

Obravnava bolnika s sumom na rakavo bolezen v ambulanti družinskega zdravnika

Treatment of a patient with suspected cancer in Primary Care

Mateja Kokalj Kokot

Povzetek

Za družinskega zdravnika rakave bolezni predstavljajo diagnostični izziv, saj smo pogosto prvi, ki pomislimo na rakavo bolezen in kasneje spremljamo bolnika skozi diagnostiko ter ga podpiramo med zdravljenjem in okrevanjem. Ko se pri bolniku pojavi neki simptom ali znak, je on sam tisti, ki presodi, ali je potrebno poiskati zdravniško pomoč, zato je pomembno osveščanje javnosti o simptomih in znakih malignih bolezni. Simptomi zgodnjih oblik raka so praviloma blagi in neznačilni, zato jih pogosto pripišemo kakšni drugi, manj nevarni bolezni. Diferencialno diagnozo rakave bolezni lažje postavimo ob prisotnosti znakov alarma, anamnezi raka v preteklosti, pozitivni družinski anamnezi za rakave bolezni ter dobrem splošnem poznavanju bolnika. Že sama organiziranost zdravstvenega sistema pa vpliva na zdravnikovo odločitev o zgodnje izvedeni diagnostiki ali napotitvi bolnika. Za skrajšanje tega procesa je veliko držav že uvedlo smernice in posebne napotitvene poti.

Ključne besede: rak (Neoplasms), diagnostika (Early Detection of Cancer), družinska medicina (General Practice)

1. Uvod

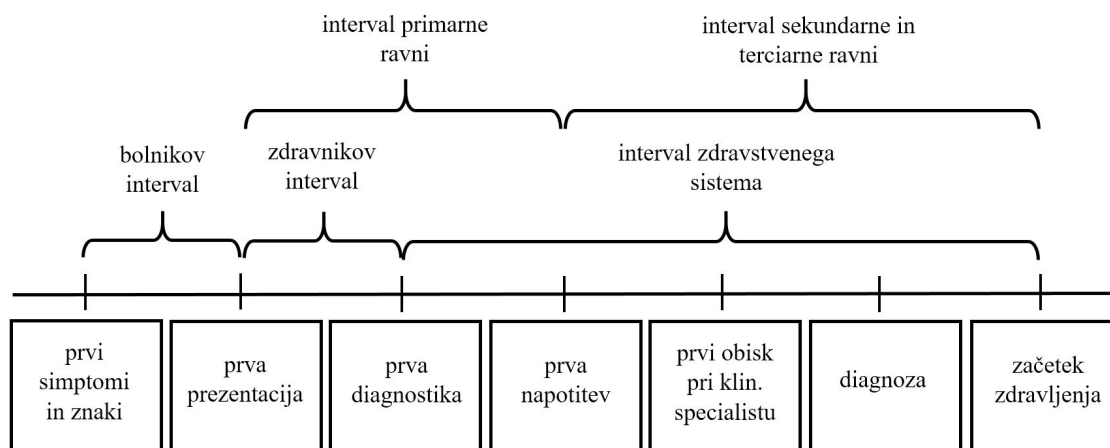
V družinski medicini se dnevno srečujemo z velikim številom bolnikov, ki k nam prihajajo zaradi raznovrstnih težav in pogosto se srečamo tudi z bolniki, ki imajo raka. Izziv nam predstavlja diagnostična negotovost - dilema kako ravnati, da bi pravočasno pomislili na določeno bolezensko stanje, ga pravočasno odkrili (in se hkrati izognili prediagnosticiranju), bolnika usmerili na pravočasne, pravilne in smiselne preiskave ter ga tudi pravilno zdravili. Sprejemanje hitrih odločitev o slabo diferenciranih težavah bolnika in toleranca do negotovosti in dvomnosti predstavljajo jedro dela v družinski medicini. Z drugimi besedami, družinski zdravniki morajo ločiti manjšino bolnikov, ki potrebujejo nujno obravnavo, od večine, ki ima verjetno samoomejevalne težave, za katere se lahko čas uporablja kot diagnostično in terapevtsko orodje.

2. Obdobje diagnostike raka

Da bi lahko določili, kje pri diagnostiki raka prihaja do največje zamude in nato poiščemo rešitve, moramo to obdobje najprej definirati. Čas od pojava prvih simptomov in znakov do začetka zdravljenja je razdeljen na več intervalov, ki jih določajo naslednji trenutki v času: datum pojava prvih simptomov, datum prve prezentacije, datum napotitve, datum postavitve diagnoze in datum začetka zdravljenja.

Obdobje od prvega pojava simptomov do bolnikovega prvega obiska pri osebnem zdravniku zaradi njih, se imenuje bolnikov interval (včasih imenovano zamuda (angl. *patient delay*)). Gre za čas, ki ga bolnik potrebuje, da interpretira svoja opažanja in se odloči poiskati pomoč. Datum prve prezentacije se smatra kot trenutek, ko bi zdravnik, glede na znake, simptome, anamnezo in druge dejavnike tveganja, lahko začel preiskovati ali bolnika napotil k specialistu zaradi možne pomembne patologije, vključno z rakom. Čas od prve prezentacije do napotitve bolnika na sekundarni ali terciarni nivo je interval primarne

ravni. Čas od izdane napotnice do začetka zdravljenja ali do ovržene diagnoze raka je interval sekundarne in terciarne ravni. Interval zdravstvenega sistema traja od trenutka izdane napotnice do začetka zdravljenja ali do ovržene diagnoze, nanj pa pomembno vpliva organiziranost zdravstvenega sistema. Mejnike in časovne intervale v diagnostiki raka prikazuje slika 1.



Slika 1: Shema mejnikov in časovnih intervalov v diagnostiki raka. (klin.– klinični)

2.1. Bolnikov interval

Obdobje presoje in iskanja pomoči pri večini vrst raka lahko predstavlja največji delež celotnega časa do diagnoze. To obdobje se seveda precej razlikuje med različnimi vrstami raka. Daljši bolnikov interval je povezan z nižjim socio-ekonomskim statusom, po raziskavah pa ni vezan na spol ali starost. Težave ali spremembe pri odvajanju urina in blata, sistemski simptomi (utrujenost, izguba teže in izguba apetita) in kožni simptomi so pogosti ter povezani z zamudo pri iskanju pomoči. Pri krvavitvi je zelo pomembno mesto krvavitve – tisti, ki so kri opazili v urinu, so hitro poiskali zdravniško pomoč, tisti, ki so jo opazili v blatu, pa bistveno kasneje. Če bolniki ne prepoznajo resnosti svojih težav, to podvoji čas do iskanja pomoči. Pomembni razlogi za zamudo so tudi sram, strah pred resno boleznijo, pomanjkanje časa za obisk zdravnika in skrb, da bodo zdravnika po nepotrebnem obremenjevali, vendar pa so redkeje prisotni.

Da bi bolnikov interval čim bolj skrajšali, je zelo pomembna zdravstvena vzgoja javnosti. To redno izvajamo zdravstveni delavci in javne zdravstvene kampanje, usmerjene v pravilno ter pravočasno prepoznavo opozorilnih znakov. Priporočila Evropskega kodeksa ljudem svetujejo, na katere simptome in znake morajo biti še posebno pozorni, npr. če opazijo bulo ali ranico, ki se ne zaceli, kjer koli na telesu, tudi v ustih; materino znamenje, ki je spremenilo obliko, velikost ali barvo; če opazijo neobičajno krvavitev; če imajo dolgotrajne težave, npr. trdovraten kašelj, hripavost, spremembe pri mali ali veliki potrebi ali nepojasnjeno hujšanje. Spodbuja se udeležba v preventivnih presejalnih programih DORA, ZORA in SVIT. Javnost poskušamo opozoriti tudi na pomembnost družinske anamneze rakavih obolenj. Različne promocije ozaveščanja o simptomih raka dokazano skrajšajo čas do diagnoze ali celo odkritja raka v manj napredovali obliki, posebej če so bile kampanje za širšo javnost povezane s ciljanim izobraževanjem zdravnikov družinske medicine o obravnavi tega raka.

2.2. Zdravnikov interval

Znotraj intervala primarne ravni je zdravnikov interval, ki traja od prve prezentacije do prvih diagnostičnih postopkov. Na odločitev družinskega zdravnika, ali bo bolniku odredil dodatno diagnostiko

in/ali preglede pri kliničnih specialistih, vpliva veliko dejavnikov: prisotnost več sumljivih simptomov ali znakov, osebna anamneza (rakava bolezen v preteklosti), družinska anamneza, naše splošno poznavanje bolnika (vključno z intuitivnim občutkom, kako resna je situacija) in tudi čas pojava teh simptomov in znakov. Ugotovili so, da je večja verjetnost, da bodo družinski zdravniki pravilno diagnosticirali težke primere, če bodo zbrali več kritičnih informacij. Te so bile opredeljene kot informacije z diagnostično vrednostjo za vsako diferencialno diagnozo, ki je bila pomembna za obravnavano težavo. Zato se zdi pomembno oblikovati ustrezen nabor diagnostičnih hipotez in izbrati prava vprašanja za njihovo preizkušanje. Poglobljene analize napačno diagnosticiranih primerov kažejo, da je ustvarjanje hipotez ključnega pomena. V večini napačno diagnosticiranih primerov pravilna hipoteza sploh ni bila upoštevana. V odsotnosti pravilne hipoteze se ustrezni podatki niso zbirali ali pa so bili zavrjeni. Enotni najpogostejši razlog za diagnostično napako je preprosto: Nisem pomislil na to.

Rak se najpogosteje spregleda, če gre za redko vrsto raka (npr. rak jezika, retinoblastom, rak v otroštvu, maligna kompresija hrbtenjače) ali če se rak kaže z netipično klinično sliko (npr. rak dojke brez tipnega tumorja) ali značilnostmi, ki se pojavljajo tudi pri drugih, manj resnih stanjih (npr. rak zgornjih prebavil, ki se kaže z dispepsijo). Poleg znakov alarma verjetnost za diagnozo raka večajo tudi dejavniki tveganja. Identificirani so bili številni, med drugim starost, spol (pri določenih vrstah raka), družinska anamneza raka pri mlajših družinskih članih, debelost, kajenje, poklicna izpostavljenost, etnična pripadnost in povečano uživanje alkohola, ki so med bolj znanimi. Pokazalo se je, da se tveganje za nastanek raka pri osebi z določenim simptomom spreminja pri treh dejavnikih tveganja - starosti, spolu in kajenju. Za druge dejavnike so dokazi o povezanosti povečane verjetnosti raka z določenim simptomom zelo šibki ali odsotni.

2.3. Interval zdravstvenega sistema

Čas od prvih diagnostičnih postopkov, praviloma še na primarnem nivoju, do začetka zdravljenja imenujemo interval zdravstvenega sistema. Raziskovalci so poročali o obratnem razmerju med preživetjem bolnikov z rakavimi obolenji in stopnjo ločitve primarne ravni od sekundarne in terciarne v sistemih zdravstvenega varstva – t. i. vlogo vratarja, ko je dostop do kliničnega specialista pogojen z napotitvijo iz primarne ravni. Vloga vratarja lahko spodbuja družinske zdravnike, da prekomerno uporabljajo druge diagnostične strategije, kot je npr. pazljivo čakanje, ki lahko prispeva k daljšim diagnostičnim intervalom. Mednarodna raziskava vinjet med zdravniki primarnega zdravstvenega varstva, v katerih so raziskovalci s pomočjo kliničnih scenarijev spraševali zdravnike o njihovem ravnanju s fiktivnimi bolniki, ki so imeli majhno tveganje za raka, je pokazala, da so se zdravniki iz držav z boljšim preživetjem raka odločili za diagnostiko ali napotitev že v prvi fazi vinjete, medtem ko so zdravniki iz držav s slabšim preživetjem raka to odločitev sprejeli kasneje.

3. Rak v Sloveniji

Za rakom zboli letno okrog 15.000 Slovencev, skoraj 8.000 moških in več kot 7.000 žensk. Vodilni vzroki za smrt prebivalcev Slovenije so še vedno bolezni obtočil (med najpogostejše sodijo srčni infarkt, možganska kap, odpoved srca in drugo) ter rakave bolezni (rak prebavil, prostate, dojke in pljuč), ki so bile v letu 2019 vzrok 69 % vseh smrti.

Najpogostejši raki pri nas (kože, prostate, pljuč, dojke ter debelega črevesa in danke) so leta 2018 predstavljali 61 % vseh ugotovljenih rakov. Pri moških predstavljata nemelanomski kožni rak in rak prostate vsak petino vseh rakov, sledita pljučni rak ter rak debelega črevesa in danke. Pri ženskah je najpogostejši nemelanomski kožni rak, sledi rak dojke, ki predstavlja petino vseh rakov, nato pa še pljučni rak ter rak debelega črevesa in danke. Najpogostejši raki se v raznih življenjskih obdobjih pojavljajo različno. Pri otrocih in mladostnikih do 20. leta starosti so najpogostejše levkemije, sledijo jim tumorji

osrednjega in avtonomnega živčevja. Mlajši odrasli moški največ zbolevalo za rakom mod, pri ženskah v tej starosti pa je na prvem mestu že rak dojke.

3.1. Kožni rak

Kožni rak je najpogostejši rak pri ljudeh. Delimo ga na melanomskega in nemelanomskega. V Sloveniji je leta 2018 za kožnim rakom (nemelanomskim) zbolelo 3.604 ljudi. Melanom predstavlja približno 15 % vseh kožnih rakov, odgovoren pa je za več kot 90 % vseh smrti zaradi kožnega raka. Melanom ne spada med najpogostejše vrste raka, se pa njegova incidenca povečuje najhitreje med vsemi raki. Za kožnim melanomom letno v Sloveniji zbolijo približno 600 ljudi. Diagnoza se najpogosteje postavi glede na anamnezo o spreminjanju pigmentnih znamenj, novonastalih znamenjih, izpostavljenosti soncu in opeklinah.

Pri kliničnem pregledu pogledamo celotno kožo in pigmentna znamenja ocenjujemo po sistemu ABCDE. A pomeni asimetrija (angl. asymmetry), B robovi (angl. borders), C barva (angl. colour), D premer (angl. diameter), E spreminjanje (angl. evolution) in dvig nad nivo kože (angl. elevation).

3.2. Rak prostate

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v Sloveniji in tudi v Evropi. Obolevnost za rakom prostate pri nas in v svetu raste. V Sloveniji je bilo leta 2018 na novo odkritih 1.681 bolnikov z rakom prostate. Nevarnostni dejavniki za nastanek raka prostate so starost, rasa in dednost. Petina bolnikov ima družinsko obremenitev (1). Za razliko od velike večine drugih rakov rak prostate raste in napreduje počasi. Po 10 letih nizkomaligni rak prostate preide v metastatsko fazo pri okoli 10 % bolnikov, za rak prostate specifična smrtnost pa je v tem času približno 5 %. Zgodnje odkrivanje raka prostate temelji na posameznikovem tveganju prilagojenem postopku zgodnjega odkrivanja in zahteva individualni pristop k bolniku. Pri zgodnjem odkrivanju uporabljamo tako merjenje PSA kot digitorektalni pregled prostate.

3.3. Pljučni rak

Rak pljuč je drugo najpogostejše rakavo obolenje na svetu glede pojavnosti in vodilni vzrok smrti zaradi raka. V Sloveniji je po pogostnosti na tretjem mestu in za to boleznijo zbolijo več kot 1.500 ljudi letno. V zadnjih letih incidenca tega raka pri moških rahlo narašča, medtem ko pri ženskah močno narašča. To razliko si razlagamo z epidemijo kajenja pri ženskah, ki se je začela nekaj desetletij pozneje kot epidemija kajenja pri moških, pri slednjih se pojavnost kajenja zmanjšuje. Glavni vzrok nastanka pljučnega raka je aktivno kajenje, ki poveča verjetnost za nastanek pljučnega raka do 30-krat. Ob prenehanju kajenja se začne verjetnost nastanka raka zmanjševati, vendar se tudi 30 let po prenehanju kajenja ne izenači popolnoma z verjetnostjo pri nekadilcih. Na nastanek raka pljuč vpliva tudi pasivno kajenje, kar pomeni vdihovanje cigaretne dima drugih kadilcev in ta poveča verjetnost za nastanek raka pljuč za 20 %. Ostali vzroki za nastanek pljučnega raka so izpostavljenost azbestu, radonu (plin, ki prihaja iz zemeljske skorje in nastane ob razpadu radioaktivnega radija) ter težkim kovinam in njihovim spojinam. Diagnostiko pljučnega raka začnemo z anamnezo in kliničnim pregledom. Nadaljujemo s slikovnimi preiskavami, RTG in CT prsnih organov. Normalna rentgenska slika še ne izključuje možnosti pljučnega raka, toliko bolj, če je opravljena le v eni projekciji.

3.4. Rak dojke

Rak dojke je v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji je za rakom dojke v letu 2018 zbolelo 1.527 oseb, pri čemer se približno 1 % primerov raka dojk pojavi pri moških. Pojavnost v zadnjih desetletjih narašča. Dejavniki tveganja za pojav raka dojke so demografski dejavniki (starost, spol,

poklicna etiologija – nočno delo), dejavniki materinstva (zgodnja menarha, pozna menopavza, starost več kot 30 let ob prvem porodu, nič ali malo otrok ter opustitev dojenja), hormoni (oralna kontracepcija in hormonsko nadomestno zdravljenje), alkohol, debelost, ionizirajoče sevanje, mamografska nepreglednost dojk in dednost. Dedne oblike raka dojk so najpogosteje posledica mutacij v genih BRCA1 ali BRCA2. V anamnezi smo pozorni predvsem na ginekološko anamnezo, uporabo kontracepcije, poklicne dejavnike ter družinsko anamnezo. Pri kliničnem pregledu smo pozorni na vidne in tipne spremembe dojk. Neinvazivni rak dojk večinoma nima kliničnih simptomov ali znakov in skoraj vedno ga odkrijemo s slikovno diagnostiko, predvsem z mamografijo.

3.5. Rak debelega črevesa in danke

Pojavnost raka debelega črevesa in danke je v zadnjih letih v stalnem porastu, v Sloveniji v povprečju zbolijo 1.390 ljudi letno. Najpogosteje se pojavlja po 60. letu. Predstavlja drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Dejavniki tveganja za nastanek raka debelega črevesa in danke so starost, alkohol, kajenje, mesna, z živalskimi maščobami bogata prehrana, malo vlaknin v prehrani, premalo gibanja, kronična vnetna črevesna bolezen in polipi. Pojavlja se v dednih oblikah v sklopu družinske adenomatozne polipoze in dednega nepolipoznega raka, poleg tega je tudi povečano tveganje za nastanek raka debelega črevesa in danke ob pojavljanju v ožjem sorodstvu. Osnovne diagnostične preiskave so digitorektalni pregled, endoskopske preiskave debelega črevesa in danke ter slikovne preiskave - UZ, CT in MRI, s katerimi opredelimo področno razširjenost bolezni. Najpogosteje zaseva v jetra, pljuča in kosti.

4. Bolezenski znaki najpogostejših vrst raka

Bolezenski znaki najpogostejših vrst raka so naštetih v tabeli 1.

Vrsta raka	Bolezenski znaki
Melanom	<ul style="list-style-type: none"> - sprememba velikosti, oblike ali barve kožnega znamenja - sumljiva znamenja so nesimetrična in nepravilne oblike, z nepravilnimi, zabrisanimi robovi, neenakomerno obarvana ali večbarvna, večja od 6 mm in nad nivojem kože
Rak prostate	<ul style="list-style-type: none"> - pri začetni obliki raka so bolniki navadno brez težav - težave z uriniranjem so pri začetnih tumorjih praviloma posledica povečanja prostate - znaki razsoja bolezni so večinoma bolečine v kosteh, lahko tudi hematurija, retenca urina, hidronefroza, pareza
Rak pljuč	<ul style="list-style-type: none"> - kašelj (novonastali ali sprememba kroničnega kadilskega kašlja) - hripavost, občutek težkega dihanja, izkašljevanje krvi, bolečina v prsih, vratu ali v ramah - hujšanje, težko požiranje
Rak dojke	<ul style="list-style-type: none"> - trda, grčasta in praviloma neboleča zatrdlina v dojki - vdrta koža nad tumorjem - uvlečena ali vdrta bradavica, izcedek iz bradavice, zlasti krvav ali bister, če je iz enega voda ene dojke - povečane bezgavke v pazduhi in nadključnični kotanji
Rak debelega črevesa in danke	<ul style="list-style-type: none"> - tumorji na levi strani debelega črevesa: krči, bolečine v trebuhu, kri v blatu (črno blato), izmenjevanje zaprtij z drisko - tumorji na desni strani debelega črevesa: krči, izguba telesne teže, kri v blatu, spremembe pogostosti odvajanja blata - tumorji v danki: krvavitve, občutek nepopolne izpraznitve črevesa pri odvajanju blata, sprememba oblike in trdnosti blata

Rak glave in vratu	<ul style="list-style-type: none"> - motnje pri žvečenju, požiranje je lahko oteženo ali boleče, razjede, spremenjen okus, slinjenje - sprememba barve glasu oziroma hripavost, manj razumljiv govor - motnje pri dihanju, občutek tujka v grlu, obrazna bolečina - motnje sluha, izcedek iz nosu ali ušesa, prenešana bolečina v ušesu - solzenje, dvojni vid, Hornerjev sindrom - v primeru zasevkov povečane, ponavadi neboleče bezgavke
Rak ledvice	<ul style="list-style-type: none"> - dokler je rak omejen na ledvico, večinoma ne povzroča težav in je navadno odkrit naključno pri kateri od slikovnih diagnostičnih preiskav (npr. pri UZ) - kri v urinu, ledvena bolečina in tipna tumorska masa v trebuhu - pri napredovali bolezni še splošno slabo počutje s hujšanjem, porast telesne temperature in slabokrvnost
Rak želodca	<ul style="list-style-type: none"> - znaki so neznačilni ali se pojavijo razmeroma pozno - tiščanje v predelu žličke, občutek zgodnje sitosti, odpor do mesa, motnje požiranja, bruhanje, bruhanje krvi iz želodca ali požiralnika
Rak trebušne slinavke	<ul style="list-style-type: none"> - sprva tihi simptomi, ki so neznačilni; slabost, hujšanje, bolečina v trebuhu, sprememba izločanja blata (driska, steatoreja) - rak glave pankreasa: zaporna zlatenica - rak trupa pankreasa: hude bolečine v hrbtu

Tabela 1: Bolezenski znaki najpogostejših vrst raka

5. Znaki alarma

Pri večini rakov se bolezenski znaki ali simptomi navadno pojavijo šele takrat, ko je bolezen že precej napredovala. Simptomi zgodnjega raka so praviloma blagi in neznačilni, zato jih pogosto pripišemo kakšni drugi, manj nevarni bolezni. Splošni simptomi, ki jih bolniki pogosto navajajo, so nenamerna izguba telesne teže, povečana utrujenost in bolečina. Na možnost rakave bolezni je treba pomisliti ob pojavu katerega od naslednjih znakov:

- spremembe pri odvajanju vode in blata,
- rana, ki se ne celi,
- neobičajna krvavitev (hematurija, hemoptiza, rektalna in zunajciklična krvavitev),
- zatrdlina v dojki ali katerem koli drugem delu telesa,
- težave pri požiranju,
- opazna sprememba kožne bradavice ali pigmentnega znamenja ali
- dražeč kašelj ali hripavost.

Iz prakse in raziskav vemo, da so t. i. znaki alarma pomemben pobudnik diagnostičnega postopka iskanja rakave bolezni. Žal večkrat sami po sebi niso dovolj značilni (pozitivna napovedna vrednost hematurije za raka prostate v populaciji angleških moških, starejših od 40 let, je znašala samo 1 %, medtem ko je kombinacija nokturije in sumljivega digitorektalnega pregleda znašala 15 %), se pa napovedna vrednost seveda poveča, ko jih združimo z ostalimi, splošnimi znaki in simptomi ter dodamo osnovne diagnostične preiskave, ki so nam na voljo v ambulanti družinske medicine (hemogram, SR, CRP, preiskava blata na kri, PSA, jetrni testi, RTG prsnega koša).

6. Zaključek

Zgodnja diagnostika raka je pereča težava v ambulanti družinskega zdravnika. V pomoč pri pravilni postavitvi diagnoze rakave bolezni (oziroma pravilni ugotovitvi, da je v ozadju težav druga bolezen) so nam naše poznavanje bolnika, za raka značilni simptomi in znaki, prisotnost drugih splošnih znakov,

dobro izveden pregled in osnovna, pravilno izbrana diagnostika. Za uspešno diagnosticiranje je potrebno veliko znanja in izkušenj, hkrati pa se družinski zdravniki čutimo v primežu pričakovanj bolnika, zahtev Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, pričakovanj kliničnih specialistov in grožnje morebitne tožbe ob »prepočasni« diagnostiki.

Literatura

1. Onkološki inštitut. Osnovna dejstva o raku [internet]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/osnovna_dejstva_o_raku
2. Zadnik V, Žagar T. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2021.
3. Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2012; 106 (7): 1262–7.
4. Hamilton W, Walter FM, Rubin G, et al. Improving early diagnosis of symptomatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13 (12): 740–9.
5. Forbes LJ, Warburton F, Richards MA, et al. Risk factors for delay in symptomatic presentation: a survey of cancer patients. *Br J Cancer*. 2014; 111 (3). 581–8.
6. Scheel BI, Høltedahl K. Symptoms, signs, and tests: The general practitioner's comprehensive approach towards a cancer diagnosis. *Scand J Prim Health Care*. 2015; 33 (3): 170–7.
7. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015; 112 Suppl 1: S92–107.