

晚期癌症结局能否替代癌症筛查试验中的死亡率终点？系统综述与Meta分析

Rebolj M, Brentnall AR, Geppert J, Kouppa N, Shinkins B, Freeman K, Stinton C, Randell MJ, Johnson S, Smith RA, Sasieni P, Janes SM, Etzioni R, Duffy SW, Taylor-Phillips S

CANCER EPIDEMIOLOGY BIOMARKERS PREV • 2025;34:1694-709 • DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0201

研究背景

既往研究现状

- 癌症筛查试验通常以癌症特异性死亡率为主要终点
- 此类试验需要数万至数十万人参与，随访1-2个十年
- 试验周期长、成本高，技术可能在结果发表前已过时
- 两项既往Meta分析(33和39项试验)结论不一致

本研究的新发现

- 纳入57项试验(61组比较)，为迄今最全面的系统综述
- 晚期癌症发病率与死亡率相关性 $r=0.69$ (95%CI 0.47-0.84)
- 肺癌相关性最强 $r=0.91$ ，乳腺癌 $r=0.79$ ，肠癌 $r=0.58$
- 92%试验(56/61)死亡率落在晚期发病率95%CI内
- 晚期癌症比例与死亡率相关性较弱 $r=0.30$ ，不推荐使用

临床意义

- 晚期癌症发病率有潜力作为筛查试验的替代终点
- 可加速评估新型筛查技术(如MCE多癌早检)
- 但需针对不同癌种制定合适的晚期定义
- 对于分期预后差异小的癌种(如肝癌)需谨慎

研究局限性

- 仅14/57项试验在理想时间点报告晚期结局
- 42/57项试验未报告按试验组分层的治疗数据
- 40/57项试验存在分期或死因数据缺失问题
- 各试验对‘晚期’定义不统一
- 相关系数易受早晚期生存差异大小影响

临床实践建议

- 晚期癌症发病率可作为筛查试验的关键参考终点
- 不建议使用‘晚期癌症比例’作为替代终点($r=0.30$)
- 新型筛查试验应在干预期结束后报告晚期结局
- 需针对特定癌种制定合理的晚期定义
- 预后极差癌种的替代效度需单独评估

证据质量评价

Ia级证据 - 系统综述与Meta分析

研究设计：按PROSPERO注册的系统综述与Meta分析
纳入研究：57项RCT(1960年代至今所有相关筛查试验)
方法学质量：预注册方案、双人独立筛选、多数据库检索

关键数字速览

 $r=0.69$

所有癌症

 $r=0.91$

肺癌(N=14)

57项RCT

纳入试验

9+种癌症

癌症类型

系统综述与Meta分析 (PROSPERO ID: CRD42023369320)



研究设计与方法

研究设计	系统综述与Meta分析		
主要结局	晚期癌症发病率与癌症特异性死亡率的相关性		
分析方法	固定效应线性模型，按死亡率逆方差加权		
相关系数	加权Pearson相关系数，Bootstrap 95%CI		
亚组分析	按癌症类型、筛查技术、报告时间点分层		

主要结果：试验水平替代效度分析



核心发现：晚期癌症发病率降低与癌症特异性死亡率降低显著相关。**92%**的试验中，死亡率点估计落在晚期发病率的95%CI范围内。

按筛查技术类型的亚组分析

筛查技术水平Meta分析

LDCT肺癌筛查：相关性最强($r=0.91$)，NLST、NELSON等大型试验结果一致

乳腺钼靶筛查：晚期发病率与死亡率在试验水平和Meta分析水平均显示强相关

肝癌筛查：异常值 - 各分期预后均极差，替代效度差

安全性数据

指标	说明
替代终点使用风险	可能加速无效或有害筛查的推广
肝癌等特殊情况	分期预后差异小时替代效度差
晚期定义标准化	各试验定义不一致可能影响结论

本研究为方法学系统综述，上述为应用替代终点时需考虑的风险和注意事项