

# Screening: ett tilltalande men problematiskt koncept

**MAGDALENA LAGERLUND**, med dr, biträdande forskare, institutionen för kliniska vetenskaper mlagertu@gmail.com  
**SOPHIA ZACKRISSON**, docent,

överläkare, Diagnostiskt centrum för bild- och funktionsmedicin; båda Skånes universitetssjukhus, Malmö

I denna översikt tar vi upp grundläggande koncept och kriterier vad gäller screening och dess för- och nackdelar. Vi beskriver kortfattat hur screening kan utvärderas. Exempel på olika etablerade screeningprogram och sådana som är under diskussion nämns men utan att gå in på detaljer. Vår förhoppning är att läsaren bättre ska förstå vilka hänsyn som måste tas när man utvärderar och överväger att införa nya screeningprogram.

## Definition

Screening innebär att man med ett relativt enkelt test sällrar fram sjuka individer i en population. Målsättningen med screening är att i en frisk population förhindra utveckling av och död i en sjukdom. Ett screeningtest syftar inte till att diagnostisera och säkerställa sjukdom utan till att identifiera individer som med hög sannolikhet är drabbade. Dessa personer genomgår därefter riktade undersökningar eller procedurer. För många sjukdomar innebär diagnos i tidigt stadium att man med olika interventioner kan förbättra prognosen.

Vid en första anblick känns kanske detta som ett tilltalande koncept, men i praktiken finns många komplicerande faktorer som kan göra att fördelarna med screening inte uppenbart överväger sidoeffekterna och kostnaderna.

## Kriterier

Huruvida screening uppnår avsedd effekt beror på sjukdomens, screeningtestets och behandlingens egenskaper. Viktiga sådana egenskaper har angivits i WHO:s screeningkriterier [1]. Sjukdomen ska vara allvarlig, dvs orsaka betydande grad av lidande och död, och bör ha hög prevalens i prekliniskt stadium i den definierade populationen. Vidare ska naturalförloppet vara känt, och tiden mellan första märkbara tecken på sjukdom och manifest, klinisk sjukdom (s k sojourn time) behöver vara tillräckligt lång.

I Figur 1 illustreras tidpunkten för ett screeningtest i förhållande till en sjukdoms naturalförlopp. Screeningtestet ska ha tillräcklig sensitivitet och specificitet (se definition i avsnittet om diagnostik och Figur 2) samt vara enkelt och billigt att genomföra. Testet måste också vara säkert att genomgå och accepterat i populationen samt ha tillräcklig reliabilitet (dvs tillförlitlighet, exempelvis i form av reproducerbarhet).

Slutligen ska det finnas en effektiv, acceptabel och säker behandling och en etablerad infrastruktur för diagnostik och behandling. Det finns ingen anledning att screena för en sjukdom som inte kan upptäckas innan symtomen gör att indivi-

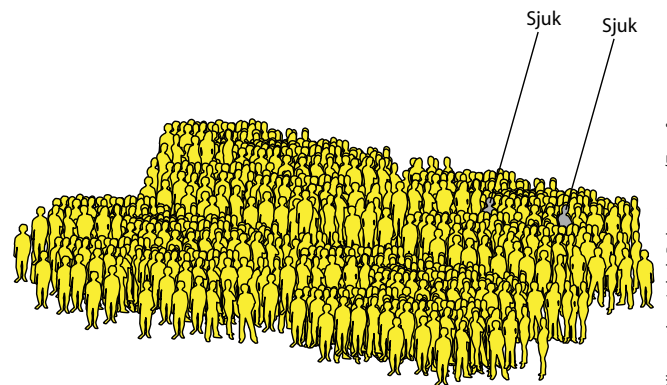


Illustration: Jakob Robertsson/Typoform

»Verktyg för klinisk forskning« är en artikelserie som omfattar 14 artiklar om grundläggande principer för hur man planerar och genomför kliniska forskningsstudier. Serien startade i nr 3/2013.

den söker vård. Om tidig behandling saknar effekt på prognosen har screening inte heller något berättigande. Tidigare upptäckt medför i detta fall endast att individen får leva längre med vetskap om sjukdomen utan att förloppet kan påverkas, vilket är etiskt tvivelaktigt.

## Fördelar och nackdelar

Syftet med screening är i första hand att minska dödligheten i en sjukdom. Detta kan sekundärt även ge minskad sjuklighet. Upptäckt av sjukdomen i ett tidigt stadium minskar risken för död och innebär också mindre symtom och kanske även mindre omfattande behandling, vilket i sin tur kan medföra ökad livskvalitet. Som sällningsprocess i en population, där vanligtvis merparten inte har sjukdomen, ger screening upphov till ett antal oönskade effekter.

Ett screeningprograms sällningsprocess kan förenklat illustreras i den fyrfältstabell som ligger till grund för beräkning av sensitivitet och specificitet (Figur 2). Denna består av följande grupper: de som testar positivt och som har sjukdomen (sant positiva), de som testar positivt men som inte har sjukdomen (falskt positiva), de som testar negativt och som inte har sjukdomen (sant negativa) och de som testar negativt men som har sjukdomen (falskt negativa).

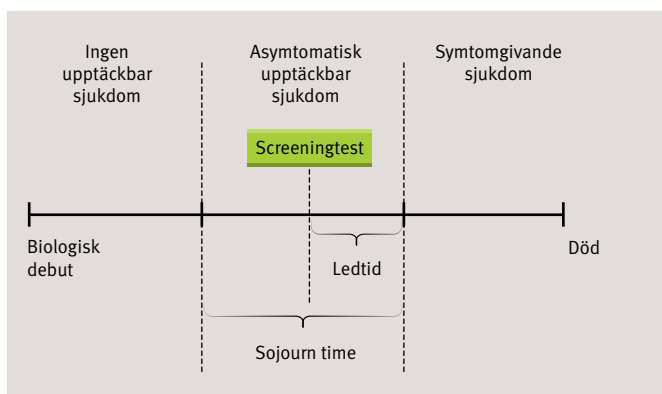
I syfte att rädda några individer från att dö kommer ett antal personer att få en falskt positiv diagnos och några kommer att missas eftersom det inte finns någon screeningmetod med 100 procent specificitet och sensitivitet. De som får ett falskt positivt svar kan utsättas för varierande grad av oro under utredningstiden och eventuella ytterligare diagnostiska procedurer som kan medföra andra risker. De som får ett falskt negativt svar kan invaggas i falsk säkerhet eftersom de tror att de är friska, vilket kan få följden att de söker vård senare än de annars hade gjort.

Ytterligare ett problem med screening är risken för överdiagnostik. Det innebär upptäckt av sjukdom som annars inte hade gett sig till känna hos individen under dennes livstid (Figur 3). Fenomenet har benämnts pseudosjukdom eller latent sjukdom [2]. Det finns således en »reservoar« av sjukdomar i populationen – vissa leder till döden och andra inte – på grund

## SAMMANFATTAT

**En mångfald** aspekter måste tas i beaktande när man överväger att införa nya screeningprogram eller behålla etablerade sådana. **Målsättningen** med screening är att i en frisk population förhindra utveckling av och död i en sjukdom. **Effekten av** screening beror

på sjukdomens egenskaper, screeningtestet och tillgängliga behandlingar, vilka anges i WHO:s screeningkriterier. **Till screeningens baksida** hör t ex kostnaden, falskt positiva respektive falskt negativa provresultat och överdiagnostik.



**Figur 1.** Schematisk översikt över ett sjukdomsförlopp och tidpunkten för ett screeningtest. Sojourn time = tiden mellan första märkbara tecken på sjukdom och manifest, klinisk sjukdom.

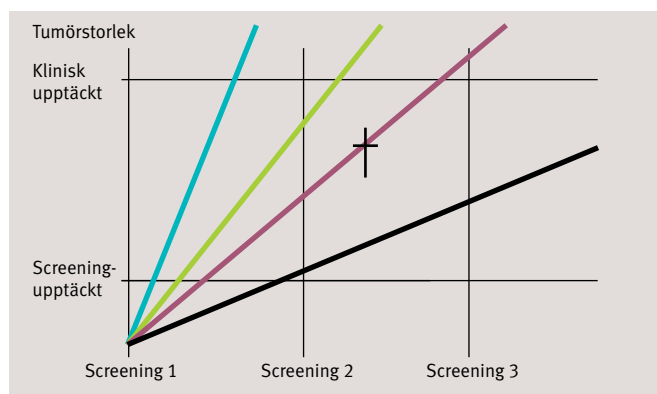
| Screeningtestets resultat   | Förekomst av sjukdom |       |        |
|-----------------------------|----------------------|-------|--------|
|                             | Ja                   | Nej   | Totalt |
| Positivt                    | a                    | b     | a + b  |
| Negativt                    | c                    | d     | c + d  |
| Totalt                      | a + c                | b + d |        |
| Sensitivitet =              | $\frac{a}{a + c}$    |       |        |
| Specificitet =              | $\frac{d}{b + d}$    |       |        |
| Positivt prediktivt värde = | $\frac{a}{a + b}$    |       |        |
| Negativt prediktivt värde = | $\frac{d}{c + d}$    |       |        |

**Figur 2.** Den klassiska fyrfältstabellen och formler för uträkning av sensitivitet, specificitet och prediktivt värde.

av att man kan dö av annan orsak eller att en dödlig form av sjukdomen inte utvecklas under individens levnad. Detta fenomen gäller för många sjukdomar men har i screeningsmanhang framför allt uppmärksamats för bröst- och prostatacancer [3-5].

För att illustrera detta har Barrat et al [6] föreslagit att den klassiska fyrfältstabellen kompletteras med grupperna »sant« positiva och »falskt« negativa (Tabell I). I ett exempel med bröstcancer utgörs således »sant« positiva av kvinnor med mammografifynd av bröstcancer som inte skulle ha utvecklats till symtomgivande sjukdom under kvinnans livstid. De behandlas på samma vis som de sant positiva, och man kan inte säga vilka av kvinnorna som har överdiagnostiserats och därmed överbehandlats. Få screeningprogram informerar

**»Det finns ingen anledning att screena för en sjukdom som inte kan upptäckas innan symtomen gör att individen söker vård.«**



**Figur 3.** Schematisk illustration av hur en cancers tillväxthastighet förhåller sig till upprepade screeningtest. Linjerna representerar tumörer med olika tillväxthastighet. Blå = snabbväxande cancer som inte är upptäckbar vid screening 1 och som hinner ge kliniska symtom före screening 2 (intervallcancer). Grön = fall där screening 2 hittar cancer innan den skulle gett symtom och därmed har chans att påverka överlevnaden positivt. Röd och svart = exempel på överdiagnostik. Även en mer snabbväxande cancer (röd) kan leda till överdiagnostik genom att personen dör av något annat innan cancer (i frånvaro av screening) ger sig till känna. Svart linje representerar en långsamväxande cancer, som har många chanser att bli upptäckt med screening och som illustrerar det faktum att screening har en tendens att fånga just dessa mindre aggressiva cancer med god prognos, sk tidsbias. Denna typ av cancer bidrar även till överdiagnostiken genom att den kanske aldrig skulle ge sig till känna hos individen under dennes livstid.

fullt ut om dessa sidoeffekter, vilket har debatterats i bla Skandinavien och Storbritannien [7, 8].

**Utvärdering**

När en sjukdom bedöms passa in i ovan nämnda screeningkriterier och ett lämpligt screeningtest finns återstår att avgöra huruvida det skulle vara genomförbart och effektivt att införa ett storskaligt screeningprogram.

Genomförbarheten avgörs av följande faktorer: acceptans hos screeningprogrammets målgrupp, kostnadseffektivitet, efterföljande diagnos och behandling av dem som testas positivt samt avkastning i form av antal fall som upptäcks och hur många dödsfall som förhindras. Acceptans uppnås lättare om testet är snabbt, enkelt och medför minimalt obehag och kan mätas med procentuellt deltagande i den avsedda befolkningen. Kostnader inkluderar både screeningförfarandet i sig och uppföljningar i form av diagnostik och behandling av dem som testats positivt. Ett mått på avkastningen är det prediktiva värdet.

Med det positiva prediktiva värdet avses andelen sant positiva fall i relation till det totala antalet som testet funnit vara positiva. Omvänt avser det negativa prediktiva värdet andelen sant negativa fall i relation till det totala antalet negativa fall som testet har funnit. Det prediktiva värdet bör vara så högt som möjligt och styrs av sjukdomens förekomst i befolkningen (prevalens) samt screeningmetodens sensitivitet och spe-

**TABELL I.** Utökad screeningtabell enligt Barratt et al [6] med mammografi och bröstcancer som exempel. Mittkolumnen visar de två tilläggskategorierna »sant« respektive »falskt« positiv under förutsättning att bröstpatologin skulle förbli latent.

|                                 |          | Sanningen (bröstcancer som exempel)                             |  |   |
|---------------------------------|----------|---|--|---|
|                                 |          | Bröstpatologi som skulle utvecklas till symtomatisk bröstcancer | Bröstpatologi som skulle förbli latent | Ingen bröstpatologi och ingen förutsättning att utveckla någon symtomatisk sjukdom före nästa screening |
| Testet (mammografi som exempel) | Positivt | Sant positiv  | »Sant« positiv                         | Falskt positiv  |
|                                 | Negativt | Falskt negativ  | »Falskt« negativ                       | Sant negativ  |

cificitet. Om förekomsten av en sjukdom är låg blir det prediktiva värdet alltid lågt även om sensitiviteten och specificiteten är höga. Skillnaden mellan prediktivt värde, sensitivitet och specificitet illustreras i Figur 2.

Ett screeningprograms effektivitet avgörs av dess förmåga att sänka den sjukdomsspecifika morbiditeten och mortaliteten. Det yttersta måttet på effektivitet får man genom att jämföra sjukdomsspecifik mortalitet bland dem som diagnostiserades i screeningprogrammet med dem som diagnostiserades kliniskt på grund av symtom. I cancerscreeningprogram kan även exempelvis surrogatparametrar i form av andel intervallcancer (cancerfall som upptäcks mellan två screeningomgångar, Figur 3) och stadiedistributionen användas som mått på effektiviteten. Idealiskt sett utvärderas effektiviteten (efficacy) i randomiserade kontrollerade studier (RCT) där man kan försäkra sig om att de båda grupperna är jämförbara och att utfallet fastställs på samma sätt. I realiteten är sådana studier svåra att genomföra bl a på grund av höga kostnader och etiska problem.

Omfattande RCT har gjorts på bl a bröst-, prostata-, kolorektal- och lungcancer samt bukaortaaneurysm [3, 4, 9-11]. Alternativet är att basera utvärderingar på observationsstudier (med alla de begränsningar som sådana studier har) [12, 13]. I kohortstudier kan tidstrender för tex sjukdomsspecifik mortalitet i olika populationer jämföras för olika screeningintervall, i samtida populationer med och utan screening eller i samma population vid olika tidpunkter (se tex Kalager et al [14]). Fall-kontrollstudier kan vara av värde för att exempelvis jämföra olika screeningintervall eller tillvägagångssätt men har en tendens att överskatta effekten av screening framför allt på grund av risken för selektionsbias [15].

I utvärderingen av screeningprogram måste man också beakta möjlig påverkan av olika systematiska fel (bias), såsom selektionsbias, leddidsbias (lead time bias) och tidsbias (length bias). De som väljer att delta i ett screeningprogram kan ha både högre och lägre mortalitet än den avsedda populationen oavsett deltagande i screeningen (selektionsbias). I fallet med leddidsbias kan det felaktigt se ut som om överlevnaden bland fall som upptäckts med screening är längre, medan man i själva verket bara har tidigare lagat upptäckten. Tidsbias syftar på att de som har en längre preklinisk fas är överrepresenterade bland fall som upptäcks genom screening. Dessa har naturligt en mer gynnsam diagnos (Figur 3).

I Sverige finns screeningprogram etablerade för bröstcancer (mammografi) och cervixcancer och för vissa tillstånd hos spädbarn (tex blodprov för fenylketonuri [PKU], kongenital hypotyreoos, adrenogenitalt syndrom [CAH], galaktosemi och biotinidasbrist). Screening för kolorektalcancer och aortaaneurysm har införts i vissa delar av landet, medan screening för prostata- respektive lungcancer är omdebatterad och ännu inte införda.

### Konklusion

Det finns många faktorer att ta hänsyn till vad gäller screening, vilket bidrar till att förklara de intensiva debatterna om olika programs vara eller icke-vara. Den intresserade läsaren kan läsa mer om screening i textböcker av tex Raffle et al [16], Rothman et al [17], Hennekens et al [18] och Juth et al [19].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

- Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Genève: WHO; 1968. Public Health Papers No 34.
- Welch HG. Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why. Los Angeles: University of California Press; 2004.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2011;1:CD001877.
- Ilic D, O'Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004720.
- Hugosson J, Carlsson S. Screening – en balansgång mellan fördelar och nackdelar. Läkartidningen. 2012;109:398-402.
- Barratt A, Irwig L, Glasziou P, et al. Users' guide to the medical literature: XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Evidence-based Medicine Working Group. JAMA. 1999; 281:2029-34.
- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Årlig information om mammografiscreening, tack! Läkartidningen. 2009;106:2860-1.
- Bewley S. The NHS breast screening programme needs independent review. BMJ. 2011;343:d6894.
- Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev. 2007;1:CD001216.
- National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365: 395-409.
- Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2:CD002945.
- Raffle A, Gray M. Screening: Evidence and practice. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009. pp 97-110.
- Broeders M, Moss S, Nyström L, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. J Med Screen. 2012; 19 Suppl 1:14-25
- Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. N Engl J Med. 2010;363 (13):1203-10.
- Moss S. Case control studies of screening. Int J Epidemiol. 1991; 20:1-6.
- Raffle A, Gray M. Screening: Evidence and practice. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009.
- Morrison AS. Screening. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. Modern epidemiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 499-518.
- Hennekens CH, Buring JE. Screening. In: Mayrent SL, editor. Epidemiology in medicine. Boston/Toronto: Little, Brown and Company; 1989. p. 327-47.
- Juth N, Munthe C. The ethics of screening in health care and medicine. Serving society or the patient? Springer; 2012.

### SERIE VERKTYG FÖR KLINISK FORSKNING

Med artikelserien »Verktyg för klinisk forskning« vill Läkartidningen ge inspiration till goda forskningsidéer, tips och råd om studieupplägg och hur man söker anslag, gör analyser och skriver en vetenskaplig artikel. Serien består av 14 artiklar.

Hittills publicerade artiklar:

»Verktyg för klinisk forskning« – ny artikelserie i Läkartidningen Karin Ekström Smedby, Ylva Trolle Lagerros Nr 3/2013 (1/14)

Observationella kohortstudier Översikt och några exempel från området läkemedelssäkerhet Marie Holmqvist, Pauline Raaschou, Martin Neovius, Johan Askling Nr 3/2013 (2/14)

Att skatta behandlingseffekt Jonatan Lind Nr 4/2013 (3/14)

Etiska aspekter att tänka på i observationsstudier Stefan Eriksson, Erik Sundström Nr 5/2013 (4/14)

Biobankerna utvecklas för att möta forskningens krav Sonja Eaker, Anna Beskow, Loreana Norlin Nr 5/2013 (5/14)

Bra prognosstudier kan ge bättre kliniska beslut. Validerade risk-/ prognosfaktorer hjälper läkaren Katja Fall, Lars Holmberg, Johan Sundström Nr 6/2013 (6/14)

Att studera ovanliga utfall Johan Reutfors, Ola Olén, Cecilia Magnusson, Andreas Pettersson Nr 7/2013 (7/14)

Att strukturera och dokumentera forskningsprojekt Sandra Eloranta, Anna LV Johansson, Sigurdur Y Kristinsson, Therese M-L Andersson Nr 8/2013 (8/14)

Biostatistik har en central roll i epidemiologi. Introduktion till begrepp och metoder utifrån kliniska observationella studier Andreas Pettersson, Max Gordon, Gustaf Edgren, Paul W Dickman Nr 9/2013 (9/14)

Diagnostikstudier bör följa internationella riktlinjer. Planering och utvärdering kräver teoretiska och praktiska överväganden Jonas Björk, Mikael Hellström, Ingegerd Mejare, Ulf Nyman Nr 10/2013 (10/14)

