

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌薬剤療法の効果判定の注意点

藪内英剛¹・神谷武志²・鷺山幸二²・山崎誘三²・
樋田知之²・松浦由布子²・石神康生²

Important Points to Consider When Evaluating the Response to Drug Therapy for Lung Cancer

Hidetake Yabuuchi¹; Takeshi Kamitani²; Koji Sagiyama²; Yuzo Yamasaki²; Tomoyuki Hida²; Yuko Matsuura²; Kosei Ishigami²

¹Department of Health Sciences, ²Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

ABSTRACT — Drug therapy for primary lung cancer, including molecular-targeted drugs and immune-check point inhibitors, has markedly progressed in the precision medicine era. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 have been used to determine the presence of progressive disease (PD); however, there are some drawbacks to performing such an evaluation based on the greatest diameter of the tumor alone. We herein review the limitations of the response evaluation using RECIST v1.1 and recent advances made in the early detection of the therapeutic effect and prediction of the prognosis using functional imaging modalities, such as fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT), dual-energy CT, perfusion CT, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. In addition, we describe the atypical response patterns after immunotherapy using anti-PD-1/PD-L1 agents.

(JLCC. 2020;60:942-950)

KEY WORDS — RECIST, Functional imaging, Immunotherapy, Beyond progression, Pseudoprogression

Corresponding author: Hidetake Yabuuchi.

要旨 — 肺癌の薬剤療法では個別化医療が進んでおり、遺伝子解析により薬剤の選択は細分化しているが、効果判定において画像診断は重要な役割を果たしている。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 は、簡便で客観性の高い判定方法として、一般臨床では特に進行 (progressive disease : PD) の判断根拠として、臨床試験では第三者による客観的評価として広く用いられているが、主に CT や MRI による腫瘍の最大径のみで判定されるため、様々な欠点を含んでいる。個別

化医療の時代では RECIST v1.1 による効果判定の限界も明らかになってきており、機能画像による効果判定や予後予測の研究が進んでいる。本稿では、RECIST v1.1 に基づいた効果判定の注意点や問題点、近年の機能画像による効果判定の知見、免疫チェックポイント阻害薬の効果判定の留意点を概説する。

索引用語 — RECIST, Functional imaging, Immunotherapy, Beyond progression, Pseudoprogression

I. RECIST v1.1 による薬剤療法の効果判定

RECIST v1.1 では、「臨床試験において使用されることを目的としており、臨床その治療を継続するかどうかの意思決定に用いられることを意図していない」として

いる。^{1,2} 肺癌取扱い規約 (第 8 版) の「RECIST ガイドラインを用いた胸部悪性腫瘍の治療効果判定の手引き」にも、「腫瘍専門医の多くは、日常診療で悪性腫瘍患者の経過観察のための画像検査による客観的な規準と、症状に基づく規準の双方に基づいて、治療継続の是非について

九州大学大学院医学研究院¹保健学部部門、²臨床放射線科学。

論文責任者：藪内英剛。

の意思決定を行っているが、本手引きは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いて、このような個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることを意図していない」と明記されている。³ しかしながら、一般には薬剤療法施行中の患者に対し、治療継続か変更かの判断に画像による判定が行われており、特に重要な癌の明らかな増悪（PD）の判定に RECIST v1.1 は使用されている。

RECIST v1.1 では、ベースライン評価に登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行い、登録後の治療開始前に画像検査を再検した場合は、最新の画像検査を使用する。治療前ベースライン評価の CT で、腫瘍病変とリンパ節病変は、測定可能病変、測定不能病変に分けられる。ベースライン評価で、2 個以上の測定可能病変を認める場合、すべての浸潤臓器を代表する合計で最大 5 個（各臓器 2 病変まで）を標的病変として選択する。標的病変は、最大径が測定可能な病変に基づいて選択され、すべての浸潤臓器を代表するものであるべきである。さらに、再現性をもった繰り返し測定が可能な病変でなければならない。標的病変となる腫瘍病変は 1 cm 以上（スライス厚 5 mm 以下）、リンパ節腫大は短径 1.5 cm 以上が対象で、短径 1 cm 以上 1.5 cm 未満のリンパ節腫大は、すべて非標的病変となる。胸腹部では通常 CT、脳転移では造影 MRI となるが、治療前後で同一の modality を使用して測定する。また、CT では肺野条件、縦隔条件も治療前後で同一の条件を用いる。多断面再構成による矢状断や冠状断での計測は、3 方向に等空間分解能（isovoxel data）の CT で同一条件での比較は許容される。^{1,2}

実際の読影では、各臓器の病変のサイズ測定を正確に行うことが重要で、原発巣、リンパ節病変、脳転移、骨転移（溶骨性で測定可能な場合）、肝転移、副腎転移くらいまでが標的病変となり得ると考えられ、すべての非リンパ節病変の長径とリンパ節病変の短径の和をベースライン径和として、治療後の標的病変径和との比較で治療効果判定を行い、最終的には非標的病変、新病変と合わせた総合判定になる。²

RECIST PD の基準として、標的病変の長径の計が 20% 以上かつ絶対値で 5 mm 以上の増大、1 個以上の新病変、非標的病変の明らかな進行、が含まれる。^{1,2} 主に標的病変の長径の計で評価するため、簡便で客観性の高い評価法であるが、以下のように複数の欠点も挙げられる。

II. RECIST v1.1 による治療効果判定の限界

①観察者間、観察者内変動

一方向のみの腫瘍径の手動計測であるため、計測の測定者間、測定者内変動が存在する。Oxnard らは、15 分以内に繰り返し CT を撮像した非小細胞肺癌 30 例の最大

径計測の観察者内変動を解析し、特に 3 cm 未満の病変の測定では 6% が誤って PD と判断されており、小さな病変の測定では注意が必要と報告している。⁴ また、Zhao らも放射線科医によるサイズ測定はコンピュータの測定に比べて観察者間、観察者内変動が大きく、特にサイズが小さい時に PD と過大評価すると報告している。⁵

②一方向のみのサイズ測定

球形でない不整形腫瘍では、長径のみの計測は短軸方向の縮小効果を反映していない可能性があり（Figure 1）、Hayes らは 8 週間後の腫瘍縮小率と予後の関係を RECIST v1.1 と volumetry で比較し、volumetryの方が全生存率を予測できたと報告している。⁶ また volumetry による腫瘍体積増加率が予後を反映するとの先行研究が複数見られる。⁷⁻⁹

③空洞性病変、part-solid nodule の測定

空洞化は細胞傷害性抗癌剤や血管新生阻害剤による壊死を反映し治療効果と考えられるが、RECIST v1.1 では充実部と空洞部を含めて測定するため空洞性変化が考慮されない（Figure 2）。また、中心部が充実性で辺縁にすりガラス影を有する part-solid nodule を測定する場合、通常は肺野条件で測定するため充実部とすりガラス影部がともに含まれるが、すりガラス影部は治療後の変化に乏しく、充実部が主に反応するため、治療効果を反映しない可能性がある。Lee らは、縦隔条件ですりガラス影や空洞部を除いた充実成分の長径を測定する基準を提唱しており、この基準で Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) で治療した非小細胞肺癌患者 75 例を判定した場合、RECIST 基準で判定した場合よりも予後と有意な相関を示したと報告している。¹⁰

④代謝、拡散、灌流などの機能情報を反映しない

RECIST v1.1 の作成時は主に細胞傷害性抗癌剤の効果判定を想定しており、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の効果判定を的確には評価できない欠点が指摘されている。^{11,12} 腫瘍型や薬剤を考慮しないサイズのみの一律の判定であり、機能・代謝情報の変化（代謝、細胞密度、灌流情報）を考慮していない。これまでの研究で、FDG-PET/CT、拡散強調 MRI、perfusion CT などの機能画像が、サイズ変化が現れる前の早期治療効果判定や予後予測に有用との報告が見られる。¹³⁻¹⁵

⑤分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬での効果判定

EGFR-TKI などの分子標的薬による治療を行う患者では、治療開始直後に著明に縮小し、その後治療継続でも緩徐に増大する傾向にあり、RECIST v1.1 では治療効果を反映しない可能性がある。日本肺癌学会の肺癌診療

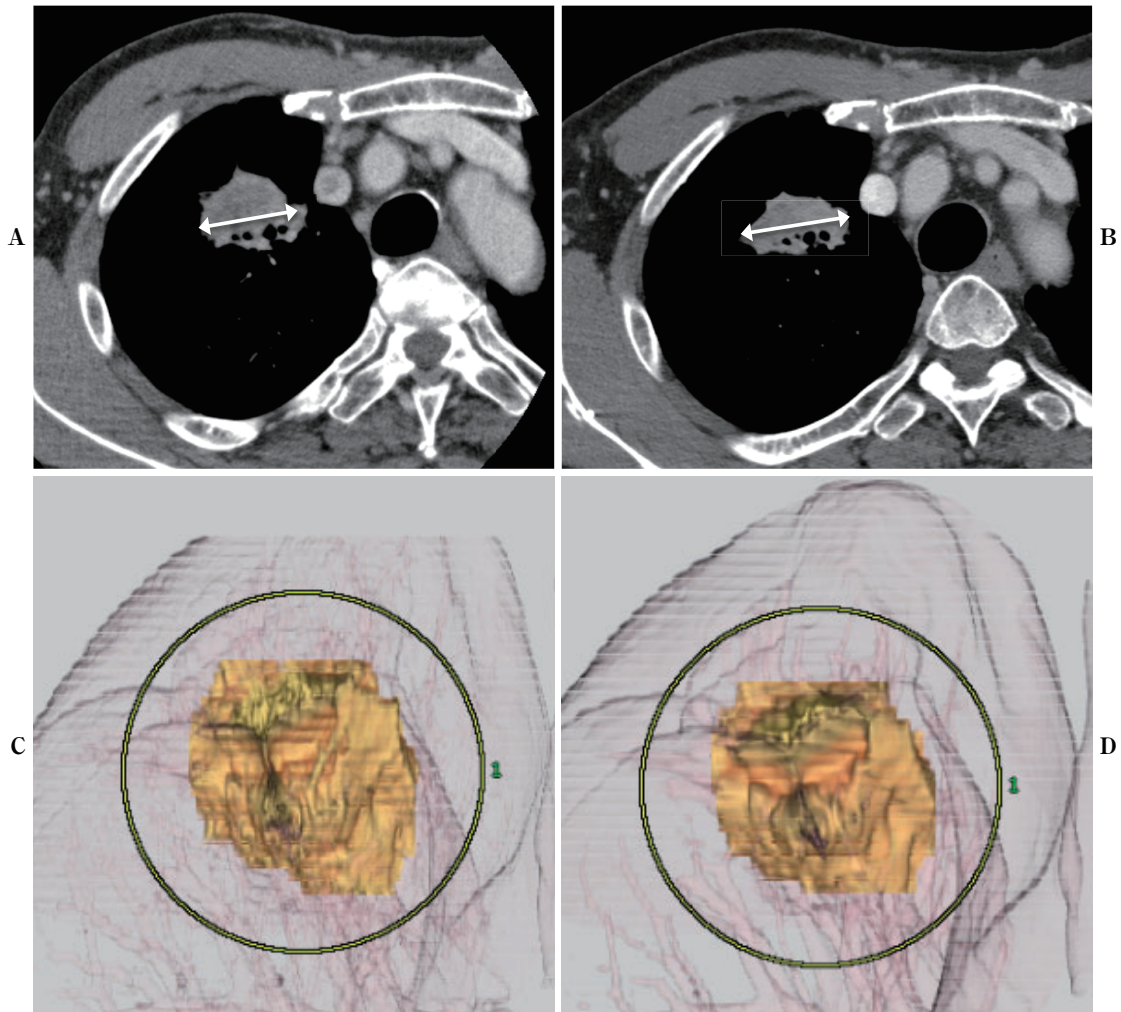


Figure 1. CT images from a 66-year-old man with lung cancer (adenocarcinoma, T2aN3M1b, stage IVA). (A) The CT image obtained before chemotherapy shows a heterogeneously enhanced mass in right upper lobe (longest diameter: 34 mm). (B) The CT image after 2 courses of chemotherapy (carboplatin and pemetrexed) shows no change of the tumor's longest diameter (34 mm). (C) Volumetry of the tumor before chemotherapy: 19,359 mm³. (D) Volumetry of the tumor after 2 courses of chemotherapy: 13,886 mm³; tumor reduction rate: 28%. This decrease in volumetry reflects a response to chemotherapy, although it was regarded as SD based on RECIST.

ガイドライン 2019 年版では、分子標的薬の治療においてドライバー遺伝子変異/転座陽性の非小細胞肺癌患者の一次治療にはそれぞれの遺伝子変異/転座を標的とするキナーゼ阻害剤単剤投与が推奨されており、RECIST PD の判定は必ずしも治療中止の根拠とはならず、EGFR-TKI による治療継続 (beyond progression) が適応と判断される場合がある。¹⁶ この場合、腫瘍は EGFR-TKI に対する感受性が残存していると考えられている。¹² Park らによる EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する初回 erlotinib 治療の第 II 相試験で、207 例中 171 例が RECIST PD と判定され、うち 93 例 (54%) が beyond PD で治療継続され、全生存期間は beyond PD 群で 33.6

か月に対し治療中止群で 22.5 か月と有意に予後を延長した。¹⁷ また、EGFR-TKI はほぼ全例に耐性が出現するので、EGFR-TKI 耐性獲得後に一定期間休薬して再開する (rechallenge) ことが予後改善に寄与しているとの報告も見られる。¹⁸ Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 阻害薬でも同様の報告が見られ、Oura は Crizotinib で治療された ALK 陽性非小細胞肺癌患者で RECIST PD を示した 194 例のうち、120 例に PD 後も Crizotinib 治療を継続し、中止した群よりも全生存期間が有意に良好な予後を示したと報告している (16.4 か月 vs 3.9 か月)。¹⁹

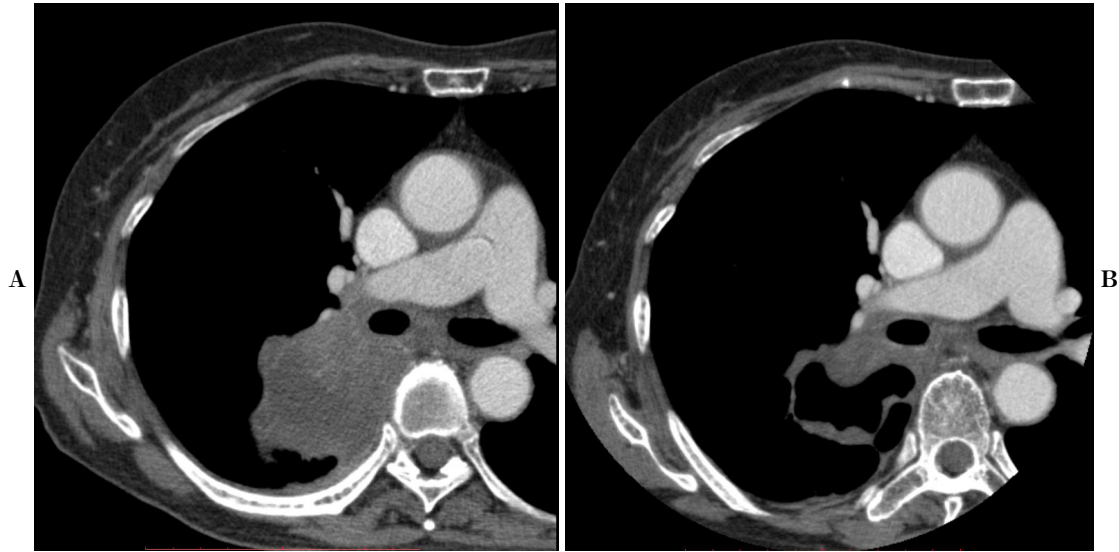


Figure 2. CT images from a 74-year-old woman with lung cancer (adenocarcinoma, T3N2M1a, stage IVA). She received carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab, and a partial response (PR) was achieved after 3 courses. (A) CT image obtained before chemotherapy shows a heterogeneously enhanced mass in right lower lobe (longest diameter: 66 mm). (B) The CT image after 2 courses shows a decrease in the tumor size (longest diameter: 56 mm). Reduction rate: 15%; considered SD based on RECIST. However, the central cavity formation was considered to indicate a good therapeutic effect.

III. Volumetry や機能画像による効果判定

①Volumetry

Multi-detector CT の出現により x, y, z 軸の 3 方向で等しい空間分解能を有する isovoxel data の収集が可能になり、また画像解析を行う 3D ワークステーションの進歩により、正確で再現性のある自動化した volumetry が可能となってきた。観察者内、観察者間変動が少なく、⁵ 薬剤療法後の変化を正確に定量評価できる。Volumetry の欠点は、胸壁や血管と近接している腫瘍では手動補正が必要な場合がある、計測に時間を要する、患者 positioning や呼吸相の影響を受ける、撮影条件（電圧、電流、スライス厚、再構成条件）の影響を受ける、segmentation software や観察者の入力に影響を受ける、などである。12 編の volumetry に関する研究のメタアナリシスでは、単一病変の最大径計測における相対測定誤差は、観察者間で 22.1~25.4%、観察者内で 16.1~17.8% であり、複数病変の腫瘍径の合計では観察者間で 19.2~19.5% で、観察者内では 9.8~13.1% であり、単一病変の腫瘍量の経時的変化の計測では、観察者間誤差は -31.3~30.3% であった。²⁰ また、volumetry による腫瘍体積増加率が予後を反映するとの先行研究が複数見られる。⁷⁻⁹

②Perfusion CT

造影剤の急速注入後に腫瘍部の撮影を短時間で繰り返して、ボクセルごとの時間濃度曲線から腫瘍への造影剤

の first-pass を捉えて腫瘍内の灌流情報を得る方法である。近年の CT 技術の進歩により、撮影時間の短縮や被曝線量の低減が可能となり、臨床応用が進んでいる。得られる灌流パラメータは計算アルゴリズムに依存するが、血液量、血流、平均通過時間、移行係数（毛細血管⇄間質）、permeability-surface area product などである。Perfusion CT を用いることで血管新生阻害薬や EGFR-TKI の治療効果が早期に検出できるとの報告が多数見られる。^{21,22} 筆者らは、first-line の化学療法を行った非小細胞肺癌 66 例の治療前に perfusion CT を施行し、腫瘍部の肺動脈灌流と気管支動脈灌流を計測し、bevacizumab 治療群において気管支動脈灌流は 2 コース後の腫瘍縮小率と相関し、全生存率と無再発生存率と相関したと報告した (Figure 3)。¹⁵ 特に血管新生阻害薬の bevacizumab では、病理学的、遺伝子バイオマーカーが報告されておらず、perfusion CT に画像バイオマーカーとしての役割が期待される。

③Dual-energy CT (DECT)

2 つの異なる X 線のエネルギー、一般的には 80 と 140 kVp などにより、組織間の X 線減衰の差を単一エネルギーの X 線よりも強調することによりヨードやカルシウムなど高吸収の物質弁別を行う。特に腫瘍内ヨード濃度の定量評価が可能で、血流の多寡を反映するため、化学療法後の治療効果判定に有用であるとの報告が見られる。1 回のみ撮影で画像情報が得られ、perfusion CT

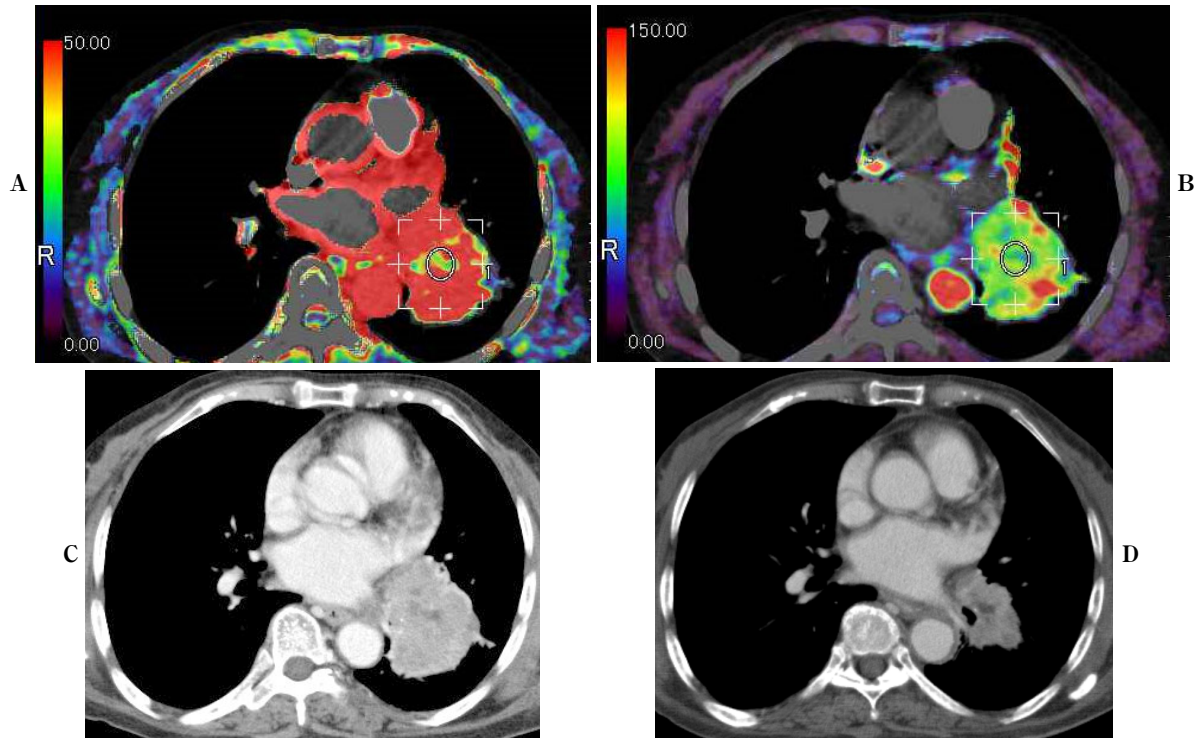


Figure 3. CT images from a 74-year-old woman with lung cancer (adenocarcinoma, T3N2M0, stage IIIB). She received carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab, and partial response was achieved after 2 courses. (A) Pretreatment perfusion CT scans show slightly high pulmonary arterial perfusion (46.2 ml/min/100 ml) and (B) high bronchial arterial perfusion (83.2 ml/min/100 ml). (C, D) CT images obtained (C) before and (D) after 2 courses of chemotherapy demonstrate a marked decrease in tumor size (maximal diameter, 65 mm to 40 mm; tumor reduction ratio, 38%).

と比べて造影剤の高速注入や頻回の撮影による被曝増加がなく、臨床で簡便に施行できる利点がある。Hongらは、治療前のDECTから得られるiodine濃度計測が進行肺腺癌の治療効果予測に有用で、治療無反応群(stable disease: SD/PD)で 1.33 ± 0.76 mg/mlに対して、治療反応群(complete response: CR/partial response: PR)で 1.81 ± 0.51 mg/mlと有意に高値を示し、多変量解析でEGFR遺伝子変異とiodine濃度が独立した予測因子であったとしている。²³ DECTの欠点として、肥満患者で画像ノイズが定量評価に影響する、DECTの機序がCTメーカーで異なり、CT機種間で得られるパラメータの標準化がなされていない、などの問題点が挙げられる。これらの欠点をクリアできると、簡便な検査法として期待される。

④FDG-PET/CT

FDG-PETは腫瘍の糖代謝を反映し、サイズのみでのRECIST判定の欠点を補うことができ、治療後早期により正確な効果判定におけるFDG-PETの有用性が早くから報告されている。2003年にWeberらが治療前と1コース後のSUVmaxの変化率を解析し、その後の

RECIST判定と強い相関を示し、予後とも有意な相関を示し、SUVmaxの60%低下が予後良好/不良群を区別するcutoffとして有用であったと報告している。¹³ これまでのFDG-PETによる肺癌の治療効果判定の多数の研究をもとに、WahlらはRECISTの欠点を補うFDG-PETの代謝情報を加味したPET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)を提唱している。²⁴

⑤拡散強調MRI

拡散強調像は水分子のランダムなブラウン運動を反映した画像であり、腫瘍の組織構築、細胞密度などを反映した画像となる。見かけの拡散係数 apparent diffusion coefficient (ADC)で定量評価を行い、ADC値が低いほど拡散が制限されている状態である。悪性腫瘍では正常組織よりも細部密度が高く、水分子の拡散が制限されており、ADC値が低値を示すが、薬剤療法が奏効し細胞密度が低下すると拡散制限が解除され、ADC値は上昇する(Figure 4)。筆者らの報告では、非小細胞肺癌28例に化学療法開始直前と1コース後に拡散強調MRIを施行し、1コース後の治療後早期のADC変化率と、2コース後のCT上の腫瘍縮小率に有意な相関を認めた。さらに、ADC

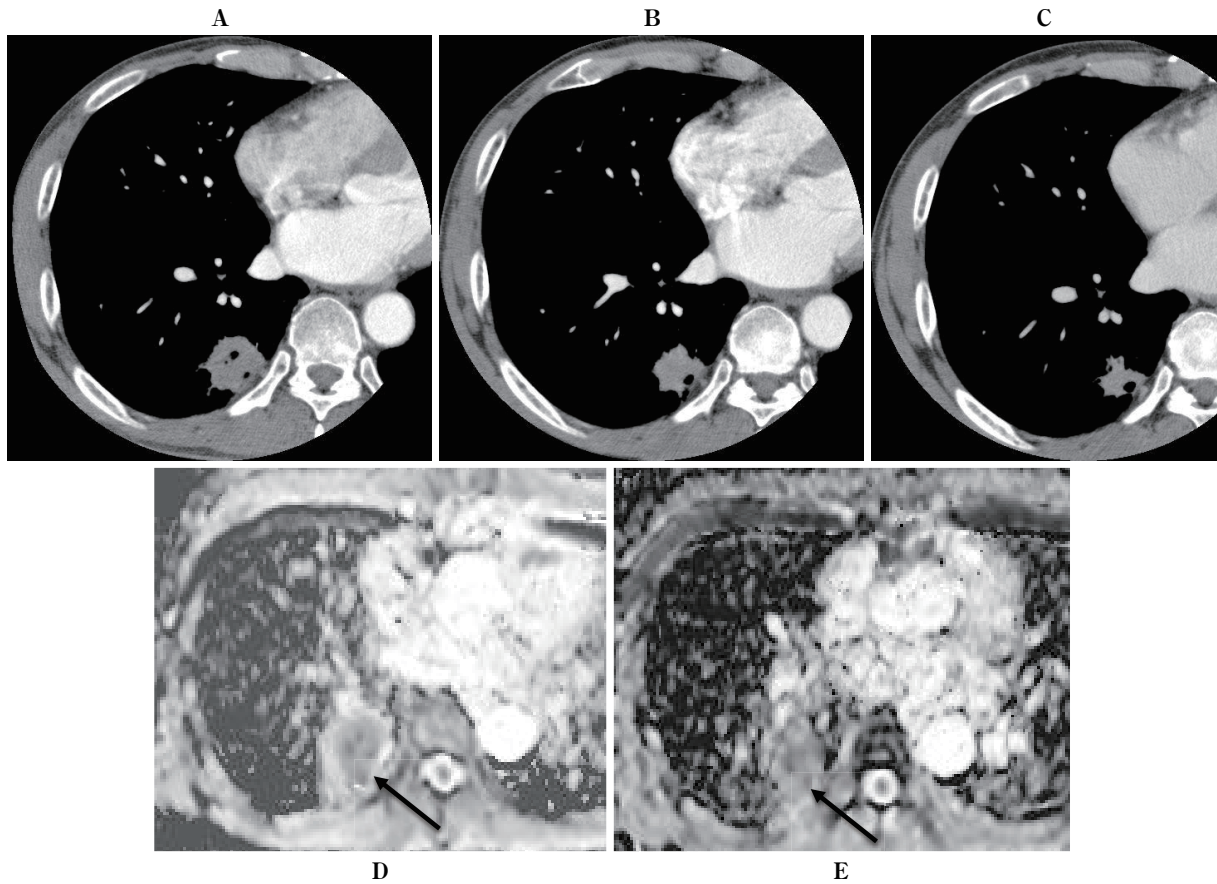


Figure 4. Transverse images from a 55-year-old man with lung cancer (adenocarcinoma, T4N2M0, stage IIIB). He received cisplatin and gemcitabine, and a PR was achieved after 2 courses. (A) CT image obtained before chemotherapy. (B) The CT image after 1 course shows a slight decrease in size (longest diameter: 36 to 32 mm) but SD (reduction rate 11%). (C) The CT image after 2 courses shows a marked decrease in the tumor size (longest diameter: 36 to 18 mm; reduction rate: 50%). ADC maps obtained (D) before and (E) after 1 course of chemotherapy indicate that the ADC of the lesion (arrows) increased from 0.99 to 1.48×10^{-3} mm²/sec after therapy.

上昇率の cutoff 26% で 2 群に分け、予後（無増悪生存期間、全生存期間）に有意差が認められた。¹⁴ 拡散強調 MRI は早期効果判定、予後予測に有用との報告が多いが、¹² 今後は静磁場強度、撮影シーケンス、呼吸同期法、心電図同期の有無、b-value の設定、ROI の設定、などの撮影法や評価法の標準化が必要である。

IV. 免疫チェックポイント阻害薬の効果判定における留意点

①Pseudoprogression（偽増悪）

非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療後に、一過性の腫瘍増大や新規病変出現後に縮小が得られる現象が見られることがあり、偽増悪(pseudoprogression)と呼ばれている (Figure 5)。免疫療法後に T リンパ球が活性化して腫瘍に集積し、一見腫瘍が増大して見える現象である。Nivolumab で治療された非小細胞

肺癌の 3.4~6.9% に見られ、²⁵ 良好な予後と相関する。²⁶ 若い患者に多く、おそらく免疫能の良好な反応性による。真の増悪と誤った判断をすると、有効な免疫チェックポイント阻害薬を他の薬剤に変更し予後を短縮してしまう可能性もある。臨床的には腫瘍の進行との鑑別が問題となるが、1 回だけの画像診断では確定的な診断が困難なことも多い。Pseudoprogression の時期は投与開始後 2~3 か月とされており、投与後 2~3 か月で CT を撮影し、症状増悪や腫瘍の持続的な増大があれば基本的に中止し、それ以外ではしばらく治療を継続する。

免疫チェックポイント阻害薬に適した RECIST の改良版として、immune-related response criteria (irRC)、²⁷ immune-related RECIST (irRECIST)、²⁸ immune RECIST (iRECIST)²⁹ などが提唱されており、複数回の CT 検査が必須となる。irRC 上の PD は、長径×短径の腫瘍量の最大縮小時と比較して 25% 以上の増大を 4 週以

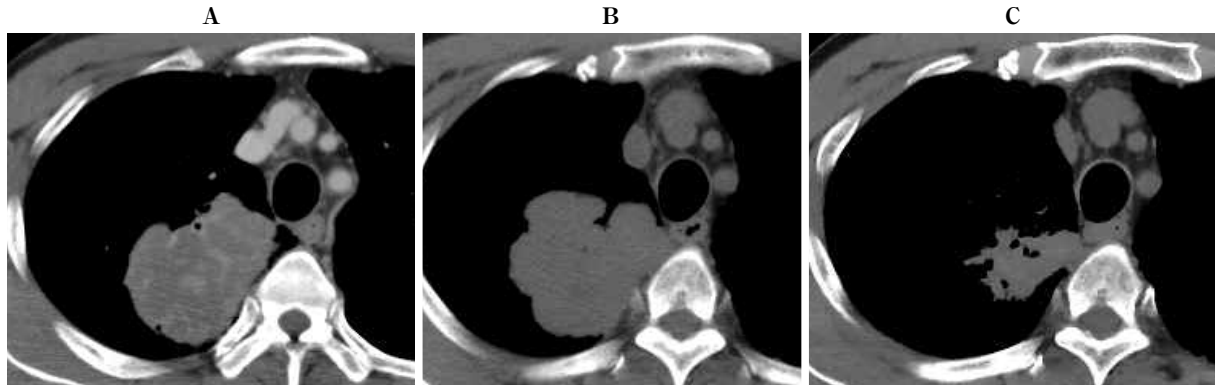


Figure 5. CT images from a 38-year-old man with lung cancer (adenocarcinoma, T3N0M1c, stage IVB). He received nivolumab, and a PR was achieved after 6 months. (A) A CT image obtained before immunotherapy shows a heterogeneously enhanced mass in the right lower lobe (longest diameter: 70 mm, shortest diameter: 35 mm). (B) A CT image after 3 months shows a slight increase in the shortest diameter (longest diameter: 68 mm, shortest diameter: 45 mm). (C) A CT image after 6 months shows a marked decrease in the size (longest diameter: 42 mm, shortest diameter: 20 mm), and PR was achieved (reduction rate: 38%).

上の間隔で撮影したCTで2回連続して認めると定義されている。irRECISTでは、RECIST PDの基準に加えて4週以上の間隔で撮影したCTで2回連続して認めることを必要としている。免疫チェックポイント阻害薬の治療効果判定に信頼できる臨床的あるいは生物学的なマーカーは存在しないので、画像による判定が重要になる。

②Hyperprogressive disease (HPD)

免疫チェックポイント阻害薬の治療中に見られる非典型的な反応の1つがHPDである。腫瘍の急速な増大と臨床症状の増悪をきたすことがあり、Champiatらは「治療前と治療後8週の間でRECIST上の腫瘍増大率が2倍以上を示したもの」と定義しており、約10%に起こる。³⁰ 治療前の腫瘍サイズ、腫瘍組織型、免疫療法の種類、過去の治療とは関連がないと報告されているが、高齢者に多く予後不良を示す所見である。³⁰ 機序は不明であるが、抗PD-1/PD-L1抗体薬がMDM2遺伝子を増幅させ、癌抑制遺伝子p53を不活性化させると推測されている。³⁰ HPDとpseudoprogressionの鑑別には、経時的なCTによる腫瘍体積変化の評価および生検が必要である。

③Dissociated response

抗PD-1、抗PD-L1製剤で治療した非小細胞肺癌患者に見られる非典型的な免疫関連の反応の1つで、臓器間で乖離した反応を示す場合を指す。Pseudoprogressionとともに、予後良好を示唆すると報告されている。従来のRECIST v1.1で拾い上げることのない判定であり、この評価にはCT画像の詳細な分析が必要となるため、dissociated responseに関する報告は非常に少ないが、Tazdaitらは、抗PD-1、抗PD-L1製剤で治療した非小細

胞肺癌患者160例中12例(7.5%)がdissociated responseを示したとしており、臓器間で比較すると副腎転移の治療反応性が原発巣よりも良好であったと報告している。³¹ Nishinoらも、nivolumabで治療した非小細胞肺癌患者56例の標的病変128のうち、副腎とリンパ節病変の治療反応性が良好で、肝転移は不良であったと報告している。³²

V. まとめ

肺癌の薬物療法後の治療効果判定の注意点について、RECIST v1.1を用いる場合の留意点、RECIST v1.1の限界、機能画像による早期判定・予後予測の最近の知見、免疫チェックポイント阻害薬の治療後の非特異的反応について概説した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
2. 厚生労働省がん研究助成金計画研究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」班、指定研究20指-6「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班、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) 改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版 ver. 1.0. 2010:3-27.
3. RECISTガイドラインを用いた胸部悪性腫瘍の治療効果判定の手引き. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 第8版. 金原出版; 2017:163-174.

4. Oxnard GR, Zhao B, Sima CS, Ginsberg MS, James LP, Lefkowitz RA, et al. Variability of lung tumor measurements on repeat computed tomography scans taken within 15 minutes. *J Clin Oncol*. 2011;29:3114-3119.
5. Zhao B, James LP, Moskowitz CS, Guo P, Ginsberg MS, Lefkowitz RA, et al. Evaluating variability in tumor measurements from same-day repeat CT scans of patients with non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2009;252:263-272.
6. Hayes SA, Pietanza MC, O'Driscoll D, Zheng J, Moskowitz CS, Kris MG, et al. Comparison of CT volumetric measurement with RECIST response in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2016;85:524-533.
7. Gomez-Roca C, Koscielny S, Ribrag V, Dromain C, Marzouk I, Bidault F, et al. Tumour growth rates and RECIST criteria in early drug development. *Eur J Cancer*. 2011;47:2512-2516.
8. Levy A, Hollebecque A, Ferte C, Koscielny S, Fernandez M, Soria JC, et al. Tumor assessment criteria in phase I trials: beyond RECIST. *J Clin Oncol*. 2013;31:395.
9. Nishino M, Dahlberg SE, Cardarella S, Jackman DM, Rabin MS, Ramaiya NH, et al. Volumetric tumor growth in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations during EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy: developing criteria to continue therapy beyond RECIST progression. *Cancer*. 2013;119:3761-3768.
10. Lee HY, Lee KS, Ahn MJ, Hwang HS, Lee JW, Park K, et al. New CT response criteria in non-small cell lung cancer: proposal and application in EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer*. 2011;73:63-69.
11. Henzler T, Goldstraw P, Wenz F, Pirker R, Weder W, Apfaltrer P, et al. Perspectives of novel imaging techniques for staging, therapy response assessment, and monitoring of surveillance in lung cancer: summary of the Dresden 2013 Post WCLC-IASLC State-of-the-Art Imaging Workshop. *J Thorac Oncol*. 2015;10:237-249.
12. Nishino M, Cardarella S, Dahlberg SE, Jackman DM, Ramaiya NH, Hatabu H, et al. Radiographic assessment and therapeutic decisions at RECIST progression in EGFR-mutant NSCLC treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer*. 2013;79:283-288.
13. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, Tyndale-Hines L, Link T, Peschel C, et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol*. 2003;21:2651-2657.
14. Yabuuchi H, Hatakenaka M, Takayama K, Matsuo Y, Sunami S, Kamitani T, et al. Non-small cell lung cancer: detection of early response to chemotherapy by using contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2011;261:598-604.
15. Yabuuchi H, Kawanami S, Iwama E, Okamoto I, Kamitani T, Sagiyama K, et al. Prediction of therapeutic effect of chemotherapy for NSCLC using dual-input perfusion CT analysis: comparison among Bevacizumab treatment, two-agent platinum-based therapy without Bevacizumab, and other non-Bevacizumab treatment groups. *Radiology*. 2018;286:685-695.
16. II. 非小細胞肺癌 (NSCLC) 7. IV 期非小細胞肺癌. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2019 年版. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2019/1/2/190102070100.html>
17. Park K, Yu CJ, Kim SW, Lin MC, Sriuranpong V, Tsai CM, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the ASPIRATION Study. *JAMA Oncol*. 2016;2:305-312.
18. Otsuka K, Hata A, Takeshita J, Okuda C, Kaji R, Masago K, et al. EGFR-TKI rechallenge with bevacizumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76:835-841.
19. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol*. 2014;25:415-422.
20. Yoon SH, Kim KW, Goo JM, Kim DW, Hahn S. Observer variability in RECIST-based tumour burden measurements: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016;53:5-15.
21. Fraioli F, Anzidei M, Zaccagna F, Mennini ML, Serra G, Gori B, et al. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: initial experience. *Radiology*. 2011;259:574-582.
22. Tacelli N, Santangelo T, Scherpereel A, Duhamel A, Deken V, Klotz E, et al. Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy. *Eur Radiol*. 2013;23:2127-2136.
23. Hong SR, Hur J, Moon YW, Han K, Chang S, Kim JY, et al. Predictive factors for treatment response using dual-energy computed tomography in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2018;101:118-123.
24. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 (Suppl 1):122S-150S.
25. Park HJ, Kim KW, Pyo J, Suh CH, Yoon S, Hatabu H, et al. Incidence of pseudoprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2020;297:87-96.
26. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016;34:1510-1517.
27. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7412-7420.
28. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*. 2013;19:3936-3943.
29. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz

- LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18:e143-e152.
30. Champiat S, Derle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017; 23:1920-1928.
31. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer.* 2018;88:38-47.
32. Nishino M, Ramaiya NH, Chambers ES, Adeni AE, Hatabu H, Jänne PA, et al. Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients. *J Immunother Cancer.* 2016;4:84.