

研 究 報 告 書
令和5年度：B課題

2025 年 3 月 31 日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 京都大学医学部附属病院

住 所 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

研究者氏名 足立 孝則

(研究課題)

集合知医療を支援する次世代遠隔転移予測システムの開発

令和6年 4月 1日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

1. 研究背景・目的

遠隔転移の克服は放射線治療における重要課題の一つであり、その発症リスクを予測した上で、適切な治療戦略を策定する必要がある。この課題に対し、肉眼では捉えきれない膨大な定量的特徴量である **radiomics 特徴量** を活用した予後予測の実現可能性が報告されているが、臨床現場での実用化に至っていない。これは、上述の予後予測が多段階工程から構成されており、臨床現場へ応用する際にユーザーに複雑な処理を強いることに起因する。そこで、radiomics 特徴量を軸とした予後予測を実臨床に即した体系で実現すれば、患者毎に遠隔転移発症を見越した治療戦略を講じることができるのではないか、という問いを立てた。

本研究の目的は、遠隔転移発症率の異なる代表的な癌として**肺、膵臓癌を対象とし、radiomics 特徴量を軸とした高品質な遠隔転移予測モデルを構築することである。**

2. 研究方法

(1) 膵癌

京都大学医学部附属病院放射線治療科にて、2013 年 2 月から 2021 年 12 月の間に切除可能境界膵癌に対する放射線治療を受けた **67 症例** を対象とした。まず、11 個の臨床因子(年齢、性別、PS、NCCN 分類、腫瘍位置、腫瘍体積、CA19-9 値、導入化学療法、化学放射線療法、術後放射線療法、外科的切除)を収集した。次に、radiomics 特徴量を単純 CT 画像および造影 CT(CECT)画像の腫瘍内からそれぞれ 1,302 個抽出し、その差分として 1,302 個の delta-radiomics 特徴量を算出した(合計 3,906 個)。予測モデル構築に際し、患者をモデル学習群(70%)とテスト群(30%)に分割し、機械学習に基づく予測アルゴリズムとしてランダムサバイバルフォレスト(RSF)を用いて下記の 11 種類の予測モデルを構築した。

- **Clinical モデル (1 種類)** : 11 個の臨床因子
- **Radiomics モデル (5 種類)** : 単純 CT 画像から抽出された radiomics 特徴量 ($\text{radiomics}_{\text{non-CECT}}$)、造影 CT 画像から抽出された radiomics 特徴量 ($\text{radiomics}_{\text{CECT}}$)、delta-radiomics 特徴量($\text{radiomics}_{\text{delta}}$)、単純 CT と造影 CT 画像から抽出された radiomics 特徴量($\text{radiomics}_{\text{CECT/non-CECT}}$)、これら全てを組み合わせた radiomics 特徴量($\text{radiomics}_{\text{all}}$)に基づく 5 種類
- **Hybrid モデル (5 種類)** : 上記の臨床因子と radiomics 特徴量に基づく 5 種類 ($\text{hybrid}_{\text{non-CECT}}$, $\text{hybrid}_{\text{CECT}}$, $\text{hybrid}_{\text{delta}}$, $\text{hybrid}_{\text{CECT/non-CECT}}$, $\text{hybrid}_{\text{all}}$)

各予測モデルで算出されたリスクスコアの中央値に基づき患者を高リスク群と低リスク群に分割した。予測モデルの評価は C-index を用いて行い、Gray 検定により高/低リスク群の累積発生曲線間の統計的有意差を評価した(有意差水準: $p < 0.05$)。2,000 回のブートストラップサンプリングにより 95%信頼区間(95%CI)を算出した。

(2) 肺癌

非小細胞肺癌に対する肺定位放射線治療を施行した 609 症例を対象とした。2006 年 1 月から 2016 年 3 月の間に京都大学医学部付属病院放射線治療科および関連病院からなる 11 施設にて肺 SBRT を受けた 567 症例をモデル学習群とし、2015 年 7 月から 2018 年 1 月の間に、上記の内 4 施設にて動体追尾肺 SBRT を受けた 42 症例を外部テスト群とした。まず、4 個の臨床因子(年齢、性別、組織型、腫瘍体積)を収集し、944 個の radiomics 特徴量を治療計画 CT 画像の腫瘍内から抽出した。統計学に基づく Fine-gray regression(FG)モデルと機械学習に基づく RSF を用いて 6 種類の予測モデルを構築した。2,000 回のブートストラップサンプリングにより 95%信頼区間 (95%CI)を算出した。

- **Clinical モデル (2 種類)** : 4 個の臨床因子に基づく (clinical_{FG}, clinical_{RSF})
- **Radiomics モデル (2 種類)** : 選択した radiomics 特徴量に基づく (radiomics_{FG}, radiomics_{RSF})
- **Hybrid モデル (2 種類)** : 上記の臨床因子と radiomics 特徴量に基づく (hybrid_{FG}, hybrid_{RSF})

各予測モデルで算出されたリスクスコアの中央値に基づき患者を高リスク群と低リスク群に分割した。予測モデルの評価は C-index を用いて行い、Gray 検定により高/低リスク群の累積発生曲線間の統計的有意差を評価した(有意差水準: $p < 0.05$)。

3. 研究成果

(1) 肺癌

追跡期間の中央値は 23.8 か月 (範囲 : 6.0-105.9 か月)であり、47/67 症例 (70.1%)に遠隔転移がみとめられた。図 1 にテスト群の累積発生曲線の結果を示す。C-index は clinical モデルで 0.598 [95%CI: 0.532-0.746], radiomics モデルの内最も予測能が高かった radiomics_{all} モデルで 0.680 [95%CI: 0.593-0.795], hybrid モデルの内最も予測能が高かった hybrid_{all} モデルで 0.727 [95%CI: 0.654-0.851]であった。全てのモデルの内、radiomics_{all}, radiomics_{delta}, hybrid_{all}, hybrid_{delta} モデルにおいて、高リスク群と低リスク群の累積発生曲線に統計的有意差がみられた ($p < 0.05$)。

上記の研究成果の一部を**国際学会 2 件** (The 3rd International Conference on Radiological Physics and Technology, 2024 AAPM Annual Meeting & Exhibition)にて成果報告しており、前者の国際学会では **Brilliant Award (最優秀賞)**を受賞した。また、国際学術誌である **Advances in Radiation Oncology** 誌に論文採択されている。

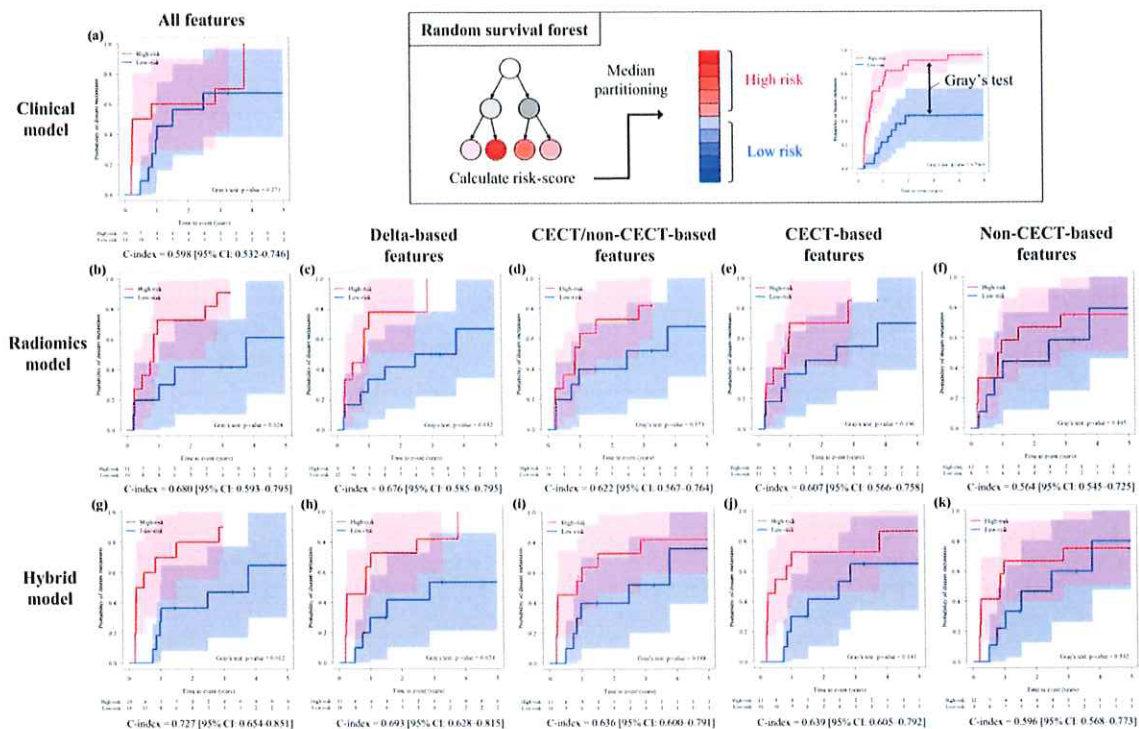


図 1: 膵癌の遠隔転移予測におけるテスト群の累積発生曲線.

(a) clinical モデル, (b-f) radiomics モデル, (g-k) hybrid モデル

(Adachi T, et al. Delta-Radiomics Approach Using Contrast-Enhanced and Noncontrast-Enhanced Computed Tomography Images for Predicting Distant Metastasis in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Carcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2024;10(1):101669.)

(2) 肺癌

追跡期間の中央値はモデル構築群で 2.60 年(範囲: 0.006-11.44 年), 外部検証群で 4.44 年(範囲: 0.24-7.09 年)であった。遠隔転移をみとめたのはモデル構築群で 122/567 症例 (21.5%), 外部検証群で 9/42 症例 (21.4%)であった。図 2 にテスト群の累積発生曲線の結果を示す。C-index は clinical_{FG} モデルで 0.559 [95%CI: 0.551-0.645], clinical_{RSF} モデルで 0.576 [95%CI: 0.369-0.671], radiomics_{FG} モデルで 0.544 [95%CI: 0.486-0.627], radiomics_{RSF} モデルで 0.604 [95%CI: 0.422-0.735], hybrid_{FG} モデルで 0.560 [95%CI: 0.503-0.642], hybrid_{RSF} モデルで 0.627 [95%CI: 0.458-0.756],であった。全てのモデルにおいて、c-index は FG よりも RSF で高かったが、最も高い予測能を示す hybrid_{RSF} モデルにおいて、高リスク群と低リスク群の累積発生曲線に統計的有意差がみられなかった($p = 0.116$)。しかし、hybrid_{RSF} モデルにおける遠隔転移発生率は高リスク群で 7/23 症例(30.4%), 低リスク群で 2/19 症例(10.5%)であり、遠隔転移が発生した症例の大半を高リスク群に分類した。研究成果の一部は、国際学術誌である *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 誌に論文採択されている。

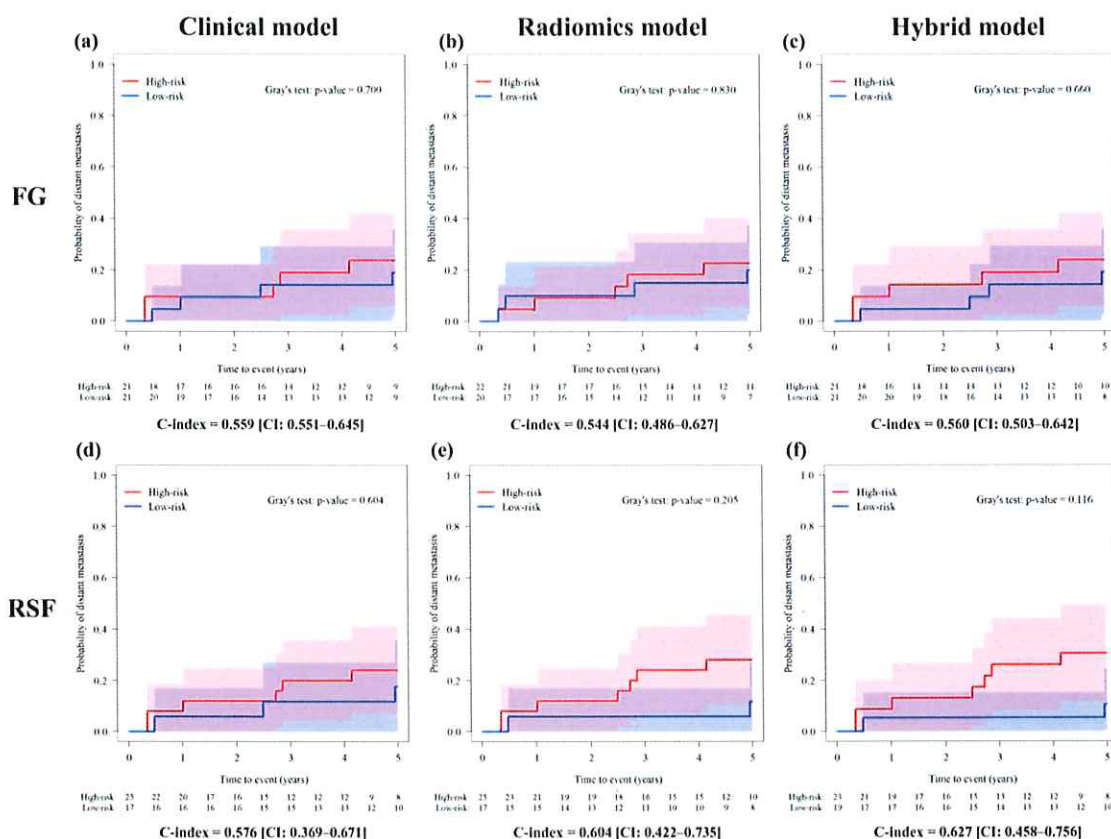


図 2: 肺癌の遠隔転移予測における外部テスト群の累積発生曲線.

(a, d) clinical モデル, (b, e) radiomics モデル, (c, f) hybrid モデル

(Adachi T, et al. Prospective external validation of radiomics-based predictive model of distant metastasis after dynamic tumor tracking stereotactic body radiation therapy in patients with non-small-cell lung cancer: A multi-institutional analysis. *J Appl Clin Med Phys*. 2024;25(10):e14475.)

4. 結語

切除可能境界肺癌の遠隔転移予測において、単純 CT および造影 CT 画像から算出される delta-radiomics 特徴量を臨床因子と統合することにより予測能が向上した。非小細胞肺癌に対する肺 SBRT 後の遠隔転移予測において、治療計画 CT 画像から抽出される radiomics 特徴量と臨床因子を組み合わせることによって一定の予測能があることを示した。今後 radiomics 特徴量を軸とした医用画像解析システムの体系化により、患者個別化放射線治療の実現することで、国内外を問わず医療の質向上に貢献することが期待される。

【主著論文】

- **Adachi T**, Nakamura M, Iwai T, Yoshimura M, Mizowaki T. Delta-Radiomics Approach Using Contrast-Enhanced and Noncontrast-Enhanced Computed Tomography Images for Predicting Distant Metastasis in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Carcinoma. *Adv Radiat Oncol*. 2024;10(1):101669.
- **Adachi T**, Nakamura M, Matsuo Y, Karasawa K, Kokubo M, Sakamoto T, Hiraoka M, Mizowaki T. Prospective external validation of radiomics-based predictive model of distant metastasis after dynamic tumor tracking stereotactic body radiation therapy in patients with non-small-cell lung cancer: A multi-institutional analysis. *J Appl Clin Med Phys*. 2024;25(10):e14475.

【学会発表】

- **Adachi T**, Nakamura M, Iwai T, Yoshimura M, Mizowaki T. “Prognostic models for distant metastasis based on delta-radiomics features in patients with pancreatic carcinoma”. *The 3rd International Conference on Radiological Physics and Technology (ICRPT)*, April, 2024. 受賞有
- **Adachi T**, Nakamura M, Iwai T, Yoshimura M, Mizowaki T. “Development and validation of delta-radiomics-based models for predicting distant metastasis in patients with borderline resectable pancreatic carcinoma”. *2024 AAPM Annual Meeting & Exhibition*, July, 2024.

【受賞】

- **Brilliant Award (最優秀賞)**, *The 3rd International Conference on Radiological Physics and Technology*, April, 2024