

平成 31 年 6 月 16 日

## 海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 30 年度

受付番号 201860698

氏 名 山下 力也 山下 力也

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

### 記

1. 用務地（派遣先国名）用務地： New York City (国名： The United States )
2. 研究課題名（和文）※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。  
“Radiomics” によるがん高精度医療のための画像バイオマーカーの探索的研究
3. 派遣期間：平成 30 年 4 月 1 日 ~ 平成 31 年 1 月 7 日
4. 受入機関名及び部局名  
メモリアル・スローン・ケタリング癌センター
5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入も可)**  
(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)  
(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

## 所期の目的の遂行状況および成果

採用年度	平成 30 年
受付番号	201860698
氏名	山下力也

### ① 所期の目的の遂行状況

私が本在外研究において主たる研究者として担当したプロジェクトは以下の二項目である。

#### 1) 膵実質および膵管癌における Radiomics 特徴量の再現可能性の検討

CT や MRI などの医用画像をデータとして系統的に扱う“Radiomics”という概念が提唱され、近年注目を集めている (Nat Commun. 2014 Jun3;5:4006, Radiology. 2016 Feb;278(2):563-577)。こうした医用画像から数理アルゴリズムによって抽出されたさまざまな特徴量 (Radiomic features) によって、病変の質的診断、治療効果や予後などを予測するモデルが盛んに報告されるようになってきている。しかしながら、こうした研究のほとんどは単一施設内で行われたものであり、異なる施設の異なる検査機器において異なる撮像パラメータで撮影された画像から得られた Radiomic features に再現可能性があるか否かという問題は、こうした予測モデルの臨床応用に際して極めて重要な課題である。本研究において我々は、膵管癌と病理学的に診断された患者のうち、種々の理由で (例えば初回は術前検査、二回目は腹痛精査など) 二週間以内という短期間の間に二度の造影ダイナミック CT が撮影された患者をピックアップし、その門脈相の画像を用いて、Radiomic features の再現可能性を評価した。具体的には、一回目と二回目のそれぞれの CT 画像に対し、二人の異なる放射線診断専門医が独立して膵実質および膵管癌を切り抜き、そこから数理アルゴリズムを用いて 266 個の Radiomic features を抽出し、(1) スキャンのみが異なる場合、(2) 切り抜いた医師のみが異なる場合、(3) スキャンと医師が両方とも異なる場合、のそれぞれにおいて、その再現可能性を concordance correlation coefficient (CCC) を計算し評価した。その結果、膵実質に関しては、(1) 47/266 (17.7%) および 48/266 (18.1%)、(2) 14/266 (5.3%) および 15/266 (5.6%)、(3) 13/266 (4.9%) および 10/266 (3.8%)、の Radiomic features のみが CCC>0.90 を示した。また膵管癌に関しては、(1) 11/266 (4.1%) および 17/266 (6.3%)、(2) 1/266 (0.4%) および 5/266 (1.9%)、(3) 0/266 (0%) および 0/266 (0%)、の Radiomic features のみが CCC>0.90 を示すという結果を得た。このことから、膵実質よりも膵管癌において Radiomic features はより再現可能性が低いこと、関心領域を切り抜く医師が異なる場合よりもスキャン自体が異なる場合の方がより再現可能性が低い傾向があることが示唆されるとともに、総じて造影ダイナミック CT における Radiomic features の再現可能性は極めて低い可能性があると考えられた。本研究結果は、北米放射線学会 2018 にて口頭発表を行ったものであり、現在さらに追加の解析を加えて英文誌への投稿中 (Under revision) である。また、

今後は同様の解析を前向きに行うとともに、多施設共同での Radiomics features の再現可能性の評価を継続する予定である。

## 2) Deep Learning による LI-RADS カテゴリー分類の初期検討

肝細胞癌発生リスクの高い患者における肝腫瘍を放射線診断学的に分類するアルゴリズムとして LI-RADS が広く用いられるようになってきている。各々のカテゴリー分類に応じて治療を最適化・層別化することを目的とするものである。しかしながら、最近 *Radiology* 誌に報告された大規模研究により、専門医の間でもその分類にはばらつきが大きいことが明らかとなった (*Radiology*. 2018 Jan; 286(1) 173-185)。そこで、我々は、Deep Learning により、造影ダイナミック CT あるいは MRI 画像から自動的に LI-RADS カテゴリー分類を行うことを可能とするモデルの開発を目指し、その初期検討を行った。LI-RADS 運営委員会から、コンセンサスカテゴリー分類が付与されたデータセットを取得し、そのコンセンサス分類を参照標準とし、Convolutional neural network (CNN) による LI-RADS カテゴリーの分類を試みた。具体的には、全部で 5 つのカテゴリーを二分割し (LR-1/2/3: probably benign および LR-4/5: probably malignant)、病変のサイズ情報を加味し、(1) 4 相の CT あるいは MRI 画像を用いて scratch から CNN のトレーニングを行う、(2) 3 相の CT あるいは MRI 画像を用いて転移学習を行う、という二つの手法により、hold-out したテストセットにおける分類能を accuracy および ROC curve によって評価した。その結果、それぞれの手法において、(1) accuracy 90%, AUROC 0.91、(2) accuracy 92%, AUROC 0.97 を達成した。本研究結果は、北米放射線学会 2018 にて口頭発表し、Travel award を受賞したものである。現在さらに追加の解析を加えて英文誌への投稿中 (Under review) である。また、今後は LI-RADS 運営委員会および ACR (American College of Radiology) Data Science Institute の協力を得て、大規模なデータセットを多施設から構築し、LI-RADS の各々の分類を experts と同レベルで可能とする CNN モデルの構築を進める計画である。

## ② 成果

### i) 学会誌等への発表

**Yamashita R**, Perrin T, Chakraborty J, Chou JF, Horvat N, Koszalka MA, Midya A, Gonen M, Allen P, Jarnagin WR, Simpson AL, Do RKG. Radiomic Feature Reproducibility in Contrast-enhanced CT of the Pancreas is affected by Variabilities in Scan Parameters and Manual Segmentation. (Under revision)

**Yamashita R**, Mittendorf A, Zhu Z, Fowler KJ, Santillan CS, Sirlin CB, Bashir MR, Do RKG. Deep Convolutional Neural Network Applied to The Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2014 Category Classification: A Pilot Study. (Under review)

Golia Pernicka JS, Gagniere J, Chakraborty J, **Yamashita R**, Nardo L, Creasy JM, Petkovska I, Gonen M, Weiser MR, Simpson AL, Gollub MJ. Radiomic-based prediction of microsatellite instability in colorectal cancer at initial computed tomography evaluation. *Abdom Radiol (NY)* 2019 (Accepted)

Gounder M, Mahoney MR, Tine BAV, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, Gupta AA, Milhem MM, Conry RM, Movva S, Pishvaian MJ, Riedel R, Sabagh T, Tap WD, Horvat N, Basch E, Schwartz L, Mazaheri Y, **Yamashita R**, Wright JJ, Maki RG, Agaram NP, Lefkowitz RA, Dueck AC, Schwartz GK. Sorafenib in Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1805052.

Ito K, Teng R, Schöder H, Humm JL, Ni A, Michaud L, Nakajima R, **Yamashita R**, Wolchok JD, Weber WA. F-18 FDG PET/CT for monitoring of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *J Nucl Med*. 2018 Nov 9. pii: jnumed.118.213652. doi: 10.2967/jnumed.118.213652.

**Yamashita R**, Nishio M, Do RKG, Togashi K. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights Imaging*. 2018 Aug;9(4):611-629.

Perrin T, Midya A, **Yamashita R**, Chakraborty J, Saidon T, Jarnagin W, Gonen M, Simpson AL, Do RKG. Short-term reproducibility of radiomic features in liver parenchyma and liver malignancies on contrast-enhanced CT imaging. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Dec;43(12):3271-3278. doi: 10.1007/s00261-018-1600-6.

ii) 学会発表

**Yamashita R**, Fowler KJ, Santillan C, Coombs L, Mitchell DG, Bashir MR, Sirlin CB, Do RKG. Deep Convolutional Neural Network Applied to The Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Category Classification: A Pilot Study. *RSNA 104th Scientific Assembly and Annual Meeting*. Chicago, United States, November 25-November 30, 2018

**Yamashita R**, Perrin T, Chakraborty J, Chou JF, Horvat N, Koszalka MA, Midya A, Gonen M, Allen P, Jarnagin W, Simpson AL, Do RKG. Factors Affecting Reproducibility of Radiomic Features in Pancreatic Parenchyma and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on Contrast-enhanced CT Imaging. *RSNA 104th Scientific Assembly and Annual Meeting*. Chicago, United States, November 25-November 30, 2018

iii) 受賞歴

**Yamashita R**. Travel Award. Deep Convolutional Neural Network Applied to The Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Category Classification: A Pilot

Study. Radiological Society of North America (RSNA) 104th Scientific Assembly and Annual Meeting, November 2018

iv) 招待講演

**Yamashita R.** Artificial Intelligence in Diagnostic Radiology. 6th US-Japan Clinical Trials in Oncology Workshop. Washington, DC, United States, June 2018

③ 謝辞

最後になりましたが、この度の在外研究に対して貴重な助成をして頂いた貴会には心からの感謝を申し上げますと共に、貴会の今後益々のご発展をお祈り致しております。