

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20719

研究課題名(和文)人工知能を用いたレディオミクス特徴に基づいた乳がん患者の予後予測

研究課題名(英文) Prognostic Prediction of Breast Cancer Using Artificial Intelligence with Radiomics Features

研究代表者

檜作 彰良 (HIZUKURI, AKIYOSHI)

立命館大学・理工学部・助教

研究者番号：20822844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Radiomics特徴量を用いたSVM(Support Vector Machine)により、乳房MRI画像からトリプルネガティブ乳がん(TNBC)の分類法の開発とRadiomics特徴量を用いたCox比例ハザードモデルによる生存推定の検討を行った。実験試料は、The Cancer Imaging Archiveに含まれる66症例の乳がんのデータ(T1強調画像、T2強調画像、ダイナミックMRI画像)を用いた。提案手法を実験試料に適用した結果、TNBCの正答率：84.8%、感度：81.3%、特異度：86.0%、area under the ROC curve：0.874が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来のCAD(Computer-aided diagnosis)システムの多くは、乳房MRI画像上の病変の存在診断や鑑別診断の支援が目的であった。したがって、従来のCADシステムでは、医師が患者の治療方針を決定するための指標(遺伝子変異など)までを提示することができなかった。そこで本研究では、乳房MRI画像から得られるテクスチャ情報などのRadiomics特徴量と機械学習により、トリプルネガティブ乳がんの推定法の開発と生存予測の検討を行った。提案手法の結果を医師が参考にすることで、治療方針を決定する際の有用な情報となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a computerized classification method for triple negative breast cancer from breast MRI (magnetic resonance imaging) images using support vector machine (SVM) with radiomics features. We also conducted the prognostic prediction from breast MRI images using a cox proportional hazard model with radiomics features. Our database consisted of T1 weighted images, T2 weighted images, and dynamic MRI images obtained from 66 patients. The classification accuracy, sensitivity, specificity and area under the ROC curve of the proposed method using SVM with radiomics features were 84.8%, 81.3%, 86.0%, and 0.874, respectively.

研究分野：医用画像処理

キーワード：Radiomics ディープラーニング 乳房MRI画像

### 1. 研究開始当初の背景

従来の乳がんを対象とした CAD (Computer-aided diagnosis) システムでは、病変の存在診断と鑑別診断を目的としたものがほとんどであり、医師の治療方針の決定を支援するための指標などを提示することは困難であった。近年、乳房 MRI 画像より得られる Radiomics 特徴量は遺伝子変異や生存推定などに有用であることが報告されている。実際に、Radiomics 特徴量に基づき、脳腫瘍患者や肺がん患者の遺伝子変異推定や生存推定を行い、良好な結果が得られている。そこで、Radiomics 特徴量を用いた機械学習により、乳がん患者の遺伝子変異推定や生存推定を行う CAD システムを開発することで、医師の治療方針の決定を支援できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

- (1) 本研究では、複数シーケンスの乳房 MRI 画像より得られた Radiomics 特徴量と SVM (Support Vector Machine) により、乳房 MRI (Magnetic Resonance Imaging) 画像からトリプルネガティブ乳がん (TNBC: Triple Negative Breast Cancer) の推定手法を開発することである。また、Radiomics 特徴量を用いた生存推定についても検討した。
- (2) (1) で開発した手法を脳腫瘍の遺伝子変異推定に応用した。(1) で抽出した Radiomics 特徴量は、腫瘍の面積 (画素数) が最大となるスライス画像を 1 枚選択し、そのスライスのみから抽出している。ここでは、スライス面の垂直方向も考慮した 3 次元 Radiomics 特徴量を抽出し、この特徴量を用いた識別器により脳腫瘍の遺伝子変異を推定した。

### 3. 研究の方法

・Radiomics 特徴量を用いた乳房 MRI 画像におけるトリプルネガティブ乳がんの推定

- (1) 実験試料は、The Cancer Imaging Archive (TCIA) の IPSY1 データセットに含まれる 66 症例の T1 強調画像、T2 強調画像、ダイナミック MRI 画像 (造影前、2 分半後、7 分半後) を用いた。本研究で使用した画像のサイズは  $256 \times 256$  画素、ピクセルサイズは  $0.70 \sim 1.25$  mm、また濃度分解能は 9~11bit である。各シーケンス画像から、腫瘍の面積が最大となるスライス画像を 1 枚選択し、解析対象画像とした。ここで、腫瘍領域は手動でマーキングした。
- (2) 提案手法では、まず、各シーケンス画像より濃度分布に関する特徴量 (18 種類)、形状に関する特徴量 (9 種類)、テクスチャ特徴量 (75 種類) を抽出した。
- (3) 次に、各シーケンス画像から抽出された合計 510 個の特徴量を用いた LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) により、TNBC の推定に有効な特徴量を選択した。この LASSO は、回帰式において、不必要な特徴量の重み (係数) が 0 になる性質を利用し (0 になった特徴量は削減)、特徴量を選択する方法である。
- (4) 最後に、LASSO により選択された特徴量を用いた SVM (Support Vector Machine) により、TNBC を推定した。SVM の学習および評価には、leave one out 交差検証法を用いた。この検証法は、1 症例を評価用、残りの症例を学習用に使用し、全ての症例が評価に使用されるまで学習と評価を繰り返す。また、Radiomics 特徴量を用いた Cox 比例ハザードモデルによる、生存推定についても検討した。
- (5) 評価指標としては、正答率 (Accuracy)、感度 (Sensitivity)、特異度 (Specificity)、Area Under the ROC Curve (AUC) を用いた。

・3D Radiomics 特徴量を用いた脳 MRI 画像上の低悪性度グリオーマ (LGG: Low grade glioma) の 1p/19q 共欠損推定への応用

- (1) 実験試料は、TCIA の LGG-1p19qDeletion データベースを用いる。このデータベースには、159 患者から取得した 159 症例 (1p19q 共欠損有り: 102 症例, 1p/19q 共欠損なし: 57 症例) の T2 強調画像と腫瘍領域を手動でアノテーションされたマスク画像が含まれる。
- (2) 腫瘍領域より、107 個の 3D-Radiomics 特徴量を抽出した。その内訳は、次の通りである。
  - A) Morphological Characteristics (MC): 14 個の特徴量
  - B) Intensity First Order Statistics (IFOS): 18 個の特徴量
  - C) Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM): 24 個の特徴量
  - D) Gray Level Size Zone Matrix (GLRLM): 16 個の特徴量
  - E) Gray Level Run Length Matrix (GLRLM): 16 個の特徴量
  - F) Neighboring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM): 5 個の特徴量
  - G) Gray Level Dependence Matrix (GLDM): 14 個の特徴量(A) は、LGG の形状を評価する特徴量である。(B)~(G) は、画素値の変動と組織のテクスチャを評価する特徴量である。
- (3) 次に、LASSO を用いて、LGG の 1p/19q 共欠損の推定に有効な 3D-Radiomics 特徴量を選択した。最後に、選択された 3D-Radiomics 特徴量を用いた SVM により、LGG の 1p/19q 共欠損の有無を推定した。ここで、SVM の学習と評価には、k-分割交差検証法を用いた。ここでは、

k を 3 に設定している.

#### 4. 研究成果

• Radiomics 特徴量を用いた乳房 MRI 画像におけるトリプルネガティブ乳がんの推定

(1) LASSO により, 510 個の特徴量から次の 7 個が選択された.

- T1 強調画像
  1. Busyness : 腫瘍領域における, 隣接画素間の信号値の均質性
  2. Dependence Variance : 類似した領域ごとの信号値のばらつき
- T2 強調画像
  3. 90 percentile : 信号値の高い上位 10%を除いたときの最大信号値
  4. Large Area High Gray Level Emphasis : 腫瘍領域において, 高い信号値を有する画素が占める割合
  5. Large Dependence High Gray Level Emphasis : 高い信号値を有する画素の依存度
- Dynamic MRI 画像 (2 分半後)
  6. Cluster Shade : 腫瘍領域における信号値の分布の均一性
- Dynamic MRI 画像 (7 分半後)
  7. 10 percentile : 信号値の低い下位 10%を除いたときの最小信号値

(2) 表 1 に, 提案手法を実験試料に適用した結果を示す. 提案手法の正答率 : 84.8% (56/66), 感度 : 81.3% (13/16), 特異度 : 86.0% (43/50), AUC : 0.874 が得られ, 1 つのシーケンス画像のみを用いる手法よりも, 高い推定精度が得られた. この結果から, 複数シーケンスを用いる有用性が示唆された. Radiomics 特徴量を用いた Cox 比例ハザードモデルによる生存推定に関しては, 良好な結果は得られなかった.

表 1 TNBC の推定結果

	Accuracy	Sensitivity	Specificity	AUC
T1	71.2%	56.3%	76.0%	0.623
T2	66.7%	43.8%	74.0%	0.643
Dynamic MRI	80.3%	62.5%	86.0%	0.746
Dynamic + T1	78.8%	75.0%	80.0%	0.800
Dynamic + T1 + T2	84.8%	81.3%	86.0%	0.874

• 3D Radiomics 特徴量を用いた脳 MRI 画像上の低悪性度グリオーマ (LGG : Low grade glioma) の 1p/19q 共欠損推定への応用

(1) LASSO により, 各 k において, 次の 11 個の 3D-Radiomics 特徴量が選択された.

1. Elongation
2. Maximum
3. Minimum
4. Cluster Shade
5. Inverse Difference Moment Normalized
6. Maximal Correlation Coefficient
7. Long Run Low Gray Level Emphasis
8. Strength
9. Coarseness
10. Dependence Variance
11. Large Dependence High Gray Level Emphasis

(2) 提案手法の平均正答率, 感度, 特異度, AUC は, 80.5%, 83.3%, 75.4%, 0.836 で, 全ての指標において, 2D-radiomics (74.2%, 78.4%, 66.7%, 0.783) を用いた手法より高い分類精度

が得られた。この結果より、3D-radiomics 特徴量の有用性が示唆された。

<引用文献>

- ① 田中大貴, 檜作彰良, 中山良平, ” Radiomics 特徴量を用いた乳房 MRI 画像におけるトリプルネガティブ乳がんの推定法”, 第 30 回 日本乳癌画像研究会, 2021 年 2 月 12 日.
- ② Daiki Tanaka, Akiyoshi Hizukuri, Ryohei Nakayama, “Computerized Classification Method for 1p/19q Codeletion in Low Grade Gliomas from Brain MRI Images Using Three Dimensional Radiomics Features”, IIEEJ Transactions on Image Electronics and Visual Computing, Vol.10, No.1, pp.120-126, 2022 年.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shinya Kunieda, Akiyoshi Hizukuri, Ryohei Nakayama	4. 巻 11513
2. 論文標題 Computerized Determination Scheme for Histological Classification of Masses on Breast Ultrasonographic Images Using Combination of CNN Features and Morphologic Features	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. of SPIE Fifteenth International Workshop on Breast Imaging	6. 最初と最後の頁 Y-1 - Y-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2564060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yuichi Mima, Akiyoshi Hizukuri, Ryohei Nakayama	4. 巻 11513
2. 論文標題 Computerized classification scheme for distinguishing between benign and malignant masses by analyzing multiple MRI sequences with convolutional neural network	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. of SPIE Fifteenth International Workshop on Breast Imaging	6. 最初と最後の頁 Z-1 - Z-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2564061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hizukuri Akiyoshi, Nakayama Ryohei, Ichikawa Yasutaka, Nagata Motonori, Ishida Masaki, Kitagawa Kakuya, Sakuma Hajime	4. 巻 11312
2. 論文標題 Construction of virtual normal dose CT images from ultra-low dose CT images using dilated residual networks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. of SPIE Medical Imaging	6. 最初と最後の頁 1131246-1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2551147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Daiki Tanaka, Akiyoshi Hizukuri, Ryohei Nakayama	4. 巻 17
2. 論文標題 Computerized Classification Method for 1p/19q Codeletion in Low Grade Gliomas from Brain MRI Images Using Three Dimensional Radiomics Features	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEEJ Transactions on Image Electronics and Visual Computing	6. 最初と最後の頁 120-126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田中 大貴, 檜作 彰良, 中山 良平	4. 巻 142
2. 論文標題 Attention Mechanismを導入したMulti-scale 3D-CNNsによる脳MRI画像の低悪性度グリオーマの1p/19q共欠損分類	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 電気学会論文誌C	6. 最初と最後の頁 550-556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejieiss.142.550	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 檜作 彰良, 國枝 紳也, 中山 良平	4. 巻 142
2. 論文標題 ROI Poolingを用いたCNNによる乳房超音波画像上の腫瘍病変の病理組織型分類	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 電気学会論文誌C	6. 最初と最後の頁 586-592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejieiss.142.586	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 田中大貴, 檜作彰良, 中山良平
2. 発表標題 Radiomics特徴量を用いた乳房MRI画像におけるトリプルネガティブ乳がんの推定法
3. 学会等名 乳癌画像研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 美馬悠一, 檜作彰良, 中山良平
2. 発表標題 畳み込みニューラルネットワークを用いた複数シーケンスMRI画像における腫瘍病変の良悪性分類法
3. 学会等名 電子情報通信学会 医用画像研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中大貴, 檜作彰良, 中山良平
2. 発表標題 3D-Attention Branch Networksを用いた脳MRI画像における低悪性度グリオーマの1p/19q共欠損推定法
3. 学会等名 第40回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 國枝紳也, 檜作彰良, 中山良平
2. 発表標題 CNN特徴量と形態的特徴量を用いた乳房超音波画像における腫瘤病変の病理組織型の分類法
3. 学会等名 電子情報通信学会 医用画像研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daiki Tanaka, Akiyoshi Hizukuri, Ryohei Nakayama
2. 発表標題 Computerized prediction method for low-grade gliomas with 1p/19q codeletion in brain MRI images using 3-dimensional attention branch networks
3. 学会等名 Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------