

## 論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 山下 博司

大腸癌は日本では男性で 3 番目、女性では 2 番目に多い癌であり、遠隔転移として肝転移をきたす確率が最も高い。肝転移を有する大腸癌の症例に対して肝切除を行った場合の 5 年生存率は最近の報告で 55~71%程度とされている。術前に得られる臨床情報のうち肝切除後の予後を予測する因子としては、術前の血清 carcinoembryonic antigen(CEA)高値、術前の血清 carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)高値、4 つ以上の肝転移、肝外病変の存在、肝転移巣の最大径が 5cm 以上、原発巣のリンパ節転移の存在といった要素が報告されている。近年では辺縁の線維性被膜の有無や粘液産生の有無などの病理組織学的所見からの予後予測を試みた報告が増えてきているが、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。

近年放射線医学の領域では radiomics という概念が提唱されている。この概念は CT や MRI といった医用画像の形態的特徴や、一次特徴量や二次特徴量といったテクスチャ解析に基づく特徴を用いて DNA (genomics)、RNA (transcriptomics)、タンパク質

(proteomics)、代謝物 (metabolomics) などの腫瘍の生物学的分子の詳細な特性を明らかにしようという試みを指している。Radiomics によって得られた情報によって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が可能であると考えられており、それによって患者の予後や転帰をより正確に推測できることが期待されている。

大腸癌肝転移患者の予後を radiomics の手法を用いて予測することを試みた研究はいくつか報告されているが、その数は限られており、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 MR 画像から予後予測や病理学的所見の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。

### 【手法】

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て研究を行った。術前門脈塞栓が行われた症例、転移巣のサイズが 10mm 以下である症例、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI において肝胆道相のスライス厚が 2mm でない症例、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症例、5 つ以上の肝転移を有する症例、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症例、を除外し、また

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した。すべての対象患者において原発巣の部位（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。

対象患者の Gd-EOB-DTPA 肝細胞相と脂肪抑制 T2 強調画像から腫瘍の関心領域を作成した。関心領域の作成にはフリーソフトウェアである ITK-SNAP version 3.80 を用いた上で、それぞれ 4 年、7 年の経験を持つ放射線科医の合議制によって行われた。関心領域からの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/>)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/>)を用いた。また、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。

病理所見においては評価項目を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。脈管侵襲については所見の有無を記録した。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%であるかを 10%単位で記録した。

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 version 3.6.3 (<https://www.r-project.org/>) 並びに R Studio version 1.3.1 (<https://rstudio.com/>) を用い、全生存率 (OS)、無再発生存率 (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。OS, RFS においては Lasso Cox 比例ハザード回帰を用いてモデルを作成した。作成したモデルは C-index により評価され、対応のある t 検定を用いてモデル間の比較を行った。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は Lasso ロジスティック回帰により作成された。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作成には Lasso 線形回帰を用い、モデルの評価には相関係数及び平均 2 乗誤差を用いた。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

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内で 10-fold のクロスバリデーションにより平均二乗誤差を最小にする正則化項の係数 $\lambda_{min}$ を求めることによりモデルを作成した。次に radiomics signature の計算を行った。Huang らの方法に従い、得られた radiomics 特徴量に対して、前述のモデル構築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。術前臨床情報を因子とするモデルと術前臨床情報に radiomics signature を付加した因子からなるモデルの 2 種類を作成した。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 通りそれぞれ変更することにより上記のモデル作成の操作を 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。これまでの操作で 2 種類のモデルから 80 組の C-index が得られ、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 を用いた。

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。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。予後モデルと同様に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。トレーニングセット内での 10-fold のクロスバリデーションにより係数 $\lambda_{min}$ を求めモデルを作成し、検証セットにあてはめた。患者セットの分割を 20 通り行うことにより、計 80 回分の結果を得た。

## 【結果】

患者数は 104 名であり、10mm 以上の腫瘍数は 146 個であった。予後予測については術前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、OS において平均がそれぞれ 0.631, 0.655 であり、RFS では平均がそれぞれ 0.568, 0.583 であった。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。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が 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。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。

#### 【考察】

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と考えられたが、病理所見の予測性には乏しかった。サンプル数の不足やモデル作成における変数選択の不安定性、腫瘍の境界設定の操作者間での相違や MRI 撮像プロトコルの不均一性など解決すべき問題も見られるが、今後は画像取得、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。