

- ③適切と思われる効果量を設定する。
- ④アウトカムの変動度(測定の精度)を見積もる。
- ⑤ α 、 β の値を設定する。
- ⑥成書にみられる表や、サンプルサイズの計算を支援するウェブサイトを用いて、サンプルサイズを決定する。
- ⑦フォローアップから脱落する症例数の見積もり、中間解析の有無による増減などにより、最終的なサンプルサイズを決定する。

4. ケース・スタディ

悪性椎体骨腫瘍患者に対する経皮的椎体形成術(骨セメント)の研究を例に、実際にIVRの臨床試験研究グループ(日本腫瘍IVR研究グループ Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group: JIVROSG)にて行われた臨床試験の実例を説明する。研究の目的と方法を詳細に記した研究計画書は数十ページに及ぶため、ここではその概要を説明する。

臨床的疑問

経皮的椎体形成術は、骨転移をはじめとする椎体の悪性腫瘍患者の疼痛緩和に有用なのだろうか？

研究のストラテジー

研究が立案された時点(2002年)で過去の文献を検索すると、多数の後向きケース・シリーズがあり、いずれも椎体形成術は有用と報告されていた。しかし、前向き研究はみられなかったため、安全性評価から順にエビデンスを積み上げる必要があった。そこで、まず第I相試験による安全性評価、第II相試験による有効性評価(JIVROSG-0202⁶⁾)を行い、ランダム化比較試験に進め得る治療法かどうかを前向きに検討し、安全性と有効性が確認されたなら、第III相試験による標準治療とのランダム化試験を計画することとした。

(1) 第I/II相試験による安全性と有効性の評価：JIVROSG-0202⁶⁾

試験デザイン：多施設共同I/II相臨床試験

主要エンドポイント：安全性の評価。

副次エンドポイント：臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

患者選択規準：

適格条件

- 1) 悪性腫瘍の転移や原発性椎体腫瘍による胸椎または腰椎の病変と診断されている。
- 2) 1) による疼痛が強く日常生活の行動に制限が生じている患者であるか、転移による圧迫骨折の危険性から運動制限を医師から指示されている症例。
- 3) 椎体腫瘍が脊柱管に露出しない症例。
- 4) 主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)機能が保持されている症例。
- 5) P.S. (ECOG)：0, 1, 2, 3。
- 6) 4週間以上の生存が見込める。
- 7) 患者本人から文書による同意が得られている。

治療内容：

X線透視下またはCT透視下に骨セメント注入針を経皮的に椎体へ刺入し骨セメントを注入する。

症例登録は、はじめの9例までは3例を1段階として4週間の観察期間を設けて重篤な有害事象(有害反応)の発生頻度が30%以下であることを確認できた後、次段階に進む。この方法で順次登録された3段階9例の有害事象(有害反応)発生頻度が30%以下である場合には、10例目以後は段階なしに予定登録数まで症例を登録する。

測定方法：

安全性：有害事象の評価にはNCI-CTC (NCI-CTC 日本語訳 JCOG-第2版(注：現在はCTCAEv3.0が用いられる))を使用する。

有効性：治療終了後1週目の疼痛により、以下の3段階に評価する。

治療前のVAS値と治療1週目のVAS値の比較において、

- 1) 著効：治療後VAS値が0-2となる。または、治療前より5以上低下している。
- 2) 有効：治療前からの低下が2以上5未満である。
- 3) 無効：上記以外の場合。

サンプルサイズ：

重篤な有害事象については、“合併症の予測値を10%とし、30%以上なら試験中止”とした場合、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ で必要症例数は30となる。一方、有効率については、“有効性の予測値を少なくとも

50%、80%以上であれば意味のある有効性”とし、 $\alpha=0.05, \beta=0.20$ とすると、必要症例数は19となる。よって、本試験では必要症例数のより大きな、重篤な有害事象評価に必要な症例数である30例に、10%のプロトコール逸脱等を見込んで、予定登録症例数を33例とする。

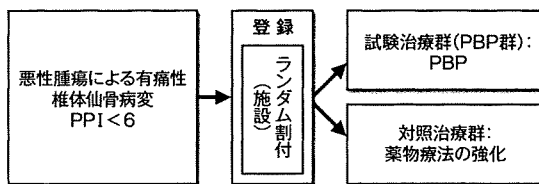
解説

IVRの第I相試験の研究方法は、2002年にプロトコールを作成する時点では存在しなかった。薬物では“段階的に増量して安全な用量をみつける”手法が用いられることが多いが、IVRでは増量という概念は適用できない。しかし、少なくとも小人数の患者に治療を行い、安全性を確かめながら段階的に評価する手順は必須と考えられたため、“JIVROSG 3×3 method⁶⁾”を提案した。これは、少数(通常3例)の患者の治療を行って経過観察期間を設け、安全性を確認したうえで次の少数の患者を段階的に登録する方法である(図1)。

JIVROSG-0202の結果は、有効率70%、IVR施行から効果発現までの期間の中央値は1日で、手技に関連した重篤な有害事象は認められず、安全で早期疼痛緩和効果が得られる治療法と判断された。

(2) 第Ⅲ相試験による有効性の検証：JIVROSG-0804 (研究実施中)

試験デザイン：多施設共同第Ⅲ相ランダム化比較試験
 主要エンドポイント：背部疼痛症状の推移



PPI : palliative prognosis index, PBP : percutaneous bone plasty

副次エンドポイント：包括的QOLの推移、背部痛QOLの推移、有害事象の内容と頻度、生存期間、局所疼痛緩和生存期間

患者選択規準：
 適格条件

- 1) 悪性腫瘍の転移や原発性悪性腫瘍による有痛性胸椎、腰椎、あるいは骨盤骨の病変を有する。
- 2) 薬物療法の強化以外には骨形成術を除いて既存の疼痛緩和の方法がない。
- 3) Palliative Prognostic Index (P.P.I.) < 6。

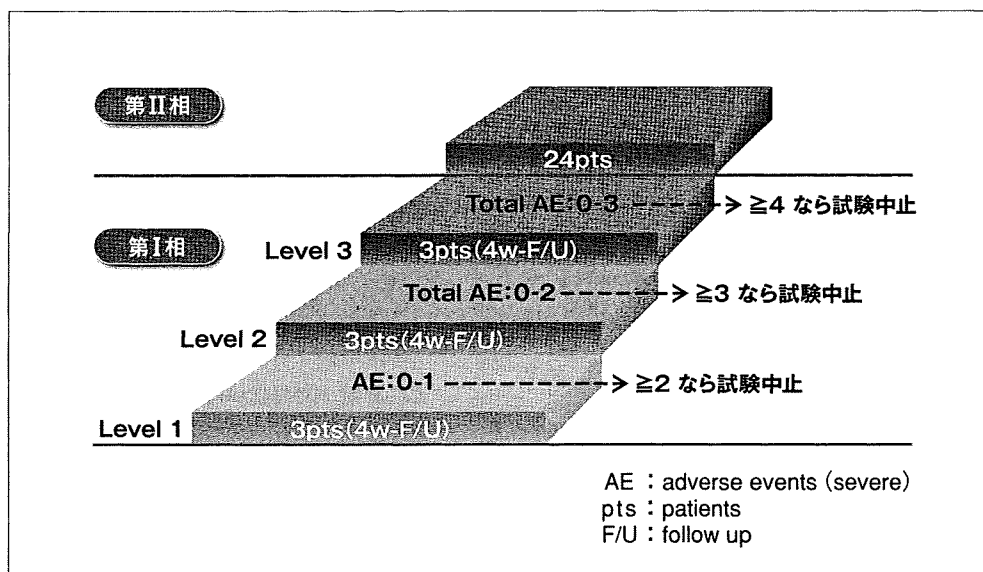


図1. JIVROSG 3×3 method

- 4) 患者本人から文書による同意が得られている。
- 5) 背部痛に伴う症状と包括的QOLが測定されている。

治療内容：

試験治療群にはPBPを、対照治療群には薬物療法の強化を行う。

測定方法：

主要エンドポイント：登録後4週間の背部疼痛症状の推移をVAS (visual analogue scale) で経時的に測定し、これより算出された局所疼痛緩和の総合評価値 (背部疼痛症状測定曲線の曲線下面積：Area Under the Curve (AUC) に該当) を2群間で比較する。副次エンドポイント：包括的QOL (EQ-5DとSF-8) の推移と背部痛のQOL (Roland-Morris Disability Questionnaire：RDQ) の推移、有害事象の内容 (CTCAE v3.0にて評価) と頻度、生存期間、局所疼痛緩和生存期間。包括的QOLについては登録後4週間の総合評価値 (包括的QOL曲線のAUC) を2群間で比較する。背部痛のQOLについてはRDQを用いて最高24点の素点を求め疾患特異的尺度を求め評価する。症状およびQOLの記載は患者本人が行い、説明はIVR施行医以外の医療従事者、送付は患者自身ないしはIVR施行医以外の者が行う。

サンプルサイズ：

本試験では、主要エンドポイントである“有痛性悪性椎体、仙骨病変による疼痛症状の総合評価値”について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、試験治療群 (PBP群) の対照群に対する優越性を検証する。

JIVROSG-0202の結果、これまでの経皮的椎体形成術に関する報告、ならびに有痛性骨転移の疼痛緩和の臨床的現状より、主要エンドポイントの総合評価値の差は約30、標準偏差は約40と推測した。総合評価値の分布に正規分布を仮定し、両側有意水準10%の下で、1群あたりの症例数を18例とすれば、検出力70%を確保できる。早期脱落例を考慮し、1群あたりの症例数を20例、両群合わせて40例と設定した。

解説

本試験は、緩和の領域においてIVRという侵襲性を伴う治療法を試験群とするランダム化比較試験であり、あまり前例のない臨床試験としてもチャレンジングなものと言える。目的は、既存の方法である手術療法ないしは放射線治療の適応とならない患者や、これらの治療を行っても疼痛が緩和しないもしくは再燃した患者を対象として、薬物療法の強化と比較して経皮的骨形成術が有用かどうかを評価することとしている。すなわち、“経皮的椎体形成術ないしは骨形成術は、悪性骨腫瘍の患者の疼痛緩和における標準的治療となり得るか”という臨床的疑問に答えを出す研究と位置付けることができる。

対象は、予後の限られたがん終末期の患者であることから、倫理的配慮より、任意の時期に患者の意思により割付けられた治療法を中止することができ、かつ、治療法の交差 (クロスオーバー) を許容することとした。背部疼痛による症状と包括的QOLについて、割付治療継続期間中 (最長4週間) の総合評価値を比較するデザインを用いた。

ランダム化は、試験治療と対照治療に患者をランダムに割りつけることにより、結果に影響を及ぼすかもしれないすべての因子 (交絡因子) が、ランダムに双方の群に含まれることを保証する。バイアスを減少するには最も強力な研究デザインであり、治療法の検証には必須の手法である。また、本研究では、疼痛およびQOL評価をIVR医にブラインド化しているが、これは、IVR施行医が説明や聞き取りを行うことで主観が入り込む“測定者バイアス”を減少させるための手法である。さらに、臨床試験における重要な概念である、“intention-to-treat (ITT) 解析”を用いているが、これは、研究に参加した患者はすべて“臨床的に治療を行うと企図した”とみなして結果の解析に含める手法である。臨床試験に同意し参加した患者は、全員が予定された治療をうけるわけではない。中には途中で気が変わって治療をうけない場合もあるし、全身状態の変化により他の治療に変更される場合もあり得る。これらの患者を脱落例として解析から除外すると、バイアスを減少するために前向き検討やランダム化を行った意義が薄れることになってしまう。また、患者な

いしは研究者が、希望しない治療に割りつけられたら治療を中止してしまい、希望する治療に割りつけられたときのみその治療を続けるような“選択バイアス”もあり得るので、ITT解析は必須である。

おわりに

眼前の患者に最良の医療を提供するために、EBMは欠くことのできない現代医学の基本理念となっ

ている。われわれが行うIVRが真に広く活用されるためには、EBMの方法論に則ってエビデンスを示す必要がある。IVRにおいては技術が大きな部分を占めるため、薬物療法の臨床試験方法論をそのまま適用することは困難である。しかし、長い歴史を経て確立され洗練された薬物療法の臨床試験手法に倣うことは必須であり、さらにIVRに特有な問題点を明確にして研究手法を構築していく必要がある。

参考文献

1. Journal of Vascular and Interventional Radiology : web site. <http://www.jvir.org/>
2. 福井次矢, 編. 臨床研究マスターブック. 東京: 医学書院, 2008.
3. Green S, Benedetti J, Crowley J, ed. 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹 監訳. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして—. 東京: 医学書院, 2004.
4. Hulley SB, ed. 木原雅子, 木原正博 監訳. 医学的研究のデザイン: 研究の質を高める疫学的アプローチ. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006.
5. Gallin JI, ed. 井村裕夫, 竹内正博, 藤原康弘, 渡辺亨 監訳. NIH 臨床研究の基本と実際. 東京: 丸善株式会社, 2004.
6. Kobayashi K, Arai Y, Takeuchi Y, et al. Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202. *Ann Oncol* 2009 Jul 1. [Epub ahead of print]

Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202

T. Kobayashi^{1*}, Y. Arai², Y. Takeuchi², Y. Nakajima³, Y. Shioyama⁴, M. Sone⁵, N. Tanigawa⁶, O. Matsui⁷, M. Kadoya⁸ & Y. Inaba⁹ Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG)

¹Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Ishikawa; ²Department of Diagnostic Radiology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo; ³Department of Radiology, St. Marianna University, Yokohama; ⁴Department of Radiology, Dokkyo Medical University, Tochigi; ⁵Department of Radiology, Iwate Medical University, Iwate; ⁶Department of Radiology, Kansai Medical University, Osaka; ⁷Department of Radiology, Kanazawa University, Ishikawa; ⁸Department of Radiology, Shinshu University, Matsumoto and ⁹Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center, Aichi, Japan

Received 8 May 2008; revised 18 November 2008; revised 18 March 2009; accepted 26 March 2009

Background: The safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty (PVP), a new treatment modality for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF) using interventional radiology techniques, were evaluated prospectively.

Materials and methods: After confirming the absence of safety issues in phase 1, a total of 33 cases were registered up to and including phase 2. Safety and efficacy were evaluated by National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria version 2 and Visual Analogue Scale (VAS) at 1 week after PVP. Based on VAS score decreases, efficacy was classified into significantly effective (SE; ≥ 5 or reached 0–2), moderately effective (ME; 2–4), or ineffective (NE; < 2 or increase).

Results: Procedures were completed in all 33 patients (42 vertebrae). Thirty days after PVP, two patients died of primary disease progression, but no major adverse reactions ($>$ grade 2) were observed. Response rate was 70% (95% confidence interval 54% to 83%) [61% ($n = 20$) with SE, 9% ($n = 3$) with ME, and 30% ($n = 10$) with NE] and increased to 83% at week 4. Median time to response was 1 day (mean 2.4). Median pain-mitigated survival period was 73 days.

Conclusion: For PMVCF, PVP is a safe and effective treatment modality with immediate onset of action.

Key words: percutaneous vertebroplasty, interventional radiology, pain relief, vertebral metastasis, percutaneous cement plasty

introduction

The pain relief of painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF) is one of the key elements for achieving better quality of life in patients under palliative care. The mainstay for pain relief is pharmacological therapy such as with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids, and if patients are not responsive to these agents or have pain upon body movement, radiotherapy is administered. However, despite being a noninvasive therapeutic modality, radiotherapy is less than ideal because it requires 2–4 weeks to obtain a therapeutic effect and does not achieve complete pain relief in most cases [1, 2].

Since the report of percutaneous vertebroplasty (PVP) by Galibert et al. [3], in 1987, the technique has been widely reported [4–10]. These reports indicate that it is highly effective for prompt pain relief for metastatic vertebral tumors from any primary sites. On the other hand, severe, albeit rare,

complications such as pulmonary embolism, cerebral infarction, cardiogenic shock, and spinal cord injury due to leakage of cement into the spinal canal have also been documented [11–13]. All these reports, however, have been retrospective in nature, and to our knowledge, no study has yet prospectively investigated the safety and therapeutic effect of this modality. Although it cannot be excluded that severe complications may very rarely occur, to minimize the frequency of reported complications, it is important to evaluate in a prospective study whether this procedure can be carried out safely when conducted by trained interventional radiologists for clearly defined indications.

Therefore, we undertook a phase I/II multi-institutional prospective study of PVP as Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG)-0202. In this study, we evaluated the safety and efficacy of PVP as a palliative intervention for patients with PMVCF.

materials and methods

patient selection

Patients were required to have an imaging [including radiography and computed tomography (CT)] diagnosis of changes in the thoracic or

*Correspondence to: Dr T. Kobayashi, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kuratsukhigashi 2-1, Kanazawa-shi, Ishikawa Prefecture, 920-8530, Japan. Tel: +81-76-237-8211; Fax: +81-76-238-2337; E-mail: kobaken@ipch.jp

lumbar vertebrae caused by malignant tumor metastases or multiple myeloma, limitation of daily activities due to pain from the lesions and/or the risk of compression fracture, and no exposure of the vertebral tumors to the vertebral canal (defined as vertebral canal surface showing no tumor invasion on CT or magnetic resonance imaging). In addition, the patients had to have an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of zero to three, preserved major organ function (bone marrow, heart, liver, lung, and kidney), and an anticipated survival of at least 4 weeks. Patients were excluded if their pain grade of Visual Analogue Scale (VAS) [14] was ≤ 2 , they could not maintain the position needed for treatment, they had a bleeding tendency with bleeding time ≥ 5 min, fever $\geq 38^\circ\text{C}$, cardiac failure requiring continuous drug therapy, history of major drug allergy such as anaphylactic shock to any drugs, so as to minimize the possibility of cardiac toxicity due to the bone cement preparation, and/or confirmed or possible pregnancy. In addition, patients were judged ineligible for this trial if the vertebral lesions harbored possible active inflammation (tuberculous or other infectious), if marked vertebral flattening was present (defined as the height of the affected vertebral body showing a mean value of one-third of that of the superior and inferior vertebral bodies), if five or more continuous vertebrae were affected precluding evaluation of the therapeutic effect or if in a single session four or more vertebrae required therapy.

Both the ethics committee of the Japanese Society of Interventional Radiology and each institutional review board approved the protocol of this study before patient entry. All patients provided written informed consent.

collaborative institutions

This study was conducted in 10 institutions comprising JIVROSG. Each of these institutions has at least one full-time interventional radiologist certified by the Japanese Society of Interventional Radiology (Table 1).

study end points

The primary end point of this study was to evaluate the safety of PVP, and the secondary end point was to evaluate the efficacy of PVP for pain relief as well as the incidence and grade of adverse events.

study design

This study was a multi-institutional, single-arm, open-label, noncomparative trial. The phase I part of this trial was conducted using the 3×3 method proposed by the JIVROSG. This method was applied as follows. To be able to quickly terminate the study if the incidence of adverse events associated with this modality exceeded one-third of the patients, three separate groups with three cases each were enrolled at 4-week intervals. If severe adverse events of the first group with three cases, according to the National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 [15] or equivalent adverse events, were limited to one or less of the first three cases, then the second group with three cases

was added. When the number of adverse events in the combined first and second groups with six cases was two or less, then the third group with three cases was added. If the number of adverse events of the total nine cases of all three groups was three or less, then subsequently all cases up to the target number were enrolled without distinguishing them into three different groups. If the incidence of adverse events in each of the first, second and third groups exceeded the above-noted permissible limits, the advisability of trial continuation or possible termination was rediscussed.

In the phase II part of this study, 24 cases were enrolled. Since the treatment administered in phases 1 and 2 was exactly the same, the primary and secondary end points of the cases registered in phase 1 were evaluated together with those of the cases of phase 2. So, the primary and secondary end points were evaluated in all 33 cases.

The observation period for adverse events was defined as the 1-month period following the completion of the procedure. Subsequently, the presence/absence of pain recurrence at the treated site, the period of pain relief (absence of recurrent pain at the treated site from before therapy to obtaining a decrease of VAS score to ≤ 2), and patient survival period were investigated. In the follow-up investigation, recurrence was defined as occurring on the day on which pain worse than that before therapy was noted, with the period up to this day defined as the pain-mitigated survival period.

statistical analysis

In the phase I part of this study, a cohort size of nine patients was considered to make it possible to quickly terminate the study if the incidence of adverse events associated with this modality exceeded one-third. During phase I through phase II, the study was designed to detect adverse events having an incidence of at least 10%, setting 80% power, 10% predicted rate, and 30% unacceptable rate. We anticipated a protocol dropout rate of 10%. Thus, the target accrual number of patients was calculated to be 33. All enrolled patients were included for the intention-to-treat analyses.

registration of cases

The registration period extended from February 2003 until May 2006. To enter a patient into the study, the investigator had to log on to a restricted Web site using the JIVROSG data center, enter patient indication/contraindication data, and register the case. After the executive office verified the suitability of the entered data and the presence/absence of any missing items, a registration number specific to that patient was issued and the case registration procedure completed. Subsequently, all communications were limited to these issued patient registration numbers. PVP was commenced within 1 week of this patient registration.

interventional procedures of PVP

The interventional procedures of PVP in this study were conducted as follows. After injection of 0.5 mg atropine sulfate and securing a venous access, the patient was placed prone on the table used for fluoroscopy or CT fluoroscopy, and an electrocardiogram apparatus and blood pressure monitor were attached. Following disinfection of the puncture site and injection of local anesthesia, an 11–14 ga metallic needle was inserted up to the site where the bone cement was to be injected under fluoroscopic or CT-fluoroscopic guidance (Figure 1A). Acrylic bone cement was prepared, and the use of bone cement mixed with up to 30% bactericidal barium was recommended if bone cement was injected under fluoroscopic guidance (Figure 1B). The injection was stopped when sufficient bone cement was judged to have been distributed, after which the needle was withdrawn (Figure 1C). When multiple (up to three) vertebrae were to be treated, these steps were repeated for each vertebra. The patient was kept at bed rest for 2 h after the procedure.

Table 1. Collaborative institutions

National Cancer Center Hospital
Kyoto First Red Cross Hospital
St Marianna University
Ibaraki Prefectural Central Hospital
Kansai Medical University
Iwate Medical University
Kanazawa University
Shinshu University
Aichi Cancer Center
Tochigi Cancer Center Hospital

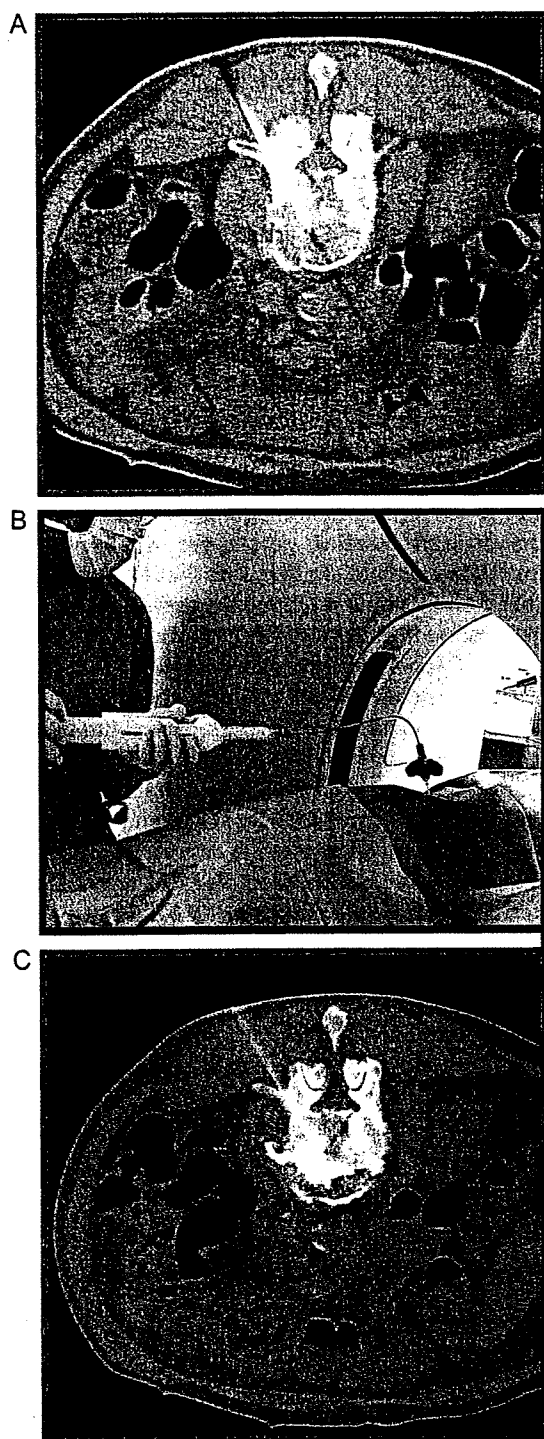


Figure 1. Interventional procedure of percutaneous vertebroplasty. (A) Insertion of 11–14 ga bone biopsy needle into the target vertebral bone through pedicle under fluoroscopic or computed tomography (CT)-fluoroscopic guidance. (B) Injection of acrylic bone cement under fluoroscopy or CT fluoroscopy monitoring. (C) Stop of the injection when adequate distribution is obtained.

combined and supportive therapies

To prevent possible infection, it is recommended that antibiotics be administered for 3 days following the procedure and that an anesthesiologist or other physician able to undertake emergency measures be present. Continued administration of any radiotherapy or analgesics,

chemotherapy, and nerve block therapy used before therapy was permitted, including the wearing of corsets. With the exception of management of adverse events, surgical intervention for post-therapy pain, admixture of anticancer agents and/or antibiotics with the acrylic bone cement, and PVP using general anesthesia were not permitted.

observation items

The imaging findings including those of radiography and CT of the primary site and target vertebrae and compression grade were evaluated before therapy and at around 7 days after therapy. VAS score was determined at days 1, 3, and 7 and weeks 2 and 4. Also, before and after therapy, the patient items were evaluated at the specified times.

evaluation methods

The adverse events were evaluated by NCI-CTC version 2. The grade of pain was evaluated by the VAS. VAS scoring was done by having the patient himself note his degree of pain on a 10-cm long horizontal straight line. The efficacy of therapy was evaluated by changes in the VAS score noted 1 week after therapy. When the VAS score was ≤ 2 or when compared with before therapy a decrease of ≥ 5 was obtained, the therapy was judged to be significantly effective (SE). When the VAS score did not reach ≤ 2 but when compared with before therapy showed a decrease to < 5 to ≥ 2 , the therapy was judged to be moderately effective (ME). When despite therapy the VAS score decreased by < 2 or showed an increase, the therapy was judged to be ineffective (NE). The efficacy of the therapeutic results was assessed by the proportion of the total cases achieving SE or ME. Regardless of any changes in the VAS score, the therapy was also judged to be NE if the need for analgesics increased as compared with before therapy. However, to investigate the timing of the pain-mitigating effect, VAS score was determined within 1 week before the start of therapy, the day after, 3 days after, and at 1, 2, 3, and 4 weeks.

In cases with painful bone metastases at multiple sites, treatment was permitted for all sites with indications for PVP at multiple sessions. However, one treatment session was limited to a maximum of three vertebrae. When all treatment sessions were finished, the degree of back pain was comprehensively evaluated by VAS.

results

There were no reports of severe adverse event in any of the nine cases enrolled in phase I. Thus, without any interruption the transition was made to phase II. There were a total of 33 cases from 10 institutions, comprising 16 males and 17 females with a mean age of 62 years (37–87 years) (Table 2). PS was zero in one case, one in seven cases, two in 12 cases, and three in 13 cases. Thirty cases had metastatic vertebral tumors, originating from lung, breast, and colon cancer in seven cases each, liver cancer in four cases, pancreas cancer in two cases, and tongue, esophagus, and skin cancer in one case each. The only primary vertebral tumor was multiple myeloma, which was present in three cases. Analgesics administered before therapy were NSAIDs alone in nine cases, opioids alone in 10, and both in 11. Radiotherapy was administered to the treated site in 11 cases. The mean interval between the two therapies was 46 days, and no pain-mitigating effect was obtained.

Forty-two vertebrae were targeted: 18 thoracic vertebrae (I, one; VII, three; VIII, three; IX, four; X, two; XI, two; and XII, three) and 24 lumbar vertebrae (I, one; II, seven; III, seven; IV, seven; and V, two). Changes in imaging findings at the treated sites comprised osteolytic changes in 35 vertebrae, mixed

changes in five vertebrae, and osteoblastic changes in two vertebrae, with the mean compression rate amounting to 75.8% (41%–106%). Three vertebral bodies, two vertebral bodies, and

Table 2. Background of enrolled cases

Patient characteristics	n
No. of patients	33 ^a
Male	16
Female	17
Mean age, years	62 (37–87)
Primary disease	
Lung cancer	7
Breast cancer	7
Colorectal cancer	7
Liver cancer	4
Myeloma	3
Pancreatic cancer	2
Tongue cancer	1
Esophageal cancer	1
Skin cancer	1
Preradiotherapy to the target lesion	11 (mean interval 46 days)
Combined chemotherapy	16
Administered analgesics before therapy	
NSAIDs alone	9
Opioids alone	10
NSAIDs and opioids	11
Performance status (ECOG)	
0	1
1	7
2	12
3	13
Target VB (N = 42)	
1 VB	26
2 VBs	5
3 VBs	2
Thoracic VB (N = 18)	
I	1
VII	3
VIII	3
IX	4
X	2
XI	2
XII	3
Lumbar VB (N = 24)	
I	1
II	7
III	7
IV	7
V	2
Appearance of lesion	
Osteolytic	28 (35 VBs)
Mixed	3 (5 VBs)
Osteoblastic	2 (2 VBs)
Compression rate (height of target VB/height of next VB)	
Mean	75.8% (41%–106%)

^aNine for phase I and 24 for phase II.

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; VB, vertebral bone.

one vertebral body were treated in two, five, and 26 cases, respectively. In only a single case was the treatment divided into two sessions, being completed in a single session in all the other cases.

CT fluoroscopy was used in 15 cases, fluoroscopy in 15, and a combination of the two in three. The mean time required per case and per vertebra was 49 min (20–120 min) and 39 min, respectively. The volume of bone cement administered was 1–8 ml [mean 3.5 ml, standard deviation (SD) 1.8 ml]. The bone cement preparations used were Osteobond (Zimmer, IN) in 22 cases, Simplex (Stryker, MI) in 10, and Bone Cement (Zimmer) in one. The recommended antibiotics were used in 19 of 33 cases (58%). The technical success rate was 100%, and in no cases were the interventional procedures provided by the protocol terminated prematurely.

In the evaluation of safety, adverse events during the therapy were limited to bleeding from the puncture site in a single case (3%), in which the bleeding was stopped with 5-min manual pressure. Adverse events of grade 3 or 4 of NCI-CTC version 2 or other correspondingly severe adverse events related to PVP were not observed, while two patient deaths caused by the progression of primary disease were observed within 30 days of PVP. An adverse event of PVP could not be excluded in only a single case (3%) with grade 2 serum hypoalbuminemia.

In the evaluation of clinical efficacy, the response rate was 70% (95% confidence interval 54% to 83%), being SE in 20 cases (61%) and ME in three (9%). The mean time to response was 2.4 days (median 1 day, SD 3.2 days). VAS score was 6.2 + 2.1 within 1 week before the start of therapy, 3.6 + 2.6 the day after, 2.5 + 2.6 after 3 days, and 2.4 + 2.3 at 1 week (5–8 days), 2.3 + 2.7 at 2 weeks (11–15 days), 2.0 + 2.2 at 3 weeks (15–26 days), and 1.8 + 2.3 at 4 weeks (26–29 days) (Figure 2).

Pain recurrence at the treated site was noted in 5 of 23 (22%) of the SE or ME cases. On the other hand, in 4 of the 10 cases (40%) in which the therapy was evaluated as ineffective in the first week, the result was subsequently judged to be ME. At 4 months after completion of enrollment, 14 patients were alive, 18 had died, and the survival status of one was unknown. The median survival period was 194 days (mean 270 days, SD 240

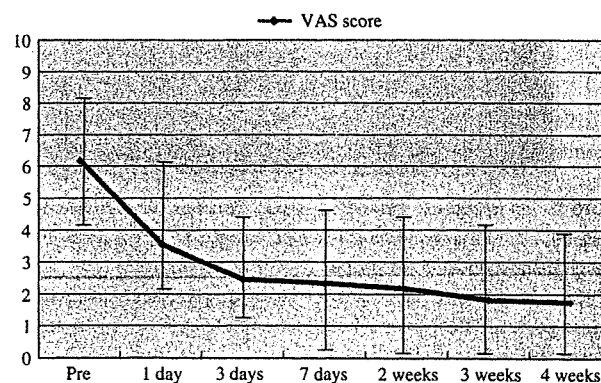


Figure 2. Changes in Visual Analogue Scale (VAS) score. The changes in the VAS values at the various observation time points are listed here. The curve shows the changes in mean values and the vertical line the standard deviation. Pain relief from the therapy is obtained by the third day, with a slow decrease in the VAS values also subsequently observed.

days). The median pain-mitigated survival period was 73 days (mean 230 days, SD 258 days).

discussion

The treatment of painful vertebral metastases and other conditions affecting vertebral bone remains a major challenge in patients under palliative care. Numerous studies have already validated the efficacy and safety of PVP in this context [4–7, 11]. However, all these were retrospective in nature, and no such prospective studies have yet been described. This prompted JIVROSG to undertake the present study to objectively evaluate this procedure by prospectively assessing its safety and clinical efficacy in a multi-institutional setting.

Regarding safety, we attributed the absence of severe complications in the present study to the strict patient selection criteria adopted by us, namely, the exclusion of cases with cardiac failure, a history of drug allergy, and tumors exposed within the vertebral canal, as well as the use of a highly precise fluoroscopy or CT fluoroscopy apparatus at the time of therapy, and the use during fluoroscopy of bone cement mixed with up to 30% bactericidal barium so as to facilitate the immediate recognition of extravertebral leakage. These results indicate that PVP is an extremely safe therapeutic intervention, provided that appropriate patient selection and apparatus use are adhered to, when carried out by an interventional radiology specialist.

In this study, pain was evaluated at 1 week after therapy, with an efficacy rate of 70% obtained, comparable to previously reported results of 70%–90% in the literature [4, 7, 10, 11]. However, most importantly, the therapeutic effect was apparent at a median 1 day (mean 2.4 days, SD 3.2 days), demonstrating a rapid pain-relieving effect. In contrast, the therapeutic response to the hitherto standard pain relief therapeutic modality used, namely, 10 sessions of radiotherapy at 3 Gy, has been reported to require 2–4 weeks to take effect [1, 2]. In this respect, thus, the rapidity of onset of the desired effect of PVP is clearly superior to that of radiotherapy. The median survival period of the enrolled cases was 194 days because ≥ 90 of them had bone metastases from malignant tumors and had a poor prognosis. In view of this fact, the selection of a therapeutic modality providing a prompt onset of pain relief becomes especially important. In contrast, in cases with vertebral body metastases highly sensitive to radiotherapy and/or with an anticipated long survival period, radiotherapy is the preferred option.

Recurrence of pain at the treated site was noted in 21% of cases. Since this therapy is not designed to exert an antitumor effect but rather to provide pain relief by strengthening weakened vertebrae, pain recurrence is unavoidable if the metastatic foci expand. The lack of a response in six patients was attributed to their poor general state. The present results based on a prospective study demonstrate that PVP can be carried out safely and shows marked efficacy, in particular fast-acting pain relief, provided that patient and equipment selection is appropriate and that an experienced physician is available. Since PVP is a therapeutic technique, its safety cannot be evaluated like that of a phase I trial for drugs in which drug doses are increased incrementally to determine the optimal

doses to be administered. Therefore, in the present study, we adopted a modified design of phase I study for drugs. However, the number of cases in our study is not enough to confirm the safety of PVP. Additionally, the results of this study are insufficient to establish PVP as a standard therapy for patients with painful malignant vertebral body tumors. Thus, we are planning to conduct a phase III study comparing PVP and conventional treatments in this context.

conclusion

PVP was proved safe, clinically efficacious, and fast acting in this prospective study. Future studies enrolling larger groups of patients will be needed to further establish its role in the management of painful bone lesions as palliative care.

acknowledgements

This study is the first prospective one to evaluate the safety and efficacy of PVP as palliative care for end-stage cancer patients. The authors have received no funds related to this study and are aware of no conflict of interest. A part of this study was shown as a poster presentation at the meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago 2007.

references

- Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 217–221.
- Ben-Josef E, Shamsa F, Williams O et al. Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 915–921.
- Deramond H, Depriester C, Galibert P et al. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. technique, indication, and results. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 533–546.
- Cotton A, Boutry N, Cortet B et al. Percutaneous vertebroplasty: state of the art. *Radiographics* 1998; 18: 311–320.
- Barr JD, Barr MS, Lemley TJ et al. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000; 25: 923–928.
- Weill A, Chiras J, Simon JM et al. Spinal metastases; indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996; 199: 241–247.
- Murphy KJ, Deramond H. Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 535–545.
- Baba K, Ookubo K, Hamada K et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastasis: a case report. *Radiat Med* 1997; 57: 880–882.
- Kobayashi T, Takanaka T, Matsui O et al. Efficacy of percutaneous vertebroplasty under CT fluoroscopic guidance. *Jpn J Intervent Radiol* 1999; 14: 343–348.
- Kobayashi T, Takanaka T, Matsui O et al. Practice of percutaneous vertebroplasty. *Jpn J Intervent Radiol* 2002; 17: 17–22.
- Jensen ME, Kallmes DE. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J* 2002; 8: 194–206.
- Scroop R, Eskridge J, Britz GW. Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 868–870.
- Kauffman TJ, Jensen ME, Ford G et al. Cardiovascular effects of polymethyl methacrylate use in percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 601–604.
- Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990; 13: 227–236.
- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf (15 April 2009, date last accessed).

固形がんの新効果判定規準: 改訂 RECIST ガイドライン (version 1.1)

渡辺 裕一^{*1,a} 岡田 守人^{*2,b} 楯 靖^{*3,b} 里内美弥子^{*4,b} 佐藤 洋造^{*5,b}
山邊裕一郎^{*6,b} 女屋 博昭^{*7,c} 遠藤 正浩^{*8,c} 曾根 美雪^{*9,c} 荒井 保明^{*1,c}

[*Jpn J Cancer Chemother* 36(13):2495-2501, December, 2009]

New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours—Revised RECIST Guideline (version 1.1): Hirokazu Watanabe^{*1}, Morihito Okada^{*2}, Yasushi Kaji^{*3}, Miyako Satouchi^{*4}, Yoza Sato^{*5}, Yuichiro Yamabe^{*6}, Hiroaki Onaya^{*7}, Masahiro Endo^{*8}, Miyuki Sone^{*9} and Yasuaki Arai^{*1} (^{*1}Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, ^{*2}Dept. of Surgical Oncology, Division of Clinical and Experimental Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, ^{*3}Dept. of Radiology, Dokkyo Medical University, ^{*4}Dept. of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, ^{*5}Dept. of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center Hospital, ^{*6}Diagnostic Imaging, Tochigi Cancer Center, ^{*7}Diagnostic Radiology Section, Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, ^{*8}Division of Diagnostic Radiology, Shizuoka Cancer Center, ^{*9}Dept. of Radiology, Iwate Medical University)

Summary

This paper is an overview of the new response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), with a focus on updated contents. Key words: RECIST, Clinical trial, Corresponding author: Hirokazu Watanabe, Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 本稿では更新された内容を中心に、固形がんの新効果判定規準:改訂 RECIST ガイドライン(version 1.1)を概説する。

はじめに

臨床試験において比較可能性を担保し得る効果判定規準として RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) guidelines (以下, RECIST)¹⁾が2000年2月の *J Natl Cancer Inst* 誌上に発表された。RECIST 導入の妥当性も示され²⁾, RECIST は多くの臨床試験において定着した。

2009年1月には *Eur J Cancer* version 誌上に, ver-

sion 1.1 として改訂 RECIST が公表された³⁾。改訂 RECIST は6,500例のデータベースを基に作成され, version 1.0 からの改訂 (病的リンパ節腫大の測定方法, 標的病変の数, PD の新定義, 確定の再定義, FDG-PET の役割, など) が行われている。

I. 背景

1. RECIST version 1.0

RECIST version 1.0 が成立した背景としては, 他の

*1 国立がんセンター中央病院・放射線診断部

*2 広島大学原爆放射線医科学研究所・腫瘍外科

*3 獨協医科大学医学部・放射線科

*4 兵庫県立がんセンター・呼吸器科

*5 愛知県がんセンター中央病院・放射線診断/IVR 部

*6 栃木県立がんセンター・画像診断部

*7 国立がんセンターがん対策情報センター・

多施設臨床試験/診療支援部

*8 静岡県立静岡がんセンター・画像診断科

*9 岩手医科大学・放射線科

厚生労働省がん研究助成金 計画研究班 20-15 渡辺班

「画像によるがんの診断, 治療法選択, 治療効果判定に関する研究」

^a 主任研究者

^b 分担研究者

^c 主任研究協力者

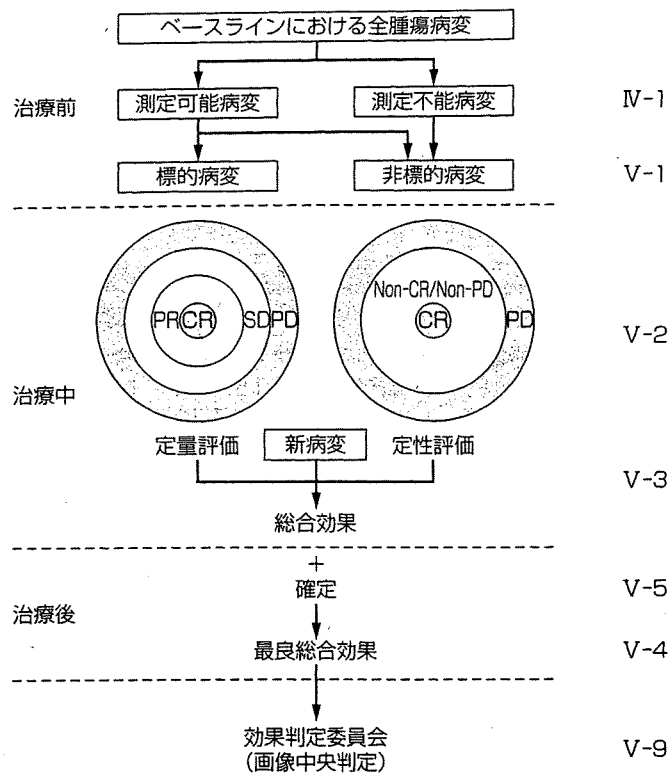


図 1 RECIST 全体像

試験や過去の試験との比較可能性が保証され得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⁴⁾の簡略化が行われている。

2. RECIST 改訂の理由

RECIST が 2000 年に発表されて以来，多くの研究者が二方向測定から一方向測定に変更することの妥当性について確認してきた²⁾。中皮腫などのまれな例外を除き，固形がんを対象とした第Ⅱ相試験において一方向測定の規準を使うことは広く受け入れられてきた。一方，いくつかの疑問や課題も浮かび上がっており（測定病変数は 10 個も必要か？，増悪がプライマリーエンドポイントの無作為化第Ⅲ相試験で全患者が測定可能病変を有する必要があるのか？，FDG-PET 検査や MRI 検査の取扱いは？，リンパ節は長径を測定するのか？，効果の確定は必要か？，分子標的治療薬の取扱いは？），これらの疑問に回答し課題を明確にするために version 1.1 への改訂がなされた。ちなみに，version 2.0 と命名しなかった理由として，version 1.0 に引き続き機能画像を採用せず（FDG-PET は一部採用）形態画像を採用したことをあげている。

II. 目的と対象

1. RECIST の目的

本ガイドラインは，主に新規薬剤のスクリーニングを行う第Ⅱ相試験での客観的な腫瘍縮小効果をエンドポイントとして使用する目的に焦点を合わせている。第Ⅱ相スクリーニング試験において真に活性を示す新規薬剤を特定し，真に非活性の新規薬剤を除外する役割が想定されている。

2. RECIST の対象

RECIST は成人および小児がんの臨床試験を対象として，固形がんの大きさの変化を客観的に評価するための標準的方法について述べたものである。脳腫瘍⁵⁾，悪性リンパ腫⁶⁾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。

なお，RECIST は日常診療における意思決定の場面に関与することは基本的に（治療を担当する腫瘍医が適切であると判断する場合を除き）意図されていないので，取扱いには注意を要する。よって“日常診療ではどの評価法を用いるべきか”という問いに対しては，“推奨される評価法や用いるべき評価法は存在しない”が答えになる。臨床試験において RECIST で評価された化学療法は，他の試験や過去の試験との比較可能性を担保する目的のために RECIST で評価したまでのことである。日常診療では，他の試験や過去の試験との比較を目的とし

た“RECISTによる治療効果判定”を考へることよりも、症状、身体所見、画像所見（主要病変の変化、新病變の有無、PET、内視鏡、etc.）、腫瘍マーカー、主治医の主観、などの複數要因を用いた個々の患者にとっての“総合的な治療効果判定”を考へることが妥当と思われれる。

III. 全体像

1. RECISTの全体像

図1に示す。治療前に全腫瘍病變を測定可能病變か測定不能病變のいずれかに分類する。さらに測定対象となる標的病變と、測定対象とならない非標的病變とに分ける。別々に定められた規準で標的病變（定量評価: CR, PR, SD, PD）と非標的病變（定性評価: CR, Non-CR/Non-PD, PD）を効果判定し、新病變出現の有無と組み合わせることで総合効果（時点効果）をだす。さらに総合効果と確定規準とを併せて最良総合効果が導きだされる

治療前

IV. ベースラインにおける腫瘍の測定可能性

- ベースラインにおいて腫瘍病變/リンパ節は、以下に基づき測定可能または測定不能に分類される
- すべてのベースライン時評価は、可能な限り治療開始に近接した時期、治療開始前4週間以内に実施されなければならない

1. 定義

(1) 測定可能 (Measurable)

1) 腫瘍病變

少なくとも一次元で正確に測定でき（測定面の最長径を記録する）、最小の大きさを以下とする

- CT (MRI): 10 mm (スライス厚は5 mm以下)
- CT (MRI): スライス厚の2倍⁷⁾ (5 mmを超えるスライス厚)
- 臨床的な評価: 10 mm
- 胸部X線写真: 20 mm

2) 悪性リンパ節⁸⁾

ベースライン時および観察中は、短径（短軸での測定値）のみを測定および追跡する

- CTで短径が15 mm以上（スライス厚は5 mm以下）

(2) 測定不能 (Non-measurable)

1) 腫瘍病變

小病變: 最長径が10 mm未満

2) 悪性リンパ節

小病變: 短径が10 mm以上15 mm未満である病的リンパ節腫大

(注) 短径10 mm以上のリンパ節が病的リンパ節腫大とみなされる。

(注) 短径10 mm未満は正常リンパ節とみなされる。

3) 真の測定不能病變

軟髄膜病變、腹水、胸水または心膜液、炎症性乳がん、皮膚または肺のリンパ管病變、医師の診察で特定されるが再現性のある画像診断法では測定不能な腹部腫瘍/腹部腫大

<病變の測定可能性に関して特に考慮すべき点>

1) 骨病變

1)-1. 測定可能

- 軟部組織成分が特定可能な溶骨性骨転移
- 溶骨性病變と造骨性病變が混在する骨転移

1)-2. 測定不能

- 造骨性骨転移

2) 嚢胞性病變

2)-1. 測定可能

- 嚢胞性転移

同一患者で非嚢胞性病變が認められる場合は、標的病變として非嚢胞性病變を選択することが望ましい

2)-2. 測定不能

- 単純嚢胞

3) 局所療法の治療歴のある病變

例: 過去の照射範囲内、他の局所療法が影響する範囲

- 通常測定可能とはみなされない
- 測定可能とみなすときは、試験のプロトコールで条件を詳細に記載すべき

V. 腫瘍縮小効果の判定

- 客観的な腫瘍縮小効果がプライマリーエンドポイントであるプロトコールでは、ベースラインにおいて測定可能病變を有する患者のみを対象とすべきである
- 腫瘍の増悪（無増悪期間または増悪率）がプライマリーエンドポイントである試験では、登録が測定可能病變を有する患者のみに限定されるのか、または測定不能病變のみを有する患者も適格とするのかを、プロトコールで明記しなければならない

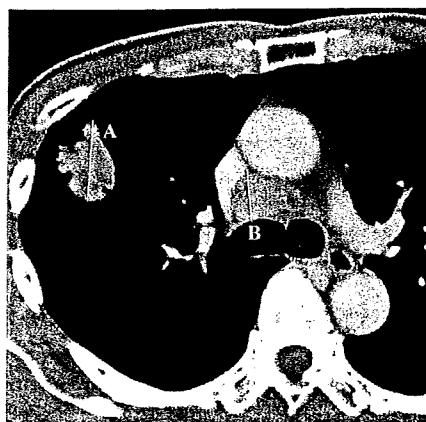


図 2 ベースライン CT

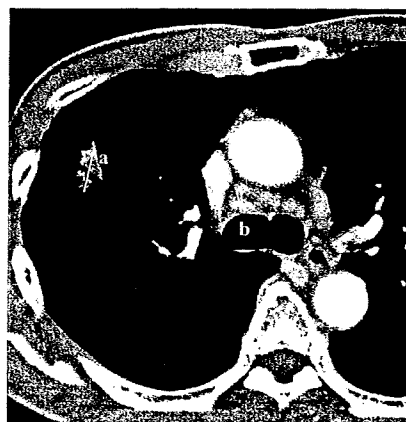


図 3 治療後 CT

A, a: 腫瘍病変の長径
B, b: 悪性リンパ節の短径

1. 「標的」および「非標的」病変のベースラインでの記録

(1) 標的病変 (Target lesion)

- 1) ベースラインで記録・測定
- 2) ベースラインにおいて2ヶ所以上の測定可能病変が認められる場合、以下の条件を優先して選択
 - 合計で最大5病変 (1臓器につき最大2病変)
 - 再現性があり反復して測定できる病変
 - 病変の大きさ
 - すべての浸潤臓器を代表
- 3) ベースライン径和

全標的病変の径和 (腫瘍病変は最長径, 悪性リンパ節は短径) として算出する

(2) 非標的病変 (Non-target lesion)

他の病変はすべて非標的病変として特定し、ベースラインで記録する。

治療中

2. 効果判定規準

(1) 標的病変の評価

- 4段階評価 (CR, PR, SD, PD)
- 定量評価
- 縮小率 (%) (図 2, 3)

$$= \left(1 - \frac{\text{治療後「腫瘍病変の長径和+悪性リンパ節の短径和」}}{\text{ベースライン「腫瘍病変の長径和+悪性リンパ節の短径和」}}\right) \times 100$$

$$= \left(1 - \frac{a+b+\dots}{A+B+\dots}\right) \times 100$$

1) Complete Response (CR): 完全奏効

- すべての標的病変の消失
- 病的リンパ節腫大は短径が 10 mm 未満に縮小

2) Partial Response (PR): 部分奏効

- ベースライン径和を基準
- 標的病変の径和が 30% 以上減少

3) Stable Disease (SD): 安定

- 試験中の最小径和を基準
- PR には縮小が不十分で、PD には増大が不十分

4) Progressive Disease (PD): 進行

- 試験中の最小径和を基準→ベースライン和が試験中の最小和の場合、これを最小径和とする
- 標的病変の径和が 20% 以上増加
- 絶対値も 5 mm 以上増加

<標的病変の評価に関する特別の注意>

1) リンパ節

- CR でも病変の「和」が 0 ではない場合がある

2) 「小さすぎて測定不能: too small to measure」となった標的病変

- 放射線科医の意見が“病変は消失した可能性あり”
→ 0 mm
- 放射線科医の意見が“実測値を出せる”
→ 実測値を記録
- 病変が残存していると考えられ、かすかに視認可能
→ 5 mm の既定値

3) 治療中に分裂または融合した病変

- 分裂
断片化した部分の最長径を標的病変の径和に加算
- 融合
分割不可能なら全体を最長径として標的病変の径和に加算

(2) 非標的病変の評価

- 3段階評価 (CR, Non-CR/Non-PD, PD)
- 定性評価

表1 測定可能病変を有する患者における総合効果

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価欠落	なし	PR
SD	Non-PD or 評価欠落	なし	SD
評価欠落	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

1) Complete Response (CR): 完全奏効

- 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
- かつ、リンパ節はすべて短径が10mm未満

2) Non-CR/Non-PD: 非CR/非PD

- 1つ以上の非標的病変の残存
- かつ/または、腫瘍マーカー値が施設基準値上限を超える

3) Progressive Disease (PD): 進行

- 既存の非標的病変の明らかな増悪

<非標的病変の増悪評価に関する特別の注意>

非標的病変に基づく「明らかな増悪」

1) 標的病変あり

標的病変がSDやPRでも、治療を中止するのに十分値するような、非標的病変の著しい増悪

2) 標的病変なし

客観的規準の設定は不可能であることから、増悪は顕著なものでなければならない。プロトコル記載例としては「治療の変更を要するに十分な」など

(3) 新病変

新規悪性病変の出現は増悪を示す

(注) 新病変は1つの出現でもあればPDとなる。

1) ベースラインで撮像範囲外の病変

観察期間の検査で病変が特定された場合

→新病変とみなされ増悪

2) 真に新病変か明確ではない

→治療および観察期間評価を継続

→その結果、真に新病変と判断

→最初の撮像の日付をもって増悪とする

3) FDG-PET

- 増悪の評価においてCT検査を補完するために、FDG-PET検査を併用する場合がある
- FDG-PET検査「陽性」病変とは、減弱補正画像において周囲組織の2倍を超えるFDG集積を有する病変を意味する

表2 測定不能(したがって非標的)病変のみを有する患者における総合効果

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
評価欠落	なし	NE
明らかなPD	問わない	PD
問わない	あり	PD

3)-1. 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

- ベースラインでのFDG-PET陰性、観察期間のFDG-PET陽性
→PD

3)-2. 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

- 観察期間のFDG-PET陽性、CTで新病変と確認
→PD
- 観察期間のFDG-PET陽性、CTで新病変と確認されない
→さらなる経過CTにて新病変と確認できない
→Non-PD

3. 時点効果 (Time point response)

- 時点効果 (=総合効果: Overall Response) の判定は、プロトコルで定められた時点で行われる

(1) 表1

- ベースラインで測定可能病変を有する患者について、各時点での総合効果の状態を算出してまとめたもの

(2) 表2

- 患者が測定不能(したがって非標的)病変のみを有する場合
- 腫瘍の増悪(無増悪期間または増悪率)がプライマリエンドポイントである試験で、測定不能病変のみを有する患者も適格とする場合に該当

(3) NE=inevaluable: 評価不能

- 画像診断/測定が全く行われなかった時点
- 一部の病変測定のみが行われた時点

治療後

4. 最良総合効果 (Best Overall Response): 全時点

- 確定(5.)のための要件をすべて考慮にいたした上で、試験治療開始から治療終了までの間に記録された最良の効果を指す

- 患者に関する全データが得られた時点で、最良総合効果が判定される

5. 確定

(1) PR および CR の確定

- ① 効果がプライマリーエンドポイント
 - ② 非無作為化試験
- 1) 上記の2条件を満たす場合、CR または PR の確定が必要とされる
 - 次の時点（通常は4週間後）においてそれぞれの規準が満たされた場合のみ、最良総合効果をCR または PR と判定
 - 2) 上記2条件を1つでも満たさない場合、CR または PR の確定は不必要
 - 最良総合効果は、全時点を通しての最良効果（たとえば、最初の評価ではSD、2回目の評価ではPR、最終評価ではPDであった患者の場合、最良総合効果はPR）

(2) SD の確定

- 試験プロトコルで定義されている最短の間隔（通常は、6～8週間以上）をおいた時点で、試験登録後に1回以上SDの規準を満たしていなくてはならない
- SDの確定は常に必要

<効果判定に関する特別の注意>

- 1) リンパ節
 - 「正常」の大きさ（10 mm 未満）まで縮小した場合でも、測定値を報告
 - CRにおいては、症例報告書（CRF）に記載された総和が「0」にはならない場合あり
- 2) 欠落したデータ/欠落した評価
 - 扱い方をプロトコルで言及すべき
- 3) 残存病変と正常組織の区別が困難な場合
 - CRと確定する前に以下が推奨される
 - 残存病変の穿刺吸引細胞診もしくは生検
 - 残存病変が放射線画像において線維症または瘢痕の場合は、生検と同様の方法でFDG-PETを使用可能
- 4) 増悪の所見が不明確な場合
 - 次に予定された評価まで治療を継続
 - 次の評価において増悪が確定
 - 増悪判定日は先に増悪が疑われた日にすべき

その他

6. 奏効期間

(1) 全奏効期間

CR/PRの規準が最初に満たされた時点から、再発または増悪が客観的に確認された最初の日までの期間

(2) 安定期間

治療開始（無作為化試験の場合、無作為化の実施日）から増悪の規準が満たされた期間

7. 腫瘍再評価の頻度

- プロトコル毎に決定し、治療の種類や予定に合わせる（ベースラインで評価する部位および評価の反復頻度について明記）
- 通常は各評価において全ての標的病変および非標的病変を評価するが、一部の非標的病変がより低い頻度で評価される例外もある
- PFSなどのイベント発生までの期間がプライマリーエンドポイントである場合、プロトコル毎に定められた再評価を決まった手順で行う（特に無作為化比較試験では予定された評価は計画表に記された通りに実施すべきで、評価の時期が治療群間で片寄ることがないように注意する）

8. 無増悪生存期間/無増悪率

(1) 第Ⅱ相試験

無増悪生存期間/無増悪率がエンドポイントの場合、無作為化試験が最適

(2) 第Ⅲ相試験

進行がんに対する第Ⅲ相試験で、下記試験が増加

- 無増悪生存期間または無増悪期間を評価する試験
- 測定可能病変を有する患者および測定不能病変のみを有する患者の双方の登録を許容する試験（①非標的病変における“明らかな増悪”の所見を明示、②盲検化された中央判定、が必要）

9. 効果および増悪に関する独立した審査⁹⁾

客観的な腫瘍縮小効果（CR+PR）がプライマリーエンドポイントである試験において、特に奏効患者の結果に基づき薬剤開発の重要な決定が下されるような場合には、すべての効果が試験から独立した専門家により審査されることが推奨される。

おわりに

改訂 RECIST 論文には本稿で取り上げた内容以外にも、放射線画像診断に関する仕様の記載がみられる。

Eur J Cancer に同時掲載された関連論文も含めると、改訂 RECIST の内容は多岐にわたる^{8,10-13)}。

本稿の訳語は“RECIST 日本語訳 渡辺班版”に従った。渡辺班（厚生労働省がん研究助成金 計画研究班 20-15「画像によるがんの診断、治療法選択、治療効果判定に関する研究」）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（RECIST 日本語訳、DICOM: Digital Imaging and Communication in Medicine 取扱いシステム開発、効果判定支援ソフト開発、各分担研究）を行い、多施設共同研究試験を含めた臨床試験の質の向上をめざしている。

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) にて“JCOG 画像中央判定ポリシー”が作成されている。現在の‘RECIST 日本語訳 JCOG 版’¹⁴⁾ は version 1.0 対応である。version 1.1 に対応した新しい‘RECIST 日本語訳 JCOG 版’は、平成 21 年度内の完成を目標に作業中である。

また各癌種の取扱い規約¹⁵⁾ 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¹⁶⁾ も RECIST version 1.1 に準拠した改訂が必要になるとと思われる。日本肺癌学会では肺癌取扱い規約委員会（治療効果判定規準委員会）にて RECIST version 1.1 に対応した改訂に着手している。

文 献

- 1) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000.
- 2) Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H, *et al*: Tumor response to chemotherapy: The validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci* 94: 1015-1020, 2003.
- 3) Eisenhauer EA, P. Therasse P, Bogaerts J, *et al*: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247, 2009.
- 4) WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Offset Publication, No. 48, World Health Organization, Geneva (Switzerland), 1979.
- 5) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, *et al*: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8: 1277-1280, 1990.
- 6) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, *et al*: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25: 579-586, 2007.
- 7) Watanabe H, Kunitoh H, Yamamoto S, *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.
- 8) Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, *et al*: Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer* 45: 261-267, 2009.
- 9) Ford R, Schwartz L, Dancey J, *et al*: Lessons learned from independent central review. *Eur J Cancer* 45: 268-274, 2009.
- 10) Bogaerts J, Ford R, Sargent D, *et al*: Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 45: 248-260, 2009.
- 11) Dancey JE, Dodd LE, Ford R, *et al*: Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *Eur J Cancer* 45: 281-289, 2009.
- 12) Sargent D, Rubinstein L, Schwartz L, *et al*: Validation of novel imaging methodologies for use as cancer clinical trials end-points. *Eur J Cancer* 45: 290-299, 2009.
- 13) Moskowitz CS, Jia X, Schwartz LH, *et al*: A simulation study to evaluate the impact of the number of lesions measured on response assessment. *Eur J Cancer* 45: 300-310, 2009.
- 14) 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 版一. Excerpta Medica, Japan/Elsevier Science, 2002.
- 15) 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, 金原出版, 東京, 2003, pp157-166.
- 16) 固形がん化学療法 of 直接効果判定基準. 日癌治療会誌 21: 929-942, 1986.

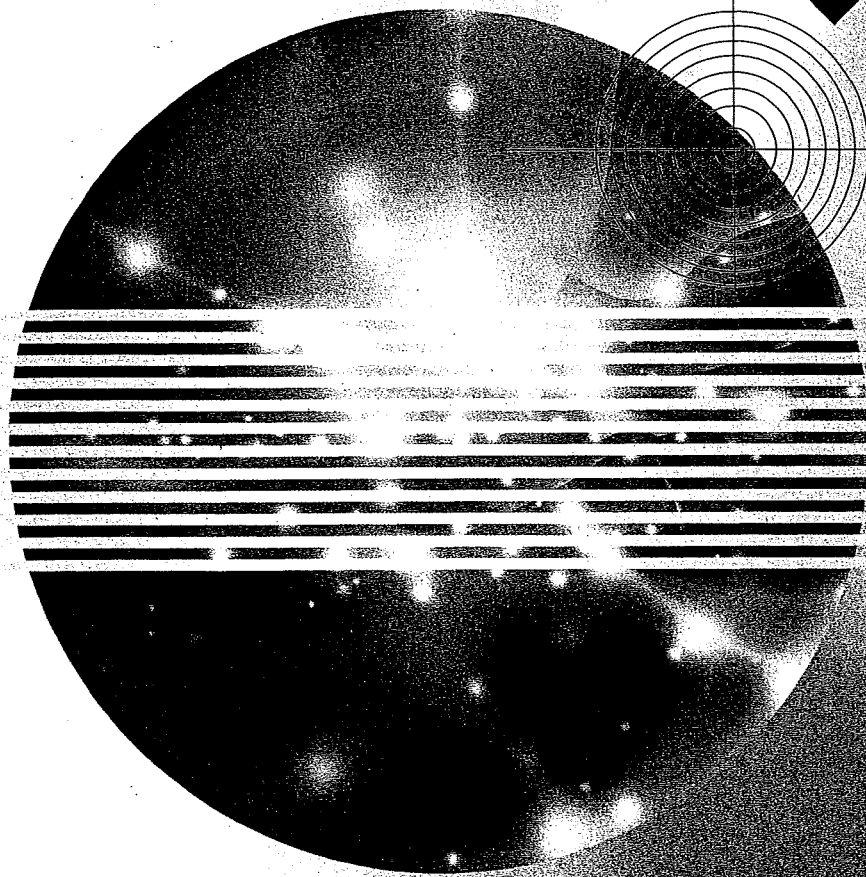
新臨床腫瘍学

がん薬物療法専門医のために

日本臨床腫瘍学会

[編集]

改訂
第2版



南江堂

⑧ BCR/ABL 阻害薬, c-KIT 阻害薬	皇 清彦	344
⑨ mTOR 阻害薬	田村研治	347
⑩ その他のシグナル伝達系阻害薬	土井俊彦	350
2) 血管新生阻害薬・多標的阻害薬	向原 徹	355
3) 抗体薬		361
⑪ 総論	飛内賢正	361
⑫ 細胞表面抗原に対する抗体薬	飛内賢正	364
⑬ 上皮成長因子受容体に対する抗体薬	大津 敦	370
⑭ trastuzumab	勝俣範之	374
⑮ bevacizumab	清田尚臣	378
4) プロテアソーム阻害薬	堀田知光	383
5) エピジェネティクス標的薬	富田章裕	386
6) その他の分子標的治療薬	藤阪保仁	391
⑯ 新しい治療戦略		395
1) 遺伝子治療, アンチセンス, RNAi	瀧本理修	395
2) がん免疫療法	平家勇司	399

Ⅲ. Practice of Oncology

403

⑰ 抗がん薬の投与方法		404
1) ポートの留置・管理	稲葉吉隆	404
2) 胸腔内ならびに Ommaya reservoir を介した薬物療法	田村和夫	408
3) 腹腔内薬物療法	藤原恵一	412
⑱ 頭頸部がん	田原 信	416
⑲ 肺がん		427
1) 小細胞がん	大江裕一郎	427
2) 非小細胞がん	武田晃司・多田弘人	434
⑳ 中皮腫	中野孝司	447
㉑ 縦隔腫瘍	関根郁夫	452
㉒ 乳がん	清水千佳子	457
㉓ 食道がん	加藤 健	471
㉔ 胃がん	山口研成	483
㉕ 結腸・直腸がん, 肛門がん	吉野孝之	495
㉖ 消化管間質腫瘍	小松嘉人	510
㉗ 原発性肝がん	古瀬純司	518
① 肝細胞がん		519
② 肝内胆管がん		525
㉘ 膵がん	朴 成和	528
㉙ 胆道系がん	奥坂拓志	535
㉚ 腎細胞がん	富田善彦	542

19

抗がん薬の投与方法

1 ポートの留置・管理

1. 皮下埋め込み型ポート

必要時に体外から皮膚を介して穿刺し、薬剤などを注入あるいは体腔液を回収するための器具をポートまたはリザーバーと呼び、目的部位(血管内や腹腔内など)に挿入されたカテーテルと接続して皮下に埋め込み使用される。

2. 中心静脈ポート

中心静脈ポート設置の適応は、中心静脈栄養と悪性腫瘍患者における抗がん薬や鎮痛薬などの静脈内持続注入とされている。

中心静脈カテーテルを完全皮下埋め込み型にすることで、中心静脈への薬剤投与が安全で簡便なものとなり、中心静脈カテーテルの留置に伴う患者のQOLの低下を防ぐことができる。中心静脈ポートを利用することにより薬剤投与は計画的・継続的に施行可能となり、持続投与や頻回投与を含む外来薬物療法や在宅療養における中心静脈栄養が容易となる。とくに大腸がんに対する薬物療法において、FOLFOX療法やFOLFIRI療法が標準療法として導入され、これらには5-FUの持続静注が含まれるため、外来ベースで運用するには中心静脈ポートと携帯用注入ポンプの使用が必須となる。

ただし、カテーテル・ポートシステムは異物を体内に留置することとなるため、感染、血栓形成、皮膚障害、薬液漏出、器具の破損などが生じるこ

とがあり、不適切な使用や対応が重大な問題に発展し得るものであることに留意すべきである。重篤な出血傾向・血液凝固異常、刺入血管閉塞などは設置そのものが禁忌となる。

3. 器具の選択

ポートの基本構造は留置カテーテルとの接続部(コネクター)、内室(チャンバー)、天井隔壁(セプタム)により構成され、シリコン製のセプタムを経皮的に穿刺することでチャンバーを介してカテーテルと通じることとなる。ポートの大きさ・形状は、留置(埋設)部位、体型、皮下脂肪の状況などにより、ポートの安定性と穿刺しやすさも考慮して選択される。

ポートと接続して中心静脈内に留置されるカテーテルには、カテーテル先端がそのまま開口しているタイプとスリット状の特殊弁となって開口するタイプ[グローションカテーテル(先端盲端・側面スリット)：パード/メデイコン、オルカカテーテル(先端スリット)：バイオラックス/住友ベークライト]があり、使用カテーテルがどのタイプなのか周知しておく必要がある。先端開口タイプでは通常の中静脈カテーテルと同様に、薬液注入終了時には、血液の逆流による閉塞を防止するために、ヘパリン加生理食塩水または生理食塩水を充填する必要がある。特殊弁となっているタイプは薬液注入時のみ開口し、血液逆流はしないようになっているので、あえてヘパリン加生理食塩水を充填する必要はないとされている。

4. 中心静脈ポート設置（埋め込み）位置の選択

通常、中心静脈カテーテルを挿入できる部位であればポートの設置はおおむね可能であるため、カテーテル刺入血管として腋窩～鎖骨下静脈が選択されることが多いが、内頸静脈、前腕静脈、上腕静脈、大腿静脈なども用いられる。ただし、ポートが接続されて皮下に埋め込まれるため、解剖学的にポートの安定性がよく、患者の動きや生活に支障をきたさない部位が考慮されるべきである。自己管理の面から、右利きの患者の場合は、左鎖骨下や左上肢にポートを設置することを推奨している施設もある。

鎖骨下にポートを留置する場合は、鎖骨下静脈のピンチオフエリアと呼ばれる第1肋骨と鎖骨が交差する部位を介しての穿刺は避け、それより外側の腋窩静脈領域での穿刺が推奨される。カテーテルピンチオフとは、鎖骨下静脈に刺入されたカテーテルが第1肋骨と鎖骨に挟み込まれてカテーテルの閉塞や損傷をきたす現象で、鎖骨下静脈から挿入されたカテーテルに特有の合併症である。

5. 中心静脈ポート設置方法

カテーテルの挿入方法は、基本的には通常、中心静脈カテーテルの挿入法と同様であるが、従来の解剖学的指標をもとに画像を用いずに穿刺する方法やX線透視のみで穿刺する方法よりは、造影透視や超音波を用いて静脈を確認しながら穿刺する方法が推奨される。静脈穿刺後は、ガイドワイヤを用いて透視下操作により確実に目的部位までカテーテルを挿入する。皮下トンネルを通したカテーテルとポートを接続して、適切な位置に作成した皮下ポケットに埋設する。はじめに皮下ポケットを作成して、その皮膚切開部から静脈を穿刺して皮下トンネルを通さない方法もある。

以下に造影透視を用いた設置方法を紹介する。造影透視が可能な血管造影室またはX線テレビ室にて、肘静脈より造影剤を数mL注入し、腋窩静

脈から鎖骨下静脈の走行と開存性(まれではあるが、腕頭静脈で閉塞している症例が経験される)を透視下に確認し、おおよその穿刺位置や皮膚切開部位を決定する。消毒、局所麻酔後、ポートの大きさに合わせて皮膚切開し、皮下ポケットを作成する。再度、肘静脈より造影剤を約10mL注入し、腋窩静脈から鎖骨下静脈の走行を透視下に確認しながら、皮切部より穿刺針を進めて静脈を穿刺する。第1肋骨の直上の腋窩静脈内側部を目標とする。静脈血の逆流を確認しガイドワイヤを上大静脈まで進め、カテーテルを上大静脈まで挿入する。留置用キットにシース付きダイレーターがある場合は利用する。カテーテル先端位置を調節し、カテーテルの手元側を皮下ポケットの位置に合わせて切断しポートと接続し、ノンコアリング針でポートを穿刺して生理食塩水でフラッシュして、カテーテル閉塞や損傷がないことを確認してから皮下に埋設する。

カテーテルの取り扱いやカテーテルとポートの接続法は個々の製品により異なるので、使用説明書により注意点を熟知しておく必要がある。

6. 外来薬物療法での使用方法

大腸がんに対するFOLFOX療法やFOLFIRI療法などの5-FU持続静注を含んだ薬物療法の実際について紹介する。外来担当医による当日の治療実施可能の判断のもとに薬物療法が開始される。ポート部皮膚面をアルコール綿で消毒し、生理食塩水または注射用蒸留水入りのシリンジと接続した24Gまたは22Gのノンコアリング針でポートを穿刺する。ポート中央のセプタム部をポート底に当たるまでゆっくりと穿刺し、生理食塩水または注射用蒸留水でポートからカテーテル内腔をフラッシュする。これによりポートシステムに異常がないことを確認し、薬液注入を開始する。ポートを穿刺する感覚、フラッシュする感覚を経験によりつかんでおくことが重要である。異常を感知した場合は、ポート設置医に連絡し造影などにより異常の有無を確認する。

5-FU持続静注はディスプレイの携帯用注入