



放射治疗的临床试验与设计

Yunfeng Cui¹, Ying Xiao^{2*}

1. Department of Radiation Oncology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA

2. Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA

* 联系人, E-mail: ying.xiao@pennmedicine.upenn.edu

2024-11-03 收稿, 2025-02-15 修回, 2025-02-18 接受, 2025-02-19 网络版发表

摘要 临床试验对于医学知识发展和患者护理改善至关重要, 在放射治疗领域尤其如此. 本文全面概述了放疗临床试验在设计、开展和分析环节的关键点, 强调了严谨的试验设计的重要性, 并着重讨论了放疗试验的具体注意事项, 包括标准化治疗方案的执行、技术应用的一致性, 以及质量控制的鲁棒性. 伦理考量作为开展临床试验的必要基础, 在本文中进行了详细的叙述. 本文还介绍了试验实施的过程, 涵盖参与者的招募和保留、方案的遵循和不良事件监测, 以及放疗特有的挑战. 本文讨论了数据分析和解释, 聚焦于统计分析、缺失数据的处理和亚组分析, 并强调了报告透明性和结果宣传的重要性. 本文探讨了放疗临床试验的当前挑战, 如招募困难和参与者多样性的需求, 探究了未来发展方向, 包括与自适应放疗、闪存、人工智能等新技术的整合. 本文还强调了提高试验效率和降低成本, 从而增强可持续性和可扩展性的重要性. 总之, 该综述主要聚焦精心设计和开展的临床试验在推进放疗和改善癌症治疗效果上的关键作用. 它为涉及放疗临床试验的研究人员、临床医师和其他利益相关者提供了一个全面的指南, 强调严谨方法、伦理原则和有效的结果宣传的必要性, 以推动癌症护理的进步.

关键词 放射治疗临床试验, 试验设计和方法, 放疗中的质量保证, 先进放疗技术

临床试验是一种系统开展的科学研究, 用于评估某种医疗干预措施对受试者的有效性和安全性^[1]. 此处的干预措施可涵盖广泛的治疗手段, 包括新的药物、医疗设备、外科手术和行为治疗等. 临床试验体系通常包括几个阶段^[2]. I期试验的重点是评估一种新的干预措施的安全性, 确定安全的剂量范围, 并对一小组健康志愿者或患者进行副作用评估. II期临床试验比I期试验包含更多的患者数量, 其主要目标是评估干预措施在这一群体中的功效, 并进一步评估其安全性. III期试验涉及更大规模的人群, 以确认干预措施的有效性, 监测副作用, 将其与常用治疗方法比较, 并收集能使干预措施被安全使用的信息. IV期试验是在一种干预措施获准使用到公共群体后开展的, 其目的是收集干预措施在不同人群中的效果, 并获取长期副作用的信息.

临床试验对于弥合实验室研究和临床实践之间的

差距至关重要, 确保了新疗法在应用于公众之前得到安全性和有效性的验证. 通过产生鲁棒的和高质量的试验数据, 临床试验在临床决策中发挥着核心作用. 从这些试验中获得的数据被用于制定临床指南, 指引医护人员制定最佳的临床治疗方案^[3]. 这种基于实证的方法确保了医疗专业人员在采用新疗法时可以依赖经由验证的方法, 从而改善患者预后和提高护理质量. 此外, 临床试验有助于医学知识的进步和新治疗方法的发展^[4]. 这些试验提供了一种系统的方法来检验假设, 完善现有治疗方法, 并探索管理疾病的创新方法. 如果没有临床试验, 我们现在视为理所当然的诸多医学进步就不会存在.

本文旨在以放射治疗临床试验为核心, 提供一个对临床试验的设计和实施的深入回顾. 这包括对各种类型临床试验的详细探讨、设计试验所涉及的方法学

引用格式: Cui Y, Xiao Y. 放射治疗的临床试验与设计. 科学通报

Cui Y, Xiao Y. An introduction to radiotherapy clinical trials and design (in Chinese). Chin Sci Bull, doi: [10.1360/TB-2024-1173](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1173)

和伦理学考量,以及开展临床试验和分析试验数据的具体步骤.本文的目标是为研究者和临床医师提供设计和实施高质量放疗临床试验所需的知识.

1 临床试验的类型

临床试验可以根据其设计和目的大致分为不同的类型^[5].理解这些类型有助于选择适当的方法来应对特定的研究问题和研究目标.

1.1 干预试验

干预试验,也被称为实验性研究,通过主动实施治疗或干预来对参与者展开研究以评估其效果^[6].研究者可以控制这些干预措施,从而调查治疗和结果之间的因果关系.干预试验,包括专门的放疗试验,为测试新的治疗方法和医疗策略提供了可控环境.

放疗试验是干预试验的一个专门子集,专注于评估基于放疗的癌症治疗的有效性和安全性.这些试验对于开发和完善放疗技术,确保患者受到最有效和最安全的治疗至关重要.放疗试验可以探索各个方面,包括:(1) 剂量优化.这些试验旨在确定能最大化控制肿瘤并同时最小化副作用的最优辐射剂量^[7].通过精细调整和测试不同剂量值,研究人员可以确定最有效的剂量,以达到破坏癌细胞和保持健康组织之间的最佳平衡.(2) 技术比较.放疗试验常比较不同放疗技术以确定哪些方法可以提供更好的效果.例如,它们可能会评估调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)与常规放射治疗的对比.IMRT可以更精确地靶向照射肿瘤,从而潜在地减少对周围健康组织的损伤,并改善患者预后^[8,9].(3) 联合模式.这些试验评估了放疗与化疗或免疫治疗等联合使用时的有效性^[10-13].通过探索这些组合,研究人员可以确定整合多种治疗模式能否增强整体治疗效果和提高患者生存率.

放疗试验对推进癌症治疗至关重要.它们通过提高放疗的精准度、有效性和安全性来助力于放疗的持续改进.通过严格的测试和评估,这些试验确保了新的放疗技术和方案在成为临床标准实践之前经过充分的审查.这一过程最终促进了患者预后改善和肿瘤学整个领域的进步.

1.2 观察试验

观察试验,或观察性研究,对治疗结果进行监测和分析,但不干预参与者的治疗过程^[14].这些研究可以是

前瞻性的或回顾性的,包括队列研究、病例对照研究和横断面研究.观察试验有助于了解疾病进程,识别危险因素,并为未来的干涉研究生成假设.它们为现今的临床实践和患者预后提供了有价值的见解,通常使用来自医疗记录或档案室的大数据集.

1.3 随机对照试验

随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)是临床研究的金标准,因为其严谨的设计能最小化偏倚,并建立因果关系^[15].在随机对照试验中,参与者被随机分配到干预组或对照组.RCTs的关键特征包括^[1]:(1) 随机性.确保两组具有可比性,且结果不受混杂变量的影响.(2) 盲法.可以是单盲(参与者不知道他们的分组分配),也可以是双盲(参与者和研究者都不知道),以减少偏倚.(3) 对照组.可能接受安慰剂、标准治疗或无干预,以提供比较的基准.随机对照试验对于确定新治疗方法的有效性和安全性,为临床指南和标准实践奠定基础都极为重要.

1.4 适应性临床试验

适应性临床试验是一种创新的方法,允许基于中期数据分析对试验方案进行修改^[16].这些调整可以包括对样本量、治疗方案,甚至是研究终点的改变.适应性试验具有以下优点^[17]:(1) 灵活性.允许更有效和响应及时的研究设计,有效地加速新的治疗方法的开发.(2) 资源优化.在试验期间做出数据驱动的决策来减少成本和时间.(3) 伦理考量.可以最小化患者受到的无效治疗,并迅速确定有前景的干预措施.适应性试验在放射肿瘤学等快速发展的领域尤其有益.在这些领域中,新见解和新技术可以显著影响治疗策略.

1.5 虚拟临床试验

虚拟临床试验是近年来被提出来的比较新兴的概念.虚拟临床试验可以利用远程医疗、可穿戴设备和移动应用等数字技术远程开展研究,减少了被试验群体面对面访问的需求.这种方法可以提高临床试验的可普及性,扩大参与群体的多样性,同时通过远程实时监测和患者自我报告等形式降低成本并改进数据收集.尽管存在数据隐私和技术障碍等挑战,虚拟临床试验为推动临床研究进展和加速新疗法开发提供了一种以患者为中心、高效且包容的方式.

2 临床试验设计

图1展示了设计和启动临床试验的一般工作流程。下面将讨论这一环节中的各个步骤。

2.1 确立研究问题和假设

任何一个临床试验的基础，包括那些聚焦于放疗的试验，都始于明确和清晰的研究问题及假设。研究问题应基于当前医学知识中的某个缺口或不确定处。对于放疗试验，这可能涉及一种新型放射技术的疗效、对特定癌症类型的最佳剂量和分次排程、或放疗与其他治疗相结合的有效性等问题^[18]。而研究假设应该是一个源于研究问题的可测试的预测，例如“与标准分次相比，大分割放疗是否提高了非小细胞肺癌患者的生存率？”

2.2 选择研究人群

选择合适的研究人群对试验结果的有效性和普遍性至关重要。在放疗试验中，必须根据所治疗的癌症类型、疾病的分期、前期接受的治疗，以及其他如年龄、性别和并存病等的相关因素，来清晰定义研究人群。定义明确的研究人群可以确保研究发现适用于预期患者组，并有助于控制混杂变量。

2.3 确定样本量和统计效能

确定适当的样本量，对于确保试验具备足够的统计效能，并探查有意义的差异或效应十分关键^[19]。放疗试验的样本量计算应考虑预期效应量、结果的可变性、检验水准和研究的预期效能。在给定可用资源的

临床试验中，统计效能一般应大于80%^[20]。一项效能达标的研究能将第二类错误(未能检测到真实影响)的风险降至最低，并提高了结果的可靠性。

2.4 选择合适的研究设计

选择合适的研究设计对解决研究问题和确保试验的鲁棒性十分重要。常见的设计包括随机对照试验、观察试验和适应性试验。每种设计都有其强项和局限性，其选择取决于研究问题、干预的性质和伦理考虑。

由于放射治疗固有的复杂性和可变性，设计放疗试验需要谨慎考虑^[21]。设计这些试验的关键点包括：(1) 治疗方案。标准化治疗方案对于确保多研究中心的一致性十分关键^[22]。这种标准化包括定义辐射剂量、分次日程和所使用的技术。标准化的方案有助于减少可变性，并确保所有参与者得到相同水平的护理，这对试验结果的可靠性相当重要^[23]。(2) 技术与设备。不同中心使用的技术与设备的一致性对于最小化治疗实施的可变性至关重要^[24,25]。其中包括确保所有参与中心使用相同型号的放疗机器、治疗计划软件和成像模式。一致的技术和设备减少了治疗管理方面的差异，并增强了不同中心之间数据的可比性。(3) 质量保证。实施鲁棒的质量保证措施对于监测和维持放疗实施的精确度是必要的^[26]。这包括定期校准设备、验证治疗计划，以及遵守已建立的方案^[27]。质量保证确保任何与方案的偏差被及时识别和校正，保持试验数据的完整性。

在美国和加拿大，一些放疗方案组织制定各种方案模板和指南，积极参与治疗方案标准化^[22]。其中值得关注的包括NRG肿瘤学(NRG Oncology)、儿童肿瘤学



图1 (网络版彩色)设计和启动临床试验的相关步骤

Figure 1 (Color online) Steps involved in designing and initiating a clinical trial

组(the Children's Oncology Group, COG)、ECOG-ACRIN癌症研究组(the ECOG-ACRIN Cancer Research Group)、肿瘤学临床试验联盟(the Alliance for Clinical Trials in Oncology)、SWOG癌症研究网络(SWOG Cancer Research Network)和加拿大癌症试验组(Canadian Cancer Trials Group)。这些组织都是美国国家临床试验网络(National Clinical Trials Network, NCTN)的一部分。NCTN致力于协调这些组织间的工作流程并促进合作,简化试验操作并减少行政负担,提供基础设施的管理,在协调治疗方案和确保放疗临床试验的高标准方面发挥着关键作用。此外,作为NCTN内的核心机构,美国的影像和放射肿瘤学核心(Imaging and Radiation Oncology Core, IROC)为临床试验的质量保证提供了必不可少的支持^[28]。IROC的使命是为NCTN的不同组织提供综合性的放射肿瘤学和诊断影像质量控制计划,从而确保临床试验的放疗程序在不同临床机构执行时的准确性和一致性。他们的业务包括对临床机构的资格认证^[29]、提供对成像和治疗计划的集中审查^[30],以及对临床机构进行实地访问以验证治疗方案的遵从性^[31]。这些措施对于维持放疗临床试验所产生数据的质量和可靠性十分重要。

2.5 定义纳入和排除标准

定义明确的纳入和排除标准是确保研究人群的同质性和结果适用于预期患者组的关键环节。对于放疗试验,纳入标准可能包括特定的癌症类型和分期、患者体力状态和以往治疗史。典型的排除标准包括可能混淆结果或增加不良反应风险的情况,如先前对同一区域进行过放疗或严重的并存病。

2.6 选择研究终点和预后指标

对于评估干预措施的有效性和安全性,选择适当的研究终点和预后指标至关重要。首要的研究终点应具有临床意义并与研究问题直接相关,如总体生存期、无进展生存期或肿瘤应答率等。次要的研究终点可能包括生活质量、治疗相关毒性和生物标志物。

放疗特异性终点一般同时关注治疗的有效性和安全性。这些终点提供了对治疗效果及其对患者健康影响的全面描述。关键的放疗特异性终点包括^[21]。(1) 肿瘤控制。该终点评估放疗控制或消除肿瘤的能力。重要指标包括:(a) 局部控制率。肿瘤在照射范围内得到控制的患者的比例。(b) 肿瘤进展时间。从治疗开始到肿

瘤开始再次生长或扩散的时间。(c) 总体生存期。从治疗开始到因任何原因死亡的时间。这是反映治疗的最终有效性的一个关键终点。(2) 毒性和副作用。评估放疗的不良反应用于了解其安全状况十分重要。这些作用通常被分类为:(a) 急性毒性。在治疗期间或治疗后不久发生的副作用,如皮肤反应、黏膜炎和胃肠道紊乱等。(b) 晚期毒性。在治疗后数月或数年出现的副作用,如纤维化、继发性恶性肿瘤和心血管并发症等。毒性根据不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)等分级标准进行分级^[32]。这一标准提供了一种统一的方法来记录和报告副作用的严重程度。(3) 生活质量。放疗对患者生活质量的影响是一个关键终点。它的评估内容包括:(a) 患者报告。来自患者对其生活质量、功能状态和症状负担的直接反馈。这些结果通常使用有效的问卷来衡量,如欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC-QLQ)生活质量问卷或癌症治疗功能评估(functional assessment of cancer therapy, FACT)量表^[33]。(b) 生活质量评估。有助于理解放疗除肿瘤控制之外的更广泛的影响,包括身体、情感和社会健康。这些终点共同提供了放疗相关的益处和风险的评估。通过关注肿瘤控制、治疗毒性和患者生活质量,研究者可以确保新的放疗技术和方案不仅可以延长癌症患者的生命,而且可以维持或改善癌症患者的生活质量。

2.7 随机化技术和盲法

随机化是临床试验设计的一个基本方面,它有助于消除偏倚,并确保研究组之间的可比性。随机化技术包括简单随机化、区组随机化、分层随机化和聚类随机化^[34]。简单随机化是通过纯粹的随机方式将参与者分配到不同组别,通常使用随机数生成器或类似的方法。区组随机化通过将参与者分成多个区组并在每个区组内进行随机分配,确保了组别大小的平衡。分层随机化更进一步,确保不仅在组别大小上平衡,还能在特定参与者特征(如年龄、性别或疾病阶段)上保持平衡。聚类随机化是一种将一组群体(而非单个参与者)分配到临床试验不同研究组的方法。这些组别或群体可以是自然发生的分类,如家庭、学校、医院或社区。盲法虽然在放疗试验中具有挑战性,但能在可行的情况下将偏倚最小化。例如,可以对预后评估人员屏蔽患者的分组信息,使其对具体的治疗分配不知情。

2.8 制定试验方案和研究程序

制定一个详细的试验方案对于临床试验的成功相当重要^[35]。该方案应概述研究目标、设计、人群、终点、随机化程序、治疗方案、数据收集方法和统计分析计划。应建立标准操作程序(standard operating procedures, SOPs)以确保所有研究机构的一致性和合规性。

在放疗试验中, 试验方案还必须包括治疗计划、实施和质量保证的详细设计, 以确保所有参与者接收到一致和准确的放射治疗。医学物理师在制定放疗临床试验方案和研究程序上发挥着关键作用, 他们经常担任临床试验的共同负责人, 重点关注治疗计划、技术标准、质量保证和方案认证等方面^[36]。

3 伦理考量

伦理考量是开展临床试验的基础, 确保了对参与者的保护和研究过程的全面性^[37,38]。在放疗临床试验中, 由于存在与辐射暴露相关的潜在风险, 这些伦理考量特别重要。本节讨论了关键的伦理要素: 知情同意程序、受试者的保护、机构审查委员会(Institutional Review Board, IRB)的批准, 以及数据的隐私和机密性。

3.1 知情同意程序

知情同意过程是符合伦理的临床研究的基础。它涉及向潜在参与者提供有关研究的全面信息, 确保他们了解细节并自愿同意参与^[39]。知情同意程序的关键要素包括: (1) 详细信息。参与者必须获得关于试验的目的、程序、潜在的风险和益处, 以及其权利的清晰而全面的信息。在放疗试验中, 还应包括放射治疗、可能副作用和替代疗法的具体信息。(2) 知情和自愿性。研究者必须确保参与者充分理解所提供的信息并自愿同意。这常涉及详细的讨论和让参与者提问的机会。(3) 文档记录。知情同意必须有文件记录, 通常是经由参与者签署的书面同意书。这种文档形式应该用简单直白的语言成文并易于理解。

3.2 对参与者的保护

保护参与者的利益是临床试验中首要伦理义务^[38], 这包括尽可能降低风险, 并确保试验的潜在收益能够充分证明任何可能的风险是合理的。主要策略包括: (1) 风险评估和缓解。辨别与放疗干预相关的潜在风险, 并采取措施将这些风险降至最低。(2) 持续监测。

在整个试验过程中提供鲁棒的系统来监测参与者的健康状况。这包括定期评估, 从而能及时发现不良反应并及时处理。(3) 不良事件报告。建立不良事件报告和应对方案。这确保任何问题都能被及时识别和解决, 以维护参与者的安全。

3.3 机构审查委员会(IRB)的批准

临床试验在开始之前必须收到IRB的批准。IRB是一个独立的委员会, 负责审查试验, 以确保试验符合伦理并保护参与者的权利^[41]。IRB的审查流程为: (1) 科学审查。评估试验的科学有效性, 确保试验能够提供有意义的结果。(2) 风险效益分析。评估试验的潜在益处是否证明了对参与者的风险是合理的。(3) 知情同意审查。审查知情同意文件, 确保其内容全面且易于理解。(4) 持续监督。IRB继续监督试验, 要求定期更新并审查研究方案的任何变更。

3.4 数据的隐私性和保密性

在临床试验中, 保护参与者的数据隐私和保密性至关重要。这包括采取措施保护个人和医疗信息的安全, 并确保以负责任的方式使用数据^[40]。主要考虑因素包括: (1) 数据安全。采用鲁棒的安全措施, 如加密和安全存储系统, 保护电子数据免受未经授权的访问。(2) 去身份化。在数据集中删除或编码个人标识符, 保证参与者的匿名性。(3) 访问控制。将对敏感数据的访问限制到仅授权人员, 确保根据需要共享信息。(4) 遵守法规。遵守数据保护法规, 如美国的《健康保险可移植性和责任法案》(Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA), 该法案制定了保护患者信息的标准。

4 开展临床试验

开展临床试验需要遵循多个关键步骤, 以确保研究过程高效、符合伦理要求, 并严格按照既定方案进行。就放疗临床试验而言, 由于放射治疗的复杂性和相关风险, 必须考虑一些特殊因素。本节概述了开展放疗临床试验的关键组成部分。

4.1 参与者的招募和登记

招募和登记参与者是临床试验的基础步骤^[41]。有效的招募策略对于确保招募到足够数量的合格参与者至关重要, 而伦理考虑则可以确保参与者充分知情并

自愿同意. 主要策略包括: (1) 有针对性的招募. 利用各种渠道, 如医疗服务人员、患者注册处和在线平台来联系潜在的参与者. (2) 资格筛选. 仔细筛选参与者, 确保他们符合纳入和排除标准, 这些标准旨在保护参与者, 确保试验结果的可靠性. (3) 知情同意. 提供有关试验的全面信息, 包括试验目的、程序、风险、益处和参与者的权利. 这一过程必须确保参与者完全了解试验并自愿同意参与.

4.2 执行研究方案

执行研究方案即按照预定计划进行试验. 这涵盖了遵守计划中的干预日程、数据收集程序和监测方案.

在放射治疗试验中, 遵守临床试验方案至关重要^[42]. 这包括使用先进的成像和治疗计划软件来设计高质量的放射治疗计划, 并使用精确校准的放射治疗机器来准确和安全地实施治疗计划. 治疗计划和实施过程必须完全按照方案中的指示执行, 以确保试验结果的有效性. 任何偏离规定的程序或标准的情况都必须详细地记录和报告. 该记录对于保持试验的完整性和了解对试验结果的任何潜在影响至关重要. 确保每位参与者都能受到事先计划的辐射剂量并按时接受治疗, 对于准确评估干预措施的有效性十分关键. 参与临床试验的机构的医学物理师在支持机构认证、确保技术合规、维护质量保证和提交临床数据方面再次发挥着重要作用^[36,43].

4.3 数据的收集与管理

准确的数据收集和管理对试验的完整性至关重要. 这些数据可能包括但不限于治疗实施、患者反应和任何不良事件的详细记录. 制定标准化的数据收集方案以确保及时录入所有的必要数据是试验设计的一个重要组成部分^[44]. 临床试验方案还应明确规定使用安全的电子数据管理系统来存储和分析数据. 这些系统应确保数据的完整性、保密性和符合监管标准. 定期监测数据的完整性和准确性, 并及时处理任何不一致或缺失的信息也是数据管理计划的关键.

4.4 监测和质量控制

为确保试验按照方案进行, 任何问题得到及时解决, 必须进行持续的监测和质量控制. 这包括定期监测访问、数据审计和中期分析, 以确保参与者的安全和数据的质量. 对于试验中的放射治疗部分, 应制定质量

保证方案, 以在整个试验期间进行监测并保持治疗计划和实施的合规性.

这些措施有助于及时发现和纠正任何偏离, 确保数据收集的一致性和可靠性. 持续的质量保证还包括由独立专家定期进行审计和审查, 以确保方案的严格遵守, 并核实所报告数据的准确性.

4.5 不良事件报告 and 安全性监测

在临床试验中, 监测和报告不良事件对确保参与者的安全性和收集有关治疗风险概况的数据至关重要^[45]. 这包括建立一个及时报告不良事件的系统, 并成立独立的安全监测委员会, 定期审查不良事件报告和总体安全数据. 不良事件报告应包括详细的文件记录和解决任何问题的行动计划. 安全监测委员会可以基于安全性考虑, 就试验的继续、修改或终止试验提出建议.

在放射治疗试验中, 监测和管理与放射相关的不良事件, 以确保参与者的安全性和治疗效果是非常重要的. 这些不良事件可能包括放射性烧伤、疲劳和各种器官的损伤^[46]. 应对这些挑战的主要考虑事项包括: (1) 急性和晚期毒性. 监测急性和晚期毒性都很重要. 急性毒性可能在治疗期间或治疗后不久出现, 而晚期毒性则可能在数月甚至数年后出现. 应使用CTCAE等分级标准对这些毒性进行一致的评估和分级^[47]. 这种标准化的方法有助于比较不同研究中的不良事件, 并有助于制定有效的管理策略. (2) 患者报告. 纳入患者报告对于获取参与者对副作用和总体生活质量的主观体验至关重要^[48]. 患者报告为了解治疗对日常功能、症状负担以及总体健康状况的影响提供了宝贵的患者视角信息. 应使用经过验证的调查问卷和工具, 系统地收集这些数据, 以便为调整治疗方案和加强支持性护理措施提供依据.

总的来说, 监测和管理辐射相关不良事件的严密方法包括主动评估、及时干预和对参与者的持续支持. 这不仅能确保试验参与者的安全和健康, 而且有助于改进和优化放疗方案, 最终改善患者的预后.

5 数据分析与解释

有效的数据分析和解释是任何临床试验(包括放射治疗试验)的关键组成部分. 这些步骤确保了研究结果是有效、可靠和有意义的. 以下概述了这一过程中涉及的关键要素.

5.1 统计分析计划

一个全面的统计分析计划对于概述分析试验数据的方法和程序至关重要^[49]。在试验开始前,应制定统计分析计划,内容包括:(1)主要和次要终点。明确定义试验的主要终点和次要终点。在放射治疗试验中,主要终点可能包括总体生存期或肿瘤控制率,而次要终点可能包括生活质量或特定的副作用。(2)统计方法。明确用于分析数据的统计检验和模型。这可能包括生存分析技术,如Kaplan-Meier估计和Cox比例风险模型,以及对连续结果的回归分析^[50]。(3)样本量说明。提供所选样本量的理论根据,确保该研究有足够的力量来检测出有临床意义的差异^[51]。(4)中期分析。概述计划中的中期分析以及在必要时提前停止试验的标准,如疗效或安全性问题。

5.2 处理缺失数据和参与者退出

数据缺失和参与者退出是临床试验中常见的难题,可能会引入偏倚并降低结果的有效性。解决这些问题的策略包括^[52]:(1)数据填补。使用多重填补或末次观测值结转法(last observation carried forward, LOCF)等统计技术处理缺失数据,确保分析保持鲁棒。(2)敏感性分析。进行敏感性分析,以评估缺失数据对试验结果的影响。这有助于确定不同的缺失数据假设下的结果是否一致。(3)保留策略。实施将参与者退出率降至最低的策略,如定期随访、提醒和激励参与者完成研究。

5.3 亚组分析及效应修饰

亚组分析探讨治疗效果在研究人群的不同亚组中是否存在差异。这些分析应从临床相关性的角度解释研究结果,承认某些观察到的差异可能是偶然因素造成的,特别是在小的亚组中。确定效应修饰因子有助于了解哪些人群从干预中获益最多,并据此定制治疗方案。

5.4 解释结果并得出结论

数据分析的最后一步是解释结果并得出有意义的结论。这包括:(1)将结果置于现有文献和当前临床实践的背景下,突出一致性或差异;(2)评估超出统计学意义的临床意义,以评价结果的临床意义;(3)确保报告结果的透明度和可重复性;(4)讨论结果对临床实践的实际意义,包括如果结果良好,将新疗法纳入标准护

理的建议^[53]。

6 报告和结果宣传

准确、透明地报告和宣传临床试验结果对于增进科学知识、指导临床实践以及向参与者和公众提供信息至关重要。本节概述了在临床试验背景下的报告和宣传的主要方面,包括遵守CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)指南、出版和作者方面的考虑以及结果的有效沟通。

6.1 CONSORT临床试验报告指南

CONSORT指南^[54]提供了一个透明、全面地报告临床试验结果的框架。这些指南包括一份试验报告中应包括的项目清单,以确保报告的清晰度和完整性。

6.2 出版和著作权方面的考虑

在同行评审的期刊上发表临床试验结果是向科学界宣传研究成果的关键一步。关于出版和作者的主要考虑因素包括:(1)作者资格标准。遵循既定的准则,如国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)的准则^[55],以确定作者。作者应该在研究设计、数据采集、分析、解释和论文撰写方面做出重要贡献。(2)期刊选择。选择与研究范围和受众相一致的合适的期刊。考虑期刊的影响因子、读者群和出版时间时限等因素。(3)稿件准备。确保稿件语句通顺,结构具有逻辑性,并符合目标期刊的投稿指南。包括所有相关的数据、表格和图表,以支持该研究的结论。(4)同行评审过程。为同行评审过程做好准备,这可能包括修改和重新提交。彻底、透明地处理审稿人的意见,以提高稿件的质量和清晰度。

6.3 向参与者和公众传达结果

向参与者和公众有效传达试验结果对于保持研究过程的可信度和透明度至关重要。应向参与者提供清晰易懂的研究结果总结,并努力通过公共论坛、媒体和专业会议宣传研究结果^[56]。在开放获取期刊上发表文章可提高研究的可获取性和可见性。让患者权益组织和社区组织一起参与,帮助宣传研究结果,可以为患者角度提供宝贵见解,并有助于扩大受众范围。

7 挑战和未来的发展方向

放疗临床试验对于推动癌症治疗至关重要,但要

提高其有效性和影响,必须应对若干挑战。本节概述了主要挑战和未来的发展方向,重点关注招募和留住参与者、试验多样性和包容性、新技术以及成本效益。

7.1 克服招募和保留住参与者所面临的挑战

招募和保留住参与者是临床试验中的长期挑战,包括那些涉及放疗的临床试验^[57]。解决这些问题的具体策略包括^[58]:(1) 加强沟通。通过提供关于试验目的、益处和风险的清晰简明的信息,加强与潜在参与者的沟通。使用多种渠道,如社交媒体、患者权益组织和医疗服务人员,以接触到更广泛的受众。(2) 激励和支持。提供激励措施,如经济补偿、差旅补助或灵活的时间安排,以减轻参与者的负担。提供社会心理支持也有助于保持参与度。(3) 吸引医疗服务人员。让放射肿瘤专家和其他医疗服务人员参与招募过程。他们的认可会极大地影响患者的参与决定。(4) 简化方案。尽可能简化试验方案,减轻参与者的负担。这可能涉及减少就诊次数、缩短治疗时间或使用远程医疗进行随访预约。

7.2 解决临床试验的多样性和包容性问题

确保临床试验的多样性和包容性对于可推广性至关重要。应努力招募来自不同背景的参与者,包括不同的种族、民族、性别和社会经济地位,以确保研究结果适用于所有人群^[18]。

7.3 结合新技术和数据源

新技术和数据源为推进临床试验提供了重要的机会,但在设计包含最新证据的研究时也带来了挑战。放射治疗是一个迅速发展的领域,极大地受益于技术的进步和创新。放射治疗的最新重大进展包括自适应放疗、生物引导放疗、粒子放疗、闪疗(FLASH)^[59]、空间分割放疗(spatially fractionated radiation therapy, SFRT)、与免疫治疗的联合疗法^[60]、放射性药物治疗以及人工智能(AI)在放射治疗中的应用等。这些技术能够通过更精确的辐射传递、更好的治疗效果、更准确的肿瘤定位以及减少对周围健康组织的损伤来改善治疗结果。当把这些先进的技术结合到临床试验中时,必须仔细研究其优势和局限性,以确保成功应用并取得有意义的结果。应考虑为新技术的使用制定标准化方案,以确保不同试验中心和设备之间的一致性。此外,还要考虑为使用新技术的临床试验人员提供额外的指南和培训。

7.4 提高效率,降低成本

提高放射治疗临床试验的效率和降低成本对其可持续性和可扩展性至关重要。实现这些目标的策略包括:(1) 简化方案。简化试验方案以降低复杂性和成本。这可能涉及减少程序、简化数据收集过程或缩短随访期。(2) 适应性试验设计。采用适应性试验设计,允许根据中期结果进行修改。这有助于更快地确定有效的治疗方法,并减少所需的参与者人数。(3) 集中数据管理。实施集中数据管理系统以简化数据收集、存储和分析工作。这些系统有助于提高数据质量,同时降低管理成本。(4) 合作网络。促进学术机构、行业合作伙伴和医疗服务机构之间的合作。合作网络可以共享资源、专业知识和基础设施,减轻各方的整体成本负担。降低成本和提高效率有助于更快地将新治疗方法推向市场,并使更多的参与者能够参与临床试验^[61]。

8 总结

放射治疗临床试验对于严格评估新方法和现有放疗技术、推动癌症治疗进展至关重要。这些试验涵盖广泛的研究类型,包括干预性试验、观察性试验、随机对照试验和适应性试验。设计临床试验需要精心策划并考虑各种因素,如确定研究问题、选择研究人群、确定样本量、制定治疗实施和质量保证方案。放射治疗试验的关键要素包括:(1) 制定标准化方案,确保各研究机构的一致性;(2) 确保所用技术和设备的统一性,以减少可变性;(3) 实施鲁棒的质量保证措施,监测并保持放射治疗实施的精确性。

放疗特异性终点关注于治疗的有效性和安全性,尤其关注肿瘤控制、毒性、副作用和患者报告。伦理方面的考量是首要的,包括知情同意、参与者保护、IRB批准和数据隐私。

开展放射治疗临床试验需要严谨的招募计划和保留参与者的策略、包括医学物理师在内的多学科团队的支持、研究方案的精确实施,以及对不良事件的全面监测和报告。新技术的结合使用既带来了机遇,也带来了挑战。这些创新技术可以提高治疗的精确性和有效性,但必须在临床试验中进行仔细评估。

精心设计和开展临床试验对于推动医学知识的进步和改善患者护理至关重要。设计良好的临床试验应具备科学严谨性,以明确新治疗的有效性和安全性,同时确保患者安全和伦理原则的落实。此外,试验应促进尖端技术和新治疗方法的结合,并注重多样性和包容

性, 以增强结果的普遍适用性. 放射治疗临床试验对于推进癌症治疗不可或缺, 它为开发新的治疗方法和完善现有的治疗方法提供了必要的证据, 从而最终有助于改善患者的护理和预后.

致谢 感谢北京航空航天大学物理学院林忻妍、叶萍、耿立升帮助翻译英文原稿.

参考文献

- 1 Friedman L M, Furberg C D, DeMets D L, et al. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer International Publishing, 2015
- 2 Sedgwick P. What are the four phases of clinical research trials? *BMJ*, 2014, 348: g3727
- 3 O'Connor P J. Adding value to evidence-based clinical guidelines. *JAMA*, 2005, 294: 741
- 4 Hauser R A. New considerations in the medical management of early Parkinson's disease: impact of recent clinical trials on treatment strategy. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15: S17–S21
- 5 Chow S C, Liu J P. *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies*. New York: John Wiley & Sons, 2008
- 6 Piantadosi S. *Clinical Trials: A Methodologic Perspective*. 2nd Ed. New Jersey: Wiley Blackwell, 2005
- 7 Stuschke M, Thames H D. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37: 259–267
- 8 Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiat Oncol*, 2020, 15: 218
- 9 Livi L, Buonamici F B, Simontacchi G, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77: 509–515
- 10 Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*, 2016, 27: 660–667
- 11 Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Postoperative chemotherapy vs. chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29: 580–587
- 12 Cushman T R, Caetano M S, Welsh J W, et al. Overview of ongoing clinical trials investigating combined radiotherapy and immunotherapy. *Immunotherapy*, 2018, 10: 851–00
- 13 Hiniker S M, Reddy S A, Maecker H T, et al. A prospective clinical trial combining radiation therapy with systemic immunotherapy in metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96: 578–588
- 14 Yang W, Zilov A, Soewondo P, et al. Observational studies: going beyond the boundaries of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88: S3–S9
- 15 Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation*, 2007, 115: 1164–1169
- 16 Berry D A. Adaptive clinical trials in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9: 199–207
- 17 Pallmann P, Bedding A W, Choodari-Oskoei B, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med*, 2018, 16: 29
- 18 Sezen D, Verma V, He K, et al. Considerations for clinical trials testing radiotherapy combined with immunotherapy for metastatic disease. *Semin Radiat Oncol*, 2021, 31: 217–226
- 19 Gu M, Lai T L. Determination of power and sample size in the design of clinical trials with failure-time endpoints and interim analyses. *Control Clin Trials*, 1999, 20: 423–438
- 20 Suresh K P, Chandrashekar S. Sample size estimation and power analysis for clinical research studies. *J Hum Reprod Sci*, 2012, 5: 7–13
- 21 Bentzen S M. Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. *Radiother Oncol*, 1998, 46: 5–18
- 22 Zou W, Geng H, Teo B-K, et al. NCTN clinical trial standardization for radiotherapy through IROC and CIRO. *Med Phys*, 2018, 45: e850–e853
- 23 Lee S H, Geng H, Xiao Y. Radiotherapy standardisation and artificial intelligence within the National Cancer Institute's clinical trials network. *Clin Oncol*, 2022, 34: 128–134
- 24 Purdy J A. Quality assurance issues in conducting multi-institutional advanced technology clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71: S66–S70
- 25 Cui Y, Galvin J M, Parker W, et al. Implementation of remote 3-dimensional image guided radiation therapy quality assurance for radiation therapy oncology group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85: 271–277
- 26 Liu F F, Okunieff P, Bernhard E J, et al. Lessons learned from radiation oncology clinical trials. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 6089–6100

- 27 Cui Y, Chen W, Kong F M S, et al. Contouring variations and the role of atlas in non-small cell lung cancer radiation therapy: analysis of a multi-institutional preclinical trial planning study. *Practical Radiat Oncol*, 2015, 5: e67–e75
- 28 FitzGerald T J, Bishop-Jodoin M, Laurie F, et al. The importance of quality assurance in radiation oncology clinical trials. *Semin Radiat Oncol*, 2023, 33: 395–406
- 29 Followill D S, Urie M, Galvin J M, et al. Credentialing for participation in clinical trials. *Front Oncol*, 2012, 2: 198
- 30 Gondi V, Cui Y, Mehta M P, et al. Real-time pretreatment review limits unacceptable deviations on a cooperative group radiation therapy technique trial: quality assurance results of RTOG 0933. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91: 564–570
- 31 Kry S F, Dromgoole L, Alvarez P, et al. Radiation therapy deficiencies identified during on-site dosimetry visits by the Imaging and Radiation Oncology Core Houston Quality Assurance Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99: 1094–1100
- 32 Basch E, Reeve B B, Mitchell S A, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *JNCI J Natl Cancer Institute*, 2014, 106: dju244
- 33 Faithfull S, Lemanska A, Chen T. Patient-reported outcome measures in radiotherapy: clinical advances and research opportunities in measurement for survivorship. *Clin Oncol*, 2015, 27: 679–685
- 34 Sil A, Kumar P, Kumar R, et al. Selection of control, randomization, blinding, and allocation concealment. *Ind Dermatol Online J*, 2019, 10: 601
- 35 Agha R A, Altman D G, Rosin D. The SPIRIT 2013 statement – Defining standard protocol items for trials. *Int J Surg*, 2015, 13: 288–291
- 36 Moran J M, Molineu A, Kruse J J, et al. Executive summary of AAPM Report Task Group 113: guidance for the physics aspects of clinical trials. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19: 335–346
- 37 Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imag Interv J*, 2008, 4: e5
- 38 Emanuel E J. What makes clinical research ethical? *JAMA*, 2000, 283: 2701
- 39 Bazzano L A, Durant J, Brantley P R. A modern history of informed consent and the role of key information. *TOJ*, 2021, 21: 81–85
- 40 Tucker K, Branson J, Dilleen M, et al. Protecting patient privacy when sharing patient-level data from clinical trials. *BMC Med Res Methodol*, 2016, 16: 77
- 41 Nathan R A. How important is patient recruitment in performing clinical trials? *J Asthma*, 1999, 36: 213–216
- 42 Ohri N, Shen X, Dicker A P, et al. Radiotherapy protocol deviations and clinical outcomes: a meta-analysis of cooperative group clinical trials. *JNCI J Natl Cancer Institute*, 2013, 105: 387–393
- 43 Monroe J I, Boparai K, Xiao Y, et al. NRG Oncology medical physicists' manpower survey quantifying support demands for multi-institutional clinical trials. *Practical Radiat Oncol*, 2018, 8: 324–331
- 44 Richesson R L, Nadkarni P. Data standards for clinical research data collection forms: current status and challenges. *J Am Med Inf Assoc*, 2011, 18: 341–346
- 45 Amiel E, Foltz V, Rozenberg S, et al. Sciatica as the presenting symptom of pleural mesothelioma and non-Hodgkin lymphoma. *Joint Bone Spine*, 2005, 72: 435–436
- 46 Kim J H, Jenrow K A, Brown S L. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat Oncol J*, 2014, 32: 103–115
- 47 Trotti A, Colevas A, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13: 176–181
- 48 Basch E, Abernethy A P, Mullins C D, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 4249–4255
- 49 Altman D G. *Practical Statistics for Medical Research*. New York: Chapman and Hall/CRC, 1990
- 50 Wassertheil-Smoller S, Kim M Y. Statistical analysis of clinical trials. *Semin Nucl Med*, 2010, 40: 357–363
- 51 Mathews P. *Sample Size Calculations: Practical Methods for Engineers and Scientists*. Fairport Harbor: Mathews Malnar and Bailey, 2010
- 52 Little R J, Rubin D B. *Statistical Analysis with Missing Data*. New York: John Wiley & Sons, 2019
- 53 Nishi R, Miyagawa D, Seino Y, et al. Non-contact atomic force microscopy study of atomic manipulation on an insulator surface by nanoindentation. *Nanotechnology*, 2006, 17: S142–S147
- 54 Schulz K F, Altman D G, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010, 340: c332
- 55 Blum A. Guidelines on authorship. International Committee of Medical Journal Editors. *BMJ*, 1985, 291: 722
- 56 Zannad F, Crea F, Keaney J, et al. Rapid, accurate publication and dissemination of clinical trial results: benefits and challenges. *Eur Heart J*, 2023, 44: 4220–4229
- 57 Gul R B, Ali P A. Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants. *J Clin Nurs*, 2010, 19: 227–233
- 58 Bower P, Brueton V, Gamble C, et al. Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities. *Trials*, 2014, 15: 399

-
- 59 Taylor P A, Moran J M, Jaffray D A, et al. A roadmap to clinical trials for FLASH. [Med Phys](#), 2022, 49: 4099–4108
- 60 Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy. [j immunoTher cancer](#), 2016, 4: 51
- 61 Verma V, Mishra M V, Mehta M P. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. [Cancer](#), 2016, 122: 1483–1501
-

补充材料

该稿件英文原稿“An introduction to radiotherapy clinical trials and design”.

本文以上补充材料见网络版[csb.scichina.com](#). 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “放射治疗的临床试验与设计”

An introduction to radiotherapy clinical trials and design

Yunfeng Cui¹ & Ying Xiao^{2*}

¹ Department of Radiation Oncology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA

² Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA

* Corresponding author, E-mail: ying.xiao@penntmedicine.upenn.edu

Clinical trials are essential for advancing medical knowledge and improving patient care in different medical fields, including the field of radiotherapy. This review examines the key aspects of designing, conducting, and analyzing clinical trials in the context of radiotherapy, emphasizing the criticality of meticulous trial design. Elements such as well-defined research questions, appropriate study populations, and carefully chosen endpoints are integral to ensuring meaningful and actionable results. Radiotherapy-specific considerations, including standardization of treatment protocols, ensuring uniformity in technology application, and implementing rigorous quality assurance processes, are underscored as foundational components for trial success.

Ethical considerations form the backbone of clinical trial implementation. This includes ensuring informed consent, protecting the rights and well-being of participants, and maintaining strict data privacy standards. The paper elaborates on the practicalities of trial implementation, including participant recruitment, retention strategies, adherence to study protocols, and robust monitoring of adverse events. Particular attention is given to the challenges inherent to radiotherapy trials, such as managing radiation-induced toxicities and incorporating patient-reported outcomes to provide a holistic understanding of treatment effects. Integration of diverse patient perspectives and the use of comprehensive patient data further enhance the trial's robustness and relevance to real-world scenarios.

A detailed discussion on data analysis and interpretation is presented, emphasizing the development and adherence to statistical analysis plans, effective handling of missing data, and the importance of subgroup analyses to identify differential effects among population subsets. Transparent reporting and effective dissemination of trial results are highlighted as crucial for scientific progress, with adherence to established guidelines like CONSORT ensuring clarity and reproducibility. Communication of findings, not only to the scientific community but also to trial participants and the public, is stressed to enhance transparency and trust.

The review also addresses contemporary challenges in conducting radiotherapy trials. Recruitment difficulties, often compounded by stringent eligibility criteria and logistical barriers, are examined alongside the need for greater participant diversity to ensure the generalizability of findings. Moreover, the paper explores the integration of emerging technologies, such as adaptive radiotherapy, FLASH radiotherapy, and artificial intelligence, which hold promise for transforming treatment paradigms but require thoughtful incorporation into trial designs. Advances in these technologies not only improve treatment precision but also enhance patient outcomes and experience while opening new frontiers for cancer care innovation.

Future directions are charted with a focus on improving trial efficiency, reducing costs, and fostering sustainability. Strategies to achieve these include simplifying trial protocols, adopting adaptive trial designs to accommodate interim findings, and leveraging centralized data management systems to streamline operations. Collaborative efforts across institutions and stakeholders are encouraged to optimize resource utilization and ensure the successful execution of complex trials.

In conclusion, this review underscores the indispensable role of well-designed and rigorously conducted clinical trials in advancing radiotherapy and improving outcomes for cancer patients. By providing a comprehensive framework for trial methodology, ethical conduct, and dissemination, this paper serves as a valuable resource for researchers, clinicians, and other stakeholders committed to driving innovation in cancer care through high-quality radiotherapy trials.

radiotherapy clinical trials, trial design and methodology, quality assurance in radiotherapy, advanced radiotherapy technologies

doi: [10.1360/TB-2024-1173](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1173)