

短篇论著

注册于中国临床试验注册中心的放射治疗临床试验特征分析

张欣, 黄铎, 陶丹, 李丛, 谢林, 王雨晴, 龙斌

重庆大学附属肿瘤医院 / 重庆市肿瘤医院 / 重庆市肿瘤研究所肿瘤放射治疗中心, 重庆 400030

[摘要] **目的** · 分析注册于中国临床试验注册中心 (ChiCTR) 的放射治疗 (放疗) 临床试验的特征。 **方法** · 检索自 ChiCTR 成立至 2018 年 12 月 1 日的放疗临床试验, 记录并分析特征。 **结果** · ChiCTR 累计注册放疗临床试验 274 项, 项目数逐年上升。其中 79.9% 为预注册, 51.5% 的招募状态为正在进行, 27.4% 有数据管理委员会。肺癌、鼻咽癌、肝癌、食管癌为前 4 位研究癌种。53.7% 开展于北京、上海、广东和四川。86.4% 为单中心研究。69.7% 的经费来源为个人或单位自筹。40.5% 着力于初期探索新的放疗方案。研究类型主要为干预性研究 (50.7%) 和观察性研究 (39.8%)。企业资助的项目更倾向于较大样本量和采用随机化分组, 自筹项目更倾向于采用盲法 (均 $P < 0.05$)。 **结论** · 中国放疗临床试验整体较为规范, 但地域分布不均衡, 研究规模偏小, 存在注册信息填写错误及不全的情况。

[关键词] 放射治疗; 临床试验; 特征

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.07.018 **[中图分类号]** R730.55 **[文献标志码]** A

Characteristics of radiotherapy trials registered in Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)

ZHANG Xin, HUANG Luo, TAO Dan, LI Cong, XIE Lin, WANG Yu-qing, LONG Bin

Tumor Radiotherapy Center, Chongqing University Cancer Hospital/Chongqing Cancer Hospital/Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China

[Abstract] **Objective** · To analyze the characteristics of radiotherapy clinical trials registered in Chinese Clinical Trials Registry (ChiCTR). **Methods** · The radiotherapy clinical trials registered in ChiCTR before December 1, 2018 were retrieved. Their characteristics were recorded and analyzed. **Results** · A total of 274 registered radiotherapy clinical trials were in ChiCTR, and the number increased by year, in which 79.9% were pre-registered, 51.5% were ongoing, and 27.4% had data monitoring committees. The top four researched diseases were lung cancer, nasopharyngeal cancer, liver cancer and esophageal cancer. 53.7% were conducted in Beijing, Shanghai, Guangdong and Sichuan. 86.4% were single-center. 69.7% were funded by individuals or units. 40.5% focused on new radiotherapy schemes. The main types of research were intervention study (50.7%) and observational study (39.8%). Enterprise-funded projects tended to larger sample size and randomization, while self-funded projects tended to blinding (all $P < 0.05$). **Conclusion** · Radiotherapy clinical trials in China are relatively standardized, but the regional distribution is unbalanced, the scale of research is small, and some registration information is incorrect or incomplete.

[Key words] radiotherapy; clinical trials; characteristics

中国癌症发病率及死亡率逐年上升^[1]。放射治疗 (放疗) 是癌症治疗的基石之一, 可单独使用, 或与化学治疗 (化疗)、手术等联合使用^[2]。多达 50% 的癌症患者需接受放疗。近年来放疗领域出现了许多重要进展, 包括立体定向放疗、螺旋断层放疗、粒子束放疗等^[3-4]。

2004 年, 国际医学期刊委员会宣布在开始临床试验前需进行注册登记^[5]。临床试验注册具有科学和伦理双重意义, 利于严格管理临床试验信息, 可减少不必要的重复研究。中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR) 于 2006 年成立, 并于 2007 年 7 月被

国际临床试验注册平台认证为一级注册机构。截至 2018 年 12 月 1 日, ChiCTR 已注册 19 363 项临床研究。

统计自 ChiCTR 数据库成立至 2018 年 12 月 1 日在注册的所有关于放疗的临床试验的特征数据, 分析中国放疗临床试验开展现状和特征。

1 资料与方法

1.1 资料检索

以“放射治疗”或“放疗”为关键词, 在 ChiCTR 网

[基金项目] 重庆市科院所绩效激励引导专项 (cstc2017jxjl130016); 重庆市基础研究与前沿探索项目 (cstc2018jcyjAX0806) (Performance Incentive and Guidance Program of Chongqing Scientific Research Institutions, cstc2017jxjl130016; Basic Research and Frontier Exploration Projects in Chongqing, cstc2018jcyjAX0806)。

[作者简介] 张欣 (1988—), 女, 主治医师, 博士; 电子信箱: zhangxin9964@126.com。

[通信作者] 龙斌, 电子信箱: 870759354@qq.com。



站上进行检索,注册时间为数据库成立至2018年12月1日。不限年龄、研究结果、研究阶段、病种等。

1.2 数据记录

记录每个放疗临床试验的12个特征:是否在临床试验开始前注册、研究类型、研究所处阶段、研究设计、样本量、分组数目、盲法、随机化、研究地点、经费或物资来源、征募状态、有无数据管理委员会。当临床试验为单臂,且随机和盲法未说明时,随机化记录为“非随机”,盲法记录为“开放”。

1.3 经费或物资来源

将研究经费或物资来源分为5大类:自筹(包括研究者自筹、所在医院或高校资助)、企业(制药或医疗器械企业赞助)、国家财政[国家科技部、卫健委(原卫生部)、教育部、协会等资助]、地方财政[省市级科技部、卫健委(原卫生部)、教育部等资助]、社会公益基金(吴阶平基金、希望马拉松基金、白求恩基金)。

1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0软件进行统计分析。采用描述性统计

分析临床试验的各个特征,排除缺失值。采用 χ^2 检验比较分类变量, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 概况

截至2018年12月1日,ChiCTR平台累计注册放疗相关临床试验共274项。预注册219项(79.9%),补注册55项(20.1%)。征募状态为正在进行141项(51.5%),尚未开始68项(24.8%),结束65项(23.7%),提早关闭0项。有数据管理委员会75项(27.4%),无数据管理委员会2项(0.7%),未确定197项(71.9%)。

2.2 病种分布

不同病种放疗临床试验项目数如图1,其中肺癌(49项)、鼻咽癌(38项)、肝癌(33项)、食管癌(26项)分列前4位。“其他”病种包括Klaskin瘤、瘢痕、脑动静脉畸形、浅表肿瘤、肉瘤、神经母细胞瘤、肾细胞癌、肾母细胞瘤、子宫内膜癌等。

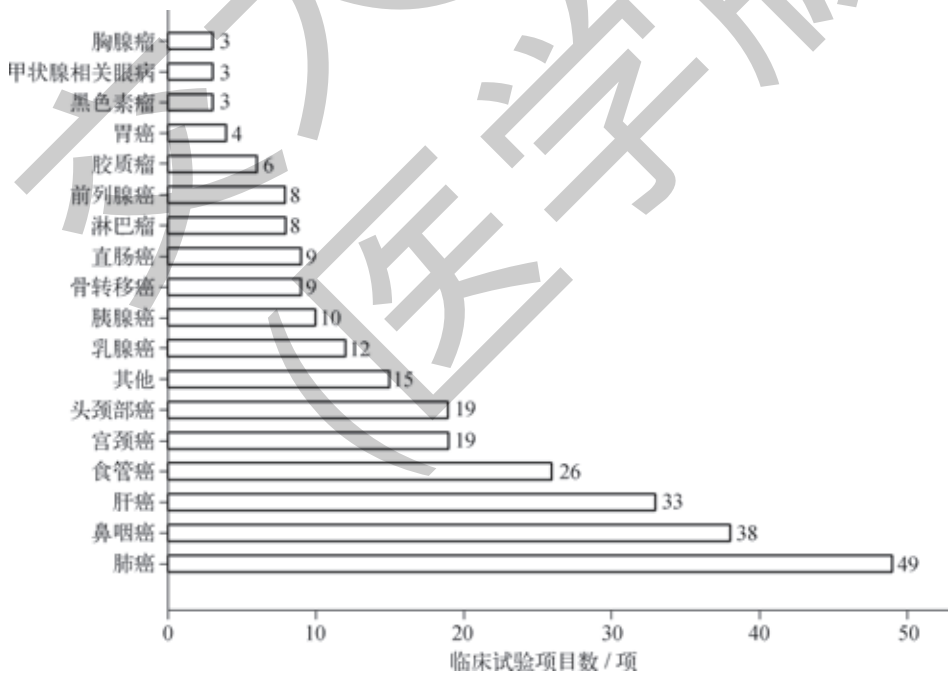


图1 注册于ChiCTR的放疗临床试验病种分布
Fig 1 Disease distribution of radiotherapy clinical trials in ChiCTR

2.3 年份分布

每年注册的放疗临床试验项目数如图2。ChiCTR成立初期2006~2007年无放疗临床试验注册,自2008年

起项目数逐年上升,2016年进入快速上升期,2018年高达80项。

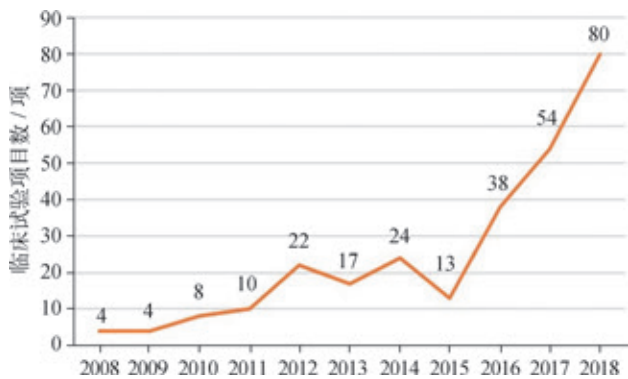


图2 注册于 ChiCTR 的放疗临床试验历年项目数
Fig 2 Number of radiotherapy clinical trials per year in ChiCTR

2.4 经费物资来源

共有 98.5% (270 项) 的临床试验提供了项目的研究经费和物资来源。经费来源为研究者自筹 191 项 (69.7%), 地方财政 27 项 (9.9%), 企业 24 项 (8.8%), 国家财政 20 项 (7.3%), 社会公益基金 6 项 (2.2%), 未说明 4 项 (1.5%), 其他 2 项 (0.7%)。

2.5 研究地域分布

所有临床试验共涉及组长单位 123 家, 遍及全国 28 个省、直辖市、行政区 (表 1)。组长单位多为国内知名医院和高校附属医院。前 4 名为中山大学肿瘤防治中心 (14 项)、中国人民解放军总医院 (11 项)、四川大学华西医院 (10 项) 和复旦大学附属中山医院 (9 项)。53.7% 的试验集中在北京市 (17.2%)、上海市 (16.8%)、广东省 (10.6%) 和四川省 (9.1%) 4 地。86.4% (237 项) 的临床试验为单中心研究, 2 ~ 10、11 ~ 20 个项目分别占 11.0% 和 1.8%, 分别有 1 个临床试验达 34 个中心和 37 个中心。

表 1 注册于 ChiCTR 的放疗临床试验组长单位地域分布
Tab 1 Regional distribution of radiotherapy clinical trials in ChiCTR

地区	项目数	比例 / %	地区	项目数	比例 / %
北京	47	17.2	福建	4	1.5
上海	46	16.8	安徽	3	1.1
广东	29	10.6	湖南	3	1.1
四川	25	9.1	辽宁	3	1.1
湖北	18	6.6	云南	3	1.1
江苏	12	4.4	甘肃	2	0.7
山东	12	4.4	河北	2	0.7
吉林	11	4.0	江西	2	0.7
广西	10	3.6	山西	2	0.7
重庆	9	3.3	黑龙江	1	0.4
贵州	8	2.9	天津	1	0.4
浙江	7	2.6	香港	1	0.4
河南	6	2.2	新疆	1	0.4
陕西	6	2.2			

2.6 研究类型与方法

ChiCTR 平台设置有注册时填写的研究类型和研究设计选项。研究类型的填写包括: 干预性研究、观察性研究、诊断试验、卫生服务研究、流行病学研究、筛查、病因学 / 相关因素研究、治疗研究、基础科学研究、预后研究、卫生服务研究、预防性研究。统计放疗临床试验不同研究类型数目: 干预性研究 139 项 (50.7%)、观察性研究 109 项 (39.8%)、预后研究 9 项、治疗研究 6 项、诊断试验 5 项、相关因素研究 4 项、卫生服务研究 1 项、未说明 1 项。

干预性研究设计中, 129 项 (92.8%) 为随机平行对照试验, 2 项为非随机对照试验。但有 8 项干预性研究选填错误, 选填本属于观察性研究的设计类型, 分别为队列研究 (3 项)、连续病例 (3 项)、横断面研究 (2 项)。

干预性研究中, 132 项 (95.0%) 采用平行干预模式, 7 项为单臂模式; 127 项 (96.2%) 采用随机分组, 3 项非随机分组, 2 项未说明; 仅 5 项 (3.8%) 采用盲法, 7 项开放, 其余 120 项未说明。

观察性研究中, 连续病例 48 项 (44.0%)、队列研究 10 项、历史对照研究 2 项。但有 45 项观察性研究选填错误, 选填本属于干预性研究的设计类型, 分别为非随机对照试验 (24 项)、随机平行对照试验 (6 项)、自身前 - 后对照研究 (15 项)。

2.7 临床试验所处阶段

临床试验所处阶段如表 2 所示, 以 II 期临床试验为主 (21.2%)。临床试验样本量为 1 ~ 50、51 ~ 100、101 ~ 150、151 ~ 200、200 ~ 500、>500、未说明的分别为 72 项 (23.6%)、91 项 (33.2%)、33 项 (12.1%)、30 项 (10.9%)、34 项 (12.4%)、11 项 (4.0%)、3 项 (1.1%)。

表 2 注册于 ChiCTR 的放疗临床试验研究阶段
Tab 2 Research stage of radiotherapy clinical trials in ChiCTR

研究阶段	项目数	比例 / %
I 期	20	7.3
II 期	58	21.2
III 期	26	9.5
IV 期	8	2.9
I + II 期	18	6.6
治疗新技术临床试验	5	1.8
上市后药物	21	7.7
回顾性研究	7	2.6
预实验	10	3.6
诊断试验新技术临床试验	5	1.8
其他	57	20.8

2.8 研究内容分类

根据放疗临床试验的研究内容人为地分为 6 类, 统计各类别的项目数。①比较任何治疗模式 ± 放疗, 29 项 (10.6%)。②初期探索新的放疗方案, 如放疗技术、靶区、剂量、分割方式、新适应证、放疗联合新药, 111 项 (40.5%)。③比较不同的放疗方案、技术, 48 项 (17.5%)。④放疗相关并发症的诊断或治疗, 33 项 (12.0%)。⑤放疗疗效预测, 10 项 (3.6%)。⑥在放疗基础上比较不同的内科治疗, 43 项 (15.7%)。放疗方式采用立体定向放疗的研究 20 项 (7.3%), 螺旋断层放疗 5 项, 术中放疗 5 项, 质子重离子放疗 6 项, 其余为调强放疗或未说明。

2.9 分组比较

根据研究经费和物资来源将放疗临床试验分为 3 组: 自筹、企业和公共基金 (国家财政、地方财政、社会公益基金)。采用 χ^2 检验比较 3 组的特征 (表 3)。企业资助的项目更倾向于较大样本量 ($P<0.05$) 和采用随机化分组 ($P<0.05$), 而自筹项目更倾向于采用盲法 ($P<0.05$)。3 组在是否多中心上的差异无统计学意义。根据注册时间把放疗临床试验分为 2 组: 2008–2015 年, 2016–2018 年。采用 χ^2 检验比较 2 组的特征 (表 4)。2016–2018 年注册的临床试验更倾向于预注册 ($P=0.005$), 2 组在是否多中心、样本量、盲法、随机化、有无数据管理委员会、资金来源等方面的差异无统计学意义。

表 3 注册于 ChiCTR 的不同经费来源的临床试验特征比较
Tab 3 Comparison of characteristics of radiotherapy clinical trials in ChiCTR in different funding sources

特征	自筹 (N=191)	企业 (N=24)	公共 (N=53)	P 值
多中心研究 /n (%)				0.915
是	26 (13.6)	4 (16.7)	7 (13.2)	
否	165 (86.4)	20 (83.3)	46 (86.8)	
样本量 /n (%)				0.000
≤ 100	112 (58.6)	10 (41.7)	37 (69.8)	
101 ~ 200	47 (24.6)	9 (37.5)	6 (11.3)	
>200	30 (15.7)	5 (20.8)	9 (17.0)	
未说明	2 (1.0)	0 (0)	1 (1.9)	
盲法 /n (%)				0.000
是	5 (26.2)	0 (0)	0 (0)	
否	65 (34.0)	7 (29.2)	18 (34.0)	
未说明	121 (63.4)	17 (70.8)	35 (66.0)	
随机化 /n (%)				0.000
是	100 (52.4)	16 (66.7)	25 (47.2)	
否	83 (43.5)	7 (29.2)	26 (49.1)	
未说明	8 (41.9)	1 (4.1)	2 (3.8)	

表 4 注册于 ChiCTR 的不同注册年份的临床试验特征比较
Tab 4 Comparison of characteristics of radiotherapy clinical trials in ChiCTR in different registered year

特征	2008–2015 年 (N=102)	2016–2018 年 (N=172)	P 值
多中心研究 /n (%)			0.475
是	12 (11.8)	26 (15.1)	
否	90 (88.2)	146 (84.9)	
样本量 /n (%)			0.214
≤ 100	55 (53.9)	108 (62.8)	
101 ~ 200	27 (26.5)	36 (21.0)	
>200	20 (19.6)	25 (14.5)	
未说明	0 (0)	3 (1.7)	

(续表 4)

特征	2008–2015 年 (N=102)	2016–2018 年 (N=172)	P 值
盲法 /n (%)			0.567
是	3 (2.9)	2 (1.2)	
否	34 (33.3)	59 (34.3)	
未说明	65 (63.7)	111 (64.5)	
随机化 /n (%)			0.516
是	55 (53.9)	88 (51.2)	
否	41 (40.2)	78 (45.3)	
未说明	6 (5.9)	6 (3.5)	
预注册 /n (%)			0.005
是	72 (70.6)	147 (85.5)	
否	30 (29.4)	25 (14.5)	
数据管理委员会 /n (%)			0.534
有	29 (28.4)	46 (26.7)	
无	0 (0)	2 (1.2)	
未确定	73 (71.6)	124 (72.1)	
基金来源 /n (%)			1.000
自筹	72 (70.6)	119 (69.2)	
企业	9 (8.8)	15 (8.7)	
公共	20 (19.6)	33 (19.2)	

3 讨论

放疗可用于多种肿瘤，但临床试验项目数较少。Liu 等^[6]比较了注册于美国 ClinicalTrials.gov 的全球的放疗和肿瘤临床试验，发现放疗仅占肿瘤临床试验的 5.3% (1 378/25 907)。ChiCTR 成立 12 年来，包括放疗联合内科治疗在内的所有放疗临床试验仅 274 项，2016 年前每年注册项目数最高 24 项，仅从 2016 年开始快速增长。

放疗临床试验相当部分 (40.5%) 着力于初期探索新的放疗方案，如放疗技术 (立体定向放疗、螺旋断层放疗、粒子束放疗、术中放疗等)、靶区、剂量、新适应证、放疗联合新药。但绝大部分采用的放疗技术为适形调强放疗，采用放疗新技术的较少。随着肿瘤治疗效果提高，放疗并发症作为生活质量的重要影响因素之一，愈发得到关注。目前有 12.0% 的放疗临床试验关注放疗相关并发症的诊断或治疗。近年来精准医学发展蓬勃，肿瘤治疗效果预测成为新热点。有 10 项放疗临床试验采用影像学、基因测序或血清学标志物等预测放疗效果。放疗临床试验的癌种数目前 4 位为肺癌、鼻咽癌、肝癌、食管癌。其中鼻咽癌由于其解剖位置的特殊性和对放疗的敏感性，放疗为其最主要的治疗方式，而肺癌、肝癌、食管癌为我国发病率和死亡率均排名前 5 位的癌种^[1]。说明研究癌种与临床

需求相符合。

很多医学期刊的论文发表要求开展临床试验前需先注册。赵宏杰等^[7]分析了中国科学引文数据库 (Chinese Science Citation Database, CSCD) 收录的影响因子排名前 20 位的医学期刊，2016–2017 年间发表的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 中，仅 4.8% 报告了方案注册信息。我国绝大部分放疗临床试验为预注册 (79.9%)，比 ClinicalTrials.gov 上注册的放疗临床试验的预注册比例 (55.7%) 高^[6]。近 3 年 (2016–2018 年) 预注册的比例较前 (2008–2015 年) 明显增加，说明我国研究人员已意识到及时注册的重要性。

数据管理委员会负责监督临床试验的安全性和真实性，但何种情况下需数据管理委员会的介入尚有争议^[8]。ChiCTR 注册的放疗临床试验有数据管理委员会的仅占 27.4%，该比例明显低于 ClinicalTrials.gov 上注册的放疗临床试验 (66.4%)。

放疗临床试验的组长单位多为国内知名医院和高校附属医院，约半数集中在北京、上海、广东、四川，地域分布不均衡，发达地区项目数是非发达地区的数十倍。曹莹莹等的研究^[9]也显示我国注册的药物临床试验主要集中在上述 4 个地区。说明临床试验的开展需较高的技术平台和经济实力支撑。

临床试验研究经费来源广泛,如研究者自筹、所在医院或高校资助、企业赞助、国家级或省市级基金、社会公益基金等。本研究中放疗临床试验的经费大部分来源于个人或单位自筹(69.7%)。而 Song 等^[10]分析了 2007—2015 年间注册于 ChiCTR 平台的抗癌新药临床研究的特征,其经费 43.9% 来源于公共资源,18% 为企业赞助,28.6% 为自筹。Lexchin 等^[11]和 Wyatt 等^[12]的研究显示不同的经费来源可影响临床研究的设计。企业资助的临床试验项目更倾向于大样本量,并采用随机化分组。可能因为盈利性机构更为迫切地促进临床试验结果的发表,从而利于企业的发展。

本研究中放疗临床试验的规模较小,以单中心研究为主(86.4%),10 个以上中心的项目仅占 2.5%。ClinicalTrials.gov 上注册的放疗临床试验亦多为单中心(97.6%)^[6]。由于不同地区和医院放疗质量控制和放疗设备的限制,不利于开展多中心大规模研究。放疗临床试验的样本量较小,59.5% 的项目样本量小于 100 例。研究类型主要为干预性研究(50.7%)和观察性研究(39.8%)。在干预性研究中,绝大部分(96.2%)采用随机分组,但仅 3.8% 采用盲法。可能因为放疗干预不同于药物试验,采用盲法的可行性较低。虽然自 2016 年来临床试验注册数目快速增长,但相较于 2016 年前的临床试验,并非更倾向于开展多中心、大样本量、采用盲法和随机化的研究。此外,干预性研究包括随机平行对照试验、非随机对照试验和自身前后对照研究。观察性研究包括横断面研究、连续病例、队列研究和病例对照研究。我国放疗临床

试验注册时存在错误信息填写的情况,比如,已定义“研究类型”为干预性研究,却在“研究设计”选填队列研究、连续病例或横断面研究。也存在注册信息填写不全的情况,比如 120 项试验未说明是否盲法。

综上,我国放疗临床试验整体较为规范,已意识到预注册的重要性,干预性研究多进行随机分组;但地域分布不均衡,多集中在发达城市;研究规模偏小,多为单中心小样本研究;存在注册信息填写错误及不全的情况。为此,需放疗研究人员及单位和政府做出一系列改进措施。首先,我国放疗研究人员需意识到所有临床试验都应先注册后实施;配置数据管理委员会,提高临床试验的安全性和真实性;紧跟国际最新研究进展,立足临床问题,开展具有临床意义和创新性的放疗研究;加强临床试验流行病学及统计学的学习,正确计算样本量,尽量采用随机化和盲法,提高试验设计水平,助力证据质量提升。其次,单位和政府应大力支持放疗事业,提供先进的放疗设备和资金支持,牵头开展多中心多地区研究。

本研究具有一定的局限性。首先,仅从 ChiCTR 获得放疗临床试验的数据,未纳入注册于其他平台的在我国开展的放疗临床试验。其次,ChiCTR 平台不能对所有注册信息进行核实,存在数据缺失和填写错误的情况,可能影响研究结果。

总之,通过对注册于 ChiCTR 的放疗临床试验的特征进行统计和分析,指出目前我国放疗临床试验注册时存在的不足和缺陷之处,为规范放疗临床试验提供依据,有助于提高临床试验质量,促进放疗事业的发展。

参·考·文·献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Yan K. Recent developments in radiotherapy[J]. Arch Chir Neerl, 2017, 377(11): 341-350.
- [3] Nyman J, Hallqvist A, Lund JA, et al. SPACE: a randomized study of SBRT vs conventionally fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC[J]. Radiother Oncol, 2016, 121(1): 1-8.
- [4] Holliday EB, Frank SJ. Proton radiation therapy for head and neck cancer: a review of the clinical experience to date[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 89(2): 292-302.
- [5] De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors[J]. N Engl J Med, 2004, 351(12): 1250-1251.
- [6] Liu X, Zhang Y, Tang LL, et al. Characteristics of radiotherapy trials compared with other oncological clinical trials in the past 10 years[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(8): 1073-1079.
- [7] 赵宏杰,张俊华,郭利平,等.我国高影响因子中文医学期刊发表随机对照试验注册、伦理、知情同意报告现状及质量评价分析[J].中国循证医学杂志,2018,18(7): 97-101.
- [8] Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, et al. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010[J]. JAMA, 2012, 307(17): 1838-1847.
- [9] 曹莹莹,林能明,方罗.中国临床试验注册中心在研药物临床试验分析[J].中国药房,2012(41): 3858-3860.
- [10] Song M, Guo H, Chen H, et al. Characteristics of anticancer drug studies registered on the Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) from 2007 to 2015[J]. J Evid Based Med, 2016, 9(2): 59-68.
- [11] Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review[J]. BMJ, 2003, 326(7400): 1167-1170.
- [12] Wyatt J. Use and sources of medical knowledge[J]. Lancet, 1991, 338(8779): 1368-1373.

[收稿日期] 2019-02-01

[本文编辑] 邵碧云

