

## 総説

## RECIST guideline version 1.1 概論

渡辺 裕一、荒井 保明

国立がんセンター中央病院 放射線診断部

## RECIST guideline version 1.1

Hirokazu Watanabe, Yasuaki Arai

National Cancer Center Hospital, Division of Diagnostic Radiology

## 抄録

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) guidelinesは臨床試験における治療効果判定規準であり、その目的は臨床試験の方法論の標準化にある。本稿では改訂されたRECISTを概説する。

## Abstract

RECIST is aimed to be a common language for cancer treatment response. This paper is a review of the current revision of RECIST, including its various aspects. RECIST is an important knowledge for radiologists who involve in assessment of cancer treatment response.

**Key words** | RECIST, Clinical trial, Cancer treatment

## はじめに

放射線科医にとって、臨床試験は“垣根の向こうの出来事”ではなくなってきている。治療の臨床試験において、治療効果は画像により検証される。その治療効果を使用しているユーザーは、実際に治療に携わっている内科医や外科医である。そしてユーザーである内科医や外科医が臨床試験において採用している規準は、今回取り上げたRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) guidelines (以下、RECIST)<sup>1)</sup>

である。このこと(臨床試験におけるユーザーが実際に採用している規準はRECIST)は放射線科のcommunityにおいても共通認識として持つべき事項と思われる。

臨床試験において比較可能性を担保しうる効果判定規準としてRECISTが2000年2月のJournal of National Cancer Institute誌上に発表された。RECISTが提唱された目的は、他の試験や過去の試験との比較可能性が保証されうる効果判定法の確立、すなわちRECIST導入による臨床試験の

別刷請求先：〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター中央病院 放射線診断部 渡辺 裕一

TEL：03-3542-2511 FAX：03-3542-3815

方法論の標準化である。RECISTは効果判定法の標準化を達成するための手段として、誰にでも、どこの施設でも判定可能なようにWHO規準<sup>2)</sup>の簡略化が行われている。RECIST導入の妥当性も示され<sup>3)</sup>、RECISTは多くの臨床試験において定着した。

トピックスとしては、8年ぶりにRECISTが改定された<sup>4)</sup>。従前のRECISTはversion 1.0と位置づけられ、Revised RECISTはversion 2.0ではなく敢えてRECIST version 1.1として公表された。version 1.1は6500例のデータベースをもとに作成され、version 1.0からの改訂（標的病変の数、リンパ節の測定方法、確定の再定義、PDの新定義、FDG-PETの役割、など）が行われている。さらにRECIST version 1.1では、RECISTが2000年に発表されてから現在に至るまでに世界中から集められた様々なRECISTの問題点・疑問点の整理が記載されている。本稿では、version 1.1で改訂した点を中心に、RECIST version 1.1を概説する。

### 1. 全体像

治療前に全腫瘍病変を測定可能病変か測定不能病変のいずれかに分類する。更に測定対象となる標的病変と、測定対象とならない非標的病変とに分ける。別々に定められた規準で標的病変（定量評価：CR, PR, SD, PD）と非標的病変（定性評価：CR, Non-CR/Non-PD, PD）を効果判定し、新病変出現の有無と組み合わせて総合効果を出す。更に総合効果と確定規準とを併せて最良総合効果が導き出される（図1）。

### 2. 目的

RECISTは臨床試験における固形癌に対する治療効果判定法で、腫瘍のサイズ変化を客観的に評価する標準的方法が定義されている。RECISTが提唱された目的は、他の試験や過去の試験との比較可能性が保証されうる効果判定法の確立、すなわちRECIST導入による臨床試験の方法論の標準化である。RECISTは効果判定法の標準化を

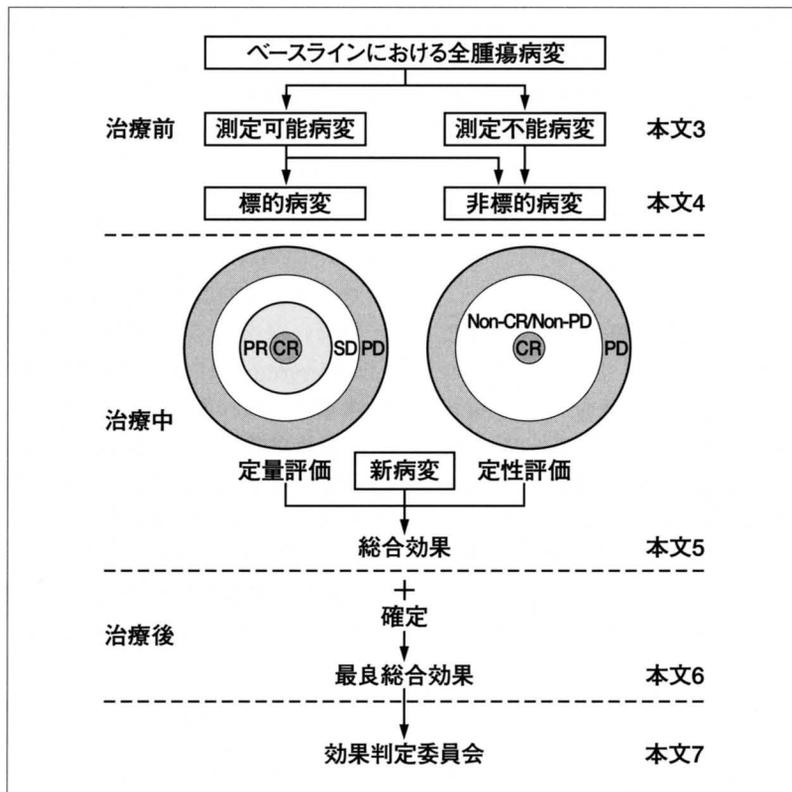


図1. RECIST全体像

達成するための手段として、誰にでも、どこの施設でも判定可能なようにWHO規準の簡略化が行われている。脳腫瘍<sup>5)</sup>や悪性リンパ腫<sup>6)</sup>にはそれぞれ別の効果判定規準が定められ、RECISTは適用されない。また日常診療における使用は基本的に意図されていないので、取扱いには注意を要する。

### 3.<治療前>ベースラインにおける測定可能性

#### #ベースライン評価

治療前の評価。可能なかぎり治療開始と近接した時期に実施し、治療開始前4週間以内でなくてはならない。

#### #ベースラインにおける全腫瘍病変

測定可能病変/測定不能病変のいずれかに分類され記録される。

#### 3.1. 測定可能病変 (measurable lesion)

##### 3.1.a. 非リンパ節病変

- 最長径 (腫瘍病変を一方向測定したときの最も長い腫瘍径) を測定
- CT (スライス厚5mm以下) ⇒ 10mm以上
- CT (CTスライス厚6mm以上)  
⇒ スライス厚の二倍以上
- 臨床的な評価 (診察による測定) ⇒ 10mm以上
- 胸部単純写真 ⇒ 20mm以上

##### 3.1.b. リンパ節病変<sup>7)</sup>

短径を測定

- CT ⇒ 短径15mm以上

#### 3.2. 測定不能病変 (nonmeasurable lesion)

##### 3.2.a. 非リンパ節病変

最長径が測定可能病変の基準を満たさない病変

##### 3.2.b. リンパ節病変

短径10mm以上 短径15mm未満

(注) 短径10mm以上のリンパ節が病理学的陽性とみなされる。

(注) 短径10mm未満は正常 (反応性腫大) リンパ節構造とみなされる。

##### 3.2.c. 真の測定不能病変

軟膜病変、腹水、胸水ないし心膜液、炎症性乳がん、皮膚リンパ管炎ないし肺リンパ管炎、画像検査で確認されない腹部腫瘍

#### コメント：病変最小径

測定可能病変の病変最小径を設定することで、測定可能病変が44.6%減少し選択基準を満たさない症例が6.4%出現するものの、観察者間の乖離は病変最小径を設定しない場合よりも少なくなる結果が報告されている<sup>8)</sup>。すなわち、病変最小径を設定する利点は誰が判定しても同じ結果を得やすい点にあるといえる。

### 3.3. その他の病変

#### 3.3.a. 骨病変

- 測定可能病変  
軟部組織成分が特定可能な溶骨性病変
- 測定不能病変  
造骨性病変

#### 3.3.b. 嚢胞性病変

嚢胞性転移は測定可能病変である。しかしながら同一患者で非嚢胞性病変が存在すれば、これらが標的病変として選択されるのが好ましい。

#### 3.3.c. 局所治療後の病変

放射線治療後やその他の局所治療後の病変は、通常は測定可能としない。プロトコールで詳細を記述すべきである。

### 4.<治療前>ベースラインにおける標的病変と非標的病変の記録

#### #ベースラインにおける全腫瘍病変

標的病変あるいは非標的病変のいずれかに分類される。

#### 4.1. 標的病変

# 測定可能病変かつ標的病変選択基準に基づく病変で、ベースラインにおいて選択される。

- ・ 計5病変まで
- ・ 臓器あたり2病変まで
- ・ 全浸潤臓器を代表させる

#### #ベースライン径和

すべての非リンパ節病変の最長径とすべてのリンパ節病変の短径、の和を算出し、ベースライン径和 (baseline sum diameters) として記録する。

#### 4.2. 非標的病変

標的病変以外のすべての病変で、ベースラインにおいて選択される。

## 5.<治療中> 総合効果

標的病変、非標的病変ごとに効果の規準は別々に定められている。各サイクルごとに総合効果を判定する。

### 5.1. 標的病変

# 4段階評価 (CR, PR, SD, PD) を行う。

**完全奏効 (complete response; CR) :**

すべての標的病変の消失。

すべてのリンパ節の短径が10mm未満→すなわち、CRでも径の和がゼロでない場合がある

**部分奏効 (partial response; PR) :**

ベースライン径和と比較して標的病変の径和が30%以上減少。

**進行 (progressive disease; PD) :**

治療開始以降に記録された最小の径和と比較して標的病変の径和が20%以上増加、かつ最小の径和から5mm以上の増大。

**安定 (stable disease; SD) :**

PRとするには腫瘍の縮小が不十分で、かつPDとするには治療開始以降の最小の径和に比して腫瘍の増大が不十分。

# 'too small to measure'.

放射線科医の判断による以下の3つのdecision treeが示されている。

- ①病変がないと判断⇒0mm
- ②病変がある、かつ測定できると判断⇒5mm未満でも実測値
- ③病変がある、かつ測定に不向きと判断⇒default値5mm

### 5.2. 非標的病変

# 3段階評価 (CR, Non-CR/Non-PD, PD) を行う。

**完全奏効 (complete response ; CR) :**

すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値の正常化。

**非完全奏効/非進行 (Non-CR/Non-PD) :**

1つ以上の非標的病変の残存または腫瘍マーカーが正常上限値を超える、あるいはその両者。

**進行 (progressive disease ; PD) :**

Unequivocal progression 既存の非標的病変の明らかな増悪。

(注) 治療の中止・変更に値するような腫瘍量全体の明らかな増悪を示す。

### 5.3. 新病変

# ベースラインにおいて記録された全腫瘍病変以外の、ベースライン以降に出現した新しい病変

(注) 新病変は1つの出現でもあればPDとなる。

# 新病変かどうか疑わしい場合は治療を続けて再評価を行う。とりあえず判断を先送りする。再評価してPDと判定されれば、最初にPDが疑わしいと考えた時期に戻ってPD日とする。

# 新病変検出におけるFDG-PET (以下PET) の役割

- ・ベースラインにおいてPETが施行されており、PETで治療前後の比較が可能ベースラインPETにて病変がなく、経過PETにて病変が出現した場合は、新病変出現とみなしてPDと判定する。
- ・ベースラインにおいてPETが施行されておらず、PETで治療前後の比較が不可能。

経過中にPETにて病変が見つかった場合

- ①→CTで新病変と確認→PD
- ②→CTで新病変と確認できない→追加CTで確認→PD
- ③→CTで既存の病変→形態画像にて増大なし→PDではない

### 5.4. 標的病変と非標的病変および新病変の出現の有無を含めた腫瘍縮小効果の総合効果

以下の表にて決定する。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/Non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

NE = inevaluable

**5.5. 非標的病変および新病変の出現の有無を含めた腫瘍縮小効果の総合効果**

以下の表にて決定する。

非標的病変	新病変	総合効果
CR	No	CR
Non-CR/Non-PD	No	Non-CR/Non-PD
Not all evaluated	No	NE
Unequivocal PD	Yes or No	PD
Any	Yes	PD

**6.<治療後>最良総合効果 (best overall response)**

治療開始から増悪ないし再発までに記録された最良の効果。原則として、最良総合効果の判定は、総合効果の規準と確定の規準の双方を用いて行う。

**6.1. CRまたはPRの確定 (confirmation)**

腫瘍縮小効果をプライマリーエンドポイントとする非無作為化試験において必要である。最初にその規準を満たしたときから4週間以降に行われる再評価によって確定を行う。

**6.2. SD：最小間隔規定**

試験登録後（試験開始後ではない）、少なくとも1回はプロトコルで定義する試験登録後の最小間隔を置いてSDの基準を満たしていることが要求されている。最小の間隔は一般に6週から8週とされる。

**7.<治療後>効果判定委員会**

# 奏効率をプライマリーエンドポイントとする試験では、研究から独立した第三者の専門家より構成される効果判定委員会によりすべての効果について審査を受け、その判定結果の正当性や客観性を保証するよう推奨している<sup>9)</sup>。

**コメント：効果判定委員会**

主治医より独立した効果判定委員会によるRECISTを用いた抗腫瘍効果判定結果への影響についての報告がある<sup>10)</sup>。20%以上の腫瘍縮小を認めた316例を対象に効果判定委員会が計13回行われ、主治医と効果判定委員会とで不一致があった場合は委員会評価を採用している。主治医およ

び委員会の判定結果には乖離が存在し、 $\kappa$ 値は0.40 (95%CI: 0.30~0.50)、一致率は70.9% (95%CI: 65.9~75.8)であった。主治医は効果判定委員会と比べて治療効果を過大評価する傾向にあった (PRは主治医評価209例から委員会評価184例に減少)。

**おわりに**

RECIST ver 1.1には本稿で取り上げた内容以外にも、第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験における効果判定方法の違い、無増悪生存期間 (progression-free survival) や無増悪期間 (time to progression) の考え方、放射線画像の取扱い、などの記載がみられる。European Journal of Cancerに同時掲載された関連論文も含めると、改定RECISTの内容は実に多岐にわたる<sup>7) 9) 11~14)</sup>。

改定RECISTはversion 1.1であり小改訂の位置づけである。version 2.0と命名しなかった理由として、評価modalityに機能画像を採用せず (PETの新病変検出のみ)、version 1.0に引き続き形態画像を採用したことを挙げている。RECIST本文中には“The RECIST Working Group looks forward to such data emerging in the next few years to allow the appropriate changes to the next iteration of the RECIST criteria.”の記載がある。これは臨床腫瘍学から放射線診断学への応援演説と考えられ、放射線診断学と臨床腫瘍学の共同作業が求められている。日本での具体的な動きとしては、平成20年度厚生労働省がん研究助成金にて計画研究班 (渡辺班) が組織された。渡辺班では臨床腫瘍学と放射線診断学の双方向の視点から、臨床試験における治療効果判定の検証を行っている。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) では、臨床腫瘍学における画像診断の役割を整理する画像診断小委員会 (Diagnostic Imaging Committee) が発足した。RECIST version 1.1に対応した‘日本語訳JCOG版’<sup>15)</sup>の改定が急がれる。また各癌種の取扱い規約<sup>16)</sup>や平成15年5月に廃止された日本癌治療学会効果判定基準<sup>17)</sup>もRECIST version 1.1に準拠した改訂が必要になると思われ、日本肺癌学会では肺癌取扱い規約委員会 (化学療法効果判定基準委員会) にて改訂に着手している。

## 参考文献

1. Therasse P, et al : New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92 : 205—216, 2000.
2. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Offset Publication, No. 48, World Health Organization, Geneva (Switzerland), 1979.
3. Watanabe H, et al : Tumor response to chemotherapy : The validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci* 94 : 1015—1020, 2003.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
5. Macdonald DR, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8:1277-80
6. Cheson BD, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;10:579-86.
7. Schwartz LH, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer* 2009;45:261-7.
8. Watanabe H, et al : Effect of the introduction of minimum lesion size on interobserver reproducibility using RECIST guidelines in non—small cell lung cancer patients. *Cancer Sci* 97 : 214—218, 2006.
9. Ford R, et al. Lessons learned from independent central review. *Eur J Cancer* 2009;45:268-74.
10. Watanabe H, et al : The impact of an independent response evaluation committee (REC) using RECIST guidelines in a Four—Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non—small cell lung cancer (NSCLC) in Japan. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 23 : 629, 2004.
11. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248-60.
12. Dancey JE, Dodd LE, Ford R, et al. Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *Eur J Cancer* 2009;45:281-9.
13. Sargent D, Rubinstein L, Schwartz L, et al. Validation of novel imaging methodologies for use as cancer clinical trials end-points. *Eur J Cancer* 2009;45:290-9.
14. Moskowitz CS, Jia X, Schwartz LH, Gönen M. A simulation study to evaluate the impact of the number of lesions measured on response assessment. *Eur J Cancer* 2009;45:300-10.
15. JCOG運営委員会：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECISTガイドライン) —日本語訳JCOG版—。Excerpta Medica, Japan/Elsevier Science, 2002.
16. RECIST guidelinesを用いた胸部悪性腫瘍の治療効果判定の手引き。肺癌取扱い規約, 改定第6版, p157—166, 金原出版, 2003.
17. 固形がん化学療法の直接効果判定基準. *日癌治療会誌* 21 : 929—942, 1986.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

### 複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター((社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619