

# 生存時間分析における Radiomics 特徴量の比例ハザード性

和田菜摘美<sup>†</sup>・岸本奈渚子<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

(受理日：2020年10月1日，採択日：2020年12月28日)

## Proportional Hazards Assumption of Radiomic Features in Survival Analysis

Natsumi WADA<sup>†</sup>, Nanako KISHIMOTO<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 October 1, 2020. In final form on December 28, 2020.)

**Abstract :** Survival analysis is often used in radiomic studies for predicting prognosis and recurrence. A typical model for the survival analysis is Cox regression. An essential assumption when using the Cox regression model is proportional hazards. However, the proportional hazards assumption has not been verified in a lot of radiomic studies so far. In this study, we investigated the existence ratio of radiomic features that did not satisfy the proportional hazards in breast cancer and glioblastoma. Additionally, we proposed a hypothesis test of proportional hazards and an evaluation method using a scatter plot. The experimental results showed that radiomics features did not satisfy the proportional hazards assumption in 6.5% (24/369) of breast cancer and 21.4% (79/369) of glioblastoma. When the phenotype of tumor changed in a short period of time, it was found that radiomic features often did not satisfy the proportional hazards assumption. Therefore, in such radiomic studies, it is necessary to test the hypothesis of proportional hazards.

**Keywords :** Radiomic feature, Proportional hazards assumption, Cox regression model, Survival analysis

## 1. 緒 言

医療は、病変の存在診断、鑑別診断、病勢・予後評価、治療の順番で行われる。コンピュータ支援診断(Computer-Aided Diagnosis, CAD)は、医療の前半で病変検出や良悪性鑑別の支援を行うものであり、現在の画像から現在の状態  $x_t$  を推定する。一方、Radiomics は、医療の後半で予後や再発の予測を行う点が CAD と異なり、現在の画像から将来の状態  $x_{t+1}$  を推定する。このように Radiomics 研究では、将来の予測を行うために、生存時間分析がしばしば用いられる。生存時間分析の代表的なモデルは、コックス回帰モデルである。コックス回帰モデルを用いるときの不可欠な仮定は、比例ハザード性である。比例ハザード性とは、モデルの線形成分が時間とともに変化しないことを意味する。しかし、これまでの Radiomics 研究では、提案したコックス回帰モデルの比例ハザード性の仮定の検証はあまり行われていないのが現状である。そこで、まずコックス回帰モデルが採用されている論文のうち、比例ハザード性の検証が行われているか否かについて調査した。

PubMed[1]において、「Cox regression model, Radiomics」のキーワードを用いて文献検索をした結果、104 件の論文が検索された。このうち、論文の全文がダウンロードできたものが 103 件であり、それらに対して「Proportional hazards assumption」のキーワードが含まれているかを調査した結果、5 件の論文のみ該当した[2-6]。つまり、Radiomics 研究において比例ハザード性の仮定の検証が行われているのは、わずか 4.9%(5/103)程度であると判断できる。また、本研究の対象である乳がん及び脳腫瘍を対象とした 9 件の論文[7-15]のうち、比例ハザード性に関して

述べているものは 0 件であった。

このように、Radiomics 研究ではコックス回帰モデルが採用されているものの比例ハザード性の仮定の検証はあまり行われていない。また、比例ハザード性の仮定の検証が行われていた上記 5 件の論文は、コックス回帰モデルで採用した Radiomics 特徴量が比例ハザード性を満たすかの検証を行っているのみであり、Radiomics 特徴量と比例ハザード性の関係性について詳細に検討したものではない。そこで本研究では、比例ハザード性とは何かについて整理したのち、乳がん及び膠芽腫を対象に Radiomics 特徴量を計測し、比例ハザード性を満たさない Radiomics 特徴量が実際にどのくらい存在するのかについて調査した。また、比例ハザード性の仮定を吟味する手法を検討し、どのような Radiomics 研究で比例ハザード性の仮定の検証が必要になるのかについて考察した。

## 2. 方 法

### 2.1 実験試料

本研究では、乳がん(ステージⅢ)と膠芽腫を実験の対象にした。乳がんのデータは、The Cancer Imaging Archive の ISPY 1 を用いた[16]。ISPY 1 には、乳がん患者 222 例の MR (Magnetic Resonance) 画像と全生存期間(死亡、打ち切りを含む)が収録されている。このうち、死亡イベントが発生した乳がん(ステージⅢ)患者 22 例の T2 強調脂肪抑制 MR 画像を選択して実験を行った。また、膠芽腫のデータは、The Cancer Imaging Archive の TCGA-GBM を用いた[17]。TCGA-GBM には、262 例の MR 画像と全生存期間が収録されている。このうち、死亡イベントが発生し

た 59 例のフレア画像を選択して実験を行った。この際、死亡イベントが発生した症例のみを選択した理由は、比例ハザード性の仮説検定を行う場合には、打ち切りデータは考慮されず、死亡イベントが発生した症例のみが解析の対象になるからである。

まず、解析の前処理として、乳がんと膠芽腫の MR 画像すべてに対して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持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 0.01% の画素値を求め、その画素値以上の画像の値を 1023 とし、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 0.01% 存在すると仮定し、その数値は実験的に決定した。なお、本研究の実施にあたり、倫理審査委員会の承認を得た。

## 2.2 Radiomics 特徴量の計測

乳がんと膠芽腫の腫瘍領域を手動で抽出した。乳がん 22 症例と膠芽腫 59 症例のすべての 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。この際に、選択したスライス上に複数個の腫瘍が存在する場合は、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であるものを選択した。つぎに、選択した腫瘍領域から 369 項目の Radiomics 特徴量を計測した。Radiomics 特徴量の計測には、一般公開されている MaZda[18-20]を用いた。369 項目の内訳は、形状に関する特徴量が 72 項目、ヒストグラム特徴量 9 項目、テクスチャ特徴量 267 項目、自己回帰モデル 5 項目、解像度に関する特徴量 16 項目である。詳細については MaZda のマニュアルが掲載された Web サイトを参考文献として掲載する[21]。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 ビット、画素間の距離は 1~5、方向は 0 度、45 度、90 度、135 度である。この際、乳がんまたは膠芽腫で、Radiomics 特徴量の値がすべての症例でゼロであったものは削除した。

## 2.3 コックス回帰モデルと比例ハザード性

生存時間データに対する基本的なモデルは、比例ハザードモデルである。このモデルは Cox によって提案されたものであるため、コックス回帰モデルとして知られている[22,23]。コックス回帰モデルでは、 $i$  番目の患者のハザード関数  $h_i(t)$  を次式で表す。

$$h_i(t) = \exp(\beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}) h_0(t) \quad (1)$$

ここで、 $x_{11} \dots x_{ip}$  は Radiomics 特徴量であり、 $\beta_p$  は係数をそれぞれ表す。また、 $h_0(t)$  は基準ハザード関数と呼ばれ、すべての Radiomics 特徴量の値がゼロである患者のハザード関数を表す。ハザード関数は、時点  $t$  における死亡リスクを表すために用いられ、患者が時点  $t$  まで生存したという条件のもとでその時間に死亡する確率である。時間を横軸に死亡する確率を縦軸で表現した場合は、ハザード関数は高さや幅の異なる矩形波になる。生存時間解析では、このハザード関数  $h(t)$  ではなく、生存関数  $S(t)$  が生存時間データを示すグラフ表示に用いられることが多い。生存関数は、生存時間が  $t$  以上となる確率であってハザード関数

から求めることができる。ハザード関数  $h(t)$  の累積ハザード関数を  $H(t)$  とした場合、生存関数は次式で求めることができる。

$$H(t) = \int_0^t h(u) du, \quad S(t) = \exp\{-H(t)\} \quad (2)$$

さて、コックス回帰モデルを用いるときの不可欠な仮定は、比例ハザード性である。ここでは簡単のため、1 変量のコックス回帰モデルを考える。(1) 式のハザード関数は

$$h(t, x, \beta) = \exp(\beta x) h_0(t) \quad (3)$$

と表現できる。ここで、 $t$  は時間、 $x$  は Radiomics 特徴量、 $\beta$  は Radiomics 特徴量の係数であった。このハザード関数の対数を  $g(t, x, \beta) = \ln[h(t, x, \beta)]$  と定義すると、

$$g(t, x, \beta) = \ln[h_0(t)] + \beta x \quad (4)$$

となる。このとき、Radiomics 特徴量が  $c$  変化する 2 群を考える。対数ハザード関数が、 $a = x + c$  から  $b = x$  変化した場合は、

$$g(t, x + c, \beta) - g(t, x, \beta) = (x + c)\beta - x\beta = c\beta \quad (5)$$

となり、基準ハザード関数  $h_0(t)$  と時間の変数  $t$  がなくなる。つまり、2 群の対数ハザード関数のグラフは、基準ハザード関数の複雑さに関わらず、すべての時間をつうじて等距離に位置することを示している。この仮定を比例ハザード性と呼ぶ。このとき、(5) 式を指数変換することによって得る比率をハザード比と呼ぶ。

$$\exp[g(t, x + c, \beta) - g(t, x, \beta)] = e^{c\beta} \quad (6)$$

ハザード関数は(2)式を用いて生存関数に変換できる。Fig.1 は、Radiomics 特徴量が  $c$  変化した場合の 2 群の生存関数をシミュレーションした結果である。上図は、検査時における Radiomics 特徴量とその患者の生存時間の関係を示す。円の大きさは頻度であり、同じ生存時間であった患者の Radiomics 特徴量の値が同じであることを表す。上述したように、Radiomics 特徴量の差はハザード比を表す。また、下図は、上図の値を入力としたときの Kaplan-Meier 法による生存関数の推定の結果である。Fig.1(a) は、比例ハザード性が成り立つ場合、Fig.1(b),(c) は比例ハザード性が成り立たない場合の例である。Fig.1(a) に示すように、生存率の高い初期では 2 群の差は小さく、時間が進むとともに差の絶対値が大きくなる。生存関数は、指数分布を前提にしているため、視覚的には少しずつ生存率の差が広がるように見える。これが比例ハザード性の特徴である。この例に見られるように、比例ハザード性とは、どの時点でも(6)式で定義されるハザード比(Hazard Ratio, HR)が一定であることを意味している。また、Fig.1(b)や Fig.1(c)のように、2 群の生存関数が近づいたり、交わったりする場合は、比例ハザード性を満たしていないことを意味する。Fig.1(b)や Fig.1(c)の Radiomics 特徴量を見ると、患者の生存時間に対して偏りがあることが分かる。

## 2.4 Radiomics 特徴量の比例ハザード性の仮定の評価

コックス回帰モデルの前提は、ハザード比が時間によらず一定である比例ハザード性である。したがって、Radiomics 研究でコックス回帰モデルを採用する場合は、

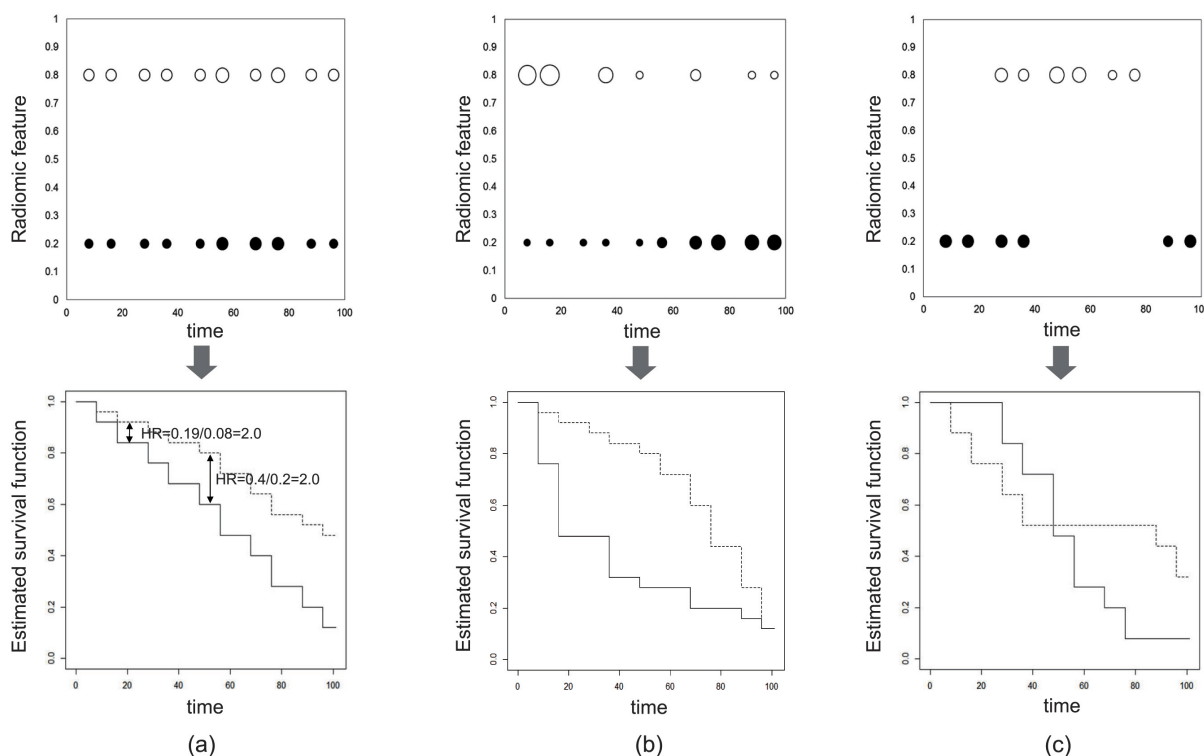


Fig.1 Explanatory diagrams of proportional hazard assumption.

比例ハザード性の仮定を吟味する必要がある。しかし、Radiomics 特徴量のひとつずつに対して、前節で述べた生存関数を作成し視覚評価することは現実的ではない。もし比例ハザード性に関する仮説検定を行うことができれば、比例ハザード性を満たさない Radiomics 特徴量を網羅的に探索することが可能である。

Grambsch and Therneau は、比例ハザード性の仮定を評価するために、つぎの代替モデルを提案した[24]。

$$\beta_j(t) = \beta_j + \gamma_j g_j(t) \quad (7)$$

ここで、 $\beta_j$  は  $j$  番目の Radiomics 特徴量のコックス回帰モデルの係数、 $\gamma_j$  はパラメータ、 $g_j(t)$  は既知の時間関数であり、 $g(t) = t$ 、 $g(t) = \ln(t)$ 、 $g(t) = \hat{S}_{KM}(t)$  が一般的に採用される。なお、 $\hat{S}_{KM}$  は生存関数の Kaplan-Meier 推定量を表す。このモデルは、Radiomics 特徴量  $x_j$  の影響が追跡期間中に変化することを考慮したものであり、Radiomics 特徴量  $x_j$  そのものの変化ではなく係数  $\beta_j$  の時間変化に着目したものであることに注意が必要である。Grambsch and Therneau は、関数  $g(t)$  を与えたとき、 $\gamma_j$  の一般化最小二乗推定量と、 $\gamma_j$  がゼロに等しいことを帰無仮説 ( $H_0: \gamma_j = 0$ ) にしたスコア検定を導出した[24]。もし、この検定結果の有意確率が小さい(例えば、 $p < 0.05$ )ならば、その Radiomics 特徴量は比例ハザード性を満たさないということになる。この手法の利点は、多くの統計ソフトウェアで実行できる点である。Fig.2 に R を用いたコード例を示す。このコードは説明のために簡略化したものであるが、このように少ない記述で Radiomics 特徴量のスコア検定が実行可能である。

さらに、Grambsch and Therneau は、(7)式のもので、時点  $t$  における  $j$  番目の Radiomics 特徴量に対する近似スケール化 Schoenfeld 残差の期待値がつぎの式で近似できることを示した[24]。

```
# read input data
Data <- read.csv("InputData.csv", header=T, sep=',')
# make survival time object
Data.surv <- Surv(Data$days, Data$status)
# make Cox proportional hazard model
Data.cox <- coxph(Data.surv~RadiomicFeature)
# test of proportional hazard assumption
(cox.zph(Data.cox, transform="km"))
```

Fig.2 Simplified R program for the test of proportional hazard assumption.

$$E[r_j^*] \cong \gamma_j g_j(t) \quad (8)$$

この式は、スケール化 Schoenfeld 残差の散布図が横軸の時間に対して水平な直線を中心に分布すれば、 $\gamma_j = 0$  となるため、スケール化 Schoenfeld 残差を上記のスコア検定の結果の視覚評価に利用できることを意味している。ここで、一般的な回帰モデルで用いられる残差は、実際の観測値とモデルの予測値との差を表すが、Schoenfeld 残差はこのような残差ではなく、コックス回帰モデルを当てはめた各説明変数に対する残差であることに注意が必要である[22,23]。

本研究では、(1)比例ハザード性に対するスコア検定をすべての Radiomics 特徴量に適用し、比例ハザード性を満たさない Radiomics 特徴量の抽出とその存在比率に関して実験を行った。また、(2)比例ハザード性を満たさない Radiomics 特徴量を視覚評価するため、スケール化 Schoenfeld 残差の散布図を求め、水平な直線を中心に分布していないことを確かめた。

### 3. 実験結果

Fig.3 に、乳がん及び膠芽腫から計測した Radiomics 特徴量の比例ハザード性に関する仮説検定の結果を示す。縦

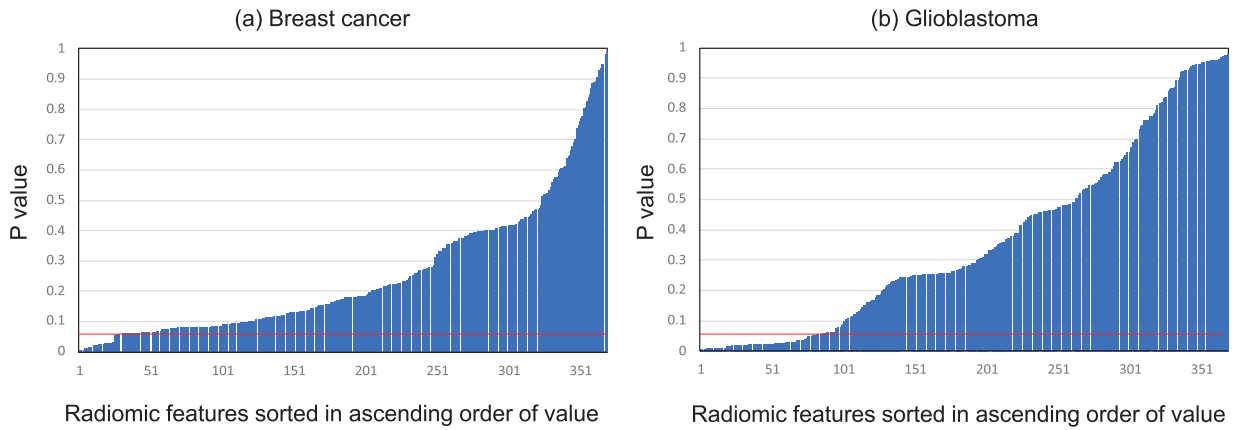


Fig.3 Distribution of  $p$  value of the radiomic features in test of proportional hazard assumption.

軸は各 Radiomics 特徴量の有意確率、横軸は有意確率が小さい順に並び替えた Radiomics 特徴量の番号を示す。有意水準を  $p = 0.05$  (赤線) とした場合、乳がんでは 6.5% (24/369)、膠芽腫では 21.4% (79/369) の Radiomics 特徴量が比例ハザード性を満たさない結果になった。Table 1 に、比例ハザード性を満たさない Radiomics 特徴量の内訳を示す。乳がんでは、形状に関する特徴量が 19 個、ヒストグラムに関する特徴量が 1 個、テクスチャに関する特徴量が 4 個であった。膠芽腫では、79 個のすべてがテクスチャに関する特徴量であった。

Table 1 Percentage of the radiomic features that do not satisfy proportional hazard assumption.

Type of radiomic features	Breast cancer	Glioblastoma
Shape (72)	19	0
Histogram (9)	1	0
Texture (267)	4	79
Autoregression (5)	0	0
Wavelet (16)	0	0
Percentage (Sum)	6.5% (24/369)	21.4% (79/369)

Fig.4 に、(a)乳がん及び(c)膠芽腫の比例ハザード性を満たさない Radiomics 特徴量、(b)乳がん及び(d)膠芽腫の比例ハザード性を満たす Radiomics 特徴量のスケール化 Schoenfeld 残差の例をそれぞれ示す。GeoW14 は、GeoF/GeoSmax<sup>3</sup> によって定義される形状特徴量である。ここで、GeoF は病変の面積であり、GeoSmax は病変の最大径を表す[21]。S(5,5) Entropy は、濃度共起行列から生成されるテクスチャ特徴量である。S(5,5) は濃度共起行列を生成する際の距離と方向のパラメータである。S(0,2) Correlation は濃度共起行列のテクスチャ特徴量であり、GeoW3 は GeoU1<sup>2</sup>/GeoFt によって定義される形状特徴量である。ここで、GeoU1 及び GeoFt は病変の周囲と面積に関する特徴量である[21]。図の曲線は、4 次のスプライン平滑化曲線を表す。比例ハザード性を満たす場合には、この曲線は水平な直線になるが、図の上段に示すように、時間に伴う明らかな変化パターンが見られる場合には、比例ハザード性を満たしていないことが視覚的に評価できる。

#### 4. 考察

Fig.1 より、Radiomics 特徴量と生存時間の関係が時間軸に沿って変化が激しい場合には、比例ハザード性を満たさない可能性が高くなると考察される。Fig.3 の実験結果から、膠芽腫は、乳がん(ステージⅢ)と比較して、比例ハザード性を満たさない Radiomics 特徴量の割合が多かった。こ

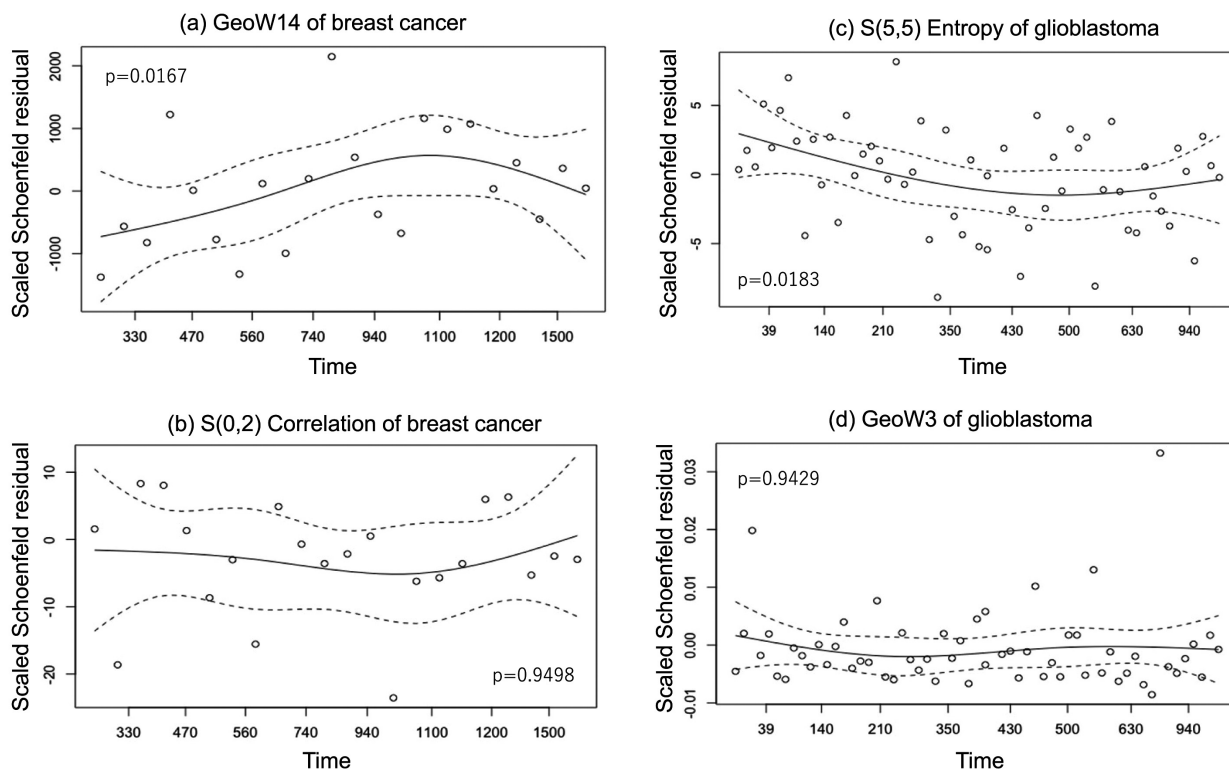
の結果は、症例数が多くなると統計的有意差が確認されやすくなることに関係している可能性がある。しかし、膠芽腫は、最も悪性度の高い脳腫瘍であって、手術・放射線治療・化学療法による集学治療を施しても生存期間の中央値が 15 ヶ月に満たない予後不良の疾患である。膠芽腫のように、腫瘍の表現型が短い時間に大きく変化する場合には、Radiomics 特徴量を用いて比例ハザードモデルを構築する際に注意が必要であると考えられる。さらに、Table 1 の結果は、乳がんと膠芽腫で比例ハザード性を満たさない Radiomics 特徴量の種類が異なることを示唆している。乳がんはマンモグラフィのカテゴリ分類に見られるように、形状が歪になれば悪性度が高くなり予後不良になる。このように、Radiomics 特徴量と生存時間の関係が時間軸に沿って変化する場合には、その Radiomics 特徴量を比例ハザードモデルに採用する際に注意が必要である。また、膠芽腫は、乳がんと比較して形状特徴は大きく変化しないが、腫瘍内不均一性が悪性度に関係しており、テクスチャ特徴量が時間軸に沿って大きく変化するため、テクスチャ特徴量が比例ハザード性を満たさない割合が高くなったと考察される。

また、近年、腫瘍の細胞分子生物学的な情報を用いた分子標的薬が多く開発されている。もし、分子標的薬が奏効する腫瘍であれば生存期間が長くなり、そうでなければ短くなると予想される。Radiomics による予後予測は、現在の画像から将来の状態を予測するものであるため、現在の画像に分子標的薬が奏効する腫瘍としない腫瘍を区別する情報が含まれていない場合には、腫瘍の表現型と生存時間の関係性が複雑になり、結果として比例ハザード性の仮定が成り立たなくなると考えられる。したがって、このような Radiomics 研究に、比例ハザードモデルを用いる際にも注意が必要である。

本研究のリミテーションは、理論展開や結果の解釈を簡便にするために、単変量の Radiomics 特徴量に限定して実験を行ったことである。しかしながら、実際のモデル化には複数の Radiomics 特徴量を用いたモデル化が一般的であるため、今後の検討が必要である。一方で、本論文で採用した比例ハザード性の仮説検定法やスケール化 Schoenfeld 残差を用いた可視化は、多変量データに対しても容易に拡張可能であるため、多変量の Radiomics 特徴量を用いたコックス回帰モデルの比例ハザード性の評価に用いることも可能である。

#### 5. 結語

Radiomics 特徴量の比例ハザード性の仮定を検証するた



**Fig.4** Examples of scaled Schoenfeld residual of radiomic features. The upper row shows examples that do not satisfy proportional hazard assumption. The lower row shows examples of satisfying proportional hazard assumption.

めに、(1)スコア検定、(2)Schoenfeld 残差を用いた視覚評価法について述べた。また、腫瘍の表現型が短い時間で変化する場合には Radiomics 特徴量が比例ハザード性を満たさない可能性が高いことも示した。よって、このような Radiomics 研究において、Radiomics 特徴量を用いて生存時間や再発の推定を行う場合に、作成したモデルの比例ハザード性の仮定を吟味することが必要であると考えられる。

#### 参考文献

[1] PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, 最終アクセス日: 2020年9月27日。  
 [2] Carvalho S, Leijenaar RTH, Troost EGC, et al.: 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET)-Radiomics of metastatic lymph nodes and primary tumor in non-small cell lung cancer (NSCLC) - A prospective externally validated study, PLoS One, 13(3): e0192859, 2018.  
 [3] Ji GW, Zhu FP, Xu Q, et al.: Radiomic features at contrast-enhanced CT predict recurrence in early stage hepatocellular carcinoma: A multi-institutional study, Radiology, 294(3): 568-579, 2020.  
 [4] Cromb  A, Le Loarer F, Sitbon M, et al.: Can radiomics improve the prediction of metastatic relapse of myxoid/round cell liposarcomas?, Eur Radiol., 30(5): 2413-2424, 2020.  
 [5] Cheng NM, Hsieh CE, Fang YD, et al.: Development and validation of a prognostic model incorporating [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT radiomics for patients with minor salivary gland carcinoma, EJNMMI Res., 10(1): 74, 2020.  
 [6] Li H, Boimel P, Janopaul-Naylor J, et al.: Deep convolutional neural networks for imaging data based survival analysis of rectal cancer, Proc IEEE Int Symp

Biomed Imaging, 846-849, 2019.  
 [7] Drukker K, Li H, Antropova N, et al.: Most-enhancing tumor volume by MRI radiomics predicts recurrence-free survival “early on” in neoadjuvant treatment of breast cancer, Cancer Imaging, 18(1): 12, 2018.  
 [8] Kim S, Kim MJ, Kim EK, et al.: MRI radiomic features: association with disease-free survival in patients with triple-negative breast cancer, Sci Rep, 10(1): 3750, 2020.  
 [9] Tan Y, Mu W, Wang XC, et al.: Improving survival prediction of high-grade glioma via machine learning techniques based on MRI radiomic, genetic and clinical risk factors, Eur J Radiol, 120: 108609, 2019.  
 [10] Zhou H, Valli eres M, Bai HX, et al.: MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas, Neuro Oncol, 19(6): 862-870, 2017.  
 [11] Chen X, Fang M, Dong D, et al.: Development and validation of a MRI-based radiomics prognostic classifier in patients with primary glioblastoma multiforme, Acad Radiol, 26(10): 1292-1300, 2019.  
 [12] Peeken JC, Hesse J, Haller B, et al.: Semantic imaging features predict disease progression and survival in glioblastoma multiforme patients, Strahlenther Onkol, 194(6): 580-590, 2018.  
 [13] Sun K, Liu Z, Li Y, et al.: Radiomics analysis of postoperative epilepsy seizures in low-grade gliomas using preoperative MR images, Front Oncol, 10: 1096, 2020.  
 [14] Park CJ, Han K, Kim H, et al.: Radiomics risk score may be a potential imaging biomarker for predicting survival in isocitrate dehydrogenase wild-type lower-grade gliomas, Eur Radiol, Aug 1, Online ahead of print, 2020.  
 [15] Zhang X, Liu S, Zhao X, et al.: Magnetic resonance imaging-based radiomic features for extrapolating

- infiltration levels of immune cells in lower-grade gliomas, *Strahlenther Onkol*, 196(10) : 913-921, 2020.
- [16] ISPY 1, [https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/ISPY 1](https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/ISPY+1), 最終アクセス日 : 2020 年 9 月 27 日.
- [17] TCGA - BGM, <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/TCGA-GBM>, 最終アクセス日 : 2020 年 9 月 27 日.
- [18] MaZda, <http://eletel.eu/mazda>, 最終アクセス日 : 2020 年 9 月 27 日.
- [19] Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, et al. : MaZda -a software package for image texture analysis, *Comput Methods Programs Biomed*, 94(1), 66-76, 2009.
- [20] 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.
- [21] MaZda, <http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/download/FeaturerList.pdf>, 最終アクセス日 : 2020 年 11 月 1 日.
- [22] Collet D : *Modelling survival data in medical research*, Chapman & Hall/CRC, 2003.
- [23] Hosmer D, Lemeshow S, May S, et al. : *Applied survival analysis*, John Wiley & Sons, Inc., 2008.
- [24] Grambsch PM, Therneau TM : Proportional hazards tests in diagnostic based on weighted residuals, *Biometrika*, 81 : 515-526, 1994.