

• “肝癌筛查卫生技术评估” 专题论文 •

肝癌筛查相关卫生技术评估

石菊芳¹, 赵琨², 曲春枫³, 韩优莉⁴, 赵建军⁵, 代敏¹

1. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院癌症早诊早治办公室 (北京 100021)
2. 国家卫生与健康委员会卫生发展研究中心卫生政策与技术评估室 (北京 100191)
3. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 免疫学研究室/分子肿瘤学国家重点实验室 (北京 100021)
4. 首都医科大学卫生管理与教育学院 (北京 100069)
5. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科 (北京 100021)

【摘要】 卫生技术评估技术日益受到重视推广, 对于占全球一半以上肝癌疾病负担的中国人而言, 探讨经济有效的二级预防措施尤为重要。我国自 2005 年起在农村人群开始了肝癌筛查的实践工作, 2012 年又拓展至城市人群。本期“肝癌筛查相关卫生技术评估”系列文章基于证据汇总, 从肝癌筛查效果和经济学等角度进行相关卫生技术评估, 以期为我国人群肝癌筛查领域可能需要深入开展的公共卫生和研究工作方向提出建议。

【关键词】 肝癌; 疾病负担; 筛查; 卫生技术评估

Liver cancer screening and health technology assessment in China

SHI Jufang¹, ZHAO Kun², QU Chunfeng³, HAN Youli⁴, ZHAO Jianjun⁵, DAI Min¹

1. Office of Cancer Screening, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China
2. Division of Health Policy Evaluation and Technology Assessment, China National Health Development Research Center, National Health Commission, Beijing, 100191, P.R.China
3. Department of Immunology/State Key Lab of Molecular Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China
4. School of Health Management and Education, Capital Medical University, Beijing, 100069, P.R.China
5. Department of Hepatobiliary Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China

Corresponding author: QU Chunfeng, Email: quchf@cicams.ac.cn; DAI Min, Email: daimin2002@hotmail.com

【Abstract】 Health technology assessment (HTA) is becoming more and more popular recently. For populations in China that share at least half of the global disease burden of liver cancer, it is extremely vital to give rise to an efficient secondary prevention strategy. The China central government launched liver cancer screening program in rural areas in 2005, and then extended to populations in urban in 2012. The current special issue of health technology assessment of liver cancer screening which based on the available evidence, from a HTA perspective, to evaluate performance of liver screening, economic burden and cost-effectiveness and some other issues, in order to raise suggestions for possible directions in research and public health program related to liver cancer screening in China.

【Key words】 Liver cancer; Burden of disease; Screening; Health technology assessment

卫生技术评估是指对卫生技术的安全性、有效性、经济性和社会性等进行全面系统的评价^[1], 近年来其在癌症防控领域日益受到重视和推广。

全球范围内已开展了较多的宫颈癌、结直肠癌和乳腺癌的大范围筛查项目及效果评价^[2], 在流行病学和卫生经济学方面均有较高质量的证据支持。由于肝癌发病率具有显著的地域分布特点, 世界上 50% 的肝癌新发病例发生在中国人群中^[3], 国外肝癌筛查干预相关评价研究整体上较少。近年来欧美发达国家的肝癌发病呈上升趋势, 由于肝癌的死亡/发病比在全球范围内无显著差别, 且 5 年生存率极低, 故肝癌的筛查干预才逐步受到国际关注^[4,5]。

DOI: 10.7507/1672-2531.201802022

基金项目: 国家“十三五”传染病重大专项 (编号: 2017ZX10201201-008-002、2017ZX10201201-006-003); 国家重大公共卫生服务项目—城市癌症早诊早治项目; 国家自然科学基金面上项目 (编号: 81773521)

通信作者: 曲春枫, Email: quchf@cicams.ac.cn; 代敏, Email: daimin2002@hotmail.com

肝癌的病因学研究表明,中国肝癌发生的危险因素和流行趋势独具特点^[6,7]。针对肝癌最主要病因,通过乙肝疫苗免疫和饮食安全清除黄曲霉暴露等措施,有效预防了慢性乙肝和年轻人群肝癌^[8,9]。但我国目前仍存在巨量的成年慢性乙肝人群,其进展为肝癌的发病风险极高。此外,我国人群期望寿命延长,经济发展水平不断提高,II型糖尿病和肥胖等疾病的流行将成为我国肝癌发病新的危险因素^[10],因此探讨实施经济有效的肝癌筛查等二级预防干预措施也尤为重要。

2005年我国启动的农村癌症早诊早治项目中,涉及了在肝癌高发区开展肝癌的筛查项目^[11],主要方案是采用血清HBsAg作初筛,阳性者转血清甲胎蛋白(AFP)和B超联合筛查。2012年启动的国家重大公共卫生服务项目—城市癌症早诊早治项目(以下简称“城癌项目”),目标癌种包括城市人群常见的肺癌、乳腺癌、结直肠癌、上消化道癌和肝癌。其流程管理上首先开展基于社区的问卷调查和高危人群评估,若评估为某癌种高危人群,推荐到医院行相应临床筛查。其中肝癌筛查方案主要采用血液HbsAg、AFP检测以及腹部B超的联合筛查^[12]。

除高危评估和临床筛查外,城癌项目也系统开展了卫生经济学评价,该内容又细化为现场调查、系统评价、模型构建和综合分析等内容^[13],近5年积累了十余个现场专题和3个系统评价专题^[14-17]。肝癌筛查是城癌项目卫生经济学评价工作组继结直肠癌专题(2014年启动)和乳腺癌专题(2015年启动)之后,2017年启动的、又一个以单癌种为主线的系统评价专题,该工作同时结合了“十三五”国家传染病重大专项等课题工作内容。肝癌筛查相关卫生技术评估系列论文阐述了肝癌预防的必要性/疾病负担,从筛查有效性和经济学等角度进行综合性卫生技术评估,专题论文详细见表1。

在进行肝癌筛查技术评价前,优先确定研究领域很重要。就疾病负担而言,全球范围内以DALY为指标的疾病负担评价日渐增多,但国内目前数据

相对较少^[18]。冉建朝等^[19]基于全球疾病负担(GBD)项目平台,对中国人群因肝癌所致DALY疾病负担的2016年现况和长期趋势进行了汇总分析,发现2016年中国肝癌所致DALY高于全球其他所有国家之和,占全国全部癌种DALY的五分之一,长期预测显示中国肝癌DALY负担仍将持续加重。失能权重测算的准确与否对DALY负担评价非常关键,黄佳文等^[20]针对我国人群肝癌相关疾病全周期的失能权重及相关健康效用权重进行了研究,系统评价了跨越20年的公开发表文献,Meta分析结果最终提供了慢性乙型肝炎、代偿性肝硬化、失代偿性肝硬化、肝癌等常见肝病疾病状态的健康效用值数据,这些数据可助力后续肝癌干预策略的成本-效用分析,但结果较少也提示失能权重研究的稀缺。

在卫生技术评估的有效性维度,我国目前的肝癌预防主要集中在病因学一级预防,包括乙肝疫苗接种干预、清洁水源、安全食品预防黄曲霉毒素暴露等,但对于二级预防的筛查和相关技术准确性如何,尚缺乏系统评价数据。对此,严永峰等^[21]对在我国人群中开展的肝癌筛查技术的灵敏度和特异度等数据进行了信息汇总和Meta分析,评价不同筛查技术在中国使用现状,为后期肝癌筛查技术准确性评价和经济学评价提供方向参考。此外,樊春笋等^[22]关注我国农村肝癌高发区(江苏启东),采用风险回归模型计算肝癌发病的危险因素,结果发现临床常规宿主、病毒及肝功指标组合能够有效筛选并辨识我国农村肝癌高危人群,其长期前瞻性随访数据弥足珍贵,同时,该研究也是本系列唯一专注农村地区肝癌筛查的篇目。

其次,从卫生技术评估的经济性维度,在人群筛查干预前肝癌所致经济负担的严重程度和长期趋势如何?张业繁等^[23]基于城癌项目收集了大样本多中心肝癌诊治费用数据,对肝癌日均费用和经济负担的整体时间趋势、相关可能影响因素和细化亚组费用负担等进行了分析,这也是首次在国内期刊发表的城癌项目基于现场的癌症经济负担数据^[15]。

表1 肝癌筛查相关卫生技术评估各研究评价维度概况

评价维度	研究领域	研究类型
HTA 背景研究与优先领域确定之疾病负担评价	人群DALY负担 ^[19]	二次研究
	个体健康效用/失能权重测量 ^[20]	二次研究/系统评价
有效性评价	筛查技术准确性 ^[21]	二次研究/Meta分析
	农村肝癌筛查高危人群识别前瞻性研究 ^[22]	原始研究/前瞻性研究
经济性评价	个体患者经济负担测量 ^[23]	原始研究/多中心现场调查
	筛查经济学评价的系统评价 ^[24]	二次研究/系统评价

我国目前乙肝疫苗一级预防的卫生经济学评价较多,但尚无对肝癌筛查成本-效果的系统评价。白方舟等^[24]对中国肝癌筛查的卫生经济学评价研究进行了系统评价,借鉴肝癌较高发的台湾经验,发现开展研究较多且在当地普通人群中开展肝癌筛查经济有效的正向证据。但内地仅有1项研究显示在肝癌高危人群中开展干预经济有效,提示还需要更多人群随机对照试验及卫生经济学证据。更多信息见本系列各单篇报道。

最后,受篇幅所限,本系列未能完全开展对卫生技术评估的社会性评价维度,包括社会、伦理、公平性等细化内容^[25]的评价。现将有条件继续深入的方向概括如下:①个体伦理问题:肝癌筛查尤其是假阳性结果,可能导致个体焦虑,开展人群筛查相关生活质量研究十分必要^[14];②个人及服务体系的技术适应性:前期开展了癌症筛查供需方角度调查,包括供方的主观服务意愿及客观服务能力,需方的接受度、支付意愿、服务需求等^[16, 26],后期可对肝癌筛查特异性数据进行总结挖掘;③技术可及性:不同肝癌筛查方案的预算影响分析结果,预期可为相关筹资模式及经济层面的可及性提供参考;④公平性:与国内癌症疾病负担^[27]及诊治需求类似^[28],肝癌筛查服务需求也可能存在地区间差异,根据不同地域开展针对性的肝癌筛查方案评价及推广,预期可提高资源分配的公平性。

中国的肝癌疾病负担占全球过半,有效防控肝癌策略的研究任重道远。作为在肝癌筛查二级预防领域的初探,本系列研究期望能为更多肝癌防控工作提供基线参考依据。条件允许时,将来可考虑继续深入开展的公共卫生和研究工作方向有:开发基于我国肝癌及其癌前疾病相关的健康效用研究;开展人群规模的肝癌经济负担和DALY负担的精准评价;广泛探索有效性和接受度更高的肝癌筛查技术;提高肝癌高危人群浓缩策略的效果;就现场人群大数据,探索城市人群肝癌及其癌前疾病的不同亚组检出率,为更大范围的肝癌筛检工作提供参比;肝癌筛查的社会性和人群行为研究;开展方法和参数更有效精准的人群和模型平台的不同肝癌筛查策略的成本-效果评价;乙肝疫苗与肝癌筛查相结合的综合干预策略评价等。

参考文献

- 赵琨,隋宾艳,郭武栋,等.卫生技术评估的国际经验及启示.中国卫生经济,2012,31(2):87-89.
- International Cancer Screening Network. Comparative Data by Screening Program. Available at: [https://](https://healthcaredelivery.cancer.gov/icsn/)

- healthcaredelivery.cancer.gov/icsn/.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.11. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Arguedas MR. Screening for hepatocellular carcinoma: why, when, how? *Curr Gastroenterol Rep*, 2003, 5(1): 57-62.
- Hernaiz R, Kanwal F, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma screening is associated with survival benefit in silico but needs confirmation in an in vivo analysis. *Hepatology*, 2018, [Epub ahead of print].
- de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1190-1200.
- Zhang Y, Ren JS, Shi JF, et al. International trends in primary liver cancer incidence from 1973 to 2007. *BMC Cancer*, 2015, 15: 94.
- Sun Z, Chen T, Thorgeirsson SS, et al. Dramatic reduction of liver cancer incidence in young adults: 28 year follow-up of etiological interventions in an endemic area of China. *Carcinogenesis*, 2013, 34(8): 1800-1805.
- Qu C, Chen T, Fan C, et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial. *PLoS Med*, 2014, 11(12): e1001774.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1264-1273.
- 卫生部疾病预防控制司,癌症早诊早治项目专家委员会.癌症早诊早治项目技术方案(2011年版).北京:人民卫生出版社,2011.
- 代敏,石菊芳,李霓.中国城市癌症早诊早治项目设计及预期目标.中华预防医学杂志,2013,47(2):179-182.
- 石菊芳,代敏.中国癌症筛查的卫生经济学评价.中华预防医学杂志,2017,51(2):107-111.
- Shi JF, Huang HY, Guo LW, et al. Quality-of-life and health utility scores for common cancers in China: a multicentre cross-sectional survey. *Lancet*, 2016, 388(Suppl 1): S29.
- Huang HY, Shi JF, Guo LW, et al. Expenditure and financial burden for common cancers in China: a hospital-based multicentre cross-sectional study. *Lancet*, 2016, 388(Suppl 1): S10.
- Shi JF, Mao AY, Sun ZX, et al. Sustainability of cancer screening in China: a multicenter assessment from the perspective of service suppliers and demanders. *Lancet*, 2017, 390(Suppl 1): S95.
- Wang L, Shi JF, Wu N, et al. Trends on clinical characteristics and medical service use of lung cancer in China 2005-14: a multicentre retrospective survey. *Lancet*, 2017, 390(Suppl 1): S25.
- 石菊芳,张玥,曲春枫,等.以伤残调整生命年为指标的中国人肝癌疾病负担现状.中华预防医学杂志,2015,49(4):365-369.
- 冉建朝,王乐,张玥,等.我国肝癌所致DALY疾病负担评价.中国循证医学杂志,2018,18(5):in press.
- 黄佳文,朱娟,黄慧瑶,等.我国肝癌相关疾病状态健康效用值及失能权重研究的系统评价.中国循证医学杂志,2018,18(5):in press.
- 严永峰,王宇婷,朱陈,等.肝癌筛查技术准确性的Meta分析.中国循证医学杂志,2018,18(5):in press.
- 樊春笋,朱建,王宇婷,等.基于启东的中国农村肝癌发病危险因素及高危人群筛选分析.中国循证医学杂志,2018,18(5):in press.
- 张业繁,郭兰伟,白方舟,等.我国肝癌住院患者2002-2011年日均医疗费用趋势分析:多中心回顾性调查.中国循证医学杂志,

- 2018, 18(5): in press.
- 24 白方舟, 王乐, 王宇婷, 等. 我国肝癌筛查卫生经济学研究的系统评价. 中国循证医学杂志, 2018, 18(5): in press.
- 25 赵琨. 卫生技术评估与卫生政策评价-理论与方法篇. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 3-4.
- 26 代敏, 石菊芳, 毛阿燕. 我国城市地区癌症筛查供需方角度的可持续评估. 中华流行病学杂志, 2018, 39(2): 139-141.
- 27 Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1.
- 28 Li Y, Shi J, Yu S, *et al.* Effect of socioeconomic status on stage at diagnosis of lung cancer in a hospital-based multicenter retrospective clinical epidemiological study in China, 2005-2014. *Cancer Med*, 2017, 6(10): 2440-2452.

收稿日期: 2018-02-07 修回日期: 2018-04-18

本文编辑: 熊鹰