

博士論文

食道癌の放射線治療における予後予測因子の検討

陣内 遥

食道癌の放射線治療における予後予測因子の検討

東京大学大学院 医学系研究科 生体物理医学専攻

陣内 遥

指導教員 山下 英臣 准教授

目次

要旨	6
略語	7
第1章 序文	10
1.1 食道癌における根治放射線治療の位置づけ	10
1.2 SUV について	10
1.3 CRP について	11
1.4 ラジオミクスについて	13
第2章 研究1 食道癌の放射線治療における治療前 SUVmax・CRP の予後予測因子とし ての検討	17
2.1 方法	17
2.1.1 対象	17
2.1.2 治療	17
2.1.3 CRP の測定法	18
2.1.4 SUVmax の測定法	18
2.1.5 統計解析	19

2.2 結果	20
2.2.1 患者背景	20
2.2.2 カットオフレベル	22
2.2.3 生存率	28
第3章 研究2 食道癌の化学放射線治療におけるラジオミクスの特徴量の予後 予測因子としての検討	39
3.1 方法	39
3.1.1 対象	39
3.1.2 治療	39
3.1.3 治療効果判定	40
3.1.4 CT 撮像条件と ROI の設定方法	40
3.1.5 ラジオミクス特徴量の抽出	40
3.1.6 統計解析	41
3.2 結果	43
3.2.1 患者背景	43
3.2.2 カットオフレベル	47
3.2.3 生存率	47

第4章 考察	59
4.1 第2章のまとめ	59
4.2 第3章のまとめ	61
4.3 予後良好群の治療法の考察	64
4.4 予後不良群の治療法の考察	66
4.5 本研究の限界	67
4.6 結論	68
補足資料	75

要旨

食道癌は予後不良な疾患である。本研究では食道癌の放射線治療において直ちに次の適切な治療につなぐため治療前の¹⁸F-FDG-PET (¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography) の SUVmax (maximum standardized uptake value) , 血清 C 反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP)、ラジオミクスで得られる特徴量に着目し、これらの予後予測因子としての有用性を検討した。

統計解析の結果、治療前の SUVmax と CRP が閾値より低い群では、高い群に比べてそれぞれ全生存率が良かった。また、ラジオミクスの特徴量のうち Root Mean Squared が高く Low-High-High Median が低い群で全生存期間が延長していた。これらの項目は食道癌の放射線治療において予後予測因子となり得る。

略語

略語	正式表記	日本語表記
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-fluorodeoxyglucose	フッ素 18-フルオロデオキシグルコース
3D-CRT	Three-dimensional conformal radiotherapy	3次元放射線治療
5-FU	Fluorouracil	フルオロウラシル
BIC	Bayesian information criterion	ベイズ情報量規準
BSC	Best supportive care	最善の支持療法
CCI	Charlson comorbidity index	チャールソン併存疾患指数
CDDP	Cisplatin	シスプラチン
CF	Fluorouracil/Cisplatin	フルオロウラシル/シスプラチン
CI	Confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CRT	Chemoradiotherapy	化学放射線療法
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
Ce	Cervical esophagus	頸部食道
DCF	Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil	ドセタキセル/シスプラチン/フルオロウラシル
DFS	Disease free survival	無病生存期間
EGJ	Esophagogastric junction	食道胃接合部
FORE	Fourier Rebinning	フーリエリビニング
FOV	Field of view	視野
GLCM	Gray-Level Co-Occurrence Matrix	
GLNUN	Gray Level Non Uniformity Normalized	
GLRLM	Gray-level run length matrix	
GTV	Gross tumor volume	肉眼的腫瘍体積
H	High pass filter	
HR	Hazard ratio	ハザード比

ICI	Immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
IL	Interleukin	インターロイキン
IMRT	Intensity modulated radiation therapy	強度変調放射線治療
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
KPS	Karnofsky Performance Status	カルノフスキーの一般全身状態スコア
L	Low pass filter	
LC	Local control	局所制御率
LDLGLE	Large Dependence Low Gray Level Emphasis	
Lt	Lower thoracic esophagus	胸部下部食道
LPFS	local progress-free survival	局所無増悪生存率
LRFS	local recurrence-free survival	局所無再発生存率
MST	Median survival time	生存期間中央値
MTV	Metabolic tumor volume	
Mt	Middle thoracic esophagus	胸部中部食道
NDP	Nedaplatin	ネダプラチン
NPV	Negative predictive value	陰性的中率
OS	Overall survival	全生存期間
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization	期待値最大化法
PD-L1	Programmed death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PNI	prognostic nutritional index	予後推定栄養指数
PPV	Positive predictive	陽性的中率

	value	
PTV	Planning target volume	計画標的体積
RLNUN	Run Length Non Uniformity Normalized	
RMS	Root Mean Squared	
ROC	Receiver operating characteristic	受信者動作特性
ROI	Region of interests	関心領域
RP	Run Percentage	
RT	Radiotherapy	放射線治療
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	米国腫瘍放射線治療グループ
S-1	Tegafur、Gimeracil、 Oteracil potassium	テガフル・ギメラシ ル・オテラシルカリウ ム
SDE	Small Dependence Emphasis	
SDHGLE	Small Dependence High Gray Level Emphasis	
SRE	Short Run Emphasis	
SUVmax	maximum standardized uptake value	標準化集積値の最大値
TCOT	true cone-beam tomography	
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合
Ut	Upper thoracic esophagus	胸部上部食道
ZP	Zone Percentage	

第1章 序文

1.1 食道癌における根治放射線治療の位置づけ

食道癌は根治治療後の5年生存率が17-34%[1-3]と報告されている予後不良な疾患である。化学放射線治療 (Chemoradiotherapy; CRT) は特に進行食道癌の治療で重要な役割を担っており[4]、食道癌診療ガイドライン2022年度版では臨床II期以上で耐術能のない場合 CRT が標準治療となっている[5]。諸外国ではメタアナリシスの結果に基づき術前 CRT が広く行われている[6]。一般的に食道癌における予後予測因子としては TNM 臨床病期、10%以上の体重減少、嚥下障害、腫瘍の長径、年齢、リンパ管浸潤などが知られている[7, 8]。しかし、食道癌の放射線治療 (Radiotherapy; RT) における予後予測因子の報告は多くない。そこで、本研究では食道癌の RT 前の ^{18}F -FDG-PET (^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography) の SUVmax (maximum standardized uptake value) , 血清 C 反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP)、ラジオミクスで得られる特徴量に着目し、これらの予後予測因子としての有用性を検討することとした。

1.2 SUV について

SUV とは ^{18}F -FDG の体内分布を半定量的に表す指標であり、SUVmax はその最大値である[9]。 ^{18}F -FDG が均等に分布した場合、SUV は 1 となる[9]。SUV が 1 より

大きい場合は、取り込みが増加しており、1 より小さい場合は減少していることを示す[9]。SUVが2.5より大きいとき、悪性腫瘍を鑑別に入れることが多い[9]。

^{18}F -FDG は腫瘍の糖代謝を反映するため、SUV は腫瘍代謝の代替指標として使用される[10]。食道癌[11, 12]や頭頸部癌[13, 14]、非小細胞肺癌[15]において

^{18}F -FDG-PET の SUV の予後予測因子としての有用性が報告されている。

1.3 CRP について

19 世紀にルドルフ・ウィルヒョウにより確認された腫瘍内の白血球は、炎症と腫瘍に関連性があることを示す最初の発見だった[16]。それ以来、炎症が腫瘍形成に重要な役割を果たすことが報告されている[16-18]。また慢性炎症は発がんやがんの進行を引き起こすことが知られており[19]、悪性腫瘍の約 20%が感染症に伴う慢性炎症と関係しているという報告もある[20]。特に、ヘリコバクター・ピロリ菌、Epstein-Barr ウイルス、ヒトパピローマウイルス、肝炎ウイルスと悪性腫瘍の関係はよく知られている[20]。

CRP は、炎症に反応してその血漿中濃度が上昇する急性期蛋白質である[21]。組織で炎症が起きると、CRP は肝臓から血液中に分泌される[21]。特に、炎症性サイトカインであるインターロイキン (Interleukin; IL) -6、IL-8、腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor- α ; TNF- α) によって発現が上昇する[22]。いくつかの研究で、治療前の血清 CRP 値の上昇は食道癌患者における重要な予後

予測因子であることが示されている [23, 24]。炎症の指標として IL-1 β 、IL-6 など様々な因子が予後予測因子として報告されている [25] が、CRP は臨床現場で迅速かつ簡便に測定できるため、費用対効果の高い予後予測因子と考えられる。

表 1 に食道癌における血清 CRP 値・SUVmax と生存期間との関連を示した先行研究を示す。

表 1. 食道癌における血清 CRP 値・SUVmax と生存期間との関連を示した先行研究

A. SUVmax						
著者	症例数	治療法	閾値	MST (月)		p 値
				High	Low	
Shum (2012) [11]	26	手術±RT	16ml ^a	15	NA	<u>0.018</u>
Van Westreenen (2005) [12]	40	手術または BSC	6.7	8.7	20.4	<u>0.016</u>
B. CRP						
著者	症例数	治療法	閾値 (mg/dL)	MST (月)		p 値
				High	Low	
Huang (2019) [23]	552	手術	5 ^b	40	NA	<u>0.044</u>
Wang (2009) [24]	123	CRT±手術	5 ^b	11	NA	<u><0.001</u>

a MTV 2.5 (volume with 18F-FDG uptake SUV >2.5), b 免疫比濁法 BSC: best supportive care, CRP: C-reactive protein, CRT: chemoradiotherapy, FDG: fluorodeoxyglucose, MST: median survival time, MTV: metabolic tumor volume, NA: not applicable, SUVmax: maximum standardized uptake value.

1.4 ラジオミクスについて

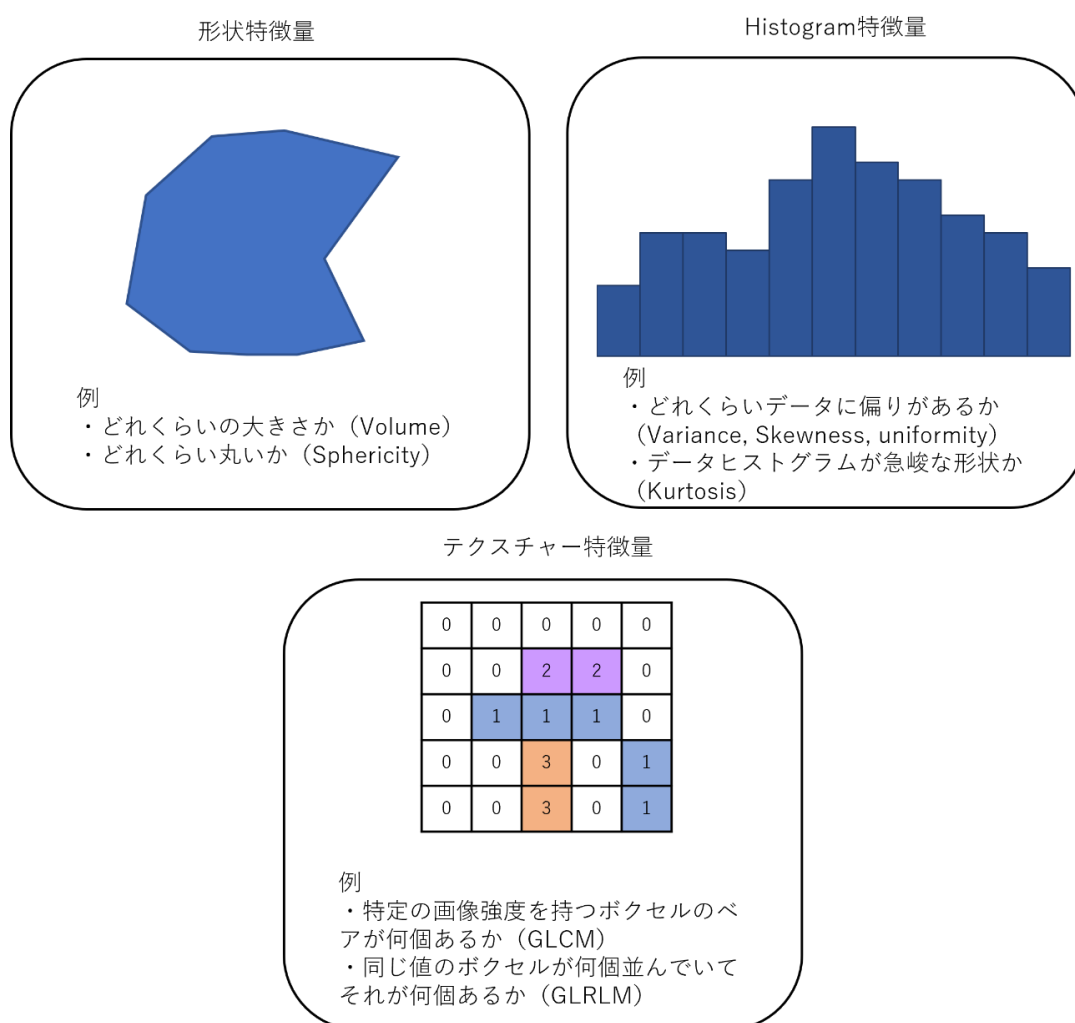
ラジオミクスは、放射線画像を意味する radio と多量の情報を系統的に扱う omics から成る造語である [26-28]。ラジオミクスの基本的な考えは、医療画像から求めた画像特徴量と疾患の予後、組織型、ゲノム情報などを紐付けることで非侵襲的にそれらを予測することである [29]。ラジオミクスには形状解析・ヒストグラム解析・テクスチャ解析の特徴量抽出処理 (図 1、[29]より改変) とウェーブレット変換をはじめとするフィルタ処理が必要となる。

形状特徴量は、あくまでも抽出した領域の形状のみを評価しており、その領域内の画像強度については全く評価していない [29]。ヒストグラム特徴量とは、first-order 特徴量とも呼ばれ、一次統計 (first-order statistics) を用いて算出される特徴量のことである [29]。具体的には画像強度ヒストグラムを用いた統計量から算出される特徴量である [29]。最大値や最小値、平均値もこの特徴量に含まれる [29]。

テクスチャ解析とは、CT 画像であれば腫瘍内の画像強度の濃淡がどのような細かな模様となっているかを定量評価したものである [29]。この方法には解析領域内の特定の画像強度を持つボクセルのペアが何個あるかを注目する画像強度を変化させて計算させる gray-level co-occurrence matrix (GLCM) や、特定の画像強度が何個並んでいるかの個数を計算する方法である gray-level run

length matrix (GLRLM) などの多岐にわたる計算方法が提案されている[29]。

図 1. ラジオミクス特徴量の概要図

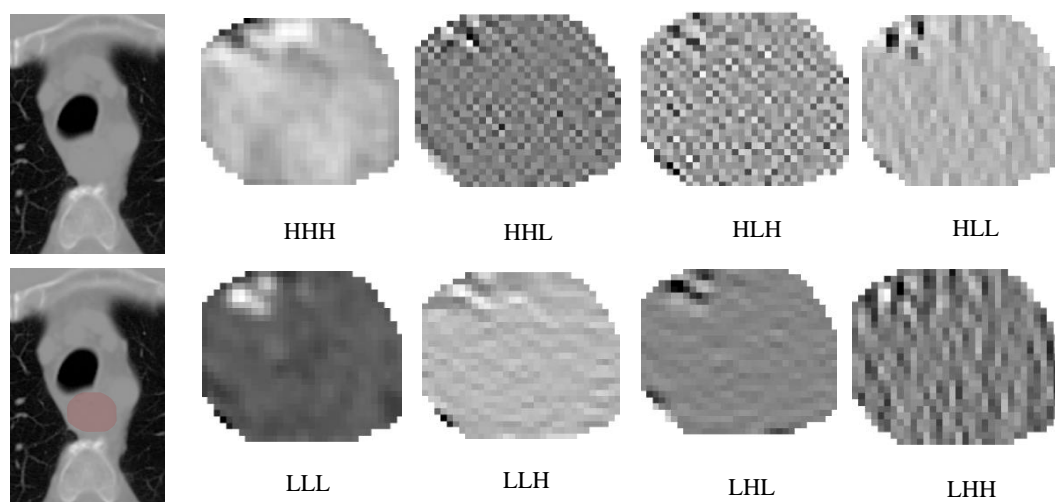


([29]より改変)

ウェーブレット変換とは、名前の通り’小さい (let) 波 (wave)’ を拡大縮小と平行移動を適用することで、入力画像信号を空間・周波数解析する手法である [29]。ウェーブレット変換分解によって構築されたそれぞれの画像に対して、テクスチャ解析などを行うことで非常に多くの画像特徴量が得られる [29]。3次元ウェーブレットフィルタを使用すると、x, y, z 方向にローパスフィルタ (Low pass filter ; L) およびハイパスフィルタ (High pass filter ; H) を組み合わせた計 8 種類の特徴量を得ることができる [29]。

下に、今回行った 3次元ウェーブレットフィルタの使用例を示す (図 2)

図 2. 食道癌 CT 画像におけるウェーブレットフィルタ適応後の 8 種類の生成画像



ラジオミクスの特徴量は食道癌や肺癌で予後予測因子として用いられている（表 2） [30-34]。

表 2. 癌治療におけるラジオミクスの予後予測因子としての有用性を検討した先行研究

著者	症例数	がん腫	治療法	アウトカム
Wang [30]	154	食道癌	CRT	OS
Luo [31]	221	食道癌	CRT	LPFS
Gong [32]	397	食道癌	radiotherapy	LRFS
He [33]	430	肺非小細胞肺癌	化学療法	PFS
Jain [34]	153	肺小細胞癌	化学療法	OS

CRT: chemoradiotherapy, OS: overall survival, LPFS: local progression-free survival, LRFS: local recurrence-free survival, PFS: progression free survival.

本研究では、食道癌の CRT 前の必須検査であるコンピュータ断層撮影 (Computed Tomography; CT) から得られるラジオミクス特徴量の中で、臨床的に利用しやすい手法を用いて予後予測因子となり得る項目を検討した。

第 2 章

研究 1 食道癌の放射線治療における治療前 SUV_{max}・CRP の予後予測因子としての検討

2.1 方法

2.1.1 対象

2013 年から 2016 年に東京大学医学部附属病院で食道扁平上皮癌に対して根治的放射線治療±化学療法を施行した患者のうち、治療前に単純または造影 CT（スライス厚：5mm）で病変が認識可能な患者を対象とした。病期分類の記載は UICC (Union for International Cancer Control) -TNM 分類 (UICC-2009 年度版：第 7 版[35]) により行った。本研究は「各種疾患に対する放射線治療効果についての診療録のデータベースを利用した包括的後ろ向き研究」（審査番号：3372-(6)）として倫理審査を受けた研究である。

2.1.2 治療

対象期間に行われた食道癌に対する根治目的の RT は、全例で 6MV または 10MV の光子リニア加速器を用いて 50-60Gy の線量で行われていた。照射方法は、3次元放射線治療 (Three-dimensional conformal radiotherapy; 3D-CRT) または強度変調放射線治療 (Intensity modulated radiation therapy; IMRT) が行われていた。GTV は CT、内視鏡、可能な場合 PET スキャンの結果に基づき定義されて

いるものが含まれていた。治療領域は腫瘍の頭尾にそれぞれ 3-5cm、側方に 2cm のマージンをつけた領域であった。予防域は設定していなかった。対象期間に行われた CRT では RT とプラチナベースの化学療法 2 コースを同時併用しており、症例によっては RT 後に化学療法がもう 2 コース追加されていた。治療効果判定は治療終了後約 1 カ月の時点で内視鏡及び CT の結果を用いて行っていた。一般的な症例では経過観察は血液検査と内視鏡または CT で行われていた。間隔は 2 年は約 3 カ月ごと、それ以降は約 6 カ月ごとであった。

2.1.3 CRP の測定法

血清 CRP 値は、RT 初日に末梢静脈血試料を用いてラテックス免疫比濁法で測定した。

2.1.4 SUVmax の測定法

RT 開始前 2 週間以内に Aquiduo PCA-7000B (東芝メディカルシステムズ) を用いて PET 撮影した。このシステムは 16 検出器列 CT スキャナとルテチウムオキシオルトシリケートベースの PET スキャナから構成される。患者は 5 時間以上の絶食後に 4.5 MBq/kg (最小 180 MBq、最大 405 MBq) の ^{18}F -FDG を投与し、60 分後にデータを取得した。PET 画像は 3 次元撮影モードで膝から頭蓋骨までの 8 スキャンで撮影した。透過撮像は CT (120 kV, 50 mA, 0.5 sec Helical scan) で行った。軸方向の視野 (Field of view; FOV) は 50 cm でマトリックス

サイズは512×512であった。CT画像再構成はTCOT(True cone-beam tomography)法で行った。PET画像再構成はFORE(Fourier Rebinning)法とOSEM(Ordered Subset Expectation Maximization)法(サブセット:14, 反復回数:4回)を用い、3次元データをフーリエ変換で2次元に並び替えをした後に逐次近似法で行った。原発巣・リンパ節転移内で¹⁸F-FDGが最も強く集積した領域を関心領域(Region of interests; ROI)としてPETとCTを重ねた画像上に表示した。

SUVmaxはROI内で以下の式を用いて計測した;

$$\text{SUVmax} = \text{SUV} \left\{ \frac{\text{組織 } ^{18}\text{F 濃度 (MBq/g)}}{[\text{ } ^{18}\text{F 投与量 (MBq) / 体重 (g)]} \right\}$$
のROI内での最大値

2.1.5 統計解析

照射開始日より死亡または観察終了日までを全生存期間(Overall survival; OS)とし、照射開始日より再発、死亡、または観察終了日までを無病生存期間(Disease free survival; DFS)とした。統計解析はRソフトウェアver.4.0.3(R Development Core Team)を用いて行った。群間比較にはピアソンの χ^2 検定およびフィッシャーの正確確率検定を用いた。死亡症例において陽性的中率(Positive predictive value; PPV)と陰性的中率(Negative predictive value; NPV)を決定するために受信者動作特性(Receiver operating characteristic; ROC)を用いた。単変量解析はKaplan-Meier法を用いて実施

した。生存曲線間の差の統計的有意性を log-rank 検定を用いて検討した。多変量解析には、Cox 比例ハザード回帰モデル (BIC; Bayesian information criterion による変数増減法) を用いた。予後因子における p 値の有意水準は 0.05 未満とし、多変量解析では p 値を Bonferroni 補正を用いて補正した。95% 信頼区間 (Confidence index; CI) は両側検定を行った。

2.2 結果

2.2.1 患者背景

期間内に食道癌に対して根治放射線治療を行った 123 人のうち、計 69 人の連続した患者が解析に含まれた。患者の特徴を表 3 に示す。患者年齢の中央値は 65 歳 (範囲: 44-95 歳) であった。男性 53 人 (76.8%)、女性 16 人 (23.2%) であった。カルノフスキーの一般全身状態スコア (Karnofsky Performance Status ; KPS) は 100 が 3 人 (4.3%)、90 が 48 人 (69.6 人)、80 が 18 人 (26.1%) であった。プレアルブミンは ≥ 23 mg/dL が 9 人 (13.0%)、 < 23 mg/dL が 27 人 (39.1%) であった。予後推定栄養指数 (prognostic nutritional index ; PNI) は > 40 が 59 人 (85.5%)、 ≤ 40 が 10 人 (14.5%) であった。チャールソン併存疾患指数 (Charlson comorbidity index; CCI) は 0 が 43 人 (62.3%)、1 が 13 人 (18.8%)、2 が 9 人 (13.0%)、3 が 2 人 (2.9%)、4 が 0 人、5 が 2 人 (2.9%) であった。治療前には全例で CT と内視鏡が撮像されており、PET 施行症例は 56 人 (81.2%)

であった。併用化学療法は主にネダプラチン (Nedaplatin; NDP)、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (Tegafur, Gimeracil, Oteracil potassium ; S-1) (62 人、89.8%) で、一般的な症例では NDP は $80\text{mg}/\text{m}^2$ を初日に投与、S-1 は $80\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日-14 日まで経口投与していた。その他はシスプラチン (Cisplatin; CDDP) /フルオロウラシル (Fluorouracil; 5-FU) が 5 人 (7.2%)、RT 単独が 2 人 (2.9%) であった。53 人 (76.8%) が $50.4\text{Gy}/28$ 回、9 人 (13.0%) が $50\text{Gy}/25$ 回の放射線照射を受けた。 $60\text{Gy}/30$ 回の照射を受けたのは 7 名 (10.1%) であった。臨床 N 分類は 0 が 11 人 (15.9%)、1 が 19 人 (27.5%)、2 が 27 人 (39.1%)、3 が 12 人 (17.4%) であった。臨床病期は I 期が 7 人 (10.1%)、II 期が 4 人 (5.8%)、III 期が 41 人 (59.4%)、IV 期が 17 人 (24.6%) であった。原発部位は頸部食道 (Cervical esophagus; Ce) 10 人 (14.5%)、胸部上部食道 (Upper thoracic esophagus; Ut) 9 人 (13.0%)、胸部中部食道 (Middle thoracic esophagus; Mt) 39 人 (56.5%)、胸部下部食道 (Lower thoracic esophagus; Lt) 8 人 (11.6%)、食道胃接合部 (Esophagogastric junction; EGJ) 3 人 (4.3%) であった。9 人 (13.0%) が CRT 後に食道切除術を受けており、そのうちの 6 名が病理学的完全奏功 (Pathological complete response: pCR) であった。臨床病期 III-IV 期では I-II 期と比較して $\text{SUV}_{\text{max}} > 12.85$ 、 $\text{CRP} \geq 1 \text{ mg}/\text{dL}$ の症例が多い傾向にあった。また、リンパ節転移がある群で $\text{SUV}_{\text{max}} > 12.85$ が多く、 $\text{PNI} \leq 40$ の

群で CRP \geq 1 mg/dL の症例が多い傾向にあった（それぞれ $p<0.01$ 、 $p=0.026$ 、 $p=0.010$ 、 $p=0.023$ ）（表 4, 5）。

2.2.2 カットオフレベル

SUVmax の中央値は 12.85（範囲：0-31）であった。そこで、患者を SUVmax >12.85 （28 人、50%）および SUVmax \leq 12.85（28 人、50%）の 2 群に分けた。治療前の CRP 値は全例で入手可能であった。CRP の中央値は 0.18 mg/dl（範囲：0.02 未満-31 mg/dl）であった。ROC 曲線（図 3）によると 0.79 mg/dl の時に感度 67%、特異度 78%、PPV 52%、NPV 87%で適切なカットオフ値になると考えられた。この値を踏まえつつ臨床での使用のしやすさを考え、CRP のカットオフ値として 1 mg/dl を選択した。この時、感度 80%、特異度 61%であった。2 群の構成は CRP \geq 1 mg/dl（20 人、29%）と CRP <1 mg/dl（49 人、71%）であった。

表 3. 患者背景

		数	%
症例数		69	
年齢 (歳)	範囲	44-95	
	中央値	65	
	<75	58	84.1
	≥75	11	15.9
性別	男	53	76.8
	女	16	23.2
KPS	100	3	4.3
	90	48	69.6
	80	18	26.1
Pre Alb (mg/dL)	≥23	9	13.0
	<23	27	39.1
PNI	>40	59	85.5
	≤40	10	14.5
CCI	0	43	62.3
	1	13	18.8
	2	9	13.0
	3	2	2.9
	4	0	0.0
	5	2	2.9
治療前検査	CT	69	100
	内視鏡	69	100
	PET	56	81.2
組織型	扁平上皮癌	69	100
化学療法	NDP/S1	62	89.8
	CDDP/5FU	5	7.2
	無し	2	2.9
処方線量 (Gy)	60	7	10.1
	50.4	53	76.8
	50	9	13.0
臨床 N Stage	0	11	15.9
	1	19	27.5
	2	27	39.1
	3	12	17.4

病期 (UICC 7 版)	I	7	10.1
	II	4	5.8
	III	41	59.4
	IV	17	24.6
原発部位	Ce	10	14.5
	Ut	9	13.0
	Mt	39	56.5
	Lt	8	11.6
	EGJ	3	4.3
治療前 SUVmax	中央値	12.85	
	>12.85	28	50.0
	≤12.85	28	50.0
治療前 CRP (mg/dL)	中央値	0.18	
	≥1 mg/dl	20	29.0
	<1 mg/dl	49	71.0
後治療	食道切除術	9	13.0
	化学療法	8	11.6

KPS: Karnofsky performance status, Pre Alb: prealbumin, PNI: prognostic nutritional index, CCI: Charlson comorbidity index, PET: positron emission tomography, NDP: nedaplatin, S1: tegafur/gimeracil/oteracil, CDDP: cisplatin, 5FU: fluorouracil, Ce: cervical esophagus, Ut: upper thoracic esophagus, Mt: middle thoracic esophagus, Lt: lower thoracic esophagus, EGJ: esophagogastric junction.

表 4. ピアソンの χ^2 検定とフィッシャーの正確確率検定 (SUVmax)

		SUVmax > 12.85	SUVmax ≤ 12.85	p 値
年齢	<75 歳	25	25	1*
	≥75 歳	3	3	
性別	男	19	22	0.37
	女	9	6	
KPS	100	0	2	0.43*
	90	20	20	
	80	8	6	
PNI	>40	23	24	1*
	≤40	5	4	
CCI	0	21	15	0.51*
	1	3	6	
	2	2	5	
	3	1	1	
	4	0	0	
	5	1	1	
臨床病期	I-II	0	8	<u><0.01*</u>
	III-IV	28	20	
リンパ節 転移	有	27	0	<u>0.010*</u>
	無	21	7	
原発部位	Ce-Ut	10	5	0.23*
	Mt-EGJ	18	23	

SUVmax: maximum standardized uptake value, KPS: Karnofsky performance status, PNI: prognostic nutritional index, CCI: Charlson comorbidity index, Ce: cervical esophagus, Ut: upper thoracic esophagus, Mt: middle thoracic esophagus, EGJ: esophagogastric junction.

*: フィッシャーの正確確率検定

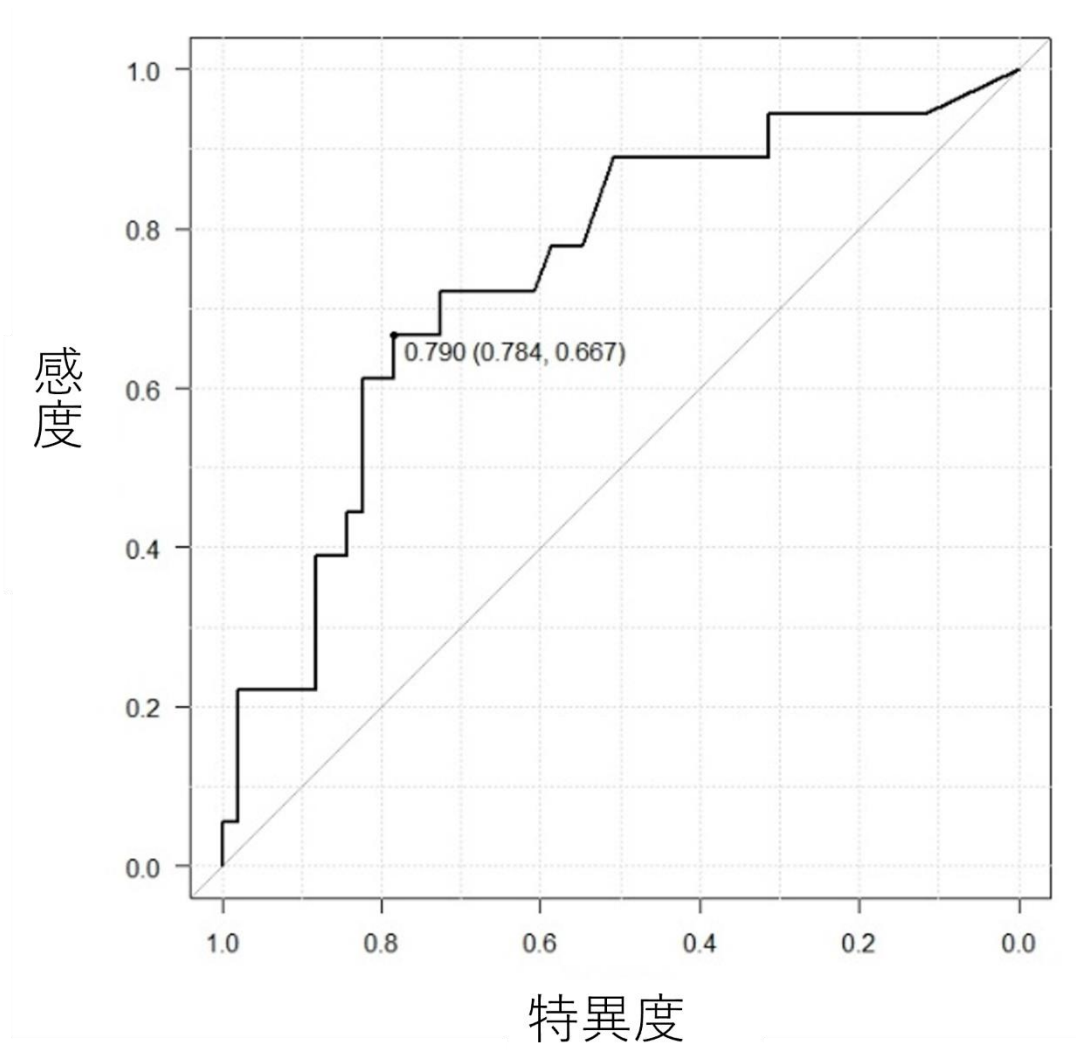
表 5. ピアソンの χ^2 検定とフィッシャーの正確確率検定 (CRP)

		CRP \geq 1 mg/dL	CRP < 1 mg/dL	p 値
年齢	<75 歳	15	43	0.28*
	\geq 75 歳	5	6	
性別	男	14	39	0.39
	女	6	10	
KPS	100	0	3	0.44*
	90	13	35	
	80	7	11	
PNI	>40	14	45	<u>0.023</u>
	\leq 40	6	4	
CCI	0	13	30	0.19*
	1	4	9	
	2	1	8	
	3	0	2	
	4	0	0	
	5	2	0	
臨床病期	I-II	0	11	<u>0.026*</u>
	III-IV	20	38	
リンパ節 転移	有	19	39	0.16*
	無	1	10	
原発部位	Ce-Ut	6	13	0.77
	Mt-EGJ	14	36	

CRP: C-reactive protein, KPS: Karnofsky performance status, PNI: prognostic nutritional index, CCI: Charlson comorbidity index, Ce: cervical esophagus, Ut: upper thoracic esophagus, Mt: middle thoracic esophagus, EGJ: esophagogastric junction.

*: フィッシャーの正確確率検定

図 3. 死亡症例の CRP の ROC 曲線



CRP: C-reactive protein, ROC: receiver operating characteristic.

2.2.3 生存率

生存症例の観察期間中央値は 45.7 カ月（範囲： 3.1-68.9 カ月）であった。全患者の 2 年 OS および DFS はそれぞれ 61.6% (95% CI: 48.6-72.3%)、49.5% (95% CI: 37.1-60.8%) であった。log-rank 検定を用いた Kaplan-Meier 曲線の比較で、SUVmax>12.85 群は SUVmax≤12.85 群に比べ、OS が有意に短く (p=0.049)、中央値はそれぞれ 14.3 カ月 (95%CI: 8.41 カ月-未達) と未達、5 年 OS はそれぞれ 38.6% (95%CI: 19.7-57.2%) と 64.4% (95%CI: 39.0-81.4%) であった (図 4A)。DFS については SUVmax>12.85 群の 5 年 DFS 30.6% (95%CI: 14.4-48.5%)、中央値 7.2 カ月 (95%CI: 5.4-47.6 カ月)、SUVmax≤12.85 群で 5 年 DFS 40.6% (95%CI: 14.0-66.1%)、中央値 54.3 カ月 (95%CI: 9.5 カ月-未達) と SUVmax≤12.85 群で良好な傾向にあったがその差は統計的に有意ではなかった (p=0.057、表 6)。CRP ≥1 mg/dl 群の 5 年 OS は 30.8% (95%CI: 11.5-52.7%) で中央値は 10.4 カ月 (95%CI: 5.8 カ月-未達)、CRP<1 mg/dl 群の 5 年 OS は 53.4% (95%CI: 36.2-57.9%) で中央値は未達 (95%CI: 33.5 カ月-未達) と CRP <1 mg/dl 群で良好であった (p=0.013、図 4B)。CRP ≥1 mg/dl 群の 5 年 DFS は 20.0% (95%CI: 6.2-39.3%) で中央値は 5.4 カ月 (95%CI: 4.6-11.2 カ月)、CRP <1 mg/dl 群の 5 年 DFS は 43.5% (95%CI: 25.9-59.9%) で中央値は 49.0 カ月 (95%CI: 14.5 カ月-未達) とこちらも CRP <1 mg/dl 群で良好であった

($p < 0.001$, 図 4B)。次いで、CRP のカットオフレベルを ROC 曲線で示唆された 0.79 mg/dL にして OS, DFS について検討した。CRP $\geq 0.79 \text{ mg/dl}$ 群の 5 年 OS は 28.8% (95%CI: $7.9\text{--}54.5\%$) で中央値は 10.4 カ月 (95%CI: 4.6 カ月-未達)、CRP $< 0.79 \text{ mg/dl}$ 群の 5 年 OS は 51.3% (95%CI: $35.4\text{--}65.1\%$) で中央値は未達 (95%CI: 29.2 カ月-未達) と CRP $< 0.79 \text{ mg/dl}$ 群で良好であった ($p=0.039$, 図 4B')。CRP $\geq 0.79 \text{ mg/dl}$ 群の 5 年 DFS は 23.1% (95%CI: $5.6\text{--}47.5\%$) で中央値は 5.4 カ月 (95%CI: $2.1\text{--}47.6$ カ月)、CRP $< 0.79 \text{ mg/dl}$ 群の 5 年 DFS は 40.5% (95%CI: $24.7\text{--}55.8\%$) で中央値は 36.1 カ月 (95%CI: 9.6 カ月-未達) とこちらも CRP $< 0.79 \text{ mg/dl}$ 群で良好な傾向にあったが統計学的な有意差はなかった ($p=0.055$, 図 4B')。CRP $\geq 1 \text{ mg/dl}$ かつ SUV_{max} >12.85 群の 5 年 OS 37.5% (95%CI: $14.1\text{--}61.2\%$)、中央値 15 カ月 (95%CI: 11.2 -未達) で CRP $< 1 \text{ mg/dl}$ かつ SUV_{max} ≤ 12.85 群の 5 年 OS 76.2% (95%CI: $51.6\text{--}89.4\%$)、中央値未達、CRP $\geq 1 \text{ mg/dl}$ かつ SUV_{max} >12.85 群の 5 年 DFS 20.0% (95%CI: $4.9\text{--}42.4\%$)、中央値 5.4 カ月 (95%CI: $3.9\text{--}9.5$ カ月) で CRP $< 1 \text{ mg/dl}$ かつ SUV_{max} ≤ 12.85 群の 5 年 DFS 38.8% (95%CI: $8.3\text{--}69.8\%$)、中央値 54.3 カ月 (14.5 -未達) と CRP と SUV_{max} 両方が高い群では OS と DFS は有意に短かった (それぞれ $p=0.0080$, 0.0028 , 図 4C)。CRP, SUV_{max} 以外の因子では、75 歳未満で 5 年 OS および DFS の延長を認めた (それぞれ 53.8% [95% CI: $38.2\text{--}67.1\%$] vs. 0% [95% CI: NA-NA%], $p < 0.001$, 41.0%

[95%CI: 26.5-55.0%] vs. 20.5% [95%CI:3.2-48.2%], p=0.019、図 5)。75 歳以上群と 75 歳未満群で CRP、SUVmax の予後予測因子としての有用性を log-rank 検定を用いてそれぞれ評価した。すると 75 歳以上群で CRP が低い群では高い群と比較して有意に OS と DFS の延長を認めた (OS: CRP \geq 1 mg/dl 群の中央値 4.6 カ月 [95% CI: 3.9%-NA]、CRP <1 mg/dl 群の中央値 16.7 カ月 [95% CI: 14.2%-NA]、p=0.0021、DFS: CRP \geq 1 mg/dl 群の中央値 3.9 カ月 [95% CI: 1.4%-NA]、CRP <1 mg/dl 群の中央値 10.9 カ月 [95% CI: 8.7%-NA]、p=0.0013)。また、75 歳未満群では CRP が低い群で有意に DFS の延長を認めた (CRP \geq 1 mg/dl 群の中央値 5.4 カ月 [95% CI: 4.6-24.7]、CRP <1 mg/dl 群の中央値 54.3 カ月 [95% CI: 15.0-NA]、p=0.0024、表 7、図 6・7)。

血清 CRP 値は多変量解析でも有意な予後予測因子として残った (OS: Hazard ratio [HR]; 0.25, 95% CI; 0.08-0.76, p=0.014, DFS: HR; 0.28, 95% CI; 0.12-0.69, p=0.0051、表 8)。

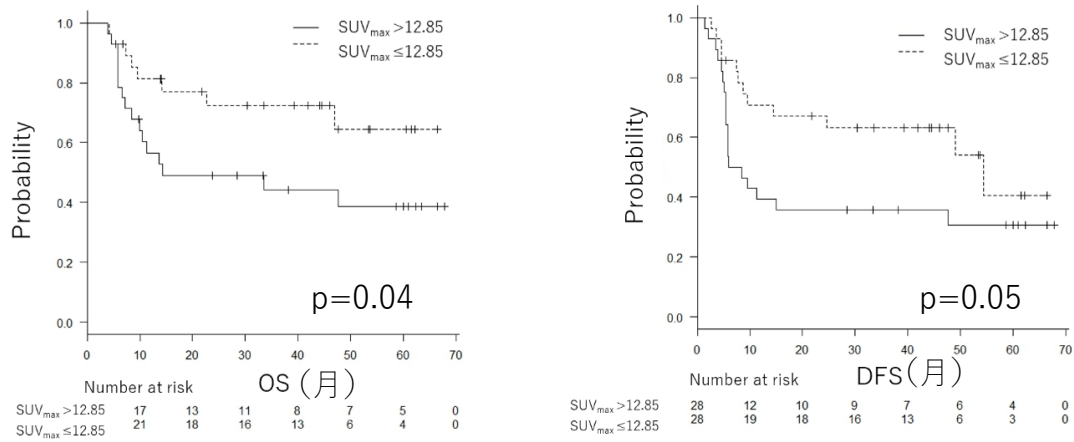
表 6. OS および DFS に関する因子別の log-rank 法による単変量解析 (期間の単位: 月)

		症例数 (%)	OS 中央値 (95% CI)	p 値 (log-rank)	DFS 中央値 (95% CI)	p 値 (log-rank)
年齢	<75 歳	58 (84.1)	NA (33.5-NA)	<u><0.001</u>	47.6 (9.5-NA)	<u>0.019</u>
	≥75 歳	11 (15.9)	13.9 (3.9-16.7)		8.7 (1.4-10.9)	
CRP	<1 mg/dL	49 (71.0)	NA (33.48-NA)	<u>0.013</u>	49.0 (14.5-NA)	<u><0.001</u>
	≥1 mg/dL	20 (29.0)	10.4 (5.8-NA)		5.4 (4.6-11.2)	
CRP	<0.79 mg/dL	56	NA (29.2-NA)	<u>0.039</u>	36.1 (9.6-NA)	0.055
	≥0.79 mg/dL	13	10.4 (4.6-NA)		5.4 (2.2-47.6)	
SUV _{max}	≤12.85	28 (50.0)	NA (46.9-NA)	<u>0.048</u>	54.3 (9.5-NA)	0.057
	>12.85	28 (50.0)	14.3 (8.4-NA)		7.2 (5.4-47.6)	
CRP/SUV _{max}	CRP <1 SUV _{max} ≤12.85	24 (34.8)	NA (NA-NA)	<u>0.0080</u>	54.3 (14.5-NA)	<u>0.0028</u>
		15 (21.7)	11.2 (5.8-NA)		5.4 (3.9-9.5)	
	CRP ≥1 SUV _{max} >12.85	15 (21.7)	11.2 (5.8-NA)		5.4 (3.9-9.5)	
		15 (21.7)	11.2 (5.8-NA)		5.4 (3.9-9.5)	
病期	I-II	10 (14.5)	NA (2.0-NA)	0.30	54.3 (2.0-NA)	0.19
	III-IV	59 (845.5)	41.9 (15.7-NA)		11.5 (8.1-NA)	
原発部位	Ce-Ut	19 (27.5)	NA (13.7-NA)	0.58	NA (5.8-NA)	0.37
	Mt-EGJ	50 (72.5)	46.9 (15.7-NA)		15.0 (8.7-54.3)	

救済手術	有	9	NA (5.7-NA)	0.387	NA (5.4-NA)	0.14
	無	60	41.9 (16.7-NA)		15.0 (8.4-48.9)	

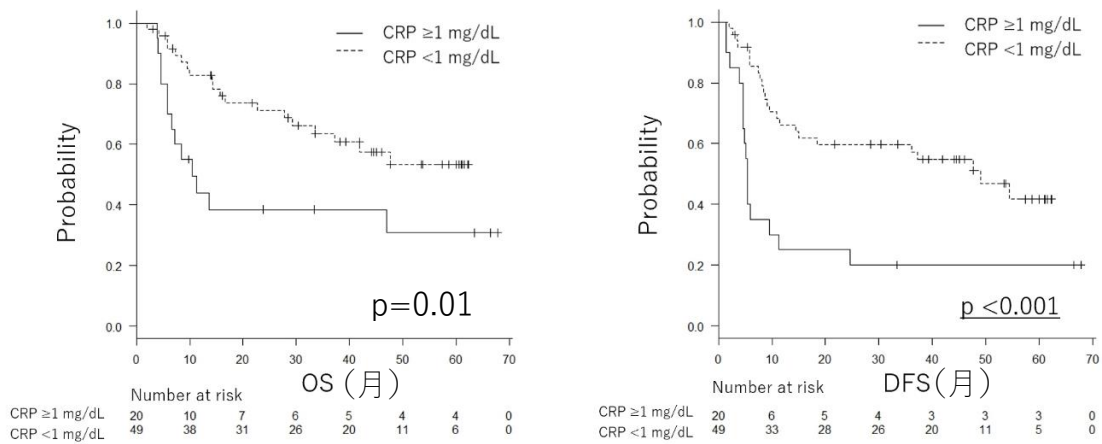
Ce: cervical esophagus, CI: confidence interval, EGJ: esophagogastric junction, Mt: middle thoracic esophagus, OS: overall survival, SUVmax: maximum standardized uptake value, Ut: upper thoracic esophagus.

図 4A. OS、DFS に関する SUVmax 高値群・SUVmax 低値群の比較



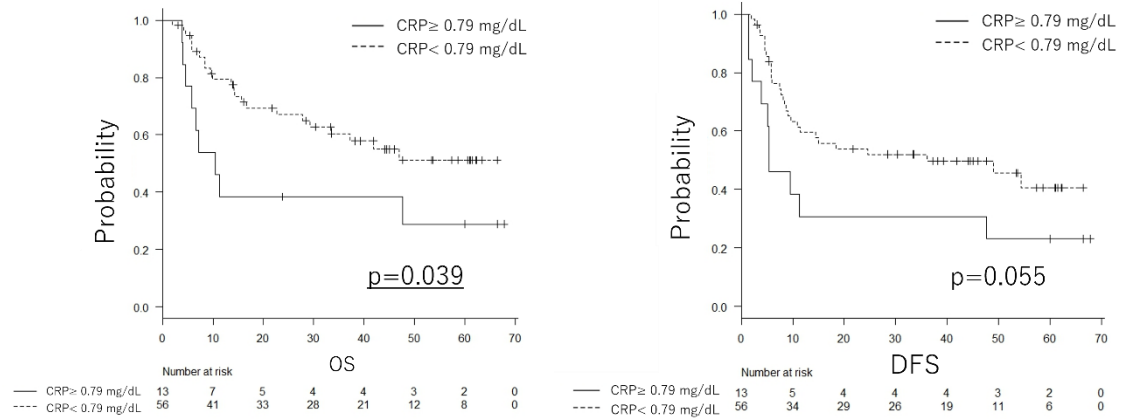
OS: overall survival, DFS: disease-free survival, SUVmax: maximum standardized uptake value.

図 4B. OS、DFS に関する CRP 高値群・CRP 低値群の比較



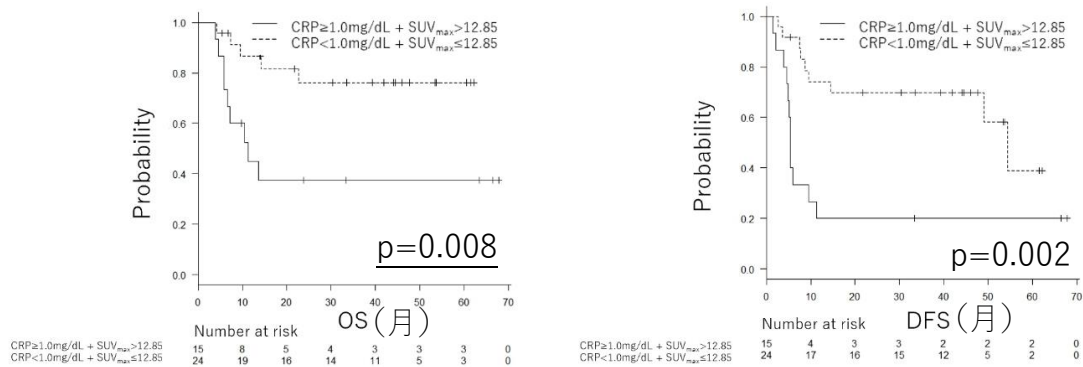
OS: overall survival, DFS: disease-free survival, CRP: C-reactive protein.

図 4B' . CRP のカットオフレベルを 0.79 mg/dL としたときの OS、DFS に関する CRP 高値群・CRP 低値群の比較



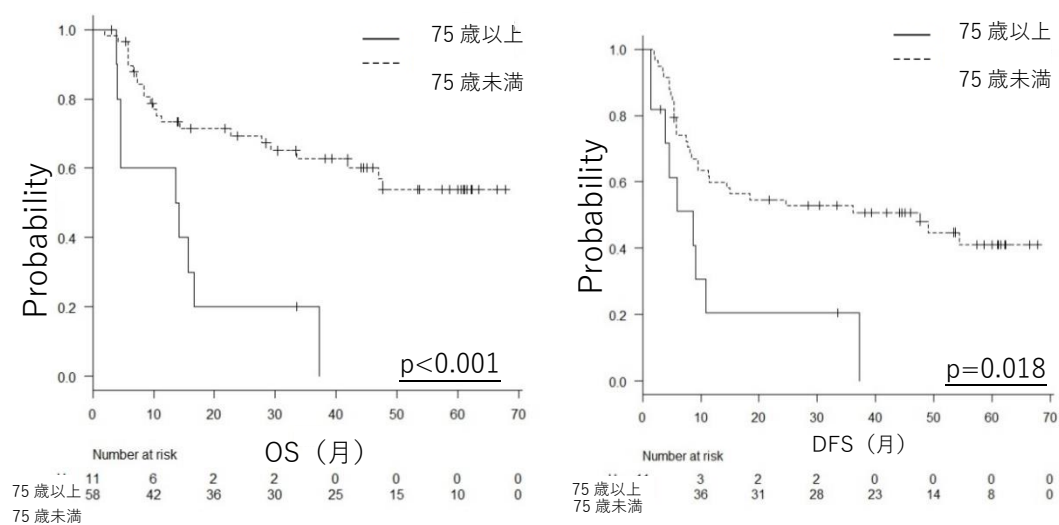
OS: overall survival, DFS: disease-free survival, CRP: C-reactive protein.

図 4C. OS、DFS に関する SUVmax・CRP 高値群/、UVmax・CRP 低値群の比較



OS: overall survival, DFS: disease-free survival, SUVmax: maximum standardized uptake value, CRP: C-reactive protein.

図 5. OS, DFS に関する高年齢群・低年齢群の比較



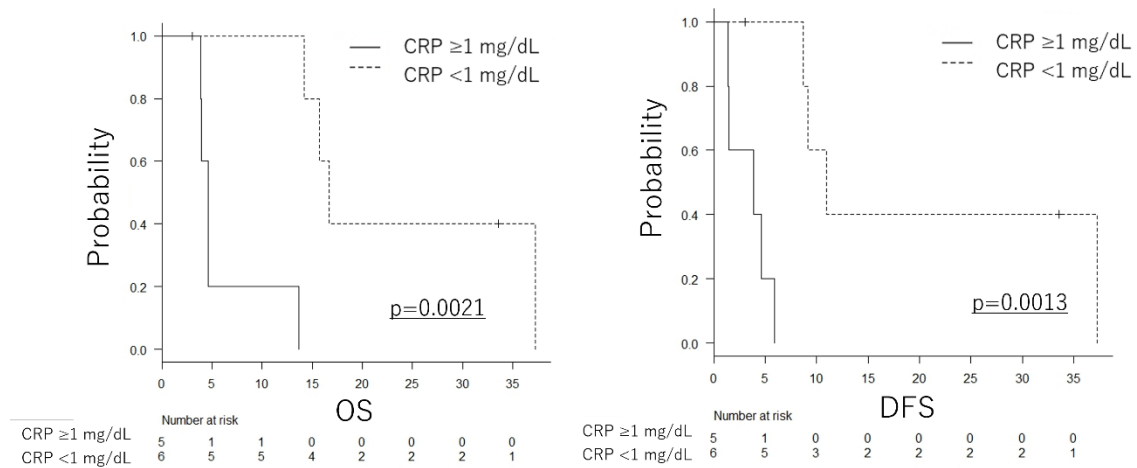
OS: overall survival, DFS: disease-free survival.

表 7. 高年齢群、低年齢群に分けたときの OS, DFS に関する SUVmax 高値群・SUVmax 低値群の比較、CRP 高値群・CRP 低値群の比較

			症例数	OS 中央値 (95% CI)	p 値 (log-rank)	DFS 中央値 (95% CI)	p 値 (log-rank)
75 歳以上	SUV _{max}	≤12.85	3	14.2 (4.6-NA)	0.134	8.7 (4.6-NA)	0.11
		>12.85	3	4.6 (3.9-NA)		3.9 (1.4-NA)	
	CRP	<1 mg/dL	6	16.7 (14.2-NA)	<u>0.0021</u>	10.9 (8.7-NA)	<u>0.0013</u>
		≥1 mg/dL	5	4.6 (3.9-NA)		3.9 (1.4-NA)	
75 歳未満	SUV _{max}	≤12.85	25	NA (46.9-NA)	0.067	54.3 (14.5-NA)	0.096
		>12.85	25	33.5 (9.9-NA)		9.5 (5.4-NA)	
	CRP	<1 mg/dL	43	NA (33.5-NA)	0.18	54.3 (15.0-NA)	<u>0.024</u>
		≥1 mg/dL	15	46.9 (6.7-NA)		5.4 (4.6-24.7)	

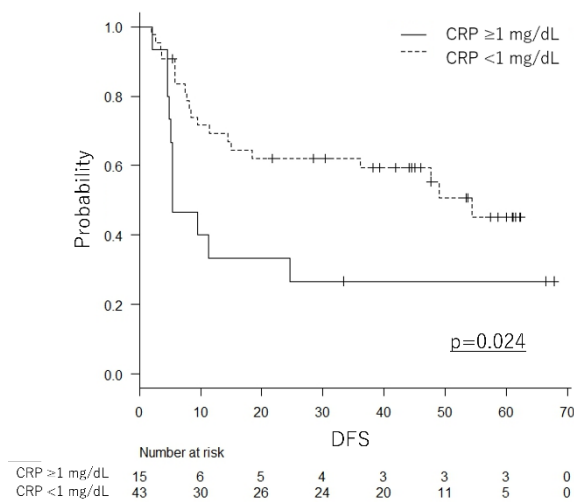
OS: overall survival, DFS: disease-free survival, SUVmax: maximum standardized uptake value, CRP: C-reactive protein.

図 6. 高齢年齢群における OS, DFS に関する CRP 高値群・CRP 低値群の比較



OS: overall survival, DFS: disease-free survival, CRP: C-reactive protein.

図 7. 低年齢群における DFS に関する CRP 高値群・CRP 低値群の比較



DFS: disease-free survival, CRP: C-reactive protein.

表 8. OS および DFS に関する Cox 比例ハザード回帰分析による多変量解析

Cox 比例ハザードモデル	OS			DFS		
	HR	95% CI	p 値	HR	95% CI	p 値
Age (<75 歳 vs. ≥ 75 歳)	0.24	0.08-0.69	0.01	0.33	0.12-0.93	0.04
CRP (<1 vs. ≥ 1 mg/dL)	0.54	0.21-1.37	0.20	0.43	0.19-0.96	0.04
SUV _{max} (≤ 12.85 vs. >12.85)	0.50	0.18-1.39	0.18	0.64	0.27-1.51	0.31
cStage (I-II vs. III-IV)	1.15	0.22-5.94	0.87	0.95	0.24-3.68	0.94
最終モデル						
CRP (<1 vs. ≥ 1 mg/dL)	<i>0.25</i>	<i>0.008-0.076</i>	<u><i>0.014</i></u>	<i>0.28</i>	<i>0.12-0.69</i>	<u><i>0.0051</i></u>

CI: confidence interval, DFS: disease-free survival, HR: hazard ratio, OS: overall survival, SUV_{max}: maximum standardized uptake value.

第3章

研究2 食道癌の化学放射線治療におけるラジオミクスの特徴量の予後予測因子としての検討

3.1 方法

3.1.1 対象

2009年8月から2021年6月までの東京大学医学部附属病院における食道癌患者を後方視的に調査した。対象とした基準は以下の通りである。(i) 根治目的のCRTを受けた患者、(ii) CRT前2週間以内に単純CTスキャンを受けた患者、(iii) 原発病変が治療前の単純CTで確認できた患者。病期分類の記載はUICC-TNM分類(UICC-2009年度版：第7版[35])により行う。本研究は「各種疾患に対する放射線治療効果についての診療録のデータベースを利用した包括的後ろ向き研究」(審査番号：3372-(6))として倫理審査を受けた研究である。

3.1.2 治療

上記の時期に行われた食道癌に対する根治目的のRTは、6MVまたは10MVの光子リニア加速器を用いて50-60Gyの線量で行われていた。照射方法は、3D-CRTまたはIMRTが行われていた。GTVはCT、内視鏡、可能な場合PETスキャンの結果に基づき定義している原発巣とした。治療領域は腫瘍の頭尾にそれぞれ3-5cm、

側方に 2cm のマージンをつけた領域であった。予防域は設定していなかった。

対象期間に行われた CRT では RT とプラチナベースの化学療法 2 コースを同時併用しており、症例によっては RT 後に化学療法がもう 2 コース追加されていた。

3.1.3 治療効果判定

CRT 後約 1 カ月の CT 画像と内視鏡検査で治療効果判定を行った。その後、2 年までは約 3-4 カ月ごとに CT 検査と内視鏡検査、または CT 検査のみを行った。それ以降は約 6 ヶ月に 1 回 CT 検査と内視鏡検査、または CT 検査のみを行った。

3.1.4 CT 撮像条件と ROI の設定方法

CT 検査は Aquilion LB (キヤノンメディカルシステムズ株式会社、日本) を使用した。管電圧は 120 kV、管電流は 350 mA であった。Rotation time は 0.5 秒、FOV は 500 mm でマトリックスサイズは 512×512、ピクセルサイズは 0.5×0.5 mm² であった。設定スライス厚は 2 mm であった。原発巣の GTV を ROI とし、画像を定量的に解析した。Pinnacle3 ver. 9.01 (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI) を用いて放射線治療医が ROI を設定した。異なる患者の画像間のばらつきを減らすために、すべての画像を 1x1x1 mm³ のボクセルに再サンプリングした。

3.1.5 ラジオミクス特徴量の抽出

Pyradiomics ver. 3.0.1. を用いて、抽出された ROI からラジオミクスの

特徴量を抽出した。ROI からは、形状特徴量、ヒストグラム特徴量、テクスチャ特徴 (gray-level co-occurrence matrix, GLCM; gray-level size-zone matrix, GLSZM; gray-level run-length matrix, GLRLM; neighboring gray-tone difference matrix, NGTDM; gray-level dependence matrix, GLDM) が抽出された。各 ROI に対して、107 個のオリジナル特徴量と 744 個のウェーブレット特徴量が収集された。これらの特徴量は補足資料内の表 S1 に示す。

107 個のオリジナル特徴量のうち、形状特徴量が 14 個、ヒストグラム特徴量が 18 個、GLCM 特徴量が 24 個、GLDM 特徴量が 14 個、GLRLM 特徴量が 16 個、GLSZM 特徴量が 16 個、NGTDM 特徴量が 5 個であった。これらの特徴量の数学的定義は、<https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html> [36]

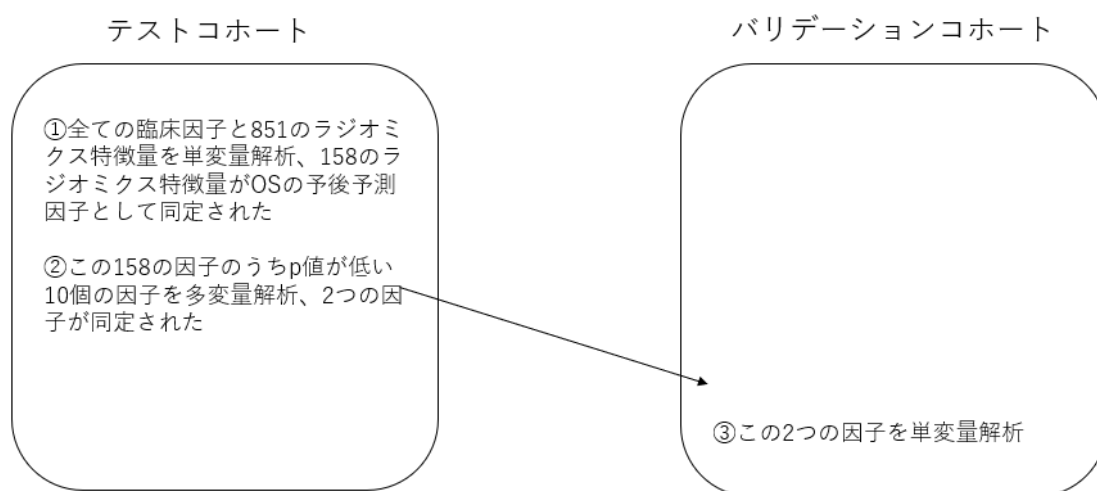
(2022 年 5 月 15 日閲覧) で確認可能である。

3.1.6 統計解析

照射開始日より死亡または観察終了日までを OS とし、照射開始日より再発、死亡、または観察終了日までを DFS、照射野内再発、死亡、または観察終了日までを局所制御期間 (Local control; LC) とした。統計解析は R ソフトウェア ver. 4.0.3 (R Development Core Team) を用いて行った。Python ver. 3.8.8 を用いシードを 42 に固定して乱数表を作成し、患者をテストコホートとバリデーションコホートのいずれかに割り付けた。群間比較にはピアソンの χ^2 検定およ

びフィッシャーの正確確率検定を用いた。単変量解析は Kaplan-Meier 法を用いて実施した。生存曲線間の差の統計的有意性を log-rank 検定を用いて検討した。多変量解析には、Cox 比例ハザード回帰モデル (BIC を用いた変数増減法) を用いた。予後因子における p 値の有意水準は 0.05 未満とし、多変量解析では p 値は Bonferroni 補正を用いて補正した。95%CI は両側検定を行った。今回の研究で行った統計解析のアウトラインの概略を図 8 に示す。

図 8. 統計解析のアウトライン



OS: overall survival

3.2 結果

3.2.1 患者背景

期間中に食道癌の根治 CRT を受けた患者は 180 人であった。そのうち 28 人は CT で病変の視認が不可能であった。CT で病変が視認できた 152 人のうち、単純 CT が撮像されていた 101 名の連続した患者が解析に含まれた。特徴を表 9 に示す。患者の年齢の中央値は 67 歳（範囲：41-84 歳）、男性は 76 人（75.2%）、女性は 25 人（24.8%）であった。KPS は 100 が 8 人（7.9%）、90 が 56 人（55.4%）、80 が 37 人（36.6%）であった。扁平上皮癌は 99 人（98.0%）で腺癌は 2 人（2.0%）あった。併用化学療法は、主に NDP（80mg/m²を第 1 日目に投与）・TS-1（80mg/m²を第 1 日目から 14 日目に投与）療法で 96 人（95.1%）であった。CF 療法（CDDP：70 mg/m²を第 1 日目、5-FU 700 mg/m²/day を 4 日間持続投与）は 5 人（4.9%）であった。73 名（72.3%）に 50.4Gy/28 回、18 人（17.8%）に 50Gy/25 回、10 名（9.9%）に 60Gy/30 回の照射を行っていた。臨床病期は I 期が 0 人（0%）、II 期が 8 人（7.9%）、III 期が 23 人（22.8%）、IV 期が 70 人（69.3%）であった。原発部位は Ce 16 人（15.8%）、Ut 19 人（8.9%）、Mt 47 人（46.5%）、Lt 16 人（15.8%）、EGJ 3 人（3%）であった。GTV 体積の中央値は 35.83 cm³（範囲：4.24-330.59 cm³）であった。CRT 後に 27 人（26.7%）が食道切除術を受け、そのうち 11 人が pCR

であった。その他、後治療として化学療法、放射線治療、内視鏡的切除術を受けたのはそれぞれ 30 人 (29.7%)、11 人 (10.9%)、4 人 (4.0%) であった。 χ^2 検定とフィッシャーの正確確率検定では、テストコホートとバリデーションコホートの間に差はなかった。

表 9. 患者背景

		全体 (n=101)	Training cohort (n=71)	Validation cohort (n=30)	P 値
年齢 (歳)	範囲	41-84			
	中央値	67			
	<67, n (%)	47 (46.5)	31 (43.7)	16 (53.3)	0.37
	≥67, n (%)	54 (53.5)	40 (56.3)	14 (46.7)	
性別	男, n (%)	76 (75.2)	56 (78.9)	20 (66.7)	0.19
	女, n (%)	25 (24.8)	15 (21.1)	10 (33.3)	
KPS	100	8 (7.9)	5 (7.0)	3 (10.0)	0.75
	90	56 (55.4)	41 (57.7)	15 (50.0)	
	80	37 (36.6)	25 (35.2)	12 (40.0)	
組織	扁平上皮癌, n (%)	99 (98.0)	69 (97.2)	30 (100)	0.35
	腺癌, n (%)	2 (2.0)	2 (2.8)	0 (0)	
治療前 CRP (mg/dL)	範囲	0.02-20.34			
	中央値	0.80			
	<1, n (%)	53 (52.5)	34 (47.9)	19 (63.3)	0.18
	≥ 1, n (%)	47 (46.5)	36 (50.7)	11 (36.7)	
治療前 SUVmax	範囲	2.05-31			
	中央値	14.48			
	≤ 12.85, n (%)	22 (21.8)	14 (19.7)	8 (26.7)	0.24
	> 12.85, n (%)	40 (39.6)	31 (43.7)	9 (30.0)	
治療前 SCC (ng/mL)	範囲	0.5-29.2			
	中央値	1.9			
	≤ 1.9, n (%)	49 (48.5)	33 (46.5)	16 (53.3)	0.44
	> 1.9, n (%)	47 (46.5)	35 (49.3)	12 (40.0)	
化学療法	NDP/TS1, n (%)	96 (95.1)	67 (94.4)	29 (96.7)	0.63
	CDDP/5FU,	5 (4.9)	4 (5.6)	1 (3.3)	

	n (%)				
処方線量 (Gy/回)	60Gy/30回, n (%)	10 (9.9)	6 (8.5)	4 (13.3)	0.56
	50.4Gy/28回, n (%)	73 (72.3)	50 (70.4)	22 (73.3)	
	50Gy/25回, n (%)	18 (17.8)	15 (21.1)	4 (13.3)	
臨床T期 (UICC 7版)	1, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.78
	2, n (%)	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0)	
	3, n (%)	32 (31.7)	23 (32.4)	9 (30.0)	
	4, n (%)	68 (67.3)	47 (66.2)	21 (70.0)	
臨床病期 (UICC 7版)	I, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.18
	II, n (%)	8 (7.9)	7 (9.9)	1 (3.3)	
	III, n (%)	23 (22.8)	13 (18.3)	10 (33.3)	
	IV, n (%)	70 (69.3)	51 (71.8)	19 (63.3)	
原発部位	Ce, n (%)	16 (15.8)	13 (18.3)	3 (10.0)	0.84
	Ut, n (%)	19 (8.9)	13 (18.3)	6 (20.0)	
	Mt, n (%)	47 (46.5)	33 (46.5)	14 (46.7)	
	Lt, n (%)	16 (15.8)	10 (14.1)	6 (20.0)	
	EGJ, n (%)	3 (3.0)	2 (2.8)	1 (3.3)	
GTV体積 (cm ³)	範囲	4.24-330.59			
	中央値	35.83			
	< 35.83, n (%)	50 (49.5)	34 (47.8)	16 (53.3)	0.62
	≥ 35.83, n (%)	51 (50.5)	37 (52.1)	14 (46.6)	
後治療	手術	27 (26.7)	17 (23.9)	10 (33.3)	0.95
	化学療法	30 (29.7)	20 (28.2)	10 (33.3)	0.64
	放射線治療	11 (10.9)	8 (11.3)	3 (10.0)	1
	内視鏡の切除	4 (4.0)	4 (5.6)	0	0.32

KPS: Karnofsky performance status, CRP: C-reactive protein, SUVmax: the maximum standardized uptake value, SCC: squamous cell carcinoma antigen, RT: radiotherapy, NDP: nedaplatin, TS1: tegafur/gimeracil/oteracil, CDDP: cisplatin, 5-FU: 5-fluorouracil, Ce: cervical esophagus, Ut: upper thoracic esophagus, Mt: middle thoracic esophagus, Lt: lower thoracic esophagus, EGJ: esophagogastric junction, GTV: gross tumor volume

3.2.2 カットオフレベル

治療前の CRP と SUVmax を除くすべての臨床的因子、ラジオミクス特徴量は、テストコホート群における中央値に従って 2 群に振り分けた。CRP と SUVmax については、第 2 章の研究により得られたカットオフ値により 2 群に分類した。

3.2.3 生存率

生存症例の観察期間中央値は 49.7 ヶ月（範囲：5.5-142.7 ヶ月）であった。全患者における OS 中央値は 25.6 カ月（95%CI：16.4-37.3 カ月）、DFS 中央値は 7.7 カ月（95%CI：5.6-8.7 カ月）、LC 中央値は 8.8 カ月（6.3-38.4 カ月）であった。

臨床的な因子とすべてのラジオミクスの特徴量についてテストコホート内で単変量解析を行った（表 10）。Kaplan-Meier 曲線の比較では、テストコホートにおいて 158 のラジオミクス特徴量が OS の予後予測因子として同定された。これらの特徴量は補足資料内の表 S2 に示す。このうち p 値が低かった 10 因子をテストコホート内で多変量解析したところ、Root Mean Squared と Low-High-High (LHH) Median はそれぞれハザード比 2.64（95%CI：1.33-5.26, p=0.0058）、0.30（95%CI：0.15-0.60, p=0.00061）と OS の予後予測因子であることが明らかとなった（表 11）。テストコホート群における Root Mean

Squared と LHH Median の OS についての Kaplan-Meier 曲線を用いた検討をそれぞれ図 9、図 10 に示す。

ラジオミクスの特徴量以外にテストコホート内で生存率に影響した因子は DFS における年齢（中央値 69 歳未満 4.88 カ月 [95%CI: 3.52-7.82 カ月]、69 歳以上 8.71 カ月 [95%CI: 7.33-17.35 カ月]、 $p=0.012$ 、図 11）であった。

テストコホートの多変量解析で有意差のついた 2 つの因子をバリデーションコホート内で単変量解析をしたところ、Root Mean Squared が高い群で OS 中央値 29.24 ヶ月（95%CI: 8.48 ヶ月-NA）、低い群で 41.95 ヶ月（95%CI: 9.72-100.60 ヶ月）、 $p=0.45$ と 2 群間で有意差は見られなかった。LHH Median の高い群では OS 中央値 43.66 ヶ月（95%CI: 9.72-100.60 ヶ月）、低い群で 16.43 ヶ月（95%CI: 7.20-NA）、 $p=0.26$ とこちらも 2 群間で有意差は見られなかった。2 つの因子を組み合わせると Root Mean Squared high・LHH Median low 群は OS 中央値 73.30 ヶ月（95%CI: 32.13 カ月-NA）、5 年 OS 64.20%（95%CI: 30.22-84.8%）と最も予後良好、Root Mean Squared low・LHH Median low 群は OS 中央値 9.72 ヶ月（95%CI: 2.50 カ月-NA）、5 年 OS 0%（NA-NA）と最も予後不良で、 $p=0.00036$ であった。また、Root Mean Squared・LHH Median を組み合わせた群の中で Root Mean Squared High・LHH Median Low 群とその他の群（Root Mean Squared Low・LHH Median High 群、Root Mean Squared High・

LHH Median High 群、Root Mean Squared Low・LHH Median Low 群) を比較すると、Root Mean Squared high・LHH Median low 群は OS 中央値 73.30 ヶ月 (95%CI : 32.13 カ月-NA)、5 年 OS 64.20% (95%CI: 30.22-84.8%)、その他の群は OS 中央値 10.64 ヶ月 (95%CI : 8.48-43.66 ヶ月)、5 年 OS 18.4% (3.7-42.1%)、 $p=0.011$ と Root Mean Squared High・LHH Median Low 群でその他の群より良好な生存率であった。(表 12、図 12, 13A, B)。

表 10. テストコホートにおける単変量解析（生存期間の単位：月）

		症例数 (%)	OS 中央値 (95% CI)	p 値 (log- rank)	DFS 中央値 (95% CI)	p 値 (log- rank)	LC 中央値 (95% CI)	p 値 (log- rank)
年齢 (歳)	<69 †	34 (48.9)	22.4 (9.92-NA)	0.77	4.86 (3.52-7.82)	<i>0.012</i>	6.34 (3.58-NA)	0.31
	≥69	37 (52.1)	24.3 (13.70-42.64)		8.71 (7.33-17.35)		10.58 (7.33-NA)	
性別	男	56 (78.9)	23.79 (14.19-37.29)	0.76	7.59 (4.83-9.07)	0.97	8.71 (5.91-NA)	0.63
	女	15 (21.1)	22.57 (5.85-NA)		7.43 (3.58-8.90)		18.30 (3.58-NA)	
組織型	扁平上皮 癌	69 (97.2)	23.79 (14.19-37.29)	0.72	7.82 (4.86-8.80)	0.26	8.80 (6.01-NA)	0.82
	腺癌	2 (2.8)	18.46 (NA-NA)		5.45 (3.58-NA)		7.33 (NA-NA)	
治療前 CRP (mg/dL)	<1	34 (48.9)	25.56 (18.46-42.64)	0.72	8.51 (5.85-13.60)	0.090	13.77 (8.02-NA)	0.36
	≥1	36 (50.7)	20.96 (8.64-NA)		4.86 (3.58-7.82)		6.34 (3.78-NA)	
治療前 SUVmax	≤ 12.85	14 (19.7)	37.29 (9.23-NA)	0.42	8.38 (3.58-8.90)	0.98	18.30 (6.34-NA)	0.35
	> 12.85	31 (43.7)	23.79 (12.02-47.61)		7.33 (4.63-NA)		7.59 (4.63-NA)	
治療前 SCC (ng/mL)	≤ 2.0 ‡	33 (46.5)	25.56 (11.30-NA)	0.36	7.82 (4.63-17.35)	0.20	10.58 (5.85-NA)	0.59
	> 2.0	35 (49.3)	22.41 (9.23-37.29)		7.33 (3.58-8.90)		8.02 (3.78-NA)	
臨床 T 期	2-3	24 (33.8)	22.57 (8.64-37.29)	0.39	8.02 (4.17-9.07)	0.49	10.58 (4.83-NA)	0.70
	4	47 (66.2)	26.18 (13.70-NA)		7.43 (4.63-8.90)		8.08 (5.59-NA)	
臨床 病期	II-III	20 (28.2)	23.79 (6.01-NA)	0.93	8.80 (3.58-13.77)	0.71	69.19 (4.83-NA)	0.29
	IV	51	22.41		7.43		8.02	

		(71. 8)	(13. 70-37. 29)		(4. 63-8. 51)		(5. 85-NA)	
原発巣	Ce-Ut	26 (36. 6)	24. 31 (8. 64-NA)	0. 67	7. 82 (4. 83-8. 80)	0. 53	8. 08 (4. 83-NA)	0. 67
	Mt-EGJ	45 (63. 4)	22. 57 (11. 30-37. 29)		7. 42 (4. 17-9. 07)		13. 77 (6. 34-NA)	
GTV 体積 (cm ³)	< 36. 73 §	35 (49. 3)	21. 91 (10. 51-NA)	0. 32	8. 38 (6. 01-10. 68)	0. 21	18. 30 (8. 08-NA)	0. 24
	≥ 36. 73	36 (50. 7)	26. 18 (11. 30-37. 29)		5. 85 (3. 58-8. 51)		7. 33 (3. 78-NA)	
RMS	<- 38. 79	36 (50. 7)	18. 46 (8. 41- 22. 57)	<u>0. 0021</u>	7. 59 (5. 59-0. 07)	0. 63	8. 34 (5. 91-NA)	0. 72
	≥ 38. 79	35 (49. 3)	47. 60 (26. 18- NA)		7. 43 (3. 58-8. 90)		18. 30 (4. 63-NA)	
LHH Median	< -0. 087	35 (49. 3)	47. 61 (24. 31- NA)	<u>0. 00014</u>	7. 82 (4. 83-10. 68)	0. 31	69. 19 (5. 85-NA)	0. 079
	≥ -0. 087	36 (50. 7)	14. 19 (6. 01- 22. 41)		7. 59 (3. 78-8. 34)		8. 02 (4. 63- 10. 59)	
HLH SDHGLE	< 169. 51	35 (49. 3)	12. 02 (3. 41-22. 57)	<u>0. 00032</u>	7. 59 (4. 13-9. 07)	0. 83	8. 08 (4. 63-NA)	0. 65
	≥ 169. 51	36 (50. 7)	NA (21. 95-NA)		7. 43 (4. 86-8. 90)		18. 30 (5. 85-NA)	
HLH LDLGLE	< 0. 039	35 (49. 3)	NA (18. 46-NA)	<u>0. 00065</u>	7. 33 (3. 58-8. 80)	0. 73	13. 77 (4. 83-NA)	0. 89
	≥ 0. 039	36 (50. 7)	17. 58 (8. 97-22. 57)		8. 02 (4. 63-10. 58)		8. 38 (5. 59-NA)	
ZP	< 0. 47	35 (49. 3)	14. 19 (8. 64-22. 41)	<u>0. 00081</u>	7. 33 (4. 63-8. 71)	0. 69	7. 59 (5. 59- 13. 77)	0. 23
	≥ 0. 47	36 (50. 7)	NA (24. 31-NA)		8. 08 (4. 40-10. 68)		69. 19 (6. 01-NA)	
RLNUN	< 0. 900	35 (49. 3)	14. 32 (8. 64-22. 57)	<u>0. 0015</u>	7. 59 (4. 63-8. 90)	0. 83	8. 02 (5. 59-NA)	0. 47

	≥ 0.900	36 (50.7)	NA (24.31-NA)		7.82 (4.40-10.68)		18.30 (5.91-NA)	
RP	< 0.95	35 (49.3)	14.32 (8.64-22.57)	<u>0.0015</u>	7.59 (4.63-8.90)	0.83	8.02 (5.59-NA)	0.47
	≥ 0.95	36 (50.7)	NA (24.31-NA)		7.82 (4.40-10.68)		18.30 (5.91-NA)	
SRE	< 0.96	35 (49.3)	14.32 (8.64-22.57)	<u>0.0015</u>	7.59 (4.63-8.90)	0.83	8.02 (5.59-NA)	0.47
	≥ 0.96	36 (50.7)	14.32 (8.64-22.57)		7.82 (4.40-10.68)		18.30 (5.91-NA)	
SDE	< 0.42	35 (49.3)	14.32 (8.64-22.57)	<u>0.0015</u>	7.59 (4.63-8.90)	0.83	8.02 (5.59-NA)	0.47
	≥ 0.42	36 (50.7)	14.32 (8.64-22.57)		7.82 (4.40-10.68)		18.30 (5.91-NA)	
HLH GLNUN	< 0.092	35 (49.3)	NA (18.46-NA)	<u>0.0017</u>	7.82 (5.85-10.68)	0.25	69.19 (6.34-NA)	0.13
	≥ 0.092	36 (50.7)	14.19 (9.23-23.79)		7.59 (3.58-8.70)		8.02 (4.63-NA)	

†, ‡, §: テストコホートにおける中央値

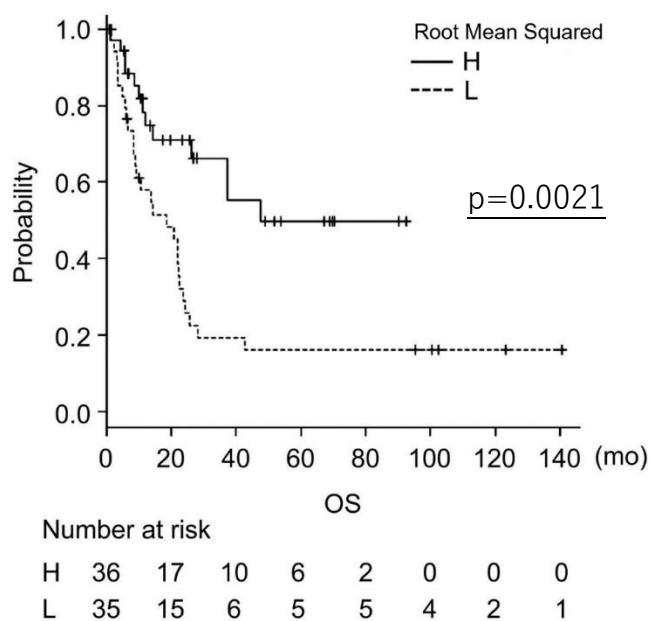
CI: Confidence interval , CRP: C-reactive protein, SUVmax: the maximum standardized uptake value, SCC: squamous cell carcinoma antigen, Ce: cervical esophagus, Ut: upper thoracic esophagus, Mt: middle thoracic esophagus, EGJ: esophagogastric junction, RMS: Root Mean Squared, SDHGLE: Small Dependence High Gray Level Emphasis, LDLGLE: Large Dependence Low Gray Level Emphasis, ZP: Zone Percentage, RLNUN: Run Length Non Uniformity Normalized, RP: Run Percentage, SRE: Short Run Emphasis, SDE: Small Dependence Emphasis, GLNUN: Gray Level Non Uniformity Normalized

表 11. テストコホートの OS における多変量解析

	HR	95% CI	p 値
LHH Median	0.36	0.18-0.76	0.0069
HLH Small Dependence High Gray Level Emphasis	1.64	0.43-6.22	0.46
HLH Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.69	0.15-3.25	0.64
Zone Percentage	2.74	0.33-28.50	0.31
Run Length Non Uniformity Normalized	1.74	0.80-3.77	0.16
Run Percentage	NA	NA	NA
Short Run Emphasis	NA	NA	NA
Small Dependence Emphasis	NA	NA	NA
HLH Gray Level Non Uniformity Normalized	1.52	0.56-4.07	0.41
Root Mean Squared	1.81	0.82-4.00	0.14
最終モデル			
<i>Root Mean Squared</i>	<i>2.64</i>	<i>1.33-5.26</i>	<u><i>0.0058</i></u>
<i>LHH Median</i>	<i>0.30</i>	<i>0.15-0.60</i>	<u><i>0.00061</i></u>

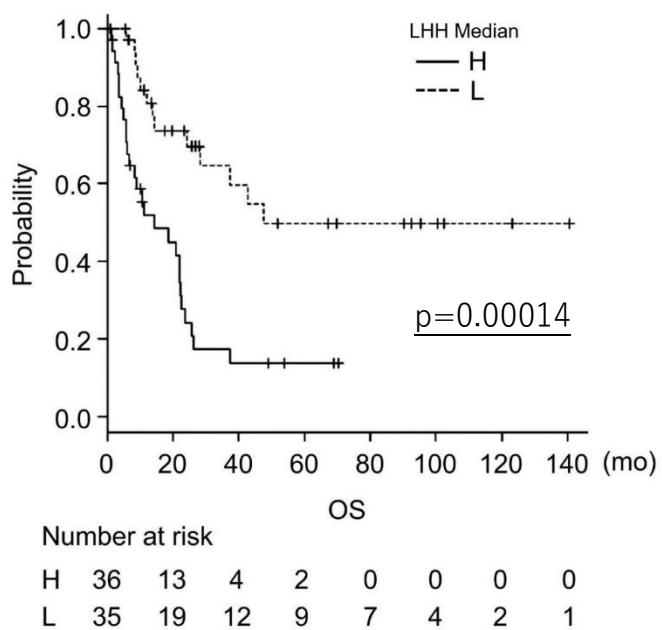
HR: hazard ratio, CI: confidence interval

図 9. テストコホートの OS における Root Mean Squared の high・low の比較



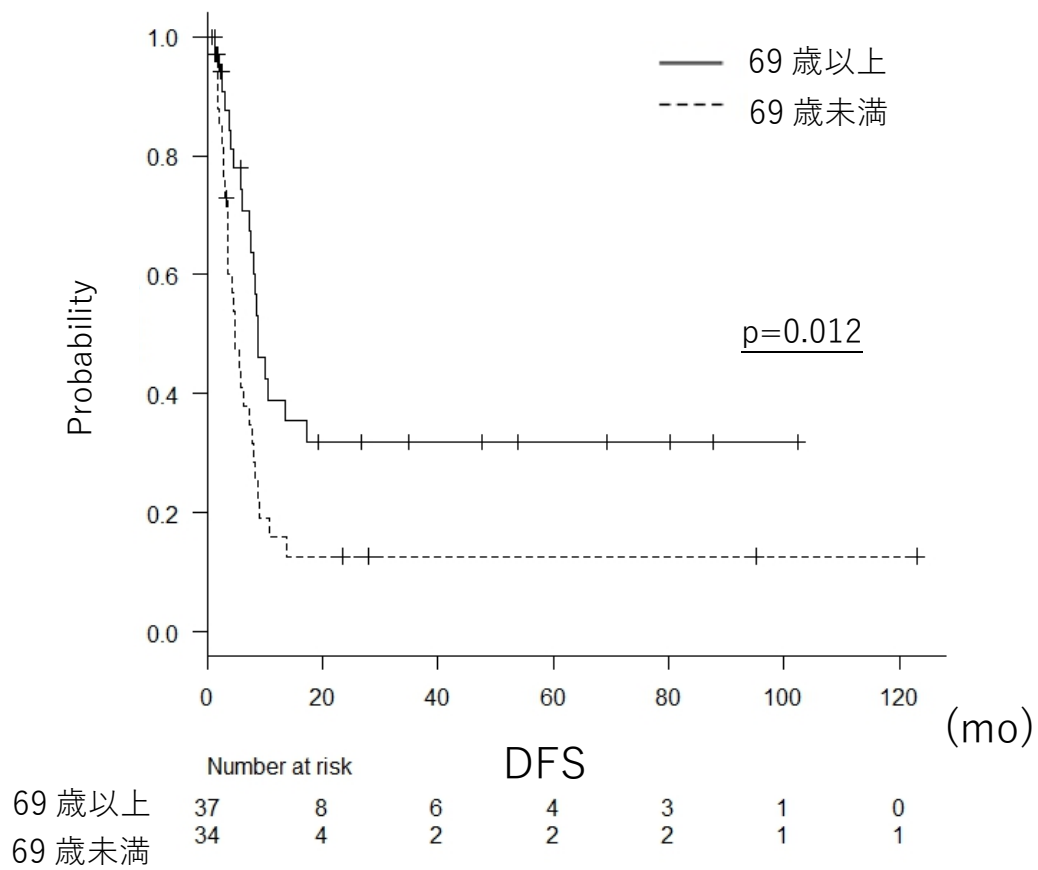
OS: overall survival

図 10. テストコホートの OS における LHH Median の high・low 群の比較



OS: overall survival

図 11. テストコホートの DFS における高年齢・低年齢群の比較



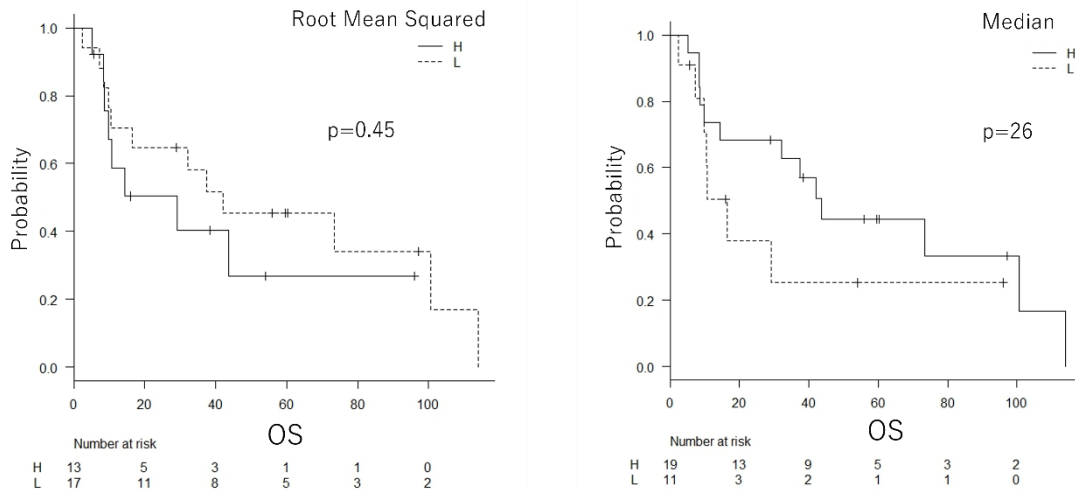
DFS: disease free survival

表 12. バリデーションコホートにおける Root Mean Squared、LHH Median、
Root Mean Squared・LHH Median の組み合わせについての単変量解析（生存
期間の単位：月）

		median OS (95% CI)	p-value (log-rank)
Root Mean Squared	High	29.24 (8.48-NA)	0.45
	Low	41.95 (9.72-100.60)	
LHH Median	High	43.66 (9.72-100.60)	0.26
	Low	16.43 (7.20-NA)	
Root Mean Squared・ LHH Median	High・High	9.72 (5.06-NA)	<u>0.00036</u>
	High・Low	73.30 (32.13-NA)	
	Low・High	NA (10.64-NA)	
	Low・Low	9.72 (2.50-NA)	
Root Mean Squared・ LHH Median	High・Low	73.30 (32.13-NA)	<u>0.011</u>
	それ以外	10.64 (8.48-43.66)	

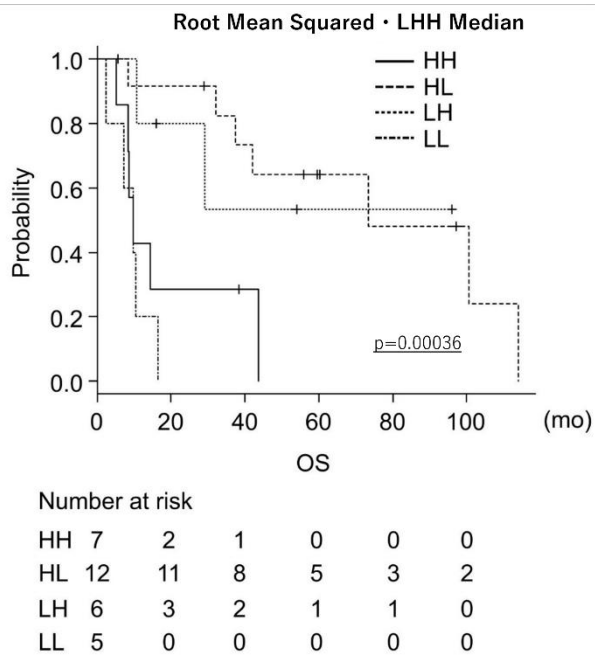
OS: overall survival

図 12. バリデーショコホートにおける Root Mean Squared、LHH Median についての生存曲線



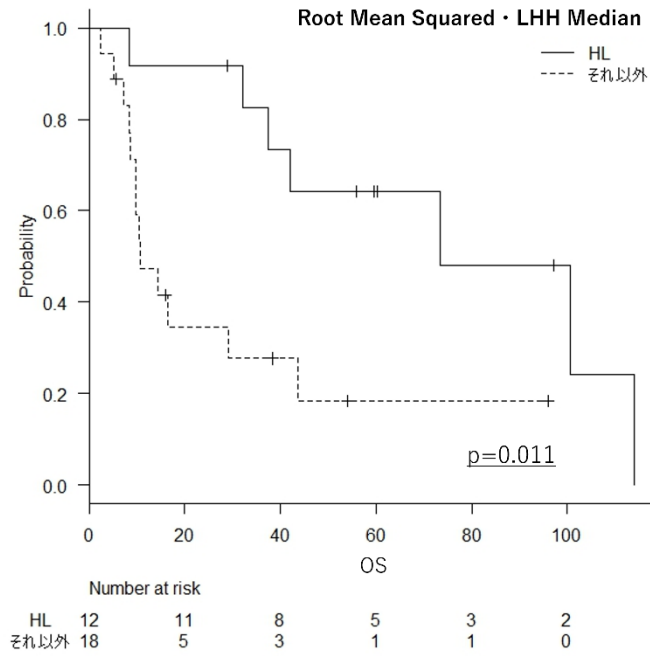
OS: overall survival

図 13. A バリデーショコホートにおける Root Mean Squared・LHH Median の組み合わせについての生存曲線



OS: overall survival

図 13. B バリデーションコホートにおける Root Mean Squared ・ LHH Median の組み合わせについての生存曲線 (2群)



OS: overall survival

第4章 考察

4.1 第2章のまとめ

第2章の研究で単変量解析により治療前の血清CRP値と年齢はOS・DFSの、SUVmaxはOSの予後因子であることが分かった。年齢については中央値は65歳であったが、後期高齢者とそれ以外の患者の成績を分けて評価するため75歳をカットオフレベルとした。

CRPの産生は腫瘍による炎症により増殖する単球や貪食細胞から分泌される炎症性サイトカインであるIL-6、IL-1、TNF- α などの影響を受けている[37, 38]。特にインターロイキン6は、体液性免疫を制御し、炎症、感染反応、代謝調節に関与する多機能サイトカインの一つである[39]。IL-6は傷害や感染に反応して免疫細胞から産生され、免疫反応を活性化する。CRPはIL-6に応答して肝臓で産生され、炎症が起こると血中濃度が上昇する[21]。したがって血中のIL-6値が上昇するとCRPの産生が増加する正の相関が知られている。IL-6は癌細胞にも影響を与えることが最近示唆されている。IL-6のシグナル伝達経路は、前立腺癌の癌細胞表面のIL-6受容体を介して、癌の進行を刺激することが確認されている[40]。口腔扁平上皮癌におけるIL-6シグナル伝達系は、血管新生およびリンパ管新生を制御することにより、癌の発生に関与している可能性があることが明らかになっている[41]。がん患者の血清CRP値と予後

の関係は、おそらく複雑で多因子にわたるものであり、まだ十分には解明されていないが、炎症性サイトカインががん患者の血清 CRP 値に関与している可能性は高いと思われる。

SUVmax については、癌細胞は通常、健康な細胞よりも多くの ^{18}F -FDG を取り込むことができるため、SUVmax は癌の発生部位での代謝活性を示し、癌の活動性に関連しているとの報告があり [10]、予後予測因子として SUVmax が有用であることの理由になり得る。

食道癌の血清 CRP 値・SUVmax と生存期間の相関を示した研究はいくつかあるが、ほとんどの研究で食道切除術が行われている [11, 12, 23, 24]。SUVmax についての研究 [12] では、手術または BSC (Best supportive care) 症例で閾値を 6.7 としたとき、閾値より高い群では生存期間中央値 (median survival time; MST) が 8.7 カ月、低い群では MST が 20.4 カ月 ($p=0.016$) であった。CRP についての研究 [24] では、CRT±手術を行った症例で閾値を免疫比濁法で 5 mg/dL としたとき CRP が高い群で MST が 11 カ月、低い群では未達であった ($p<0.001$)。本研究は食道癌の放射線治療における治療前 ^{18}F -FDG PET の SUVmax と血清 CRP 値の予後予測因子としての有用性を示した数少ない研究の一つである。

SUVmax のカットオフ値設定については、中央値を用いている研究[10]に倣い、本研究でも中央値を用いた。本研究の MST (Suvmax が高い群で 14 ヶ月、低い群で NA) を手術±RT を行った先行研究 (SUVmax が高い群で 15 ヶ月、低い群で NA[11]) と比較すると、大きな乖離はないのでカットオフレベルとして妥当な値であったと考えられる。

CRP のカットオフ値については、当施設ではラテックス免疫比濁法による血清 CRP 値測定を行っているが、これまで発表されている多くの他の研究では免疫比濁法を用いており、0.5 mg/dL を閾値とした理由についても詳しい記載はない[23, 24]。本研究の CRP 中央値は 0.18 mg/ml であったが、この値に臨床的な意義はないと考えられた。そこで ROC 曲線を用いて 1.0 mg/dl を閾値とした。この数値が先行研究で用いられたカットオフレベルと同等程度のものなのかは明らかではないが、CRT を必須とした Wang らの報告[24]と比べると両群の MST に大きな乖離はない。したがって、カットオフレベルとして先行研究と比較して大きく外れたものではないと考えられる。

4.2 第 3 章のまとめ

第 3 章の研究では食道癌患者の治療計画 CT において原発巣の GTV からラジオミクス特徴量を抽出し、生存期間と相関のある項目を明らかにした。その結果、Root Mean Squared high・LHH Median low 群は OS 中央値 73.30 ヶ月、3 年 OS

73.3% (95%CI : 37.9-90.6%) と最も予後良好であり、他の群は有意に予後不良であった。

Root Mean Squared は次の式で表される、ピクセル値の二乗平均平方である [36]。

$$\text{Root Mean Squared} = \sqrt{\frac{1}{Np} \sum_{i=1}^{Np} (X(i) + c)^2}$$

ここで、c は定数である。

つまり ROI 内のピクセル値が小さいと値が小さくなる。テストコホート内では Root Mean Squared が低い群で予後が悪かった。つまり、CT 値が小さい構造、例えば腫瘍内の壊死組織など [42] が予後に相関している可能性があるが、本研究では機序は明らかにすることはできなかった。

Median は ROI 内のピクセル値の中央値である [36]。しかし、今回特定したものはフィルタ処理をかけた後の特徴量なので臨床的な意義を見出すことは困難である。

いくつかの研究で、食道癌に対して治療を受けた患者の予後予測モデルがラジオミクスを用いて作成されている。Wang [30] らは、食道癌に対して CRT を受けた 154 名の患者について治療前の CT を用いて 3 年 OS を予測するラジオミクス特徴量を後ろ向きに検討し、50 個の特徴量 (内訳は不明) を用いてモデルを作成した。造影剤を用いたかどうかは不明である。Luo [31] らは、食道癌に

対して CRT を受けた 221 人の患者について局所無増悪生存期間 (local progress-free survival ; LPFS) を予測しうるラジオミクス特徴量を治療前の造影 CT を用いて後ろ向きに検討した。LPFS の予測因子となり得る 17 個の特徴量 (オリジナル特徴量個とウェーブレット変換 13 個) を特定し、N 分類や治療効果と合わせて予後予測モデルを作成した。Gong ら [32] は食道癌に対して根治 RT を受けた 201 人の患者について局所無再発生存率 (local recurrence-free survival : LRFS) を予測しうるモデルを治療前の造影 CT を用いたラジオミクス特徴量を用いて作り、196 人の患者で前向きに検証した。LRFS の予測因子となり得る 4 個のオリジナル特徴量を特定し、これらと T 分類、同時併用化学療法の有無、機械学習スコアを用いて構築したモデルで LRFS の予測が可能であった。Luo ら [31] や Gong ら [32] は造影 CT を使用しているため本研究とは異なる特徴量が残った可能性が高い。本研究でもモデルの構築を目指したが、母数の不足のため断念した。

今回用いた CT 機器の Aquilion LB のピクセルサイズは $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$ である。CT スライス厚は 2 mm であるが、過去の報告 [30-32] に則り axial 断面での情報損失を避けるためボクセル化の際には $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ で upsampling した。

第 2, 3 章両方で臨床病期は生存率に影響を与えなかった。この理由は、CT で確認できる腫瘍のみを対象としたため早期の患者の中でも予後の悪い患者が

多く含まれていた可能性や、第二章ではサンプルサイズが小さかったために本来であれば存在したかもしれない早期症例の中の CRP や SUVmax が高い症例が本研究に含まれなかった可能性が考えられる。また、第 2 章では I 期が 7 人 (10.1%)、II 期が 4 人 (5.8%)、第 3 章では I 期が 0 人、II 期が 8 人 (7.8%) と早期症例が少数であったためとも考えられる。

4.3 予後良好群の治療法の考察

第 3 章では、22.8%が臨床病期 III、69.3%が臨床病期 IV と進行期の症例が多かったが、予後良好群では 5 年 OS が 64.2%であった。日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) 9906 によると、臨床病期 II および III の食道癌に対する CRT の 3 年 OS は 44.7%[43]である。多施設共同第 II 相試験では、臨床病期 IV の食道癌に対する 2 年 OS は 31.5%[43]、単一施設第 II 相試験では、臨床病期 IV の食道癌に対する 3 年 OS は 23.0%と示唆された[45]。これらの研究では、放射線療法は 60Gy/30Fr、化学療法は CF 療法を 2~4 サイクル行っていた。

本研究の結果は、約 9 割を占めた NDP/TS-1 と放射線治療量 50.4Gy/28 回または 50Gy/25 回が、少なくとも Root Mean Squared high・LHH Median low 群に対して十分な強度を持つことを示している。過去には NDP/TS-1 と放射線療法の併用が可能であり、毒性も許容範囲であると報告されている[46]。また、

本邦で行われた第三相試験[47]では進行肺扁平上皮癌においてドセタキセルに CDDP を併用するよりも NDP を併用した方が生存期間が延長したと報告されている。NDP/TS-1 の利点は、腎毒性が CF 療法ほど強くないことと、CF 療法のように 4 日間 24 時間の持続点滴が必要ないため外来で治療可能なことなどである。

食道癌の至適線量について特に本邦では議論が分かれるところである。米国で行われた多グループ共同試験 INT0123 試験 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) で標準線量 (50.4Gy) と高線量 (64.8Gy) の比較が行われ、高線量群で生存率の優位性が示されなかったため[48]、欧米では 50.4Gy が処方されることが多い。一方、アジアからは 60Gy 以上の方が予後が良いという報告がある[49]。本邦では、以下のような理由から実行可能性の確認されている[50] 60Gy の照射を行っている施設が多い。まず、INT0123 試験では T4 は 17 例 (8%) のみの登録であることから、T4 症例に対しても 50.4Gy が至適線量なのかはこの試験のみからは言い切れないためである。次に、より高線量で治療することが多い下咽頭癌との鑑別がしばしば問題となる Ce 病変についても、50.4G が至適かは定かではないためである。現在当科において 50.4Gy と 60Gy の単施設ランダム化比較試験が進行中である。本試験では約 90%の症例に 50.4Gy/28 回または 50Gy/25 回の照射を行った。したがって、少なくとも Root

Mean Squared high・LHH Median low 群ではこの線量で制御可能と考えられる。

4.4 予後不良群の治療法の考察

本研究で予後不良群とされた集団には過去に有効性・安全性が確認されている [51, 52]RT とドセタキセル・シスプラチン・フルオロウラシル (Docetaxel [DTX]・Cisplatin・5-Fluorouracil; DCF) の同時併用 (DCF-R) も考慮してもよいかもしれない。また、CheckMate-577 試験 [53] は、臨床病期 II, III 期の食道癌扁平上皮癌または腺癌で術前 CRT により病理学的完全奏功が得られておらず、食道切除術で R0 切除が得られた患者を対象とした第 III 相試験である。対象患者にニボルマブを最長 1 年間投与したところ、組織型やプログラム細胞死リガンド 1 (Programmed death-ligand 1; PD-L1) 発現割合によらず主要評価項目の無病生存期間がニボルマブ群 22.4 カ月 (95% CI: 16.6-34.0 カ月) に対しプラセボ群 11.0 カ月 (95% CI: 8.3-14.3 カ月)、ハザード比 0.69 (95% CI: 0.42-0.88, $p < 0.001$) とニボルマブ群で 2 倍であった。ニボルマブ群の主な有害事象は疲労 (17%)、下痢 (17%)、掻痒感 (10%)、皮疹 (10%) で薬剤に関連した重篤な有害事象はニボルマブ群で 8%、プラセボ群で 3%であった。これを受けて、日本食道学会ガイドラインは「術前化学放射線療法および手術を行い病理学的完全奏功が得られなかった場合の術後ニボル

マブ療法を強く推奨する（エビデンスの強さ A）」[54]としている。本研究の予後不良群では特に CRT 後に病理学的完全奏功が得られなかった場合、手術、さらにニボルマブの使用を考慮すべきであろう。

4.5 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、SUVmax とラジオミクス特徴量を正確に算出するために CT で視認できる腫瘍のみを対象としたことである。したがって本研究で明らかにした予後予測因子が CT で視認できない腫瘍に適用できるかは不明である。また、SUVmax は原発巣・転移リンパ節のなかで一番 SUV が高い部分とした。しかし、原発巣と転移リンパ節が同じような特徴を持つかは不明である。研究 2 については再現性が問題となるため条件をできる限り揃えたうえでの多施設での検証が望まれる。他の限界としては、当科において線量比較試験を行っていることと、2014 年以前は主に 60Gy を処方していたため処方線量が複数種類あること、同時併用化学療法が複数種類あること、後方視的研究であること、症例数が限られることである。

4.6 結論

食道癌に対する RT において、治療前 ^{18}F -FDG-PET の SUVmax と血清 CRP 値、治療前の CT 画像における原発巣の GTV から得られるラジオミクス特徴量である Root Mean Squared と LHH Median は予後予測因子となり得る。

謝辞

本研究全般・関係する学会発表や論文執筆の際に手厚くご指導ご鞭撻を頂きました、東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻 放射線医学講座放射線治療学の山下英臣准教授に厚く御礼申し上げます。本研究に多大なる助言を賜りました、北海道大学大学院保健学研究院の仲本宗泰助教、東京大学医学部附属病院放射線科総合放射線腫瘍学講座の中川恵一特任教授、東京大学医学部附属病院放射線科の片野厚人講師、扇田真美助教、竹中亮介元助教、澤柳昂助教、野沢勇樹特任助教、他にも研究に協力くださいました放射線治療部の皆様に、心から深謝いたします。

引用文献

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5062–7. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2083.
3. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3. 2022.
5. 日本食道癌学会. 食道癌診療ガイドライン 2022 年度版. 2022
6. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004;53(7):925–30. DOI: 10.1136/gut.2003.025080.
7. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241–52. DOI: 10.1056/NEJMra035010.
8. Xue L, E L, Wu Z, Guo D. Application Value of Gastroenterography Combined With CT in the Evaluation of Short-Term Efficacy and Prognosis in Patients With Esophageal Cancer Radiotherapy. *Front Surg*. 2022;9(June):1–9. DOI: 10.3389/fsurg.2022.898965.
9. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med*. 2000;30(3):150–85. DOI: 10.1053/snuc.2000.7439.
10. Paidpally V, Chirindel A, Lam S, Agrawal N, Quon H, Subramaniam RM. FDG-PET/CT imaging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma. *Imaging Med*. 2012;4(6):633–47. DOI: 10.2217/iim.12.60.
11. Shum WY, Ding HJ, Liang JA, Yen KY, Chen SW, Kao CH. Use of pretreatment metabolic tumor volumes on PET-CT to predict the survival of patients with squamous cell carcinoma of esophagus treated by curative surgery. *Anticancer Res*. 2012;32(9):4163–8. PMID: 22993379. Retrieved from <https://ar.iiarjournals.org/>.
12. Van Westreenen HL, Plukker JTM, Cobben DCP, Verhoogt CJM, Groen H, Jager

- PL. Prognostic value of the standardized uptake value in esophageal cancer. *Am J Roentgenol*. 2005;185(2):436–40. DOI: 10.2214/ajr.185.2.01850436.
13. Liao CT, Wang HM, Chang JTC, Lin CY, Ng SH, Huang SF, et al. Influence of Pathological Nodal Status and Maximal Standardized Uptake Value of the Primary Tumor and Regional Lymph Nodes on Treatment Plans in Patients With Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(2):421–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.002.
 14. Suzuki H, Kato K, Nishio M, Tamaki T, Fujimoto Y, Hiramatsu M, et al. FDG-PET/CT predicts survival and lung metastasis of hypopharyngeal cancer in a multi-institutional retrospective study. *Ann Nucl Med*. 2017;31(7):514–20. DOI: 10.1007/s12149-017-1176-1.
 15. Dong M, Liu J, Sun X, Xing L. Prognostic significance of SUVmax on pretreatment 18F-FDG PET/CT in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy: A meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(5):652–9. DOI: 10.1111/1754-9485.12599.
 16. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer : back to Virchow ? *Lancet*. 2009;357(July):539–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
 17. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–7. DOI: 10.1038/nature01322.
 18. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436–44. DOI: 10.1038/nature07205.
 19. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
 20. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030–44. DOI: 10.1002/ijc.21731.
 21. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805–12. DOI: 10.1172/JCI18921.
 22. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-Reactive Protein and the Risk of Incident Colorectal Cancer. *J Am Med Assoc*. 2004;291(5):585–90. DOI: 10.1001/jama.291.5.585.
 23. Huang W, Wu L, Liu X, Long H, Rong T, Ma G. Preoperative Serum C-reactive protein levels and postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):1–7. DOI: 10.1186/s13019-019-0981-0.
 24. Wang CY, Hsieh MJ, Chiu YC, Li SH, Huang HW, Fang FM, et al. Higher serum C-reactive protein concentration and hypoalbuminemia are poor prognostic indicators in patients with esophageal cancer undergoing radiotherapy. *Radiother*

- Oncol. 2009;92(2):270–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.01.002.
25. Jurisic V. Multiomic analysis of cytokines in immuno-oncology. *Expert Rev Proteomics*. 2020;17(9):663–74. DOI: 10.1080/14789450.2020.1845654.
 26. 有村秀孝、二宮健太、山田真大、亀澤秀美. 高精度放射線治療における臨床応用のためのAI を用いたレディオミクスの可能性. *臨床放射線*. 2019;64:1029-34.
 27. Arimura H, Soufi M, Ninomiya K, Kamezawa H, Yamada M. Potentials of radiomics for cancer diagnosis and treatment in comparison with computer-aided diagnosis. *Radiol Phys Technol*. 2018;11(4):365–74. DOI: 10.1007/s12194-018-0486-x.
 28. Arimura H, Soufi M, Kamezawa H, Ninomiya K, Yamada M. Radiomics with artificial intelligence for precision medicine in radiation therapy. *J Radiat Res*. 2019;60(1):150–7. DOI: 10.1093/jrr/rry077.
 29. 有村 秀孝、角谷 倫之. レディオミクス入門. 2021.
 30. Wang J, Zeng J, Li H, Yu X. A Deep Learning Radiomics Analysis for Survival Prediction in Esophageal Cancer. *J Healthc Eng*. 2022;2022. DOI: 10.1155/2022/4034404
 31. Luo HS, Chen YY, Huang WZ, Wu SX, Huang SF, Xu HY, et al. Development and validation of a radiomics-based model to predict local progression-free survival after chemo-radiotherapy in patients with esophageal squamous cell cancer. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):1–11. DOI: 10.1186/s13014-021-01925-z.
 32. Gong J, Zhang W, Huang W, Liao Y, Yin Y, Shi M, et al. CT-based radiomics nomogram may predict local recurrence-free survival in esophageal cancer patients receiving definitive chemoradiation or radiotherapy: A multicenter study. *Radiother Oncol*. 2022;174:8–15. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.06.010.
 33. He L, Li Z, Chen X, Huang Y, Yan L, Liang C, et al. A radiomics prognostic scoring system for predicting progression-free survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Chinese J Cancer Res*. 2021;33(5):592–605. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.05.06
 34. Jain P, Khorrami M, Gupta A, Rajiah P, Bera K, Viswanathan VS, et al. Novel Non-Invasive Radiomic Signature on CT Scans Predicts Response to Platinum-Based Chemotherapy and Is Prognostic of Overall Survival in Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11(October):1–12. DOI: 10.3389/fonc.2021.744724.
 35. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, Seventh edition. 2010
 36. <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>
 37. Yap S, Hazenberg B, Roelofs H, Bijzet J, Limburg P, et al. Tumor necrosis factor

- (TNF) inhibits interleukin (IL)-1 and/or IL-6 stimulated synthesis of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA) in primary cultures of human hepatocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1091(3):405-8. DOI: 10.1016/0167-4889(91)90207-e.
38. Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*. 2008;27(45):5904-12. DOI: 10.1038/onc.2008.271.
 39. Scheller J, Chalaris A, Arras DS, John SR. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878-88. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.
 40. Liu AQ, Chu L, Fang JM, Zhang X, Zhao HX, Chen YJ, et al. Prognostic role of C-reactive protein in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2014 ;16(3):467-71. DOI: 10.4103/1008-682X.123686.
 41. Shinriki S, Jono H, Ueda M, Ota K, Ota T, Sueyoshi T, et al. Interleukin-6 signalling regulates vascular endothelial growth factor-C synthesis and lymphangiogenesis in human oral squamous cell carcinoma. *J Pathol*. 2011;225(1):142-50. DOI: 10.1002/path.2935.
 42. 西谷 弘、松井 修、伊東 久夫、遠藤 啓吾. 標準放射線医学 第7版. 2011.
 43. Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):684–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.033.
 44. Ishida K, Ando N, Yamamoto S, Ide H, Shinoda M. Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: A Japan esophageal oncology group (JEOG)/Japan clinical oncology group trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34(10):615–9. DOI: 10.1093/jjco/hyh107.
 45. Ohtsu BA, Boku N, Muro K, Chin K, Muto M, Yoshida S, et al. Definitive Chemoradiotherapy for T4 and/or M1 Lymph Node Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2915–21. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2915.
 46. Yamashita H, Haga A, Takenaka R, Kiritoshi T, Okuma K, Ohtomo K, et al. Efficacy and feasibility of ambulatory treatment-based monthly nedaplatin plus S-1 in definitive or salvage concurrent chemoradiotherapy for early, advanced, and relapsed esophageal cancer. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):1–7. DOI: 10.1186/s13014-016-0587-9.
 47. Shukuya T, Yamanaka T, Seto T, Daga H, Goto K, Saka H, et al. Nedaplatin plus

- docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG5208L): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1630–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00305-8.
48. Minsky D, Pajak T, Ginsberg R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J Clin Oncol.* 2014;20(5):1167–74. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1167.
 49. Chen CY, Li CC, Chien CR. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):136–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.042.
 50. Shinoda M, Ando N, Kato K, Ishikura S, Kato H, Tsubosa Y, et al. Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). *Cancer Sci.* 2015;106(4):407–12. DOI: 10.1111/cas.12622.
 51. Higuchi K, Komori S, Tanabe S, Katada C, Azuma M, Ishiyama H, et al. Definitive chemoradiation therapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer: A phase 2 trial (KDOG 0501-P2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(4):872–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.030.
 52. Tamaki Y, Hieda Y, Nakajima M, Kitajima K, Yoshida R, Yoshizako T, et al. Concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil improves survival of patients with advanced esophageal cancer compared with conventional concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil. *J Cancer.* 2018;9(16):2765–72. DOI: 10.7150/jca.23456
 53. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191–203. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125.
 54. 日本食道学会. 【速報】 CheckMate 577 試験の概要ならびに食道癌術後治療における ニボルマブに関する日本食道学会ガイドライン委員会のコメント. 2021 https://www.esophagus.jp/files/guideline_20211130_01.pdf

補足資料

表 S1. 解析した特徴量

	形状特徴量
1	Mesh Volume
2	Surface Area
3	Surface Area to Volume ratio
4	Sphericity
5	Compactness 1
6	Maximum 3D diameter
7	Maximum 2D diameter (Slice)
8	Maximum 2D diameter (Column)
9	Maximum 2D diameter (Row)
10	Major Axis Length
11	Minor Axis Length
12	Least Axis Length
13	Elongation
14	Flatness
	ヒストグラム特徴量
1	10 Percentile
2	90 Percentile
3	Energy
4	Entropy
5	Interquartile Range
6	Kurtosis
7	Maximum
8	Mean Absolute Deviation
9	Mean
10	Median
11	Minimum
12	Range
13	Robust Mean Absolute Deviation
14	Root Mean Squared
15	Skewness
16	TotalEnergy

17	Uniformity
18	Variance
	GLCM 特徴量
1	Autocorrelation
2	Cluster Prominence
3	Cluster Shade
4	Cluster Tendency
5	Contrast
6	Correlation
7	Difference Average
8	Difference Entropy
9	Difference Variance
10	Id
11	Idm
12	Idmn
13	Idn
14	Imc1
15	Imc2
16	Inverse Variance
17	Joint Average
18	Joint Energy
19	Joint Entropy
20	Maximal Correlation Coefficient
21	Maximum Probability
22	Sum Average
23	Sum Entropy
24	Sum Squares
	GLDM 特徴量
1	Dependence Entropy
2	Dependence Non Uniformity
3	Dependence Non Uniformity Normalized
4	Dependence Variance
5	Gray Level Non Uniformity
6	Gray Level Variance
7	High Gray Level Emphasis
8	Large Dependence Emphasis

9	Large Dependence High Gray Level Emphasis
10	Large Dependence Low Gray Level Emphasis
11	Low Gray Level Emphasis
12	Small Dependence Emphasis
13	Small Dependence High Gray Level Emphasis
14	Small Dependence Low Gray Level Emphasis
	GLRLM 特徴量
1	Gray Level Non Uniformity
2	Gray Level Non Uniformity Normalized (mod)
3	Gray Level Variance
4	High Gray Level Run Emphasis
5	Long Run Emphasis
6	Long Run High Gray Level Emphasis
7	Long Run Low Gray Level Emphasis
8	Low Gray Level Run Emphasis
9	Run Entropy
10	Run Length Non Uniformity
11	Run Length Non Uniformity Normalized
12	Run Percentage
13	Run Variance
14	Short Run Emphasis
15	Short Run High Gray Level Emphasis
16	Short Run Low Gray Level Emphasis
	GLSZM 特徴量
1	Gray Level Non Uniformity
2	Gray Level Non Uniformity Normalized
3	Gray Level Variance
4	High Gray Level Zone Emphasis
5	Large Area Emphasis
6	Large Area High Gray Level Emphasis
7	Large Area Low Gray Level Emphasis

8	Low Gray Level Zone Emphasis
9	Size Zone Non Uniformity
10	Size Zone Non Uniformity Normalized
11	Small Area Emphasis
12	Small Area High Gray Level Emphasis
13	Small Area Low Gray Level Emphasis
14	Zone Entropy
15	Zone Percentage
16	Zone Variance
	NGTDM 特徴量
1	Busyness
2	Coarseness
3	Complexity
4	Contrast (mod)
5	Strength

GLCM: gray-level co-occurrence matrix, GLSZM: gray-level size-zone matrix, GLRLM: gray-level run-length matrix, NGTDM: neighboring gray-tone difference matrix, GLDM: gray-level dependence matrix.

ウェーブレット変換は形状特徴量以外の 93 個に対して行い、計 744 個の特徴量を算出した。オリジナル特徴量 107 個とウェーブレット変換で算出した 744 個の特徴量の計 851 個の特徴量を解析した。

表 S2. テストコホート内の OS の単変量解析で有意差の出た項目 (158 項目)

特徴量	p 値
LHH Median	0.00014
HLH Small Dependence High Gray Level Emphasis	0.00032
HLH Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.000649
Zone Percentage	0.000806
Run Length Non Uniformity Normalized	0.00149
Run Percentage	0.00149
Short Run Emphasis	0.00149
Small Dependence Emphasis	0.00149
HLH Gray Level Non Uniformity Normalized	0.00168
Root Mean Squared	0.00206
Large Area Emphasis	0.00211
Large Area Low Gray Level Emphasis	0.00211
Zone Variance	0.00211
LLH Run Variance	0.00216
Large Dependence Emphasis	0.00234
Long Run Emphasis	0.00234
Run Variance	0.00234
LHL Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.00243
Id	0.00262
Idm	0.00262
Inverse Variance	0.00262
Size Zone Non Uniformity Normalized	0.00267
Small Area Emphasis	0.00267
HLL Dependence Variance	0.00281
HLH Gray Level Variance	0.00282
HLL Maximum Probability	0.00371
HLH Idn	0.00407
Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.00442
90 Percentile	0.00445
Small Dependence High Gray Level Emphasis	0.00446
LHL Mean	0.00446
Dependence Non Uniformity Normalized	0.00498
Difference Average	0.00563

Small Area High Gray Level Emphasis	0.00613
HLH Dependence Non Uniformity Normalized	0.00644
HLH Joint Entropy	0.00651
HLH Difference Entropy	0.00679
HLH Sum Entropy	0.00679
HHH Gray Level Non Uniformity Normalized	0.00715
HHH Id	0.00715
HHH Idm	0.00715
HHH Idn	0.00715
HHH Inverse Variance	0.00715
HHH Joint Energy	0.00715
HHH Uniformity	0.00715
HLH Id	0.00762
HLH Idm	0.00762
HLH Cluster Tendency	0.00781
HLH Gray Level Non Uniformity Normalized	0.00796
HHH Dependence Non Uniformity Normalized	0.00863
HHH Run Length Non Uniformity Normalized	0.00863
HHH Run Percentage	0.00863
HHH Short Run Emphasis	0.00863
HHH Small Dependence Emphasis	0.00863
LLH Contrast	0.00888
HLL Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.009
LLH Long Run Emphasis	0.00921
HLH Gray Level Variance	0.00943
HLH Idmn	0.00949
HLL Joint Energy	0.00996
HLH Large Area Low Gray Level Emphasis	0.0102
HLL Contrast	0.0103
HLH Uniformity	0.0103
LLL Maximum Probability	0.0104
Idmn	0.0121
HHH Gray Level Non Uniformity	0.0122
LLH Dependence Variance	0.0124
HLH Inverse Variance	0.0126
HLH Difference Variance	0.013

HLH Zone Variance	0.0134
LLL Root Mean Squared	0.0138
HHH Run Entropy	0.0139
Large Area High Gray Level Emphasis	0.014
Joint Energy	0.0142
Dependence Variance	0.015
HLH Skewness	0.015
HHH Difference Average	0.0153
HLH Entropy	0.0155
HLH Run Entropy	0.0157
LLH Sum Entropy	0.016
HHH Difference Entropy	0.0162
HHH Entropy	0.0162
HHH Joint Entropy	0.0162
HHH Sum Entropy	0.0162
LLL Dependence Variance	0.0165
Complexity	0.0166
Joint Entropy	0.0167
Difference Variance	0.0169
HLH ZonePercentage	0.0169
Idn	0.0173
HHH Maximum Probability	0.0173
HLH Large Area High Gray Level Emphasis	0.0174
HLH Difference Average	0.0175
HLL Long Run Low Gray Level Emphasis	0.0181
HLH Complexity	0.0182
HLL Small Area High Gray Level Emphasis	0.0186
HLH Long Run Emphasis	0.0189
HLH Run Variance	0.0189
HLH Contrast	0.0191
Short Run High Gray Level Emphasis	0.0192
HLH Large Area Emphasis	0.0196
Contrast	0.0199
Difference Entropy	0.0199
HLH Kurtosis	0.0199
HLH Run Percentage	0.0203

HLH Contrast	0.0213
HLH Joint Energy	0.0213
HLH Sum Squares	0.0223
HLH Busyness	0.0242
HHH Large Dependence Emphasis	0.0253
HHH Long Run Emphasis	0.0253
HHH Run Variance	0.0253
HLH Large Dependence High Gray Level Emphasis	0.0274
HLH Large Dependence Emphasis	0.0284
LHH Gray Level Non Uniformity Normalized	0.0289
LLL Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.0299
HHH Dependence Variance	0.0301
LHH Large Area Low Gray Level Emphasis	0.0323
LLH Small Dependence High Gray Level Emphasis	0.0325
LLL 90 Percentile	0.0333
HHH Contrast	0.0344
HLL Long Run Emphasis	0.0345
HLH Gray Level Non Uniformity	0.0363
LLL Mean	0.0368
LHL Gray Level NonUniformity	0.0377
HLL Large Area High Gray Level Emphasis	0.0379
HLH Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.0379
HHH Gray Level Non Uniformity Normalized	0.0379
HHH Idmn	0.0379
Elongation	0.0389
LLL Joint Energy	0.0392
LHH Uniformity	0.0401
HLH Dependence Entropy	0.0403
Large Dependence High Gray Level Emphasis	0.0409
HLL Large Dependence Emphasis	0.0415
HLL Run Variance	0.0415
HLH Run Length Non Uniformity Normalized	0.0417
HLH Short Run Emphasis	0.0417
LHL Gray Level Non Uniformity	0.043
LHL Gray Level Variance	0.0431
LHL Large Area Low Gray Level Emphasis	0.0438

HLH Cluster Prominence	0.0442
HHH Cluster Tendency	0.0448
HHH Contrast	0.0448
HHH Sum Squares	0.0448
LHH Dependence Non Uniformity Normalized	0.0457
LHH Run Length Non Uniformity Normalized	0.0457
LHH Run Percentage	0.0457
LHH Short Run Emphasis	0.0457
HHH Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.0459
HLH Gray Level Non Uniformity	0.0465
LLH Small Dependence Emphasis	0.0476
HLL Dependence Non Uniformity Normalized	0.0479
LLH Gray Level Non Uniformity Normalized	0.048
Uniformity	0.048
LLH Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.0483
HLH Gray Level Variance	0.0487
LLL Complexity	0.0487

OS: overall survival, H: high, L: low