

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17129

研究課題名（和文）画像特徴量を用いた肺癌のPD-L1発現推定と免疫チェックポイント阻害薬の効果予測

研究課題名（英文）Prediction of PD-L1 expression in lung cancer and efficacy of immune checkpoint inhibitors using image features

研究代表者

西山 晃（Nisiyama, Akira）

千葉大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：40792429

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：病理組織学的にPD-L1の発現率が確認できた肺癌患者群を対象とした。CTならびにPET/CTの画像から、radiomics解析を行い、肺癌病変の画像特徴量を抽出した。抽出した画像特徴量の中から、PD-L1の発現率（50%以上の高発現群と50%未満の低発現群）との相関が高い画像特徴量を抜き出した。これらを組み合わせ、PD-L1発現率の予測モデルを構築した。また、免疫チェックポイント阻害薬で治療された患者について、画像データと5年間の治療効果・予後データを比較した。しかし、治療効果と関連すると思われる画像特徴量の候補を絞り込むことが難しく、治療効果・予後予測を行うモデルの構築は行えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、肺癌原発巣病変のPD-L1発現率の予想モデルは作成でき、またある程度高い確率での予測が可能であった。肺癌においても、画像で遺伝子の発現を予測できたことに学術的意義があると考えられる。生検困難な肺癌症例ではliquid biopsyでPD-L1発現率を確認するが、評価が難しい事が少なくない。この予想モデルを利用することで、PD-L1発現率を予測し、治療方針の決定に寄与できる可能性がある。一方で、治療効果・予後予測モデルは構築できなかった。このモデルが構築できれば、治療効果が高いと予想される患者群への早期治療介入を行うことで無駄の少ない医療が提供できる可能性がある。さらなる研究が望まれる。

研究成果の概要（英文）：The patients with lung cancer, the expression rate of PD-L1 was confirmed histopathological, were enrolled. Radiomics analysis was performed from CT and PET/CT images, and image features of lung cancer lesions were extracted. Among the extracted image features, image features with high correlations with the PD-L1 expression rates (high expression group of 50% or more and low expression group of less than 50%) were extracted. By combining these imaging features, we constructed a predictive model for the PD-L1 expression rate. We also compared imaging features with therapeutic effects and 5-year prognosis data for patients treated with immune checkpoint inhibitors. However, it has been no easy to narrow down candidates for image features that are thought to be related to therapeutic effects, and it was not possible to construct a model for predicting therapeutic effects and prognosis.

研究分野：胸部画像診断

キーワード：肺癌 PD-L1 CT PET/CT radiomics

1．研究開始当初の背景

肺癌を含めた多数の癌に対し、免疫チェックポイント阻害薬が広く使われるようになってきている¹⁾。腫瘍組織の PD-L1 発現率は治療効果と関連しているため、免疫チェックポイント阻害薬の使用開始前に病理組織学的にその発現率を判定・証明する必要がある²⁾。しかし、腫瘍組織内での発現の不均一さ、病理診断医の検者間格差、検体保存性などの問題から、組織検体による効果予測には限界がある³⁾。免疫チェックポイント阻害薬は高価な薬剤であり、医療経済の観点から使用を最小限に留めるのが望ましい。より精度の高い治療効果予測モデルの開発が強く望まれている。

近年、Radiomics と呼ばれる、形態・ヒストグラム・テクスチャといった多数の画像特徴量を抽出・解析する分野が高い診断精度を発揮するとして注目されている⁴⁾。特に画像特徴量に加えヒト遺伝子情報との統合的解析を行う場合は Radiogenomics と呼ばれる⁵⁾。非侵襲的・安価に遺伝子情報を得ることが可能となる可能性があり、がん診療の分野を主体に盛んに研究が行われている。

2．研究の目的

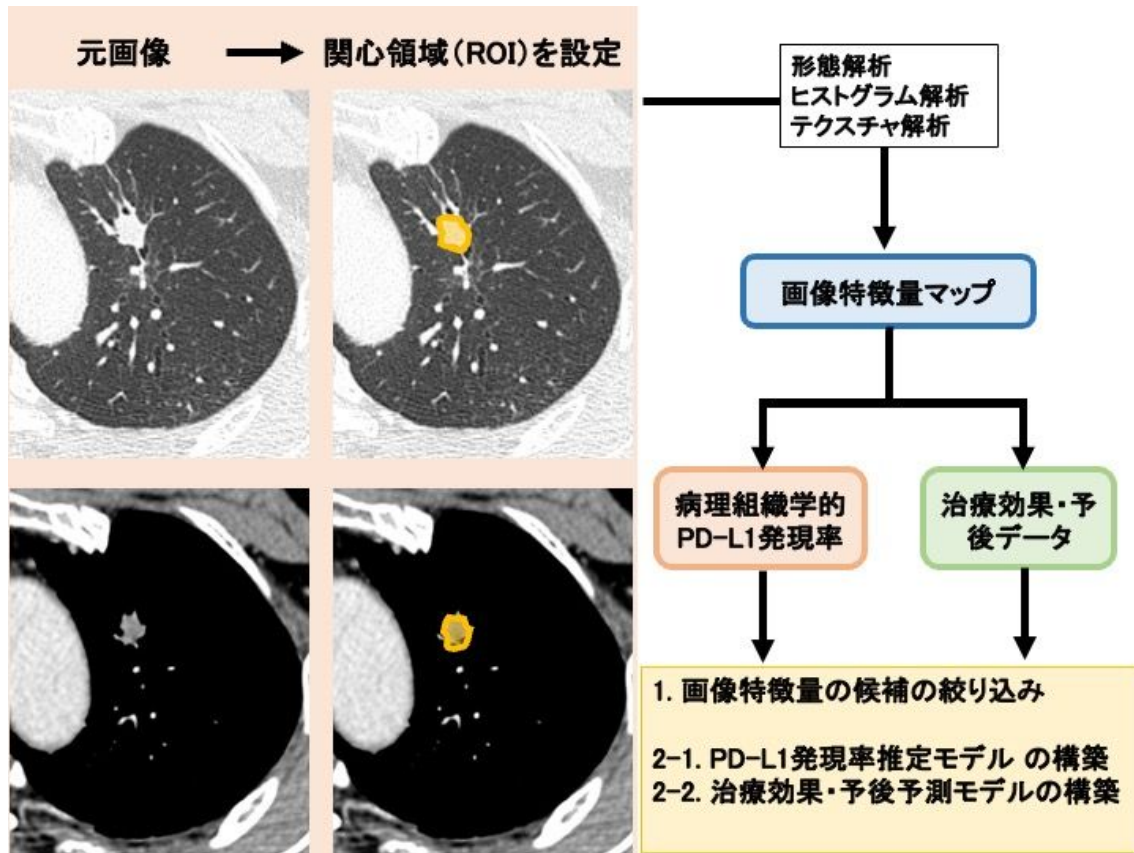
Radiomics の手法を用い肺癌病変から得られた画像特徴量と病理組織学的 PD-L1 発現率を比較評価し、関連性の高い画像特徴量を抽出する。これらの画像特徴量を組み合わせ、PD-L1 発現率推定モデルを構築する。そして、その得られた PD-L1 発現予測モデルが、実際の組織検体における発現率・部位と一致するか検証する。さらに、実際の免疫チェックポイント阻害薬による治療効果・予後データを利用し、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果と相関している画像特徴量の抽出と治療効果の予測モデルの構築を目指す。

3．研究の方法

2014 年から 2018 年に千葉大学医学部附属病院で腫瘍組織検体を得られ、病理組織学的に PD-L1 発現率が判定された患者を対象とする。解析対象とする画像検査は、生検・手術直前の CT、¹⁸F-FDG PET を対象とした。これを元画像とする。肺癌原発巣の病理組織学的 PD-L1 発現率が確認できた患者群について、元画像内に関心領域 (ROI) を設定する。3D-slicer (ver.4.10.0) の semi-auto segmentation tool (Growcut, Level tracking, Manual drawing) を使用し、より客観性を高める⁶⁾。得られた肺癌原発巣の画像データから、形態解析、ヒストグラム解析、テクスチャ解析により画像特徴量の抽出を行い、画像特徴量マップを得る。得られた画像特徴量マップと病理組織学的 PD-L1 発現率データを対比・相関解析を行い、関連している画像特徴量の候補を絞る。これらの画像特徴量を組み合わせ、PD-L1 発現率推定モデルを構築する。得られた PD-L1 発現率推定モデルが、実際の病理組織学的 PD-L1 発現率を予測できるかどうかを確認する。

これらの PD-L1 発現率と関連する画像特徴量・PD-L1 発現率推定モデルを参考にし、免疫チェックポイント阻害薬で治療された患者について、画像データと 5 年間の治療効果・予後データを比較し、治療効果と関連すると思われる画像特徴量の候補を絞り込

む。得られた画像特徴量から、治療効果・予後予測を行うモデルの構築を行う。



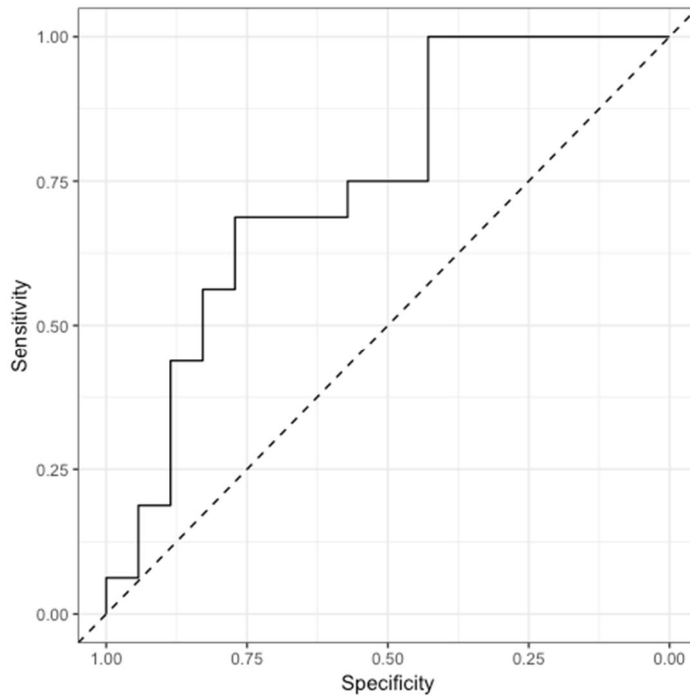
4. 研究成果

非小細胞性肺癌の患者を対象とした。肺癌病変の病理組織学的 PD-L1 発現率が確認でき、また利用可能な画像検査を行っていたのは 250 人の肺癌患者であった。

このうち、肺癌原発巣の病理組織学的 PD-L1 発現率を確認できた 51 人について、CT および PET/CT の画像データから肺癌原発巣の画像特徴量マップを作成した。画像特徴量マップと病理組織学的 PD-L1 発現率との比較を行い、病理組織学的 PD-L1 発現率と関連のある画像特徴量を絞り込むことができた。その候補は以下の画像特徴量であった。

NGLDM_Busyness (AUC: 0.675), GLZLM_LZLGE (AUC: 0.659), GLZLM_LZE (AUC: 0.646)

これらについて、XGBoost model with L00CV を用いて PD-L1 発現予測モデルを構築した。構築したモデルの AUC は 0.745 であった。以下にこのモデルでの ROC 曲線を示す。



免疫チェックポイント阻害薬で治療された患者について、画像データから、画像特徴量マップを作成しようと試行した。しかし、病理組織学的 PD-L1 発現率が証明できた病変が転移病変であった患者群が多数を占め、原発巣であった患者群が少なかったこと、転移病変から病理組織学的 PD-L1 発現率が得られた患者群について、転移病変の ROI 設定・画像データの抽出が困難であったことから、画像特徴量マップの作成が困難であった。このため、5 年間の治療効果・予後データと関連する画像特徴量の絞り込みおよび治療効果・予後予測モデルの構築は行えなかった。

引用文献

- 1) 肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会
- 2) Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Oncologist* 2019; 24: S31-41.
- 3) Haragan A, Field JK, Davies MPA, Escriu C, Gruver A, Gosney JR. Heterogeneity of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Implications for specimen sampling in predicting treatment response. *Lung Cancer* 2019; 134: 79-84.
- 4) Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278: 563-77.
- 5) Bodalal Z, Trebeschi S, Nguyen-Kim TDL, Schats W, Beets-Tan R. Radiogenomics: bridging imaging and genomics. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 1960-84.
- 6) Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1323-41.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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 協力 者	横田 元 (Yokota Hajime)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	
	太田 聡 (Oota Satoshi)	千葉大学・医学部附属病院・准教授 (12501)	

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