

原 著

論文受付
2020年1月29日

論文受理
2020年10月25日

Code No. 522

Radiomics による生存時間解析を用いた 肺がん患者の再発リスクの推定

吉岡拓弥¹ 内山良一² 白石順二²

¹熊本大学大学院保健学教育部(現 名古屋市立大学病院)

²熊本大学大学院生命科学研究部

緒 言

医療は、一般的には、病変の存在診断、鑑別診断、治療の順番で行われる。コンピュータ支援診断は、病変の存在診断や良悪性鑑別に関する研究であり^{1,2)}、医療の前半を支援するシステムと表現することが可能である。一方、Radiomics は、病変の存在が確定した後の医療のプロセスを支援する研究であるので、医療の後半を支援するシステムと分類・整理することが可能である。Radiomics に関する研究として、画像からサ

ブタイプを分類する研究³⁾、画像から病変の遺伝子変異やタンパク質の存在量を推定する研究⁴⁻⁶⁾、放射線治療の効果予測を行う研究^{7,8)}、再発・転移を予測する研究⁹⁻¹¹⁾、生存時間の推定を行う研究^{12,13)}などが行われている。

著者らは先行研究にて、ステージ I の肺がん患者を対象に当該患者一人ひとりの予後予測を行った¹⁴⁾。当該先行研究では、肺がん患者の computed tomography (CT) 画像から得られる Radiomics 特徴量に予後

Radiomics for Estimating Recurrence Risk of Patients with Lung Cancer by Using Survival Analysis

Takuya Yoshioka,^{1*} Yoshikazu Uchiyama,² and Junji Shiraishi²

¹ Graduate School of Health Sciences, Kumamoto University (Current address: Nagoya City University Hospital)

² Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

Received January 29, 2020; Revision accepted October 25, 2020

Code No. 522

Summary

Purpose: Because of the promotion of cancer screening, the number of patients with lung cancer detected at the early stage has increased. However, it was reported that 30-40% of the lung cancer patients at stage I relapsed. If the recurrence risk can be accurately predicted, it is possible to give medical care for improving the prognosis of lung cancer patients. The purpose of this study was to develop a method for the prediction of recurrence risk of patients with lung cancer by using survival analysis of radiomics approach. **Method:** A public database was used in this study. Fifty patients (25 recurrences and 25 censored cases) classified as stage I or II were selected and their pretreatment computed tomography (CT) images were obtained. First, we selected one slice containing the largest tumor area and manually segmented the tumor regions. We subsequently calculated 367 radiomic features such as tumor size, shape, CT values, and texture. Radiomic features were selected by using least absolute shrinkage and selection (Lasso). Cox regression model and random survival forest (RSF) with the selected radiomic features were used for estimating the recurrence functions of fifty patients. **Result:** The experimental result showed that average area under the curve (AUC) values of Cox regression model and RSF for the prediction accuracy were 0.81 and 0.93, respectively. **Conclusion:** Since our scheme can predict recurrence risk of patients with lung cancer by using non-invasive image examinations, it would be useful for the selection of treatment and the follow-up after the treatment.

Key words: radiomics, lung cancer, recurrence risk, survival analysis

*Corresponding author

予測に有用な情報が含まれていることを示した。また、同一ステージの肺癌患者でも予後に差が生じており、当該先行研究にて得られた知見が、同一ステージの肺癌患者の予後予測に用いられる可能性を考察している。同一ステージの患者間で予後に差が生じる要因について、「再発」が挙げられる。肺癌患者の5年生存率と再発率に着目すると、5年生存率がステージIで81.2%、ステージIIでは46.3%であり、早期発見できたとしても予後不良である場合が少なくない¹⁵⁾。一方、再発率はステージIで13.4%¹⁶⁾、ステージIIでは48.7%¹⁷⁾というデータがある。これより、早期の肺癌患者については、再発しやすい腫瘍か(腫瘍の増殖力が高いか)どうか予後に影響を与えていることが考えられる。先述のとおり、当方の先行研究にて、Radiomics 特徴量には予後予測に有用な情報が含まれていることを示した。再発が予後に影響しているのであれば、Radiomics 特徴量は再発の予測に有用な情報も含んでいる可能性が高い。再発リスクの予測が可能になれば、治療法の選択における客観的指標として利用できる。再発する可能性が高い患者に対して追加療法を勧める、もしくは、経過観察の間隔を短くする、といった注意喚起を促すことが可能である。これにより、再発率を低減させ、5年生存率の改善につながる可能性があるため、肺癌患者の再発リスクを予測する意義は大きい。

再発リスクを予測する手法として、二つの方法が考えられる。一つは、例えば5年後など評価のための再発時期を設定し、5年後に再発した患者と再発しない患者の2群を識別するパターン認識の問題として取り扱う方法である。もう一つは、再発までの時間を生存までの時間に置き換え、生存時間解析の問題として取り扱う方法である。パターン認識として取り扱う場合には「左側打ち切り」と呼ばれる、評価のために設定した再発時期以前に再発した患者が再発群に含まれる問題がある¹⁸⁾。例えば、5年後に時間を設定して再発の有無を予測する場合、5年後に再発したと分類される患者群には、1年後や3年後に再発した患者も含まれるため、左側打ち切りを受けている。一方、生存時間解析の問題として取り扱う場合は、1年後や3年後の再発率を推定できるため、左側打ち切り問題は生じない。経過観察の時間を短くするといった注意喚起を促すシステムの開発、および評価には、治療後の各経過時間での再発リスクを求める方法が適していると考えられる。そこで本研究では、生存時間解析のアプローチを用いて、肺癌患者の再発リスクを推定する方法について検討した。

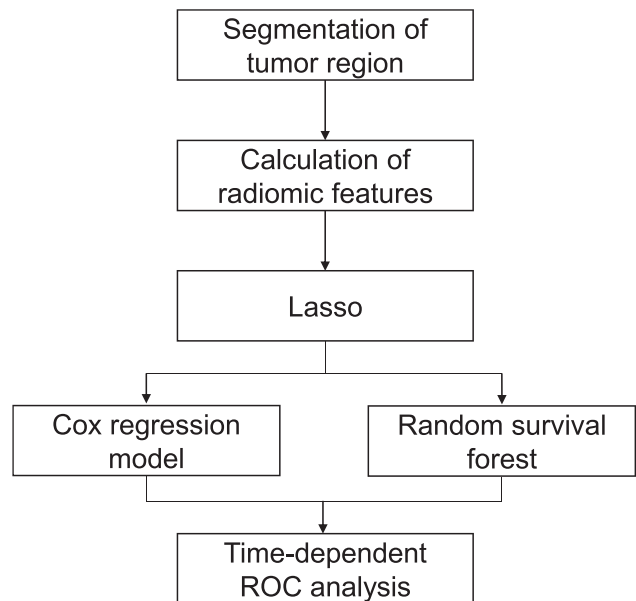


Fig. 1 Overall scheme for the prediction of the recurrence risk in patients with lung cancer.

1. 方法

本手法の概要を Fig. 1 に示す。最初に、取得した非小細胞肺癌 50 例の術前 CT 画像から腫瘍領域を手動でマーキングし、367 個の Radiomics 特徴量を計測した。次に、least absolute shrinkage and selection operator (Lasso) を用いて Radiomics 特徴量を選択し、それらを入力変数として生存時間解析のモデルに入力することで、再発リスクの時間推移の推定結果を出力した。以下に、手法の詳細について述べる。

1-1 実験試料

本研究では、公開データベースである The Cancer Imaging Archive の NSCLC-Radiogenomics¹⁹⁾ を用いた。NSCLC-Radiogenomics に収録されている非小細胞肺癌患者の中から、ステージ I、ならびに II に分類された患者 50 例(再発 25 例、打ち切り 25 例)をランダムに抽出して実験対象とした。再発 25 例の性別は、男性 19 例:女性 6 例、年齢は 52~83 歳、腫瘍サイズは 1.1~8.8 cm:中央値 2.1 cm、無再発生存時間は 46~2330 日:中央値 334 日である、ステージはステージ I が 17 例、ステージ II が 8 例、治療法は、手術のみが 18 例、手術+化学療法 4 例、化学放射線治療 3 例である。打ち切り 25 例の性別は、男性 17 例:女性 8 例、年齢は 47~84 歳、腫瘍サイズは 1.2~7.4 cm、打ち切りまでの観察期間は、16~2525 日:中央値 1473 日である、ステージはステージ I が 19 例、ステージ II が 6 例、治療法は、手術のみが 19 例、手術+化学療法 5 例、化学放射線治療 1 例である。また、画像のマトリクス

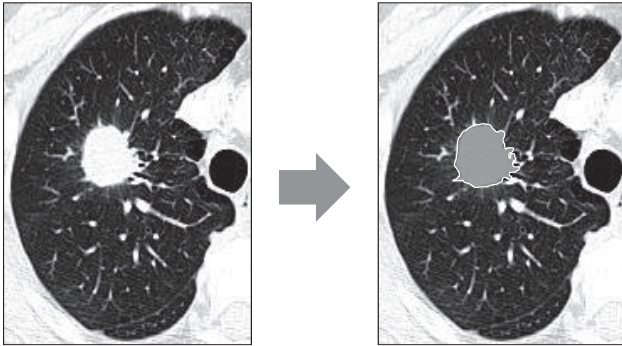


Fig. 2 An example of manually segmented tumor region.

サイズはすべて 512×512 である。これら 50 例の術前 CT 画像、ならびに無再発のデータを実験に用いた。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。

1-2 腫瘍領域の抽出

50 例すべての CT 画像に対して、腫瘍が最も大きく抽出されている画像を 1 枚選択して実験に用いた。腫瘍領域は、著者の 1 人(診療放射線技師 2 年目)が手動で抽出し、その結果を共著者が確認、必要であれば修正を行った。Figure 2 に示すように、腫瘍領域の抽出は、腫瘍の形状特徴が定量化できるように辺縁部のスピキュラ等を含めて行った。

1-3 Radiomics 特徴量の計測と選択

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 MaZda²⁰⁾ を用いて 367 個計測した。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 のデフォルト値をそのまま用いた。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。

実験対象 50 例と比較して、計測した Radiomics 特徴量は 367 個と多いため、Lasso²¹⁾ を用いて次元縮小を行い、再発リスクの予測に有用な Radiomics 特徴量を選択した。Lasso は、R 言語の glmnet パッケージを利用すれば容易に実行できる。ここでは、生存時間分析に応用するため、目的関数に L1 正則化項を加えた下記で説明するコックス回帰を採用した。この手法では、まず、すべての Radiomics 特徴量に重み係数を付加してコックス回帰モデルを作成する。この際に、重み係数の絶対値(L1 ノルム)とその大きさを制御す

る変数を罰則(ペナルティ項)として付加する。の値を変化させることによって、いくつかの重み係数の値がゼロになるため、選択する Radiomics 特徴量の個数を連続的に変化させながら決定することが可能である。

1-4 再発の予測

前節の Lasso で選択した Radiomics 特徴量を入力変数とし、コックス回帰モデル、random survival forest(RSF)の二つのモデルを用いて再発リスクを予測した。学習と評価には leave-one-out 法²²⁾ を採用した。予測性能の評価は時間依存性 ROC 解析^{23, 24)} を用いて行った。時間依存性 ROC 解析は、再発イベントが発生した各時間で、各患者の再発の有無と推定される無再発生存率を用いて ROC 解析を行う手法であり、各時間における予測精度を視覚的に評価することが可能である。

コックス回帰モデルは、当該患者のハザードが入力変数の値に依存すると仮定してハザード関数を推定する手法である¹⁸⁾。本実験では、死亡のイベントを再発に置き換えているため、再発ハザード関数と呼ぶ。Radiomics 特徴量を入力変数としたコックス回帰モデルでは、 i 番目の患者の再発ハザード関数 $h_i(t)$ は、次式で表される。

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

式(1)で示されるとおり、コックス回帰モデルは入力変数と重み係数の積を線形結合した形であらわされるため、線形モデルである。ここで、 x_p は Radiomics 特徴量の値、 β_p は Radiomics 特徴量の係数を表す。また、 $h_o(t)$ はベースライン再発ハザード関数で、すべての Radiomics 特徴量の値がゼロであるときの再発ハザード関数を表す。各係数は、実験対象全 50 例の Radiomics 特徴量の値と生存時間のデータをもとに、Radiomics 特徴量と生存時間との関係を最も適当に表すように、最尤法を用いて決定される¹⁸⁾。再発ハザード関数は、当該患者が時点 t まで無再発であるという条件のもと、その時間に再発する確率である。出力される結果は、再発ハザード関数から累積ハザード $H(t)$ を求め、 $S(t) = \exp\{-H(t)\}$ の式に代入して算出する。 $S(t)$ とは、無再発生存時間が t 以上となる確率であり、生存時間解析においては、生存関数と呼ばれる。本研究では、死亡を再発に置き換えているから、再発関数と呼ぶ。

RSF は、ブートストラップサンプルと呼ばれるデータの集合を複数個作成することで、再発ハザード関数を推定する手法である。Figure 3 に、RSF の概要を示す。

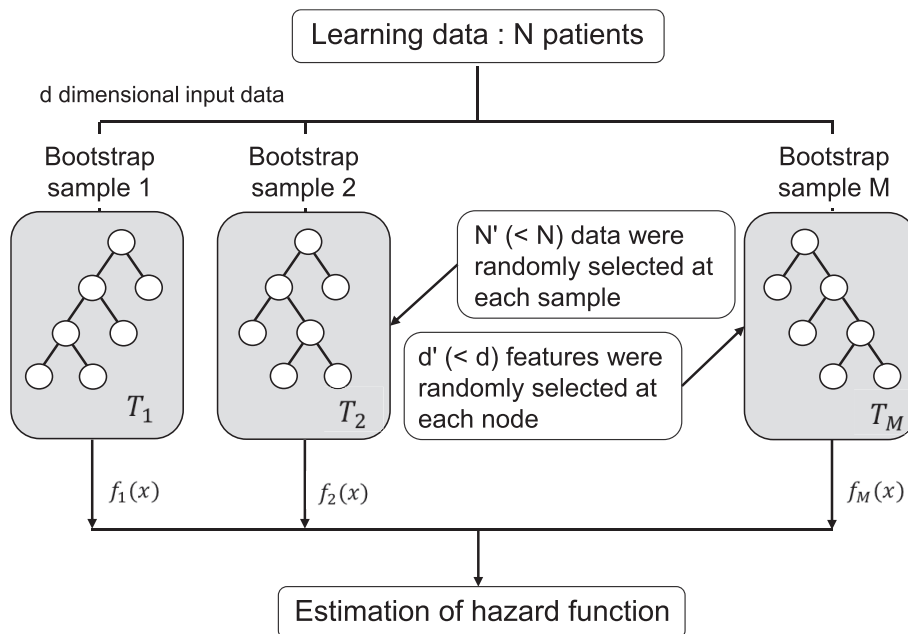


Fig. 3 Schematic diagram of RSF.

ブートストラップサンプルは、実験対象 50 例の中からいくらかのデータを無作為に選択して形成される。各ブートストラップサンプルでは推定木が生成される。推定木の各ノードでは、分離される患者間の再発ハザードの差が最大となるように Radiomics 特徴量が選択され、その閾値が決定される。最終的に、作成した複数の木(ランダムフォレスト)の平均をとり、当該患者の再発ハザード関数を推定する²⁵⁾。RSF は、ブートストラップ内のデータを推定木を用いて Radiomics 特徴量の種類と閾値により細かく分類する手法であり、非線形のモデルである。RSF では、ブートストラップサンプルのデータの集合は毎回異なるため、実行するたびに推定される再発関数の値が若干変動する。本実験では、RSF を 10 回実行して、その平均値を再発リスクの予測の結果として用いた。

2. 結果

Lasso により選択された Radiomics 特徴量を Table に示す。選択された Radiomics 特徴量のうち、形状特徴量(geometry)に関しては三つの Radiomics 特徴量が選択された。GeoY はマーキングされた領域の重心の Y 座標、GeoW9 はマーキングした領域に外接する矩形の最小面積をマーキングした領域の面積で除した値、GeoRf は水平方向のフェレ径を垂直方向のフェレ径で除した値をそれぞれ表す。解像度に関する特徴量(resolution)は二つが選択された。WavEnLH_s-2, WavEnHH_s-3 はいずれもウェーブレット変換におけるエネルギーであり、LH、および HH は行、列方向の

Table Radiomic features selected by Lasso

	Radiomic feature	Category
#1	GeoY	Geometry
#2	WavEnLH_s-2	Resolution
#3	WavEnHH_s-3	Resolution
#4	S(3, 3)SumVarnc	Texture
#5	S(0, 4)SumAverg	Texture
#6	GeoW9	Geometry
#7	S(3, 3)Correlat	Texture
#8	Perc.50%	Histogram
#9	GeoRf	Geometry

フィルタを、s-2、および s-3 はセグメント分割の深さを表す。テクスチャ特徴量(texture)に該当する S(3, 3)SumVarnc, S(0, 4)SumAverg, S(3, 3)Correlat は、いずれも濃度共起行列から得られる特徴量であり、S(a, b)は注目画素(x, y)と近傍画素(x+a, y+b)の濃度の関係を表した濃度共起行列である。SumVarnc, SumAverg, Correlat はそれぞれ分散の和、平均の和、相関を表す。また、GrNonzeros は、注目画素(x, y)に対して、(x-1, y)と(x+1, y)の差の 2 乗、ならびに(x, y-1)と(x, y+1)の差の 2 乗の和の平方根を注目画素(x, y)における濃度勾配と定義し、その濃度勾配が 0 でない画素の数の注目画素全体の数に対する割合で示される。ヒストグラム特徴量(histogram)に該当する Perc.50%は、腫瘍領域を二値化処理する際に、全領域の 50%が画素値 0(黒)となる二値化処理の画素値の閾値である。

Figure 4 に Lasso により選択された Radiomics 特

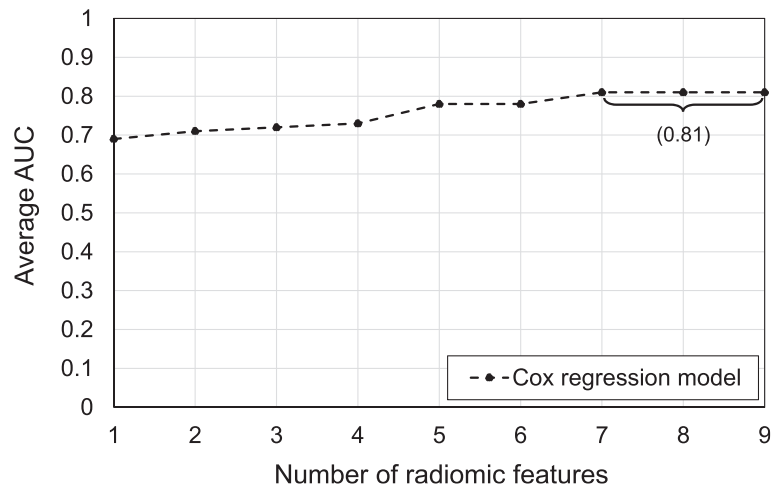


Fig. 4 Relationship between the number of selected radiomic features and average AUC.

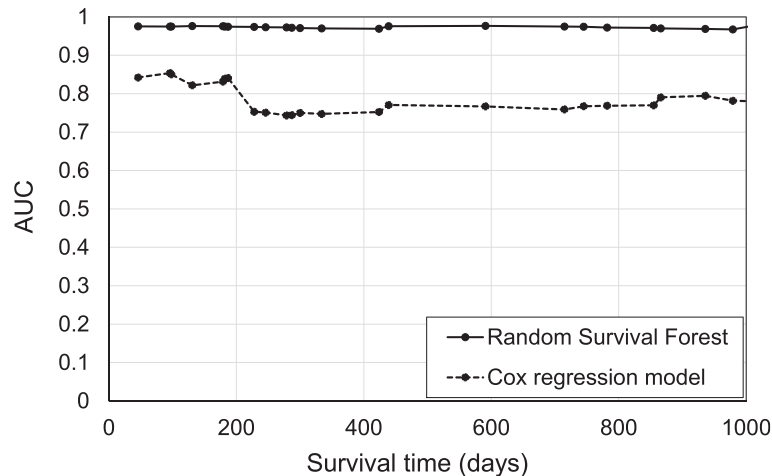


Fig. 5 Result of time-dependent ROC analysis.

微量を入力としたコックス回帰モデルの結果を示す。縦軸はすべての再発イベント発生時点での時間依存性 ROC 解析における AUC の平均値 (以下, 平均 AUC), 横軸は選択された Radiomics 特徴量の個数を表す。Lasso において, ペナルティ項として付加する変数の値を徐々に小さくすることで, 選択される Radiomics 特徴量は Table に示す #1 から順に 1 個ずつ増えていく。例えば, 選択される Radiomics 特徴量が 5 個となるようにペナルティ項を定めた場合は, Table の #1~#5 の 5 個が選択され, 入力変数として使用される。Figure 4 より, コックス回帰モデルは, 選択される Radiomics 特徴量の数が増加するにつれて精度が向上する傾向がみられた。しかし, これは線形モデルを高次元空間で適用した場合に起こる見かけ上の精度向上 (次元の呪い²²⁾ と呼ばれる現象) であると考えられる。Radiomics 特徴量が 7~9 個の場合, 平均 AUC

は 0.81 であり, 精度はほぼ等しい。しかし, 本研究における実験対象は 50 例 (再発 25 例) と少ないため, Radiomics 特徴量の数は少ない方がよい。よって, Radiomics 特徴量は, Table の #1~#7 の 7 個が最適であると判断した。Figure 5 に, 上記 7 個の Radiomics 特徴量を入力変数としたコックス回帰モデルおよび RSF の時間依存性 ROC 解析の結果を示す。RSF は, ブートストラップサンプルを 10 個, ノードの深さを 2 段として設定した。縦軸は各再発イベント発生時点での AUC を表している。コックス回帰モデルよりも RSF の予測精度が高い結果となった。

3. 考察

再発リスクの予測を生存時間解析の問題として取り扱った先行研究^{9,10)} では, Radiomics 特徴量と再発の関係性を Kaplan-Meier 法¹¹⁾ を用いて評価している。

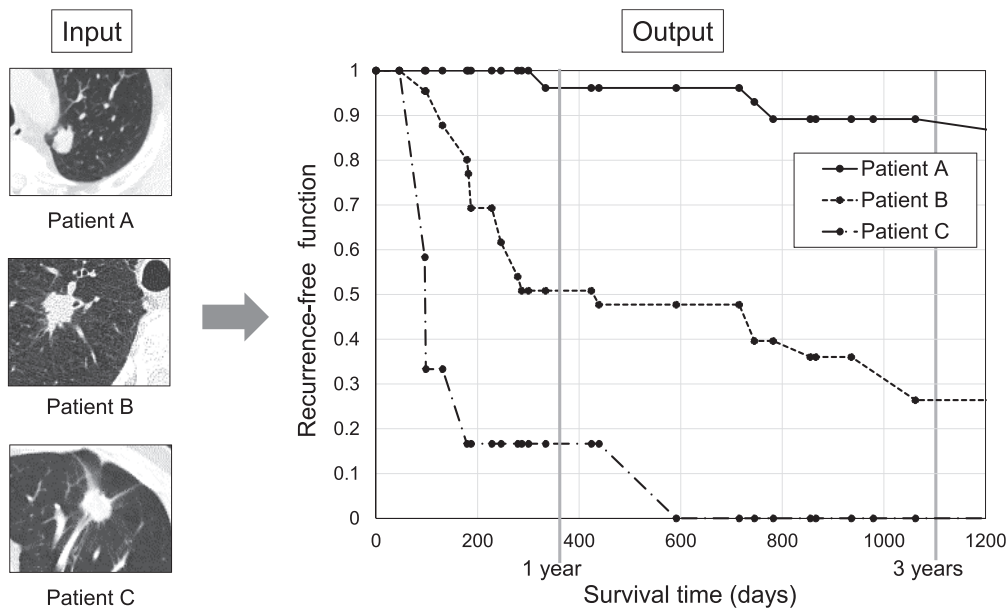


Fig. 6 Three outputs of our scheme for predicting the recurrence risk.

具体的には、実験対象を再発リスクにより2群に分け、その2群を分離するために有用な Radiomics 特徴量を調べており、いくつかの Radiomics 特徴量について、2群を分離する可能性を示している。仮に、ある特定の Radiomics 特徴量が再発リスクと強く関係するならば、その Radiomics 特徴量を再発リスクの画像バイオマーカーとして利用することが可能であるため、そのような Radiomics 特徴量を探索することは重要である。しかしながら、これまでのところ、単独で画像バイオマーカーとして用いることができるような再発リスクに強く関係する Radiomics 特徴量は見つっていない。

一方、本実験の結果は、単独ではなく、複数の Radiomics 特徴量を組み合わせることで再発の有無の判別が可能となることを示している。患者の視点で考えれば、AI がどの Radiomics 特徴量を用いて再発の可能性を判断したのかの根拠は重要ではないのかもしれないが、治療後の再発リスクを医師が理解するために、再発リスクを高い精度で推定するシステムの開発には、それに関連する Radiomics 特徴量の解析は重要である。画像から得られる Radiomics 特徴量は数百以上存在するため、Radiomics 特徴量と再発との関係を正確に評価し、再発の予測に寄与する Radiomics 特徴量を検討するためには、相当数の患者データを収集したうえで実験を行う必要があり、今後の課題である。しかし、本実験によって得られた、Radiomics 特徴量には肺癌患者の再発を予測するための情報が含まれている、という知見は、今後の実験につながる成果であると考えられる。

今後は、Radiomics 特徴量を用いて患者一人ひとりの再発リスクを推定し、患者にとって利用しやすい情報を提供する AI システムの構築を考える必要がある。例えば、Radiomics 特徴量を入力変数とした RSF を用いて再発リスクを推定し、その結果を縦軸が推定無再発率、横軸が生存時間となるグラフを出力する AI システムを構築すれば、再発する可能性が何%か、再発するとしたらおよそ何年後か、といった具体的な指標を提供することができる。Figure 6 は、前節で示した7個の Radiomics 特徴量を入力変数とした RSF を用いて、実験対象のうち3例の再発関数を leave-one-out 法により推定したものである。グラフの縦軸は推定無再発率、横軸は生存時間を表す。患者 A は観察開始から 1982 日後までに再発が確認されず観察が打ち切られた患者、患者 B、C はそれぞれ 855 日後、182 日後に再発が確認された患者である。Figure 6 より、患者 A は再発リスクが低く、患者 B、C は高いことが読み取れる。また、患者 B と C を比較したときに、患者 C が患者 B よりも早期に再発する可能性が高いことも把握できる。

ステージ I、ならびに II の肺癌患者に対する治療は手術が一般的であり、術後に化学療法を施すか否かは、患者の自己決定権に基づく医師の裁量によって決定されている。治療方針を決定する際に、Fig. 6 に示すような再発に関する客観的な判断材料(セカンド・オピニオン)の提供が可能であれば、術後化学療法を加療する、術後の経過観察期間を短くする、といった治療方針を決定する際の一助となり得る。よって、医師だけでなく患者にとっても利便性が高い。しかし、

本研究のリミテーションとして、実験対象が50例と少ないことが挙げられる。そのため、本研究では、Fig. 6で使用したRSFモデルの汎化性能評価は行っておらず、この点は今後の検討課題である。また、使用したCT画像が横断面のみであることもリミテーションである。今後は、より多くの患者を対象としたうえで、治療法の区別や腫瘍の三次元的な解析を行い、本研究で得られた知見が患者数を増やした場合でも成立するかを検討する必要がある。

4. 結語

本研究では、肺がん患者のCT画像から得られる

Radiomics 特徴量に再発の予測に有用であることを明らかにした。また、非侵襲的な画像検査から肺がん患者の再発リスクを推定する手法として、生存時間解析のアプローチにより、各経過時間の再発リスク可能性を示した。

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。

利益相反

筆頭著者および共著者全員が開示すべき利益相反はない。

参考文献

- Doi K. Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. *Comput Med Imaging Graph* 2007; 31(4-5): 198-211.
- Li Q, Nishikawa RM. *Computer-aided detection and diagnosis in medical imaging*. Florida: CRC Press, 2015.
- 甲斐千遥, 石丸真子, 内山良一, 他. 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. *日放技学誌* 2019; 75(1): 24-31.
- 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* 2014; 9(7): e100244.
- 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* 2016; 26(1): 32-42.
- Gu Q, Feng Z, Liang Q, et al. Machine learning-based radiomics strategy for prediction of cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2019; 118: 32-37.
- Lou B, Doken S, Zhuang T, et al. An image-based deep learning framework for individualizing radiotherapy dose. *Lancet Digit Health* 2019; 1(3): e136-e147.
- Hunter LA, Chen YP, Zhang L, et al. NSCLC tumor shrinkage prediction using quantitative image features. *Comput Med Imaging Graph* 2016; 49: 29-36.
- 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* 2017; 12(1): 158.
- 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* 2019; 5(1): 145-153.
- Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 2015; 114(3): 345-350.
- Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014; 5: 4006.
- Huang L, Chen J, Hu W, et al. Assessment of a radiomic signature developed in a general NSCLC cohort for predicting overall survival of ALK-positive patients with different treatment types. *Clin Lung Cancer* 2019; 20(6): e638-e651.
- 国立がん研究センターがん対策情報サービス. がん診療連携拠点病院等院内がん登録生存率集計, 1. 生存率集計報告書について, 2019.
- 吉岡拓弥, 内山良一. Random Survival Forest を用いた肺がん患者の予後予測. *医用画像情報会誌* 2019; 36(2): 93-97.
- 安川元章, 川口剛史, 河合紀和, 他. 病理病期 I 期非小細胞肺癌完全切除後の再発予測因子の検討. *日呼外会誌* 2018; 32(4): 432-441.
- 山岡憲夫, 内山貴堯, 中村昭博, 他. II 期非小細胞肺癌切除例の検討. *日呼外会誌* 1997; 11(6): 710-716.
- Collett D. *Modelling survival data in medical research, second edition*. London: Chapman & Hall CRC, 2003.
- NSCLC-Radiogenomics. <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/NSCLC+Radiogenomics> (最終アクセス日 2019 年 11 月 25 日).
- MaZda, <http://eleteleu/mazda> (最終アクセス日 2019 年 11 月 25 日).
- 杉山将, 井出剛, 神郷敏弘, 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.
- Theodoridis S, Koutroumbas K. *Pattern recognition*. London: Academic Press, 1999.
- Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000; 56(2): 337-344.
- Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005; 61(1): 92-105.
- Ishwaran H, Kogalur UB, Blackstone EH, et al. Random survival forests. *Ann App Stat* 2008; 2(3): 841-860.

問合せ先

〒467-0001 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
名古屋市立大学病院 吉岡拓弥