

# Effekt af efteruddannelse i relation til diagnostik af kræft i almen praksis

## Ph.d.-projektbeskrivelse

Berit Skjødeberg Toftegaard, Speciallæge i Almen Medicin.

### Hovedvejleder

Peter Vedsted, professor, ph.d. og forskningsleder ved Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP), Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet, Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C.

### Medvejleder

Flemming Bro, professor, alment praktiserende læge, ph.d., dr.med. Leder af forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet, Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C.

### Ansøgerens kontaktoplysninger

Berit Skjødeberg Toftegaard, Forskningsassistent, Speciallæge i Almen Medicin  
Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP)  
Forskningsenheden for Almen Praksis,  
Aarhus Universitet  
Bartholins Allé 2  
8000 Aarhus C  
Tlf.: 8716 7897. Mobil: 51908550  
E-mail: [berit.toftegaard@alm.au.dk](mailto:berit.toftegaard@alm.au.dk)

## Baggrund.

Danmark har en af Vesteuropas laveste overlevelser af kræftsygdom. Sammenlignet med øvrige nordiske lande ser danske patienter ud til at være på et senere stadie, når behandlingen påbegynder[1-4]. Vi ved, at tidlig diagnostik kan bedre overlevelsen[5]. Pga. et relativt langt system-delay[6] indførte man i 2008 kræftpakkeforløb[7]. Sundhedsstyrelsens opgørelser og vore egne data tyder på, at tiden fra henvisning fra almen praksis til diagnosen er forkortet[8].

Hvert år får 32.000 patienter en kræftdiagnose, og 85 % har en diagnostisk vej via almen praksis[9]. Hver alment praktiserende læge vil derfor møde 8-10 nye kræfttilfælde om året, men overvejelser om kræft opstår i 1-2 konsultationer dagligt [10-12]. Patienten med begrundet kræftmistanke bliver typisk henvist til videre udredning samme dag, mistanken opstår. Der er dog en gruppe på ca. 10 %, som har et uforklarligt langt lægeinterval. Vores forskergruppe har vist, at kræftpatienter har en øget lægesøgning seks måneder op til diagnosetidspunktet[13]. Samtidig viser vore data, at kun cirka 50 % af kræftpatienter, afhængig af kræfttype, blev udredt via en kræftpakke. Det antyder, at nogle patienter kunne opdages tidligere i forløbet i almen praksis, og at brug af kræftpakker måske kan forbedres.

For at komme dette nærmere, har vi behov for indsigt i den diagnostiske proces og de faktorer, der har indflydelse herpå[14-16]. Dernæst bør effekten af en målrettet efteruddannelse testes.

Kræftplan III[17] rummer afsnittet *optimering af henvisning til pakkeforløb*. Erfaringsmæssigt vil ny tilført viden ofte ikke ændre klinisk praksis umiddelbart, da en forandring er vanskelig at implementere i en kompleks dagligdag. Tidligere undersøgelser har vist, at tilegnelse af ny viden er mest effektiv, når interventionen er multifaceteret med refleksion på praksisniveau knyttet til klinisk beslutningstagning[18-24]. Der udbydes løbende efteruddannelsesaktiviteter, som er økonomisk bekostelige. For at undgå udrykning af efteruddannelse som ikke fører til ændring af klinisk praksis, er det væsentligt at klarlægge, hvordan og hvorvidt efteruddannelse påvirker viden og holdning. Der foreligger meget lidt forskningsbaseret viden herom.

## Projektets formål:

- 1: At beskrive alment praktiserende lægers lægefaglige adfærd i form af viden, organisation, diagnostik og holdninger i relation til patienter med alarmsymptom for kræft.
- 2: At undersøge effekten af efteruddannelse i diagnostik af kræft i almen praksis på lægeinterval, brug af kræftpakker, hitrate (antal kræftdiagnoser per henviste til kræftpakke per tid) og kræftstadie.

## Delstudie 1:

I dette delstudie sker der en detaljeret beskrivelse af danske alment praktiserende lægers lægefaglige adfærd i form af viden, organisation, diagnostik og holdninger i relation til patienter med alarmsymptom på kræft. På den måde opnår vi ny viden om faktorer, der influerer på den diagnostiske proces i relation til opsporing af kræft. Denne viden skal formidles til alment praktiserende læger i den planlagte efteruddannelse og indgår som data i en international undersøgelse (ICBP, se senere).

## Design:

Tværsnitsundersøgelse.

## Metode:

Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP) deltager i et International Cancer Benchmarking Project (ICBP), der undersøger, hvorfor overlevelsen af kræft varierer mellem ellers sammenlignelige lande (Danmark, England, Wales, Nordirland, Canada, Australien og Sverige). Spørgeskemaet er udviklet af tre engelske forskere under ICBP. Undersøgelsen er baseret på direkte spørgsmål og vignetter, som er udviklet ud fra syv prioriterede hypoteser om hvilke faktorer, der påvirker lægers udredning af kræft. Spørgeskemaet er oversat efter videnskabelig standard (forward and backward med ekspertmøder og

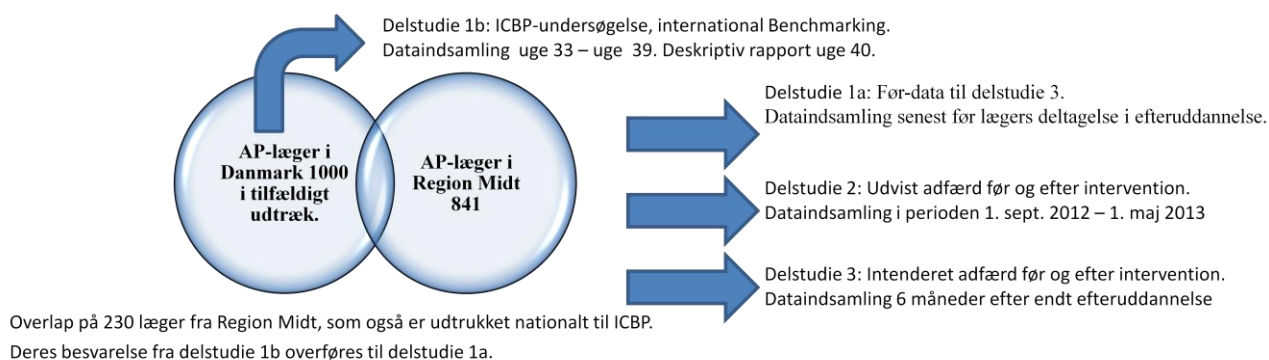
kulturel adaptation). De generelle spørgsmål afdækker lægers holdning, organisation og adgang til kræftudredning. Vignetterne er kliniske patienthistorier, som afdækker lægens intenderede adfærd og dermed indirekte lægens viden. Der spørges til, hvorledes lægen vil reagere på patientens symptompræsentation. Hver læge besvarer to tilfældige vignetter ud af fem. Spørgeskemaet kan ses i papirversion i bilag 5 og tilgås via dette link: [https://secure.sigmer.net/opinio/s?s=20352&lang=da\\_DK](https://secure.sigmer.net/opinio/s?s=20352&lang=da_DK)

#### Data (se figur 1):

Delstudie 1a: Population: 841 AP-læger fra Region Midt. Besvarelsen giver før-data til brug i delstudie 3. Delstudie 1b: Population: Tilfældigt nationalt udtræk på 1000 AP-læger udtrukket af Praktiserende Lægers Organisation (PLO) ud fra en komplet liste over AP-læger med eget praksisnummer. Data anvendes både til ICBP-undersøgelsen og til at afdække den lægefaglige adfærd i dansk almen praksis. Deltagere inviteres pr. brev. I brevet er anført en internetadresse og personlig kode, som giver adgang til et elektronisk spørgeskema. Teknisk er spørgeskemaet udviklet af et engelsk firma Sigmer Technologies. Der sendes to påmindelser ved udeblevet besvarelse via e-mail. Delstudie 1b gennemføres i uge 33-39 med udfærdigelse af rapport, før efteruddannelsen afvikles. Delstudie 1a gennemføres umiddelbart før, lægen deltager i den planlagte efteruddannelse (se delstudie 2).

#### Analyse:

Analyserne omfatter deskriptiv statistik i relation til viden, organisation, diagnostik og holdninger. Vignetterne analyseres ved at beregne lægernes sandsynlighed (likelihood) for at vælge en særlig diagnostisk strategi. Det danske datasæt analyseres i øvrigt efter anbefalet metode fra ICBP.



Figur 1: Illustration af population og delstudier

#### Delstudie 2:

Formålet er at undersøge om efteruddannelse af alment praktiserende læger i tidlig diagnostik af kræft kan påvirke lægeinterval, henvisning til kræftpakker, kræftstadiet og hitrate (antal kræftdiagnoser per henviste til kræftpakke per tid).

#### Design:

Et Stepped Wedge kontrolleret klinisk studie[25,26]. Udrulning af efteruddannelsesmøderne vil ske med tre ugers interval mellem de seks klynger af alment praktiserende læger i Region Midt, med en før- og eftermåling i hver klynge.

#### Planlægning af efteruddannelsen og udrulning af denne:

Cancer i praksis (CiP) i Region Midt er ansvarlig for planlægning, drift, logistik og økonomi. (Se Drejebog for efteruddannelsen i bilag 6). Der planlægges en multifaceteret efteruddannelse med casebaseret undervisning med refleksion over egen adfærd, filmatisering af en konsultation med faktorer, der kan influere på diagnostik af kræft, formidling af viden fra delstudie 1b, brug af den regionale hjemmeside

praksis.dk og skema med positive prædiktive værdier på lunge-, prostata-, ovarie- og kolorektalkræft til brug i praksis[27,28].

I Region Midt er der 841 alment praktiserende læger inddelt i 6 klynger baseret på hospitalstilknytning (Aarhus, Randers, Horsens, Silkeborg, Viborg og Vest). Efteruddannelsen planlægges som et 3-timers fyraftensmøde lokalt i hver klynge, to møder i Aarhus og Vest, dermed otte møder i alt. Efteruddannelsen udrulles med 3 ugers interval med start 10. oktober 2012 og slut 19. marts 2013 (Bilag 7: Tidsplan for afvikling af efteruddannelse).

### Metode og data:

Der er udviklet et 1-sidet registreringskema (Bilag 4), som er valideret og pilotafprøvet af alment praktiserende læger. Alle alment praktiserende læger med ydernummer i Region Midt inviteres til at deltage. De tilsendes blok med 25 registreringskemaer og deltagerinformation. For hver patient, der henvises til en kræftpakke, udfyldes et registreringskema med dato for henvisning, patientens CPR-nummer, kræftpakke type, grad af tvivl om valg af kræftpakke. Desuden hvilke symptomer, der begrunder henvisning, dato for første præsentation af symptom i praksis og angivelse af procentsats for a priori vurderet risiko for kræft. Registrering foretages over 8 mdr. fra 1. september 2012 til 1. maj 2013. Lægers deltagelse i efteruddannelse registreres.

Ved triangulering af data fra InfoRM og henvisningshotel sikres det, at der sendes påmindelse til den praktiserende læge, hvis en patient er henvist til kræftpakke uden, at vi har modtaget et registreringskema. InfoRMs data baserer sig på kodning med DZ031\* i det patientadministrative system i Region Midt (for radiologiske afsnit, der ikke anvender DZ031\* planlægges aftaler om registrering af CPR-numre på patienter henvist til brystkræftpakke). Fra 1. oktober 2012 vil henvisning til kræftpakke ske via edifact til henvisningshotel.

### Effekt mål og analyse:

Forventning til primær effekt mål	Forventning til sekundære effekt mål	Evaluering
Lægeinterval (↓) dage	Absolut og relativt brug af kræftpakke (↑) Hitrate (↓) Kræftstadiet (TNM-klassifikation) (↓)	Kontinuerlig måling før og efter intervention

Det primære effekt mål er ændring i lægeinterval før og efter efteruddannelse[29]. Lægeintervallet er antal dage fra dato for patientens første præsentation af symptom i praksis til dato for henvisning til kræftpakke.

Sekundære effekt mål omfatter ændring i følgende variable før og efter efteruddannelse:

- Brug af kræftpakker. Målt på forskel i absolut antal henvisninger til kræftpakke per tid, der korrigeres for antal patienter tilknyttet praksis og deres alderssammensætning. Ændring i forholdet mellem antal incidente kræftpatienter udredt via kræftpakke fra praksis per tid i forhold til antal incidente kræftpatienter (ikke hudkræft) i praksis i samme periode. Nævner indsamles fra Cancerregistret koblet til praksis ydernummer.
- Ændring i hitrate. Målt på forskel i antal kræftdiagnoser per henviste til kræftpakke per tid. Her måles forskel i hitrate for alle kræfttyper og specifikt for de hyppigste som lunge-, bryst-, kolorektal-, prostata- og blærekræft. Patientlisten henvist til kræftpakke kobles med Cancerregistret.
- Ændring i kræftstadiet på behandlingstidspunktet for de hyppige kræfttyper lunge-, bryst-, kolorektal-, prostata- og blærekræft. Her indhentes registerdata om kræftstadiet fra Patobank baseret på histologisk pTNM-klassifikation[30]. På ikke operative patienter angives klinisk cTNM fra cancerregistret.

### Delstudie 3:

Formålet er at undersøge om efteruddannelse af alment praktiserende læger i tidlig diagnostik af kræft kan påvirke intenderet adfærd målt på vignetbesvarelse før og efter intervention.

### Design:

Et komparativt studie med data fra vignettebesvarelsen før og efter efteruddannelse.

### Metode og data:

Alment praktiserende læger fra Region Midt vil seks måneder efter endt efteruddannelse modtage en mail med invitation til en reduceret udgave af ICBP-spørgeskemaet, der alene omfatter to ud af de tre vignetter, lægen ikke mødte i delstudie 1 samt spørgsmål om holdninger. Ved udebleven besvarelse vil der blive sendt op til to påmindelser via e-mail.

### Analyse:

Forventning til primær effektmål	Forventning til sekundære effektmål	Evaluering
Sandsynlig adfærd: Hvornår foretages henvisning: besøg 1, 2 eller 3 (↓)	Risikovillighed 1-5(↓) lidt sikker/helt sikker Kommunikation om kræft 1-5(↓) helt uenig/helt enig	Før intervention og 6 mdr. efter intervention

Vignettebesvarelsene før og efter intervention vil indgå i en før-efter-analyse. Analysen skal bygge på en gruppevis opgørelse af, hvornår lægen vælger at henvise patienten set i relation til den enkelte patient-case. Baseret på besvarelse af holdningsspørgsmål analyseres ændring i lægens risikovillighed: *Hvor sikker vil du gerne være på, at patienten har kræft, før du anvender en kræftpakkehenvvisning. Og ændring i kommunikation om kræft: Det er svært at nævne risiko for kræftsygdom for en patient med alarmsymptomer, hvis jeg finder det overvejende sandsynligt, at patienten er rask.* Begge målt på en likert skala 1-5.

### Statistisk styrke:

Delstudie 2 er en systematisk evaluering af en efteruddannelse afprøvet på en stor gruppe læger i en ensartet kontekst. Undersøgelsen gennemføres i Region Midt med 841 inviterede alment praktiserende læger. Vi forventer 70 % deltagelse og inklusion af ca. 10.000 patienter henvist til udredning i kræftpakke og ca. 2.500 patienter med kræftsygdom. Der er således tale om et stort materiale hvad angår både læger og patienter, hvilket gør det muligt at opnå en tilfredsstillende statistisk præcision. Er det på det foreliggende ikke muligt at vise en forskel, er den ikke klinisk relevant.

### Diskussion af metode:

I delstudie 1 inviteres en stor gruppe AP-læger og en høj besvarelse sikres ved optimalt tidspunkt for udsendelse, lægehonorering og påmindelser via e-mail med et direkte link til det elektroniske spørgeskemas internetadresse. Der vil blive foretaget frafaldsanalyser. ICBP-spørgeskemaet er valideret i England og er oversat til dansk efter videnskabelig standard. Der er tilføjet seks ekstra danske ad hoc spørgsmål, som er validerede på gruppe- og individ.

I delstudie 2 kan lægens besvarelse påvirkes af kendskab til, om patienten har kræft eller ej. Derfor sikres så vidt muligt en besvarelse tidligt i forløbet. Det vil vi opnå ved løbende at påminde lægerne om brug af registreringsskemaet. Vi har begrænset registreringsskemaet til en enkel side, så skemaet hurtigt kan udfyldes. Der er sikret lægehonorering til kombineret deltagelse i delstudie 2 og 3.

Der sikres datakomplethed ved at triangulere registre for henvisning til kræftpakke. Kompletheden af Info-RMs data afhænger af, hvorvidt den visiterende speciallæge på en modtagerafdeling husker at påføre koden DZ031\*. For at øge kompletheden vil infoRM pointere vigtigheden i brug af koden ved at besøge de relevante afdelinger ultimo august 2012. Dertil vil det nye henvisningshotel for henvisning til kræftpakke levere komplette data, som vil blive inddraget.

Lægeintervallet afhænger af lægens fortolkning af, hvornår patienten første gang præsenterer et symptom, der med den viden lægen har på henvisningstidspunktet relaterer sig til kræftsygdom. Vi har tidligere gennemført studier, hvor både læge og patient besvarer spørgeskemaer. Her er der fundet god

overensstemmelse mellem lægens angivelse af første præsentation af symptom og patientens angivelse af første lægesøgning med symptom på kræftsygdom.

#### **Godkendelser og etiske overvejelser:**

Udvalget for Multipraxisundersøgelser har anbefalet læger at deltage. Der vil blive indhentet tilladelse fra Sundhedsstyrelsens enhed for tilsyn om lov til at modtage patientoplysninger fra den alment praktiserende læge i delstudie 2.

Ph.d.-studiet er et delprojekt af projektet "Fra symptom til behandling af kræftpatienter - en national kohorte", der udføres ved Forskningsenheden for Almen Praksis i Aarhus under ledelse af Peter Vedsted, Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP). Dette projekt er godkendt af datatilsynet med Journalnummer: 2009-41-3471.

#### **Publicering:**

Resultaterne af delstudie 1 offentliggøres i en rapport til Sundhedsstyrelsen og øvrige partnere (DSAM, PLO-RM, CiP-RM, praksiskonsulentordningen og efteruddannelsesvejledere).

Der er planlagt tre artikler i internationale peer-reviewede tidsskrifter

1. Factors affecting the diagnostic process when Danish general practitioners suspect cancer.
2. The effect of CME-training in general practice on diagnosis of cancer – a cluster-randomised stepped wedge study.
3. The effect of CME-training in general practice on self-assessed behavior in early cancer diagnosis in Denmark.

#### **Finansiering:**

MPU har indstillet os til honorering af de national udtrukne læger, der deltager i delstudie 1b.

KEU i Region Midt har finansieret 6 moduler (60 minutter) til læger, der har deltaget i delstudie 2 og 3.

Efteruddannelsesmødet på 3 timer er godkendt af efteruddannelsesfonden, og deltagende læger kan søge om refusion af tabt arbejdsfortjeneste. Region Midt (Cancer i Praksis) forestår samtlige udgifter til planlægning og afvikling af efteruddannelse. Central Team i ICBP forestår udgifter til Sigmer Technologies og oversættelsen af spørgeskema. Praksisforskningsfonden har bevilget 125.000 til løn. I øvrigt søges eksterne fonde (Bilag 1-2: Budget og beskrivelse af budgetposter).

#### **Organisation og aftaler:**

Projektet planlægges gennemført som et 3-årigt ph.d.-studium af speciallæge Berit Skjødeberg Toftegaard. Projektet er en del af en større undersøgelse af tidligere kræftdiagnostik. Projektet vil være tilknyttet CaP-centret ved Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet. CaP stiller kontorplads til rådighed, herunder et fagligt kvalificeret forskningsmiljø, adgang til nødvendige statistiske programmer, hjælp fra statistiker samt deltagelse i kurser og konferencer. Vejledning vil forløbe efter gældende regler i henhold til ph.d.-bekendtgørelsen (Bilag 3: Tidsplan for ph.d.-projekt).

#### **Perspektivering:**

Studiet vil afdække vigtige faktorer, der påvirker den cancerdiagnostiske proces i almen praksis.

Denne viden skal umiddelbart formidles i en efteruddannelse af alment praktiserende læger i Danmark. Effekten af efteruddannelse med en før og efter måling giver en viden om, hvorvidt efteruddannelse kan ændre adfærd og dermed viden og holdninger. Viser det sig, at vores efteruddannelse har en signifikant effekt, kan projektet guide os i planlægning af fremtidig efteruddannelse mht. indhold og form.

## Litteratur

1. Engeland A, Haldorsen T, Dickman PW, Hakulinen T, Moller TR, Storm HH et al. Relative survival of cancer patients--a comparison between Denmark and the other Nordic countries. *Acta Oncol* 1998;37:49-59.
2. Folkesson J, Engholm G, Ehrnrooth E, Kejs AM, Pahlman L, Harling H et al. Rectal cancer survival in the Nordic countries and Scotland. *Int J Cancer* 2009;125:2406-12.
3. Christensen LH, Engholm G, Ceberg J, Hein S, Perfekt R, Tange UB et al. Can the survival difference between breast cancer patients in Denmark and Sweden 1989 and 1994 be explained by patho-anatomical variables?--a population-based study. *Eur J Cancer* 2004;40:1233-43.
4. Storm HH, Dickman PW, Engeland A, Haldorsen T, Hakulinen T. Do morphology and stage explain the inferior lung cancer survival in Denmark? *Eur Respir J* 1999;13:430-5.
5. Topping ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Hamilton W, Vedsted P. Time to diagnosis and mortality in colorectal cancer: a cohort study in primary care. *Br J Cancer* 2011;104:934-40.
6. Hansen RP. Delay in the diagnosis of cancer [PhD thesis]. Aarhus: Faculty of Health Sciences, University of Aarhus, 2008.
7. Sundhedsstyrelsen. Kræftplan II. Sundhedsstyrelsens anbefalinger til forbedringer af indsatsen på kræftområdet [In Danish]. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.
8. Sundhedsstyrelsen. Sygehusbaseret overlevelse efter diagnose for otte kræftsygdomme i perioden 1998-2009. København: 2011.
9. Hansen RP, Olesen F, Sorensen HT, Sokolowski I, Sondergaard J. Socioeconomic patient characteristics predict delay in cancer diagnosis: a Danish cohort study. *BMC Health Serv Res* 2008;8:49.
10. Moth G, Vedsted P, Olesen F. Kontakt- og sygdomsmønsteret i almen praksis. KOS 2008. Aarhus: Forskningsenheden for Almen Praksis i Aarhus, Aarhus Universitet, 2010.
11. Nylenna M. Diagnosing cancer in general practice: from suspicion to certainty. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:314-7.
12. Nylenna M. Diagnosing cancer in general practice: when is cancer suspected? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:245-8.
13. Christensen KG, Fenger-Gron M, Flarup KR, Vedsted P. Use of general practice, diagnostic investigations and hospital services before and after cancer diagnosis - a population-based nationwide registry study of 127,000 incident adult cancer patients. *BMC Health Serv Res* 2012;12:224.
14. Hamilton W, Vedsted P. Cancer and primary care: the clinical and research agenda. *Br J Gen Pract* 2011;61:653-4.
15. Hamilton W. Cancer diagnosis in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;60:121-8.
16. Hamilton W. Five misconceptions in cancer diagnosis. *Brit J Gen Pract* 2009;59:441-7.

17. Sundhedsstyrelsen. Kræftplan III Styrket indsats på kræftområdet - et sundhedsfagligt oplæg. København: Sundhedsstyrelsen, 2010.
18. Forsetlund L, Bjorndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003030.
19. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000259.
20. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, Thomson O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000259.
21. Mugford M, Banfield P, O'Hanlon M. Effects of feedback of information on clinical practice: a review [see comments]. *BMJ* 1991;303:398-402.
22. Austoker J, Bankhead C, Forbes LJ, Atkins L, Martin F, Robb K et al. Interventions to promote cancer awareness and early presentation: systematic review. *Br J Cancer* 2009;101:S31-S39.
23. Mansouri M, Lockyer J. A meta-analysis of continuing medical education effectiveness. *J Contin Educ Health Prof* 2007;27:6-15.
24. Mansell G, Shapley M, Jordan JL, Jordan K. Interventions to reduce primary care delay in cancer referral: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2011;61:821-35.
25. Brown CA, Lilford RJ. The stepped wedge trial design: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:54.:54.
26. Mdege ND, Man MS, Taylor Nee Brown CA, Torgerson DJ. Systematic review of stepped wedge cluster randomized trials shows that design is particularly used to evaluate interventions during routine implementation. *J Clin Epidemiol* 2011;64:936-48.
27. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009;339:b2998.
28. 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.:S80-S86.
29. Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2012;106:126210-1267.
30. International Union Against Cancer. TNM, Classification of Malignant Tumours . 2009.