

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08153

研究課題名（和文）食道癌化学放射線療法における人工知能を用いた治療効果予測モデルの開発

研究課題名（英文）Predicting the Local Response of Esophageal Squamous Cell Carcinoma to Neoadjuvant Chemoradiotherapy by Radiomics with a Machine Learning Method Using 18F-FDG PET Images

研究代表者

村上 祐司（Murakami, Yuji）

広島大学・医系科学研究科（医）・准教授

研究者番号：10403528

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）：Radiomicsと機械学習を使用し切除可能局所進行食道扁平上皮癌患者の術前化学放射線療法後の病理所見を予測するモデルを構築した。機械学習法はニューラルネットワークを使用し、精度向上目的にFive-fold cross validation解析を実施した。作成したモデルによる予測精度、特異度、感度、AUCの平均は、91.2%、92.0%、89.5%、0.97と非常に良好な結果を得た。本研究内容について、第33回日本高精度体幹部照射部会学術集会、第62回米国放射線腫瘍学会年次総会にて発表した。研究の論文文化も終了し国際ジャーナルにアクセプトされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除可能局所進行食道扁平上皮癌に対する術前化学放射線療法による病理学的完全奏効率は比較的高く、治療前の情報から病理所見を予測できれば、臓器温存希望患者の治療選択に貢献できる。本研究では術前画像情報（PET画像）から高精度に術前治療（化学放射線療法）の病理学的完全腫瘍消失を予測するモデルが構築できた。さらに精度を高めることで、病理学的腫瘍完全消失が高率に予測される食道扁平上皮癌患者における臓器温存治療の選択根拠を与えうるツールとなりえる。今後、多施設によるさらに多くの症例数を用いたより汎用的なモデルの開発が望まれるが、本研究はその礎となると考える。

研究成果の概要（英文）：Using Radiomics and machine learning, we developed a model to predict pathological findings after preoperative chemoradiotherapy in patients with resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. A neural network was used as the machine learning method, and a five-fold cross validation analysis was performed to improve the accuracy. The mean predictive accuracy, specificity, sensitivity, and AUC of the model were 91.2%, 92.0%, 89.5%, and 0.97, respectively, which are very good results. The contents of this study were presented at the 33rd Annual Meeting of the Japanese Society for High Precision Torso Irradiation and the 62nd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology. The study was also completed and accepted for publication in an international journal.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：食道扁平上皮癌 化学放射線療法 治療効果予測 Radiomics 機械学習 ニューラルネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

食道癌の治療では、表在性の早期癌は内視鏡治療が主体となり、内視鏡治療適応外の早期癌および局所進行癌では、手術療法、放射線療法、化学療法を単独あるいは併用した集学的治療が行われる。早期癌では、臨床試験報告および当科の後方視的検討の結果においても、化学放射線療法は手術療法と同等の成績を示している。切除可能局所進行癌においては、臓器温存をめざす根治的放射線療法+救済手術の有効性を検証した JCOG0909 の結果が報告され、現在の標準治療である術前化学療法+手術の有効性を示した JCOG9907 の結果と遜色のない治療成績が示された。本学では、切除可能局所進行食道癌に対して術前化学放射線療法+食道切除術をプロトコール治療として行っている。放射線照射量は 40 Gy/20 分割、化学療法はシスプラチンと 5FU を標準用量で投与し、4~8 週後に手術を施行している。研究代表者の村上が報告したその治療成績 [ J Radiat Res. 2018;59;616-624 ] において、術後病理所見で原発腫瘍の完全消失を 43% に認めた。食道癌症例には化学放射線療法が著効する患者群が存在することはこれらのデータから明らかである。この患者群を治療前に特定できる因子が判明すれば、食道温存を希望する患者の治療選択に大きく貢献できるものと考えられる。しかし、食道癌の予後予測因子としては、リンパ節転移・壁内転移の有無、FDG-PET での FDG 集積、内視鏡的壁深達度や内視鏡的肉眼形態など、分子生物学的には、EGFR、p53、cyclin D1 などの報告があるものの、治療法の選択因子として臨床応用されるには至っていない。

近年、放射線医学の多量の画像情報を系統的に扱う「Radiomics」という手法が注目されている。Radiomics では、CT、MRI、PET などの医用画像・データをもとに、人の目では判別のつかない画像の特徴と所見の情報を解析、学習を行い、画像の特徴から病態診断などに用いるものである。この Radiomics に人工知能を用いることで、人間の目では抽出不可能な画像の特徴から様々な事象(画像診断、治療効果判定、有害事象発症など)を予測できる可能性がある。今回我々は、この手法を用いることで治療前に取得した画像データから食道癌における化学放射線治療の治療効果予測ができないかと考えた。本研究の学術的「問い」は、「人工知能を使用することで治療前画像から食道癌に対する化学放射線療法の治療効果予測が可能か否か」である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、人工知能を使用して治療前の画像データと放射線治療後の治療効果データを機械学習させ、治療前画像データから局所進行食道扁平上皮癌患者に対する化学放射線治療効果を高精度に予測するシステムの開発を試みることにした。

## 3. 研究の方法

### ・対象

術前化学放射線療法+食道切除術を施行した切除可能局所進行食道癌症例のうち、以下の条件を満たす 98 症例とした。治療期間：2008 年～2018 年 10 月、病理組織が扁平上皮癌、術前化学療法(シスプラチン/5FU 標準用量)併用放射線療法(1 回 2Gy、20 回、計 40Gy)+食道切除術施行症例、術後病理報告書が入手可能、放射線治療計画データが入手可能。解析した 98 症例の内訳を Table1 に示す。

Table 1. Characteristics of patients.

Characteristics		
Gender	Male/Female	83/15
Age (year)	Median (range)	66 (35-78)
Performance status	0/1/2	88/10/0
Tumor site	Upper/Middle/Lower-EGJ <sup>1</sup>	22/46/30
T factor	1/2/3/4	2/16/79/1
N factor	0/1/2/3	19/52/25/2
Clinical stage	IB/II/III/IV	4/21/58/15
Local response	pCR <sup>2</sup> /non-pCR	44/54

<sup>1</sup> EGJ = esophagogastric junction, <sup>2</sup> pCR = pathological complete response.

### ・方法

本研究のフローを Fig 1 に示す。

当院データベースより、組み込み条件を満たした症例は 98 例であった。このうち 73 例を学習用トレーニングデータ、25 例を検証用テストデータとして使用した。使用する画像データは、治療前に撮像した計画に使用した PET 画像を用いた。ラジオミクス解析のために 5 つのセグメンテーション GTVp、GTVp-2mm、CTVp、CTVp-GTVp、PTVall を用意した。「GTVp-2mm は GTVp の腫瘍内領域から外縁 2mm を除いた領域と定義し、「CTVp-GTVp」は CTVp から GTVp を引いた腫瘍周辺領域と定義した。各患者について、治療計画用 CT 上のこれらのセグメンテーションを、画像変形融合ソフトを用いて FDG PET/CT 画像上に融合した。これにより治療計画 CT 画像と変形処理した新しい FDG PET/CT 画像のデータセットを得た。ラジオミクス解析のためのセグメンテーションは、1 名のエキスパート放射線腫瘍医または本腫瘍医を含む 2 名の放射線腫瘍医で行った。さらに、1 名の専門放射線腫瘍医を含む 2 名以上の研究者が、変形処理した画像上でのセグメンテーションの不具合をチェック・確認し、必要に応じてセグメンテーションを修正した。

ラジオミクス技術によって作成された画像特徴の中から、MATLAB コードによる最小絶対縮小選択演算子 (LASSO) ロジスティック回帰分析により、機械学習に最適な特徴を選択した。さらに、機械学習の手法として、ニューラルネットワーク法を採用し、予測モデルを構築した。選択したラジオミクス特徴を入力値とし、「pCR: 病理学的完全奏効」または「non-pCR: 病理学的非完全奏効」の情報を出力値とした。ここで、98 人の患者をランダムに学習群 (72 人; 学習用 54 人、検証用 18 人) とテスト群 (26 人) に分けた。最適な予測モデルを見つけるために、5-fold cross-validation 法を用いた (図 2)。学習-検証-テストのプロセスは、各患者群について 5 回繰り返した。トレーニング群とテスト群の予測結果は、精度、感度、特異性の観点から評価した。その予測性能は、受信者動作特性 (ROC) 曲線の下での面積 (AUC) スコアを用いて評価した。

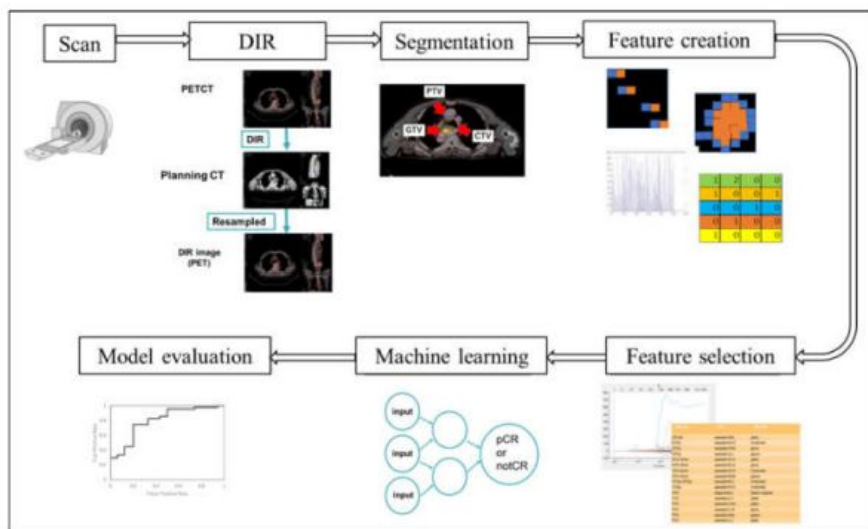


Figure 1. The process of the radiomics analysis and generating prediction model.

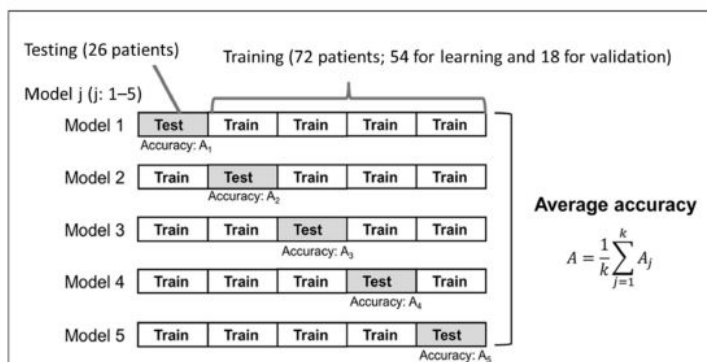


Figure 2. Generation and testing of the prediction model. The proposed neural network model with 5-fold cross-validation was built in the model training section.

#### 4. 研究成果

ラジオミクス技術により FDG PET 画像から合計 4250 個の特徴量を作成した。さらに、LASSO 解析により機械学習用の 22 個の特徴量を選択した。選択された特徴量はウェーブレットフィルタリングによる特徴量から 21 個、原画の特徴量から 1 個であった。セグメンテーションについ

ては、GTVp から 8 個、GTVp-2mm から 4 個、CTVp から 2 個、CTVp-GTVp から 3 個、PTVaII から 5 個の特徴量が選択された。すべての特徴量は、GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM のテクスチャ解析から選択された。各特徴の平均値を pCR と非 pCR のデータで比較すると、pCR 患者の Gray Level Variance、Gray Level Nonuniformity Normalized、Low Gray Level Run Emphasis、Low Gray Level Zone Emphasis、Gray Level Variance、Small Area Emphasis、Small Area High Gray Level Emphasis、Zone Percentage、Short Run High Gray Level Emphasis、High Gray Level Run Emphasis の平均値は non-CR 患者の平均値より小さくなっていることが確認された。一方、pCR 患者では Small Area High Gray Level Emphasis、Correlation、MCC、High Gray Level Emphasis、Large Dependence Low Gray Level Emphasis の平均値が、non-pCR 患者に比べ高かった。

これらの 22 個の特徴量を入力値とし、病理学的奏効情報「pCR」と「non-pCR」を出力値として作成した 5 つのモデルの病理学的奏効の平均予測精度は、トレーニング群で 95.2% (範囲: 92.7-98.2%) であった。テスト群の平均精度は 89.6% (範囲 87.0-95.7%)、感度、特異度はそれぞれ 92.7% (範囲 84.6-100%)、83.3% (範囲 93.3-100%) であった。Figure 3 は、5 重クロスバリデーションによるテスト群に対する 5 つのモデルの予測性能の ROC 曲線である。AUC は 1st モデルで 0.93, 2nd モデルで 0.94, 3rd モデルで 0.99, 4th モデルで 0.92, 5th モデルで 0.92 であり、5th モデルで 0.92 となった。5 重クロスバリデーションによる AUC スコアの平均と標準偏差は、それぞれ 0.95 と 0.03 であった。

Table 4. Model performance (%).

		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Average
Training	Accuracy	94.5	92.7	96.4	94.3	98.2	95.2
	Accuracy	87	95.7	87	87	91.3	89.6
Testing	Sensitivity	92.3	94.1	100	92.3	84.6	92.7
	Specificity	89	86	100	89	83.3	89.5

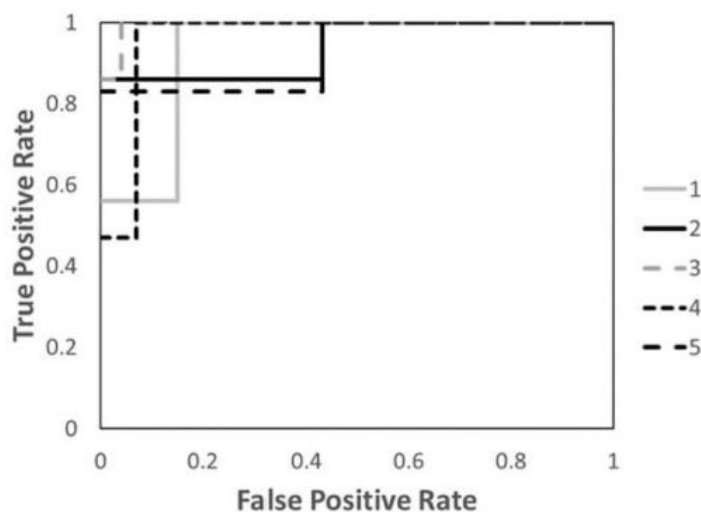


Figure 3. The area under the receiver operator characteristic curve (AUC) of five prediction models constructed by 5-fold cross-validation method. AUC scores for the models 1-5 were 0.93, 0.94, 0.99, 0.92, and 0.92, respectively.

上記のごとく本研究では、切除可能な局所進行食道扁平上皮癌患者を対象に、FDG PET 画像を用いた術前化学放射線治療後の原発巣の病理学的奏効を予測するモデルを構築した。5 重クロスバリデーション解析により、平均予測精度 89.5% (87.0-95.7%)、平均 AUC スコア 0.95 (0.92-0.99) と有望な結果を示した。

本研究内容について、ASCO GI 2020 ; Gastrointestinal Cancers Symposium、第 33 回日本高精度体幹部照射部会学術集会、第 62 回米国放射線腫瘍学会年次総会にて発表した。研究の論文も終了し国際ジャーナルにアクセプトされた<sup>1)</sup>。

切除可能局所進行食道扁平上皮癌に対する術前化学放射線療法による病理学的完全奏効率は比較的高く、治療前の情報から病理所見を予測できれば、臓器温存希望患者の治療選択に貢献できる。本研究では術前画像情報 (PET 画像) から高精度に術前治療 (化学放射線療法) の病理学

的完全腫瘍消失を予測するモデルが構築できた。さらに精度を高めることで、病理学的腫瘍完全消失が高率に予測される食道扁平上皮癌患者における臓器温存治療の選択根拠を与うるツールとなりえる。今後、多施設によるさらに多くの症例数を用いたより汎用的なモデルの開発が望まれるが、本研究はその礎となると考える。

- 1) Murakami Y, Kawahara D, Tani S, Kubo K, Katsuta T, Imano N, Takeuchi Y, Nishibuchi I, Saito A, Nagata Y. Predicting the Local Response of Esophageal Squamous Cell Carcinoma to Neoadjuvant Chemoradiotherapy by Radiomics with a Machine Learning Method Using 18F-FDG PET Images. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jun 7;11(6):1049. (本報告書内の図表は、本論文より引用した。)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Murakami Yuji, Kawahara Daisuke, Tani Shigeyuki, Kubo Katsumaro, Katsuta Tsuyoshi, Imano Nobuki, Takeuchi Yuki, Nishibuchi Ikuno, Saito Akito, Nagata Yasushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Predicting the Local Response of Esophageal Squamous Cell Carcinoma to Neoadjuvant Chemoradiotherapy by Radiomics with a Machine Learning Method Using 18F-FDG PET Images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1049 ~ 1049
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics11061049	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Murakami Y, et al.
2. 発表標題 A Machine Learning Model with Radiomics Based on PET Images to Predict Pathological Response by Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer.
3. 学会等名 ASTRO ANNUAL MEETING 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Murakami Y, et al.
2. 発表標題 A prediction model for pathological findings after neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable locally advanced esophageal cancer based on PET images using radiomics and machine-learning.
3. 学会等名 ASCO GI 2020 ; Gastrointestinal Cancers Symposium（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上祐司 他
2. 発表標題 RadiomicsとAIによる切除可能 局所進行食道癌術前化学放射線療法後の病理所見予測モデルの検討
3. 学会等名 第33回日本放射線腫瘍学会 高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2020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	河原 大輔  (Kawahara Daisuke)  (20630461)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教   (15401)	
研究分担者	西淵 いくの  (Nishibuchi Ikuno)  (70595834)	広島大学・病院(医)・講師   (15401)	
研究分担者	三木 健太郎  (Miki Kentaro)  (90732818)	杏林大学・保健学部・准教授   (32610)	

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
---------	---------