

— メモランダム —

NEJSG で臨床研究を実施する研究者の皆様

2022年10月17日

画像判断部会：滝口裕一、吉村明修、吉澤弘久、植松和嗣

代表理事：小林国彦

**RE: 前向き臨床試験における RECIST (version 1.1) 評価について**

ORR, PFS 解析には正確な RECIST 評価が必要になり、公正な評価のために中央判定が行われます。主治医判定と中央判定に差異があるからこそ中央判定をするのですが、あまり差が大きいと PFS 解析に大きな問題が生じることがあります。

PFS は試験登録日などを起点として PD または死亡のうち早い方のイベントまでの期間と定義されます。多くのプロトコルで PD になれば後治療に移行することができますが、主治医が判定した PD ポイントが中央判定で PD と認定されなければ、中央判定では継続して画像経過を追う必要がありますが、この時点で後治療が開始されれば、以降の判定は後治療の影響を受けたものになります。これを避けるために、後治療開始をもって打ち切りにする取り決めをプロトコルに明記すること（本来の PFS とは異なる定義）もありますが、この場合、打ち切り症例が多ければイベント未達となり、PFS 解析結果が不正確になるだけでなく、試験結果が未到達になることもあります。最近の NEJSG 中央判定において、主治医による PD 判定が早すぎる事例が多い印象を受け、実際イベント不足になる試験が出てきたため、画像判断部会より研究者の皆様にメモランダムでお知らせ致します。

**RECIST (version 1.1) 評価の主な注意点**

**1) 病変の計測**

小さめの病変を計測する時は、十分拡大して計測して下さい。これにより計測値の再現性を高めることができます。

**2) 肺病変の計測**

肺病変（原発巣、肺転移巣）は縦隔条件で計測するのが原則です。GGN（これが臨床試験の評価病変になることは多くない）など縦隔条件で観察すると 10mm 未満になるもの、分割された病変として観察されるもの、空洞性病変として観察されるものについては、非標的病変にするのが原則ですが、どうしても標的病変として取り扱いたいために肺野病変で測定せざるを得ない場合には例外的に認めます。しかし多用すべきではありません。

ません。

### 3) リンパ節病変の評価

- ・短径を計測しますが、まれに長径を計測している主治医判定があります。
- ・短径 15mm 以上が標的病変となります。標的病変となったリンパ節は 10mm 未満になればそのリンパ節については CR ですが、計測は継続し、総和として加算する必要があります。10mm 未満は CR だからといって計測値を 0 にするのは誤りです。
- ・10mm 以上、15mm 未満は非標的病変となります。非標的病変は計測しませんので、15mm 以上になったからといって PD とはなりません。若干誤解されているケースもあります。
- ・例えば多発縦隔リンパ節転移があり、1 個のみが標的病変であればこれを標的病変とし、それ以外は「その他の多発縦隔リンパ節転移」として非標的病変にあげておきます。

### 4) 骨転移病変について

- ・溶骨性骨転移病変は絶対的非標的病変です。例外的に、軟部腫瘍として描出される病変は標的病変とすることができます。この際、骨から外側に大きく飛び出す病変を標的病変とすることは問題ありませんが、骨内部の病変として描出される病変は化骨によって直ぐに計測不能となる可能性があるため、標的病変にせず、非標的病変にして下さい（**図 1 参照**）。
- ・ベースラインにおいて溶骨性病変として認められる、または CT では明らかな転移とは判断できない病変が、治療によって化骨することにより転移として容易に認識できるようになることがあります（**図 2 参照**）。これは治療によって腫瘍細胞が減少し、造骨機転による化骨が生じたものです。溶骨性骨転移の化骨進行は PD とは判定しません。奏効の査証とは言え、CR, PR とも判定できないので、non-CR/non-PD となります。

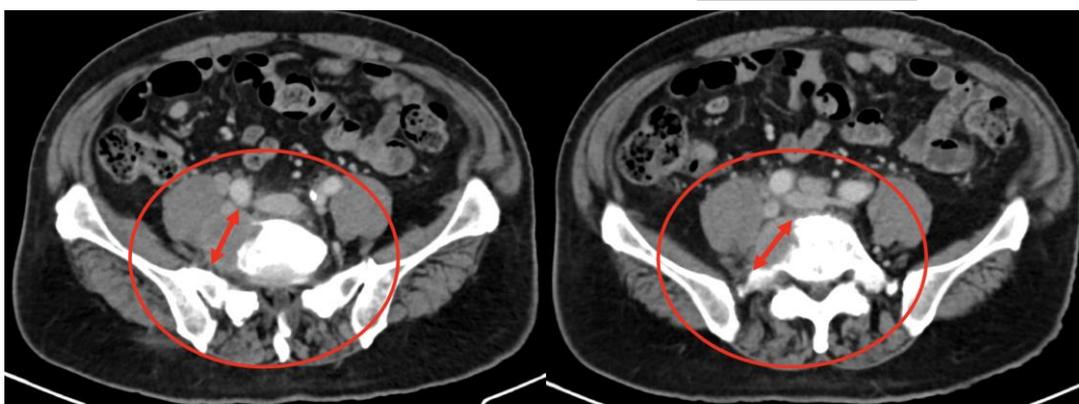
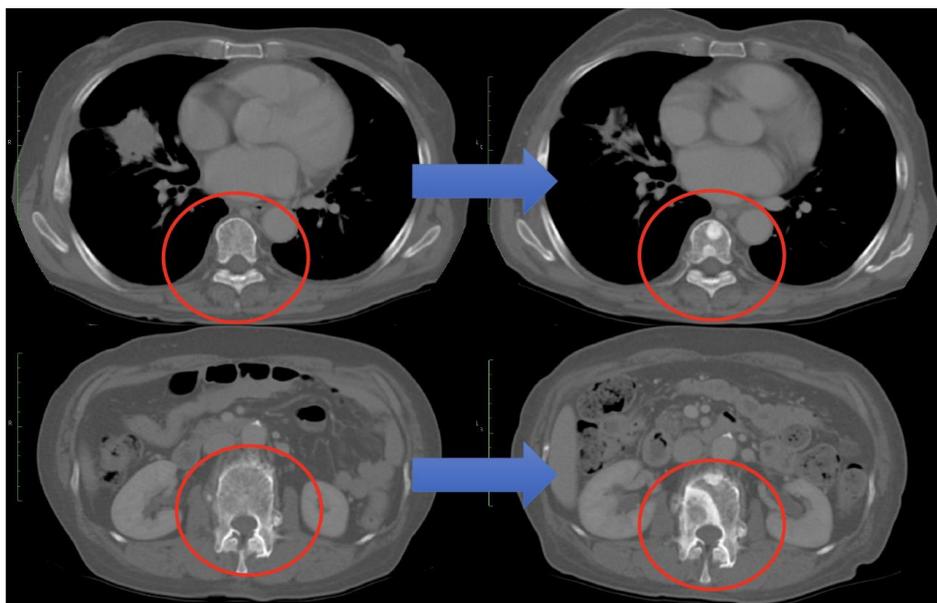


図1（同一症例：左画像は最大断面であり本病変は計測可能。  
しかし、仮に右画像が最大断面であれば“できれば”非標的病変に）

図2



#### 5) 非標的病変について

ベースラインにおいて認められる病変は全て、標的病変または非標的病変として CRF に記載する必要があります。少量の胸水があるのに病変として記載しなければ、胸水がちょっと増量したときに直ぐ PD になってしまいます。

#### 6) 非標的病変のみによる PD

RECIST1.1 本文に、非標的病変のみによる PD は「極めてまれ」と記載されている通りで、非標的病変のみで PD にするのは十分慎重になる必要があります。自分が今観察している症例が「極めてまれ」な症例なのかご判断下さい。最近の中央判定で、主治医の早すぎる PD 判定の多くはこれによるものです。少量の胸水が多量になっただけでは PD にできません。胸水はデジタル計測できない病変ですので少量・多量の定義ができません。多発肺転移が数、個々の大きさとも明らかに悪化しているように見えてもそれだけでは PD にはしません。リンパ節病変で述べた「その他の縦隔リンパ節転移」についても、ベースラインであげておけば、大きさ、数が増えても PD にはしません。非標的病変であったリンパ節（すなわち 15mm 未満）が大きくなり、例えば気管・主気管支（末梢気管支でなく）狭窄をきたすまでに増大すれば PD となります。

#### 7) 画像モダリティについて

RECIST1.1 に規定されている通り、ベースラインで用いた画像モダリティを原則として継続します。当初造影検査であったものが腎機能低下や造影剤アレルギーのために単純検査になるのはやむを得ませんが、それ以外では可能な限り同じモダリティを使います。

PET/CT は造影 CT の代替になりません。 PET/CT の CT は呼吸を止めないで撮像するため、肺病変、肝病変などの呼吸性移動のある臓器病変の計測値は不正確になります。また、脳病変をベースラインでは CT で評価していたのに、治療開始後に脳造影 MRI を行って小さな脳転移が観察されたために、またはベースラインで行っていなかった PET/CT を治療開始後に行い、骨に集積が認められたために PD とされた症例がありました。実際にはベースラインから既にあった病変が変化していない、あるいは治療によって縮小したものを PD にしてしまった可能性があります。

#### 8) 画像検査の欠損について

画像評価をしなければ RECIST 評価ができないことは明らかですが、例えばベースラインで脳転移（標的病変、非標的病変にかかわらず）があるにもかかわらず、治療開始後の画像評価に同じモダリティーでの脳画像が撮像されていなければ、SD も PR も PD も確定できず、NE 症例となってしまいます。ベースラインで胸部 CT しか撮像してなく、スキャン範囲の下の方に副腎転移や肝転移が描出されているのに（主治医がこれを指摘しているかないかを問わず）、治療後の CT では同部位がスキャン範囲に入っていたり入っていなかったり偶然に任されていることもあります。せっかくの患者の貴重な協力を無にするだけでなく、臨床試験の質を落とす結果となります。一方、ベースラインにおいて PET/CT でしか検出されない骨病変について PET/CT で経過を追うことはできないでしょう。この場合は同部をスキャン範囲に含む CT 画像を継続して提出して下さい。中央判定では CT だけでも何とか評価します。

前向き臨床試験に登録された患者に対しては、画像ビジット毎に脳造影 MRI と胸部～骨盤部造影 CT 画像を評価することが理想ですが、脳 MRI を毎回実施することが困難な施設も多いと思います。その場合は、スクリーニング時に脳 MRI を行い、脳転移がある症例では可能な限り脳 MRI を継続し、MRI による継続評価が困難な場合、および脳転移がない症例では脳～骨盤造影 CT（腎機能低下症例では単純 CT）を繰り返していただくのが良いと思います。スクリーニング時に脳造影 MRI と脳～骨盤部造影 CT を行っていただければ大変ありがたいですが保険要件から困難なこともあると思います。個人的には脳～骨盤造影 CT を行ってから、必要に応じて脳造影 MRI を撮りますが、今のところ査定されたことはありません。

#### 9) AE 中止例について

AE 中止例では PD が確認されない治療中止になります。しかし PD が確認されない以上、PFS 未達ですので画像評価は継続する必要があります。 プロトコールの規定によっては後治療が開始されればその時点で打ち切りになります。多くのプロトコールにおいて、PD 後の後治療は主治医の裁量に任せると規定されているはずですが、AE 中止になった症例に直ちに後治療を開始するのは一般臨床としても疑問があります。画像フォロ

ーを継続することにより PD ポイントを確定することができます。

#### 10) 主治医判定と中央判定の乖離の主な原因

以上をまとめると；

- ・ 非標的病変のみの早すぎる PD 判定
- ・ 画像モダリティーの変更による判定
- ・ リンパ節病変に関する誤った扱い

などは、心がけのみで改善できる原因です。

これ以外に、計測値の乖離もあり、この場合、中央判定の方が正しいとは言えません。内視鏡所見などを知っている主治医の方が正しいことの方が多いと思います。しかし、特に原発巣病変の計測において；

- ・ 無気肺部分を含めての計測
- ・ 血管を含めての計測（単純CTでの計測で散見されます）
- ・ 周辺随伴影を含めての計測（縦隔条件での計測によりこのエラーは低減可能です）
- ・ 横隔膜に接した病変の横隔膜面接線方向の計測

などでは再現性が低く、判定乖離の原因となります。これらについて主治医判定と中央判定を一致させるのは困難かも知れません。ポストコロナになってから多くの先生と一緒に中央判定を行い、お互いの共通認識を形成することが重要だと考えます。

#### 11) PD 後の画像フォローについて

以上のような原因により主治医判定と中央判定がずれて、特に主治医判定での PD が早くなると臨床試験の質を大きく損ねます。主治医判定で PD となってももう 1～2 ポイント程度は画像評価をするなどのご配慮をいただくと改善できることもあります。プロトコル規定、患者の条件が許される範囲でご配慮下さい。

以上