

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791313

研究課題名(和文)人工ニューラルネットワークを用いた食道癌化学放射線療法の予後予測モデルの構築

研究課題名(英文)Utility of an Artificial Neural Network for Prediction of Survival in patients with Esophageal Cancer treated with Radiotherapy

研究代表者

渥美 和重 (Atsumi, Kazushige)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：70625805

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、人工ニューラルネットワークを用いて、食道癌に対する化学放射線療法の治療効果、予後を予測するモデルを構築し、検証を行った。このモデルを用いて、まず治療効果の予測を行ったところ、AUC91%、正診率87%と良好な結果であった。また、治療効果がCRで予後良好と予測された群において、有意に予後が良好であった。

結論として、このANNモデルは治療効果、予後を予測するのに有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We constructed the ANN model to be useful to predict tumor response and survival in patients with esophageal cancer treated with radiotherapy. This ANN model could be used for determination of an optimal treatment strategy for esophageal cancer.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：食道癌 放射線治療 放射線腫瘍学 ニューラルネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

近年の診断技術や治療法の進歩にもかかわらず、依然として食道癌の予後は不良である。これは、高い根治度の食道癌手術適応患者が少ない、特に、高齢化社会の近年では、比較的高いリスクの高い手術であることから、高齢食道癌患者では、手術適応となる患者が多くはないことが、一因である。現在、本邦においては、化学放射線療法は切除不能な進行食道癌に対する標準治療と認識されている。

一方、切除可能な食道癌に対する標準的な治療法としては、過去の臨床試験の報告 (JCOG9906, 9907) に基づき、術前化学療法 + 手術と認識されている。しかしながら、近年の放射線治療、化学療法の進歩により、切除可能な局所進行食道癌においても、化学放射線療法による根治的治療が可能となり、拡大手術と同等の成績が得られる可能性があるとの報告がある。さらに、同報告では、化学放射線療法にて良好な初期治療効果が見られた患者においては、手術を施行した患者と同等の良好な予後が得られたとも報告されている。これらのことより、食道癌の治療成績向上のためには、比較的低侵襲な化学放射線療法で治癒可能な食道癌患者を抽出することが、臨床的に非常に重要である。化学放射線療法の予後因子、予後予測については様々な研究が重ねられている。これまでの方法としては、log-rank 法や cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、各予後因子に重みをつけ、危険度の高い因子の解析結果から予後予測が試みられている場合が多いが、予測モデルとして確立されたものは全く存在していない。

人工ニューラルネットワーク (ANN) とは、コンピュータ上にハードウェア的、あるいはソフトウェア的に神経細胞組織を模した構造を作成し、擬似的に神経活動を行わせることによって、線形分離し難い情報処理を行うことを目的で開発され、発展してきた方法である。この方法は、問題となる入力信号と、その答えとなる出力信号 (教師信号) を与え、学習させることにより、未知のデータに対しても正しく答えを出力することが可能であり、一般的には株価や天気予報の予想、文字や音声を認識するパターン認識などに応用されている。放射線医学分野でも ANN は近年、さまざまなパターン認識やデータ分類 (参考文献 4) を行うのに主に

適応されている。しかし、食道癌を始めとする悪性腫瘍の治療効果や予後の予測を行うために ANN を用いた報告はない。

申請者グループは、前研究において、食道癌放射線治療後に生じる食道狭窄に関して、ANN を用いた予測モデルを構築することに成功した。(参考文献 5)。そこで、本研究では、前研究で得たノウハウを生かして、食道癌において、化学放射線治療後の治療効果や予後の予測を行う、ANN を用いた予測モデルを構築することを計画した。

## 2. 研究の目的

過去に化学放射線療法を行った食道癌患者データをもとに、治療効果、予後と関連する因子を抽出し、それをもとに、食道癌化学放射線療法後の治療効果、予後に関する ANN を用いて予測モデルを構築する。そして、モデルの構築に使用していない新規食道癌症例で、治療効果、予後の予測を、同モデルを用いて行い、その精度を検証する。

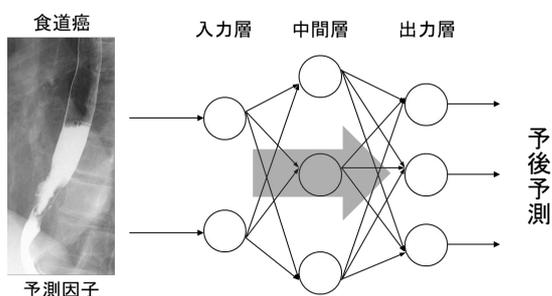
## 3. 研究の方法

過去に化学放射線療法を行った食道癌のデータを用い、年齢、性別などの患者背景や、血液検査や食道造影、食道内視鏡、CT、PET など主に低侵襲的な画像検査などより得られるさまざまな因子 (腫瘍マーカー、腫瘍長径、TNM ステージ、PET における SUV 値) と治療効果、予後 (生死、無病生存など) との関連性の評価を、従来汎用されてきた log-rank 法や cox 比例ハザードモデルなどを用いて単変量解析、多変量解析により行う。

上記で関連性があると思われた予測因子を用い、治療効果、予後 (治療後 2 年後の生死) を予測する下記のような階層型ニューラルネットワークモデルを構築する。ソフトは matlab を用いてモデルの構築を行う。簡単に言うと、複数の予測因子を入力すると、中間層で重みづけが行われ、予測される治療効果や生死が出力されるようなモデルである。過去症例における予測因子 (入力データ) と、答えとなる実際の治療効果、予後 (教師データ) との関連を学習させることによって、中間層における重み付けを行い、予測モデルを構築していくこととなる。必要な予測因子を適切に選択することにより、より精度の高い予測モデルの構築に努める。

上記にて構築された予測モデルに、モデルの構築の際に使用していない新しい症例での予測因子を入力することにより、治療効果、予後の予測を行う。出力された治療効果、予

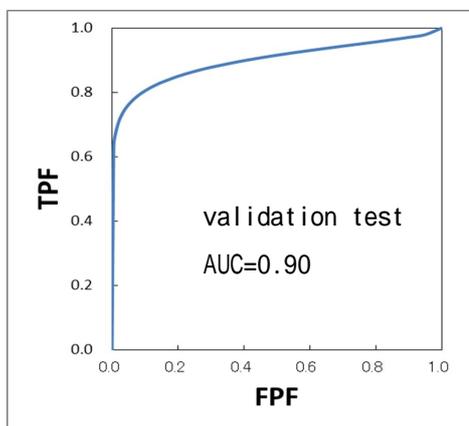
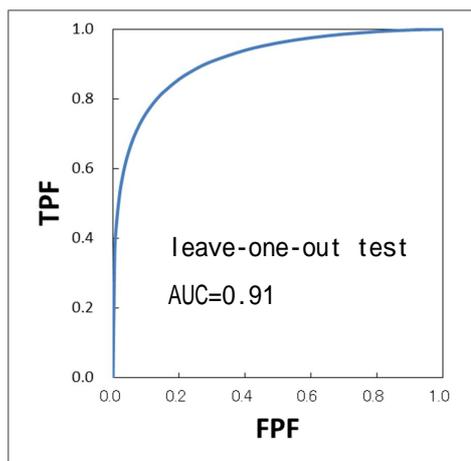
後の予測値と、実際の治療効果、予後との相関を検討し、その精度の検証を行う。



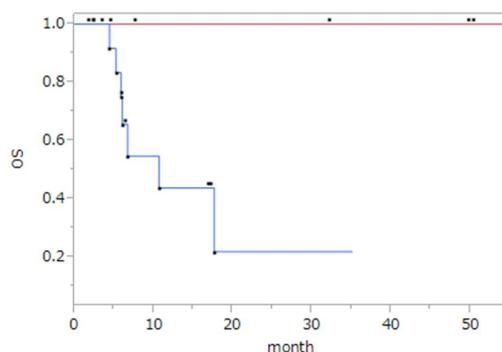
#### 4. 研究成果

過去に化学放射線療法を行った 167 名の食道癌のデータを用い、治療効果と関連がある因子の検索を行ったところ、T ステージ、肉眼的分類、腫瘍長径、SUVmax 値、腫瘍の壁厚が治療効果と有意な関連が認められた。

それらをもとに、ANN を用いた治療効果の予測モデルを構築した。予測された治療効果と実際の治療効果の関連を検証した結果、ROC 解析にて、AUC は 0.91 (leave-one-out test) および 0.90(validation test) で、正診率は 87%であった。



予測された治療効果によって、2 群に分け、予後が良好と予測される群と不良と予測されるの 2 群に分類し、実際の予後との関連を検証した。予後良好と予測された群 (赤線) は、不良と予測された群 (青線) より、有意に実際の予後は良好であった。



結論として、本研究にて構築された ANN モデルは治療効果、予後を予測するのに有用であることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Atsumi K, Nakamura K, Abe K, Hirakawa M, Shioyama Y, Sasaki T, Baba S, Isoda T, Ohga S, Yoshitake T, Shinoto M, Asai K, Honda H. Prediction of outcome with FDG-PET in definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. J Radiat Res. 2013 Sep;54(5):890-8.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Kazushige Atsumi, Katsumasa Nakamura, Hidetaka Arimura, Yoshiyuki Shioyama, Masakazu Hirakawa, Katsumi Sakamoto, Tomonari Sasaki, Ohga Saiji, Hiroshi Honda, Prediction using artificial neural network of the outcome of radiotherapy for esophageal cancer tility of an Artificial Neural Network for Prediction of Survival in patients with Esophageal Cancer treated with Radiotherapy 56th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2014.09.16. San Fransisco
2. Kazushige Atsumi, Katsumasa

Nakamura, Hidetaka Arimura,  
Yoshiyuki Shioyama, Masakazu  
Hirakawa, Katsumi Sakamoto,  
Tomonari Sasaki, Ohga Saiji, Hiroshi  
Honda, Prediction using artificial  
neural network of the outcome of  
radiotherapy for esophageal  
cancer, ECCO17 - ESMO38 -  
ESTRO32 European Cancer Congress,  
2013.09.29. Amsterdam

3. 渥美 和重, 中村 和正, 塩山 善之, 佐々  
木 智成, 大賀 才路, 吉武 忠正, 馬場  
眞吾, 坂本 勝美, 平川 雅和, 本田  
浩, FDG-PET による食道癌化学放射線  
療法の予後予測 41 回九州食道癌合併  
療法懇話会, 2013.07.13. 福岡
4. Kazushige Atsumi, Katsumasa  
Nakamura, Yoshiyuki Shioyama,  
Koichiro Abe, Tomonari Sasaki, Ohga  
Saiji, Tadamasu Yoshitake, Hiroshi  
Honda, Prognostic value of FDG-PET  
in patients treated with definitive  
chemoradiotherapy for esophageal  
cancer, 54th Annual Meeting of the  
American Society for Therapeutic  
Radiology and Oncology, 2012.10.29.  
Boston
5. 渥美 和重, 中村 和正, 塩山 善之, 佐々  
木 智成, 大賀 才路, 阿部 光一郎, 坂本  
勝美, 平川 雅和, 本田 浩, 食道癌化学放  
射線療法における予後因子としての  
FDG-PET の有用性, 第 71 回日本医学放  
射線学会総会, 2012.04.14. 東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

渥美 和重 (Kazushige Atsumi)

九州大学病院別府病院 放射線科)

研究者番号 : 70625805