

筛检项目总效果评价的新指标 ——需筛检人数

童峰 陈坤 何寒青

【摘要】 目的 介绍需筛检人数(NNBS)的基本概念、计算方法及用途。方法 利用需治疗人数(NNT)的基本思想引入评价筛检项目总效果的新指标,以大便隐血试验(FOBT)筛检结直肠癌的随机对照试验和 X 线检查筛检乳腺癌的随机对照试验的两项研究为实例,计算需邀请参加筛检人数(NNI)和 NNBS。结果 通过计算得到欲通过实施 FOBT 筛检方案,要在 14 年内使当地 45~74 岁人群预防 1 例因结直肠癌所致的死亡,NNI 为 1220 人,NNBS 为 665 人;此外,欲通过实施乳腺 X 线检查筛检方案,要在 8 年内使当地 40~74 岁妇女预防 1 例因乳腺癌所致的死亡,NNI 为 1961 人,NNBS 为 1494 人。结论 NNBS 能以较直观的方式来评价筛检项目的总效果,便于研究人员、卫生决策者和社会公众进行更好的沟通和交流。

【关键词】 需筛检人数;随机对照试验;筛检

Number needed to be screened in a study: a novel measure for disease screening effect TONG Feng, CHEN Kun, HE Han-qing. Department of Epidemiology & Health Statistics, Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou 310031, China

Corresponding author: CHEN Kun, Email: ck@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To introduce the concept, methods for calculation and application of "number needed to be screened" (NNBS) in epidemiologic studies. **Methods** The concept of "number needed to treat" (NNT) was extended for disease screening strategies. For the purpose of illustration, the values of number needed to invite for screening (NNI) and number needed to be screened (NNBS) were calculated on the basis of the results from two randomized controlled screening trials — Nottingham randomized controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer and Swedish mammographic screening trial for breast cancer in two counties. **Results** In order to prevent one death from the colorectal cancer among local people aged from 45 to 74 during the 14 years of follow-up, the NNI and NNBS for faecal-occult-blood screening program were 1220 and 665, respectively. In addition, in order to prevent one death from breast cancer among local women aged 40-74 during 8 years of follow-up, the NNI and NNBS for mammographic screening program were 1961 and 1494, respectively. **Conclusion** Compared with the traditional indices, NNBS can evaluate the overall effectiveness of a screening program in an intuitively understandable manner so as to facilitate the communication among medical researchers, health workers, health policy makers and the public.

【Key words】 Number needed to be screened; Randomized controlled trial; Screening

筛检是一种从健康人群中早期发现可疑患者的快速、简便的试验或检查方法。适宜有效的筛检试验对于早期发现、早期诊断和早期治疗某些危害严重的疾病(大肠癌、乳腺癌、宫颈癌等)起着重要的作用。评价筛检试验对终点事件影响的常用指标有病死亡率、死亡率、生存率、相对危险度(RR)等^[1],然而在解释这些指标的意义时,非专业人士和公众往往

难以正确理解。近年来出现的新评价指标——需筛检人数(number needed to be screened, NNBS)^[2],评价筛检试验的效果具有简单明了的特点。为此,我们拟对 NNBS 的概念^[2,4]、计算方法及具体应用作一阐述。

基本原理

为评价某项筛检试验的效果而开展随机对照试验时,通常将研究对象随机分为干预组(筛检组)和对照组,以目标疾病的死亡率作为结局的测量指标,

作者单位:310031 杭州,浙江大学医学院公共卫生系流行病学与卫生统计学教研室

通讯作者:陈坤, Email: ck@zju.edu.cn

随访一定期限后,将对照组的某病死亡率(m_c)和干预组的某病死亡率(m_i)之差定为绝对危险度下降值(ARR),然后将 ARR 取倒数,得到需邀请参加筛检人数(number needed to invite, NNI)

$$NNI = \frac{1}{ARR} \quad (1)$$

式 1 表示欲使目标人群在一定的时期内预防一例因某病导致的死亡,需邀请多少人参加该筛检项目。由于在实际执行筛检规划时,在多数情况下,干预人群的筛检率(p)不会达到 100%,存在着研究对象的不依从性现象,并且有可能会由于干预组中受检人群和未受检人群在某些特征上的差异会产生选择性偏倚。所以,应在 NNI 基础上进一步计算 NNBS

$$NNBS = NNI \times P_a \quad (2)$$

式 2 表示欲使目标人群在一定的时期内预防一例因某病导致的死亡而需要实际筛检的人数,NNBS 取值越小,说明筛检的效果越好。式中 P_a 表示校正筛检率。欲求得 P_a 采用以下方法:设 $E(m_u)$ 为干预组人群如果未给予筛检干预时的某病期望死亡率, m_h 表示干预组中受检人群,如果未参加筛检而造成的某病死亡率,是一个虚拟假设值, m_n 表示干预组中未筛检人群的某病死亡率,那么

$$E(m_u) = pm_h + (1 - p)m_n \quad (3)$$

由于在随机对照试验中,两组研究对象是随机分配,均衡可比,在假定都不干预的情况下,两组的期望死亡率应该是相同的,即 $\hat{m}_u = m_c$ 。代入式 3 得到: $p\hat{m}_h = m_c - (1 - p)m_n$,最后得到计算校正筛检率的公式

$$P_a = \frac{p\hat{m}_h}{m_c} = \frac{m_c - (1 - p)m_n}{m_c} \quad (4)$$

如果欲将文献中某项筛检试验的报告结果应用于另一目标人群,计算该人群的预期 NNI 和 NNBS。可以先利用文献的结果计算筛检试验的校正 RR_i 值, $RR_i = \frac{RR_i - (1 - p)RR_n}{1 - (1 - p)RR_n}$,其中 RR_i 为干预组与对照组的某病死亡率之比, RR_n 为干预组中未筛检者与对照组的某病死亡率之比,然后再将目标人群在相应期限内的某病累积死亡率 m'_c 代入公式 $NNBS' = \frac{1}{(1 - RR_i)m'_c}$,就可以得到目标人群的预期需筛检人数。进一步结合小范围的预调查了解目标人群对筛检试验的欢迎程度,估计人群的预期筛检率(p'),代入公式 $NNI' = NNBS'/p'$,就可以估计目标人群的需邀请参加筛检人数。

实例分析

1. 大便隐血试验(FOBT)筛检结直肠癌的随机对照试验:为客观地评价 FOBT 筛检结直肠癌的效果,Hardcastle 等^[5]将居住在英国诺丁汉地区的 152 850 名年龄在 45~74 岁的居民作为研究对象进行了随机对照试验。FOBT 干预组每两年进行一次 FOBT 筛检试验,结果阳性者进一步接受结肠镜检查以明确诊断,对照组则未给予任何的干预措施,随访时间从 1981 年开始到 1995 年。在随访过程中有部分居民由于迁移等原因造成失访,最终纳入分析的研究对象为干预组 75 253 人,对照组 74 998 人,其中在干预组中至少参加过 1 次 FOBT 筛检者 44 838 人,筛检率 59.6%,未参加筛检者 30 415 人,占 40.4%。随访期间,干预组和对照组结直肠癌死亡人数分别为 360 例和 420 例,相应累积死亡率为 4.78‰ 和 5.60‰, $ARR = 0.000 82$ ($Z = 2.20$, $P = 0.03$),那么 $NNI = 1/0.000 82 = 1220$ (人),说明在筛检率约为 60%的前提下,欲通过实施 FOBT 筛检方案,要在 14 年内使当地 45~74 岁人群预防一例因结直肠癌所致的死亡需邀请参加筛检的人数为 1220 人。此外,干预组中未参加筛检者因结直肠癌死亡 192 例,累积死亡率为 6.31‰,高于对照组的死亡率 5.60‰,表明存在筛检的自我选择偏倚,因此需要计算校正筛检率 $p_a = \frac{0.005 60 - (1 - 0.596) \times 0.006 31}{0.005 60} = 0.545$,那么 $NNBS = 1220 \times 0.545 = 665$ (人),说明通过实施 FOBT 筛检方案,要在 14 年内使当地 45~74 岁人群预防一例因结直肠癌所致的死亡需要实际筛检的人数为 665 人。

2. X 线检查筛检乳腺癌的随机对照试验:为了研究 X 线筛检对妇女乳腺癌死亡的影响,1977 年瑞典当局在 Kopparberg 和 Ostergotland 两县开展了大规模的随机对照试验^[6]。参加该项研究的 134 867 名 40~74 岁的妇女被随机分为两组,其中干预组 78 085 人,对照组 56 782 人,干预组中 40~49 岁妇女每隔 24 个月、50 岁及以上者每隔 33 个月接受一次乳腺 X 线检查,筛检阳性者根据具体情况再进一步检查以明确诊断。试验结局的主要测量指标为随访期内乳腺癌的死亡情况。截至 1985 年底,干预组中至少参加过一次及以上乳腺 X 线检查者为 69 652 人,筛检率 89.2%;未参加筛检者 8433 人,占

10.8%。在随访期内,干预组和对照组因乳腺癌死亡者分别为 124 例和 119 例,相应累积死亡率为 1.59%和 2.10%, $ARR = 0.000\ 51$ ($Z = 2.17$, $P = 0.03$), $NNI = 1/0.000\ 51 = 1961$ (人),说明在筛查率为 89%的前提下,欲通过实施该项乳腺 X 线检查筛查方案,要在 8 年内使当地 40~74 岁妇女预防一例因乳腺癌所致的死亡需邀请参加筛查的人数为 1961 人。此外,在干预组中未参加筛查者的乳腺癌死亡率为 4.62%(39/8433),高于对照组的相应死亡率 2.10%,表明存在筛查的自我选择偏倚,干预组中未参加筛查的妇女患乳腺癌的基线风险度高于参加筛查者。所以应计算校正筛查率 $p_c = \frac{0.002\ 10 - (1 - 0.892) \times 0.004\ 62}{0.002\ 10} = 0.762$,进而算得 $NNBS = 1961 \times 0.762 = 1494$ (人),说明欲通过实施该项 X 线检查筛查规划,要在 8 年内使当地 40~74 岁妇女预防一例因乳腺癌所致的死亡需实际筛查的人数为 1494 人。

讨 论

基于需治疗人数(NNT)的基本思想,Rembold^[7]提出了“需筛查人数(number needed to screen, NNS)”的最初概念,在随机对照试验的前提下,NNS的计算方法与NNT相同,是ARR值的倒数。然而NNS的缺陷在于没有考虑到干预组中研究对象的不依从对结果可能造成的影响,即可能缩小或掩盖筛查试验的实际效果。2001年Richardson^[2]对此做了进一步的改进,将原先的NNS定义为NNI,表示欲使目标人群在一定的时期内预防一例因某病导致的死亡或一例负性不良事件发生而需要邀请参加筛查的人数;同时考虑了筛查率和筛查自我选择可能造成的偏倚,修订了需筛查人数的概念,将之定义为NNBS,表示欲使目标人群在一定的时期内预防一例因某病导致的死亡或一例负性不良事件发生而需要实际筛查的人数。这两个指标能以较直观的方式来评价筛查试验的效果,便于研究人员与卫生决策者和社会公众进行更好的沟通和交流。

例如在表达本文的第一个实例分析结果时,如果用死亡相对危险度来表示,FOBT筛查的 $RR = 0.67$ (95%CI:0.56~0.80, $P < 0.0001$),表明干预组接受FOBT筛查的45~74岁人群,与对照组人群相比,可以在14年内使结直肠癌的死亡风险下降

33%,然而这样的解释对于非流行病学专业的一般卫生人员和普通公众来说可能不易被正确理解。但如果采用NNBS来解释该研究结果,表述为:通过实施FOBT筛查方案,要在14年内使当地45~74岁人群预防一例因结直肠癌所致的死亡需要实际筛查的人数为665人。显然,后者提供的信息更容易被接受。

此外,也可以将以往文献中报告的某项筛查试验的实施效果应用于另一目标人群,计算该人群的预期的NNI和NNBS。并在此基础上,通过计算预防一例某病死亡所需的筛查成本,做成本-效果分析,从而为科学的筛查决策提供参考依据。

NNBS也存在一定的局限性。首先某一具体研究的NNBS取值不能直接外推到另一人群。它是一个绝对效应值,它的取值会随着目标人群中某病基线死亡危险度的变化而改变,因此将其外推到另一个不同的目标人群总体时,就需要按照本文中前述的方法对其中的有关参数值进行调整。另一方面,NNBS的取值与研究对象的随访期限也密切相关,所以在报告NNBS时应同时说明随访的时间。此外,NNBS的取值不太稳定,更容易受随机误差的影响。总之,在筛查项目总效果的评价中,除了使用传统的指标以外,结合使用NNI和NNBS可以为筛查项目评价和干预决策的选择提供更多的信息。

参 考 文 献

- 1 陈维清. 筛查. 见:李立明,主编. 流行病学. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2004. 283-297.
- 2 Richardson A. Screening and the number needed to treat. *J Med Screen*, 2001, 8: 125-127.
- 3 Richardson A, Wells JE. Breast cancer screening: the effect of self selection for screening on comparisons of randomised controlled trials. *J Med Screen*, 1997, 4: 16-18.
- 4 Smith RA, Duffy SW, Gabe R, et al. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am*, 2004, 42: 793-806.
- 5 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 1996, 348: 1472-1477.
- 6 Tabar L, Faberberg G, Day NE, et al. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer*, 1987, 55: 547-551.
- 7 Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ*, 1998, 317: 307-312.

(收稿日期:2006-01-19)

(本文编辑:张林东)