

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07758

研究課題名（和文）マルチモダリティイメージングと機械学習による頭頸部癌の新たな節外浸潤診断法の開発

研究課題名（英文）Diagnosis of extra nodal extension based on multimodality imaging and machine learning in patients with head and neck cancer.

研究代表者

東家 亮（Toya, Ryo）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・准教授

研究者番号：60452893

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：頭頸部癌94例のFDG-PET/CT画像で得られたSUVmaxの診断能を評価した。リンパ節領域のSUVmaxを計測し、病理組織と比較した。ROC解析では、AUCは0.913であった。SUVmaxのカットオフ値を3.0に設定したときの診断能は感度が81.1%、特異度が94.3%、正診度が93.1%であった。カットオフ値設定による診断の有用性が示唆された。また、ボクセルサイズがSUVに及ぼす影響をファントム実験にて評価した。3種類のボクセルサイズの画像で球のSUVmaxを測定した。3種類の条件ではSUVmaxが有意に異なっていた。分解能に応じてカットオフ値を設定する必要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部腫瘍において、節外浸潤は予後不良因子であるとされ、その有無は治療方針決定に大きな影響を及ぼす。放射線治療の治療計画においても臨床標的体積の決定に必要な情報である。このため節外浸潤の診断は臨床的に非常に重要であるが、これまで診断能が高い方法は報告されていなかった。本研究によって節外浸潤の診断が非常に高い精度をもって可能になることが示唆された。また、近年導入が進んでいる高分解能PET/CT装置の導入における問題点についても新たな知見が得られ、今後更なる研究の発展が期待できるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the diagnostic value of FDG-PET/CT for the identification of ENE in HNSCC patients. We recorded SUVmax and compared the results with pathologic findings of 94 HNSCC patients. An ROC curve analysis for SUVmax showed an AUC value of 0.913. A SUVmax cut-off of 3.0 achieved diagnostic performance for identifying ENE with sensitivity, specificity, and accuracy of 81.1%, 94.3% and 93.1%, respectively. We found that SUVmax cut-off of 3.0 provides appropriate diagnostic value in identifying ENE. Additionally, we evaluated the influence of spatial resolution on SUV based on phantom study. The images were reconstructed using three isotropic voxel sizes. Differences in the SUVmax were significant between the three voxel sizes ($p < 0.001$). We found that spatial resolution influences on SUV, therefore, SUVmax cut-off should be defined based on spatial resolution.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 頭頸部腫瘍 リンパ節転移 節外浸潤 機械学習

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌には手術療法、放射線治療、化学療法を組み合わせた集学的治療が有用とされている。扁平上皮癌が多く、放射線感受性が高いため、嚥下や発声などの形態や機能温存といった放射線治療のメリットが特に生きる領域である。頭頸部癌に対する病期分類は UICC の TNM 分類第 8 版への改訂に伴って大きく変更された。N 分類 (リンパ節) に関しては、これまで記載がなかった節外浸潤を伴う転移リンパ節を有する症例が c 分類 (臨床分類) p 分類 (病理学的分類) のいずれも N3b へ分類されるようになった。

従来、進行癌を中心とした手術症例において、節外浸潤症例は予後不良因子であるとされ、術後化学放射線治療の絶対的適応であるとされてきた。これまでは手術後の病理学的評価による節外浸潤の有無のみが治療方針 (術後化学放射線治療を行うか否か) に影響を及ぼしていた。しかし、UICC の TNM 分類改訂に加えて、放射線治療症例においても、節外浸潤を伴うリンパ節の周囲は節外浸潤伴わないリンパ節に比べて、顕微鏡レベルの広がりを考慮してより大きな標的体積を設定することが、病理学的な検討を根拠に推奨されるようになった (1,2)。今後は病理学的病期分類のみならず、手術療法や (化学) 放射線治療の治療前評価においても臨床的病期分類を行うために、リンパ節転移の有無に加えて節外浸潤の有無を診断する必要が生じる。更に、放射線治療症例においては標的体積決定のために、節外浸潤部の有無だけでなく節外浸潤の局在も診断する必要が生じる。

頭頸部腫瘍に対する治療前の評価として、従来は視触診による理学所見と CT、MRI、超音波といった形態画像が主に用いられてきた。TNM 分類第 8 版における節外浸潤の診断基準は、"The presence of skin involvement or soft tissue invasion with deep fixation/tethering to underlying muscle or adjacent structures or clinical signs of nerve involvement is classified as clinical extra nodal extension" と定義された。従来の形態画像モダリティによる評価が基本となっているが、その診断能はまだ不十分であることがすでに報告されている (3,4)。近年癌の診断に糖代謝を画像化した ¹⁸F-FDG-PET (以下 FDG-PET) などの機能画像が用いられ、頭頸部腫瘍の評価にもその有用性を示唆する報告が出てきている。形態画像に、これらの機能画像を加えたマルチモダリティイメージングによって節外浸潤診断能が向上する可能性がある。また、機械学習を画像診断に応用する試みが報告され、診断能の精度向上に有用であるという報告が出てきた。これまでの節外浸潤における画像評価は個々のリンパ節の所見だけで検討されており、リンパ節の局在 (レベル) や原発巣の情報を加味した評価を機械学習を用いて行うことにより、節外浸潤診断能が向上する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、放射線治療計画のためのマルチモダリティイメージングや機械学習を応用した新たな節外浸潤診断法を開発することである。

3. 研究の方法

期間中に 2 つの研究を行なった。

#1. ^{18}F FDG-PET/CT による節外浸潤診断能の評価

頭頸部癌に対して頸部郭清を行なった94例を対象として ^{18}F FDG-PET/CT画像で得られたSUVの診断能について検討を行なった。リンパ節領域における SUV_{max} を計測し、病理組織をもとにした節外浸潤との比較検討を行なった。また、 SUV_{max} に加えて原発巣の部位やリンパ節のレベル、側性などの情報を加えたデータによる機械学習を用いた節外浸潤の診断能を評価した。

#2. ボクセルサイズがSUVに及ぼす影響の評価

デジタル半導体検出器を搭載したPET/CT装置を用いて、ボクセルサイズがSUVに及ぼす影響をファントム実験にて評価した。10-37mmの6つの球を有するファントムにbackgroundとの濃度比が4,8,16となるように ^{18}F FDGを注入し、PET/CT装置で撮像した。1mm, 2mm, 4mmで画像再構成を行い、各々の球における SUV_{max} を測定した(図1)。

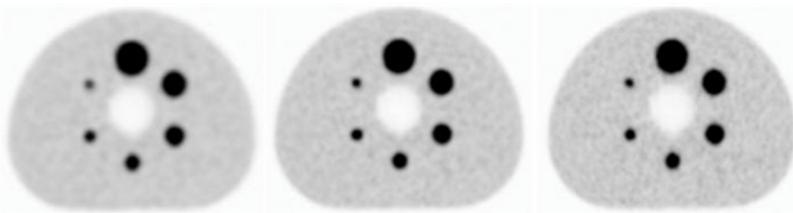


図1. 高分解能PET画像(濃度8倍)。左側から4mm、2mm、1mmで再構成を行った。

4. 研究成果

#1. ^{18}F FDG-PET/CTによる節外浸潤診断能の評価

節外浸潤があるリンパ節は、節外浸潤がないリンパ節に比べて有意に SUV_{max} が高かった(図2)。ROC解析を行ったところ、AUCは0.913であった(図3)。カットオフ値を3.0に設定したときの診断能は感度が81.1%、特異度が94.3%、正診度が93.1%であった。本研究の結果は英文誌にて発表した(5)。

機械学習の診断能を SUV_{max} のカットオフ値設定による診断能と比較したが、両者に有意な差は認められなかった。 SUV_{max} のカットオフ値設定による診断能が非常に高かったためであると考えられた。本法は簡便で診断能が高く有用であると考えられた。機械学習に関する診断精度の向上については引き続き研究を継続する予定である。

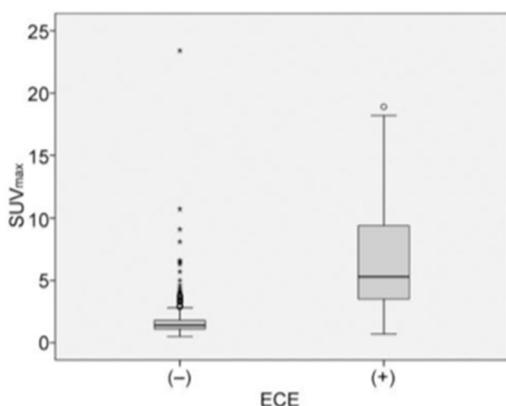


図2. 節外浸潤の有無と SUV_{max} の関係。

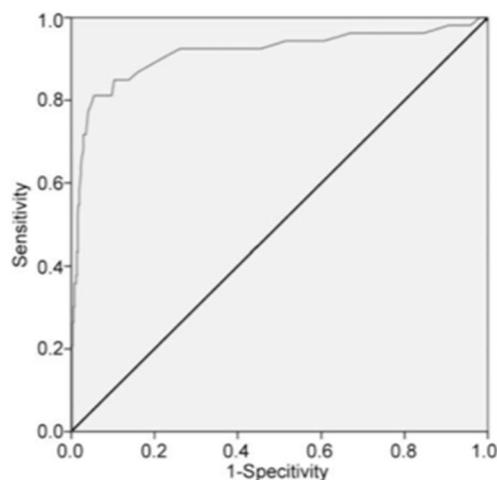


図3. SUV_{max} の節外浸潤診断能(ROC解析)。

#2. ボクセルサイズがSUVに及ぼす影響の評価

ボクセルサイズが4mmの画像は、1mmおよび2mmの画像と比較してSUVが有意に低下していた(各々 $p < 0.001$, $p = 0.003$)。1mmと2mmの画像の比較ではSUVに有意な差は認められなかった($p = 0.29$, 図4)。従来のPET装置の画像と今後普及と思われるデジタル半導体検出器を搭載したPET/CT装置の高分解能画像では適切なカットオフ値が異なると考

えられ、分解能に応じて適切なカットオフ値を決定する必要があることが示唆された。本研究の成果は海外学会（第61回米国放射線腫瘍学会）および英文誌にて発表した(6)。

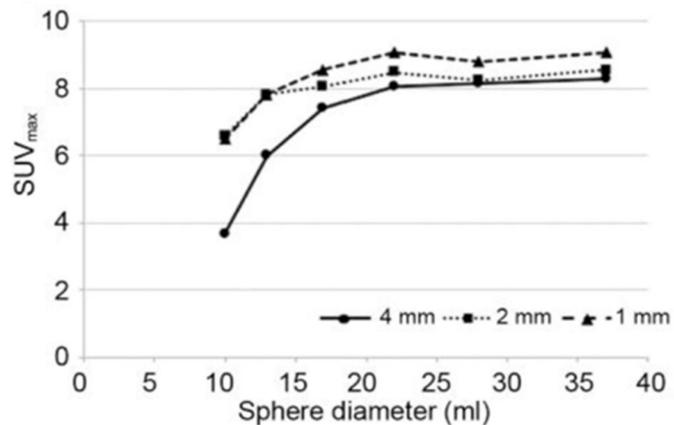


図4. 空間分解能とSUV_{max} の関係（濃度8倍）。

引用文献

1. Apisarnthanasarak S, Elliott DD, El-Naggar AK, et al. Determining optimal clinical target volume margins in head-and-neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;64:678-83.
2. 日本放射線腫瘍学会. 放射線治療計画ガイドライン 2016.
3. Geltzeiler M, Clayburgh D, Gleysteen J, et al. Predictors of extracapsular extension in hpv-associated oropharyngeal cancer treated surgically. *Oral oncology* 2017;65:89-93.
4. Chai RL, Rath TJ, Johnson JT, et al. Accuracy of computed tomography in the prediction of extracapsular spread of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2013;139:1187-94.
5. Toya R, Saito T, Matsuyama T, et al. Diagnostic value of fdg-pet/ct for the identification of extranodal extension in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2020;40:2073-2077.
6. Watakabe T, Toya R, Saito T, et al. High spatial resolution digital positron emission tomography images with dedicated source-to-background algorithm for radiotherapy planning. *Anticancer Res* 2020;40:2567-2572.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kai Yudai, Arimura Hidetaka, Ninomiya Kenta, Saito Tetsuo, Shimohigashi Yoshinobu, Kuraoka Akiko, Maruyama Masato, Toya Ryo, Oya Natsuo	4. 巻 61
2. 論文標題 Semi-automated prediction approach of target shifts using machine learning with anatomical features between planning and pretreatment CT images in prostate radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 285 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 TOYA RYO, SAITO TETSUO, MATSUYAMA TOMOHIKO, KAI YUDAI, SHIRAIISHI SHINYA, MURAKAMI DAIZO, YOSHIDA RYOJI, WATAKABE TAKAHIRO, SAKAMOTO FUMI, TSUDA NORIKO, ARIMURA HIDETAKA, ORITA YORIHISA, NAKAYAMA HIDEKI, OYA NATSUSO	4. 巻 40
2. 論文標題 Diagnostic Value of FDG-PET/CT for the Identification of Extranodal Extension in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2073 ~ 2077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 WATAKABE TAKAHIRO, TOYA RYO, SAITO TETSUO, MATSUYAMA TOMOHIKO, SHIRAIISHI SHINYA, KAI YUDAI, SHIMOHIGASHI YOSHINOBU, OYA NATSUSO	4. 巻 40
2. 論文標題 High Spatial Resolution Digital Positron Emission Tomography Images With Dedicated Source-to-background Algorithm for Radiotherapy Planning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2567 ~ 2572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Toya Ryo, Saito Tetsuo, Kai Yudai, Shiraishi Shinya, Matsuyama Tomohiko, Watakabe Takahiro, Sakamoto Fumi, Tsuda Noriko, Shimohigashi Yoshinobu, Yamashita Yasuyuki, Oya Natsuo	4. 巻 17
2. 論文標題 Impact of 99mTc-GSA SPECT Image-Guided Inverse Planning on Dose-Function Histogram Parameters for Stereotactic Body Radiation Therapy Planning for Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Dosimetric Comparison Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dose-Response	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1559325819832149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toya Ryo, Matsuyama Tomohiko, Saito Tetsuo, Imuta Masanori, Shiraishi Shinya, Fukugawa Yoshiyuki, Iyama Ayumi, Watakabe Takahiro, Sakamoto Fumi, Tsuda Noriko, Shimohigashi Yoshinobu, Kai Yudai, Murakami Ryuji, Yamashita Yasuyuki, Oya Natsuo	4. 巻 60
2. 論文標題 Impact of hybrid FDG-PET/CT on gross tumor volume definition of cervical esophageal cancer: reducing interobserver variation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 348 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kai Yudai, Arimura Hidetaka, Toya Ryo, Saito Tetsuo, Matsuyama Tomohiko, Fukugawa Yoshiyuki, Shiraishi Shinya, Shimohigashi Yoshinobu, Maruyama Masato, Oya Natsuo	4. 巻 38
2. 論文標題 Comparison of rigid and deformable image registration for nasopharyngeal carcinoma radiotherapy planning with diagnostic position PET/CT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 256 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-019-00911-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 KAI YUDAI, TOYA RYO, SAITO TETSUO, MATSUYAMA TOMOHIKO, FUKUGAWA YOSHIYUKI, SHIRAISHI SHINYA, SHIMOHIGASHI YOSHINOBU, OYA NATSUO	4. 巻 34
2. 論文標題 Stereotactic Body Radiotherapy Based on 99mTc-GSA SPECT Image-guided Inverse Planning for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 3583 ~ 3588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12202	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Minamitake Anri, Murakami Ryuji, Sakamoto Fumi, Yoshida Ryoji, Sakata Junki, Hirotsue Akiyuki, Kawahara Kenta, Yamana Keisuke, Nakayama Hideki, Toya Ryo, Shiraishi Shinya	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Can MRI-derived depth of invasion predict nodal recurrence in oral tongue cancer?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-020-00505-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 R. Toya, T. Saito, S. Shiraishi, Y. Kai, R. Murakami, T. Matsuyama, T. Watakabe, F. Sakamoto, N. Tsuda, Y. Shimohigashi, Y. Yamashita, N. Oya
2. 発表標題 Dose-function histogram evaluation using 99mTc-GSA SPECT/CT images for SBRT planning for HCC
3. 学会等名 ESTRO 37 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Watakabe, R. Toya, T. Saito, S. Shiraishi, T. Matsuyama, F. Sakamoto, N. Tsuda, Y. Yamashita, N. Oya
2. 発表標題 The influence of spatial resolution on the source-to-background ratio algorithm for FDG-PET-based auto-delineation of the gross tumor volume in radiotherapy planning: an experimental phantom study
3. 学会等名 The 61st Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	甲斐 祐大 (Kai Yudai) (60816239)	熊本大学・病院・診療放射線技師 (17401)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	有村 秀孝 (Arimura Hidetaka) (20287353)	九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------