

# Radiomics 特徴量と乳がんサブタイプの間を 抽出するための画像データマイニング

和田菜摘美<sup>†</sup>・内山 良一<sup>††</sup>

<sup>†</sup>熊本大学大学院保健学教育部 〒862-0976 熊本県熊本市中央区九品寺 4-24-1

<sup>††</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 〒862-0976 熊本県熊本市中央区九品寺 4-24-1

(2020年4月3日受付, 2020年5月28日最終受付)

## Image Data Mining for Extracting Relations between Radiomic Features and Subtypes of Breast Cancer

Natsumi WADA<sup>†</sup> and Yoshikazu UCHIYAMA<sup>††</sup>

<sup>†</sup>Graduate School of Health Sciences, Kumamoto University, 4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto, Kumamoto 862-0976, Japan

<sup>††</sup>Department of Medical Image Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University,

4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto, Kumamoto 862-0976, Japan

(Received on April 3, 2020. In final form on May 28, 2020.)

**Abstract :** With the progress of post-genomic research, the relationship between various tumors and genes has been elucidated. However, in the field of radiology, there is not much research to understand the molecular and genetic backgrounds involved in the image phenotype of a lesion. The purpose of this study is to develop image data mining technology to analyze the relationship between image phenotype and genotype of a lesion. Fat-suppressed T1-weighted images of 49 cases were collected from TCGA-BRCA (The Cancer Genome Atlas Breast Invasive Carcinoma) public database. The slice with the largest tumor diameter was selected from the MRI and the tumor regions were manually segmented. A total 371 radiomic features including size, shape, texture, etc. were calculated from the tumor region. By using CART (Classification and Regression Trees) algorithm with these radiomic features as input data, a classification tree that outputs 5 breast cancer subtypes were automatically generated. The overall accuracy of the classification tree for identifying 5 breast cancers was 83.7% (41/49). By applying the proposed method, it is possible to visualize the relationship between image phenotypes and breast cancer subtypes.

**Keywords :** Radiomics, Breast cancer, Image data mining, CART algorithm

### 1. 緒 言

近年、分子生物学の発展が目覚ましい。ヒトの全塩基配列 (AGCT の並び) を決定するヒトゲノム計画が終了して以降、塩基配列にコード化されている情報を解析するポストゲノム研究が進展し、様々な腫瘍と遺伝子の関係が明らかになってきた。分子遺伝学的情報によって腫瘍を層別化する分子分類が行われ[1-3]、腫瘍の進展に関係するタンパク質や遺伝子をターゲットとした分子標的薬が開発されている[4]。従来の組織学的分類から分子遺伝学的分類に変遷しつつある理由は、客観的な遺伝子情報を用いることで生物学的に明確な分類が可能になること、診断と治療が一体化した患者群の層別化が可能であることが挙げられる。

これまで放射線医学分野では、画像所見がどのような病理・病態を反映しているかに関する研究は多く行われてきたが、画像所見がどのような分子・遺伝的背景を含んでいるかを理解する研究はあまり進んでいない。このような時勢のなかで、病変の表現型 (画像所見) と遺伝型との関係を調べる Radiomics 研究[5-14]は重要であると考えられる。Radiomics 研究では、病変の大きさ、形状、濃度、テクスチャなどに関する数百の画像特徴量を計測し、約 2 万 5 千個とされる遺伝子との関係分析が行われている[13,14]。しかしながら、このような膨大な組合せを人が網羅的に調べるのは現実的ではない。よって、大規模なデータに内在する情報の構造を自動的に抽出するための画像データマイニ

ング技術が必要であると考えられる。

乳がんの診断は、従来の病理組織像による組織学的分類と共に、乳がん細胞の遺伝的性質に基づいたサブタイプ分類が用いられるようになった[15-17]。このサブタイプ分類は免疫組織化学的方法によって乳がんの遺伝的性質を近似したものであるが、ホルモン療法・化学療法・分子標的薬などの薬物療法は、がんの性質によって効果が異なるため、このサブタイプ分類に基づいて治療法が選択されている。しかしながら、サブタイプ分類は、生検によって採取した組織を用いて行っているために侵襲的である。もし、非侵襲的な画像検査からサブタイプを推定することができれば、患者負担を軽減することが可能である。乳がんのサブタイプ分類に関する Radiomics 研究として、Ma らは、マンモグラムから Radiomics 特徴量を計測してサブタイプ分類を行っている[18]。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を検出する手法を提案している[19]。これらの研究は医用画像からサブタイプを自動的に識別する方法に主眼を置いたものであり、Radiomics 特徴量に内在する情報の構造を捉え、何故、コンピュータがそのように判断をしたのかの根拠を医師が理解できるように可視化するものではない。そこで本研究では、乳がんのサブタイプ分類を対象に、がんの表現型に内在する分子・遺伝的性質との関係を抽出する画像データマイニング技術を提案し、その効果を検討した。

## 2. 方法

### 2.1 実験試料

本実験では、The Cancer Imaging ArchiveにおけるThe Cancer Genome Atlas Breast Invasive Carcinoma(TCGA-BRCA)を用いた[20]. TCGA-BRCAには、乳がん患者139例のデータが収録されている。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。そこで本実験では、最も多くの患者で撮像されていた脂肪抑制造影T1強調画像を49症例選択して実験に用いた。データベースには、ホルモン受容体(エストロゲン受容体(ER)とプロゲステロン受容体(PgR))とHER2タンパク質の情報が含まれている。しかし、ルミナルAとルミナルB(HER2陰性)を分ける条件の記載がなかった。本研究では、細胞増殖能マーカーであるKi 67の中央値を計算し、中央値より上をルミナルB(HER2陰性)、下をルミナルAとして分類した。中央値を採用した理由は、Ki 67が大きな値を持つ幾つかの症例に平均値が強い影響を受けたためである。これらの情報を用いて、49症例を5つのサブタイプに分類した(Table 1)。サブタイプ分類の内訳は、トリプルネガティブ(TNBC)が9例、ルミナルAが12例、ルミナルB(HER2陰性)が13例、ルミナルB(HER2陽性)が12例、HER2が3例であった。画像のマトリクスサイズは、線形補間を用いて512×512に変換した。症例の年齢は26~82歳、腫瘍のサイズは0.98 cm~6.7 cm:中央値3.7 cmであった。なお、本研究の実施にあたり、倫理審査委員会の承認を得ている。

Table 1 IHC-defined subtype classification.

|               | Ki67       | Hormone receptor Positive | Hormone receptor Negative            |
|---------------|------------|---------------------------|--------------------------------------|
| HER2 Negative | Low value  | Luminal A                 | Triple Negative Breast Cancer (TNBC) |
|               | High value | Luminal B (HER2 Negative) |                                      |
| HER2 Positive |            | Luminal B (HER2 Positive) | HER2 Type                            |

### 2.2 腫瘍領域のマーキング

対象とする腫瘍領域の抽出を行った。データベースから取得した49症例すべてのMR画像に対して、複数枚あるスライス画像から腫瘍の面積が最大となるスライス画像を1枚選択した。スライス間隔が大きいMR画像も多く、3次元解析は困難であったため、本研究では2次元解析を行った。選択した画像の腫瘍領域を著者の1人が手動でマーキングを行い、その結果を共著者が確認し、必要があれば修正を行った。ここで、抽出を行う上で複数のルールを定めた。まず、選択したスライス上に複数個の腫瘍が存在する場合、すべての腫瘍を対象とするのではなく、その中から腫瘍面積が最大となるものを1つ選択した。また、腫瘍領域を抽出する際に、がん辺縁にあるスピキュラや、不正な辺縁などがある場合、がんと疑わしい箇所も判別する際の判断材料とするために一緒にマーキングした。腫瘍領域のマーキング結果の例をFig.1に示す。

### 2.3 Radiomics 特徴量の計測

画素値を正規化するために、収集した49症例のMR画像すべてに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

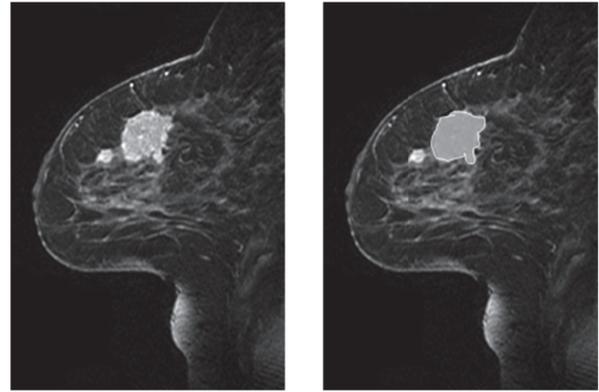


Fig.1 An example of manually segmented tumor region.

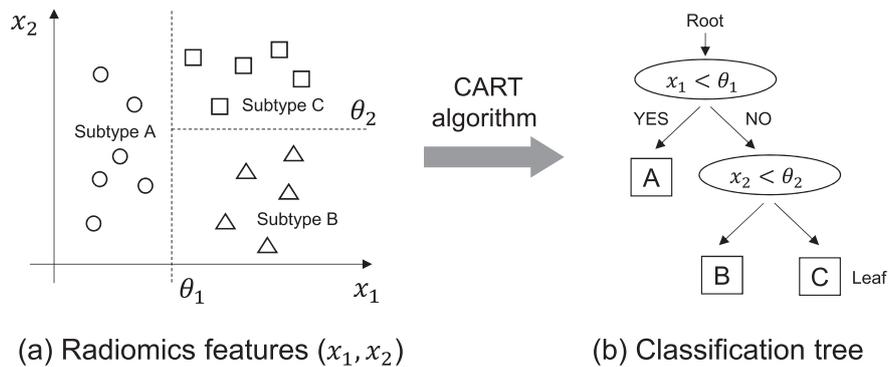
影響を受け、腫瘍領域の画素値の幅が小さくなる問題が生じた。そこで、濃度ヒストグラムを作成して上位0.05%の画素値を求め、その画素値以上の画素の値を1023として、画素値の最小値が0、最大値が1023になるように線形濃度階調変換を行い、画素値の補正を行った。なお、ノイズが画像全体の0.05%存在すると仮定し、その数値は実験的に決定した。

マーキングした腫瘍領域のRadiomics特徴量は、特徴量解析ソフトウェアとして一般公開されているMaZda[21-23]を用いて371項目取得した。371項目の内訳は、形状に関する特徴量が73項目、大きさ1項目、ヒストグラム特徴量9項目、テクスチャ特徴量272項目、解像度に関する特徴量16項目である。Radiomics特徴量を取得する際のパラメータは、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を取得する際のパラメータは、濃度階調が16、画素間の距離は1~5、方向は0度、45度、90度、135度である。

### 2.4 Radiomics 特徴量とサブタイプの関係を抽出する画像データマイニング

本研究では、CART(Classification And Regression Tree)法[24]を用いてRadiomics特徴量とサブタイプの関係を抽出する画像データマイニング技術を構築した。CART法は樹木モデルと呼ばれるものであって、①Radiomics特徴量とサブタイプの関係をグラフィカルに表現できることから解釈が容易である、②Radiomics特徴量とサブタイプの非線形構造および交互作用を捉えることができる、③Radiomics特徴量の数が症例数よりも多い場合でも適用できる、といった特長を持つ。Fig.2にRadiomics特徴量とその分類木の説明図を示す。2つのRadiomics特徴量( $x_1$ ,  $x_2$ )を入力した場合に、3つのサブタイプ(A, B, C)を分類する例である。CART法を適用すれば、右図のような分類木が自動生成される。分類木の下枝のない部分は葉と呼ばれ、最終的に分類されるクラスを表す。一番上の根ノードに、Radiomics特徴量の条件 $x_1 < \theta_1$ が書かれている。条件を満たす場合はYesの枝に、満たさない場合はNoの枝に進むことで、サブタイプの葉にたどり着く。作成された分類木を分析することで、サブタイプ分類における重要なRadiomics特徴量とその値に関する知見を得ることが可能である。分類法として代表的な線形判別法では、直線の識別境界でサブタイプを判別するが、分類木による手法ではマス目状に非線形の識別境界が形成される点が異なる。つまり、分類木による手法では、直線で表現できない $x_1$ と $x_2$ の組合せ効果である交互作用が表現できる点が特長である。

CART法では、3つのステップによって分類木を自動作成する。それらは、①木の成長、②木の刈り込み、③最適



**Fig.2** An example of the classification tree made by the CART algorithm with radiomic features as input data.

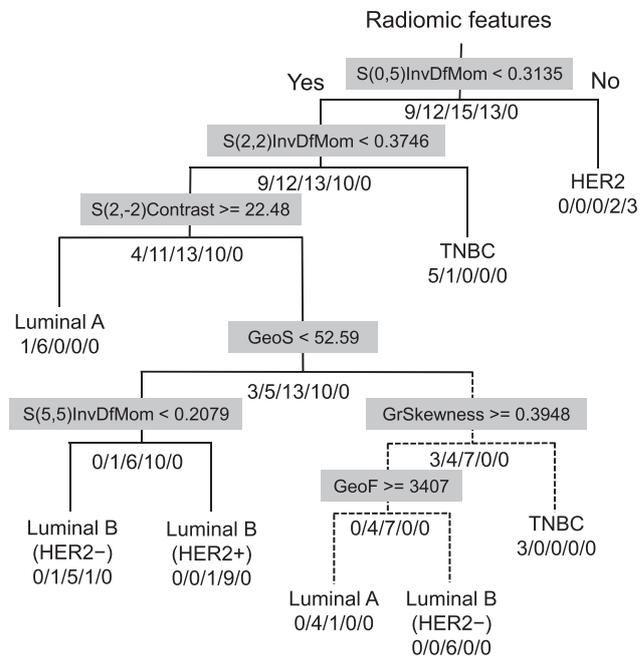
な木の決定である。木の成長では、各枝に対してジニ係数と呼ばれる不純度を計算する。Radiomics 特徴量を用いて分割を行い、誤り率を計算し、誤り率が最も小さいルールを枝として採用する。この処理で分類に適した Radiomics 特徴量が選択される。木の刈り込みでは、大きく成長した木を弱い枝の順に刈り込む処理を行う。最適な木の決定では、データを学習データとテストデータに分割したセットを用いた交差確認法によって、①と②のステップで生成した木の中から、テストデータの分類の誤り率が最小となる木を選択する。

本研究では 371 項目の Radiomics 特徴量を入力データ、5 つのサブタイプを出力とする CART 法を適用して分類木を自動生成した。交差確認法の回数は 10 回に設定した (10-fold CV 法)。生成された分類木を用いて、画像からサブタイプ分類を行うことで、サブタイプと関係する Radiomics 特徴量の集合と生成されるルールを抽出した。

### 3. 結果

実験の結果、7 項目の Radiomics 特徴量が分類に有用な特徴量として選択された。選択された Radiomics 特徴量とその内容を Table 2 にまとめる。選択された 7 個の Radiomics 特徴量には、形状特徴量 (Geometry) が 2 個、テクスチャ特徴量 (Texture) が 5 個含まれていた。また、これらの Radiomics 特徴量とサブタイプの関係を表す分類木を Fig.3 に示す。入力には Radiomics 特徴量であり、葉は分類したクラス、Yes-No ルールが木の幹に示されている。各クラスの下に示された数字は、この分類木によって 49 症例がどのサブタイプに分類されたかを表している。この

分類木を使用した場合の最終的な分類精度を Table 3 にまとめる。全体の正答率は 83.7% (41/49) であり、TNBC が 88.9% (8/9)、ルミナル A が 83.3% (10/12)、ルミナル B (HER2 陰性) が 84.6% (11/13)、ルミナル B (HER2 陽性) が 75% (9/12)、HER2 が 100% (3/3) であった。



**Fig.3** Classification tree for subtype classification by CART algorithm. The numbers represent the classification result of TNBC/LuminalA/LuminalB (HER2-)/LuminalB (HER2+)/HER2/.

**Table 2** Seven radiomic features selected by CART algorithm.

| #  | Feature         | Category | Description   |
|----|-----------------|----------|---|
| #1 | GeoF            | Geometry | Area, number of the object pixels                                 |
| #2 | GeoS            | Geometry | Length of the circumscribing rectangle of minimal area            |
| #3 | S(2,2)InvDfMom  | Texture  | Inverse difference moment (S(2,2) is the between-pixels distance) |
| #4 | S(2,-2)Contrast | Texture  | Contrast (S(2,-2) is the between-pixels distance)                 |
| #5 | S(0,5)InvDfMom  | Texture  | Inverse difference moment (S(0,5) is the between-pixels distance) |
| #6 | S(5,5)InvDfMom  | Texture  | Inverse difference moment (S(5,5) is the between-pixels distance) |
| #7 | GrSkewness      | Texture  | Absolute gradient skewness  |

**Table 3** The classification accuracy by the classification tree.

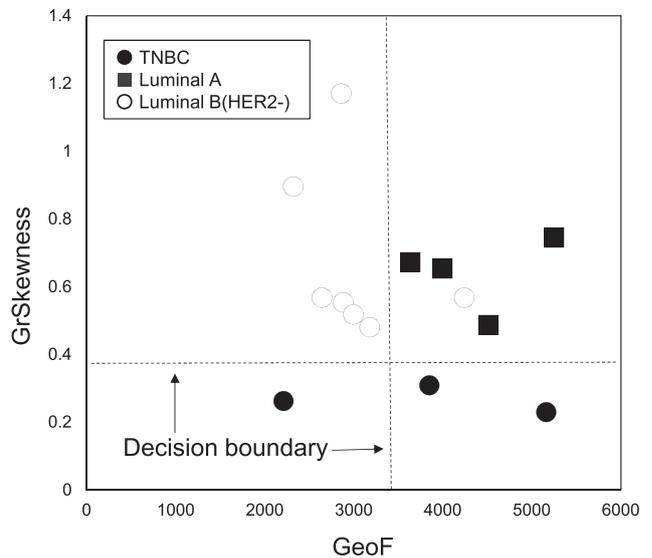
|       |                   | Computer output |               |                   |                   |              |
|-------|-------------------|-----------------|---------------|-------------------|-------------------|--------------|
|       |                   | Triple Negative | Luminal A     | Luminal B (HER2-) | Luminal B (HER2+) | HER2         |
| Truth | Triple Negative   | 88.9% (8/9)     | 11.1% (1/9)   | 0% (0/9)          | 0% (0/9)          | 0% (0/9)     |
|       | Luminal A         | 0.08% (1/12)    | 83.3% (10/12) | 0.08% (1/12)      | 0% (0/12)         | 0% (0/12)    |
|       | Luminal B (HER2-) | 0% (0/13)       | 0.08% (1/13)  | 84.6% (11/13)     | 0.08% (1/13)      | 0% (0/13)    |
|       | Luminal B (HER2+) | 0% (0/12)       | 0% (0/12)     | 0.08% (1/12)      | 75% (9/12)        | 0.17% (2/12) |
|       | HER2              | 0% (0/3)        | 0% (0/3)      | 0% (0/3)          | 0% (0/3)          | 100% (3/3)   |

#### 4. 考 察

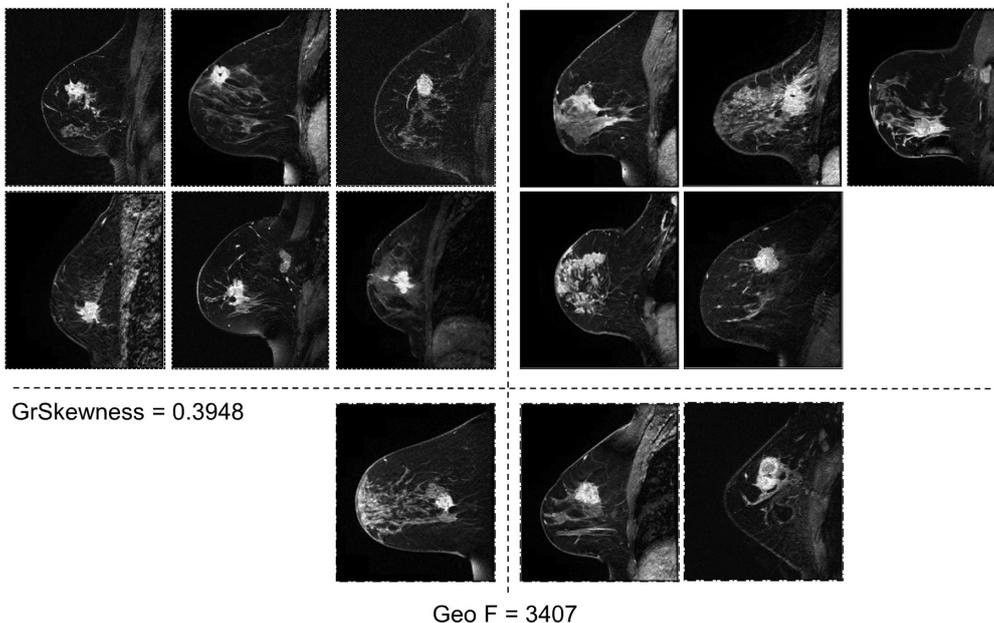
病変から計測した Radiomics 特徴量を用いて乳がんサブタイプを 83.7% の精度で分類できていることから、画像の表現型には乳がんの遺伝的性質に関する情報が含まれていると推測される。画像からサブタイプ分類が可能になれば、生検を行う必要がないため、乳房に傷をつけることなく患者負担の軽減になる。また、生検を行う際には、がん細胞を採取する場所によって、がん細胞の性質が異なる腫瘍内不均一性の問題があるが、画像を用いてサブタイプを分類する手法では、大勢を占めるがん細胞の特徴に平均化されるため、場所に強く依存しない。

CART 法の利点は、良性や悪性といった 2 群の分類ではなく、多群の分類が容易であることである。乳がんを遺伝型によって分類する場合には多群になることが一般的であるから、CART 法は、このような課題の解決に対する有用なアプローチであると考えられる。また、乳がんサブタイプを分類する Radiomics 特徴量のルールが自動生成されることも利点である。Fig.4 は、Fig.3 の分類木の破線で示す部分木に関するデータの散布図であり、Fig.5 はそれぞれのデータの MR 画像を表す。TNBC はルミナル A やルミナル B (HER2 陰性) よりも GrSkewness が小さいことから、画素値の変動が小さいことが分かる。また、ルミナル A

はルミナル B (HER2 陰性) より GeoF が大きいから、面積が大きい傾向がある。このように、これまで放射線科医が



**Fig.4** Relationship between GeoF and GrSkewnes. The data were obtained from the subtree written by broken line in Fig.3.



**Fig.5** MR images of the data in Fig.4. Broken lines are TNBC, dotted lines are Luminal B (HER2-), and solid lines are Luminal A, respectively.

目視による手動分類で病変の表現型をまとめてきた作業を自動で行って、がんの遺伝型との関係性を可視化できることが特長である。

本研究と他の Radiomics 研究の違いを明確にするために、良悪性鑑別のコンピュータ支援診断(CAD)に関する観察者実験の観点から考察する。良悪性鑑別の観察者実験における診断性能は、①CAD 単独、②CAD を利用した医師の診断、③医師単独の順番に高くなることが多い[25,26]。CAD と医師の相乗効果が得られれば、CAD を利用した医師の診断が最も高くなるはずである。実際に、病変検出の CAD に関する観察者実験においては、CAD を利用した医師の診断性能が最も高くなる傾向にある[27,28]。病変検出の CAD では、医師が CAD の検出した病変を見落していた場合には CAD の指摘によって見落としに気付くために検出性能が向上する。逆に、CAD が誤って正常構造を病変と検出した場合にも医師は正常構造であると容易に理解できるため、結果として CAD と医師の相乗効果で診断の正確度が向上する。ところが、良悪性鑑別などの質的診断では、CAD が示す良性や悪性の情報を医師が信頼して利用することが困難なため、CAD の鑑別性能が非常に高かったとしてもそれを活かすことが難しい。そのため、実用化された良悪性鑑別の CAD では、単に良性や悪性の可能性を示すだけではなく、医師が診断で利用している画像特徴量を定量化した値の分布を示すことや、類似症例の検索結果を同時に示すことで、コンピュータの結果を医師が利用できるように工夫がなされている[29,30]。この観点からすれば、Radiomics による乳がんのサブタイプ分類は良悪性鑑別の CAD と類似しており、単に乳がんのサブタイプを高度に識別する方法を開発すれば良いというものではない。臨床の現場で効果を発揮するには、医師がコンピュータの結果を理解できるように、様々な工夫を加える必要がある。ところが、これまで放射線医学分野では、画像所見と病理・病態の関係を分析する研究は多く行われ教科書にまとめられてきたが、画像所見と分子・遺伝的性質の関係分析は十分に進んでいない。したがって、画像所見を定量化した値を医師に示したとしても、知見が十分に整理されていないため、その値を分子分類に利用できない可能性がある。よって、画像所見と分子・遺伝的性質の関係を分析する画像データマイニング手法の開発は、Radiomics 研究において重要な最初のステップに成り得る可能性があると考えられる。

本実験のリミテーションは症例数が少ないことである。49 症例から選択した 7 つの Radiomics 特徴量で分類木を生成しているため、推定した分類木が Radiomics 特徴量のわずかな違いに影響を受けている可能性が否定できず、用いた症例に依存した結果になっている可能性がある。大規模なデータに対して本手法を適用すれば信頼性の高い分類木が得られる可能性が高いことから、今後の検討課題とした。また、本研究では 2 次元スライス画像を選択して実験を行ったが、選択したスライス画像の違いで Radiomics 特徴量に変化し、分類結果に影響する可能性もある。さらに、腫瘍領域のマーキングの違いによっても Radiomics 特徴量に変化する可能性があるため、これらの点に関して今後検討を行う必要があると考えられる。

## 5. 結 語

乳がんの画像特徴量とサブタイプの関係を分類木で表す画像データマイニングの手法を提案した。本手法を用いることによって、病変の表現型と遺伝型との関係性の理解が進む

むことが期待できる。また、生成した分類木を用いれば、非侵襲的な画像検査で生検を行うことなくサブタイプ分類が可能であるため、患者負担を軽減することが期待できる。

## 謝 辞

本研究の一部は、JSPS 科研費基盤研究 C(課題番号 17K09067)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, 南山堂, 2016.
- [2] 日本脳神経外科学会, 日本病理学会: 脳腫瘍取扱い規約第 4 版, 金原出版, 2018.
- [3] 国立がん研究センター中央病院乳癌外科・乳腺腫瘍内科: 最先端治療乳がん, 法研, 2017.
- [4] 西尾和人, 西條長宏: がんの分子標的と治療薬辞典, 羊土社, 2010.
- [5] Mazurowski MA: Radiogenomics: what it is and why it is important, *Journal of American College of Radiology*, 12(8), 862-866, 2015.
- [6] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H: Radiomics: images are more than pictures, they are data, *Radiology*, 278(2), 563-77, 2016.
- [7] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al.: Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis, *European J of Cancer*, 48(4), 441-446, 2012.
- [8] Parekh V, Jacobs MA: Radiomics: a new application from established techniques, *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 1(2), 207-226, 2016.
- [9] Sala E, Mema E, Himoto Y, et al.: Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging, *Clinical Radiology*, 72(1), 3-10, 2017.
- [10] Lee G, Lee HY, Park H, et al.: Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art, *Eur J Radiol.*, 86, 297-307, 2017.
- [11] Yip SS, Aerts HJ: Applications and limitations of radiomics, *Phys Med Biol.*, 61(13), 150-166, 2016.
- [12] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al.: Radiomics: the process and the challenges, *Magn Reson Imaging.*, 30(9), 1234-48, 2012.
- [13] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al.: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach, *Nature Communications*, 5, 4006, 2014.
- [14] 内山良一: 医療 AI とディープラーニングシリーズ (No.1) 医用画像ディープラーニング入門(19 章: 医用画像と Radiomics), オーム社, 2019.
- [15] 甲斐千遥, 石丸真子, 内山良一, 白石順二, 篠原範充, 藤田広志: Radiogenomics によるトリプルネガティブ乳癌の鑑別における特徴量の決定, *日本放射線技術学会雑誌*, 75(1), 24-31, 2019.
- [16] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al.: Ki 67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer, *J Natl Cancer Inst*, 101(10), 736-750, 2009.
- [17] 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*, 22(8), 1736-1747, 2011.
- [18] Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al.: Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features, *Acad Radiol* 26(2), 196-201, 2018.
- [19] 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*, 10(11): e0143308, 2015.
- [20] The Cancer Imaging Archive (TCIA), <https://www.cancerimagingarchive.net/>
- [21] MaZda, <http://eleteleu/mazda>
- [22] Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, et al.: MaZda-asoftware package for image texture analysis, *Comput Methods Programs Biomed*, 94(1), 66-76, 2009.
- [23] 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*, 702, 137-140, 2013.
- [24] 後藤正幸, 小林学 : 入門パターン認識と機械学習 初版第1刷, コロナ社, 2014.
- [25] Shiraishi J, Abe H, Engelmann R, et al.: Computer-aided diagnosis to distinguish benign from malignant solitary pulmonary nodules on radiographs : ROC analysis of radiologists' performance - Initial experience. *Radiology*, 227(2), 469-474, 2003.
- [26] Jiang Y, Nishikawa RM, Schmidt RA, et al.: Improving breast cancer diagnosis with computer-aided diagnosis. *Acad Radiol*, 6(1), 22-33, 1999.
- [27] Kobayashi T, Xu X-W, MacMahon H, et al.: Effect of a computer-aided diagnosis scheme on radiologists' performance in detection of lung nodules on radiographs. *Radiology*, 199(3), 843-848, 1996.
- [28] Monnier-Cholley L, MacMahon H, Katsuragawa S, et al.: Computer-aided diagnosis for detection of interstitial opacities on chest radiographs, *AJR*, 171(6), 1651-1656, 1998.
- [29] Muramatsu C, Li Q, Suzuki K, et al.: Investigation of psychophysical measure for evaluation of similar images for mammographic masses : Preliminary results. *Med Phys*, 32(7), 2295-2304, 2005.
- [30] 藤田広志 : 医用画像ディープラーニング入門, 10章, 126, オーム社, 2019.