

Radiogenomics によるトリプルネガティブ乳がんの鑑別における特徴量の決定

甲斐千遥¹ 石丸真子² 内山良一³ 白石順二³ 篠原範充⁴ 藤田広志⁵

論文受付
2018年7月23日

論文受理
2018年11月6日

Code No. 590

¹ 熊本大学大学院保健学教育部

² 国立病院機構九州がんセンター

³ 熊本大学大学院生命科学研究部

⁴ 岐阜医療科学大学保健科学部放射線技術学科

⁵ 岐阜大学工学部電気電子・情報工学科情報コース

緒 言

乳がんの治療を行う際に、治療の効果や予後を予測して治療方針を決定することは重要である。乳がんは、病理組織像による細胞の形態情報をもとに、非浸潤がん、浸潤がん、パジェット病などに分類され、治

療方針が決定されてきた¹⁾。しかし、ポストゲノム時代に入り、乳がん細胞の遺伝子発現プロファイルを網羅的に分析して乳がんを分類する内因性サブタイプ分類^{2~4)}が、治療方針を決定する新しい指標として提唱された。乳がんの遺伝的性質に基づいた分類は、より

Selection of Radiomic Features for the Classification of Triple-negative Breast Cancer Based on Radiogenomics

Chiharu Kai,¹ Mako Ishimaru,² Yoshikazu Uchiyama,^{3*} Junji Shiraiishi,³ Norimitsu Shinohara,⁴ and Hiroshi Fujita⁵

¹ Graduate School of Health Sciences, Kumamoto University

² National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

³ Department of Medical Physics, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

⁴ Department of Radiological Technology, Faculty of Health Sciences, Gifu University of Medical Science

⁵ Department Electrical, Electronic & Computer Engineering, Faculty Engineering, Gifu University

Received July 23, 2018; Revision accepted November 6, 2018

Code No. 590

Summary

Subtype classification of breast cancer by analyzing the gene expression profile of cancer cells is becoming a standard procedure. Breast cancer subtype classification is more useful than the conventional method because the characteristics of subtype classification is directly connected with the treatment method. However, genetic testing is invasive, and a part of cancer cells may not represent the overall nature of the cancer. In the computer-aided diagnosis (CAD) scheme for differentiation of triple-negative breast cancer (TNBC) by estimating the genetic properties of cancer based on Radiogenomics, principal component analysis (PCA) and least absolute shrinkage and selection operator (Lasso) were used for reducing the dimension of radiomic features, and we compared usefulness of both. We collected 81 magnetic resonance (MR) images, which included 30 TNBC and 51 others, from the public database. From the MR slice images, we selected the slice containing the largest area of the cancer and manually marked the cancer region. We subsequently calculated 294 radiomic features in the cancer region, and reduced the dimension of radiomic features. Finally, linear discriminant analysis, with the dimensionally compressed 10 image features, was used for distinguishing between TNBC and others. Area under the curve (AUC) was 0.60 when we used PCA, whereas AUC was 0.70 when we used Lasso ($p=0.0058$). Therefore, Lasso is useful for the determination of radiomic features in Radiogenomics.

Key words: computer-aided diagnosis, Radiogenomics, breast cancer, subtype classification

*Proceeding author

Table 1 IHC-defined subtype classification and their treatment methods

	Ki67	Hormone receptor positive	Hormone receptor negative
HER2 negative	Low value	Luminal A Endocrine therapy alone	Triple negative breast cancer (TNBC) Chemotherapy
	High value	Luminal B (HER2_negative) Endocrine therapy ±chemotherapy	
HER2 positive		Luminal B (HER2_positive) Chemotherapy +anti-HER2 +endocrine therapy	HER2 Type Chemotherapy +anti-HER2

奏効率の高い治療を選択できる点で従来のものと異なる。しかし、乳がん細胞の遺伝子の解析は高コストであることから、臨床現場で用いることは容易ではない。そこで、免疫組織化学 (immunohistochemistry: IHC) 法で得られる簡便なサブタイプ分類が提唱され、臨床現場で利用されている^{5,6)}。IHC 法によるサブタイプ分類と内因性サブタイプ分類は必ずしも一致するものではないが、分類によってホルモン療法や化学療法などの効果的な治療が決定できる点で有用である¹⁾ (Table 1)。

しかしながら、IHC 法によるサブタイプ分類は、針生検や外科的生検を必要とするため、侵襲的である。また、生検で取得したがんの一部の細胞が、がん全体の性質を表しているとは限らない。そこで、非侵襲な画像検査から、病変に関する高次元の画像特徴量 (Radiomics 特徴量) を抽出し、乳がんのサブタイプ分類を行う研究が進められている。これまでも、画像から乳がんの鑑別診断を支援するコンピュータ支援診断 (computer-aided diagnosis: CAD) の研究は多く行われてきた⁷⁻¹⁸⁾。しかし、これらの従来研究は、画像から乳がんの形態特徴に基づく分類を行うものであって、画像から乳がんの遺伝的性質に基づく分類を行うものではない。

本論文では、非侵襲な画像検査から得られる病変の Radiomics 特徴量と乳がんの遺伝的性質の関係を調べる新しい概念の研究を、従来研究と区別するために、Radiogenomics 研究と呼ぶことにする。Radiogenomics に関する研究として例えば、Ma らは、マンモグラフィ画像から計測した Radiomics 特徴量と IHC 法によるサブタイプ分類に関係があるかを調べている¹⁹⁾。Li らは、magnetic resonance (MR) 画像から計測した Radiomics 特徴量から、内因性サブタイプを分類する手法を提案しているが、用いている手法は、ステップワイズ法による線形判別分析である²⁰⁾。Wang らは、

Radiomics 特徴量とサポートベクターマシンを用いてトリプルネガティブ乳がん (triple-negative breast cancer: TNBC) を検出する手法を提案している²¹⁾。これらの研究では、従来の CAD 研究と同様に、①画像特徴抽出部と②識別部の組み合わせであるパターン認識が用いられている。しかし、Radiogenomics 研究では、病変の画像特徴と乳がんの遺伝的性質の関係を調べるため、画像特徴量は高次元になるのが一般的であり、画像特徴抽出部をどのように構築すべきかが最初の論点となる。

このように、Radiogenomics 研究においては、一般に収集できる症例数 (n) が限られているため、特徴量 (m) が症例数 (n) よりもかなり大きいという高次元の問題 ($m \gg n$) に対処することが必要である²²⁾。しかし、先行研究ではこの問題について整理がなされていない。高次元の問題に対処した Radiomics 特徴量を決定する方法は、二つのアプローチに大別される。それらは、Radiomics 特徴量を縮約する手法と Radiomics 特徴量を選択する手法である。言い換えると、Radiomics 特徴量 (高次元) から分類に有用な少ない Radiomics 特徴量に縮約する手法、あるいは Radiomics 特徴量を選択する手法の開発が、Radiogenomics 研究の基盤技術の一つになると考えられる。

そこで本研究では、乳がんの遺伝的性質に基づくサブタイプである TNBC の鑑別を行う Radiogenomics による CAD において、Radiomics 特徴量の決定に、(1) 主成分分析 (principal component analysis: PCA)²³⁾ と (2) least absolute shrinkage and selection operator (Lasso)²²⁾ の二つの手法を採用した場合の診断能を比較し、その有用性を比較検討した。

1. 方法

1-1 実験試料

本実験では、公開データベースである The Cancer

Image Archive (TCIA)²⁴⁾ の I-SPY 1 TRIAL (Investigation of serial studies to predict your therapeutic response with imaging and molecular analysis 1) を用いた。このデータベースには 222 例の乳がん症例のデータがある。しかし、すべての症例で造影および非造影の MR 画像が揃っているわけではない。そこで本研究では、最も症例数の多い非造影の T₂ 強調脂肪抑制画像が存在する 81 症例を選択して実験対象とした。本実験で使用した画像のマトリックスサイズは 256×256 および 512×512、ピクセルサイズは (0.7–1.09)×(0.7–1.09) mm² および (0.35–0.39)×(0.35–0.39) mm²、濃度分解能は 10 bit と 12 bit であった。また、データベースには ER や PgR のホルモン受容体が陽性か陰性か、HER2 が陽性か陰性か、増殖能が高いかの情報が含まれている。これらの情報を用いて、81 症例を TNBC と TNBC 以外の乳がん (以下、Others) の二つのタイプに分類した (Table 1)。TNBC は 30 症例、Others は 51 症例であった。なお、本研究の実施にあたっては倫理審査委員会の承認を得ている。

1-2 腫瘍領域のマーキング

本手法の概要を Fig. 1 に示す。81 症例すべての三次元 MR 画像に対して、腫瘍の面積が最大となるスライスを 1 枚選択し、著者の 1 人 (診療放射線技師 1 年目) が Fig. 2 のように腫瘍領域を手動でマーキングした。更に、マーキングした結果を共著者 2 名で確認して必要であれば修正を行った。このとき、選択したスライス上に複数個の腫瘍が存在する場合、すべての腫瘍をマーキングの対象とするのではなく、その中から腫瘍の面積が最大となるものを一つ選択してマーキングした。また、腫瘍の辺縁にあるスピキュラに注意して、腫瘍の形状特徴を正確に計測するための腫瘍領域

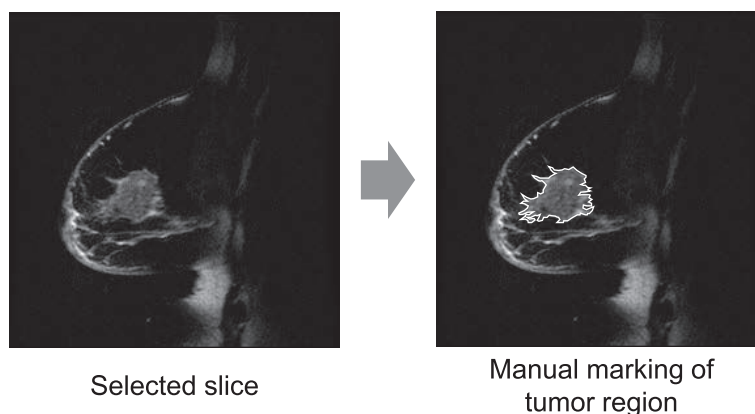


Fig. 2 Selection of a slice containing tumor and manual marking of tumor region.

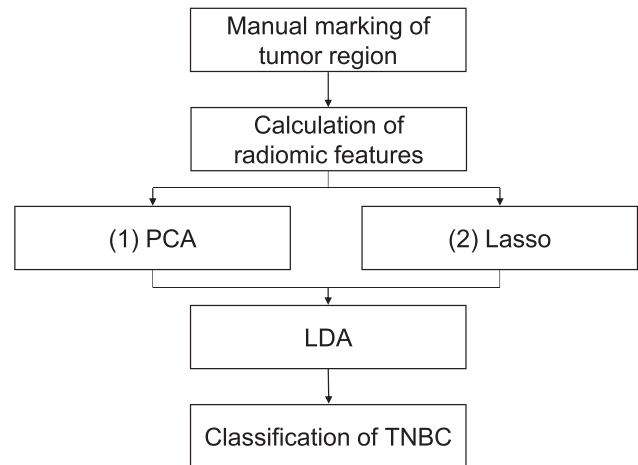


Fig. 1 Overall scheme for classification between TNBC and others.

をマーキングした。

1-3 Radiomics 特徴量の計測

収集した 81 症例の MR 画像すべてに線形濃度階調変換を行った。MR 画像には非常に高い画素値をもつノイズが存在する症例があり、線形濃度階調変換を適用した場合に、変換後の最大画素値がノイズの影響を受け、腫瘍領域の画素値の幅が小さくなる問題が生じた。そこで、濃度ヒストグラムを作成して上位 0.05% の画素値を求め、その画素値以上の画素の値を 1023 として、画素値の最小値が 0、最大値が 1023 になるように線形濃度階調変換を行い、画素値の補正を行った。なお、ノイズが画像全体の 0.05% 存在すると仮定し、その数値は実験的に決定した。画素値の補正を行った画像の腫瘍領域から、大きさ、形、濃度、テクスチャなどに関する 294 個の Radiomics 特徴量を計

測した。本研究では、Radiomics 特徴量の計測に、特徴量解析ソフトウェアとして一般的に公開されている MaZda^{25~27)} を用いた。Radiomics 特徴量を抽出するためのパラメータは、MaZda のデフォルト値を採用した。例えば、テクスチャ特徴量を計算する際の濃度共起行列のデフォルト値は、濃度階調 16、画素間の距離は 1 から 5、方向は 0 度、45 度、90 度、135 度である。デフォルト値以外にサブタイプ分類の識別性能がよい Radiomics 特徴量が存在する可能性があるが、本研究の主旨は特徴量選択法の設計と評価であるため、同じ入力データで評価すればよいと判断し、本研究ではデフォルト値によって計算される Radiomics 特徴量を用いた。

1-4 Radiomics 特徴量の決定

前節で計測した 294 個の Radiomics 特徴量から、TNBC の鑑別に有用な特徴量を決定した。本研究では、この特徴量の決定に、PCA と Lasso を採用して、その有用性を比較検討した。PCA は 294 個の Radiomics 特徴量の重み付き平均である主成分得点を用いる手法であり、Lasso は 294 個の Radiomics 特徴量から鑑別に有用な数個の特徴量を選択する手法である。

1-4-1 PCA による Radiomics 特徴量の縮約

81 症例で計測したすべての Radiomics 特徴量を入力とした PCA を行った。PCA は多くの変数により記載された量的データを少ない変数で縮約するデータ解析手法である。つまり、294 個の Radiomics 特徴量を少ない変数で表すことができ、高次元である Radiomics 特徴量を縮約することができる。Radiomics 特徴量 x_j を変数 z_1 で

$$z_1 = \alpha_{11}x_1 + \alpha_{12}x_2 + \dots + \alpha_{1j}x_j \quad \dots\dots\dots (1)$$

のように縮約することで、294 個の Radiomics 特徴量の重み付き平均がある変数 z_1 で表すことができる。このときの z_1 を第 1 主成分得点と呼び、 α_{1j} を固有ベクトルと呼ぶ。本研究では、縮約する変数(主成分得点)の数は、PCA を行った際に得られる固有値と累積寄与率を用いて決定した²⁸⁾。相関行列による PCA を用いたため、固有値が 1 以上、そして累積寄与率が 95% を超える変数の数を選択した。この操作によって 294 個の Radiomics 特徴量を第 1 主成分得点から第 10 主成分得点の 10 個(z_1, z_2, \dots, z_{10})に縮約した。ここで、固有値が 1 以上である主成分は、データが多次元空間でその固有ベクトルの方向に大きく広がっていることを意味する。また、累積寄与率が 95% を超えることは、選択した主成分の情報元データの情報を 95%

以上で反映していることを表す。

1-4-2 Lasso による Radiomics 特徴量の選択

Lasso は縮小推定法である。主成分分析と比較するために、Lasso 推定を次式で表す。

$$\bar{y}_i = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_j x_j \quad \dots\dots\dots (2)$$

このとき、Lasso は、Radiomics 特徴量 x_j の一部だけを用いて、出力クラス y_i (本研究では TNBC か Others) を推定する。例えば、 β_2 と β_3 以外の β_j がゼロとなる状態で出力クラスが推定できれば、二つの Radiomics 特徴量 (x_2 と x_3) で出力クラスのカテゴリが可能になる。このように、少ない変数で推定を行う手法であるため、縮小推定法と呼ばれる。(2) 式の β_j は、次の 2 次計画問題を解くことで得られる。

$$\hat{\beta}^{lasso} = \underset{\beta}{\operatorname{argmin}} \left\{ \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \left(y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^p x_{ij} \beta_j \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j| \right\} \quad \dots (3)$$

ここで、 β_0 は定数項、 $\lambda \geq 0$ は縮小度合いを制御する複雑度パラメータ、 p は説明変数 (x_{ij}) の個数を表す。本研究では、PCA によって縮約された Radiomics 特徴量が 10 個であったため、 β_j がゼロでない Radiomics 特徴量 x_j の数が 10 個になるように λ を設定し、鑑別に有用な 10 個の Radiomics 特徴量を選択した。

1-5 TNBC の鑑別

PCA と Lasso それぞれの手法により決定された 10 個の Radiomics 特徴量を入力とした線形判別分析 (linear discriminant analysis: LDA)^{29,30)} を用いて、収集した 81 症例を TNBC と Others に鑑別した。本実験では、TNBC と Others の二つのグループに分類するので 2 群の LDA を行った。LDA は線形の識別境界を生成するため、LDA の出力は Radiomics 特徴量が 2 群を分離する度合いを表す。学習と評価には、leave-one-out 法³¹⁾ を採用した。LDA の出力値に対し、シカゴ大学で開発された LABROC4 アルゴリズム³²⁾ を用いて receiver operating characteristic (ROC) 解析³³⁾ を行い、PCA と Lasso による特徴量の決定法の有用性を area under the curve (AUC) で評価し、両者を比較した。

2. 結果

Lasso により決定された Radiomics 特徴量を Table 2 に示す。S(2, -2) Contrast, S(2, -2) Correlat, S(5, 5) Correlat, S(5, 5) SumAverg, S(5, -5) AngScMom は、画像内の任意の位置から S の距離だけ離れた位置の濃度共起行列における特徴量を示す。ただし、本研究

Table 2 Ten radiomic features selected by Lasso

S (2, -2) Contrast	WavEnHL_s-2
S (2, -2) Correlat	WavEnHL_s-3
S (5, 5) Correlat	Perc.01%
S (5, 5) SumAverg	Vertl_LngREmph
S (5, -5) AngScMom	GrKurtosis

で用いたデータセットは空間分解能が異なる症例が含まれる。テクスチャ特徴量を求める際の濃度共起行列の距離の計算で、そのバイアスを受けるため、結果の解釈には注意を要する。ここで、Contrastはコントラスト、Correlatは相関、SumAvergは平均和、AngScMomは角二次モーメントをそれぞれ表す。WavEnHL_s-2、WavEnHL_s-3はウェーブレット変換における特徴量を示し、スケール2と3におけるウェーブレット変換係数の大きさを表す。Perc.01%はヒストグラム特徴量を示し、2値化処理をした画像中の背景が0となる割合が1%となる閾値を表す。Vertl_LngREmphは、ランレングス行列における特徴量を示し、垂直方向に計算されたLong-run強調モーメントを表す。GrKurtosisは、絶対勾配における特徴量を示し、絶対勾配尖度を表す^{25~27)}。Lassoによって決定されたRadiomics特徴量の有用性を可視化するために、 x_j の係数 β_j の値が大きかった上位二つの特徴量、S(2, -2)CorrelatとS(5, 5)Correlatの関係を散布図にしたものをFig. 3に示す。この二つの特徴量では、図に示す識別境界線によってTNBCとOthersに分離することができる。

81症例の鑑別結果をTable 3に示す。Radiomics特徴量の決定法としてPCAを用いた場合には、TNBC鑑別の感度は63% (19/30)、特異度は59% (30/51)であった。また、Lassoを用いた場合には、TNBC鑑別の感度は77% (23/30)、特異度は67% (34/51)であった。これらの結果から、Radiomics特徴量を用いることによって、がんの遺伝的性質を70%程度(57/81)推定可能であることが明らかになった。また、PCAとLassoをそれぞれ用いた場合のTNBCの判別得点を

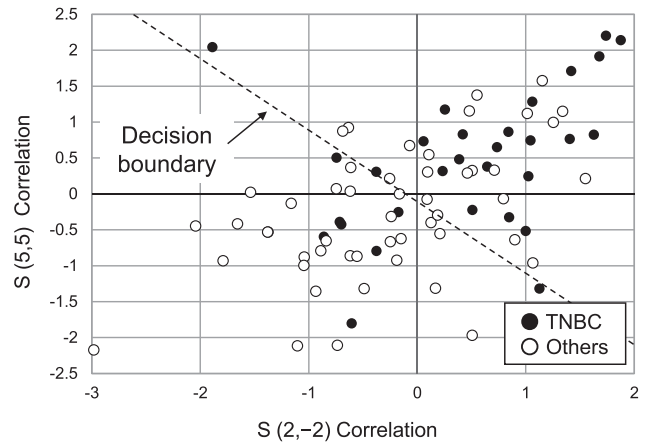


Fig. 3 Relationship between S (2, -2) Correlat and S (5, 5) Correlat.

ROC解析に入力して比較した結果をFig. 4に示す。Radiomics特徴量の決定法としてPCAを適用した場合にはAUCが0.60であり、Lassoを適用した場合にはAUCが0.70であった($p=0.0058$)。したがって、Radiomics特徴量の決定法として、PCAよりもLassoの方が、有用性が高い結果が得られることが明らかになった。

3. 考察

本実験では、Radiomics特徴量を10個に固定してPCAとLassoの二つのRadiomics特徴量の決定法の比較を行い、PCAよりもLassoの方が、TNBCの鑑別の有用性が高い結果を得た。しかし、PCAとLasso単独でみた場合には、10個が最適なRadiomics特徴量の個数であるとは限らない。そこで、PCAとLassoを用いてRadiomics特徴量の個数を1~15にそれぞれ縮約・縮小し、各個数における鑑別精度を求めた。ただし、Lassoを適用した場合のRadiomics特徴量に関しては、1, 6, 11, 13, 15個のRadiomics特徴量は選択されなかった。実験結果をFig. 5に示す。図から総合的にみても、PCAよりもLassoの方が、TNBCの鑑別の有用性が高いことが明らかになった。また、

Table 3 The results of LDA when we use (1) PCA and (2) Lasso

		Computer output		Computer output	
		TNBC	Others	TNBC	Others
Truth	TNBC	63% (19/30)	37% (11/30)	77% (23/30)	23% (7/30)
	Others	41% (21/51)	59% (30/51)	33% (17/51)	67% (34/51)
		(1) PCA		(2) Lasso	

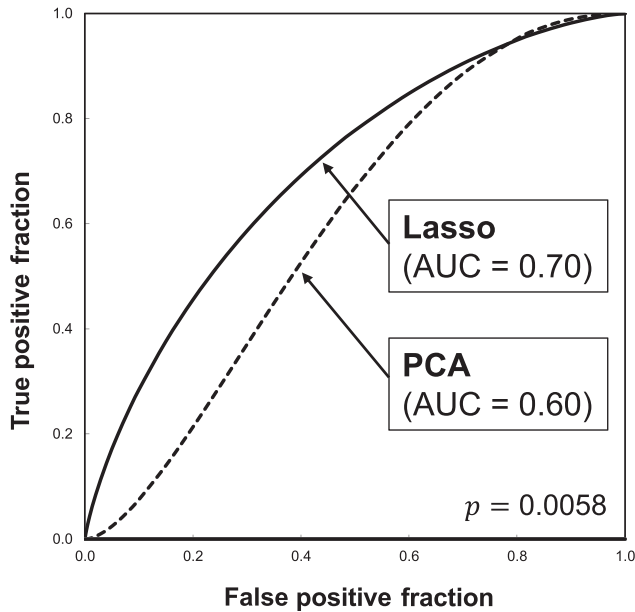


Fig. 4 The ROC curves for classification between TNBC and others when we use PCA and Lasso.

Lasso を適用して 8 個の Radiomics 特徴量を決定し、TNBC の鑑別を行った場合の鑑別精度が最も高く、AUC が 0.72 であった。PCA は、すべての Radiomics 特徴量の重み付き平均によって特徴量を縮約する方法であり、Lasso は、すべての Radiomics 特徴量からどの特徴量が高精度な鑑別にふさわしい特徴量なのかを解析して特徴量を選択する方法である。実用化を考慮したとき、PCA を用いた場合には、すべての Radiomics 特徴量を計測する必要があるが、Lasso では、Table 2 に示す選択された Radiomics 特徴量を計測するだけでよい。したがって、鑑別性能だけでなく、このような特性からも Lasso が Radiomics 特徴量

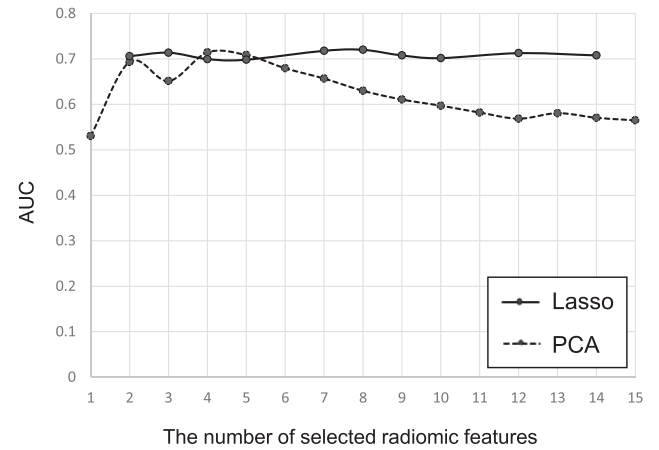


Fig. 5 Comparison of radiomic features selection methods when we use PCA and Lasso.

の選択法としてふさわしいと判断できる。

本実験の結果から Radiogenomics によって乳がんの遺伝的性質を推定できる可能性が示された。サブタイプ分類を行う際に、Radiogenomics による手法を用いる利点は、(1)非侵襲に診断可能であること、(2)病変の経時的な変化を観察可能であること、(3)がんの組織の一部からサブタイプ分類を行う従来法と比較して、病変全体から評価可能であることが挙げられる。本研究では、TNBC の鑑別のみを行ったが、他のサブタイプの鑑別にも応用可能である。また、本研究は、奏効率の高い治療法の選択と直結した乳がんのサブタイプ分類を支援する新しい CAD に関するものである。この新しい CAD の概念は、乳がんだけでなく、あらゆるがんや他の疾患にも適用可能である。

本実験で用いた 81 症例のうち 8 症例の MR 画像を Fig. 6 に示す。(a) が TNBC 症例と正しく判別された

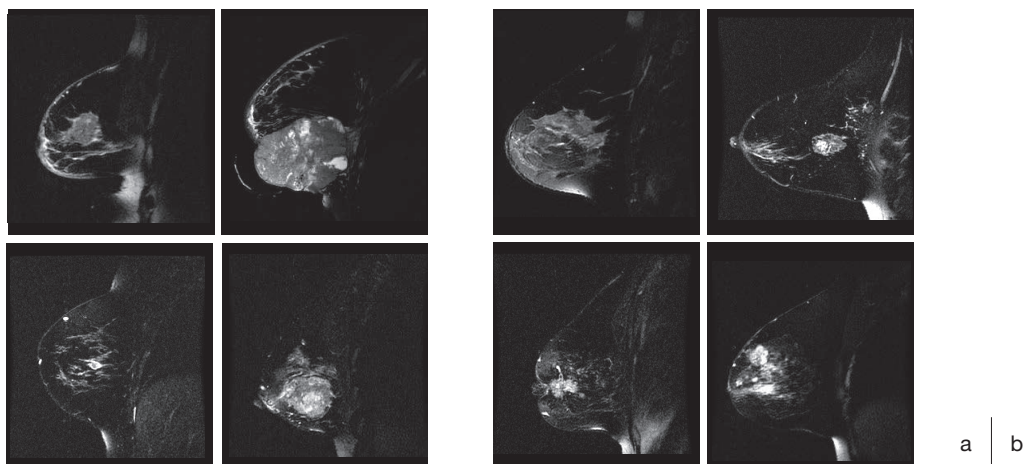


Fig. 6 Examples of correctly classified cases, (a) true positive and (b) true negative.

真陽性の症例、(b)が Others 症例と正しく判別された真陰性の症例である。これらの8症例を見比べると、同じタイプの症例でも、腫瘍の大きさやコントラストが異なっており、MR 画像のみから乳がんの遺伝的性質を推定することは難しいことがわかる。しかし、Lasso による特徴量選択法を用いた場合に AUC が 0.70 であったことから、病変の Radiomics 特徴量から乳がんの遺伝的性質を推定する可能性が示された。本実験のリミテーションは、用いた症例数が 81 症例と少なかったことであり、鑑別性能の向上のためには、症例数を増やすことが必要である。また、本実験で用いたパターン認識技術は、①特徴抽出部と②識別部によって構成される。本研究では、①特徴抽出部の設計と評価を行ったが、②識別部として非線形識別器を用いた場合の鑑別性能について検討する必要がある。更に、造影 MR 画像やマンモグラフィ画像などとの組み合わせも検討する必要がある、今後の課題である。

4. 結語

Radiomics 特徴量について、PCA に比べ、Lasso による特徴量選択を行う方が、Radiomics 特徴量のみを用いた乳がんの遺伝的性質に基づくサブタイプ分類を行うには良好であることを示した。本手法を用いることで鑑別診断から治療に至るまでの連続性を考慮した新しいタイプの CAD の構築が可能となり、乳がんの個別化医療の支援に役立つことが期待できる。

本研究の要旨は日本放射線技術学会第 74 回総会学術大会(2018 年、横浜)にて発表した。

本研究の一部は、JSPS 科研費基盤研究 C(課題番号 17K09067)、科学研究費新学術領域研究(課題番号 26108005)にて行われた。

参考文献

- 1) 津田 均, 木下貴之, 田村研治. 乳癌診療のための分子病理エッセンシャル. 東京: 南山堂, 2016.
- 2) Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-752.
- 3) Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10869-10874.
- 4) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14): 8418-8423.
- 5) Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10): 736-750.
- 6) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736-1747.
- 7) 福岡大輔, 原 武史, 藤田広志, 他. 乳房 X 線写真における腫瘍良悪性鑑別システムの開発. *医用電子と生体工学* 2001; 39(1): 24-29.
- 8) Roque AC, André TC. Mammography and computerized decision systems: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 980: 83-94.
- 9) 篠原範充, 原 武史, 藤田広志, 他. 高解像度乳房 X 線写真を利用した微小石灰化像の良悪性鑑別に関する研究. *医用画像情報誌* 2003; 20(2): 104-111.
- 10) Giger ML. Computerized analysis of images in the detection and diagnosis of breast cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2004; 25(5): 411-418.
- 11) Nakayama R, Uchiyama Y, Watanabe R, et al. Computer-aided diagnosis scheme for histological classification of clustered microcalcifications on magnification mammograms. *Med Phys* 2004; 31(4): 789-799.
- 12) 中川俊明, 桜井寛之, 原 武史, 他. 乳房 X 線写真における腫瘍陰影の自動良悪性鑑別システムの開発—腫瘍辺縁形状認識のための鋸歯形状領域検出法—. *生体医工学* 2005; 43(3): 437-446.
- 13) 藤田広志, 原 武史, 松原友子, 他. 乳がん画像診断領域におけるコンピュータ支援診断(CAD). *乳房画像特集・招待論文, 医用画像情報誌* 2006; 23(2): 19-26.
- 14) Hadjiiski L, Sahiner B, Chan HP. Advances in computer-aided diagnosis for breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(1): 64-70.
- 15) Sakka E, Prentza A, Koutsouris D. Classification algorithms for microcalcifications in mammograms (Review). *Oncol Rep* 2006; 15 Spec no.: 1049-1055.
- 16) Giger ML, Karssemeijer N, Schnabel JA. Breast image analysis for risk assessment, detection, diagnosis, and treatment of cancer. *Annu Rev Biomed Eng* 2013; 15: 327-357.
- 17) Li Q, Nishikawa RM. Computer-aided detection and diagnosis in medical imaging. CRC Press, Florida, 2015.
- 18) Muramatsu C, Hara T, Endo T, et al. Breast mass classification on mammograms using radial local ternary patterns. *Comput Biol Med* 2016; 72: 43-53.
- 19) Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features. *Acad Radiol* 2018. Doi: 10.1016/j.acra.2018.01.023. Epub ahead of print.
- 20) Li H, Zhu Y, Burnside ES, et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *NPJ Breast Cancer* 2016. Doi: 10.1038/npjbcancer.2016.12. Epub ahead of print.
- 21) Wang J, Kato F, Oyama-Manabe N, et al. Identifying triple-negative breast cancer using background parenchymal enhancement heterogeneity on dynamic contrast-enhanced MRI: a pilot radiomics study. *PLoS ONE* 2015; 10(11): e0143308.
- 22) 杉山 将, 井出 剛, 神寫敏弘, 他. 監訳. 統計的学習の基礎 データマイニング・推論・予測. 東京: 共立出版, 2014.

- 23) 小西貞則. 多変量解析入門: 線形から非線形へ. 東京: 岩波書店, 2010.
- 24) The Cancer Imaging Archive (TCIA). <https://www.cancerimagingarchive.net/>. (最終アクセス日 2018 年 7 月 3 日).
- 25) MaZda. <http://eletel.eu/mazda>. (最終アクセス日 2018 年 7 月 3 日).
- 26) Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, et al. MaZda—a software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2009; 94(1): 66-76.
- 27) Strzelecki M, Szczypinski P, Materka A, et al. A software tool for automatic classification and segmentation of 2D/3D medical images. *Nucl Instruments Methods Phys Res A* 2013; 702: 137-140.
- 28) 石村貞夫. すぐわかる多変量解析. 東京: 東京図書, 1992.
- 29) 平井有三. はじめてのパターン認識. 東京: 森北出版, 2012.
- 30) Duda RO, Hart PE, Stork DG. *Pattern Classification*. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- 31) 藤田広志, 石田隆行, 桂川茂彦 監修. 実践 医用画像解析ハンドブック. 東京: オーム社, 2012.
- 32) Metz CE. Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies. *Invest Radiol* 1989; 24(3): 234-245.
- 33) 桂川茂彦 編. 医用画像情報学. 東京: 南山堂, 2014.

問合先

〒862-0976 熊本市中央区九品寺 4-24-1
熊本大学大学院生命科学研究部 内山良一