

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06923

研究課題名（和文）深層学習による肺癌術前補助療法後の組織学的治療効果判定モデルの構築

研究課題名（英文）Construction of Deep Learning Model for Determining Histological Treatment Effect after Neoadjuvant Therapy of Lung Cancer

研究代表者

吉澤 明彦（YOSHIZAWA, Akihiko）

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：80378645

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）：主要病理学的奏効（MPR）は術前化学療法の効果判定として近年示された概念であるが、再現性の問題が指摘されている。本研究では当該症例のデジタル画像からMPRを予測する深層学習モデル（以下モデル）を開発し、実臨床におけるその有用性を検証した。対象症例（局所進行非小細胞肺癌）は125例、モデルには研究者らが開発した重み付けマルチスケール畳み込みニューラルネットワークを使用した。結果、モデルの精度、平均F1スコアは0.943以上であり、モデルで判定したMPR達成症例の無病生存率は優位によく、これは病理医の判定と同等であった。モデルは病理医の評価を支援し、患者の予後を正確に予測できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、非小細胞肺癌は従来の白金製剤を主体とした化学療法に加え、分子標的治療薬（TC）や免疫チェックポイント阻害剤（ICI）など治療オプションが増えた癌腫でもある。その評価は治療後の切除病理標本における残存腫瘍の病理組織学的評価となりつつある。一方で病理医の負担は増し、また標準化も進んでいるとはいえない。今回我々が開発したDLモデルは独自性が高く、それを解消するツールとして実臨床において大きな成果をもたらす可能性があり、学術的意義は高いものと考えられる。また、TCやICIは多くの癌腫で利用され始めており、開発したDLモデルは癌腫を超え展開することのできる可能性を秘め、社会的意義は高いものと思われる。

研究成果の概要（英文）：Pathologists must histologically evaluate the effect of Neoadjuvant therapies (NAT) with resected specimens. Major pathological response (MPR) has recently been proposed for the evaluation; however, poor reproducibility is often noted. The aim of this study was to develop a deep learning (DL) model to predict MPR from digital images and to validate its utility for clinical use. We collected data on 125 non-small cell lung carcinomas resected after NAT and estimated MPR using an original DL model which we previously developed.

In cross-validation, accuracy and mean F1 score were over 0.800. During testing, accuracy and mean F1 score were over 0.943. The areas under the receiver operating characteristic curve were over 0.978. The disease-free survival based on MPR predicted by the DL-based model was almost identical to that by pathologists.

The DL model may support pathologist evaluations and can offer accurate determinations of MPR in patients.

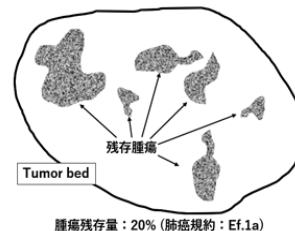
研究分野：診断病理

キーワード：肺癌 ネオアジュバント化学療法 主病理学的奏効率 バイオマーカー デジタルパソロジー 人工知能 深層学習

1. 研究開始当初の背景

多くの癌腫において外科切除は唯一の根治療法であるが、それが困難と判断される症例では、化学療法や化学放射線治療が選択される。肺癌は罹患率、死亡率ともに高い悪性腫瘍であるが、昨今のがん薬物療法の進歩は著しくかつ多様化しており、術前補助療法（ネオアジュバント療法：以下 NAT）が標準治療のひとつになりつつある。こうして切除された臓器は病理医によって組織学的治療効果判定が行われるが、以下の問題点が挙げられる。

(1) 組織学的治療効果判定として、本邦では癌取り扱い規約に記載されている薬物・放射線療法の組織学的効果判定基準を用いることが多い。また海外からも様々な評価法が提唱されているが、基本的には、いずれも元の腫瘍成分 (tumor bed) における、残存癌成分の割合をもってグレーディングを行う (右図)。しかしながら、そのグレーディングの病理医間の一致率は必ずしも高くない (Peintinger, et al. Mod Pathol 2015)。世界肺癌学会は、標準化のための論文を発表したが (Travis, et al. J Thorac Oncol 2020)、標準化にいたっていない。



(2) 多くの評価基準は癌組織の残存量を指標としているが、癌関連線維細胞や炎症細胞浸潤などの間葉系成分の重要性は示されていない。

(3) NAT 後の治療効果判定は臨床現場において病理医の新たな業務となるが、その負担は大きく、さらに他の癌腫に広がる可能性も高く、大きな問題となっている。

一方、昨今の人工知能、特に深層学習の技術は、デジタル病理画像にも応用され始めている (吉澤, 京都府立医大雑誌 2019)。深層学習の中でも、医療画像の解析には畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を基板とした手法が用いられることが多いが、こうした技術を利用した NAT 後治療判定の可能性を検討した報告はない。

2. 研究の目的

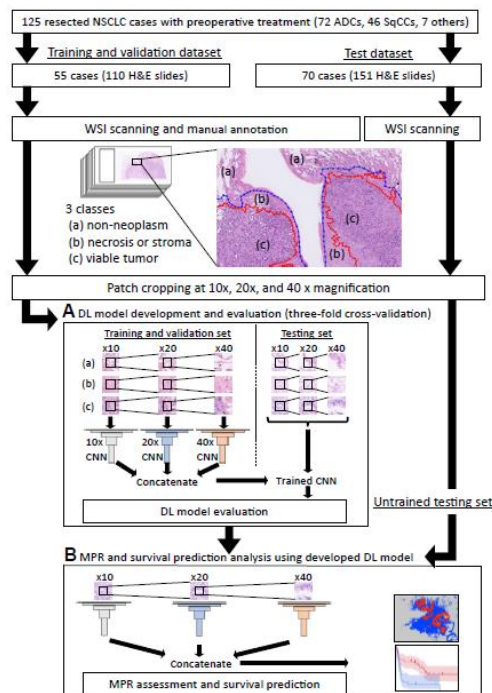
本研究では、NAT 後切除材料から作成したデジタル病理画像を用い、人工知能の技術を基盤とした客観的な NAT 後組織学的効果判定モデル (以下、モデル) の構築を目的とする。第一に、申請者らが開発した深層学習アルゴリズムを用い、HE 染色でのモデルを構築する。第二に、モデルの有効性につき複数の病理医の判定と比較し、その客観性につき検討する。第三に現在の NAT 後治療判定では上皮成分の量によって判断されているが、間葉系成分も加味した新たなモデルの構築を行い、術後の無病生存率や全生存率を予測できるか検討する。結果、組織効果判定が標準化されることで、正確な NAT の評価に加え、追加治療の選択や予後予測に寄与できることを目標とする。

3. 研究の方法

1) 基礎データの収集：申請者の施設で施行された非小細胞肺癌 NAT 後切除症例を抽出する。同施設では過去 20 年で該当症例は 190 例程度あり、術後経過の判明している近々の症例を対象とする。対象症例の抽出と共に、臨床情報 (治療内容等) も収集する。

2) 病理学的再評価：対象症例の HE 染色材料から、tumor bet, 残存腫瘍率を複数の病理医で再評価を行う。症例の HE 染色材料からデジタル病理画像 (Whole slide imaging: WSI) 化を行う。また、報告書から複数の病理医の評価の結果を収集する。

3) Ad-WMFV-CNN を用いた NAT 効果判定モデルの構築と評価：WSI から腫瘍残存量を算出したデータ (ラベリング) と、上皮成分、間葉系成分を分けて領域を囲ったデータ (アノテーション) の両者を作成。同データを 128x128 pixel の JPEG 小画像に分割。筆者らの開発した深層学習モデルである Ad-WMFV-CNN を用いて対象例からモデルを作成し、その評価を行う。モデルを評価するために 3 重の交差検証を行った。テストでは、2 クラス混同行列と受信者動作特性曲線を用いて、アノテーター病理医が評価した生存腫瘍の割合 (レビューデータ)、非アノテーター病理医が評価した生存腫瘍の割合 (プライマリデータ) を算出し、相関を検討する。



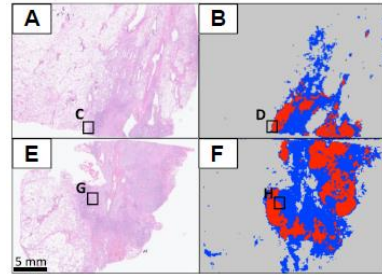
*Ad-WMFV-CNN について

病理デジタル画像を対象とした深層学習モデルの多くは単一画角を用いており、今回対象となるような弱拡大、強拡大の情報を合わせた情報の必要な今回のテーマにはむいていないと考えられる。我々はこの点を克服する新手法である Adaptive Weighting Multi-Field-of-View CNN (Ad-WMFV-CNN) を開発した (Tokunaga, et al., CVPR 2019)。過去の基盤研究において、本法を用い肺腺癌における亜分類を行ったところ、腫瘍/非腫瘍判定で 0.92 の正解率、各分類は 0.61-0.93 の正解率で判定することができた。本研究でもこのネットワークを利用することとした。

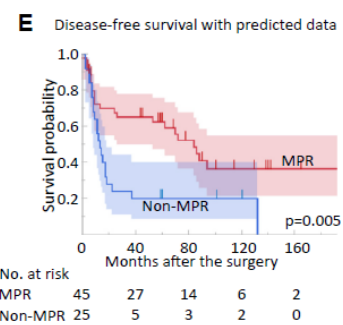
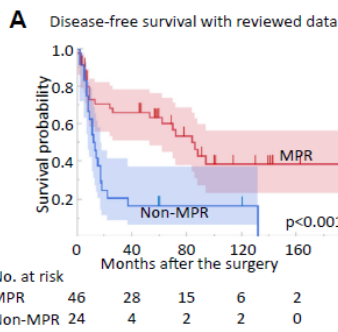
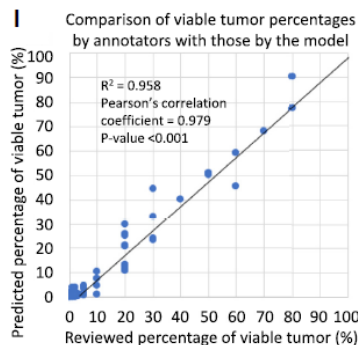
4) 深層学習モデルによる予後推定：当院での非小細胞肺癌 NAT 症例は約半数で再発がみられ、再発までの平均期間は切除後約 2.5 年である。そこで既報による Major pathological response (MPR) を基盤に無再発生存期間、全生存期間をモデルで算出し、病理医が判定した結果と対比させた。また、ここでは、レビューデータ、プライマリデータを基盤とした、MPR を達成した症例と MPR を達成しなかった症例の間で生存分析を行った。

4. 研究成果

1) NAT 後に切除された原発性非小細胞肺癌 125 例のデータを収集、症例を無作為にトレーニング/検証用の 55 例とテスト用の 70 例に分けた。各症例の最大の tumor bed から合計 261 枚の H&E 染色スライドを用意し、デジタル化 (Whole slide image 化) した。深層学習のネットワークとしては、Ad-WMFV-CNN を用いた。学習後検証用デジタル画像でのタイル画像では tumor bed, 生存腫瘍細胞領域が正確に捉えられていることが確認できた。



2) テストデータによる交差試験では、精度は 0.859, 平均 F1 スコアは 0.805 であった。テストでは、レビューデータおよびプライマリデータによる精度と平均 F1 スコアはそれぞれ 0.986, 0.985, 0.943, 0.943 であった。受信者動作特性曲線下面積は、レビューデータで 0.999, プライマリデータで 0.978 であった。MPR を達成した症例の無病生存率は、レビューデータおよびプライマリデータを用いた場合、非 MPR 症例の無病生存率よりも有意に良好であった (P<0.001 および P=0.001)。



(レビューデータとモデルの対比) (病理医が算出した生存曲線) (モデルが算出した生存曲線)

以上、本研究で開発されたモデルは病理医の評価を支援し、MPR を正確に判定することで患者の術後予後を推定できる可能性が示された。今後は、ほかの癌腫での展開が期待できる結果であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Terada K, Yoshizawa A, Liu X, Ito H, Hamaji M, Menju T, Date H, Bise R, Haga H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Deep Learning for Predicting Effect of Neoadjuvant Therapies in Non-Small Cell Lung Carcinomas With Histologic Images	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 100302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.modpat.2023.100302.	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4件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kazuhiro Terada, Akihiko Yoshizawa, Xiaoqing Liu, Ryoma Bise, Hironori Haga
2. 発表標題 Development and Examination of a Convolutional Neural Network System to Evaluate the Therapeutic Effect of Preoperative Treatment on Non-small Cell Lung Carcinoma Cases
3. 学会等名 USCAP 2023 Annual meeting（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉澤明彦
2. 発表標題 今どこにいるのか、そしてどこに向かうのか ～肺癌病理領域における人工知能～
3. 学会等名 第62回 日本肺癌学会学術集会 シンポジウム16（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤明彦
2. 発表標題 病理診断領域における人工知能の応用
3. 学会等名 第61回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akihiko Yoshizawa
2. 発表標題 Current state of AI in pathology, with a focus on clinical perspectives
3. 学会等名 AI & Oncology International Seminar in Okayama (招待講演)
4. 発表年 2024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
---------------------------	-----------------------	----

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