke er assosiert med sosiodemografiske variabler (alder, kjønn, sivil status, det å bo alene eller sammen med andre eller inntekt)(48).

Psykologiske faktorer involvert i forsinket konsultasjon blant pasienter med HNC

To av artiklene handler om psykologiske faktorer involvert i forsinket diagnose ved hode- og halskreft (52;53). Rozniatowski et al. (2005) fant en signifikant forskjell når det gjaldt betydningen av samliv. Pasienter med små kreftlesjoner hadde en stabil familiesituasjon (gift, partner), mens pasienter med større lesjoner oftere var single, separerte, skilte, enker eller enkemenn. I gruppen med større lesjoner var det et signifikant antall pasienter som forsinket konsultasjonen med mer enn 3 måneder ($p=0,03$) sammenlignet med den første gruppen. De fant også at angst var signifikant relatert til det å ha små lesjoner ($p=0,0001$). Det var ingen signifikant sammenheng mellom forsinket diagnose og sosioøkonomisk status. I studien til Tromp et al. (2004) ventet 26 % av pasientene lenger enn tre måneder med å søke legehjelp. De rapporterte redusert optimisme ($p=0,0001$), generelt dårlig helse ($p=0,008$), mindre aktiv mestring ($p=0,019$) og mindre støttesøking som en metode for aktiv mestring ($p=0,017$) enn pasienter som søkte lege før tre måneder var gått. Det var en ikke-signifikant sammenheng mellom høyt alkoholforbruk og forsinket diagnose ($p=0,064$). Tromp et al. (desember 2005)(5) fant at blant pasientene med mer enn 3 måneder forsinket diagnose var det en høyere rapportering av external locus of control ($p<0,05$).

Pasientforsinkelse har ikke forandret seg de siste 40 årene

McGurk et al. (2005)(54) undersøkte om pasientforsinkelse har forandret seg fra 1960 til 1999. De sammenlignet en kohort fra 1960 med en fra 1999. Median pasientforsinkelse i begge tidsperiodene var 3 måneder. De fant også at ikke-hvit rase ($p=0,01$) og høygradig histologi ($p=0,002$) forutsa langtkommet kreft. De fant ingen sammenheng mellom forsinkelse og stadium ved diagnose ($p=0,8$) eller overlevelse ($p=0,63$).

Kan man i det hele tatt konkludere med noe som helst?

Scott et al. (2006) laget en systematisk oversikt for å evaluere den kunnskapen som finnes om faktorer som påvirker pasientforsinkelse ved kreft i cavum oris(55). De fant at det er en stor kunnskapsmangel på området. Den kunnskapen som finnes er for forskjellig til å kunne sammenlignes og inadekvat for å forklare pasientforsinkelse innen munnhulekreft. Forfatterne konkluderer med at det er stort behov for systematisk forskning av god kvalitet for å kunne si noe sikkert om faktorer som innvirker på pasientforsinkelse.

	Forfatter	OR	95 % CI	Median (dager)	Range (dager)	Pasient	Doktor	Spesialist	Behandling	Total forsinkelse
Comorbiditet	Teppo 2009			>365			0,001			
	ca larynx + høy comorb.									
	ca lingua + høy comorb.			365		0,002				
HNC pasienter venter lenger med å gå til lege	Baughan 2009			30	[10-64]					
Ikke utført speillaryngoskopi ved første us. hos prim.helsetj.	Teppo 2008				110		0,003			
Kvinne	Yo 2008									<0,01
Ikke-røyker	Yo 2008						<0,05			<0,01
	Koivunen 2001			61			0,01			
Initial behandling framfor henvisning med en gang	Yo 2008						<0,001			<0,01
Ikke årlig tannlege besøk	Yo 2008					<0,05	<0,01			
Bruk av alternativ medisin	Davis 2006			22		0,05				
Økt behandlingsventetid	Goldstein 2007								0,002	
	Jensen 2007								0,003	
Liten tumor (T1 - T2)	Brouha 2007	0,60						0,045		
Verken oppfølgingstime eller henvisning	Alho 2006			137	[20-2256]		0,001			
Ikke sosioøkonomisk status	Rozniatowski 2005			>92		0,03				
Gift/ partner	Rozniatowski 2005			>92		0,0001				
Redusert optimisme	Tromp 2004			>92		0,008				
Mener egen helse er dårlig	Tromp 2004			>92						
Mindre aktiv mestring	Tromp jul 2005	0,86	[0,77-0,97]							
	Tromp 2004			>92		0,017				
Høyt alkoholforbruk	Brouha mai 2005	1,8	[1,0-3,1]			0,04				
Behandling på offentlig sykehus/ sosioøkonomisk status	Munck 2005								0,0001	
	ca. nasopharynx								0,0038	
	Kreft i tungebasis								0,0005	
	Tonsillekreft									
	Teppo 2003			>92		0,009				
Tregere helsevesen	Primdahl 2005								0,001	0,001
External locus of control	Tromp des 2005			>92		<0,05				
Omorganisering av helsevesenet	Sharp 2002								0,01	0,05
Glottiskreft	Brouha 2005					0,00				
Stemmeforandring	Tromp okt. 2005	2,30	[1,1-4,8]							

Tabell 8 Årsaker til forsinket diagnose

Betydningen av forsinket diagnose

Ingen klar sammenheng mellom diagnostisk delay og stadium ved diagnose

I 2009 ble det publisert en systematisk oversikt (4) hvor forfatterne prøvde å finne en sammenheng mellom delay og stadium ved diagnosetidspunktet for alle typer hode- og halskreft. Dette viste seg å være vanskelig. De 27 studiene som ble funnet hadde stor variasjon i hvilke typer kreft de omhandlet, hvilken type forsinkelse som var registrert og hvordan forsinkelse var målt. Derfor kunne ikke studiene gi et konsistent bilde av sammenhengen mellom forsinket diagnose og stadium ved diagnosetidspunkt. Forfatterne trakk likevel frem som et interessant og repeterende funn i fem av artiklene at forsinkelse sa noe om overlevelse, og at forsinket behandling er assosiert med dårligere sykdomskontroll.

Diagnostisk delay har prognostisk signifikans for larynxcancer

Teppo og Alho (2008)(56) fant at både pasient- og profesjonell forsinkelse var signifikant lengre ved larynxcancer enn ved pharynx- og tungekraft. De fant også at en pasientforsinkelse på mer enn 3 måneder og en profesjonell forsinkelse på mer enn 6 måned hadde signifikant betydning for overlevelsen (Tabell 9).

Larynx cancer	Tid (mnd)	Overlevelse (mnd)	p-verdi
Pasientforsinkelse	< 3	48	0,039
	> 3	43	
Profesjonell forsinkelse	< 6	22	<0,001
	> 6	17	

Tabell 9 Forskjell på overlevelse med og uten forsinkelse ved larynxcancer(56)

Koivunen et al. (2001) fant at en pasientforsinkelse på mindre enn to måneder medførte en signifikant bedre overlevelse enn en pasientforsinkelse på mer enn to måneder når det gjaldt kreft i oropharynx ($p=0,008$) og nasopharynx ($p=0,03$), men ikke når det gjaldt kreft i hypopharynx ($p=0,56$) (1).

Forsinket oppstart av strålebehandling påvirker local recurrence rate (LRR)

En systematisk oversikt av Huang et al. (2003)(57) fant at 5-års LRR var signifikant høyere blant ca. mammae pasienter som fikk adjuvant strålebehandling senere enn 8 uker etter operasjon sammenlignet med dem som ble behandlet innen 8 uker etter kirurgi (OR =1,62; 95 % CI [1,21-2,16]). Analysen viste også at LRR var signifikant høyere blant HNC-pasienter som fikk postoperativ strålebehandling senere enn 6 uker etter kirurgi sammenlignet med dem som fikk behandling innen 6 uker etter kirurgi (OR =2,89; 95 % CI [1,60-5,21]). De fant lite bevis for virkningen av forsinket strålebehandling på risikoen for metastaser og langtids-overlevelse. De var ingen signifikant sammenheng mellom forsinket primær stråling og lokal kontroll. Mackillop (2007)(58) har gått gjennom store deler av litteraturen om forsinket strålebehandling. Han fant ingen bevis for at forsinket behandling er uten risiko, og konkluderer med at ventetiden på strålebehandling bør være så kort som mulig. León et al.

(2003)(59) fant i sin studie ingen sammenheng mellom forsinket oppstart av strålebehandling og lokal kontroll eller overlevelse.

Profesjonell diagnostisk forsinkelse er avgjørende for overlevelse

Teppo et al. (2003)(60) fant at pasientforsinkelse på 3 måneder eller mer oppsto signifikant oftere blant pasienter med lavere sosioøkonomisk status ($p=0,009$). Funnet var ikke relatert til andre pasientkarakteristika (alder, kjønn, røykevaner, bosted (i byen eller på landet) eller tilstedeværelse av kronisk sykdom). Pasientforsinkelse på tre måneder eller mer var ikke relatert til overlevelse for verken glottiskreft ($p=0,28$) eller supraglottiskreft ($p=0,21$), og heller ikke til stadium ($p=0,58$ for glottis- og $p=0,08$ for supraglottiskreft). Profesjonell forsinkelse på mer enn 12 måneder var signifikant assosiert med overlevelse ($p=0,05$). Forskjellen var spesielt tydelig ved glottiskreft der 5-års sykdomsspesifikk overlevelseshastighet sank fra 95 til 55 % ved profesjonell forsinkelse på 12 måneder eller mer ($p=0,008$).

Alho et al. (2006) (50) fant at pasienter som ble oversett ved det initiale legebesøket hadde signifikant kortere tid fra diagnose til sykdomsrelatert død enn pasienter som ble henvist eller fikk oppfølgingstid (justert Hazard Ratio etter 3 år 1,80 [95 % CI 1,03 – 3,45]). Den økte risikoen gjaldt bare pasienter med tunge- eller glottiskreft.

Følge av delay	Forfatter	Tid (mnd.)	Overlevelse (mnd.)	p-verdi	Hazard Ratio [95 % CI] etter 3 år
Larynx cancer	Teppo; Alho (2008)				
	Pasient delay	< 3	48	0,04	
		> 3	43		
	Profesjonell delay	< 6	22	<0,001	
		> 6	17		
HNC	Teppo; Alho 2009				
	Høy comorbiditesstatus			<0,001	
	Stage III-IV			0,001	
	Lang profesjonell forsinkelse	≥6		0,001	
Tunge og glottiskreft	Alho 2006				
	Oversett (ikke henvist eller fulgt opp)				1,80 [1,03 – 3,45]
	Teppo et al. (2003)				
	Profesjonell forsinkelse	≥12		0,008	

Tabell 10 Betydningen av forsinket diagnose

Årsaker til tidlig diagnose

Kul på halsen reduserer pasientforsinkelse

Koivunen et al. (2001) (1) fant at HNC-pasienter som kjente en kul på halsen raskere oppsøkte lege enn HNC-pasienter med andre initiale symptomer ($p=0,04$). Profesjonell forsinkelse var signifikant kortere for kreft i oropharynx sammenlignet med kreft i nasopharynx og hypopharynx (0,9 måneder versus henholdsvis 1,9 måneder og 1,6 måneder; $p=0,04$). Teppo et al. (2003)(60) fant også at HNC-pasienter søkte lege raskere hvis det initiale symptomet var kul på halsen sammenlignet med andre symptomer ($p=0,005$).

Speillaryngoskopi hos allmennlegen reduserer profesjonell forsinkelse

En finsk studie(56) fant at i 66 % av de initiale undersøkelsene av larynxkreftpasienter i primærhelsetjenesten ble det utført speil-laryngoskopi. Profesjonell årsak til forsinket diagnose var i disse tilfellene signifikant redusert (median profesjonell forsinkelse 1,7 måneder versus 3,6 måneder blant dem som ikke ble undersøkt med speil-laryngoskopi, $p=0,003$).

Stor tumor, høyt alkoholforbruk kombinert med røyking, sår hals og synlig lesjon

Brouha et al. (2007) (48) så på risikofaktorer for spesialistforsinkelse blant 306 pasienter med larynxkreft, pharynxkreft eller kreft i cavum oris i Nederland. Store (T3 – T4) tumorer var assosiert med signifikant mindre spesialistforsinkelse enn små (T1 – T2) tumorer ($p=0,045$, Odds Ratio (OR)=0,6). Høyt alkoholforbruk kombinert med røyking ($p=0,005$; OR=0,3), sår hals ($p=0,02$; OR=0,4) eller forekomst av en lesjon ($p=0,03$; OR=0,2) viste seg å redusere den diagnostiske perioden. Varigheten av den diagnostiske prosessen var median 14 dager (range 0 – 570 dager).

Hva avgjør om pasienten kommer tilbake når symptomene ikke forsvinner?

Tromp et al. (2005)(61) har sett på hvilke faktorer som bidrar til pasient delay blant HNC-pasienter. 53 % av studiedeltakerne fikk verken oppfølging eller henvisning. Halvparten av dem hadde en median forsinkelse på 3 uker før de kom tilbake ($n=78$). 10 % av dem som verken fikk oppfølging eller henvisning ventet mer enn fire måneder før de kontaktet lege igjen. Pasienter som hadde kunnskap om HNC (OR 0,38 95 % CI [0,18-0,80]) eller som mistenkte at det kunne dreie seg om kreft (OR 0,14 95 % CI [0,03-0,67]), kom raskere tilbake til legen enn dem som ikke hadde kunnskap om HNC eller ikke mistenkte kreft. Pasienter som søkte støtte som mestringsstrategi, kom også raskere tilbake for sine kreftsymptomer (OR 0,86 95 % CI [0,77-0,97]). I de tilfellene hvor stemmeforandring hadde vært første symptom var det en signifikant delay (OR 2,3 95 % CI [1,1-4,8]).

Tromp et al. (desember 2005)(5) fant i en annen studie at jo høyere en pasientens kunnskap om HNC var, desto mindre var sannsynligheten for delay (OR 0,55; $p=0,01$; CI 0,35-0,87).

6. Diskusjon

Sjelden tilstand, vanlige symptomer

Hode- og halskreft er en sjelden tilstand i primærhelsetjenesten og kreften presenterer seg med vanlige symptomer som heshet eller vondt i halsen (50). En allmennlege vil i gjennomsnitt ville komme over to nye tilfeller i løpet av hele sin tid som yrkesaktiv (50). Derfor er det viktig å være klar over tilstanden og gjøre en grundig undersøkelse når dette er indikert. Hvis befolkningen hadde vært like oppmerksom på symptomer på hode- og halskreft som på brystkreft eller føflekkreft, hadde de nok kommet raskere til behandling. Svulstene er ofte symptomfattige i tidlig fase, og kan lett forveksles med forkjølelse eller bihulebetennelse. To nederlandske studier har vist at pasienter som har kunnskap om hode- og halskreft eller som mistenker at det kunne dreie seg om kreft kommer raskere tilbake for sine symptomer enn pasienter som ikke har kunnskap om hode- og halskreft (5;61). En opplysningskampanje, gjerne gjennom TV eller andre medier, vil kunne øke befolkningens kunnskaper om hode- og halskreft og slik bidra til å redusere pasientforsinkelsen.

Alho et al. 2006(50) viste at kreftdiagnosen ble signifikant forsinket hvis pasienten verken fikk henvisning eller oppfølgingstime etter initial undersøkelse hos allmennlegen. Årsaken kan være at pasienter med svulster som blir oversett, føler seg trygge på at det ikke er noe farlig siden de verken ble henvist eller fikk oppfølging. Det er også forskjell på pasienter: noen er mer pågående og engstelige om symptomene ikke forsvinner, andre slår seg til ro med legens svar.

For lite kunnskap blant allmennleger

Om allmennleger har for lite kunnskap om hode- og halskreft, er vanskelig å svare på. Av de gjennomgåtte artiklene var det bare en av studiene som undersøkte kunnskap blant allmennleger (37). Den gjaldt kunnskap om nasopharyngealkreft (NPC) blant allmennleger i Indonesia. På spørsmål om de kunne liste opp tidlige symptomer på NPC, ga deltakerne median 4,2 svar. 51 % av disse var feil. Av de 106 deltakerne kunne bare 20 nevne fire eller flere riktige NPC-symptomer. Forfatterne av studien antydte at mangel på basiskunnskap om NPC kan være en årsak til sen diagnostisering.

Profesjonell årsak til forsinket diagnose ved larynxkreft reduseres med nesten to måneder hvis speil-laryngoskopi blir utført under den initiale undersøkelsen (56). Det er viktig å huske på at hender, øyne, nese og hørsel sammen med riktige kliniske resonnementer er våre viktigste diagnostiske verktøy.

Bakgrunnsfaktorer og forsinket diagnose

Litteraturen som her er gjennomgått, viser at noen faktorer bidrar mer til forsinkelse enn andre. En studie har funnet at lav sosioøkonomisk status forsinker diagnosen(50). Er

pasienter i den gruppen mindre opptatt av egen helse, eller har de kanskje mindre kunnskaper om kreftsymptomer? Det er uansett viktig at man som lege er spesielt oppmerksom på symptomene til pasienter med slik bakgrunn, sett i lys av funnet over. En annen studie (51) sammenlignet behandlingsventetider ved et offentlig og et privat sykehus i USA og fant lengre ventetid på det offentlige sykehuset. Pasienter med tonsillekreft ved det offentlige sykehuset hadde signifikant redusert 3-årsoverlevelse sammenlignet med det private sykehuset. Dette funnet viser tydelig betydningen av sosioøkonomisk status for helse. Pasienter som ikke hadde råd til en skikkelig helseforsikring, fikk redusert sin levetid. Dette er et av de største problemene med et helsevesen basert på private forsikringer slik som i USA. Andre studier har funnet at sosiodemografiske variabler ikke representerer noen risiko for forsinkelse(48)(52)

En artikkel fant at pasientforsinkelse er vanligere blant pasienter som er single, separerte, skilte eller enker (52). Pasientene som var gift eller hadde samboer/partner fortalte at råd fra den de bodde sammen med var en viktig årsak til å besøke lege for sine plager.

Røyk, alkohol og forsinket diagnose

Det å ha en stor tumor, røyke og drikke gjør at spesialistforsinkelsen blir mindre (48). Samtidig er tobakk- og alkoholbruk en risikofaktor for økt pasientforsinkelse (42). Høyt alkoholforbruk og høyt tobakkforbruk er begge risikofaktorer for stor tumor (T3-T4) ved diagnosetidspunktet (42). Bruk av tobakk er en den største risikofaktoren for hode- og halskreft. Et jevnt og høyt alkoholforbruk er også en viktig risikofaktor. Bruk av både alkohol og tobakk er spesielt uheldig da alkohol forsterker den kreftfremkallende virkningen av tobakk(62). Dette forklarer hvorfor spesialistforsinkelsen er mindre hvis pasienten har begge disse to risikofaktorene.

Økt pasientforsinkelse kan forklares ut fra den høye forekomsten av hode- og halskreft blant alkoholmisbrukere, eller at alkoholisbrukere senere kommer til lege fordi de i mindre grad bryr seg om symptomer enn dem som ikke misbruker alkohol. Det kan også være slik at pasienter som sliter med misbruk ikke oppsøker lege fordi de er redd for å bli stigmatisert(52).

Pasientforsinkelse og mestringsstrategi

To studier har vist at hvis man er av typen som har aktiv mestring som mestringsstrategi (for eksempel at man søker støtte hos andre, spør ektefelle om råd etc.), er det mindre sannsynlig at man får forsinket sin diagnose (53;61). Behandling av kreft er alvorlig og ofte svært belastende for dem det gjelder. Det kan derfor være en forklaring at noen fornekte symptomene fordi de tror de ikke klarer å gjennomgå noe slikt (52). Samtidig er det lettere å skjule symptomene sine hvis man bor alene enn hvis man er gift, noe som kan forklare at det er mindre pasientforsinkelse blant dem som bor sammen med familie, er gift eller har en partner(52).

Betydningen av forsinket strålebehandling

Betydningen av forsinket behandling er undersøkt i flere studier i dette materiale. LRR var signifikant høyere blant pasienter som fikk forsinket sin postoperativ stråling (57). Dette funnet ble motbevist i en annen studie (59). Mackillop(58) har gått gjennom en stor del av litteraturen og fant ingen bevis for at forsinkelse kan ansees som trygt. Strålebehandling bør igangsettes så raskt som mulig. Det er ganske innlysende at jo lenger en svulst får vokse, jo større blir den. Blant befolkningen er det nok en gjennomgående oppfatning av akkurat dette, og selv om forskningsresultatene er noe motstridende med tanke på den prognostiske konsekvensen av forsinket behandling er det ett stort poeng å igangsette behandling så raskt som mulig. Pasienter med nyoppdaget kreft går gjennom en stor psykisk påkjenning. Behandlingen bør også av den grunn ikke forsinkes mer enn nødvendig, for å gjøre den psykiske belastningen minst mulig. Mens noen pasienter kjemper for å få riktig behandling, finnes det andre som ikke er så ressurssterke og ikke står på for å få riktig behandling. Andre igjen blir rett og slett blir glemt. Dette er et argument for å standardisere behandlingsventetiden. Det er ikke riktig at pasienter som kan mase fordi de er bekymret skal få bedre helsebehandling enn dem som ikke gjør det.

Forsinkelse i media

I Danmark har man klare bestemmelser om at fra henvisningen mottas på sykehuset til kreftdiagnosen stilles skal det ikke gå mer enn 48 timer. Muligheten av å få til noe slikt i Norge har vært diskutert i media. Helsedirektør Lars E. Hanssen uttalte til TV2 i april at tidsfrister for behandling bør innføres i løpet av året (63). Også statsminister Jens Stoltenberg har uttalt seg om saken "Pasienter med kreft skal ikke måtte vente unødvendig lenge på utredning og behandling og risikere at sykdommen utvikler seg i mellomtiden" (64).

7. Konklusjon

Hode- og halskreft er en sjelden tilstand, men debutsymptomene er også vanlige ved ufarlige sykdommer(50). Vondt i halsen og heshet er dagligdagse problemstillinger hos allmennlegen, men noen av disse pasientene kan ha kreft. Dette kan bidra til å forklare problemene man har med forsinket diagnose av tilstanden. Det er vist at pasienter med kunnskap om hode- og halskreft kommer raskere tilbake hvis diagnosen de blir oversett ved første konsultasjon. Derfor er det viktig at allmennlegen opplyser om hvor lenge det er vanlig at man er hes eller ha vondt i halsen ved banale infeksjoner for å hindre at eventuell kreft får utvikle seg i alvorlig grad. Hvis pasientene bare får vite at det dreier seg om en ufarlig virusinfeksjon, føler de seg nok beroliget av det. Det er svært varierende hvor raskt pasienter kommer tilbake av seg selv. Denne litteraturgjennomgangen har vist flere eksempler på det.

Pasienter som mistenker kreft, eller som har kunnskaper om hvilke symptomer som er relatert til kreft, viser større evne til å følge opp symptomene selv og bestille ny time hos legen. Derfor er det viktig å øke befolkningens kunnskaper om kreftsymptomer for å få flere til å komme tidlig til lege ved slike symptomer. Det gjelder naturligvis ikke bare hode- og halskreft. Brystkreft og føflekkkreft er eksempler på tilstander som befolkningen i stor grad kjenner debutsymptomene til. Screening er nok ingen god måte å redusere forsinkelse på. Til det er symptomene for vanlige og tilstanden for sjelden. Derimot ville en opplysningskampanje kunne øke kunnskapen i befolkningen om kreftsymptomer. Man kunne tenkt seg artikler i aviser, TV-programmer eller informasjon gjennom andre medier som for eksempel internett.

Når en allmennlege tar i mot en pasient som har en uvanlig infeksjon, så er det meget viktig at pasienten blir tatt på alvor og undersøkt grundig. En god anamnese hjelper en ofte langt på vei, spesielt hvis man får fram at symptomene har vart lenger enn hva vanlig er, for en sår hals eller en tett nese. Er man usikker er det lurt å sette opp pasienten til en kontrolltime, eventuelt kan man konferere eller henvise pasienten til en spesialist.

Ved ØNH-avdelingen på Rikshospitalet opplever man sjeldent at pasienter tar det ille opp om fastlegen ikke vet hva som er i veien og ønsker hjelp av en spesialist. Spesialisten har bedre utstyr og er ekspert på området. Pasientene blir meget lettet når de får vite at det ikke var kreft likevel. Dette oppfattes av pasientene som god og trygg helsehjelp, og eventuell kreft blir diagnostisert tidlig.

I henvisningen man sender til ØNH-avdelingen må man skrive hva slags symptomer pasienten har, varigheten og om man mistenker malignitet. Man må gjerne skrive noe om hastegrad(38). Slike henvisninger blir oppfattet som semi-Ø-hjelp og fordi man på ØNH-avdelingen skjønner forsinkelse kan ha prognostisk betydning.

Også behandlingen bør komme i gang så raskt som mulig. Statsministeren har selv gått ut i media og lovet kortere behandlingsventetider. Dette har han dessverre gjort uten å bevilge mer penger til behandlerne, men det er i hvert fall en start. Så lenge svulsten vokser vil prognosen forverres.

Et siste råd etter denne litteraturgjennomgangen er at man går på oppfriskningskurs. Flertallet av deltakerne i en av studiene som undersøkte kunnskapen blant allmennleger om nasopharyngealkreft sa at de gjerne ville gått på oppfriskningskurs om det hadde vært ett tilbud.

8. Etterord

I denne oppgaven har jeg prøvd å skaffe meg en oversikt over det som finnes av engelsk litteratur om årsakene til og betydningen av forsinket diagnose av hode- og halskreft. Jeg gjorde flere søk i PubMed og har til sammen lest omtrent 200 abstrakter for å vurdere de enkelte artiklens relevans til problemstillingen. Flertallet av artiklene i de søkene jeg gjorde hadde ingen relevans. En observasjon jeg gjorde underveis i arbeidet med oppgaven, var at flere forfattere publiserte flere artikler fra det samme materialet. Andre forfattere opererte med signifikansnivå som ikke samsvarer med det vi har lært om p-verdier og 95 % konfidensintervall her på UiO. En forfatter presenterte for eksempel funn der alle 95 % CI for Odd Ratio innholdt 1, en annen mente at en p-verdi over 0,05 var signifikant like vel. Man står vel fritt til å velge sine egne signifikansnivåer, men funnene blir jo svakere.

Gjennom arbeidet med denne oppgaven har jeg lært mye om hvordan man vurderer vitenskapelig litteratur. Jeg har gått gjennom omtrent 50 artikler og fylt ut sjekklister for vurdering av studienes kvalitet. Sjekklister var meget nyttige i det arbeidet.

Av oppgaven har jeg også lært hvordan man leser artikler kritisk, at artikler som ikke er av god nok kvalitet kan og bør forkastes, og hvordan man kan oppsummere kunnskap.

Til slutt vil jeg takke prof. dr. med. Morten Boysen og mine foreldre for god veiledning og hjelp med oppgaven.

9. Referanser

- (1) Koivunen P, Rantala N, Hyrynkangas K, Jokinen K, Alho OP. The impact of patient and professional diagnostic delays on survival in pharyngeal cancer. *Cancer* 2001 Dec 1;92(11):2885-91.
- (2) Iro H, Waldfahrer F. Evaluation of the newly updated TNM classification of head and neck carcinoma with data from 3247 patients. *Cancer* 1998 Nov 15;83(10):2201-7.
- (3) Janot F, Klijanienko J, Russo A, Mamet JP, de BF, El-Naggar AK, et al. Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *Br J Cancer* 1996 Feb;73(4):531-8.
- (4) Goy J, Hall SF, Feldman-Stewart D, Groome PA. Diagnostic delay and disease stage in head and neck cancer: a systematic review. *Laryngoscope* 2009 May;119(5):889-98.
- (5) Tromp DM, Brouha XD, Hordijk GJ, Winnubst JA, Gebhardt WA, van der Doef MP, et al. Medical care-seeking and health-risk behavior in patients with head and neck cancer: the role of health value, control beliefs and psychological distress. *Health Educ Res* 2005 Dec;20(6):665-75.
- (6) Damtjernhaug B, Haldorsen T, Hoff G, Hofvind S, Iversen O-E, Kvåle R, et al. Cancer in Norway. <http://kreftregisteret.no/> 2011 September 14 Available from: URL: http://kreftregisteret.no/Global/CIN_2009_endelig%20utgave.pdf
- (7) Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Munoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* 2000 Jan;36(1):106-15.
- (8) Gomez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci* 2009 Oct;117(5):541-6.
- (9) Stenson KM, Brockstein BE. Overview of head and neck cancer. www.uptodate.com 2011 September 14 Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-head-and-neck-cancer?source=search_result&selectedTitle=2%7E150
- (10) Kunnskapssenteret. Sjekklister for vurdering av forskningsartikler. <http://www.kunnskapssenteret.no/> 2011 September 14 Available from: URL: <http://www.kunnskapssenteret.no/Verktøy/2031.cms>
- (11) Fredheim D, Håheim L, Kristensen I. *Medisinsk metodevurdering. En innføring*. Oslo: SINTEF Unimed; 2003.
- (12) Sharp L, Lewin F, Hellborg H, Lundgren J, Hemmingsson E, Rutqvist LE. When does my treatment start?--The continuum of care for patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2002 Jun;63(3):293-7.

- (13) Carvalho AL, Pintos J, Schlecht NF, Oliveira BV, Fava AS, Curado MP, et al. Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Mar;128(3):313-8.
- (14) Abdo EN, Garrocho AA, Barbosa AA, Oliveira EL, Franca-Filho L, Negri SL, et al. Time elapsed between the first symptoms, diagnosis and treatment of oral cancer patients in Belo Horizonte, Brazil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 Dec;12(7):E469-E473.
- (15) Amin M, Hughes J, Timon C, Kinsella J. Quackery in head and neck cancer. *Ir Med J* 2008 Mar;101(3):82-4.
- (16) Gomez I, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles PI, Lopez-Jornet P, Suarez-Cunqueiro M, Diz-Dios P, et al. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral Dis* 2010 May;16(4):333-42.
- (17) Lingen MW, Emami B, Clark JI. New therapeutic strategies for the treatment and prevention of head and neck cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2000 Dec;9(12):2855-72.
- (18) Lydiatt DD. Medical malpractice and head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 Apr;12(2):71-5.
- (19) Marshak G, Popovtzer A. Is there any significant reduction of patients' outcome following delay in commencing postoperative radiotherapy? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 Apr;14(2):82-4.
- (20) Seel M, Foroudi F. Waiting for radiation therapy: does it matter? *Australas Radiol* 2002 Sep;46(3):275-9.
- (21) Wunsch F, V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Med J* 2004 Sep 2;122(5):188-94.
- (22) Aarstad HJ, Heimdal JH, Aarstad AK, Olofsson J. Personality traits in head and neck squamous cell carcinoma patients in relation to the disease state, disease extent and prognosis. *Acta Otolaryngol* 2002 Dec;122(8):892-9.
- (23) Epstein JB, Sciubba JJ, Banasek TE, Hay LJ. Failure to diagnose and delayed diagnosis of cancer: medicolegal issues. *J Am Dent Assoc* 2009 Dec;140(12):1494-503.
- (24) Kern KA. Medicolegal analysis of the delayed diagnosis of cancer in 338 cases in the United States. *Arch Surg* 1994 Apr;129(4):397-403.
- (25) Mackie AM, Epstein JB, Wu JS, Stevenson-Moore P. Nasopharyngeal carcinoma: the role of the dentist in assessment, early diagnosis and care before and after cancer therapy. *Oral Oncol* 2000 Sep;36(5):397-403.
- (26) Smit M, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB. Pain as sign of recurrent disease in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2001 May;23(5):372-5.
- (27) Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El MS, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001 Jun;111(6):1079-87.

- (28) Swinson B, Jerjes W, El-Maaytah M, Norris P, Hopper C. Optical techniques in diagnosis of head and neck malignancy. *Oral Oncol* 2006 Mar;42(3):221-8.
- (29) Amir Z, Kwan SY, Landes D, Feber T, Williams SA. Diagnostic delays in head and neck cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999 Dec;8(4):198-203.
- (30) Dhooge IJ, Albers FW, van Cauwenberge PB. Clinical characteristics and diagnostic delay of head and neck cancer: results from a prospective study in Belgium. *Eur J Surg Oncol* 1996 Aug;22(4):354-8.
- (31) Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2001 Jan;37(1):94-8.
- (32) Schiff PB, Harrison LB, Strong EW, Fass DE, Shah JP, Spiro R, et al. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol* 1990 Apr;43(4):203-8.
- (33) Collins SL. Avoiding delay and misdiagnosis of head and neck cancer: rare tumors with common symptoms. *Compr Ther* 1995;21(2):59-67.
- (34) Onyango JF, Macharia IM. Delays in diagnosis, referral and management of head and neck cancer presenting at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* 2006 Apr;83(4):85-91.
- (35) Otoh EC, Johnson NW, Danfillo IS, Adeleke OA, Olasoji HA. Primary head and neck cancers in North Eastern Nigeria. *West Afr J Med* 2004 Oct;23(4):305-13.
- (36) Strauss RP. The patient with cancer: social and clinical perspectives for the dentist. *Spec Care Dentist* 1988 May;8(3):129-34.
- (37) Fles R, Wildeman MA, Sulistiono B, Haryana SM, Tan IB. Knowledge of general practitioners about nasopharyngeal cancer at the Puskesmas in Yogyakarta, Indonesia. *BMC Med Educ* 2010;10:81.
- (38) Baughan P, O'Neill B, Fletcher E. Auditing the diagnosis of cancer in primary care: the experience in Scotland. *Br J Cancer* 2009 Dec 3;101 Suppl 2:S87-S91.
- (39) Teppo H, Alho OP. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. *Oral Oncol* 2009 Aug;45(8):692-5.
- (40) Paleri V, Wight RG, Silver CE, Haigentz M, Jr., Takes RP, Bradley PJ, et al. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol* 2010 Oct;46(10):712-9.
- (41) Yu T, Wood RE, Tenenbaum HC. Delays in diagnosis of head and neck cancers. *J Can Dent Assoc* 2008 Feb;74(1):61.
- (42) Brouha X, Tromp D, Hordijk GJ, Winnubst J, De LR. Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2005 May;125(5):552-6.

- (43) Kato I, Neale AV. Does use of alternative medicine delay treatment of head and neck cancer? A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) cancer registry study. *Head Neck* 2008 Apr;30(4):446-54.
- (44) Davis GE, Bryson CL, Yueh B, McDonell MB, Micek MA, Fihn SD. Treatment delay associated with alternative medicine use among veterans with head and neck cancer. *Head Neck* 2006 Oct;28(10):926-31.
- (45) Goldstein D, Jeremic G, Werger J, Irish J. Wait times in the diagnosis and treatment of head and neck cancer: comparison between wait times in 1995 and 2005--a prospective study. *J Otolaryngol* 2007 Dec;36(6):336-43.
- (46) Jensen AR, Nellesmann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2007 Jul;84(1):5-10.
- (47) Primdahl H, Nielsen AL, Larsen S, Andersen E, Ipsen M, Lajer C, et al. Changes from 1992 to 2002 in the pretreatment delay for patients with squamous cell carcinoma of larynx or pharynx: a Danish nationwide survey from DAHANCA. *Acta Oncol* 2006;45(2):156-61.
- (48) Brouha XD, Tromp DM, Koole R, Hordijk GJ, Winnubst JA, de Leeuw JR. Professional delay in head and neck cancer patients: analysis of the diagnostic pathway. *Oral Oncol* 2007 Jul;43(6):551-6.
- (49) Brouha XD, Tromp DM, de Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Laryngeal cancer patients: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck* 2005 Apr;27(4):289-95.
- (50) Alho OP, Teppo H, Mantyselka P, Kantola S. Head and neck cancer in primary care: presenting symptoms and the effect of delayed diagnosis of cancer cases. *CMAJ* 2006 Mar 14;174(6):779-84.
- (51) Munck K, Ali MJ, Murr AH, Goldberg AN. Impact of socioeconomic status on the diagnosis to treatment interval in Waldeyer's ring carcinoma. *Laryngoscope* 2005 Jul;115(7):1283-7.
- (52) Rozniatowski O, Reich M, Mallet Y, Penel N, Fournier C, Lefebvre JL. Psychosocial factors involved in delayed consultation by patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2005 Apr;27(4):274-80.
- (53) Tromp DM, Brouha XD, de Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Psychological factors and patient delay in patients with head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004 Jul;40(10):1509-16.
- (54) McGurk M, Chan C, Jones J, O'regan E, Sherriff M. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005 Aug;43(4):281-4.
- (55) Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M. Patient's delay in oral cancer: A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006 Oct;34(5):337-43.
- (56) Teppo H, Alho OP. Relative importance of diagnostic delays in different head and neck cancers. *Clin Otolaryngol* 2008 Aug;33(4):325-30.
- (57) Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003 Feb 1;21(3):555-63.

- (58) Mackillop WJ. Killing time: the consequences of delays in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007 Jul;84(1):1-4.
- (59) Leon X, de VM, Orus C, Moran J, Verges J, Quer M. The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003 Mar;66(3):277-81.
- (60) Teppo H, Koivunen P, Hyrynkangas K, Alho OP. Diagnostic delays in laryngeal carcinoma: professional diagnostic delay is a strong independent predictor of survival. *Head Neck* 2003 May;25(5):389-94.
- (61) Tromp DM, Brouha XD, Hordijk GJ, Winnubst JA, de Leeuw JR. Patient factors associated with delay in primary care among patients with head and neck carcinoma: a case-series analysis. *Fam Pract* 2005 Oct;22(5):554-9.
- (62) Kreftforeningen. Hode- og halskreft. www.kreftforeningen.no 2011 July 4 Available from: URL:
http://www.kreftforeningen.no/portal/page?_pageid=37,83296&_dad=portal&_schema=PORTAL&navigation1_parentItemId=2448&navigation2_parentItemId=2448&navigation2_selectedItemId=2017&_piref37_88109_37_83296_83296.sectionId=1905
- (63) Halgren A. Helsedirektøren reagerer kraftig på behandlingsskø for kreftpasienter. www.tv2.no 2011 June 3 Available from: URL:
<http://www.tv2.no/nyheter/innenriks/helse/helsedirektoren-reagerer-kraftig-paa-behandlingskoe-for-kreftpasienter-3468410.html>
- (64) Statsministerens kontor. Krav til bedre og raskere kreftbehandling. www.regjeringen.no 2011 June 24 Available from: URL:
<http://www.regjeringen.no/en/dep/smk/presesenter/pressemeldinger/2011/krav-til-bedre-og-raskere-kreftbehandlin.html?id=649929>