

令和 5 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：2020～2022

課題番号：20K07702

研究課題名（和文）AIを用いたCTテクスチャ解析による大腸癌肝転移に対する化学療法の治療効果予測

研究課題名（英文）CT radiomics-based machine learning predicts objective response of first-line chemotherapy in patients with colorectal liver metastases.

研究代表者

宮本 裕士（Miyamoto, Yuji）

熊本大学・病院・講師

研究者番号：80551259

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：切除不能大腸癌肝転移症例112例に対し、1次化学療法前のCTを用いて、代表的肝転移巣の3次元セグメンテーションを行った。その関心領域に対し、107個のテクスチャパラメータを抽出した。これらパラメータが1次化学療法後の奏効度を予測できるか、まずBorutaの手法で解析した所、3種類のパラメータが選択された。次に、Validationコホート38例に関して解析した。同定された3種類のパラメータを使用したRandom Forestモデルで、奏効度の予測能はAUC=0.87の成績が得られた。また、全生存成績の予測においても、機械学習を用いて解析した所、良好群と非良好群有意な差をもって予測可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝転移は大腸癌の転移再発部位として最も頻度が高く、切除不能な状態で診断されることも多い。本研究結果は、このような患者に対し、全身化学療法の治療効果予測が可能となる。CTテクスチャ解析と機械学習を組み合わせ、癌に対する化学療法の治療効果予測に関する報告は少なく、その意味でも本研究の意義は高いと考えられる。また、CTは大腸癌治療前に必ず撮影する一般的な検査法であり、それ以外の特別な検査を要しないため、患者や医療経済に与える負担が少なく非常に有用なツールとなりうる。

研究成果の概要（英文）：We aimed to evaluate the clinical efficacy of CT radiomics-based machine learning for colorectal liver metastases as a predictive method for chemotherapy responses in 150 mCRC patients. We identified three parameters as significant features for differentiating responsive and non-responsive metastatic liver tumors by variable selection using Boruta. The machine learning analysis showed high predictive accuracy in the validation cohort, with an AUC of 0.87 for treatment effects. In addition, CT radiomics-based machine learning methods could identify long OS patients. Our approach captured minute differences in CT images of liver metastases and accurately distinguished between responders and non-responders.

研究分野：消化器外科

キーワード：切除不能大腸癌 肝転移 CTテクスチャ解析 機械学習 AI 化学療法 治療効果予測

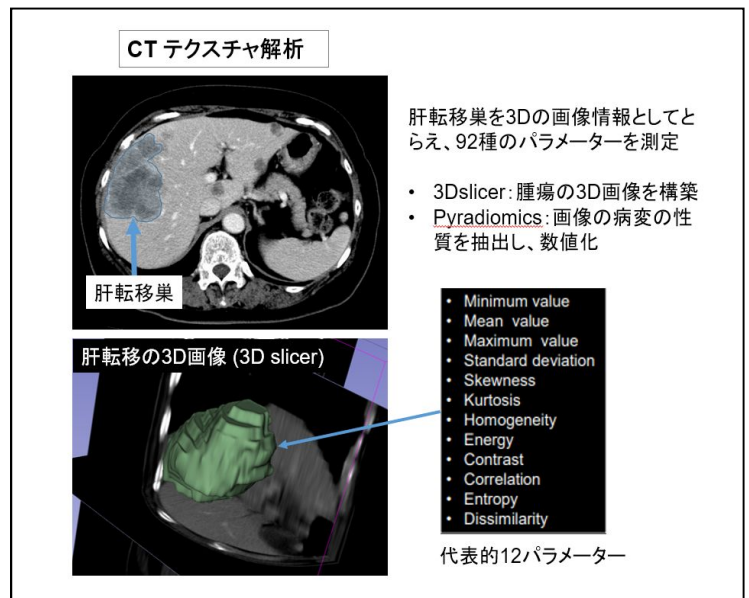
## 1. 研究開始当初の背景

切除不能大腸癌は近年の新規薬剤のならびにバイオマーカーの登場により、その治療成績は確実に向上している。5 次治療まで推奨されており、臨床試験においても 30 か月を超える生存期間が報告されている(NEJM 2016, Ann Oncol 2017)。反面、多くの化学療法薬剤やバイオマーカーの登場により、その治療選択は複雑化しており、今後のさらなる治療成績改善のため、有効な治療選択手法が求められている。最も患者の予後に影響するものは 1 次治療であり、1 次治療が適切に選択されれば、切除不能な肝転移が切除可能となる症例も多く経験される。1 次化学療法で使用される分子標的薬の選択(Bevacizumab vs Cetuximab/Panitumumab)が現在も大きな Unmet Medical Needs として残っている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、切除不能大腸癌肝転移巣に対する AI (機械学習) を用いた CT テクスチャ解析によって、全身化学療法の治療効果予測能を改善することである。

CT テクスチャ解析は画像における病変の性質を数値化し、定量的に特徴づけ、臨床的データとの関連性を解析する方法である。これまでに大腸癌肝転移の予後予測マーカーとしての有用性が報告されている (Becjers RCJ, et al. Eur J Radiol. 2018)。AI (機械学習)は複雑なデータであっても、そのデータから有用な規則、ルールなどを抽出しアルゴリズムを発展・学習する手法である。この 2 つを組み合わせた研究として、頭頸部癌のリンパ節転移診断 (Forghani R, et al. Eur Radiol 2019)、副腎腫瘍の悪性度診断 (Elmohr MM, et al. Clin Radiol 2019)、大腸癌の KRAS 遺伝子変異診断 (Taguchi N, et al. Eur J Radiol 2019)が報告されている。しかし、癌に対する化学療法の治療効果予測に関する報告はなく、その意味でも本研究の意義は高いと考えられる。さらに、CTは大腸癌治療前に必ず撮影する一般的な検査法であり、それ以外の特別な検査を要しないため、患者や医療経済に与える負担が少なく非常に有用なツールとなりうる。



## 3. 研究の方法

### A) CT テクスチャ解析:

当科で初回治療として全身化学療法を施行した切除不能大腸癌肝転移症例 150 例を対象とした。治療前 1 か月以内の CT を用いて画像ソフト 3D slicer を用いて肝転移巣の立体的な抽出を行い、それらを画像ピクセルの濃淡、その均一性・方向性などの 107 種類の因子におけるパラメーターに数値化した (画像ソフト Pyradiomics 使用)。化学療法の効果判定は一般的に広く使用されている RECIST 評価を用いた (Best overall response)。各症例を化学療法の奏効例 (CR, PR)、非奏効例 (SD, PD) に分けて、107 種のパラメーターごとに奏効、非奏効例の比較を Welch t テストで行った。

## B) AI (機械学習) 解析

機械学習の方法としては eXtreme gradient boost (Gradient Boost と Random Forests を組み合わせた手法) を用いて解析した。予測能の評価には 5 回検証法による AUC を用いて行った。また、全生存期間(OS)に関しても、Training コホートで OS が長い予後良好群と予後不良群のパラメータを機械学習で解析し、Validation コホートで検証した。

## 4. 研究成果

- 対象症例 150 例を Training コホート 112 例とさらに Validation コホート 38 例にランダムに割り当てて解析を行った。
- 107 のパラメータのうち、Training コホートの奏効例、非奏効例に影響のあるものを Boruta の手法で選択した所、3 つのパラメータが選択された。その 3 つパラメータを使用した Random Forest モデルを構築し、5 回交差検証を施行した。予測能は、AUC を用いて評価した所、AUC=0.87 の成績が得られた。
- 予定していた多施設の CT データでは、スライス幅や CT 機器が異なると予測能が低下した。よって、熊本大学での症例に限定して論文作成を行った。
- 次に生存成績(OS)の予測が可能か検証を行った。同様に 112 例を Training コホート、38 例を Validation コホートとして同様に検証した。38 例を OS 良好群、非良好群の 2 群に分けた所、OS 良好群 32 か月、非良好群 20.3 か月(log-rank  $p < 0.01$ )と OS 予測可能であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮本裕士 中浦猛 澤山浩 小川克大 加藤梨佳子 秋山貴彦 吉田直矢 馬場秀夫
2. 発表標題 AIを用いた大腸癌肝転移に対するCTテクスチャ解析による治療効果予測
3. 学会等名 JDDW
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本裕士 中浦 猛 澤山 浩 小川克大 加藤梨佳子 秋山貴彦 原田和人 岩槻政晃 岩上志朗 馬場祥史 吉田直矢 馬場秀夫
2. 発表標題 機械学習を用いた3DCTテクスチャ解析による大腸癌肝転移に対する化学療法の治療効果予測
3. 学会等名 日本外科学会学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋山貴彦、宮本裕士、坂本悠樹、大徳暢哉、徳永竜馬、江藤弘二郎、日吉幸晴、長井洋平、岩槻政晃、岩上志朗、馬場祥史、吉田直矢、馬場秀夫
2. 発表標題 高齢の大腸癌肝転移患者における Geriatric Nutritional Risk index (GNRI) の予後予測指標としての有用性
3. 学会等名 第75回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本裕士、日吉幸晴、徳永竜馬、秋山貴彦、大徳暢哉、坂本悠樹、吉田直矢、馬場秀夫
2. 発表標題 肝外転移を伴う大腸癌肝転移に対するConversion surgeryの可能性
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松石梢、今井克憲、武末亨、丸野正敬、山尾宣暢、東孝暎、山村謙介、日吉幸春、宮本裕士、山下洋市、馬場秀夫
2. 発表標題 原発巣の局在からみた大腸癌肝転移に対する術前化学療法の意義
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
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	日吉 幸晴 (Hiyoshi Yukiharu)  (30573612)	公益財団法人がん研究会・有明病院 消化器外科・医員  (72602)	
研究分担者	徳永 竜馬 (Tokunaga Ryuma)  (20594881)	熊本大学・病院・非常勤診療医師  (17401)	
研究分担者	今村 裕 (Imamura Yu)  (70583045)	公益財団法人がん研究会・有明病院 消化器外科・医長  (72602)	
研究分担者	清住 雄希 (Kiyozumi Yuki)  (30827324)	熊本大学・病院・非常勤診療医師  (17401)	
研究分担者	中浦 猛 (Nakaura Takeshi)  (90437913)	熊本大学・病院・准教授  (17401)	

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