

Prediagnosticiranje

Nebojša Glumac

Izveček

V tem prispevku bomo opisali pojav pri raku, ki ga po angleško imenujemo overdiagnosis. Za izraz še ni uradno sprejetega slovenskega prevoda, v tem prispevku pa bomo uporabili izraz prediagnosticiranje, ki označuje raka, ki ne bi povzročil simptomov ali smrti, če ne bi bil diagnosticiran. Za to sta potrebna 2 pogoja: obstoj večje baze subkliničnega raka in aktivno odkrivanje te baze, presejanje. Ocena prediagnosticiranja pri presejanju je znana iz randomiziranih študij: 25 % za raka dojke, 50 % za pljučnega raka in več kot 60 % za raka prostate. Retrospektivne študije in populacijska statistika kažejo na prediagnosticiranje pri nevroblastomu, ščitničnem raku, raku ledvic in melanomu. Zato je treba bolnike seznaniti z velikostjo problema in možnostmi negativnih učinkov zdravljenja bolezni, ki jih morda ne bi nikoli prizadela. Pogostost prediagnosticiranja bi bilo treba bolje oceniti in odkriti metode, s katerimi bi ta problem zmanjšali.

Uvod

Klasična definicija, da je rak smrtna neoplastična bolezen (1), je veljala v dobi, ko je bila diagnoza postavljena zaradi simptomov in znakov, ki jih je imel bolnik. S tehničnim napredkom pa se je to spremenilo. Zdaj je rak definiran kot patološko-histološka nenormalnost z različnim naravnim potekom. Medtem ko nekateri raki rastejo hitro, drugi rastejo počasneje, nekateri celo regradirajo (2). Kliniki se moramo začeti zavedati, da rak ne pomeni več vedno smrtno bolezen, ampak da je le patološki opis trenutnega stanja z včasih neznanim potekom. Zato zdravljenje lahko prinese le škodo brez koristi. Ob tem je nastal nov pojem prediagnosticiranja, ki ga bomo opredelili v tem prispevku.

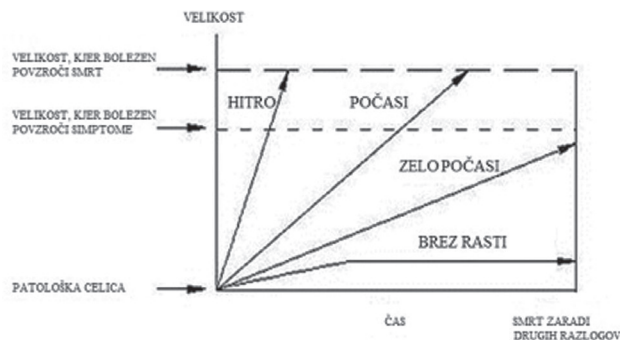
Kaj je prediagnosticiranje?

Prediagnosticiranje pomeni, da je bolezen sicer pravilno diagnosticirana, vendar pri bolniku ne bo povzročila smrti ali škode, ker (i) rak ne napreduje, (ii) rak napreduje počasi in bolnik umre zaradi drugih razlogov. Drugi razlog vsebuje 3 spremenljivke: (i) velikost raka ob diagnozi, (ii) hitrost rasti raka in (iii) bolnikove spremljajoče bolezni. Tako je lahko celo hitro rastoči rak prediagnosticiran, če ga odkrijemo zgodaj ali če je bolnikova pričakovana življenjska doba kratka.

Prediagnosticiranja ne smemo zamenjati z lažno pozitivnim izvidom, kjer ob nadaljnji diagnostiki ugotovimo, da bolnik ni imel raka.

Za razumevanje prediagnosticiranja moramo razumeti dinamiko rasti raka (diagram 1). Hitro rastoči rak (trebušna slinavka) hitro povzroči simptome in smrt. Počasi rastoči rak (dojka) povzroči to šele čez leta. Zelo počasi rastoči rak (prostate) nikoli ne povzroči težav, saj bolnik umre zaradi drugih razlogov. Obstajajo celo nerastoči ali regradirajoči

Diagram 1. Heterogenost napredovanja bolezni.



raki (ledvica). Prediagnosticiranje se večinoma zgodi pri zelo počasi rastočih in nerastočih rakih. Rečemo lahko tudi, da gre za psevdobolezen.

Posledice prediagnosticiranja so zavajajoče statistike izboljšane preživetja, ki pa ne gredo na račun zmanjšane smrtnosti, ampak povečanega odkrivanja počasi rastoče ali nerastoče bolezni, ki ne bo imela učinka na smrtnost. Dodatno prediagnosticiranje navidezno izboljšuje dobo preživetja, ker včasih najdemo rak le v zgodnejši fazi (mesece, leta), vendar brez vpliva na končni smrtni izid. Ne nazadnje prediagnosticiranje navidezno izboljšuje dobo preživetja tudi zato, ker selektivno odkriva več počasi rastočih rakov, medtem ko hitro rastoče pogosteje ugotovimo zaradi znakov in simptomov.

Osnovni problem prediagnosticiranja je, da klinik ne ve, pri katerih bolnikih je prišlo do tega. Zato načeloma zdravimo vse bolnike (razen tistih z močno skrajšano pričakovano življenjsko dobo), zaradi česar pride do velikih stroškov in posledic zdravljenja, ki ne bi bile potrebne. Ali je bil bolnik prediagnosticiran, izvemo samo, če ga ne zdravimo in umre zaradi drugih razlogov.

Pogoji za prediagnosticiranje

Prvi pogoj je obstoj večje baze subkliničnega raka. To je najlažje ugotoviti z obdukcijskimi študijami. Med umrlimi Finci (3) so v 36 % ugotovili papilarni karcinom ščitnice. Če bi tkivo ščitnice pregledovali natančneje, bi bil ta odstotek še mnogo večji. Zato United States Preventive Services Task Force (USPSTF) odsvetuje presejanje za raka ščitnice, saj le poveča incidenco, ne zmanjša pa smrtnosti. Ob tem pa prinaša tudi vse posledice, ki spremljajo tako diagnostiko kot invazivno zdravljenje. Grki (4) so pri obdukciji pri 30 % umrlih ugotovili raka prostate, Američani (5) pa pri 70 % (diagram 2). Sedem različnih študij (6) je ugotovilo od 7- do 39-odstotno prisotnost raka dojke med ženskami, umrlimi zaradi drugih razlogov. Če te podatke primerjamo s tveganjem za smrt zaradi raka, dobimo vpogled v pogostost prediagnosticiranja (tabela 1).

Diagram 2. Baza raka prostate pri moških, umrlih zaradi drugih razlogov.

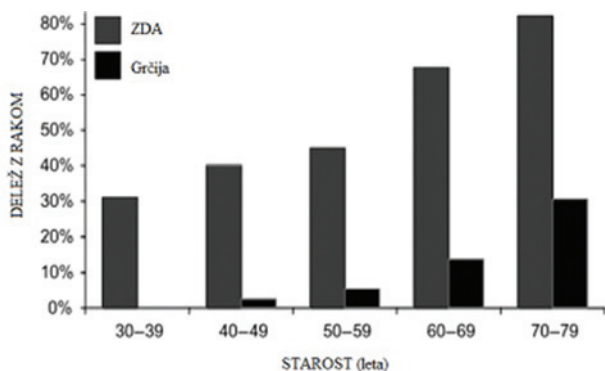


Tabela 1. Ocena baze raka prostate, ščitnice in dojke, tveganje za smrt zaradi raka in ocena velikosti prediagnosticiranja

Rak	Populacija	Populacija z rakom (%)	Tveganje za smrt zaradi metastatske bolezni (%)	Možnost prediagnostic v celotni bazi raka (%)
Prostata	moški, nad 60 let	30 - 70	4	87 - 94
Ščitnica	odrasli, 50 - 70 let	36 - 100	0,1	99,7 - 99,9
Dojka	ženske, 40 - 70 let	7 - 39	4	43 - 90

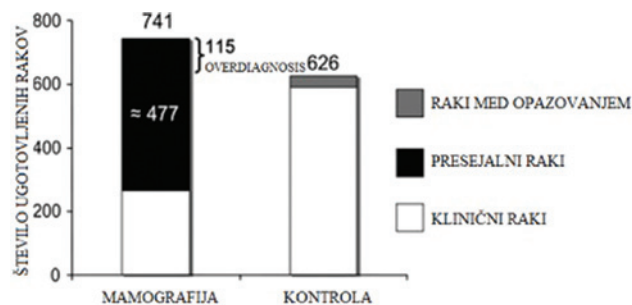
Drugi pogoj so aktivnosti, usmerjene v zgodnje odkrivanje teh rakov. Najočitnejši razlog je presejanje, npr. določanje PSA ali mamografija. Vendar lahko sem štejejo tudi druge aktivnosti, usmerjene v zgodnje odkrivanje raka, npr. samopregledovanje in kontrolne preglede. Dodaten problem so histološki pregledi tkiva, odvzetega zaradi drugih razlogov, npr. transuretralna resekcija zaradi benigne hiperplazije prostate (7). Največje nenamerno diagnosticiranje raka pa je posledica tehnično vse boljših slikovnih preiskav, opravljenih zaradi drugih razlogov; imenujemo jih incidentalomi (8).

Dokazi za prediagnosticiranje zaradi zgodnjega odkrivanja

Najmočnejši dokazi za prediagnosticiranje izvirajo iz dolgo-ročnega spremljanja bolnikov, vključenih v randomizirane študije presejanja. Na koncu študije je seveda pričakovano večje število rakov v presejani skupini. Vendar bi se moralo število vseh odkritih rakov v presejani in kontrolni skupini po dovolj dolgem času spremljanja izenačiti. Obstoj večjega števila diagnosticiranih (in zdravljenih) rakov v presejani skupini tudi po dovolj dolgem času spremljanja je dokaz za prediagnosticiranje.

V randomizirani študiji mamografskega presejanja raka dojke na Švedskem (9) so po 10 letih ugotovili 741 rakov v presejani in 591 rakov v kontrolni skupini (diagram 3). Po dodatnih 15 letih spremljanja obeh skupin so ugotovili le še 35 dodatnih rakov v kontrolni skupini. Po 25 letih je torej presežek 115 rakov v presejani skupini, kar predstavlja prediagnosticiranje. Ocena velikosti problema prediagnosticiranja je lahko različna oz. je odvisna od načina izračuna, vendar predstavlja med 16 % (115/741) in 24 % (115/477, pri čemer je 477 64,4 % od 741, kar je odstotek rakov, ugotovljenih s presejanjem) vseh diagnosticiranih rakov. Po uvedbi presejanja se je delež

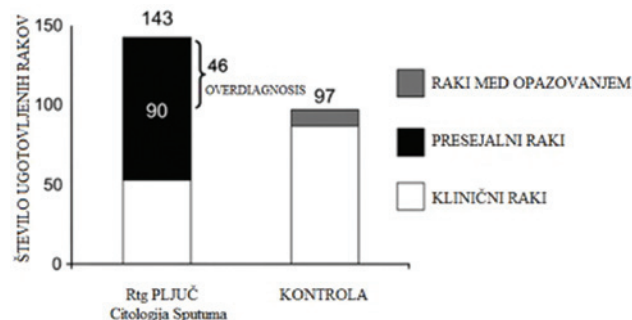
Diagram 3. Rezultati presejanja za raka dojke na Švedskem.



potencialno počasi rastočega in nenevarnega DCIS dvignil z manj kot 10 % na 25 % vseh ugotovljenih rakov dojke. Tudi USPSTF je v smernicah iz 2009 v primerjavi s smernicami iz 2002 interval mamografije spremenil na 2 leti (prej 1 do 2 leti) in starostno mejo dvignil na 50 let (prej 40 let).

Še večji odstotek prediagnosticiranja so ugotovili pri sicer hitro rastočem in načeloma smrtnem pljučnem raku, ki so ga na kliniki Mayo (10) presejali z rentgenom pljuč in citologijo sputuma. Po 6 letih študije so ugotovili 143 rakov v presejani in 87 rakov v kontrolni skupini (diagram 4). Po dodatnih 21 letih spremljanja obeh skupin so ugotovili le še 10 dodatnih rakov v kontrolni skupini. Po 27 letih je torej presežek 46 rakov v presejani skupini, kar spet predstavlja prediagnosticiranje. Po podobni logiki kot pri raku dojke je velikost problema prediagnosticiranja med 32 % (46/143) in

Diagram 4. Rezultati presejanja za pljučnega raka na kliniki Mayo.



50 % (46/92, pri čemer je 92 64,4 % od 143, kar je odstotek rakov, ugotovljenih s presejanjem) vseh diagnosticiranih rakov.

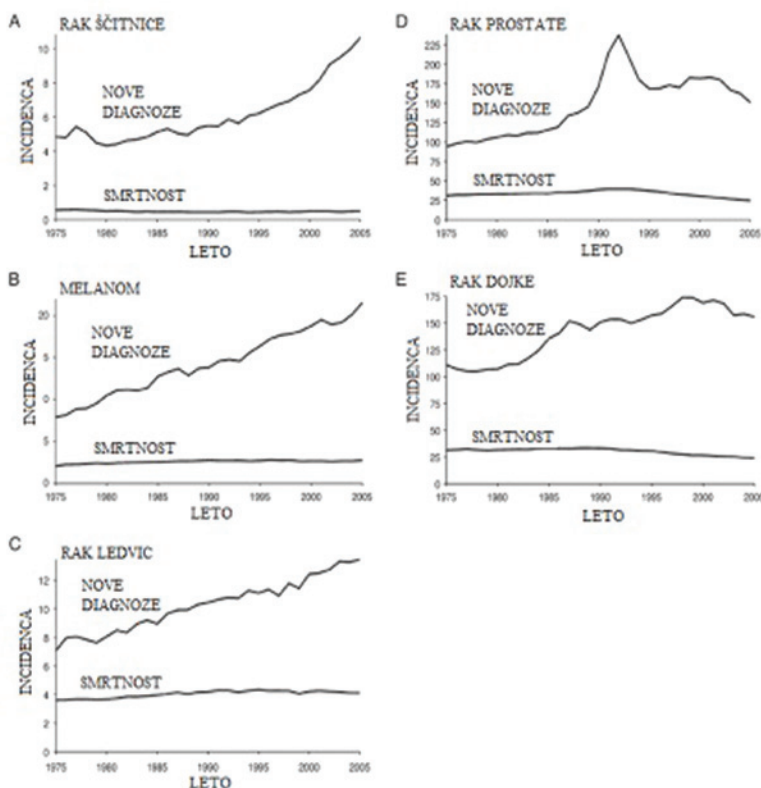
Različne randomizirane študije presejanja za raka prostate s PSA kažejo na prediagnosticiranje v območju od 22 do 67 %, odvisno od študije in izračuna (11, 12).

Dodaten dokaz za prediagnosticiranje lahko najdemo v opazovalnih študijah. Japonski raziskovalci (13) so ugotovili skoraj 10-kratno povečanje pljučnega raka, potem ko so namesto rentgena pljuč uvedli presejanje s spiralnim CT. Dodatno neskladje je bilo v tem, da je bil delež nekadilcev z ugotovljenim pljučnim rakom praktično enak deležu kadilcev, kar je v nasprotju z znano epidemiologijo. Zagotovo obstaja prediagnosticiranje v določenem deležu ugotovljenih rakov. Podobno so Japonci (14) po presejanju ugotovili, da 11 nevroblastomov, ki so jih potrdili pri dojenčkih do prvega leta starosti in so jih samo opazovali, nikoli ni povzročilo težav. Prediagnosticiranje?

Dokazi za prediagnosticiranje v populaciji

Pri posamezniku je prediagnosticiranje zelo težko dokazati. Da je posameznik prediagnosticiran, izvemo samo, če bolnika ne zdravimo in umre zaradi drugih razlogov. V populacijski statistiki je to lažje. Rast incidence raka po uvedbi presejanja ob konstantni smrtnosti pa kaže na prediagnosticiranje. (Statistični dokaz prediagnosticiranja v teh primerih presega okvire tega prispevka, zato ga ne vključujemo.) Deloma namreč odkrivamo tudi rake, ki rastejo počasi oz. ne povzročajo težav. Najmočnejši dokaz je analiza podatkov smrtnosti iz raziskave Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) v ZDA (15) v zadnjih 30 letih (diagram 5). Incidenca (večinoma dobro diferenciranega papilarnega) raka ščitnice se je več kot podvojila (s 4,9 na 10,6) ob sicer nespremenjeni smrtnosti (16). Podobno velja za melanom, pri katerem se je incidenca skoraj potrojila (s 7,9 na 21,5) predvsem na račun tankih

Diagram 5. Stopnja incidence in smrti za rake ščitnice, prostate, dojke in ledvice ter za melanom v ZDA



melanomov (17), smrtnost pa je stabilna. Enako ugotavljajo še za raka ledvic, ki je pogosto ugotovljen po naključju, ob slikovni diagnostiki iz drugih razlogov. Pri raku ledvic (18) je dobro znana zelo počasna rast (40 %) oz. celo regres (14 %).

Pri raku dojke in prostate je zgodba nekoliko drugačna – medtem ko incidenca narašča, smrtnost pada. To je posledica skupnega učinka presejanja in boljšega zdravljenja. Dokazi za prediagnosticiranje pri raku dojke in prostate so jasni, kot smo prikazali na podlagi randomiziranih študij. Očitno pa je tudi, da zgodnje odkrivanje pripomore k boljšemu preživetju, predvidoma zaradi uspešnega zdravljenja. Tega ne moremo trditi za raka ščitnice, ledvic ali melanom, saj v zadnjih letih ni bilo uvedeno novo učinkovito zdravljenje. Posledično je smrtnost ob sicer velikem številu prediagnosticiranih in zdravljenih rakov nespremenjena.

Obratno je presejanje cervikalnega in kolorektalnega raka zgodba o uspehu, saj ugotavljamo tako upad incidence kot smrtnosti. In če prediagnosticiranje obstaja, se v tem primeru dogaja v dosti manjšem obsegu.

Rešitve

Prediagnosticiranje skupaj z zdravljenjem in njegovimi posledicami je dokazljiv in najbolj pereč problem presejanja in zgodnje diagnostike. Medtem ko je učinek lažno pozitivnega rezultata kratkotrajen in prehodni, posledice prediagnosticiranja trajajo do konca življenja, in sicer tako fizično (kirurgija, obsevanje, kemoterapija), čustveno (imam raka) kot ekonomsko (cena zdravljenja, v tujini tudi dražje zavarovanje). Za klinika in načeloma zdravega posameznika je odločitev težka. Zavedati se moramo možnih koristi zdravljenja ter škode zaradi nepotrebnega zdravljenja in diagnostike, predvsem pa velikosti problema. Za raka dojke velja, da bo na 1 preprečeno smrt 2 do 10 žensk prediagnosticiranih, 5 do 15 jih bo izvedelo za raka prej, brez vpliva na preživetje, 200 do 500 jih bo znova poklicanih na dodatne preiskave, 50 do 200 bo biopsiranih. Zato mora biti posameznik dobro obveščen, da se lahko sam ustrezno odloči o predlaganem presejanju.

Za prediagnosticiranje je značilna tudi pozitivna čustvena zanka oz. začarani krog. Vedno več ljudi namreč pozna znanca, družinskega člana ali še raje slavno osebnost, ki »dolguje svoje življenje«
zgodnjemu odkrivanju. Tako je ustvarjen paradoks: več kot presejanje ustvari prediagnosticiranja, bolj je priljubljeno (19). Olje na ogenj prilivajo še v medijih prikazane zavajajoče statistike izboljšane preživetja, ki pa ne gredo na račun zmanjšane smrtnosti, ampak povečanega odkrivanja bolezni, ki ne bo vplivala na smrtnost (20).

Prihodnost v odkrivanju bolnikov, pri katerih sicer patološko in histološko pravilno diagnosticiran rak ne bo povzročil težav, morda leži v genomiki ali proteinomiki. Vendar te možnosti še ni, zato moramo najti druge načine obvladovanja prediagnosticiranja.

Prva možnost je dvig meje, pri kateri test (raven PSA) ali spremembe (mikrokalcinacije) opišemo kot patološke. To že počnemo pri majhnih lezijah, naključno najdenih v pljučih (21) ali nadledvičnih (22) med preiskavami, opravljenimi v druge namene, torej pri t. i. incidentalomih.

Še pomembnejša se zdi uvedba nove spremenljivke, ki naj bi bila ugotovljena pred odločitvijo, da je izvid patološki. Gre za rast (23) vrednosti oz. za vidne spremembe.

Ne nazadnje bo treba vložiti še veliko truda v ozaveščanje in izobraževanje o prediagnosticiranju, tako na medicinskih fakultetah kot med laično javnostjo.

Literatura

1. Dorland WAN. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 28th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1994.
2. Serrano M. Cancer regression by senescence. *New Engl J Med* 2007; 356: 1996–7.
3. Harach HR, Franssila KO, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56: 531–8.
4. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, Sofras F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. *Prostate* 2006; 66: 1319–28.
5. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; 30: 138–44.
6. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med* 1997; 127: 1023–8.
7. Merrill RM, Feuer EJ, Warren JL, Schussler N, Stephenson RA. Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 848–60.
8. The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice. *Dartmouth Atlas of Health Care*. Raleigh, NC: Lulu, 2008.
9. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006; 332: 689–92.
10. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155–64.
11. Andriole GL, Grubb RL, Buys SS. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310–9.
12. Draisma G, Boer R, Otto SJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868–78.
13. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242–5.
14. Bessho F. Where should neuroblastoma mass screening go? *Lancet* 1996; 348: 1672.
15. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2008.
16. Davies L, Welch HG. The increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164–7.
17. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ* 2005; 331: 481–4.
18. Zhang J, Kang SK, Wang L, Touijer A, Hricak H. Distribution of renal tumor growth rates determined by using serial volumetric CT measurements. *Radiology* 2009; 250: 137–44.
19. Raffle AE, Muir Gray JA. *Screening: Evidence and Practice*. New York, NY: Oxford University Press; 2007: 68.
20. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000; 283: 2975–8.
21. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395–400.
22. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–9.
23. International Early Lung Cancer Early Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763–71.