

Radiomics による肺がん患者の再発リスクの予測 — パターン認識アプローチの適用限界 —

吉岡 拓弥[†]・内山 良一^{††}

[†]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

^{††}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：2019年12月4日，採択日：2020年2月25日)

Prediction of Recurrence Risk of Patients with Lung Cancer Based on Radiomics : Pitfall of Pattern Recognition Approach

Takuya YOSHIOKA[†] and Yoshikazu UCHIYAMA^{††}

[†]Graduate School of Health Sciences, Kumamoto University, 4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku,
Kumamoto, Kumamoto 862-0976, Japan

^{††}Department of Medical Image Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University,
4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto, Kumamoto 862-0976, Japan

(Received on December 4, 2019. In final form on February 25, 2020.)

Abstract : A cancer treatment plan has been determined based on TNM classification by considering patient's age and medical history. However, the ability to predict recurrence risk would be contributed for the selection of an appropriate treatment and follow-up plan. The purpose of this study is to develop a method for the prediction of recurrence risk of patients with lung cancer by using pattern recognition. The public database NSCLC-Radiogenomics was used in this study. Sixty one patients (24 recurrences and 37 no recurrences) selected from the public database, and their pretreatment CT images were obtained. First, we selected one slice from the largest tumor area and segmented the tumor region manually. We subsequently determined 367 radiomic features. Seven radiomic features were selected by using least absolute shrinkage and selection operator (Lasso). Linear discriminant analysis (LDA) and support vector machine (SVM) with 7 radiomic features were employed for the estimation of recurrence risk. The experimental result showed that the area under the curve (AUC) values were 0.79 with LDA and 0.91 with SVM, respectively. Our scheme can predict the recurrence risk of lung cancers by using non-invasive image examination. However, we found that pattern recognition was not practical for the prediction problems containing censored time.

Keywords : Radiomics, Lung cancer, Recurrence risk, Pattern recognition

1. 緒言

病院内に蓄積されたビッグデータを利活用し，診断の正確度や生産性の向上を目指した研究にコンピュータ支援診断(CAD)に関する研究がある[1-5]。CADに関する研究では，病変の検出を支援する研究や良悪性を鑑別する研究が行われており，深層学習を用いて精度を向上する研究が盛んである。一方，Radiomicsに関する研究も始められている[6-11]。Radiomicsとは，画像(Radio)と遺伝子やタンパク質などのオミックス(omics)を組合せた造語である。病変を発見した後の医療のプロセスを支援する研究として，がんの遺伝的性質に基づくサブタイプ分類[12-14]，生存時間の推定[15]，再発・転移の予測[16-19]，放射線治療効果の予測[20]などに関する研究が行われている。医療は，病変の存在診断，鑑別診断，治療の順で行われるから，CADは医療の前半を，Radiomicsは医療の後半を支援するAIシステムに関する研究として分類・整理できる。

肺がんは，5年生存率が40.6%の予後不良のがんである[21]。肺がん患者の再発率は，ステージIの場合でも30~40%であるから[22]，再発の可能性が高い患者群に対して術後の化学療法を加療するなどの適切な処置を施すことができれば，生存率を高めることができる可能性がある。したがって，肺がんの再発を予測する手法の開発の意義は

大きい。再発の予測法は，2つのアプローチに大別される。1つ目は，再発までの時間を死亡までの時間の代わりに入力変数とすることで生存時間解析の問題として取り扱う方法。2つ目は，例えば，1年後などの時間を固定した場合に，1年後に再発した症例と再発しない症例の2群を区別して予測するパターン認識の問題として取り扱う方法である。生存時間解析を用いるアプローチでは，病変から得たRadiomics特徴量をコックス回帰モデルに入力変数として用いることで再発リスクを推定する。このコックス回帰モデルを用いる際に注意すべき点は，比例ハザード性である。比例ハザード性とは，入力変数の値の大小が生存時間と関連があり，その関係性は時間に依存しないというモデルの仮定である[23,24]。ところが，Radiomics特徴量は，病変の形状や濃度変化など病変の活動と関係した特徴量であるため，Radiomics特徴量の多くが時間とともに変化する。よって，Radiomics研究において，コックス回帰モデルを用いることはモデルの仮定と適合しない場合が多い。一方，パターン認識によるアプローチでは，比例ハザード性のような仮定は存在しない。また，説明変数と目的変数の関係を分析することで，病変の表現型と再発の関係を明らかにすることもできる。しかしながら，再発の予測では，打ち切りの問題[23]の影響を受けるため，パターン認識が再発時間データの解析に適さない点も多く，我々が知る限り再

発の予測にパターン認識が応用された例はない。したがって、Radiomics 研究における予測問題にパターン認識を適用する際の問題点を知ることも重要であると考えられる。そこで本研究では、再発リスクの予測にパターン認識を用いる方法を採用した場合の利点と欠点について論じる。

2. 実験試料

本実験では、The Cancer Imaging Archive[25]の NSCLC-Radiogenomics を用いた。NSCLC-Radiogenomics には、非小細胞肺癌患者 211 例が収録されている。このうち、本研究では、観察期間が 5 年以上で再発がない 37 例を再発なし群とし、1 年以内に再発が確認された 24 例を再発あり群として選択して実験に用いた。実験対象の選択で設定した時間は、打ち切りの影響を極力少なくするためであるが、詳細については考察で述べる。再発なし群は、男性 28 名、女性 9 名、年齢は 46~87 歳、腫瘍の実効直径は 1.1~8.8 cm(中央値 2.0 cm)、観察期間は 1853~3388 日(中央値 2084 日)である。再発あり群は、男性 19 名、女性 5 名、年齢は 43~86 歳、腫瘍の実効直径は 1.1~5.9 cm(中央値 2.5 cm)、再発までの期間は 34~341 日(中央値 208 日)、再発の種類は、局所再発 1 例、領域再発 3 例、遠隔再発 20 例である。これら合計 61 例の治療前 CT 画像を取得して実験に用いた。CT 画像のマトリクスサイズは 512×512、ピクセルサイズは(0.6~1.0)mm、スライス厚は(0.625~3.0)cm である。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。

3. 方法

本手法の概要を Fig.1 に示す。CT 画像から腫瘍領域を抽出し、腫瘍に関する Radiomics 特徴量を計測する。Lasso によって選択された Radiomics 特徴量を識別器に入力することによって、1 年以内の再発リスクを推定した結果を出力する。これにより、再発リスクに関する潜在的悪性度が高い肺癌患者を層別化する。各手法の詳細について以下に述べる。

3.1 腫瘍領域のマーキング

まず、非小細胞肺癌の CT 画像から腫瘍が最も大きく描出されている画像を 1 枚選択した。次に、腫瘍領域は、

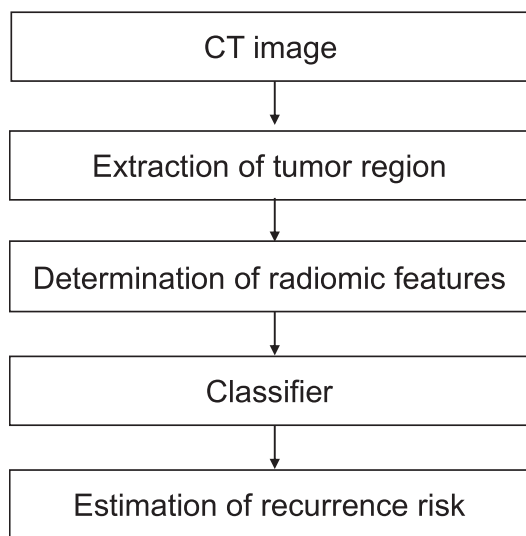
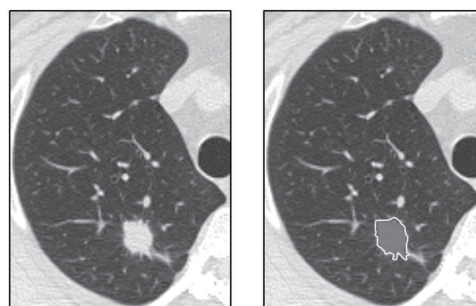


Fig.1 Overall scheme for estimating the recurrence risk of patient with lung cancer.

著者の 1 人(診療放射線技師 2 年目)が手動でマーキングをし、その結果を共著者が確認、必要であれば修正を行った。Fig.2 に腫瘍領域をマーキングした結果を示す。図に示すように、腫瘍領域のマーキングは、スピキュラなどの腫瘍の形状特徴が正確に計算できるように行った。



(a) Original image (b) Segmented tumor

Fig.2 An example of manually segmented tumor region.

3.2 Radiomics 特徴量の決定

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[26-28]を用いて 367 個取得した。367 個の内訳は、大きさ 1 個、形状 73 個、ヒストグラム特徴量 9 個、テクスチャ特徴量 272 個、解像度に関する特徴量 12 個である。Radiomics 特徴量を取得する際のパラメータは、MaZda のデフォルト値を用いた。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。

実験に用いた患者が 61 例であるのに対し、計測された Radiomics 特徴量は 367 個であるため、再発リスクの予測に有用な Radiomics 特徴量を選択して次元数を削減する必要があった。本研究では、次式の Lasso[29]を用いて有効な Radiomics 特徴量を選択した。

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

ここで、 y_i は i 番目の患者の再発の有無、 x_j は Radiomics 特徴量の値、 β_0 は定数項、 $\lambda \geq 0$ は縮小の度合いを制御するパラメータ、 p は Radiomics 特徴量の総数を表す。パラメータ β_j は、(1)式の 2 次計画問題を解くことで得られる。本実験では、 β_j がゼロでない Radiomics 特徴量が 10 個になるように λ を設定した。この際に、すべての患者データから Radiomics 特徴量を抽出して式に当てはめ、10 個の Radiomics 特徴量を選択する操作を 1 回のみ行い、Radiomics 特徴量を決定した。

3.3 再発の予測

前節で選択した Radiomics 特徴量を入力とした識別器によって、再発の有無を判別した。本研究では識別器として、①線形判別分析(Linear Discriminant Analysis: LDA)[30,31]、②サポートベクタマシン(Support Vector Machine: SVM)[31,32]をそれぞれ適用した。識別器の学習と評価には、Leave-one-out 法[30,31]を用いた。また、識別性能の評価は、シカゴ大学で開発された LABROC 5 アルゴリズムによる ROC(receiver operating characteristic)解析[33]によって行い、AUC(ROC 曲線以下の面積)値を評価指標として用いた。

LDA は、Radiomics 特徴量の値を入力変数とする特徴量空間において、再発ありと再発なしの各群の分散を同じであると仮定したとき、再発ありと再発なしの2群を最もうまく判別する境界線(超平面)を見つける手法であり、超平面は次式で定義される。

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0 \quad (2)$$

ここで、 z は判別得点、 x_i は Radiomics 特徴量の値、 a_i は重み係数、 a_0 は定数項である。すべての Radiomics 特徴量を平均 0、分散 1 となるように正規化した場合には、重み係数は各 Radiomics 特徴量の予測への寄与の度合いを表す。よって、重み係数の絶対値を比較することで、予測に大きく寄与している Radiomics 特徴量を把握することができる。

SVM は、カーネルトリックと呼ばれる方法を適用することで、LDA によって生成される超平面よりも複雑な境界面が生成できることが特長のひとつである。Radiomics 特徴量の値によって構成される特徴量空間では、再発ありと再発なしのデータの分布は、単純な境界面で分離できないのが一般的であると考えられるから、複雑な境界面を生成できる SVM の方が、LDA と比較して判別性能の向上が期待できる。また、LDA を適用する際の別の問題として「はずれ点」がある。特異的な腫瘍がデータに含まれる場合には、そのデータの再発の有無の方に、識別境界面がシフトする問題が起こる。SVM は、このようなはずれ点をソフトマージンと呼ぶ方法で取り除くことができる特長も持つ。

4. 実験結果

Lasso により選択された 10 個の Radiomics 特徴量、及び各 Radiomics 特徴量の意味を Table 1 に示す。選択された 10 個の Radiomics 特徴量には、形状特徴量(Geometry)が 5 個、ヒストグラム特徴量(Histogram)が 2 個、テクスチャ特徴量(Texture)が 3 個、解像度に関する特徴量(Resolution)が 1 個含まれていた。

Fig.3 に Lasso によって選択された Radiomics 特徴量を入力とした LDA の結果を示す。Lasso により選択される特徴量の数は、(1)式に示す縮小度パラメータ λ の値によって変化する。実験では、 λ の値を変化させ、選択される Radiomics 特徴量の数を 1 個から 10 個まで増やして

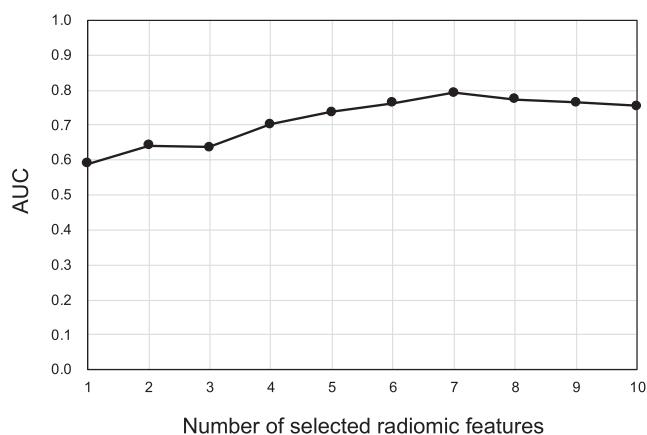


Fig.3 Relationship between the number of radiomic features and AUC when we employed with LDA.

LDA の入力変数とした。Table 1 に示す Radiomics 特徴量のうち、7 個目までの Radiomics 特徴量を入力変数としたときの予測精度が最も高く、AUC は 0.79 であった。次に、LDA の結果が最も良かった 7 個の Radiomics 特徴量を入力とした SVM を適用した。ガウシアンカーネルを採用し、シグマの値を 1 から 10 まで、ソフトマージンの値を 0.001 から 0.1 まで変化させた。シグマの値が 3 でソフトマージンの値が 0.003 の時の予測性能が最も高く、AUC が 0.91 であった。Fig.4 に、LDA と SVM の ROC 曲線を示す。Fig.5 に、CT 画像と再発の予測結果の出力例を示す。

5. 考察

LDA を用いると Lasso によって選択された Radiomics 特徴量と再発の有無の関係性を知ることができる。Fig.6 は、正規化した Radiomics 特徴量を LDA に入力した場合の LDA の係数の大きさを表したものである。LDA の係数の絶対値が大きい Radiomics 特徴量は、再発の有無の判別に大きく寄与したものである。Fig.6 に、LDA の係数の絶対値が大きい 2 つの Radiomics 特徴量の散布図も示す。図から、2 つの Radiomics 特徴量では、再発の有無を明確に分離することは困難であることが分かる。Fig.7 に、7 個の Radiomics 特徴量を入力とした LDA と SVM の再発の有無の出力値をそれぞれ示す。この図から、LDA では再発の

Table 1 Ten radiomic features selected by Lasso.

	Feature	Category	Description
#1	GeoM2x	Geometry	Horizontal second order moment of inertia
#2	GrNonZeros	Texture	Percentage of pixels with non-zero gradient
#3	GeoLsz	Geometry	Skeleton length
#4	GeoAox	Geometry	Oriental angle
#5	GeoY	Geometry	Vertical coordinate of gravity center
#6	GeoM2xy	Geometry	Second order moment of inertia
#7	WavEnHH_s-3	Resolution	Wavelet energy (frequency band: HH, scale: 3 rd (of 5 th))
#8	S(5,5)AngScMom	Texture	Angular second moment of co-occurrence matrix (S(5,5) is the between-pixels distance)
#9	S(0,5)Correlat	Texture	Correlation of co-occurrence matrix (S(0,5) is the between-pixels distance)
#10	Perc.90	Histogram	90% percentile

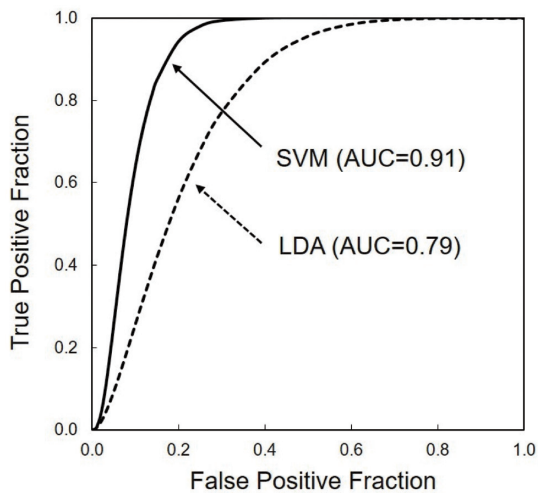


Fig.4 ROC curves for distinguishing between recurrence and no recurrence when we employed with LDA and SVM, respectively.

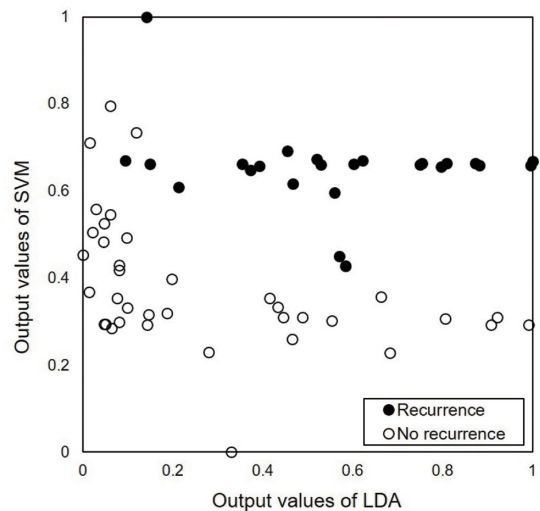


Fig.7 Relationship between output values of LDA and output values of SVM.

有無の判別が困難であった患者が、SVMを用いることによって判別可能になることが分かる。本研究では、leave-one-out法を用いて学習とテストを行っているため、非線形性の強い識別境界を形成するSVMでは過学習を起こしている可能性がある。しかし、Fig.7の結果は、7次元のRadiomics特徴量空間において、再発の有無のクラスが超平面によって判別できるといった単純な関係性ではないものの、異なる位置に分布する傾向があることを示していると判断できる。以上の考察から、(1)肺がんの再発の有無を明確に区別するRadiomics特徴量は存在せず、Radiomics特徴量を画像バイオマーカーとして利用することは困難で

あること、(2)複数のRadiomics特徴量を統合分析すれば、再発の有無を判別することが可能であるため、治療前のCT画像の病変の表現型には再発の有無を区別する情報が含まれていることが明らかになった。このように、画像の表現型と再発の有無の関係を詳細に分析できる点が、パターン認識のアプローチによる利点である。

一方、パターン認識のアプローチによる欠点は、打ち切りの問題の影響を受けることである。例えば、手術の5年後に時間を固定して再発の有無を判別する場合、1年後に再発した患者も3年後に再発した患者も同様に再発した患者群として分類される。このように、横軸を時間で表現し

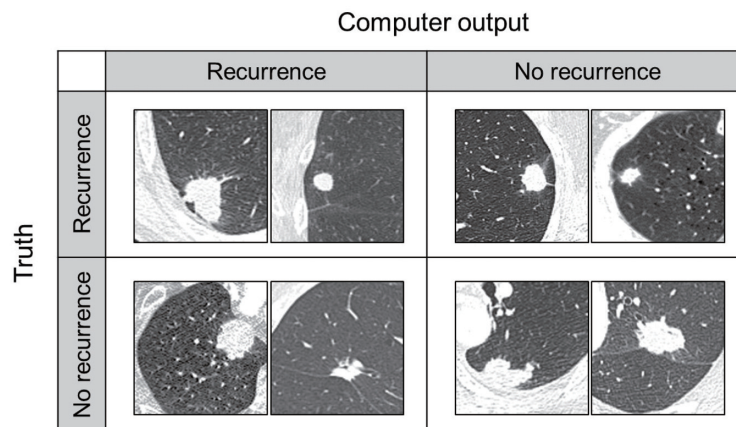


Fig.5 Examples of CT image in the experimental results for predicting recurrence risk.

Radiomic Features	Coefficients
GeoM2x	0.225
GrNonZeros	-0.710
GeoLsz	-0.032
GeoAox	-0.591
GeoY	-0.514
GeoM2xy	0.590
WavEnHH_s-3	0.467

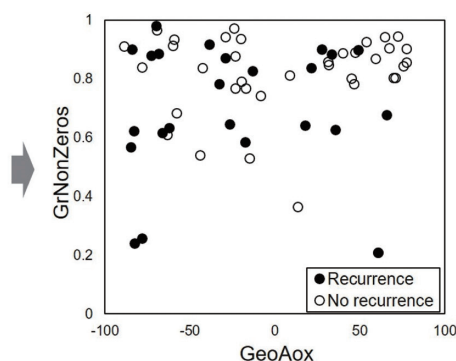


Fig.6 The weights of normalized linear discriminant function, and the scatter plot of radiomic features having top two absolute value.

た場合、ある時点より短い時間で再発した患者群を同じ患者群とみなす問題を左側打ち切りの問題と呼ぶ[23,24]。他方、患者が経過観察の検査を受けた後に再発する場合や、転居などのために追跡不能となる場合など再発イベントそのものが観測できないとき右側打ち切りを受けていると表現する[23,24]。本研究では、この左側打ち切りの影響を少なくするために1年以内に再発した患者を再発群として選択し、右側打ち切りの影響を少なくするために5年以上再発が無かった患者を再発なし群として選択した。CAD研究では、ある時点 t の画像を入力し、その時点の患者の状態 x_t (病変の存在や良悪性など)を出力するパターン認識技術が多く用いられてきた。Radiomics研究における予測問題では、ある時点 t の画像を入力することは同じであり、将来の状態 x_{t+1} を出力する点が異なるだけであるから、パターン認識技術が適用できるはずである。ところが、例えば1年後の再発 x_{t+1} 、2年後の再発 x_{t+2} を予測するシステムを学習するには、1年以内に再発した症例、1年から2年の間で再発した症例を収集する必要性が生じるなどの問題が発生するため、実用化を行う際の障害となる。このように時間データ解析に特有の打ち切りの問題の影響を受けるため、パターン認識によるアプローチはRadiomics研究における予測問題には適さない欠点がある。

肺がんのステージIの治療は、切除可能な場合は手術、あるいは手術と術後化学療法が行われる[34]。術後化学療法を適用するかは、医師の主観的判断によって決定される。Radiomicsによって、再発リスクが高い患者を層別化し、術後化学療法の追加に関する客観的な判断材料を医師に提供できれば、再発率の低減と5年生存率の向上に繋がる可能性がある。このようにRadiomicsは、医療の後半を支援するAIシステムとしての実用化が期待できるが、パターン認識のアプローチでは打ち切りの問題の影響を受けるために実用的でないことが明らかになった。本研究のリミテーションは、実験対象が61例と少ないことである。そのため、特に、LassoによるRadiomics特徴量の選択においては、交差検証を行わず、すべてのデータを用いてRadiomics特徴量を決定したことから、実験データに依存したRadiomics特徴量が選択されている可能性がある。今後は、より多くの患者で実験の再現性の検証が必要である。

6. 結 語

本研究では、時間を固定することによって、1年後の再発リスクの予測をパターン認識の問題として扱うアプローチを提案した。再発リスクを予測できれば、高リスク患者に対して、術後の化学療法を加療することができるため、Precision Medicineの支援に貢献することが期待できる。しかし、パターン認識のアプローチは打ち切りの影響を受けるため、予測問題には適さない欠点も明らかになった。

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。

文 献

[1] Doi K: Computer aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential, *Comput Med Imaging Graph.*, 31(4-5), 198-211, 2007.
 [2] Doi K: Overview on research and development of

computer-aided diagnostic schemes, *Semin Ultrasound CT MR.*, 25(5), 404-410, 2004.
 [3] Giger ML: Computerized analysis of images in the detection and diagnosis of breast cancer, *Semin Ultrasound CT MR.*, 25(5), 411-418, 2004.
 [4] Giger ML, Karssemeijer N, Schnabel JA: Breast image analysis for risk assessment, detection, diagnosis, and treatment of cancer, *Annu Rev Biomed Eng.*, 15, 327-357, 2013.
 [5] Li Q, Nishikawa RM: Computer-aided detection and diagnosis in medical imaging, CRC Press, Florida, 2015.
 [6] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al.: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach, *Nat Commun.*, 5, 4006, 2014.
 [7] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H: Radiomics: images are more than pictures, they are data, *Radiology*, 278(2), 563-577, 2016.
 [8] Mazurowski MA, Radiogenomics: what it is and why it is important, *J Am Coll Radiol.*, 12(8), 862-866, 2015.
 [9] Thawani R, McLane M, Beig N, et al.: Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician, *Lung Cancer.*, 115, 34-41, 2018.
 [10] Shi L, He Y, Yuan Z, et al.: Radiomics for response and outcome assessment for non-small cell lung cancer, *Technol Cancer Res Treat.*, 17, 1-14, 2018.
 [11] C.Kai, Y.Uchiyama, J.Shiraiishi, et al.: Computer-aided diagnosis with radiogenomics: Analysis of the relationship between genotype and morphological changes of the brain magnetic resonance images, *Radiol Phys Technol.*, 11(3), 265-273, 2018.
 [12] Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, et al.: CT radiogenomic characterization of EGFR, K-RAS, and ALK mutations in non-small cell lung cancer, *Eur Radiol.*, 26(1), 32-42, 2016.
 [13] Weiss GJ, Ganeshan B, Miles KA, et al.: Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic, *PLoS One*, 9(7), e100244, 2014.
 [14] Zhao W, Zhang W, Sun Y, et al.: Convolution kernel and iterative reconstruction affect the diagnostic performance of radiomics and deep learning in lung adenocarcinoma pathological subtypes, *Thorac cancer.*, 10(10), 1893-1903, 2019.
 [15] Tunali I, Stringfield O, Guvenis A, et al.: Radial gradient and radial deviation radiomic features from pre-surgical CT scans are associated with survival among lung adenocarcinoma patients, *Oncotarget*, 8(56), 96013-96026, 2017.
 [16] Mattonen SA, Davidzon GA, Bakr S, et al.: [18F] FDG positron emission tomography (PET) tumor and penumbra imaging features predict recurrence in non-small cell lung cancer, *Tomography.*, 5(1), 145-153, 2019.
 [17] Oikonomou A, Khalvati F, Tyrrell PN, et al.: Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy, *Sci Rep.*, 8(1), 4003, 2018.
 [18] Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, et al.: CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma, *Radiother Oncol*, 114(3): 345-350,

- 2015.
- [19] Ferreira Junior JR, Koenigkam-Santos M, Cipriano FEG, et al.: Radiomics-based features for pattern recognition of lung cancer histopathology and metastases, *Comput Methods Programs Biomed.*, 159, 23-30, 2018.
- [20] Li Q, Kim J, Balagurunathan Y, et al.: CT imaging features associated with recurrence in non-small cell lung cancer patients after stereotactic body radiotherapy, *Radiat Oncol.*, 12(1), 158, 2017.
- [21] がん診療連携拠点病院等院内がん登録2009-2010年5年生存率集計報告書. 国立がん研究センターがん対策情報センター, 2019.
- [22] Martini N, Bains MS, Burt ME, et al.: Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 109(1), 120-129, 1995.
- [23] Collett D: *Modelling survival data in medical research*, second edition. Chapman & hall CRC, 2003.
- [24] Hosmer DW, Lemeshow S, May S: *Applied survival analysis: regression modeling of time-to-event data*, second edition, John Wiley & Sons, Inc., 2008.
- [25] NSCLC-Radiomics, <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/NSCLC-Radiomics>
- [26] MaZda, <http://eletel.eu/mazda>
- [27] Szczypinński PM, Strzelecki M, Materka A, et al.: MaZda—a software package for image texture analysis, *Comput Methods Programs Biomed.*, 94(1), 66-76, 2009.
- [28] 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.
- [29] Hastie T, Tibshirani R, Friedman J.: *The elements of statistical learning, data mining, inference and prediction*, second edition, Springer New York, 2009.
- [30] Theodoridis S, Koutroumbas K.: *Pattern recognition*. Academic Press, London, 1999.
- [31] Duda RO, Hart PE, Stork DG.: *Pattern Classification*. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- [32] Abe S: *Support vector machines for pattern classification*, Springer, London, 2005.
- [33] Metz CE: Sonic practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies, *Invest Radiol.*, 24(3), 234-245, 1989.
- [34] 日本肺癌学会: *EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2016年版悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む*, 金原出版, 2016.