

博士論文

大腸癌肝転移切除患者の予後予測における MR 画像特徴量抽出の有用
性

山下博司

大腸癌肝転移切除患者の予後予測における MR 画像特徴量抽出の有用性

東京大学大学院 医学系研究科 生体物理医学専攻

指導教員 阿部 修

氏名：山下博司

目次

| | | |
|-----|----------------------------------|----|
| 1. | 要旨..... | 4 |
| 2. | 序文..... | 4 |
| 2-1 | 大腸癌肝転移の疫学..... | 4 |
| 2-2 | 大腸癌の病期及び治療..... | 5 |
| 2-3 | 大腸癌肝転移の予後と予後予測因子..... | 6 |
| 3. | Radiomics..... | 7 |
| 3-1 | Radiomics の概要..... | 7 |
| 3-2 | Radiomics による医用画像の解析..... | 10 |
| 3-3 | 大腸癌肝転移例に radiomics を適用した既報告..... | 14 |
| 4. | 本研究の目的..... | 17 |
| 5. | 方法..... | 17 |
| 5-1 | 対象患者..... | 17 |
| 5-2 | 撮影方法..... | 20 |
| 5-3 | 関心領域の作成..... | 23 |
| 5-4 | 画像特徴量の抽出..... | 30 |
| 5-5 | 病理組織学的評価..... | 35 |
| 5-6 | 統計解析..... | 35 |
| 6. | 結果..... | 41 |

| | |
|---------------|----|
| 7. 考察 | 50 |
| 8. 参考文献 | 57 |
| 9. 謝辞 | 73 |

1. 要旨

目的：大腸癌肝転移の MR 画像による Radiomics が、切除予後および病理所見予測に有用か検討すること。

方法：術前化学療法を受けずに大腸癌肝転移を切除された 104 人を対象とし、gadoteric acid 造影肝細胞相と脂肪抑制 T2 強調像から腫瘍の radiomics 特徴量を抽出した。術前臨床因子も加え、全生存率、無再発生存率、病理所見を予測するモデルを作成し、C-index などで評価した。コホートを 80 回分割して検証した。

結果：術前臨床因子に radiomics を付加することで C-index の平均値は、全生存率で 0.631 から 0.655 ($p = 0.03$)、無再発生存率で 0.568 から 0.583 ($p = 0.03$) に改善したが、病理所見の予測性には乏しかった。

結論：Radiomics を用いることで肝転移切除後の予後予測精度が向上する可能性がある。

2. 序文

2 - 1 大腸癌肝転移の疫学

大腸癌は、日本全国で 1 年間に約 158,000 人が診断される疾患である。やや男性に多い傾向にあり、30 代前半から増加して、年齢と共に罹患率が増加する。男性では胃癌、前立腺癌に次いで 3 番目、女性では乳癌に次いで 2 番目に多い癌である。

近年人口の高齢化や食生活の変化により大腸癌は増加傾向となっている [1]。

大腸癌はリンパ行性転移または血行性転移をきたす可能性がある。大腸癌が遠隔転移をきたす先としては肝臓が最も多く、患者の 1/3 は診断後 3 年以内に肝転移を発症する [2]。肝転移は女性よりも男性患者で検出される頻度が多く、大腸の左側の癌（下行結腸、S 状結腸、直腸）の患者は、右側の癌（盲腸、上行結腸、横行結腸）の患者と比較して、肝転移を発症する確率が有意に高かったと報告されている [2]。遠隔転移のうち肝転移の確率が最も高い理由としては、腸管からの血流が門脈を介して肝臓に流入することと関連すると考えられている。

2 - 2 大腸癌の病期及び治療

大腸癌の病期分類には大腸癌研究会より取扱い規約が提唱されている。最新の規約である『大腸癌取扱い規約第 9 版』においては、原発巣の壁深達度、所属リンパ節への転移の状況、遠隔転移の有無に応じて TNM 分類とステージングが決定され、肝転移が存在する場合のステージは StageIVa ~StageIVc とされている [3]。

大腸癌研究会による『大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版』では病期別に異なる治療法が推奨されており、cTis~cT1 においては内視鏡治療が、cStage0~cStageIII においては手術治療が推奨されている。大腸癌肝転移例を含む cStageIV においては原発巣、転移巣ともに切除可能である場合に、肝切除を行うことが推奨されており、肝切除のための要件として (1) 耐術可能であること、(2) 原

発巣が制御されているか、制御可能であること、(3) 肝転移巣を遺残なく切除可能であること、(4) 肝外転移がないか、あっても制御可能であること、(5) 十分な残肝機能を有すること、が挙げられている[4]。その他肝転移に対する治療として化学療法、肝動注療法および熱凝固療法がそれぞれ全身状態などに応じて施行される。

2-3 大腸癌肝転移の予後と予後予測因子

肝転移を有する症例において肝切除を行った場合は、かつての報告では5年生存率は28~48%と報告されていたが[5-10]、化学療法の進歩や術前の門脈塞栓および結紮などの手技の向上により最近の報告では肝転移切除後の5年生存率は55~71%と以前よりも高い数字が得られている[11, 12]。

術前に得られる予後予測因子として、切除断端陽性[8, 13, 15, 16, 17]、年齢60歳以上[8, 16]、術前の血清 carcinoembryonic antigen(CEA)高値[8, 13, 17, 18, 19]、術前の血清 carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)高値[18, 19]、4つ以上の肝転移[8, 13, 14, 18]、肝外病変の存在[8, 13, 17]、肝転移巣の最大径が5cm以上[15-18]、原発巣のリンパ節転移の存在[17]といった要素が報告されている。

従来、大腸癌肝転移の切除後標本においては、肝転移であることの確認と切除断端への腫瘍の露出のみが注目されることが多かったが、近年、肝転移の病理組織学的所見から予後予測を試みた報告が増えている。例えば大腸癌の肝転移巣の辺縁には線維性の被膜がしばしば存在するが、この被膜を有する症例では腫瘍の周囲組織

への浸潤が阻害されることにより予後が改善することが複数報告されている [20-23]。また粘液癌や印環細胞癌などの粘液産生を伴う腫瘍では予後不良であることが知られている [24, 25]。他には門脈あるいは肝静脈への浸潤、またはその両方も肝切除後の予後不良因子とする研究が存在し、Knijin らによるメタアナリシスでは 5 年間の全生存率(OS)と門脈浸潤の間に負の相関がみられたと報告されている [26]。また胆管への浸潤も肝切除後の無再発生存率(RFS)を悪化させる要因であるという研究が存在する [27]。一部の病理学的所見については、原発巣の組織標本から推測可能なものもあるが肝転移巣そのものの病理学的因子を術前に知ることは困難である。しかし、個々の患者の長期予後やマネジメントを考える上では、治療後ではなく治療前に予後予測ができればその意義は大きい。この必要性に応えるために、近年では computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) などの医様画像から後述する radiomics という手法によって抽出された画像情報と、腫瘍の生物学的特性を関連付け、予後予測に活用しようという試みがなされている。

3. Radiomics

3 - 1 Radiomics の概要

Radiomics とは放射線医学の“radiology”に、生物学分野におけるデータを統合し網羅的に解析する研究領域を意味する“-omics”を加えたものである。具体的には、DNA (genomics)、RNA (transcriptomics)、タンパク質 (proteomics)、代謝物

(metabolomics) などの生物学的分子の詳細な特性を医用画像によって明らかにしようという試みのことを指している。図1に概念図として示すように、radiomics とは大量の医用画像から色の濃淡や色が変化する境界領域など高次元の定量的な特徴量を抽出・解析し、腫瘍の遺伝子型やそれに基づいて発現する表現型などを読み解くことを目的とした研究であり、その情報から患者の予後をより正確に推測できることが期待されている[28]。

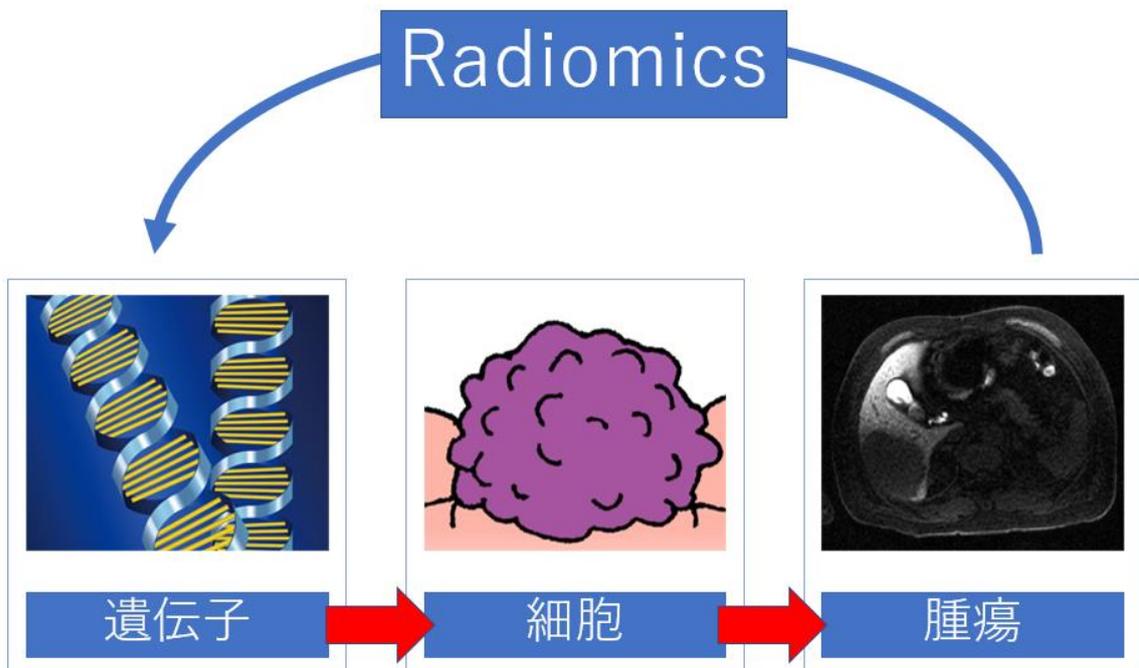


図1：Radiomics の概念図。腫瘍の画像から遺伝子の表現型などを読み解く

腫瘍学の領域においては、一つの腫瘍の中に異なるゲノムをもつ複数の細胞が存在することが知られてきている。この現象は腫瘍の不均一性と呼ばれており、治療に対して感受性のある細胞が治療により縮小しても、その治療に抵抗性をもつ腫瘍

細胞が残存することが再発の一因となりうることが指摘されている[29]。また腫瘍の不均一性は腫瘍細胞間の遺伝子の発現の差異と関連している。例えば、腎細胞癌からの複数の生検検体を採取した際に合計で 128 種類の遺伝子変異がみられたが、そのうちすべての検体に発現している変異はその 1/3 でしかなかったと報告されている[30]。このような遺伝子の不安定性は腫瘍の発生や進行に深くかかわっていると考えられている。100 例の初期非小細胞性肺癌の腫瘍検体を対象とした研究では、体細胞性のコピー数変化と変異に広範な不均一性が見られ、コピー数の不均一性の強い例では再発または死亡リスクが高かったと報告されている [31]。

Radiomics は根本的には医用画像における定量的な特徴量が、腫瘍の遺伝子発現を反映しているということを仮定している。この radiomics の考え方を裏付ける例として、脳の膠芽腫に対して MR 画像誘導下定位生検を行った研究にて、増強効果や腫瘍効果の有無に対応する遺伝子発現がみられたことや[32]、細胞増殖サイクルの抑制を制御する tumor protein p53 (TP53)遺伝子変異のある膠芽腫では野生型に対し増強効果や壊死の領域が有意に小さかったことが報告されている[33]。また、原発性の非小細胞肺癌を対象とした研究では原発腫瘍の不均一性を説明する特徴量が生存率の低下と相関し、球形に近い形状の腫瘍をもつ症例においては比較的予後が良好であったことが報告されている[34]。このように、radiomics によって得られる特徴量は予後予測に役立つことが期待されている。

3 - 2 Radiomics による医用画像の解析

Radiomics を用いて実際に解析を行う際の大まかな流れは以下のようになる。

- I. 解析の対象となる病変を含む医用画像を収集する。
- II. 収集した画像上で腫瘍の領域のみを切り出す。
- III. 切り出した腫瘍の領域から radiomics 特徴量を抽出する。
- IV. 抽出した radiomics 特徴量の解析を行う。

解析の対象となる医用画像は CT や MRI が用いられることが多いが、超音波画像、positron emission tomography (PET) 画像、画像誘導放射線治療における cone-beam CT 画像が用いられることもある。腫瘍の輪郭の設定については全自動で行うことは精度の観点から難しく、手動または半自動で為されることが多い。

Radiomics において医用画像から特徴量を抽出する手法として、形態的特徴(体積、表面積、短軸の長さ、球形度など) [35]の解析やテクスチャ解析による特徴量抽出が試みられている。テクスチャ解析とは、医用画像内のピクセルまたはボクセルのグレーレベルの分布や関係性を分析することにより、腫瘍の不均一性を客観的かつ定量的に評価する手法である。テクスチャ解析により抽出される特徴量のうちでは、一次特徴量 (グレーレベルの平均値、最大値、エントロピーなどのピクセルの配列によらない特徴量) [36]、二次特徴量 (グレーレベル同時生起行列に基づく均一性やエントロピー、特定の方向のテクスチャを分析するランレングスマトリックスに基づく短距離因子や長距離因子などのピクセルの配列を加味した特徴量) [37, 38]

が radiomics に用いられることが多い。二次特徴量の抽出に当たっては元の医用画像から新たな行列が生成され、その行列に対して解析が行われる。例えば、元の医用画像（各ボクセルのグレースケールの値を要素とする任意の行列として認識される）から、行を解析中心のボクセルのグレースケール値、列 j をその周辺のボクセルのグレースケール値、要素の値を周囲にグレースケール値 j を持つボクセル数とした行列を作成する。この行列はグレーレベル同時生起行列と呼ばれ、図 2 に一例を挙げる [39]。グレーレベル同時生起行列から均一性などの特徴量が二次特徴量として抽出される。

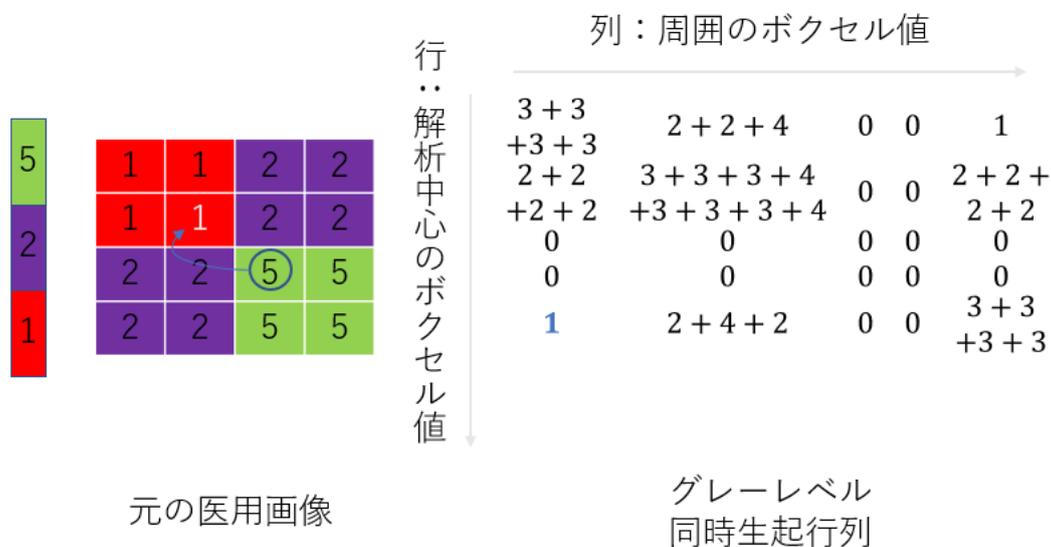


図 2：元画像からのグレーレベル同時生起行列の生成

元画像の 3 行 3 列目の“5”の周囲では“1”は左斜め上に 1 つだけ存在する。他の“5”の周囲には“1”が存在しないため、グレーレベル同時生起行列の 5 行 1 列目の要素は 1 となる。

また、元画像に“3”、“4”は存在しないためグレーレベル同時生起行列の 3, 4 行目、3, 4 列目の要素は全て 0 となる。

特徴量の解析においては、医用画像から得られる特徴量は数百～数千種類にも及ぶ。しかし、回帰モデルを作成する場合、一般に説明変数の個数はアウトカムの発生数の 1/10 以下であることが望ましく、説明変数の個数が多すぎると過剰適合を起こすことが知られているため[40]、何らかの変数選択や縮約を行うことが望まれる。Radiomics における手法としては、Least Absolute Shrinkage and Selection Operator(Lasso)と呼ばれる変数選択手法が挙げられる[41]。ほかに変数の次元を削減する方法として主成分分析が用いられることがあり、それ以外では random forest や decision tree といった機械学習を用いた変数選択が提案されている[42]。

ここから選択された特徴量や臨床因子から予後や治療応答性といったエンドポイントとの関連を分析していくこととなる。エンドポイントと最も相関のある因子を同定する以外にも、単一の因子から信頼できるモデルを構築することの困難さから、複数の因子を組み合わせたバイオマーカーを作成することがある[42]。

Radiomics において複数の特徴量を組み合わせたバイオマーカーはしばしば radiomics signature と呼称され、いくつかの報告で予後や転移の有無を予測するためのマーカーとして用いられている[43, 44]。例えば Huang らは非小細胞肺癌の CT 画像から得られた 132 種類の特徴量に対して Lasso Cox 比例ハザード回帰を行うことにより、無病生存率と相関の高い 5 つの特徴量を選択し radiomics signature を構築している。この radiomics signature を臨床情報に加えてトレーニングセットで無病生存率予測モデルの構築を行い検証セットにあてはめたところ、concordance index (C-index)が 0.720[95%信頼区間(CI): 0.71~0.73]と臨床情報のみから構築したモデル(C-index=0.629[95%CI: 0.62~0.64])よりも有意に改善したことが報告されている[44]。図 3 にこれまでの一連の流れを示す。

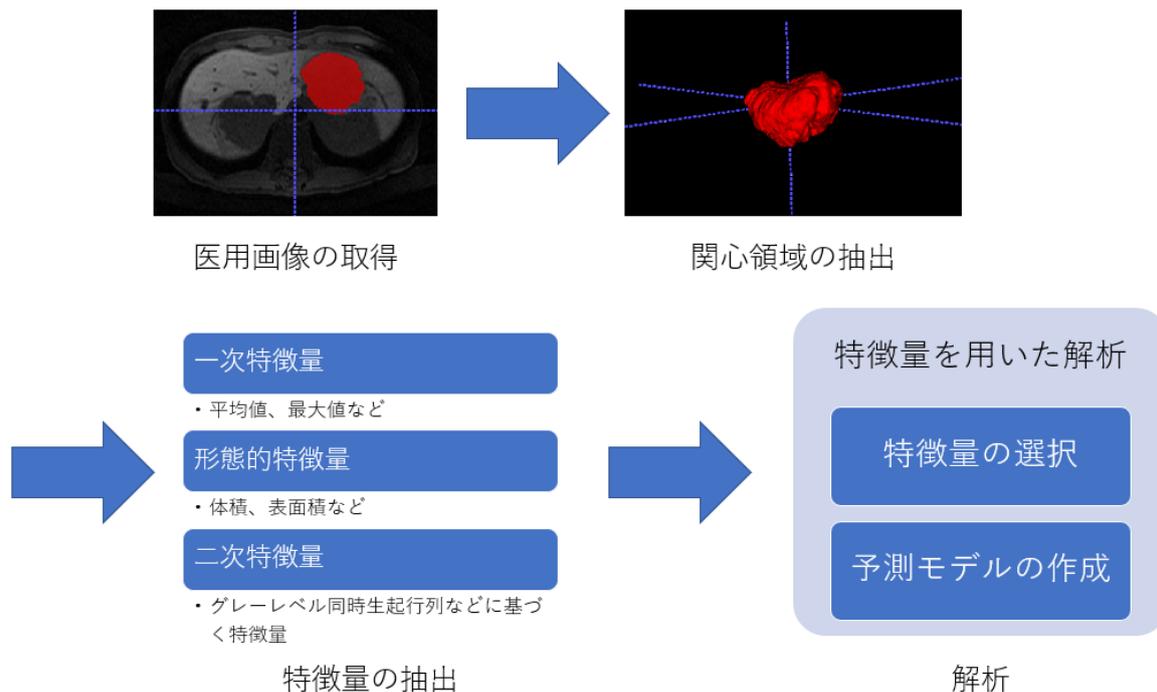


図3：Radiomicsの一連のフロー。医用画像取得、関心領域抽出、特徴量抽出、解析

3-3 大腸癌肝転移例に radiomics を適用した既報告

大腸癌肝転移例に radiomics を適用した過去の報告においては、テクスチャ解析による予後予測や治療への反応性の予測が報告されていることが多い。他には治療前後でのテクスチャの変化や位相的データ解析による肝腫瘍の分類[45]が報告されている。テクスチャ解析による予後や反応性の予測においては、化学療法を行った、または行っていない段階での医用画像から特徴量を抽出し、治療後の結果と対比して相関の有無を調べている報告が多い。以下の表1に一覧を示す。

表 1：大腸癌肝転移例に radiomics を適用した既報告

| 報告者 | 対象画像 | 対象患者数 (n) | 画像評価前の 治療 | 画像評価後の治療 | 評価項目 | 結果の概要 |
|-------------------------------------|-------------|--------------|----------------|---|----------|--|
| Dercle L et al., 2020 [46] | CT | 667 | なし、または 化学療法 | 化学療法 | OS | Radiomics signature と OS が相関 |
| Lubner M.G. et al., 2015 [47] | CT | 77 | なし | 化学療法 | OS | 腫瘍のエントロピーと OS が相関 |
| Simpson A.L. et al., 2017 [48] | CT | 198 | なし、または 化学療法 | 門脈塞栓後の肝切 除、または肝切除単 独 | OS, HDFS | 腫瘍の均一性、コリレーション、及びコント ラストと OS が相関、コリレーション、及びコ ントラストと HDFS が相関 |
| Andersen I.R. et al., 2019 [49] | CT | 27 | 化学療法 | 化学療法 | OS | 腫瘍のエントロピー、不均一性と OS が相関 |
| Beckers R.C.J. et al., 2018 [50] | CT | 70 | なし | 化学療法 | OS | 腫瘍と周囲肝実質のエントロピーの比率と OS が相関 |
| Dohan A. et al., 2019[51] | CT | 230 | なし | 化学療法 | OS | 治療前と治療開始 2 か月後の radiomics signature と OS が相関 |
| Rahmim A. et al, 2019 [52] | FDG- PET | 52 | なし | 外科的切除、定位放 射線療法、化学療 法、ラジオ波焼却療 法など | OS, EFS | 腫瘍の不均一性と OS が相関、及びヒストグラ ムの均一な分布と EFS が相関 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|---------|-----|------|-----------------------------|-------------------|---|
| Ravanelli M. et al., 2019 [53] | CT | 43 | なし | Bevacizumab を含む、または含まない化学療法 | OS, PFS | Bevacizumab 群において腫瘍の不均一性と OS 及び、PFS が相関 |
| Shur J. et al., 2019 [54] | CT, MRI | 102 | 化学療法 | 肝切除 | DFS | 最小画素値及び、GLSZM small area emphasis と DFS が相関 |
| Cheng J. et al., 2019 [55] | CT | 94 | なし | 肝切除 | 肝転移巣の組織病理学的成長パターン | 転移巣の組織病理学的成長パターンの予測に radiomics signature が有用 |
| van Helden EJ. et al., 2018[56] | FDG-PET | 99 | なし | 化学療法 | OS, PFS | 腫瘍の不均一性と球形度と OS 及び、PFS が相関 |
| Zhang H. et al., 2019[57] | MRI | 26 | なし | 化学療法 | RECIST ver 1.1 | 腫瘍の分散、エントロピー、及びグレーレベル共起行列のコントラスト、エントロピー、コリレーション、angular second moment, inverse difference moment と RECIST が相関 |
| Caruso D. et al., 2017[58] | MRI | 8 | なし | 術前化学放射線療法、及び肝切除 | RECIST ver 1.1 | コントラスト、エントロピー、コリレーション、concerning energy, inverse difference moment と RECIST が相関 |

略語：OS; overall survival, HDFS; hepatic disease-free survival, EFS; event-free survival, PFS; progression-free survival, DFS; disease-free survival, GLSZM; gray level size zone matrix, RECIST; response evaluation criteria in solid tumours

4. 本研究の目的

上記の既報告からわかるように大腸癌肝転移切除後の予後を radiomics の手法で予測した研究は少ない。特に、検索しえた範囲では術前化学療法を行わない患者の予後予測を試みた報告は見られない。したがって本研究の目的は、術前化学療法を受けずに大腸癌肝転移を根治切除された患者において、腫瘍の MR 画像から抽出された特徴量が長期予後予測因子もしくは病理学的所見予測因子として有用かどうかを検討することである。

5. 方法

5-1 対象患者

2008 年 7 月から 2015 年 6 月までの間に東京大学医学部附属病院で大腸癌肝転移に対して肝切除を受けた患者（合計 n=374 回の肝切除）のうち術前に gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) 造影 MRI が撮像されており、かつ術前化学療法が施行されていない症例を対象とした。原発巣や転移の切除後に術後補助化学療法が行われた症例でも、化学療法の終了もしくは中止後に肝転移として再発した症例は組み入れた。また以下のような除外基準を設けた。

I. 術前に化学療法が施行されている、または原発巣もしくは肝転移切除後の術後化学療法施行中の再発である（化学療法により転移巣または正常肝実質の画像所見や病理所見が変化する可能性があるため[59, 60]）。

II. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI において肝細胞相がスライス厚 2mm で撮像されていない。

III. 術後残肝容積を増大させるための術前門脈塞栓が施行された（門脈塞栓により画像所見や病理所見が変化する可能性があるため）。

IV. 肝転移の個数が 5 つ以上である（5 つ以上の肝転移を有する症例では術前化学療法の必要性が唱えられているが、4 つ以下の場合術前化学療法の有効性が証明されていないため [61, 62]、当施設では現在 5 つ以上の転移を有する症例には術前化学療法を行っている）。

V. 転移巣のサイズが 10mm 未満である（MRI での評価が困難であるため）。

VI. 肝切除後に腫瘍が増大したために肝外病変に対して予定されていた根治術が行えなかった。

VII. 複数回肝切除術が施行され、2 回以上で上記の基準を満たす患者では、より最近の切除は除外とした。初回肝切除が基準を満たさない場合は 2 回目以降の切除を組み入れ対象とした。（再発の肝転移に対しても治療方針は同一であり、また肝切除回数は予後と相関しないと報告されているため[63]）

図 4 に組み入れ基準と患者数を示す。

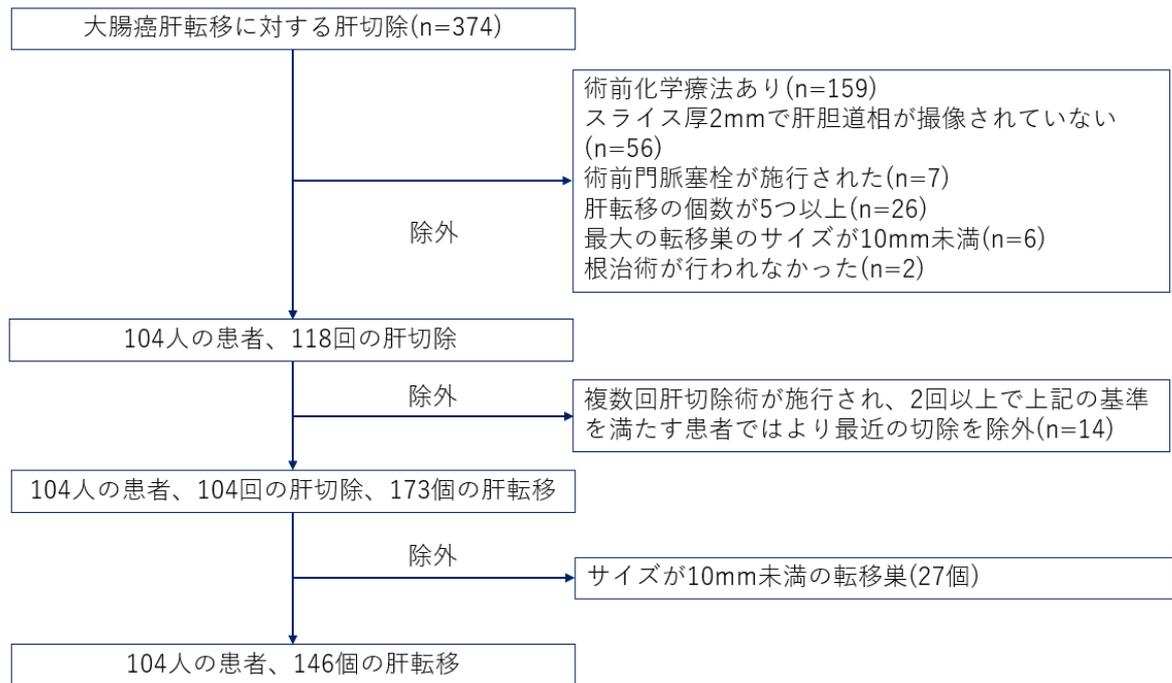


図4：除外基準と組み入れ患者決定のフローチャート

各患者につき原発巣の部位（結腸/直腸）、原発巣からのリンパ節転移の有無、現存するもしくは根治した肝外病変（局所再発や肝外転移）の有無、初発の肝転移が同時性転移であったかかどうか、肝切除回数、肝転移巣の個数とサイズ、術前の血清CEA値、及びCA19-9値、術後補助化学療法の有無を記録した。フォローアップはNational Comprehensive Cancer Network guidelines for colon cancer[64]に従い、最初の2年間は原則3か月ごとの画像検査が行われ、そのあとは6か月ごとにフォローを行った。OSの起点は肝切除術を行った日、終点を死亡した日とし、打ち切り点は最後に生存を確認した日とした、RFSについては起点が肝切除を行った日、終点を画像検査（CTないしMRI）で再発と診断した日とし、打ち切り点は最後に画

像で無再発と診断した日とした。

5 - 2 撮影方法

今回の解析には Gd-EOB-DTPA 肝細胞相と脂肪抑制 T2 強調画像を用いた。Gd-EOB-DTPA 肝細胞相は解像度が最も高く、正常肝実質とのコントラストが良好であることから境界面の情報を最も得やすいと考えられた。また肝転移巣においても有機アニオントランスポーターの発現がみられるという報告が存在し[65]、過去に肝転移巣自体の Gd-EOB-DTPA での増強効果と予後との相関を報告した研究が存在したため解析の対象とした[66]。脂肪抑制 T2 強調画像については、過去に脂肪抑制 T2 強調画像からの特徴量と化学療法への応答性の関連を報告した研究が存在したことと、大腸癌肝転移巣で粘液成分を含む病変が T2 強調画像で高信号を示したという報告が存在したため、病理所見の予測に有用である可能性があり組み入れた[67]。他、ダイナミック CT やダイナミック MRI は撮像期間中のプロトコルの変更のため解析できなかった。

肝転移巣の MR 画像取得には 1.5-T 機器(Signa Excite, Signa HDx, or Signa HDxt; GE Healthcare, Chicago, IL)もしくは 3.0-T 機器(Signa HDxt; GE Healthcare)を用いた。表 2 に撮像パラメータを示す。パラメータの変動は、機器の種類、システムのバージョン、プロトコルの改定、息止めの時間、患者の体格といった要因によってもたらされた。ダイナミック検査時には 0.025 mmol/kg (0.1 ml/kg) の Gd-EOB-

DTPA が患者に静脈内投与された。肝細胞相の画像は 2mm のスライス厚で撮像された。造影剤投与から撮像までの時間は 15～40 分の範囲であり、その中央値は 20 分であった。また脂肪抑制 T2 強調画像も撮像した。すべての MR 画像は軸位断で取得された。

表 2 : 63 人の患者における 1.5-T MRI 機器(Signa Excite, Signa HDx, or Signa HDxt; GE Healthcare, Chicago, IL)と 41 人の患者における 3-T MRI 機器(Signa HDxt; GE Healthcare)の撮像パラメータ

| | | TR, ms | TE, ms | FA, ° | NEX | FOV, cm | Matrix | Section thickness, mm | Slice spacing, mm | Bandwidth, Hz/pixel | Echo train length |
|-------|------------------|------------|-----------|-------|-----|---------|----------|-----------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| 1.5-T | FST2WI* | 4720–18000 | 78.1–96.6 | 90 | 2 | 30–40 | 320×256 | 6.0 | 7.8 | 122.1 | 12–16 |
| | HB phase imaging | 3.6–4.0 | 1.7–2.0 | 15 | 1 | 30–44 | 320×160 | 2.0 | 1.0 | 325.5 | 1 |
| 3.0-T | FST2WI† | 6000–15000 | 65.0–72.1 | 90 | 2 | 32–40 | 320×256† | 6.0 | 7.8 | 162.77 | 13 |
| | HB phase imaging | 3.2–3.5 | 1.5–1.6 | 12 | 1 | 32–40 | 320×160 | 2.0 | 1.0 | 390.6 | 1 |

略語 : FA; flip angle, FOV; field of view, FS; fat-suppressed, HB; hepatobiliary, NEX; number of excitations, T2WI; T2-weighted imaging, TE; echo time, TR; repetition time

*一人の患者においては呼吸同期不良により異なるパラメータで撮像された。

†一人の患者において例外的に matrix は 320×224 であった。

5 - 3 関心領域の作成

関心領域(ROI)の作成にはフリーソフトウェアである ITK-SNAP version 3.80[68]を用い、それぞれ4年、7年の経験を持つ放射線科医の合議制で行われた。ROIの作成は臨床情報を見ないまま行われた。Gd-EOB-DTPA 肝細胞相におけるROIの作成はITK-SNAPの”classification”の機能を用いて半自動で行い、3DのROIを作成した。具体的な手順としては、(1)放射線科医が腫瘍内部と周囲肝実質に対してそれぞれ手動でラベリングを行い、腫瘍内部に球形の bubble を設置する。(2)ラベリングと設置した bubble を基に ITK-SNAP が腫瘍領域の推定を自動で行う。(3)推定された腫瘍領域に対して、放射線科医が手動で腫瘍外の部分を削除するなどの修正を行う。脂肪抑制 T2 強調画像では、腫瘍の最大断面に対して ITK-SNAP の”adaptive brush”の機能を用いて半自動で 2D の ROI を作成した。作成に当たっては ITK-SNAP によって推定された領域が正しいか確認しつつ行い、適宜手動で修正を加えた。以下の図 4~11 に ITK-SNAP を用いた ROI 作成の様子を示す。

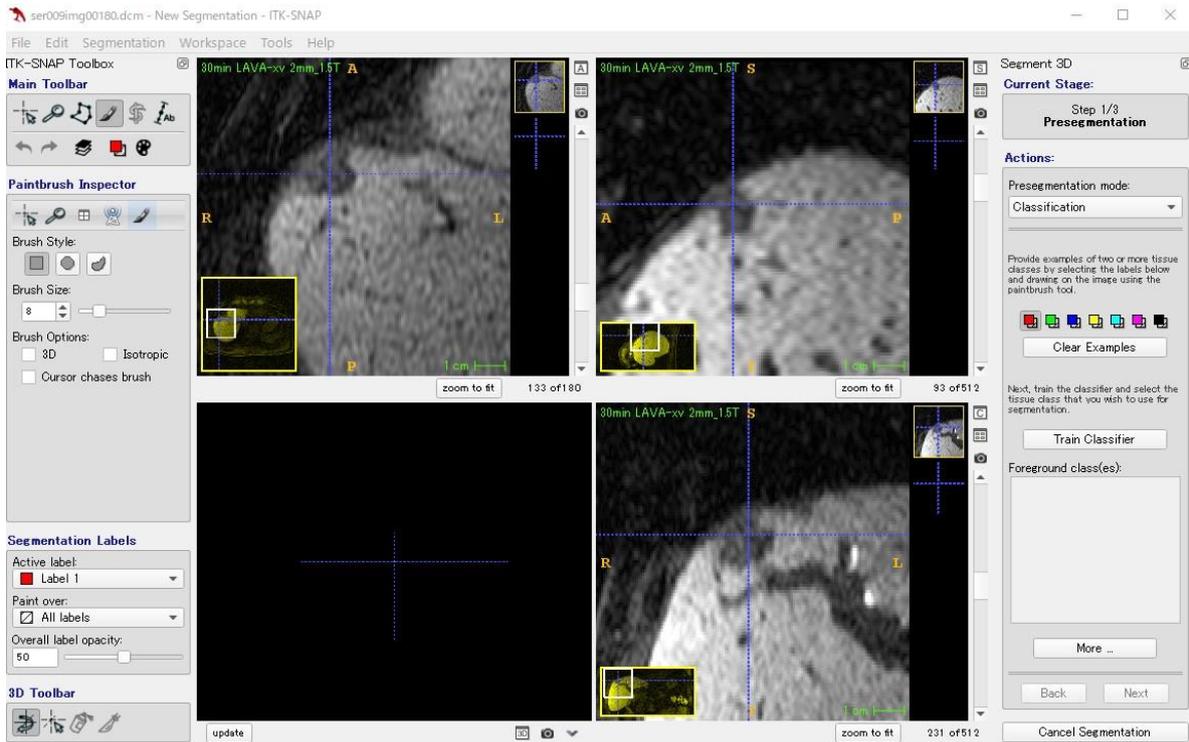


図 4 : ITK-SNAP による DICOM 画像の表示
 画面上の左上、右上、右下の部分にそれぞれ MRI 画像の軸位断、矢状断、冠状断が
 表示される。赤矢印が腫瘍を示す。

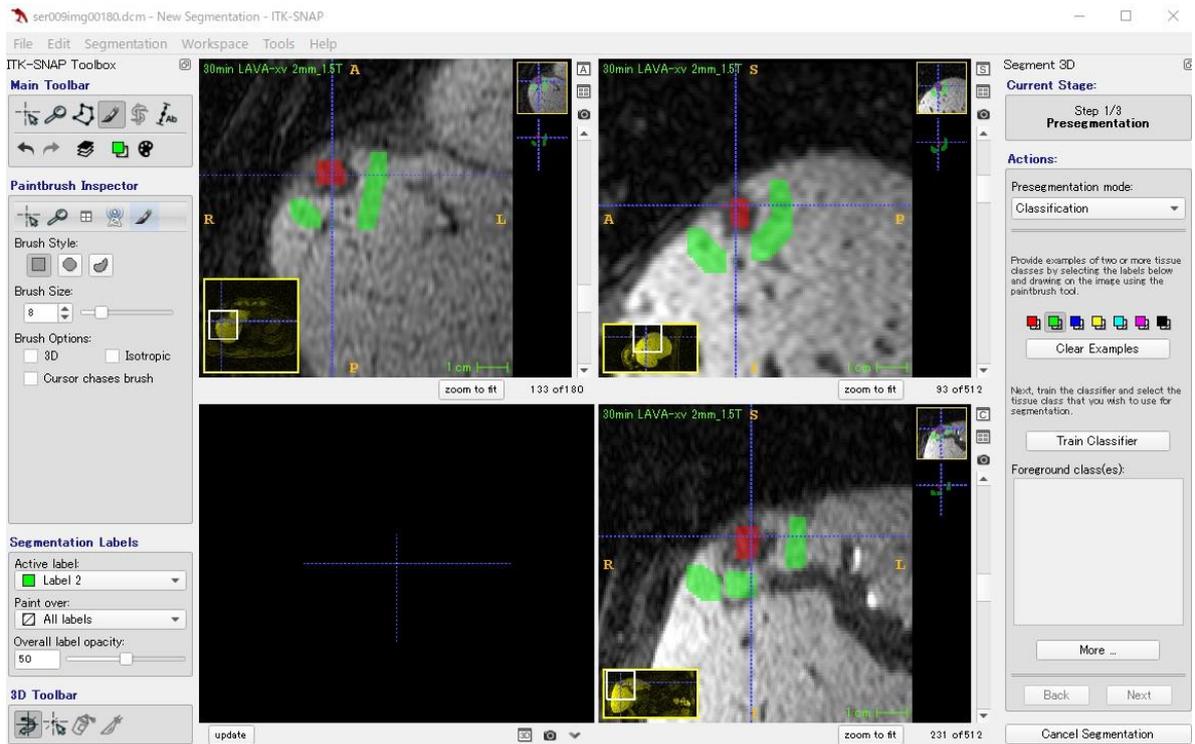


図5：腫瘍内部と肝実質の手動でのラベリング
 腫瘍を赤色、肝実質を緑色でラベリングした。軸位断、矢状断、冠状断の最大断面と思われる断面に対してラベリングを行った。

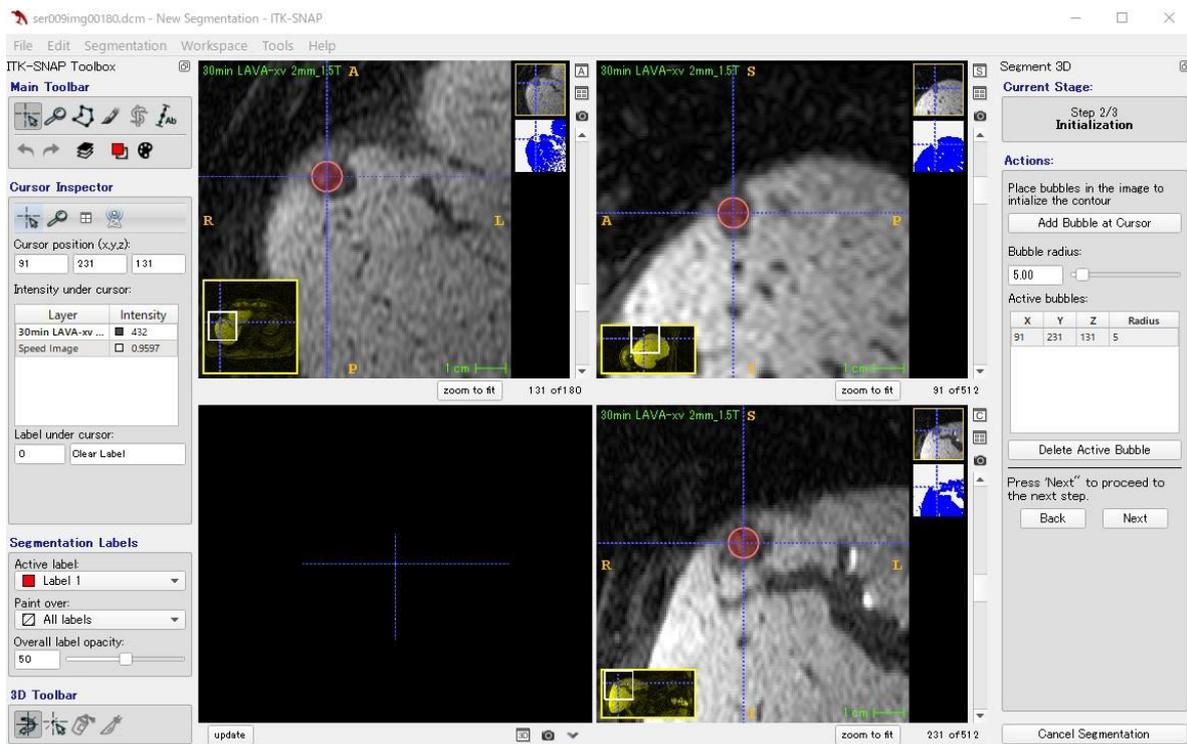


図 6：腫瘍内部への bubble の設置
腫瘍の中心と思われる点に中心をおき、腫瘍からはみ出さない程度に bubble の大きさを定めた。

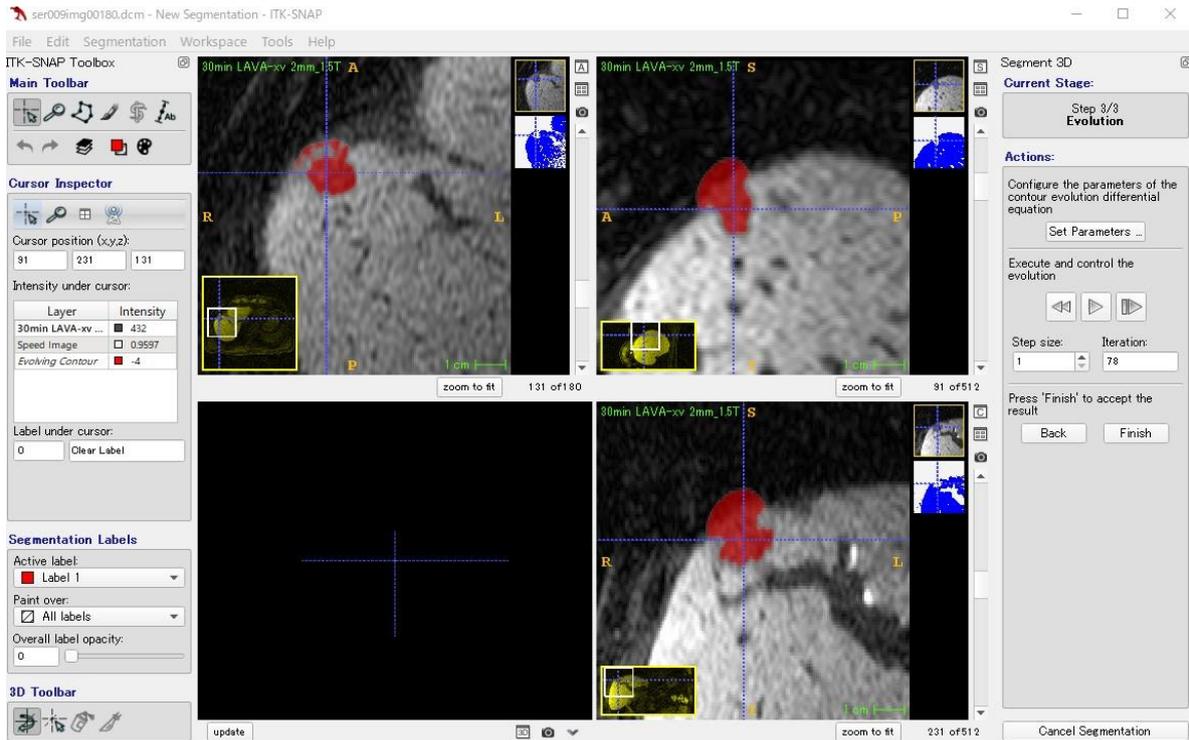


図 7: ラベリングと bubble に基づいた自動での腫瘍領域の推定
 ITK-SNAP により bubble が腫瘍と思われる領域のみをマスクするように成長していく。必要な領域がマスクされた時点において手動で成長を停止する。

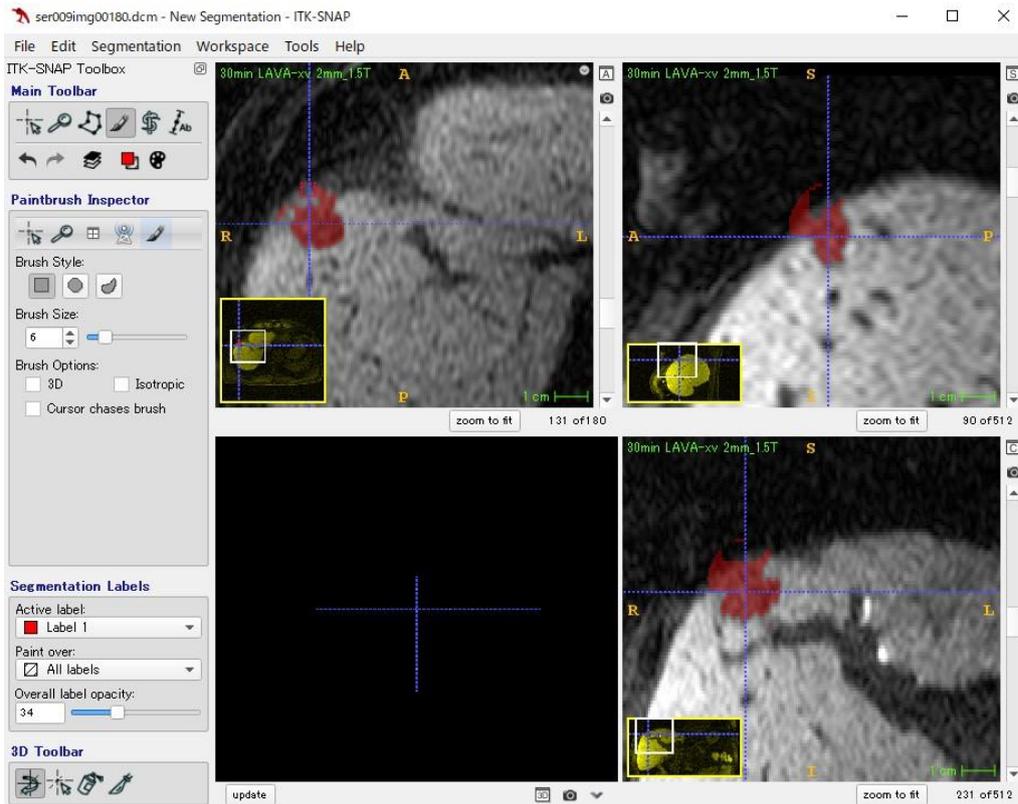


図 8：手動での ROI の修正

腹腔内や心臓など腫瘍以外にマスクされてしまった部分はカーソルを動かして手動で消去する。

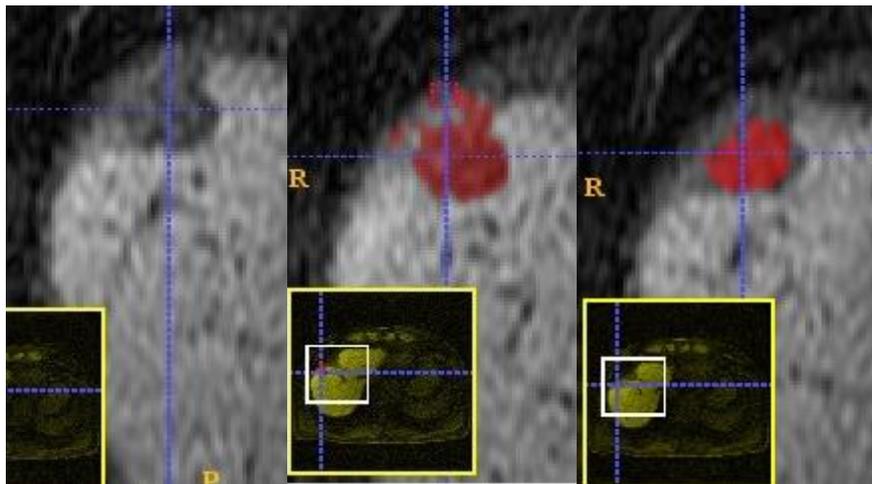


図 9：ROI 作成の様子

左から順に元画像、ROI の修正途中、完成図を示す。

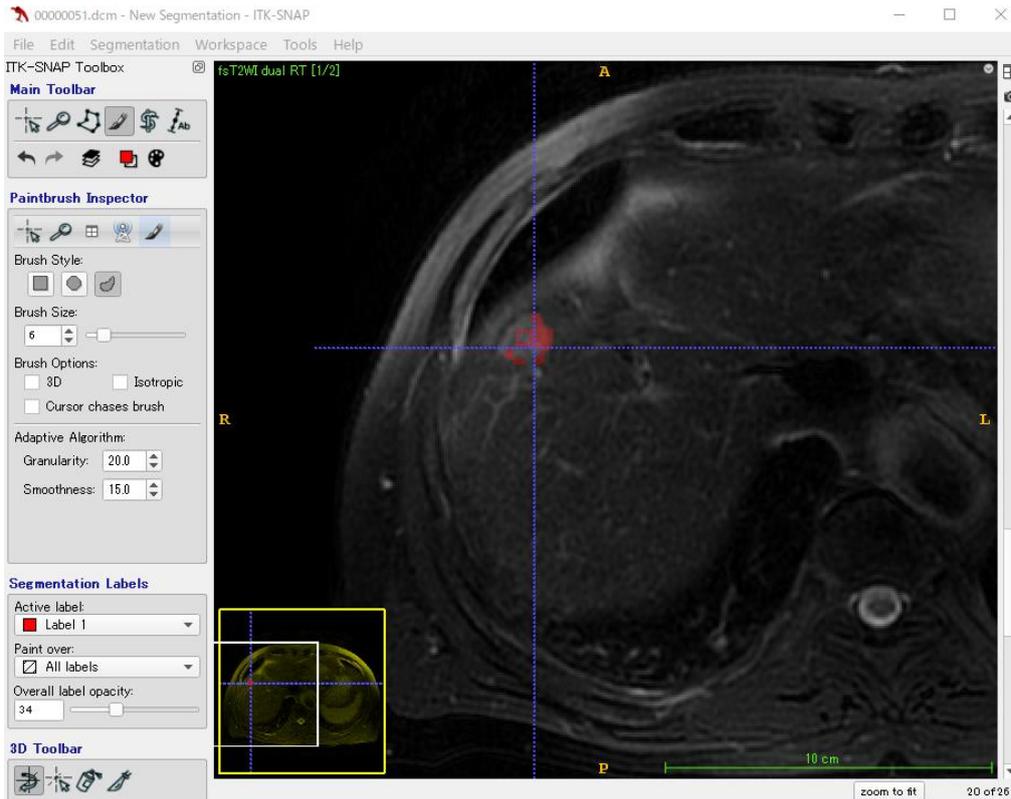


図 10：adaptive brush による脂肪抑制 T2 強調画像の関心領域作成
 腫瘍の辺縁を含む領域を選択すると、選択範囲のうち腫瘍内部と似た画素値の領域のみが ROI として設定される。

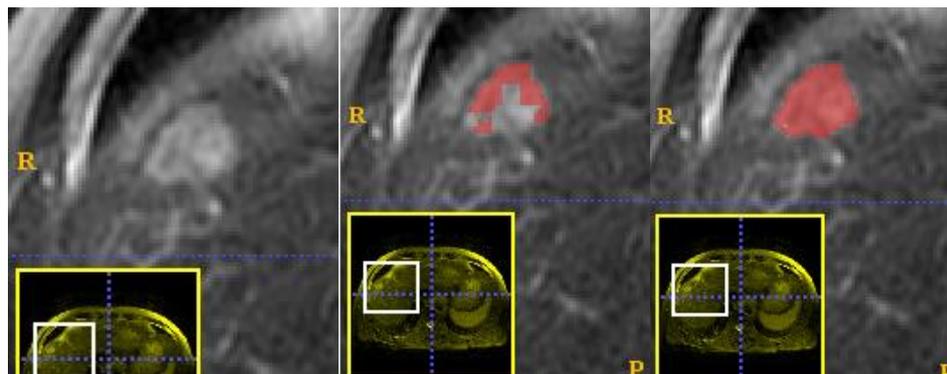


図 11：脂肪抑制 T2 強調画像における ROI 作成の様子
 左から順に元画像、ROI の修正途中、完成図を示す。

5 - 4 画像特徴量の抽出

画像特徴量の抽出には、プログラミング言語である python によって実装された radiomics 特徴量抽出ライブラリである PyRadiomics(<https://pyradiomics.readthedocs.io/>)[69]を用いた。前処理として画像処理ライブラリである SimpleITK(<https://simpleitk.org/>)[70~72]を用いた。また、互いに相関の高い特徴量を消去するなどの後処理を適宜 python にて実装した。

5 - 4 - 1 前処理

脂肪抑制 T2 強調像については 2 次元の、Gd-EOB-DTPA 造影肝細胞相 T1 強調像については 3 次元の画像処理を行った。最初に Gd-EOB-DTPA 造影肝細胞相について 3 次元、脂肪抑制 T2 強調像について 2 次元の正規化を行った。ボリューム内の全画素の平均、標準偏差を計算し、平均を減算したのち標準偏差で除算することにより正規化画素値が平均 0、標準偏差 1 となるように線形変換により正規化を行った。そのうち、ROI が入力されている部分を含む直方体(bounding box)を、10mm のマージンを含みながら切り取り、同時に後述する core 並びに rim の領域の特徴量を計算するため cubic b-spline interpolation によりボクセルサイズ 0.25mm にリサイズを行った。これを元画像および ROI を入力したマスク画像それぞれに対して行った。

Gd-EOB-DTPA 造影 T1 強調像については、元の ROI(以下、tumor)に加えて、そ

の中心部分(core)および辺縁部分(rim)についても ROI を作成した。具体的には、morphological dilation および erosion 処理を用いて、tumor の ROI の外縁を 1mm 削ったものを core の ROI とし、その削られた外縁部分およびその外側の 1mm の部分(厚み計 2mm)の部分を rim の ROI とした。この厚みは、スライス厚を参考に定めた。これにより、tumor、rim、core の 3 種類の 3 次元 ROI を作成した。脂肪抑制 T2 強調像ではこの処理は行わず、オリジナルの ROI のみを使用した。

5 - 4 - 2 Radiomics 特徴量の抽出

脂肪抑制 T2 強調像、Gd-EOB-DTPA 造影肝細胞相 T1 強調像のそれぞれについて、ROI 内の画素について radiomics 特徴量を算出した。これには前述のとおり PyRadiomics を用いた。

脂肪抑制 T2 強調像の radiomics 特徴量については、以下の特徴量を算出した。

- Shape features (2-D)
- First order features
- Gray level co-occurrence matrix (GLCM) features
- Gray level size zone matrix (GLSZM) features
- Gray level run length matrix (GLRLM) features
- Gray level dependence matrix (GLDM) features

ここで、Shape features (2-D) は ROI の 2 次元的なサイズや形状を表す特徴量であ

り、First order features は一次特徴量であり、ROI 内のボクセルの値を反映する。

GLCM features は同時確率関数に関連した二次特徴量、GLSZM features は同一の値をもつボクセルからなる領域のサイズに関する二次特徴量、GLRLM features は同一の値をもつボクセルが連続する長さに関する二次特徴量、GLDM features は中心ボクセル周囲の依存ボクセルの個数に関する二次特徴量である。

特徴量はすべて 2mm のボクセルサイズで計算された。この値は、スライス厚を参考にして決定した。さらに特徴量を増加するため、オリジナルの画像のほかに、以下の画像処理フィルタを通した画像からも radiomics 特徴量を算出した。

- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 2.0 mm
- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 3.0 mm
- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 4.0 mm
- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 5.0 mm
- Wavelet transform

LoG フィルタとは画像を平滑化する Gaussian filter とエッジを強調する Laplacian filter を組み合わせたもので、ノイズを減らしながらエッジを強調した画像を得ることができる。最後の Wavelet transform においては、高周波成分(H)と低周波成分(L)が x 方向、y 方向それぞれで分離されるため、HH、HL、LH、LL の 4 つの画像が得られた。これら(オリジナルを含めて 9 画像)それぞれで前述の特徴量を抽出した。この際の Bin width は(標準偏差 1 に正規化された画像に対して)0.25 であった。

Gd-EOB-DTPA 造影肝細胞相 T1 強調像については、以下の特徴量を算出した。

- Shape features (3-D)
- First order features
- Gray level co-occurrence matrix (GLCM) features
- Gray level size zone matrix (GLSZM) features
- Gray level run length matrix (GLRLM) features
- Gray level dependence matrix (GLDM) features

ここで Shape features (3-D) は ROI の 3 次元的なサイズや形状を表す特徴量であり、そのほかの特徴量は 2 次元の場合と同様である。

特徴量はすべて 1mm のボクセルサイズ、2mm のボクセルサイズの双方で計算された。さらに特徴量を加増するため、オリジナルの画像のほかに、以下の画像処理フィルタを通した画像からも radiomics 特徴量を算出した。

- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 1.0 mm
- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 2.0 mm
- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 3.0 mm
- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 4.0 mm
- Laplacian of Gaussian (LoG) filter, filter sigma = 5.0 mm
- Wavelet transform

最後の Wavelet transform においては、高周波成分(H)と低周波成分(L)が x 方向、

y 方向、z 方向それぞれで分離されるため、HHH、HHL、HLH、HLL、LHH、LHL、LLH、LLL の 8 つの画像が得られた。この際の Bin width は(標準偏差 1 に正規化された画像に対して)0.25 であった。これら(オリジナルを含めて 14 画像)を 1mm ボクセルサイズ、2mm ボクセルサイズの画像それぞれから作成し、それぞれについて tumor、core、rim それぞれの ROI を用いて前述の特徴量を抽出し、OS、RFS の予測については、tumor のみと tumor+rim+core の両方を用いた。病理所見の予測については脈管侵襲の有無や線維性被膜の割合を予測するために辺縁部の情報や辺縁部とそれ以外の部位の差から得られる情報が特に有用であると思われたため後者を用いた。

5 - 4 - 3 後処理

抽出された特徴量の中には互いに高い相関を示すものが多く含まれており、そのまま用いた場合は Lasso による解析において多重共線性の問題を引き起こすことが知られている。このため、文献[54]と同様の方法で、互いに高い相関を示す特徴量を削除した。具体的には、以下のように行った。まず、特徴量のなかから最も相関係数の高いペアを抽出する。2 つの特徴量のそれぞれについて、ほかのすべての特徴量との相関係数の平均を計算する。この平均が高いほうの特徴量を特徴量プールから削除する。この操作を、すべての radiomics 特徴量のあいだの相関係数が $M=0.8$ 以下になるまで繰り返した。

5-5 病理組織学的評価

10年の経験を持つ病理専門医が臨床・画像情報を隠された状態で、画像評価対象となった腫瘍の病理標本を評価した。評価項目は、①門脈侵襲、②肝静脈侵襲、③胆管侵襲、④Histological growth pattern、⑤粘液癌成分、とした。門脈・肝静脈・胆管侵襲については、腫瘍細胞が明らかに各脈管内に認められる場合に陽性とし、脈管侵襲の有無を記録した[73]。Histological growth patternについては線維性の被膜が腫瘍全体の何%で見られるかを環周率で評価し、10%単位で記録した。粘液癌成分については、各腫瘍の分化度において全体のうち粘液癌の占める割合が何%あるかを10%単位で記録した。なおこれらの項目はヘマトキシリン・エオジン染色された標本で評価したが、脈管侵襲についてはすべての症例でElastica van Gieson染色を追加し、脈管構造の同定を行った。

5-6 統計解析

得られた値の統計解析にはオープンソースの統計解析ソフトウェアである R version3.6.3 (<https://www.r-project.org/>) 並びに R Studio version1.3.1 (<https://rstudio.com/>) を用い、予後(OS, RFS)及び病理所見(脈管侵襲、histological growth pattern、粘液癌成分)を予測するモデルを作成した。変数選択手法としてはLassoを用いることとした。ここで、Lassoは以下のような数式で表される。

$$\min \left[\frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N (y_i - \beta_0 - x_i^T \beta)^2 + \lambda \|\beta\|_{l_1} \right]$$

この数式は最小 2 乗法の損失関数に L1 ノルムに基づく正則化項 $\lambda \|\beta\|_{l_1}$ を加えた正則化損失関数を最小化することを示している。 λ は非負の値であり、値が大きいくほどモデルの複雑さに対して大きなペナルティが課せられる。Lasso による回帰手法を生存時間分析に拡張し、目的関数に L1 正則化項を加えた手法として、Lasso Cox 比例ハザード回帰を行うことができる。他の回帰手法にも Lasso の手法を応用し、Lasso ロジスティック回帰や Lasso 線形回帰を行うこともできる。

作成したモデルの評価には OS, RFS においては C-index を用い、脈管侵襲では感度、特異度を、Histological growth pattern 及び粘液癌成分の評価には平均 2 乗誤差と相関係数を用いた。ここで C-index とは、Harrell らによって提唱された打ち切りのある生存分析においてモデルの評価に用いられる指標である [74]。具体的な計算方法としては、 i 番目の患者に対応するイベント発生までの時間を T_i 、構築した予測モデルから算出された値を η_i とする。ここで任意の患者ペア i, j に対して

1. T_i と T_j がともに打ち切りでない場合は、 $\eta_i > \eta_j$ かつ $T_i < T_j$ ならばこの組み合わせを concordant ペア、 $\eta_i > \eta_j$ かつ $T_i > T_j$ ならば discordant ペアとする。
2. T_i と T_j がともに打ち切りである場合はイベント発生情報が得られないためペアの組み合わせを無視する。

3. T_i と T_j の片方が打ち切りである場合は、 T_i をイベント発生、 T_j を打ち切りと仮定すると、

A. $T_j < T_i$ ならば真のイベント発生までの時間を比較できないためペアの組み合わせを無視する。

B. $T_j > T_i$ ならば真のイベント発生の時間も T_i がより小であるので、 $\eta_i > \eta_j$ ならばこの組み合わせを concordant ペア、 $\eta_i < \eta_j$ ならば discordant ペアとする。

すべての i, j のペアについて上記を測定したうえで、

$$c - index = \frac{\#concordant \text{ ペア}}{\#concordant \text{ ペア} + \#discordant \text{ ペア}}$$

と定義する。

C-index の値が 0.5 に近しければモデルの予測能がランダムな予測とほぼ等しいという意味であり、1 に近しければモデルの予測能が優れていることになる。逆に 0 に近しければ、モデルの予測能はランダムな予測以下であるということになる [75]。

OS, RFS においては、後述するようなセット分割やクロスバリデーションにより、臨床因子のみから作成した予後予測モデルと、臨床因子に特徴量を加えて作成した予後予測モデルの 2 種類のモデルをそれぞれ 80 通り作成した。この 80 対のモデルの C-index を対応のある t 検定を用いて両モデルの比較を行った。t 検定は両側検

定における P 値が 0.05 未満をもって有意差とみなした。門脈、肝静脈、胆管侵襲の予測モデルにおいては、モデルから得られた値を 0.5 をカットオフ値として所見の有無を分類し、感度、特異度を求めてモデルの評価を行った。Histological growth pattern 及び粘液癌成分の予測モデルではモデルから求めた値と実際の値の相関係数及び平均 2 乗誤差を求めた。術前の臨床情報から得られる因子として解析に加えた項目は、年齢、性別、原発巣の部位（結腸または直腸のどちらか）、原発巣リンパ節転移の有無、肝切除回数、術前血清 CEA 値、術前血清 CA19-9 値、初発肝転移が同時性であったかどうか、肝転移の個数、腫瘍の最大径、現存するもしくは根治した肝外病変の有無、を術前臨床因子とした。

OS, RFS の予測モデル作成においては、乱数を用いて全患者を観察期間中の死亡例の症例数が等しくなるように患者セットを 4 つのセットに分割しそのうちの 3 つをトレーニングセット、1 つを検証セットとした。転移が複数ある患者においては最大病変から得られた特徴量のみを用いた。トレーニングセットから予測モデルを作成し、そのモデルを検証セットに当てはめて C-index を求めた。この操作を 4 つのセットのうち検証セットとするセットを 4 通りそれぞれ変更することにより、4-fold のクロスバリデーションを行った。

トレーニングセットにおいて術前臨床因子から OS, RFS を説明するための線形モデルの構築を行うにあたり、前述のように説明変数の選択が必要になるため、Lasso Cox 比例ハザード回帰を用い、変数選択を行いつつモデルを構築することと

した。以下の Lasso Cox 比例ハザード回帰の実行には R のパッケージである glmnet を用いた。

ここで前述した Lasso の数式における正則化項 $\lambda\|\beta\|_{l_1}$ の係数 λ の値を決定する必要がある。 λ は任意の係数であり、 λ が小さければ正則化項の影響が小さくなり、逆に λ が大きければ正則化項の影響が大きくなる。平均二乗誤差を最小にするような $\lambda = \lambda_{min}$ を求めるために、glmnet 内の cv.glmnet 関数を用いてトレーニングセット内で 10-fold のクロスバリデーションを行い、 λ_{min} を決定した。ここまでの操作で係数 β と λ_{min} の値が得られ、トレーニングセットにおいて術前臨床因子からなるモデルが作成された。モデルの作成において OS、RFS と相関が乏しい因子については係数が 0 となった。得られたモデルを glmnet の predict 関数を用いて検証セットに当てはめ C-index を算出した。

本研究では術前臨床因子の変数の数に対して radiomics 特徴量の変数の数が 100 倍近く、そのまま特徴量と術前臨床因子を組み合わせると変数選択を行っても適切な変数選択がなされなかった。そのため最初に特徴量のみから radiomics signature の構築を行った。Huang らの方法に従い[44]、得られた radiomics 特徴量に対して、前述の術前臨床因子モデルを構築したのと同様の操作を行い、各特徴量に対する係数(0 を含む)を得た。この係数と各特徴量の積をすべて足した要素を radiomics signature とした。両セットの術前臨床因子に新たな因子として radiomics signature を加え、前述のようにモデルの構築、C-index の計算を行った。

図 12 に概要を示すように、最初に 4 分割したセットのうち検証セットとするセットを 4 通りそれぞれ変更して、上記の操作を 4 回繰り返した。また最初の 4 分割を 20 通り行うことにより、計 80 回の試行を行った。

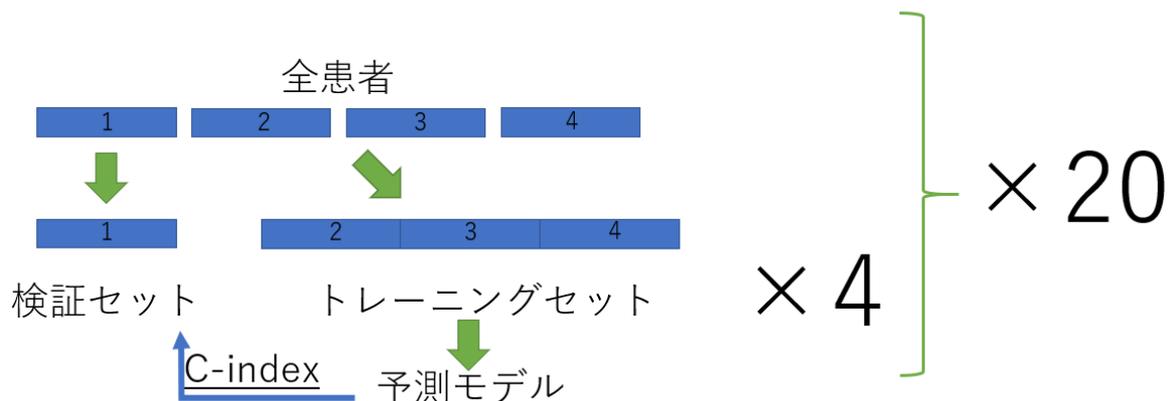


図 12：患者のセット分割、モデル作成、C-index 計算

全患者を 1~4 の 4 つのセットに分割し、1 つ目のセットを検証セット、残り 3 つをトレーニングセットとする。加えて 2, 3, 4 つめのセットを検証セットとして、4 通りの C-index を得る。セット分割を 20 通りの異なる分け方で行うことで計 80 個の C-index を得る。

これまでの操作で、術前臨床因子のみから作成したモデルの C-index、術前臨床因子に radiomics signature を加えて作成したモデルの C-index がそれぞれ 80 個ずつ得られた。この 80 組の C-index の値を対応のある t 検定にかけて P 値を求めた。対応のある t 検定の実行には JMP® 15 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。以上の操作を OS, RFS それぞれについて行った。

病理所見の予測モデルにおいても観察期間中の死亡例の症例数が等しくなるように患者セットを 4 分割し、1 つを検証セット、残り 3 つをトレーニングセットと

した。病理モデルの作成に当たっては、複数の転移を有する患者では最大径 10mm 以上の全病変を対象とした。OS, RFS と同様に変数選択を行いつつ予測モデルを作成した。変数選択とモデル作成には前述のように脈管侵襲に対しては Lasso ロジスティック回帰、Histological growth pattern 及び粘液癌成分に対しては Lasso 線形回帰を用いた。glmnet の cv.glmnet 関数により平均二乗誤差を最小にするような λ_{min} を求め予測モデルを作成し、検証セットにあてはめた。以上の操作を予後予測モデルの時と同じように 4 種類の検証セットと 20 通りのセット分割の計 80 回行った。

6. 結果

今回の研究に含まれた患者数は 104 名であり、10mm 以上の腫瘍数は 146 個であった。以下の表 3 に患者の特性を示す。腫瘍 1 つあたり 7,575 個の radiomics 特徴量が抽出され、後処理により一つの病変につき 853 種類の特徴量が残った。

表 3：患者の特性(%)

| 項目 | 合計 N = 104 |
|------------------------------|----------------|
| 平均年齢±標準偏差 | 65±12 |
| 性別 | |
| 男 | 68(65%) |
| 女 | 36(35%) |
| 原発巣の部位 | |
| 直腸 | 26(25%) |
| 結腸 | 78(75%) |
| 原発巣におけるリンパ節転移の有無 | |
| あり | 59(57%) |
| なし | 45(43%) |
| 肝外病変の有無 | |
| あり | 21(20%) |
| なし | 83(80%) |
| 同時性肝転移の有無 | |
| あり | 46(44%) |
| なし | 58(56%) |
| 肝切除回数 | |
| 1回 | 76(75%) |
| 2回以上 | 28(25%) |
| 肝転移巣の個数 | |
| 1つ | 55(53%) |
| 2つ以上 | 49(47%) |
| 肝転移巣のサイズの中央値(CM) [範囲] | 2.4[1.0-10.4] |
| 術前血清 CEA 値の中央値(NG/ML) [範囲] | 10.9[1.3-3304] |
| 術前血清 CA19-9 値の中央値(U/ML) [範囲] | 20[1-5130] |

略語：CEA; carcinoembryonic antigen, CA19-9; carbohydrate antigen 19-9

予後予測については術前臨床因子のみからのモデルと radiomics signature を加え

たモデルから得られた 80 組の C-index は、術前臨床因子のみからのモデルでは OS において平均が 0.631, 0.655 であり、RFS では平均が 0.568, 0.583 であった。

Radiomics signature を加えたモデルについては、tumor のみのモデルでは C-index の平均が OS で 0.655, RFS では 0.583 であった。Tumor+rim+core のモデルでは C-index の平均が OS で 0.617, RFS では 0.572 であった。以下、radiomics signature を加えたモデルについては tumor のみのモデルについてのみ記載する。OS では差の平均は 0.024、標準誤差は 0.012 であり、RFS では差の平均が 0.015、標準誤差が 0.008 であった。この結果を対応のある両側 t 検定にかけた結果、OS では $P = 0.026$ 、RFS では $P = 0.028$ であった。図 13, 14 に OS, RFS の術前臨床因子のみからの予測モデルと radiomics signature を加えたモデルによる C-index からなる図を示す。

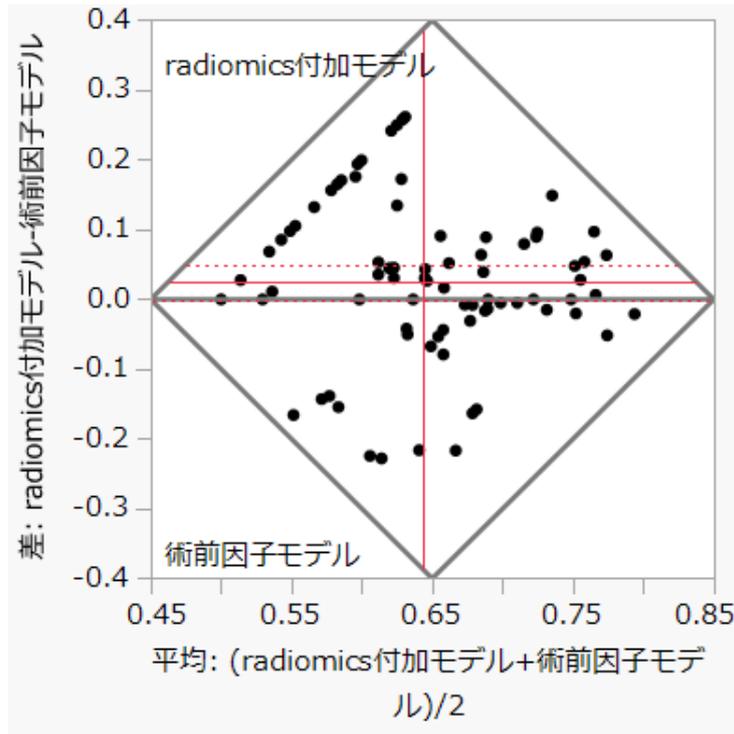


図 13：全生存率における術前臨床因子を用いた予測モデルと術前臨床因子および radiomics signature を用いた予測モデルの C-index の散布図
 縦軸：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの C-index の差の値
 横軸：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの C-index の平均値
 縦赤実線：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの計 160 個の C-index の平均値
 横赤実線：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの C-index の差の平均値
 横赤点線：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの C-index の差の 95%信頼区間

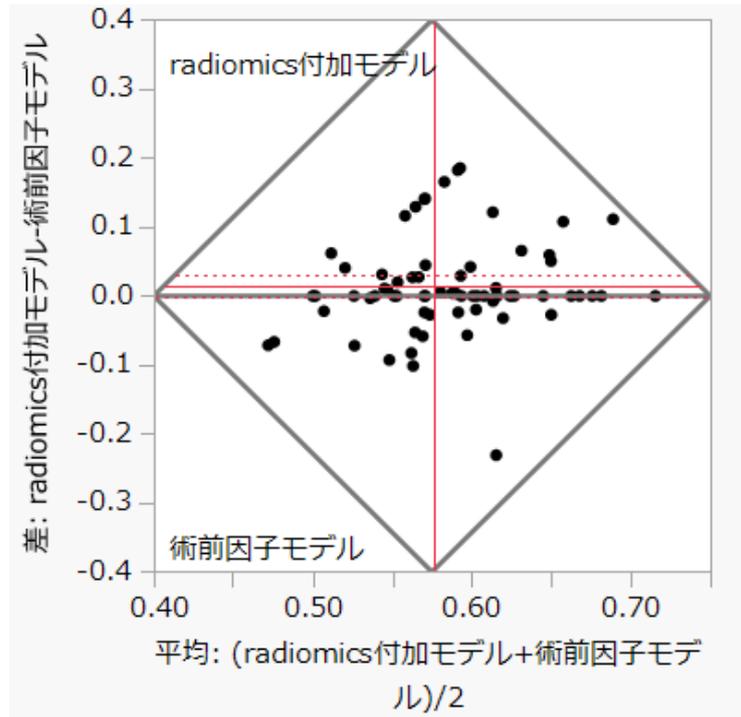


図 14：無再発生存率における術前臨床因子を用いた予測モデルと術前臨床因子および radiomics signature を用いた予測モデルの C-index の散布図

縦軸：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの C-index の差の値

横軸：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの C-index の平均値

縦赤実線：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの計 160 個の C-index の平均値

横赤実線：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの C-index の差の平均値

横赤点線：radiomics signature を加えたモデルの C-index と術前臨床因子のみのモデルの C-index の差の 95%信頼区間

計 80 回のモデル作成のうち、20 回では radiomics signature を構築するための Lasso

比例ハザード回帰を行った際にすべての変数の係数が 0 となった。1 つ以上の因子

を有する radiomics signature は 60 通り作成されたが、その因子として最も多く選

ばれた特徴量は脂肪抑制 T2 強調画像の元画像の歪度であり、radiomics signature

の因子として選ばれた回数は 45 回であった。また解析に用いた特徴量のうち 38 個

は 1 回も radiomics signature の構成因子として選ばれなかった。術前臨床因子のみ

からのモデルにおいて予後予測因子として選ばれた回数が最も多い因子は、OS においては年齢であり、RFS においては肝転移巣の個数であった。

病理所見のうち各所見を有する病変の数は、全 146 病変のうち胆管侵襲が 19 病変、肝静脈侵襲は 17 病変、門脈侵襲は 49 病変であった。また線維性の被膜を 10% 以上有する病変は 122 病変であり、粘液成分を 10% 以上有する病変は 16 病変であった。病理所見の特性を表 4 に示す。病理所見の予測モデルの結果は histological growth pattern における線維性の被膜の割合を予測するモデルと実測値の相関係数の中央値は 0.248 であり、範囲は -0.181~0.557 であった。粘液癌成分における相関係数の中央値は 0.009 であり、範囲は -0.333~0.583 であった。胆管侵襲の予測モデルの感度は 0~0.333、特異度は 0.935~1 であり感度、特異度の中央値がそれぞれ 0, 1 であった。門脈侵襲では感度が 0~0.25、特異度が 0.767~1、感度、特異度の中央値がそれぞれ 0, 1、肝静脈侵襲では感度が 0~0.333、特異度が 0.912~1、感度、特異度の中央値がそれぞれ 0, 1 であった。図 15, 16 にそれぞれ線維性被膜、粘液癌成分の予測モデルにおける予測値と実測値の 80 回分の相関係数をプロットした散布図を、図 17~19 に胆管、門脈、肝静脈侵襲の予測モデルにおける縦軸を感度、横軸を 1-特異度とした 80 回分の図を示す。

表 4：病理所見の特性

| 項目 | 合計 N = 146 (%) |
|-----------------|----------------|
| 胆管侵襲 | |
| あり | 16(11%) |
| なし | 130(89%) |
| 肝静脈侵襲 | |
| あり | 17(12%) |
| なし | 129(88%) |
| 門脈侵襲 | |
| あり | 49(34%) |
| なし | 97(66%) |
| 線維性被膜の割合 | |
| 0% | 24(16%) |
| 10~100% | 122(84%) |
| 粘液癌成分の割合 | |
| 0% | 130(89%) |
| 10~100% | 16(11%) |

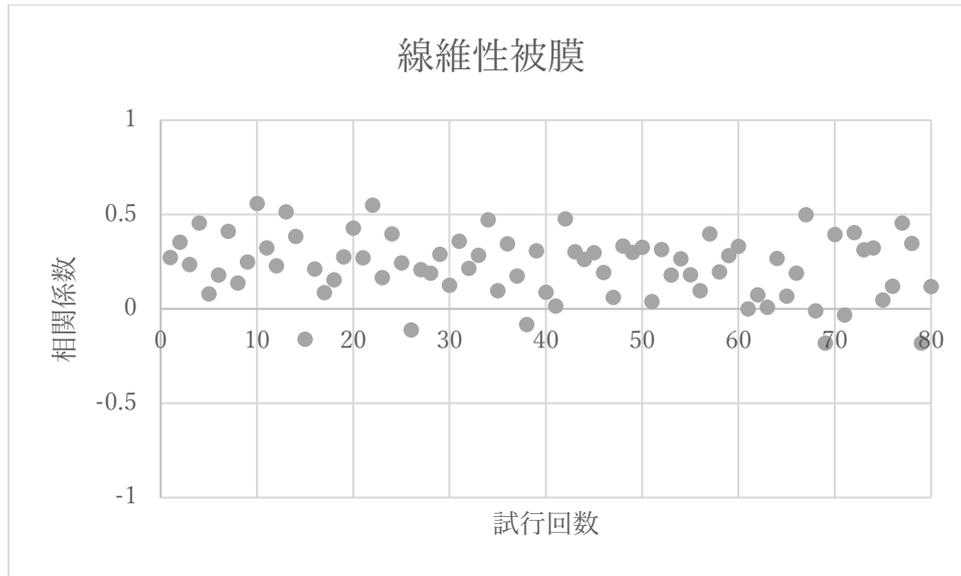


図 15：線維性被膜の予測モデルと実測値の相関係数の散布図
 縦軸：各試行における相関係数の値
 横軸：各試行の回数

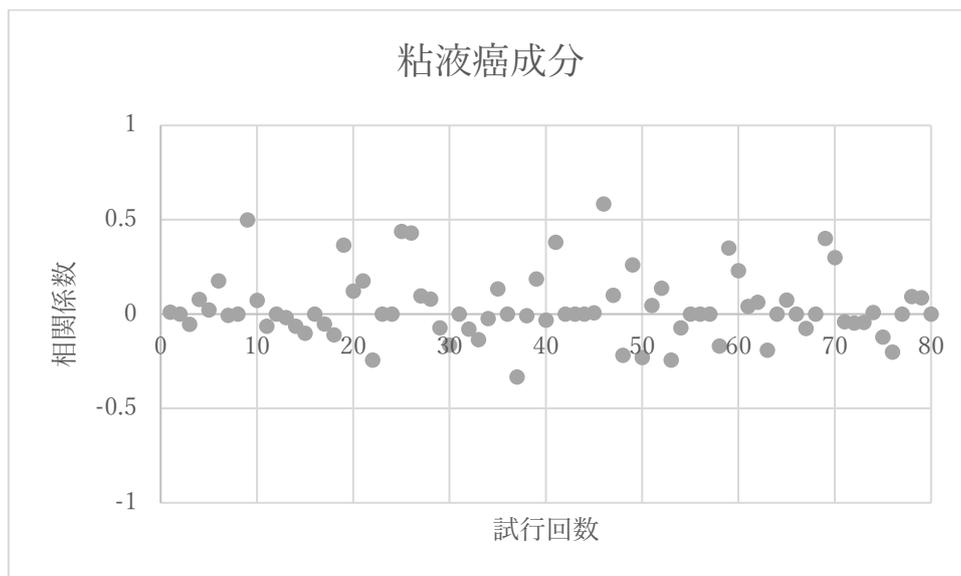


図 16：粘液癌成分の予測モデルと実測値の相関係数の散布図
 縦軸：各試行における相関係数の値
 横軸：各試行の回数

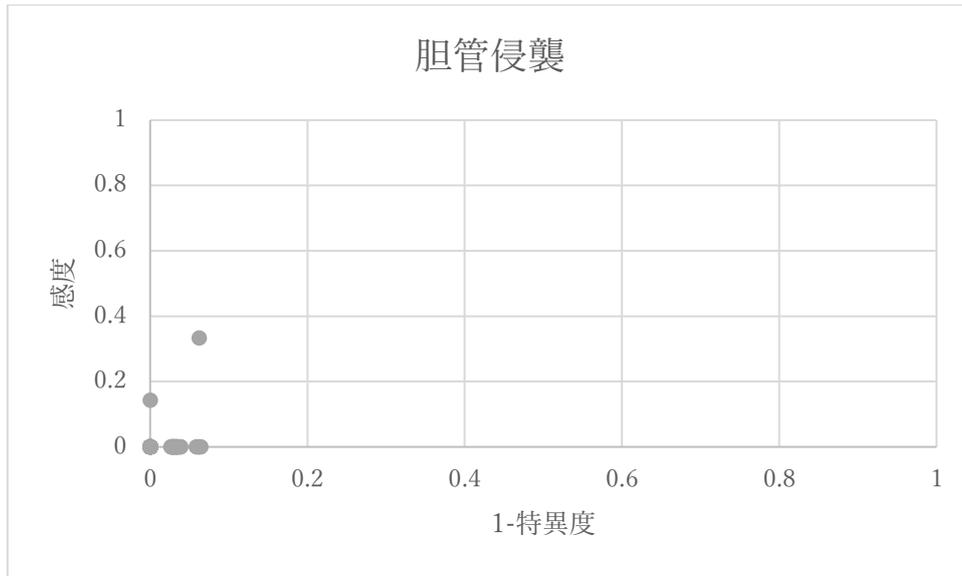


図 17：胆管侵襲の予測モデルの感度、特異度

縦軸：感度

横軸：1-特異度

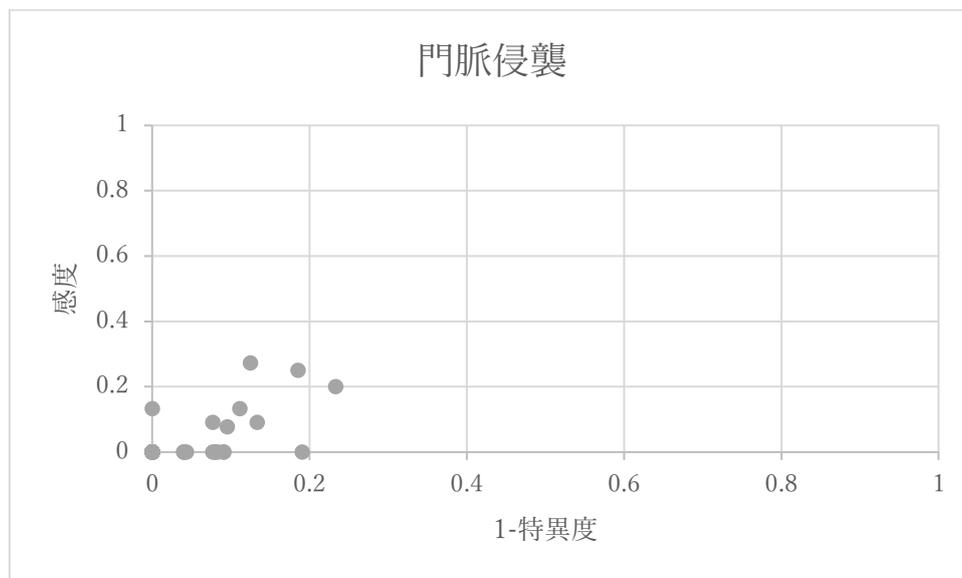


図 18：門脈侵襲の予測モデルの感度、特異度

縦軸：感度

横軸：1-特異度

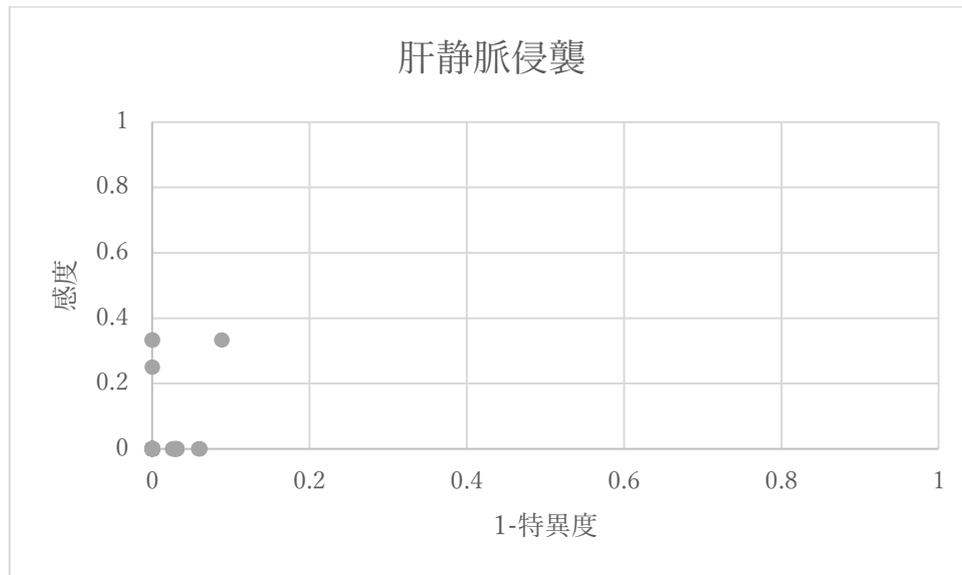


図 19：肝静脈侵襲の予測モデルの感度、特異度
 縦軸：感度
 横軸：1-特異度

7. 考察

本研究においては、大腸癌肝転移巣から得られた radiomics 特徴量を基に OS, RFS, 及び病理所見を予測することを試みた。本研究においては術前化学療法が施行されていない症例に限定して解析を行った。予後予測においては MRI 画像から抽出した特徴量から radiomics signature を構築し、術前臨床因子に加えることで予後の予測精度を向上させることが可能であるかを解析した。術前臨床因子のみからのモデル、radiomics signature を付加したモデルそれぞれで計 80 回の試行を行い、OS における C-index の平均が 0.631, 0.655 であり、RFS では C-index 平均が 0.568, 0.583 であった。OS, RFS とともに 80 対の C-index を対応のある t 検定で比較することにより有意差が得られた。病理所見については特徴量による予測モデルと histological growth pattern との間に相関がみられたが、相関係数の中央値は 0.248 と弱い相関

であった。また脈管侵襲や粘液癌成分の予測については有意な結果が得られなかった。

前述のように radiomics において得られた特徴量は予後予測因子となりうるものが期待されてはいるが、表 1 に示したように予測因子となる特徴量は複数存在すると推測された。そのため本研究では得られた特徴量から変数選択と重み付けにより radiomics signature を構築した。また、既報告においては画像から得られた特徴量と予後との相関のみを見ている報告が多かったが、今回は特徴量に血清 CEA 値などの術前に知りえる臨床情報を加えることで予後の予測精度を向上させうることが示された。同様に臨床情報に特徴量を加えて予後の予測を行った過去の報告として、Dohan らは CT 画像から得られた特徴量と腫瘍の化学療法中のサイズ変化を組み合わせることで OS の予測モデルを作成していた[51]。彼らは得られた特徴量のうち高い相関を示すものを削除し、残った特徴量を単変量 Cox ハザードで解析し OS と有意に相関した特徴量 2 つを特定した。その 2 つの特徴量とサイズ変化を組み合わせてモデルを作成し、OS の予測能が C-index=0.79 とサイズ変化のみからの予測よりも有意に改善したと報告している。我々の研究では radiomics signature と術前情報によるモデルの C-index は 0.655 であったが、用いた医用画像が MRI である点、変数選択の手法が異なる点、術前に得られる情報には治療途中のデータ(サイズ変化)を含めていない点といった相違がある。

予後予測モデルにおける特徴量の選択について述べると radiomics signature の

構築に当たっては 80 回の試行のうち 20 回では意味のある signature を構築することができず、残りの 60 回の試行でも常に同じ変数が選択されたわけではなかった。一般に医用画像から得られる radiomics 特徴量は前述のように数百～数千種にも及ぶため、サンプル数に対して変数の数が多すぎる状態、いわゆる“次元の呪い”[76]を避けるために変数選択は必須とだが、その手法については改善ないし統一の余地があると考えられる。後述するように解析に含める症例数を増やすことで変数選択の精度や安定性が向上する可能性があると考えられる。

病理所見については、我々の研究では histological growth pattern との間に弱い相関しか見られなかったが、過去の報告では Cheng ら[55]がダイナミック CT から得られた特徴量を用いて線維性被膜の有無を予測し、検証セットで感度 64.7%、特異度 92.3%と良好な結果が得られたと報告している。彼らの報告ではダイナミック CT の造影前、動脈相、静脈相の画像を用いて解析を行っているが、MRI 画像においても辺縁部の増強パターンから病理学的所見を推定しうることで報告されており[77]、理論上は MRI 画像からの特徴量により histological growth pattern を予測することは可能と考えられる。我々は肝細胞相と脂肪抑制 T2 強調画像から解析を行ったが、増強パターンの経時変化をより反映する dynamic MRI を解析に含めれば予測精度を向上させることができたかもしれない。しかし、本研究のコホートにおいては研究期間中に dynamic MRI のプロトコル変更があったため検査条件を統一できず、特徴量の抽出を断念せざるを得なかった。また腫瘍周囲の線維性被膜の

有無を予測するにあたっては、被膜が腫瘍辺縁部に存在することから腫瘍辺縁の領域を正しく抽出することが重要だが、後述するように腫瘍の境界の設定は必ずしも容易ではなかった。

我々の作成した予測モデルでは粘液癌成分や脈管侵襲を正確に予測することは困難であった。我々が調べた範囲では大腸癌肝転移に対してのこれらの病理所見を radiomics 特徴量によって予測した報告は存在しなかったが、肝臓原発肝細胞癌の微小血管浸潤の有無については複数の報告が存在した[78, 79]。肝細胞相の MRI 画像を用いた研究としては Shi-Ting らが MRI 画像から得た特徴量に対して Lasso ロジスティック回帰による変数選択と高い相関係数を示す特徴量を削除することにより、10 個の特徴量からなる radiomics signature を構築している。彼らはこの radiomics signature による微小血管浸潤の予測能が検証セットにおいて、感度 73.7%、特異度 90.0%であったと報告している。我々の研究では良好な結果が得られなかったが、大腸癌肝転移においても解析手法の変更などによりこれらの所見を予測することも可能になるかもしれない。

一方で本研究には以下のような限界が存在すると考えられる。1. 限られた症例数しか解析に含まれていないこと、2. MRI 画像のプロトコルの不均一性、3. ROI の作成における作成者間による相違、4. radiomics signature や予測モデルの構築における不安定性、である。

症例数について述べると本研究においては 76 名の患者を含むトレーニングセッ

トにおいて 10-fold の cross validation により Lasso Cox 比例ハザード回帰の正則化項の係数を決定した後、変数選択を行い radiomics signature を構築した。その後 26 名の検証セットによりモデルの評価を行ったが、全患者での OS、RFS におけるイベント数（死亡、及び再発）がそれぞれ 39, 67 しかなかったため、10-fold で係数の決定やモデル評価の際に検証セットに含まれるイベント数が十分ではなかった可能性がある。病理所見については線維性の被膜を 10%以上有する病変は 122 病変あったが、そのほかの所見は胆管侵襲が 19 病変、肝静脈侵襲は 17 病変、門脈侵襲は 49 病変、粘液成分を有する病変は 16 病変のみであった。一般にロジスティック解析においては、モデル構築に使用するデータセットに含まれるイベント数が説明変数の数の 10 倍以上必要とされている[80]。このため病理所見においては特にサンプル数の不足がモデル構築の障害となった可能性が高い。

MRI プロトコルの相違について述べると、Radiomics においては医用画像から定量的な特徴量を抽出することを目指しているが、現実には機器や撮影ごとに磁場強度やパラメータに変化が生じ[81]、特徴量の値が変化する。本研究においても撮影は 2 種類の機器を用いて行っており、表 2 に示すようにパラメータは一定ではなかった。将来的には特徴量を抽出するためのプロトコルの確立が望まれる。

腫瘍のセグメンテーションについても radiomics の分野ではしばしば議論の対象となる領域であり、腫瘍の境界の不明瞭さや再現性のなさが問題となっている。正確さを保ちつつ再現性を高めるためにはコンピューター支援エッジ検出と手動で

の ROI 修正を組み合わせることが最適であろうとされている [28]。例えば Velazquez らは非小細胞肺癌の CT 画像において、手動での seed 設置と自動での腫瘍境界の設定により作成された ROI が完全手動で作成された ROI と高い一致率を示したことを報告している [82]。本研究においては腫瘍と正常肝実質の境界は、コントラストが良好であるため、ITK-SNAP による自動での設定が良好に行えた反面、比較的コントラストに乏しい脈管、肺、腎臓などとの境界設定は手動に頼る面が大きく、操作者間での相違が生じえると考えられた。また今回は 2 人の放射線科医による合議制で腫瘍の境界を決定したが、今後は操作者が独立して設定した ROI における特徴量の評価者間信頼性を解析し、特徴量抽出の安定性も評価する必要があると考えられる。

Radiomics signature や予測モデルの構築においては、前述のように変数選択は必須と考えられる。本研究においては Lasso Cox 比例ハザード回帰によりエンドポイントと相関する特徴量を選択するという過程を計 80 回行ったが、常に同じ変数が選択されたわけではなかった。原因としては患者数が十分でなかったことや Lasso による変数選択には必ずしも毎回同じ結果が得られるわけではない [83] という性質があることが考えられる。Lasso Cox 比例ハザード回帰以外の方法として、W. Wu らは肺の腺癌と扁平上皮癌を区別するために最小記述長、DKM、ReliefF アルゴリズムなどによる変数選択法を比較して、それぞれランダムフォレスト、単純ベイズアルゴリズム、K 近傍法によるモデル構築を行い、ReliefFdistance による変数選択

が最も高い予測精度を示したことを報告している[84]。一方で Shur らは我々と同様に、高い相関係数をもつ特徴量を削除した後に Lasso Cox 比例ハザード回帰によってモデルを構築し、リスクグループ間でのハザード比が 0.31 であったと報告している[54]。このように変数選択やモデル構築の手法には統一ないし改善が必要と考えられる。

本研究では選択された変数が不安定であったため、有意と思われる結果を得るために 4-fold のクロスバリデーションを繰り返すことが必要であった。また臨床因子のみからのモデルに対する改善幅も小幅にとどまった。しかしモデルの構築が安定しない中であっても特徴量を付加することにより、予後予測において術前臨床因子のみからのモデルに対して一定の優位性を確保することができ、将来的な展望も含めると radiomics 特徴量の有用性の一端を示すことはできたと考える。また実臨床においては治療前にその患者の予後を予測することは重要なことであり、場合によっては手術を行うか否かといった重要な治療方針の決定にもかかわってくる事項である。また本研究では化学療法を術前に施行していない症例に限定して研究を行ったが、今後は化学療法を行った症例についても特徴量の解析や予後、病理の予測を試みたい。本研究で示された結果をもとに将来的に radiomics 特徴量が大腸癌肝転移症例の治療に対して有用なものとして用いられることを望むものである。

結論として、我々は従来の術前臨床因子に radiomics 特徴量を加えることで、OS や RFS をより正確に予測しうることを示した。反面、病理所見における予測能の限

界といった結果も見られ、腫瘍の性質を完全にとらえるのはいまだ困難であるとも考えられた。今後は画像取得や ROI 作成の均質化、精度向上や解析手法の安定化による予測精度向上が大腸癌肝転移の治療に進歩をもたらすことが期待される。

8. 参考文献

1. 厚生労働省ウェブサイト. がん登録 全国がん登録 罹患数・率 報告 平成28年報告;2019年 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf>
2. Engstrand, J., H. Nilsson, C. Strömberg, E. Jonas & J. Freedman. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*, 18, 78, 2018.
3. 大腸癌研究会編 大腸癌取扱い規約第9版, p113, 2018
4. 大腸癌研究会編 大腸癌治療ガイドライン 2019年版
<http://www.jsccr.jp/guideline/2019/particular.html#no2>
5. Choti, M. A., J. V. Sitzmann, M. F. Tiburi, W. Sumetchotimetha, R. Rangsin, R. D. Schulick, K. D. Lillemoe, C. J. Yeo & J. L. Cameron. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 235, 759-66, 2002.
6. Ito, K., A. Govindarajan, H. Ito & Y. Fong. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies

- and ablative treatments in the 21st century. *Cancer J*, 16, 103-110, 2010.
7. Scheele, J., R. Stang, A. Altendorf-Hofmann & M. Paul. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*, 19, 59-71, 1995.
 8. Nordlinger, B., M. Guiguet, J. C. Vaillant, P. Balladur, K. Boudjema, P. Bachellier & D. Jaeck. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer*, 77, 1254-62, 1996.
 9. Adam, R., E. Avisar, A. Ariche, S. Giachetti, D. Azoulay, D. Castaing, F. Kunstlinger, F. Levi & F. Bismuth. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*, 8, 347-53, 2001.
 10. Kato, T., K. Yasui, T. Hirai, Y. Kanemitsu, T. Mori, K. Sugihara, H. Mochizuki & J. Yamamoto. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum*, 46, S22-31, 2003a.
 11. Jo, H. S., D. S. Kim, S. W. Jung, Y. D. Yu, S. B. Choi, W. B. Kim, H. J. Han & T. J. Song. Clinical significance of post-hepatectomy hepatic failure in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 22, 93-100, 2018.

12. Akgül, Ö., E. Çetinkaya, Ş. Ersöz & M. Tez. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*, 20, 6113-22, 2014.
13. Kato, T., K. Yasui, T. Hirai, Y. Kanemitsu, T. Mori, K. Sugihara, H. Mochizuki & J. Yamamoto. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum*, 46, S22-31, 2003.
14. Figueras, J., J. Torras, C. Valls, L. Llado, E. Ramos, J. Marti-Ragué, T. Serrano & J. Fabregat. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum*, 50, 478-88, 2007.
15. Wei, A. C., P. D. Greig, D. Grant, B. Taylor, B. Langer & S. Gallinger. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*, 13, 668-76, 2006.
16. Rees, M., P. P. Tekkis, F. K. Welsh, T. O'Rourke & T. G. John. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*, 247, 125-35, 2008.
17. Fong, Y., J. Fortner, R. L. Sun, M. F. Brennan & L. H. Blumgart. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 230, 309-18; discussion 318-21,

- 1999.
18. Dexiang, Z., R. Li, W. Ye, W. Haifu, Z. Yunshi, Y. Qinghai, Z. Shenyong, X. Bo, L. Li, P. Xiangou, L. Haohao, Y. Lechi, L. Tianshu, F. Jia, Q. Xinyu & X. Jianmin. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*, 19, 2860-8, 2012.
 19. Chen, Y., W. Chang, L. Ren, J. Chen, W. Tang, T. Liu, M. Jian, Y. Liu, Y. Wei & J. Xu. Comprehensive Evaluation of Relapse Risk (CERR) Score for Colorectal Liver Metastases: Development and Validation. *Oncologist*, 25, e1031-e1041, 2020.
 20. Lunevicius, R., H. Nakanishi, S. Ito, K. Kozaki, T. Kato, M. Tatematsu & K. Yasui. Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 127, 193-9, 2001.
 21. Okano, K., J. Yamamoto, T. Kosuge, S. Yamamoto, M. Sakamoto, Y. Nakanishi & S. Hirohashi. Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinicopathologic study of 152 first resection cases. *Cancer*, 89, 267-75, 2000.
 22. Wiggans, M. G., G. Shahtahmassebi, P. Malcolm, F. McCormick, S. Aroori, M. J. Bowles & D. A. Stell. Extended pathology reporting of resection specimens of colorectal liver metastases: the significance of a tumour pseudocapsule. *HPB*

- (Oxford), 15, 687-94, 2013.
23. Yamamoto, J., K. Shimada, T. Kosuge, S. Yamasaki, M. Sakamoto & H. Fukuda. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg*, 86, 332-7, 1999.
 24. Hyngstrom, J. R., C. Y. Hu, Y. Xing, Y. N. You, B. W. Feig, J. M. Skibber, M. A. Rodriguez-Bigas, J. N. Cormier & G. J. Chang. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*, 19, 2814-21, 2012.
 25. Lupinacci, R. M., E. S. Mello, F. F. Coelho, J. A. Kruger, M. V. Perini, R. S. Pinheiro, G. M. Fonseca, I. Cecconello & P. Herman. Prognostic implication of mucinous histology in resected colorectal cancer liver metastases. *Surgery*, 155, 1062-8, 2014.
 26. Knijn, N., J. A. de Ridder, C. J. Punt, J. H. de Wilt & I. D. Nagtegaal. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done? *Histopathology*, 63, 149-56, 2013.
 27. Reijonen, P., P. Österlund, H. Isoniemi, J. Arola & A. Nordin. Histologically Verified Biliary Invasion was Associated with Impaired Liver Recurrence-Free Survival in Resected Colorectal Cancer Liver Metastases. *Scand J Surg*, 108, 201-209, 2019.

28. Gillies, R. J., P. E. Kinahan & H. Hricak. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 278, 563-77, 2016.
29. Hanahan, D. & R. A. Weinberg. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 646-74, 2011.
30. Gerlinger, M., A. J. Rowan, S. Horswell, M. Math, J. Larkin, D. Endesfelder, E. Gronroos, P. Martinez, N. Matthews, A. Stewart, P. Tarpey, I. Varela, B. Phillimore, S. Begum, N. Q. McDonald, A. Butler, D. Jones, K. Raine, C. Latimer, C. R. Santos, M. Nohadani, A. C. Eklund, B. Spencer-Dene, G. Clark, L. Pickering, G. Stamp, M. Gore, Z. Szallasi, J. Downward, P. A. Futreal & C. Swanton. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*, 366, 883-892, 2012.
31. Jamal-Hanjani, M., G. A. Wilson, N. McGranahan, N. J. Birkbak, T. B. K. Watkins, S. Veeriah, S. Shafi, D. H. Johnson, R. Mitter, R. Rosenthal, M. Salm, S. Horswell, M. Escudero, N. Matthews, A. Rowan, T. Chambers, D. A. Moore, S. Turajlic, H. Xu, S. M. Lee, M. D. Forster, T. Ahmad, C. T. Hiley, C. Abbosh, M. Falzon, E. Borg, T. Marafioti, D. Lawrence, M. Hayward, S. Kolvekar, N. Panagiotopoulos, S. M. Janes, R. Thakrar, A. Ahmed, F. Blackhall, Y. Summers, R. Shah, L. Joseph, A. M. Quinn, P. A. Crosbie, B. Naidu, G. Middleton, G. Langman, S. Trotter, M. Nicolson, H. Remmen, K. Kerr, M. Chetty, L. Gomersall,

- D. A. Fennell, A. Nakas, S. Rathinam, G. Anand, S. Khan, P. Russell, V. Ezhil, B. Ismail, M. Irvin-Sellers, V. Prakash, J. F. Lester, M. Kornaszewska, R. Attanoos, H. Adams, H. Davies, S. Dentre, P. Taniere, B. O'Sullivan, H. L. Lowe, J. A. Hartley, N. Iles, H. Bell, Y. Ngai, J. A. Shaw, J. Herrero, Z. Szallasi, R. F. Schwarz, A. Stewart, S. A. Quezada, J. Le Quesne, P. Van Loo, C. Dive, A. Hackshaw, C. Swanton & T. Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 376, 2109-2121, 2017.
32. Diehn, M. et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 5213-8, 2008.
33. Gutman, D. A., W. D. Dunn, P. Grossmann, L. A. Cooper, C. A. Holder, K. L. Ligon, B. M. Alexander & H. J. Aerts. Somatic mutations associated with MRI-derived volumetric features in glioblastoma. *Neuroradiology*, 57, 1227-37, 2015.
34. Aerts, H. J., E. R. Velazquez, R. T. Leijenaar, C. Parmar, P. Grossmann, S. Carvalho, S. Cavalho, J. Bussink, R. Monshouwer, B. Haibe-Kains, D. Rietveld, F. Hoebbers, M. M. Rietbergen, C. R. Leemans, A. Dekker, J. Quackenbush, R. J. Gillies & P. Lambin. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*, 5, 4006, 2014.
35. Lorensen WE, Cline HE. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *ACM SIGGRAPH Comput Graph Internet*. 21,163-9,

- 1987.
36. CH Chen, F Pau, PSP Wang. Handbook of Pattern Recognition and Computer Vision, 1998
 37. Davnall, F., C. S. Yip, G. Ljungqvist, M. Selmi, F. Ng, B. Sanghera, B. Ganeshan, K. A. Miles, G. J. Cook & V. Goh. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*, 3, 573-89, 2012.
 38. Lubner, M. G., A. D. Smith, K. Sandrasegaran, D. V. Sahani & P. J. Pickhardt. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics*, 37, 1483-1503, 2017.
 39. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern ;SMC-3(6):610–621*, 1973.
 40. Harrell FE Jr. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. New York, NY: Springer-Verlag, 2015.
 41. R. Tibshirani, "Regression shrinkage and selection via the LASSO," *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, vol. 58, no. 1, pp. 267-288, 1996.
 42. Parmar, C., P. Grossmann, J. Bussink, P. Lambin & H. J. W. L. Aerts. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep*, 5, 13087,

2015.

43. Moons, K. G., A. P. Kengne, M. Woodward, P. Royston, Y. Vergouwe, D. G. Altman & D. E. Grobbee. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*, 98, 683-90, 2012.
44. Huang, Y., Z. Liu, L. He, X. Chen, D. Pan, Z. Ma, C. Liang & J. Tian. Radiomics Signature: A Potential Biomarker for the Prediction of Disease-Free Survival in Early-Stage (I or II) Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology*, 281, 947-957, 2016.
45. Oyama, A., Y. Hiraoka, I. Obayashi, Y. Saikawa, S. Furui, K. Shiraishi, S. Kumagai, T. Hayashi & J. Kotoku. Hepatic tumor classification using texture and topology analysis of non-contrast-enhanced three-dimensional T1-weighted MR images with a radiomics approach. *Sci Rep*, 9, 8764, 2019.
46. Dercle, L., L. Lu, L. H. Schwartz, M. Qian, S. Tejpar, P. Eggleton, B. Zhao & H. Piessevaux. Radiomics Response Signature for Identification of Metastatic Colorectal Cancer Sensitive to Therapies Targeting EGFR Pathway. *J Natl Cancer Inst*, 112, 902-912, 2020.
47. Lubner, M. G., N. Stabo, S. J. Lubner, A. M. del Rio, C. Song, R. B. Halberg & P. J. Pickhardt. CT textural analysis of hepatic metastatic colorectal cancer: pre-treatment tumor heterogeneity correlates with pathology and clinical outcomes.

- Abdom Imaging, 40, 2331-7, 2015.
48. Simpson, A. L., A. Doussot, J. M. Creasy, L. B. Adams, P. J. Allen, R. P. DeMatteo, M. Gönen, N. E. Kemeny, T. P. Kingham, J. Shia, W. R. Jarnagin, R. K. G. Do & M. I. D'Angelica. Computed Tomography Image Texture: A Noninvasive Prognostic Marker of Hepatic Recurrence After Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 24, 2482-2490, 2017.
49. Andersen, I. R., K. Thorup, M. B. Andersen, R. Olesen, F. V. Mortensen, D. T. Nielsen & F. Rasmussen. Texture in the monitoring of regorafenib therapy in patients with colorectal liver metastases. *Acta Radiol*, 60, 1084-1093, 2019.
50. Beckers, R. C. J., S. Trebeschi, M. Maas, R. S. Schnerr, J. M. L. Sijmons, G. L. Beets, J. B. Houwers, R. G. H. Beets-Tan & D. M. J. Lambregts. CT texture analysis in colorectal liver metastases and the surrounding liver parenchyma and its potential as an imaging biomarker of disease aggressiveness, response and survival. *Eur J Radiol*, 102, 15-21, 2018.
51. Dohan, A., B. Gallix, B. Guiu, K. Le Malicot, C. Reinhold, P. Soyer, J. Bennouna, F. Ghiringhelli, E. Barbier, V. Boige, J. Taieb, O. Bouché, E. François, J. M. Phelip, C. Borel, R. Faroux, J. F. Seitz, S. Jacquot, M. Ben Abdelghani, F. Khemissa-Akouz, D. Genet, J. L. Jouve, Y. Rinaldi, F. Desseigne, P. Texereau, E. Suc, C. Lepage, T. Aparicio, C. Hoeffel & P. I. a. P. Investigators. Early evaluation

- using a radiomic signature of unresectable hepatic metastases to predict outcome in patients with colorectal cancer treated with FOLFIRI and bevacizumab. *Gut*, 69, 531-539, 2020.
52. Rahmim, A., K. P. Bak-Fredslund, S. Ashrafinia, L. Lu, C. R. Schmidlein, R. M. Subramaniam, A. Morsing, S. Keiding, J. Horsager & O. L. Munk. Prognostic modeling for patients with colorectal liver metastases incorporating FDG PET radiomic features. *Eur J Radiol*, 113, 101-109, 2019.
53. Ravanelli, M., G. M. Agazzi, E. Tononcelli, E. Roca, P. Cabassa, G. Baiocchi, A. Berruti, R. Maroldi & D. Farina. Texture features of colorectal liver metastases on pretreatment contrast-enhanced CT may predict response and prognosis in patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy: a pilot study including comparison with standard chemotherapy. *Radiol Med*, 124, 877-886, 2019.
54. Shur, J., M. Orton, A. Connor, S. Fischer, C. A. Moulton, S. Gallinger, D. M. Koh & K. S. Jhaveri. A clinical-radiomic model for improved prognostication of surgical candidates with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*, 2019.
55. Cheng, J., J. Wei, T. Tong, W. Sheng, Y. Zhang, Y. Han, D. Gu, N. Hong, Y. Ye, J. Tian & Y. Wang. Prediction of Histopathologic Growth Patterns of Colorectal Liver Metastases with a Noninvasive Imaging Method. *Ann Surg Oncol*, 26,

- 4587-4598, 2019.
56. van Helden, E. J., Y. J. L. Vacher, W. N. van Wieringen, F. H. P. van Velden, H. M. W. Verheul, O. S. Hoekstra, R. Boellaard & C. W. Menke-van der Houven van Oordt. Radiomics analysis of pre-treatment [Eur J Nucl Med Mol Imaging, 45, 2307-2317, 2018.
57. Zhang, H., W. Li, F. Hu, Y. Sun, T. Hu & T. Tong. MR texture analysis: potential imaging biomarker for predicting the chemotherapeutic response of patients with colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (NY)*, 44, 65-71, 2019.
58. Caruso, D., M. Zerunian, M. Ciolina, D. de Santis, M. Rengo, M. H. Soomro, G. Giunta, S. Conforto, M. Schmid, E. Neri & A. Laghi. Haralick's texture features for the prediction of response to therapy in colorectal cancer: a preliminary study. *Radiol Med*, 123, 161-167, 2018.
59. Rubbia-Brandt, L., E. Giostra, C. Brezault, A. D. Roth, A. Andres, V. Audard, P. Sartoretti, B. Dousset, P. E. Majno, O. Soubrane, S. Chaussade, G. Mentha & B. Terris. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol*, 18, 299-304, 2007.
60. Boonsirikamchai, P., M. A. Asran, D. M. Maru, J. N. Vauthey, H. Kaur, S. Kopetz & E. M. Loyer. CT findings of response and recurrence, independent of change

- in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *AJR Am J Roentgenol*, 197, W1060-6, 2011.
61. Liu, W., J. G. Zhou, Y. Sun, L. Zhang & B. C. Xing. The role of neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 7, 37277-37287, 2016.
62. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(12):1208–1215, 2013.
63. Antoniou, A., R. E. Lovegrove, H. S. Tilney, A. G. Heriot, T. G. John, M. Rees, P. P. Tekkis & F. K. Welsh (2007) Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery*, 141, 9-18.
64. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 4.2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed July 31, 2020.)
65. Park, S. H., H. Kim, E. K. Kim, D. K. Choi, Y. E. Chung, M. J. Kim & J. Y. Choi. Aberrant expression of OATP1B3 in colorectal cancer liver metastases and its clinical implication on gadoxetic acid-enhanced MRI. *Oncotarget*, 8, 71012-71023, 2017.

66. Cheung, H. M. C., P. J. Karanicolas, N. Coburn, V. Seth, C. Law & L. Milot
Delayed tumour enhancement on gadoxetate-enhanced MRI is associated with
overall survival in patients with colorectal liver metastases. *Eur Radiol*, 29, 1032-
1038, 2019.
67. Outwater, E., J. E. Tomaszewski, J. M. Daly & H. Y. Kressel Hepatic colorectal
metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance. *Radiology*,
180, 327-32, 1991.
68. Yushkevich, P. A., J. Piven, H. C. Hazlett, R. G. Smith, S. Ho, J. C. Gee & G.
Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures:
significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31, 1116-28, 2006.
69. van Griethuysen, J. J. M., A. Fedorov, C. Parmar, A. Hosny, N. Aucoin, V.
Narayan, R. G. H. Beets-Tan, J. C. Fillion-Robin, S. Pieper & H. J. W. L. Aerts
Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype.
Cancer Res, 77, e104-e107, 2017.
70. Beare, R., B. Lowekamp & Z. Yaniv. Image Segmentation, Registration and
Characterization in R with SimpleITK. *J Stat Softw*, 86, 2018.
71. van Griethuysen, J. J. M., A. Fedorov, C. Parmar, A. Hosny, N. Aucoin, V.
Narayan, R. G. H. Beets-Tan, J. C. Fillion-Robin, S. Pieper & H. J. W. L. Aerts.
Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype.

- Cancer Res, 77, e104-e107, 2017.
72. Yaniv, Z., B. C. Lowekamp, H. J. Johnson & R. Beare. SimpleITK Image-Analysis Notebooks: a Collaborative Environment for Education and Reproducible Research. *J Digit Imaging*, 31, 290-303, 2018.
73. Fonseca GM, Herman P, Faraj SF, et al. Pathological factors and prognosis of resected liver metastases of colorectal carcinoma: implications and proposal for a pathological reporting protocol. *Histopathology*, 72(3):377–390, 2018.
74. Harrell, F. E., R. M. Califf, D. B. Pryor, K. L. Lee & R. A. Rosati. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*, 247, 2543-6, 1982.
75. Statistical Odds & Ends,
<https://statisticaloddsandends.wordpress.com/2019/10/26/what-is-harrells-c-index/> 最終閲覧日 : 2021/1/5
76. Friedman, J.H. On Bias, Variance, 0/1—Loss, and the Curse-of-Dimensionality. *Data Mining and Knowledge Discovery* 1, 55–77, 1997.
77. Semelka, R. C., S. M. Hussain, H. B. Marcos & J. T. Woosley. Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology*, 215, 89-94, 2000.
78. Feng, S. T., Y. Jia, B. Liao, B. Huang, Q. Zhou, X. Li, K. Wei, L. Chen, B. Li, W. Wang, S. Chen, X. He, H. Wang, S. Peng, Z. B. Chen, M. Tang, Z. Chen, Y. Hou,

- Z. Peng & M. Kuang. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer: a radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol*, 29, 4648-4659, 2019.
79. Xu, X., H. L. Zhang, Q. P. Liu, S. W. Sun, J. Zhang, F. P. Zhu, G. Yang, X. Yan, Y. D. Zhang & X. S. Liu. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 70, 1133-1144, 2019.
80. Peduzzi, P., J. Concato, E. Kemper, T. R. Holford & A. R. Feinstein. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 49, 1373-9, 1996.
81. Kumar, V., Y. Gu, S. Basu, A. Berglund, S. A. Eschrich, M. B. Schabath, K. Forster, H. J. Aerts, A. Dekker, D. Fenstermacher, D. B. Goldgof, L. O. Hall, P. Lambin, Y. Balagurunathan, R. A. Gatenby & R. J. Gillies. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*, 30, 1234-48, 2012.
82. Rios Velazquez, E., H. J. Aerts, Y. Gu, D. B. Goldgof, D. De Ruyscher, A. Dekker, R. Korn, R. J. Gillies & P. Lambin. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiother Oncol*, 105, 167-73, 2012.
83. Trevor Hastie et al. *The Elements of Statistical Learning* 12th edition, p56, 2017.

84. Wu, W., C. Parmar, P. Grossmann, J. Quackenbush, P. Lambin, J. Bussink, R. Mak & H. J. Aerts. Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. *Front Oncol*, 6, 71, 2016.

9. 謝辞

本研究を施行するにあたりまして、御指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線診断学教授 阿部 修先生に厚く御礼申し上げます。

研究計画の検討や、データの分析、論文の校閲など多岐にわたり、御指導、御尽力いただきました東京大学医学部附属病院放射線診断学講師 花岡 昇平先生、助教 中井 雄大先生に厚く御礼申し上げます。

肝胆膵外科・人工臓器移植外科の長谷川 潔教授、有田 淳一先生、西岡 裕次郎先生には貴重な症例データをお貸しいただき、病理部の牛久 哲男先生、阿部 浩幸先生には病理組織標本の再評価をしていただきました。厚く感謝を申し上げます。