

Yaşlının aşırı teşhis ve tedaviden korunması

The prevention of elderly from overdiagnosis and overtreatment

Aslı Kılavuz Fehmi Akçiçek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Öz

Herhangi bir şikayeti olmayan kişilerde ileride bir semptom vermeyecek veya ölüme sebep olmayacak bir hastalığın teşhisinin konmasına “aşırı teşhis” denir. Aşırı tedavi de aşırı teşhisle bağlantılı olarak sorun oluşturur. Son zamanlarda bulgular, tıbbın gerek erken teşhis, gerekse hastalıkların sınırlarını genişletmek yoluyla sağlıklı insanları tehlikeye attığını göstermektedir. Erken teşhis için yapılan tarama programları, asla semptom vermeyecek ve ölüme yol açmayacak kanserleri saptamaktadır. Hassas tanı yöntemleri benign olgularda anomaliler saptamaktadır. Hastalık tanımlarının genişlemesi, düşük riskli kişilerin gereksiz testlerle kalıcı tıbbi tanımlarla etiketlenip ömür boyu yarar sağlamayacak tedaviler görmesine neden olmaktadır. Bütün hekimlerin erken teşhisi daha iyi değerlendirmeleri ve bazen yararlı, bazen de zararlı olabileceğini görmeleri gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Aşırı teşhis, aşırı tedavi, tarama programları.

Abstract

Overdiagnosis occurs when people without symptoms are diagnosed with a disease that ultimately will not cause them to experience symptoms or early death. Over-treatment is also an issue in relation to the overdiagnosis. Evidence is mounting that medicine is harming healthy people through ever earlier detection and ever wider definition of disease. Screening programmes are detecting early cancers that will never cause symptoms or death. Sensitive diagnostic technologies identify “abnormalities” so tiny they will remain benign, while widening disease definitions mean people at ever lower risks receive permanent medical labels and lifelong treatments that will fail to benefit many of them. More broadly defined, overdiagnosis refers to the related problems of overmedication and subsequent overtreatment, diagnosis creep, shifting thresholds, and disease mongering, all processes helping to reclassify healthy people with mild problems or at low risk as sick. All physicians should evaluate early diagnosis carefully. Overdiagnosis can be either useful or harmful.

Keywords: Overdiagnosis, overtreatment, screening programmes.

Giriş

Aşırı teşhis ve bununla bağlantılı olarak aşırı tedavi tıpta göreceli olarak yeni bir sorundur. Dar bir bakış açısıyla herhangi bir şikayeti olmayan kişilerde ileride bir semptom vermeyecek veya ölüme sebep olmayacak bir hastalığın teşhisinin konmasına “aşırı teşhis” denir (1). Daha geniş bir tanımla aşırı teşhis; aşırı tıbbileştirme, gereksiz tedaviler, eşik değerlerin değiştirilmesi ile hafif sorunları olan veya düşük riskli sağlıklı kişilerin hasta olarak sınıflandırılmasıdır (2). Geçmişte insanlar iyi olduklarında hekime gitmezlerdi. Hekimler de sağlıklı insanları bakım aramaya teşvik etmezlerdi. Sonuç olarak, hekimler şimdikinden daha az teşhis koyarlardı.

Fakat paradigma değişti. Amaç, erken teşhis koymak oldu. İnsanlar iyi oldukları halde tıbbi bakım arayışı içine girdiler. Hekimler de hastalıkları daha erken teşhis etmeye çalışıyorlar.

Daha fazla insanda, hastalığın geç bulgularından çok erken bulguları var. Sonuç olarak, hekimler belirtisi olan ve olmayan bireylere daha çok teşhis koyar oldular. Bu bireylerin bazılarında belirtiler ortaya çıkacak, diğerlerinde ise çıkmayacak ve bunlar aşırı teşhis konan grubu oluşturacaklardır.

Bulgular, tıbbın gerek erken teşhis, gerekse hastalıkların sınırlarını genişletmek yoluyla, sağlıklı insanları tehlikeye attığını göstermektedir.

Hipertansiyonun belirtileri olmayan insanlarda düzenli tedaviye başlanan ilk durum olduğu öne sürülmüştür. Diyastolik hipertansiyon tedavisi 1960'larda önem kazanmışken, 1991 yılında yayınlanan randomize bir çalışmada; diyastolik kan basıncı normal, fakat sistolik kan basınçları 160 mmHg'nın üzerinde olan (izole sistolik hipertansiyon) yaklaşık 5000 yaşlı hasta, yaklaşık beş yıl izlenmiştir. Çalışma sonunda, tedavi verilmeyen grubun %18'i beş yıl içinde olumsuz bir olay yaşamışken, tedavi grubunda bu oran %13 olarak saptanmıştır (3). Buna göre hastaların %5'inin tedaviden fayda

Yazışma Adresi: Fehmi AKÇİÇEK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, 35100 Bornova, İzmir

göreceği sonucuna ulaşılmıştır. Tedavi herkesin yaşamını kurtarmaz. Hipertansiyonu olan bazı insanlar tedavi görmeseler de inme ve kalp krizi gibi hipertansiyona sekonder olaylardan etkilenmeyeceklerdir. Onlar aşırı teşhis sorunuyla karşılaşmış olurlar. Antihipertansifler bazen kan basıncını çok düşürerek halsizlik, baş dönmesi, senkop ve özellikle yaşlılarda düşmeye yol açabilir ve yaşlılar için düşmeler ölüme kadar giden olaylarla sonuçlanabilir. Tedavinin faydası ve aşırı teşhis arasındaki denge iyi sağlanmalıdır. Sistolik veya diyastolik şiddetli hipertansiyon varsa tedavi zorunludur. Fakat hafif hipertansiyonda tedavi kararı vermek daha zordur. Tedavinin yararı çok az ve aşırı teşhis koyma olasılığı fazla ise, teşhis ve tedavi anlamsızdır denilebilir.

Tarama programları, erken teşhisle asla semptom vermeyecek ve ölüme yol açmayacak kanserleri saptamaktadır (4). Bu şekilde teşhis edilen hastalıklara "yalancı hastalık" da denir. Tarama yapılan popülasyonda saptanan kanserlerin çoğu yalancı hastalıktır (4,5). Otopsi çalışmalarına göre; prostat, meme, tiroid gibi pek çok organda asla tehlike yaratmayacak kanserler bulunmaktadır (5). Hassas tanı yöntemleri, benign olgularda anomaliler saptamaktadır (6). Semptom vermeyen bireylerde yapılan taramalarda konulan koroner ateroskleroz tanıları çoğunlukla gereksiz girişimlere neden olmaktadır (7). Hastalık tanımlarının genişlemesi, düşük riskli kişilerin, gereksiz testlerle kalıcı tıbbi tanımlarla etiketlenip ömür boyu yarar sağlamayacak tedaviler görmesine neden olmaktadır (1,8). Dünyada her yıl insan sağlığı ve gerçek hastalar için kullanılabilecek önemli miktarda para gereksiz tedavilere harcanmaktadır.

Klinik olarak asıl amaç, benign anomalilerle tehlike oluşturabilecek olanları ayırt edebilmektir.

Herhangi bir semptomla doktora başvuran hastalarda, tanısız yöntemlerdeki değişiklikler nedeniyle önemsiz sorunlara ciddi hastalık teşhisleri konabilmektedir. Erken tespit edilen bu anomalilerin hiçbir zaman soruna yol açmayacağı giderek açıklık kazanmaktadır. Sonuçta ciddi hastalıklar yerine bunların önemsiz formlarının tanısı giderek artmaktadır.

Aşırı teşhisin bir diğer yolu hastalık tanımlarının genişletilmesi ve tedavi eşik değerlerinin düşürülmesidir. Tanı kriterlerinin değiştirilmesi hasta olarak sınıflandırılan kişi sayısının artmasına neden olmaktadır (9). Bunun sonucunda yaşlı bireylerin pek çoğuna birer sanal hastalık etiketi yapıştirilmektedir (10).

Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yapılmış randomize bir çalışma; kan şekerini yoğun şekilde düşürmenin kalp krizi, inme geçirme veya bunlardan ölme riskini azaltma üzerinde etkisini araştırmaya yönelik olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya yüksek risk altındaki on binden fazla diyabetik kişi alınmış, beş bin kadarı standart diyabet tedavisi (ortalama kan şekerlerini daha kabul edilebilir bir

aralığa düşürmek için verilen tedavi) almak üzere ve geriye kalan beş bin hasta yoğun ilaç tedavisi (kan şekerlerini normale getirecek tedavi) almak üzere randomize edilmiştir. Bu hastaların yarısı hedefe ulaşmıştır (ortalama kan şekeri düzeyi 140mg/dl'nin altında) (11). Çalışma 2003'te başlamış ve 2009'a kadar sürmesi gerekirken 2008'de yoğun tedavi alan hastaların, standart tedavi alan hastalardan daha sık ölmeleri nedeniyle yoğun tedavi rejimleri durdurulmuştur (%5'e karşılık %4). Ölüm riskinde %25 kadar bir artışı yansıtan bu durum, araştırmacılar tarafından istatistiksel bir rastlantı olarak kabul edilmemiştir. Başka bir gerekçe bulunamadığından yoğun tedaviye bağlı hipogliseminin artan ölüm oranının nedeni olduğu kabul edilmiştir. Buradan çıkarılacak sonuç diyabetiklerin kan şekerini yoğun tedavi ile normal düzeye indirmek iyi olmadığı gibi, kan şekeri normale yakın olanları diyabetik olarak etiketlemek de doğru değildir. Çünkü hekimler onları tedavi edecektir. Bu insanların tedaviden fayda sağlama şansları çok düşüktür ve büyük olasılıkla zarar görebilecekleri ileri sürülebilir.

Benzer bir durum normal kolesterol değer aralığı için de yaşanmıştır. Kolesterolü anormal olarak tanımlamak için eşik değerler sürekli düşürülmüştür. 1998 yılında yapılan randomize Hava Kuvvetleri/Teksas Koroner Ateroskleroz Önleme Çalışmasında "ilk akut koroner olay" oranında bir azalma saptanmıştır. Beş yıl içinde normal kolesterol düzeylerine sahip olup tedavi edilmeyen hastaların %5'i koroner olaylardan birini yaşarken, kolesterol düzeyleri normal olmasına rağmen tedavi verilen hastaların %3'ü bu olaylardan birini yaşamıştır (12). Fayda görme şansı %2'dir. Yani beş yıl boyunca tedavi edilen her yüz hastadan ikisi yarar görmüştür ve bu oran tedavinin olası komplikasyonlarının sıklığı düşünüldüğünde oldukça düşüktür.

Osteoporozda da asemptomatik kişilere konan tanıların tedavisi, kırık riskini azaltmaktan çok başka tehlikelere neden olmaktadır (13). Ulusal Osteoporoz Vakfı, 2003 yılında kemik dansitometresinde saptanan T skoru değerlerini -2.5'tan -2.0'ye çekerek, bu sınırın altında kalan bütün kadınları osteoporoz yönünden tedavi etmeyi önermiştir. Bu sayede oldukça fazla sayıda kadın osteoporoz tanısı almıştır. 2008 yılında ise değer -1'e çekilmiş, ancak tedavi kararı için buna ilave olarak hastanın gelecek on yıl içinde kalçasının kırılma şansının %3'ten daha büyük olması gerektiği ifade edilmiştir (14). Ancak bu risk hesaplaması yapılmadan sadece T skoruna göre osteoporoz tanısı konulacak olursa hemen bütün yaşlı kadınlara osteoporoz tanısı konulması ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu da aşırı teşhis ve tedaviye yol açmaktadır.

Aşırı Teşhis Örnekleri

Aşırı teşhisin pek çok durumda yol açtığı problemler hakkında bulgular giderek netleşmektedir. Aşağıda birkaç hastalık örneği verilmiştir.

1. Meme Kanseri

Taramayla tanı konan meme kanserlerinin aşırı teşhisiyle ilişkili çalışmalara göre hastalığın kapsamı hızla genişlemektedir. Lancet Onkoloji dergisinde 2007 yılında yayınlanan sistematik bir derlemeye göre; ellili yaşlardaki kadınlar arasında invaziv meme kanseri sıklığının %1.7-54 arasında olması aşırı teşhisin bir sonucudur (15).

2009 yılında yayınlanan başka bir sistematik derlemede; meme kanseri insidansındaki artışın taramanın tanıtımıyla yakın ilişkili olduğu ve bu artışın küçük bir kısmının önceden taranmış kadınlarda, meme kanseri insidansındaki düşme tarafından kompanze edilmiş olduğu belirtilmiştir. Buna göre taramayla saptanan meme kanserlerinin 1/3'ünden fazlası aşırı teşhistir (4).

Aşırı teşhise ilişkin sorun, onu izleyen aşırı tedavidir. Mamografi daha fazla kadının lumpektomi, mastektomi geçirmesine, radyasyon ve kemoterapi almasına yol açmaktadır (3). Ancak toplum tabanlı çalışmalara göre tehlikeli olan ve olmayan kanserlerin birbirinden ayırtılması şimdilik imkansız görünmektedir.

2. Tiroid Kanseri

Artan insidanslar, yeni tanı konan tiroid kanserlerinin daha küçük, daha az agresif ve tedavi gerektirmeyen formlar olmasındandır (16).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada patologlar, hastanede ölmüş 101 ardışık yaşlı hastanın otopsisinde, tiroid dokularından her iki milimetrede bir dilim alarak incelemişler ve hastaların üçte birinden fazlasında tiroid kanserine rastlamışlardır. Araştırmacılar buldukları küçük kanserlerin ve kaçırdıklarını düşündükleri kanserlerin sayısına bakarak, yeterince dikkatli incelenirse, herkeste biraz tiroid kanseri delili bulunabileceği sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak, tiroid kanserlerinin en küçük biçimlerinin çok sık görüldüğü ve normal bulgular olarak kabul edilmeleri gerektiği düşünülmektedir (17). Tiroid kanserinin aşırı teşhisi, daha çok sinir zedelenmesine yol açan cerrahilere ve uzun süren tedavilere neden olmaktadır (1).

3. Kronik Böbrek Hastalığı

Amerika'daki yetişkinlerin %10'undan fazlası kronik böbrek hastalığı tanısı almıştır (18). Yürürlükte olan klinik kılavuzlar; glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 ml/dk/1.73 m² olup 3 ay veya daha uzun süre anormal kalan kişilere tanı koydurmakta ve bu da özellikle yaşlı kişilerde aşırı teşhise neden olmaktadır (19). Hesaplamalara göre 65 yaş ve üzeri popülasyonun 1/3'den fazlası bu kriterlere uymaktadır. Ancak bunların 1/1000'den azı son dönem böbrek hastası olacaktır (20).

Buradaki temel problem, GFR'nin güvenilir olmamasıdır. Kronik böbrek hastalığı olarak adlandırılan bu olguların çoğunda, bir böbrek patolojisi tanımlanamamıştır. Yeni kriterlerin kullanımından vazgeçildiğinde tanı oranı dramatik bir şekilde düşmektedir (21).

4. Astım

Çalışmalar bazı ciddi astım vakalarına tanı konmadığı ve tedavisiz kaldığı halde, bazı vakalara da aşırı teşhis konulduğunu düşündürmektedir. 2008 yılında yapılan geniş çaplı bir çalışmada astım tanısı konan olguların %30'unun aslında astım olmadığı ve %66'sının takip eden altı ayda ilaca gereksiniminin olmadığı gösterilmiştir (22). Bu yazarlara göre; çok sayıda kişiye astım olarak aşırı teşhis konmakta ve gerekmediği halde astım ilaçları reçete edilmektedir. Aynı yıllarda Almanya'da yapılan bir çalışmaya göre 1100 kişi inhaler steroid kullanmakta, ancak bunların %30'unun net bir endikasyonu bulunmamaktadır (23).

5. Pulmoner Emboli

Geçmişte pulmoner emboli tanısı, akciğerin bir kısmında infarkta veya hemodinamik instabiliteye neden olacak kadar geniş bir tıkanıklık oluşturuyorsa konulabiliyordu. Bu hastalarda antikoagülan veya trombolitik ajanlarla tedavi zorunluydu. Ancak şimdi bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi ile daha küçük pıhtılara bile tanı konulabilmektedir (24). Bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyografinin çok fazla miktarda kullanılmasının sonucunda pulmoner emboli tanısı iki katına çıkarken; olguların çoğu klinik olarak önemsiz ve tanı konmasa ve tedavi edilmese bile ölümcül olmayacak vakalardır (25).

Küçük akciğer embolilerinin tedavi edilmemesi durumunda sorun ortaya çıkmadığı çalışmalara saptanmıştır (26).

6. Prostat Kanseri

Kanser taraması, hasta olmayan, belirtileri olmayan insanlarda sistematik olarak hastalık aramaktır. Daha çok erkeğe prostata spesifik antijen (PSA) testi yapmak daha fazla kanser tanısı koymaya yol açar. Kanserde erken tanı, erken tedavi fırsatı ile kanserden ölüm sayısını azaltabilir. Ya da aşırı teşhis ve aşırı tedaviyle zarar verebilir.

Amerikan Kanser Cemiyeti, prostat kanseri yavaş büyüdüğünden, on yıl yaşam beklentisi olmayan, prostat kanseri belirtileri olmayan erkeklere, fayda görme şansları olmadığından test önerilmemesi gerektiğini vurgulamıştır (27,28).

PSA'yı keşfeden Profesör Ablin'in New York Times'da yayınlanan "Büyük Prostat Hatası" başlıklı makalesinde PSA testinin yazı-tura atmaktan daha etkili olmadığını ve biri sizi öldürebilecek ve diğeri öldürmeyecek olan iki kanser tipi arasında ayırım yapamayacağını belirtmiştir (29).

7. Akciğer Kanseri

1990'larda tanımlanan üç randomize çalışma, akciğer grafisi ile yapılan taramaların akciğer kanserinden ölümlerde bir azalmaya yol açmadığını göstermiştir (30). Richard Doll ve Bradford Hill yaptıkları bir çalışmada, yaklaşık 34000 erkek İngiliz hekimin mortalite sebebinin

incelemişlerdir. Sigara içen ve içmeyen iki grupta akciğer kanserinden ölüm hızını ölçmüşler ve akciğer kanserinden ölümün sigara içenlerde, hiç sigara içmemiş olanlara göre on yedi kat fazla olduğunu bulmuşlardır (31).

S. Sone ve arkadaşlarının yaptıkları bir spiral bilgisayarlı tomografi taraması sonucunda, sigara içmeyenlerin de sigara içenler kadar akciğer kanseri riskine sahip oldukları görülmüştür (32). Spiral bilgisayarlı tomografi teknolojisinin, akciğer kanseri için patolojik ölçütleri karşılayan, fakat belirti vermeyecek veya ölüme neden olmayacak küçük anormallikleri teşhis ederek önemli oranda aşırı teşhise neden olduğu görülmüştür (1).

8. İnsidentalomlar

Radyologlar taramalar sırasında saptadıkları ve bir nokta şeklinde ifade ettikleri küçük nodüllere "insidentalomlar" (insidental "küçük veya önemsiz" anlamında; -om ise "tümör veya büyüme" anlamında) adını vermişlerdir. En sık görülen insidentalomlar genellikle akciğerlerde bulunur. Sigara içmeyenlerin yaklaşık %15'inde ve sigara içenlerin %50 kadarında bilgisayarlı tomografide küçük akciğer nodülleri tespit edilir (33). Karaciğer, böbrek, tiroid ve adrenal bezde sık bulunan diğer insidentalomlardan sadece bir veya ikisinde malignite gelişebileceği anlaşılmıştır. Böyle bir durumda kanserleşecek birkaç hasta dışındakilere aşırı teşhis konmuş olur. Hekimler aşırı teşhis koymaktan cezalandırılmazlar, fakat teşhis koyamamaktan dolayı cezalandırılırlar. Bu yüzden insidentalomları görmezden gelmeleri zordur. Ayrıca tesadüfi bir bulgu belirtilerle ilişkilendiriliyorsa, daha ileri tetkikten fayda görme şansı artar (1). Sonuç olarak daha küçük, daha az kaygı verici ve başka bir hastalık nedeniyle ölme şansı yüksek hastalardaki insidentalomların tedavi edilmelerine gerek yoktur.

Akciğer ve böbrek kanseri düşündüren insidentalomlarda cerrahi müdahale yerine izlemeye yönelik protokoller geliştirilmiştir (34,35). Hafif anormalliğe sahip birine teşhis koymanın ve tedavi etmenin hiçbir potansiyel faydası yoktur; ancak hızla ölüme yol açabilecek şiddetli anormalliğe sahip birini tedavi etmenin çok büyük bir potansiyel faydası olduğu aşıkardır (1).

Sonuç

Aşırı teşhis milyonlarca insanın gereksiz yere hasta hale gelmesine, sağlıkla ilişkili kaygı duymalarına, gereksiz yere tedavi edilmelerine ve buna bağlı mali yüklerle katlanmalarına neden olmuştur (1).

Sonuç

Bütün hekimlerin erken teşhisi daha iyi değerlendirmeleri ve bazen yararlı bazen de zararlı olabileceğini görmeleri gerekir. Erken teşhis yüzünden çok fazla sayıda insan hasta olarak etiketlenecek ve çok sayıda düşük riskli insan tedavinin zararlarına maruz kalacaktır. Diğer taraftan semptom veren hastalıklarla erkenden ilgilenilmesi gerektiğini de unutmamak gerekir.

Kaynaklar

1. Welch G, Schwartz L, Woloshin S. Overdiagnosed: Making People Sick in Pursuit of Health. Boston; BeaconPress; 2011:15.
2. Moynihan R, Cassels A. Sellingsickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients. 1st Edition. NewYork: Nations Books Avalon Publishing Group Inc.; 2005:272.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.
4. Jørgensen K, Gøtzsche P. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. BMJ 2009;339:b2587.
5. Welch G, Black W. Overdiagnosis in cancer. JNCI 2010;102(9):605-13.
6. Black W. Advances in radiology and the real versus apparent effects of early diagnosis. Eur J Radiol 1998;27(2):116-22.
7. Lauer M. Pseudodisease, the next great epidemic in coronary atherosclerosis? Arch Intern Med 2011;171(14):1268-9.
8. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: The pharmaceutical industry and disease-mongering. BMJ 2002;324(7342):886-91.
9. Schwartz LM, Woloshin S. Changing disease definitions: implications for disease prevalence: analysis of the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. Effect Clin Pract 1999;2(2):76-85.
10. Kaplan R, Ong M. Rationale and public health implications of changing CHD risk factor definitions. Annu Rev Public Health 2007;28:321-44.
11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. NEJM 2008;358(24):2545-59.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. JAMA 1998;279(20):1615-22.
13. Herndon MB, Schwartz LM, Woloshin S, Welch G. Implications of expanding disease definitions: the case of osteoporosis. Health Aff 2007;26(6):1702-11.
14. Lewiecki EM, Watts NB. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. South Med J 2009;102(2):175-9.
15. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening:a systematic review. Lancet Oncol 2007;8(12):1129-38.
16. Davies L, Welch G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;295(18):2164-7.
17. Harach HR, Franssila KO, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid: A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985;56(3):531-38.

18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
19. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease:evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):s17-31.
20. Winearls C, Glassock R. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract* 2011;119(suppl 1):c2-4.
21. Winearls C, Haynes, R, Glassock R. CKD staging-evolution not revolution. *Nefrologia* 2010;30(5):493-500.
22. Aaron S, Vandemheen K, Boulet L, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179(11):1121-31.
23. Lucas A, Smeenk F, Smeele I, vanSchayck C. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Fam Pract* 2008;25(2):86-91.
24. Prasad V, Rho J, Cifu A. The diagnosis and treatment of pulmonary embolism: a metaphor for medicine in the evidence-based medicine era. *Arch Intern Med* 2012 Jun 25;172(12):955-8.
25. Weiner R, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis *Arch Intern Med* 2011;171(9):831-7.
26. Carrier M. A study to evaluate the safety of with holding anticoagulation in patients with subsegmental PE who have a negative serial bilateral lower extremity ultrasound. *ClinicalTrials.gov* [serial on the Internet] February 2015 [cited 12 March 2015]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455818>.
27. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-24.
28. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level <=4.0ng permilliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.
29. Ablin RJ. The great prostate mistake. *NY Times* [serial on the Internet] 9 March 2010 [cited 09 March 2015]. Available from: <http://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html?pa>
30. Black WC. Lung cancer. In: Kramer BS, Gohagan JK, Prorock PC (eds). *Cancer Screening: Theory and Practice*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1999:327-77.
31. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking: A second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956;2(5001):1071-81.
32. Sone S, Li F, Yang Z, et al. Results of three year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84(1):25-32.
33. Jett JR. Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Clin Cancer Res* 2005;11(13 Pt 2):4988-92.
34. Henschke C, McCauley D, Yankelevitz D, et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354(9173):99-105.
35. Jewett MA, Zuniga A. Renal tumor natural history: the rationale and role for active surveillance. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):627-34.