(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-525808
(P2024-525808A)
(43)公表日　令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
Ｇ１６Ｈ　50/30　(2018.01)	Ｇ１６Ｈ　50/30	５Ｌ０９９

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全95頁）

(21)出願番号	特願2024-502086(P2024-502086)
(86)(22)出願日	令和4年7月13日(2022.7.13)
(85)翻訳文提出日	令和6年3月11日(2024.3.11)
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/056474
(87)国際公開番号	WO2023/285993
(87)国際公開日	令和5年1月19日(2023.1.19)
(31)優先権主張番号	63/222,712
(32)優先日	令和3年7月16日(2021.7.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31)優先権主張番号	63/328,590
(32)優先日	令和4年4月7日(2022.4.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
	最終頁に続く

(71)出願人	522285451 ジョンソン・アンド・ジョンソン・エンタープライズ・イノベーション・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、０８９３３　ニュージャージー州、ニュー・ブランズウィック、ワン・ジョンソン・アンド・ジョンソン・プラザ
(74)代理人	100088605 弁理士　加藤　公延
(74)代理人	100130384 弁理士　大島　孝文
(72)発明者	ワシュコ・ジュニア・ジョージ・アール アメリカ合衆国、０８９３３　ニュージャージー州、ニュー・ブランズウィック
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】　将来の肺がんのリスクを予測するためのシステム及び方法

(57)【要約】
リスク予測モデルは、１人又は２人以上の対象の肺がんのリスク（例えば、肺がんの現在のリスク又は将来のリスク）を予測するために、コンピュータ断層撮影スキャンなどの画像を分析するために訓練及びデプロイされる。個々のリスク予測モデルは、各リスク予測モデルが異なる時間範囲にわたる肺がんのリスクを予測することができるように、縦方向結節特異的特徴及び縦方向非結節特異的特徴を含む結節特異的特徴及び非結節特異的特徴に関して訓練される。そのようなリスク予測モデルは、臨床試験のエンリッチメントを可能にすることによって、肺がんの予防療法を開発するのに有用である。

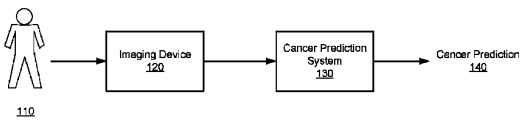


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測するための方法であって、
前記対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得することと、
取得された前記１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された前記特徴が、少なくとも非結節特異的特徴を含み、前記非結節特異的特徴が、肺実質特徴、体組成特徴、縦方向肺実質特徴、又は縦方向体組成特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、抽出することと、
１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された前記１つ又は２つ以上の画像から抽出された前記特徴を分析することによって、前記対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を含む、方法。
【請求項２】
前記非結節特徴が、前記縦方向肺実質特徴及び前記縦方向体組成特徴を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記非結節特徴が、前記肺実質特徴、前記体組成特徴、前記縦方向肺実質特徴、及び前記縦方向体組成特徴の各々を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記縦方向肺実質特徴が、前記肺実質のデンシトメトリー測定値の変化又は前記肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記肺実質の前記デンシトメトリー測定値が、肺の低減衰領域の割合、肺の高減衰領域の割合、及び下部肺ゾーンと比較した上部肺ゾーンにおける低減衰領域又は高減衰領域の比のうちの１つ又は２つ以上を含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記肺実質の前記局所ヒストグラム測定値が、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、すりガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ライン、他の肺気腫、又は嚢胞のいずれかによって占有される肺の１つ又は２つ以上の割合を含む、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
前記縦方向体組成特徴が、胸筋断面積の変化、胸筋除脂肪断面積の変化、又は皮下脂肪断面積の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクが、既存の又は高頻度に見られるがんのリスクを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクが、がんが発生する将来のリスクを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
抽出された前記特徴が、結節特異的特徴を更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記結節特異的特徴が、縦方向結節特異的特徴を含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記縦方向結節特異的特徴が、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
ラジオミクス特徴が、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレ

ーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、
前記非結節特異的特徴を分析するように構成された第１のサブモデルと、
前記結節特異的特徴を分析するように構成された第２のサブモデルと、を含むリスク予測モデルを適用することを含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１５】
前記リスク予測モデルが、前記第１のサブモデル及び前記第２のサブモデルの予測された出力を分析して、前記対象の肺がんのリスクを予測するように構成された第３のサブモデルを更に含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上、３つ又は４つ以上、或いは４つ又は５つ以上が、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上、３つ又は４つ以上、或いは４つ又は５つ以上が、肺実質特徴又は体組成特徴である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１８】
前記１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つが、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂのうちのいずれかに分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんの前記リスクを予測するように訓練されたものである、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
前記１つ又は２つ以上の画像が、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像又はＸ線画像である、請求項１に記載の方法。
【請求項２０】
前記１つ又は２つ以上の画像が、第１の時点で前記対象から捕捉された少なくとも第１の画像と、第２の時点で前記対象から捕捉された少なくとも第２の画像と、を含む、請求項１に記載の方法。
【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７月１６日に出願された米国特許仮出願第６３／２２２，７１２号及び２０２２年４月７日に出願された米国特許仮出願第６３／３２８，５９０号の利益及び優先権を主張するものであり、これらの米国特許仮出願の各々の開示全体は、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
肺がんは、最も一般的には肺結節の発生から始まる。結節はがん性であり得るか、又はその後悪性形質転換を起こす組織の良性過剰成長であり得る。過去１０年にわたって、医学界による広範な研究は、特定の患者集団において、胸のコンピュータ断層撮影（胸のＣＴ）を使用する年間肺がんスクリーニングが、肺結節のより早期の識別をもたらし、肺がんに関連する死亡率を減少させることを示している。放射線医学界は、高リスク肺結節を識別する臨床スコアリングシステムの作成において大きな進歩を遂げたが、肺がんの真の予防は、この疾患のリスクが最も高い患者を識別できないことによって制限されてきた。

【０００３】
例えば、放射線科医によって現在利用されている肺ＣＴスクリーニング、報告データシステム（Reporting and Data System、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ）スコアリングシステムは、結節のサイズ、結節の成長率、及び結節の外観に基づく。一般に、結節が大きいほど、結節の成長がより急速である、又はその外観がより不規則であるほど、結節ががんになる可能性が高くなる。このシステムは、肺生検又は手術などの即時介入の恩恵を受け得る患者を識別するのに非常に適している。しかしながら、それは将来の悪性腫瘍の長期リスクを判定しない。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
したがって、将来肺がんが発生するリスクが最も高い患者を識別するための追加のツールが必要である。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本明細書に開示される実施形態は、肺がんのリスク（例えば、がんの既存の若しくは高頻度に見られるリスク又はがんが発生する将来のリスク）を予測するために画像（例えば、ＣＴスキャン）を分析するためのリスク予測モデルを実装することを含む。リスク予測モデルは、結節特異的特徴及び非結節特異的特徴などの、画像から抽出された特徴を分析する。様々な実施形態では、リスク予測モデルに非結節特異的特徴を含むことは、リスク予測モデルが、肺結節をまだ有していない対象についてのがん予測の将来のリスクを生成することを可能にする利点を有する。一例として、例が肺実質特徴及び／又は体組成特徴を含む結節特異的特徴及び／又は非結節特異的特徴を分析することによって、リスク予測モデルは、肺結節の発生前の肺がんの早期検出のために実装することができる。別の例として、例が肺実質特徴及び／又は体組成特徴を含む結節特異的特徴及び／又は非結節特異的特徴を分析することによって、リスク予測モデルは、結節を区別する（例えば、良性結節対悪性結節又は健康な結節対がん性結節）ために実装することができる。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、縦方向結節特異的特徴及び縦方向非結節特異的特徴などの、画像から抽出された縦方向特徴を分析する。縦方向特徴は、異なる時点から捕捉された２つ又は３つ以上の画像から導出され、したがって、異なる時点にわたる特徴の変化を指す。したがって、リスク予測モデルは、がんの発生の早期検出のために、ある期間にわたって患者を監視するために実装され得る。
【０００６】
本明細書に開示されるのは、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測するための方法であって、対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得することと、取得された１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された特徴が、少なくとも非結節特異的特徴を含み、非結節特異的特徴が、肺実質特徴、体組成特徴、縦方向肺実質特徴、又は縦方向体組成特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、抽出することと、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された１つ又は２つ以上の画像から抽出された特徴を分析することによって、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を含む、方法である。様々な実施形態では、非結節特徴は、縦方向肺実質特徴と、縦方向体組成特徴と、を含む。
【０００７】
様々な実施形態では、非結節特徴は、肺実質特徴、体組成特徴、縦方向肺実質特徴、及び縦方向体組成特徴の各々を含む。様々な実施形態では、肺実質特徴は、肺実質のデンシトメトリー測定値又は肺実質の局所ヒストグラム測定値のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、縦方向肺実質特徴は、肺実質のデンシトメトリー測定値の変化又は肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、肺実質のデンシトメトリー測定値は、肺の低減衰領域の割合、肺の高減衰領域の割合、及び下部肺ゾーンと比較した上部肺ゾーンにおける低減衰領域又は高減衰領域の

比のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態において、肺実質の局所ヒストグラム測定値は、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、地上ガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ライン、他の肺気腫、又は嚢胞のいずれかによって占有される肺の１つ又は２つ以上の割合を含む。様々な実施形態では、体組成特徴は、胸筋断面積、胸筋除脂肪断面積、又は皮下脂肪断面積のうちの１つ又は２つ以上を含む。

【０００８】

様々な実施形態では、縦方向体組成特徴は、胸筋断面積の変化、胸筋除脂肪断面の変化積、又は皮下脂肪断面積の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、肺がんの１つ又は２つ以上のリスクは、既存又は高頻度に見られるがんのリスクを含む。様々な実施形態では、肺がんの１つ又は２つ以上のリスクは、がんが発生する将来のリスクを含む。様々な実施形態では、抽出された特徴は、結節特異的特徴を更に含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、縦方向結節特異的特徴を含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、又はラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、縦方向結節特異的特徴は、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、ラジオミクス特徴は、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む。

【０００９】

様々な実施形態では、結節特異的特徴は、放射線技師レポートから抽出される。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、画像分析アルゴリズムを実装することによって計算的に抽出される。様々な実施形態では、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することは、非結節特異的特徴を分析するように構成された第１のサブモデルと、結節特異的特徴を分析するように構成された第２のサブモデルと、を含むリスク予測モデルを適用することを含む。

【００１０】

様々な実施形態では、リスク予測モデルは、第１のサブモデル及び第２のサブモデルの予測された出力を分析して、対象の肺がんのリスクを予測するように構成された第３のサブモデルを更に含む。様々な実施形態において、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することは、５年リスク予測モデルを適用して、対象に５年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む。様々な実施形態において、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することは、３年リスク予測モデルを適用して、対象に３年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上は、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの３つ又は４つ以上は、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの４つ又は５つ以上は、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上は、肺実質特徴又は体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの３つ又は４つ以上は、肺実質特徴又は体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの４つ又は５つ以上は、肺実質特徴又は体組成特徴である。

【００１１】

様々な実施形態では、３年リスク予測モデルは、少なくとも０．７０の曲線下面積（ａｒｅａ ｕｎｄｅｒ ｔｈｅ ｃｕｒｖｅ、ＡＵＣ）値を示す。様々な実施形態では、３年リスク予測モデ

ルは、少なくとも５．０のオッズ比を示す。様々な実施形態において、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することは、１年リスク予測モデルを適用して、対象に１年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む。様々な実施形態では、対象が候補であると判定することは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂのうちの１つにおいて対象の分類を取得することを含む。

【００１２】

様々な実施形態では、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することは、結節特異的特徴及び非結節特異的特徴を一緒に分析するように構成されているリスク予測モデルを適用することを含む。様々な実施形態において、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することは、複数のリスク予測モデルを適用して、対象にＮ個の異なる期間内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む。様々な実施形態では、Ｎ個の異なる期間のうちの少なくとも１個は、０ヶ月、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、１．５年、２年、２．５年、３年、３．５年、４年、４．５年、５年、５．５年、６年、６．５年、７年、７．５年、８年、８．５年、９年、９．５年、１０年、１０．５年、１１年、１１．５年、１２年、１２．５年、１３年、１３．５年、１４年、１４．５年、１５年、１５．５年、１６年、１６．５年、１７年、１７．５年、１８年、１８．５年、１９年、１９．５年、又は２０年のうちのいずれか１つである。様々な実施形態では、Ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の異なる期間である。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂモデルのうちのいずれかに分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんのリスクを予測するように訓練されている。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３に分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんのリスクを予測するように訓練されている。様々な実施形態では、訓練コホート内の訓練個体の大部分は、以前にＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１に分類されている。

【００１３】

様々な実施形態では、１つ又は２つ以上の画像は、コンピュータ断層撮影（computed tomography、ＣＴ）画像又はＸ線画像である。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上の画像は、胸部ＣＴ画像又は胸のＸ線画像である。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上の画像は、少なくとも第１の時点において対象から捕捉された第１の画像と、少なくとも第２の時点において対象から捕捉された第２の画像と、を含む。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、国立肺スクリーニング試験（National Lung Screening Trial、ＮＬＳＴ）の訓練画像を使用して訓練される。

【００１４】

様々な実施形態では、本明細書に開示される方法は、対象について肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測する前に、対象に対応する結節特異的特徴を取得することと、結節特異的特徴に基づいて、対象がリスク予測のための候補であると判定することと、を更に含む。様々な実施形態では、対象が候補であると判定することは、対象が肺がんを有しないか、又は対象に肺がんが発生するリスクが低いと判定することを含む。様々な実施形態では、対象に肺がんが発生するリスクが低いと判定することは、結節特異的特徴に基づいて対象が結節を有しないと判定することを含む。様々な実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん又は小細胞肺がんのいずれかである。様々な実施形態において、肺がんは腺がん又は扁平上皮がんのいずれかである。

【００１５】

様々な実施形態では、本明細書に開示される方法は、肺がんの予測されたリスクに基づいて、対象に対する臨床的対応を選択することを更に含む。様々な実施形態では、対象に

対する臨床的対応を選択することは、対象を治療するための介入を選択することを含む。様々な実施形態では、介入を選択することは、対象への投与のための治療薬を選択することを含む。様々な実施形態では、選択された治療薬は、肺がんの発生を遅延させるか又は予防するために対象に予防的に投与される。様々な実施形態では、臨床的対応は、対象の行動を修正するために対象に助言を提供することを含む。様々な実施形態では、臨床的対応は、対象のフォローアップの頻度を増加させることを含む。様々な実施形態では、臨床的対応は、肺がんの予測されたリスクを確認するために追加のリスク予測試験を実行するか又は実行するようにスケジューリングすることを含む。様々な実施形態では、訓練されたリスク予測モデルのうちの１つ又は２つ以上は、ランダムフォレストモデル又は勾配ブーストモデルのうちの１つである。

【００１６】

追加的に本明細書に開示されるのは、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測するための非一時的なコンピュータ可読媒体であって、非一時的なコンピュータ可読媒体は、命令を含み、当該命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得させることと、取得された１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された特徴が、少なくとも非結節特異的特徴を含み、非結節特異的特徴が、肺実質特徴、体組成特徴、縦方向肺実質特徴、又は縦方向体組成特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、抽出することと、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された１つ又は２つ以上の画像から抽出された特徴を分析することによって、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を行わせる、非一時的なコンピュータ可読媒体である。

【００１７】

様々な実施形態では、非結節特徴は、縦方向肺実質特徴と、縦方向体組成特徴と、を含む。様々な実施形態では、非結節特徴は、肺実質特徴、体組成特徴、縦方向肺実質特徴、及び縦方向体組成特徴の各々を含む。様々な実施形態では、肺実質特徴は、肺実質のデンシトメトリー測定値又は肺実質の局所ヒストグラム測定値のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、縦方向肺実質特徴は、肺実質のデンシトメトリー測定値の変化又は肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、肺実質のデンシトメトリー測定値は、肺の低減衰領域の割合、肺の高減衰領域の割合、及び下部肺ゾーンと比較した上部肺ゾーンにおける低減衰領域又は高減衰領域の比のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態において、肺実質の局所ヒストグラム測定値は、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、地上ガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ライン、他の肺気腫、又は嚢胞のいずれかによって占有される肺の１つ又は２つ以上の割合を含む。様々な実施形態では、体組成特徴は、胸筋断面積、胸筋除脂肪断面積、又は皮下脂肪断面積のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、縦方向体組成特徴は、胸筋断面積の変化、胸筋除脂肪断面の変化積、又は皮下脂肪断面積の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む。

【００１８】

様々な実施形態では、肺がんの１つ又は２つ以上のリスクは、既存又は高頻度に見られるがんのリスクを含む。様々な実施形態では、肺がんの１つ又は２つ以上のリスクは、がんが発生する将来のリスクを含む。様々な実施形態では、抽出された特徴は、結節特異的特徴を更に含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、縦方向結節特異的特徴を含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、又はラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、縦方向結節特異的特徴は、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、ラジオミクス特徴は、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレ

ートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、放射線技師レポートから抽出される。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、画像分析アルゴリズムを実装することによって計算的に抽出される。

【００１９】

様々な実施形態では、プロセッサに、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、非結節特異的特徴を分析するように構成された第１のサブモデルと、結節特異的特徴を分析するように構成された第２のサブモデルと、を含むリスク予測モデルを適用させる命令を更に含む。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、第１のサブモデル及び第２のサブモデルの予測された出力を分析して、対象の肺がんのリスクを予測するように構成された第３のサブモデルを更に含む。様々な実施形態では、プロセッサに、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに５年リスク予測モデルを適用させて、対象に５年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測させる命令を含む。様々な実施形態では、プロセッサに、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに３年リスク予測モデルを適用させて、対象に３年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測させる命令を含む。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上は、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの３つ又は４つ以上は、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの４つ又は５つ以上は、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上は、肺実質特徴又は体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの３つ又は４つ以上は、肺実質特徴又は体組成特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの第１のサブモデルの上位１０の重要な特徴のうちの４つ又は５つ以上は、肺実質特徴又は体組成特徴である。

【００２０】

様々な実施形態では、３年リスク予測モデルは、少なくとも０．７０の曲線下面積（ＡＵＣ）値を示す。様々な実施形態では、３年リスク予測モデルは、少なくとも５．０のオッズ比を示す。様々な実施形態では、プロセッサに、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに１年リスク予測モデルを適用させて、対象に１年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測させる命令を含む。様々な実施形態では、プロセッサに、対象、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂのうちの１つにおいて対象の分類を取得させる命令を更に含む。様々な実施形態では、プロセッサに、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、結節特異的特徴及び非結節特異的特徴を一緒に分析するように構成されているリスク予測モデルを適用させる命令を更に含む。

【００２１】

様々な実施形態において、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することは、複数のリスク予測モデルを適用して、対象にＮ個の異なる期間内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む。様々な実施形態では、Ｎ個の異なる期間のうちの少なくとも１個は、０ヶ月、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、１．５年、２年、２．５年、３年、３．５年、４年、４．５年、５年、５．５年、６年、６．５年、７年、７．５年、８年、８．５年、９年、９．５年、１０年、１０．５年、１１年、１１．５年、１２年、１２．５年、１３年、１３．５年、１４年、１４．５年、１５年、１５．５年、１６年、１６．

５年、１７年、１７．５年、１８年、１８．５年、１９年、１９．５年、又は２０年のうちのいずれか１つである。様々な実施形態では、Ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の異なる期間である。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂモデルのうちのいずれかに分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんのリスクを予測するように訓練されている。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３に分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんのリスクを予測するように訓練されている。様々な実施形態では、訓練コホート内の訓練個体の大部分は、以前にＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１に分類されている。

【００２２】

様々な実施形態では、１つ又は２つ以上の画像は、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像又はＸ線画像である。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上の画像は、胸部ＣＴ画像又は胸のＸ線画像である。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上の画像は、少なくとも第１の時点において対象から捕捉された第１の画像と、少なくとも第２の時点において対象から捕捉された第２の画像と、を含む。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、国立肺スクリーニング試験（ＮＬＳＴ）の訓練画像を使用して訓練される。様々な実施形態では、非一時的なコンピュータ可読媒体は、命令を更に含み、当該命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測する前に、対象に対応する結節特異的特徴を取得することと、結節特異的特徴に基づいて、対象がリスク予測のための候補であると判定することと、を行わせる。様々な実施形態では、プロセッサに、対象が候補であると判定させる命令が、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、対象が肺がんを有しないか、又は対象に肺がんが発生するリスクが低いとプロセッサに判定させる命令を更に含む。様々な実施形態では、プロセッサに、対象に肺がんが発生するリスクが低いと判定させる命令が、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、結節特異的特徴に基づいて対象が結節を有しないと判定させる命令を更に含む。

【００２３】

様々な実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん又は小細胞肺がんのいずれかである。様々な実施形態において、肺がんは腺がん又は扁平上皮がんのいずれかである。様々な実施形態では、非一時的なコンピュータ可読媒体は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、肺がんの予測されたリスクに基づいて対象の臨床的対応を選択させる命令を更に含む。様々な実施形態では、プロセッサに、対象の臨床的対応を選択させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、対象を治療するための介入を選択させる命令を更に含む。様々な実施形態では、プロセッサに介入を選択させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、対象への投与のための治療薬を選択させる命令を更に含む。様々な実施形態では、選択された治療薬は、肺がんの発生を遅延させるか又は予防するために対象に予防的に投与される。

【００２４】

様々な実施形態では、臨床的対応は、対象の行動を修正するために対象に助言を提供することを含む。様々な実施形態では、臨床的対応は、対象のフォローアップの頻度を増加させることを含む。様々な実施形態では、臨床的対応は、肺がんの予測されたリスクを確認するために追加のリスク予測試験を実行するか又は実行するようにスケジューリングすることを含む。様々な実施形態では、訓練されたリスク予測モデルのうちの１つ又は２つ以上は、ランダムフォレストモデル又は勾配ブーストモデルのうちの１つである。

【００２５】

追加的に本明細書に開示されるのは、対象の肺がんの１つ又は２つ以上の将来のリスクを予測するための方法であって、単一の時点で対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画

像を取得することと、取得された１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された特徴が、少なくとも結節特異的特徴を含む、抽出することと、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された１つ又は２つ以上の画像から抽出された特徴を分析することによって、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、縦方向結節特異的特徴を含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、又はラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、縦方向結節特異的特徴は、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、ラジオミクス特徴は、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、放射線技師レポートから抽出される。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、画像分析アルゴリズムを実装することによって計算的に抽出される。様々な実施形態では、対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像は、がん性であると疑われる１つ又は２つ以上の結節を含む。様々な実施形態では、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することは、１つ又は２つ以上の結節の各々について、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、結節から抽出された特徴を分析することによって、結節をがん性又は非がん性として分類することと、がん性又は非がん性として分類された１つ又は２つ以上の結節に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定することと、を含む。様々な実施形態では、がん性又は非がん性として分類された１つ又は２つ以上の結節に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定することは、少なくとも１つの結節ががん性として分類されたことに応答して、対象が既存のがんの存在を有すると判定することを含む。様々な実施形態では、がん性又は非がん性として分類された１つ又は２つ以上の結節に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定することは、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又は少なくとも５つの結節ががん性として分類されたことに応答して、対象が既存のがんの存在を有すると判定することを含む。様々な実施形態では、がん性又は非がん性として分類された１つ又は２つ以上の結節に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定することは、０の結節ががん性として分類されたことに応答して、対象が既存のがんの不在を有すると判定することを含む。

【００２６】

追加的に本明細書に開示されるのは、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測するための非一時的なコンピュータ可読媒体であって、非一時的なコンピュータ可読媒体は、命令を含み、当該命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得させることと、取得された１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された特徴は、少なくとも結節特異的特徴を含む、抽出することと、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された１つ又は２つ以上の画像から抽出された特徴を分析することによって、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を行わせる、非一時的なコンピュータ可読媒体である。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、縦方向結節特異的特徴を含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、又はラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、縦方向結節特異的特徴は、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、ラジオミクス特徴は、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベ

ル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、放射線技師レポートから抽出される。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、画像分析アルゴリズムを実装することによって計算的に抽出される。様々な実施形態では、対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像は、がん性であると疑われる１つ又は２つ以上の結節を含む。様々な実施形態では、プロセッサに、対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、１つ又は２つ以上の結節の各々について、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、結節から抽出された特徴を分析することによって、結節をがん性又は非がん性として分類することと、がん性又は非がん性として分類された１つ又は２つ以上の結節に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定することと、を行わせる命令を更に含む。様々な実施形態では、プロセッサに、がん性又は非がん性として分類された１つ又は２つ以上の結節に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、少なくとも１つの結節ががん性として分類されたことに応答して、対象が既存のがんの存在を有すると判定させる命令を更に含む。様々な実施形態では、プロセッサに、がん性又は非がん性として分類された１つ又は２つ以上の結節に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又は少なくとも５つの結節ががん性として分類されたことに応答して、対象が既存のがんの存在を有すると判定させる命令を更に含む。様々な実施形態では、プロセッサに、がん性又は非がん性として分類された１つ又は２つ以上の結節に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定させる命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、０の結節ががん性として分類されたことに応答して、対象が既存のがんの不在を有すると判定させる命令を更に含む。

【図面の簡単な説明】

【００２７】

本発明のこれら及び他の特徴、態様及び利点は、以下の説明及び添付の図面に関してより良く理解されるであろう。可能である場合は、類似又は同様の参照番号が図において使用され得、これらの参照番号は、類似又は同様の機能性を示し得ることに留意されたい。例えば、「特徴２１５Ａ」などの参照番号の後の文字は、その文がその特定の参照番号を有する要素を具体的に指すことを示す。「特徴２１５」などの後続の文字を伴わない文中の参照番号は、その参照番号が付された図面内の要素のいずれか又は全てを指す（例えば、文中の「特徴２１５」は、図面中の参照番号「特徴２１５Ａ」及び／又は「特徴２１５Ｂ」を指す）。

【図１Ａ】一実施形態による、対象のがん予測を判定するためのシステム環境の概要を示す。

【図１Ｂ】一実施形態による、がん予測システムのブロック図を示す。

【図２Ａ】第１の実施形態による、患者のエンリッチメントなどの用途のための対象のがんのリスクを判定するための例示的なフロー図を示す。

【図２Ｂ】第２の実施形態による、患者のエンリッチメントなどの用途のための対象のがんのリスクを判定するための例示的なフロー図を示す。

【図３Ａ】第１の実施形態による、リスク予測モデルの実装形態の例示的なフロー図である。

【図３Ｂ】第２の実施形態による、リスク予測モデルの実装形態の例示的なフロー図である。

【図４Ａ】一実施形態による、患者のエンリッチメントなどの用途のための対象のがんのリスク（例えば、がんの将来のリスク）を判定するための例示的なフロープロセスである。

【図４Ｂ】第２の実施形態による、対象のがんのリスク（例えば、既存の又は高頻度に見

られるがんのリスク）を判定するための例示的なフロープロセスである。
【図５】図１Ａ、図１Ｂ、図２Ａ、図２Ｂ、図３Ａ、図３Ｂ、図４Ａ、及び図４Ｂに示されるエンティティを実装するための例示的なコンピュータを示す。
【図６Ａ】例示的なラジオミクスシェルを示す。
【図６Ｂ】図３Ａに示される実施形態による、リスク予測モデルの実装形態の例示的な概要を示す。
【図７Ａ】図３Ａに示される実施形態による、様々な異なる時点（例えば、ｔ０、ｔ１、ｔ２、又はそれらの組み合わせ）の患者コホートにわたるリスク予測モデルの特性を示す。
【図７Ｂ】図３Ａに示される実施形態による、リスク予測モデルを訓練及び試験するために使用される患者人口統計を示す。
【図７Ｃ】図３Ａに示される実施形態による、リスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。
【図７Ｄ】図３Ａに示される実施形態による、リスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。
【図７Ｅ】図３Ａに示される実施形態による、リスク予測モデルの結節モデル構成要素の上位１０の結節特徴を示す。
【図７Ｆ】図３Ａに示される実施形態による、リスク予測モデルの非結節モデル構成要素の上位１０の非結節特徴を示す。
【図８】図３Ｂに示される実施形態による、リスク予測モデルの実装形態の例示的な概要を示す。
【図９Ａ】図３Ｂに示される実施形態による、様々な異なる時点（例えば、ｔ０、ｔ１、ｔ２、又はそれらの組み合わせ）の患者コホートにわたるリスク予測モデルの特性を示す。
【図９Ｂ】図３Ｂに示される実施形態による、リスク予測モデルを訓練及び試験するために使用される患者人口統計を示す。
【図９Ｃ】図３Ｂに示される実施形態による、リスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。
【図９Ｄ】図３Ｂに示される実施形態による、リスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。
【図９Ｅ】図３Ｂに示される実施形態による、リスク予測モデルの上位１０の特徴（例えば、結節及び非結節特徴）を示す。
【図１０Ａ】図３Ａに示される実施形態による、ｔ１時点でのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用してリスク予測モデルを訓練及び試験するために使用される患者人口統計を示す。
【図１０Ｂ】ｔ１時点でＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練及び試験されたリスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。
【図１０Ｃ】ｔ１時点でＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用してリスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。
【図１０Ｄ】ｔ１時点におけるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練されたリスク予測モデルの結節モデル構成要素の上位１０の結節特徴を示す。
【図１０Ｅ】ｔ１時点におけるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練されたリスク予測モデルの非結節モデル構成要素の上位１０の非結節特徴を示す。
【図１１Ａ】図３Ａに示される実施形態による、ｔ２時点でのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用してリスク予測モデルを訓練及び試験するために使用される患者人口統計を示す。
【図１１Ｂ】ｔ２時点でＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練及び試験されたリスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。
【図１１Ｃ】ｔ２時点でＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用してリスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。

【図１１Ｄ】ｔ２時点におけるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練されたリスク予測モデルの結節モデル構成要素の上位１０の結節特徴を示す。
【図１１Ｅ】ｔ２時点におけるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練されたリスク予測モデルの非結節モデル構成要素の上位１０の非結節特徴を示す。
【図１２Ａ】図３Ａに示される実施形態による、ｔ０時点でのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して単一の時点のリスク予測モデルを訓練及び試験するために使用される患者人口統計を示す。
【図１２Ｂ】ｔ０時点でＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練及び試験された単一の時点のリスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。
【図１２Ｃ】ｔ０時点でＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して単一の時点のリスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。
【図１２Ｄ】ｔ０時点におけるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練された単一の時点のリスク予測モデルの結節モデル構成要素の上位１０の結節特徴を示す。
【図１２Ｅ】ｔ０時点におけるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３患者を使用して訓練された単一の時点のリスク予測モデルの非結節モデル構成要素の上位１０の非結節特徴を示す。
【図１３Ａ】高頻度に見られる又は既存のがんを予測するためにＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｂ患者を使用して訓練及び試験されたリスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。
【図１３Ｂ】高頻度に見られるがん又は既存のがんを予測するためにＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ２～４Ｂ患者を使用してリスク予測モデルを訓練及び試験するために使用される患者人口統計を示す。
【図１３Ｃ】高頻度に見られるがん又は既存のがんを予測するためにＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ２～４Ｂ患者を使用するリスク予測モデルの得られた予測を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２８】
Ｉ．定義
特許請求の範囲及び明細書で使用される用語は、特に明記しない限り、以下に記載されるように定義される。
【００２９】
「対象」又は「患者」という用語は、互換的に使用され、インビボ、エクスビボ、又はインビトロ、男性又は女性にかかわらず、細胞、組織、又は生物、ヒト、又は非ヒトを包含する。
【００３０】
「哺乳動物」という用語は、ヒト及び非ヒトの両方を包含し、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、マウス、ウシ、ウマ、及びブタを含むが、これらに限定されない。
【００３１】
「試料」又は「試験試料」という用語は、静脈穿刺、排泄、射精、マッサージ、生検、針吸引剤、洗浄試料、掻き取り、外科的切開、又はその他の手段、あるいは当該技術分野で既知の他の手段を含む手段によって、対象から採取された、血液試料などの細胞又は体液のアリコートの単一の細胞又は複数の細胞又は断片を含むことができる。身体流体のアリコートの例としては、羊水、房水、胆汁、リンパ、母乳、間質液、血液、血漿、耳垢（イヤワックス）、カウパ腺液（尿道球腺液）、乳糜、糜粥、スキーン腺液（female ejaculate）、経血、粘液、唾液、尿、嘔吐物、涙、膣液、汗、血清、精液、皮脂、膿、胸水、脳脊髄液、滑液、細胞内流体、及び硝子体液が挙げられる。様々な実施形態では、試料は、肺腫瘍又は肺結節などの組織の生検であることができる。
【００３２】
「１つ又は２つ以上の画像を取得する」という用語は、対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得するか、又は対象から得られた試料から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得することを包含する。１つ又は２つ以上の画像を取得することは、対象から

又は対象から得た試料から１つ又は２つ以上の画像を捕捉するステップを行うことを包含することができる。このフレーズはまた、例えば、対象から１つ又は２つ以上の画像を捕捉するステップを実行した第三者から、又は対象から得た試料から、１つ又は２つ以上の画像を受信することを包含することができる。１つ又は２つ以上の画像は、記憶装置に記憶されることを含む様々な既知の方式を介して、当業者によって取得され得る。様々な実施形態では、「１つ又は２つ以上の画像を取得すること」は、単一の時点（例えば、単一の患者訪問）で対象から各々捕捉される１つ又は２つ以上の画像を取得することを指す。様々な実施形態では、「１つ又は２つ以上の画像を取得すること」は、異なる時点（例えば、異なる患者訪問にわたる）で対象から捕捉される１つ又は２つ以上の画像を取得することを指す。

【００３３】

「訓練画像」という用語は、リスク予測モデル、例えば、本明細書に記載のモデルなどの肺がんリスク予測モデルを訓練するために使用される個体から捕捉された画像（例えば、ＣＴ画像又はＸ線画像）を指す。様々な実施形態では、訓練画像は、患者の日常的な臨床ケアから（例えば、日常的にスクリーニングされた患者から）構築されたコホートからのコンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像である。様々な実施形態では、訓練画像は、研究調査（例えば、連邦政府／業界スポンサー研究調査）から構築されたコホートからのコンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像である。様々な実施形態では、訓練画像は、国立肺がんスクリーニング試験（ＮＬＳＴ）コホートからのコンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像である。様々な実施形態では、訓練画像は、カスタムデータセットに含まれるコンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像である。例えば、訓練画像は、訓練個体から捕捉することができる。「訓練個体」という用語は、リスク予測モデルを訓練する際に使用するために訓練画像が捕捉又は別様に取得される個体を指す。

【００３４】

「結節特異的特徴」又は「結節特異的特徴」という用語は、肺結節、肺結節のエッジ、及び境界／結節周辺領域の特徴を指し、その例には、結節特異的減衰、結節マージン記述（例えば、肺結節を取り囲む組織実質内の最大５ｍｍ、最大１０ｍｍ、最大１５ｍｍ、又は最大２０ｍｍ）、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ（例えば、平滑、棘状など）、結節直径、及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアが含まれる。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、画像から計算的に抽出される（例えば、画像分析アルゴリズムを実装することによって）。例えば、結節特異的特徴は、ＰｙＲａｄｉｏｍｉｃｓなどの画像処理アルゴリズムを使用して抽出されるレディオミクス特徴量であることができる。例示的なレディオミクス特徴量は、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存行列を含むことができる。様々な実施形態では、ラジオミクス特徴は、ウェーブレットフィルタ又はガウスフィルタなどのフィルタを適用することによって変換された画像から抽出される。したがって、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存行列のいずれかを、ウェーブレット変換画像又はガウス変換画像から抽出することができる。「結節特異的特徴」という用語は更に、肺結節の前述の特徴のうちのいずれかの縦方向特徴を指す。例えば、肺結節の縦方向特徴は、２つ又は３つ以上の時点の間の肺結節の特徴の変化であり得る。例えば、第１の時点ｔ０及び第２の時点ｔ１が与えられると、肺結節の縦方向特徴は、時点ｔ０と時点ｔ１との間の肺結節の特徴の変化であり得る。特定の実施形態では、肺結節の縦方向特徴は、結節固有減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化（例えば、平滑、棘状など）、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、及びラジオミクス特徴の変化を含む。そのような縦方向結節特異的特徴は、経時的な結節の変化（例えば、非線形変化）に関する洞察を提供することができる。様々な実施形態において、第１の時点（例えば、ｔ０）と第２の時点（例えば、ｔ１）との間の時間は、少なくとも１ヶ月、少な

くとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１３ヶ月、少なくとも１４ヶ月、少なくとも１５ヶ月、少なくとも１６ヶ月、少なくとも１７ヶ月、少なくとも１８ヶ月、少なくとも２４ヶ月、少なくとも３０ヶ月、少なくとも３６ヶ月、少なくとも４２ヶ月、少なくとも４８ヶ月、少なくとも５４ヶ月、少なくとも６０ヶ月、少なくとも６６ヶ月、少なくとも７２ヶ月、少なくとも７８ヶ月、少なくとも８４ヶ月、少なくとも９０ヶ月、少なくとも９６ヶ月、少なくとも１０２ヶ月、少なくとも１０８ヶ月、少なくとも１１４ヶ月、又は少なくとも１２０ヶ月であり得る。様々な実施形態において、第１の時点（例えば、ｔ０）と第２の時点（例えば、ｔ１）との間の時間は、１ヶ月～１２ヶ月、２ヶ月～１０ヶ月、３ヶ月～８ヶ月、又は４ヶ月～６ヶ月であり得る。様々な実施形態において、第１の時点（例えば、ｔ０）と第２の時点（例えば、ｔ１）との間の時間は、１２ヶ月～１２０ヶ月、２０ヶ月～１００ヶ月、３０ヶ月～８０ヶ月、又は４０ヶ月～６０ヶ月であり得る。

【００３５】

様々な実施形態では、第１の時点及び第２の時点を超えて追加の時点（例えば、ｔ３、ｔ４など）が存在してもよく、その間に、結節特異的特徴が対象から判定される。したがって、肺結節の縦方向特徴は、任意の２つの時点（例えば、第１の時点及び第３の時点、第２の時点及び第３の時点など）から判定することができる。様々な実施形態において、任意の２つの時点の間の時間は異なる。例えば、第１の時点と第２の時点との間の時間は、第２の時点と追加の時点との間の時間とは異なり得る。そのようなシナリオは、例えば、対象が、がんの撮像、監視、及び／若しくは検出のために不規則に現れる場合（例えば、第１の期間に対して毎月、続いて第２の期間に対して毎年）、かつ／又は結節特異的特徴が、利用可能な時点のセット内の時点の不規則に間隔を空けたサブセットにおいて判定される場合に起こり得る。様々な実施形態において、任意の２つの時点の間の時間は同じであってもよい。例えば、第１の時点と第２の時点との間の時間は、第２の時点と追加の時点との間の時間と同じであってもよい。様々な実施形態では、任意の２つの時点の間の時間は、１週間、２週間、３週間、４週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１年、２年、３年、４年、５年、６年、７年、８年、９年、又は１０年であり得る。そのようなシナリオは、例えば、対象が一貫して若しくは定期的に（例えば、がんの撮像、監視、及び／又は検出のために、毎週、毎月、毎年など）現れる場合、かつ／又は結節特異的特徴が、利用可能な時点のセット内の定期的に間隔を空けた時点のサブセットにおいて判定される場合に起こり得る。

【００３６】

様々な実施形態では、結節特異的特徴は、対象のＣＴスキャンなどの対象の画像を分析する訓練された専門家（例えば、放射線学者）が作成したレポートから抽出される。このような結節特異的特徴は、「主観的結節特異的特徴」と呼ばれる。

【００３７】

「非結節特異的特徴」という用語は、肺実質特徴又は体組成特徴のいずれかを指す。非結節特異的特徴は、結節ではない対象からの特徴を含むことができる。非結節特異的特徴は、結節に関連していない対象からの特徴を含むことができる。肺実質機構は、例えば、（ｉ）－９５０ハウンスフィールド単位（Ｈounsfield Ｕnit、ＨＵ）よりも低い減衰を有する面積／体積として定義される低減衰領域（low attenuation area、ＬＡＡ）、及び（ｉｉ）－６００ＨＵと－２５０ＨＵとの間の減衰を有する肺の面積／体積として定義される高減衰領域（high attenuation area、ＨＡＡ）、によって占有される肺の割合、及び上部肺ゾーンにおけるＬＡＡと下部肺ゾーンにおけるＬＡＡとの比（比ＬＡＡ）を含み得る肺実質のデンシトメトリー測定値を含むことができる。肺実質特徴は、肺実質の局所ヒストグラム測定値などの肺実質の間質性変化の測定値、例えば、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、すりガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ラ

インン、他の肺気腫、及び／又は嚢胞によって占有される肺の割合を更に含むことができる。体組成特徴は、例えば、大胸筋断面積、小胸筋断面積、大胸筋除脂肪断面積、小胸筋除脂肪断面積、左又は右の大胸筋又は小胸筋の集合断面積、並びに皮下脂肪断面積を含み得る。

【００３８】

「非結節特異的特徴」という用語は、上述の肺実質特徴又は上述の体組成特徴のいずれかの縦方向特徴を更に指す。例えば、肺実質の縦方向特徴は、２つ又は３つ以上の時点間の肺実質の特徴の変化であり得る。追加的に、体組成の縦方向特徴は、２つ又は３つ以上の時点間の体組成の特徴の変化であり得る。例えば、第１の時点ｔ０及び第２の時点ｔ１が与えられると、肺実質又は体組成の縦方向特徴は、時点ｔ０と時点ｔ１との間の肺実質又は体組成の特徴の変化であり得る。特定の実施形態では肺実質の縦方向特徴は、例えば、（ｉ）－９５０ハウンスフィールド単位（ＨＵ）よりも低い減衰を有する面積／体積として定義される低減衰領域（ＬＡＡ）、及び（ｉｉ）－６００ＨＵ～－２５０ＨＵの減衰を有する肺の面積／体積として定義される高減衰領域（ＨＡＡ）によって占有される肺の割合の変化、又は上部肺ゾーンにおけるＬＡＡと下部肺ゾーンにおけるＬＡＡとの比（比ＬＡＡ）の変化を含む。肺実質の縦方向特徴は、肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化などの肺実質の間質性変化の測定値の変化、又は例えば、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、すりガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ライン、他の肺気腫、及び／若しくは嚢胞によって占有される肺の割合の変化を更に含むことができる。特定の実施形態では、体組成の縦方向特徴は、大胸筋断面積の変化、小胸筋断面積の変化、大胸筋除脂肪断面積の変化、小胸筋除脂肪断面積の変化、左又は右の大胸筋又は小胸筋の集合断面積の変化、並びに皮下脂肪断面積の変化を含む。そのような縦方向非結節特異的特徴は、経時的な肺実質及び／又は体組成の変化（例えば、非線形変化）に関する洞察を提供することができ、これは、がん疾患活動性を予測するのに有益であり得る。様々な実施形態において、第１の時点（例えば、ｔ０）と第２の時点（例えば、ｔ１）との間の時間は、少なくとも１ヶ月、少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１３ヶ月、少なくとも１４ヶ月、少なくとも１５ヶ月、少なくとも１６ヶ月、少なくとも１７ヶ月、少なくとも１８ヶ月、少なくとも２４ヶ月、少なくとも３０ヶ月、少なくとも３６ヶ月、少なくとも４２ヶ月、少なくとも４８ヶ月、少なくとも５４ヶ月、少なくとも６０ヶ月、少なくとも６６ヶ月、少なくとも７２ヶ月、少なくとも７８ヶ月、少なくとも８４ヶ月、少なくとも９０ヶ月、少なくとも９６ヶ月、少なくとも１０２ヶ月、少なくとも１０８ヶ月、少なくとも１１４ヶ月、又は少なくとも１２０ヶ月であり得る。様々な実施形態において、第１の時点（例えば、ｔ０）と第２の時点（例えば、ｔ１）との間の時間は、１ヶ月～１２ヶ月、２ヶ月～１０ヶ月、３ヶ月～８ヶ月、又は４ヶ月～６ヶ月であり得る。様々な実施形態において、第１の時点（例えば、ｔ０）と第２の時点（例えば、ｔ１）との間の時間は、１２ヶ月～１２０ヶ月、２０ヶ月～１００ヶ月、３０ヶ月～８０ヶ月、又は４０ヶ月～６０ヶ月であり得る。

【００３９】

様々な実施形態では、第１の時点及び第２の時点を超えて追加の時点（例えば、ｔ３、ｔ４など）が存在してもよく、その間に、非結節特異的特徴が対象から判定される。したがって、肺実質及び／又は体組成の縦方向特徴は、任意の２つの時点（例えば、第１の時点及び第３の時点、第２の時点及び第３の時点など）から判定することができる。様々な実施形態において、任意の２つの時点の間の時間は異なる。例えば、第１の時点と第２の時点との間の時間は、第２の時点と追加の時点との間の時間とは異なり得る。そのようなシナリオは、例えば、対象が、がんの撮像、監視、及び／若しくは検出のために不規則に現れる場合（例えば、第１の期間に対して毎月、続いて第２の期間に対して毎年）、かつ／又は非結節特異的特徴が、利用可能な時点のセット内の時点の不規則に間隔を空けたサブセットにおいて判定される場合に起こり得る。様々な実施形態において、任意の２つの

時点の間の時間は同じであってもよい。例えば、第１の時点と第２の時点との間の時間は、第２の時点と追加の時点との間の時間と同じであってもよい。様々な実施形態では、任意の２つの時点の間の時間は、１週間、２週間、３週間、４週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１年、２年、３年、４年、５年、６年、７年、８年、９年、又は１０年であり得る。そのようなシナリオは、例えば、対象が一貫して若しくは定期的に（例えば、がんの撮像、監視、及び／又は検出のために、毎週、毎月、毎年など）現れる場合、かつ／又は非結節特異的特徴が、利用可能な時点のセット内の定期的に間隔を空けた時点のサブセットにおいて判定される場合に起こり得る。

【００４０】

様々な実施形態では、「非結節特異的特徴」は、対象から捕捉された画像などの画像から計算的に抽出される。様々な実施形態では、特徴から計算的に抽出される非結節特徴を使用して、非結節特徴を含む放射線技師レポートなどのレポートを構築することができる。様々な実施形態では、「非結節特異的特徴」は、肺気腫の持続時間又は心血管疾患の持続時間を含まない。

【００４１】

「Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙ」という語句は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｙ、及び数値変数「Ｘ」及び「Ｙ」の間の任意の値に分類された個体を含むことを意味する。例えば、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３として分類される個体を示す。

【００４２】

「Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙ予測モデル」という語句は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙのいずれか１つに分類される訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練されるリスク予測モデルを指す。

【００４３】

「Ｍ年予測モデル」という語句は、「Ｍ」期間内のがんのリスクを予測するように訓練されたリスク予測モデルを指す。様々な実施形態では、「Ｍ」は、０ヶ月、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、１．５年、２年、２．５年、３年、３．５年、４年、４．５年、５年、５．５年、６年、６．５年、７年、７．５年、８年、８．５年、９年、９．５年、１０年、１０．５年、１１年、１１．５年、１２年、１２．５年、１３年、１３．５年、１４年、１４．５年、１５年、１５．５年、１６年、１６．５年、１７年、１７．５年、１８年、１８．５年、１９年、１９．５年、又は２０年のうちのいずれかである。様々な実施形態では、Ｍ年予測モデルは、既存の又は高頻度に見られるがんのリスクを予測するように訓練される（例えば、Ｍは、０ヶ月、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、又は６ヶ月のいずれかである）。様々な実施形態では、Ｍ年予測モデルは、がんが発生する将来のリスクを予測するように訓練される（例えば、Ｍは６ヶ月超である）。様々な実施形態では、「Ｍ」は、対象からの１つ又は２つ以上の画像の取得時間から測定される。したがって、１年予測モデルは、対象からの１つ又は２つ以上の画像の取得時間から１年以内のがんの将来のリスクを予測するように訓練されたリスク予測モデルを指す。

【００４４】

「既存のがん」及び「高頻度に見られるがん」という語句は、互換的に使用され、一般に、対象におけるがんの存在又は不在の検出を指す。様々な実施形態では、「既存のがん」及び「高頻度に見られるがん」という語句は、対象からの１つ又は２つ以上の画像の取得時から６ヶ月未満（例えば、６ヶ月、５ヶ月、４ヶ月、３ヶ月、２ヶ月、１ヶ月又は０ヶ月）以内に対象ががんの存在を有するという判定を指す。様々な実施形態において、「既存のがん」及び「高頻度に見られるがん」という語句は、対象が、がん性結節の検出から６ヶ月未満（例えば、６ヶ月、５ヶ月、４ヶ月、３ヶ月、２ヶ月、１ヶ月又は０ヶ月）以内にがんの存在を有するという判定を指す。本明細書に開示されるように、リスク予測モデルは、がん性結節と非がん性結節とを区別するために有益である結節特異的ラジオミ

クス特徴などのラジオミクス特徴に基づいて、対象が既存の又は高頻度に見られるがんを有する可能性が高いか否かを予測するために実装されることができる。

【００４５】

「Ｍ年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙ予測モデル」という語句は、１）Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙのいずれか１つに分類された訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され、２）「Ｍ」年以内のがんの将来のリスクを予測するように訓練された、リスク予測モデルを指す。

【００４６】

「がんの将来のリスク」という語句は、対象に所与の期間、例えば、ベースライン時点から１年又は３年以内にがんが発生するリスクを指す。様々な実施形態において、がんの将来のリスクは、対象に、ベースライン時点から所与の期間内にがんが発生する可能性を指す。様々な実施形態において、がんの将来のリスクは、対象に１年以内にがんが発生する可能性を指す。様々な実施形態において、がんの将来のリスクは、対象に３年以内にがんが発生する可能性を指す。様々な実施形態において、がんの将来のリスクは、対象に５年以内にがんが発生する可能性を指す。様々な実施形態において、がんの将来のリスクは、対象に、少なくとも６ヶ月、少なくとも１年、少なくとも２年、少なくとも３年、少なくとも４年、少なくとも５年、少なくとも６年、少なくとも７年、少なくとも８年、少なくとも９年、少なくとも１０年、少なくとも１１年、少なくとも１２年、少なくとも１３年、少なくとも１４年、少なくとも１５年、少なくとも１６年、少なくとも１７年、少なくとも１８年、少なくとも１９年、又は少なくとも２０年以内にがんが発生するか、又はがんと診断される可能性を指す。様々な実施形態では、「がんの将来のリスク」は、バイナリ値である（例えば、０又は１であり、ここで、０は、期間中にがんが発生する可能性が低く、１は、期間中にがんが発生する可能性が高いことを示す）。様々な実施形態において、「がんの将来のリスク」は、連続値である（例えば、０～１の間であり、１により近い値は、期間中にがんが発生する可能性が高いことを示す）。

【００４７】

肺がんの「治療する」、「治療」、又は「セラピー」という用語は、治療の投与によりがんの進行を遅延させるか、停止させるか、又は逆転させることを意味するものとする。いくつかの実施形態では、肺がんを治療することは、理想的にはがん自体を排除する点まで、がんの進行を逆転させることを意味する。様々な実施形態において、肺がんの「治療する」、「治療」、又は「セラピー」は、治療薬又は医薬組成物を対象に投与することを含む。追加的に、本明細書で使用される場合、肺がんの「治療する」、「治療」、又は「セラピー」は、予防目的のために治療薬又は医薬組成物を投与することを更に含む。がんの予防は、がんの発生、発達、発現、進行、又は再発、又は肺がんの症状のいくつか又は全てを予防するか、あるいは肺がんの発生の可能性を低減するための組成物又は治療薬の投与を指す。

【００４８】

本明細書で使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び、「ｔｈｅ」は、文脈が明らかにそうでないことを指示していない限り、複数の引用物を含むことに留意しなければならない。

【００４９】

ＩＩ．システム環境の概要

図１Ａは、一実施形態による、対象のがん予測を判定するためのシステム環境の概要を示す。システム環境１００は、対象１１０、撮像デバイス１２０、及び対象１１０のがん予測１４０を判定するためのがん予測システム１３０を導入するためにコンテキストを提供する。図１Ａは、がん予測１４０が生成される１人の対象１１０を示しているが、様々な実施形態において、システム環境１００は、がん予測システム１３０が２人又は３人以上の対象のためのがん予測１４０（例えば、各対象についてのがん予測）を生成するように２人又は３人以上の対象を含む。

【００５０】

様々な実施形態では、対象１１０は健康である。例えば、対象は、がんと以前に診断されていないか、又はがんを有する疑いがない。したがって、本明細書に記載のがんのリスク予測のための方法は、健康な対象におけるがんの早期検出に有益であることができる。特定の実施形態では、対象におけるがんの種類は、肺がんである。したがって、本明細書に記載の方法は、肺がんの早期検出に有益であることができる。様々な実施形態では、対象は、がんと以前に診断された。そのような実施形態では、対象は寛解していることができ、したがって、がんのリスク予測のための方法は、対象が期間内のがんの再発を経験する可能性があるかどうかを判定するのに有益であることができる。

【００５１】

様々な実施形態では、期間内にがんが発生するか又はがん再発を経験すると予測される対象には、がんの発生又は再発を遅らせるか又は予防する予防的治療などの治療を行うことができる。様々な実施形態では、期間内にがんが発生するか又はがん再発を経験すると予測される対象が、臨床試験に登録されるように選択される。

【００５２】

図１Ａを参照すると、撮像デバイス１２０は、対象１１０から画像を捕捉する。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象１１０から取得した試験試料から画像を捕捉する。様々な実施形態では、画像及び／又は試料は、第三者、例えば、医療専門家によって取得することができる。医療専門家の例としては、医師、緊急医療技術者、看護師、第一対応者、心理学者、フレボトミスト、理学療法要員、ナースプラクティショナ、外科医、歯科医、及び当業者に知られているような任意の他の明らかな医療専門家が含まれる。様々な実施形態では、画像及び／又は試料は、病院又は医療診療所で取得することができる。様々な実施形態では、画像及び／又は試料は、モバイル撮像デバイスなどの撮像デバイスを使用して捕捉することができる。

【００５３】

いくつかの実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象１１０の解剖学的位置の画像を捕捉する。対象の例示的な解剖学的位置は、肺、胸腔、腎臓、肝臓、膵臓、脳、胃、腸、股関節、膝、脚、腕、及び顔を含むことができる。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象１１０の胸腔の画像を捕捉する。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の肺の画像を捕捉する。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の胸（例えば、胸筋を含む胸壁）の画像を捕捉する。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の肺を含む胸腔の画像を捕捉する。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の胸（例えば、胸筋を含む胸壁）を含む胸腔の画像を捕捉する。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の肺及び対象の胸（例えば、胸筋を含む胸壁）の両方を含む胸腔の画像を捕捉する。

【００５４】

様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャナ、磁気共鳴撮像（magnetic resonance imaging、ＭＲＩ）スキャナ、陽電子放出断層撮影（positron emission tomography、ＰＥＴ）スキャナ、Ｘ線スキャナ、又は超音波撮像デバイスのうちの１つである。特定の実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象１１０の１つ又は２つ以上の画像を捕捉するＣＴスキャナである。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の少なくとも肺の１つ又は２つ以上のＣＴ画像を捕捉するＣＴスキャナである。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の少なくとも胸の１つ又は２つ以上のＣＴ画像を捕捉するＣＴスキャナである。特定の実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の肺及び対象の胸の両方を含む胸腔（例えば、胸筋を含む胸壁）の１つ又は２つ以上のＣＴ画像を捕捉するＣＴスキャナである。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の１つ又は２つ以上の全身ＣＴ画像を捕捉するＣＴスキャナである。特定の実施形態では、撮像デバイス１２０は、対象の肺及び対象の胸（例えば、胸筋を含む胸壁）の両方を含む胸の１つ又は２つ以上のＸ線画像を捕捉するＸ線スキャナである。

【００５５】

様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、２つ又は３つ以上の時点で対象から画像を捕捉するために採用される。特定の実施形態では、撮像デバイス１２０は、２つの時点で対象から画像を捕捉するために採用される。様々な実施形態では、撮像デバイス１２０は、３つ又は４つ以上、４つ又は５つ以上、５つ又は６つ以上、６つ又は７つ以上、７つ又は８つ以上、８つ又は９つ以上、９つ又は１０以上、又は１０又は１１以上の時点で、対象から画像を捕捉するために採用される。例えば、撮像デバイス１２０は、対象から時間＝ｔ０における第１の画像を捕捉するために採用されてもよい。後続の時間＝ｔ１において、撮像デバイス１２０は、同じ対象から第２の画像を捕捉するために再び採用され得る。したがって、２つの異なる時点で捕捉された第１の画像及び第２の画像を分析して、縦方向特徴を生成することができる。縦方向特徴は、本明細書に更に詳細に記載されている。

【００５６】

一般に、がん予測システム１３０は、対象１１０から捕捉された１つ又は２つ以上の画像（例えば、撮像デバイス１２０によって撮影された画像）を分析し、対象１１０のがん予測１４０を生成する。様々な実施形態では、がん予測システム１３０によって判定されたがん予測１４０は、対象１１０についてのがんの予測されたリスクである。例えば、がん予測１４０は、対象１１０に、画像が対象１１０から捕捉された日付からある期間（例えば、１年以内、３年以内、又は５年以内を含むが、それに限定されない）内にがんが発生すると予測されるかどうかを示す値である。

【００５７】

様々な実施形態では、がん予測１４０を生成するために、がん予測システム１３０は、１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出し、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、１つ又は２つ以上の画像の特徴を分析する。訓練されたリスク予測モデルは、ある期間内の対象１１０に対するがんのリスクを予測する。例えば、がん予測システム１３０は、３年以内のがんの将来のリスクを予測するように訓練されたリスク予測モデルを適用することができる。様々な実施形態では、がん予測システム１３０は、複数の訓練されたリスク予測モデルを適用することによって、対象１１０の異なる期間にわたるがんの複数のリスクを判定する。例えば、３年以内のがんの将来のリスクを予測するように訓練されたリスク予測モデルを適用することに加えて、がん予測システム１３０は、５年以内のがんの将来のリスクを予測するように訓練された第２のリスク予測モデルを更に適用する。がん予測システム１３０は、追加の期間（例えば、１年、１０年、１５年、２０年など）について訓練された、より多くの訓練されたリスク予測モデルを適用することができる。一概して、リスク予測モデルは独立して訓練され、追加的ではない（例えば、１年であるが３年未満に発生すると予測されるがんを取得するために、３年で予測されたがんから、１年で予測されたがんを差し引くことはできない）。

【００５８】

様々な実施形態では、がん予測１４０は、対象のがんの予測されたリスクから導出された指標であり、対象１１０が臨床試験に登録するために患者コホートに含まれるか又は除外されるかを識別する指標である。この指標は、臨床試験のエンリッチメンの目的で有用である。例えば、対象１１０にある期間内（例えば、１年以内、２年以内、３年以内、４年以内、５年以内、６年以内、７年以内、８年以内、９年以内、１０年以内、１１年以内、１２年以内、１３年以内、１４年以内、１５年以内、１６年以内、１７年以内、１８年以内、１９年以内、及び／又は２０年以内）にがんが発生すると予測される場合、指標は、対象１１０が臨床試験への登録のために患者コホートに含まれるべきであることを識別する。別の例として、対象１１０にある期間内にがんが発生すると予測されない場合、指標は、対象１１０が臨床試験に登録するための患者コホートから除外されることを識別する。

【００５９】

様々な実施形態では、がん予測１４０は、がんの予測されるリスクに基づく、対象１１０の推奨介入を含むことができる。例えば、がん予測システム１３０が、対象１１０に１

年以内にがんが発生する可能性が高いと判定した場合、がん予測１４０は、次の年にわたるがんの急速な発病を遅延させるか又は予防するための推奨介入を含み得る。

【００６０】

がん予測システム１３０は、図５に関して以下で論じられるように、コンピュータシステム５００として具体化された１つ又は２つ以上のコンピュータを含むことができる。したがって、様々な実施形態では、がん予測システム１３０を参照して説明されるステップは、インシリコで実行される。

【００６１】

様々な実施形態では、撮像デバイス１２０及びがん予測システム１３０は、異なる関係者によって用いられる。例えば、第１の関係者は、撮像デバイス１２０を操作して、対象１１０から１つ又は２つ以上の画像を捕捉し、次いで、捕捉された１つ又は２つ以上の画像を、がん予測システム１３０を実装してがん予測１４０を判定する第２の関係者に提供する。いくつかの実施形態では、撮像デバイス１２０及びがん予測システム１３０は、同じ関係者によって使用される。

【００６２】

ここで、一実施形態による、がん予測システム１３０のコンピュータ論理構成要素を示すブロック図を示す図１Ｂを参照する。ここで、がん予測システム１３０は、特徴抽出モジュール１４５、候補対象モジュール１５０、リスク訓練モジュール１５５、リスクデプロイモジュール１６０、エンリッチメントモジュール１６５、及び訓練データストア１７０を含む。様々な実施形態では、がん予測システム１３０は、追加の又はより少ないモジュールとともに異なって構成することができる。例えば、がん予測システム１３０は、候補対象モジュール１５０を含む必要はない。別の例として、がん予測システム１３０は、リスク訓練モジュール１５５又は訓練データストア１７０を含む必要はなく（図１Ｂの点線で示されるように）、代わりに、リスク訓練モジュール１５５及び訓練データストア１７０は、異なるシステム及び／又は関係者によって用いられる。

【００６３】

概して、特徴抽出モジュール１４５は、対象から捕捉された画像又は訓練個体から捕捉された訓練画像から特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、画像又は訓練画像から非結節特異的特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、画像又は訓練画像から縦方向非結節特異的特徴及び／又は縦方向結節特異的特徴を抽出する。ここで、特徴抽出モジュール１４５は、異なる時点で対象から取得された２つ又は３つ以上の画像から特徴を抽出し、２つ又は３つ以上の画像から抽出された特徴から縦方向非結節特異的特徴及び／又は縦方向結節特異的特徴を判定する。一例として、縦方向結節特異的特徴を生成するために、特徴抽出モジュール１４５は、第１の時点で取得された第１の画像から結節特異的特徴を抽出し、更に、第２の時点で取得された第２の画像から結節特異的特徴を抽出する。特徴抽出モジュール１４５は、第１の画像から抽出された結節特異的特徴を、第２の画像から抽出された結節特異的特徴と組み合わせる。様々な実施形態において、特徴抽出モジュール１４５は、第１の画像から抽出された結節特異的特徴と、第２の画像から抽出された結節特異的特徴との差を判定する。したがって、縦方向結節特異的特徴は、第１の時点と第２の時点との間の結節特異的特徴の変化を表す。別の例として、縦方向結節特異的特徴を生成するために、特徴抽出モジュール１４５は、第１の時点で取得された第１の画像から非結節特異的特徴を抽出し、更に、第２の時点で取得された第２の画像から非結節特異的特徴を抽出する。特徴抽出モジュール１４５は、第１の画像から抽出された非結節特異的特徴を、第２の画像から抽出された非結節特異的特徴と組み合わせる。様々な実施形態において、特徴抽出モジュール１４５は、第１の画像から抽出された非結節特異的特徴と、第２の画像から抽出された非結節特異的特徴との差を判定する。したがって、縦方向非結節特異的特徴は、第１の時点と第２の時点との間の非結節特異的特徴の変化を表す。

【００６４】

様々な実施形態では、第１の画像から抽出された特徴を第２の画像から抽出された特徴

と組み合わせるために、特徴抽出モジュール１４５は、画像認識を実行して、第１の画像及び第２の画像の特性を識別する。例えば、特徴抽出モジュール１４５は、第１の画像に対して画像認識を実行して、第１の画像内に存在する結節を識別することができ、更に、第２の画像に対して画像認識を実行して、第２の画像内の同じ結節を識別することができる。したがって、特徴抽出モジュール１４５は、第１の画像内の結節から抽出された結節特異的特徴を、第２の画像内の結節から抽出された結節特異的特徴と組み合わせることができる。

【００６５】

様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、画像又は訓練画像から結節特異的特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、画像又は訓練画像から結節特異的特徴及び非結節特異的特徴を抽出する。特徴抽出モジュール１４５は、訓練画像から抽出された特徴を、リスク予測モデルを訓練するためのリスク訓練モジュール１５５に提供する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、対象から捕捉された画像から抽出された特徴を、リスクへ、候補対象を識別するための候補対象モジュール１５０へ提供する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、対象から捕捉された画像から抽出された特徴を、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルをデプロイするためのリスクデプロイモジュール１６０に提供する。

【００６６】

候補対象モジュール１５０は、対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像から抽出された特徴を分析し、対象が、リスク予測を受けるための候補対象であるかどうかを判定する。これは、リスク予測を受ける患者のサブセットを識別するのに有用である。例えば、低リスクがん患者（例えば、現在がんを有していない患者、及び／又はがんを示す肺結節を現在有していない患者）のためのがんのリスクを予測することが好ましい場合がある。したがって、候補対象モジュール１５０は、その後のリスク予測のために低リスクがん患者のサブセットを識別することができる。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、結節特異的特徴及び非結節特異的特徴の両方を分析して、対象が候補対象であるかどうかを判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が候補対象であるかどうかを判定するために、結節特異的特徴のみを分析する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、がん病期分類システム１４０によって実装される必要はない。例えば、全ての対象ががんのリスクについて分析されるシナリオでは、全ての対象はリスク予測を受ける候補対象である。

【００６７】

リスク訓練モジュール１５５は、訓練個体から導出された訓練データを使用してリスク予測モデルを訓練する。例えば、訓練データは、訓練個体から捕捉された１つ又は２つ以上の訓練画像から抽出された特徴を含む。様々な実施形態では、リスク訓練モジュール１５５は、結節特異的特徴及び非結節特異的特徴の両方を含むリスク予測モデルを訓練する。そのような実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、対象（例えば、図１Ａの対象１１０）から取得された画像から抽出された結節特異的特徴及び非結節特異的特徴の両方を分析して、がんのリスクを判定するリスク予測モデルを実装する。様々な実施形態では、リスク訓練モジュール１５５は、非結節特異的特徴のみを含むリスク予測モデルを訓練する。そのような実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、対象（例えば、図１Ａの対象１１０）から取得された画像から抽出された非結節特異的特徴のみを分析して、がんのリスクを判定するためにリスク予測モデルを実装する。

【００６８】

リスクデプロイモジュール１６０は、対象１１０のがんのリスクの予測などのがん予測を判定するために、対象（例えば、図１Ａの対象１１０）から取得された画像から抽出された特徴を分析するためにリスク予測モデルを実装する。訓練リスク予測モデル及びデプロイリスク予測モデルは、以下で更に詳細に説明される。

【００６９】

エンリッチメントモジュール１６５は、患者コホートに含めるための対象を選択する。

様々な実施形態では、患者コホートは、臨床試験における登録のために生成される。例えば、エンリッチメントモジュール１６５は、一定期間内にがんが発生する患者のより高い割合を含む患者コホート（例えば、エンリッチメント患者コホート）を生成する。このエンリッチメント患者コホートは、臨床試験におけるより少ない患者の登録を可能にし、並びに／又は肺がんを阻止及び予防する治療法の恩恵を得ることができる人々を識別する。

【００７０】

がん予測システム１３０の構成要素は、２つの段階、すなわち、１）訓練段階及び２）デプロイ段階、を参照して以下で説明される。より具体的には、訓練段階は、訓練個体（例えば、ある期間内にがんが発生するか、又は発生しないことが知られている個体）から捕捉された訓練画像などの訓練データに基づく、リスク訓練モジュール１５５による１つ又は２つ以上のリスク予測モデルの構築及び訓練を指す。したがって、モデルは、デプロイ段階中に、リスクデプロイモジュール１６０によるモデルの実装が、対象（例えば、図１Ａの対象１１０）のがんのリスクの予測を可能にするように、訓練データを使用して訓練される。

【００７１】

いくつかの実施形態では、がん予測システム１３０の構成要素は、訓練段階及びデプロイ段階のうちの１つの間に適用される。例えば、リスク訓練モジュール１５５及び訓練データストア１７０は、訓練段階中にリスクモデルを訓練するために適用される。追加的に、リスクデプロイモジュール１６０は、デプロイ段階中に適用される。様々な実施形態では、がん予測システム１３０の構成要素は、構成要素が訓練段階中又はデプロイ段階中に適用されるかどうかに応じて、異なる関係者によって実行することができる。そのようなシナリオでは、予測モデルの訓練及びデプロイは、異なる関係者によって実行される。例えば、訓練段階中に適用されるリスク訓練モジュール１５５及び訓練データストア１７０は、第１の関係者によって（例えば、リスク予測モデルを訓練するために）使用されることができ、デプロイ段階中に適用されるリスクデプロイモジュール１６０は、（例えば、リスク予測モデルをデプロイするために）第２の関係者によって実行されることができる。

【００７２】

ＩＩＩ．がんのリスクを予測するための方法

本明細書に記載の実施形態は、１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用することによって、対象のがんのリスクを判定するための方法を含む。そのような方法は、図１Ｂに記載のがん予測システム１３０によって実行することができる。一実施形態による、患者のエンリッチメントなどの用途のために対象のがんのリスクを判定するための例示的なフロー図２００を示す図２Ａを更に参照する。

【００７３】

図２Ａに示すように、対象（例えば、図１Ａの対象１１０）から捕捉された対象画像２１０が取得される。様々な実施形態では、対象画像２１０は、対象のＣＴスキャンを実行することによって捕捉されたＣＴ画像である。様々な実施形態では、対象画像２１０は、対象のＸ線走査を実行することによって捕捉されたＸ線画像である。様々な実施形態では、２つ以上の対象画像２１０が対象から捕捉される。

【００７４】

様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、対象の特徴２１５Ａを抽出する。様々な実施形態では、対象の特徴２１５Ａは、年齢、性別、民族性、喫煙歴、地理的位置、汚染曝露、及び／又は肺がんの家族歴などの、対象に対応する臨床データを含む。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５（図１Ｂ）は、対象画像２１０から特徴２１５Ａを抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、画像分析アルゴリズムを実装して、特徴２１５Ａを対象画像２１０から抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、画像から特徴を分析及び抽出するように訓練された機械学習モデルを含む画像分析アルゴリズムを実装する。ラジオミクス特徴を抽出するための方法は、Ｒａｄｉｏｍｉｃｓ ｏｆ Ｌｕｎｇ Ｎｏｄｕｌｅｓ：Ａ ｍｕｌｔｉ－ｉｎｓｔ

itutional study of robustness and agreement of quantitative imaging features. Tomography. 2016;2(4):430-437、及びRadiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer 2012;48(4):441-446に更に記載され、これらの各々は全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0075】

様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、対象画像210から少なくとも2つの特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、対象画像210から少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、又は少なくとも10の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、対象画像210から少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、又は少なくとも45の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、対象画像210から少なくとも50の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、対象画像210から少なくとも100の特徴、少なくとも150の特徴、少なくとも200の特徴、少なくとも250の特徴、少なくとも300の特徴、少なくとも350の特徴、少なくとも400の特徴、少なくとも450の特徴、少なくとも500の特徴、少なくとも550の特徴、少なくとも600の特徴、少なくとも650の特徴、少なくとも700の特徴、少なくとも750の特徴、少なくとも800の特徴、少なくとも850の特徴、少なくとも900の特徴、少なくとも950の特徴、又は少なくとも1000の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、100の特徴～1000の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、300の特徴～900の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、500の特徴～1000の特徴を抽出する。

【0076】

様々な実施形態では、特徴抽出モジュール145は、結節特異的特徴を含む特徴215Aを抽出する。結節特異的特徴は、肺結節（例えば、対象画像210内に存在する又は存在しない肺結節）、肺結節のエッジ、及び／又は境界／結節周辺領域の特徴を指す。例示的な結節特異的特徴は、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ（例えば、滑らか、針骨状など）、結節直径、及びLung-RADSスコアを含む。様々な実施形態では、結節特異的特徴は、PyRadiomicsなどの画像処理アルゴリズムを使用して抽出されるラジオミクス特徴であることができる。例示的なラジオミクス特徴は、一次統計、3D形状ベースの特徴、2D形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存行列を含むことができる。様々な実施形態では、ラジオミクス特徴は、ウェーブレットフィルタ又はガウスフィルタなどのフィルタを適用することによって変換された画像から抽出される。したがって、一次統計、3D形状ベースの特徴、2D形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存行列のいずれかを、ウェーブレット変換画像又はガウス変換画像から抽出することができる。様々な実施形態において、特徴抽出モジュール145は、2つ又は3つ以上の時点の間の結節特異的特徴の変化のいずれかを含む縦方向特徴を抽出する。例えば、第1の時点t0及び第2の時点t1が与えられると、肺結節の縦方向特徴は、時点t0と時点t1との間の肺結節の特徴の変化であり得る。特定の実施形態では、肺結節の縦方向特徴は、結節固有減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化（例えば、平滑、棘状など）、結節直径の変化、Lung-RADSスコアの変化、及びラジオミクス特徴の変化を含む。

【0077】

特定の実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、対象画像２１０を分析し、抽出された結節特異的特徴のうちの１つ又は２つ以上に基づいて、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを対象画像２１０に割り当てる。例えば、１つ又は２つ以上の抽出された結節特異的特徴（例えば、ラジオミクス特徴など）に基づいて、特徴抽出モジュール１４５は、対象画像２１０が肺結節を含まないと判定する。そのようなシナリオでは、特徴抽出モジュール１４５は、対象画像２１０に、１のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てることができる。別の例として、特徴抽出モジュール１４５は、対象画像２１０を分析し、抽出された結節特異的特徴のうちの１つ又は２つ以上に基づいて、対象画像２１０が結節を含むと判定する。次いで、結節特異的特徴に基づいて、特徴抽出モジュール１４５は、表１に示される現在のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ基準又は将来のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ基準などの、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ基準に従って、対応するＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア（例えば、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｘ）を割り当てることができる。

【００７８】

様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、非結節特異的特徴を含む特徴２１５Ａを抽出する。非結節特異的特徴は、肺実質特徴のいずれか（例えば、肺実質のデンシトメトリー測定値及び肺実質の間質性変化の測定値）及び筋肉／胸壁の体組成測定値を指す。肺実質のデンシトメトリー測定値は、例えば、（ｉ）－９５０ハウンスフィールド単位（ＨＵ）よりも低い減衰を有する面積／体積として定義される低減衰領域（ＬＡＡ）及び（ｉｉ）－６００ＨＵと－２５０ＨＵとの間の減衰を有する肺の面積／体積として定義される高減衰領域（ＨＡＡ）、によって占有される肺の割合、及び上部肺ゾーンにおけるＬＡＡと下部肺ゾーンにおけるＬＡＡとの比、を含み得る。肺実質の間質性変化の測定値は、肺実質の局所ヒストグラム測定値、例えば、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、すりガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ライン、他の肺気腫、及び／又は嚢胞によって占有される肺の割合を含むことができる。筋肉構造／胸壁の体組成測定値は、例えば、大胸筋断面積、小胸筋断面積、大胸筋除脂肪断面積、小胸筋除脂肪断面積、左又は右の大胸筋又は小胸筋の集合断面積、並びに皮下脂肪断面積を含み得る。

【００７９】

様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、前述の肺実質特徴又は前述の体組成特徴のうちのいずれかの縦方向特徴を指す、縦方向非結節特異的特徴を抽出する。例えば、肺実質の縦方向特徴は、２つ又は３つ以上の時点間の肺実質の特徴の変化であり得る。追加的に、体組成の縦方向特徴は、２つ又は３つ以上の時点間の体組成の特徴の変化であり得る。例えば、第１の時点ｔ０及び第２の時点ｔ１が与えられると、肺実質又は体組成の縦方向特徴は、時点ｔ０と時点ｔ１との間の肺実質又は体組成の特徴の変化であり得る。特定の実施形態では肺実質の縦方向特徴は、例えば、（ｉ）－９５０ハウンスフィールド単位（ＨＵ）よりも低い減衰を有する面積／体積として定義される低減衰領域（ＬＡＡ）、及び（ｉｉ）－６００ＨＵ～－２５０ＨＵの減衰を有する肺の面積／体積として定義される高減衰領域（ＨＡＡ）によって占有される肺の割合の変化、又は上部肺ゾーンにおけるＬＡＡと下部肺ゾーンにおけるＬＡＡとの比（比ＬＡＡ）の変化を含む。肺実質の縦方向特徴は、肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化などの肺実質の間質性変化の測定値の変化、又は例えば、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、すりガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ライン、他の肺気腫、及び／若しくは嚢胞によって占有される肺の割合の変化を更に含むことができる。特定の実施形態では、体組成の縦方向特徴は、大胸筋断面積の変化、小胸筋断面積の変化、大胸筋除脂肪断面積の変化、小胸筋除脂肪断面積の変化、左又は右の大胸筋又は小胸筋の集合断面積の変化、並びに皮下脂肪断面積の変化を含む。

【００８０】

様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、結節特異的特徴及び非結節特異的特徴を含む特徴２１５Ａを抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、非結節特異的特徴のみを含む特徴２１５Ａを抽出する。特定の実施形態では、特徴抽出

モジュール１４５は、結節特異的特徴のみを含む特徴２１５Ａを抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、第三者によって判定される結節特異的特徴を取得する。例えば、結節特異的特徴は、対象画像２１０を分析する訓練された専門家（例えば、放射線学者）によって判定され得る。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、第三者によって生成されたレポートから結節特異的特徴を抽出する。例えば、特徴抽出モジュール１４５は、対象画像２１０を分析する訓練された専門家（例えば、放射線科医）によって生成されたレポートから結節特異的特徴を抽出する。

【００８１】

候補対象モジュール１５０（図１Ｂ）は、対象画像２１０の特徴２１５Ａを分析することによって、対象分析２２０（図２Ａに示す）を実行する。分析に基づいて、候補対象モジュール１５０は、対象がリスク予測を受けるべき候補対象であるかどうかを判定する。言い換えれば、対象分析２２０は、がん予測のリスクに適格である候補対象を識別するためのスクリーニングプロセスである。例えば、一般的な肺がんを有しないと判定された肺がんスクリーニングを受けている対象は、その後、将来の偶発生肺がんが発生するリスクについて評価される。様々な実施形態において、スクリーニングプロセスは実行されず、対象分析２２０は省略される。したがって、全ての対象が、後続のリスク予測を受ける候補対象とされる。

【００８２】

一例として、候補対象モジュール１５０は、対象の臨床データなどの対象の特徴２１５Ａが１つ又は２つ以上の基準を満たす場合、対象がリスク予測を受けるための候補対象であると判定する。例えば、対象の特徴２１５Ａが、対象が閾値量を超えて喫煙することを示す場合、対象は、リスク予測を受けるための候補対象とみなされる。別の例として、候補対象モジュール１５０は、対象が低リスクがん患者（例えば、肺がんを現在有していない患者、現在がんを示す肺結節を有していない患者、又は現在がんを有している１５％未満の可能性（若しくは予測値の目標に応じて他の閾値）を有する患者）である場合、対象がリスク予測を受ける候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が高リスクがん患者（例えば、現在肺がんを有する患者、肺がんの発生の高リスクを示す肺結節を有する患者、又は現在がんを有している１５％超の可能性（若しくは予測値の目標に応じて他の閾値）を有する患者））である場合に、リスク予測を受ける非候補対象であると判定する。図２Ａに示すように、対象分析２２０が、対象が候補対象であると判定した場合、その後のリスク予測分析のために、対象画像２１０が候補対象画像２２５（点線で示される）として取られる。代替的には、対象分析２２０が、対象が非候補対象であると判定した場合、患者は、リスク予測分析を更に受けないか、又は現在の標準治療（例えば、がん検診のための年間ＣＴスキャン）に戻ってもよい。一例として、非候補対象２１８のための介入を対象に提供することができる。例えば、非候補対象は、既に肺がんを有する又は対象が進行性肺がんを有することを示す肺結節を有する対象であり得る。したがって、非候補対象は、がん予測のリスクを受ける必要はなく、代わりに、非候補対象２１８の介入を提供することができ、非候補対象の肺がんを治療するためにがん生検及び／又は治療薬（例えば、化学療法、放射線）の投与を含むことができる。別の例として、非候補対象は、特定のリスク基準の外にあり（例えば、対象が年齢及び／又は喫煙基準を満たさない）、したがって、がんが発生するリスクが低い対象であり得る。したがって、非候補対象は、がん予測のリスクを受ける必要がなく、ガイダンス（例えば、健康なライフスタイルの継続又はライフスタイルの変更の推奨）を提供され得る。

【００８３】

様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が、結節特異的特徴を含む特徴２１５Ａに基づいて候補対象であると判定する。一例として、結節特異的特徴は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　０、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４ＸなどのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを含むことができる。Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア分類の要約及び肺結節の対応する特徴を表１に記載する。様々な実施形態では、候

補対象モジュール１５０は、結節特異的特徴などの特徴２１５Ａに基づいて、対象についてのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを判定する。例えば、結節特異的特徴は、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ（例えば、滑らか、針骨状など）、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、及び／又は一次統計、３Ｄ形状ベース特徴、２Ｄ形状ベース特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差分行列、及びグレーレベル依存行列などのラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含むことができる。したがって、結節減衰特徴が、肺結節が固体結節であり、結節マージン及び／又は結節直径特徴が、肺結節が５ｍｍであることを示す場合、候補対象モジュール１５０は、表１に指定された基準に基づいて、２のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てることができる。

【００８４】

様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が０のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が１のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が２のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が３のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４ＡのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が０のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が１のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が２のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が３のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４ＡのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４ＢのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４ＸのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が０又は１のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が０、１又は２のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が０、１、２、又は３のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が１、２又は３のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４Ａ～４ＸのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４Ａ～４ＢのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が３～４AのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が２～４AのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が２～３のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が候補対象であると判定する。

【００８５】

様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が３のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が非候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４Ａのｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が非候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４ＢのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が非候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４Ａ又は４ＢのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が非候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が４Ａ、４Ｂ又は４ＸのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が非候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が３、４Ａ、又は４ＢのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が非候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が３、４Ａ、４Ｂ、又は４ＸのＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が非候補対象であると判定する。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が０のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを割り当てられている場合、対象が非候補対象であると判定する。

【００８６】

様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、結節特異的特徴が、対象が肺結節を有しないことを示す場合、対象が候補対象であると判定する。例えば、結節特異的特徴は、結節減衰、結節マージン記述、又は結節直径のうちの１つ又は２つ以上を含むことができる。したがって、結節特異的特徴が、対象画像２１０が結節を含まない（例えば、減衰の欠如、マージンの欠如、又はほぼ０又は０の直径）ことを示す場合、候補対象モジュール１５０は、対象が候補対象であると判定する。その後、候補対象について予測を生成することができる（例えば、候補対象の少なくとも非結節特徴に基づいて生成された予測）。

【００８７】

様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象が肺結節を有する場合であっても、対象が候補対象であると判定する。例えば、結節特異的特徴が、対象が肺結節を有することを示す場合、候補対象モジュール１５０は、結節特異的特徴を更に分析して、結節をより高いリスク結節又はより低いリスク結節として分類することができる。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、結節が固体結節、半固体結節、又は非固体結節であるかに基づいて結節を分類することができる。例えば、候補対象モジュール１５０は、固体結節又は半固体結節である場合、結節をより高リスクの結節として分類し、非固体結節である場合、結節をより低リスクの結節として分類することができる。様々な実施形態では、候補対象モジュール１５０は、対象がより低リスクの結節を有する場合、対象が候補対象であると判定する。候補対象モジュール１５０は、対象がより高リスクの結節を有する場合、対象が非候補対象であると判定することができる。

【００８８】

図２Ａに戻ると、対象分析２２０の後、候補対象からの対象画像２１０は、今度は候補対象画像２２５とみなされる。特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から特徴２１５Ｂを抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から結節特異的特徴及び非結節特異的特徴のうちの一方又は両方を含む特徴２１５Ｂを抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、非結節特異的特徴のみを含む特徴２１５Ａを抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、結節特異的特徴のみを含む特徴２１５Ａを抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、第三者によって判定される候補対象画像２２５の結節特異的特徴を取得する。例えば、結節特異的特徴は、候補対象画像２２５を分析する訓練された専門家（例えば、放射線学者）によって判定され得る。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、第三者によって生成されたレポートから結節特異的特徴を抽出する。例えば、特徴抽出モジュール１４５は、対象画像２２５を分析する訓練された専門家（例えば、放

射線学者）によって生成されたレポートから結節特異的特徴を抽出する。

【００８９】

様々な実施形態では、特徴２１５Ｂのうちの１つ又は２つ以上は、特徴２１５Ａのうちの１つ又は２つ以上と同じである。したがって、同じ特徴を再度抽出する必要はなく、再利用することができる。例えば、特徴２１５Ａとして対象画像２１０から以前に抽出された結節特異的特徴は、特徴２１５Ｂに含まれる同じ結節特異的特徴であることができる。様々な実施形態では、特徴２１５Ｂの全ては、対象画像２１０から以前に抽出されたため、以前に抽出された特徴は、ここでは特徴２１５Ｂとして再利用することができる。例えば、特徴抽出モジュール１４５は、対象分析２２０の前に特徴２１５Ａ及び特徴２１５Ｂを抽出し得る。したがって、特徴２１５Ｂは、候補対象画像２２５から更に抽出される必要はなく、ここで再利用することができる。

【００９０】

様々な実施形態では、特徴２１５Ｂは、特徴２１５Ａに含まれなかった追加の特徴を含む。例えば、特徴２１５Ｂは、特徴２１５Ａに以前に含まれていなかった非結節特異的特徴を含む。したがって、特徴抽出モジュール１４５は、特徴２１５Ａに以前に含まれていなかったこれらの追加の特徴を抽出する。

【００９１】

様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から少なくとも２つの特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、又は少なくとも１０の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から少なくとも１５、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、又は少なくとも４５の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から少なくとも５０の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から少なくとも１００の特徴、少なくとも１５０の特徴、少なくとも２００の特徴、少なくとも２５０の特徴、少なくとも３００の特徴、少なくとも３５０の特徴、少なくとも４００の特徴、少なくとも４５０の特徴、少なくとも５００の特徴、少なくとも５５０の特徴、少なくとも６００の特徴、少なくとも６５０の特徴、少なくとも７００の特徴、少なくとも７５０の特徴、少なくとも８００の特徴、少なくとも８５０の特徴、少なくとも９００の特徴、少なくとも９５０の特徴、又は少なくとも１０００の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から１００の特徴～１０００の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から３００の特徴～９００の特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、候補対象画像２２５から５００の特徴～１０００の特徴を抽出する。

【００９２】

リスクデプロイモジュール１６０（図１Ｂ）は、抽出された特徴２１５Ｂを、訓練されたリスク予測モデル２３０（図２Ａに示す）に提供して、リスク予測２４０を生成する。様々な実施形態では、図２Ａに示されるように、リスクデプロイモジュール１６０は、抽出された特徴２１５を複数の訓練されたリスク予測モデル２３０に提供して、複数のリスク予測２４０を生成する。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、期間内のがん予測のリスク（例えば、１年以内、３年以内、又は５年以内のがんの将来のリスク）を生成するように訓練される。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、現在の既存の又は高頻度に見られるがんに対するリスクを生成するように訓練される。したがって、複数の期間についての予測を生成するために、リスクデプロイモジュール１６０は、異なるリスク予測モデルを選択しかつデプロイして、抽出された特徴２１５Ｂを分析する。例えば、リスクデプロイモジュール１６０は、第１の期間内のがんのリスクを予測するように訓練された第１のリスク予測モデルをデプロイすることができ、第２の期間内のがんのリスクを予測するように訓練された第２のリスク予測モデルを更にデプロイすることができる。

【００９３】
様々な実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の異なるリスク予測モデルをデプロイして、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の異なる期間にわたってそれぞれ、がんのリスクを生成する。様々な実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、５つの異なるリスク予測モデルをデプロイして、５つの異なる期間にわたるがんのリスクを生成する。様々な実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、３つの異なるリスク予測モデルをデプロイして、３つの異なる期間にわたるがんのリスクを生成する。例えば、リスクデプロイモジュール１６０は、１年リスク予測モデル、３年リスク予測モデル、及び５年リスク予測モデルをデプロイして、それぞれ１年、３年、及び５年以内のがんのリスクの予測を生成する。
【００９４】
様々な実施形態では、特徴２１５Ｂを分析するためにデプロイされる１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０の各々は、異なる領域（例えば、異なる肺領域）に分けられた訓練画像で以前に訓練された。例えば、第１のリスク予測モデル２３０は、肺の第１の領域内のがんの存在を予測するように訓練され得、第２のリスク予測モデル２３０は、肺の第２の領域内のがんの存在を予測するように訓練され得、第３のリスク予測モデル２３０は、肺の第３の領域内のがんの存在を予測するように訓練され得る。例として、異なる肺領域は、体積で肺の上部３分の１、中央３分の１、及び下部３分の１、又は肺の別個の葉を含むことができる。したがって、対象について生成されたリスク予測２４０は、特定の領域（例えば、肺領域）内のがんのリスクであり得る。
【００９５】
様々な実施形態では、特徴２１５Ｂを分析するためにデプロイされる１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０の各々は、対象分析２２０の結果として判定された候補対象のコホートと一致する訓練個体のコホートを使用して以前に訓練された。言い換えれば、リスク予測モデル２３０は、それらが対象分析２２０を受けることになった場合、候補対象として認定される訓練個体を使用して以前に訓練された。
【００９６】
様々な実施形態では、リスク予測モデル２３０を訓練するために使用される訓練個体のうちの１人又は２人以上は、候補対象と少なくとも１つの特徴を共有する。一例として、候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として分類される場合、リスク予測モデル２３０を訓練するために使用される訓練個体のうちの１人又は２人以上も、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として分類された。様々な実施形態では、リスク予測モデル２３０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として分類された訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され得る（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１リスク予測モデルと呼ばれる）。様々な実施形態では、リスク予測モデル２３０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２として分類された訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され得る（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２リスク予測モデルと呼ばれる）。様々な実施形態では、リスク予測モデル２３０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３として分類された訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され得る（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３リスク予測モデルと呼ばれる）。様々な実施形態では、リスク予測モデル２３０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａとして分類された訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され得る（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａリスク予測モデルと呼ばれる）。様々な実施形態では、リスク予測モデル２３０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂとして分類された訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され得る（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂリスク予測モデルと呼ばれる）。様々な実施形態では、リスク予測モデル２３０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ

３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｘとして分類された訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され得る（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘリスク予測モデルと呼ばれる）。様々な実施形態では、リスク予測モデル２３０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂとして分類された訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され得る（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｂリスク予測モデルと呼ばれる）。

【００９７】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として分類されるシナリオでは（例えば、対象分析２２０を介して分類された、又は以前に第三者によって分類された）、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として以前にも分類された少なくとも１人の訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練された１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイする。したがって、リスクデプロイモジュール１６０は、それぞれがＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘモデルのいずれかである１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイすることができる。特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１候補対象のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデルをデプロイする。特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１候補対象のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデルをデプロイする。特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１候補対象のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルをデプロイする。

【００９８】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２として分類されるシナリオでは（例えば、対象分析２２０を介して分類された、又は以前に第三者によって分類された）、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２として以前にも分類された少なくとも１人の訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練された１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイする。したがって、リスクデプロイモジュール１６０は、それぞれがＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘモデルのいずれかである１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイすることができる。特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２候補対象のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデルをデプロイする。特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２候補対象のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルをデプロイする。

【００９９】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３として分類されるシナリオでは（例えば、対象分析２２０を介して分類された、又は以前に第三者によって分類された）、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３として以前にも分類された少なくとも１人の訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練された１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイする。したがって、リスクデプロイモジュール１６０は、それぞれがＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘモデルのいずれかである１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイすることができる。

【０１００】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａとして分類されるシナリオでは（例えば、対象分析２２０を介して分類された、又は以前に第三者によって分類された）、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａとして以前にも分類された少なくとも１

つの訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練された１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイする。したがって、リスクデプロイモジュール１６０は、それぞれがＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘモデルのいずれかである１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイすることができる。

【０１０１】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂとして分類されるシナリオでは（例えば、対象分析２２０を介して分類された、又は以前に第三者によって分類された）、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂとして以前にも分類された少なくとも１人の訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練された１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイする。したがって、リスクデプロイモジュール１６０は、それぞれがＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘモデルのいずれかである１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイすることができる。

【０１０２】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｘとして分類されるシナリオでは（例えば、対象分析２２０を介して分類された、又は以前に第三者によって分類された）、リスクデプロイモジュール１６０は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｘとして以前にも分類された少なくとも１人の訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練された１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイする。したがって、リスクデプロイモジュール１６０は、それぞれがＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘ予測モデルである１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイすることができる。

【０１０３】

様々な実施形態では、リスク予測モデルは、１）対象分析２２０の結果として判定された候補対象のコホートと一致する訓練個体のコホートを使用して訓練され、かつ２）ある期間内のがん予測のリスク（例えば、既存の若しくは高頻度に見られるがん、又は１年、３年、若しくは５年以内のがんの将来のリスク）を生成するように訓練される。例えば、候補対象についてリスク予測２４０を生成するために、リスクデプロイモジュール１６０は、１）候補対象と少なくとも１つの特徴を共有する１人又は２人以上の訓練個体を使用して訓練され、２）異なる期間内のがんのリスクを予測するように訓練される、１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０を適用する。

【０１０４】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ「Ｚ」として分類されるシナリオでは（例えば、対象分析２２０を介して分類された、又は以前に第三者によって分類された）、リスクデプロイモジュール１６０は、１）Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ「Ｚ」として以前にも分類された少なくとも１人の訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練され、かつ２）異なる期間内のがんのリスクを予測する、１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２３０をデプロイする。本明細書で使用される場合、これらのリスク予測モデルは、「Ｍ年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙ予測モデル」と呼ばれ、ここで、「Ｍ」は、期間を指し、「Ｘ～Ｙ」は、訓練個体のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの範囲を指す。例えば、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３に以前に分類された訓練個体を使用して訓練され、かつ１年以内のがんのリスクを予測するように訓練されたリスク予測モデルを指す。

【０１０５】

様々な実施形態では、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として分類される候補対象について、リスクデプロイモジュール１６０は、１つ又は２つ以上のＭ年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙ予測モデルをデプロイし、ここで、「Ｍ」は変数であるが、「Ｘ」及び「Ｙ」は固定である。例えば、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として分類される候補対象について、「Ｍ」は１～５年の範囲であることができ、Ｘ＝１かつＹ＝１～４Ｂの任意の値である。一例として、Ｙ＝３であるならば、リスクデプロイモジュール１６０は、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ

１～３予測モデル、２年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、４年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、及び５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルをデプロイすることができる。他の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、本明細書に記載される以上の追加のリスク予測モデルをデプロイすることができる（例えば、Ｍの範囲は１～１０、１～１５、又は１～２０年、例えば、Ｘ及びＹは、異なる範囲のＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアを提供するように異なるように選択される）。

【０１０６】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として分類される特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、１）１年以内のがんの将来のリスクを予測する第１のリスク予測モデル２３０（例えば、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）、２）３年以内のがんの将来を予測する第２のリスク予測モデル２３０（例えば、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）、及び３）５年以内のがんの将来を予測する第３のリスク予測モデル２３０（例えば、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）をデプロイする。

【０１０７】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２として分類される特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、１）１年以内のがんの将来のリスクを予測する第１のリスク予測モデル２３０（例えば、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）、２）３年以内のがんの将来を予測する第２のリスク予測モデル２３０（例えば、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）、及び３）５年以内のがんの将来を予測する第３のリスク予測モデル２３０（例えば、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）をデプロイする。

【０１０８】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３として分類される特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、１）１年以内のがんの将来のリスクを予測する第１のリスク予測モデル２３０（例えば、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）、２）３年以内のがんの将来を予測する第２のリスク予測モデル２３０（例えば、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）、及び３）５年以内のがんの将来を予測する第３のリスク予測モデル２３０（例えば、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル）をデプロイする。

【０１０９】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａとして分類される特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、１）１年以内のがんの将来のリスクを予測する第１のリスク予測モデル２３０（例えば、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル）、２）３年以内のがんの将来を予測する第２のリスク予測モデル２３０（例えば、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル）、及び３）５年以内のがんの将来を予測する第３のリスク予測モデル２３０（例えば、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル）をデプロイする。

【０１１０】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂとして分類される特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、１）１年以内のがんの将来のリスクを予測する第１のリスク予測モデル２３０（例えば、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル）、２）３年以内のがんの将来を予測する第２のリスク予測モデル２３０（例えば、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル）、及び３）５年以内のがんの将来を予測する第３のリスク予測モデル２３０（例えば、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル）をデプロイする。

【０１１１】

候補対象がＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｘとして分類される特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール１６０は、１）１年以内のがんの将来のリスクを予測する第１のリスク

予測モデル２３０（例えば、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘ予測モデル）、２）３年以内のがんの将来を予測する第２のリスク予測モデル２３０（例えば、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘ予測モデル）、及び３）５年以内のがんの将来を予測する第３のリスク予測モデル２３０（例えば、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘ予測モデル）をデプロイする。

【０１１２】

図２Ａに示すように、リスク予測２４０は、患者エンリッチメント２５０に使用することができる。例えば、対象は、臨床研究に登録される１つ又は２つ以上の患者コホートに含まれることができる。患者エンリッチメントのための方法は、以下で更に詳細に説明される。

【０１１３】

ここで、第２の実施形態による、患者のエンリッチメントなどの用途のために対象のがんのリスクを判定するための例示的なフロー図を示す図２Ｂが参照される。ここで、図２Ｂは、図２Ｂが対象分析ステップ（例えば、図２Ａに示されるステップ２２０）を含まないという点で図２Ａとは異なる。したがって、図２Ｂは、対象がスクリーニングを受けない実施形態を示す。代わりに、全ての対象は、続いてリスク予測を受ける候補対象である。様々な実施形態では、対象は、肺結節を有するか、又は有しないかのいずれかである。様々な実施形態では、対象は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｘのいずれか１つに以前に分類されることができる。したがって、そのような実施形態では、全ての対象は、肺結節病期分類及び／又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアに関係なく、リスク予測を受ける。

【０１１４】

図２Ｂに示すように、候補対象画像２５５は、特徴２６０を取得するために特徴抽出を受ける。様々な実施形態では、特徴２６０は、候補対象画像２２５の結節特異的特徴及び非結節特異的特徴のうちの一方又は両方を含む。様々な実施形態では、特徴２６０は、非結節特異的特徴のみを含む。様々な実施形態では、特徴２６０は、結節特異的特徴のみを含む。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４０は、訓練された機械学習モデルを実装することを含む画像分析アルゴリズムなどの画像分析アルゴリズムを実装することによって、結節特異的特徴を抽出する。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４０は、ＰｙＲａｄｉｏｍｉｃｓを実装することによって、結節特異的特徴を抽出する。ＰｙＲａｄｉｏｍｉｃｓは、「Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ　ｒａｄｉｏｍｉｃｓ　ｓｙｓｔｅｍ　ｔｏ　ｄｅｃｏｄｅ　ｔｈｅ　ｒａｄｉｏｇｒａｐｈｉｃ　ｐｈｅｎｏｔｙｐｅ．」Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ；７７（２１）：ｅ１０４～ｅ１０７において更に詳細に説明されており、その全内容は参照により本明細書に組み込まれている。

【０１１５】

様々な実施形態では、候補対象画像２５５の結節特異的特徴は、第三者によって判定される。例えば、結節特異的特徴は、候補対象画像２５５を分析する訓練された専門家（例えば、放射線科医）によって判定され得る。様々な実施形態では、特徴抽出モジュール１４５は、第三者によって生成されたレポートから結節特異的特徴を抽出する。例えば、特徴抽出モジュール１４５は、対象画像２２５を分析する訓練された専門家（例えば、放射線学者）によって生成されたレポートから結節特異的特徴を抽出する。

【０１１６】

リスクデプロイモジュール２６０は、１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２６５を適用して、特徴２６０を分析し、リスク予測２７０を生成する。したがって、リスク予測２７０は、患者エンリッチメント２７５に使用することができる。様々な実施形態では、図２Ｂに示されるようにリスク予測２７０を生成するためのリスク予測モデル２６５のデプロイは、図２Ａに示されるようにリスク予測２４０を生成するためにリスク予測モデル２３０をデプロイするのと同じプロセスである。

【０１１７】

ここで、１つ又は２つ以上のリスク予測モデル２６５は、可能な対象の部分的範囲又は全範囲にわたる訓練個体から取得された訓練画像で訓練される。例えば、リスク予測モデル２６５は、肺結節を有する又は肺結節を有しないのいずれかの訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練される。別の例として、リスク予測モデル２６５は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｘのいずれかの訓練個体から捕捉された訓練画像を使用して訓練される（例えば、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘリスク予測モデル）。

【０１１８】

様々な実施形態では、リスクデプロイモジュール２６０は、複数のリスクモデル２６５をデプロイして、複数のリスク予測２７０を予測する。例えば、リスクデプロイモジュール２６０は、複数のＭ年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘリスク予測モデルをデプロイし、ここで、「Ｍ」は、がんリスクが評価されている期間を指す。様々な実施形態では、「Ｍ」は、少なくとも１年、少なくとも２年、少なくとも３年、少なくとも４年、少なくとも５年、少なくとも６年、少なくとも７年、少なくとも８年、少なくとも９年、少なくとも１０年、少なくとも１１年、少なくとも１２年、少なくとも１３年、少なくとも１４年、少なくとも１５年、少なくとも１６年、少なくとも１７年、少なくとも１８年、少なくとも１９年、及び／又は少なくとも２０年である。特定の実施形態では、リスクデプロイモジュール２６０は、１）１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘリスク予測モデル、２）３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘリスク予測モデル、及び３）５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘリスク予測モデルをデプロイし、それによって、１年、３年、及び５年の期間についてのがん予測のリスクを生成する。

【０１１９】

様々な実施形態では、デプロイされると、リスク予測モデルは、抽出された画像特徴を分析し、対象にある期間内にがんが発生する可能性が高いかどうかを示すことができる予測スコアを生成する。例えば、リスク予測モデルは、訓練されたパラメータのセットを抽出された画像特徴の値と組み合わせることによって予測スコアを計算する回帰モデル（例えば、ロジスティック回帰又は線形回帰モデル）であることができる。別の例として、リスク予測モデルは、ニューラルネットワークのノード及びレイヤに関連付けられた訓練されたパラメータのセットを抽出された画像特徴の値と組み合わせることによって予測スコアを計算するニューラルネットワークモデルであることができる。別の例として、リスク予測モデルは、決定木ノードと関連付けられた訓練されたパラメータのセットを抽出された画像特徴の値と組み合わせることによって予測スコアを計算するランダムフォレストモデルであることができる。別の例として、リスク予測モデルは、決定木ノードと関連付けられた訓練されたパラメータのセットを抽出された画像特徴の値と組み合わせることによって予測スコアを計算する勾配ブースト機械モデルであることができる。別の例として、リスク予測モデルは、訓練されたパラメータのセットを抽出された画像特徴の値と組み合わせることによって予測スコアを計算するサポートベクターマシンであることができる。

【０１２０】

様々な実施形態では、リスク予測モデルは、予測スコアを１つ又は２つ以上の参照スコアと比較する。様々な実施形態では、１つ又は２つ以上の参照スコアは、閾値カットオフ値である。例えば、閾値カットオフ値は、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、又は０．９などの０～１であることができる。特定の実施形態では、閾値は０．１である。特定の実施形態では、閾値は０．３である。したがって、予測スコアが閾値参照スコアを超える場合、対象は、１つのカテゴリ（例えば、がんが発生する可能性が高い）に分類される。予測スコアが閾値参照スコアを下回る場合、対象は、異なるカテゴリ（例えば、がんが発生する可能性が低い）に分類される。

【０１２１】

様々な実施形態では、複数の参照閾値スコアを実装して、複数の分類グループを作成することができる。例えば、第１の閾値は０．１であり、第２の閾値は０．３である。した

がって、予測スコアが第１の閾値未満である場合、対象は、第１のカテゴリ（例えば、がんが発生する可能性が低い）に分類される。予測スコアが第１の閾値と第２の閾値との間にある場合、対象は、第２のカテゴリ（例えば、がんが発生するリスクが低い）に分類される。予測スコアが第２の閾値よりも大きい場合、対象は、第３のカテゴリ（例えば、がんが発生するリスクが高い）に分類される。

【０１２２】

一例として、参照スコアは、１人又は２人以上の訓練個体に対応する。例えば、参照スコアは、期間内にがんが発生することが知られていた訓練個体に対応することができる。別の例として、参照スコアは、期間内にがんが発生しないことが知られていた訓練個体に対応することができる。したがって、対象についての予測スコアが、期間内にがんが発生することが知られていた訓練個体に対応する参照スコアと比較して著しく異ならない（例えば、ｐ値＞０．０５）場合、リスク予測モデルは、対象を、期間内にがんが発生する可能性が高いとして分類することができる。対象についての予測スコアが、期間内にがんが発生することが知られていた訓練個体に対応する参照スコアと比較して著しく異なる（例えば、ｐ値＜０．０５）場合、リスク予測モデルは、対象を、期間内にがんが発生する可能性が高くないとして分類することができる。対象についての予測スコアが、期間内にがんが発生しないことが知られていた訓練個体に対応する参照スコアと比較して著しく異ならない（例えば、ｐ値＞０．０５）場合、リスク予測モデルは、対象を、期間内にがんが発生する可能性が高くないとして分類することができる。対象についての予測スコアが、期間内にがんが発生しないことが知られていた訓練個体に対応する参照スコアと比較して著しく異なる（例えば、ｐ値＜０．０５）場合、リスク予測モデルは、対象を、期間内にがんが発生する可能性が高いとして分類することができる。

【０１２３】

様々な実施形態において、訓練中に、低リスク対象から高リスク対象を区別するがん閾値のリスクが定義される。次いで、高リスク対象のみが、任意の所与のモデルに含まれる。様々な実施形態では、各リスク予測モデルは、対象を高リスク又は低リスクに区別するために使用される固有のがん閾値を有する。それらの閾値が各リスク予測モデルに対して定義されると、リスク予測モデルは、対象のためにデプロイされて、がんのリスクを予測する。そのリスクが訓練において定義された閾値を超える場合、対象を、がんのリスクが高いとして分類することができる。

【０１２４】

図２Ｂに示すように、リスク予測２７０は、患者エンリッチメント２７５のために使用することができる。例えば、対象は、臨床に登録される１つ又は２つ以上の患者コホートに含まれることができる。患者エンリッチメントのための方法は、以下で更に詳細に説明される。

【０１２５】

様々な実施形態では、対象のリスク予測２７０は、ユーザ、例えば、臨床医ユーザに表示することができる。したがって、臨床医ユーザは、対象について予測されるがんのリスクを対象に通知することができる。様々な実施形態では、追加の／他の情報をユーザ、例えば、臨床医ユーザに表示することができる。例えば、対象についてのがん予測のリスクが、対象に期間内にがんが発生する可能性が高いことを示す場合、がん予測のリスクに最も大きく寄与した特徴などの情報をユーザ、例えば、臨床医ユーザに表示することができる。例えば、がんのリスクを有すると予測される対象は、小葉中心性肺気腫によって占有される対象の肺の割合に大きく起因する可能性がある。したがって、特徴の識別及び／又は特徴の値（例えば、小葉中心性肺気腫によって占有される対象の肺の割合）を、ユーザ、例えば、臨床医ユーザに表示することができる。様々な実施形態では、対象のがんリスク予測に最も大きく寄与した上位１つ、上位２つ、上位３つ、上位４つ、上位５つ、上位６つ、上位７つ、上位８つ、上位９つ、上位１０、上位１１、上位１２、上位１３、上位１４、上位１５、上位１６、上位１７、上位１８、上位１９、上位２０、上位２１、上位２２、上位２３、上位２４、上位２５、上位３０、上位３５、上位４０、上位４５、上位

５０、上位５５、上位６０、上位６５、上位７０、上位７５、上位８０、上位８５、上位９０、上位９５、又は上位１００の特徴を、ユーザ、例えば臨床医ユーザに表示することができる。大きく寄与する特徴の表示は、がん予測のリスクをもたらした特徴を理解する際に臨床医ユーザにコンテキストを提供することができる。

【０１２６】

ＩＶ．患者エンリッチメント方法

一般に、リスク予測モデルからのがん予測のリスクは、患者のエンリッチメントに使用される。例えば、がん予測のリスクは、対象に期間内（例えば、１年以内、３年以内、又は５年以内）にがんが発生する可能性が高いかどうかに関する洞察を提供する。したがって、特定の期間内にがんが発生すると予測される対象について、対象は、臨床試験に登録されるべき患者コホートに含めるために選択されることができる。がん予測のリスクによって提供される洞察を考慮すると、これは、臨床試験の患者コホートへのより少ない対象の登録を可能にする。したがって、臨床試験を実施し、患者コホートにおける対象を追跡することが必要なリソースが少ない。追加的に、患者コホートに含まれていない対象（例えば、期間内にがんが発生しないと予測される対象）は、他の目的（例えば、他の臨床試験に登録される）に使用することができる。

【０１２７】

様々な実施形態では、対象は、患者に対して生成された複数のリスク予測のうちの１つ又は２つ以上に基づいて、患者コホートに含めるために選択される。例えば、対象は、対象に１年以内にがんが発生せず、３年以内にがんが発生しないが、５年以内にがんが発生する可能性が高いことを示す第１のリスク予測を有し得る。したがって、対象は、予防的治療薬の投与を伴うがん臨床試験に登録するための患者コホートに含めるために選択される。

【０１２８】

別の例として、対象は、対象に１年以内にがんが発生する可能性が高く、したがって、３年及び５年以内にがんが発生する可能性も高いことを示す第１のリスク予測を有し得る。したがって、対象は、攻撃的ながん治療（例えば、腫瘍切除及び／又は治療薬の投与）を含むがん臨床試験に登録するための患者コホートに含めるために選択される。

【０１２９】

様々な実施形態では、複数の対象についてのリスク予測を使用する患者エンリッチメントプロセスは、ランダムに生成された患者コホートと比較してがんが発生する可能性がより高い患者のエンリッチメントコホートを生成する。様々な実施形態では、患者エンリッチメントプロセスは、ランダムに生成された患者コホートと比較して、累積がん発生率の少なくとも１．５倍の増加を経験する患者のエンリッチメントコホートを生成する。様々な実施形態では、患者エンリッチメントプロセスは、ランダムに生成された患者コホートと比較して、累積がん発生率の少なくとも１．６倍の増加、少なくとも１．７倍の増加、少なくとも１．８倍の増加、少なくとも１．９倍の増加、少なくとも２倍の増加、少なくとも３倍の増加、少なくとも４倍の増加、少なくとも５倍の増加、少なくとも６倍の増加、少なくとも７倍の増加、少なくとも８倍の増加、少なくとも９倍の増加、少なくとも１０倍の増加、少なくとも１１倍の増加、少なくとも１２倍の増加、少なくとも１３倍の増加、少なくとも１４倍の増加、少なくとも１５倍の増加、少なくとも１６倍の増加、少なくとも１７倍の増加、少なくとも１８倍の増加、少なくとも１９倍の増加、少なくとも２０倍の増加、少なくとも２１倍の増加、少なくとも２２倍の増加、少なくとも２３倍の増加、少なくとも２４倍の増加、少なくとも２５倍の増加、少なくとも２６倍の増加、少なくとも２７倍の増加、少なくとも２８倍の増加、少なくとも２９倍の増加、又は少なくとも３０倍の増加を経験する患者のエンリッチされたコホートを生成する。

【０１３０】

Ｖ．リスク予測モデルの訓練

本明細書に開示される実施形態は、対象のがんの可能性を予測するためのリスク予測モデルを訓練及びデプロイすることを含む。上述したように、リスク予測モデルは、結節特

徴又は非結節特徴などの特徴を分析して、対象についてのがんの予測される可能性を生成するように構成される。様々な実施形態において、結節特徴及び／又は非結節特徴は、単一の時点の画像（例えば、ｔ０画像、ｔ１画像、又はｔ２画像）から抽出される。様々な実施形態では、結節特徴及び／又は非結節特徴は、２つ又は３つ以上の時点からの画像から抽出され、したがって、２つ又は３つ以上の時点にわたる特徴の変化を実証する縦方向特徴を含む。様々な実施形態では、結節特徴及び／又は非結節特徴は、単一の時点の画像から抽出された特徴と、２つ又は３つ以上の時点からの画像から抽出された縦方向特徴との両方を含む。

【０１３１】

様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも５つの特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも１０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも１５の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも２０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも２５の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも３０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも３５の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも４０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも４５の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも５０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも６０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも７０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも８０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも９０の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、少なくとも１００の特徴（例えば、結節特徴及び／又は非結節特徴）を含む。

【０１３２】

様々な実施形態において、リスク予測モデルは、結節特徴及び非結節特徴が別個に分析されて別個の予測を生成するように構築される。次いで、リスク予測モデルは、少なくとも別個の予測を集約して、対象のがんの予測される可能性を生成する。例えば、リスク予測モデルは、結節特徴を分析する結節モデルを含むように構築することができ、非結節特徴を分析する非結節モデルを更に含むことができる。ここで、非結節モデル及び結節モデルは、リスク予測モデルの第１及び第２のサブモデルを表す。

【０１３３】

一般に、結節モデルは、対象から導出された結節特徴（例えば、肺結節の特徴、肺結節のエッジ、及び境界／結節周辺領域）に基づいてがんの可能性を示す予測を出力する。非結節モデルは、対象から導出された非結節特徴のみに基づいてがんの可能性を示す予測を出力する。様々な実施形態では、結節モデル及び非結節モデルの各々の予測された出力を使用して、対象のがんの予測される可能性を生成することができる。例えば、結節モデル及び非結節モデルの各々は、スコアを出力することができる。したがって、２つのスコアを組み合わせて、対象のがんの予測される可能性を生成することができる。

【０１３４】

様々な実施形態では、結節特徴の分析の前に、結節モデルは、結節特徴をフィルタリングして、結節特徴の縮小セットにする分析を実行することができる。例えば、対象のＣＴ画像が２つ以上の結節を含む場合、結節モデルは、がんの高リスクに関連付けられる結節

とがんの低リスクに関連付けられる結節とを区別する分析を実行することができる。様々な実施形態において、結節モデルは、結節特徴の低減されたセットが単一の結節に対応する特徴を含むように、結節特徴をフィルタリングする。例えば、単一の結節は、がんの最も高いリスクに関連付けられた結節であり得る。様々な実施形態において、結節モデルは、結節特徴の最終セットが、がんの最も高いリスクに関連する上位Ｘの結節に対応する特徴を含むように、結節特徴をフィルタリングする。特定の実施形態では、Ｘは、１つの結節である。様々な実施形態では、Ｘは、２つの結節である。様々な実施形態において、Ｘは、３つの結節、４つの結節、５つの結節、６つの結節、７つの結節、８つの結節、９つの結節、１０の結節、１１の結節、１２の結節、１３の結節、１４の結節、１５の結節、１６の結節、１７の結節、１８の結節、１９の結節、又は２０の結節である。したがって、結節モデルは、上位Ｘの結節に対応する結節特徴の低減されたセットを分析することができ、結節特徴の低減されたセットに基づいて、対象のがんの可能性を示す予測された出力を判定する。

【０１３５】

様々な実施形態において、結節モデル及び非結節モデルの各々の出力は、第３のサブモデルへの入力（その後、集約モデルとへの入力と称される）として提供される。したがって、集約モデルは、少なくとも結節モデル及び非結節モデルからの出力に基づいて、がんの可能性を予測することができる。様々な実施形態では、集約モデルは、入力として、対象に関する追加の情報を更に受信して、対象のがんの可能性を予測することができる。この追加の情報は、対象に時間範囲内にがんが発生する可能性が高いかどうかを判定するために更に有益であり得る。対象に関する追加情報の例には、対象に由来するプロテオミクスデータ、対象が曝露された可能性がある環境因子、対象の遺伝学、及び／又は対象の臨床情報（例えば、年齢、性別、体重、以前の病歴など）が含まれる。

【０１３６】

様々な実施形態において、リスク予測モデルは、結節特徴と非結節特徴との両方を一緒に分析し、がんの予測される可能性を生成するように構築される。したがって、そのような実施形態では、結節特徴及び非結節特徴は別個に分析されない。したがって、リスク予測モデルによって分析されるとき、結節特徴及び非結節特徴は、互いに分離される必要がない。

【０１３７】

図３Ａは、第１の実施形態による、リスク予測モデルの実装形態の例示的なフロー図である。図３Ａに示すように、特徴３０５は、結節特徴３１０Ａ及び非結節特徴３１０Ｂを含む。様々な実施形態において、結節特徴３１０Ａは、リスク予測モデル３２０への入力の前に、非結節特徴３１０Ｂから選択的に分割される。リスク予測モデル３２０は、結節モデル３２５Ａ及び非結節モデル３２５Ｂを含む。ここで、結節モデル３２５Ａは、結節特徴３１０Ａを入力として受信する。非結節モデル３２５Ｂは、非結節特徴３１０Ｂを入力として受信する。結節モデル３２５Ａ及び非結節モデル３２５Ｂの各々の出力は、集約モデル３３０への入力として提供される。集約モデル３３０は、対象の時間範囲内のがんの可能性などのリスク予測３４０を生成する。

【０１３８】

図３Ｂは、第２の実施形態による、リスク予測モデルの実装形態の例示的なフロー図である。特徴３０５は、結節特徴３１０Ａ及び非結節特徴３１０Ｂを含む。ここで、図３Ｂは結節特徴３１０Ａと非結節特徴３１０Ｂとを別個に示しているが、様々な実施形態では、特徴３０５自体がリスク予測モデル３２０への入力として提供される。リスク予測モデル３２０は、結節特徴３１０Ａ及び非結節特徴３１０Ｂを一緒に分析して、リスク予測３４０を生成する。

【０１３９】

ＶＩ．リスク予測モデルの訓練

概して、リスク予測モデルは、非結節特異的特徴及び／又は結節特異的特徴などの画像から抽出された特徴を分析し、抽出された特徴に基づいて対象のがんリスクを予測するよ

うに構築される。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、回帰モデル（例えば、線形回帰、ロジスティック回帰、又は多項式回帰）、決定木、ランダムフォレスト、勾配ブースト機械学習モデル、分類ブースト機械学習モデル、サポートベクターマシン、ナイーブベイズモデル、ｋ－ｍｅａｎｓクラスタ、又はニューラルネットワーク（例えば、フィードフォワードネットワーク、畳み込みニューラルネットワーク（convolutional neural network、ＣＮＮ）、ディープニューラルネットワーク（deep neural network、ＤＮＮ）、オートエンコーダニューラルネットワーク、敵対的生成ネットワーク、又は回帰型ネットワーク（例えば、長・短期記憶ネットワーク（long short-term memory network、ＬＳＴＭ）、双方向回帰型ネットワーク、ディープ双方向回帰型ネットワーク）、又はそれらの任意の組み合わせのうちのいずれか１つである。特定の実施形態では、リスク予測モデルは、ロジスティック回帰モデルである。特定の実施形態では、リスク予測モデルは、ランダムフォレスト分類器である。特定の実施形態では、リスク予測モデルは、勾配ブースティングモデルである。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、２つ又は３つ以上のサブモデルを含む。例えば、リスク予測モデルは、３つのサブモデル、すなわち、非結節特異的特徴を分析する第１のサブモデル、結節特異的特徴を分析する第２のサブモデル、並びに第１のサブモデル及び第２のサブモデルによって出力された予測を分析することによって、がんのリスクを予測する第３のサブモデルを含むことができる。様々な実施形態において、第１のサブモデル、第２のサブモデル、及び第３のサブモデルは、互いに独立して、回帰モデル（例えば、線形回帰、ロジスティック回帰、若しくは多項式回帰）、決定木、ランダムフォレスト、勾配ブースト機械学習モデル、分類ブースト機械学習モデル、サポートベクターマシン、ナイーブベイズモデル、ｋ－ｍｅａｎｓクラスタ、若しくはニューラルネットワーク（例えば、フィードフォワードネットワーク、畳み込みニューラルネットワーク（ＣＮＮ）、ディープニューラルネットワーク（deep neural network、ＤＮＮ）、オートエンコーダニューラルネットワーク、敵対的生成ネットワーク、若しくは回帰型ネットワーク（例えば、長・短期記憶ネットワーク（ＬＳＴＭ）、双方向回帰型ネットワーク、ディープ双方向回帰型ネットワーク）、又はそれらの任意の組み合わせのうちのいずれか１つであり得る。

【０１４０】

リスク予測モデルは、線形回帰アルゴリズム、ロジスティック回帰アルゴリズム、決定木アルゴリズム、サポートベクターマシン分類、ナイーブベイズ分類、Ｋ最近傍分類、ランダムフォレストアルゴリズム、ディープラーニングアルゴリズム、勾配ブースティングアルゴリズム、及びマニホールド学習、主成分分析、因子分析、オートエンコーダ正則化、及び独立成分分析などの次元削減技術、又はそれらの組み合わせのうちのいずれか１つなどの、機械学習実装方法を使用して訓練することができる。特定の実施形態では、機械学習実装方法は、ロジスティック回帰アルゴリズムである。特定の実施形態では、機械学習実装方法は、ランダムフォレストアルゴリズムである。特定の実施形態では、機械学習実装方法は、ＸＧｂｏｏｓｔなどの勾配ブースティングアルゴリズムである。様々な実施形態において、リスク予測モデルは、教師あり学習アルゴリズム、教師なし学習アルゴリズム、半教師あり学習アルゴリズム（例えば、部分的な教師あり）、弱教師あり、転移学習、マルチタスク学習、又はそれらの任意の組み合わせを使用して訓練される。

【０１４１】

様々な実施形態では、リスク予測モデルは、ハイパーパラメータ又はモデルパラメータなどの１つ又は２つ以上のパラメータを有する。ハイパーパラメータは、一般に、訓練の前に確立される。ハイパーパラメータの例は、決定木の学習率、深度、又は葉、ディープニューラルネットワークにおける隠れ層の数、ｋ－ｍｅａｎｓクラスタにおけるクラスタの数、回帰モデルにおけるペナルティ、及びコスト関数と関連付けられた正則化パラメータを含む。モデルパラメータは、一般に、訓練中に調整される。モデルパラメータの例には、ニューラルネットワークの層におけるノード、サポートベクターマシンにおけるサポートベクター、決定木におけるノード値、及び回帰モデルにおける係数と関連付けられた重みが含まれる。リスク予測モデルのモデルパラメータは、リスク予測モデルの予測能力

を改善するために訓練データを使用して訓練（例えば、調整）される。

【０１４２】

リスク訓練モジュール１５５は、訓練データを使用してリスク予測モデルを訓練する。訓練データは、訓練データストア１７０に記憶させる及び／又はそこから取り出すことができる。様々な実施形態では、訓練データは、訓練個体（例えば、ある期間内にがんが発生するか、又は発生しないことが知られている個体）から取得された訓練画像から抽出された特徴を含む。様々な実施形態では、訓練データは、データセットのスプリットから取得することができる。例えば、データセットは、５０：５０訓練：試験データセット分割を受けることができる。いくつかの実施形態では、データセットは、６０：４０訓練：試験データセット分割を受けることができる。いくつかの実施形態では、データセットは、８０：２０訓練：試験データセット分割を受けることができる。

【０１４３】

様々な実施形態では、インピュテーションモデルを訓練するために使用される訓練データは、訓練個体に期間内にがんが発生したこと（以下、「陽性」若しくは「＋」とも呼ばれる）、又は訓練個体に期間内にがんが発生しなかったかどうか（以下、「陰性」若しくは「－」とも呼ばれる）を示す参照グランドトゥルースを含む。様々な実施形態では、訓練データにおける参照グランドトゥルースは、「１」又は「０」などのバイナリ値である。例えば、期間内にがんが発生した訓練個体は、訓練データにおいて「１」の値で識別することができるが、期間内にがんが発生しなかった訓練個体は、訓練データにおいて「０」の値で識別することができる。様々な実施形態では、リスク訓練モジュール１５５は、リスク予測モデルが入力（例えば、訓練画像の抽出された特徴）に基づいて、結果（例えば、期間内のがんの存在又は不存在）をよりよく予測することができるように、損失関数を最小限にするために訓練データを使用してリスク予測モデルを訓練する。様々な実施形態では、損失関数は、最小絶対収縮及び選択演算子（least absolute shrinkage and selection operator、ＬＡＳＳＯ）回帰、リッジ回帰、又はＥｌａｓｔｉｃＮｅｔ回帰のいずれかについて構築される。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、ランダムフォレストモデルであり、特徴分割のためのジニ不純度又はエントロピーメトリックのうちの１つを最小限に抑えるように訓練され、それによって、リスク予測モデルががんリスクをより正確に予測することを可能にする。

【０１４４】

様々な実施形態では、訓練データは、公的に入手可能なデータベースから取得及び／又は導出することができる。例えば、訓練データは、国立肺スクリーニング試験（ＮＬＳＴ）から取得及び／又は導出することができる。いくつかの実施形態では、訓練データは、例えば、複数の訓練個体から画像をキャプチャすることによって、公的に利用可能なデータベースとは独立して取得及び収集することができる。そのような訓練データは、カスタムデータセットであることができる。

【０１４５】

様々な実施形態では、リスク予測モデルは、訓練個体の特定のコホートを使用して訓練される。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、肺結節を有しない訓練個体のコホートを使用して訓練される。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、肺結節を有する訓練個体のコホートを使用して訓練される。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１に以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２のうちのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３のうちのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａのうちのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎ

ｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂのうちのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘ予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｘのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｘ予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｘのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｘ予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３～４Ｘのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３～４Ｘ予測モデルである。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３～４Ｘのいずれか１つに以前に分類された訓練個体のコホートを使用して訓練されるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３～４Ｘ予測モデルである。

【０１４６】

様々な実施形態において、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘ予測モデルのうちのいずれかの各々について、リスク予測モデルは、訓練個体の訓練コホートを使用して訓練され、訓練コホートにおける訓練個体の大部分（例えば、５０％超）はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１として以前に分類されていた。様々な実施形態において、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘ予測モデルのうちのいずれかの各々について、リスク予測モデルは、訓練個体の訓練コホートを使用して訓練され、訓練コホートにおける訓練個体の大部分（例えば、５０％超）はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２として以前に分類されていた。様々な実施形態において、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｘ予測モデルのうちのいずれかの各々について、リスク予測モデルは、訓練個体の訓練コホートを使用して訓練され、訓練コホートにおける訓練個体の大部分（例えば、５０％超）はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２として以前に分類されていた。表１に示すように、個体の約９０％は、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２に入る可能性が高い。したがって、そのような個体を使用して、リスク予測モデルのいずれかを訓練することができる。

【０１４７】

様々な実施形態では、リスク予測モデルは、少なくとも０ヶ月、少なくとも１ヶ月、少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、１年、少なくとも２年、少なくとも３年、少なくとも４年、少なくとも５年、少なくとも６年、少なくとも７年、少なくとも８年、少なくとも９年、少なくとも１０年、少なくとも１１年、少なくとも１２年、少なくとも１３年、少なくとも１４年、少なくとも１５年、少なくとも１６年、少なくとも１７年、少なくとも１８年、少なくとも１９年、又は少なくとも２０年以内などの所定の時間「Ｍ」以内のがんのリスクを予測するように訓練された「Ｍ」年予測モデルである。したがって、インピュテーションモデルを訓練するために使用される訓練データは、訓練個体に「Ｍ」年以内にがんが発生したことを示す参照グランドトゥルースを含む。

【０１４８】

様々な実施形態では、リスク予測モデルは、１）訓練個体の特定のコホートを使用して訓練され、２）所定の時間「Ｍ」以内のがんのリスクを予測するように訓練される。上記

のように、訓練個体のコホートは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの範囲（例えば、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙ）内に前もって分類され得る。したがって、リスク予測モデルは、１）Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙに分類された訓練個体のコホートを使用して訓練され、２）「Ｍ」年でがんのリスクを予測するように訓練された、Ｍ年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　Ｘ～Ｙ予測モデルであり得る。

【０１４９】

様々な実施形態では、リスク予測モデルは、非結節特異的特徴及び結節特異的特徴の両方を含む。したがって、リスク予測モデルを訓練する際に、リスク予測モデルは、訓練画像から抽出された非結節特異的特徴及び結節特異的特徴の両方を分析し、損失関数を最小限に抑える予測を生成しようと試みる。一般に、リスク予測モデルの特徴は、各特徴が、リスク予測モデルによって生成された予測にどの程度影響を与えるかを反映する重要度値を有する。例えば、特徴のより高い重要度値は、特徴が、より低い重要度値を有する異なる特徴と比較して、リスク予測モデルによって生成される予測により大きく影響を与えることを示す。

【０１５０】

様々な実施形態では、リスク予測モデルの結節特異的特徴は、非結節特異的特徴と比較して、がんのリスクの予測により大きく影響を及ぼす。例えば、リスク予測モデルの結節特異的特徴は、リスク予測モデルの非結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有する。概して、結節特異的特徴は、より短い期間（例えば、３年又は５年とは対照的に１年）以内のがんのリスクを予測するように訓練されたリスク予測モデルのためのより高い重要度値を有する。追加的に、結節特異的特徴は、より高いリスクの肺がん患者（例えば、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂに分類される患者）を使用して訓練されるリスク予測モデルのためのより高い重要度値を有する。

【０１５１】

様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する特徴は、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する上位２つの特徴は、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する上位３つの特徴は、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する上位４つの特徴は、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する上位５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０の特徴は、結節特異的特徴である。

【０１５２】

様々な実施形態では、リスク予測モデルの非結節特異的特徴は、結節特異的特徴と比較して、がんのリスクの予測により大きく影響を及ぼす。例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴は、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有する。概して、非結節特異的特徴は、より長い期間（例えば、１年とは対照的に３年又は５年）以内のがんのリスクを予測するように訓練されたリスク予測モデルのためのより高い重要性値を有する。追加的に、非結節特異的特徴は、肺がんのリスクが低い患者（例えば、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２若しくは３として分類される患者）又はまだ結節を有しない患者（例えば、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１）を使用して訓練されるリスク予測モデルのためのより高い重要性値を有する。

【０１５３】

様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する特徴は、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する上位２つの特徴は、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する上位３つの特徴は、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する上位４つの特徴は、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、リスク予測モデルの最も高い重要度値を有する上位５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０の特徴は、非結節特異的特徴である。

【０１５４】

様々な実施形態において、リスク予測モデルは、異なる特徴を別個に分析する異なるサブモデルを含む。例えば、図３Ａを参照して上述したように、リスク予測モデルは、非結節特異的特徴及び／又は縦方向非結節特異的特徴を分析する第１のサブモデル（例えば、非結節モデル）を含むことができる。リスク予測モデルは、結節特異的特徴及び／又は縦方向結節特異的特徴を分析する第２のサブモデル（例えば、結節モデル）を含むことができる。最初に第１のサブモデル（例えば、非結節モデル）を参照すると、様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの１つ又は２つ以上は、縦方向非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの２つ又は３つ以上は、縦方向非結節特異的特徴である。様々な実施形態において、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの３つ又は４つ以上、４つ又は５つ以上、５つ又は６つ以上、６つ又は７つ以上、７つ又は８つ以上、８つ又は９つ以上、９つ又は１０以上の特徴は、縦方向非結節特異的特徴である。特定の実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの４つは、縦方向非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの５つは、縦方向非結節特異的特徴である。

【０１５５】

様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの１つ又は２つ以上は、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴の２つ又は３つ以上は、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの３つ又は４つ以上、４つ又は５つ以上、５つ又は６つ以上、６つ又は７つ以上、７つ又は８つ以上、８つ又は９つ以上、９つ又は１０以上の特徴は、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの４つは、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの５つは、非結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの６つは、非結節特異的特徴である。

【０１５６】

次に、第２のサブモデル（例えば、結節モデル）を参照すると、様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を伴う上位１０の特徴のうちの１つ又は２つ以上は、縦方向結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴の２つ又は３つ以上は、縦方向結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの３つ又は４つ以上、４つ又は５つ以上、５つ又は６つ以上、６つ又は７つ以上、７つ又は８つ以上、８つ又は９つ以上、９つ又は１０以上の特徴は、縦方向結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの４つは、縦方向結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの５つは、縦方向結節特異的特徴である。

【０１５７】

様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの１つ又は２つ以上は、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの２つ又は３つ以上は、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの３つ又は４つ以上、４つ又は５つ以上、５つ又は６つ以上、６つ又は７つ以上、７つ又は８つ以上、８つ又は９つ以上、９つ又は１０以上の特徴は、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの４つは、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの５つは、結節特異的特徴である。様々な実施形態では、最も高い特徴重要度値を有する上位１０の特徴のうちの６つは、結節特異的特徴である。

【０１５８】

様々な実施形態では、結節特異的特徴と比較して、がんの将来のリスクの予測により大

きく影響を及ぼす非結節特異的特徴を含むリスク予測モデルは、Ｍ年リスク予測モデルであり（例えば、Ｍ年以内にがんが発生するリスクを予測する）、Ｍは１年に等しくない。様々な実施形態では、Ｍは２年以上である。例えば、Ｍは、１．５年、２年、２．５年、３年、３．５年、４年、４．５年、５年、５．５年、６年、６．５年、７年、７．５年、８年、８．５年、９年、９．５年、１０年、１０．５年、１１年、１１．５年、１２年、１２．５年、１３年、１３．５年、１４年、１４．５年、１５年、１５．５年、１６年、１６．５年、１７年、１７．５年、１８年、１８．５年、１９年、１９．５年、又は２０年であることができる。特定の例として、リスク予測モデルは、３年以内にがんが発生するリスクを予測する３年リスク予測モデルである。別の特定の例として、リスク予測モデルは、５年以内にがんが発生するリスクを予測する５年リスク予測モデルである。

【０１５９】

様々な実施形態では、結節特異的特徴と比較して、がんのリスクの予測により大きく影響を及ぼす非結節特異的特徴を含むリスク予測モデルは、肺結節を含まない訓練画像で訓練されたリスク予測モデルである。様々な実施形態では、そのようなリスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１に分類された個体から導出された訓練画像で訓練することができる。様々な実施形態では、そのようなリスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２に分類された個体から導出された訓練画像で訓練することができる。様々な実施形態では、そのようなリスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３に分類された個体から導出された訓練画像で訓練することができる。様々な実施形態では、そのようなリスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、又はそれらのいずれかの組み合わせに分類された個体から導出された訓練画像で訓練することができる。様々な実施形態では、そのようなリスク予測モデルは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデル、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデル、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルである。

【０１６０】

特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂ予測モデルである。

【０１６１】

特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３予測モデルである。

【０１６２】

特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリ

スク予測モデル）は、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２予測モデルである。

【０１６３】

特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、１年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、３年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデルである。特定の実施形態では、そのようなリスク予測モデル（例えば、リスク予測モデルの非結節特異的特徴が、リスク予測モデルの結節特異的特徴よりも高い特徴重要度値を有するリスク予測モデル）は、５年、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１予測モデルである。

【０１６４】

様々な実施形態では、訓練されたリスク予測モデルは、訓練されたパラメータのセットを含み、リスク予測モデルがデプロイされるときに、この訓練されたパラメータのセットが使用され、画像の非結節特異的特徴及び結節特異的特徴の値を修正して、対象のがんのリスクの予測を生成するようになっている。したがって、訓練されたリスク予測モデルの訓練されたパラメータのセットは、訓練段階中に設定される。例えば、訓練されたパラメータのセットは、非結節特異的特徴が、結節特異的特徴よりもリスク予測に大きく影響を与えるように設定される。別の例として、訓練されたパラメータのセットは、結節特異的特徴が非結節特異的特徴よりもリスク予測に大きく影響を与えるように設定される。

【０１６５】

例えば、リスク予測モデルがニューラルネットワークである場合、非結節特異的特徴に対応するニューラルネットワークの１つ又は２つ以上のノードは、結節特異的特徴に対応するニューラルネットワークの１つ又は２つ以上のノードよりも大きな重み（例えば、パラメータ）を割り当てられる。別の例として、リスク予測モデルが、結節特異的特徴よりも大きく非結節特異的特徴に重み付けするランダムフォレストモデルである場合。

【０１６６】

様々な実施形態では、リスク予測モデルはまた、そのがんの場所を予測するように訓練され得る。様々な実施形態では、訓練画像は、異なる領域に分割され、したがって、リスク予測モデルの訓練は、異なる領域に従って実行される。例示的な異なる領域は、体積で肺の上部３分の１、中央３分の１、及び下部３分の１、又は肺の別個の葉を含むことができる。肺は、任意の数の構成を有する任意の数の領域に分割され得ることが当業者には理解されるであろう。リスク予測モデルががんの場所を予測することを可能にすることは、吸入及び気管支鏡投与された薬物及びデバイスを使用する、領域診断評価及び治療的介入などの介入の選択を誘導することができる。

【０１６７】

様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、性能メトリックを達成する。例示的な性能メトリックは、受信機動作曲線の曲線下面積（ＡＵＣ）、正の予測値、及び／又は負の予測値を含む。様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、少なくとも０．５のＡＵＣ値を示す。様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、少なくとも０．６のＡＵＣ値を示す。様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、少なくとも０．７のＡＵＣ値を示す。様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、少なくとも０．８のＡＵＣ値を示す。様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、少なくとも０

．９のＡＵＣ値を示す。様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、少なくとも０．９５のＡＵＣ値を示す。様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、少なくとも０．９９のＡＵＣ値を示す。様々な実施形態では、本明細書に開示されるリスク予測モデルは、少なくとも０．５１、少なくとも０．５２、少なくとも０．５３、少なくとも０．５４、少なくとも０．５５、少なくとも０．５６、少なくとも０．５７、少なくとも０．５８、少なくとも０．５９、少なくとも０．６０、少なくとも０．６１、少なくとも０．６２、少なくとも０．６３、少なくとも０．６４、少なくとも０．６５、少なくとも０．６６、少なくとも０．６７、少なくとも０．６８、少なくとも０．６９、少なくとも０．７０、少なくとも０．７１、少なくとも０．７２、少なくとも０．７３、少なくとも０．７４、少なくとも０．７５、少なくとも０．７６、少なくとも０．７７、少なくとも０．７８、少なくとも０．７９、少なくとも０．８０、少なくとも０．８１、少なくとも０．８２、少なくとも０．８３、少なくとも０．８４、少なくとも０．８５、少なくとも０．８６、少なくとも０．８７、少なくとも０．８８、少なくとも０．８９、少なくとも０．９０、少なくとも０．９１、少なくとも０．９２、少なくとも０．９３、少なくとも０．９４、少なくとも０．９５、少なくとも０．９６、少なくとも０．９７、少なくとも０．９８、少なくとも０．９９のＡＵＣ値を示す。

【０１６８】

ＶＩＩ．がんのリスクを予測するための例示的な方法

図４Ａは、一実施形態による、患者のエンリッチメントなどの用途のために対象のがんのリスクを判定するための例示的なフロープロセスである。ステップ４０５は、複数の対象の肺がんリスクを予測することを含む。ステップ４０５は、複数の対象において異なる対象に対して繰り返し実行することができるステップ４１０、４２０、４３０、及び４４０を含む。

【０１６９】

ステップ４１０で、画像が対象から捕捉される。様々な実施形態では、画像は、対象から捕捉されたＣＴスキャン（例えば、全身ＣＴスキャン、肺を含むＣＴスキャン、胸のＣＴスキャン、又は肺ＣＴスキャン）である。

【０１７０】

ステップ４２０で、特徴が画像から抽出される。様々な実施形態では、特徴は、非結節特異的特徴及び結節特異的特徴のうちの一方又は両方を含む。

【０１７１】

ステップ４３０は、抽出された特徴のうちの１つ又は２つ以上に基づいて、対象がリスク予測のための候補対象であるかどうかを判定することを含む任意のステップである。様々な実施形態では、ステップ４３０は、対象が候補対象であると判定するために、結節特異的特徴を分析することを含む。例えば、ステップ４３０は、対象が肺結節を有していないか、又は肺がんを有しておらず、したがって、がん分析のリスクを受けるのに適格であると判定するために、結節特異的特徴を分析することを含むことができる。

【０１７２】

ステップ４４０は、リスク予測モデルを適用して、得られた画像の抽出された特徴を分析してがんリスクを予測することを含む。様々な実施形態では、リスク予測モデルは、非結節特異的特徴及び結節特異的特徴の両方を分析する。図４Ａに示すように、リスク予測モデルは、２つの方法のうちの１つで結節特徴及び非結節特徴を分析することができる。最初に、ステップ４４４に示すように、リスク予測モデルは、結節特徴及び非結節特徴を別個に分析することができる（例えば、図３Ａを参照して上述したように）。第二に、ステップ４４８に示すように、リスク予測モデルは、結節特徴及び非結節特徴を一緒に分析することができる（例えば、図３Ｂを参照して上述したように）。

【０１７３】

ステップ４５０は、予測されたがんリスクを使用して、複数の対象にわたってエンリッチすることを含む。ここで、ある期間内にがんが発生すると予測される対象は、これら対象の予測されるがんリスクによって示されるように、臨床試験に登録するための１つ又は

２つ以上の患者コホートに含まれることができる。まとめると、これにより、臨床試験登録する個体の数の削減が可能になる。

【０１７４】

ここで、第２の実施形態による、対象のがんのリスク（例えば、既存の又は高頻度に見られるがんのリスク）を判定するための例示的なフロープロセスである図４Ｂが参照される。ステップ４６０は、複数の対象のがんリスクを予測することを含む。ステップ４６０は、複数の対象において異なる対象に対して繰り返し実行することができるステップ４６５、４７０、４７５、及び４８０を含む。

【０１７５】

ステップ４６５は、対象から捕捉された画像を取得することを含む。様々な実施形態では、画像は、対象から捕捉されたＣＴスキャン（例えば、全身ＣＴスキャン、肺を含むＣＴスキャン、胸のＣＴスキャン、又は肺ＣＴスキャン）である。画像は、対象内に存在する１つ又は２つ以上の結節を含むことができる。ここで、１つ又は２つ以上の結節は、がん（例えば、肺がん）を示すがん性結節であることが疑われ得る。

【０１７６】

ステップ４７０は、１つ又は２つ以上の結節から特徴を抽出することを含む。本明細書で説明するように、抽出された特徴は、結節特異的特徴を含むことができる。ここで、特徴の個々のセットは、各個々の結節について抽出され得る。

【０１７７】

ステップ４７５は、１つ又は２つ以上のリスク予測モデルを適用して、抽出された特徴を分析することを含む。１つ又は２つ以上のリスク予測モデルは、１つ又は２つ以上の結節をがん性又は非がん性として分類するために有益な予測を生成する。

【０１７８】

ステップ４８０は、１つ又は２つ以上の結節の分類に基づいて、対象における既存のがんの存在又は不在を判定することを含む。例えば、少なくとも結節ががん性として分類される場合、ステップ４８０は、対象が既存のがんの存在を有すると判定することを含む。様々な実施形態では、ステップ４８０は、少なくとも２つの結節ががん性として分類される場合、対象が既存のがんの存在を有すると判定することを含む。様々な実施形態では、ステップ４８０は、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又は少なくとも５つの結節ががん性として分類される場合、対象が既存のがんの存在を有すると判定することを含む。

【０１７９】

様々な実施形態では、ステップ４８０は、１つ未満の結節ががん性として分類される場合、対象が既存のがんの不在を有すると判定することを含む。様々な実施形態では、ステップ４８０は、０の結節ががん性として分類される場合、対象が既存のがんの不在を有すると判定することを含む。

【０１８０】

ステップ４９０は、予測されたがんリスクを使用して、複数の対象にわたってエンリッチすることを含む。例えば、既存のがんの存在を有すると予測される対象は、臨床試験に登録するために１つ又は２つ以上の患者コホートに含まれることができる。まとめると、これにより、臨床試験登録する個体の数の削減が可能になる。

【０１８１】

ＶＩＩＩ．がん

本明細書に記載の方法は、がんのリスクを予測するためのリスク予測モデルを実装することを含む。様々な実施形態において、対象におけるがんは、リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、真菌性真菌症、ホジキン病、骨髄性白血病、膀胱がん、脳腫瘍、神経系のがん、頭頸部がん、頭頸部扁平上皮がん、腎臓がん、肺がん、神経芽細胞腫／神経膠芽細胞腫、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、皮膚がん、肝がん、メラノーマ、口、喉、喉頭、肺の扁平上皮がん、結腸がん、子宮頸がん（cervical cancer）、子宮頸がん（cervical carcinoma）、乳がん、及び上皮がん、腎がん、泌尿生殖器がん、肺がん、食道がん、胃がん、甲状腺がん、頭頸部がん、大腸がん、造血がん、精巣がん、結腸及び／

又は直腸がん、子宮がん、又は前立腺がんのうちの１つ又は２つ以上を含むことができる。いくつかの実施形態では、対象におけるがんは、膀胱がん、乳がん、結腸がん、腎臓がん、肺がん、メラノーマ、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、胃がん、甲状腺がん、又は子宮がんのうちのいずれか１つを含む、転移性がんであり得る。特定の実施形態では、がんは肺がんである。特定の実施形態では、がんは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、非小細胞がん、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん、小細胞がん、複合小細胞がん、神経内分泌腫瘍、肺肉腫、肺リンパ腫、気管支がんのうちのいずれか１つを含む、肺がんのタイプである。

【０１８２】

様々な実施形態では、本明細書に記載のリスク予測モデルは、肺がんなどのがんの存在のリスクを予測する。言い換えれば、リスク予測モデルは、肺がんなどのがんの存在又は不存在のリスクを予測する。様々な実施形態では、本明細書に記載のリスク予測モデルは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、非小細胞がん、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん、小細胞がん、複合小細胞がん、神経内分泌腫瘍、肺肉腫、肺リンパ腫、気管支がんのいずれか１つを含む、肺がんの亜型のリスクを予測する。言い換えれば、リスク予測モデルは、期間（例えば、１、３、又は５年）内に肺がんの特定の亜型を発生する可能性が高いとして対象を分類する。特定の実施形態では、リスク予測モデルは、非小細胞肺がん又は小細胞肺がんのリスクを予測する。

【０１８３】

ＩＸ．介入

本明細書に記載の実施形態は、がんのリスクを予測するためのリスク予測モデルを実装することを含む。様々な実施形態では、介入は、がん予測のリスクに基づいて対象に提供される。様々な実施形態では、介入は、診断の適用、予防治療剤の適用、又は後続の行動のうちのいずれか１つであることができる。例示的な後続の行動は、対象にがんが発生するかどうかを確認するための対象の後続の試験を含むことができる。後続の試験は、後続の生検（例えば、がん生検又はリンパ節生検）又は後続の画像スキャン（例えば、ＣＴスキャン、ＰＥＴスキャン、ＭＲＩスキャン、超音波撮像、又はＸ線撮像）のいずれかを含むことができる。様々な実施形態において、対象の後続の試験は、がんのリスクを予測した後、次のスケジュールされた訪問、又は所定の時間（例えば、０ヶ月、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１８ヶ月、又は２４ヶ月）の間であることができる。様々な実施形態では、追加の後続の行動は、腫瘍切除、気管支鏡診断、治療薬の選択及び／若しくは投与、医薬組成物の選択／投与、又はそれらの任意の組み合わせなどの、対象に発生したがんを治療するための後続の行動を含むことができる。

【０１８４】

様々な実施形態では、治療薬は、がんの予測されたリスクに基づいて選択及び／又は対象に投与することができる。選択された治療薬は、肺がんなどのがんの発生を遅延させるか又は予防する可能性が高い。例示的な治療薬は、化学療法、エネルギー療法（例えば、外部ビーム、マイクロ波、高周波アブレーション、近接照射療法、エレクトロポレーション、クライオアブレーション、光熱アブレーション、レーザー療法、光動的療法、電気焼灼、化学実施形態、高強度集束超音波、低強度集束超音波）、抗原特異的モノクローナル抗体、抗炎症薬、腫瘍溶解性ウイルス療法、又は免疫療法を含む。様々な実施形態では、選択された治療薬はエネルギー療法であり、適用されるエネルギーの量（例えば、用量及び持続時間）は、所望の治療効果を達成するように調整することができる。様々な実施形態において、治療薬は、小分子又は生物学的製剤、例えば、サイトカイン、抗体、可溶性サイトカイン受容体、抗センスオリゴヌクレオチド、ｓｉＲＮＡなどを含む。そのような生物学的薬剤は、例えば、当該技術分野で既知の融合タンパク質、ＰＥＧ化誘導体、コレステロール共役誘導体などを含むことができる、生物学的薬剤のムチン及び誘導体を包含する。サイトカイン及びサイトカイン受容体のアンタゴニスト、例えば、トラップ及びモノクローナル拮抗薬も含まれる。本明細書に記載の活性剤のバイオシミラー医薬品又は活

性剤と生物学的に同等な薬物も含まれる。

【０１８５】

肺がんの治療薬は、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、ナブパクリタキセル、パクリタキセル、ペメトレキセド、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ブリチニブ（Ａｌｕｎｂｒｉｇ（登録商標））、カプマチニブ（Ｔａｂｒｅｃｔａ（登録商標））、セルパカチニブ（Ｒｅｔｅｖｍｏ（登録商標））、エヌトレクチニブ（Ｒｏｚｌｙｔｒｅｋ（登録商標））、ロルラチニブ（Ｌｏｒｂｒｅｎａ（登録商標））、ラロトレクチニブ（Ｖｉｔｒａｋｖｉ（登録商標））、ダコミチニブ（Ｖｉｚｉｍｐｒｏ（登録商標））、及びビノレルビンなどの化学療法薬を含むことができる。肺がんの治療薬は、デュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ（登録商標））、ニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標））、ペンブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、アテゾリズマブ（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標））、カナキヌマブ、及びラムシルマブなどの抗体療法を含むことができる。

【０１８６】

様々な実施形態では、記載される治療薬のうちの１つ又は２つ以上は、対象を治療するための併用療法として組み合わせることができる。

【０１８７】

様々な実施形態では、医薬組成物は、転移性がんの対象のリスクレベルに基づいて選択及び／又は投与することができ、選択された治療薬は、がんに対する有効性を示す可能性が高い。個体に投与される医薬組成物は、上記の治療薬などの活性剤を含む。有効成分は、治療有効量、すなわち、それによって媒介される疾患又は医学的状態を治療するために投与されるときに十分な量で存在する。組成物はまた、有効成分の送達及び安定性を高めるために、送達及び有効性を高めるための様々な他の薬剤を含むことができる。したがって、例えば、組成物はまた、所望の製剤に応じて、薬学的に許容される非毒性担体又は希釈剤を含み得、これは、動物又はヒト投与のための医薬組成物を製剤化するために一般的に使用されるビヒクルとして定義される。希釈剤は、組み合わせの生物学的活性に影響を与えないように選択される。そのような希釈剤の例は、蒸留水、緩衝水、生理食塩水、ＰＢＳ、リンゲル液、デキストロース溶液、及びハンクス溶液である。加えて、医薬組成物又は製剤は、他の担体、アジュバント、又は非毒性の非治療的、非免疫原性安定剤、賦形剤などを含むことができる。組成物はまた、ｐＨ調整剤及び緩衝剤、毒性調整剤、湿潤剤、及び洗剤などの生理学的条件を近似するための追加の物質を含むことができる。組成物はまた、酸化防止剤などの様々な安定化剤のいずれかを含むことができる。

【０１８８】

本明細書に記載の薬学的組成物又は治療薬は、様々な異なる方法で投与することができる。例は、経口、鼻腔内、モジュラ内、病変内、直腸、局所、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮下、皮下、経皮、髄腔内、気管支内、経胸腔、又は頭蓋内方法を介して薬学的に許容される担体を含有する組成物を投与することを含む。

【０１８９】

様々な実施形態では、臨床的対応は、リスク予測モデルを実装することによって、対象について生成されたがんの予測されたリスクに基づいて対象に提供することができる。様々な実施形態では、臨床的対応は、対象の行動を修正するためのカウンセリングを提供する（例えば、リスクを減らすために禁煙について患者にカウンセリングする）、悪性形質転換を遅延させる／予防するか、腫瘍の成長を遅らせるか、若しくは更には病気の広がり（転移）を防ぎ得る吸入／局所、静脈内若しくは経腸（経口）治療薬の開始、ポリープの結腸内視鏡検査で行われるのと同様のリスクの適応スクリーニングスケジュールを確立する（例えば、肺がんのリスクが高いと予測される個体は、より頻繁なフォローアップと画像診断を受ける必要がある）、又は肺がんの予測されるリスクを確認するために追加のリスク予測試験を実行するか若しくは実行するようにスケジューリングする（例えば、肺がんのリスクが高いと思われるヒトは、リスクを確認するか、若しくはそのヒトに発生するリスクが最も高いがんの種類を絞り込むために、追加の試験を受けることもあることを含

むことができる。様々な実施形態では、追加のリスク予測試験は、血液ベースのバイオマーカー（肺がんの既知のリスクである非特異的炎症を探すため）、代謝性／プロテオミクス／遺伝子発現／遺伝子配列判定を含むことができる。このヒトはまた、気道における遺伝子発現の変化を見るために、組織（経鼻上皮、気管支上皮など）の追加のサンプリングを有することができる。

【０１９０】

Ｘ．コンピュータ実装

がんのリスクを予測するためのリスク予測モデルを実装する方法を含む方法は、いくつかの実施形態では、１つ又は２つ以上のコンピュータで実行される。

【０１９１】

例えば、リスク予測モデルの構築及びデプロイは、ハードウェア若しくはソフトウェア、又は両方の組み合わせで実装することができる。一実施形態では、機械可読記憶媒体が提供され、媒体は、データを使用するための命令でプログラムされた機械を使用するときに、リスク予測モデルの訓練又はデプロイを実行することができ、かつ／又はデータセット若しくは結果のいずれか（例えば、対象についてのがん予測のリスク）を表示することができる、機械可読データで符号化されたデータ記憶材料を含む。本発明は、プロセッサ、データ記憶システム（揮発性及び不揮発性メモリ及び／又は記憶要素を含む）、グラフィックスアダプタ、ポインティングデバイス、ネットワークアダプタ、少なくとも１つの入力デバイス、及び少なくとも１つの出力デバイスを含む、プログラム可能なコンピュータ上で実行されるコンピュータプログラムで実施することができる。ディスプレイは、グラフィックスアダプタに結合される。プログラムコードを入力データに適用して、上記の機能を実行し、出力情報を生成する。出力情報は、既知の方法で、１つ又は２つ以上の出力デバイスに適用される。コンピュータは、例えば、従来の設計のパーソナルコンピュータ、マイクロコンピュータ、又はワークステーションであることができる。

【０１９２】

各プログラムは、コンピュータシステムと通信するために、高レベル手続き又はオブジェクト指向プログラミング言語で実行することができる。しかしながら、必要に応じて、プログラムはアセンブリ言語又は機械言語で実行することができる。いずれの場合も、言語は、コンパイルされた言語又は解釈された言語であることができる。そのような各コンピュータプログラムは、記憶媒体又はデバイスがコンピュータによって読み取られて本明細書に記載の手順を実行するときにコンピュータを構成及び動作させるために、汎用又は専用のプログラム可能コンピュータによって読み取り可能な記憶媒体又はデバイス（例えば、ＲＯＭ又は磁気ディスケット）に記憶されることが好ましい。システムはまた、コンピュータプログラムで構成されたコンピュータ可読記憶媒体として実装されると考えられ得、そのように構成された記憶媒体は、コンピュータが、本明細書に記載の機能を実行するために特定の事前定義された様式で動作するようにする。

【０１９３】

シグネチャパターン及びそのデータベースは、それらの使用を容易にするために、様々な媒体に提供することができる。「媒体」とは、シグネチャパターン情報を含む製品を指す。データベースは、コンピュータ可読媒体、例えば、コンピュータが読み取る及び直接アクセスすることができる任意の媒体に記録することができる。そのような媒体には、フロッピーディスク、ハードディスク記憶媒体、及び磁気テープなどの磁気貯蔵媒体、ＣＤ－ＲＯＭなどの光学媒体、ＲＡＭ及びＲＯＭなどの電気記憶媒体、並びに磁気／光学記憶媒体などのこれらのカテゴリのハイブリッドが含まれるが、これらに限定されない。当業者は、現在知られているコンピュータ可読媒体のいずれかを使用して、本データベース情報の記録を含む製品を作製することができる方法を容易に認識することができる。「記録された」は、当該技術分野で知られているような任意のそのような方法を使用して、コンピュータ可読媒体に情報を記憶するためのプロセスを指す。記憶された情報にアクセスするために使用される手段に基づいて、任意の便利なデータ記憶構造を選択することができる。様々なデータプロセッサプログラム及びフォーマットを、記憶、例えば、例えば、ワ

ードプロセシングテキストファイル、データベース形式、などのために使用することができる。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、リスク予測モデルを実装することによって、がんのリスクを予測するための方法を含む方法は、分散コンピューティングシステム環境内（例えば、クラウドコンピューティング環境内）の１つ又は２つ以上のコンピュータ上で実行される。本明細書では、「クラウドコンピューティング」は、構成可能なコンピューティングリソースの共有セットへのオンデマンドネットワークアクセスを可能にするためのモデルとして定義される。クラウドコンピューティングを用いて、構成可能なコンピューティングリソースの共有セットへのオンデマンドアクセスを提供することができる。構成可能なコンピューティングリソースの共有セットは、仮想化を介して迅速にプロビジョニングされ、低管理努力又はサービスプロバイダ相互作用でリリースされ、それに応じてスケーリングすることができる。クラウドコンピューティングモデルは、例えば、オンデマンドセルフサービス、ブロードネットワークアクセス、リソースプール、速やかな拡張性、測定サービスなどの様々な特性で構成することができる。クラウドコンピューティングモデルはまた、例えば、サービスとしてソフトウェア（「Software as a Service、ＳａａＳ」）、サービスとしてプラットフォーム（「Platform as a Service、ＰａａＳ」）、及びサービスとしてのインフラストラクチャ（「Infrastructure as a Service、ＩａａＳ」）などの様々なサービスモデルを露出させることができる。クラウドコンピューティングモデルは、プライベートクラウド、コミュニティクラウド、パブリッククラウド、ハイブリッドクラウドなどの異なるデプロイモデルを使用してデプロイすることもできる。本明細書及び特許請求の範囲では、「クラウドコンピューティング環境」は、クラウドコンピューティングが用いられる環境である。

【０１９５】

図５は、図１Ａ、図１Ｂ、図２Ａ、図２Ｂ、図３Ａ、図３Ｂ、図４Ａ、及び図４Ｂに示されるエンティティを実装するための例示的なコンピュータを示す。コンピュータ５００は、チップセット５０４に結合された少なくとも１つのプロセッサ５０２を含む。チップセット５０４は、メモリコントローラハブ５２０及び入力／出力（input/output、Ｉ／Ｏ）コントローラハブ５２２を含む。メモリ５０６及びグラフィックスアダプタ５１２は、メモリコントローラハブ５２０に結合され、ディスプレイ５１８は、グラフィックスアダプタ５１２に結合される。記憶デバイス５０８、入力デバイス５１４、及びネットワークアダプタ５１６は、Ｉ／Ｏコントローラハブ５２２に結合される。コンピュータ５００の他の実施形態は、異なるアーキテクチャを有する。

【０１９６】

記憶デバイス５０８は、ハードドライブ、コンパクトディスク読み取り専用メモリ（compact disk read-only memory、ＣＤ－ＲＯＭ）、ＤＶＤ、又はソリッドステートメモリデバイスなどの非一時的なコンピュータ可読記憶媒体である。メモリ５０６は、プロセッサ５０２によって使用される命令及びデータを保持する。入力インターフェース５１４は、タッチスクリーンインターフェース、マウス、トラックボール、若しくは他のタイプのポインティングデバイス、キーボード、又はそれらのいくつかの組み合わせであり、データをコンピュータ５００に入力するために使用される。いくつかの実施形態では、コンピュータ５００は、ユーザからのジェスチャを介して入力インターフェース５１４から入力（例えば、コマンド）を受信するように構成され得る。ネットワークアダプタ５１６は、コンピュータ５００を１つ又は２つ以上のコンピュータネットワークに結合する。

【０１９７】

グラフィックスアダプタ５１２は、ディスプレイ５１８に画像及び他の情報を表示する。様々な実施形態では、ディスプレイ５１８は、ユーザ（例えば、放射線科医、オンコロジスト、呼吸器科医）が、例えば、患者のリスク予測を開始し、任意の追加の検査又は手順を注文し、及び／又はリスク予測モデルのパラメータを設定するために、ディスプレイ５１８にユーザ選択を入力することができるように構成されている。一実施形態では、デ

ィスプレイ５１８は、タッチスクリーンを含み得る。様々な実施形態では、ディスプレイ５１８は、対象のがん予測の１つ又は２つ以上のリスクを示すことができる。したがって、ディスプレイ５１８にアクセスするユーザは、対象について予測されるがんのリスクを対象に通知することができる。様々な実施形態では、ディスプレイ５１８は、対象についてのがん予測のリスクに最も大きく寄与した特徴などの情報を示すことができる。例えば、がんのリスクを有すると予測される対象は、小葉中心性肺気腫によって占有される対象の肺の割合に大きく起因する可能性がある。したがって、特徴の識別及び／又は特徴の値（例えば、小葉中心性肺気腫によって占有される対象の肺の割合）は、ディスプレイ５１８上でユーザ、例えば、臨床医ユーザに示されることができる。様々な実施形態では、対象についてのがん予測のリスクに最も大きく寄与した上位１、上位２、上位３、上位４、上位５、上位６、上位７、上位８、上位９、又は上位１０の特徴を、ディスプレイ５１８上に示すことができる。上位の寄与する特徴の表示は、がん予測のリスクをもたらした特徴をユーザ、例えば、臨床医ユーザが理解するために、当該ユーザにコンテキストを提供することができる。患者の情報／結果が任意の所与の時間にアクセス可能になるように、患者プロファイル、ＣＴ画像、生成されたリスク評価、及び任意の他の関連情報がメモリに記憶され得る。

【０１９８】

コンピュータ５００は、本明細書に記載の機能性を提供するためのコンピュータプログラムモジュールを実行するように適合されている。本明細書で使用される場合、「モジュール」という用語は、指定された機能を提供するために使用されるコンピュータプログラムロジックを指す。したがって、モジュールは、ハードウェア、ファームウェア、及び／又はソフトウェアに実装することができる。一実施形態では、プログラムモジュールは、記憶デバイス５０８に記憶され、メモリ５０６にロードされ、プロセッサ５０２によって実行される。

【０１９９】

図１Ａ又は図１Ｂのエンティティによって使用されるコンピュータ５００のタイプは、実施形態及びエンティティによって必要とされる処理電力に応じて異なることができる。例えば、がん予測システム１３０は、単一のコンピュータ５００、又はサーバファームなどのネットワークを介して互いに通信する複数のコンピュータ５００で動作することができる。コンピュータ５００は、グラフィックスアダプタ５１２及びディスプレイ５１８などの上記の構成要素のいくつかを欠くことができる。

【０２００】

ＸＩ．システム

本明細書に更に開示されるのは、がんのリスクを予測するためのリスク予測モデルを実装するためのシステムである。様々な実施形態では、そのようなシステムは、少なくとも、図１Ａにおいて上述したがん予測システム１３０を含むことができる。様々な実施形態では、がん予測システム１３０は、図５に記載の例示的なコンピュータ５００を有するコンピュータシステムなどのコンピュータシステムとして具体化される。

【０２０１】

様々な実施形態では、システムは、図１Ａにおいて上述した撮像デバイス１２０などの撮像デバイスを含む。様々な実施形態では、システムは、がん予測システム１３０（例えば、コンピュータシステム）及び撮像デバイスの両方を含む。そのような実施形態では、がん予測システム１３０は、対象から捕捉された画像（例えば、ＣＴスキャン）を受信するために、撮像デバイス１２０と通信可能に結合されることができる。コンピュータシステムは、画像を分析し、対象についての肺がんのリスクを判定するために、リスク予測モデルをインシリコで実施する。

【実施例】

【０２０２】

以下は、本発明を実施するための特定の実施形態の実施例である。実施例は、例示目的だけのために提供されており、いかなる方式によっても本発明の範囲を限定することは意

図されていない。使用される数値（例えば、量、温度など）に関する精度を確実にするための努力がなされているが、ある程度の実験誤差及び偏差は許容されるべきである。

【０２０３】

実施例１：リスク予測モデルの構築及び分析の要約

国立肺スクリーニング試験（ＮＬＳＴ）コホートからのコンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像を分析して、３年の将来の範囲時点にわたる患者におけるがんの可能性を予測した。がんの予測された将来のリスクを使用して、肺がんの発生のためにエンリッチメントされた患者の集団を識別した。

【０２０４】

国立肺スクリーニング試験（ＮＬＳＴ）は、年間ＣＴスキャンが年間胸のＸ線の代わりに肺がんによる死亡を低減できるかどうかを判定するためのランダム化制御試験であった。この調査の動因となった一次仮説は、ＣＴ撮像が、治療及び治癒により適したより早期の段階におけるがん（又はより小さいサイズ結節）を検出するより高い分解能のインビボデータを提供することであった。

【０２０５】

ＮＬＳＴ　ＣＴ画像及び臨床データは、現在、生物医学的コミュニティが自由に利用可能であり、ＣＴスキャンが取得された。ＮＬＳＴ研究患者は、各々が１年離れた３つの時点で見られた。これらの時点は、ｔ０（ベースライン）、ｔ１（１年フォローアップ）及びｔ２（２年フォローアップ）として示される。更に、ｔ３、ｔ４及びｔ５として示される「合成」時点を更に作成した。これらは、データセットが一部の患者についての患者ベースラインデータ（ｔ０）、一部の患者の１年フォローアップ（ｔ１）データ、及び一部の患者の２年フォローアップ（ｔ２）データを含むように、参加者をランダムにサンプリングすることによって作成された時点である。例えば、合成時点ｔ３は、患者の１／３が以前の撮像を有さず、したがってｔ０においてサンプリングされ、１／３が１年の以前の撮像を有し、したがってｔ１においてサンプリングされ、１／３が複数（この場合２）年の以前の撮像を有し、したがってｔ２においてサンプリングされると仮定する。ｔ４については、サンプリングは２：１：１（ｔ０：ｔ１：ｔ２）であり、ｔ５については、サンプリングは１：１：２（ｔ０：ｔ１：ｔ２）である。これは、胸部のＣＴスキャンを受けたことがないヒト、以前に胸のＣＴスキャンを受けたを受けたことがあるヒトもいれば、胸の２回以上の以前のＣＴスキャンを受けたことがあるヒトもいる臨床データを模倣するために行われた。

【０２０６】

画像分析アルゴリズムをＣＴ画像に適用して、肺気腫、間質性変化、保存肺組織、及び胸筋サイズ（面積）などの特徴を抽出し、後者の筋肉測定値は、体組成又は脂肪を含まない質量の代用として使用される。異なる時点で捕捉されたＣＴスキャンを半分に分割して、データの専用の訓練セット及びデータの試験セットを構築した。ＣＴ画像から抽出された結節及び非結節特異的特徴並びに縦方向特徴（例えば、縦方向非結節特異的特徴及び縦方向結節特異的特徴）を使用して、将来の肺がんを予測するためのロバストなリスク予測モデルが作成された。

【０２０７】

特徴（例えば、変数）をＣＴ画像から抽出した。含まれる特徴は、以前の経験に基づいて、及び可能性の高い生物学的関連性に基づいて選択された。

【０２０８】

以下の実施例に記載されるリスク予測モデルについて、例示的な非結節特異的特徴を以下に列挙する。非結節特異的特徴のより包括的なリストを表２に示す。

１）肺実質のデンシトメトリー測定値

ａ．以下によって占有される肺の割合：

ｉ．－９５０ハウンスフィールド単位（ＨＵ）未満の減衰を有する面積／体積として定義された、低減衰領域（ＬＡＡ）

ｉｉ．－６００ＨＵと－２５０ＨＵとの間の減衰を有する肺の面積／体積として定

義された高減衰領域（ＨＡＡ）。
ｂ．上部肺ゾーンにおけるＬＡＡと下部肺ゾーンにおけるＬＡＡとの比（比ＬＡＡ）
２）筋肉組織／胸壁の体組成測定値
ａ．大胸筋断面積
ｂ．小胸筋断面積
ｃ．大胸筋除脂肪断面積
ｄ．小胸筋除脂肪断面積
ｅ．皮下脂肪断面積（軸方向）
３）肺実質の局所ヒストグラム測定値
ａ．以下によって占有される肺の割合：
ｉ．正常組織
ｉｉ．小葉中心性肺気腫
ｉｉｉ．小葉中心性結節
ｉｖ．すりガラス
ｖ．蜂巣肺
ｖｉ．線状痕
ｖｉｉ．結節
ｖｉｉｉ．網状
ｉｘ．胸膜下ライン
ｘ．他の気腫
ｘｉ．嚢胞
４）縦方向非結節特異的特徴（例えば、肺実質のデンシトメトリー測定値の変化、体組成測定値の変化、及び／又は肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化）（単一の時点のリスク予測モデルに含まれない）。

【０２０９】

以下の実施例に記載されるリスク予測モデルについて、結節特異的特徴（例えば、肺結節の特徴、肺結節のエッジ、及び境界／結節周辺領域）を分析した。結節特異的特徴を、組織の３つのシェル：結節の内部、結節の縁、及び境界領域／結節周辺領域から抽出した。追加的に、ラジオミクスシェルは、図６Ａに示されるように、３つの異なる画像（例えば、元のＣＴ画像、ウェーブレット変換ＣＴ画像、及びガウス変換ＣＴ画像）内の個々の結節に対して生成された。

【０２１０】

例示的な結節特異的特徴を以下に列挙する。
１）減衰
２）マージン記述
３）直径
４）肺ＣＴスクリーニング、報告データシステム（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ）スコア
５）縦方向結節特異的特徴（例えば、減衰の変化、マージン記述の変化、直径の変化、及び／又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化）（単一の時点のリスク予測モデルには含まれない）。

【０２１１】

以下の実施例に記載のリスク予測モデルの場合、以下のラジオミクス特徴（例えば、結節特異的特徴）を、元のＣＴ画像、ウェーブレット変換ＣＴ画像、及びガウス変換ＣＴ画像から抽出した。
１）一次統計
２）３Ｄ形状ベースの特徴
３）２Ｄ形状ベースの特徴
４）グレーレベル同時生起行列
５）グレーレベルランレングス行列
６）グレーレベルサイズゾーン行列

７）隣接グレートーン差分行列
８）グレーレベル依存性行列。
【０２１２】
結節特異的特徴のより包括的なリストを表３に示す。
【０２１３】
縦方向ラジオミクス特徴は、２つ又は３つ以上の異なる時点から捕捉されたＣＴ画像間の上記のラジオミクス特徴のいずれかの変化として更に計算された。縦方向ラジオミクス特徴は、単一の時点のリスク予測モデルに含まれなかったことに留意されたい。
【０２１４】
具体的に使用される特徴は、臨床特性を含まず、これは、全体的なコホートの臨床的特徴がＮＬＳＴ特性であったことを意味する。肺がん予測カテゴリによる臨床的特徴を以下に示す。
【０２１５】
図６Ｂ及び図８は、リスク予測モデルを実装するための２つの概要フロー図を示す。具体的には、図６Ｂは、図３Ａに示される実施形態によるリスク予測モデルの実装形態の例示的な概要を示す。ここで、結節及び直近の周囲の特徴は、リスク予測モデルの２つの別個のサブモデルによって、非結節特異的特徴とは別個に分析された。２つのサブモデルからの分析の出力は、がんが発生する可能性を予測するための第３のサブモデル（例えば、「メタモデルを訓練及び交差検証する」として識別される）への入力として提供された。図６Ｂに示されるように、この第３のサブモデルは、入力として、患者から判定されたプロテオミクス、患者によって経験された環境条件、患者の遺伝学、及び／又は患者の臨床特性などの他の特徴から導出された他の値を更に受信した。図８は、図３Ｂに示される実施形態による、リスク予測モデルの実装形態の例示的な概要を示す。ここでは、結節特異的特徴及び非結節特異的特徴をマージし、リスク予測モデルによって一緒に分析した。したがって、リスク予測モデルは、がんが発生する可能性を予測する可能性を予測する。
【０２１６】
リスク予測モデルは、ＣＴ画像から抽出された非結節特異的及び結節特異的特徴の混合について予測された。ＣＴに関する特徴は、ＣＴスキャナのブランド、生成及び画像再構成ソフトウェアによって変化し得る。対象間の疾病の負担における追加の地理的変動は、有害な曝露に対する実際の差をと反映し得る（すなわち、一部の人々は、程度の差はあるが曝露による損傷の影響を受けやすく、肺気腫又は肺組織の間質性変化が発生する可能性が事実上高い場合がある）。これらの理由から、この例では、疾患のＣＴメトリクスの存在及び重症度を判定するための絶対閾値は使用されなかった。代わりに、試験サブコホートのデータはそれぞれ、平均を差し引き、各共変数の標準偏差で割ることによって正規化された。追加のコホートがモデル精密化のために集約されるため、データ正規化は、全ての既存のデータ（クロスコホート）を使用して実行されるか、又は患者固有の生物学、曝露履歴、民族性、又は処理される医療画像のタイプを最もよく反映すると考えられるものを含むがこれらに限定されないデータのサブセットを選択する。正規化されると、データは、モデリングに対するＸＧＢｏｏｓｔベースのアプローチで使用された。
【０２１７】
データの前処理を最初に行った。これには、連続特徴の値を正規化することを含んでいた（例えば、センタリング（平均の減算）及びスケーリング（標準偏差による分割）によって）。試験セットの正規化は、訓練セットのみからの情報を使用して実行された。すなわち、訓練セットの平均及び標準偏差を使用して、訓練セット及び試験セットの両方を正規化した。追加的に、不均衡データを説明するために、すなわちがん診断が比較的稀であるという事実を説明するために、過半クラス（がんなし）のダウンサンプリングを含む前処理が行われた。ＳＭＯＴＥ及びＲＯＳＥなどの代替的なアプローチは考慮されたが、より高い計算要件を有するダウンサンプリングと同様の性能を有していた。
【０２１８】
リスク予測モデルを構築するために、ＸＧＢｏｏｓｔを主に使用した。勾配ブーストモ

デルは、ＮＬＳＴに登録された喫煙者における将来の肺がんの３年のリスクを予測するように独立して訓練された。モデル戦略は、訓練データにおいて決定木を開発及び最適化して、所望の結果を予測した。肺がんのリスクの高まりを特定する肺気腫、間質性変化、及びサルコペニアの潜在的にいくつかの組み合わせがあるため、ある特定の負荷の疾患（すなわち、＞１０％の肺気腫又は＞１０％の間質性変化）のための固定閾値を選択するのではなく、このアプローチが使用された。例えば、肺の２５％が肺気腫である肺を有する喫煙者は、２％肺気腫、１２％間質性変化、及び減少した胸筋面積を有する喫煙者と同じ将来の肺がんのリスクを有し得る。次いで、これらのモデルを修正して、ＣＴスキャンに関して一般的な高頻度に見られる（例えば、既に存在する）がんを有するものを識別するだけではなく、偶発（例えば、新たな）がんの予測を可能にした。この最終ステップは、ＣＴ画像における任意の肺結節の特徴を説明する視覚的データを利用する。例示的な実施形態は、勾配ブーストモデルを示し、説明するが、例えば、ロジスティック回帰などの他のモデリングアプローチも利用され得ることを当業者は理解するであろう。また、リスク予測モデルは、３年リスク予測を提供するものとして具体的に示され説明されるが、予測用語は、必要に応じて変化し得ることも理解されるであろう。

【０２１９】

リスク予測モデルを構築するために、コホートを訓練及び試験グループに５０／５０に分割した。モデルは、１０倍のクロス検証を使用して調整を３回繰り返し行った試験群で訓練された。予測確率の二分法は、訓練群のみからの情報を使用することによって実施した。この実施例では、これは、所与のスクリーニング対登録比についての感度を最大化する確率閾値を選択することによって実施されたが、所与の陽性予測値標的についての特異性を最大化するなどの他のアプローチも使用できることを理解されたい。予測確率閾値の安定性は、１０００回反復のブートストラップサンプル法を用いて得られた。結果は、３年範囲でのがんの診断を含んでいた。性能測定及び視覚化には、（以下の実施例に記載されるように）全ての時点に対するＲＯＣ曲線及びエンリッチメントの提示が含まれる。３年がん予測に基づく累積発生率関数もまた、以下の実施例において予測され／示された。

【０２２０】

患者のコホート全体又は患者のサブグループのいずれかについて、がんの将来のリスクを予測するためにモデルを構築した。患者のサブグループは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ＜４Ｂ、＜４Ａ、＜３及び＜２としてベースライン格付け／カテゴライズされた結節に基づいてカテゴライズされた。Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ＜４Ｂは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１－４Ａとしてカテゴライズされた患者を含む。Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ＜４Ａは、Ｌｕｎｇ＿ＲＡＤＳ　１～３としてカテゴライズされた患者を含む。Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ＜３は、Ｌｕｎｇ＿ＲＡＤＳ　１～２としてカテゴライズされた患者を含む。Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ＜２は、Ｌｕｎｇ＿ＲＡＤＳ　１としてカテゴライズされた患者を含む。表１は、異なるＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ分類についての特徴を要約する。図６Ｂ及び図８に示されるリスク予測モデルを構築するために使用される患者コホートの人口統計情報及び患者特性は、それぞれ図７Ａ及び図９Ａに示される。

【０２２１】

以下の実施例に示されるように、全ての結果は、訓練コホートで開発／訓練され、次いで試験コホートに適用されたモデルに基づく性能／所見を表す。

【０２２２】

累積発生率関数プロットを解釈するとき、ｙ軸上の生確率は、打ち切り及び死亡によるリスク設定の変化によって有意に影響を受け得る。これらのプロットは、主にサブグループによるそれらの形状の変化を実証するために含まれた。

【０２２３】

受信機動作特性（receiver operating characteristic、ＲＯＣ）曲線及び曲線下面積（ＡＵＣ）値をレビューする場合、これらは主に、それらの慣例的であり、文献で使用される参照について主に含まれることに留意されたい。登録の潜在的な適格性を考慮すると、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ基準に基づいて、４Ａ及び４Ｂ結節を有する個体が早期評価を

必要とし得ることに留意されたい。しかしながら、両方の有意な割合、例えば、４Ａは、必ずしも高頻度に見られるがんではなく、したがって将来の偶発がんの潜在的な研究に登録することが可能であり得る。

【０２２４】

実施例２：結節及び非結節特徴の別個の分析を通したがんの将来のリスクの予測

結節特徴を分析するための結節モデル及び非結節特徴を分析するための非結節モデルを含むリスク予測モデルが、図６Ｂに示される概要に従って構築された。各リスク予測モデルについて、結節モデル及び非結節モデルの出力は、患者に３年の時間範囲内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを示す確率を生成する第３のモデル（例えば、図３Ａに示す集約モデル）への入力として機能した。訓練セット（例えば、コホートの５０％）を使用して、リスク予測モデルを訓練し、試験セット（例えば、コホートの他の５０％）を使用して、リスク予測モデルを試験した。

【０２２５】

単一の時点のリスク予測モデル（例えば、単一の時点の画像から導出された特徴を分析するリスク予測モデル）と、縦方向リスク予測モデル（例えば、単一の時点の画像から導出された特徴及び２つ又は３つ以上の時点の画像にわたる縦方向特徴を分析するリスク予測モデル）との両方が構築された。図７Ａは、図３Ａに示される実施形態による、様々な異なる時点（例えば、ｔ０、ｔ１、ｔ２、ｔ３、ｔ４、又はｔ５）の患者コホートにわたる異なるリスク予測モデルの特性を示す。

【０２２６】

「ｔ０、ｔ１、ｔ２からの１：１：１ランダムサンプル（ｔ３とラベル付けされる）」として示されるリスク予測モデルは、ｔ０、ｔ１、及びｔ２時点の各々での参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練された。すなわち、このリスク予測モデルでは、患者の３分の１が患者のｔ０データを使用して分析され、３分の１が患者のｔ１データを使用して分析され、３分の１が患者のｔ２データを使用して分析された。「ｔ０、ｔ１、ｔ２からの２：１：１ランダムサンプル（ｔ４とラベル付けされる）」として示されるリスク予測モデルは、ｔ０、ｔ１、及びｔ２時点のそれぞれにおける参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練された。すなわち、このリスク予測モデルでは、患者の５０％が患者のｔ０データを使用して分析され、２５％が患者のｔ１データを使用して分析され、２５％が患者のｔ２データを使用して分析された。「ｔ０、ｔ１、ｔ２からの１：１：２ランダムサンプル（ｔ５とラベル付けされる）」として示されるリスク予測モデルは、ｔ０、ｔ１、及びｔ２時点のそれぞれにおける参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練された。すなわち、このリスク予測モデルでは、患者の２５％が患者のｔ０データを使用して分析され、２５％が患者のｔ１データを使用して分析され、５０％が患者のｔ２データを使用して分析された。

【０２２７】

注目すべきことに、図７Ａに示されるリスク予測モデルは、５～８のオッズ比及び８％を超える陽性予測値を達成し、スクリーニング対登録比は１１対１未満である。これは、３年の時間範囲内にがんが発生する可能性が低い患者をスクリーニングするためのリスク予測モデルの有用性を示している。要するに、図７Ａに示される結果は、断面及び／又は縦方向特徴を使用して訓練された様々な将来のリスク予測モデルが、患者をエンリッチするために実装されることができ、それによって、登録される必要がある、又は臨床試験における登録のために考慮され得る患者の数を低減させることを示す。

【０２２８】

後続の結果は、「ｔ０、ｔ１、ｔ２からの１：１：１ランダムサンプル（ｔ３とラベル付けされる）」として示されるリスク予測モデルを参照しており、これは、ｔ０、ｔ１、及びｔ２時点の各々での参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練されたものである。リスク予測モデルを評価するために使用される患者の人口統計を図７Ｂに示す。ここでは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂの各々からの患者が含まれ、将

来のがんは、各患者について予測されるか、又は予測されなかった。肺がんが発生するリスクが高いと識別された患者の６０％超が、標準的なＬｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアリングを使用して、肺がんが発生するリスクが低い（Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１又は２）とみなされたことに留意されたい。

【０２２９】

図７Ｃは、リスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。ここで、リスク予測モデルは、０．７０のＡＵＣ値を示した。図７Ｄは、リスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。ここで、３年で、リスク予測モデルは、７１２人の患者についてがんを予測し、他の６１９２人の患者についてがんなしを予測した。

【０２３０】

図７Ｅは、リスク予測モデルの結節モデル構成要素の上位１０の結節特徴を示す。注目すべきことに、上位１０の特徴は、縦方向結節特徴（例えば、２つ又は３つ以上の時点にわたる結節特徴の変化）とは対照的に、単一の時点の結節特徴（例えば、単一の時点で取得された画像から抽出された結節特徴）であった。これは、利用可能な以前の撮像データの存在及び量に応じて変化し得る。図７Ｆは、リスク予測モデルの非結節モデル構成要素の上位１０の非結節特徴を示す。特に、上位１０の非結節特徴の一部分は、縦方向非結節特徴（例えば、「大胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位モード変化」、「大胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位標準偏差変化」、「正常実質低減衰領域変化」、及び「大胸筋ハウンスフィールド単位モード変化」）であった。したがって、これは、対象の非結節ベースの特性の変化（例えば、肺実質及び／又は体組成の変化）を捕捉する縦方向非結節特徴が、将来のがんの可能性を予測するのに有益であったことを示す。

【０２３１】

実施例３：結節特徴及び非結節特徴のマージされた分析によるがんの将来のリスクの予測

結節特徴及び非結節特徴を別個に分析しなかったリスク予測モデルを、図８に示す概要に従って構築した。各リスク予測モデルは、入力として、結節特徴と、非結節特徴との両方を受信し、患者に３年の時間範囲内に肺がんが発生する可能性があるかどうかを示す確率を生成する。訓練セット（例えば、コホートの５０％）を使用して、リスク予測モデルを訓練し、試験セット（例えば、コホートの他の５０％）を使用して、リスク予測モデルを試験した。

【０２３２】

単一の時点のリスク予測モデル（例えば、単一の時点の画像から導出された特徴を分析するリスク予測モデル）と、縦方向リスク予測モデル（例えば、単一の時点の画像から導出された特徴及び２つ又は３つ以上の時点の画像にわたる縦方向特徴を分析するリスク予測モデル）との両方が構築された。図９Ａは、図３Ｂに示される実施形態による、様々な異なる時点（例えば、ｔ０、ｔ１、ｔ２、ｔ３、ｔ４、又はｔ５）の患者コホートにわたる異なるリスク予測モデルの特性を示す。

【０２３３】

「ｔ０、ｔ１、ｔ２からの１：１：１ランダムサンプル（ｔ３とラベル付けされる）」として示されるリスク予測モデルは、ｔ０、ｔ１、及びｔ２時点のそれぞれにおける参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練された。すなわち、このリスク予測モデルでは、患者の３分の１が患者のｔ０データを使用して分析され、３分の１が患者のｔ１データを使用して分析され、３分の１が患者のｔ２データを使用して分析された。「ｔ０、ｔ１、ｔ２からの２：１：１ランダムサンプル（ｔ４とラベル付けされる）」として示されるリスク予測モデルは、ｔ０、ｔ１、及びｔ２時点のそれぞれにおける参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練された。すなわち、このリスク予測モデルでは、患者の５０％が患者のｔ０データを使用して分析され、２５％が患者のｔ１データを使用して分析され、２５％が患者のｔ２データを使用して分析された。「ｔ０、ｔ１、ｔ２からの１：１：２ランダムサンプル（ｔ５とラベル付けされる）」として示されるリスク予測モデル

は、ｔ０、ｔ１、及びｔ２時点のそれぞれにおける参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練された。すなわち、このリスク予測モデルでは、患者の２５％が患者のｔ０データを使用して分析され、２５％が患者のｔ１データを使用して分析され、５０％が患者のｔ２データを使用して分析された。

【０２３４】

注目すべきことに、図９Ａに示される全てのモデルの特徴は、８％を超える陽性予測値を有する５～８のオッズ比を含む。これは、３年の時間範囲内にがんが発生する可能性が低い患者をスクリーニングするためのリスク予測モデルの有用性を示している。まとめると、図９Ａに示される結果は、断面及び／又は縦方向特徴を使用して訓練された様々な将来のリスク予測モデルが、患者をエンリッチするために実装され得、それによって、臨床試験に登録される患者の数を低減させるか、又は肺がんが発生するリスクを低減させる治療戦略（例えば、１つ又は２つ以上の臨床試験において）の恩恵を最も受け得る患者を識別することを示す。

【０２３５】

後続の結果は、「ｔ０、ｔ１、ｔ２からの１：１：１ランダムサンプル（ｔ３とラベル付けされる）」として示されるリスク予測モデルを参照しており、これは、ｔ０、ｔ１、及びｔ２時点の各々での参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練されたものである。リスク予測モデルを評価するために使用される患者の人口統計を図９Ｂに示す。ここでは、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂの各々からの患者が含まれ、将来のがんは、各患者について予測されるか、又は予測されなかった。

【０２３６】

図９Ｃは、リスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。ここで、リスク予測モデルは、０．６９のＡＵＣ値を示した。図９Ｄは、リスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。ここで、リスク予測モデルは、７５８人の患者についてがんを予測し、他の６３２９人の患者についてがんなしを予測した。図９Ｅは、図３Ｂに示される実施形態による、リスク予測モデルの上位１０の特徴（例えば、結節及び非結節特徴）を示す。

【０２３７】

実施例４：縦方向結節特徴が有益であるＬｕｎｇ－Ｒａｄｓ　１～３患者における結節及び非結節特徴の別個の分析を通したがんの将来のリスクの予測

結節特徴を分析するための結節モデル及び非結節特徴を分析するための非結節モデルを含むリスク予測モデルが、図６Ｂに示される概要に従って構築された。各リスク予測モデルについて、結節モデル及び非結節モデルの出力は、患者に３年の時間範囲内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを示す確率を生成する第３のモデル（例えば、図３Ａに示す集約モデル）への入力として機能した。訓練セット（例えば、コホートの５０％）を使用して、リスク予測モデルを訓練し、試験セット（例えば、コホートの他の５０％）を使用して、リスク予測モデルを試験した。

【０２３８】

後続の結果は、ｔ１時点での参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練されたリスク予測モデルを参照している。リスク予測モデルを評価するために使用される患者の人口統計を図１０Ａに示す。ここで、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３の各々からの患者が含まれ、将来のがんは、各患者について予測されるか、又は予測されなかった。注目すべきことに、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂ患者は除外された。したがって、このモデルは、典型的には結節の欠如又は結節の小さいサイズのためにより低いリスクとみなされ得る患者におけるがんの将来のリスクを予測するように訓練される。

【０２３９】

図１０Ｂは、リスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。ここで、リスク予測モデルは、０．７１のＡＵＣ値を示した。図１０Ｃは、リスク

予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。ここで、リスク予測モデルは、７３６人の患者についてがんを予測し、他の６２３５人の患者についてがんなしを予測した。

【０２４０】

図１０Ｄは、リスク予測モデルの結節モデル構成要素の上位１０の結節特徴を示す。特に、上位１０の特徴は、単一の時点の結節特徴（例えば、単一の時点の結節特徴）とは対照的に、縦方向結節特徴（例えば、２つの時点にわたる差を表す縦方向結節特徴）であった。図１０Ｅは、リスク予測モデルの非結節モデル構成要素の上位１０の非結節特徴を示す。要するに、本実施例で説明される結果は、少なくとも１つ又は２つ以上の縦方向特徴（例えば、対象の結節に基づく特性における変化を捕捉する縦方向結節特徴）を組み込む縦方向リスクモデルが、将来のがんの可能性を予測するために有益であることを示す。

【０２４１】

実施例５：縦方向非結節特徴が有益であるＬｕｎｇ－Ｒａｄｓ　１～３患者における結節及び非結節特徴の別個の分析によるがんの将来のリスクの予測

結節特徴を分析するための結節モデル及び非結節特徴を分析するための非結節モデルを含むリスク予測モデルが、図６Ｂに示される概要に従って構築された。各リスク予測モデルについて、結節モデル及び非結節モデルの出力は、患者に３年の時間範囲内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを示す確率を生成する第３のモデル（例えば、図３Ａに示す集約モデル）への入力として機能した。訓練セット（例えば、コホートの５０％）を使用して、リスク予測モデルを訓練し、試験セット（例えば、コホートの他の５０％）を使用して、リスク予測モデルを試験した。

【０２４２】

後続の結果は、ｔ２時点での参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練されたリスク予測モデルを参照している。リスク予測モデルを評価するために使用される患者の人口統計を図１１Ａに示す。ここで、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３の各々からの患者が含まれ、将来のがんは、各患者について予測されるか、又は予測されなかった。注目すべきことに、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂ患者は除外された。したがって、このモデルは、典型的には結節の欠如又は結節の小さいサイズのためにより低いリスクとみなされ得る患者におけるがんの将来のリスクを予測するように訓練される。

【０２４３】

図１１Ｂは、リスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。ここで、リスク予測モデルは、０．７０のＡＵＣ値を示した。図１１Ｃは、リスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。ここで、リスク予測モデルは、６２１人の患者についてがんを予測し、他の６２６４人の患者についてがんなしを予測した。

【０２４４】

図１１Ｄは、リスク予測モデルの結節モデル構成要素の上位１０の結節特徴を示す。図１１Ｅは、リスク予測モデルの非結節モデル構成要素の上位１０の非結節特徴を示す。注目すべきことに、上位１０の非結節特徴の一部分は、縦方向非結節特徴であった。例えば、上位１０の非結節のうちの４つは、縦方向非結節特徴であった（例えば、「ワイルドカード高減衰領域２５０変化」、「全肺高減衰領域２５０変化」、「皮下脂肪ハウンスフィールド単位歪度変化」、及び「皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位平均変化」）。したがって、これは、対象の非結節ベースの特性の変化（例えば、肺実質及び／又は体組成の変化）を捕捉する縦方向非結節特徴が、将来のがんの可能性を予測するのに有益であったことを示す。

【０２４５】

実施例６：単一の時点のリスク予測モデルを使用するＬｕｎｇ－Ｒａｄｓ　１～３患者における結節及び非結節特徴の別個の分析によるがんの将来のリスクの予測

結節特徴を分析するための結節モデル及び非結節特徴を分析するための非結節モデルを

含むリスク予測モデルが、図６Ｂに示される概要に従って構築された。各リスク予測モデルについて、結節モデル及び非結節モデルの出力は、患者に３年の時間範囲内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを示す確率を生成する第３のモデル（例えば、図３Ａに示す集約モデル）への入力として機能した。訓練セット（例えば、コホートの５０％）を使用して、リスク予測モデルを訓練し、試験セット（例えば、コホートの他の５０％）を使用して、リスク予測モデルを試験した。

【０２４６】

後続の結果は、ｔ０時点での参加者のランダムな重複しない選択に関して訓練された単一の時点のリスク予測モデルを参照している。リスク予測モデルを評価するために使用される患者の人口統計を図１２Ａに示す。ここで、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３の各々からの患者が含まれ、将来のがんは、各患者について予測されるか、又は予測されなかった。注目すべきことに、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ及びＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂ患者は除外された。したがって、このモデルは、典型的には結節の欠如又は結節の小さいサイズのためにより低いリスクとみなされ得る患者におけるがんの将来のリスクを予測するように訓練される。

【０２４７】

図１２Ｂは、リスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。ここで、リスク予測モデルは、０．７３のＡＵＣ値を示した。図１２Ｃは、リスク予測モデルによって予測される３年累積発生率関数を示す。ここで、リスク予測モデルは、６７０人の患者についてがんを予測し、他の５８９７人の患者についてがんなしを予測した。

【０２４８】

図１２Ｄは、リスク予測モデルの結節モデル構成要素の上位１０の結節特徴を示す。図１２Ｅは、リスク予測モデルの非結節モデル構成要素の上位１０の非結節特徴を示す。まとめると、これらの結果は、単一の時点のから導出された結節特徴及び非結節特徴を含む単一の時点のリスク予測モデルが、将来のがんの可能性を予測するために有益であったことを示す。

【０２４９】

実施例７：Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｂ患者のためのリスク予測モデルを使用する既存のがん又は高頻度に見られるがんの予測

結節特異的特徴に基づいて結節を区別するためのリスク予測モデルを構築した。ここで、リスク予測モデルは、対象における既存の又は高頻度に見られるがんの有無を予測するために構築された。この例において、高頻度に見られるがんは、６ヶ月以内に診断されたがんを指す。Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｂ対象は、これらが１つ又は２つ以上の結節の存在を有する対象を表すので、この分析のために特に選択された。

【０２５０】

図１３Ａは、高頻度に見られる又は既存のがんを予測するためにＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｂ患者を使用して訓練及び試験されたリスク予測モデルの性能（曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定される）を示す。図１３Ｂは、高頻度に見られるがん又は既存のがんを予測するためにＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｂ患者を使用してリスク予測モデルを訓練及び試験するために使用される患者人口統計を示す。１３Ｃは、高頻度に見られる又は既存のがんを予測するためにＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｂ患者を使用するリスク予測モデルの得られた予測を更に示す。

【０２５１】

図１３Ａに示されるように、リスク予測モデルは、対象に存在する１つ又は２つ以上の結節に基づいて、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２～４Ｂ対象における既存の又は高頻度に見られるがんの存在又は不在を予測することについて、ＡＵＣ＝０．８を達成した。図１３Ｂにおいて、注目すべき結果は、リスク予測モデルが、１３人の１Ａ期対象及び４人の１Ｂ期対象についてがんの存在を正確に予測したことであった。これは、リスク予測モデルががんの初期段階を有する対象を識別することができる可能性があることを示唆する。

【０２５２】
図１３Ｃにおいて、注目すべき結果には、診断オッズ比、スクリーニングに必要な数、及び陰性予測値が含まれる。具体的には、８．９３の診断オッズ比は、肺がんを有すると予測されるこの群の誰かが、肺がんを有すると予測されない誰かよりも現在肺がんを有する８．９倍高いオッズを有することを反映する。この例における４．４９５の値をスクリーニングするために必要とされる数は、肺がんの１症例を識別するために約４．５人の個体のみが分析される必要があったことを示唆する。最後に、この例における９８．２の陰性予測値は、対象が肺がんを有しないと予測される場合、対象は、肺がんを有しないことを９８．２％確信し得ることを示す。
【０２５３】
本出願で引用された全ての刊行物、特許、特許出願、及び他の文書は、各個別の刊行物、特許、特許出願、及び他の文書が、全ての目的のために参照により組み込まれることが個々に示されているかのようにある程度まで全ての目的のために、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０２５４】
様々な特定の実施形態が例示及び説明されてきたが、上記の明細書は限定的ではない。本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく様々な変更をなすことができることが認識されるであろう。本明細書を検討すると、当業者には多くの変形が明らかになるであろう。
【０２５５】
表
【０２５６】

【表１】

表１：Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ分類の要約

カテゴリ記述子	Lung－RADSスコア	所見	管理	悪性腫瘍のリスク	推定集団有病率
不完全	0	比較のために以前の胸のCT検査を調査する。肺の一部又は全てを評価することはできない	追加の肺がんスクリーニングCT画像及び／又は以前の胸のCT検査との比較が必要である	N／A	1%
陰性（結節なし及び明確な良性結節なし）	1	肺結節又は特定の計算を有する結節なし：完全、中央、ポップコーン状、同心円状、及び脂肪含有結節	12ヶ月のLDCTで年間スクリーニングを続ける	＜1%	90%
良性外観又は挙動（サイズ又は成長の欠如により臨床的に活性のがんになる可能性が極めて低い結節）	2	固体結節：＜6mm、新しい＜4mm			
		部分固体結節：ベースラインスクリーニングで＜6mmの総直径			
		非固体結節（GGN）：＜30mm又は≧30mm、かつ変化しないか、又はゆっくりと成長している			
		カテゴリ3又は4の結節が≧3ヶ月変化しない			
良性の可能性（おそらく良性の所見－短期のフォローアップが提案される）臨床的に活性ながんになる可能性が低い結節を含む）	3	固体結節：ベースラインで≧6～＜8mm、又は新規4mm～＜6mm	6ヶ月LDCT	1～2%	5%
		部分固体結節：≧6mm総直径、固形成分＜6mm、又は新規＜6mm総直径			
		ベースラインCTで≧30mmの固体結節（GGN）又は新規なし			
おそらく疑わしい（追加の診断試験が推奨される所見）	4A	固体結節：ベースラインで≧8～＜15mm、又は成長＜8mm、又は新規6～＜8mm	3ヶ月のLDCT：PET／CTは、≧8mmの固形成分が存在する場合に使用され得る	5～15%	2%
		部分固体結節：固形成分が≧6mm～＜8mmの≧6mm又は新しい又は成長している＜4mm固形成分を有する			
		気管支内結節			
疑わしい（追加の診断試験及び／又は組織サンプリングが推奨される所見）	4B	固体結節：≧15mm、又は新規若しくは成長している、及び≧8mm	コントラストあり又はなしの胸のCT、PET／CT及び／又は悪性腫瘍及び併存症の確率に応じて組織サンプリング。PET／CTは、≧8mm固体成分が存在する場合に使用され得る。年間繰り返しスクリーニングCTで発生する新しい大結節の場合、潜在的に感染性又は炎症状態に対処するために1ヶ月のLDCTが推奨され得る	＞15%	2%
		固体成分≧8mm又は新しい又は成長している≧4mm固体成分を有する部分固体結節			
	4X	悪性腫瘍の疑いを増加させる、追加特徴又は撮像所見を有するカテゴリ3又は4結節			

【０２５７】

【表２－１】

表２：例示的な非結節特異的特徴

特徴タイプ	特徴
体組成特徴	小胸筋軸方向断面積
体組成特徴	小胸筋冠状断面積
体組成特徴	小胸筋ハウンスフィールド単位尖度
体組成特徴	小胸筋ハウンスフィールド単位最大
体組成特徴	小胸筋ハウンスフィールド単位平均
体組成特徴	小胸筋ハウンスフィールド単位中央値
体組成特徴	小胸筋ハウンスフィールド単位最小
体組成特徴	小胸筋ハウンスフィールド単位モード
体組成特徴	小胸筋ハウンスフィールド単位歪度
体組成特徴	小胸筋ハウンスフィールド単位標準偏差
体組成特徴	小胸筋矢状断面積
体組成特徴	小胸筋除脂肪軸方向断面積
体組成特徴	小胸筋除脂肪冠状断面積
体組成特徴	小胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位尖度
体組成特徴	小胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位平均
体組成特徴	小胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位中央値
体組成特徴	小胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位最小
体組成特徴	小胸筋除脂肪ハウンスフィールド
体組成特徴	小胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位歪度
体組成特徴	小胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位標準偏差
体組成特徴	小胸筋除脂肪矢状断面積
体組成特徴	大胸筋除脂肪矢状断面積
体組成特徴	大胸筋冠状断面積
体組成特徴	大胸筋ハウンスフィールド単位尖度
体組成特徴	大胸筋ハウンスフィールド単位最大
体組成特徴	大胸筋ハウンスフィールド単位平均
体組成特徴	大胸筋ハウンスフィールド単位中央値
体組成特徴	大胸筋ハウンスフィールド単位最小
体組成特徴	大胸筋ハウンスフィールド単位モード
体組成特徴	大胸筋ハウンスフィールド単位歪度
体組成特徴	大胸筋ハウンスフィールド単位標準偏差
体組成特徴	大胸筋矢状断面積
体組成特徴	大胸筋除脂肪軸方向断面積
体組成特徴	大胸筋除脂肪冠状断面積
体組成特徴	大胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位尖度
体組成特徴	大胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位平均
体組成特徴	大胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位中央値
体組成特徴	大胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位モード
体組成特徴	大胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位歪度
体組成特徴	大胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位標準偏差
体組成特徴	大胸筋除脂肪矢状断面積
体組成特徴	皮下脂肪軸方向断面積
体組成特徴	皮下脂肪冠状断面積
体組成特徴	皮下脂肪ハウンスフィールド単位尖度
体組成特徴	皮下脂肪ハウンスフィールド単位最大
体組成特徴	皮下脂肪ハウンスフィールド単位平均
体組成特徴	皮下脂肪ハウンスフィールド単位中央値

【０２５８】

【表２－２】

（表２の続き）

特徴タイプ	特徴
体組成特徴	皮下脂肪ハウンスフィールド単位最小
体組成特徴	皮下脂肪ハウンスフィールド単位モード
体組成特徴	皮下脂肪ハウンスフィールド単位歪度
体組成特徴	皮下脂肪ハウンスフィールド単位標準偏差
体組成特徴	皮下脂肪矢状断面積
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪軸方向断面積
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪冠状断面積
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位尖度
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位最大
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位平均
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位中央値
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位モード
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位歪度
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位標準偏差
体組成特徴	皮下脂肪除脂肪矢状断面積
デンシトメトリー特徴	高減衰領域２５０
デンシトメトリー特徴	高減衰領域５００
デンシトメトリー特徴	高減衰領域６００
デンシトメトリー特徴	高減衰領域７００
デンシトメトリー特徴	低減衰領域８５６
デンシトメトリー特徴	低減衰領域８７５
デンシトメトリー特徴	低減衰領域９００
デンシトメトリー特徴	低減衰領域９０５
デンシトメトリー特徴	低減衰領域９１０
デンシトメトリー特徴	低減衰領域９２５
デンシトメトリー特徴	低減衰領域９５０
デンシトメトリー特徴	全肺密度
デンシトメトリー特徴	全肺質量
デンシトメトリー特徴	１０パーセンタイルの肺密度
デンシトメトリー特徴	１５パーセンタイルの肺密度
デンシトメトリー特徴	全肺体積
デンシトメトリー特徴	高減衰領域６００
デンシトメトリー特徴	上部下部３分の１低減衰領域９５０比
肺実質特徴	正常実質低減衰領域９５０
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫低減衰領域９５０
肺実質特徴	網状低減衰領域９５０
肺実質特徴	正常実質低減衰領域９２５
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫低減衰領域９２５
肺実質特徴	網状低減衰領域９２５
肺実質特徴	低減衰領域９１０
肺実質特徴	正常実質低減衰領域９１０
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫低減衰領域９１０
肺実質特徴	網状低減衰領域９１０
肺実質特徴	低減衰領域９０５
肺実質特徴	正常実質低減衰領域９０５
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫低減衰領域９０５
肺実質特徴	網状低減衰領域９０５

【０２５９】

【表２－３】

（表２の続き）

特徴タイプ	特徴
肺実質特徴	低減衰領域900
肺実質特徴	正常実質低減衰領域900
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫低減衰領域900
肺実質特徴	網状低減衰領域900
肺実質特徴	低減衰領域875
肺実質特徴	正常実質低減衰領域875
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫低減衰領域875
肺実質特徴	網状低減衰領域875
肺実質特徴	低減衰領域856
肺実質特徴	正常実質低減衰領域856
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫低減衰領域856
肺実質特徴	網状低減衰領域856
肺実質特徴	高減衰領域700
肺実質特徴	正常実質高減衰領域700
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫高減衰領域700
肺実質特徴	網状高減衰領域700
肺実質特徴	高減衰領域600
肺実質特徴	正常実質高減衰領域600
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫高減衰領域600
肺実質特徴	網状高減衰領域600
肺実質特徴	高減衰領域500
肺実質特徴	正常実質高減衰領域500
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫高減衰領域500
肺実質特徴	網状高減衰領域500
肺実質特徴	高減衰領域250
肺実質特徴	正常実質高減衰領域250
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫高減衰領域250
肺実質特徴	網状高減衰領域250
肺実質特徴	10パーセンタイルの正常実質肺密度
肺実質特徴	10パーセンタイルの小葉中心性肺気腫肺密度
肺実質特徴	10パーセンタイルの網状肺密度
肺実質特徴	15パーセンタイルの正常実質肺密度
肺実質特徴	15パーセンタイルの正常実質肺密度
肺実質特徴	15パーセンタイルの小葉中心性肺気腫肺密度
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位平均
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位平均
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位平均
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位標準偏差
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位標準偏差
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位標準偏差
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位尖度
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位尖度
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位尖度
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位歪度
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位歪度
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位歪度
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位モード

【０２６０】

【表２－４】

（表２の続き）

特徴タイプ	特徴
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位モード
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位モード
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位中央値
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位中央値
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位中央値
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位最小
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位最小
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位最小
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位最大
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位最大
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位最大
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位平均950
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位平均950
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位平均950
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位標準偏差950
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位標準偏差950
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位標準偏差950
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位尖度950
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位尖度950
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位尖度950
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位歪度950
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位歪度950
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位歪度950
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位モード950
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位モード950
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位モード950
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位中央値950
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位中央値950
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位中央値950
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位最小950
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位最小950
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位最小950
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位平均500
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位平均500
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位平均500
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位標準偏差500
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位標準偏差500
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位標準偏差500
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位尖度500
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位尖度500
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位尖度500
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位歪度500
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位歪度500
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位歪度500
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位モード500
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位モード500
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位モード500

【０２６１】

【表２－５】

（表２の続き）

特徴タイプ	特徴
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位中央値５００
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位中央値５００
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位中央値５００
肺実質特徴	正常実質ハウンスフィールド単位最小５００
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位最小５００
肺実質特徴	網状ハウンスフィールド単位最小５００
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位最大５００
肺実質特徴	全肺容積
肺実質特徴	正常実質体積
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫体積
肺実質特徴	蜂巣肺体積
肺実質特徴	線状痕体積
肺実質特徴	結節体積
肺実質特徴	網状体積
肺実質特徴	胸膜下ライン体積
肺実質特徴	結節体積
肺実質特徴	全肺質量
肺実質特徴	正常実質質量
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫質量
肺実質特徴	網状質量
肺実質特徴	正常実質型画分
肺実質特徴	小葉中心性肺気腫型画分
肺実質特徴	蜂巣肺型画分
肺実質特徴	線状痕型画分
肺実質特徴	結節型画分
肺実質特徴	網状型画分
肺実質特徴	胸膜下ライン型画分
肺実質特徴	汎小葉性肺気腫型画分
肺実質特徴	小葉中心性結節型画分
肺実質特徴	すりガラス型画分
肺実質特徴	気腫性型画分
肺実質特徴	嚢胞型画分
縦方向非結節特徴	１）体組成特徴、２）デンシトメトリー特徴、又は３）肺実質特徴のいずれかの変化

【０２６２】

【表３－１】

表３：例示的な結節特異的特徴

特徴タイプ	特徴
一次統計	エネルギー
一次統計	総エネルギー
一次統計	エントロピー
一次統計	最小
一次統計	１０パーセンタイル
一次統計	９０パーセンタイル
一次統計	最大
一次統計	平均
一次統計	中央値
一次統計	四分位範囲
一次統計	範囲
一次統計	平均絶対偏差
一次統計	ロバスト平均絶対偏差
一次統計	２乗平均平方根
一次統計	標準偏差
一次統計	歪度
一次統計	尖度
一次統計	分散
一次統計	均一性
形状ベースの三次元特徴	メッシュ体積
形状ベースの三次元特徴	ボクセル体積
形状ベースの三次元特徴	表面積
形状ベースの三次元特徴	表面積対体積比
形状ベースの三次元特徴	真球度
形状ベースの三次元特徴	コンパクト性１
形状ベースの三次元特徴	コンパクト性２
形状ベースの三次元特徴	球状不均衡
形状ベースの三次元特徴	最大３ｄ直径
形状ベースの三次元特徴	最大２ｄ直径（スライス）
形状ベースの三次元特徴	最大２ｄ直径（列）
形状ベースの三次元特徴	最大２ｄｆ直径（行）
形状ベースの三次元特徴	主軸長
形状ベースの三次元特徴	短軸長
形状ベースの三次元特徴	最小軸長
形状ベースの三次元特徴	伸び
形状ベースの三次元特徴	平坦度
形状ベースの二次元特徴	メッシュ表面
形状ベースの二次元特徴	画素表面
形状ベースの二次元特徴	周囲
形状ベースの二次元特徴	周囲対表面比
形状ベースの二次元特徴	真球度
形状ベースの二次元特徴	球状不均衡
形状ベースの二次元特徴	最大２ｄ直径
形状ベースの二次元特徴	主軸長
形状ベースの二次元特徴	短軸長
形状ベースの二次元特徴	伸び
グレーレベル同時生起行列特徴	自己相関

【０２６３】

【表３－２】

（表３の続き）

特徴タイプ	特徴
グレーレベル同時生起行列特徴	ジョイント平均
グレーレベル同時生起行列特徴	クラスタプロミネンス
グレーレベル同時生起行列特徴	クラスタシェード
グレーレベル同時生起行列特徴	クラスタ傾向
グレーレベル同時生起行列特徴	コントラスト
グレーレベル同時生起行列特徴	相関
グレーレベル同時生起行列特徴	差分平均
グレーレベル同時生起行列特徴	差分エントロピー
グレーレベル同時生起行列特徴	差分分散
グレーレベル同時生起行列特徴	ジョイントエネルギー
グレーレベル同時生起行列特徴	ジョイントエントロピー
グレーレベル同時生起行列特徴	相関１の情報尺度
グレーレベル同時生起行列特徴	相関２の情報尺度
グレーレベル同時生起行列特徴	逆差分モーメント
グレーレベル同時生起行列特徴	最大相関係数
グレーレベル同時生起行列特徴	正規化された逆差分モーメント
グレーレベル同時生起行列特徴	逆差分
グレーレベル同時生起行列特徴	正規化された逆差分
グレーレベル同時生起行列特徴	逆分散
グレーレベル同時生起行列特徴	最大確率
グレーレベル同時生起行列特徴	合計平均
グレーレベル同時生起行列特徴	合計エントロピー
グレーレベル同時生起行列特徴	２乗和
グレーレベルランレングス行列特徴	小領域強調
グレーレベルランレングス行列特徴	大面積強調
グレーレベルランレングス行列特徴	グレーレベル不均一性
グレーレベルランレングス行列特徴	正規化されたグレーレベル不均一性
グレーレベルランレングス行列特徴	サイトゾーン不均一性
グレーレベルランレングス行列特徴	正規化されたサイトゾーン不均一性
グレーレベルランレングス行列特徴	ゾーンパーセンテージ
グレーレベルランレングス行列特徴	グレーレベル分散
グレーレベルランレングス行列特徴	ゾーン分散
グレーレベルランレングス行列特徴	ゾーンエントロピー
グレーレベルランレングス行列特徴	低グレーレベルゾーン強調
グレーレベルランレングス行列特徴	高グレーレベルゾーン強調
グレーレベルランレングス行列特徴	小領域低グレーレベル強調
グレーレベルランレングス行列特徴	小領域高グレーレベル強調
グレーレベルランレングス行列特徴	大面積低グレーレベル強調
グレーレベルランレングス行列特徴	大面積高グレーレベル強調
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ショートラン強調
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ロングラン強調
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	グレーレベル不均一性
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	正規化されたグレーレベル不均一性
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ランレングス不均一性
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	正規化されたランレングス不均一性
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ランパーセンテージ
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	グレーレベル分散

【０２６４】

【表３－３】

（表３の続き）

特徴タイプ	特徴
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ラン分散
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ランエントロピー
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	低グレーレベルラン強調
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	高グレーレベルラン強調
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ショートラン低グレーレベル強調
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ショートラン高グレーレベル強調
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ロングラン低グレーレベル強調
グレーレベルサイズゾーン行列特徴	ロングラン高グレーレベル強調
隣接グレートーン差分特徴	粗さ
隣接グレートーン差分特徴	コントラスト
隣接グレートーン差分特徴	混雑さ
隣接グレートーン差分特徴	複合
隣接グレートーン差分特徴	強度
グレーレベル依存性特徴	小依存性強調
グレーレベル依存性特徴	大依存性強調
グレーレベル依存性特徴	グレーレベル不均一性
グレーレベル依存性特徴	依存性不均一性
グレーレベル依存性特徴	正規化された依存性不均一性
グレーレベル依存性特徴	グレーレベル分散
グレーレベル依存性特徴	依存分散
グレーレベル依存性特徴	依存エントロピー
グレーレベル依存性特徴	低グレーレベル強調
グレーレベル依存性特徴	高グレーレベル強調
グレーレベル依存性特徴	小依存性低グレーレベル強調
グレーレベル依存性特徴	小依存性高グレーレベル強調
グレーレベル依存性特徴	大依存低グレーレベル強調
グレーレベル依存性特徴	大依存性高グレーレベル強調
縦方向結節特徴	以下のいずれかの変化 １）一次統計、 ２）形状ベースの三次元特徴、 ３）形状ベースの二次元特徴、 ４）グレーレベル同時生起行列特徴、 ５）グレーレベルランレングス行列特徴、 ６）グレーレベルサイズゾーン行列特徴、 ７）隣接グレートーン差分行列特徴、又は ８）グレーレベル依存性行列特徴

【０２６５】

〔実施の態様〕

（１）　対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測するための方法であって、

前記対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得することと、

取得された前記１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された前記特徴が、少なくとも非結節特異的特徴を含み、前記非結節特異的特徴が、肺実質特徴、体組成特徴、縦方向肺実質特徴、又は縦方向体組成特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、抽出することと、

１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された前記１つ又は２つ以上の画像から抽出された前記特徴を分析することによって、前記対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を含む、方法。

（２）　前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、Ｍ年リスク予測モデルを適用して、前記対象にＭ年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含み、前記Ｍ年リスク予測モデルが、結節特異的特徴及び前記非結節特異的特徴を含み、
　前記非結節特徴が、前記縦方向肺実質特徴及び前記縦方向体組成特徴を含み、
　前記縦方向肺実質特徴が、前記肺実質のデンシトメトリー測定値の変化又は前記肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化のうちの１つ又は２つ以上を含み、
　前記縦方向体組成特徴が、胸筋断面積の変化、胸筋除脂肪断面積の変化、又は皮下脂肪断面積の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１に記載の方法。
（３）　前記非結節特徴が、前記縦方向肺実質特徴及び前記縦方向体組成特徴を含む、実施態様１に記載の方法。
（４）　前記非結節特徴が、前記肺実質特徴、前記体組成特徴、前記縦方向肺実質特徴、及び前記縦方向体組成特徴の各々を含む、実施態様１に記載の方法。
（５）　前記肺実質特徴が、前記肺実質のデンシトメトリー測定値又は前記肺実質の局所ヒストグラム測定値のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１及び３～４のいずれかに記載の方法。
【０２６６】
（６）　前記縦方向肺実質特徴が、前記肺実質のデンシトメトリー測定値の変化又は前記肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１及び３～４のいずれかに記載の方法。
（７）　前記肺実質の前記デンシトメトリー測定値が、肺の低減衰領域の割合、肺の高減衰領域の割合、及び下部肺ゾーンと比較した上部肺ゾーンにおける低減衰領域又は高減衰領域の比のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様５又は６に記載の方法。
（８）　前記肺実質の前記局所ヒストグラム測定値が、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、すりガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ライン、他の肺気腫、又は嚢胞のいずれかによって占有される肺の１つ又は２つ以上の割合を含む、実施態様５又は６に記載の方法。
（９）　前記体組成特徴が、胸筋断面積、胸筋除脂肪断面積、又は皮下脂肪断面積のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１に記載の方法。
（１０）　前記縦方向体組成特徴が、胸筋断面積の変化、胸筋除脂肪断面積の変化、又は皮下脂肪断面積の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１に記載の方法。
【０２６７】
（１１）　肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクが、既存の又は高頻度に見られるがんのリスクを含む、実施態様１～１０のいずれかに記載の方法。
（１２）　肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクが、がんが発生する将来のリスクを含む、実施態様１～１０のいずれかに記載の方法。
（１３）　抽出された前記特徴が、結節特異的特徴を更に含む、実施態様１及び３～１２のいずれかに記載の方法。
（１４）　前記結節特異的特徴が、縦方向結節特異的特徴を含む、実施態様１３に記載の方法。
（１５）　前記結節特異的特徴が、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、又はラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１３に記載の方法。
【０２６８】
（１６）　前記縦方向結節特異的特徴が、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１４又は１５に記載の方法。
（１７）　ラジオミクス特徴が、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾ

ーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１５又は１６に記載の方法。
（１８） 前記結節特異的特徴が、放射線技師レポートから抽出される、実施態様１３～１７のいずれかに記載の方法。
（１９） 前記結節特異的特徴が、画像分析アルゴリズムを実装することによって計算的に抽出される、実施態様１３～１７のいずれかに記載の方法。
（２０） 前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、
前記非結節特異的特徴を分析するように構成された第１のサブモデルと、
前記結節特異的特徴を分析するように構成された第２のサブモデルと、を含むリスク予測モデルを適用することを含む、実施態様１３～１９のいずれかに記載の方法。
【０２６９】
（２１） 前記リスク予測モデルが、前記第１のサブモデル及び前記第２のサブモデルの予測された出力を分析して、前記対象の肺がんのリスクを予測するように構成された第３のサブモデルを更に含む、実施態様２０に記載の方法。
（２２） 前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、５年リスク予測モデルを適用して、前記対象に５年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む、実施態様２０又は２１に記載の方法。
（２３） 前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、３年リスク予測モデルを適用して、前記対象に３年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む、実施態様２０又は２１に記載の方法。
（２４） 前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上が、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である、実施態様２３に記載の方法。
（２５） 前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの３つ又は４つ以上が、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である、実施態様２３に記載の方法。
【０２７０】
（２６） 前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの４つ又は５つ以上が、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である、実施態様２３に記載の方法。
（２７） 前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上が、肺実質特徴又は体組成特徴である、実施態様２３に記載の方法。
（２８） 前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうち３つ又は４つ以上が、肺実質特徴又は体組成特徴である、実施態様２３に記載の方法。
（２９） 前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの４つ又は５つ以上が、肺実質特徴又は体組成特徴である、実施態様２３に記載の方法。
（３０） 前記３年リスク予測モデルが、少なくとも０．７０の曲線下面積（ＡＵＣ）値を示す、実施態様２３～２９のいずれかに記載の方法。
【０２７１】
（３１） 前記３年リスク予測モデルが、少なくとも５．０のオッズ比を示す、実施態様２３～２９のいずれかに記載の方法。
（３２） 前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、１年リスク予測モデルを適用して、前記対象に１年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む、実施態様２０又は２１に記載の方法。
（３３） 前記対象が候補であると判定することが、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ １、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ ２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ ３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ ４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ ４Ｂのうちの１つにおける前記対象の分類を取得することを含む、実施態様２２～３２のいずれかに記載の方法。

（３４）　前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、前記結節特異的特徴及び非結節特異的特徴を一緒に分析するように構成されているリスク予測モデルを適用することを含む、実施態様１３～１９のいずれかに記載の方法。
（３５）　前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、複数のリスク予測モデルを適用して、前記対象にＮ個の異なる期間内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む、実施態様１及び３～３４のいずれかに記載の方法。
【０２７２】
（３６）　前記Ｎ個の異なる期間のうちの少なくとも１つが、０ヶ月、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、１．５年、２年、２．５年、３年、３．５年、４年、４．５年、５年、５．５年、６年、６．５年、７年、７．５年、８年、８．５年、９年、９．５年、１０年、１０．５年、１１年、１１．５年、１２年、１２．５年、１３年、１３．５年、１４年、１４．５年、１５年、１５．５年、１６年、１６．５年、１７年、１７．５年、１８年、１８．５年、１９年、１９．５年、又は２０年のうちのいずれか１つである、実施態様３５に記載の方法。
（３７）　Ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個の異なる期間である、実施態様３５に記載の方法。
（３８）　前記１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つが、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂのうちのいずれかに分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんの前記リスクを予測するように訓練されたものである、実施態様１～３７のいずれかに記載の方法。
（３９）　前記１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つが、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３に分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんの前記リスクを予測するように訓練されたものである、実施態様３８に記載の方法。
（４０）　前記訓練コホート内の訓練個体の大部分が、以前にＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１に分類されたものである、実施態様３８に記載の方法。
【０２７３】
（４１）　前記１つ又は２つ以上の画像が、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像又はＸ線画像である、実施態様１～４０のいずれかに記載の方法。
（４２）　前記１つ又は２つ以上の画像が、胸部ＣＴ画像又は胸のＸ線画像である、実施態様１～４１のいずれかに記載の方法。
（４３）　前記１つ又は２つ以上の画像が、第１の時点で前記対象から捕捉された少なくとも第１の画像と、第２の時点で前記対象から捕捉された少なくとも第２の画像と、を含む、実施態様１～４２のいずれかに記載の方法。
（４４）　前記リスク予測モデルが、国立肺スクリーニング試験（ＮＬＳＴ）の訓練画像を使用して訓練されたものである、実施態様１～４３のいずれかに記載の方法。
（４５）　前記対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測する前に、
　前記対象に対応する結節特異的特徴を取得すること、
　前記結節特異的特徴に基づいて、前記対象がリスク予測のための候補であると判定すること、を更に含む、実施態様１～４４のいずれかに記載の方法。
【０２７４】
（４６）　前記対象が候補であると判定することは、前記対象が肺がんを有しないか、又は前記対象に肺がんが発生するリスクが低いと判定することを含む、実施態様４５に記載の方法。
（４７）　前記対象に肺がんが発生するリスクが低いと判定することが、前記結節特異的特徴に基づいて前記対象が結節を有しないと判定することを含む、実施態様４６に記載の方法。

（４８）　前記肺がんが、非小細胞肺がん又は小細胞肺がんのいずれかである、実施態様１～４７のいずれかに記載の方法。
（４９）　前記肺がんが、腺がん又は扁平上皮がんのいずれかである、実施態様１～４７のいずれかに記載の方法。
（５０）　肺がんの予測された前記リスクに基づいて、前記対象に対する臨床的対応を選択することを更に含む、実施態様１～４９のいずれかに記載の方法。
【０２７５】
（５１）　前記対象に対する臨床的対応を選択することが、前記対象を治療するための介入を選択することを含む、実施態様５０に記載の方法。
（５２）　介入を選択することが、前記対象への投与のための治療薬を選択することを含む、実施態様５１に記載の方法。
（５３）　選択された前記治療薬が、前記肺がんの前記発生を遅延させるか又は予防するために前記対象に予防的に投与される、実施態様５２に記載の方法。
（５４）　前記臨床的対応が、前記対象の行動を修正するために前記対象に助言を提供することを含む、実施態様５０に記載の方法。
（５５）　前記臨床的対応が、前記対象のフォローアップの頻度を増加させることを含む、実施態様５０に記載の方法。
【０２７６】
（５６）　前記臨床的対応が、肺がんの予測された前記リスクを確認するために追加のリスク予測試験を実行するか又は実行するようにスケジューリングすることを含む、実施態様５０に記載の方法。
（５７）　前記訓練されたリスク予測モデルのうちの１つ又は２つ以上が、ランダムフォレストモデル又は勾配ブーストモデルのうちの１つである、実施態様１～５６のいずれかに記載の方法。
（５８）　対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測するための非一時的なコンピュータ可読媒体であって、前記非一時的なコンピュータ可読媒体は、命令を含み、前記命令は、プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、
　前記対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得することと、
　取得された前記１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された前記特徴が、少なくとも非結節特異的特徴を含み、前記非結節特異的特徴が、肺実質特徴、体組成特徴、縦方向肺実質特徴、又は縦方向体組成特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、抽出することと、
　１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された前記１つ又は２つ以上の画像から抽出された前記特徴を分析することによって、前記対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を行わせる、非一時的なコンピュータ可読媒体。
（５９）　前記プロセッサに前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサにＭ年リスク予測モデルを適用させて、前記対象にＭ年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測させる命令を更に含み、前記Ｍ年リスク予測モデルが、結節特異的特徴及び前記非結節特異的特徴を含み、
　前記非結節特徴が、前記縦方向肺実質特徴及び前記縦方向体組成特徴を含み、
　前記縦方向肺実質特徴が、前記肺実質のデンシトメトリー測定値の変化又は前記肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化のうちの１つ又は２つ以上を含み、
　前記縦方向体組成特徴が、胸筋断面積の変化、胸筋除脂肪断面積の変化、又は皮下脂肪断面積の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様５８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（６０）　前記非結節特徴が、前記縦方向肺実質特徴及び前記縦方向体組成特徴を含む、実施態様５８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２７７】

（６１）　前記非結節特徴が、前記肺実質特徴、前記体組成特徴、前記縦方向肺実質特徴、及び前記縦方向体組成特徴の各々を含む、実施態様５８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（６２）　前記肺実質特徴が、前記肺実質のデンシトメトリー測定値又は前記肺実質の局所ヒストグラム測定値のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様５８及び６０～６１のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（６３）　前記縦方向肺実質特徴が、前記肺実質のデンシトメトリー測定値の変化又は前記肺実質の局所ヒストグラム測定値の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様５８及び６０～６１のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（６４）　前記肺実質の前記デンシトメトリー測定値が、肺の低減衰領域の割合、肺の高減衰領域の割合、及び下部肺ゾーンと比較した上部肺ゾーンにおける低減衰領域又は高減衰領域の比のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様６２又は６３に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（６５）　前記肺実質の前記局所ヒストグラム測定値が、正常組織、小葉中心性肺気腫、小葉中心性結節、すりガラス、蜂巣肺、線状痕、結節性、網状、胸膜下ライン、他の肺気腫、又は嚢胞のいずれかによって占有される肺の１つ又は２つ以上の割合を含む、実施態様６２又は６３に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２７８】
（６６）　前記体組成特徴が、胸筋断面積、胸筋除脂肪断面積、又は皮下脂肪断面積のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様５８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（６７）　前記縦方向体組成特徴が、胸筋断面積の変化、胸筋除脂肪断面積の変化、又は皮下脂肪断面積の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様５８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（６８）　肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクが、既存の又は高頻度に見られるがんのリスクを含む、実施態様５８～６７のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（６９）　肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクが、がんが発生する将来のリスクを含む、実施態様５８～６７のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（７０）　抽出された前記特徴が、結節特異的特徴を更に含む、実施態様５８及び６０～６９のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２７９】
（７１）　前記結節特異的特徴が、縦方向結節特異的特徴を含む、実施態様７０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（７２）　前記結節特異的特徴が、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、又はラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様７０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（７３）　前記縦方向結節特異的特徴が、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様７１又は７２に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（７４）　ラジオミクス特徴が、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様７２又は７３に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（７５）　前記結節特異的特徴が、放射線技師レポートから抽出される、実施態様７０～７４のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２８０】
（７６）　前記結節特異的特徴が、画像分析アルゴリズムを実装することによって計算的に抽出される、実施態様７０～７４のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体

。
（７７）　前記プロセッサに、前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測させる前記命令は、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサにリスク予測モデルを適用させる命令を更に含み、前記リスク予測モデルが、
　前記非結節特異的特徴を分析するように構成された第１のサブモデルと、
　前記結節特異的特徴を分析するように構成された第２のサブモデルと、を含む、実施態様７０～７６のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（７８）　前記リスク予測モデルが、前記第１のサブモデル及び前記第２のサブモデルの予測された出力を分析して、前記対象の肺がんのリスクを予測するように構成された第３のサブモデルを更に含む、実施態様７７に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（７９）　前記プロセッサに、前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測させる前記命令は、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに５年リスク予測モデルを適用させて、前記対象に５年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測させる命令を含む、実施態様７７又は７８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（８０）　前記プロセッサに、前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測させる前記命令は、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに３年リスク予測モデルを適用させて、前記対象に３年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測させる命令を含む、実施態様７７又は７８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２８１】
（８１）　前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上が、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である、実施態様８０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（８２）　前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの３つ又は４つ以上が、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である、実施態様８０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（８３）　前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの４つ又は５つ以上が、縦方向肺実質特徴又は縦方向体組成特徴である、実施態様８０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（８４）　前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの２つ又は３つ以上が、肺実質特徴又は体組成特徴である、実施態様８０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（８５）　前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの３つ又は４つ以上が、肺実質特徴又は体組成特徴である、実施態様８０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２８２】
（８６）　前記リスク予測モデルの前記第１のサブモデルの上位１０個の重要な特徴のうちの４つ又は５つ以上が、肺実質特徴又は体組成特徴である、実施態様８０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（８７）　前記３年リスク予測モデルが、少なくとも０．７０の曲線下面積（ＡＵＣ）値を示す、実施態様８０～８６のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（８８）　前記３年リスク予測モデルが、少なくとも５．０のオッズ比を示す、実施態様８０～８６のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（８９）　前記プロセッサに、前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測させる前記命令は、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに１年リスク予測モデルを適用させて、前記対象に１年以内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測させる命令を含む、実施態様７７又は７８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（９０）　前記プロセッサに、前記対象が候補であると判定させる前記命令は、前記プロ

セッサによって実行されると、前記プロセッサにＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　４Ｂのうちの１つにおける前記対象の分類を取得させる命令を更に含む、実施態様７９～８９のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

【０２８３】

（９１）　前記プロセッサに、前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測させる前記命令は、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、前記結節特異的特徴及び非結節特異的特徴を一緒に分析するように構成されているリスク予測モデルを適用させる命令を更に含む、実施態様７０～７６のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（９２）　前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、複数のリスク予測モデルを適用して、前記対象にＮ個の異なる期間内に肺がんが発生する可能性が高いかどうかを予測することを含む、実施態様５８～９１のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（９３）　前記Ｎ個の異なる期間のうちの少なくとも１つが、０ヶ月、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、１．５年、２年、２．５年、３年、３．５年、４年、４．５年、５年、５．５年、６年、６．５年、７年、７．５年、８年、８．５年、９年、９．５年、１０年、１０．５年、１１年、１１．５年、１２年、１２．５年、１３年、１３．５年、１４年、１４．５年、１５年、１５．５年、１６年、１６．５年、１７年、１７．５年、１８年、１８．５年、１９年、１９．５年、又は２０年のうちのいずれか１つである、実施態様９２に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（９４）　Ｎが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個の異なる期間である、実施態様９２に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（９５）　前記１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つが、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～２、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ａ、又はＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～４Ｂのうちのいずれかに分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんの前記リスクを予測するように訓練されたものである、実施態様５８～９４のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

【０２８４】

（９６）　前記１つ又は２つ以上のリスク予測モデルのうちの１つが、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１～３に分類された訓練個体の訓練コホートから捕捉された訓練画像を使用して肺がんの前記リスクを予測するように訓練されたものである、実施態様９５に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（９７）　前記訓練コホート内の訓練個体の大部分が、以前にＬｕｎｇ－ＲＡＤＳ　１に分類されたものである、実施態様９６に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（９８）　前記１つ又は２つ以上の画像が、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）画像又はＸ線画像である、実施態様５８～９７のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（９９）　前記１つ又は２つ以上の画像が、胸部ＣＴ画像又は胸のＸ線画像である、実施態様５８～９８のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（１００）　前記１つ又は２つ以上の画像が、第１の時点で前記対象から捕捉された少なくとも第１の画像と、第２の時点で前記対象から捕捉された少なくとも第２の画像と、を含む、実施態様５８～９９のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

【０２８５】

（１０１）　前記リスク予測モデルが、国立肺スクリーニング試験（ＮＬＳＴ）の訓練画像を使用して訓練されたものである、実施態様５８～１００のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。

（１０２）　プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、

前記対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測する前に、
前記対象に対応する結節特異的特徴を取得すること、
前記結節特異的特徴に基づいて、前記対象がリスク予測のための候補であると判定すること、を行わせる命令を更に含む、実施態様５８～１０１のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１０３） 前記プロセッサに、前記対象が候補であると判定させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、前記対象が肺がんを有しないか、又は前記対象に肺がんが発生するリスクが低いと判定させる命令を更に含む、実施態様１０２に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１０４） 前記プロセッサに、前記対象に肺がんが発生するリスクが低いと判定させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、前記結節特異的特徴に基づいて前記対象が結節を有しないと判定させる命令を更に含む、実施態様１０３に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１０５） 前記肺がんが、非小細胞肺がん又は小細胞肺がんのいずれかである、実施態様５８～１０４のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２８６】
（１０６） 前記肺がんが、腺がん又は扁平上皮がんのいずれかである、実施態様５８～１０４のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１０７） プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、肺がんの予測された前記リスクに基づいて前記対象に対する臨床的対応を選択させる命令を更に含む、実施態様５８～１０６のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１０８） 前記プロセッサに前記対象に対する臨床的対応を選択させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに前記対象を治療するための介入を選択させる命令を更に含む、実施態様１０７に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１０９） 前記プロセッサに介入を選択させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに前記対象への投与のための治療薬を選択させる命令を更に含む、実施態様１０８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１１０） 選択された前記治療薬が、前記肺がんの前記発生を遅延させるか又は予防するために前記対象に予防的に投与される、実施態様１０９に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２８７】
（１１１） 前記臨床的対応が、前記対象の行動を修正するために前記対象に助言を提供することを含む、実施態様１０７に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１１２） 前記臨床的対応が、前記対象のフォローアップの頻度を増加させることを含む、実施態様１０７に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１１３） 前記臨床的対応が、肺がんの予測された前記リスクを確認するために追加のリスク予測試験を実行するか又は実行するようにスケジューリングすることを含む、実施態様１０７に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１１４） 前記訓練されたリスク予測モデルのうちの１つ又は２つ以上が、ランダムフォレストモデル又は勾配ブーストモデルのうちの１つである、実施態様５８～１１３のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１１５） 対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測するための方法であって、
前記対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得することと、
取得された前記１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された前記特徴が、少なくとも結節特異的特徴を含む、抽出することと、
１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された前記１つ又は２つ以上の画像から抽出された前記特徴を分析することによって、前記対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を含む、方法。
【０２８８】
（１１６） 前記結節特異的特徴が、縦方向結節特異的特徴を含む、実施態様１１５に記

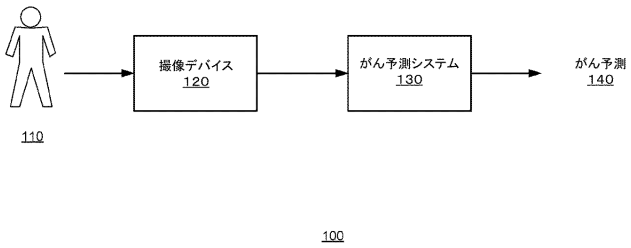
載の方法。
（１１７）　前記結節特異的特徴が、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、又はラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１１５又は１１６に記載の方法。
（１１８）　前記縦方向結節特異的特徴が、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１１６又は１１７に記載の方法。
（１１９）　ラジオミクス特徴が、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１１７又は１１８に記載の方法。
（１２０）　前記結節特異的特徴が、放射線技師レポートから抽出される、実施態様１１５～１１９のいずれかに記載の方法。
【０２８９】
（１２１）　前記結節特異的特徴が、画像分析アルゴリズムを実装することによって計算的に抽出される、実施態様１１５～１１９のいずれかに記載の方法。
（１２２）　前記対象から捕捉された前記１つ又は２つ以上の画像が、がん性であると疑われる１つ又は２つ以上の結節を含む、実施態様１１５～１２０のいずれかに記載の方法。
（１２３）　前記対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することが、
　前記１つ又は２つ以上の結節の各々について、前記１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、前記結節から抽出された特徴を分析することによって、前記結節をがん性又は非がん性として分類することと、
　がん性又は非がん性として分類された前記１つ又は２つ以上の結節に基づいて、前記対象における既存のがんの存在又は不在を判定することと、を含む、実施態様１２２に記載の方法。
（１２４）　がん性又は非がん性として分類された前記１つ又は２つ以上の結節に基づいて、前記対象における既存のがんの存在又は不在を判定することが、
　少なくとも１つの結節ががん性として分類されたことに応答して、前記対象が既存のがんの存在を有すると判定することを含む、実施態様１２３に記載の方法。
（１２５）　がん性又は非がん性として分類された前記１つ又は２つ以上の結節に基づいて、前記対象における既存のがんの存在又は不在を判定することが、
　少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又は少なくとも５つの結節ががん性として分類されたことに応答して、前記対象が既存のがんの存在を有すると判定することを含む、実施態様１２３に記載の方法。
【０２９０】
（１２６）　がん性又は非がん性として分類された前記１つ又は２つ以上の結節に基づいて、前記対象における既存のがんの存在又は不在を判定することが、
　０個の結節ががん性として分類されたことに応答して、前記対象が既存のがんの不在を有すると判定することを含む、実施態様１２３に記載の方法。
（１２７）　対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測するための非一時的なコンピュータ可読媒体であって、前記非一時的なコンピュータ可読媒体は、命令を含み、前記命令は、プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、
　前記対象から捕捉された１つ又は２つ以上の画像を取得することと、
　取得された前記１つ又は２つ以上の画像から特徴を抽出することであって、抽出された前記特徴が、少なくとも結節特異的特徴を含む、抽出することと、
　１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、取得された前記１つ又は２つ以上の画像から抽出された前記特徴を分析することによって、前記対象の肺がんの１つ又は２つ以上のリスクを予測することと、を行わせる、非一時的なコンピュータ可読媒

体。
（１２８）　前記結節特異的特徴が、縦方向結節特異的特徴を含む、実施態様１２７に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１２９）　前記結節特異的特徴が、結節特異的減衰、結節マージン記述、結節サイズ、結節形状、結節テクスチャ、結節直径、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコア、又はラジオミクス特徴のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１２７又は１２８に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１３０）　前記縦方向結節特異的特徴が、結節特異的減衰の変化、結節マージン記述の変化、結節サイズの変化、結節形状の変化、結節テクスチャの変化、結節直径の変化、Ｌｕｎｇ－ＲＡＤＳスコアの変化、又はラジオミクス特徴の変化のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１２８又は１２９に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２９１】
（１３１）　ラジオミクス特徴が、一次統計、３Ｄ形状ベースの特徴、２Ｄ形状ベースの特徴、グレーレベル同時生起行列、グレーレベルランレングス行列、グレーレベルサイズゾーン行列、隣接グレートーン差行列、及びグレーレベル依存性行列のうちの１つ又は２つ以上を含む、実施態様１２９又は１３０に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１３２）　前記結節特異的特徴が、放射線技師レポートから抽出される、実施態様１２７～１３１のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１３３）　前記結節特異的特徴が、画像分析アルゴリズムを実装することによって計算的に抽出される、実施態様１２７～１３１のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１３４）　前記対象から捕捉された前記１つ又は２つ以上の画像が、がん性であると疑われる１つ又は２つ以上の結節を含む、実施態様１２７～１３３のいずれかに記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１３５）　前記プロセッサに前記対象の肺がんの前記１つ又は２つ以上のリスクを予測させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、
　前記１つ又は２つ以上の結節の各々について、前記１つ又は２つ以上の訓練されたリスク予測モデルを適用して、前記結節から抽出された特徴を分析することによって、前記結節をがん性又は非がん性として分類することと、
　がん性又は非がん性として分類された前記１つ又は２つ以上の結節に基づいて、前記対象における既存のがんの存在又は不在を判定することと、を行わせる命令を更に含む、実施態様１３４に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
【０２９２】
（１３６）　前記プロセッサに、がん性又は非がん性として分類された前記１つ又は２つ以上の結節に基づいて、前記対象における既存のがんの存在又は不在を判定させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、
　少なくとも１つの結節ががん性として分類されたことに応答して、前記対象が既存のがんの存在を有すると判定させる命令を更に含む、実施態様１３５に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１３７）　前記プロセッサに、がん性又は非がん性として分類された前記１つ又は２つ以上の結節に基づいて、前記対象における既存のがんの存在又は不在を判定させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、
　少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又は少なくとも５つの結節ががん性として分類されたことに応答して、前記対象が既存のがんの存在を有すると判定させる命令を更に含む、実施態様１３５に記載の非一時的なコンピュータ可読媒体。
（１３８）　前記プロセッサに、がん性又は非がん性として分類された前記１つ又は２つ以上の結節に基づいて、前記対象における既存のがんの存在又は不在を判定させる前記命令が、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、
　０個の結節ががん性として分類されたことに応答して、前記対象が既存のがんの不在を有すると判定させる命令を更に含む、実施態様１３５に記載の非一時的なコンピュータ可

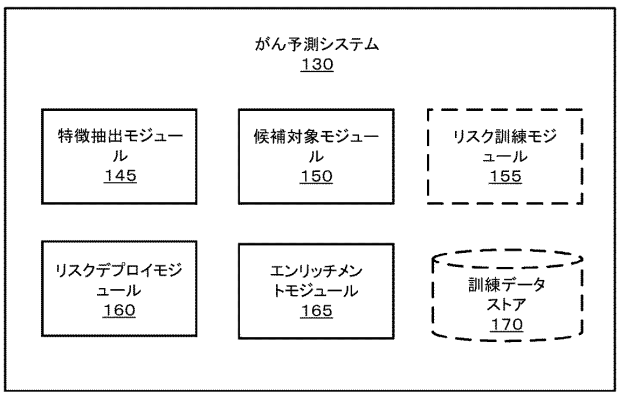
読媒体。

【図面】

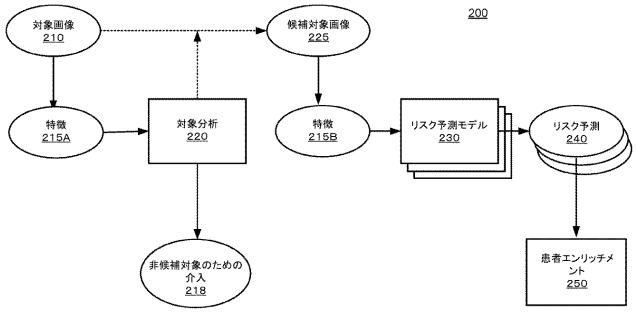
【図１Ａ】



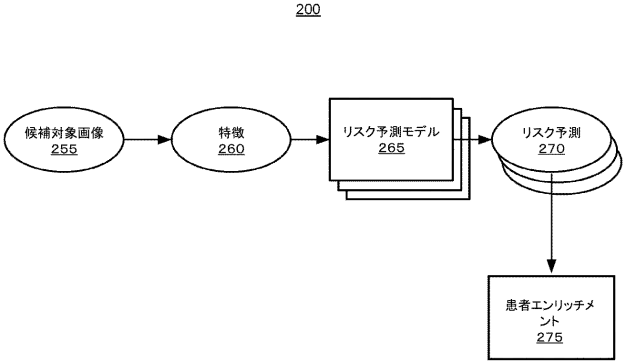
【図１Ｂ】



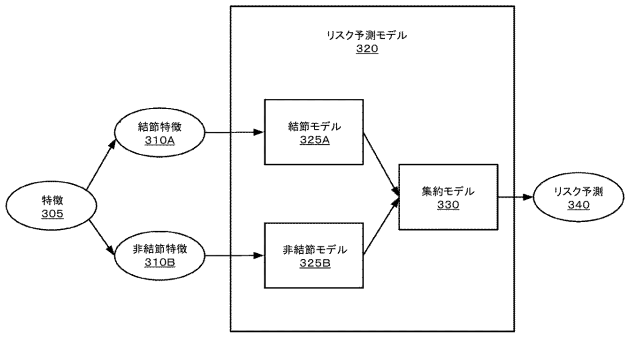
【図２Ａ】



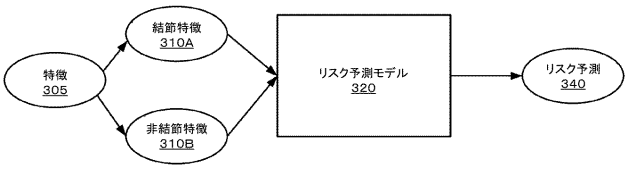
【図２Ｂ】



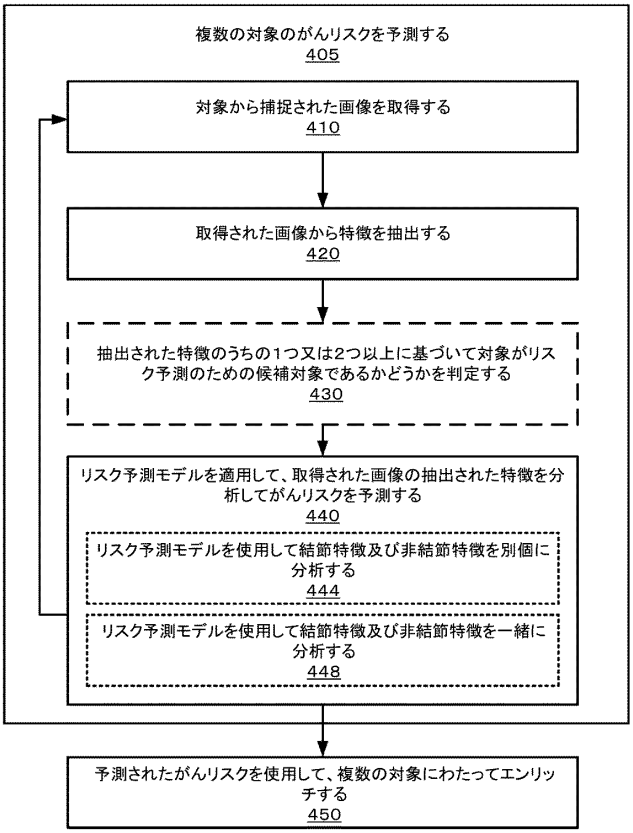
【図３Ａ】



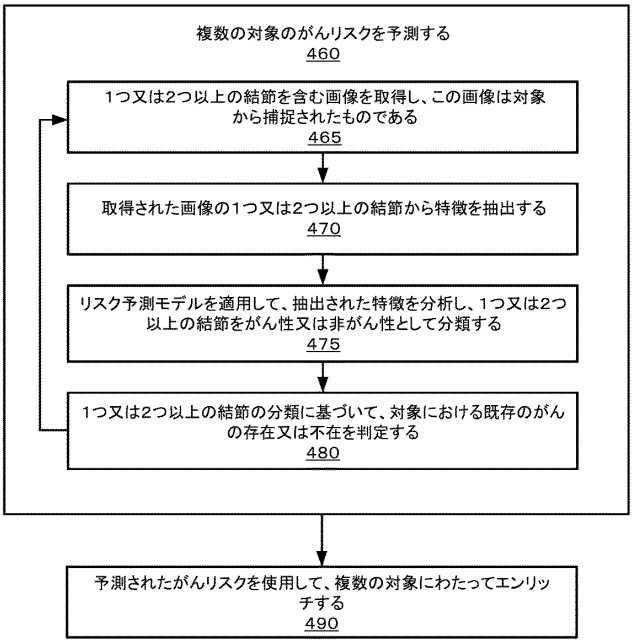
【図３Ｂ】



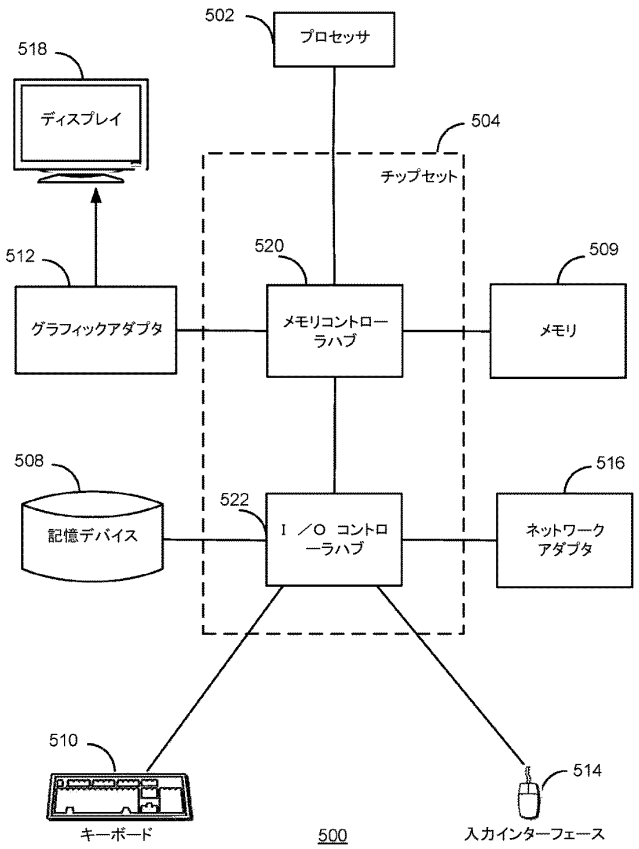
【図４Ａ】



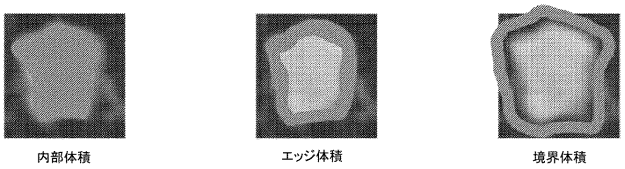
【図４Ｂ】



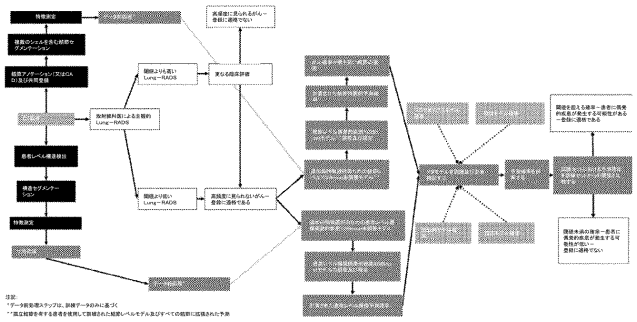
【図５】



【図６Ａ】



【図６Ｂ】



【図７Ａ】

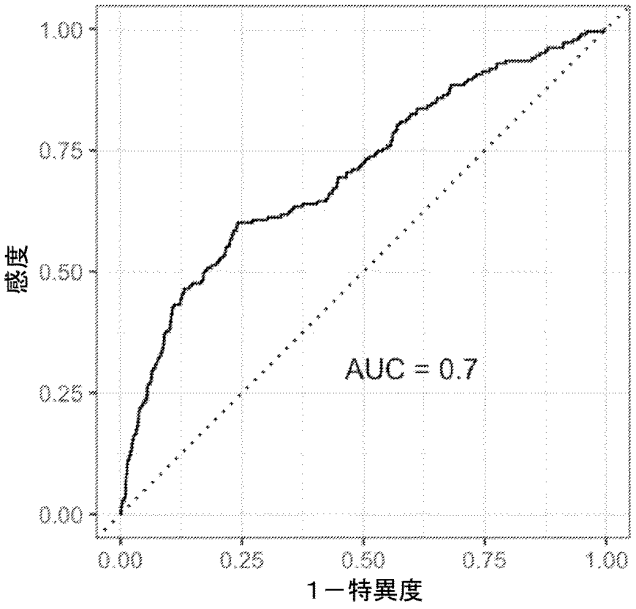
時点	時間範囲（ある時点からの年数）	訓練／試験	真陽性	真陰性	偽陽性	偽陰性	感度	特異性	陽性的中率	陰性的中率	除外ステップ後の予測陽性率（スクリーニングパーセンテージ）	除外ステップ後のエンリッチメントなしでの発生率	全（試験／訓練）コホートの予測陽性率（スクリーニングパーセンテージ）	全（試験／訓練）コホートのエンリッチメントなしでの発生率	オッズ比	最適カットポイント
t0																
	t0	3年	訓練セット	83	6195	525	131	0.3879	0.9075	0.1171	0.9732	0.1012	0.0205	0.0998	0.0391	6.2407	0.9505
	t0	3年	試験セット	77	5140	586	141	0.3532	0.8032	0.1162	0.9735	0.1048	0.0211	0.1026	0.0337	5.1668	0.9505
t1																
	t1	3年	訓練セット	69	6263	565	99	0.4072	0.9036	0.1841	0.9845	0.1618	0.0275	0.1013	0.0234	6.5667	0.9505
	t1	3年	試験セット	66	5232	542	122	0.3511	0.8075	0.1962	0.9811	0.1889	0.0263	0.0985	0.0252	5.2273	0.9505
t2																
	t2	3年	訓練セット	53	6293	552	78	0.4496	0.9046	0.1685	0.9878	0.1522	0.0189	0.1015	0.0187	7.6283	0.9404
	t2	3年	試験セット	54	5245	563	95	0.3624	0.8149	0.1935	0.9853	0.1813	0.0212	0.0989	0.0269	6.0850	0.9454
t0、t1、t2からの1:1:1ランダムサンプル（t3とラベル付けされている）																
	t3	3年	訓練セット	50	6240	505	107	0.3786	0.9020	0.1830	0.9831	0.1063	0.0241	0.1004	0.0230	5.1545	0.9373
	t3	3年	試験セット	72	5193	711	191	0.3634	0.8078	0.2329	0.9624	0.1995	0.0258	0.1058	0.0257	5.6899	0.9373
t0、t1、t2からの2:1:1ランダムサンプル（t4とラベル付けされている）																
	t4	3年	訓練セット	81	6230	533	181	0.4219	0.9039	0.1734	0.9825	0.1669	0.0271	0.0999	0.0286	7.2251	0.9454
	t4	3年	試験セット	80	5210	556	114	0.4123	0.9032	0.1998	0.9820	0.1833	0.0275	0.1027	0.0273	6.7045	0.9454
t0、t1、t2からの1:1:2ランダムサンプル（t5とラベル付けされている）																
	t5	3年	訓練セット	59	6205	565	95	0.4132	0.9990	0.2003	0.9945	0.1961	0.0236	0.1073	0.0234	8.2691	0.9436
	t5	3年	試験セット	59	5221	559	105	0.3843	0.9007	0.2014	0.9832	0.1955	0.0247	0.1060	0.0246	5.9931	0.9436

【図７Ｂ】

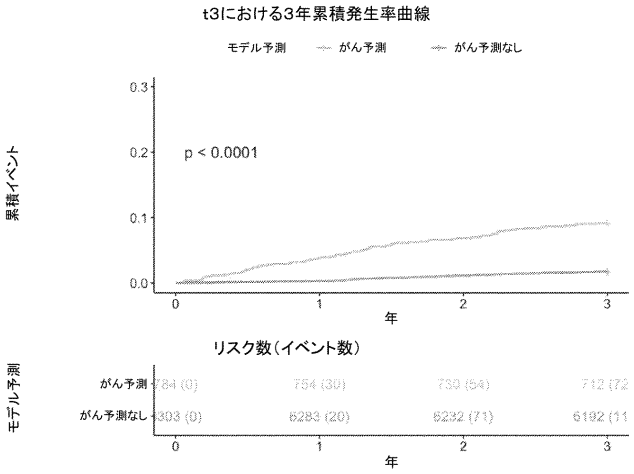
時点t3における人口統計

	下位群	がん予測	がん予測なし
n		416	3201
Lung RADS (%)	1	45 (10.8)	561 (17.5)
	2	212 (51.0)	2217 (69.3)
	3	29 (7.0)	214 (6.7)
	4a	86 (20.7)	147 (4.6)
	4b	44 (10.6)	62 (1.9)
年齢、（平均（SD））		62.4 (5.0)	61.8 (5.1)
性別（%）	女性	132 (31.7)	1320 (41.2)
	男性	284 (68.3)	1881 (58.8)
喫煙状態（%）	現在の喫煙者	194 (46.6)	1555 (48.6)
	喫煙経験者	222 (53.4)	1646 (51.4)
パックイヤー（平均（SD））		60.5 (25.7)	56.6 (23.8)
がん診断（%）	がん	45 (10.8)	93 (2.9)
	がんなし	371 (89.2)	3108 (97.1)
がん病期（%）	N/A	371 (89.2)	3108 (97.1)
	IA期	19 (4.6)	52 (1.6)
	IB期	6 (1.4)	10 (0.3)
	IIA期	4 (1.0)	7 (0.2)
	IIB期	3 (0.7)	0 (0.0)
	IIIA期	3 (0.7)	6 (0.2)
	IIIB期	1 (0.2)	2 (0.1)
	IV期	7 (1.7)	11 (0.3)
	不明／その他	2 (0.5)	5 (0.2)
がん細胞型（%）	腺がん	22 (5.3)	54 (1.7)
	N/A	371 (89.2)	3108 (97.1)
	神経内分泌腫瘍	4 (1.0)	3 (0.1)
	非小細胞がん、NOS	4 (1.0)	8 (0.2)
	その他	1 (0.2)	1 (0.0)
	小細胞がん	4 (1.0)	6 (0.2)
	扁平上皮がん	10 (2.4)	21 (0.7)

【図７Ｃ】



【図７Ｄ】



【図７Ｅ】

変数
ウェーブレットフィルタ高－低－低隣接グレートーン差分行列組さの適用－境界体積
ガウスフィルタ（シグマ＝1mm）3dグレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－内部体積
ウェーブレットフィルタ低－低－高グレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－内部体積
ウェーブレットフィルタ高－低－低グレーレベルサイズゾーン行列ゾーンエントロピーの適用－内部体積
元の（フィルタなし）グレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性－内部体積
ウェーブレットフィルタhhlグレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性の適用－エッジ体積
元の（フィルタなし）グレーレベル依存性行列グレーレベル不均一性－内部体積
ウェーブレットフィルタ低－高－高グレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性の適用－内部体積
ウェーブレットフィルタのhhlグレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性の適用－内部体積
ウェーブレットフィルタ高－低－低グレーレベル依存性行列の小さな依存性低グレーレベル強調の適用－内部体積

注：

時点＝t3、時間範囲＝最後の撮像から3（69ならば日、6ならば月、1又は3ならば年）

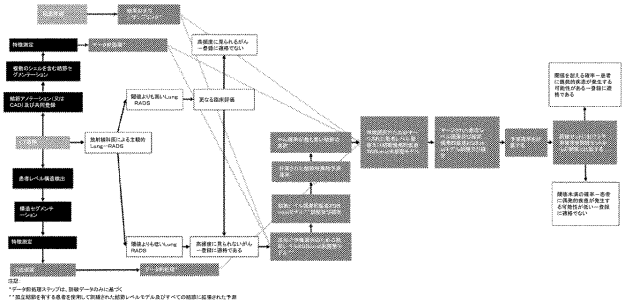
【図７Ｆ】

変数
上部下部3分の1低減衰領域比
皮下脂肪矢状断面領域
皮下脂肪冠状断面領域
胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位モード変化
小葉中心性肺気腫質量
小葉中心性肺気腫perc15
小葉中心性肺気腫体積
胸筋除脂肪ハウンスフィールド単位標準偏差変化
正常実質低減衰領域変化
胸筋ハウンスフィールド単位モード変化

注：

時点＝t3、時間範囲＝最後の撮像から3（69であれば日、6であれば月、1又は3であれば年）

【図８】



【図９Ａ】

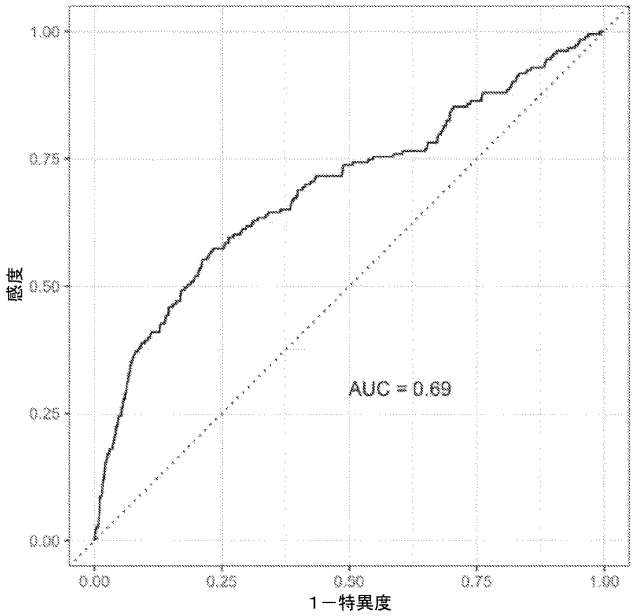
時点	時間範囲(ある時点からの年数)	訓練／試験	真陽性	真陰性	偽陽性	偽陰性	感度	特異性	陽性的中率	陰性的中率	除外ステップ後の予測陽性率(スクリーニングパーセンテージ)	除外ステップ後のエンリッチメントなしでの発生率	全(試験／訓練)コホートの予測陽性率(スクリーニングパーセンテージ)	全(試験／訓練)コホートのエンリッチメントなしでの発生率	オッズ比	最適カットポイント
t0																
	3年	訓練セット	77	6154	638	137	0.3599	0.9061	0.1077	0.9782	0.1021	0.0305	0.1007	0.0361	5.4213	0.0456
	3年	試験セット	80	6114	664	136	0.3607	0.9094	0.1082	0.9784	0.1053	0.0311	0.1061	0.0307	5.4956	0.0456
t1																
	3年	訓練セット	60	6283	655	107	0.3593	0.9086	0.0839	0.9833	0.1005	0.0235	0.1002	0.0234	5.3789	0.0317
	3年	試験セット	60	6278	686	128	0.3101	0.9015	0.0804	0.9800	0.1043	0.0263	0.1038	0.0262	4.2506	0.0317
t2																
	3年	訓練セット	54	6285	659	87	0.3620	0.9008	0.0747	0.9863	0.1019	0.0199	0.1013	0.0197	5.0321	0.0293
	3年	試験セット	54	6285	654	86	0.4220	0.9056	0.0891	0.9867	0.1013	0.0216	0.1008	0.0216	7.2368	0.0293
t0、t1、t2からの1：1：1ランダムサンプル(t3とラベル付けされている)																
	3年	訓練セット	50	6244	654	110	0.3029	0.9052	0.0840	0.9827	0.1010	0.0241	0.1002	0.0239	5.2077	0.0343
	3年	試験セット	72	6215	666	111	0.3634	0.9082	0.0915	0.9825	0.1074	0.0258	0.1067	0.0257	5.8519	0.0343
t0、t1、t2からの2：1：1ランダムサンプル(t4とラベル付けされている)																
	3年	訓練セット	60	6226	667	123	0.3593	0.9045	0.0952	0.9808	0.1026	0.0271	0.1019	0.0269	5.3169	0.0393
	3年	試験セット	60	6155	595	114	0.4124	0.9047	0.1032	0.9815	0.1099	0.0275	0.1090	0.0273	6.2249	0.0393
t0、t1、t2からの1：1：2ランダムサンプル(t5とラベル付けされている)																
	3年	訓練セット	57	6243	660	100	0.4012	0.9044	0.0922	0.9842	0.1028	0.0206	0.1021	0.0234	6.3376	0.0370
	3年	試験セット	56	6244	663	107	0.3866	0.9040	0.0930	0.9832	0.1032	0.0247	0.1026	0.0246	5.9861	0.0370

【図９Ｂ】

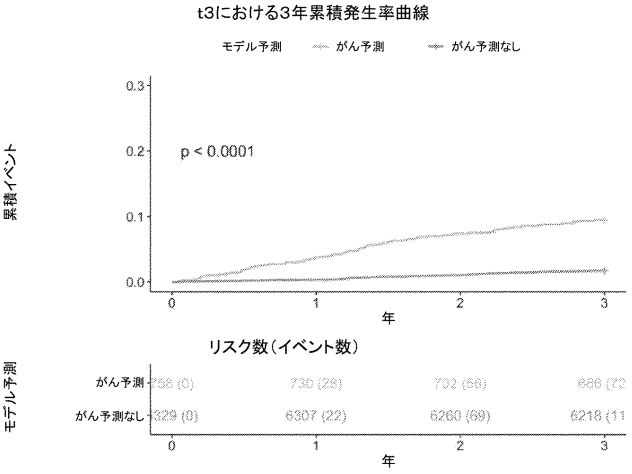
時点t3における人口統計

	下位群	がん予測	がん予測なし
n		759	6328
Lung RADS (%)	1	87 (11.5)	2893 (45.7)
	2	425 (56.0)	3033 (47.9)
	3	76 (10.0)	198 (3.1)
	4a	111 (14.6)	148 (2.3)
	4b	60 (7.9)	56 (0.9)
年齢、(平均(SD))		62.5 (5.2)	61.5 (5.0)
性別(%)	女性	255 (33.6)	2596 (41.0)
	男性	504 (66.4)	3732 (59.0)
喫煙状態(%)	現在の喫煙者	358 (47.2)	2994 (47.3)
	喫煙経験者	401 (52.8)	3334 (52.7)
パックイヤー(平均(SD))		60.6 (26.4)	55.4 (23.1)
がん診断(%)	がん	72 (9.5)	111 (1.8)
	がんなし	687 (90.5)	6217 (98.2)
がん病期(%)	N/A	687 (90.5)	6217 (98.2)
	IA期	32 (4.2)	49 (0.8)
	IB期	9 (1.2)	7 (0.1)
	IIA期	8 (1.1)	5 (0.1)
	IIB期	3 (0.4)	1 (0.0)
	IIIA期	5 (0.7)	12 (0.2)
	IIIB期	2 (0.3)	6 (0.1)
	IV期	8 (1.1)	26 (0.4)
	不明／その他	5 (0.7)	5 (0.1)
がん細胞型(%)	腺がん	42 (5.5)	51 (0.8)
	N/A	687 (90.5)	6217 (98.2)
	神経内分泌腫瘍	5 (0.7)	6 (0.1)
	非小細胞がん、NOS	5 (0.7)	9 (0.1)
	その他	1 (0.1)	2 (0.0)
	小細胞がん	5 (0.7)	15 (0.2)
	扁平上皮がん	14 (1.8)	27 (0.4)
	不明	0 (0.0)	1 (0.0)

【図９Ｃ】



【図９Ｄ】



【図９Ｅ】

変数
ウェーブレットフィルタ高－低－低隣接グレートーン差分行列粗さの適用－のエッジ体積
ウェーブレットフィルタ低－低－低グレーレベル依存性行列の小さな依存性低グレーレベル強調の適用－の内部体積
ウェーブレットフィルタ低－高－低隣接グレートーン差分行列粗さの適用－のエッジ体積
正規化されたウェーブレットフィルタhhlグレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性の適用－の内部体積
ウェーブレットフィルタ低－低－高グレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－のエッジ体積
ガウシアンフィルタ(シグマ＝1mm)3d隣接グレートーン差分行列粗さの適用－のエッジ体積
元の(フィルタなし)グレーレベル依存行列小依存性低グレーレベル強調－の内部体積
ウェーブレットフィルタhhlグレーレベル依存行列グレーレベル不均一性の適用－の境界体積
ウェーブレットフィルタ低－低－高隣接グレートーン差分行列粗さの適用－のエッジ体積
ウェーブレットフィルタ低－低－低グレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－の内部体積

注:

時点＝t3、時間範囲＝最後の撮像から3(69ならば日、6ならば月、1又は3ならば年)

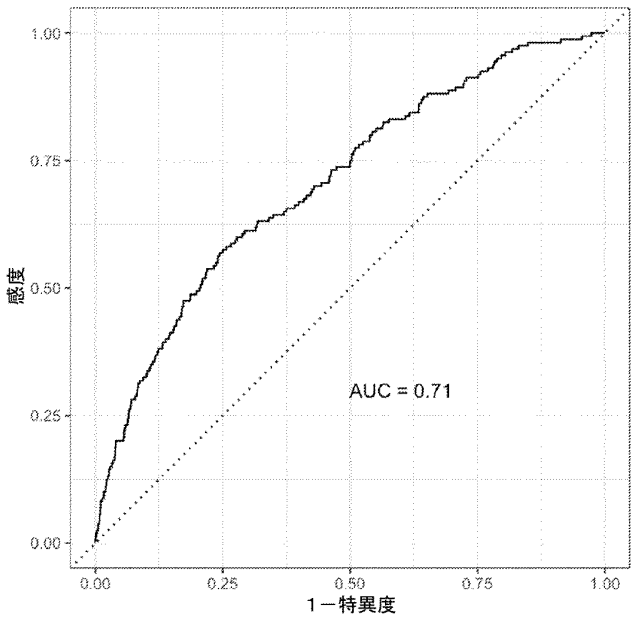
【図１０Ａ】

T1人口統計－Lung－Rads
1～3のみ

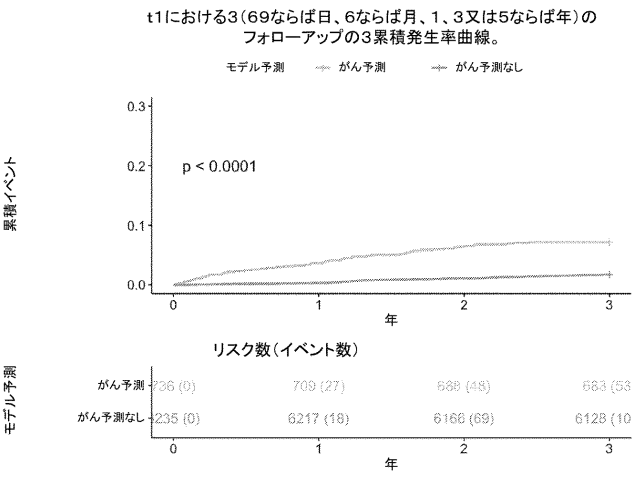
時点t1における3(69ならば日、6ならば月、1、3又は5ならば年)の人口統計

	下位群	がん予測	がん予測なし
n		250	2004
Lung-RADS (%)	1	32 (12.8)	424 (21.2)
	2	215 (86.0)	1556 (77.6)
	3	3 (1.2)	24 (1.2)
年齢、(平均(SD))		62.0 (5.2)	61.7 (5.0)
性別(%)	女性	97 (38.8)	787 (39.3)
	男性	153 (61.2)	1217 (60.7)
喫煙状態(%)	現在の喫煙者	118 (47.2)	997 (49.8)
	喫煙経験者	132 (52.8)	1007 (50.2)
パックイヤー(平均(SD))		58.0 (23.5)	56.4 (23.4)
がん診断(%)	がん	34 (13.6)	46 (2.3)
	がんなし	216 (86.4)	1958 (97.7)
がん病期(%)	NA	216 (86.4)	1958 (97.7)
	IA期	17 (6.8)	27 (1.3)
	IB期	4 (1.6)	3 (0.1)
	IIA期	6 (2.4)	4 (0.2)
	IIIA期	3 (1.2)	4 (0.2)
	IIIB期	2 (0.8)	1 (0.0)
	IV期	2 (0.8)	6 (0.3)
	不明／その他	0 (0.0)	1 (0.0)
がん細胞型(%)	腺がん	20 (8.0)	23 (1.1)
	NA	216 (86.4)	1958 (97.7)
	神経内分泌腫瘍	3 (1.2)	1 (0.0)
	非小細胞がん、NOS	2 (0.8)	5 (0.2)
	その他	1 (0.4)	0 (0.0)
	小細胞がん	2 (0.8)	3 (0.1)
	扁平上皮がん	6 (2.4)	14 (0.7)

【図１０Ｂ】



【図１０Ｃ】



【図１０Ｄ】

変数
元の（フィルタなし）グレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性－エッジ体積の変化
ウェーブレットフィルタ高－低－低グレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－境界体積の変化
元の（フィルタなし）形状最小軸長－境界体積の変化
ウェーブレットフィルタ高－高－高グレーレベル依存性行列グレーレベル不均一性の適用－内部体積の変化
元の（フィルタなし）形状真球度－境界体積の変化
ウェーブレットフィルタ低－低－低グレーレベルランレングス行列ランエントロピーの適用－エッジ体積の変化
ウェーブレットフィルタ高－低－低グレーレベル依存性行列低グレーレベル不均一性の適用－内部体積の変化
ウェーブレットフィルタ低－高－低グレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性の適用－内部体積の変化
元の（フィルタなし）形状主軸長－エッジ体積の変化
ウェーブレットフィルタ高－低－低グレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－内部体積の変化

注：

時点＝t1、時間範囲＝最後の撮像から3（69であれば日、6であれば月、1又は3であれば年）

【図１０Ｅ】

変数
小葉中心性肺気腫laa905
小葉中心性肺気腫低減衰領域
全肺体積
小葉中心性肺気腫laa910
ワイルドカード体積
小葉中心性肺気腫perc15
小葉中心性肺気腫laa875
小葉中心性肺気腫laa925
小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位平均
小葉中心性肺気腫laa858

注：

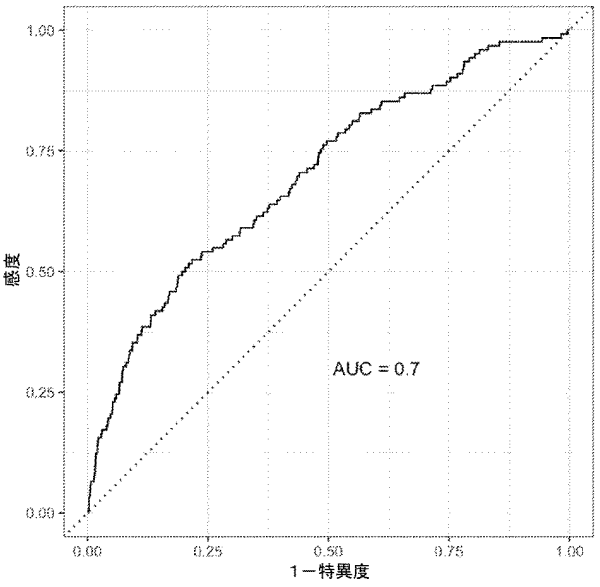
時点＝t1、時間範囲＝最後の撮像から3（69ならば日、6ならば月、1又は3ならば年）

【図１１Ａ】

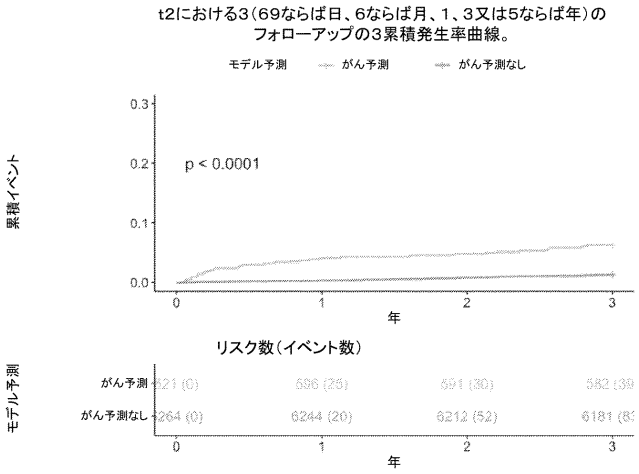
時点t2における3（69ならば日、6ならば月、1、3又は5ならば年）の人口統計

	下位群	がん予測	がん予測なし
n		621	6254
Lung RADS (%)	1	89 (14.3)	2705 (43.2)
	2	521 (83.9)	3513 (56.1)
	3	11 (1.8)	46 (0.7)
年齢、（平均（SD））		63.1 (5.1)	61.3 (5.0)
性別（%）	女性	169 (27.2)	2604 (41.6)
	男性	452 (72.8)	3650 (58.4)
喫煙状態（%）	現在の喫煙者	268 (43.2)	2955 (47.2)
	喫煙経験者	353 (56.8)	3309 (52.8)
パックイヤー（平均（SD））		61.6 (28.1)	55.2 (23.2)
がん診断（%）	がん	39 (6.3)	83 (1.3)
	がんなし	582 (93.7)	6181 (98.7)
がん病期（%）	N/A	582 (93.7)	6181 (98.7)
	IA期	13 (2.1)	24 (0.4)
	IB期	3 (0.5)	3 (0.0)
	IIA期	4 (0.6)	1 (0.0)
	IIB期	4 (0.6)	2 (0.0)
	IIIA期	4 (0.6)	14 (0.2)
	IIIB期	0 (0.0)	5 (0.1)
	IV期	7 (1.1)	31 (0.5)
	不明／その他	4 (0.6)	3 (0.0)
がん細胞型（%）	腺がん	12 (1.9)	28 (0.4)
	N/A	582 (93.7)	6181 (98.7)
	神経内分泌腫瘍	1 (0.2)	4 (0.1)
	非小細胞がん、NOS	7 (1.1)	5 (0.1)
	その他	0 (0.0)	3 (0.0)
	小細胞がん	5 (0.8)	21 (0.3)
	扁平上皮がん	13 (2.1)	22 (0.4)
	不明	1 (0.2)	0 (0.0)

【図１１Ｂ】



【図１１Ｃ】



【図１１Ｄ】

変数
ウェーブレットフィルタ低－高－低グレーレベルランレングス行列低グレーレベルラン強調の適用－内部体積
ウェーブレットフィルタ高－高－高グレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－エッジ体積
ウェーブレットフィルタ低－低－低グレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一の適用－内部体積
ウェーブレットフィルタ低－高－低グレーレベルランレングス行列の短ラン低グレーレベル強調の適用－内部体積
ウェーブレットフィルタ高－高－高グレーレベルランレングス行列ランエントロピーの適用－エッジ体積
元の（フィルタなし）形状メッシュ体積－境界体積
ウェーブレットフィルタ高－高－高グレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－境界体積
ウェーブレットフィルタ低－高－低グレーレベル依存性行列低グレーレベル強調の適用－内部体積
元の（フィルタなし）形状最大2d直径列－境界体積
ウェーブレットフィルタ低－低－高グレーレベルランレングス行列グレーレベル不均一性の適用－エッジ体積

注：

時点＝t2、時間範囲＝最後の撮像から3（69ならば日、6ならば月、1又は3ならば年）

【図１１Ｅ】

変数
小葉中心性肺気腫体積
小葉中心性肺気腫－肺の割合
上部下部3分の1低減衰領域比
正常な実質－肺の割合
ワイルドカード高減衰領域250変化
全肺高減衰領域250変化
皮下脂肪ハウンスフィールド単位歪度変化
皮下脂肪除脂肪ハウンスフィールド単位平均変化
正常実質ハウンスフィールド単位標準偏差500
小葉中心性肺気腫質量

注：

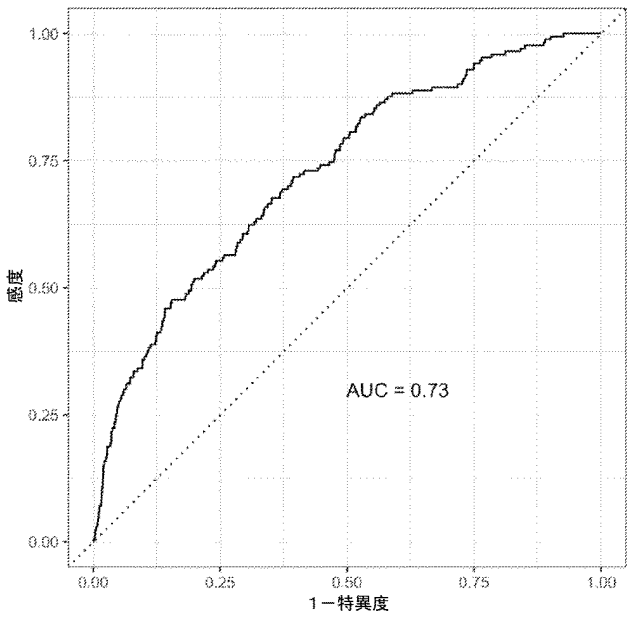
時点＝t2、時間範囲＝最後の撮像から3（69ならば日、6ならば月、1又は3ならば年）

【図１２Ａ】

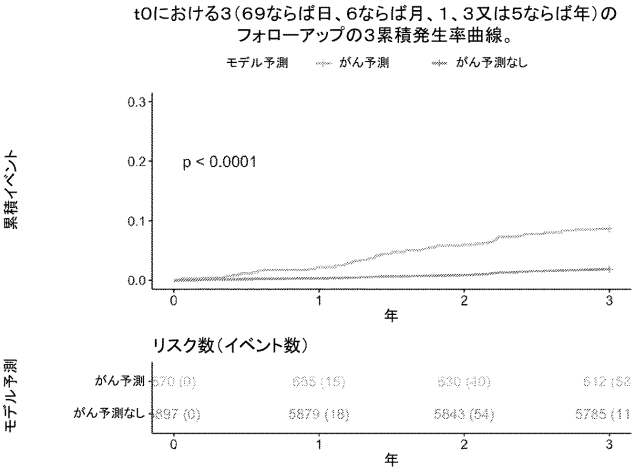
時点t0における3（69ならば日、6ならば月、1、3又は5ならば年）の人口統計

	下位群	がん予測	がん予測なし
n		595	5972
Lung RADS (%)	1	316 (53.1)	2935 (49.1)
	2	215 (36.1)	2485 (41.6)
	3	64 (10.8)	552 (9.2)
年齢（平均（SD））		63.1 (5.3)	61.4 (5.0)
性別（%）	女性	165 (27.7)	2504 (41.9)
	男性	430 (72.3)	3468 (58.1)
喫煙状態（%）	現在の喫煙者	283 (47.6)	2833 (47.4)
	喫煙経験者	312 (52.4)	3139 (52.6)
パックイヤー（平均（SD））		61.2 (25.3)	55.4 (23.4)
がん診断（%）	がん	32 (5.4)	138 (2.3)
	がんなし	563 (94.6)	5834 (97.7)
がん病期（%）	N/A	563 (94.6)	5834 (97.7)
	IA期	18 (3.0)	62 (1.0)
	IB期	0 (0.0)	13 (0.2)
	IIA期	3 (0.5)	11 (0.2)
	IIIA期	2 (0.3)	13 (0.2)
	IIIB期	2 (0.3)	5 (0.1)
	IV期	6 (1.0)	27 (0.5)
	不明／その他	1 (0.2)	7 (0.1)
がん細胞型（%）	腺がん	9 (1.5)	76 (1.3)
	N/A	563 (94.6)	5834 (97.7)
	神経内分泌腫瘍	2 (0.3)	5 (0.1)
	非小細胞がん、NOS	4 (0.7)	12 (0.2)
	その他	0 (0.0)	3 (0.1)
	小細胞がん	6 (1.0)	19 (0.3)
	扁平上皮がん	11 (1.8)	22 (0.4)
	不明	0 (0.0)	1 (0.0)

【図１２Ｂ】



【図１２Ｃ】



【図１２Ｄ】

変数
ガウシアンフィルタ（シグマ＝1mm）3d隣接グレートーン差分行列粗さの適用－境界体積
ウェーブレットフィルタhhlグレーレベルサイズゾーン行列ゾーンエントロピーの適用－内部体積
ウェーブレットフィルタ低－高－高グレーレベル依存性行列グレーレベル不均一性の適用－境界体積
元の（フィルタなし）形状最大3d直径－内部体積
ウェーブレットフィルタ高－低－低グレーレベルランレングス行列低グレーレベルラン強調の適用－内部体積
ウェーブレットフィルタ高－低－低グレーレベル依存性行列依存性エントロピーの適用－内部体積
元の（フィルタなし）形状最大2d直径行－境界体積
ウェーブレットフィルタhhlグレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性の適用－エッジ体積
ウェーブレットフィルタ高－低－低グレーレベルサイズゾーン行列グレーレベル不均一性の適用－エッジ体積
ウェーブレットフィルタ低－高－高隣接グレートーン差分行列粗さの適用－エッジ体積

注：

時点＝t0、時間範囲＝最後の撮像から3（69であれば日、6であれば月、1又は3であれば年）

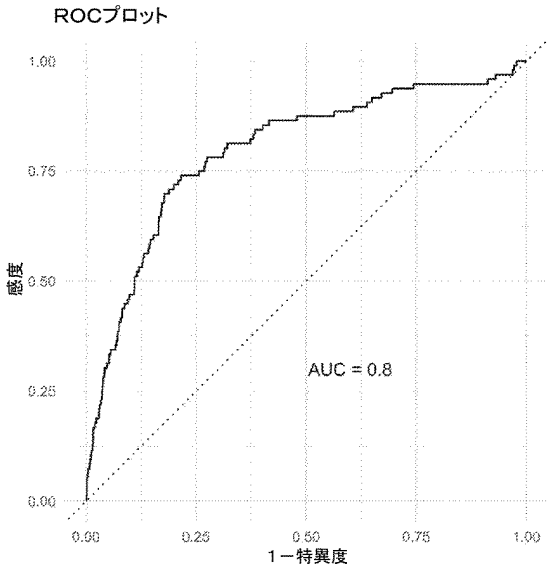
【図１２Ｅ】

変数
皮下脂肪冠状断面積
小葉中心性肺気腫高減衰領域600
小葉中心性肺気腫高減衰領域700
皮下脂肪矢状断面積
小葉中心性肺気腫perc10
小葉中心性肺気腫低減衰領域
気腫性－肺の割合
小葉中心性肺気腫perc15
上部下部3分の1低減衰領域比
小葉中心性肺気腫ハウンスフィールド単位平均500

注：

時点＝t0、時間範囲＝最後の撮像から3（69であれば日、6であれば月、1又は3であれば年）

【図１３Ａ】



【図１３Ｂ】

	サブグループ	がん予測	がん予測なし
n		174	3850
Lung RADS (%)	2	49 (28.2)	2767 (71.9)
	3	44 (25.3)	617 (16.0)
	4a	52 (29.9)	345 (9.0)
	4b	29 (16.7)	121 (3.1)
年齢（平均（SD））		63.9 (5.2)	61.8 (5.1)
性別（%）	女性	64 (36.8)	1630 (42.3)
	男性	110 (63.2)	2220 (57.7)
喫煙状態（%）	現在の喫煙者	93 (53.4)	1861 (48.3)
	喫煙経験者	81 (46.6)	1989 (51.7)
パックイヤー（平均（SD））		63.5 (25.8)	56.4 (23.9)
がん診断（%）	がん	25 (14.4)	71 (1.8)
	がんなし	149 (85.6)	3779 (98.2)
がん病期（%）	IA期	13 (52.0)	32 (45.1)
	IB期	4 (16.0)	3 (4.2)
	IIA期	3 (12.0)	5 (7.0)
	IIB期	1 (4.0)	0 (0.0)
	IIIA期	3 (12.0)	13 (18.3)
	IIIB期	0 (0.0)	3 (4.2)
	IV期	1 (4.0)	13 (18.3)
	不明／その他	0 (0.0)	2 (2.8)
がん細胞型（%）	腺がん	16 (64.0)	42 (59.2)
	神経内分泌腫瘍	1 (4.0)	5 (7.0)
	非小細胞がん、NOS	3 (12.0)	6 (8.5)
	その他	0 (0.0)	2 (2.8)
	小細胞がん	0 (0.0)	4 (5.6)
	扁平上皮がん	5 (20.0)	12 (16.9)

【図１３Ｃ】

		信頼区間	
	推定値	下限値	上限値
見かけの有病率	0.043	0.037	0.050
真の有病率	0.024	0.019	0.029
感度	0.293	0.176	0.365
特異性	0.962	0.956	0.968
診断精度	0.945	0.938	0.952
診断オッズ比	9.559	5.502	14.495
スクリーニングに必要な数	4.495	3.051	7.589
Youden指数	0.222	0.132	0.328
陽性的中率	0.144	0.095	0.205
陰性的中率	0.982	0.977	0.986
陽性試験の可能性比	5.665	4.732	9.960
陰性試験の可能性比	0.769	0.683	0.865
除外された割合	0.957	0.950	0.963
線引き割合	0.043	0.037	0.050
偽陽性	0.038	0.032	0.044
偽陰性	0.740	0.640	0.824

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/056474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61B 5/00; A61B 6/00 (2022.01)
ADD. - G16H 50/20 (2022.01)

CPC - INV. - A61B 5/7275; A61B 6/5217; A61B 5/7267 (2022.08)
ADD. - G16H 50/20 (2022.08)

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.
X	WO 2021/015913 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY et al) 28 January 2021 (28.01.2021) entire document	1, 3, 4, 9, 10, 58, 60, 61, 66, 67, 115-117, 127-129
---		—
Y		2, 5, 6, 59, 62, 63
Y	US 2010/0272341 A1 (REEVES et al) 28 October 2010 (28.10.2010) entire document	2, 5, 6, 59, 62, 63
A	US 2021/0169349 A1 (CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY et al) 10 June 2021 (10.06.2021) entire document	1-6, 9, 10, 58-63, 66, 67, 115-117, 127-129
A	US 2003/0174873 A1 (GIGER et al) 18 September 2003 (18.09.2003) entire document	1-6, 9, 10, 58-63, 66, 67, 115-117, 127-129
A	US 2013/0343626 A1 (THE MEDIPATTERN CORPORATION) 26 December 2013 (26.12.2013) entire document	1-6, 9, 10, 58-63, 66, 67, 115-117, 127-129

☐ 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	Date of mailing of the international search report
13 September 2022	OCT 05 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/056474

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7, 8, 11-57, 64, 65, 68-114, 118-126, 130-138
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

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,DK,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),OA(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,BB,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,WS,ZA,ZM,ZW

、ワン・ジョンソン・アンド・ジョンソン・プラザ

(72)発明者　スティーブンソン・クリストファー・スコット
アメリカ合衆国、０８９３３　ニュージャージー州、ニュー・ブランズウィック、ワン・ジョンソン・アンド・ジョンソン・プラザ

(72)発明者　アッシュ・サミュエル・ヨッフェ
アメリカ合衆国、０８９３３　ニュージャージー州、ニュー・ブランズウィック、ワン・ジョンソン・アンド・ジョンソン・プラザ

(72)発明者　サン・ホセ・エステパル・ラウル
アメリカ合衆国、０８９３３　ニュージャージー州、ニュー・ブランズウィック、ワン・ジョンソン・アンド・ジョンソン・プラザ

(72)発明者　メールマン・マシュー・デビッド
アメリカ合衆国、０８９３３　ニュージャージー州、ニュー・ブランズウィック、ワン・ジョンソン・アンド・ジョンソン・プラザ

Ｆターム（参考）　5L099　AA15