

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-538560
(P2024-538560A)

(43)公表日 令和6年10月23日(2024.10.23)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/055(2006.01)	A 6 1 B 5/055 3 8 0	4 C 0 9 6
	A 6 1 B 5/055 3 8 3	
	A 6 1 B 5/055 3 8 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全92頁)

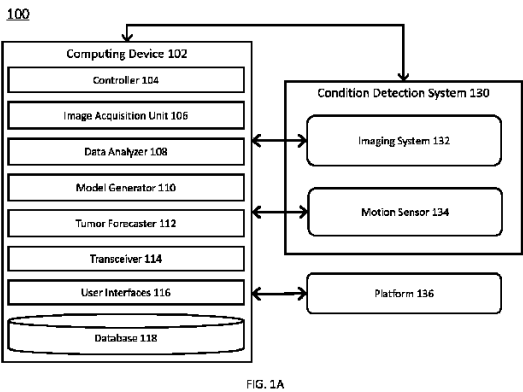
(21)出願番号 特願2024-518553(P2024-518553)	(71)出願人 500039463
(86)(22)出願日 令和4年9月21日(2022.9.21)	ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ
(85)翻訳文提出日 令和6年5月17日(2024.5.17)	ーシティ オブ テキサス システム
(86)国際出願番号 PCT/US2022/044285	BOARD OF REGENTS, TH
(87)国際公開番号 WO2023/049207	E UNIVERSITY OF TEX
(87)国際公開日 令和5年3月30日(2023.3.30)	AS SYSTEM
(31)優先権主張番号 63/247,233	アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス州
(32)優先日 令和3年9月22日(2021.9.22)	, オースティン, ウェスト 7 番 ストリ
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	ート 2 1 0
(31)優先権主張番号 63/257,740	2 1 0 West 7 th Street
(32)優先日 令和3年10月20日(2021.10.20)	Austin, Texas 7 8 7 0 1
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	U . S . A .
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人 110000578
最終頁に続く	名古屋国際弁理士法人
	(72)発明者 ヤンキーロフ トーマス
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 定量的磁気共鳴撮像及び腫瘍予測

(57)【要約】

療法に対するがんの反応を予想するために定量的MRIデータを用いる、データ取得、分析、及び計算による予測に対するアプローチが開示される。例示的なプロトコルは、必要な画像を取得し、その後、位置合わせ、セグメンテーション、定量的灌流及び拡散分析、モデルの校正、並びに予想を行う方法を詳述する。療法に対する個々のがん患者の反応は、これらのデータに生物物理学的反応拡散モデルを適用することによって予測される。プロトコルを適用すると、少なくとも2回のスキャン来診からのMRIデータが相互位置合わせされ、個々の腫瘍のサイズ、細胞性、及び血管特質が定量化される。これにより、特定の患者の腫瘍が療法にどのように反応するかを空間分解して予想することが可能になる。予想反応に基づいて、修正療法が決定され得る。

【選択図】 図 1 A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

方法であって、

コンピューティングシステムによって、患者の腫瘍を含む解剖学的領域の複数のMRIスキャン画像に対応する磁気共鳴撮像(MRI)データを取得することであって、前記複数のMRIスキャン画像が、前記患者に対する療法の投与前に実行される第1のスキャンを通じて得られる第1の画像セットと、前記患者に対する前記療法の前記投与後に実行される第2のスキャンを通じて得られる第2の画像セットと、を含み、前記療法の、複数の薬物の投与を含む、取得することと、

前記コンピューティングシステムによって、MRIデータから、前記腫瘍を取り囲む組織の組織特質を決定することと、

前記コンピューティングシステムによって、前記第2の画像セットから生成された画像関連データを、前記第1の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることと、

前記コンピューティングシステムによって、前記組織特質に基づいて、前記腫瘍の拡散特性を決定することと、

前記コンピューティングシステムによって、前記組織特質に基づいて、前記腫瘍の成長特性を決定することと、

前記コンピューティングシステムによって、前記複数の薬物の各薬物について、腫瘍細胞に対する前記薬物の効果を決定することと、

前記コンピューティングシステムによって、前記腫瘍の前記拡散特性、前記腫瘍の前記成長特性、及び各ボクセルに含まれる細胞に対する各薬物の前記決定された効果に基づいて、前記療法に対する前記腫瘍の予想反応を示すスコアを生成することと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記組織特質を決定する前に、前記MRIデータに基づいて腫瘍関心領域(ROI)を特定するために、腫瘍セグメンテーションを実行することを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記組織特質が、前記組織内の血管構造に関連する、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記MRIデータが、動的造影MRI(DCE-MRI)データを含み、前記組織特質が、前記DCE-MRIデータに基づいて定量化される、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記MRIデータが、拡散強調MRI(DW-MRI)を含み、前記方法が、水分の見かけの拡散係数(ADC)のマップを生成することを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

組織の各ボクセル内の薬物分布を決定することを更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記拡散特性が、物理的ストレスを介して前記組織の物質特質に機械的に関連付けられた前記腫瘍細胞の拡散に対応し、それによって、前記組織内に変形を引き起こし得る腫瘍の変化を表す、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記成長特性が、ボクセル内に物理的に収まり得る腫瘍細胞の最大数に関連する収容力に基づく、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記成長特性が、ボクセルごとの増殖率に基づき、前記増殖率が、前記患者の前記腫瘍ROI内のボクセルごとに校正される、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

腫瘍細胞に対する各薬物の前記効果が、前記組織内の各薬物の時空間分布に対応する、

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

腫瘍細胞に対する各薬物の前記効果が、前記薬物の有効性パラメータ α 、各投与後の経時的な前記薬物のウォッシュアウトパラメータ β 、又は前記薬物の初期濃度のうちの少なくとも 1 つに基づく、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記療法に対する前記腫瘍の前記予想反応を示す前記スコアに基づいて、修正療法を決定することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記療法に対する前記腫瘍の前記予想反応を示す前記スコアに基づいて、修正療法を投与することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

1 つ以上のプロセッサ、及び命令を有するコンピュータ可読メモリを備えるコンピューティングシステムであって、前記命令が、前記 1 つ以上のプロセッサに、

腫瘍を含む解剖学的領域の複数の MRI スキャン画像に対応する MRI データを取得することであって、前記複数の MRI スキャン画像が、患者に対する療法の投与前に実行される第 1 のスキャンを通じて得られる第 1 の画像セットと、前記患者に対する前記療法の前記投与後に実行される第 2 のスキャンを通じて得られる第 2 の画像セットと、を含み、前記療法が、複数の薬物の投与を含む、取得することと、

MRI データから、前記腫瘍を取り囲む組織の 1 つ以上の組織特質を決定することと、

前記第 2 の画像セットから生成された画像関連データを、前記第 1 の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることと、

前記組織特質に基づいて、前記腫瘍の拡散特性を決定することと、

前記組織特質に基づいて、前記腫瘍の成長特性を決定することと、

前記複数の薬物の各薬物について、腫瘍細胞に対する前記薬物の効果を決定することと

、

前記腫瘍の前記拡散特性、前記腫瘍の前記成長特性、及び各ボクセルに含まれる細胞に対する各薬物の前記決定された効果に基づいて、前記療法に対する前記腫瘍の予想反応を示すスコアを生成することと、を行わせるように構成されている、コンピューティングシステム。

【請求項 1 5】

前記命令が、前記組織特質を決定する前に、前記 1 つ以上のプロセッサに、前記 MRI データに基づいて腫瘍 ROI を特定させるための腫瘍セグメンテーションを実行させるように更に構成されている、請求項 1 4 に記載のコンピューティングシステム。

【請求項 1 6】

前記組織特質が、前記組織内の血管構造に関連する、請求項 1 4 に記載のコンピューティングシステム。

【請求項 1 7】

前記 MRI データが、拡散強調 MRI (DW-MRI) を含み、前記命令が、1 つ以上のプロセッサに、水分の見かけの拡散係数 (ADC) のマップを生成させるように更に構成されている、請求項 2 6 に記載のコンピューティングシステム。

【請求項 1 8】

前記成長特性が、ボクセル内に物理的に収まり得る腫瘍細胞の最大数に関連する収容力に基づく、請求項 1 4 に記載のコンピューティングシステム。

【請求項 1 9】

腫瘍細胞に対する各薬物の前記効果が、前記薬物の有効性パラメータ α 、各投与後の経時的な前記薬物のウォッシュアウトパラメータ β 、又は前記薬物の初期濃度のうちの少なくとも 1 つに基づく、請求項 1 4 に記載のコンピューティングシステム。

【請求項 2 0】

前記療法に対する前記腫瘍の前記予想反応を示す前記スコアに基づいて、修正療法を決

10

20

30

40

50

定することを更に含む、請求項 14 に記載のコンピューティングシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年10月20日に提出された米国仮特許出願第63／257740号、及び2021年9月22日に提出された米国仮特許出願第63／247233号に対する優先権及び利益を主張し、これらの各々の全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦政府が支援する研究に関する記載

本発明は、国立衛生研究所によって授与された認可番号第U01CA142565号及び同第U01CA174706号に基づく政府支援によって行われた。政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0003】

本開示は、概して、定量的磁気共鳴撮像（MRI）及び生物物理学的反応拡散モデリングを介した療法に対する腫瘍の反応の予測に関する。

【背景技術】

【0004】

標準ケア環境におけるネオアジュバント療法（NAT）が各がん患者に最適化されていないことがよく知られている。現在、療法レジメンは、個人に特有の腫瘍特徴部を記述する空間分解された生理学的特性ではなく、受容体の状態、腫瘍の悪性度、体表面積、及び遺伝子マーカー（各々が既知の欠点を有する）に基づいている。治療計画は、反応の欠如、重大な副作用、又は患者の生活の質を考慮した場合に変更される場合があるが、これは、暫定的な様式で実施される。そのような決定を導くための数学的理論が導入されていないため、試行錯誤を余儀なくされている。更に、特定の既存の臨床試験システムでは、個々の患者はもちろんのこと、がん集団内の固有のサブセットについて、考えられる全ての組み合わせ、タイミング、順序、及び投与戦略を実験的に評価することは不可能である。したがって、個々の患者における腫瘍反応を予想するように設計されている、各患者の固有の腫瘍特性に基づいて個別に最適化された療法レジメンを決定するためにも使用できる、効果的なモデルが必要である。

【0005】

がんの「メカニズムベースのモデリング」とは、腫瘍特性の空間的及び／又は時間的動態を予想するように設計されたモデルに、生物学的メカニズムを組み込むことを意味する。撮像情報に基づく生物物理学的数学的モデルが、腎臓、前立腺、脳、肺、脾臓、及び乳房のがんの発生を正確に予想できるという根拠が増えている。これらの研究は多くの場合、最初に大規模な集団データに基づいてモデルを「訓練」することなく、患者特有の基準で腫瘍の成長又は療法に対する反応を評価することを目的としている。つまり、個々の患者のデータによりモデルが校正され、その後、個々の患者の腫瘍反応について、モデルによって生成された予想が行われる。撮像データは、診断時及び治療中の複数の時点で測定値を三次元（3D）で収集できるため、このプロセスの基本的な実現要因となり、患者特有の校正及び予想が可能になる。このようなアプローチは、個々の患者の反応を潜在的に予測できる能力を有するだけでなく、この戦略は、各患者について療法レジメンをテストし、治療を最適化するためのインシリコツインを確立することを可能にする可能性がある。腫瘍治療患者の大多数（85%）が研究指向の医療施設以外でケアを受けているため、個人に特有の地域環境内でアクセス可能なデータを用いてモデルをパラメータ化することは、患者ケアに劇的かつプラスの影響を有する可能性がある。

【発明の概要】

【0006】

様々な実施形態において、療法に対するがんの反応を予想するために定量的な磁気共鳴

10

20

30

40

50

撮像 (MRI) データを用いるための完全なデータ取得、分析、及び計算による予測パイプラインのためのプロトコルが、本明細書に開示される。開示されたアプローチは、異種の患者集団に適用可能である。プロトコルは、好適な画像を取得し、その後、位置合わせ、セグメンテーション、定量的灌流及び拡散分析、モデルの校正、並びに予想を行う方法に関する実施形態を詳述する。特定の実施形態において、腫瘍のサイズに応じて、プロトコルのデータ収集部分は、およそ25分のスキャンを必要とする場合があり、後処理は、約2〜3時間を必要とする場合があり、モデル校正及び予想構成要素は、患者ごとにおよそ10時間を必要とする場合がある。様々な実施形態において、ネオアジュバント療法に対する個々のがん患者の反応は、このデータに生物物理学的反応拡散数学的モデルを適用することによって予測される。様々な実施形態において、プロトコルの適用が成功すると、少なくとも2回のスキャン来診からのMRIデータが相互位置合わせされ、個々の腫瘍のサイズ、細胞性、及び血管特質が定量化される。これにより、特定の患者の腫瘍が療法にどのように反応するかを空間分解して予想することが可能になる。様々な実施形態において、開示されたプロトコルは、画像取得及び分析における専門知識、並びに例えば偏微分方程式の数値解法を用いてよい。

10

【0007】

プロトコルの様々な実施形態は、場合によっては地域ベースの放射線センターにおいてがんの定量的MRIデータを取得し、このデータを分析して腫瘍生理学の空間分解されたマップを返し、導出されたパラメータを用いて、腫瘍成長及び治療反応に関する予想的メカニズムベースのモデルを患者特有の基準で校正することを伴う。医療撮像データを使用して、腫瘍成長及び治療反応に関する患者特有の数学的モデルに効果的に情報を提供するという目標は、関連データがどのように収集、処理、モデリングされるかについてのコンセンサスの欠如によって妨げられてきた。開示されたプロトコルの実施形態はまた、数学的腫瘍治療においてMRIデータを使用する将来の戦略を開発できるようにする（実用的な）学習ツールを提供する。

20

【0008】

反応を正確に予想し、次いで患者特有の基準で療法レジメンを厳密に最適化する能力は、腫瘍治療を一変させるであろう。この目的に向けて、様々な実施形態は、ネオアジュバント療法に対する局所進行がんの患者特有の治療反応を予想するために、定量的MRIデータを生物物理学的モデルに統合する実験数学的フレームワークを提供する。様々な実施形態において、拡散強調及び動的造影MRIデータは、療法前、療法の1サイクル後、及び第1の療法レジメンの完了時に収集される。ある研究では、最初の2つの患者特有MRIデータセットを用いてモデルを初期化及び校正して、3番目の治療における反応を予想し、これを患者の転帰 ($N=18$) と比較する。レジメン完了時の総細胞性、総体積、及び最長軸に関するモデルの予想は、想定される測定正確性の範囲内で有意であり ($p < 0.05$)、測定された反応と強く相関している ($p < 0.01$)。更に、モデルを使用して、患者のサブグループ ($N=13$) の各個人に対して可能な限り最大の腫瘍制御を達成するための、様々な（実用的な）代替治療計画をインシリコで調査する。モデルは、患者13人中12人について、標準ケアと比較してより優れた腫瘍制御を達成すると予想される代替投与戦略を特定する ($p < 0.01$)。要約すると、メカニズムベースの予想モデルは、臨床的に患者の療法レジメンよりも優れていると予測される代替治療レジメンを特定する能力を実証した。このことは、臨床試験設計に重要な意味を有し、将来の腫瘍治療ケアを変える機会を伴う。

30

40

【0009】

様々な実施形態が、方法に関し、方法は、コンピューティングシステムによって、患者の腫瘍を含む解剖学的領域の複数のMRIスキャン画像に対応する磁気共鳴撮像 (MRI) データを取得することであって、複数のMRIスキャン画像が、患者に対する療法の投与前に実行される第1のスキャンを通じて得られる第1の画像セットと、患者に対する療法の投与後に実行される第2のスキャンを通じて得られる第2の画像セットと、を含み、療法が、複数の薬物の投与を含む、取得することと、コンピューティングシステムによ

50

て、MRIデータから、腫瘍を取り囲む組織の組織特質を決定することと、コンピューティングシステムによって、第2の画像セットから生成された画像関連データを、第1の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることと、コンピューティングシステムによって、組織特質に基づいて、腫瘍の拡散特性を決定することと、コンピューティングシステムによって、組織特質に基づいて、腫瘍の成長特性を決定することと、コンピューティングシステムによって、複数の薬物の各薬物について、腫瘍細胞に対する薬物の効果を決定することと、コンピューティングシステムによって、腫瘍の拡散特性、腫瘍の成長特性、及び各ボクセルに含まれる細胞に対する各薬物の決定された効果に基づいて、療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアを生成することと、を含む。

【0010】

様々な実施形態において、方法は、組織特質を決定する前に、MRIデータに基づいて腫瘍関心領域（ROI）を特定するために、腫瘍セグメンテーションを実行することを含む。様々な実施形態において、組織特質は、組織内の血管構造に関連する。様々な実施形態において、MRIデータは、動的造影MRI（DCE-MRI）データを含む。様々な実施形態において、組織特質は、DCE-MRIデータに基づいて定量化される。様々な実施形態において、組織特質は、薬物動態モデルに基づいて、かつ／又は流体力学モデルに基づいて定量化される。様々な実施形態において、組織特質は、Kety-Toftsモデル及び／又はKety-Toftsモデルの変形形態に基づいて定量化される。様々な実施形態において、MRIデータは、拡散強調MRI（DW-MRI）を含む。様々な実施形態において、方法は、水分の見かけの拡散係数（ADC）のマップを生成することを含む。様々な実施形態において、第2の画像セットからの画像関連データを第1の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることは、画像をマップに共通ドメイン内に整合させる。様々な実施形態において、方法は、組織の各ボクセル内の薬物分布を決定することを含む。様々な実施形態において、組織の各ボクセル内の薬物分布を決定することは、療法の各投与の時点のドメイン全体にわたる初期薬物分布を定義するために、血液体積の正規化マップを生成することを含む。様々な実施形態において、拡散特性は、組織の物質特質に機械的に関連付けられた腫瘍細胞の拡散に対応する。腫瘍細胞の拡散は、フォンミーゼス応力などの物理的ストレスを介して、組織の物質特質と機械的に関連付けられてよい。拡散特性は、組織の変形を引き起こし得る腫瘍の変化を表してよい。様々な実施形態において、成長特性は、ボクセル内に物理的に収まり得る腫瘍細胞の最大数に関連する収容力に基づく。様々な実施形態において、成長特性は、ボクセルごとの増殖速度に基づく。様々な実施形態において、増殖速度は、患者の腫瘍ROI内のボクセルごとに校正される。様々な実施形態において、腫瘍細胞に対する各薬物の効果は、組織内の薬物の濃度に基づく。様々な実施形態において、腫瘍細胞に対する各薬物の効果は、組織内の各薬物の時空間分布に対応する。様々な実施形態において、腫瘍細胞に対する各薬物の効果は、薬物の有効性パラメータ α 、各投与後の経時的な薬物のウォッシュアウトパラメータ β 、及び／又は薬物の初期濃度のうちの1つ以上に基づく。様々な実施形態において、有効性パラメータ及び／又はウォッシュアウトパラメータは、患者及び／又は薬物に対して校正される。様々な実施形態において、患者のウォッシュアウトパラメータの校正は、薬物の最終消失半減期の範囲から定義される境界を使用して制約される。様々な実施形態において、MRIデータは、動的造影MRI（DCE-MRI）データを含む。様々な実施形態において、初期濃度は、DCE-MRIデータを使用して近似される。様々な実施形態において、方法は、第1の画像セット及び第2の画像セットの各々において、MRIデータの剛体及び／又は非剛体スキャン画像内位置合わせを実行することを含む。様々な実施形態において、方法は、療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアに基づいて、修正療法を決定することを含む。様々な実施形態において、方法は、療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアに基づいて、修正療法を投与することを含む。様々な実施形態において、療法は、ネオアジュバント療法（NAT）である。代替的又は追加的に、様々な実施形態において、修正療法は、NATである。様々な実施形態において、療法は、第1のNAT（化学療法、放射線療法、又はホルモン療法など）であり、修正療法は、第2の

10

20

30

40

50

N A T（第 1 の N A T の療法のタイプとは異なるタイプの療法、又は第 1 の N A T と同じタイプの異なる療法）である。様々な実施形態において、療法及び修正療法の両方が、外科的介入の前であってよく、又は療法及び修正療法の両方が、外科的介入の後であってよい。様々な実施形態において、療法は、外科的介入の前であってよく、修正療法は、外科的介入の後であってよい。

【0011】

様々な実施形態が、1つ以上のプロセッサ、及び命令を有するコンピュータ可読メモリを備えるコンピューティングシステムに関し、命令は、1つ以上のプロセッサに、腫瘍を含む解剖学的領域の複数のMRIスキャン画像に対応するMRIデータを取得することであって、複数のMRIスキャン画像が、患者に対する療法の投与前に実行される第1のスキャンを通じて得られる第1の画像セットと、患者に対する療法の投与後に実行される第2のスキャンを通じて得られる第2の画像セットと、を含み、療法が、複数の薬物の投与を含む、取得することと、MRIデータから、腫瘍を取り囲む組織の1つ以上の組織特質を決定することと、第2の画像セットから生成された画像関連データを、第1の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることと、組織特質に基づいて、腫瘍の拡散特性を決定することと、組織特質に基づいて、腫瘍の成長特性を決定することと、複数の薬物の各薬物について、腫瘍細胞に対する薬物の効果を決定することと、腫瘍の拡散特性、腫瘍の成長特性、及び各ボクセルに含まれる細胞に対する各薬物の決定された効果に基づいて、療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアを生成することと、を行わせるように構成されている。

【0012】

様々な実施形態において、命令は、1つ以上のプロセッサに、組織特質を決定する前に、MRIデータに基づいて腫瘍ROIを特定するための腫瘍セグメンテーションを実行させるように構成されている。様々な実施形態において、組織特質は、組織内の血管構造に関連する。様々な実施形態において、MRIデータは、動的造影MRI（DCE-MRI）データを含む。様々な実施形態において、組織特質は、DCE-MRIデータに基づいて定量化される。様々な実施形態において、組織特質は、薬物動態モデルに基づいて、かつ／又は流体力学モデルに基づいて定量化される。様々な実施形態において、組織特質は、Ketty-TofTsモデル及び／又はKetty-TofTsモデルの変形形態に基づいて定量化される。様々な実施形態において、MRIデータは、拡散強調MRI（DW-MRI）を含む。様々な実施形態において、命令は、1つ以上のプロセッサに、水分の見かけの拡散係数（ADC）のマップを生成させるように構成されている。様々な実施形態において、第2の画像セットからの画像関連データを第1の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることは、画像をマップに共通ドメイン内に整合させる。様々な実施形態において、命令は、1つ以上のプロセッサに、組織の各ボクセル内の薬物分布を推定させるように構成されている。様々な実施形態において、組織の各ボクセル内の薬物分布を決定することは、療法の各投与の時点のドメイン全体にわたる初期薬物分布を定義するために、血液体積の正規化マップを生成することを含む。様々な実施形態において、拡散特性は、物理的ストレス（例えば、面積当たりの力）を介して組織の物質特質に機械的に関連付けられた腫瘍細胞の拡散に対応し、それによって、組織に変形を引き起こし得る腫瘍の変化を表す。様々な実施形態において、成長特性は、ボクセル内に物理的に収まり得る腫瘍細胞の最大数に関連する収容力に基づく。様々な実施形態において、成長特性は、ボクセルごとの増殖速度に基づく。様々な実施形態において、増殖速度は、患者の腫瘍ROI内のボクセルごとに校正される。様々な実施形態において、腫瘍細胞に対する各薬物の効果は、組織内の薬物の濃度に基づく。様々な実施形態において、腫瘍細胞に対する各薬物の効果は、組織内の各薬物の時空間分布に対応する。様々な実施形態において、腫瘍細胞に対する各薬物の効果は、薬物の有効性パラメータ α 、各投与後の経時的な薬物のウォッシュアウトパラメータ β 、及び／又は薬物の初期濃度のうちの1つ、2つ以上、又は全てに基づく。様々な実施形態において、有効性パラメータ及び／又はウォッシュアウトパラメータは、患者及び／又は薬物に対して校正される。様々な実施形態にお

いて、患者のウォッシュアウトパラメータの校正は、薬物の最終消失半減期の範囲から定義される境界を使用して制約される。様々な実施形態において、MRIデータは、DCE-MRIデータを含む。様々な実施形態において、初期濃度は、DCE-MRIデータを使用して近似される。様々な実施形態において、命令は、1つ以上のプロセッサに、第1の画像セット及び／又は第2の画像セットにおけるMRIデータの剛体及び／又は非剛体スキャン画像内位置合わせを実行させるように構成されている。様々な実施形態において、命令は、療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアに基づいて修正療法を決定するように構成されている。様々な実施形態において、療法及び／又は修正療法的一方又は両方は、ネオアジュバント療法（NAT）である／である。

【0013】

前述の要約は、例示的なものであり、いかなる形においても限定的であることを意図するものではない。上述した例示的な態様、実施形態、及び特徴に加えて、更なる態様、実施形態、及び特徴が、以下の図面及び詳細な説明を参照することによって明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】様々な潜在的な実施形態による、開示された腫瘍予測アプローチを実施するための例示的なシステム。

【図1B】様々な潜在的な実施形態による、腫瘍予測のための例示的なプロセス。

【図1C】様々な潜在的な実施形態による、例示的なプロトコルの概要。各パネルは、各セクションの要約キーワードを含む。手順は、患者集団の定義（ステップ1、図示せず）、画像取得（ステップ2～9）、データ分析（ステップ10～25）、撮像データの数学的モデルへのマッピング（ステップ26～36）、腫瘍予測（ステップ37～40）の5つの主要セクションを有する。手順の各セクションは、プロトコルの特定のエリアに焦点を当てており、各セクションは、代替の調査に適合させるか、又は他の研究の所与の特定の状況に応じて独立して使用することができる。例えば、画像取得セクションは、他の臓器のMRI研究に適合させることができる。また、すでに取得及び分析されている所与の撮像データがあれば、マッピング及び予測セクションを適用することもできる。DW-MRI：拡散強調磁気共鳴撮像、DCE-MRI：動的造影MRI。

【図2】様々な潜在的な実施形態による、2つの療法レジメンからなるトリプルネガティブ乳がんの例示的な標準ケアNATレジメンによるMRI取得のタイムライン。パネル（a）は、例示的なNATレジメンのみを描いており、パネル（b）は、プロトコルの校正及び予想戦略を伴う例示的なレジメンを描いている。両方のパネルで、太い矢印は最初の投与及び各サイクルの開始（つまり、指定された期間、通常、2～4週間にわたる単一の薬物又は複数の薬物の組み合わせの投与）を示しており、細い矢印は、各サイクル内の任意の追加の投与を示している。第1のレジメンでは、点線の矢印は、ドキソルビンとシクロホスファミドとの組み合わせを表している（通常、4サイクルで構成され、薬物は2週間の間隔で単回投与される）。第2のレジメンでは、実線の矢印は、パクリタキセルを表している（通常4サイクルで構成され、療法は毎週投与され、各サイクルは3週間続く。細い実線の矢印は、追加投与を表す）。一部の患者は、カルボプラチンとパクリタキセルとの組み合わせで治療されており、カルボプラチンは、各パクリタキセルサイクルの最初の週にのみ投与される（実線の矢印）。NATが完了した後、患者は、病理学的反応を決定するために、標準ケアの一環として手術を受ける。プロトコルは、各療法レジメンの最初のサイクルの前後に収集されたMRIデータを有する。

【図3】様々な潜在的な実施形態による、腫瘍関心領域（ROI）を生成するためのファジーc平均法（FCM）クラスタリング。1人の患者（全てのパネル）の平均DCE-MRIデータの乳房の矢状断面が描かれている。中央のパネルには、手動で描画されたROIが示されており、控え目な腫瘍の境界多角形を特定している。右のパネルは、手動で描画された境界多角形内でFCMアルゴリズムから生成された結果として生じるROIを描いている。

10

20

30

40

50

【図4】様々な潜在的な実施形態による、腫瘍ROIペナルティを位置合わせスキームに組み込んだ場合と組み込まなかった場合の来診間位置合わせ結果の比較。パネル(a)は、標的画像(図2で定義されたスキャン画像2)であり、パネル(b)は、標的画像(スキャン画像3)に整合させるために変形/シフトされる「移動している」画像である。パネル(b)では、移動画像の腫瘍ROIが黒い輪郭で示されている。パネル(c)は、本文のステップ27~31で説明したアプローチ(すなわち、腫瘍ROIペナルティを用いた剛体+非剛体Bスプライン)を使用して、移動画像を標的画像に位置合わせした結果を表している。位置合わせプロセスによって結果として生じる変形を示すために、パネル(d)は、元の移動画像の代表的なグリッドを描いており、一方、パネル(e)は、位置合わせ後に結果として生じる変形されたグリッド(パネル(c)の位置合わせ画像に対応)を表している。パネル(f)及び(g)は、それぞれ剛体位置合わせのみ(平行移動及び回転のみ)、並びに腫瘍ROIペナルティを伴わない非剛体Bスプライン位置合わせ後の代表的なグリッドの変形を描いている。腫瘍を取り囲むエリアのフィールドの比較を支援するために、パネル(b~g)にわたって白い円が追加されている。腫瘍ROIペナルティを含めることによって、腫瘍ROIの変形が少なくなることにより留意されたい。つまり、パネル(g)と比較してパネル(e)では、白い円内の変形が少なくなっている。この手順を、スキャン画像1、3、及び4のMRIデータセットに適用した。

10

【図5】様々な潜在的な実施形態による、例示的なプロトコルのデータ分析ステップのフローチャート。ステップ番号とステップ名の両方が提供されている。初期のデータ分析ステップ(10~19)は、前のステップの完了に依存するが、後のステップ(20~24)のいくつかは並行して実行することができる。

20

【図6】様々な潜在的な実施形態による、例示的な画像取得結果。DW-MRIからの $200\text{ s/mm}^2\text{ b}$ の値(a)、 B_1 マップからのフリップ角(FA)比(b)、 10° の T_1 強調取得(c)、及び全ての動態にわたるDCE-MRIデータの平均信号強度(d)を描く例示的な患者の中央スライス。腫瘍量はボックスで示されている。

【図7】様々な潜在的な実施形態による、データ分析からの例示的な結果。MRIデータの各々は、剛体位置合わせアルゴリズムを使用して整合され、同じ分解能に補間され、来診にわたって位置合わせされる。DW-MRIデータは、ADCマップを算出するために使用される(パネルa及びe)。DCE-MRIデータは、腫瘍ROIを特定するために使用される(パネルb及びf)。マルチフリップ角(MFA) T_1 スキャン画像及び B_1 マップ補正を使用して、 T_1 マップを算出する(それぞれパネルc、d、及びh)。DCE-MRIデータ(パネルb)及び T_1 マップ(パネルh)を使用して、腫瘍ROI(パネルf)内のKety-Toftsモデルパラメータ(パネルg)を算出する。

30

【図8】様々な潜在的な実施形態による、数学的モデルのための撮像データの物理量への変換。モデリング量を導出する前に、全ての来診にわたって画像を整合させるために来診間の位置合わせが必要である(パネルa、詳細は図4に提供される)。整合されたら、ADCマップ(パネルb)を使用して、腫瘍細胞性を算出する(パネルc)。DCE-MRIデータ(パネルd)を使用して、ファジーk平均アルゴリズムを使用して線維腺組織及び脂肪組織(パネルe)を特定する。各患者に特有のKety-Toftsモデルパラメータを各患者の個々の療法レジメン(パネルf)とともに使用して、腫瘍組織内のおよその薬物分布(パネルg)を導出する。

40

【図9】様々な潜在的な実施形態による、1人の例示的な患者について、3Dモデル予想の結果(3つの中央スライスにわたる、左列)と、3番目のスキャン時間での観察結果(右列)とを比較したもの。腫瘍細胞の数は、各解剖学的画像上にカラーで重ねて示されている。モデルは腫瘍の正しい形状(Dice係数=0.79)を捉えており、細胞性がより高いエリア及びより低いエリアとは直接一致しない可能性があるが、モデルの予想と患者の実際の腫瘍との間には類似した細胞密度のスケールがあり、その結果、ピアソン相関係数及び一致相関係数は、それぞれ、0.80と0.78となっている。スキャン画像3で予想腫瘍及び測定腫瘍の要約尺度を比較すると、総細胞性、体積、最長軸において、それぞれ13、17、及び4%の差がもたらされる。

50

【図10】様々な潜在的な実施形態による、腫瘍反応を予想し、代替治療レジメンをシミュレーションするための、乳房MRIデータと数学的モデルとの統合を示すグラフ描画。最初のNATレジメンの1サイクルの前後に得られたMRIスキャン画像からのデータを使用して、腫瘍細胞数及び薬物送達の空間分解されたマップを生成した（それぞれパネルa及びb）。次に、この初期のNATデータを使用してモデルパラメータが校正され（パネルc）、モデルは、患者の3番目のスキャンの時点まで実行される（パネルd）。次に、総細胞性、総体積、及び最長軸の尺度についてのモデルの予想値が、スキャン画像3データによって決定された各患者の実際の腫瘍転帰と直接比較される。モデルの予想値が、RECISTの指定とも比較されて、臨床的尺度の観点から精度を決定した。患者特有のモデルパラメータ（パネルc）を使用して、治療の頻度及び投与量を調節する代替療法レジメン（「Tx₁」、パネルe）が、これらのレジメンの各々についてスキャン画像2からスキャン画像3までのモデルの予想値を使用して評価され、各患者に最適な治療スケジュールを決定する（パネルf）。

10

【図11】様々な潜在的な実施形態による、ドキソルビシンとシクロホスファミドとの組み合わせからなる、1人の患者（患者4）の標準ケアレジメンを、3週間ごとに12週間（合計4サイクル）行った1人の患者（患者4）についてのNATレジメンに対する例示的な予想反応の結果。この図は、乳房の中央スライスの解剖学的画像に、腫瘍の総細胞性をカラーで重ねて描いている。患者の実際のスキャン画像3データ（パネルa）と標準レジメン（すなわち、患者が実際に受けた標準ケアレジメン、パネルb）の予想値との間には完全な一致はないが、標準ケアレジメンに対する予想腫瘍反応と測定された腫瘍反応との間のパーセント差は、総細胞性、体積、及び最長軸について、1%、16%、及び1%である。次の2つの代替レジメンで予想される総細胞性も描いている。1/3の投与量を毎週投与（パネルc）、1/21投与量を毎日投与（パネルd）。（注記：各代替レジメンでは、治療期間中の総薬物量が標準ケアレジメンと同じであった）。毎日投与レジメンを実施した場合に、全てのレジメンにわたって、モデルは最大の腫瘍細胞減少を予想した。標準ケアレジメンと比較して、このモデルは、毎日投与レジメンが腫瘍の総細胞性を加えて45%減少させると予想した。

20

【図12】様々な潜在的な実施形態による、患者コホート全体にわたるモンテカルロリサンプリング（各分布に対してN=500）によって生成された、予想及び測定された転帰（すなわち、総細胞性、体積、及び最長軸）との間のサンプル平均の分布。（これらのプロットの構築の詳細については、以下の補足資料を参照。）各パネルは、各々の予想及び測定された転帰との間でランダムにサンプリングされた差の分布を描いている。赤色の縦線はコホートの平均差を示している。（赤色の線はサンプリングされた分布の平均値を表すものではないため、分布の中央にないことに留意されたい。）例えば、パネルaは、予想総細胞性と測定総細胞性との間の絶対差が10%であると仮定した場合の、予想総細胞性と測定総細胞性との間のサンプル平均差を表している。パネルb及びcは、それぞれ、体積及び最長寸法に関する同様のデータを表示している。パネルd～fは、パネルa～cに対応するが、予想された総細胞性、体積、及び最長軸と測定された総細胞性、体積、及び最長軸との間に、それぞれ、15%の絶対差があることを仮定している。パネルg～iは、パネルa～cに対応するが、予想された総細胞性、体積、及び最長軸と測定された総細胞性、体積、及び最長軸との間に、それぞれ、20%の絶対差があることを仮定している。

30

40

【図13】様々な潜在的な実施形態による、各患者（N=18）のスキャン画像3の実際の測定値とモデル予想値とを比較した散布図、及びグループごとの対応する相関係数（CCC、PCC、及びKCC）。破線は、45°の一致線を示している。3つの腫瘍反応尺度全てにおいて、化学療法サブグループでは化学療法+（すなわち、化学療法に加えて標的療法又は免疫療法を受けた患者）と比較して、より大きな相関関係があることに留意されたい。パネル（a）は、予想総細胞数とDW-MRIデータから推定された測定総細胞数との比較を描いている。パネル（b）は、腫瘍ROI内のボクセルの総数によって決定される、予想総腫瘍体積と測定腫瘍体積との比較を描いている。パネル（c）は、スキャ

50

ン画像3の腫瘍ROIから決定された、腫瘍の予想最長軸と実際の測定最長軸との比較を描いている。パネル(a)及び(b)の対数スケールを使用すると、スキャン画像3の時点で腫瘍がゼロと測定された患者(化学療法サブグループ、患者4)は示されていないが、対応するCC値にはこのデータが含まれていることに留意されたい。

【図14】様々な潜在的な実施形態による、各患者に毎日投与した場合の、標準レジメン、2分の1投与量の2倍頻度レジメン、3分の1投与量の3倍頻度レジメン、4分の1投与量の4倍頻度レジメン、及び同等の1日投与量によって達成された、スキャン画像2からスキャン画像3の時点までの総腫瘍細胞性の変化パーセントの比較(パネルa)。患者全体で、標準的な療法レジメン及びモデルで特定された最も効果的なレジメンとの間の変化パーセントの差は、最大差が46%、最小差が0%、中央値差が17%であった(パネルb)。注記：プラスの差は、患者が受けた標準用量と比較して、代替レジメンによって達成される総腫瘍細胞性の潜在的な追加のパーセント減少を示している。標準レジメンのグループは、腫瘍の制御／減少に関して各患者に選択された最適レジメンのグループより統計学的に劣っていることが判明した(スキャン画像2から3へのパーセント変化及びスキャン画像3の時点での予想細胞数について $p < 0.001$)。患者数別の最も有効なレジメン：標準では $N = 1$ 、2分の1では $N = 4$ 、3分の1では $N = 2$ 、4分の1では $N = 2$ 、毎日では $N = 4$ 。

【図15】MRIデータは、様々な潜在的な実施形態における数学的モデルに組み込まれる前に、スキャン画像内位置合わせ、データ処理、スキャン画像間位置合わせ、及びモデリング量の算出という4つの異なるステップを経る。詳細については、以下の文章及び図に記載されているが、簡単に説明すると、スキャン画像間位置合わせは、スキャン来診中に発生するあらゆる可能な動きを補正するために、各スキャンセッション内で異なるMRIデータタイプ(パネルa及びb)を整合させることを含む。データ処理ステップは、MRIデータセットの各々から値を導出して関心領域を特定し(パネルc)、血管構造を定量化し(パネルd)、腫瘍の細胞密度を決定する値を定義する(パネルe)ことを含む。スキャン画像間位置合わせは、時間にわたる各患者の全てのMRIスキャン画像の整合(パネルf)を含む。最後のステップは、位置合わせされたデータを取り込み、モデリングのための乳房領域(パネルg)、組織マップ(パネルh)、腫瘍細胞数(パネルi)、薬物濃度(パネルj)を含む、数学的モデルで使用する特定の量を定義することを含む。

【図16】本開示の特定の実施形態を実施するために使用可能な代表的なサーバシステム及びクライアントコンピュータシステムの簡略化されたブロック図。

【図17】様々な潜在的な実施形態による、NASTに対する患者特有の反応を予想するための2つのフレームワーク。パネルAは、各患者の治療投与及びデータ取得のタイムラインを示している。パネルBは、患者特有のデジタルツインを生成するための処理モデリングパイプラインを示している。デジタルツインの予想能力を評価するために、2つのフレームワークが確立されている。フレームワーク1(パネルC)は、デジタルツインを用いて、ドキソルビン及びシクロホスファミド(A/C)レジメンの転帰を予想する。来診1(V1)及び来診2(V2)からの患者特有の画像とA/Cのスケジュールが、デジタルツインが校正される入力を提供する。校正されると、デジタルツインはA/Cに応じた腫瘍の時空間的発生の予想を出力する。次に、予想は、V3画像と直接比較される。フレームワーク2(パネルD)は、デジタルツインを用いて、NAST全体の転帰を予想する。V1、V2、及びV3の画像と、A/C及びパクリタキセルの両方のスケジュールとが入力として与えられ、デジタルツインは、患者がpCRを達成するかどうかの予想を出力する。次に、予想は、手術後の病理学的反応と直接比較される。

【図18】様々な潜在的な実施形態による、MRIデータ処理のフローチャート。パネルAは、患者の1回の来診で取得されたDW-MRI及びDCE-MRIデータの例を示している。パネルB～Dは、それぞれ処理パイプラインの3つのステップを示している。パネルBでは、マルチパラメトリック画像が、同じ視野(FOV)にトリミングされ、位置合わせされる。パネルCでは、V1及びV3の画像が、V2の画像に位置合わせされる。パネルDでは、組織のセグメンテーション及び腫瘍細胞性の算出(DW-MRIデータか

10

20

30

40

50

ら)が実行される。これらのステップでは、生物学ベースの数学的モデルを用いて校正し、各患者のデジタルツインを確立するためのデータを準備する。

【図19】様々な潜在的な実施形態による、A/Cに対するTNBCの反応についての患者特有の予想の時間的精度。パネルA及びBは、それぞれ、代表的な2人の患者におけるA/Cレジメンに対する校正された療法の有効性の時間経過を示している。パネルC及びDは、同じ2人の患者のデジタルツインによって予想された時間的動態を示しており、サブパネル(i)及び(ii)は、それぞれ、腫瘍細胞性(TTC)及び腫瘍体積(TTV)の変化を表している。各パネルでは、赤色の円は特定の時点で測定TTC又はTTVを表しており、青色の曲線及び影は、それぞれ、予想された動態の中央値及び範囲を表している。例示的な患者では、経時的なTTC及びTTVの測定変化と予想変化の間に、非常に小さな差が観察される。パネルE及びFは、コホートにおけるTTC及びTTVの測定変化と予想変化との間の相関関係($CCC = 0.95$ 及び 0.94)をそれぞれプロットしている。これらの結果は、A/Cに反応した患者特有のTNBCの時間的動態を予想するための高い正確性及び精度を示している。

10

【図20】様々な潜在的な実施形態による、A/Cに対するTNBCの反応についての患者特有の予想の空間的精度。パネルA及びBは、2人の患者の中央腫瘍スライス上の測定腫瘍細胞分布及び予想腫瘍細胞分布を示している。パネルC及びDは、これら2つの腫瘍形状の測定変化及び予想変化の3Dレンダリングを示している。患者の測定腫瘍細胞分布又は腫瘍形状と、予想腫瘍細胞分布又は腫瘍形状との間には、非常に小さな差が観察される。パネルEは、コホートにおける測定腫瘍細胞分布の変化と予想腫瘍細胞分布の変化との間の差を表している。各患者の腫瘍領域内の差の中央値(赤色の円)及び四分位範囲(青色の棒)が表されている。全患者における差の平均値(95%CI)は、 0.20% ($-20.35\% \sim 20.75\%$)であった。これらの結果は、A/Cに反応した患者特有のTNBCの空間的動態を予想するためのデジタルツインの高い精度を示している。

20

【図21】様々な潜在的な実施形態による、最終的な病理学的反応の患者特有の予想の精度。パネルA及びBは、それぞれ、2人の例示的な患者におけるNAST中の校正された療法効果の時間経過を示している。パネルC及びDは、同じ2人の例示的な患者のデジタルツインによって予想された時間的動態を示しており、サブパネル(i)及び(ii)は、それぞれ、腫瘍細胞性(TTC)及び腫瘍体積(TTV)の変化を表している。パネルEは、予想TTC(青色)及び測定TTC(赤色)に基づいて、pCRと非pCRとを区別するROC分析を示している。同様にパネルFは、予想TTV及び測定TTVに基づくROC分析を示している。パネルE及びFの両方で、赤色の曲線と比較して青色の曲線のAUCが大きいことは、最終的な病理学的反応を予想する精度が優れていることを示している。

30

【図22】様々な潜在的な実施形態による、図19Eにおいて最大範囲を示す患者の予想TTC時間経過(中央値及び範囲)を示している。

【図23】様々な潜在的な実施形態による、治療終了時(EoT)における予想TTV、EoTにおける予想TTC、V3における測定TTV、及びV3における、測定TTCのそれぞれRCBクラスに対するもの。

【図24】様々な潜在的な実施形態による、図20Eの患者26の中央腫瘍スライス上の測定腫瘍細胞分布及び予想腫瘍細胞分布を示している。

40

【図25】様々な潜在的な実施形態による、図20Eの患者49の中央腫瘍スライス上の測定腫瘍細胞分布及び予想腫瘍細胞分布を示している。

【図26】様々な潜在的な実施形態による、2スキャン校正モデル及び3スキャン校正モデルを用いたNAST全体の予想をプロットしている。

【0015】

本開示の前述の特徴及び他の特徴は、添付の図面と併せて以下の説明及び添付の特許請求の範囲から明らかになるであろう。これらの図面は本開示によるいくつかの実施形態のみを描いており、したがってその範囲を限定するものとみなされないことを理解して、添付の図面を使用して本開示を更に具体的にかつ詳細に説明する。

50

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下の詳細な説明では、本明細書の一部を形成する添付図面を参照する。図面において、類似の記号は、文脈上別段の指示がない限り、通常は同様の構成要素を特定する。詳細な説明、図面、及び特許請求の範囲に記載された例示的な実施形態は、限定を意味するものではない。本明細書に提示される事項の趣旨又は範囲から逸脱することなく、他の実施形態が利用されてよく、他の変更が行われてよい。本明細書に一般的に記載され、図に示された本開示の態様は、広範囲の異なる構成で配置、置換、組み合わせ、及び設計され得、これらの全てが明示的に企図されるものであり、本開示の一部をなす、ということが容易に理解される。

10

【0017】

従来、解剖学的及び形態学的評価を可能にする高空間分解能の撮像データは、標準ケア環境で取得されてきた。このようなデータは通常、がんの根底にある生理学的、細胞学的、分子学的特性についての洞察を提供しないため、メカニズムベースの数学的モデリングへのデータの使用は制限される。（例えば）血管状態、灌流、細胞性、低酸素、代謝、増殖など、腫瘍生物学に関連するより具体的かつ定量的な測定法を開発することは、MRI研究における主要な取り組みである。

【0018】

様々な実施形態において、開示されたプロトコルは、動的造影MRI（DCE-MRI）及び拡散強調MRI（DW-MRI）という2つの定量的MRIモダリティを使用する。DCE-MRIは、造影剤の注入前、注入中、注入後に連続して画像を取得する。データが十分に高い時間分解能（例えば、様々な実施形態において、好ましくはフレームごとに15秒以下）で取得される場合、データは、適切な薬物動態モデルを用いて分析され、撮像体積内のボクセル特有の基準で異なる組織血管の特徴部を推定することができる。DCE-MRIは、繰り返し性及び再現性があり、DCE-MRI分析の出力は、ネオアジュバント療法（NAT）に対する腫瘍（例えば、乳房腫瘍）の反応と統計的な関係を有する。これと並行して、DW-MRIは、存在する細胞バリアの数及び質に関連付けられた組織内の水分移動度に関するデータを取得し、それによって組織の細胞性に関する非侵襲的な読み取り値を提供する。DW-MRIはまた、繰り返し性及び再現性があり、NATに対する腫瘍の反応を予想することができる。したがって、これら2つの方法は、メカニ

20

30

【0019】

がん患者（例えば、乳がん患者）の個々の予後を予想するために、様々な実施形態は、患者特有のMRIデータを使用してモデルパラメータ及び予想値を初期化し、制約するモデルを用いている。つまり、モデルパラメータは、各患者の固有の特性に合わせて校正される。いくつかの実施形態において、DW-MRIデータを利用するより単純なロジスティックモデルを用いて、腫瘍の細胞性を推定してよい。特定の実施形態において、ロジスティックモデルは、2Dで時間的及び空間的の両方で定義されてよく、腫瘍のベースライン測定値、腫瘍細胞の移動、及び組織（例えば、乳房組織）の機械的特質が組み込まれて、各個々の患者の解剖学的構造に従って、腫瘍の成長及び形状に関するモデルの予想値を制約する。このようなモデルの予想値は、療法に対する反応の予後指標として標準的な尺度（固形腫瘍における反応評価基準、RECISTなど）よりも優れているが、各個々の患者の療法を明確に説明するものではない。したがって、様々な実施形態は、DCE-MRIを介した各ボクセルへの薬物送達を推定値を含むようにモデルを拡張し、患者特有の基準での療法による局所腫瘍細胞死のより正確な評価を可能にする。様々な実施形態において、このモデルを使用して、患者が実際に受けた標準ケアレジメンよりも優れていると仮定される理論上の治療レジメンを特定することができる。

40

【0020】

モデルの詳細

様々な実施形態において、使用されるモデルは、腫瘍の成長及び全身療法の送達に対す

50

る組織特質の機械的結合を含む3D数学的モデルに基づく。モデルは、NATに対するがん患者の反応を予想するために、患者特有の撮像データを用いて初期化されるように設計されている。腫瘍細胞の時空間的進化

【数1】

$$N_{TC}(\bar{x}, t)$$

(以下の「腫瘍細胞性の近似」を参照)の支配方程式(反応拡散型偏微分方程式)は、時間 t に対して及びボクセル

【数2】

$$\bar{x}$$

ごとに、以下のようになる。

【数3】

$$\frac{\partial N_{TC}(\bar{x}, t)}{\partial t} = \overbrace{\nabla \cdot (D(\bar{x}, t) \nabla N_{TC}(\bar{x}, t))}^{\text{拡散}} + \overbrace{k(\bar{x}) \left(1 - \frac{N_{TC}(\bar{x}, t)}{\theta} \right) N_{TC}(\bar{x}, t)}^{\text{反応}} - \underbrace{\alpha C_{\text{薬物}}^{\text{薬物}}(\bar{x}, t) N_{TC}(\bar{x}, t)}_{\text{治療による死}}, \quad (1)$$

式中、右辺の第1項は、腫瘍細胞の移動の影響(すなわち、拡散項)を記述し、第2項は、時間における腫瘍細胞の増殖及び死(すなわち、反応項)を記述する。全てのモデルパラメータ及び関数が、表1に示されている。

【0021】

関数

【数4】

$$D(\bar{x}, t)$$

は、腫瘍細胞のランダムな拡散(移動)を表す。この関数は単に定数であり、等方性の腫瘍の広がりをもたらす可能性があるが、個々の患者の解剖学的構造を拡散項に組み込むことによって、臨床観察と比較した場合に、総腫瘍細胞数の予想において統計的に有意な改善をもたらす。したがって、様々な実施形態は、関数

【数5】

$$D(\bar{x}, t)$$

をフォンミーゼス応力

【数6】

$$\sigma_{vm}(\bar{x}, t)$$

を介して、組織(例えば、乳房組織)の物質特質に機械的に結合する。

【数7】

$$D(\bar{x}, t) = D_0 \exp(-\gamma \sigma_{vm}(\bar{x}, t)) \quad (2)$$

式中、 D_0 は、外力が存在しない場合の拡散係数であり、 γ は、経験的な結合定数である。指数項は、 D_0 を減衰させる。式中、フォンミーゼス応力は、（例えば、乳房内の）線維腺組織及び脂肪組織について算出され、線維腺組織には脂肪組織よりも大きな剛性が割り当てられる。機械的結合は、腫瘍細胞数の変化に応じて平衡条件に従う。

【数 8】

$$\nabla \cdot G \nabla \vec{u} + \nabla \frac{G}{1-2\nu} (\nabla \cdot \vec{u}) - \lambda \nabla N_{TC}(\bar{x}, t) = 0 \quad (3)$$

10

式中、 G はせん断弾性率で、 $G = E / (2(1-\nu))$ であり、ヤング率（ E ）及びポアソン比（ ν ）は、物質特質を表し、

【数 9】

$$\vec{u}$$

20

は、腫瘍細胞の成長による変位であり、 λ は、別の経験的結合定数である。したがって、拡散項は、周囲の健康な組織（すなわち、線維腺組織及び脂肪組織）に変形を引き起こし、それによって、応力場を変化させ、それに伴う腫瘍の拡大を引き起こし得る成長又は療法への反応などの腫瘍の変化を包含する。代替的又は追加的に、フォンミーゼス応力以外の物理的ストレスを考慮してよいことに留意されたい。

【0022】

様々な実施形態において、式（1）の右辺の第2項は、腫瘍の増殖及び療法反応を記述する反応項である。データの特質上、ロジスティック成長はボクセルごとに定義される。具体的には、MRIデータの場合、測定値は、ボクセルごとに定義され、各ボクセルについて体積が既知である。したがって、腫瘍細胞の最大数は、およその細胞サイズ及び充填密度を使用して推定することができる（下記の「腫瘍細胞性の近似」を参照）。ロジスティック成長を使用すると、収容力 θ が、ボクセルごとに全てのボクセルに対する1つの値として定義され、増殖速度 k が、空間分解されて

30

【数 10】

$$k(\bar{x})$$

となり、データから導出される（ステップ38を参照）。

【0023】

40

様々な実施形態において、モデルの反応部分は、療法による腫瘍細胞の項も含む。パラメータ α は、療法の有効性を表す全体的なパラメータであり、

【数 11】

$$C_{\text{薬物組織}}(\bar{x}, t)$$

は、Ketty-Tofteモデル及び患者特有のパラメータから近似される、位置

【数 12】

50

$\bar{x}$

及び時間 t における腫瘍組織内の薬物濃度を表す（以下の「DCE-MRI analysis 分析」を参照）。重要なのは、Ketty-TofTs モデルからの組織及び血漿の時間経過における造影剤の濃度が、投与された薬物のこれらの量を表すようになったということである。これは、血漿曲線内の造影剤の濃度を個々の薬物の標準薬物濃度曲線に置き換え、各患者から導出された血管灌流パラメータを用いて組織内の濃度を算出することによって達成される（以下の「DCE-MRI 分析」を参照）。したがって、個々の患者の N A T スケジュールに基づいて、空間的に不均一で、かつ時間的に変化する腫瘍組織内の薬物濃度の近似値が生成される。したがって、療法項は、組織内の薬物の時空間分布及び各ボクセルの細胞に対する薬物の効果の推定を提供する。モデルにおける薬物送達のこの割り当ては一次近似であり、組織全体にわたる全身療法の異種の送達を特徴付けるための取り組みである。特定の実施形態において、このアプローチは、化学療法がガドリニウムベースの造影剤と同様の様式で腫瘍組織内に管外溢出すると暗黙的に仮定している場合があるが、この仮定は緩和されてよいことが注記される。患者の血漿中の薬物濃度が母集団曲線から逸脱する場合、これは、モデルパラメータの校正に影響を及ぼす。ただし、 α は、モデルにおける柔軟性の層を提供し、それによって、血漿中の薬物の母集団平均近似がこの全体的なパラメータによって校正される。

10

20

【0024】

システム及び方法の概要

図 1 A を参照すると、様々な実施形態において、システム 100 を使用して、例示的なプロトコル 160（図 1 C、並びに機能部 162、164、166、及び 168 を参照）、並びに本明細書に開示された全体的なアプローチを実施することができる。システム 100 は、コンピューティングデバイス 102（又は、同位置若しくは互いに遠隔にある複数のコンピューティングデバイス）、撮像システム 132、及び動きセンサ 134 を含んでよい。撮像システム 132 は、例えば、DW-MRI 及び／又は DCE-MRI データを提供するように、様々なデータを捕捉できる 1 つ以上の MRI スキャナ並びに／又は他の撮像デバイス及びセンサを含んでよい。様々な実施形態において、撮像システム 132 及び動きセンサ 134 は、1 つの状態検出システム 130 に統合されてよい。特定の実施形態において、コンピューティングデバイス 102（又はその構成要素）は、状態検出システム 130、撮像システム 132、及び／又は動きセンサ 134 のうちの 1 つ以上と統合されてよい。様々な潜在的なセットアップにおいて、図 16 を参照すると、1 つ以上のコンピューティングデバイス 102 は、クライアントコンピューティングシステム 1614（撮像システムであってよく、撮像システムを備えていてよい）から MRI データを受信するサーバシステム 1600、並びに／又は MRI データ及び分析をサーバシステム 1600 に送信するクライアントコンピューティングシステム 1614 に対応してよい。

30

【0025】

状態検出システム 130、撮像システム 132、及び／又は動きセンサ 134 は、（対象を撮像し、対象に治療若しくは療法を適用し、及び／又は対象による動きを検出するように）患者又は他の対象が位置することができるプラットフォーム 136 に向けられてよい。様々な実施形態において、プラットフォーム 136 は、対象の位置決め及び再位置決め（対象の動きによるわずかな調節など）を可能にするために、（例えば、モータ、磁石などの任意の組み合わせを使用して）移動可能であってよい。

40

【0026】

コンピューティングデバイス 102（又は複数のコンピューティングデバイス）を使用して、撮像システム 132 及び／又は動きセンサ 134 を介して取得された信号を直接制御及び／又は受信してよい。特定の実施形態において、コンピューティングシステム 102 を使用して、状態検出システム 130 を介して取得された信号を制御及び／又は受信し

50

てよい。コンピューティングデバイス102は、1つ以上のプロセッサと、捕捉、取得、記録、並びに／又は生成されるコンピューティングコード及びデータを記憶するための1つ以上の揮発性及び不揮発性メモリと、を含んでよい。コンピューティングデバイス102は、状態検出システム130、撮像システム132、動きセンサ134、及び／又はプラットフォーム136と制御信号を交換するように構成されるコントローラ104を含んでよく、コンピューティングデバイス102を使用して、そのセンサを介して画像及び／又は信号の捕捉を制御し、必要に応じて対象を位置決め又は再位置決めすることができる。コンピューティングデバイス102はまた、例えば、画像取得機能部162（以下で考察されるステップ2～9）を実行するように構成された画像取得ユニット106と、データ分析機能部164（以下のステップ10～25）を実行するように構成されたデータ分析器と、モデリング機能部166（ステップ26～36）を実行することによって撮像データをモデルにマッピングするように構成されたモデル生成器110と、腫瘍予測機能部168（ステップ37～40）を実行するように構成された腫瘍予測器112と、を含んでよい。図1Cに関して考察したように、例示的なプロトコル160は、患者集団の定義（例えば、ステップ1、図示せず）、画像取得（例えば、ステップ2～9）、データ分析（例えば、ステップ10～25）、撮像データの数学的モデルへのマッピング（例えば、ステップ26～36）、及び腫瘍予測（例えば、ステップ37～40）の5つの構成要素を含んでよい。

10

【0027】

送受信機114により、コンピューティングデバイス102は、状態検出システム130、撮像システム132、動きセンサ134、及び／又はプラットフォーム136と、読み取り値、制御コマンド、及び／又は他のデータを無線で又は有線を介して交換することができる。1つ以上のユーザインターフェース116は、コンピューティングシステムがユーザ入力を（例えば、キーボード、タッチスクリーン、マイクロフォン、カメラなどを介して）受信し、出力を（例えば、ディスプレイスクリーン、オーディオスピーカなどを介して）提供することを可能にする。コンピューティングデバイス102は、例えば、1つ以上のセンサを介して取得された信号、生のMRIデータ及び処理されたMRIデータ、並びに分析結果を記憶するための1つ以上のデータベース118を追加的に含んでよい。いくつかの実施形態において、データベース118（又はその部分）は、代替的又は追加的に、コンピューティングデバイス102、状態検出システム130、撮像システム132、動きセンサ134、及び／又はプラットフォーム136と通信する、同位置又は遠隔にある別のコンピューティングデバイスの一部であってよい。

20

30

【0028】

図1Bを参照すると、様々な潜在的な実施形態による、例示的な腫瘍予測プロセス150が示されている。プロセス150は、1つ以上のコンピューティングデバイス102によって、又はコンピューティングデバイス102を介して実施されてよい。152において、コンピューティングデバイス102は、腫瘍を有する患者の解剖学的領域のスキャンに対応する撮像データを取得し得る。撮像データは、含む解剖学的領域の複数のMRIスキャン画像に対応するMRIデータであってよい。複数のスキャン画像は、患者への療法の投与前に実行される第1のスキャンによって得られる第1の画像セットと、患者への療法の投与後に実行される第2のスキャンによって得られる第2の画像セットと、を含んでよい。療方は、化学療法、放射線療法、及び／又はホルモン療法などの1つ以上の療法を含んでよい。療方は、複数の薬物の投与を含んでよい。様々な実施形態において、第2の画像セットから生成された画像関連データを、第1の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることができる。

40

【0029】

154において、プロセス150は、腫瘍を取り囲む組織の1つ以上の特質を決定することを含んでよい。特質は、152において取得されたMRIデータに基づいて決定されてよい。組織特質は、組織（例えば、乳がんの乳房組織）の機械的性質又は他の物質性質を含んでよい。例示的な組織特質は、組織の剛性、及び／又は組織の血管構造に関連して

50

よい。特定の実施形態において、組織特質は、せん断弾性率、ヤング率などに対応してよい。特定の実施形態において、組織特質は、特定の組織タイプについて既知であってよく、他の実施形態において、患者特有の組織特質は患者のスキャン画像からの撮像データから決定される。特定の実施形態において、腫瘍セグメンテーションを実行して、腫瘍の関心領域（ROI）を特定してよい。様々な実施形態において、撮像データは、DCE-MRIデータを含んでよく、組織特質は、DCE-MRIデータに基づいて定量化されてよい。組織特質は、薬物動態モデル及び／又は流体力学モデルに基づいて定量化されてよい。特定の実施形態において、組織特質は、Kety-Toftsモデル又はその変形形態に基づいて定量化されてよい。

【0030】

156において、プロセス150は、腫瘍の1つ以上の特性を決定することを含んでよい。特性は、腫瘍の拡散特性及び／又は腫瘍の成長特性を含んでよい。様々な実施形態において、腫瘍特性は、腫瘍細胞性及び／又は腫瘍血管構造に対応してよい。様々な実施形態において、特性は、組織特質に基づいて決定されてよい。

【0031】

158において、プロセス150は、療法に対する腫瘍の反応を予想することを含んでよい。これは、予想反応を示すスコアを生成することを含んでよい。スコアは、好適とみなされる任意のスケールであってよい。いくつかの実施形態において、スコアは、療法が意図された又は所望の効果を有する可能性（例えば、パーセント単位）であってよい。療法に対する腫瘍の反応を予想することは、腫瘍細胞に対する療法の効果を決定することを含んでよい。療法の効果は、各ボクセル内の腫瘍細胞について決定されてよい。療法が複数の薬物を伴った場合、療法の一部として投与された各薬物の効果が決定されることがある。予想反応（例えば、スコア）は、拡散特性、成長特性などの腫瘍の特性、及び／又は腫瘍に対する療法（例えば、療法における各薬物）の決定された効果に基づき得る。

【0032】

例示的なプロトコルの概要

プロトコル／手順160の様々な実施形態は、5つの主要な構成要素（図1Cを参照）、すなわち、有益であろう患者の特定（ステップ1）、画像取得に関連する機能部162（ステップ2～9）、データの前処理及び分析に関連する機能部164（ステップ10～25）、撮像データを数学的モデルにマッピングすることに関連する機能部166（ステップ26～36）、及び腫瘍予測に関連する機能部168（ステップ37～40）に分割されてよい。各構成要素は、提示を明瞭にするために複数のステップに分割されている。以下の手順160の考察では、各構成要素の詳細な説明、並びに潜在的な落とし穴を回避するためのガイダンス及びトラブルシューティングのための提案を提供する。

【0033】

患者の選択：ある研究では、プロトコルの一実施形態が、地域ベースのケアセンターから起用され、ケアの構成要素としてNATに適格である患者のために開発された。このような患者は、腫瘍のサイズ、受容体の状態、年齢、肥満度、及び民族性において異質である。NAT（すなわち、外科的介入の前に行われるあらゆる治療）は、通常、局所進行乳がん患者に示され、4～6か月の経過にわたって与えられる1つ以上のレジメンから構成される。例えば、トリプルネガティブ乳がんの場合、標準ケアは、ドキソルビシン及びシクロホスファミド（第1のレジメン）、その後、パクリタキセル（第2のレジメン）を含むことができる。しかしながら、治療医によって決定されるこれらのプロトコルには多くの変形形態がある。（このことが、治療を患者特有の基準で最適化できるように、数学的予測システムを開発する主な動機である）。病理学的完全反応（pCR）又は残存病変（non-pCR）のNATに対する臨床的反応の指定は、外科的病理診断によって決定される。具体的には、pCRは、NAT後に乳房又は腋窩リンパ節に浸潤性疾患が残存していないものとして定義され、報告されている。

【0034】

画像取得：研究では、プロトコルの実施形態は、個々の反応を予測するように設計され

10

20

30

40

50

た予想的なメカニズムベースの数学的モデルを校正するために、N A T 前及びN A T 中の乳がん患者の定量的M R I データの取得を必要とする。N A T 前及びN A T 中の撮像時点のタイミングは、数学的モデリングシステムによる腫瘍反応の予想値の校正、シミュレーション、及び評価に使用されるため、特に重要である。特定の実施形態において、M R I データを次の4つの時点で取得することができる。1) N A T 開始前、2) N A T 1 サイクル後、3) N A T 2 ~ 4 サイクル後、4) スキャン画像3からN A T 1 サイクル後。(注記:「サイクル」とは、指定された期間、例えば2~4週間にわたる単一薬物又は薬物の組み合わせの投与を指す)。これら4つの時点は、2つの連続したレジメンを受ける患者の各療法レジメンの最初のサイクルに対応するデータを提供する(図2を参照)。3つ以上の撮像時点が推奨されるが、モデルシステムを校正し、次いで予想値を標準的な臨床的尺度(例えば、生検又は手術からの病理学的データ)と比較して、モデリング予想値を直接テストするために必要なのは、2つの撮像時点のみである。

10

【0035】

様々な実施形態において、全ての画像取得及び患者ケア(撮像、腫瘍学的治療など)は、地域ケア環境(すなわち、学術的、研究指向の医療センターではない)で実行することができる。しかしながら、標準ケア環境における撮像の範囲内で作業するためには、特定の要因を考慮する必要がある。例えば、本開示に含まれる図及び例では、2台のスキャナを使用した。1台目は外来撮像施設で、2台目は入院と外来の両方のサービスを提供する地域病院で使用した。両方の撮像施設は、研究において日常臨床診療の一環として乳房M R I を実施したが(完全な診断スキャンは約20分である)、両方の施設は異なる施設に位置し、異なるサービス契約を結んでおり、異なる品質管理ガイドラインを有している。このような施設のM R I 技師は、通常、患者の位置決め及び研究プロトコルの実行を担当するが、事前の経験又は専門知識を有していない場合がある。したがって、各々の新しい環境において、要求されるM R I 測定 of 繰り返し性及び再現性を確立することが重要であり、取得プロトコルの実施は、スキャンを実行するM R I 技師に明確な(ステップバイステップの)説明を提供することを必要とする。

20

【0036】

地域の医師と協力することで、より幅広い層の集団にアプローチできるようになるが、研究用M R I スキャンをスケジュール設定するには、患者、治療する腫瘍治療医、紹介医、看護師、撮像センターのスタッフ、及び研究スタッフの空き状況に関する緊密な連携及び頻繁なコミュニケーションが必要である。機器の故障、患者の健康状態、スケジュール設定の問題、及び／又は時間を提供したくない関係者のために、時点又はデータが欠落することは珍しくない。更に、地域環境では常に研究指向の看護師が採用されているとは限らない。したがって、研究の開始時にコミュニケーションラインを明確に定義する必要がある。このような課題にもかかわらず、地域ベースの放射線環境での作業は、患者にとってより容易であり、異なる施設へのアクセスが向上し、研究に参加するための移動がより便利になる可能性がある。

30

【0037】

特定の実施形態において、プロトコルは、各スキャンセッションで次の5つのM R I データタイプの取得を伴う。1) D W - M R I 、2) 高周波不均一性を補正するためのB₁ フィールドマップ、3) 造影前T₁マップを生成するための可変フリップ角T₁強調データ、4) ガドリニウムベースの造影剤の注入前、注入中、及び注入後の動的な高時間分解能のT₁強調データ(D C E - M R I)、並びに5) 高分解能の、造影前及び造影後のT₁強調解剖学的スキャン。これらのM R I データタイプは、文献で十分に確立されているため、個々の乳がん腫瘍の信頼できる定量的な値を提供するために選択した。この撮像プロトコルは、全ての臨床M R I スキャナで利用可能な標準シーケンスを利用し、進行中の作業シーケンス(W I P) 又は普遍的に利用可能でない新しいシーケンスの必要性を排除する。

40

【0038】

D W - M R I は、水分子の動きを定量化することによって、組織の微細構造に関する情

50

報を提供する。水分子は、 37°C でおよそ $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ で自由に拡散するが、高密度の細胞を含む様々な組織バリアに遭遇すると、見かけの拡散係数（ADC）として知られるこの拡散速度は減少することになる。ADCの推定には、少なくとも2つのb値（スキャン内の拡散エンコーディング勾配の強度、持続時間、タイミングを反映する係数）が必要である（このプロトコルでは、乳房組織で一般的に利用される、 0 s/mm^2 、 200 s/mm^2 、及び 800 s/mm^2 の3つのb値を使用した）。非常に高いb値（ 1000 s/mm^2 よりも多き）で取得されたDW-MRIは、ADC推定値に悪影響を及ぼす低い信号対雑音比（SNR）となる可能性があり、一方、低いb値（ 100 s/mm^2 よりも小さい）は、最小血管内の血流が拡散を模倣する組織灌流の影響を受ける可能性があり、それによって画像の解釈が変化する。

10

【0039】

異なる組織は異なる T_1 緩和時間を示すため、 T_1 マッピングは組織タイプ（例えば、脂、筋肉、実質、及び／又は腫瘍）を区別する手段を提供し、DCE-MRIデータの下の薬物動態分析に必要なネイティブ T_1 値を提供する。様々な実施形態は、可変フリップ角での複数の T_1 強調画像の収集を伴う、臨床乳房 T_1 マッピングのための標準的なアプローチを用いてよい。様々な実施形態は、典型的な乳房組織 T_1 値を推定するために、 2° から 20° までの範囲（ 2° ずつ増分する）の10個のフリップ角で画像を収集する（より多くのフリップ角は、より良好な曲線フィットのためのより多くのデータ点を提供し、この範囲は、脂肪から腫瘍までの乳房内の様々な組織の正確な推定を可能にする）。ただし、このアプローチは、様々なフリップ角で磁化を「傾ける」ために使用される高周波 B_1 磁場の不均一性の影響を受けやすく、ネイティブ T_1 の不正確な推定につながる可能性がある。この問題に対処するために、 T_1 パラメータのマッピングに使用される T_1 強調画像の取得中に、 B_1 マップを取得して、公称フリップ角の任意の空間偏差を定量化及び補正する。様々な実施形態において、他の T_1 マッピングアプローチは、（ B_1 不均一性の影響をそれほど受けない）反転シーケンス及び飽和回復シーケンスを含む。これらの方法は、 T_1 の算出のための「ゴールドスタンダード」であるが、マルチスライス又は3Dでこれらのシーケンスを収集するために必要な時間は、臨床的に禁止されることがあり、したがってプロトコルに組み込まれないことがある。

20

【0040】

DCE-MRIにおいて、常磁性造影剤を末梢静脈を通じて血流に注入する。これは循環系全体を進行し、腫瘍内に管外溢出する可能性があり、 T_1 緩和時間の減少と、それに対応する T_1 強調画像の信号強度の増加をもたらす。DCE-MRIデータは、造影剤の送達前、送達中、送達後に T_1 強調画像を収集することによって取得される。次いで、DCE-MRIデータを分析して、異なる造影を用いて異なる組織をセグメンテーションし、また造影剤の薬物動態を特徴付ける尺度を抽出することができる（詳細は以下の「DCE-MRI分析」で提供される）。様々な実施形態において、薬物動態パラメータの正確な推定のために時間分解能 $<10 \text{ s}$ （ 7.27 s ）をもたらすように、DCE-MRI測定のための取得パラメータを選択した。様々な実施形態において、造影剤の飽和効果を最小化する適切なフリップ角が、撮像された組織（すなわち、乳房対脳）に応じて変化し得る最適なDCE-MRI結果のために選択できることを念頭に置いて、プロトコルを他の組織タイプに合わせて調節することができる。

30

40

【0041】

データの前処理及び分析：画像処理は、品質管理、画像補正、及び画像位置合わせから始まり、その後、腫瘍特有の特性並びに各腫瘍の細胞密度及び血管構造の定量的記述の抽出に進む。様々な実施形態は、血流及び水分拡散を報告する量のマップを返すための定量的MRIデータの分析だけでなく、クラスタリング技法を介したセグメンテーションを含む方法を伴う。

【0042】

腫瘍セグメンテーション：様々な実施形態において、データを分析及び処理するために、腫瘍関心領域（ROI）が、各患者及びスキャンセッションについて得られる。いくつ

50

かの実施形態は、腫瘍量について専門的に描画したROIを使用することができる。ただし、控え目に描画された「境界ボックス」（つまり、腫瘍を取り囲むが、その特定の輪郭ではない手描きの多角形）が提供されている場合、増強に基づく閾値処理を使用して、DCE-MRIデータから腫瘍の境界を決定してよい。この閾値は、造影後の画像内でその閾値を上回る信号強度を有するあらゆるボクセルが腫瘍の一部であるとみなされるように選択される値である。閾値処理技法では、各患者スキャンの手動調節、及び患者特有の閾値を定義するための追加情報（造影のタイプ及び量によって異なる）を必要とする場合があるため、自動化されたアプローチを使用することが望ましい。様々な実施形態は、ファジーc平均法（FCM）クラスタリングアルゴリズムを用いる。FCMアルゴリズムは、DCE-MRI造影パターンに基づいて、ボクセルが腫瘍であるか非腫瘍であるかの確率を出力する。FCMクラスタリングはボクセルをクラスタに分割しないため、他の「ハード」クラスタリング方法（k平均クラスタリングなど）と比較してより調整可能である。FCMを使用してROIを生成する代表的な画像については、図3を参照されたい。

10

【0043】

位置合わせ技法：様々な実施形態は、各患者の全ての画像セットを1つの共通の空間座標系に位置合わせすることを必要とする撮像ベースのモデリングへのアプローチを採用している。つまり、画像は互いに位置合わせされる。全ての位置合わせプロセスは、複数の補間及び再サンプリングのため、たとえ剛体位置合わせが使用されている場合でも、ボクセル情報が完全に保存されるわけではないことに留意されたい。画像整合を達成するために、様々な実施形態は、来診内位置合わせ（1回のスキャンセッション内で収集された全てのデータを整合させる）及び来診間位置合わせ（各患者の全てのスキャンセッションにわたってデータセットの各々を整合させる）という2つのタイプの位置合わせを実行してよい。様々な実施形態において、来診内位置合わせは、スキャンセッション中の患者の動きを補正するために実行され、データから定量的パラメータを算出する前に剛体位置合わせを通じて達成される。

20

【0044】

研究では、各患者について、全ての画像データセットが、各時点での腫瘍体積を保持する制約付きの非剛体位置合わせアルゴリズムを介して、時間を超えて（来診間）共通スペースに位置合わせされる。MRIデータが4つの時点で得られる場合、様々な実施形態は、スキャン画像1、3、及び4をスキャン画像2（標的）に位置合わせすることを選択してよく、なぜなら、スキャン画像2は終了時スキャンではなく、また十分に早期に取得されるため、患者は（おそらく）、整合をガイドするのに役立つように存在する腫瘍量を有することになる。いくつかの実施形態において、位置合わせアルゴリズムは、腫瘍ROIの剛体位置合わせ、及びその後の腫瘍領域に対する剛性ペナルティを伴う変形可能なbスプライン位置合わせを含んでよく、又はそれから構成されてよい。この剛性ペナルティは、全てのスキャン時間にわたって腫瘍の体積、サイズ、及び形状を維持するために課される。完全に変形可能な位置合わせを用いると、スキャン画像1、3、及び4の腫瘍ROIを変形してスキャン画像2の腫瘍ROIに一致させることができる。様々な位置合わせ結果の比較例については、図4を参照されたい。

30

【0045】

DCE-MRI分析：様々な実施形態において、造影剤の薬物動態モデルを使用してDCE-MRIデータを分析し、血管灌流及び組織体積割合の定量的パラメータを導出する。例えば、拡張Kety-Toftsモデル（又はその変形形態）を使用して、DCE-MRIデータの定量的分析を実行する。様々な実施形態において、DCE-MRIデータの約7.27sの時間分解能は、拡張Kety-Toftsモデルを適用するのに十分なSNR及び時間サンプリングを提供する。しかしながら、様々な実施形態は、どのモデルが特定のデータセットの時間経過挙動を適切に捕捉するかを決定するためのボクセル時間経過適合の評価を含む。薬物動態モデリングは、栄養動脈内の造影剤濃度の時間変化率、つまり動脈入力関数（AIF）の特徴付けを必要とする。様々な実施形態は、腋窩動脈から抽出された母集団平均信号強度時間経過からAIFを推定する。更に、様々な実施形態

40

50

は、ボーラス到着時間（BAT）を算出して、ボクセル単位の基準で母集団AIFをシフトさせて、AIFの増強時間を個々のボクセルの増強時間と整合させ、改善された適合及びより正確なパラメータ推定を可能にする。

【0046】

様々な実施形態において、参照領域モデルは、定量的DCE-MRI分析への別のアプローチであり、腫瘍増強曲線が大胸筋組織などの参照領域の腫瘍増強曲線と比較される、AIFの直接測定の必要性を除去する（追加の組織セグメンテーション作業を必要とする）。様々な実施形態において、信号増強比及び信号強度時間経過曲線下面積の算出などの、DCE-MRIデータを分析するためのより単純な方法は、良性病変と悪性病変とを区別し、疾患の再発を予想する際に有益であることが証明されている血管特性の半定量的尺度を提供することができる。

10

【0047】

腫瘍細胞性の近似：様々な実施形態において、ADCは、水分子が組織内に拡散する速度を表すDW-MRIデータから算出される。組織の細胞密度を近似することが示されている。ADC値は標準的な方法を介して各ボクセルについて算出してよく、測定されたADCと腫瘍細胞性との間には逆相関がある。しかしながら、細胞性に加えて他の多くの因子（例えば、細胞膜透過性、細胞サイズ、組織の屈曲性）も測定されたADCに影響を与える可能性があるため、ADCの変化の原因は変化し得る。したがって、ADCを用いて細胞性を評価するアプローチは、近似値である可能性があり、プロトコルの適用による転帰を向上させるためには、より曖昧さの少ないADCを推定するための他の方法がある可能性がある。

20

【0048】

撮像データを数学的モデルにマッピングする：様々な実施形態において、各MRIデータタイプから定量的マップを生成した後、全ての撮像データが共通の画像空間に整合されるように、各患者の全てのスキャンセッションにわたって、マップが位置合わせされる（すなわち、来診間位置合わせされる）。整合されると、組織ドメイン（乳房ドメインなど）が定義され、その中で各個々の患者のデータが使用されて、数学的モデルによって利用される各患者の腫瘍の物理的特性を算出する。腫瘍特性を生成するためのステップは、腫瘍細胞性の算出、線維腺組織及び脂肪組織の輪郭を描くマスクの定義、薬物分布の近似、及び全てのスキャンにわたる各腫瘍に対する要約尺度の推定を含む。

30

【0049】

様々な実施形態において、数学的モデルは、乳房（又は他の組織）の解剖学的構造、細胞性、血管特徴部、及び近似の薬物分布の患者特有の特徴付けを用いる。療法経過において初期に収集された個々の患者の非侵襲的撮像データによって初期化され、制約された数学的モデルを使用して腫瘍反応を確実に予想することができれば、腫瘍治療医は患者特有の基準で療法に介入し、修正することができる可能性がある。追加的に、このようなモデルを使用して、最適制御理論などのより堅牢な数学的方法を用いて、患者の療法レジメンを最適化することができる。

【0050】

腫瘍予測：様々な実施形態において、次いで、定量的マップを使用して、数学的モデル内で腫瘍細胞の増殖、薬物有効性、及び細胞遊走を初期化及び校正する。つまり、各患者独自の撮像シリーズを使用して、その個々の患者に固有の成長パラメータ及び反応パラメータをパラメータ化又は特定する。パラメータ化されると、腫瘍細胞性の時空間的進化のある患者特有の予想のためにモデルを前進させることができ、各患者の観察された転帰と直接比較できる治療反応の予想が可能になる。

40

【0051】

プロトコルの実施

このプロトコルの様々な実施形態は、臨床環境における先進的な非標準ケアMRIデータの取得及び分析、画像処理（セグメンテーション及び位置合わせを含む）の両方、並びに偏微分方程式（PDE）の数値解法を含む、複数の分野にわたる経験及び専門知識を有

50

する学際的チームによって実施されてよい。地域環境で実施される場合、その実施は、地域医療提供者との調整を伴うことがある。

【0052】

様々な実施形態において、以下に説明する手順は、がん（例えば、乳がん）MRIデータを予想的な数学的モデルに組み込むために提示される課題に対処する。したがって、これらの方法は、地域環境で収集されたデータ、複数の撮像施設、特定の標準ケアの制約内、及び異質な患者集団に適用可能である。地域ベースの撮像センターにおけるこの定量的MRIプロトコルの繰り返し性及び再現性は確立されている。更に、プロトコルの実施形態は、詳細なデータ取得戦略及び自動又は半自動の計算アルゴリズムを含む、ユーザ対話へのバイアス及び依存性を低減するためのいくつかの戦略を利用する。特定のタスクは、専門家による評価（例えば、放射線科医による腫瘍の関心領域の輪郭描画）から利益を得て、他には、オペレータ入力に依存する（MRI取得のための視野の位置決めなど）タスクもある。開示されたアプローチの実施形態は、全体的なユーザ／オペレータの影響を軽減するための自動化された品質チェック及びデータの定量化を含む。

10

【0053】

プロトコルの適用

様々な実施形態において、プロトコルは、臨床ケアの構成要素としてNATを受けているがん患者の反応を予想するのによく適している。ここで提示するプロトコルの詳細は、乳がん特有のものであるが、この方法は一般に、必要なデータにアクセス可能なあらゆる固形腫瘍に適用可能である。前臨床環境における開示されたアプローチの応用もある。

20

【0054】

様々な実施形態において、プロトコルがよく適しているメカニズムベースの数学的モデリングに加えて、適切な撮像データを以前に収集した研究者は、（例えば）腫瘍特徴部の縦方向に整合された定量的マップを得るためのデータ処理及び分析のためにプロトコルの部分を使用してよい。ステップ24の完了時に返されるデータは、腫瘍特性の長期的な変化を評価し、反応者と非反応者とを区別する、より従来型の統計学的研究に用いることができる。このようなデータはまた、人工知能ベースのモデルへの応用と同様に、ラジオミクス、「ハビタット撮像」の分野における分析のための入力データを提供することができる。

【0055】

考慮事項

DCE-MRIプロトコルの時間サンプリング要件は、ノイズを制限しながら収集できるデータの達成可能な空間分解能を制約する。全ての画像は矢状面で取得される。横方向面は、両側視野（FOV）を有する標準ケア選択であるが、開示された撮像プロトコルの実施形態は、最小限の時間内に患部組織にわたってより良好な分解能を得るために矢状スライスを使用する。例えば、標準ケアのT₁強調造影取得は、80～90秒を必要とするが、開示されたアプローチの実施形態における同じスキャンは10秒未満である。この粗い空間分解能では、小さな栄養血管などの重要な解剖学的特徴部は潜在的に見逃される。これはひいては、栄養素／酸素の送達及び全身療法の分布の推定を組み込むことを目的としたモデリング戦略に影響を与える可能性がある。ただし、標準ケア環境で通常取得される空間分解能及びFOVでのより高速な取得は、結果を向上させることが想定されるであろう。

40

【0056】

定量的測定ではある程度の誤差が想定されるため、様々な実施形態は、拡散強調データ及び薬物動態分析の解釈時など、生理学的にあり得ない結果に遭遇し、それに対処するためのベストプラクティスを採用している。数学的モデルは、校正及び予測（これについては、腫瘍予想セクションのステップ37～40で扱う）に採用されるデータから導出される誤差を投影／伝播するため、これは特に重要である。MRIデータ及びそれに対応する定量的分析は、最終的には組織及び細胞スケールでの乳がんの特性の近似値であり、これらの量の誤差及び曖昧さを低減するために、代替の方法及び手順を用いてよい。

50

【0057】

本明細書で提示されるプロトコル及びアプローチは例であり、代替実施形態は、このパイプラインによって生成されるデータセットに適用可能な他の多くの可能なモデリング定式化のうちの1つを採用することがあり、様々な他のがんモデリング様式が存在することが強調される。また、開示されたプロトコルの実施形態は、異種の患者集団に適応するように構築されているが、数学的モデリングを可能な限り実用化するために適用される特定の除外事項がある。例えば、ある研究は、I期の腫瘍は小さすぎて（直径＜2 cm）MRI技法で確実に測定できない可能性があり、IV期の腫瘍は腫瘍浸潤及び転移を考慮するために代替的なモデリング技術を必要とする可能性があるという事実のために、I期及びIV期の腫瘍を除外した。また、I期及びIV期の患者は通常NATを受けない。I期の腫瘍は、手術及び放射線治療され、IV期の腫瘍は、緩和ケアで治療される。更に、PDEの解を決定するために多くのプログラミング言語及び数値スキーム（有限要素法など）が利用可能であり、数値コードの導出にあまり関心のない人のために、PDEの実施を支援する特定のソフトウェアプログラム（FENICS及びMATLABのPDEソルバーなど）が存在することが注記される。

10

【0058】

研究材料

対象：中悪性度から高悪性度の浸潤性原発性乳がんを呈しており、臨床ケアの構成要素としてNATを検討している、18歳超の女性。患者の疾患がII期及びIII期のがんである場合、全てのサブタイプ及び治療レジメン（免疫療法、標的療法、及び細胞傷害性療法を含む）の疾患を有する患者を含めてよい。腎臓病疾患の既往を有する患者、クレアチニン又は推定糸球体濾過率が異常な患者、妊娠中又は授乳中の患者は除外しなければならない。また、何らかのMRと適合しない強磁性材料を有するあらゆる患者、急性疾患を有する患者、及び／又は技術的にMRIが不可能な患者（例えば、乳房体積又は肥満が原因）も除外する。ここで提示する例示的なデータでは、各参加者の疾患及びMRIスキャン画像に関連する健康情報が得られた。この情報は、臨床テスト結果、医療撮像報告、並びに診断及び治療コードを含む。

20

【0059】

試薬：ガドリニウムベースの造影剤（例えば、Multihance（Bracco製、ニュージャージー州モンロータウンシップ）又はGadovist（Bayer製、レバークーゼン、ドイツ））。造影スキャンに使用される。

30

【0060】

機器：造影剤投与用の電動注入器（例えば、Medrad製、ペンシルベニア州ウォレンデール）、MRIスキャナ、及びパーソナルコンピュータ、又はサーバ。データ処理及び分析、並びにモデルシミュレーションの場合、パーソナルコンピュータは、以下で説明するソフトウェアを介してモデル校正を実行できる場合があるが、様々な実施形態において、計算効率のために並列化されたスクリプトを備えた、ここで紹介するような仕様のサーバが好ましい場合がある。40ノード。ノードごとのCPU。2/8 Xeon E5-2680 2.7 GHz（ターボ、3.5）1/61 Xeon Phi SE10P 1.1 GHz。メモリ。ノードごとに32 GB。

40

【0061】

MRIスキャナのセットアップ：乳房のMRIは、8チャンネル又は16チャンネルの二重乳房受信コイルを備えた3Tスキャナを使用して取得してよい。ここで考察されている研究は、Sentinelileコイル（Invivo社、フロリダ州ゲインズビル）を備えたSiemensスキャナ（Siemens Healthcare社、ドイツ、エアランゲン）を用いた。他の3Tスキャナ（Philips、GE）及び乳房コイルは、セクション3.2で説明したパルスシーケンスを再現するためにわずかな調節を必要とする場合があるが、これらは標準シーケンスであるため、スキャナは、同等の撮像プロトコルを収集する機能を有する。スキャン後、医療におけるデジタル画像と通信（DICOM）ファイルは、保護された医療情報（PHI）を除去され、割り当てられた研究識別子でラベ

50

ルが付けられ、ファイアウォールで保護されたサーバにアップロードされる。

【0062】

ソフトウェアセットアップ：REDCap (<https://www.project-redcap.org/>) 又は同様のもの。患者の背景、診断、治療、及び手術転帰に関する臨床情報は、研究チームに伝達され、オンラインデータベースを構築及び管理するための安全なHIPAA準拠のwebアプリケーションであるREDCapに保存されてよい。REDCapは、単一及び複数の施設の臨床研究を管理するために広く利用可能で、かつ利用されているサービスである。

【0063】

MATLAB (MathWorks、マサチューセッツ州ナティック) 又は類似のもの。様々な実施形態において、MATLABソフトウェアは、実験者、計算科学者、技術者、物理学者、数学者、及び医療専門家を含む生物医学研究者の多様なグループにわたるその移植性及び便利な機能により、プロセスの大部分に使用されてよい。ただし、データ処理には代替ソフトウェアプログラムが利用可能であり、十分なプログラミングのバックグラウンドがあれば、開示されたプロトコル全体に記述された機能をそれらの環境でも再現することができる。

【0064】

Elastix (<https://elastix.lumc.nl/>)。Elastixは、3Dでの画像の剛体及び非剛体位置合わせのためのツールボックスである。Elastixは、オープンソースツールボックスであり、その機能は、MATLABを介してコマンドラインから実行することができ、これにより、既存のデータ処理スクリプトに統合することができる。

【0065】

研究手順

患者の選択、タイミング～15分。

【0066】

ステップ(1) 患者が研究に適格であることを確認する。患者は、中悪性度から高悪性度の浸潤性原発性乳がんを呈しており、臨床ケアの構成要素としてNATを検討している、18歳超の女性とする。各患者は、腎疾患の既往を有しず、撮像研究後30日以内に正常なクレアチニン及び推定糸球体濾過率を有することを担当腫瘍治療医に確認する。妊婦及び授乳中の女性を除外する。また、何らかのMRと適合しない強磁性材料を有するあらゆる患者、急性疾患を有する患者、及び／又は技術的にMRIが不可能な患者（例えば、乳房体積又は肥満が原因）も除外する。

【0067】

ステップ(2) 患者からインフォームドコンセントを得る。患者には研究に参加することに同意を求めなければならない。定量的MRI、PHI、及び療法レジメンが、地域ケア腫瘍治療施設での臨床ケアの構成要素として、NATに適格である中悪性度から高悪性度の浸潤性乳がんと診断された患者について取得される。研究集団は、原発性乳がんを呈しており、臨床ケアの構成要素としてNATを検討している18歳超の女性で構成されている。重要なこととして、II期及びIII期のがんについては、全てのサブタイプ及び治療レジメン（免疫療法、標的療法、及び細胞傷害性療法を含む）の疾患を有する患者を含めてよい。

【0068】

画像取得、タイミングは、セッションごとに合計約1.5～2時間（患者の到着から出発まで）、40分（患者の配置及びスキャナからの除去）、約25分（MRIスキャン）。40分は、患者が乳房コイルに位置決めされ（腹臥位）、スキャンされ、スキャナから出るのに十分な時間を可能にする。MRI検査の準備は、造影剤を投与するための静脈ラインの配置及び除去を含む、典型的な標準ケア検査である。

【0069】

ステップ(3) 静脈ラインを挿入する。短い末梢静脈カテーテル（20～22ゲージ）

を前肘部又は前腕エリアに挿入する。カテーテル先端の正しい位置決めは、血液を抜き、生理食塩水で洗い流すことによって静脈逆流がないかチェックする必要がある。次のステップで説明する撮像パラメータの完全な要約については、表 2 を参照されたい。

【 0 0 7 0 】

ステップ (4) F O V を確立する。M R I セッションの開始時にいくつかのローカライズスキャン画像を得る。まず、両方の乳房をカバーする 3 面 (断面、矢状断面、及び冠状断面) のスカウト画像シリーズを取得することによって、ローカライズスキャン画像を得る。分解能又はスキャン時間に影響を与えるであろうスキャンパラメータを変更せずに、影響を受けた乳房内の腫瘍のカバレッジを確実にするように F O V を調節する。全ての患者が乳がんと診断されており、腫瘍の位置がわかっているため、M R I の前に紹介医の診療所から病変のおよその位置 (例えば、7 時方向、右乳房) を特定しておく、F O V の配置に役立つ。多くの場合、生検クリップ / マーカの周囲の金属誘発感度アーチファクトを使用して、ローカライズスキャンでおおよその腫瘍中心の位置を特定することができる。F O V の中心を見つけながら、可能な限り腋窩動脈を含むように前後方向のカバレッジを調節する (A I F の特特徴付けを可能にするため)。各々、厚さ 5 mm のスライス 3 0 枚 (患者の右から左まで 1 5 c m のカバレッジ) を有する矢状断面のみのシーケンスで第 2 のローカライズスキャン画像を取得する。撮像体積は腫瘍の中心に配置され、腫瘍の全て又は可能な限り多くが含まれる。

10

【 0 0 7 1 】

ステップ (5) D W - M R I データを取得する。厚さ 5 mm でスライスギャップのない 1 0 スライスにわたって D W - M R I を取得する。以下のパラメータを使用してよい。繰り返し時間 / エコー時間 $T R / T E = 3 0 0 0 / 5 2 \text{ ms}$ 、フリップ角 $9 0 ^{\circ}$ 、マトリックス $1 2 8 \times 1 2 8$ ($2 5 6 \times 2 5 6 \text{ mm}^2$ の視野の上)、自動校正部分並列取得 (G R A P P A) 加速 2。この研究は、スペクトル選択的断熱反転回復 (S P A I R) 脂肪抑制を含む。全ての b 値でほぼ等しい S N R 比を可能にするために、3 D 対角線拡散符号化方向のモノポーラ、シングルショットスピンエコー、エコープラナー撮像シーケンスでは、5 値 0 及び $2 0 0 \text{ s} / \text{mm}^2$ で平均 6 回、5 値 $8 0 0 \text{ s} / \text{mm}^2$ で平均 1 8 回の取得を平均する。他のスキャナを使用する場合、G E では G R A P P A (例えば、A R C (デカルト撮像の自動校正再構成)、P h i l l i p s では画像ドメイン S E N S E (感度符号化) と同等のシーケンスを使用する。

20

30

【 0 0 7 2 】

ステップ (6) B_1 フィールドをマッピングする。S i e m e n s T u r b o F L A S H シーケンスとプレコンディショニング R F パルスとを使用して、以下の取得パラメータで B_1 フィールドをマッピングする。 $T R I T E = 8 6 8 0 / 2$ ミリ秒、フリップ角 = $8 ^{\circ}$ 、マトリックス $9 6 \times 9 6$ 、スライス厚 5 mm。 B_1 マッピングプロトコルにはスライスギャップが含まれるため、スライスギャップ 5 mm で 2 回の撮影を実行して、スライス方向のカバレッジを失わずに上記の測定と同じ F O V をカバーする。このパルスシーケンスは、この印刷時点では S i e m e n s スキャナの標準製品シーケンスとしてのみ利用可能である。P h i l l i p s 又は G E H e a l t h c a r e スキャナを使用すると、以前に公開されたように、脂肪組織上の均一な T_1 を仮定し、残りの画像を補間することで、近似 B_1 マップを計算することができる。

40

【 0 0 7 3 】

ステップ (7) 高分解能の T_1 強調画像を取得する。以下の取得パラメータを用いて、V I B E (体積測定補間呼吸保持検査、息止め不要) シーケンスを使用する。 $T R I T E = 5 . 3 / 2 . 3$ ミリ秒、フリップ角 $1 0 ^{\circ}$ 、取得マトリックス $2 5 6 \times 2 5 6$ 、スライス厚 1 mm (9 6 スライス)、相符号化方向における G R A P P A 加速 2、及び S P A I R (スペクトル選択的断熱反転回復) 脂肪抑制。次に、S P G R E (スポイルドグラディエントリコールドエコー) シーケンスとしても知られる 3 D グラディエントエコー、F L A S H (高速ローアングルショット) シーケンスの T_1 強調画像を用いて、脂肪抑制を伴わない造影前 T_1 マップの画像を 1 0 個のフリップ角で、以下のパラメータを用いて取得

50

する（2、4、6、…20°）。 $TRITE = 7.9 / 2.71ms$ 及び位相符号化方向における $GFtAPPA$ 加速係数3。スライス厚5mmを有する矢状正方形 FOV （256mm²）上で $192 \times 192 \times 10$ の取得マトリックスを使用する。この脂肪抑制を伴う造影前の T_1 強調 MRI スキャン画像は、解剖学的視覚化の目的だけでなく、放射線科医が腫瘍 ROI を特定するためにも必要である。造影前 T_1 マップは、次のステップで説明する $DCE-MRI$ データの薬物動態モデリングに必要である。

【0074】

ステップ（8） T_1 強調 $VIBE$ （息止め不要）画像の動的なセットを取得する（これが $DCE-MRI$ 取得である）。以下の取得パラメータを使用する。 $TRITE = 7.02 / 4.6ms$ フリップ角 = 15°、マトリックス 192×192 、各々厚さ5mmの10スライス、及び位相符号化方向における $GRAPPA$ 加速係数2が、時間分解能7.27秒をもたらす。（高速取得の更なる開発により、 SNR をあまり犠牲にすることなく5mmよりも薄いスライスにアクセス可能であり得ることに留意されたい。） GE 及び $Philips$ のスキャナで同等のシーケンスは、それぞれ、 $FAME$ （多層 $EFGRE3D$ による高速取得）及び $THRIVE$ （ $T1W$ 高分解能の等方性体積検査）である。この $DCE-MRI$ データの取得を開始する。1分後、 $DCE-MRI$ データの取得を継続しながら、製品の添付文書に推奨されている投与量で、及びステップ3において配置した IV カテーテルを通して $2mL / 秒$ の流速で、電動注入器を介してガドリニウムベースの造影剤の投与を開始する。造影剤投与後、ステップ3において配置した IV カテーテルを（再度）通して、 $2mL / 秒$ の流量で生理食塩水フラッシュ（20mL）を流し込む。造影剤又は注入速度が異なると、薬物動態も異なる場合があることに留意されたい。薬物動態パラメータを患者集団全体で算出、使用、又は比較する場合は、一貫した造影剤及び注入プロトコルを使用することが重要である。後続の来診時に参照用に使用するために、造影剤の投与量を記録することも重要である。

【0075】

ステップ（9）造影後の高分解能の T_1 強調画像を取得する。以下の取得パラメータを用いて、 $VIBE$ シーケンスを使用する。 $TRITE = 5.3 / 2.3$ ミリ秒、フリップ角10°、取得マトリックス 256×256 、スライス厚1mm（96スライス）、 $GRAPPA$ 加速2、及び $SPAIR$ （スペクトル選択的断熱反転回復）脂肪抑制。脂肪抑制を伴う造影後の T_1 強調 MRI スキャン画像は、解剖学的視覚化の目的だけでなく、放射線科医が腫瘍 ROI を特定するためにも必要である。

【0076】

画像分析、タイミング約2～3時間。

【0077】

ステップ（10）データをアップロードして保存する。スキャン画像を取得している放射線科診療所に関連付けられた画像アーカイブ通信システム（ $PACS$ ）サーバに、匿名化されていない $DICOM$ ファイルとして保存する。 PHI を固有の対象識別子に置き換えた $DICOM$ ファイルの別個のコピーを保存し、これらの匿名化されたファイルをファイアウォールで保護されたサーバにアップロードする。各患者について、全ての来診にわたって画像をセットとして処理及び分析することが望ましい。このデータ分析パイプラインの全てのステップのフローチャートについては、図5を参照されたい。

【0078】

ステップ（11）データを整理する。 $DICOM$ データを個々の患者来診ディレクトリにコピーして、スキャナから取得したデータの元のコピーが確実に保存されるようにする。組み込みの $MATLAB$ 関数 $dicomread$ 及び $dicominfo$ を使用して、 $DICOM$ データを $MATLAB$ ワークスペースにインポートする。 $DICOM$ スライスをスキャナ内のスライス位置の昇順で配置する（つまり、取得順序ではなく空間順序である。インターリーブ方式で収集されたスライスは空間位置によって並べ替える必要がある）。 MRI スキャンの各タイプの最終画像を、各 $DICOM$ のヘッダー情報（ $dicominfo$ を使用して引き込まれる）とともに、 $MATLAB$ 構造体のマトリックスとして

保存する。各スキンの構造を浮動小数点の正確性で、`.mat`ファイルとして保存して、パイプラインの画像処理及び分析ステップと統合する。DW-MRI、可変フリップ角 T_1 強調、及びDCE-MRIデータを4Dマトリックスとして保存し、ここで、四次元目が、それぞれ、各 b 値、フリップ角、繰り返しを表す。最終的なMATLAB構造を各患者／来診ディレクトリに保存する。

【0079】

ステップ(12)スライスの位置を確認する。DICOMヘッダー情報を使用して、各スキャン画像がDCE-MRIデータの情報と整合するようにして、各患者及び来診のスキャン画像にわたって同じFOVが確実に分析されるようにする。スキナでは、(以前のスキャン画像と比較して)シフトしたFOV又はスライス厚が5mmとは異なる値でオフセットされたスライスを含む、いくつかのタイプの誤差が発生する可能性がある。

10

【0080】

ステップ(13)DCE-MRIの空間分解能と一致するようにDW-MRI及び B_1 マップデータをアップサンプリングする。2Dグリッドデータに対して最近傍補間を使用する(`interp2`、MATLAB)。結果として生じる補間データを、その患者及び来診のMATLAB構造内の`.mat`ファイルに保存する。このプロトコルでは、 B_1 マップ及びDW-MRIデータは、DCE-MRIデータよりも低い空間分解能で取得される(時間の制約及びSNRの考慮のため)。これらのスキャン画像は、来診内位置合わせの標的画像の分解能と一致する必要がある。

【0081】

ステップ(14)DW-MRIデータをDCE-MRIデータに整合する。 $b=0$ の画像を使用する($b=200$ 又は 800 s/mm^2 データと比較して、 $b=0\text{ s/mm}^2$ データのSNRが高いため)。関数`imregtform`を使用したMATLAB剛体位置合わせアルゴリズムを使用して、 $b=0\text{ s/mm}^2$ 拡散強調スキャン画像の各スライスをDCE-MRIデータの最初の繰り返しの対応するスライスに位置合わせする。MATLAB関数`imwarp`を使用して、関数の出力から得られた変換を $b=200$ 及び 800 s/mm^2 のDW-MRIデータに適用する。DCE-MRIデータに位置合わせされたDW-MRIデータの結果の4Dマトリックスを別個の`.mat`ファイルとして保存する。

20

【0082】

ステップ(15)可変フリップ角 T_1 強調MRIをDCE-MRIデータに整合する。ステップ14を繰り返すが、DW-MRIデータの代わりに可変フリップ角 T_1 強調MRIデータを使用する。各 T_1 強調画像の各スライスをDCE-MRIデータ(`imregtform`、`imwarp`、MATLAB)の最初の繰り返しの位置合わせする。可変フリップ角データを4Dマトリックスとして保存し、`.mat`ファイルとしてエクスポートする。

30

【0083】

ステップ(16) B_1 マップを整合する。この研究に利用された B_1 マッピングシーケンスは、陽子密度強調画像、及び画像内の各ボクセルが経験した推定フリップ角の計算出されたマップを出力する。 B_1 マップをDCE-MRIデータに整合するには、フリップ角マップに比べて陽子密度強調画像のSNRが高いため、陽子密度強調画像の各スライスをDCE-MRIデータの最初の繰り返しの位置合わせする(`imregtform`、`imwarp`、MATLAB—ステップ14を参照)。結果として生じる幾何学的変換をフリップ角マップに適用する。結果として生じるデータを保存し、`.mat`ファイルとしてエクスポートする。

40

【0084】

ステップ(17)DCE-MRIスキャン画像内の動きを補正する。DCE-MRIシーケンスの各繰り返しの各スライスを最初の繰り返しの対応するスライスに整合する(`imregtform`、`imwarp`、MATLAB—ステップ14を参照)。結果として生じるデータを4Dマトリックスとして保存し、`.mat`ファイルとしてエクスポートす

50

る。呼吸及び患者の移動による乳房の動きは、DCE-MRI取得中に発生する可能性がある。

【0085】

ステップ(18) 腫瘍ROIを生成する。バルクROIを手動で描画し(これは認定放射線科医が行うことができる)、調査中の病変の輪郭を控え目に示す。次に、MATLABのfcm関数を使用して、クラス番号を2(病変組織タイプと非病変組織タイプに1つずつ)に設定して、描画されたROI内のボクセルにFCMクラスタリングを適用する。バイナリマスクが特定された後、MATLAB関数imfillを介して穴(つまり、1で囲まれたマスク内のゼロ)を埋めるように後処理する。追加的に、MATLAB関数bwareaopenを介して、 8.45mm^3 よりも小さい領域(つまり、 $1\times 1\times 1$ ボクセル)を除去する。結果として生じるROIを、その患者及び来診のMATLAB構造内の.matファイルに保存する。

10

【0086】

ステップ(19) 位置合わせが成功したことを確認し、あらゆるアーチファクト(シリコンインプラント、心臓の動きなどによる)を特定する。位置合わせ前(ステップ11~13)及び位置合わせ後(ステップ14~17)のスキャン画像の各セットを手動で視覚化する。実質的なアーティファクト(画像の変形)を含む患者データセットを研究から除去する。腫瘍セグメンテーションの結果を評価するには、ROIを背景を差し引いたDCE-MRIデータ及び高分解能の造影後T₁強調画像に重ねて視覚化する。

20

【0087】

ステップ(20) ADCマップを算出する。DW-MRIデータを式(4)にフィッティングする。

$$S(b) = S_0 \cdot \exp(-ACD \cdot b) \quad (4)$$

式中、 $S(b)$ は、強度 b の拡散勾配が存在する場合の信号強度であり、 S_0 は、拡散勾配がない場合の信号強度であり、 b は拡散勾配の強度である。式(4)を、 $b=200$ 及び $b=800\text{ s/mm}^2$ のDW-MRIデータからの信号強度にボクセルごとにフィッティングする。特に、 b 値が2つしかないデータセットの場合、ADC値を直接算出することができる(つまり、フィッティングしない)。代替的に、 $\ln(S(b))$ 及び b による線形回帰を使用して、MATLAB関数regressionを介してADCマップを決定する。 $b=0\text{ s/mm}^2$ データは取得されるが、低い b 値が組織灌流の影響を受けるため、このプロトコルのADC算出には使用されないが、拡散強調データの位置合わせには使用される(ステップ14中の詳細)。結果として生じるADCマップを、その患者及び来診のMATLAB構造内の.matファイルに保存する。

30

【0088】

ステップ(21) 各ボクセルのB₁補正されたT₁値を算出する。測定されたマルチフリップ角、信号強度データを、勾配リコールエコー信号Sにフィッティングし(Isqcurvefit、MATLAB)、式は次のとおりである。

【数13】

$$S = S_0 \cdot \left[\frac{\sin(f \cdot a) \cdot (1 - \exp(-TR/T_1))}{1 - (\exp(-TR/T_1) \cdot \cos(f \cdot a))} \right] \exp(-TE/T_2^*) \quad (5)$$

40

式中、 S_0 は、スキャナゲイン及び陽子密度に関連する定数であり、 α は規定のフリップ角のセットであり、 f はB₁の不均一性を考慮した所与のボクセルのフリップ角補正係数である($TE \ll T_2^*$ が仮定されているため、 $\exp(-TE/T_2^*)$ は1に設定することができる。フリップ角補正係数(f)は、B₁マップをフリップ角(a)で割ることによって算出される。フィッティングプロセスは、フリップ角が補正されたT₁マップ及び S_0 をもたらす。結果として生じる補正されたT₁マップを、その患者及び来診のMATLAB構造内の.matファイルに保存する。

50

【0089】

ステップ(22)母集団AIFを算出する。各患者のデータセットについて、造影データから差分画像を生成し、ここで、平均的な造影前の動態が平均的な造影後の動態から差し引かれる。各スキャン画像について、差分画像内の腋窩動脈を特定する。腋窩動脈内の1つのボクセルを、シードを中心とする3×3カーネルの「シード」として手動で選択する。シードの位置をベクトルに保存する。隣接するスライスの場合、シードボクセルの位置に対応するボクセルを中心とする5×5のROIを選択する。5×5のROI内の各ボクセルについて、各ボクセルを中心とした3×3のウィンドウを定義する。相関係数(MATLABの関数corr)を使用して、各ウィンドウ(25ウィンドウ)の平均信号強度の時間経過をシードボクセルのカーネルの平均信号強度の時間経過と比較する。シードとの相関が最も高いボクセルウィンドウの場合、ベクトル内のボクセルの位置を保存し、そのボクセルを新しいシードとして設定する。全てのスライスに対してこのプロセスを繰り返す。ベクトルに保存されたボクセルについて、以下の基準(i)～(iii)を有するあらゆるボクセルを除去する。

(i) 最大信号強度は、造影後の動態の最初の(およそ)45秒以内は発生しない。

(ii) 最大信号強度は、最初の3つの造影前動態の標準偏差の<(およそ)20倍以上である。

(iii) 最後の(およそ)120秒間の平均信号強度は、最大値の>(およそ)40%である。

【0090】

3つの箇条書きのステップの後にベクトル内に残るボクセルについて、各時点でそれらを平均して、1つの平均時間経過を得る。結果として生じる時間経過を、その患者及び来診のMATLAB構造内の.matファイルに、個々のAIFとして保存する。母集団AIFを生成するには、利用可能な全ての患者セットにわたって、結果として得られる個々のAIFを平均する。この母集団AIFの算出では、Liらによって開発された半自動アルゴリズムを利用する。母集団AIFの算出は、新しい患者データを取得するたびに更新することができる。

【0091】

ステップ(23)BATを決定する。(MATLABのIsqcurvefitを使用して)各腫瘍ボクセルの信号強度の時間経過をハーフロジスティック関数にフィッティングする。

【数14】

$$Shl(t) = \begin{cases} 0, & 0 < t \leq \tau_{AT} \\ \frac{2A}{1+\exp(-B(t-\tau_{BAT}))} - A, & t > \tau_{AT} \end{cases} \quad (6)$$

式中、A及びBは、それぞれ、Shi(t)時間経過の取り込み部分の振幅及び傾きを制御し、 τ_{BAT} は、特定のボクセル位置におけるBATである。次の式で、各ボクセルの母集団AIF曲線を時間的に整合する。

【数15】

$$C_p(t) = \begin{cases} 0, & 0 < t \leq \text{遅延}_{母集団} \\ AIF(t - \text{遅延}_{母集団}), & t > \text{遅延}_{母集団} \end{cases} \quad (7)$$

10

20

30

40

50

式中、遅延母集団 = $T_{BAT} - T$ 母集団及び T 母集団は、母集団 AIF の BAT である。

【0092】

ステップ(24) $DCE-MRI$ 実験で測定された信号強度を造影剤の濃度に変換して、以下に説明する薬物動態モデリングを可能にする。 $DCE-MRI$ 実験で測定された信号強度は、式(5)で表され、式中、 $T_1 \equiv T_1(t)$ は、時間 t における測定された T_1 値が造影剤の濃度によって、以下の式に従ってどのように変化するかである。

$$1/T_1(t) = r_1 C_t(t) + 1/T_{10} \quad (8)$$

式中、 r_1 は、造影剤に特有の緩和定数であり、 T_{10} はネイティブ T_1 (ステップ21で得られた造影前の T_1 マップから) である。最後に、 $C_t(t)$ は、 BAT シフト AIF (つまり、式(7)からの $C_p(t)$) を使用して記述され、各ボクセルの濃度時間経過を拡張 $Key-TofTs$ モデルにフィッティングすると、次のようになる。

10

【数16】

$$C_t(\bar{x}, t) = K^{trans}(\bar{x}) \int_0^t C_p(u) \exp\left(-\left(K^{trans}(\bar{x})/v_e(\bar{x})\right)(t-u)\right) du + v_p(\bar{x}) C_p(t) \quad (9)$$

式中、

【数17】

$$C_t(\bar{x}, t)$$

20

及び $C_p(t)$ は、それぞれ、位置 x 及び時間 t における組織及び血漿中の造影剤濃度である。

【数18】

$$K^{trans}(\bar{x})$$

30

は、位置 x での血漿から組織空間への造影剤の体積移動定数であり、

【数19】

$$v_p(\bar{x})$$

は、位置

【数20】

$$\bar{x}$$

40

での血管外細胞外体積割合であり、

【数21】

$$v_p(\bar{x})$$

は、位置

【数22】

50

$\bar{X}$

での血漿体積割合である。腫瘍ROI内の各ボクセルについて測定された信号強度の時間経過は、`Isqcurvefit` (MATLAB) を使用して、この入れ子になった3つの式のセット (すなわち、式 (9) を式 (8) に代入し、これを式 (5) に代入し、式 (7) からの $C_p(t)$ によって、フィッティングすることができる。このフィッティングルーチンは、腫瘍ROI内の各ボクセル位置

【数23】

10

 $\bar{X}$

における K^{trans} 、 v_e 、及び v_p の値を提供する。流出定数

【数24】

 $k_{ep}(\bar{X})$

20

を

【数25】

 $K^{trans}(\bar{X})/v_e(\bar{X})$

として算出する。結果として生じる4つの薬物動態パラメータマップを、その患者及び来診のMATLAB構造内の`.mat`ファイルに保存する。

【0093】

ステップ(25) 増強解剖学的画像を生成する。局所統計ベースの伝達関数を差分解剖学的画像 (平均造影前画像から平均造影後画像を引いたもの) の各ボクセルに適用することによって、造影を増強する。具体的には、伝達関数を使用する。

30

【数26】

$$I_{enh} = \begin{cases} I_c - \sqrt{I_c^2 - I_{orig}^2}, & 0 < X \leq X_c \\ I_c - \sqrt{(I_{max} - I_c)^2 - (I_{max} - I_{orig})^2}, & X_c < X \leq X_{max} \end{cases} \quad (10)$$

40

式中、 I_{orig} は元の画像であり、 I_{max} は、元の画像の最大強度であり、 I_{enh} は、結果として生じる増強画像である。この伝達関数はS字型であるため、 I_c は強度の95パーセンタイルとして定義される変曲点である。ヒストグラム正規化のためのこの戦略は、前景の増強及び背景の抑制を同時に達成できることを確実にする。結果として生じる増強解剖学的画像を、その患者及び来診のMATLAB構造内の`.mat`ファイルに保存する。

【0094】

撮像データを数学的モデルにマッピングし、タイミングは約およそ1日である (ステップ28~30は、研究で全ての患者データを使用する必要があるため、律速ステップである)

50

【0095】

以下のステップ（すなわち、ステップ26～36）は、処理されたMRIデータを単一のモデリングドメインに変換し、来診間位置合わせから開始するモデルシミュレーションに関連する物理量を導出する方法を説明する。

【0096】

ステップ（26）異なる来診間でスライスを手動で比較し、各患者の解剖学的構造を評価して、大まかなスライスの整合を決定する。（発明者らは、異なる来診からのデータを比較するのはこれが初めてであることを注記する。つまり、少なくとも2回の来診からデータを取得するまでは、このステップを完了することも、次のステップに進むこともできない。）増強画像を使用して、患者の解剖学的構造（組織及び血管内の視認できる構造）並びに腫瘍のあるスライスにおける固有の特性を利用して、各来診についての10枚のスライスのうちどれが全ての来診にわたるスライスに対応するかを決定する。この初期整合を実行すると、位置合わせアルゴリズムが解決策に収束する能力が向上する。対応するスライスをその患者及び来診のMATLAB構造内の.matファイルに保存する。これは、位置合わせアルゴリズムを適用する前に実行される。

【0097】

ステップ（27）ファイルを.mhdファイルに変換する。これは、MATLABのMedical Imaging Toolbox関数write_mhdを使用して実現することができる。この機能を使用するには、位置合わせ用にステップ26において決定されたスライスの腫瘍ROI及び増強解剖学的画像を保存する。追加的に、位置合わせする各患者及びスキャン画像のパラメータファイルを定義する（これらのファイルのフォーマットに関する詳細な手順は、http://elastix.bigr.nl/wiki/index.php/Parameter_file_databaseで見つけることができる）。これらのファイルが生成されたら、elastix関数を呼び出すことによって位置合わせを実行し、これにより、腫瘍ROIと対応する解剖学的画像とが最初に剛体整合され、その後、腫瘍ROIに対して剛性ペナルティを伴うbスプライン位置合わせが行われる。変形フィールドが生成されたら、transformix関数を呼び出すことによって、各患者セットの残りの全てのマップ及び画像に変形フィールドを適用する。このステップはElastixを実行する前に実行される。

【0098】

ステップ（28）剛性ペナルティの重みの範囲を検討する。剛性ペナルティに対する適切な重みを選択するには、患者のサブセットの値の範囲に対して上記の位置合わせ関数（ステップ27）を適用し、ここで、スキャン画像2は、「標的」画像であり、スキャン画像1は、位置合わせされる画像である。

【0099】

ステップ（29）剛性ペナルティ重みを評価する。以下の指標を使用して、様々なペナルティ重み付け（ステップ28から）の結果を評価する。

指標1：参照画像と位置合わせ標的画像との間の類似性又は正規化された相互情報量

指標2：腫瘍領域内の最終変形フィールドのヤコビアン行列式の合計

指標3：位置合わせ前及び位置合わせ後の定量的パラメータの分布間の一貫性

【0100】

指標1及び指標3を最大化する一方で、指標2を最小化する重みを選択する。指標3では、元の標的及び位置合わせマップのヒストグラム（確率密度関数）を同じ100個のセグメントに分割し（つまり、ヒストグラムをベクトルに変換し）、次いで、正規化してこれらの内積を類似度として算出する。

【0101】

ステップ（30）剛性ペナルティ重みを選択する。結果として生じる位置合わせされた画像を比較して（ステップ28）、研究された構成パラメータ（すなわち、剛性ペナルティ項の重み）の「許容範囲」を特定する。この許容範囲内では、位置合わせのパフォーマンスは合理的かつ同様である。範囲外では、位置合わせが失敗するか、又は腫瘍ROI内

10

20

30

40

50

の値が有意に変化する（ステップ 29 で説明した指標に従って）。許容範囲は患者ごとに異なるだけでなく、個々の患者の来診ごとに異なることに留意されたい。したがって、このパラメータ調査で利用される全ての患者の許容範囲に入る値を選ぶ。

【0102】

ステップ（31）画像を位置合わせする。ステップ 27 の詳細及びステップ 28 ～ 30 で導出されたペナルティ重みを使用して、スキャン画像 1、3、及び 4 の増強画像をスキャン画像 2（標的）に位置合わせする。結果として生じる変形フィールドを、対応する全ての患者パラメータマップに適用する。結果として生じる位置合わせデータを、その患者及び来診の MATLAB 構造内の新しい `mat` ファイル（以前のデータ分析ファイルとは別個である）に保存する。

10

【0103】

以下のステップでは、モデリング量の定義及び算出について説明する。

【0104】

ステップ（32）モデリングドメインを定義する。乳房 ROI を手動で描画して、数学的モデリングのドメインを定義する。増強画像を使用して、MATLAB 関数 `roipoly` を使用して、各スライスについて、胸壁の外側及び臓器の皮膚内の乳房領域の輪郭を注意深く描く。輪郭を描かれた形状を、乳房 ROI の外側にゼロを有するバイナリマスクとして保存する。腫瘍が胸壁の近くでない場合は、セグメンテーションにより胸部領域を単純に取り除くことができる。結果として生じる乳房マスクを、その患者及び来診の MATLAB 構造内の `mat` ファイルに保存する。

20

【0105】

ステップ（33）ボクセルごとの腫瘍細胞を算出する。MATLAB 関数 `imfilter` を使用し、サイズ 3×3 ボクセルのガウスフィルタを使用して、各スライスの位置合わせされた ADC マップを平滑化する。確立された方法を介して、腫瘍内の各ボクセルの ADC 値（上記の方法を使用してセグメンテーションされたもの）を、各位置

【数 27】

$$\bar{x}$$

30

及び時間 t におけるボクセルごとの腫瘍細胞数の推定値

【数 28】

$$N_{TC}(\bar{x}, t)$$

に変換する。

【数 29】

$$N_{TC}(\bar{x}, t) = \theta \left(\frac{ADC_w - ADC(\bar{x}, t)}{ADC_w - ADC_{min}} \right) \quad (11)$$

40

式中、 ADC_w は自由水の ADC ($3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) であり、

【数 30】

$$ADC(\bar{x}, t)$$

は、位置

50

【数 3 1】

$$\bar{X}$$

及び時間 t におけるボクセルの ADC 値であり、 ADC_{min} は、全てのスキャン画像にわたる患者の全ての腫瘍ボクセルにわたる最小（正） ADC 値である。パラメータ θ は、ボクセル内に物理的に収まる腫瘍細胞の最大数を記述する収容力である。その数値は、球状充填密度 0.7405 、公称腫瘍細胞半径 $10 \mu m$ 、及びボクセル体積 $8.45 mm^3$ （ $DCE-MRI$ 分解能を使用）と仮定することによって決定することができる。結果として生じる腫瘍細胞マップ

10

【数 3 2】

$$(N_{TC}(\bar{x}, t))$$

をその患者及び来診の $MATLAB$ 構造内の `.mat` ファイルに保存する。

【0106】

ステップ（34）線維腺組織及び脂肪組織をセグメンテーションする。協調撮像データ及び2クラスK平均法クラスタリング（ $MATLAB$ 関数 `kmeans`）を使用して、線維腺組織及び脂肪組織の初期マスクを生成する。ノイズを抑制し、両方の組織を含むボクセルを取り除くには、最初のクラスタリングによってセグメンテーションされた脂肪領域に2番目のK平均クラスタリングを適用して、エッジを侵食する。最後に、線維腺組織マスクについて、 $MATLAB$ 関数 `bwareaopen` を使用して小さな「島」（接続されたボクセル10個以下）を取り除く。結果として生じるセグメンテーションマスクを、その患者及び来診の $MATLAB$ 構造内の `.mat` ファイルに保存する。

20

【0107】

ステップ（35）薬物送達を近似する。腫瘍組織全体に送達される薬物の濃度を近似するには、灌流／拡散分析及び各患者の個々の療法レジメンから導出された生理学的パラメータを利用する。式（9）（ $Kety-Tofst$ モデル）を使用し、これによって、 $DCE-MRI$ から導出されたパラメータ（ K^{trans} 、 v_e 、及び v_p ）が各ボクセルについて（ステップ24に記載した分析から）利用可能であり、式（9）の $C_p(t)$ 項を、各患者の特定の療法レジメンに従って繰り返し投与された患者が受けた各薬物について測定された母集団曲線からの血漿中の薬物濃度で置き換える。結果として生じる薬物分布を4Dマトリックス（時間は四次元目である）として、その患者及び来診の $MATLAB$ 構造内の `.mat` ファイルに保存する。

30

【0108】

ステップ（36）腫瘍の要約尺度を算出する。腫瘍ROI内の全てのボクセルにわたる腫瘍細胞数を合計することによって、腫瘍の総細胞性を算出する。セグメンテーションされた腫瘍ROI内のボクセルの総数及びボクセル体積（上のセクション7で説明した $DCE-MRI$ 空間分解能を使用すると $8.45 mm^3$ ）の積として腫瘍体積を近似する。各腫瘍の最長軸を算出するには、 $MATLAB$ 内の関数 `regionprops3` を使用して3D腫瘍ROIを評価し、これは、3Dオブジェクト内の可能な最長軸を近似する。細胞性、体積、最長軸のこれらの尺度は、臨床的に測定されたデータとの直接比較を可能にするために、全てのモデルの予想に適用される。画像のセグメンテーション及び最長直径の算出のこのプロセスを実施することによって、評価が可能な限り厳格になることに留意されたい。

40

【0109】

以下のステップは、上記の患者特有の MRI から導出された量を利用して個々の患者の反応予想値を生成するための数学的モデルを実施する方法を提供する。

【0110】

腫瘍の予測、タイミングは患者ごとに約10時間、腫瘍のサイズによっては最大で数日

50

である場合がある。

【0111】

ステップ(37)モデル(すなわち式(1~3))を3Dで実施する。空間の中心差分及び時間の前方差分を用いた完全に明示的な有限差分スキームを使用する。DCE-MRIボクセルグリッドのサイズによって定義されるボクセル寸法、最大拡散係数 $0.001\text{ mm}^2/\text{日}$ 、時間ステップ $\Delta t = 0.25$ により、数値の安定性が保証される。計算ドメインのサイズを正方形で設定し、その寸法は、各患者の乳房ドメインのサイズによって決定される。機械的結合のために、表1の組織剛性を腫瘍、線維腺、脂肪組織のROIに割り当てる。腫瘍細胞にフラックスなしの境界条件を適用し、乳房ドメインの境界上の組織変位をゼロ(つまり、 x 境界上で

10

【数33】

$$\vec{u}$$

$= 0$)にする。計算効率のために、拡散(式(2))に対する力学的結合(式(3))を20タイムステップごとに解く。シミュレーションの精度を確保するための追加の詳細については、トラブルシューティングの表も参照されたい。

【0112】

ステップ(38)各患者のモデルパラメータを校正する。各患者について2つのMRIデータセットを利用して数学的モデルを校正し、その後のスキャン又は手術時のモデルをシミュレーションして、腫瘍反応を予想する。例えば、来診1及び2のデータセットは、第1の療法レジメンの校正に使用され、それによって、モデルをシミュレーションし、来診3の時点で測定された腫瘍の反応を予想することが可能になる。同様に、第2の療法レジメンの校正に来診3及び4のデータセットを使用してモデルをシミュレーションし、手術時の腫瘍の反応(病理によって決定される)を予想する。この校正及び予想戦略の説明については、図2を参照されたい。

20

【0113】

各患者の2つのスキャン画像の細胞性マップ(DW-MRIデータのADCから導出されたもの-ステップ20及び33を参照)を使用して、モデルパラメータを校正する。ここでは、以前の撮像来診からの腫瘍が校正を初期化し(機械的結合及び薬物の分布に対応する組織マップとともに)、後の腫瘍ROIが校正の標的である。 D_0 及び α パラメータをグローバルに校正し、 k パラメータマップを空間的に校正し、ここで、残りのパラメータを表1の文献値に割り当て、 θ を直接算出する(ステップ33)。校正にはレーベンバーグ・マルカート最小二乗法、非線形最適化を使用する。ここで、モデルからシミュレーションされた腫瘍細胞数と撮像データから算出された腫瘍細胞数との間の二乗誤差の合計を以下のパラメータ、つまり、反復回数 $= 200$ 、初期ラムダ $= 10^{-20}$ 、ラムダ増分係数 $= 9$ 及び11で最小化し、ヤコビアン算出を25反復ごとに実行する。追加的に、全体的なパラメータ D_0 と α をゼロよりも大きい値に拘束し、 $D_0 < 0.001\text{ mm}^2/\text{日}$ を拘束する。停止基準は、二乗誤差の合計 < 0.001 、モデルシミュレーションと腫瘍細胞の標的分布との間の一致相関係数1、及び/又は最大反復回数を実現された後である。

30

40

【0114】

ステップ(39)不確実性を評価する。以下の予想及び評価では、校正されたパラメータ及びデータ測定値に関連する不確実性を考慮することができる。コホートから3つの代表的なデータセットを選ぶ。校正されたパラメータを使用して、各腫瘍のスキャン画像1からスキャン画像2(校正の標的スキャン画像)までのモデルをシミュレーションする。正規分布(MATLAB関数 randn)を使用して、モデル生成されたスキャン画像2の結果の各腫瘍細胞マップ内のボクセルに、適切な範囲のノイズ(例えば、DW-MRIデータの繰り返し性研究によって決定されたもの)を追加する。モデルをノイズを含むスキャン画像2の腫瘍細胞マップに合わせて校正し、結果として生じるパラメータ値を保存

50

する。3つの代表的なデータセットの各腫瘍について、合計100セット繰り返す（合計N=300）。対応する元のパラメータ値と、ノイズを含むデータのフィッティングによる各結果との間の各パラメータの差のパーセントを算出する。全てのサンプルを使用して、各パラメータの95%信頼区間を算出する。一様分布及び正規分布のどちらが、結果として生じるパラメータ差分分布を表すかを決定する。

【0115】

コホート内の各患者について、各患者の校正されたパラメータセットを中心として、算出された95%信頼区間によって定義されるパラメータの分布をサンプリングすることによって、50個のランダムパラメータセットを生成する（一様分布にはMATLABのrandを、正規分布値にはrandnを使用する）。各患者の50個のランダム化パラメータセットの各々について、スキャン画像2からスキャン画像3までのモデルをシミュレーションする。各患者について、総細胞性、体積、及び最長軸について、結果として生じる50個の腫瘍予想全てにわたって、95%信頼区間を算出する。したがって、シミュレーション結果は、パラメータ推定値の不確実性に基づく信頼区間を含むことになる。

【0116】

ステップ（40）腫瘍反応を予測する。スキャン画像2からの対応する校正済みパラメータ及びマップ（組織、腫瘍細胞性、薬物分布）を使用して、スキャン画像2からスキャン画像3までのモデルをシミュレーションする。要約尺度（腫瘍の総細胞性、総腫瘍体積、及び最長軸、ステップ36）を使用して、測定された腫瘍反応を用いて結果の3D予想を評価する。追加的に、予想された腫瘍と測定されたスキャン画像3の腫瘍をDice係数（予想されたROIと測定されたROIとの重複を測定する。ゼロのDiceは、重複がないことを示し、1のDiceは完全な重複を示す）、及び／又は一致相関係数と比較して、各患者についての予想と測定値とを直接比較する。ベースラインからスキャン画像3までの予想変化パーセントは、RECISTによって定義された実際の反応と比較することができる。

【0117】

スキャン画像4からの対応する校正済みパラメータ及びマップ（組織、細胞性、薬物分布）を使用して、スキャン画像4からスキャン手術までのモデルをシミュレーションする。コホートサイズに適した統計的比較検定（つまり、t検定、ウィルコクソン順位和検定、ケンダル相関係数、及びピアソン相関係数など）を使用して、結果として生じる要約尺度及びそれに対応する予想変化パーセントを、コホート（すなわち、pCRグループ対非pCRグループ）の手術で定義された反応と比較する。トラブルシューティングのガイドンスについては、表3を参照されたい。

【0118】

タイミング：ここでは、プロトコル内の各個々のステップのタイミングの詳細な内訳を提供する。全ての時間は近似である。

【0119】

ステップ1－地域の患者取得方法によって大きく異なる。ステップ2－患者の同意のための15分。ステップ3－IVラインを配置するための10分。ステップ4－MRI検査のFOVを決定するための2分。ステップ5－DW-MRIデータを取得するための1分39秒。ステップ6－B1マップデータを取得するための34秒。ステップ7－造影前高分解能T1強調スキャンのための3分13秒、及び可変フリップ角T1強調画像のための99秒。ステップ8－DCE-MRIデータを取得するための8分。ステップ9－造影前高分解能T1強調スキャンのための3分13秒。ステップ10－PACSにアップロードするための5～10分。ステップ11－DICOMの読み取り及び変換のための6分。ステップ12－DICOMヘッダー情報を使用してスライス位置を確認するための1分。ステップ13－DW-MRI及びB1マップデータをDCE-MRIデータの分解能までアップサンプリングするための3～4分。ステップ14－DW-MRIデータをDCE-MRIデータに整合するための1分。ステップ15－可変フリップ角T1強調画像をDCE-MRIデータと整合するための7分。ステップ16－B1データをDCE-MRIデー

タと整合するための1分。ステップ17-DCE-MRIデータ内の動きを修正するための9分。ステップ18-腫瘍をセグメンテーションするための20分。ステップ19-取得したデータの品質管理を実行するための5分。ステップ20-ADCマップを算出するための4分。ステップ21-B₁補正されたT₁マップを計算するための22分。ステップ22-患者のAIFを構築するための5分。ステップ23-DCE-MRIデータセット内の各ボクセルのBATを決定するための5分。ステップ24-DCE-MRIデータ内の各ボクセルの薬物動態分析を実行するための25分。ステップ25-解剖学的画像を増強するための2分。ステップ26-各患者の全ての来診にわたるスライスを比較するための10分。ステップ27-ファイルタイプを.mhdに変換するための1分。ステップ28~30-全ての患者の来診からの全ての患者データに対する縦方向の位置合わせ重み付けを特定するための1日。ステップ31-各患者の全ての来診からのパラメータマップを整合するための15分。ステップ32-各患者セット（つまり、1人の患者からの全てのスキャンセッション）の数学的モデリングのドメインを選択するための5~10分。ステップ33-ADCマップを細胞数の推定値に変換するための1分。ステップ34-乳房組織を線維腺組織と脂肪組織とにセグメンテーションするための1分。ステップ35-薬物濃度の時空間分布を推定するための1分。ステップ36-腫瘍細胞、総腫瘍体積、最長軸の推定値を算出するための1分。ステップ37-空間及び時間の方向に沿ってモデルをシミュレーションするための5分間。ステップ38-ドメインのサイズに応じて、モデルを患者データに合わせて校正するための数時間から2日。ステップ39-モデル予想の不確実性を評価するための1日。ステップ40-予想能力を評価するための5分。

10

20

【0120】

結果

以下のセクションでは、プロトコル全体を通じて1つのデータセットを処理することに関連付けられている、例示的な結果を説明及び提示する。使用した例示的なデータセットは、左乳房にトリプルネガティブ（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、及びヒト上皮成長因子受容体2陰性）浸潤性乳管がんを有する乳がん患者のデータセットである。最初の撮像セッションの時点で、患者は59歳で、肥満度指数は28.3であった。4つのスキャン画像は全て、患者がNATで治療されていた6か月間の期間にわたって取得された。手術により、NATの終了時に、患者は残存疾患を有する（つまり、非pCR転帰）と決定された。

30

【0121】

画像取得：データ取得ステップからの患者の最初のスキャンで収集された結果として生じるMRIデータの例について、図6を参照されたい。パネルaは、b値の低い拡散強調画像（ステップ5を参照）を示し、パネルbは、規定のフリップ角と各ボクセルが実際に経験するフリップ角との差を定量化したB₁マップを示す（ステップ6）。パネルcは、T₁マップを推定するために取得されたマルチフリップ角データからの単一の10°フリップ角画像を表し（ステップ7）、パネルdは、DCE-MRIシーケンス中に取得された全ての画像の平均を表す（ステップ8）。様々なMRIモダリティの違いに留意し、特に、DCE-MRIデータ（パネルd）によって腫瘍及びその他の組織構造がどのように視覚化されるかを観察されたい。

40

【0122】

データ処理及び分析：患者の腫瘍の様々な特質を特定するために、図6の例示的な画像が、プロトコル（ステップ10~25）を使用してどのように処理されるかについて、図7を参照されたい。特に、ADCマップは、DW-MRIデータ取得から導出される（ステップ20）。腫瘍ROIは、DCE-MRIデータ及びFCMアルゴリズムを使用して定義され（ステップ18）、可変フリップ角T₁画像及びB₁マップから補正されたT₁マップが生成され（ステップ21）、腫瘍内の血管構造を特徴付ける結果として生じるKety-Toftsパラメータが、DCE-MRIデータ、腫瘍ROI及び補正T₁マップを利用して導出される（ステップ23）。

【0123】

50

撮像データを数学的モデルにマッピングする：定量的データマップを数学的モデリングシステム内で利用される量に変換するステップの例示的な中間画像及び後続画像について、図8を参照されたい。ここでは、例えば、4つのスキャン画像全ての画像を来診間位置合わせパネル内で視覚化することができる（ステップ26～31）。来診間位置合わせ後、乳房にわたってモデリングドメインが特定され（ステップ32）、腫瘍ROI内のADC値が腫瘍細胞性に変換され（ステップ33）、k平均法クラスタリングアルゴリズムを使用して線維腺組織及び脂肪組織のマスクが生成され（ステップ34）、Ketty-Tofteモデル及び患者の療法レジメンの血漿濃度曲線を使用して、患者の組織内の薬物分布が近似される（ステップ35）。この患者の場合、来診1～4のステップ36で説明した結果として生じる要約尺度は以下のとおりである。総細胞性（細胞数）は、 1.53×10^9 、 1.42×10^9 、 1.13×10^9 、及び 1.20×10^9 である。体積（ mm^3 ）は、14、462、11、831、5、813、4、551である。最長軸（mm）は、それぞれ、36、34、32、及び29である。

【0124】

腫瘍予測：図6～8に示した同じ患者データについて、スキャン画像3の時点の3つの中央スライスについて、数学的モデルからの予想値と実験的に測定されたデータとの例示的な比較について、図9を参照されたい。具体的には、最初の2つのスキャン画像からの患者のデータを使用して数学的モデルを校正し、次いで、結果として生じる患者特有のパラメータを用いて、モデルをスキャン画像2からスキャン画像3の時点まで、時間的にシミュレーションした（ステップ37～40で説明したとおり）。このモデルは、腫瘍の3つの要約尺度（総細胞性、体積、最長軸）について誤差17%未満で患者の腫瘍反応を予想することができ、腫瘍の形状及び細胞密度と強い統計的相関を有することに留意されたい（詳細については図のキャプションを参照）。

【表1】

表1：モデルシステムの変数の説明。

変数		説明
$N_{TC}(\bar{x}, t)$		時間 t における位置 $\bar{x}$ のボクセル内の腫瘍細胞の数
D		腫瘍細胞の拡散係数。ここで、 $D = D_0 \exp(-\gamma \sigma_{vm}(\bar{x}, t)) (\text{mm}^2/\text{day})$
σ_{vm}		フォンミーゼス応力 (N/m^2)
$\bar{u}$		腫瘍細胞増殖による変位ベクトル (mm)
G		乳房組織の特質によるせん断弾性率。式中、 $G = E/(2(1-\nu)) (\text{kPa})$
$C_{drug}(\bar{x}, t)$		時間 t における位置 $\bar{x}$ のボクセル内の組織内の薬物の濃度 (μM)
パラメータ		説明
		値
D_0	応力を伴わない腫瘍細胞の拡散係数	校正される、 $\text{mm}^2/\text{日}$
γ	応力についての機械的結合係数	$2.0 \times 10^{-3} (\text{m}^2/\text{N})$ で割り当てられる
ν	ポアソン比	割り当て済み、0.45 (無次元)
E	脂肪組織、線維腺組織、腫瘍組織のヤング率	それぞれ、2kPa、4kPa、及び 20kPa を割り当てる
λ	腫瘍細胞の変位に関する結合定数	$2.5 \times 10^{-3} (\text{N} \cdot \text{m}/\text{細胞})$ として割り当てる
$k(\bar{x})$	位置 $\bar{x}$ におけるボクセル内の腫瘍細胞の増殖速度	校正される、1/日
θ	ボクセルごとの腫瘍細胞の収容力	細胞と定義する
α	腫瘍細胞に対する薬物の有効性	校正される、 $1/(\mu\text{M} \cdot \text{日})$

【表 2】

表 2：乳房MRI 取得パラメータ全ての乳房MRI データは矢状面で取得され、256×256mm²の視野であった。

MRI パラメータ	DW-MRI	B ₁ マッピング* (造影前及び造影後)	高分解能 T ₁ T ₁ マッピング: 可変フリップ角	DCE-MRI	
スキヤン画像シーケンス	シングルショット スピンエコー、 エコープラナー	TurboFLASH	T ₁ 強調、VIBE	3D グラディエ ントエコー FLASH T ₁ 強調、VIBE	
TR(ms)	3000	8680	5.3	7.9 [‡]	7.02
TE(ms)	52	2	2.3	2.4 [‡]	4.6
フリップ角(度)	90	8	10	2~20	15
取得マトリックス	128×128	96×96	256×256	192×192	192×192
スライス厚(mm)	5 [‡]	5 [‡]	1	5 [‡]	5 [‡]
GRAPPA 加速係数	2	無	2	3	2
脂肪抑制	SPAIR	無	SPAIR	無	無

*B₁ マッピングプロトコルにはスライスギャップが含まれているため、他の測定と同じ視野をカバーするために 2 回の取得（各々 17 秒で）を実行した。

‡他のパルスシーケンス設定の制約を考慮すると、これらのパラメータは「最小」に設定する必要がある。

†適切な信号対雑音比を維持できれば、これらの値を下げる可以降低。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3 : トラブルシューティング表

4	腫瘍を特定できない	乳房組織の解剖学的構造及び腫瘍のサイズ/形状は患者間で大きく異なるため、腫瘍を特定することが非常に困難な場合がある。	生検クリップ及び放射線学的所見は、腫瘍の位置を特定するのに役立つことが多い。生検クリップは、より明るい組織信号に取り囲まれた暗い信号ボイドを作成し、簡単に見つけられる。
5	SNR が低い	画像の分解能が高すぎる可能性がある。	より低い分解能を選ぶか、又は取得後の画像を再グリッドすることによって、SNR を向上させる。
6	B ₁ を測定するための製品シーケンスが利用可能でない場合	スキャナには B ₁ マッピングシーケンスが装備されていない	可変フリップ角シーケンスアプローチを使用して、初期の未補正の T ₁ マップを作成した後、閾値処理を使用して、脂肪に属する可能性が最も高いボクセルのみを選択する。これらのボクセルでは T ₁ 値が一貫した値であるはずであるという仮定に基づいて、取得されたマップに B ₁ 誤差が含まれていると仮定することによってフリップ角誤差の推定値を計算する。B ₁ マップが脂肪ボクセルに対して入力されたら、空間補間を使用して他の(非脂肪)ボクセルにおいて B ₁ を推定する。この補正は、真の B ₁ の ap を実行するには最適ではないが、B ₁ マッピングシーケンスが研究スキャナで利用できない場合のフリップ角誤差の大きさを低減するのに役立つ。
12	特定のスキャン画像取得は、DCE-MRI データのために含まれるスライスよりも多くのスライスを含む	これは、可変フリップ角 T ₁ マッピングデータ、高分解能 T ₁ 重み付けデータのスキャン中によく発生する	整合されたスライスのみを利用するか、又は 3D 補間を行って下流分析用に画像を再整合し、データを新しい構造に保存する
18	セグメンテーションの結果、腫瘍が多か又は過少である。	FCM アルゴリズムは、異なるパーティションに属するよう調整できる閾値を有する。	FCM アルゴリズムのメンバーシップの閾値を調節する。
20	ADC の期待値を導出できない	低い b 値(100s/mm ² 未満)を使用すると、組織灌流の影響を受け、画像の解釈が変化する可能性がある。	2 つよりも多いの b 値を含めると、パラメータ推定の精度を向上させることができる。
		データフィッティングが不十分である	フィッティング不良のボクセルの ADC 値を入力するために、補間方法を使用する必要がある。

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

21	AIF での信号劣化	標準ケア検査は、高濃度の造影剤が投与される場合があり、これは、大きな血管(AIF 推定に通常用いられる血管)から測定される信号強度曲線に、 T_2^* 効果を誘発することがある。	血漿中の造影剤の濃度の分析形式を仮定し、平均信号強度の時間経過にフィットさせる必要がある場合がある。
22	薬物動態モデルからの非生理学的値は、 K^{trans} 、 v_e 、 v_p 、 $k_{ep}<0$ 、 $v_e, v_p>1$ 、及び/又は K^{trans} 、 $k_{ep}>5$	Kety-Tofts モデルがそのような現象を考慮していない壊死領域である可能性がある	校正方法を制約するか、又は下流の分析から生理学的範囲を超える値をフィルタで除外する(フィルタで除外されたボクセルを入力するには、補間方法を使用する必要がある場合がある)。
26	腫瘍/解剖学的構造の整合が数スライス分ずれている	療法の過程で腫瘍のサイズ及び形状が劇的に変化するため、スキャン中に腫瘍の中心に FOV を集中させる最善の努力を払っても、発生する可能性がある	いずれかの特定のスキャン画像セットの端を「パディング」して整合を達成し、データセットにわたって等しい寸法を維持するには、追加のブランクスライスが必要になる場合がある。
31	来診間位置合わせの失敗	スライスの初期の整合及び腫瘍 ROI 重み係数の選択を注意深く行ったにもかかわらず、位置合わせが失敗する可能性がある(特にスキャン画像 4 にまでサイズが大幅に縮小した腫瘍の場合)。	乳房の外側の大量の画像を除去するため、及び/又は胸腔を含む大量の画像を除去するために、移動動画をトリミングすることを含む追加の操作が必要になる場合がある。これらの追加の補正を行ったとしても、位置合わせが失敗するか、又は単に腫瘍 ROI を整合できない場合がある。このような場合、単純な剛体位置合わせ又は手動の整合が必要になる場合がある。 MATLAB 関数 <code>imregtform</code> 及び <code>imwarp</code> は、剛体位置合わせに使用することができる。

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

32	異常な乳房ドメイン	いくつかの乳房は、モデリングドメインの一部ではない腫瘍の関心領域近くにインプラントを含む。	インプラントを含む乳房の場合、2つのドメインを描画することができる。1つ目は、乳房領域全体を含み、2つ目は、乳房インプラントがセグメンテーションされた領域である。最初の乳房マスクは画像/表示目的に使用することができるが、腫瘍が乳房インプラント内に成長できないと想定しているため、数学的モデルは2番目のドメインでシミュレーションされる。	10
35	DCE-MRI データは、薬物動態分析に必要な時間分解能を有しない	特定の MRI プロトコルは、薬物動態分析に必要な時間分解能を行うことができないことを発明者らは注記する。	このような場合、組織の各ボクセル内の正規化された薬物分布を近似するには、各ボクセルのベースラインを差し引いた時間経過の動的曲線下面積(AUC)を計算することによって、造影データからの AIF AUC 値(血液体積の近似値として)で正規化することによって、血液体積のマップを算出することができる。信号増強率は、この方式で薬物分布を推定するために使用することもできる。	20 30
37	結果が数値的に不安定である	これは、いくつかの数値スキームの誤差が原因である可能性がある	選択した拡散係数、グリッドサイズ、及びタイムステップが数値の安定性を維持していることを確認する。増殖がゼロであり、拡散が大きい場合、腫瘍細胞が保存され、失われないような境界条件を検証する。	40 50

【表 3 - 4】

38	校正は、計算コストがかかる	大きな腫瘍及びドメインに対して空間的に定義された増殖マップを使用する場合、校正は、患者1人당りに1日よりも長くかかる場合がある	全ての校正の計算時間を短縮するために、指定されたドメイン内のボクセルマトリックスをダウンサンプリングすることができる。コードを並列化して、サーバ上で利用可能な複数のプロセッサを同時に利用することによって、計算コストを更に削減する。乳房全体にわたってではなく、腫瘍 ROI を含む小さなドメインに校正を集中させる。Broyden の方法は、各反復についてヤコビアンを更新を近似するために使用することもできる。
38	校正が収束しない	前回のスキャン画像からのマップを使用すると、標的に到達するための校正スキームが制限されることがある (例えば、スキャン画像1マップを使用してスキャン画像2に校正する)。腫瘍が異なると、校正を収束させることがより困難になる場合がある	スキャン画像1(スキャン画像3)の腫瘍細胞の開始数及び形状を、スキャン画像2(スキャン画像4)の組織及び薬物分布マップとともに校正に使用することができる。増加又は減少するラムダ増分係数は、問題特有であることが多く、収束を改善するには経験的に決定する必要がある。腫瘍が大きい場合は、より多くの反復が必要になる場合がある。

10

20

【0125】

患者特有のネオアジュバントレジメンを評価するためのMRIデータによって制約されたモデル

数学的モデルを個別化するための1つのアプローチは、非侵襲的な撮像データからの生理学的情報(3Dで、かつ複数の時点で取得されたもの)を活用してモデルパラメータを初期化及び制約し、それによって患者特有の予想を可能にすることである。画像情報に基づいた生物学的に導出された数学的モデルは、腎臓、脳、肺、及び脾臓などにおける腫瘍の発生の正確な予想を提供することができる。様々な実施形態は、DW-MRIデータを用いて、腫瘍細胞性、各個々の患者の解剖学的構造に基づく乳房組織特質と腫瘍成長との機械的結合、及びDCE-MRIを介した各ボクセルへの薬物送達の推定値を推定する。様々な実施形態は、化学療法の減衰及び有効性の数学的記述が組み込まれている(各患者のデータセットから校正される)。様々な実施形態により、各患者が標準ケアとして受けることになる療法レジメンよりも優れている予想される代替の個別化された投与戦略を特定することが可能になる。様々な実施形態において、必要な撮像データは、広く入手可能なハードウェアを使用して、地域ベースの放射線医学センター(すなわち、研究指向の学術医療センターではない)で取得され得る。様々な実施形態は、腫瘍治療患者の大多数(85%)がケアを受けるそのような施設で使用され得るため、開示されたアプローチは、これらの技術が将来的に役立つ可能性のある集団を劇的に増加させる。

30

40

【0126】

研究データ及び方法

患者集団：定量的MRIデータは、臨床ケアの構成要素としてNATに適格である、中悪性度から高悪性度の浸潤性乳がんと診断された21人の患者のコホートで取得した。参加者は、地域ケア環境(つまり、学術的な研究指向の医療センターではない)でケア及び撮像を受けた。表4は、患者集団の主な臨床的特徴を要約している。

50

【表 4】

表 4：患者コホートの臨床病理学的特性。

患者	年齢	BMI	民族性	腫瘍タイプ	受容体の状態 (ER, PR, HER2)	スキャン画像 1 から 3 までの 療法	スキャン画像 2 による RECIST	スキャン画像 3 による RECIST
1	74	18.18	ヒスパニック	IDC	(-, -, -)	DC	-	-
2	25	22.46	ヒスパニック	IDC	(-, -, -)	DC	SD	SD
3	42	24.80	ヒスパニック	IDC	(+, -, -)	DC	SD	SD
4	47	24.80	アジア人	IDC	(+, -, -)	DC	SD	CR
5	54	24.36	コケージャン	ILC	(+, +, -)	DC	PD	SD
6	59	28.30	コケージャン	IDC	(-, -, -)	PC+I	SD	SD
7	63	18.95	コケージャン	IDC	(+, +, -)	DC	-	-
8	27	18.79	コケージャン	IDC	(+, +, -)	DC	SD	PR
9	32	35.8	アジア人	IDC	(+, +, +)	DC*+T	SD	SD
10	52	21.10	コケージャン	IDC	(-, -, -)	PC	SD	PR
11	38	27.50	コケージャン	IDC	(-, -, -)	PC	SD	PR
12	38	31.40	コケージャン	IDC	(-, -, -)	PC+I	PR	PD
13	62	39.32	コケージャン	IDC	(-, -, -)	DC	SD	SD
14	38	36.18	アフリカ系 アメリカ人	IDC	(+, +, +)	DC*+T	PR	PR
15	42	29.95	コケージャン	IDC	(+, +, -)	DC	SD	SD
16	53	33.94	コケージャン	IDC	(+, +, -)	DC	SD	-
17	58	31.60	コケージャン	IDC	(-, -, -)	PC+I	PR	PR
18	48	16.90	コケージャン	IDC	(+, +, -)	DC	SD	PR
19	54	26.62	コケージャン	IDC	(+, +, -)	DC	SD	SD
20	41	24.21	ヒスパニック	IDC	(+, +, +)	DC	PD	PR
21	26	29.26	ヒスパニック	IDC	(-, +, +)	DC	SD	SD

BMI：肥満度指数。IDC：浸潤性乳管がん。ILC：浸潤性小葉がん。ER：エストロゲン受容体。PR：プロゲステロン受容体。HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2。DC：ドキソルビシン及びシクロホスファミド。P：パクリタキセル。+T：標的療法トラスツズマブ及びペムプロリズマブ。PC：パクリタキセル及びカルボプラチン。+1：免疫療法レジメン（ペムプロリズマブ又はプラセボ）。DC*：ドセタキセル及びカルボプラチン。CR：完全な反応。PR：部分的な反応。SD：病態安定。PD：病態進行。太字のラベルは、スキャン画像 1 からスキャン画像 2 の評価から、スキャン画像 1 からスキャン画像 3 の評価への RECIST カテゴリーの変化を示している。患者 6、9、及び 14 は、2 番目のレジメンを受けなかった。したがって、患者 6 及び 9 の場合、スキャン画像 2 ～ 4 は、それぞれ、1 ～ 3 番目のサイクル後に取得され、患者 14 の場合、スキャン画像 2 は、1 番目のサイクル後に取得され、スキャン画像 3 は、4 番目のサイクル後に取得され、スキャン 4 は、5 番目のサイクル後に取得された。3 人の患者（6、12、及び 17）は、化学療法に加えて実薬ペムプロリズマブ又はプラセボのいずれかを受けた（NCT03036488）。強調表示されている患者は、インシリコ療法レジメン研究に使用された化学療法サブグループ患者である。

【0127】

大多数の患者に対して、NAT は、2 つのレジメンで構成されていた。例えば、患者 1 は、ドキソルビシン及びシクロホスファミド（レジメン 1）を受け、続いてパクリタキセル（レジメン 2）を受けた。MRI データは、NAT 全体で次の 4 回で取得された。1）療法前、2）第 1 の療法レジメンの 1 サイクル後、3）第 1 の療法レジメンの完了時、及び 4）第 2 の療法レジメンの 1 サイクル後。この研究では、発明者らは、最初のレジメンを要約した最初の 3 つのデータセットを利用する。NAT レジメンは、ドキソルビシン及びシクロホスファミドをおよそ 2 週間ごとに 4 サイクル、パクリタキセル（カルボプラチン及び／又は標的療法を併用又は非併用）を 3 週間ごとに 4 サイクル（合計 12 投与）、ドセタキセル（カルボプラチン及び標的療法を併用）を 3 週間ごとに 6 サイクル投与する

サイクルを含む。標準ケア環境で一般的に行われているように、治療医師によって指示されたレジメンにはいくつかの変形形態があった（変形形態は表4に報告されている）。14人の患者は最初のNATレジメンで細胞毒性療法のみを受けており、発明者らは、これを「化学療法」グループと呼び、一方、7人の患者は追加療法（標的療法又は免疫療法）を受け、発明者らは、これを「化学療法+」群と呼ぶことに留意されたい。

【0128】

MRIデータ取得：MRIは、2つの地域撮像施設で実行された。各施設のMRI技師が直接関与し、患者の位置決め及び研究用撮像プロトコルの導入に責任を負った。したがって、画像取得プロトコルは、広く入手可能なハードウェア及び専門知識を使用して日常的な撮像に実際に使用できるように設計されている。

【0129】

各スキャンセッションで、以下の5つのMRIデータタイプが取得された。1）造影前の T_1 マップ、2）無線周波数（RF）不均一性を補正するための造影前の B_1 フィールドマップ、3）DW-MRIデータ、4）ガドリニウムベースの造影剤（Gadovist、Bayer、カナダオンタリオ州、又はMultihance、Bracco Diagnostics、米国ニュージャージー州）の注入前、注入中、注入後の高時間分解能の T_1 強調DCE-MRIデータ、及び5）高分解能の T_1 強調解剖学的スキャン画像（造影後）。補足資料は、これらの測定の各々についての取得パラメータのより詳細な要約を提供している。

【0130】

データ分析：ここでは、データ処理方法の様々な実施形態を簡単に要約する（追加の詳細は、以下の補足資料セクションで提供する）。最初のステップは、剛体位置合わせを介して動きを補正するための各スキャンセッション内でのMRIデータのスキャン画像内位置合わせを含む。次に、造影後のスキャン画像に基づいて腫瘍の関心領域（ROI）が特定され、標準的なKety-Tofstモデルを用いてDCE-MRIデータを分析することによって、血管構造の灌流透過性に関連する組織特質の推定値が定量化される。DW-MRIデータが分析されて、水分の見かけの拡散係数（ADC）のマップを返す。3番目のステップは、患者の撮像セッションの全てにわたる画像及び算出されたマップを共通のドメインに整合するスキャン画像間位置合わせである。最後のステップでは、数学的モデル内で使用される特定の量を算出する。これらの量は、ボクセルベースのADC値から腫瘍細胞の数を近似すること、及び線維腺組織及び脂肪組織をセグメンテーションすること（DCE-MRIデータの増強に基づく）を含む。組織の各ボクセル内の薬物分布を近似するために、血液量の正規化マップが算出され、次いで薬物のピーク濃度（Kety-Tofstモデルから推定されるとおり。以下の補足資料を参照）によってスケールリングされ、療法の各投与時点でドメイン全体にわたって、初期薬物分布を定義する。

【0131】

各患者のスキャン画像からの腫瘍の体積及び最長軸は、スキャン画像間位置合わせ画像上で自動的に算出され、固形腫瘍の反応評価基準（RECIST）が、各患者の反応を割り当てるために使用される。画像セグメンテーション及び最長直径算出のこのプロセスを実施して、RECIST評価を可能な限り厳格にし、数学的モデリングとの比較において系統的に不利にならないようにしていることを発明者らは注記する。腫瘍の最長軸を計算するときは、中心のバルク腫瘍のみを考慮し、より小さな切断されたセクションは無視することを発明者らは注記する。RECIST評価を使用して、スキャン画像1及びスキャン画像3の腫瘍量を比較したところ、反応者は、完全反応又は部分反応（それぞれ、CR及びPR）の患者、非反応者は、安定した病態安定又は病態進行（それぞれ、SD及びPD）の患者であった。

【0132】

モデル：様々な実施形態において、腫瘍成長及び療法の送達に対する組織特質の機械的結合を含む3D数学的モデルが使用されてよい。このモデルは、療法反応を予想するために、患者特有の定量的なMRIデータを用いて初期化されてよい。このアプローチは、複

10

20

30

40

50

数の化学療法レジメンを考慮して拡張されてよい。腫瘍細胞の時空間進化（N T C）の支配方程式は次のとおりである。

【数 3 4】

$$\frac{\partial N_{TC}(\bar{x}, t)}{\partial t} = \overbrace{\nabla \cdot (D(\bar{x}, t) \nabla N_{TC}(\bar{x}, t))}^{\text{拡散}} + \overbrace{k(\bar{x})(1 - N_{TC}(\bar{x}, t)/\theta)N_{TC}(\bar{x}, t)}^{\text{成長}} - \overbrace{C_{\text{薬物}}(\bar{x}, t)N_{TC}(\bar{x}, t)}^{\text{療法}} \quad (12)$$

式中、右辺の第 1 項は、腫瘍細胞の移動（拡散、D）を記述し、第 2 項は、細胞のロジスティック成長（ボクセルごとの収容力 θ 及び増殖速度 k ）を記述し、第 3 項は、化学療法の効果を記述し、

【数 3 5】

$$C_{\text{薬物}}(\bar{x}, t)$$

は、組織内の薬物の濃度である。（追加のモデリングの詳細については、以下の補足資料セクションを参照されたい。）式（12）の右辺の第 1 項は、腫瘍細胞

【数 3 6】

$$(D(\bar{x}, t))$$

のランダムな拡散（移動）を表しており、フォンミーゼス応力を介して乳房組織の物質特質と機械的に関連付けられている。追加的に、腫瘍細胞数の変化に応じて腫瘍及びその環境の間の平衡を強制する。したがって、拡散項は、周囲の健康な組織（線維腺組織及び脂肪組織）に変形を引き起こし、潜在的に応力を増加させ、したがって腫瘍の外方への拡大を低減する可能性のある腫瘍の変化（成長又は療法に対する反応）を包含する。収容力は、ボクセル内に物理的に収まる腫瘍細胞の最大数として定義され、増殖速度は各個々の患者のボクセルごとに校正される。

【0 1 3 3】

療法項は、組織内の各薬物の時空間分布及び各ボクセルの細胞に対するその効果を記述する。ここでは、次の式を使用して異なる有効性及び減衰率を認識するために、発明者らはモデルを拡張した。

【数 3 7】

$$C_{\text{薬物}}(\bar{x}, t) = \overbrace{a_1 C_{\text{薬物}_1}(\bar{x}, t^*) \exp(-\beta_1 t)}^{\text{化学療法 1}} + \overbrace{a_2 C_{\text{薬物}_2}(\bar{x}, t^*) \exp(-\beta_2 t)}^{\text{化学療法 2}} \quad (13)$$

式中、 a_i は、各薬物の有効性、

【数 3 8】

$$C_{\text{薬物}_i}(\bar{x}, t^*)$$

は、各投与に対する各薬物の初期濃度であり、 t^* は、患者のスキャンデータ（以下で詳しく説明する）に対する時間であり、指数関数的減衰項（ $\exp(-\beta_i t)$ ）は、各投与後の経時的な薬物の最終的なウォッシュアウトを表す。 α_i 及び β_i パラメータは、各

患者及び各薬物に対して校正され、ここで、 β_i 校正は、各薬物の最終消失半減期に関する文献の範囲から定義された境界を使用して制限される。薬物の初期濃度

【数 3 9】

$$C_{\text{薬物}}(\bar{x}, t^*)$$

は、上述したように D C E - M R I データを使用して近似される（以下の補足資料も参照）。この濃度は時間 t^* に依存しており、これは、モデルの校正では薬物分布マップがスキャン画像 1 から導出される可能性があるが、スキャン画像 2 からの更新された薬物分布マップがスキャン画像 3 の時点での腫瘍を予想するために、モデルに提供されることを示している。したがって、腫瘍組織内の薬物濃度は空間的に不均一であり、療法及び N A T スケジュールに対する個々の患者の反応に基づいて、時間的に変化する。

10

【0 1 3 4】

モデルのパラメータ化及び予想能力の評価：開示されたアプローチの実施形態は、各患者の最初の 2 つの M R I データセットを使用して数学的モデルを校正し、第 3 の M R I データセットを使用して、療法に対する腫瘍反応を予想する数学的モデルの能力を評価する。具体的には、様々な実施形態は、N A T の第 1 サイクル（それぞれ、スキャン画像 1 及び 2）の前後の各腫瘍の細胞性マップを使用して、モデルパラメータを校正する（ D_0 、 α 、及び β パラメータは全体的であり、 k は空間的に決定される）。これらの校正された患者特有のパラメータを使用して、モデルは、スキャン画像 2 の腫瘍の細胞性、組織、薬物分布マップを用いて再初期化され、スキャン画像 3 の時点まで実行されて腫瘍反応を予想する。この戦略のグラフ描画については図 1 を、数値的な実施態様の追加の詳細について、以下の補足資料を参照されたい。

20

【0 1 3 5】

モデルの予想能力は、腫瘍反応を定量化する 3 つの尺度、つまり、腫瘍の総細胞性、腫瘍体積、腫瘍の最長軸を比較することによって評価される。これらの尺度を使用して、モデルの予想能力を評価するために、3 つの評価が行われる。第一に、モデルの予想値と患者の実際の腫瘍値（対応する 3 番目のスキャン画像から決定される）との間の誤差が、3 つの尺度に対して算出され、モデルの予想精度の有意性も算出される。第二に、総細胞性、体積、及び最長軸がコホート全体で評価され、モデルの予想値とグループとしてのデータからの測定値との間の一致のレベルを決定する。第三に、スキャン画像 1 からスキャン画像 3 までの 3 つの腫瘍尺度の予想変化パーセントが、R E C I S T で定義された 2 つの反応グループ間で比較される。

30

【0 1 3 6】

個々の患者向けの修正療法レジメンのシミュレーション：モデルの予想値と観察値との相関が最も高い患者グループ（化学療法グループ）に対して、代替レジメンが提案される。提案された代替レジメンは、スキャン画像 2 からスキャン画像 3 までの N A T レジメン中に各患者が受けた総投与量と同じ総投与量を使用するが、代替レジメンは、その 2 番目のスキャンと 3 番目のスキャンとの間で個々の投与量及び頻度が異なる。より具体的には、実施形態は、患者が投与された投与量の $1/2$ 、 $1/3$ 、又は $1/4$ であるが、それぞれ、患者が受ける頻度の 2 倍、3 倍、又は 4 倍の頻度で投与される投与量からなる代替レジメンの効果をシミュレーションする。1 日の投与量割合も調査された。例えば、化学療法を 2 週間ごとに受けていた患者の場合、代替レジメンは 1 週間ごとに $1/2$ の投与量、4 ~ 5 日ごとに $1/3$ の投与量、3 ~ 4 日ごとに $1/4$ の投与量、毎日 $1/14$ の投与量となる。

40

【0 1 3 7】

実施形態は、各患者の事前に校正されたパラメータ及び実施された代替レジメンを用いて、スキャン画像 2 からスキャン画像 3 の時点までモデルを実行して、全てのレジメンに

50

わたる腫瘍反応の差を評価する（図 1 を参照）。モデルシミュレーションは、各患者の代替レジメンに対する療法反応を決定するためのインシリコツインとして機能する。これにより、現在の標準である「画一的な」アプローチと比較して、より優れた腫瘍制御につながる可能性があるという仮説を立てた、個別化された代替療法レジメンを特定することができる。

【0138】

分析：モデルの予想パフォーマンスを要約するために、3 番目のスキャンデータから測定された腫瘍反応とモデルからの対応する予想値との間の絶対的なパーセントの差が各患者について算出される（中央値及び四分位範囲が報告された）。総細胞性、体積、及び最長軸に関する患者特有の予想の精度は、モンテカルロ推定 p 値（補足資料を参照）を生成して、モデル予想値と測定された転帰との間の 10、15、又は 20 % の絶対差の有意性を決定することによってテストされる。（10～20 % の範囲が測定の正確性に相当する。）サンプルサイズが控え目であるため、データの正規性を正確に評価することは困難である。したがって、発明者らは、ケンドール相関係数（KCC）を算出して、モデルが予想された腫瘍反応とコホート全体にわたるスキャン画像 3 の時点での観察値との一致を決定する。しかしながら、より大規模なデータセットを用いた以前の取り組みと今後の取り組みとの比較を可能にするために、一致相関係数及びピアソン相関係数（それぞれ、CCC 及び PCC）も報告する。両側ウィルコクソン順位和検定を使用して、反応グループと非反応グループとの間のスキャン画像 1 からスキャン画像 3 までの変化パーセントの中央値における有意差を決定し、 $p < 0.05$ が有意であるとみなされる。

【0139】

どの療法レジメンが各患者に対して最大の腫瘍制御をもたらすかを決定するために、実施形態は、代替レジメン（スキャン画像 2）の開始からスキャン 3 の時点での予想腫瘍までの変化パーセントを算出する。各患者のレジメンにわたってこれらの変化パーセントを比較し、発明者らは、最大の腫瘍縮小／制御に基づいて「最適な」レジメンを決定する。次いで、実施形態は、標準レジメンと最適レジメンとの変化パーセントの差を算出して、代替レジメンが投与された場合に潜在的に達成される追加の腫瘍縮小パーセントを決定する。これらの値の中央値及び四分位範囲が報告される。対になった両側ウィルコクソン符号付き順位検定を使用して、発明者らは、スキャン画像 2 からスキャン画像 3 までの減少パーセント及びスキャン画像 3 の時点で予想される総腫瘍量を 2 つのグループ間で比較することによって、標準レジメンのグループが代替レジメンのグループと比較して達成した腫瘍制御の間に有意差があるかどうかを決定する。

【0140】

結果：3 人の患者は分析から除外される。患者 1 の場合、腫瘍は胸壁に浸潤しており、これは、数値的な実施態様で採用されたフラックスなしの境界条件の仮定に違反している（補足資料を参照）。患者 7 の場合、シリコン乳房インプラントにより DW-MRI データに重大なアーチファクトが引き起こされた。患者 16 の場合、スケジュール設定の競合により 3 番目のスキャン画像は収集されなかった。これら 3 つのデータセットを除外すると、コホートの合計は $N = 18$ に、化学療法サブグループは $N = 13$ に減少する。

【0141】

図 11 は、スキャン画像 1 及び 2 の情報を利用して、校正モデルをスキャン画像 3 の時点まで実行した場合の、代表的な患者の予想された細胞性マップと実験的に測定された細胞性マップとの比較を示している。モデルによって予想された腫瘍細胞の数は、乳房のグレースケールの解剖学的画像上に（カラーで）重ねられる。細胞性がより高いエリア及びより低いエリアは予想値と観察値の間で直接一致しない可能性があるが、モデルは個々の腫瘍の一般的な形状を捉えることができ、患者のスキャンの予想値と測定値の間には小さな誤差がある（図のキャプションに列挙されている）。表 5 は、各患者の 3 番目のスキャン画像からの測定値と比較した、3 つ全ての腫瘍尺度（すなわち、総細胞性、総体積、及び最長軸）の絶対誤差パーセントの結果を要約している。図 12 は、モデルの予想値と測定された転帰との間の 10、15、及び 20 % の絶対差に対するモデルの予想精度の有意

性を決定するために、モンテカルロ法で生成されたサンプル平均の分布を描いている。コホート（ $N=18$ ）の場合、最長軸についてのモデルの予想は、3つの閾値全てについて有意である（ $p<0.05$ ）。総細胞性及び体積の尺度は、10%及び15%の閾値では有意な傾向にあり（つまり、 $p<0.1$ ）、20%の閾値では p 値 <0.05 を達成する。

【表5】

表5：各患者のMR画像から導出された実際の尺度と比較した、スキャン画像3のモデル予想値の絶対誤差パーセント。1人の患者はスキャン画像3で検出可能な腫瘍を有しなかった（ $N=17$ 、患者4ではスキャン画像3の時点までに測定された腫瘍がゼロであった）ことに留意されたい。

	総細胞性	総体積	最長軸
中央値	28	29	14
四分位範囲	[8,95]	[13,97]	[2,24]

【0142】

図13は、予想された腫瘍反応と実際の腫瘍反応を比較した散布図である。3つの尺度全てにおいて、モデルの予想値は実際の腫瘍反応と強く相関している。特に、全コホートにわたって、細胞性 $CCC/PPC=0.91/0.92$ 、体積 $CCC/PPC=0.90/0.90$ 、及び最長軸 $CCC/PPC=0.86/0.88$ である（ $p<0.01$ ）であることを発明者らは見つけた。KCC尺度を考慮すると、これらの腫瘍尺度について、予想値は実際の腫瘍反応と相関している。総細胞性、総体積、及び最長軸について、それぞれ、 $KCC=0.59$ 、 0.65 、 0.76 である（ $p<0.01$ ）。3つの腫瘍尺度全てについて、化学療法+グループと比較して化学療法サブグループで相関が高いことに留意されたい。特に、化学療法サブグループはコホート全体よりもCC値が大きく、細胞性では $CCC/PPC=0.92/0.94$ 、体積では $CCC/PPC=0.90/0.91$ 、最長軸では $CCC/PPC=0.92/0.96$ である（ $p<0.01$ ）ことを発明者らは見つけた。KCC尺度については、これらの腫瘍尺度について、予想値は実際の腫瘍反応と強く相関している。総細胞性、総体積、及び最長軸について、それぞれ、 $KCC=0.72$ 、 0.77 、 0.85 である（ $p<0.01$ ）。

【0143】

モデルの予想値は、NATレジメン終了時にRECISTによって決定された腫瘍の反応状態とも比較される。スキャン画像1からスキャン画像3までの各腫瘍にRECISTを適用した結果、8人の患者が反応者、10人の患者が非反応者と標識された（表1を参照）。患者の各々のスキャン画像1からスキャン画像2及び3までの最長軸の変化パーセント（並びに総細胞性及び体積の変化パーセント）については、補足表S.4を参照されたい。観察されたスキャン画像1からスキャン画像3までの変化パーセントを評価すると、3つの腫瘍尺度の各々における変化パーセントは、総細胞性（ $p<0.05$ ）、総体積（ $p<0.04$ ）、最長軸（ $p<0.001$ ）において、反応者グループと非反応者グループとの間で有意に異なる中央値をもたらした。これに対し、モデルは、最長軸（ $p<0.002$ ）については、反応者と非反応者との間の有意な変化パーセントの中央値を予想し、一方、総細胞性及び総体積については、 $p=0.08$ であった。3つの尺度全てにおける測定変化パーセント及び予想変化パーセントの中央値及び四分位範囲については、表3を参照されたい。化学療法サブグループ（それぞれ、 $N=6$ 及び $N=7$ ）の反応者の値と非反応者の値とを比較すると、モデルは、3つの腫瘍尺度全てについて有意に異なる中央値の変化を予想することに留意されたい（総細胞性と体積については $p<0.04$ 、最長軸については $p<0.01$ ）。このサブグループのモデル予想変化パーセントも表6に記した。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6：反応者グループ及び非反応者グループ（それぞれ、N=8 及び N=10）におけるベースライン（スキャン画像 1）から最初の NAT レジメン完了（スキャン画像 3）までの測定変化パーセント及びモデル予想変化パーセント。正の変化パーセントは、ベースラインからの腫瘍の再成長を示すことに留意されたい。発明者らは、化学療法サブグループ（それぞれ、反応者 N=6、非反応者 N=7）であらゆる異なる値を括弧内に記した。

尺度の変化	総細胞性		総体積		最長軸	
	反応者	非反応者	反応者	非反応者	反応者	非反応者
	中央値	-80	-50(-62)	-79	-60(-63)	-42
四分位 範囲	[-85(-88), -56(-63)]	[-71(-75), -11(-13)]	[-86(-90), -63(-68)]	[-69(-74), -22(-18)]	[-60(-64), -37(-36)]	[-22(-23), 2(-5)]
予想変化	総細胞性		総体積		最長軸	
	反応者	非反応者	反応者	非反応者	反応者	非反応者
	中央値	-69	22(-5)	-65	-35(-29)	-30(-24)
四分位数 範囲	[-81(-82), -55]	[-70(-63), 5(10)]	[-81(-80), -49(-50)]	[-66(-61), -20]	[-53(-37), -17(-15)]	[-15(-11),1]

【0144】

モデルの予想値は化学療法サブグループとの最大の相関関係を示しているため、この患者サブセットに対して代替レジメンのインシリコ研究が実行される（表 1 を参照、N=13）。この選択については以下で更に考察する。スキャン画像 1 及び 2 から校正された各患者のパラメータを使用して、スキャン画像 2 からスキャン画像 3 の時点までモデルをシミュレーションして、提案された仮想の代替療法スケジュール（すなわち、1/2、1/3、1/4、及び 1 日の投与量割合を、それぞれ、標準投与量の 2 倍、3 倍、4 倍の頻度で、毎日与える）で、腫瘍負担の制御／軽減がより大きく達成され得るか、より小さく達成され得るかを決定する。腫瘍のサイズに関する 2 つの尺度（体積と最長軸）について、スキャン画像 2 からスキャン画像 3 への変化パーセントを標準レジメンと代替レジメンとで比較した結果、総体積の中央値の差は 8 %、最長軸の中央値の差は 1 % 未満であった。しかしながら、個々の患者ごとの総細胞性の最大の減少を達成した標準レジメンと代替レジメンとの差は、0 %～46 % の範囲であり、中央値の差は、17 %（四分位範囲 [6 %，35 %]）であった。正の差は、患者が代替レジメンを受けた場合に達成できた可能性のある追加の減少／制御パーセントを表している。0 % の例は、テストされた全ての患者の中で標準レジメンが最適であった 1 人の患者である。ただし、他の全ての患者は、標準レジメンと最良の代替レジメンとを比較すると、総細胞性の更なる減少を有した。図 14 は、代替レジメンの開始（スキャン画像 2）から療法の完了（スキャン画像 3）までの予想変化パーセントと、各患者が受けた標準ケアレジメンと比較した代替レジメンの違いを示すヒートマップを要約している。標準レジメンと比較すると、モデルが予想した最適なレジメンは、スキャン画像 2 からスキャン画像 3 まで総腫瘍細胞数の有意な減少をもたらした（ $p < 0.001$ ）とともに、スキャン画像 3 の時点で予想された腫瘍細胞の総数も有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。全ての患者にわたって最も効果的な単一のレジメンはないことに注意されたい。毎日投与レジメンは、4 人の患者に最良であったが、4 分の 1、3 分の 1、半分、標準の投与レジメンは、それぞれ、2 人、2 人、4 人、及び 1 人の患者に最良であった。図 2 は、1 人の患者に対する 2 つの代替レジメンの結果として生じ

る総細胞性の変化の例を示している。

【0145】

考慮事項

例示的な実施形態において、腫瘍細胞の患者特有の増殖及び拡散、乳房組織の機械的特質、並びに治療レジメンを説明する数学的モデルが、地域ベースのケア環境で取得された定量的MRIデータを用いて個々に校正された。患者特有の校正後、第1の療法レジメンの完了時の腫瘍反応を予想するために、モデルを時間的に順方向に実行した。モデル予想と測定された転帰の間の様々な絶対差を分析することで、モデルの予想精度の有意性が確立された（図12）。モデル予想値は、腫瘍反応の3つの異なる尺度（総細胞性、体積、及び最長軸。図13）についてコホートの実際の腫瘍転帰と有意に相関していることもわかった。特に、3つの腫瘍測定値を全て比較した場合、コホート全体のCCC値は ≥ 0.86 であった。更に、モデル予想値は、RECISTで定義された反応グループと非反応グループとの間で比較した場合、最長軸の変化について有意に異なっている（表6）。RECISTは、反応の評価のみであり、反応の予想に用いることを意図したものではないことに留意することが重要である。実際、スキャン画像1及び2のRECIST指定（すなわち、CR、PR、SD、PD）は、スキャン画像1及び3からのRECIST指定と比較すると、18人の患者のうち8人で変化している。しかしながら、NATの最初のレジメンの終了時に観察される反応を予想するには、数学的モデルではスキャン画像1及び2（わずか1サイクルの療法後）のデータのみが必要だったことを想起されたい。

【0146】

結果は、モデルの様々な実施形態が、化学療法のみからなるレジメンに対する腫瘍反応の予想において優れていることを示している。化学療法のためのサブグループの場合、数学的モデルの予想値は、化学療法+サブグループと比較して、各患者の測定された腫瘍反応とより高い相関を有し、モデルは、3つの腫瘍尺度全てについて、反応者患者と非反応者患者との間で有意に異なる予想値を有した。いくつかの実施形態において、モデルは、標準療法及び／又は免疫療法の効果を明示的に考慮せず、パラメータ（増殖マップなど）の校正を通じて暗黙的にのみ考慮する。したがって、これらの実施形態では、化学療法サブグループがインシリコ代替レジメン調査のために選択された。様々な実施形態において、全ての乳がんサブタイプに対する方法論の一般化可能性を高めるために、標準療法の効果を考慮したモデリングの努力が可能である。

【0147】

化学療法サブグループの各個々の患者から導出されたパラメータを使用して、各患者が受けた標準ケアレジメンとは薬物の頻度及び投与量が異なる（ただし、薬物の総量は一定のまま）いくつかの代替治療レジメンが評価された。したがって、数学的モデルは各患者のインシリコツインとして機能し、インシリコ臨床試験は4つの分岐で実行され、各分岐は標準ケアの総投与量及び時間経過の代替スケジュールをテストした。標準レジメンのグループによって達成される全体的な腫瘍制御は、各患者について選択された最適なレジメンのグループよりも統計的に劣っていることがわかった。全ての患者にとって単一のレジメンが最適であるとは限らないため、あらゆる特定の治療アプローチの成功は、個々の患者の腫瘍特性、及び反応を最大化又は別様に増強するための患者特有の治療プロトコルを特定する重要性によって決まる。開示された患者特有の数学的モデリングの様々な実施形態は、個々に反応を最適化するために、この実現を系統的に利用する。更に、有効性を最大化する患者特有の療法レジメンを特定するために、他の可能な代替レジメンを用いることができることに留意されたい。

【0148】

この研究の目的は、患者特有の基準で療法を最適化するための生物物理学的、数学的方法の使用を実証することであった。提示された上記の分析は、数学的モデルの予想値が実際の反応と有意に相関しており、実際の反応を予想していることを示しました。また、この研究の結果を人工知能の方法を使用して達成するのは非常に困難であることに留意することも重要である。人工知能の方法では、（個人レベルではなく）集団レベルで現れるパ

ターンを特定するには、通常、膨大な訓練データベースが必要である。

【0149】

様々な実施形態において、モデルの校正に用いられるデータポイントの数（すなわち、スキャン時間）を増加して、アプローチの予想能力を強化することができる。特に、校正スキャン間の腫瘍の変化が、療法終了時に観察される全体的な変化と比較して最小限である場合、全体的な動態を捉えるモデルの能力が損なわれる可能性がある。療法前及び療法中に追加データを取得すると、モデル校正スキームが、患者特有のパラメータ値をより正確に決定することを可能にするであろう。

【0150】

様々な実施形態は、ネオアジュバントレジメン中の最も初期の時点から、そして個々の患者から得られたデータを使用して腫瘍反応を予想する際に、生物学ベースの数学的モデルを用いる。インシリコの結果は、数学的モデル及びシミュレーション研究を使用して、各患者に対して、療法レジメンをどのように調整し、更には最適化できるかを示している。これらの結果は、定量的撮像及び数学的モデリングを通じて患者のレジメンを個別化する。

【0151】

補足資料

MRIデータ取得：2つの撮像施設は、外来撮像施設及び乳房MRIを定期的に行う地方病院であるが、異なるサービス契約及び品質管理ガイドラインを有する。これらのセンターにおける定量的MRIの繰り返し性及び再現性は以前に確立されていることに再度留意されたい。乳房MRIには、8又は16チャンネル受信二重乳房コイル（Sentinel、Invivo、フロリダ州ゲインズビル）を備えたSiemens 3Tスキャナ（ドイツ、エアランゲン）を用いた。全ての画像は矢状面で取得された。拡散強調MRI（DW-MRI）は、対角拡散符号化方向のモノポーラ、シングルショットスピンエコー、エコープラナー撮像シーケンスを使用して取得された。6回の取得は、0及び200 s/mm²のb値で平均され、18回の取得は、800 s/mm²のb値で平均された。（これにより、全てのb値でほぼ等しい信号対雑音比が可能になった。）厚さ5 mmでスライスギャップのない10スライスにわたってDW-MRIが取得された。スペクトル選択的断熱反転回復（SPAIR）脂肪抑制が含まれており、総スキャン時間は1分39秒であった。追加の取得パラメータは、繰り返し時間／エコー時間（TR／TE）＝3000／52 ms、フリップ角90°、マトリックス＝128×128（256×256 mm²の視野の上）、自動校正部分並列取得（GRAPPA）加速2であった。

【0152】

MRIプロトコルには、次のパラメータを使用した高分解能T1強調、3Dグラディエントエコー、FLASH（高速ローアングルショット）収集も含まれていた。TRITE＝5.3／2.3ミリ秒、フリップ角＝10°、取得マトリックス256×256、スライス厚＝1 mm、GRAPPA加速2、及びSPAIR（スペクトル選択的断熱反転回復）脂肪抑制。解剖学的画像の取得時間は3分11秒であった。DCE-MRIプロトコルは、TRITE＝7.02／4.6 ms、フリップ角6°、マトリックス＝192×192、厚さ5 mmの10スライス、及びGRAPPA加速係数3によるT1強調、VIBE（体積補間息止め検査。ただし、これらの研究では息止めは用いていない）取得で構成されており、電動注入器をその後の生理食塩水フラッシュを介したガドリニウムベースの造影剤（Multihance（ブラッコ、モンロータウンシップ）、ニュージャージー州）又はGadovist（バイエル、レバークーゼン、ドイツ）の投与前1分間及び投与後の6分間で7.27秒の時間分解能がもたらされた。Siemens TurboFLASHシーケンスを使用してB1フィールドをマッピングし、次の取得パラメータで透過不均一性を補正した。TRITE＝8680／2ミリ秒、フリップ角＝8°、マトリックス＝96×96、及びスライス厚＝5 mm。B1マッピングプロトコルにはスライスギャップが含まれているため、上記の測定と同じ視野をカバーするために2回の取得が実行され、合計取得時間は34秒になった。全ての撮像パラメータの要約については、表S.

1を参照されたい。

【表 7】

表S. 1: 乳房MRI取得パラメータ全ての乳房MRIデータは、 256×256 mmの視野で矢状面で取得された。DW-MRIの場合、6回の取得は、0及び 200 s/mm^2 のb値で平均され、18回の取得は、 800 s/mm^2 のb値で平均された。DCE-MRIデータの時間分解能は7.27秒であった。

シングルショット スキャン画像シーケンス	スピンエコー、エコー プレーナー	TurboFLASH	3D グラディエント エコーFLASH	T1 強調、VIBE
TR(ms)	3000	8680	5.3	7.02
TE(ms)	52	2	2.3	4.6
フリップ角	90	8	20	6
取得	128×128	96×96	256×256	192×192
スライス厚	5	5	1	5
GRAPPA 加速係数	2	N/A	2	3
脂肪抑制	SPAIR	SPAIR	SPAIR	N/A

10

【0153】

データ分析技法：図15は、データ分析及び処理ステップの要約を提供している。各データセットについて、スキャン画像内（1回の来診内での位置合わせ）及びスキャン画像間（複数回の来診内での位置合わせ）の2タイプの画像位置合わせが実行された。各患者について、各セッション（スキャン画像内）で取得されたMR画像は、B1、T1、及び拡散強調画像がDCE画像に位置合わせされる剛体位置合わせアルゴリズムを使用して整合された。DCE画像と比較して異なる分解能で取得された画像は、MATLAB（MathWorks、マサチューセッツ州ナティック）の関数interp3を介した最近傍アプローチを使用してアップサンプリングされた。スキャン画像内位置合わせに使用される剛体アルゴリズムは、MATLABの関数imregisterを使用して実施された。各患者について、全ての画像データセットが、各時点での腫瘍体積を保持する制約付きの非剛体位置合わせアルゴリズムを介して、時間を超えて（スキャン画像間）共通スペースに位置合わせされた。スキャン画像間位置合わせは、ソフトウェアElastixを使用して実行される適応基底アルゴリズムを用いる。

20

30

【0154】

DCE-MRIデータは、組織のセグメンテーション及び各患者の血管構造の特徴付けの両方に使用された。DCE-MRIデータが使用されて、ファジーC平均法ベースのクラスタリングアルゴリズムを使用して各時点で腫瘍の関心領域（ROI）をセグメンテーションした。クラスタリングアルゴリズムは、腫瘍ROIに属する可能性の高いボクセルの確率重み付けに基づいて、ボクセルをクラスに分割する。線維腺組織及び脂肪組織のマスクを生成するために、MATLABの関数adaptsteqが最初に適用され、造影制限された適応ヒストグラム等化アルゴリズムを使用する、スキャン画像間位置合わせ後のDCE画像を増強した。線維腺組織及び脂肪組織は、k平均クラスタリングアルゴリズムを使用してセグメンテーションされた（これらのマスクは、数学的モデルdelfidbfilowでの組織剛性特質の割り当てに使用される）。

40

【0155】

DCE-MRIデータは、標準的なKety-Toftsモデルを使用して分析された。

【数 40】

50

$$C_t(\bar{x}, t) = K^{trans}(\bar{x}) \int_0^t \left(C_p(u) \cdot \exp\left(-\frac{K^{trans}(\bar{x})}{v_e(\bar{x})} (t-u)\right) \right) du \quad (S1)$$

式中、

【数 4 1】

$$C_t(\bar{x}, t)$$

10

及び $C_p(t)$ は、それぞれ、位置

【数 4 2】

$$\bar{x}$$

及び時間 t における組織及び血漿中の造影剤の濃度である。

【数 4 3】

$$K^{trans}(\bar{x})$$

20

は、位置 x における血漿空間から組織空間への体積移動定数であり、

【数 4 4】

$$v_e(\bar{x})$$

は位置 x における血管外細胞外空間の体積割合である。式 (S1) は、Li, X., et al., A novel AIF tracking method and comparison of DCE-MRI parameters using individual and population-based AIFs in human breast cancer. Phys Med Biol, 2011. 56 (17): p. 5753-69 で開発された方法に従って現在のデータセットから確立された集団平均 $C_{plasma}(t)$ を使用して、腫瘍内の各ボクセルからの DCE-MRI データにフィッティングされた。式 (S1) が収束しなかった、又は非物理的な値（すなわち、 K^{trans} 、 $v_e < 0$ 、又は $v_e > 1$ ）に収束したボクセルは除去された。

30

【0156】

組織の各ボクセル内の薬物分布を近似するために、血液体積の正規化マップは、各ボクセルについてベースラインから差し引いた時間経過の動的曲線下面積 (AUC) を計算することによって、次に腫瘍 ROI 全体からの最大 AUC 値で正規化することによって算出される。次に、この正規化された血液体積マップを薬物のピーク濃度 (Kety-Tofts モデルから推定されたもの) によってスケールして、各療法の投与時のドメイン全体にわたる初期薬物分布を定義する。具体的には、Kety-Tofts モデル（つまり、式 S1）及びボクセルごとの DCE-MRI から導出された生理学的パラメータが使用され、血漿中の造影剤の濃度が、各療法について測定された母集団曲線からの血漿中の薬物の濃度に置き換えられる。したがって、腫瘍組織内の薬物濃度は空間的に不均一であり、個々の患者の NAT スケジュール及び血管特性に基づいて時間的に変化する。

40

【0157】

個々のボクセルの見かけの拡散係数 (ADC) 値は、標準的な方法を介して DW-MRI データを使用して算出された。次いで、腫瘍内の各ボクセルの ADC 値（上記の方法を使用してセグメンテーションされたもの）が、各 3D 位置

【数 4 5】

50

$$\bar{x}$$

及び時間 t におけるボクセルごとの腫瘍細胞数の推定値

【数 4 6】

$$N_{TC}(\bar{x}, t)$$

に、式 11 を介して確立された方法を介して変換された。式中、 ADC_w は自由水の ADC ($3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) であり、

【数 4 7】

$$ADC(\bar{x}, t)$$

は、位置 x 及び時間 t におけるボクセルの ADC 値であり、 ADC_{min} は、患者の全ての腫瘍ボクセルにわたる最小 ADC 値である。パラメータ θ は、ボクセル内に物理的に収まる腫瘍細胞の最大数を記述する収容力である。その数値は、球状充填密度 0.7405、公称腫瘍細胞半径 $10 \mu\text{m}$ 、及びボクセル体積 (8.45 mm^3) と仮定することによって決定される。

【0158】

腫瘍体積は、セグメンテーションされた腫瘍 ROI 内のボクセルの総数及び $DCE-MRI$ ボクセル体積の積として近似された。各腫瘍の最長軸を算出するために、3D オブジェクト内の可能な最長軸を近似する $MATLAB$ の $regionprops$ 関数によって 3D 腫瘍 ROI が評価された。腫瘍体積及び最長軸のこれらの尺度は、実験的に測定された値と直接比較するために、全てのモデルの予想値（モデルは MR 画像と同じドメインを使用する）にも適用される。

【0159】

モデル：腫瘍成長及び療法の送達に対する組織特質の機械的結合を含む 3D 数学的モデルは、療法反応を予想するために乳がんの患者特有の定量的な MRI データで初期化されるように設計された。この以前のアプローチは、複数の化学療法項を考慮するために拡張された。腫瘍の時空間進化の支配方程式については、式 (12) を参照されたい。右辺の第 1 項は、腫瘍細胞の移動を記述し、第 2 項は、細胞のロジスティック成長を記述し、第 3 項は、化学療法の効果を記述している。（変数及びパラメータの説明、及びそれらの割り当て方法については、表 S. 1 及び表 S. 2 を参照されたい。）成長項の場合、

【数 4 8】

$$k(\bar{x})$$

は、腫瘍細胞の空間分解された増殖速度マップであり、パラメータ θ はロジスティック成長の収容力であり、以前の補足セクションで定義されたように定義される。一方、増殖速度は、各個々の患者のボクセルごとに校正される。式 (S3) の第 1 項は、腫瘍細胞

【数 4 9】

$$D(\bar{x}, t)$$

のランダムな拡散（動き）を表しており、式 (2) を介して乳房組織の物質特質と機械的に関連付けられている。式中、

【数 5 0】

$$D(\bar{x},t)$$

は、拡散係数であり、 D_0 は応力が存在しない場合の腫瘍細胞の拡散定数であり（ D_0 は腫瘍細胞の拡散値であり、水分子の見かけの拡散係数であるADCと混同しないように留意されたい）、 γ は、フォンミーゼス応力の経験的結合定数、 σ_{vm} である。フォンミーゼス応力は、組織の所与の部分で受ける総応力を反映する。これは材料テストにおける不合格基準としてよく使用されるが、ここでは成長する腫瘍とその環境との間の相互作用を反映するために使用される。したがって、応力がない場合、拡散係数は、 D_0 に等しくなる。追加的に、腫瘍細胞数の変化に依存する腫瘍とその環境との間の線形弾性等方性平衡は、式（3）によって強制される。（3）．簡単に説明すると、このモデルは、周囲の健康な組織（乳房線維腺組織及び脂肪組織）に変形を引き起こし、潜在的に応力を増加させ、したがって腫瘍の外方への拡大を低減する可能性のある腫瘍成長の変化を記述する。

10

20

30

40

50

【0160】

式（12）の療法項は、組織内の各薬物の時空間分布及び各ボクセルの細胞に対するその効果を記述する。ここでは、式（13）を使用してモデルを拡張し、異なる有効性及び減衰率を認識する。（13）．全てのシミュレーションコード及び数値算出はMATLAB（MathWorks、Natick、MA）で作成及び実行された。モデルは、DCE-MRIボクセルのサイズによって定義されるメッシュ寸法で、 $\Delta t=0.25$ 日の完全に明示的な有限差分スキームを使用して三次元（3D）で実施された。計算ドメインのサイズが正方形で設定され、その寸法は、各患者の乳房ドメインのサイズによって決定される。全ての校正の計算時間を短縮するために、この指定された長方形ドメイン内のボクセルマトリックスは、2の係数でダウンサンプリングされた。乳房の境界にはフラックスなし境界条件が規定されている。モデルパラメータを校正するには、レーベンバーグ・マルカート（LM）最小二乗非線形最適化が使用され、モデルからシミュレーションされた腫瘍細胞数と撮像データから算出された腫瘍細胞密度との間の二乗誤差の合計が最小化される。

【表8】

表S. 2：割り当てられたパラメータ値及び単位の仕様を含む、モデルシステムの変数の説明。

変数	説明	割り当て方法
$N_{rc}(\bar{x},t)$	時間 t における位置 $\bar{x}$ のボクセル内の腫瘍細胞の数	DW-MRI データから導出される
$D(\bar{x},t)$	腫瘍細胞の拡散係数。式中、 $D = D_0 \exp(-\gamma \sigma_{vm}(\bar{x},t))$ (mm ² /日)	乳房組織と結合される
σ_{vm}	フォンミーゼス応力(kPa)	算出される
$\bar{a}(\bar{x},t)$	腫瘍細胞成長の手がかりとなる変位ベクトル (mm)	算出される
G	乳房組織の特質によるせん断弾性率。式中、 $G=E/(2(1-\nu))$ (kPa)	算出される
$C_{tissue}^{drug}(\bar{x},t)$	時間 t における位置 $\bar{x}$ のボクセル内の組織内の薬物の濃度(μM)	DCE-MRI データから導出される

【表 9】

表 S. 3 : 割り当てられた値及び単位の仕様など、モデルシステムのパラメータの説明。

パラメータ	説明	割り当て方法
D_0	応力を伴わない腫瘍細胞の拡散係数	校正される、 $\text{mm}^2/\text{日}$
γ	応力についての機械的結合係数	$2.0 \times 10^{-3} (1/\text{kPa})$ で割り当てられる
ν	ポアソン比	割り当て済み、0.45 (無次元)
E	脂肪のヤング率、 線維腺組織、及び腫瘍組織	割り当て済み、それぞれ、2kPa、4kPa、及び 20kPa
λ	腫瘍細胞の変位に関する結合定数	2.5×10^{-3} として割り当て済み (無次元)
$k(\bar{x})$	ボクセルごとの腫瘍細胞の増殖速度	校正される、1/日
θ	位置 $\bar{x}$ におけるボクセル内の腫瘍細胞の収容力	算出済み、 2.02×10^6 細胞
$\alpha\beta$	腫瘍細胞に対する薬物の有効性 薬物指数関数的減衰率	校正される、 $1/(\mu\text{M 日})$ 校正される、1/日

10

【0161】

統計分析：モデルの予想値の精度をテストするために、発明者らは、モデルの予想値と測定転帰対ランダムサンプリングとの間の平均絶対差の有意性をテストするためのモンテカルロ推定 p 値を生成する。これは、標準的なブートストラップランダムリサンプリングアプローチである。この特定の適用では、平均差が 10%、15%、又は 20% 誤差のデルタ値（MRI 測定値において確立されたばらつきを使用して決定されたもの）に等しくないという帰無仮説を、次のステップを介して検定する。

20

【0162】

(1) 各患者について、モデルの予想値と腫瘍反応測定値との間の絶対差を算出する（ $N = 18$ ）。(2) コホートの平均絶対差を算出する。(3) ステップ 1 の絶対差を置換して 500 回サンプリングする（サンプルサイズ $N = 18$ ）。(4) ステップ 3 で作成した 500 個のサンプルの各々の平均を算出する。(5) 500 個のサンプルの各々の平均から、対応する平均デルタを引く。(6) 各デルタ調節されたサンプル平均が、ステップ 2 で算出されたコホート平均よりも小さい時間の割合を算出する。(7) ステップ 6 で算出した割合を 1.0 から引いて、モンテカルロ推定された p 値を決定する。

30

【0163】

これらの p 値は、腫瘍反応の各尺度（つまり、総細胞性、体積、最長軸）について算出される。

40

50

【表 10】

表 S、4：スキャン画像間の腫瘍の総細胞性、体積、及び最長軸の変化パーセントを測定した。強調表示された患者は、スキャン画像 1 とスキャン画像 3 との間の最長寸法の変化に適用される RECIST 基準（CR 又は PR）によって「反応者」として指定された。

患者	腫瘍細胞性の変化パーセント		腫瘍体積の変化パーセント		最長軸の変化パーセント	
	スキャン画像 1 からスキャン画像 2	スキャン画像 1 からスキャン画像 3	スキャン画像 1 からスキャン画像 2	スキャン画像 1 からスキャン画像 3	スキャン画像 1 からスキャン画像 2	スキャン画像 1 からスキャン画像 3
1	-	-	-	-	-	-
2	-3	-75	-2	-74	-2	-5
3	-31	-17	-25	-12	-8	-10
4	-33	-100	-37	-100	-14	-100
5	-15	-13	0	-18	23	7
6	11	-6	-1	-23	-14	-11
7	-	-	-	-	-	-
8	-31	-81	-32	-87	-12	-41
9	-52	-69	-47	-60	-16	-18
10	-27	-67	-21	-70	-25	-43
11	-66	-84	-65	-81	-22	-52
12	-73	-37	-74	-59	-34	32
13	44	21	-20	-24	-7	-13
14	-73	-86	-75	-86	-65	-63
15	-14	-62	-21	-63	-4	-22
16	-8	-	-5	-	-3	-
17	-43	-30	-47	-39	-44	-37
18	-39	-53	-40	-60	-24	-37
19	-24	-64	-21	-67	-10	-23
20	-4	-79	1	-78	23	-33
21	-52	-89	-40	-89	-12	-25
中央値	-27	-65	-25	-65	-12	-24
四分位範囲	[-52,-4]	[-82,-26]	[-47,-5]	[-82,-36]	[-24,-4]	[-41,-11]

【0164】

本明細書で説明される様々な動作は、様々な設計特徴を有するコンピュータシステム上で実施することができる。図 16 は、本開示の特定の実施形態を実施するために使用可能な代表的なサーバシステム 1600（例えば、MRI データを分析するコンピューティングデバイス）及びクライアントコンピュータシステム 1614（例えば、撮像デバイス及びセンサ、並びに／又は分析結果を受信して提示するコンピューティングデバイス）の簡略化されたブロック図を示している。様々な実施形態において、サーバシステム 1600 又は同様のシステムは、本明細書で説明されるサービス若しくはサーバ、又はその一部を実施することができる。クライアントコンピュータシステム 1614 又は同様のシステムは、本明細書で説明されるクライアントを実装することができる。

【0165】

サーバシステム 1600 は、多数のモジュール 1602（例えば、ブレードサーバの実施形態におけるブレード）を組み込んだモジュール式設計を有することができる。2つのモジュール 1602 が示されているが、任意の数を提供することができる。各モジュール 1602 は、処理ユニット 1604 及びローカルストレージ 1606 を含むことができる。

【0166】

処理ユニット 1604 は、1つ以上のコア、又は複数のプロセッサを有することができる単一のプロセッサを含むことができる。いくつかの実施形態において、処理ユニット 1604 は、汎用プライマリプロセッサ、及びグラフィックスプロセッサ、又はデジタル信号プロセッサなどの 1つ以上の専用コプロセッサを含むことができる。いくつかの実施形態において、一部又は全ての処理ユニット 1604 は、特定用途向け集積回路（ASIC）又はフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）などの、カスタマイズされた回路を使用して実装することができる。いくつかの実施形態において、そのような集積回路は、回路自体に記憶されている命令を実行する。他の実施形態において、処理ユニット

1604は、ローカルストレージ1606に記憶された命令を実行することができる。任意のタイプのプロセッサを任意の組み合わせで処理ユニット1604に含めることができる。

【0167】

ローカルストレージ1606は、揮発性記憶媒体（例えば、従来のDRAM、SRAM、若しくはSDRAMなど）及び／又は不揮発性記憶媒体（例えば、磁気又は光ディスク、若しくはフラッシュメモリなど）を含むことができる。ローカルストレージ1606に組み込まれた記憶媒体は、必要に応じて、固定式、取り外し可能、又はアップグレード可能にすることができる。ローカルストレージ1606は、システムメモリ、読み取り専用メモリ（ROM）、及び永久記憶デバイスなどの様々なサブユニットに物理的又は論理的に分割することができる。システムメモリは、読み書き可能なメモリデバイス又はダイナミックランダムアクセスメモリなどの揮発性読み書きメモリにすることができる。システムメモリは、処理ユニット1604が実行時に必要とする命令及びデータの一部又は全てを記憶することができる。ROMは、処理ユニット1604によって必要とされる静的データ及び命令を記憶することができる。永久記憶デバイスは、モジュール1602の電源が切れているときでも命令及びデータを記憶できる不揮発性読み書きメモリデバイスとすることができる。本明細書で使用される「記憶媒体」という用語は、データを無期限に保存できる任意の媒体（上書き、電氣的障害、又は電力損失などの影響を受けやすい）を含み、無線又は有線接続を介して伝播する搬送波及び一時的な電子信号を含まない。

10

【0168】

いくつかの実施形態において、ローカルストレージ1606は、処理ユニット1604によって実行される1つ以上のソフトウェアプログラム、例えば、オペレーティングシステム及び／又は様々なサーバ機能若しくはコンピューティング機能、例えば、図1及び図12の任意の構成要素、又は本開示において特定される任意の他のコンピューティングデバイス、コンピューティングシステム、及び／又はセンサの任意の機能を記憶することができる。

20

【0169】

「ソフトウェア」は、一般に、処理ユニット1604によって実行されると、サーバシステム1600（又はその一部）に様々な動作を実行させる命令のシーケンスを指し、したがって、ソフトウェアプログラムの動作を実行（execute）及び実行（perform）する1つ以上の特定のマシンの実施形態を定義する。命令は、読み取り専用メモリに常駐するファームウェア、及び／又は処理ユニット1604による実行のために揮発性作業メモリに読み込むことができる不揮発性記憶媒体に記憶されたプログラムコードとして記憶することができる。ソフトウェアは、単一のプログラムとして実装することも、必要に応じて相互作用する別個のプログラム又はプログラムモジュールの集合として実装することもできる。ローカルストレージ1606（又は後述する非ローカルストレージ）から、処理ユニット1604は、上述した様々な動作を実行するために、実行するプログラム命令及び処理するデータを取り出すことができる。

30

【0170】

いくつかのサーバシステム1600では、複数のモジュール1602がバス又は他の相互接続部1608を介して相互接続され、モジュール1602とサーバシステム1600の他の構成要素との間の通信をサポートするローカルエリアネットワークを形成することができる。相互接続部1608は、サーバラック、ハブ、ルータなどを含む様々な技術を使用して実装することができる。

40

【0171】

ワイドエリアネットワーク（WAN）インターフェース1610は、ローカルエリアネットワーク（相互接続部1608）とインターネットなどのより大きなネットワークとの間のデータ通信機能を提供することができる。有線技術（例えば、イーサネット、IEEE 802.3規格）及び／又は無線技術（例えば、Wi-Fi、IEEE 802.11規格）を含む、従来の又は他のアクティビティ技術を使用することができる。

50

【0172】

いくつかの実施形態において、ローカルストレージ1606は、処理ユニット1604に作業メモリを提供することを目的としており、相互接続部1608上のトラフィックを削減しながら、処理されるプログラム及び／又はデータへの高速アクセスを提供する。大量のデータのためのストレージは、相互接続部1608に接続できる1つ以上の大容量ストレージサブシステム1612によってローカルエリアネットワーク上に提供することができる。大容量ストレージサブシステム1612は、磁気、光学、半導体、又は他のデータ記憶媒体に基づくことができる。直接接続ストレージ、ストレージエリアネットワーク、ネットワーク接続ストレージなどを使用することができる。サービス又はサーバによって生成、消費、又は維持されるものとして本明細書で説明される任意のデータストア又はその他のデータの集合は、大容量ストレージサブシステム1612に記憶することができる。いくつかの実施形態において、追加のデータストレージリソースは、WANインターフェース1610を介してアクセス可能であってよい（潜在的に待ち時間が増加する）。

10

【0173】

サーバシステム1600は、WANインターフェース1610を介して受信された要求に応答して動作することができる。例えば、モジュール1602のうちの1つは、監視機能を実装し、受信した要求に応じて他のモジュール1602に別個のタスクを割り当てることができる。従来の作業割り当て技法を使用することができ。要求が処理されると、結果が、WANインターフェース1610を介して要求者に返される。このような動作は一般に自動化することができる。更に、いくつかの実施形態において、WANインターフェース1610は、複数のサーバシステム1600を互いに接続することができ、大量のアクティビティを管理できるスケーラブルなシステムを提供する。動的なリソースの割り当て及び再割り当てを含む、サーバシステム及びサーバファーム（連携するサーバシステムの集合）を管理するための従来の技法又は他の技法を使用することができる。

20

【0174】

サーバシステム1600は、インターネットなどの広域ネットワークを介して、様々なユーザ所有又はユーザ操作のデバイスと対話することができる。ユーザ操作デバイスの一例が、クライアントコンピューティングシステム1614として図16に示されている。クライアントコンピューティングシステム1614は、例えば、スマートフォン、他の携帯電話、タブレットコンピュータ、ウェアラブルコンピューティングデバイス（例えば、スマートウォッチ、眼鏡）、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータなどのような消費者デバイスとして実装することができる。

30

【0175】

例えば、クライアントコンピューティングシステム1614は、WANインターフェース1610を介して通信することができる。クライアントコンピューティングシステム1614は、処理ユニット1616、記憶デバイス1618、ネットワークインターフェース1620、ユーザ入力デバイス1622、及びユーザ出力デバイス1624などの従来のコンピュータ構成要素を含むことができる。クライアントコンピューティングシステム1614は、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、タブレットコンピュータ、スマートフォン、他のモバイルコンピューティングデバイス、又はウェアラブルコンピューティングデバイスなどの様々なフォームファクタで実装されるコンピューティングデバイスとすることができる。

40

【0176】

プロセッサ1616及び記憶デバイス1618は、上述した処理ユニット1604及びローカルストレージ1606と同様のものとすることができる。好適なデバイスは、クライアントコンピューティングシステム1614に課せられる要求に基づいて選択することができる。例えば、クライアントコンピューティングシステム1614は、限られた処理能力を備えた「シン」クライアントとして、又は高性能コンピューティングデバイスとして実装することができる。クライアントコンピューティングシステム1614は、メッセージへのアクセス、メッセージに対するアクションの実行、及び上述した他の対話など、

50

メッセージ管理サービスのサーバシステム1600との様々な対話を可能にするために、処理ユニット1616によって実行可能なプログラムコードを備えることができる。一部のクライアントコンピューティングシステム1614は、メッセージ管理サービスとは独立してメッセージングサービスと対話することもできる。

【0177】

ネットワークインターフェース1620は、サーバシステム1600のWANインターフェース1610も接続されている広域ネットワーク（例えば、インターネット）への接続を提供することができる。様々な実施形態において、ネットワークインターフェース1620は、有線インターフェース（例えば、イーサネット）、及び／又はWi-Fi、Bluetooth、又はセルラーデータネットワーク規格（例えば、3G、4G、LTE、5Gなど）などの様々なRFデータ通信規格を実装する無線インターフェースを含むことができる。

10

【0178】

ユーザ入力デバイス1622は、ユーザがクライアントコンピューティングシステム1614に信号を提供できる任意のデバイス（又は複数のデバイス）を含むことができる。クライアントコンピューティングシステム1614は、信号を特定のユーザ要求又は情報を示すものとして解釈することができる。様々な実施形態において、ユーザ入力デバイス1622は、キーボード、タッチパッド、タッチスクリーン、マウス又は他のポインティングデバイス、スクロールホイール、クリックホイール、ダイヤル、ボタン、スイッチ、キーパッド、及びマイクロフォンなどのいずれか又は全てを含むことができる。

20

【0179】

ユーザ出力デバイス1624は、クライアントコンピューティングシステム1614がユーザに情報を提供できる任意のデバイスを含むことができる。例えば、ユーザ出力デバイス1624は、クライアントコンピューティングシステム1614によって生成される、又はクライアントコンピューティングシステム1614に送達されるディスプレイ間画像を含むことができる。ディスプレイは、様々な画像生成技術、例えば、液晶ディスプレイ（LCD）、有機発光ダイオード（OLED）を含む発光ダイオード（LED）、投影システム、又は陰極線管（CRT）などを、サポートする電子機器（例えば、デジタルアナログ変換器若しくはアナログデジタル変換器、又は信号プロセッサなど）とともに組み込むことができる。いくつかの実施形態は、入力デバイス及び出力デバイスの両方として機能するタッチスクリーンなどのデバイスを含むことができる。いくつかの実施形態において、ディスプレイに加えて、又はディスプレイの代わりに、他のユーザ出力デバイス1624を提供することができる。例としては、インジケータライト、スピーカ、触覚「ディスプレイ」デバイス、プリンタ、及び触覚デバイス（例えば、触覚感覚デバイスは、様々なタイミングで異なる速度又は強度で振動し得る）などが挙げられる。

30

【0180】

いくつかの実施形態は、コンピュータ可読記憶媒体にコンピュータプログラム命令を記憶するマイクロプロセッサ、ストレージ、及びメモリなどの電子構成要素を含む。この明細書で説明されている機能の多くは、コンピュータ可読記憶媒体上に符号化されたプログラム命令のセットとして指定されるプロセスとして実装することができる。これらのプログラム命令が1つ以上の処理ユニットによって実行されると、プログラム命令は、プログラム命令に示されている様々な動作を処理ユニットに実行させる。プログラム命令又はコンピュータコードの例としては、コンパイラによって生成されるようなマシンコード、及びコンピュータ、電子構成要素、又はインタプリタを使用するマイクロプロセッサによって実行される高レベルコードを含むファイルが挙げられる。好適なプログラミングを通じて、処理ユニット1604及び1616は、サーバ又はクライアントによって実行されるものとして本明細書で説明される機能のいずれか、又はメッセージ管理サービスに関連付けられている他の機能を含む、サーバシステム1600及びクライアントコンピューティングシステム1614に様々な機能を提供することができる。

40

【0181】

50

サーバシステム 1600 及びクライアントコンピューティングシステム 1614 は例示的なものであり、変形及び修正が可能であることが理解されるであろう。本開示の実施形態に関連して使用されるコンピュータシステムは、ここでは具体的には説明しない他の機能を有することができる。更に、サーバシステム 1600 及びクライアントコンピューティングシステム 1614 は特定のブロックを参照して説明されるが、これらのブロックは説明の便宜のために定義されており、構成要素部分の特定の物理的配置を暗示することを意図したものではないことを理解されたい。例えば、異なるブロックを同じ施設、同じサーバラック、又は同じマザーボード上に位置付けることもできるが、必ずしもそうする必要はない。更に、ブロックは物理的に別個の構成要素に対応する必要はない。ブロックは、例えば、プロセッサをプログラムするか、又は適切な制御回路を提供することによって、様々な動作を実行するように構成することができ、様々なブロックは、初期構成がどのように得られるかに応じて、再構成が可能である場合と不可能である場合がある。本開示の実施形態は、回路とソフトウェアとの任意の組み合わせを使用して実装される電子デバイスを含む様々な装置で実現することができる。

10

20

30

40

50

【0182】

様々な実施形態において、コードは、CPU ベースのプログラミングのロジックを用いて実装されてよい。いくつかのステップを並行して実行する場合は、マルチコア CPU が有益であると考えられるが、これは必須ではない（マルチノードも必要ない）。データセットのいくつかでは、1 回の来診からの全ての画像に、例えばおよそ 3 ギガバイト (GB) のメモリが必要となる場合があり、各患者に 3 回の来診がある場合、上で考察した特定の実施形態の計算時間に関して同様のパフォーマンスを維持するために、およそ 10 GB が割り当てられる場合がある。

【0183】

追加の実施例：MRI ベースのデジタルモデルは、トリプルネガティブ乳がんにおけるネオアジュバント化学療法に対する患者特有の治療反応を予測する

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) は療法に対して持続的に難治性であり、この疾患における療法の標的化及び反応の評価を改善する方法が必要とされている。潜在的な実施形態によれば、出願人らは、定量的磁気共鳴撮像 (MRI) データを生物学に基づく数学的モデリングと統合して、ネオアジュバント全身療法 (NAST) に対する TNBC の反応を個人の基準で正確に予想する。具体的には、ARTEMIS 試験 (NCT02276443) に登録された 56 人の TNBC 患者は、標準ケアのドキソルビシン／シクロホスファミド (A/C) を受け、次いで、NAST のためのパクリタキセルを受け、治療前と、A/C 療法 2 サイクル後及び 4 サイクル後とに動的造影 MRI 及び拡散強調 MRI が取得された。腫瘍細胞の移動、増殖、及び治療誘発性細胞死を特徴付けるために、生物学ベースのモデルが確立された。次を使用して 2 つの評価フレームワークを調査した。1) 校正及び A/C 後の腫瘍状態の予想のために A/C の 2 サイクルの前後で取得された画像、並びに 2) 校正及び NAST 後の反応の予想のために A/C の 2 サイクル前、後、及び 4 サイクル後に取得された画像。フレームワーク 1 では、予想された腫瘍の細胞性及び体積における患者特有の A/C 後の変化と、測定された腫瘍の細胞性及び体積における患者特有の A/C 後の変化と間の一致相関係数は、それぞれ、0.95 及び 0.94 であった。フレームワーク 2 では、生物学ベースのモデルは、病理学的完全反応 (pCR) と非 pCR とを区別するための受診者動作特性曲線下面積 0.89 (感度／特異性 = 0.72／0.95) を達成し、これは 4 サイクルの A/C 後に測定された腫瘍体積によって達成された値 0.78 (感度／特異性 = 0.72／0.79) よりも統計的に優れていた ($P < 0.05$)。全体として、このモデルは、NAST に対する TNBC 反応の患者特有の時空間動態をうまく捉え、NAST 反応の非常に正確な予想を提供する。

【0184】

MRI データを生物学ベースの数学的モデリングと統合することで、化学療法に対する乳がんの反応を予想することに成功した。これは、デジタルツインが単に反応を評価することから療法の有効性の予想及び最適化へのパラダイムシフトを促進できる可能性がある

ことを示している。

【0185】

導入：ネオアジュバント全身療法（NAST）は、II～III期の局所進行性トリプルネガティブ乳がん（TNBC）の治療の標準ケアとして広く考えられている。NASTは、腫瘍量を軽減することによって、乳房温存手術の成功率を高め、ナイーブな状態で微小転移を治療する機会を提供し、それによって、患者の無増悪生存率を向上させる。重要なことは、ネオアジュバント環境で病理学的完全反応（pCR）を達成したTNBC患者は良好な無再発生存率を示していることである。対照的に、NAST後に残存疾患を有する患者は、早期再発及び死亡のリスクが高くなる。残念なことに、1999年から2016年までの52件の研究の最近の統合分析に基づく、標準的なタキサン／アントラサイクリンベースのNASTで治療されたTNBC患者のうち、外科的切除時にpCR又は微小残存病変が認められたのはわずか32.6%であった。

10

【0186】

新しいネオアジュバント治療レジメンの開発により、TNBCの転帰を改善するために個々の患者に合わせて治療を調整する機会が提供されてきた。したがって、個々のTNBC患者のNASTに対する反応を正確に予想できる技法を開発することがますます重要になっている。療法レジメンが患者のpCRを達成する可能性が低いと最終的に決定できれば、合理性ベースの治療の追加、及び不必要な構成要素の除去を伴う、リスクに適応した療法を採用することができ、転帰を改善し副作用を低減できる可能性がある。特に、効果のない療法から患者をできるだけ早期に除去できることの重要性は、入院、心臓損傷、白血球病、及び更には死亡の可能性の増加を含む重大な毒性を考慮すると、いくら強調してもしすぎることはない。更に、NASTに対する反応を正確に予想することで、疾患の非外科的管理の可能性を含め、治療の段階的縮小から恩恵を受ける可能性のある例外的な反応者を特定することが可能になる。

20

【0187】

NASTの初期段階でpCR患者と非pCR患者とを正確に区別できるアプローチを調査するために、多くの努力が払われてきた。磁気共鳴撮像法（MRI）、陽電子放出断層撮影法、及び超音波撮像法から導出される画像化バイオマーカーは、NASTに対する乳房腫瘍の反応と強い相関があることが示されている。特に、NAST前及びNAST中のMRI測定値はpCRの貴重な予想因子であり、特に動的造影（DCE-MRI）から導出される機能的腫瘍体積（FTV）及び拡散強調（DW-MRI）から導出される見かけの拡散係数（ADC）が重要である。より最近では、乳がんにおけるpCRと非pCRとを区別するための予想モデルを構築するために、人工知能の方法が高次元データから特徴部を抽出するために使用されている。ただし、反応を予想又は評価するためのこれらのアプローチの大部分には、集団ベースであるという本質的な制限がある。重要なのは、大規模な集団の特質からの統計的推論のみに依存する集団ベースのアプローチでは、特にがんのような不均一な疾患の場合、時間の経過とともに個々の患者に特有の状態が必然的に不明瞭になることである。逆に、患者特有のデータを用いる生物学ベースのモデルは、集団ベースのアプローチから個人ベースのアプローチにパラダイムをシフトする可能性がある。更に、生物学ベースの腫瘍反応の数学的モデリングは、腫瘍量を要約する全体的な指標（例えば、腫瘍の総体積及び細胞性）の変化を予想できるだけでなく、生物学的に特異的な情報（例えば、増殖の空間分解マップ、薬物動態、投与された療法に対する各患者の感度）も明らかにすることができる。これは、腫瘍の病態生理学を特徴付け、長期転帰を厳密に予測し、更には患者特有の基準で治療計画を最適化する固有の機会を約束する。

30

40

【0188】

本明細書で考察されるように、様々な潜在的な実施形態に従って、出願人らは、標準ケアNASTに対する個々のTNBC患者の時空間的発達及び反応を早期に予想するための患者特有のモデルを確立するための臨床計算アプローチを開発した。このモデルは物理的オブジェクト（つまり、腫瘍）を表現し、影響（つまり、治療）が与えられたオブジェクトの動作を予想し、オブジェクトの将来の挙動を最適化する（つまり、治療転帰を改善す

50

る) ための意思決定を可能にすることができるため、発明者らは、その方法論が腫瘍治療におけるデジタルツインの実践的な現れであると提案する。このアプローチでは、モデルの集団ベースの訓練は必要ない。その代わりに、このアプローチは、治療中の複数の時点で得られた個々の患者のマルチパラメトリックMRIデータ(図17A)を生物学ベースの数学的モデリングと統合する。具体的には、各患者のデジタルツインの予想有用性を決定するために2つのフレームワークが構築された(図17B)。フレームワーク1では、発明者らは、デジタルツインを用いて、単一のNASTレジメン(つまり、A/C)の転帰を予想しようとしている。具体的には、発明者らは、腫瘍量の変化に関連する全体的な指標、及びA/C終了時の時空間分解された腫瘍動態を予想するためのデジタルツインの精度を評価する(図17C)。フレームワーク2では、発明者らは、デジタルツインを用いて、NAST全体(つまり、エアコンとパクリタキセルの両方)の転帰を予想しようとしている。具体的には、NAST完了時の個々のpCR又は非pCR状態を予想するためのデジタルツインの精度を評価する(図17D)。

10

20

30

40

50

【0189】

患者及びMRIデータ：生検でTNBCが確認された治療歴のない患者は、治験審査委員会が承認した前向き臨床試験「A Robust TNBC Evaluation Framework to Improve Survival」(ARTEMIS、NCT02276442)に登録された。2018年6月から2020年1月までにインフォームドコンセントに署名した患者のうち、臨床病期がI~III期であり、一連のMRIスキャンが完了してNASTを完了しており、術後の病理がわかっている患者がこの研究に含まれた(n=56)。

【0190】

各患者は、標準ケア(ネオアジュバント)ドキソルビシン及びシクロホスファミド(A/C)の治療前(ベースライン/V1)、2サイクル後(V2)、及び4サイクル後(V3)にマルチパラメトリックMRI撮影を受けた。(A/Cの各「サイクル」は2週間である。図17Aを参照。)疾患が進行している患者、又はA/C終了時の腫瘍体積が70%未満減少している患者には、療法を完了するために標的生物療法/化学療法を使用するバイオマーカー誘導臨床試験に登録する機会が提供された(n=9)。A/Cに対する最適でない反応の基準を満たさない患者には、標準ケアのパクリタキセルを毎週12サイクル継続するか(n=43)、又は3週間ごとに2回、4サイクル継続する(n=4)ことが推奨された。(各患者の正確なパクリタキセルレジメンは医師によって決定された。)全ての患者はNAST後に手術を受けた。手術後の病理は、患者をpCR又は非pCRに分類するために使用された。pCRは、NAST完了後の完全切除乳房標本及びサンプリングされた全ての局所リンパ節のヘマトキシリン及びエオシン評価において、浸潤がん及び上皮内がんが残存しないことと定義された。

【0191】

MRIは、8チャンネル両側乳房コイルを備えたGE Discovery MR750又はMR750w全身スキャナ(GE Healthcare)で実行された。特に、DCE-MRIデータは、バイポーラ読み出し値(図18A)及び次のスキャンパラメータを用いて、3D DISCOシーケンスを使用して取得された。視野=30×30cm²、マトリックスサイズ=320×320、スライス厚/間隔=3.2/-1.6mm、スライス数=140、フリップ角度=12°、繰り返し/エコー時間=8/2ms。1つの造影前位相が得られた後、造影後取得の開始時に、造影剤(Gadovist、Bayer Healthcare)を1回ボラス注入(約2mL/秒で0.1mL/kg、続いて生理食塩水フラッシュ)した。DISCOシリーズの時間分解能は、スライスカバレッジに応じて8~15.5s(中央値=11s)の範囲であり、その結果、造影後位相の数は32~64の範囲で変化した。DW-MRIは、次のスキャンパラメータで患部乳房の2Dスピンエコーシーケンスを使用して取得された：視野=16×16cm²、マトリックスサイズ=80×80、スライス厚/間隔=4/0mm、スライス数=16、フリップ角度=90°、繰り返し/エコー時間=4000/70ms。使用したb値は100及

び 800 s/mm^2 であった。見かけの拡散係数 (ADC) マップは、GE AWサーバ (v3.2、GE Healthcare、ウィスコンシン州ミルウォーキー) を使用して算出された。腫瘍は、4～12年の経験を有する2人の認定乳房放射線科医によって手動でセグメンテーションされた (著者MB、RMM)。腫瘍セグメンテーションは、19年及び20年の経験を有する乳腺専門医の訓練を受けた2人の放射線科医によって検討された (著者GMR、BEA)。腫瘍全体の体積は、MATLAB (R2021b、Mathworks、Natick、MA) で開発された家庭用ソフトウェアパッケージを使用して、DCE-MRIの2つの初期段階でセグメンテーションされた。全てのセグメンテーションは、パッケージの閾値処理ツールを使用して更に精緻化され、放射線科医によって決定された非腫瘍ボクセルを除外した。生検クリップからの壊死領域及びアーチファクトは、2人の放射線科医 (著者MB、RMM) によって手動でセグメンテーションされ、除外された。

10

【0192】

画像処理：様々な潜在的な実施形態によれば、各患者からの全てのMRIデータは、次の3つの構成要素で構成されるパイプラインを通じて処理された。1) 前処理、2) 来診間位置合わせ、3) 事後処理 (図18B～D)。この高度に自動化されたパイプラインにより、最小限のユーザ入力で複数回の来診、マルチパラメトリックMRIを効率的に処理することができる。

【0193】

まず、マルチパラメトリック画像が同じ撮像グリッドに共局在化され、スライス及びボクセルの位置が整合される。具体的には、両側から収集されたDCE-MRIは、疾患のある乳房をカバーするDW-MRI視野に合わせてトリミングされ、DW-MRIのスライス及びADCマップはDCE-MRIのスライス位置に一致するように線形補間された。DCE-MRIに剛体位置合わせを適用して、1回のスキャン画像内の全ての位相を造影前位相に整合した (MATLAB関数、`imregtform`)。画像体積間の小さな不一致を除去するために、共局在化されたDCE-MRIデータとDW-MRIデータとの間に剛体位置合わせが適用された。

20

【0194】

次に、MRI来診時の乳房組織の形状と患者の位置の変化を考慮して、来診間の画像位置合わせが実行された。具体的には、V1及びV3の画像をV2の画像に整合するために位置合わせが実行された。このアルゴリズムは、初期整合のための腫瘍ROIの剛体位置合わせ、その後の腫瘍領域上の剛性ペナルティを伴う乳房全体の変形可能なbスプラインの非剛体位置合わせで構成されている。この剛性ペナルティは、全ての来診にわたって腫瘍の体積及び形状を維持するために課された。この位置合わせは、MATLAB及びオープンソースのコマンドラインソフトウェアElastixに基づいて開発された。

30

【0195】

第三に、後続の予想モデリングの準備として後処理が実行された。具体的には、手動で選んだ強度閾値に基づいて、DCE-MRIの造影前フレームで乳房輪郭の半自動セグメンテーションが実行され、その後、セグメンテーションされたマスクエッジを平滑化した (MATLAB関数、`imgaussfilt`)。2クラスのk平均クラスタリング (MATLAB関数、`kmeans`) を使用して、造影前の各DCE-MRIで線維腺組織及び脂肪組織をセグメンテーションした。各DCE-MRIの増強は、造影後の段階の平均から造影前の位相を差し引くことによって算出された。腫瘍細胞性マップ $N(x, t)$ は、各MRI来診の測定されたADCマップに基づいて推定された。

40

【数51】

$$N(\mathbf{x}, t) = \theta \left(\frac{ADC_w - ADC(\mathbf{x}, t)}{ADC_w - ADC_{min}} \right) \quad (T1)$$

50

【0196】

式中、 ADC_W は自由水のADC ($3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) であり、 $ADC(x, t)$ は、位置 x 及び時間 t におけるボクセルのADC値であり、 ADC_{min} は、全ての来診にわたる患者の腫瘍における最小 (正) ADC 値である。収容力 θ は、ボクセル内に物理的に収まる腫瘍細胞の最大数を記述し、これは、球状充填密度 0.7405 及び公称腫瘍細胞半径 $10 \mu\text{m}$ を仮定することによって決定された。

【0197】

画像ガイドによる生物学ベースのモデリング：出願人らは、腫瘍成長及びNASTへの反応の時空間分解動態を表す、生物学に基づいた数学的モデルを開発した。具体的には、反応拡散型偏微分方程式を使用して、式 (T2) に示されるように、療法に応じた腫瘍細胞 $N(x, t)$ の進化を記述する。

10

【数52】

$$\frac{\partial N(x, t)}{\partial t} = \underbrace{\nabla \cdot (D(x, t) \nabla N(x, t))}_{\text{移動}} + \underbrace{k(x) \left(1 - \frac{N(x, t)}{\theta}\right) N(x, t)}_{\text{増殖}} - \underbrace{N(x, t) \sum_i \lambda_i(x, t)}_{\text{治療誘発性死}}, \quad (T2)$$

【0198】

20

式中、変数、パラメータ、それらの定義、及び割り当ての詳細なリストは、以下の表 T3 に示されている。式 (T2) の右辺の第 1 項は、式 (T3) を介して組織の機械的特質と結合した拡散プロセスによる、腫瘍細胞の移動、及び周囲の組織の圧縮を記述する。

$$D(x, t) = D_0 e^{-r\sigma(x, t)} \quad (T3)$$

【0199】

式中、 D_0 は外力が存在しない場合の腫瘍細胞の拡散係数である。指数項は、フォンミーゼス応力 $\sigma(x, t)$ 及び経験的な結合定数 γ による周囲の組織の剛性を介して、腫瘍細胞の移動性を低下させる。フォンミーゼス応力は、乳房内の線維腺組織及び脂肪組織について算出され、線維腺組織には脂肪組織よりも大きな剛性が割り当てられる。機械的結合拡散に関する技術的な詳細は、「腫瘍細胞の増殖」 (式 (T2) の右辺の第 2 項) で見つけられ、空間変化する増殖速度 $k(x)$ 及び全体的な収容力 θ によるロジスティック成長によって記述される。投与された療法の効果 (式 (T3) の右辺の第 3 項) は、腫瘍細胞の治療誘発性死亡率 $\lambda_i(x, t)$ としてモデリングされる。死亡率は、投与された薬物の濃度及びその有効性の指数関数的減衰によって決定される。

30

【数53】

$$\lambda_i(x, t) = \alpha_i \sum_{j=1}^{J_i} e^{-\beta_i(t-\tau_{ij})} C(x, \tau_{ij}), i = 1, 2, \text{及び} 3 \quad (T4)$$

40

【0200】

式中、 a_i は i 番目に投与された薬物の有効性であり、 $i = 1, 2, \text{及び} 3$ は、それぞれ、ドキソルビシン、シクロホスファミド、及びパクリタキセルを指す。各薬物は療法レジメン中に複数回投与されるため、時間 t における薬物の総効果は、全ての投与サイクルとその減衰との累積になる。つまり、 i 番目の薬物の j 番目の投与は、時間 τ_{ij} 、 j において合計 J_i 回行われた。各投与からの薬物の有効性の減衰は β_i の減衰率で表される。この療法の j 番目の投与によって引き起こされる i 番目の薬物の空間分布 $C(x, \tau_{ij}, j)$ は、DCE-MRI の増強によって決定される。具体的には、 τ_{ij} 、 j での注入前に収集された最後の DCE-MRI データから、DCE-MRI 時間経過下の面積が各ボクセ

50

ルで算出され、腫瘍内の最大値によって正規化される。曲線の下ボクセルごとに正規化されたエリアは、この注入によって誘発された薬物濃度のマップを表す（詳細については補足セクション 1.1 を参照）。

【0201】

式 (T2~T4) は、各患者の撮像データ及び臨床データによってパーソナライズされる。具体的には、計算ドメインの外形は、セグメンテーションされた乳房の輪郭、腫瘍、線維腺／脂肪組織によって決定される。各撮像時点での腫瘍細胞性マップは、式 (T1) を介して、対応する時点で得られた ADC マップから決定される。連続した細胞性マップは、モデルパラメータ（つまり、 $k(x)$ 、 D_0 、 a_i 、及び β_i ）の患者特有の校正に使用される。追加的に、NAST 中に取得された DCE-MRI は、投与された薬物の空間分布及び乳房組織の機械的特質を更新するために使用された。患者特有のデータによって制約されたモデルは MATLAB で実施され、有限差分法で解決された。特定の数値的な実施態様の詳細については、Jarrett AM、Kazerouni AS、Wu C、Virostko J、Sorace AG、DiCarlo JC らで見つけることができる。地域環境における乳がん患者の定量的磁気共鳴撮像法及び腫瘍予測。Nat Protoc 2021; 16 (11): 5309-5338 及び Jarrett AM, Hormuth II DA, Wu C, Kazerouni AS, Ekrut DA, Virostko J, et al. 定量的磁気共鳴撮像データによって制約された数学的モデルを介した、乳がんに対する患者特有のネオアジュバントレジメンの評価。Neoplasia 2020; 22 (12): 820-830.

【0202】

デジタルツインフレームワーク：図 17C に示されるように、フレームワーク 1 は、単一の NAST レジメン（すなわち、A/C）の転帰を予想するためにデジタルツインを用いることに焦点を当てている。具体的には、各患者について、V1 及び V2 からの処理された画像が治療レジメンとともにインポートされ、式 (T2~T4) に合わせて校正される。校正されたモデルは、治療前の腫瘍の形状及び細胞性、腫瘍細胞の増殖速度及び移動性、並びに投与された薬物の有効性及び減衰（A/C）を含む、腫瘍の成長及び反応に関する患者特有の病態生理学的特質を表すデジタルツインである。有効性及び減衰率は強く結びついており、2つの時点のみで同時に校正するのは困難であるため、A/C の減衰率は、公開されている文献に記載されている範囲からランダムに 5 回サンプリングされた。

【数 54】

$$\beta_1 \in [0.01, 0.6] \text{ 日}^{-1}, \beta_2 \in [1.0, 5.4] \text{ 日}^{-1}$$

サンプリングされた β_1 及び β_2 の各セットを用いて、A/C の有効性が校正され、5つのパラメータセットが得られた（補足セクション 2.1 を参照）。A/C の残りの部分（すなわち、V2 後の全ての A/C。図 17C）をデジタルツインに適用することによって、患者特有の時空間分解された腫瘍細胞分布が A/C の終了まで予想される。各パラメータセットによって 1 つの予想が与えられ、その結果、予想の中央値及び範囲が得られる。更に、各患者について、総腫瘍細胞性 (TTC) 及び総腫瘍体積 (TTV) といった全体的な指標が、時空間分解された予想から導出される。

【0203】

フレームワーク 1 の予想精度は、時間的及び空間的に評価される。時間的精度は、予想されたグローバルメトリクスと測定された全体的な指標（つまり、TTC と TTV）の一致によって評価される。特に、一致相関係数 (CCC。補足セクション 1.2 を参照) は、A/C 終了時の TTC の予想変化と測定変化との間で計算される。同様に、CCC は、TTV の予想変化と測定変化との間で計算される。空間精度は、予想空間分解腫瘍細胞分布と測定空間分解腫瘍細胞分布との間の差によって評価される。特に、各患者について、

ベースライン（V1）からA/C終了時（V3）までの腫瘍細胞カウントの変化パーセントを各位置xで算出することができる。発明者らは、予想腫瘍細胞分布及び測定腫瘍細胞分布（つまり、それぞれ、 $\Delta TCD_p(x)$ 及び $\Delta TCD_m(x)$ ）からの変化を算出し、空間分解された差は $\Delta TCD_p(x) - \Delta TCD_m(x)$ によって与えられる。各患者において、この差は元の腫瘍領域内の中央値及び四分位範囲として報告される。コホート全体での差は、各患者からの差の中央値の平均値及び95%信頼区間（CI）によって評価される。（各患者に対して5つの予想値が与えられることを考慮すると、これらの評価は5つの予想値の中央値に基づいている。）

【0204】

図17Dに示されるように、フレームワーク2は、NAST全体（すなわち、A/C及びパクリタキセルの両方）の転帰を予想するためにデジタルツインを用いることに焦点を当てている。具体的には、各患者について、V1、V2、及びV3からの処理された画像が、初期化及び校正のためにメカニズムベースのモデルにインポートされる。校正されたモデルはデジタルツインである。（3時点のデータにより、フレームワーク1で想定されているのと同じ範囲内で有効性及び減衰率を同時に校正できるため、フレームワーク1のサンプリングスキームはフレームワーク2には必要ないことに留意されたい。）パクリタキセルレジメン中に撮像データが入手できなかったため、パクリタキセルの有効性を文献値、 $\alpha_3 = 0.3 \text{ 日}^{-1}$ に設定し、パクリタキセルの減衰率を校正されたA/C減衰率の平均と仮定した。） $\beta_3 = (\beta_1 + \beta_2) / 2$ 。（詳細については、補足セクション2.1を参照されたい。）パクリタキセルをデジタルツインに適用することで、NAST終了時の患者特有の時空間分解腫瘍細胞分布、TTC、及びTTVを予想する。

【0205】

フレームワーク2の出力は、pCRと非pCRとを区別するデジタルツインの能力によって評価される。具体的には、予想TTC及びTTVに対して受診者動作特性（ROC）分析が実行される。発明者らは、ROC曲線下面積（AUC）、感度（すなわち、最終的な外科的病理において残存腫瘍を正しく特定する能力）、及び最適カットオフに基づく特異性（すなわち、最終的な外科的病理においてpCRを正しく特定する能力）を報告する。追加的に、予想TTC及びTTVからのAUC／感度／特異性を、測定TTC及びTTVによって得られたものと比較した。AUCの95%CIはDeLongの方法を介して計算及び比較され、 $P < 0.05$ が統計的に有意であるとみなされた。

【0206】

結果、フレームワーク1：A/Cに対する時空間反応の患者特有の予想：フレームワーク1では50人の患者のコホートが使用された。6人の患者は、画像取得エラー又はアーチファクト（ $n=1$ ）、来診間の乳房の形状の大きな変化による来診間位置合わせの失敗（ $n=1$ ）、及びV2での腫瘍の完全な反応により、モデルの校正用のデータがもたらされなかった（ $n=4$ ）ため、患者コホート全体（ $n=56$ ）から除外された。

【0207】

各患者のデジタルツインは、A/Cの推定治療有効性の範囲（例えば、図19A～B）を提供し、一連の治療転帰（例えば、図19C～D）をシミュレーションした。具体的には、図19Cは、A/Cに対して最適でない反応を示した患者を示している（すなわち、V3撮像は腫瘍体積の70%未満の減少を示した）。デジタルツインは、V3において、平均（範囲）TTC及びTTVが、それぞれ、 3.17×10^8 （ $3.05 \times 10^8 \sim 3.29 \times 10^8$ ）細胞及び 3.19×10^3 （ $3.15 \times 10^3 \sim 3.23 \times 10^3$ ） m^3 であると予想した。これは、V3におけるTTC及びTTVの予想減少率、それぞれ、49.55%（47.60%～51.50%）及び36.14%（35.44%～36.84%）に対応する。これに対し、V3におけるTTC及びTTVの測定減少率は、それぞれ、38.99%及び32.58%であった。対照的に、図19Dは、A/Cに対して良好な反応を示した患者を示している（すなわち、V3撮像は腫瘍体積の70%未満の減少を示した）。デジタルツインは、V3におけるTTC及びTTVが、それぞれ、 3.82×10^6 （ $1.69 \times 10^6 \sim 5.94 \times 10^6$ ）細胞及び12.63（0.00～

25.27) mm³であると予想した。これは、V3におけるTTC及びTTVの予想減少率、それぞれ、98.00% (96.88%~99.11%) 及び99.24% (98.48%~100.00%) に対応する。これに対し、V3におけるTTC及びTTVの両方で、測定減少率は100%であった。コホート全体で、V3におけるTTCの予想変化と測定変化との間のCCCは、0.95であった (図19E)。TTVの予想変化と測定変化の間のCCCは、0.94であった (図19F)。これらの結果は、ネオアジュバントA/Cに対するTNBCの反応の時間動態の高い予想精度及び正確性 (すなわち、モデルの予想における不確実性。解釈については補足セクション2.2を参照) を示している (表T1)。

【表11】

10

表T1: A/Cに対するTNBC反応の患者特有の予想値の統計的評価

指標 時点	時間的精度		空間的精度
	予想 Δ TTC ^a と測定 Δ TTC ^a との間のCCC	予想 Δ TTV ^b と測定 Δ TTV ^b との間のCCC	予想 Δ TCD ^c と測定 Δ TCD ^c との間の中央値の差の平均(95%CI)
V2	1.00	0.99	0.22% (-3.34%~3.78%)
V3	0.95	0.94	0.20% (-20.35%~20.75%)

注:

^a Δ TTC=治療前から時点V2又はV3までの総腫瘍細胞性の変化

^b Δ TTV=治療前から時点V2又はV3までの総腫瘍体積の変化

^c Δ TCD=治療前から時点V2又はV3までの元の腫瘍領域内の空間分解腫瘍細胞分布の変化

20

【0208】

重要なのは、パーソナライズされたデジタルツインは、前の段落で要約した全体的な指標だけでなく、各患者の腫瘍の時空間的進化も提供することである。図20A及び図20Bは、それぞれ、同じ2人の例示的な患者の中央スライスからの測定腫瘍細胞分布及び予想腫瘍細胞分布を示している。図20C及び図20Dは、それぞれ、測定腫瘍体積及び予想腫瘍体積の3Dレンダリングを示している。どちらの場合も、デジタルツインは反応の欠如 (図20A) 又は反応の存在 (図20B) を首尾よく捉えている。定量的には、最初の患者については、V3における腫瘍細胞分布の予想変化と測定変化との間の差の中央値 (四分位範囲) は-3.30% (-22.07%~0.00%) である。2番目の患者については、差の中央値 (四分位範囲) は0.00% (0.00%~0.00%) である。全患者にわたる中央値の差は、V3において0.20% (-20.35%~20.75%) の平均 (95%CI) を有していた (図20E)。これらの結果は、ネオアジュバントA/Cに反応したTNBC患者における腫瘍細胞分布の空間分解予想の高い予想精度及び正確性を示している (表T1)。

30

40

【0209】

結果、フレームワーク2: 最終的な病理学的反応の患者特有の予想: フレームワーク2では、37人の患者 (pCR18人、非pCR19人) のコホートが使用された。フレームワーク1で行ったようにコホート全体 (n=56) から6人の患者を除外した後、更に13人の患者を除外した。その理由は、更なる標準ケア化学療法への非反応及び臨床試験への登録 (n=9。ARTEMISスキーマの一部)、パクリタキセルのスケジュール欠如 (n=2)、並びに画像取得のエラー (n=2。ADCマップがV3において腫瘍全体をカバーしていない) であると推定されたためである。

【0210】

各患者について、パーソナライズされたデジタルツインは、V1~V3画像に基づいて

50

治療効果を推定し（図 2 1 A）、A / C に反応した腫瘍の動態を表した。次いで、これらの結果を使用して、パクリタキセルに対する反応、したがって全ての N A S T 後の最終治療転帰を予想した（図 2 1 C）。例えば、図 2 1 C は、デジタルツインが A / C レジメン中に校正することができ、実際に N A S T 後に p C R を達成した患者のパクリタキセル中に再成長がないことを予想するために使用することができることを示している。対照的に、図 2 1 D は、デジタルツインが A / C 中に初期反応及びその後の再成長を捉え、パクリタキセル前及びパクリタキセル中の強力な再成長を予想し、その結果、N A S T 後の予想された T T C 値及び T T V 値が、それぞれ、 9.03×10^8 、T T V が $5.21 \times 10^3 \text{ mm}^3$ となったことを示している。

【0 2 1 1】

表 T 2 に示されるように、コホート全体で、デジタルツインからの予想 T T C 及び T T V（V 1 ~ V 3 データで校正されたモデルに基づく）は両方とも、p C R と非 p C R とを区別する（術後の病理を根拠とする）ための A U C 0.89（0.78 ~ 0.99）を達成した。これに対し、測定された T T V 又は T T C（V 3 データに基づく）は、p C R と非 p C R とを区別するために 0.78（0.62 ~ 0.94）の A U C を達成した。更に、予想 T T C 及び T T V を使用すると、特異性は、それぞれ 0.95 及び 0.89 であった。これに対し、測定された T T V 又は T T C を使用した場合、特異性は、わずか 0.79 であった。これらの結果は、直接測定されたデータと比較して、デジタルツインによって最終反応の予想が改善したことを示している。具体的には、A U C は、T T C で 14.28 %（P = 0.04。有意）、T T V で 13.83 %（P = 0.07）改善した。特異性は、T T C 及び T T V で、それぞれ 20.25 % 及び 12.66 % 改善された。感度は変化しなかった。

【表 1 2】

表 T 2：最終的な病理学的反応の患者特有の予想の統計的評価

統計量		AUC(95% CI)	感度	特異性
指標				
TTC	測定	0.75(0.62~0.94)	0.72	0.79
	予想	0.89(0.78~0.99)	0.72	0.95
TTV	測定	0.78(0.62~0.94)	0.72	0.79
	予想	0.89(0.78~0.99)	0.72	0.89

【0 2 1 2】

様々な実施形態の考察：本開示の潜在的な実施形態は、ネオアジュバントドキシソルビン、シクロホスファミド、及びパクリタキセルに対する T N B C 患者の反応の早期の患者特有の時空間分解予想を達成するためのデジタルツインアプローチを提供する。このアプローチは、個々の患者に対して取得された複数回の来診、マルチパラメトリック M R I で校正された生物学ベースの数学的モデルに基づいていた。したがって、この方法論は、集団ベースの予想から離れ、個人ベースの予想に向けた大きな一歩を表している。

【0 2 1 3】

フレームワーク 1 は、ネオアジュバント A / C の初期に取得された個々の患者からの撮像データをデジタルツインがどのように利用して、A / C 終了時の腫瘍の状態を非常に正確に予想するかを示している。総腫瘍量及び総腫瘍体積の予想値と測定値との間の C C C は、それぞれ、0.95 及び 0.94 であった。これは、A / C レジメン中の初期の変更には、デジタルツインを校正し、A / C 終了時の腫瘍反応を自信を持って予想するのに十分な情報が含まれていることを強く示している。この観察は、早期治療 M R I からの指標が乳がんにおける N A S T 反応の強力な予想因子であることを実証した以前の報告と一致している。これは、発明者らのアプローチが患者特有の基準で治療レジメンを調節するために使用できるという強力な支持を提供する。例えば、最初の 2 サイクルの A / C の後に発明者らのアプローチを適用して、更に A / C の投与を継続する必要があるか、又は代替

介入を考慮する必要があるかを予想することができる。

【0214】

フレームワーク2は、NASTのA/C部分中に取得した個々の患者からの撮像データをデジタルツインがどのように利用して、全てのNASTの完了時に患者の最終的な病理学的状態（つまり、pCR又は非pCR）を正確に予想するかを示しており、AUC=0.89であった。重要なこととして、A/Cの終了時に測定された腫瘍体積を使用すると、AUC=0.78しかもたられなかった。したがって、デジタルツインは、AUCの大幅な改善（14%）を提供した。NASTに対する乳がんの反応についての以前のMRIベースの予想と比較して、デジタルツインの精度も向上している。発明者らの以前の研究及びしーSPY研究は両方とも、最適化された治療中FTVを使用したTNBCにおけるpCR／非pCR間の最良の識別を報告し、AUC=0.85であった。更に、NAST後のADCをFTVに追加すると、TNBCにおける反応予想の改善が示され、AUCが0.71から0.81に増加した。薬物動態パラメータ（つまり、 k_{ep} ）と1サイクルNAST後に測定されたADCとを組み合わせると、乳がんにおいてAUC=0.88がもたらされた。更に、デジタルツインの予想精度は、最先端の機械学習（ML）ベースの予想に匹敵する。例えば、Ravichandranらは、畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を適用して、治療前のDCE-MRIからpCRを予想し、合計166人の乳がん患者において0.77のAUCを達成した。治療前及び治療後の両方のDCE-MRIを使用したより最近のCNNベースの研究では、42人の乳がん患者のコホートにおいてAUC0.91を達成した。

【0215】

重要なこととして、開示されたデジタルツインアプローチの実施形態は、MLアルゴリズムと比較して、いくつかの固有の利点を有するという点である。第一に、ML方法はアルゴリズムを訓練するために大規模な患者集団へのアクセスに依存しており、この訓練データセットには、調査対象の疾患に関連する全ての病態生理学的特徴が含まれ、高品質の注釈が付けられ、ある集団から次の集団に一般化可能である必要がある。対照的に、発明者らのアプローチは、患者特有の予想を行うために、患者特有のデータを使用して生物学ベースのモデルを校正するため、集団ベースの訓練又は注釈ラベルは必要ない。第二に、MLはモデリング機能が複雑なため、生物学的に解釈するのが難しい場合がある。対照的に、デジタルツインは、NAST終了時のpCR状態だけでなく、NAST中の腫瘍発生の機構的解釈について正確な予想を提供する。例えば、発明者らのモデリングフレームワークは、図19A～Dに描かれるように、非常に異なる反応動態を有する患者に対するA/Cに対する初期及びその後の反応を捉えることができる。第三に、デジタルツインパラメータは観察された腫瘍反応動態を定量化して解明するため、複数の候補療法レジメンに対する反応を予想するという別の潜在的な用途を提供する。したがって、定量的な撮像データに基づいて構築されたデジタルツインは、NASTの初期段階で、個々の治療計画を最適化し、真にパーソナライズされたがんケアを促進する実用的な方法を提供することができる。

【0216】

潜在的な変形形態：第一に、様々な実施形態において、送達された薬物の空間分布を知らせるためにDCE-MRIを利用する代わりに、腫瘍反応モデル（すなわち、式（T2））を薬物送達及び／又は腫瘍血管新生モデルと結合させることにより、薬物分布をより正確に推定することができる。第二に、様々な実施形態において、細胞死は単に薬物濃度に比例すると仮定する代わりに（すなわち、式（T2）の右辺の最後の項）、詳細な療法メカニズム及び薬物動態学を考慮したモデルにより、予想精度を向上させることができる。第三に、この「追加の実施例」セクションの方法論では、現在、リンパ節又は腋窩への浸潤を予想することができず、これは、病理学的反応又は残存がん量を予想する精度を制限する（追加の分析については、補足セクション2.3を参照）。もちろん、より包括的なモデルを構築するには、より多くの仮定又はより多くの測定が必要になるため、モデルの複雑さと予想精度との慎重なバランスを探る必要がある。

【0217】

この「追加の実施例」セクションの研究で使用されたデータセットは、以前の予備研究よりもはるかに大きく均質であるが、コホートについては分析に影響を与える可能性のある点がまだいくつかある。フレームワーク1は、V2において視認できる腫瘍がない4人の患者を除外した。この決定は、そのような患者にはV3において目に視認できる腫瘍も見られないため、予想の精度を過大評価しないようにするために行われたもので、その結果、モデルを実際にテストすることなく100%正確な予想値がもたらされた。追加的に、中間時点における病理学的評価がなかったことが、フレームワーク1の「根拠」の欠如につながった。フレームワーク2は、他の試験への登録により9人の患者を除外し、このためコホートにpCR患者が豊富になった。これは、pCR／非pCRを区別する精度の過大評価につながる可能性がある（追加の分析については補足セクション2.4を参照）。

10

【0218】

処理（例えば、セグメンテーション、登録）ステップは、モデリングパイプラインを通じて伝播し、予想におけるバイアスにつながる可能性のある潜在的な誤差の原因となる。詳細な調査により、ADC値及び分布の予期せぬ変化、並びに壊死領域の出現が潜在的な誤差の原因であることが示唆された（補足セクション2.5を参照）。追加的に、フレームワーク1は、薬物減衰率のサンプリングを含み、これは予想された腫瘍反応に不確実性をもたらし、最終的な病理の予想の精度を制限する（補足セクション2.6を参照）。しかしながら、薬物有効性及び減衰を同時に校正するこれまでの試みと比較して、この手順はより堅牢なモデル校正を保証するだけでなく、腫瘍動態の不確実性を定量化して解釈することも可能にする。不確実性のもう1つの原因は、NASTのパクリタキセル部分での撮像の欠如による、フレームワーク2におけるパクリタキセルの薬物有効性及び減衰率の設定である。解決策の1つは、NAST中に、特に療法を交互に行った後に、より多くの測定値を組み込んで、デジタルツインを更新して正確な予想を維持できるようにすることである。もちろん、デジタルツインの目標は患者の状況の完全な再現を提供するのではないことに留意することが重要である。むしろ、現実的な目標は、臨床的に実用的な洞察を提供する、正確で実用的な形式論を提供することである。今回の貢献において、発明者らは、ネオアジュバント全身化学療法に対する早期トリプルネガティブ乳がんの反応を予想するという文脈でこの目標を達成した。

20

30

【0219】

この研究はまた、がんケアにおける縦方向MRIの価値を支持している。現在、乳がん患者の評価には治療前MRIのみが標準的である。複数のMRIに増やすと撮像のコストが増加するが、（例えば）化学療法耐性の早期検出の利点は、不必要な毒性及びコストを回避するのに役立つであろう。この研究及び以前の研究の両方で、NASTの最初の1～3サイクル後のフォローアップ撮像が反応の早期予想に役立つことが示された。フォローアップMRI（モデルの校正を可能にするのに十分な量）を1回でも含めることは、大きな利点となる。

【0220】

これらの実施形態は、縦方向のマルチパラメトリックMRIデータを生物学ベースの数学的モデリングと統合することを介して、患者特有のデジタルツインを提供する。この技法は、NASTに対するTNBCの時空間反応を正確に捕捉し、各個々の患者の最終的な病理学的状態を予想するための高い精度及び特異性を実現する。このアプローチの成功は、デジタルツインが反応の評価から予想、そして最終的には反応の最適化へとパラダイムをシフトする可能性を示している。

40

【表 13】

表 T 3 : モデル変数及びパラメータの定義及び割り当て

量		定義	割り当て
ドメイン	Ω	乳房組織ドメイン	治療前の解剖学的 MRI から生成される
	T	NAST 手順の終了時点	臨床データに基づいて割り当てられる
変数	x	乳房組織の空間座標	空間ドメインに関連付けられる、 Ω
	t	時間	時間ドメインに関連付けられる、 $t \in [0, T]$
	$N_I(x, t)$	画像測定による腫瘍細胞数	本文からの式 1 を介して計算される
	$N(x, t)$	モデリングされた腫瘍細胞数	式 2 を介して計算された、治療前の $N_I(x, 0)$ から初期化される。
	$D(x, t)$	腫瘍細胞の拡散移動性	本文からの式 3 を介して計算される
	$\lambda_i(x, t)$	i 番目の薬物によって引き起こされる死亡率	本文からの式 4 を介して計算される A/C の場合は $i=1$ 及び 2、バクリタキセルの場合は $i=3$
	$\sigma(x, t)$	フォンミーゼス応力	(1)に基づいて、 $N(x, t)$ の勾配から計算される
	$C_i(x, \cdot)$	i 番目の薬物の時空間分布	DCE-MRI に基づいて割り当てられる
	J_i	i 番目の薬物の総投与回数	臨床データに基づいて割り当てられる
	τ_{ij}	i 番目の薬物の j 番目の投与の時間	臨床データに基づいて割り当てられる
パラメータ	$k(x)$	腫瘍細胞の増殖速度	ローカルで校正された ^a
	θ	腫瘍細胞の収容力	(2)に基づいて割り当てられる
	α_i	i 番目の薬物の有効率	グローバルに校正された ^b
	β_i	i 番目の薬物の減衰率	グローバルに校正又はサンプリングされる
	D_0	機械的制約がない場合の腫瘍細胞の拡散係数	グローバルに校正される
	γ	応力-腫瘍細胞の拡散結合定数	(1)に基づいて割り当てられる

^a 「局所的に校正された」とは、各患者の腫瘍 ROI 内の各個々のボクセルの値がもたらされるようにパラメータが校正されていることを意味する。つまり、ローカルに校正されたパラメータは空間的に変化するマップである。

^b 「全体的に校正された」とは、各患者の腫瘍全体の ROI の値が得られるようにパラメータが校正されていることを意味する。つまり、全体的に校正されたパラメータはスカラである。

【0221】

補足セクション 1 : 補足方法

補足セクション 1. 1 薬物の空間分布の決定

式 (T 4) に示されているように、この療法の j 番目の投与によって引き起こされた i 番目の薬物の空間分布は、 $C(x, \tau_{ij})$ DCE-MRI 測定を介して観察された増強によって決定される (3)。具体的には、乳房内の各ボクセルについて、ベースラインから差し引いた DCE 時間経過 (つまり、DCE-MRI 強度時間経過から造影前フレームの強度を差し引いたもの) の動的曲線下面積 (auc) を計算し、次に、このボクセル単位の auc を腫瘍内の最大 auc 値で除すことによって正規化する。したがって、ボクセルごとに正規化された auc は、時間 τ_{ij} における注入によって誘発されたピーク薬物濃度のマップを表す。この方法により、個々の患者の灌流特性によって決定される各薬物の空間的に不均一な分布を捉えることができる。

【0222】

各注入について、最後の段落で説明した算出は、薬物の注入前に収集された最後の DCE-MRI スキャン画像に対して実行される。具体的にこの研究では、1 番目と 2 番目の

サイクルによって引き起こされたドキソルビシン及びシクロホスファミドの空間分布が、V 1 スキャンの D C E - M R I データから算出される。3 番目と及び 4 番目のサイクルによって引き起こされるドキソルビシン及びシクロホスファミドの空間分布は、V 2 スキャンの D C E - M R I データから算出される。各サイクルによって引き起こされるパクリタキセルの空間分布は、V 3 スキャン画像の D C E - M R I データから算出される。この方法により、療法レジメン全体にわたる血管構造の変化を考慮することができる。

【 0 2 2 3 】

上記の方法論は、次の 2 つの前提に基づいている。1) ドメイン内の各位置の薬物濃度は、局所 D C E - M R I 強度の時間経過の $a u c$ にほぼ比例し、2) 送達された薬物のウォッシュアウト及び有効性の減衰は、ボクセルごとの指数関数的減衰でほぼ表すことができる。これらの仮定は実際的ではあるが、最も正確ではない可能性があることを発明者らは認識している。今後の取り組みでは、発明者らは、腫瘍反応モデル（つまり、本文からの式 2）と、薬物送達及び腫瘍血管新生（4、5）の厳密な記述とを組み合わせ、薬物分布のより正確な空間的及び時間的表現を実現したい。

【 0 2 2 4 】

補足セクション 1 . 2 : 一致相関係数

一致相関係数 (C C C) (6) は、2 つのサンプル（つまり、 x 及び y ）間の一致度を、次を介して測定する。

【数 5 5】

$$CCC = \frac{2 \operatorname{CoV}(x, y)}{\operatorname{Var}(x) + \operatorname{Var}(x) + (\bar{x} - \bar{y})^2} \quad (T5)$$

【 0 2 2 5 】

式中、

【数 5 6】

$\bar{x}$

及び

【数 5 7】

$\bar{y}$

は、それぞれ、サンプル x 及びサンプル y の平均である。 $\operatorname{Var}(x)$ 、 $\operatorname{Var}(y)$ 、及び $\operatorname{CoV}(x, y)$ は、それぞれ x の分散、 y の分散、 x と y との間の共分散である。

【 0 2 2 6 】

補足セクション 2 : 補足結果

補足セクション 2 . 1 : 薬物有効性の不確実性

「追加の実施例」セクションの方法の考察で示されているように、薬物の有効性及び減衰の説明において、フレームワーク 1 及びフレームワーク 2 の両方に不確実性がある。

【 0 2 2 7 】

フレームワーク 1 の場合、数学的モデルは V 1 及び V 2 の画像を使用して校正される。 i 番目の薬物の有効性及びその減衰は、有効性 (α_i) と減衰 (β_i) 率が強く結合している式 (T 2) (つまり、

【数 5 8】

$$\alpha_i e^{-\beta_i(t-t_{ij})}$$

）で定義される。つまり、2つの時点に直接フィッティング

【数 5 9】

$$\alpha_i e^{-\beta_i(t-t_{ij})}$$

10

すると、 α_i 及び β_i の解が無限に出てくる。したがって、直接フィッティング／校正する代わりに、文献値（7）に基づく物理的範囲内で各 β_i をランダムにサンプリングし、サンプリングされた各 β_i について、対応する α_i を校正できるようにする。具体的には、ドキソルビシンの場合、減衰率 β_1 は $[0.01, 0.6] \text{ day}^{-1}$ 内で5回サンプリングされ、その結果、 β_1 の値は5つ（つまり、 $\beta_{1,1}$ 、 $\beta_{1,2}$ 、 $\beta_{1,3}$ 、 $\beta_{1,4}$ 、及び $\beta_{1,5}$ ）になる。シクロホスファミドの場合、 β_2 は $[1.0, 5.4] \text{ 日}^{-1}$ 内で5回サンプリングされ、その結果、 β_2 の値は5つ（つまり、 $\beta_{2,1}$ 、 $\beta_{2,2}$ 、 $\beta_{2,3}$ 、 $\beta_{2,4}$ 、及び $\beta_{2,5}$ ）になる。次いで、各サンプルの結果を組み合わせ、5つのサンプルセット $\{\beta_{1,1}, \beta_{2,1}\}$ 、 $\{\beta_{1,2}, \beta_{2,2}\}$ 、 $\{\beta_{1,3}, \beta_{2,3}\}$ 、 $\{\beta_{1,4}, \beta_{2,4}\}$ 、及び $\{\beta_{1,5}, \beta_{2,5}\}$ がもたらされた。サンプリングされた各セットで、有効率 $\{\alpha_1, \alpha_2\}$ が校正され、その結果、5つのパラメータセット $\{\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2\}$ が生じた。5つのパラメータセットは、個々の患者における A／C 効率の考えられる範囲を表し、定量化された不確実性の原因となる。

20

【0228】

幸いなことに、この研究の結果に基づくと、このアプローチは、フレームワーク 1 において、予想される腫瘍動態のモデル出力にわずかな不確実性をもたらすだけである（図 19 を参照）。追加的に、不確実性があっても、このモデルは、反応が異なる患者間の腫瘍動態の実質的な差をうまく捉えている。本文の図 19 A 及び図 19 B に示されるように、反応不良の患者（すなわち、A／C 完了時に腫瘍体積が 33% 縮小している）は、反応良好の患者（すなわち、A／C 完了時に腫瘍体積が 100% 縮小している）よりも腫瘍細胞増殖率がはるかに高い：中央値 $k(x) = 0.05 \text{ 日}^{-1}$ 対 0.004 日^{-1} 。追加的に、反応不良の患者はシクロホスファミドに対しては高い感度を示すが、ドキソルビシンに対しては低い感度を示す（中央値 $\alpha_1 = 0.24 \text{ 日}^{-1}$ 、 $\alpha_2 = 0.60 \text{ 日}^{-1}$ ）。対照的に、反応良好の患者は、ドキソルビシン及びシクロホスファミドの両方に対して中程度の感度を示す（中央値 $\alpha_1 = 0.47 \text{ 日}^{-1}$ 、 $\alpha_2 = 0.34 \text{ 日}^{-1}$ ）。将来の研究では、薬物減衰率の大規模なサンプルセットと、モデルパラメータから転帰への誤差伝播を定量化するためのベイズアンプローチとを組み合わせることで、これらのパラメータの不確実性が最終的なモデル予想に影響を及ぼし始める前に、どの程度まで許容できるかという問題に、より完全に対処できる可能性がある。

30

40

【0229】

フレームワーク 2 の場合、数学的モデルは V 1、V 2、及び V 3 の画像を使用して校正される。3 時点のデータにより、有効率 (α_i) 及び減衰率 (β_i) を独自に校正することができる。したがって、発明者らは、A／C レジメンの不確実性を避けるために、サンプリングスキーム（最後の段落で説明）を使用せずに $\{\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2\}$ を同時に校正することを選んだ。しかしながら、パクリタキセル（すなわち、 α_3 及び β_3 ）の減衰率及び有効率を校正するためのデータが利用できないため、2 番目のレジメンに関しては別の不確実性が存在する。この状況に対処するために、パクリタキセルの有効性は文献値に設定されている。 $\alpha_3 = 0.3 \text{ 日}^{-1}$ (6)。パクリタキセルの減衰率は、校正された A／C 減衰率の平均として取得された。 $\beta_3 = (\beta_1 + \beta_2) / 2$ 。

50

【0230】

この不確実性により、フレームワーク2におけるパクリタキセル療法に対する患者の感度における潜在的な不均一性が損なわれる可能性がある。この制限は、療法レジメンがA/Cからパクリタキセルに変更されたときに、患者特有のデジタルツインを更新できないモニタリングデータの欠如から生じた。一般に、発明者らは、パクリタキセルに対する各患者の感度を知らせるのに役立つデータタイプを欠いている。したがって、この点を解決するための今後の努力が必要である。1つの選択肢は、特に療法が変更された場合に、患者の反応を長期的に（複数回）監視し、これにより、デジタルツインを継続的に校正及び精緻化して正確な予想を維持できるようにすることである。もう1つは、多次元／多タイプのデータ（例えば、遺伝的プロファイル）を統合して、モデルパラメータの割り当てを通知することである。

10

【0231】

補足セクション2.2：モデル予想における不確実性の解釈

フレームワーク1では、モデル予想の範囲は、代替薬物動態（すなわち、薬物減衰率）シナリオの下での個々の患者の腫瘍反応動態の不確実性を表している。図19E及び図19Fで明らかなように、コホート内のほとんどの患者は、予想された腫瘍反応動態における不確実性が小さいが、少数の患者は、不確実性が比較的大きい。

【0232】

例えば、図22は、図19Eにおいて最大の範囲を示す患者の予想TTCT時間経過（中央値及び範囲）を示している。

20

【0233】

予想範囲内の2つのTTCT時間経過が強調表示されている。1つは、速い薬物減衰を仮定したもの（マゼンタの破線の曲線。サンプリングされた $\beta_1 = 0.7 \text{ 日}^{-1}$ 及び $\beta_2 = 5.2 \text{ 日}^{-1}$ ）であり、もう1つは、遅い薬物減衰を仮定したもの（黒い破線の曲線。サンプリングされた $\beta_1 = 0.1 \text{ 日}^{-1}$ 、及び $\beta_2 = 1.7 \text{ 日}^{-1}$ ）からである。最初のA/Cサイクル（緑色の矢印で示されたもの）内で、薬物の急速な減衰を伴う軌跡が、腫瘍の強力かつ迅速な反応及びその後の強力な再成長を同じく特定する。対照的に、薬物減衰が小さい軌跡は、明らかな再成長がほとんどなく、比較的遅い反応を特定する。この患者におけるサンプリングされた薬物動態におけるこのような劇的に異なる動態は、最初のACサイクル内で「ハサミ状」の範囲をもたらし、更にTTCTの最終予想に大きな不確実性をもたらす（TTVの場合と同様）。これは、図19C及び図19Dで見られる患者とは大きく異なる。これらの図は、最初のACサイクル内の「紡錘形」範囲を示しており、最終予想において小さな不確実性を有している。具体的には、図19Cの患者の場合、全てのTTCT軌跡は、迅速な反応及び強力な再成長を予想する。また図19Dの患者の場合、全てのTTCT軌跡は弱い再成長を予想する。

30

【0234】

この観察は、V1及びV2データを「見る」ことによって、この特定の患者における撮像測定による腫瘍の変化につながる可能性のある腫瘍動態の下に広範囲の可能性があると、発明者らのモデルが「考える」ことを意味する。これは実際、興味深い洞察である。なぜなら、デジタルツイン技法の有望な用途の1つは、パーソナライズされたモニタリング検査をガイドすることだからである。早期の予想に大きな不確実性を示した患者には、より頻度の高いフォローアップ撮像（又はその他の）検査を受けることが推奨される場合があるが、患者には、不確実性が非常に小さい患者には、より頻度の低いフォローアップが推奨される場合がある。今後の研究では、発明者らは、どの特徴部が実際にこれらの患者の腫瘍反応動態に大きな不確実性をもたらすのかをより深く理解するために、中間生検からの撮像特性及び分子プロファイルを更に調査したいと考えている。

40

【0235】

補足セクション2.3：TTV／TTCT及び病理学的残存がん量の比較

pCR状態の予想に加えて、発明者らは、モデル予想値及び撮像測定値を病理学的残存がん量（RCB）と更に比較した。具体的には、ネオアジュバント療法終了後の原発性乳房

50

腫瘍部位及び局所リンパ節の日常的な病理学的切片からRCBを推定した。フレームワーク2に含まれる37人の患者のうち、19人の患者がpCRであり、5人の患者がRCB-Iであり、11人の患者がRCB-II、2人の患者がRCB-IIIである。RCB-I、-II、-IIIクラスは非pCRグループとみなされる。

【0236】

図23は、治療終了時(EoT)の予想TTV、EoTにおける予想TTC、V3における測定TTV、及びV3における測定TTCを、それぞれRCBクラスと対比して示している。調査した各指標について、RCBクラスの各ペア間でウィルコクソン検定も実行した(図23において、*は $P < 0.05$ を示し、**は $P < 0.01$ を示す)。

【0237】

EoTにおける予想TTVについては、pCRグループと各非pCRグループとの間で有意差が見られた。それぞれ、pCR対RCB-Iについては $P = 0.003$ 、pCR対RCB-IIについては $P = 0.001$ 、pCR対RCB-IIIについては $P = 0.046$ であった。同様に、EoTにおける予想TTCについては、pCRグループと各非pCRグループとの間で有意差が見られた。それぞれ、pCR対RCB-Iについては $P = 0.003$ 、pCR対RCB-IIについては $P = 0.001$ 、pCR対RCB-IIIについては $P = 0.034$ であった。しかしながら、非pCRグループのどちらのペアの間でも、予想されたTTV又はTTCに有意差は見られなかった。対照的に、V3において測定されたTTVでは、pCRグループとRCB-IIグループとの間でのみ有意差が見られ、 $P = 0.006$ であった。同様に、V3において測定TTCでは、pCRグループとRCB-IIグループとの間でのみ有意差が見られ、 $P = 0.006$ であった。他のRCBクラスのペア間では、測定されたTTV又はTTCに有意差は見られなかった。

【0238】

これらの結果は、デジタルツインベースの予想がpCRと非pCRとを区別する能力を向上させるという立場を支持している。しかしながら、NAST終了までの予想も、A/C終了時の撮像測定も、異なる非pCR RCBクラス間の適切な区別を提供することはできない。これはおそらく、追加の実施例のセクションの撮像測定も予想スキームもリンパ節への浸潤を考慮していないという事実によるものである。

【0239】

補足セクション2.4：フレームワーク2から除外された9人の患者の層別分析

他の臨床試験への登録によりフレームワーク2から除外された9人の患者を考慮して、層別分析が実行され、発明者らは、この除外が評価に及ぼす潜在的な影響を評価するために、9人の患者のサブセットで層別分析を実行した。

【0240】

この9人の患者のサブセットでフレームワーク1の評価を繰り返した。TTCの測定変化と予想変化との間のCCCは0.83であり、TTVの測定変化と予想変化との間のCCCは0.79であり、腫瘍細胞分布の測定変化と予想変化との差の平均(95%CI)は-1.33%(-41.83%~39.18%)である。したがって、この9人の患者のサブセットにおけるフレームワーク1の予想精度は、コホート全体の予想精度よりも低くなる(表T1に示されている)。この観察は、フレームワーク2からこれら9人の患者を除外すると、pCRと非pCRとを区別する精度の過大評価につながる可能性があることを示唆している。

【0241】

補足セクション2.5：予想精度が最適ではない患者の調査

図20Eに示されるように、4人の患者(すなわち、患者5、11、26、及び49)は、最適でない予想精度を有することが特定された(すなわち、予想はコホートの平均95%CIの範囲外であった)。慎重な調査により、これらの患者における最適でない予想は、治療にわたって測定された腫瘍反応の空間パターンの予期せぬ変化に関連していることが示された。例えば、図24のパネルは、図20Eの患者26の中央腫瘍スライス上の測定腫瘍細胞分布及び予想腫瘍細胞分布を示している。

【0242】

上の行を考慮すると、V1測定では腫瘍細胞がほぼ均一に分布し、V2では腫瘍の内側後方及び外側前方に集積する傾向があり、V3では腫瘍の周囲に沿って集積するように変化していることがわかる。V1及びV2での撮像測定に基づく、V2からV3への細胞分布の変化はまったく予想外である。したがって、V1及びV2を用いて校正した後、モデルは、内側後方及び外側前方領域の周囲で増殖が高く、その他の領域で死滅が高いという空間的パターンで腫瘍の反応を予想しており、これは、V3の測定値と比較して大きな違いにつながった。縦断的撮像にわたる腫瘍反応の空間パターンのこのような変化は、腫瘍微小環境及びクローン集団の進化によるものである可能性があり、これによりAC療法の初期と後期とでは、腫瘍の反応が大きく異なる。代替的に、測定されたADCの誤差が原因である可能性もある。今後の研究では、発明者らは、これらの患者の中間生検からの画質、撮像特性、分子プロファイルを更に調査して、NASTに対する腫瘍反応をより深く理解したいと考えている。

10

【0243】

空間パターンの予期せぬ変化を引き起こす可能性のあるもう1つの要因は、大きな壊死領域の存在である。例えば、図25のパネルは、図20Eの患者49の中央腫瘍スライス上の測定腫瘍細胞分布及び予想腫瘍細胞分布を示している。V3に大きな壊死領域が出現すると、最終的な腫瘍の形状を予想することが困難になる。

【0244】

補足セクション2.6：2-MRI校正及び3-MRI校正

20

調査では、校正に追加のMRスキャン画像を使用することで、予想の精度が向上し、不確実性が減少したことが示された。図21Cの患者を例として考える。図26は、2スキャン校正モデル(2405及び2410)及び3スキャン校正モデル(2415)によるNAST全体の予想をプロットしている。結果は、2スキャンで校正されたモデルは患者の早期かつ強力な反応を首尾よく予想するが、腫瘍の完全な縮小を予想することはできないことを示している。対照的に、校正に3番目のMRIスキャン画像を含めることで、モデルが腫瘍の縮小を完全に捉えることができ、この患者のpCRの予想の成功につながっている。

【0245】

ここでは、非限定的な例示的な実施形態を提供する。

30

実施形態A：方法は、コンピューティングシステムによって、患者の腫瘍を含む解剖学的領域の複数のMRIスキャン画像に対応する磁気共鳴撮像(MRI)データを取得することであって、複数のMRIスキャン画像が、患者に対する療法の投与前に実行される第1のスキャンを通じて得られる第1の画像セットと、患者に対する療法の投与後に実行される第2のスキャンを通じて得られる第2の画像セットと、を含み、療法の投与後、複数の薬物の投与を含む、取得することと、コンピューティングシステムによって、MRIデータから、腫瘍を取り囲む組織の組織特質を決定することと、コンピューティングシステムによって、第2の画像セットから生成された画像関連データを、第1の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることと、コンピューティングシステムによって、組織特質に基づいて、腫瘍の拡散特性を決定することと、コンピューティングシステムによって、組織特質に基づいて、腫瘍の成長特性を決定することと、コンピューティングシステムによって、複数の薬物の各薬物について、腫瘍細胞に対する薬物の効果を決定することと、コンピューティングシステムによって、腫瘍の拡散特性、腫瘍の成長特性、及び各ボクセルに含まれる細胞に対する各薬物の決定された効果に基づいて、療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアを生成することと、を含む。

40

実施形態B：組織特質を決定する前に、MRIデータに基づいて腫瘍関心領域(ROI)を特定するために、腫瘍セグメンテーションを実行することを更に含む、実施形態Aに記載の方法。

実施形態C：組織特質が、組織内の血管構造に関連する、実施形態A又はBに記載の方法。

50

実施形態 D：MRI データが、動的造影 MRI（DCE-MRI）データを含み、組織特質が、DCE-MRI データに基づいて定量化される、実施形態 A～C のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 E：組織特質が、薬物動態モデルに基づいて定量化される、実施形態 A～D のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 F：組織特質が、流体力学モデルに基づいて定量化される、実施形態 A～E のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 G：組織特質が、Kety-Tofts モデル／又は Kety-Tofts モデルの変形形態に基づいて定量化される、実施形態 A～F のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 H：MRI データが、拡散強調 MRI（DW-MRI）を含み、方法が、水分の見かけの拡散係数（ADC）のマッピングを生成することを更に含む、実施形態 A～G のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 I：第 2 の画像セットからの画像関連データを第 1 の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることが、画像をマッピングに共通ドメイン内に整合させる、実施形態 A～H のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 J：組織の各ボクセル内の薬物分布を決定することを更に含む、実施形態 A～I のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 K：組織の各ボクセル内の薬物分布を決定することが、療法の各投与の時点のドメイン全体にわたる初期薬物分布を定義するために、血液体積の正規化マッピングを生成することを含む、実施形態 A～J のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 L：拡散特性が、物理的ストレスを介して組織の物質特質に機械的に関連付けられた腫瘍細胞の拡散に対応し、それによって、組織内に変形を引き起こし得る腫瘍の変化を表す、実施形態 A～K のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 M：成長特性が、ボクセル内に物理的に収まり得る腫瘍細胞の最大数に関連する収容力に基づく、実施形態 A～L のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 N：成長特性が、ボクセルごとの増殖率に基づき、増殖率が、患者の腫瘍 ROI 内のボクセルごとに校正される、実施形態 A～M のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 O：腫瘍細胞に対する各薬物の効果は、組織内の薬物の濃度に基づく、実施形態 A～N のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 P：腫瘍細胞に対する各薬物の効果が、組織内の各薬物の時空間分布に対応する、実施形態 A～O のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 Q：腫瘍細胞に対する各薬物の効果が、薬物の有効性パラメータ α 、各投与後の経時的な薬物のウォッシュアウトパラメータ β 、又は薬物の初期濃度のうちの少なくとも 1 つに基づく、実施形態 A～P のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 R：腫瘍細胞に対する各薬物の効果が、薬物の有効性パラメータ α 、各投与後の経時的な薬物のウォッシュアウトパラメータ β 、又は薬物の初期濃度に基づく、実施形態 A～Q のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 S：有効性パラメータ及びウォッシュアウトパラメータのうちの少なくとも一方が、患者又は薬物について校正される、実施形態 A～R のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 T：患者のウォッシュアウトパラメータの校正が、薬物の最終消失半減期の範囲から定義される境界を使用して制約される。実施形態 A～S のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 U：MRI データが、動的造影 MRI（DCE-MRI）データを含み、初期濃度が、DCE-MRI データに基づいて近似される、実施形態 A～T のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 V：第 1 の画像セット及び第 2 の画像セットの各々において、MRI データの剛体又は非剛体スキャン画像内位置合わせを実行することを更に含む、実施形態 A～U のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 W：療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアに基づいて、修正療法を決定することを更に含む、実施形態 A～V のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 X：療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアに基づいて、修正療法を投与することを更に含む、実施形態 A～W のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 Y：療法及び／又は修正療法が、ネオアジュバント療法（NAT）である、実施形態 A～X のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 AA：1 つ以上のプロセッサ、及び命令を有するコンピュータ可読メモリを備えるコンピューティングシステムであって、命令は、1 つ以上のプロセッサに、腫瘍を含む解剖学的領域の複数の MRI スキャン画像に対応する MRI データを取得することであって、複数の MRI スキャン画像が、患者に対する療法の投与前に実行される第 1 のスキャンを通じて得られる第 1 の画像セットと、患者に対する療法の投与後に実行される第 2 のスキャンを通じて得られる第 2 の画像セットと、を含み、療法が、複数の薬物の投与を含む、取得することと、MRI データから、腫瘍を取り囲む組織の 1 つ以上の組織特質を決定することと、第 2 の画像セットから生成された画像関連データを、第 1 の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることと、組織特質に基づいて、腫瘍の拡散特性を決定することと、組織特質に基づいて、腫瘍の成長特性を決定することと、複数の薬物の各薬物について、腫瘍細胞に対する薬物の効果を決定することと、腫瘍の拡散特性、腫瘍の成長特性、及び各ボクセルに含まれる細胞に対する各薬物の決定された効果に基づいて、療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアを生成することと、を行わせるように構成されている、コンピューティングシステム。

実施形態 BB：命令が、組織特質を決定する前に、1 つ以上のプロセッサに、MRI データに基づいて腫瘍 ROI を特定させるための腫瘍セグメンテーションを実行させるように更に構成されている、実施形態 AA に記載のシステム。

実施形態 CC：組織特質が、組織内の血管構造に関連する、実施形態 AA 又は BB に記載のシステム。

実施形態 DD：MRI データが、動的造影 MRI（DCE-MRI）データを含み、組織特質が、DCE-MRI データに基づいて定量化される、実施形態 AA～CC のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 EE：組織特質が、薬物動態モデル、流体力学モデル、Kety-Tofts モデル、及び／又は Kety-Tofts モデルの変形形態に基づいて定量化される、実施形態 AA～DD のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 FF：MRI データが、拡散強調 MRI（DW-MRI）を含み、命令が、1 つ以上のプロセッサに、水分の見かけの拡散係数（ADC）のマップを生成させるように更に構成されている、実施形態 AA～EE のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 GG：第 2 の画像セットからの画像関連データを第 1 の画像セットから生成された画像関連データに位置合わせすることが、画像をマップに共通ドメイン内に整合させる、実施形態 AA～FF のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 HH：命令が、1 つ以上のプロセッサに、組織の各ボクセル内の薬物分布を推定させるように更に構成されている、実施形態 AA～GG のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 II：組織の各ボクセル内の薬物分布を決定することが、療法の各投与の時点のドメイン全体にわたる初期薬物分布を定義するために、血液体積の正規化マップを生成することを含む、実施形態 AA～HH のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 JJ：拡散特性が、物理的ストレスを介して組織の物質特質に機械的に関連付けられた腫瘍細胞の拡散に対応し、それによって、組織内に変形を引き起こし得る腫瘍の変化を表す、実施形態 AA～II のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 KK：成長特性が、ボクセル内に物理的に収まり得る腫瘍細胞の最大数に関連する収容力に基づく、実施形態 AA～JJ のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 LL：成長特性が、ボクセルごとの増殖率に基づき、増殖率が、患者の腫瘍 ROI 内のボクセルごとに校正される、実施形態 AA～KK のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 MM：腫瘍細胞に対する各薬物の効果は、組織内の薬物の濃度に基づく、実施

形態 A A ~ L L のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 N N : 腫瘍細胞に対する各薬物の効果が、組織内の各薬物の時空間分布に対応する、実施形態 A A ~ M M のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 O O : 腫瘍細胞に対する各薬物の効果が、薬物の有効性パラメータ α 、各投与後の経時的な薬物のウォッシュアウトパラメータ β 、又は薬物の初期濃度のうちの少なくとも 1 つに基づく、実施形態 A A ~ N N のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 P P : 腫瘍細胞に対する各薬物の効果が、薬物の有効性パラメータ α 、各投与後の経時的な薬物のウォッシュアウトパラメータ β 、又は薬物の初期濃度に基づく、実施形態 A A ~ O O のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 Q Q : 有効性パラメータ及びウォッシュアウトパラメータのうちの少なくとも一方が、患者又は薬物について校正される、実施形態 A A ~ P P のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 R R : 患者のウォッシュアウトパラメータの校正が、薬物の最終消失半減期の範囲から定義される境界を使用して制約される、実施形態 A A ~ Q Q のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 S S : M R I データが、D C E - M R I データを含み、初期濃度が、D C E - M R I データに基づいて近似される、実施形態 A A ~ R R のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 T T : 命令が、1 つ以上のプロセッサに、第 1 の画像セット及び／又は第 2 の画像セットの各々における M R I データの剛体及び／又は非剛体スキャン画像内位置合わせを実行させるように更に構成されている、実施形態 A A ~ S S のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 U U : 命令が、1 つ以上のプロセッサに、療法に対する腫瘍の予想反応を示すスコアに基づいて、修正療法を決定させるように更に構成されている、実施形態 A A ~ T T のいずれか 1 つに記載のシステム。

実施形態 V V : 療法及び／又は修正療法が、ネオアジュバント療法 (N A T) である、実施形態 A A ~ U U のいずれか 1 つに記載のシステム。

【0246】

本明細書で用いられる、「ほぼ」、「約」、「実質的に」、及びそれらに類似する用語は、本開示の主題が関係する技術分野の当業者による一般的で広く認められた使用法と一致する広い意味を有することが意図されている。これらの用語は、説明され、特許請求された特徴が、提供された厳密な数値範囲に制限されないようにするのを意図していることが、本開示を検討する当業者によって理解されるべきである。したがって、これらの用語は、特許請求の範囲の主題の実質的でないか、又は重要でない修正若しくは変更が、添付の特許請求の範囲に記載された本発明の範囲内のものであると考えられることを示している、と解釈すべきである。

【0247】

種々の実施形態を説明するために本明細書で使用される「例示的」、「例」、「可能性」、及びそれらの変形は、そのような実施形態が、可能な実施形態の可能な例、代表例、又は例示であることを示すことを意図している（そのような用語は、そのような実施形態が必ずしも特殊な又は最高の例であることを意味することは意図しない）ことが留意されるべきである。

【0248】

本明細書で使用される用語「結合された」、及びその変形形態は、2 つの部材が互いに直接的又は間接的に結合されることを意味する。そのような接合は、静的（例えば、永久的又は固定的）であってよいし、可動的（例えば、取り外し可能又は解放可能）であってよい。そのような接合は、2 つの部材が互いに直接結合された状態で、2 つの部材が、別個の介在部材及び互いに結合された任意の付加的な中間部材を使用して互いに結合された状態で、又は、2 つの部材のうちの 1 つと一体的に形成された介在部材を使用して互いに結合された状態で、達成されてよい。「結合された」又はその変形形態が追加の用語（例

10

20

30

40

50

えば、直接結合された）によって変更される場合、上記で提供される「結合された」の一般的な定義は、追加の用語の平易な意味（例えば、「直接結合された」とは、別個の介在部材を介さずに2つの部材が結合することを意味する）によって修正され、その結果、上記で提供される「結合された」の一般的な定義よりも狭い定義となる。このような結合は、機械的、電氣的、又は流体的であり得る。

【0249】

本明細書で使用される「又は」という用語は、要素のリストを接続するために使用される場合、用語「又は」がリスト内の要素の1つ、いくつか、あるいは全てを意味するように、その包括的な意味で（排他的な意味ではない）使用される。「X、Y、及びZのうちの少なくとも1つ」という表現のような接続語は、特に断りのない限り、ある要素が、X、Y、Z、X及びY、X及びZ、Y及びZ、又はX、Y及びZ（すなわち、X、Y、及びZの任意の組み合わせ）のいずれかでよいことを伝えるものと理解される。したがって、このような接続語は、一般に、特に示されない限り、特定の実施形態が、Xの少なくとも1つ、Yの少なくとも1つ、及びZの少なくとも1つが各々存在することを必要とすることを意味するものではない。

【0250】

本明細書における要素の位置（例えば、「上」、「下」、「上方」、「下方」）の文言は、図における種々の要素の向きを説明するためだけに使用されている。種々の要素の向きは、他の例示的な実施形態に応じて異なってよく、そのような変形形態は、本開示によって包含されることが意図されていることに留意されるべきである。

【0251】

本明細書において説明される実施形態は、図面を参照して説明されてきた。図面は、本明細書に記載のシステム、方法、及びプログラムを実施する特定の実施形態の特定の詳細を示している。しかしながら、図面を用いて実施形態を説明することは、図面に存在し得る制限を本開示に課すものとして解釈されるべきではない。

【0252】

様々な例示的な実施形態に示されるようなデバイス、アセンブリ、及びステップの構造及び配置は、単なる例示であることに留意することが重要である。追加的に、一実施形態に開示される任意の要素は、本明細書に開示される任意の他の実施形態にも組み込まれてよく、又は利用されてよい。別の実施形態に組み込むか、又は利用することができる1つの実施形態からの要素の1つの例のみを上述したが、様々な実施形態の他の要素が本明細書に開示されるその他の実施形態のいずれかに組み込まれてよく、又は利用されてよいことを理解されたい。

【0253】

上述の実施形態の説明は、例示及び説明の目的で提示されたものである。網羅的であること、又は開示された正確な形態に本開示を限定することは意図されておらず、修正及び変形は、上記の教示に照らして可能であり、又は本開示から取得されてよい。実施形態は、当業者が様々な実施形態を利用し、企図される特定の用途に適するように様々な修正を加えることができるように、本開示の原理及びその実際の適用を説明するために選択され、説明された。添付の特許請求の範囲に示される本開示の範囲から逸脱することなく、実施形態の設計、動作条件、及び配置において、他の置換、修正、変更、及び省略を行うことができる。

10

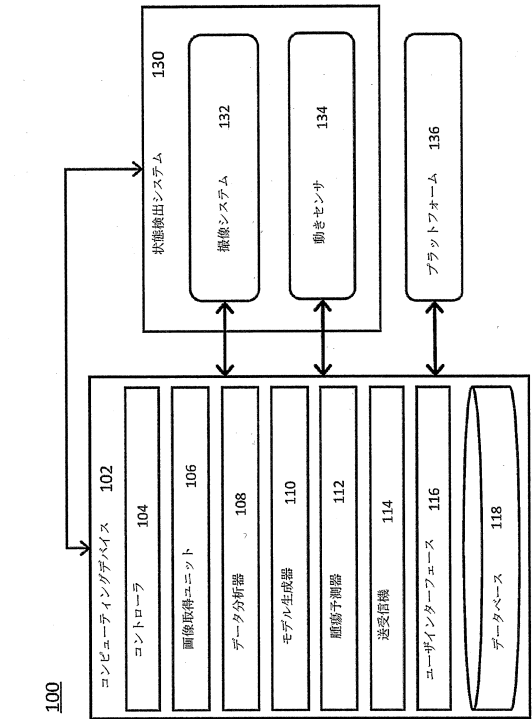
20

30

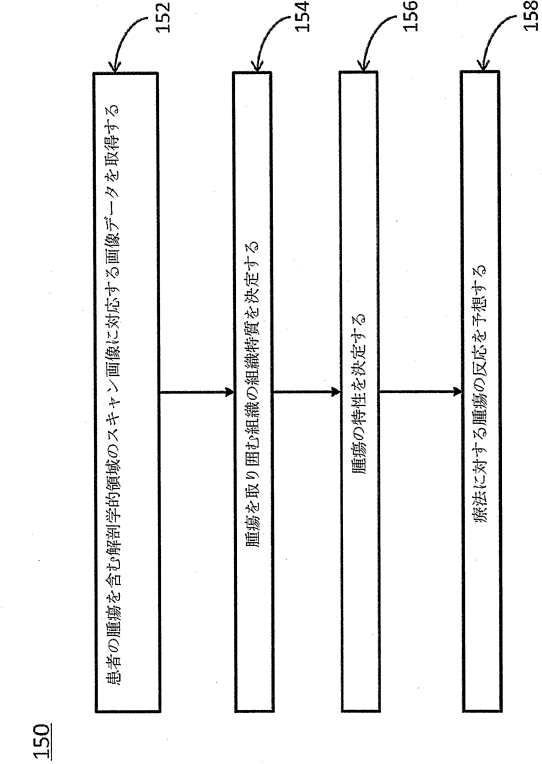
40

50

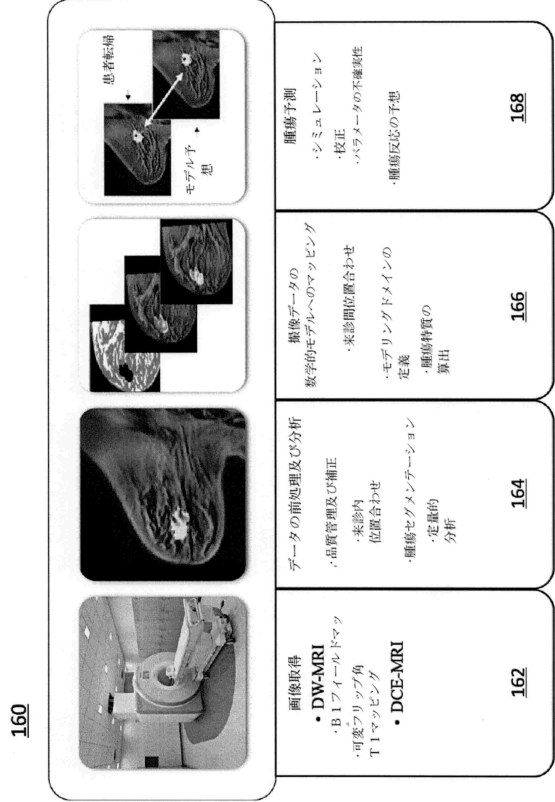
【図面】
【図 1 A】



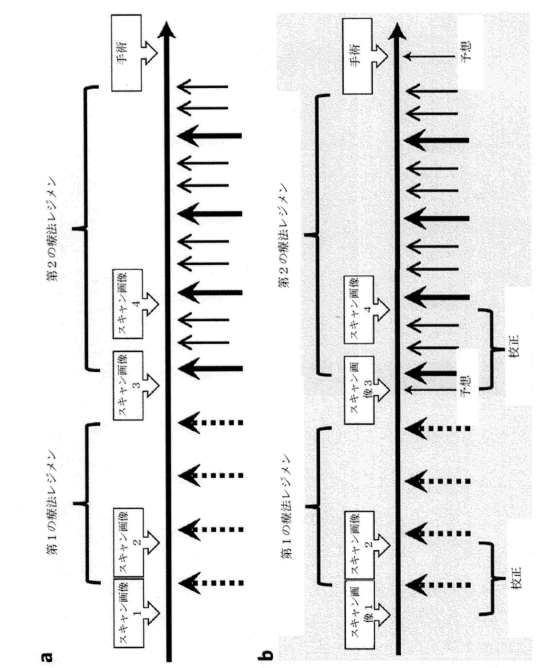
【図 1 B】



【図 1 C】



【図 2】



10

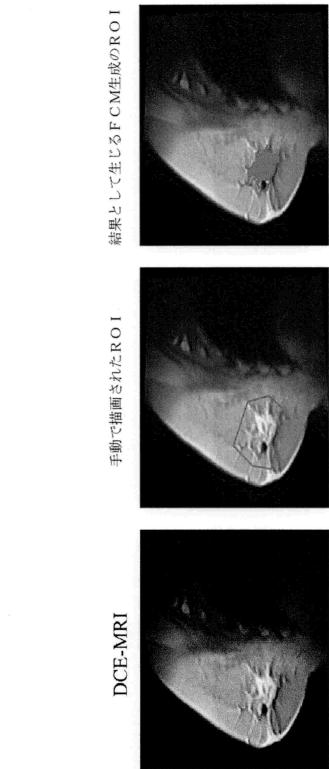
20

30

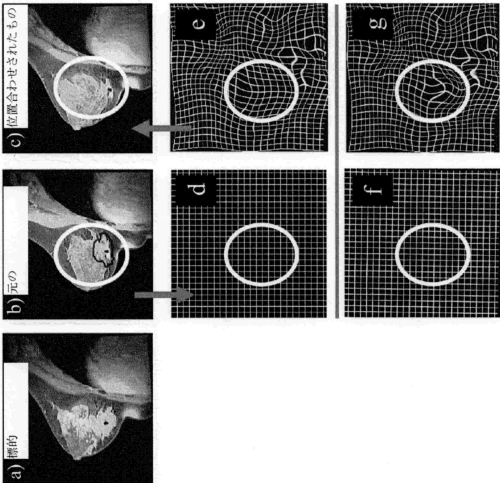
40

50

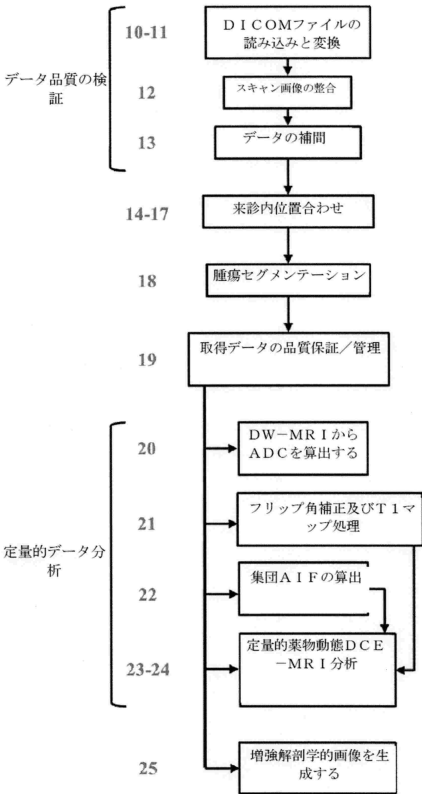
【図 3】



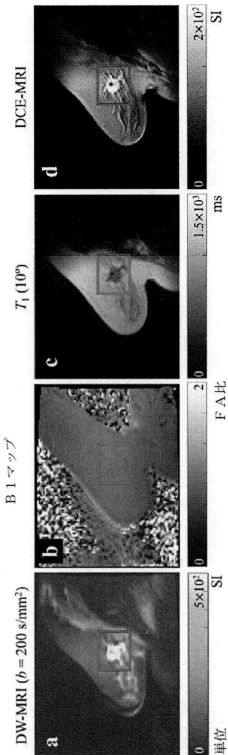
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

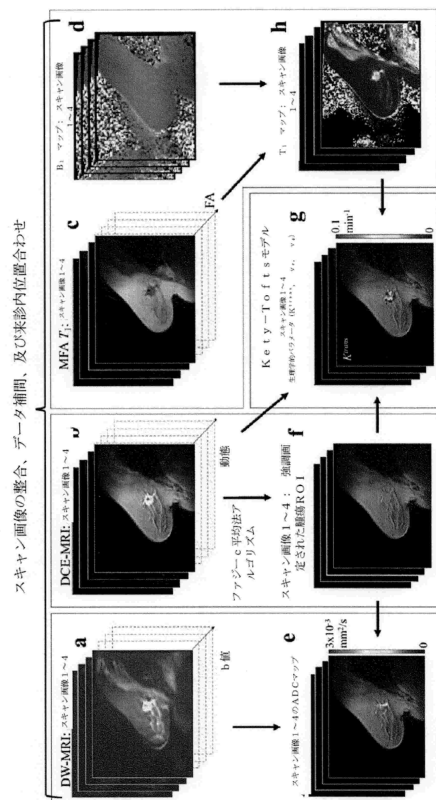
20

30

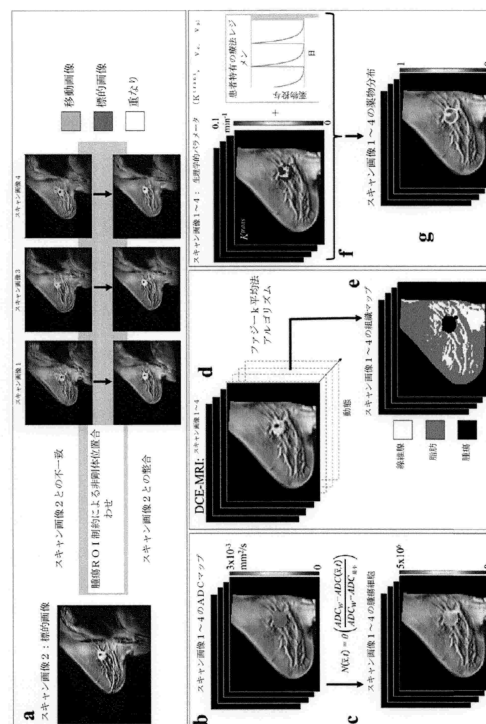
40

50

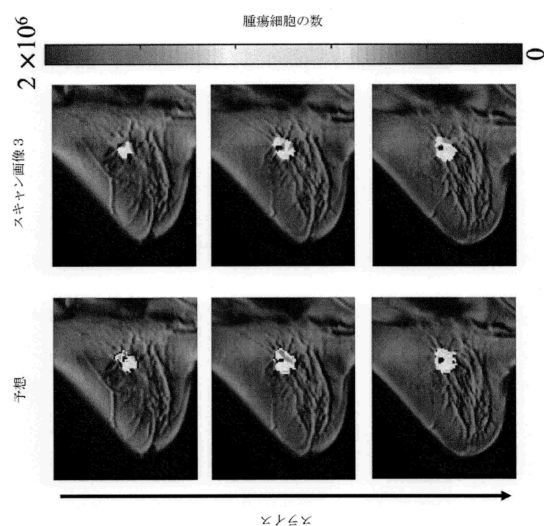
【圖 7】



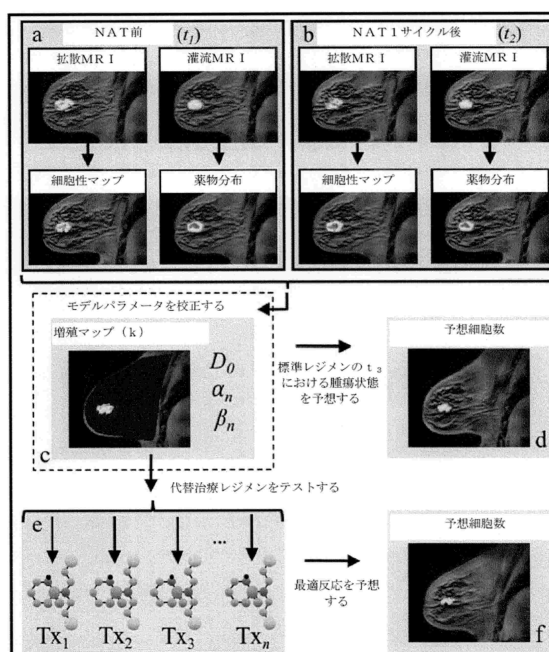
【図 8】



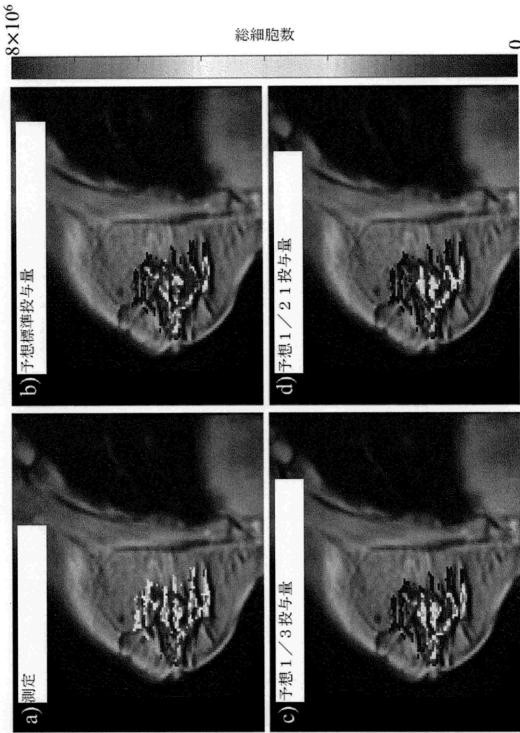
【圖 9】



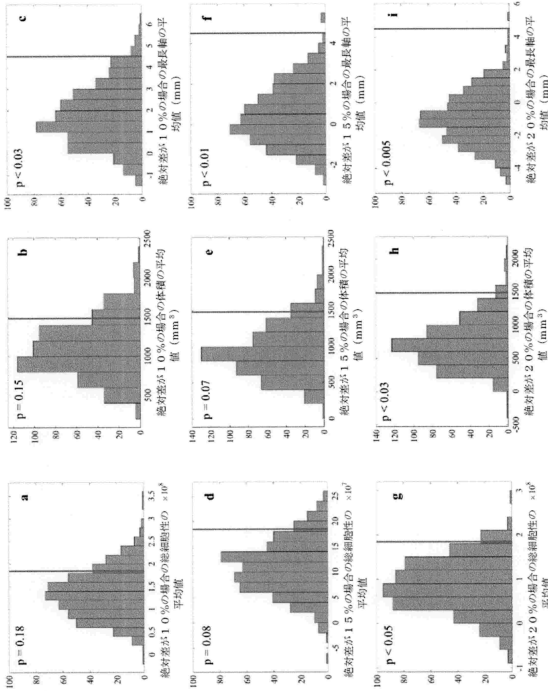
【図 10】



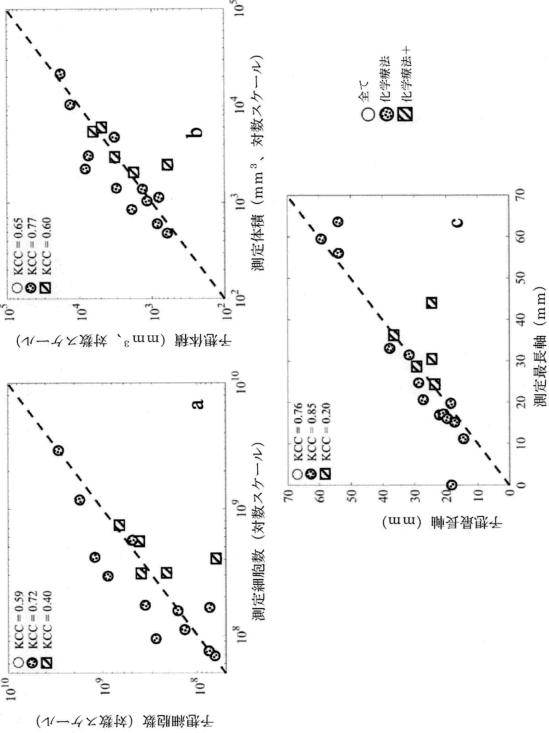
【図 1 1】



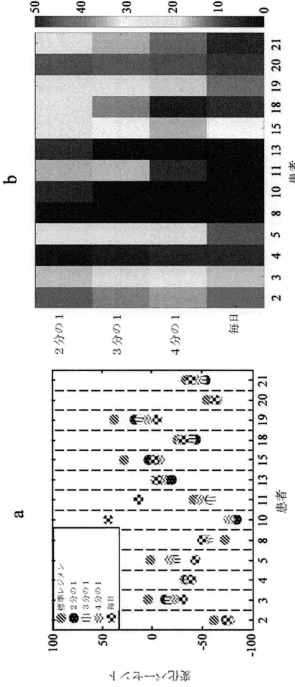
【図 1 2】



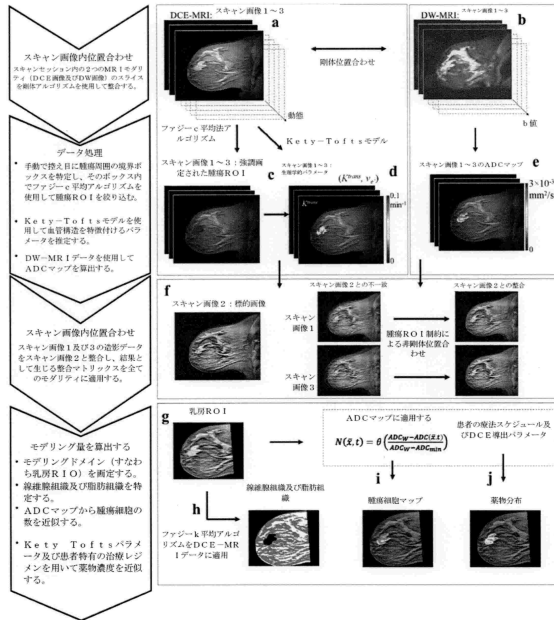
【図 1 3】



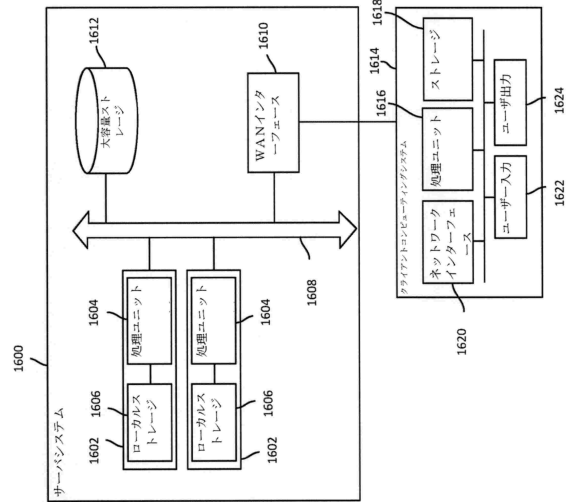
【図 1 4】



【図 15】



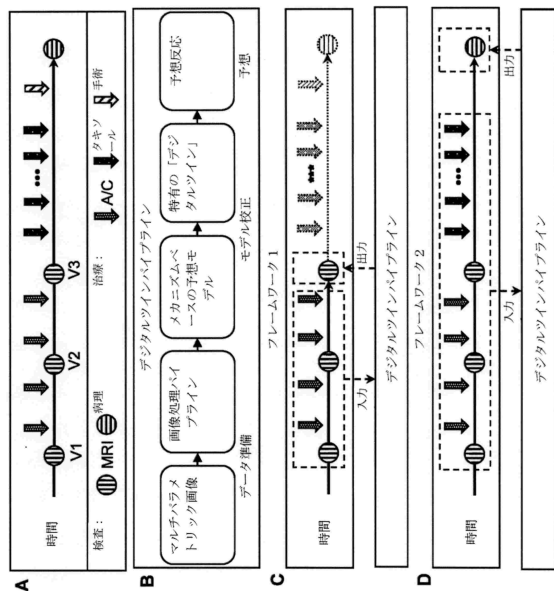
【図 16】



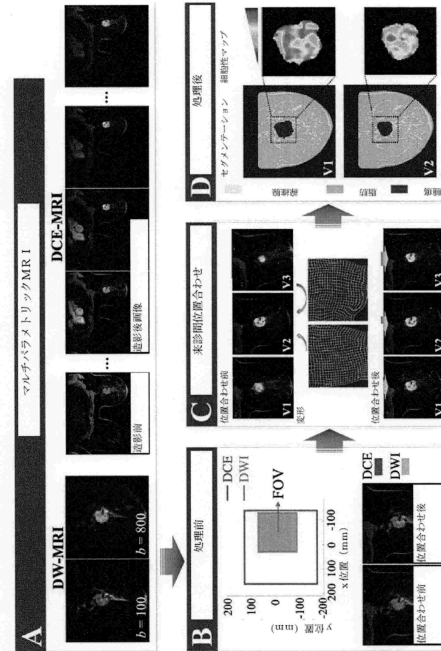
10

20

【図 17】



【図 18】

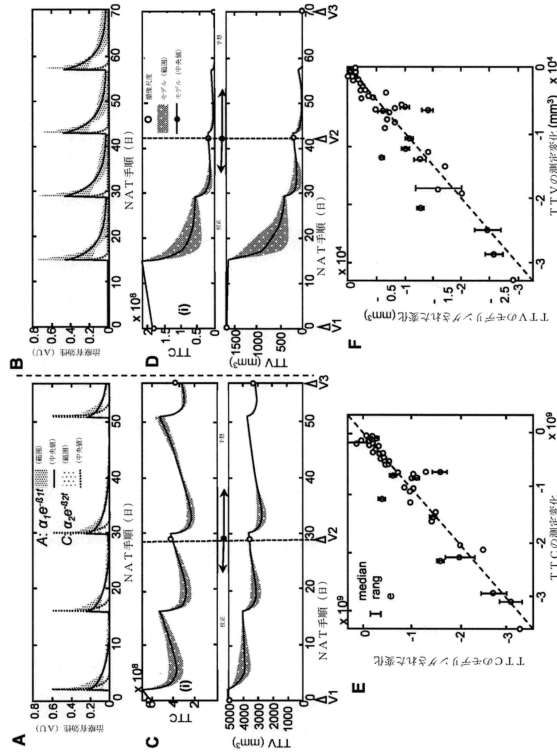


30

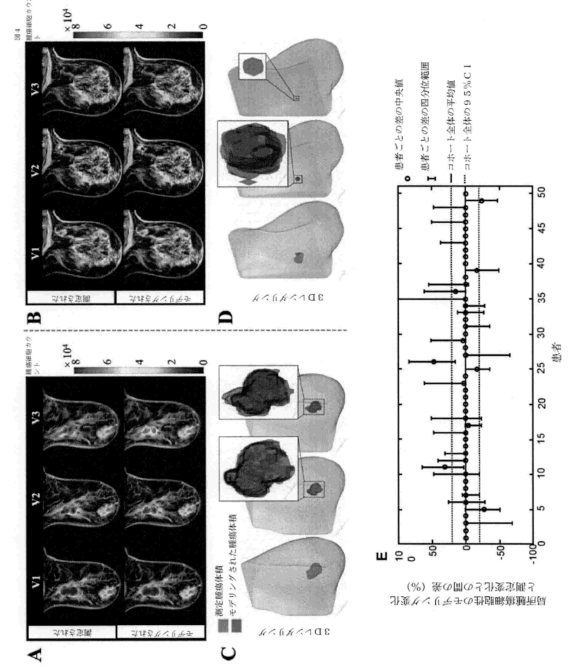
40

50

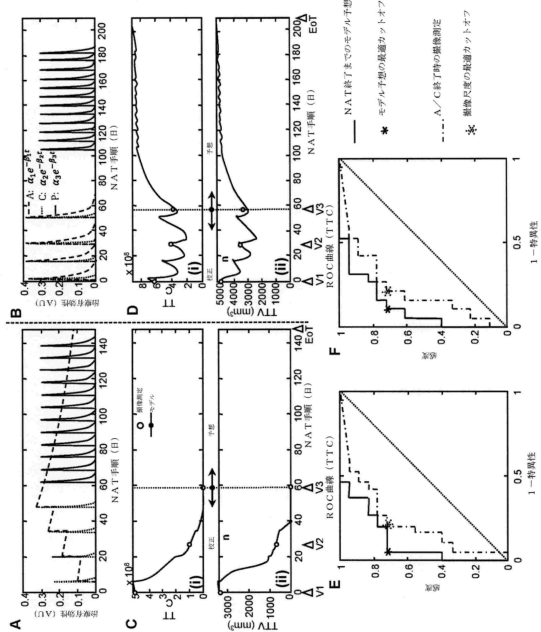
【図 19】



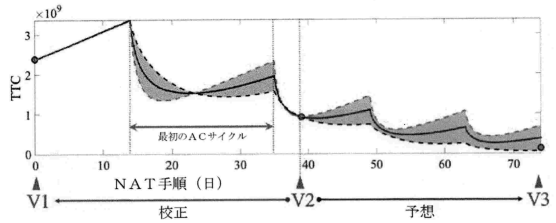
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

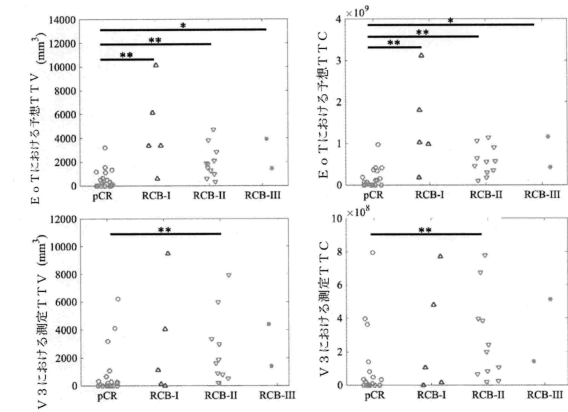
20

30

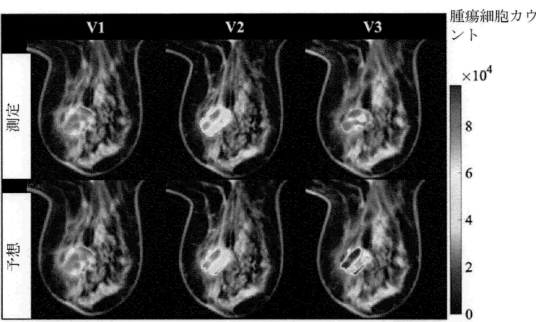
40

50

【図 2 3】

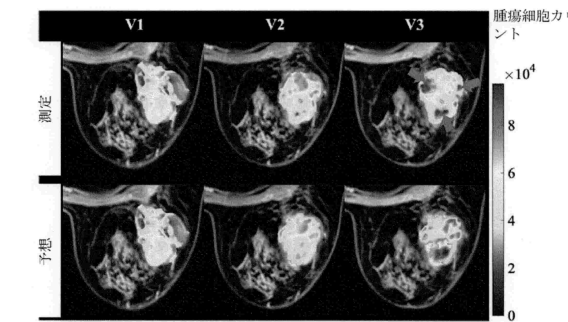


【図 2 4】

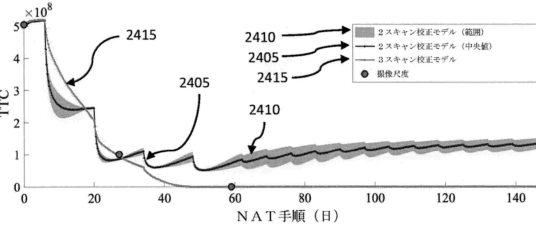


10

【図 2 5】



【図 2 6】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/44285

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - INV. A61B 5/055; G06T 7/33; G06T 7/35; G16H 30/20; G16H 50/30 (2022.01) ADD. G06F 17/18 (2022.01) CPC - INV. A61B 5/055; G06T 7/0014; G06T 7/337; G06T 7/35; G06T 7/97; G16H 30/20; G16H 50/30 ADD. G06F 17/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2020/0113476 A1 (JIANG) 16 April 2020; abstract; FIG. 16; paragraphs [0007],[0046],[0061],[0063-0064],[0069],[0079],[0110-0112],[0115-0116],[0118],[0120],[0122],[0155-0156]	1-20
Y	US 10,791,957 B1 (DAMADIAN) 06 October 2020; column 27 lines 64-67, column 28 lines 1-7	1-20
Y	WO 2021/067853 A1 (THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 08 April 2021; paragraph [0079]	5,17
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 December 2022 (19.12.2022)		Date of mailing of the international search report JAN 20 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,
LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. BLUETOOTH

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 1 2 オースティン ウェスト ディーン キートン ストリート
1 0 7 ストップ シー 0 8 0 0 ザ ユニバーシティ オブ テキサス アット オースティン デパー
トメント オブ バイオメディカル エンジニアリング

(72)発明者 ジャレット アンジェラ

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 1 2 オースティン イースト トゥエンティフォース ストリ
ート 2 0 1 ピーオービー 4. 1 0 2 1 ユニバーシティ ステーション (シー 0 2 0 0)

(72)発明者 ホームス デビット アンドリュー 2世

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 1 2 オースティン イースト トゥエンティフォース ストリ
ート 2 0 1 ピーオービー 4. 1 0 2 1 ユニバーシティ ステーション (シー 0 2 0 0)

(72)発明者 カゼロウニ アナム

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 1 2 オースティン ウェスト ディーン キートン ストリート
1 0 7 ストップ シー 0 8 0 0

(72)発明者 ウー チャンユエ

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 1 2 オースティン イースト トゥエンティフォース ストリ
ート 2 0 1 ピーオービー 4. 1 0 2 1 ユニバーシティ ステーション (シー 0 2 0 0)

(72)発明者 バーンズ ステファニー

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 1 2 オースティン イースト トゥエンティフォース ストリ
ート 2 0 1 ピーオービー 4. 1 0 2 1 ユニバーシティ ステーション (シー 0 2 0 0)

F ターム (参考) 4C096 AA03 AA11 AA17 AC04 AD14 BB10 DC20 DC28 DC33