

2. RANO 2.0

— 脳腫瘍治療効果判定規準の改訂について

Neuroradiology
Frontier 2024

特集

中枢神経の
画像診断最前線

木下 学 旭川医科大学脳神経外科学講座

神経膠腫は悪性脳腫瘍を代表する中枢神経腫瘍の総称であり、IDH変異や1p19q共欠失などの重要な分子遺伝学的発見を皮切りに、この10年でWHO診断基準に大規模改訂が施され、分子標的薬による新規治療法の導入が積極的に進められてきた。治験や臨床試験で新規薬剤の治療効果を正確に評価するためには、最も客観的で「硬い」エンドポイントとなる全生存期間だけでなく、全生存期間を短期間で代替できる指標が求められる。臨床経過が長期にわたる低悪性度腫瘍において、特にこのような指標が求められる。RECIST規準は、悪性腫瘍に対する標準的な治療効果判定規準として確立しているが¹⁾、脳腫瘍では臓器特性を考慮した治療効果判定が求められ、Levin規準が神経膠腫に対する最初の治療効果判定規準として報告された²⁾。その後、Macdonald規準で一定の方向性が定められ³⁾、Macdonald規準で採用された治療評価に対する考え方を中心に据えつつ、神経膠腫に対する近代的な治療効果判定規準としてResponse Assessment in Neuro-oncology (RANO) が2010年に提唱され、数多くの臨床試験で採用されてきた⁴⁾。その一方で、三次元撮像が脳腫瘍に対する実地臨床に広く普及し、脳腫瘍のMRI撮像法の標準化が提唱されたことに対応するため、RANO規準の改良と改訂が議論されてきた^{5)~7)}。

本稿では、まず脳腫瘍における治療効果判定規準の考え方を述べ、次に、2023年に正式に発表された改訂版RANO (RANO 2.0) について概説し⁸⁾、最後に、同判定規準が今後の脳腫瘍臨床試験に及ぼす影

響について考察する。

脳腫瘍における治療効果判定規準の考え方

第I相臨床試験では、対象疾患に対する試験治療の奏効率を主要評価項目に据えることが多い。悪性腫瘍に対する臨床試験であれば、試験治療が発揮する腫瘍の縮小効果を、客観的に評価することが求められる。脳腫瘍以外の悪性腫瘍は奏効率をRECIST規準などの画像評価に頼ることが多いが、神経膠腫では、画像上は腫瘍が増悪していなくても患者の神経症状が悪化したり、抗腫瘍薬を投与せずともステロイドの投与によって臨床症状が劇的に改善したりすることがあるため、試験治療の奏効率を放射線画像のみで評価することは難しい。このような問題は、主要評価項目を奏効率や無増悪生存期間に置く探索的な臨床試験となる第II相臨床試験にも当てはまり、適切な神経膠腫の増悪判定規準の開発が議論されてきた。Macdonald規準は、各種治療の奏効率判定規準と増悪判定規準にステロイドの投与量と神経学的状態を組み入れた点で画期的であった³⁾。試験治療の奏効率を正しく測ることは、有望な試験治療を適切に拾い上げ、無効な治療を棄却する上で必要不可欠であり、また、「硬い」エンドポイントである全生存期間を、無増悪生存期間を正確に反映する信頼性の高い代替指標とするために、増悪判定を正しく行うことが重要である⁹⁾ (図1)。

後者の重要性は、主要評価項目に無増悪生存期間がしばしば採用される第II相臨床試験で特に問題となる。

RANO時代の議論 — pseudoprogression について

テモゾロミド (TMZ) は、歴史上、初めて膠芽腫に有効な化学療法剤として報告され、以降、米国では膠芽腫に対する、本邦ではWHOグレード3神経膠腫を含めた悪性神経膠腫に対する標準治療薬となった。しかしながら一方で、TMZ併用化学放射線療法後しばらくして、「増悪」様の画像変化を呈する症例が一定数存在することが報告され、その取り扱いが議論されるようになった¹⁰⁾ (図2)。この現象はpseudoprogressionと命名され、病変の「真」の増悪ではなく、TMZ併用化学放射線療法による病変部の治療後変化であると解釈されるに至った。このような画像変化は、臨床試験で重要なエンドポイントである増悪日の決定に多大な影響を及ぼし、それまで標準的に使用されていたMacdonald規準を改訂する必要性があった。それに対応するため、欧米の研究者らは、可能なかぎり客観的でエビデンスに基づいた治療効果判定規準を求め、Macdonald規準を基本形としつつRANOを提唱した。RANO提唱者らは、Macdonald規準をどのように改訂すれば無増悪生存期間と全生存期間が最もよく相関するのかを緻密に解析し、①ベースライン画像を