







Application of Radiomics in Radiotherapy: Challenges and Future Prospects

S. H. Mousavie Anijdan (PhD)¹ , R. Reiazi (PhD)² , H. Fallah Tafti (MD)³ ,
D. Moslemi (MD)⁴ , A. A. Moghadamnia (Pharm D, PhD)⁵ , R. Paydar (PhD)^{*6} 

1. Radiological Technology Department, Faculty of Allied Medical Sciences, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
2. Princess Margaret Cancer Centre, Toronto University, Toronto, Ontario, Canada.
3. Shahid Rajae Babolsar Radiotherapy Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
4. Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
5. Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol I.R.Iran.
6. Department of Radiation Sciences, Faculty of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

Article Type ABSTRACT

Review Paper

Background and Objective: Specific treatment for each patient based on their clinical data is one of the medical prospects of the future. Using data mining and machine learning techniques based on computer science in extracting the quantitative features of an image to improve the process of diagnosis, prognosis, prediction and response to cancer treatment is known as radiomics. This article examines the workflow, findings, challenges ahead, and the role of radiomics in precision medicine and individual therapy.

Methods: In this review article, we searched well-known indexes such as ISC, web of science, Google Scholar, Scopus, PubMed without time limit and based on the keywords radiomics, radiotherapy, cancer and quantitative imaging and relevant articles were collected.

Findings: Radiomics is a combination of everyday computer-aided diagnosis, machine learning methods, deep learning and human skills that can be used for quantitative description of the phenotypes of cancerous tumors. Image collection and processing, tumor segmentation, extraction of features, processing and modeling are some of the basic steps of the process of radiomics. Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and ultrasound (US) methods are among the used images.

Conclusion: According to the results of this study, the prerequisite for the clinical implementation of radiomics is the elimination of deficiencies such as the dependence of the features on the imaging parameters, and the unrepeatability of the features. Therefore, a comprehensive approach should be adopted, stable and reproducible patterns should be developed to accept radiomics as a clinical prognostic tool.

Keywords: *Radiomics, Radiotherapy, Cancer, Quantitative Imaging.*

Received:

May 30th 2021

Revised:

Aug 3rd 2021

Accepted:

Aug 29th 2021

Cite this article: Mousavie Anijdan SH, Reiazi R, Fallah Tafti H, Moslemi D, Moghadamnia AA, Paydar R. Application of Radiomics in Radiotherapy: Challenges and Future Prospects. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2022; 24(1): 127-40.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

*Corresponding Author: R. Paydar (PhD)

Address: Department of Radiation Sciences, Faculty of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

Tel: +98 (21) 86704769. E-mail: paydar57@gmail.com



کاربرد رادیومیکس در پرتو درمانی، چالش های آن و چشم اندازهای پیش رو

سید حسین موسوی انیجدان (PhD)^۱، رضا ریاضی (PhD)^۲، حمید فلاح تفتی (MD)^۳،
داریوش مسلمی (MD)^۴، علی اکبر مقدم نیا (Pharm D, PhD)^۵، رضا پایدار (PhD)^{*۶}

۱. گروه تکنولوژی پرتوها، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. مرکز سرطان پرنسس مارگارت، دانشگاه تورنتو، تورنتو، انتاریو، کانادا
۳. مرکز پرتودرمانی شهید رجایی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. گروه رادیوانکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۵. مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۶. گروه علوم پرتوی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نوع مقاله

مقاله مروری

سابقه و هدف: درمان اختصاصی هر بیمار بر پایه داده های بالینی اش، از دورنماهای پزشکی آینده است. بکارگیری روش های داده کاوی و یادگیری ماشین با علوم رایانه در استخراج ویژگی های کمی تصویر برای بهبود فرآیند تشخیص، پیش آگهی، پیش بینی و پاسخ به درمان سرطان ها با واژه رادیومیکس شناخته می شود. در این مقاله به بررسی گردش کار، یافته های به دست آمده، چالش های پیش رو و نقش رادیومیکس به سوی پزشکی دقیق و درمان شخصی، پرداخته می شود.

مواد و روش ها: در این مطالعه مروری، نمایه های شناخته شده JSC، web of science، Google Scholar، Scopus، PubMed

بدون کرانه زمانی و با واژه های کلیدی رادیومیکس، پرتو درمانی، سرطان و تصویربرداری کمی جستجو و نوشتار وابسته گردآوری گردید.
یافته ها: رادیومیکس آمیزه ای از تشخیص روزمره به کمک رایانه، روش های یادگیری ماشین، عمیق و مهارت های انسانی است که می توان آن را برای توصیف کمی فنوتیپ های توده های سرطانی به کار برد. گردآوری و پیش پردازش تصویر، قطعه بندی توده، استخراج ویژگی ها، پردازش و الگوسازی، چند گام بنیادی فرآیند رادیومیکس هستند. برش نگاری رایانه ای (CT)، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و برش نگاری گسیل پوزیترون (PET) و روش های فرا صوت (US)، تصویرهای به کارگیری شده می باشند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه پیش نیاز اجرای بالینی رادیومیکس از بین بردن نارسایی هایی همانند، وابستگی ویژگی ها به پارامترهای تصویربرداری، تکرار ناپذیری ویژگی ها می باشد. بنابراین بایستی روش فراگیری پایه گذاری شود و الگو هایی پایدار و بازتولید شونده ای درست شوند تا رادیومیکس را به عنوان یک ابزار پیش آگهی بالینی بپذیرند.

واژه های کلیدی: رادیومیکس، پرتو درمانی، سرطان، تصویربرداری کمی.

استناد: سید حسین موسوی انیجدان، رضا ریاضی، حمید فلاح تفتی، داریوش مسلمی، علی اکبر مقدم نیا، رضا پایدار. کاربرد رادیومیکس در پرتو درمانی، چالش های آن و چشم اندازهای پیش رو. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۱؛ ۲۴(۱): ۴۰-۱۲۷.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی به شماره ۹۹۱۱۱۲۱ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر رضا پایدار

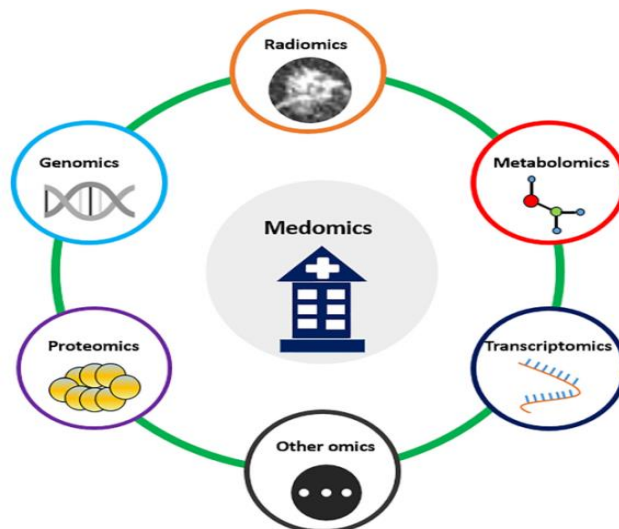
مقدمه

اکنون سرطان، سومین علت مرگ در ایران است و با روند کنونی انتظار می رود به عنوان علت اصلی مرگ در چند سال آینده مطرح شود (۱). بنابراین، تشخیص زود هنگام و فرآیند های درمانی بهینه و کم هزینه سرطان از اهمیت ویژه ای برخوردارند. رادیومیکس که نخستین بار در سال ۲۰۱۲ مطرح شد، دانش نوینی بر پایه پردازش تصویر است که در آن ویژگی های کمی زیادی از تصویر جدا و وابستگی آنها با سنجح های بالینی بررسی می شود (۲). از آن زمان، دانشمندان رایانه، پرتوشناسی تشخیصی و سرطان شناسی به این ابزار تازه روی آوردند و روش های پیشرفته ای را برای استخراج اطلاعات پشت این تصویرها به کار بردند. پژوهشگران بر پایه تصویر و فن آوری های محاسباتی جدید، الگو های رادیومیک را ایجاد و اعتبار بخشی کردند که ممکن است دقت تشخیص ها و ارزیابی پاسخ های درمانی را بهبود بخشند. پیش بینی پاسخ به درمان، پیش آگهی، پیش بینی بقا کلی و مقطعی، تشخیص اندازه همگنی توده، تشخیص بین بافت های بدخیم و سالم، بخشی از کاربرد های این دانش در درمان سرطان به عنوان نشانگرهای زیستی تصویری می باشند (۳و۴).

به گونه سنتی، پزشک تفسیر تصویر را با مشاهده و بر پایه آموخته ها و تجربه های پیشین انجام می دهد. اگرچه استثنایی هم وجود دارد؛ به عنوان نمونه، در پزشکی هسته ای که فعالیت متابولیکی موضعی را می توان به گونه کمی به عنوان اندازه جذب ویژه (Standard Uptake Value= SUV) تعیین کرد، تشخیص و توصیف مکان، شدت، شکل و وضوح جسم و پیامد های آن ذهنی است. امروزه، این تفسیرها برای مدیریت بیماری مهم است. با این حال، مگر برخی از مورد ها، این یک کار ذهنی با حساسیت و ویژگی متغیر و تنوع زیاد بین پزشکان است (۵).

روش های استاندارد شناسایی و توصیف توده های سرطانی پس از آزمون های اولیه آزمایشگاهی و نمایان شدن در تصویر، بر پایه عامل های ژنتیکی و آسیب شناسی از راه نمونه برداری بافت هاست. نمونه برداری ها و بررسی های ژنتیکی و هیستوپاتولوژیک، می توانند گونه های توده سرطانی را تشخیص دهند و داده های بیشتری بدهند اما نارسایی هایی دارند. بیشتر توده ها به دلیل بی نظمی در سوخت و ساز، رگ ها، اکسیژن رسانی و بیان ژن، از نظر مکانی و زمانی ناهمگن هستند که این منجر به انجام نمونه برداری های زیاد و تحمیل آسیب های اضافه به بیمار می شود. در این شرایط، به کارگیری تصویرهای پزشکی پیشرفته برای تکمیل روش های تشخیصی سنتی، ارزیابی بهتر توده های مکانی و زمانی پویا را در پی دارند. بنابراین به دلیل سرشت غیرتهاجمی بودن، در دسترس بودن و کاربرد آن در تشخیص و پیش بینی پیش آگهی بیمار، رویکرد تازه و ویژه ای به تصویربرداری پزشکی شده است (۶).

اطلاعات به دست آمده از تصویر می توانند با تحلیل های نوپدید دیگر در پزشکی که بیشتر دارای پسوند "omics" هستند همانند genomics, proteomics, metabolomics و transcriptomics آمیخته شوند (۸-۶). روزآمدترین نام پیشنهادی این رهیافت ها واژه Medomics است (۹). از آنجا که این سامانه های نمره دهی سنتی بیشتر بر پایه تفسیر های چشمی و ذهنی از بازخوانی آنالوگ است، بهم آمیختگی این خروجی ها سراسر چالش برانگیز است (شکل ۱). پیدایش زمینه های کمی سازی و بهم آمیختگی، فرصتی بی همتا در پزشکی پیش رو است.



شکل ۱. گستره ای از آمیختگی چند رشته ای یا چند-omics برای بنا شدن "Medomics".

دیگر رشته ها مانند pathomics و lipidomics را نیز می توان در Medomics گنجانند (۹).

تفسیر پزشکی از تصویر های CT، MRI و PET یک تفسیر دیداری ساده از کنتراست، است. اگرچه ثابت شده که این تفسیر بر پایه مشاهده پزشکی، در مدیریت بیماران سرطانی بسیار کارا است، اما در سطح کیفی و ذهنی باقیمانده است. در حالیکه ویژگی های کمی تصویر به دلیل تکرار پذیری، بهتر هستند. رادیومیکیس در بردارنده دو ایده بنیادی است که برای کمی سازی ویژگی های این تصویر ها گسترش یافته است. نخست، ویژگی های توده در سطح بافتی، سلولی و یا ژنومی نیز در تصویر برداری پزشکی پدیدار می شوند (۱۰). دوم اینکه اطلاعات به دست آمده از تصویر می توانند مکمل دیگر منابع داده شده باشند، بنابراین تعداد ویژگی ها و دانش ما درباره توده را افزایش می دهند (۲).

تاکنون بررسی های زیادی درباره رادیومیکیس، فرآیند و گردش کار، ویژگی ها و کاربرد های بالینی آن انجام گرفته است. بررسی با تصویر MR، CT و FDG PET، به ویژه برای بیمارانی که پرتو درمانی شده اند، نشان داد که بسیاری از مطالعات از علائم بالینی رادیولوژی در انکولوژی پشتیبانی می کنند. بیشترین کارها درباره سرطان های غیر کوچک ریه (Non-Small Cell Lung Cancer= NSCLC)، سر و گردن، مری، پستان، دهانه رحم و رکتوم بوده اند. با پیشرفت های انجام شده در یادگیری عمیق، به ویژه با استفاده از شبکه های عصبی کانولوشن ناحیه ای (Region Based Convolutional Neural Networks= R-CNN)، تشخیص توده تا حد زیادی گسترش یافته است (۱۱). ویژگی های رادیومیکیس CT به تازگی با الگوریتم یادگیری ماشین Stacking Ensemble برای پیش بینی و برآورد آسیب های پرتوی دستگاه گوارشی و ادراری در پرتو درمانی پروستات به کار گرفته شدند (۱۲).

در بررسی Song و همکاران بر روی ۵۵۳ مقاله اصیل، رشد انتشار مقاله های رادیومیکیس در ۵ سال (۲۰۱۸-۲۰۱۲) را $177/82\%$ برآورد کردند. بیشترین مقاله ها درباره سرطان های ریه، پستان و پروستات بودند که با ابزارهای رگرسیون لجستیکی و اپراتور حداقل انقباض مطلق و انتخاب (Least= LASSO Absolute Shrinkage and Selection Operator) پایش و توصیف شده اند (۱۳). با استانداردهای عمومی پذیرفته شده، مقاله های چند مرکزی و آینده نگر رو به افزایش است که نشان دهنده افزایش سطح کیفی مطالعات در آینده می باشند.

هدف ویژه از این بازخوانی، تجزیه و تحلیل فرهنگ پژوهش درباره رادیومیکیس با تصویر، برای کاربرد های پرتو درمانی است، تا نشان دهد پژوهش های استخراج تصویر از کاربرد های معمول پزشکی تا چه اندازه ای فاصله دارند. همچنین آگاهی بخشیدن به جامعه انکولوژی در به کارگیری روش های رادیومیکیس در شخصی سازی درمان ها، افزایش اثربخشی، کاهش عوارض و هزینه و نیز در این راستا دورنمایی از چشم اندازهای آینده پزشکی را نشان دهد.

مواد و روش ها

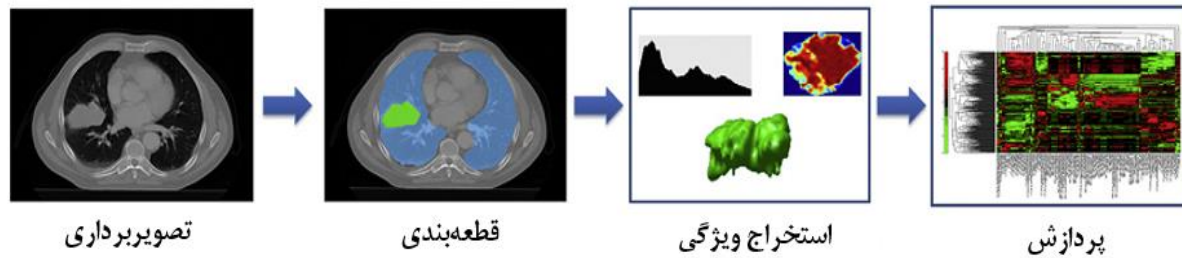
این مطالعه مروری پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.REC.1399.402، با جستجو در نمایه های فارسی و بین المللی PubMed، Scopus، Google Scholar، Web of Science، ISC و Magiran بدون محدودیت زمانی و با کلید واژه های رادیومیکیس، تصویر برداری، پرتو درمانی و سرطان انجام شد.

بیشتر کارهای آغازین و یا مقاله های نخستین در زمینه ویژگی های پیشگویی کنندگی رادیومیکیس، بر پایه آزمون Mann-Whitney U بودند که توانایی جداسازی بیماران به دو دسته، پاسخ و عدم پاسخ به درمان بودند و یا آزمون Kruskal-Wallis که برای بیش از دو دسته پاسخ به کار می رفتند (۱۴). هنگامی که این ویژگی با اندازه عددی پیوسته بیان شود، اندازه آستانه ویژگی برای بهینه سازی دسته بندی جمعیت به گروه ها از تحلیل نمودار مشخصه عملکرد (Receiver Operating Characteristic= ROC) و محاسبه مساحت زیر نمودار (Area Under the Curve= AUC) به دست می آید.

برای بررسی های پیش آگهی و بقای بیمار، بیشتر از تحلیل تک متغیره Kaplan-Meier همراه با آزمون log-rank به دنبال آنالیز چند متغیره Cox استفاده می شود. گرچه بیشتر نرم افزارهای به کارگیری شده برای برآورد ویژگی ها، به دست خود پژوهشگران نوشته شدند، ولی در اینجا می توان چند نرم افزار پر کاربرد مانند: MATLAB، Pyradiomics، JBEX، Python را نام برد (۱۳).

یافته ها

رادیومیکیس در بردارنده گام های بنیادی، گردآوری و پیش پردازش داده ها، قطعه بندی (Segmentation) توده، استخراج ویژگی ها، پردازش و الگوسازی است. از آغاز فرآیند رادیومیکیس، در هر یک از این زمینه ها پیشرفت هایی انجام گرفته است که در ادامه به آن پرداخته می شود. یک نمونه فرآیند اجرایی یا گردش کار رادیومیکیس در شکل ۲ نشان داده شد.



شکل ۲. گردش کار فرآیند بررسی رادیومیکس

گردآوری و پیش پردازش داده ها: همواره رادیومیکس با گردآوری داده ها آغاز می شود. رادیومیکس نخست با تصویرهای CT پیشنهاد شد (۲) و خیلی زود پس از آن در تجزیه و تحلیل تصویرهای MRI به کار رفت (۳). همچنین بررسی هایی با تصویرهای PET (۱۷-۱۵) و نیز Ultrasonography (US) (۱۸ و ۱۹) انجام شده است. در بررسی Song، بیشترین استفاده از روش تصویربرداری، CT (۴۳/۵۳٪) و پس از آن MRI (۳۵/۹۳٪) بود و رشد سالانه به کارگیری MRI نسبت به دیگر روش های تصویربرداری، بسیار زیاد (۱۹۶/۲۵٪) گزارش شد (۱۳).

تصویرهای گردآوری شده از بیمارستان های گوناگون با پارامترها و نرم افزارهای مختلفی بازسازی می شوند. به گونه ای که این اختلاف ها ممکن است تأثیرهای غیرمنتظره ای بر الگوی رادیومیک داشته باشند (۲۰). مطالعات نشان دادند که پارامترهایی همانند جریان و ولتاژ لوله پرتو-x، پهنای برش، اندازه و کسل، سطح خاکستری (Gray Level)، کرنل کانولوشن و روش های بازسازی تصویر می توانند بر تکرار پذیری و پایداری ویژگی ها تأثیر بگذارند (۲۱ و ۲۲). به دلیل اینکه هنوز دستور کار یکسان و استاندارد برای گردآوری تصویر وجود ندارد، کیفیت تصویر از توده های یکسان متغیر می باشند. این موضوع بر ویژگی هایی که بر پایه سطح خاکستری هستند، همانند ویژگی های هیستوگرام و بافت، تأثیر می گذارند. بنابراین شیوه تصویربرداری و پارامترهای درگیر می بایستی به شدت کنترل شوند و روش های پیش پردازش تصویر همانند بهنجارسازی و از بین بردن نویز انجام شوند (۶). اندازه پیکسل و پهنای برش تأثیر زیادی بر ویژگی های بافت دارد و نیاز به نمونه برداری پس پردازش را ناگزیر می کند. انتخاب فیلتر بر ویژگی های بافت تأثیر می گذارد ولی مسئله تصویرهای با کنتراست هنوز حل نشده باقی ماندند (۲۳). به تازگی نشان داده شد که پارامترهای محاسبه ویژگی (دامنه و اندازه bin) ممکن است نسبت به پارامترهای تصویربرداری (دوز موثر، گام، پهنای برش و فیلتر)، در تکرار پذیری ویژگی های CT تأثیر بیشتری داشته باشد که در کاربرد های بالینی باید توجه شود (۲۴).

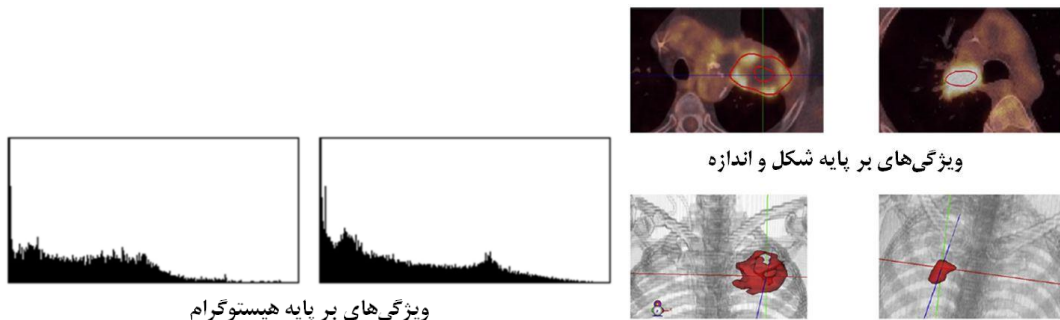
قطعه بندی توده: قطعه بندی ناحیه مورد نظر یک گام اساسی در فرآیند رادیومیکس است. زیرا ویژگی های بسیار متمایز از ناحیه تقسیم شده به دست می آید و این ویژگی ها در تهیه الگو برای غربالگری خودکار به کار می روند. قطعه بندی یک ناحیه مورد نظر (Region of Interest= ROI) می تواند به گونه دستی، نیمه خودکار و یا سراسر خودکار انجام شود. البته در فرآیند رادیومیکس بر پایه یادگیری عمیق که رهیافت دیگری از استخراج پارامتر های کمی تصویر است، قطعه بندی نیاز بایسته ای نیست. در این گونه رهیافت ها، ویژگی های تصویر از پیش تعریف نشده اند، بلکه آنها از داده های اساسی با الگوهای محاسباتی شناسایی و تولید می شوند. گرچه با انجام قطعه بندی تصویر در اینجا، کارایی الگو بهبود می یابد (۱۴ و ۴).

در رادیومیکس، کمابیش همه توده اولیه است که مورد بررسی قرار می گیرد. قطعه بندی توده تعیین می کند که کدام ناحیه بیشتر مورد تحلیل قرار گیرد. جدای از روش به کار گرفته شده، چالش های ویژه ای وجود دارند. نخست اینکه، هیچ استاندارد طلایی برای قطعه بندی توده وجود ندارد (۲). اگرچه بیشتر روش دستی را استاندارد طلایی در نظر می گیرند ولی این روش خسته کننده، وقت گیر و وابسته به کاربر است. برای مشخص کردن ناحیه های مورد نظر، متخصص رادیولوژی یا رادیوانکولوژی بایستی تک تک برش های تصویر را بررسی کند تا شکل توده در بیاید. دوم اینکه، تغییرات ساختاری (Morphological) زیادی وجود دارند زیرا توده ها با اشیاء هندسی، متفاوت هستند و الگوسازی تغییرات دشوار است. سوم، حاشیه توده می تواند توسط اثر حجم جزئی (partial volume effect) تار شود و به خوبی در تصویر مشخص نشود. افزون بر همه این ها، تکرار پذیری و قابلیت اطمینان این ساختارها نیز بسیار مهم هستند (۴).

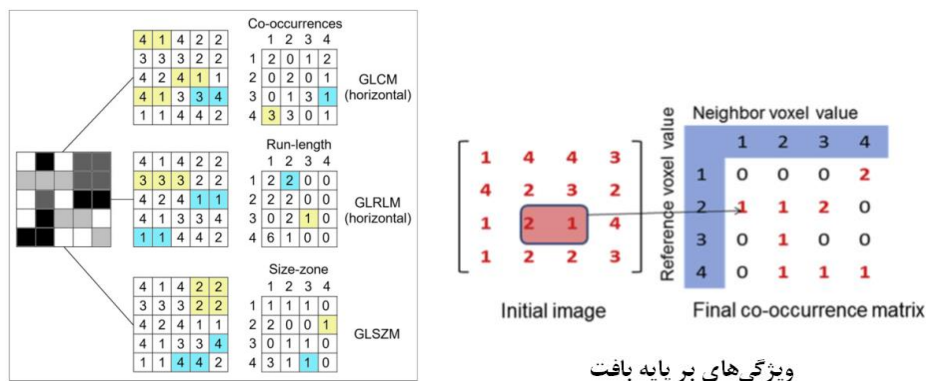
ضریب های همبستگی درون کلاسی برای ارزیابی سازگاری بینابین تفسیر کننده به کار می روند. بررسی های زیادی نشان دادند که ROI ها باید با یک ضریب همبستگی درون کلاسی (Intra-Class Correlation Coefficients= ICC) پذیرفتنی شناسایی شوند، بنابراین می توان ویژگی های استخراج شده بیشتری بکار برد (۲۵ و ۲۶). از سوی دیگر نشان داده شد که قطعه بندی نیمه خودکار تکرار پذیری و پایداری بیشتری را نسبت به روش های دستی دارد (۲۷ و ۲۸). اگرچه روش های قطعه بندی برای تصویربرداری پزشکی از زمان زیادی مورد توجه و پیگیری قرار گرفتند، ولی هنوز برای داشتن برنامه تشخیصی سراسر خودکار راه زیادی مانده است.

استخراج ویژگی ها:

گونه های ویژگی تصویر: ویژگی های تصویری زیادی در این زمینه پدیدار شده اند (۳۹). رویکردهای جداگانه‌ای بر پایه آمار، الگو، تبدیل و ساختار ممکن است برای تحلیل اطلاعات به کار گرفته شوند. ویژگی هایی بر پایه شکل و اندازه آسیب، ویژگی های هیستوگرام شدت تصویر بر پایه آمار مرتبه اول، ویژگی های بافت (توصیف کننده وابستگی های بین وکسل ها)، ویژگی هایی بر پایه فیلتر و الگو و ویژگی های فراکتال به گونه کلی از هم جدا شده‌اند (شکل های ۳ و ۴).



شکل ۳. ویژگی های بر پایه شکل، اندازه و هیستوگرام، شمای دو آسیب ریه در تصویربرداری PET/CT



شکل ۴. نمونه هایی از ویژگی های بر پایه بافت (۳۰)

ویژگی های بر پایه شکل و اندازه: در سرطان شناسی، توده کوچکتر پیش آگهی بهتری نسبت به توده بزرگتر دارد. کاهش حجم آسیب در تصویربرداری CT، با اندازه گیری بزرگترین طول آسیب ارزیابی می شود که یک پیش بینی کننده برای پاسخ به درمان است (۱۴). بنابراین حجم توده یکی از نخستین گزینش های ویژگی های کمی تصویربرداری است. توده های کروی با لبه های تیز، پیامدهای بهتری نسبت به توده های تراوش یافته (ارتشاحی) دارند. بنابراین، ویژگی های تصویربرداری وابسته به معیاری از این پدیده، مانند کروی بودن و اندازه آن بررسی شده است.

ویژگی های بر پایه هیستوگرام: در تصویربرداری، ویژگی اصلی، شدت (I) وکسل است. در تصویر CT، این ویژگی با عددهای (HU) Hounsfield نشان داده می شوند که نشان دهنده چگالی بافتی است که پرتوهای X-از آن می گذرند. این گونه تصویر بیشتر برای تعیین حجم ریشه توده (Gross Tumor Volume= GTV) و اندام های در برابر خطر (Organ at Risk= OAR) به کار می روند.

ویژگی های بر پایه بافت: تجزیه و تحلیل بافت به روش های ریاضی گفته می شود که برای توصیف وابستگی بین شدت پیکسل ها یا وکسل ها و موقعیت آنها در تصویر به کار می رود. روش ساده برای توصیف بافت واقعی، تحلیل شیب مطلق است که درجه یا ناگهانی آشفتهگی شدت سطح خاکستری تصویر را بازگو می کند (۳۰). برای دو پیکسل یا وکسل کنار هم، گرادیان هنگامی بالاترین است که یکی سیاه و دیگری سفید باشد. اگر هر دو پیکسل هم رنگ باشند،

شیب در آنجا صفر است. از برتری های اندازه‌گیری پارامترهای بافتی این است که روشی پس پردازش است که می‌تواند برای داده‌های تصویربرداری بالینی استاندارد به کار رود.

تحلیل بافت در تصویربرداری پزشکی ابزاری امیدوار کننده است که برای بهبود توصیف تصاویر غیرطبیعی از بیماران طراحی شده است تا به عنوان نشانگر زیستی پیش بینی کننده، کار کند. با این حال، سرشت گردآوری تصویر به معنای گوناگونی در هر اندازه پیکسل / وکسل است که می‌تواند مفید بودن تحلیل بافت در زمینه پزشکی را به خطر بیندازد (۲۳).

گزینش ویژگی های تصویری: روش های گزینش ویژگی می‌تواند به سه دسته فیلتر، بسته بندی (Wrapper) و جاسازی (Embedding) تقسیم شود (۳۱). روش های فیلتر (یا مستقل)، ویژگی ها را بدون در نظر گرفتن الگو ارزیابی می‌کنند. دو گونه اصلی از روش های فیلتر وجود دارد: روش های تک متغیره و چند متغیره. فیلترهای یک متغیره، بیشتر ویژگی ها را بر پایه کیفیت (آزمون Chi-square یا Mann-Whitney U) دسته بندی می‌کنند. فیلترهای چند متغیره از فهرست کننده‌ها (Rankers) و گزینش گران زیر مجموعه (Subset Selectors) مانند آنهایی که در گزینش ویژگی های بر پایه همبستگی استفاده می‌شوند، برپا شده اند.

از دیگر روش های پر کاربرد گزینش ویژگی، عملگر گزینش و انقباض کمترین قدرمطلق یا LASSO است که می‌تواند ویژگی های گزینش شده و یک الگوی پیش بینی را با هم بسازد (۳۲). بنابراین LASSO روش تحلیل رگرسیون است که هم گزینش ویژگی و هم تنظیم را بر پایه مجموع کمترین اندازه مربع ها انجام می‌دهد تا دقت پیش بینی و تفسیر پذیری الگوی آماری بنا شده افزایش یابد.

الگوسازی: ارائه الگوریتم های دقیق و نیرومند یادگیری ماشین، یادگیری عمیق یا روش های آماری برای دسته بندی یا ایجاد الگوهای پیش بینی کننده، از کاربردهای بالینی رادیومیکس به شمار می‌آیند. با این حال، به کارگیری تعداد ویژگی های زیاد از نمونه های محدود، برای دسته بندی و پیش بینی، نه تنها به برآورد زمان زیادی نیاز دارد، بلکه ممکن است بهینه هم نباشد. بیشتر بررسی های کنونی، به یک بیمارستان تنها محدود است. بنابراین، نتیجه گیری‌ها از نبود ارزیابی یا اعتبارسنجی خارجی رنج می‌برند (۴). بررسی های رادیومیکس بایستی به گونه پیاپی با کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده تصادفی، چند مرکزی، با نمونه های بزرگ در آینده مورد آزمون و پالایش قرار گیرند. این کارها به رادیومیکس توانایی می‌دهد تا درمان های بالینی را به گونه تیزبینانه، قابل اطمینان و مؤثر راهبری کنند.

اعتبارسنجی: با اینکه رشد و رویکرد بالینی رادیومیکس بسیار زیاد بود، ولی باز تولید و اعتبارسنجی پژوهش های انجام شده همیشه دشوار بوده است (۱۲). حتی برای تصویری یکسان، با دو نرم افزار پیاده سازی، اندازه های ویژگی متفاوتی تولید می‌شوند، زیرا تعریف های استاندارد شده‌ای از ویژگی‌ها با اندازه های مرجع قابل تأیید وجود ندارد و فرآیندهای پردازش تصویر برای برآورد ویژگی ها به گونه پیوسته اجرا نمی‌شوند. به تازگی، ۲۵ گروه پژوهشی توانستند ۱۶۹ مورد از ۱۷۴ ویژگی ها را استاندارد سازند که پیرو آن در مجموعه داده های اعتبارسنجی شده، قابلیت تکرار پذیری خوب و عالی را نشان دادند (۳۳). از سطح زیر نمودار AUC، حساسیت و ویژگی الگو نیز می‌توان برای ارزیابی اینکه آیا الگو می‌تواند پیامد بالینی را پیش بینی کند، استفاده کرد. در تحلیل بقاء، بیشتر برای اعتبارسنجی از شاخص همخوانی (شاخص C) و نمودار ROC وابسته به زمان استفاده می‌شود. افزون بر این، کالیبراسیون ابزاری مفید برای تجزیه و تحلیل تشخیص و بقاء است، زیرا می‌تواند سازگاری بین یافته های بالینی دیده شده و پیش‌بینی‌های الگو را به دست آورد (۴).

کاربردهای رادیومیکس در تشخیص و درمان سرطان: رادیومیکس یکی از رهیافت ها و چشم اندازها در درمان سرطان، به ویژه پرتو درمانی است که نیاز به شخصی سازی درمان را هموار می‌سازد. پیش از درمان، این کار به مرحله بندی بیماری و شناسایی ویژگی های ژنتیکی بر می‌گردد. در برنامه ریزی درمانی، کار درباره جداسازی بافت های سالم و بدخیم و شناسایی بهتر GTV است. در پیگیری پیامد های درمان، این کاربرد به پیش بینی بقاء بیمار، پاسخ به درمان و رخداد متاستازهای دوردست و پیامد های جانبی آن بر می‌گردد. Sollini و همکاران با به کارگیری فرآیند شناخته شده‌ای همانند تولید داروها، با داشتن برخی شباهت های ویژه، به رشته استخراج تصویر (Image Mining Discipline) به عنوان موثرترین راه برای ورود به یک کار بالینی معمول و جلوگیری از دوره جدید رکود تصویربرداری در دهه های بعدی در کاربردی کردن موضوع های رادیومیکس، تاکید کردند (۳۴).

توده های ریه: برای آدنوکارسینومای پیشرفته موضعی ریه، از فونوتیپ ویژگی های رادیومیکس توده، به عنوان نشانگرهای زیستی پیش آگهی استفاده شد که نشان داد با متاستاز دوردست همبستگی قوی دارد (۳۵). الگوی پیش بینی (Fluorodeoxyglucose Positron (¹⁸F-FDG-PET/CT) Emission Tomography و ویژگی‌های رادیومیکس CT ریه در چند مرکز، عود موضعی را با حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۶٪ پیش‌بینی کرد (۳۶). در بیماران NSCLC، پرتو درمانی می‌تواند بر ویژگی های رادیومیکس تأثیر بگذارد که به عنوان پیش بینی کننده پاسخ بالینی توده در پایان پرتو درمانی، معروف به (delta-radiomics (Δ radiomics) می‌باشد. پرتو درمانی همراه با میزان دلتا رادیومیکس می‌تواند بقاء کلی و متاستاز دوردست را پیش بینی کند (۳۷). بررسی های رادیومیکس سرطان ریه بیشتر بر تشخیص و توصیف ویژگی های زیستی توده تمرکز دارند.

بر پایه جدیدترین بررسی ها، الگوهای مبتنی بر رادیومیکس برای سرطان ریه تا به امروز توانایی تعیین پیش آگهی متوسطی را نشان داده اند. پژوهش های آینده باید با استفاده از ویژگی های استاندارد، انتخاب ویژگی های قوی و گسترش الگو و روش های یادگیری عمیق، نیاز نداشتن به ویژگی های از پیش تعریف شده، برای بهبود الگوهای بر پایه تصویربرداری باشند (۳۸).

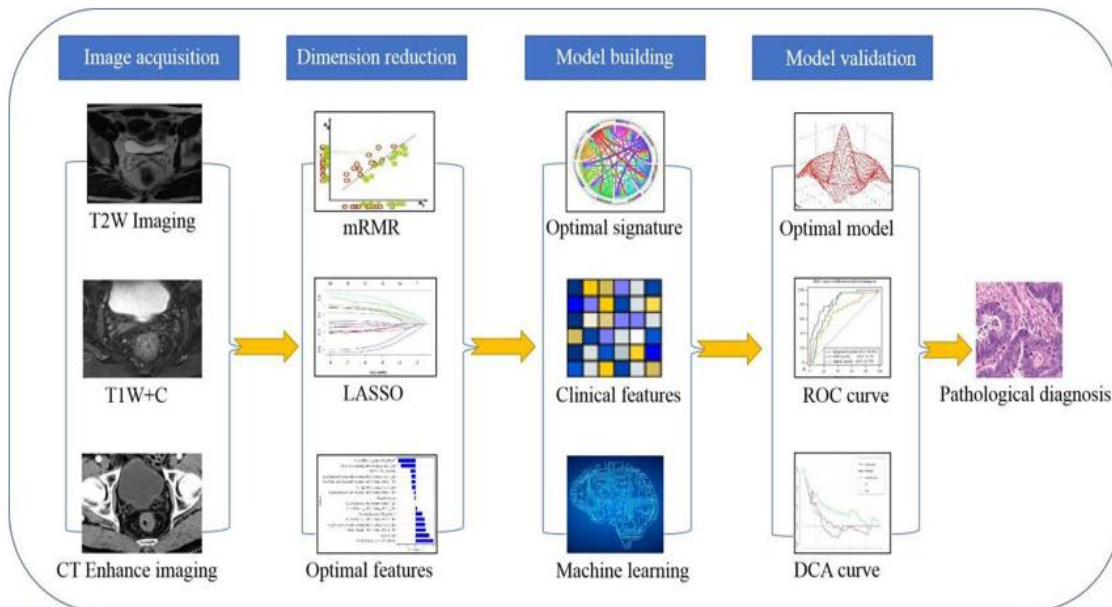
توده های سر و گردن: نشان داده شد که پیامد های بد و مرگ و میر از ویروس پاپیلوماوی انسانی (Human papillomavirus= HPV) مثبت در کارسینوم سلول سنگفرشی اوروفارنکس، بیشتر از گونه منفی آن می باشند. ویژگی های تصویربرداری CT می توانند بین این گونه سرطان ها و HPV مثبت و منفی تفاوت بگذارند و بنابراین می توانند برای گزینش شیوه درمانی شایسته به کار روند (۳۹). همچنین در سرطان سر و گردن، مانند کارسینوما سلول سنگفرشی اوروفارنکس و غیر اوروفارنکس، سلول های گوناگون دارای واکنش ها و مقاومت متفاوتی در برابر پرتوهای یونیزان هستند. با شناسایی سلول های مقاوم به پرتو در توده می توان شیوه نامه های درمانی ویژه ای پیشنهاد داد (۴۰ و ۴۱).

در پرتو درمانی سر و گردن، غده پاروتید همواره دوز بالایی از پرتو را دریافت می کند که خود منجر به نارسایی این غده و شیوع بالای خشکی دهان به عنوان یک آسیب شایع می شود. بنابراین، ساختار آناتومیکی و ویژگی های رادیومیکسی آن به دنبال پرتو درمانی تغییر خواهد کرد. حجم، شدت میانگین، فراکتال مکانی و آنتروپی غده پاروتید در گام های گوناگون زمانی در هنگام پرتو درمانی به گونه چشمگیری کاهش می یابد که می تواند برای پیش پاسخ و عوارض پرتو درمانی به کار روند (۴۲). برای بیماران دچار گلیوبلاستوما، از جراحی و پرتو درمانی پس از عمل استفاده می شود که پرتو درمانی با دوز یکنواخت با عود زودرس همراه است. از الگوریتم یادگیری ماشین (Support Vector Machine= SVM) استفاده شد تا با استخراج ویژگی ها از ناحیه پس از عمل، خطر عود دوباره را اندازه گیری کنند. بنابراین با این داده ها و بر پایه تراز احتمال عود در ناحیه peritumoral، رژیم تشدید دوز پرتوی داده شد (۴۳).

همچنین از ویژگی های رادیومیکس غدد لنفاوی در تصویربرداری CT پیش از درمان می توان اطلاعات مفیدی در پیش بینی پاسخ به شیمی درمانی القایی فراهم کرد. یک الگوی رادیومیک با رگرسیون LASSO و سه ویژگی minimum skewness و تاکید بر اجرای سطح خاکستری پایین (Lowgray Level Run Emphasis= LGRE) و یک الگوی رادیومیک- بالینی ترکیبی ساخته شد. الگوی ترکیبی بهترین کارکرد را در گروه آموزش و آزمون نشان داد. بنابراین یک تایید رادیومیکس مبتنی بر CT غدد لنفاوی همراه با پارامترهای بالینی توانایی پیش بینی پاسخ گره ای به شیمی درمانی القایی برای بیماران دچار سرطان سلول سنگفرشی پیشرفته موضعی سر و گردن (Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma= HNSCC) پیشرفته موضعی بود (۴۴).

توده های پروستات: تلاش های زیادی در تحلیل رادیومیکس تصویربرداری های به دست آمده پیش از، هنگام و پس از پرتو درمانی سرطان پروستات در حال انجام است. بسیاری از پژوهشگران از ویژگی های رادیومیک به دست آمده از mp-MRI (ام آر آی چند پارامتری) پیش از درمان برای پیش بینی عود بیوشیمیایی سرطان پروستات پس از پروستاتکتومی رادیکال، پرتو درمانی خارجی یا براکی تراپی بهره بردند (۴). بحث در زمینه جایگزینی ویژگی های پاتولوژی با یافته های کارهای رادیومیکس، هنوز هم چالش برانگیز است. با این حال، گسترش الگوهای پیش بینی قابل اعتماد با یادگیری ماشین به گونه معمول نیاز به انجام صدها بیمار دارد تا افزون بر تعداد مشابهی از یک دسته داده مستقل برای اعتبارسنجی الگو، به عنوان ورودی برای الگو سازی نیز به کار رود (۴۵).

سرطان های دستگاه گوارشی: برخی از توده های سرطانی بنا به شرایطی پیش از جراحی، با شیمی درمانی یا پرتو درمانی یا روش های بهم آمیخته ای، درمان می شوند. پس از جراحی سرطان پیشرفته موضعی رکتوم (Locally Advanced Rectal Cancer= LARC)، ۱۵ تا ۲۷ درصد پیرو درمان نئوآدجوانت، پاسخ کامل پاتولوژی دارند بدین معنی که درمان منجر به پاک شدن بافت از سلول های توده می شود (۴۶ و ۴۷). با توجه به عوارض زیاد جراحی، TME کیفیت زندگی را محدود می کند. بیمارانی که پاسخ کامل به دنبال کمورادیوتراپی نئوآدجوانت دارند، جراحی حذف می شود. در یک بررسی گذشته نگر ۴۱۱ بیمار دارای LARC که شیمی درمانی نئوآدجوانت و جراحی شدند، از همه تصویرهای CT بیماران برای محاسبه ۲۷۱ ویژگی رادیومیکس استفاده شد. از نتایج آزمون test-retest و contour-recontour برای فیلتر کردن رادیومیکس پایدار استفاده شد و تعداد ۲۱ ویژگی موثر ثبت شد. یافته های بالینی شامل کنترل موضعی، کنترل از راه دور، بقای بدون بیماری (DFS) و بقای کلی (Overall Survival= OS) بودند. یافته ها نشان داد، ویژگی های CT می توانند به گونه بالقوه، OS را برای اینگونه بیماران پیش بینی کنند (۴۸). در یکی از روزآمدترین کارها بر پایه ویژگی های توده اولیه برای پیش بینی تهاجم ویریدی خارج از بافت آسیب شناختی پیش از عمل (Extramural Venous Invasion Rectal Cancer= EMVI) در سرطان رکتوم، نوموگرام رادیومیک با ویژگی های بالینی و mrEMVI بیشترین بازده را در پیش بینی EMVI به عنوان ابزاری مناسب و غیر تهاجمی نشان داد (شکل ۵). رادیومیک مبتنی بر T2WI نیز در پیش بینی وضعیت EMVI در سرطان رکتوم از CT و تصویربرداری با وزن کنتراست T1 (-) Contrast-Enhanced T1WI (Weighted Imaging= CE-T1WI) برتر بود (۴۹). در بررسی دیگری از پردازش ویژگی های بافت تصویر CT اولیه ۱۲۱ بیمار سرطان رکتوم LARC برای پایین آمدن مرحله بیماری یک نمره پیش آگهی داده شد که شاید به یک درمان شخصی تر برای هر بیمار بیانجامد (۵۰).



شکل ۵. گردش کار الگوی رادیومیکس در درمان EMVI (۴۹)

برای پیش بینی نتیجه بالینی آدنوکارسینوم جایگاه پیوند مری به معده تحت شیمی درمانی/ پرتودرمانی، Wang و همکاران از ویژگی‌های تصویر CT تعداد ۱۴۶ بیمار پیش از پرتو درمانی استفاده کردند (۵۱). یافته‌ها نشان داد که الگوی تصویربرداری به گونه موثری می‌تواند بیماران را به گروه‌های بقاء کلی، کم خطر، متوسط و پرخطر دسته‌بندی کند.

الگوهای پیش‌بینی اعتبار سنجی شده برای درجه‌بندی خطر تومورهای استرومایی دستگاه گوارش (Gastrointestinal stromal tumors = GISTs)، ممکن است نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی و عملی برای بهینه‌سازی رویکردهای درمان و بهبود پیش‌آگهی ارائه دهند. ویژگی‌های بافت (۲۹ ویژگی) تصویر CT تعداد ۱۶۸ بیمار به همراه گواهی پاتولوژی بیماری با رگرسیون LASSO استخراج شدند. الگوی ترکیبی، برتری بیشتری نسبت به تحلیل بافت به تنهایی داشت (۵۲). بررسی دیگری نشان داد که ویژگی‌های CT تعداد ۸۲ بیمار می‌توانند میان درجه‌های مختلف پاتولوژی توده‌های Neuroendocrine پانکراس تفاوت بگذارند. روش گزینش ویژگی چند الگوریتم یادگیری ماشین همانند همبستگی فاصله با روش دسته‌بندی Adaptive Boosting برنامه خوبی را در این زمینه نشان دادند (۵۳). در مطالعه Shin و همکاران از ۴۳۸ ویژگی استخراج شده، الگویی از ۷ ویژگی با رگرسیون penalized Cox، LASSO و ten-fold cross-validation به دست آمد. در هر دو اعتبار سنجی داخلی و خارجی، اندازه AUC نمودار ROC هر دو الگوی رادیومیکس به گونه چشمگیری بالاتر از الگوی بالینی بود. بنابراین الگوی رادیومیکس بر روی تصاویر CT پیش از عمل ممکن است پیش‌بینی RFS و دسته‌بندی با خطر بالا را در تنظیم‌های پیش از عمل LAGC بهبود بخشد (۵۴).

چالش‌ها و چشم‌اندازهای رادیومیکس: رادیومیکس یک گستره چند رشته‌ای نوین و ناگزیر از داشتن چالش‌هاست (۳). نخست اینکه هیچ‌گونه روش گردآوری تصویر استاندارد وجود ندارد. هر یک از روش‌های گوناگون تصویربرداری پزشکی، برتری‌ها و نارسایی‌هایی دارند و در بالین بیشتر مکمل یکدیگرند. با چنین ناهمگونی در گستردگی شیوه‌نامه‌ها و دستور کارهای گردآوری تصویر از نگاه توان تفکیک، میدان دید، پهنای برش و سنج‌های دیگر، نمی‌توان مقایسه درستی میان این تصویرها انجام داد (۸). دوم اینکه، تاکنون الگوریتم‌های زیادی برای پردازش و الگوسازی این داده‌ها به کار گرفته شدند که در این زمینه نیز استاندارد ویژه‌ای وجود ندارد. بنابراین می‌بایستی روش واحدی پایه‌گذاری شود و الگوهای پایدار و باز تولید شونده‌ای درست شوند تا رادیومیکس را به عنوان یک ابزار پیش‌آگهی بالینی بشناسانند. چه بسا تکرار پذیر نبودن ویژگی‌ها، بزرگترین چالش در برابر تفسیر یا ترجمه بالینی رادیومیکس است (۵). سوم اینکه، گرچه همیشه به اشتراک گذاشتن تصویرهای پزشکی بین مراکز یکی از نارسایی‌های بزرگ می‌باشد، ولی با برپایی زیرساخت‌ها در این سال‌ها، پیشرفت زیادی داشت. بنابراین با داشتن پایگاه داده اشتراکی یکپارچه با تصویر و ویژگی‌های استخراج شده، استاندارد سازی الگوریتم‌های رادیومیکس پشتیبانی می‌شود. همچنین، با استفاده از همان دسته‌بندی داده‌ها در الگوریتم‌ها، می‌توان پس از پایداری و پایستگی، به مقایسه و اعتبارسنجی یافته‌ها پرداخت. از سویی سامانه‌های سنتی سیستم ذخیره‌سازی و ارتباطات تصویر (Picture Archiving and Communication System = PACS) نه توانایی بایسته

برای گسترش الگوریتم‌ها را دارند و نه توانایی یکپارچگی خروجی‌های رادیومیکس را در گردش کار بالینی دارند (۵۵). بنابراین سامانه‌های PACS و ابزارها و دستمایه‌های رادیومیکس تخصصی کنونی، دارای ویژگی‌های یکپارچه مورد نیاز برای پیوند، همکاری و پیشرفت دانش و کار بالینی نیستند. در برخی از موارد، ارزیابی پاتولوژیک برای مقایسه در دسترس نیست. مجموعه نوینی از نشانگرهای زیستی تصویربرداری که رادیومیکس پیشنهاد می‌دهد، باید با سرولوژی یا نشانگرهای زیستی بافتی که از راه آسیب شناسی دیجیتال در دسترس است، ارتباط داشته باشد. دقت پیش بینی بهینه هنگامی به دست می‌آید که مجموعه آموزش شامل تنها یک دستگاه تصویربرداری ویژه باشد (به عنوان نمونه توشیبا) که نشان دهنده یک سوگیری در ویژگی‌ها نسبت به نوع دستگاه و یا روش‌های اسکن با آن است. این نتیجه اهمیت پارامترهای تصویربرداری، مانند پارامترهای سخت افزاری و دستورکارها، برای آموزش طبقه بندی‌های بر پایه رادیومیکس را نشان می‌دهد. ارزیابی آینده، چگونگی کاربردهای بالینی الگوهای رادیومیکس و راه حل‌های بالقوه مانند هماهنگی ویژگی‌ها برای از بین بردن این وابستگی به نوع دستگاه می‌باشد (۴۱).

یافته‌های بیشتر کارهای رادیومیکس به روش بالینی پیاده نشده‌اند و در آزمایش‌های بالینی نیاز به تأیید گذشته نگر و آینده نگر دارند. پیش نیاز اجرای بالینی رادیومیکس این است که نارسایی‌ها زوده شوند. رهیافت‌های پیش رو می‌بایستی دربردارنده یک الگوی ایمن تر و کارآمدتر، بهم آمیختگی تصویرهای چند روشی، همانند PET-MRI و PET-CT و هم آمیزی چند رشته‌ای یا چند-omics برای برپایی "Medomics" باشد (۹).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، نشان داده شد که با ویژگی‌های این تصویرها و نرم افزارهای ویژه، می‌توان برآوردی از اطلاعات کمی ساختاری و ساز و کاری برشی از بدن داشت. مطالعات زیاد و روزآمدی از کاربرد بالینی رادیومیکس در سرطان شناسی از مرحله بندی بیماری‌ها، جداسازی مراحل بیماری، جداسازی میان بافت‌های سالم و بدخیم، نشان دادن ویژگی‌های ژنتیکی، پیش بینی پاسخ به درمان و پیش بینی بروز نوع و شدت عوارض جانبی درمان پشتیبانی کردند. یافته‌های پژوهش‌ها امیدوارکننده است ولی هنوز کافی نیستند تا به عنوان ابزاری گسترده در بالین به کار روند. با شناساندن رادیومیکس به عنوان نشانگر زیستی درمان سرطان، امید می‌رود ویژگی‌های مهم بتوانند از تصویر استخراج شوند تا با پردازش فنوتیپ‌ها در فرآیند تصمیم‌گیری درمان به کار گرفته شوند. تلاش‌های کنونی، بیشتر در راستای گسترش روش‌های تصویربرداری همگن تر برای دستیابی به الگو سازی باز تولید شونده است. همچنین اشتراک داده‌ها بین مراکز با هدف ایجاد گروه‌های بزرگ پژوهشگران برای آزمایش و تأیید فرضیه‌های بر پایه رادیومیکس در آینده می‌باشد (۵۶). بنابراین چشم انداز رویکردهای رادیومیکس می‌تواند در بردارنده تشخیص سرطان، نشانگری برای پیش‌آگهی و پیش‌بینی، تعیین داروی شیمی‌درمانی در هر بیمار منحصر به فرد، تجویز دوز پرتوی، کنترل کیفی دوز داده شده، سمیت بافت سالم در پرتو درمانی تطبیقی، ایجاد تمایز بین آسیب تابش و برگشت دوباره توده باشند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به جهت حمایت مالی از تحقیق، قدردانی می‌گردد.

References

1. Danaei M, Haghdoost A, Momeni M. An Epidemiological Review of Common Cancers in Iran; A Review Article. *Iran J Blood Cancer*. 2019;11(3):77-84.
2. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441-6.
3. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1234-48.
4. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303-22.
5. Li R, Xing L, Napel S, Rubin DL. *Radiomics and Radiogenomics: technical basis and clinical applications*, 1st ed. United Kingdom: Chapman and Hall/CRC; 2019. p.3.
6. Qiu Q, Duan J, Yin Y. Radiomics in radiotherapy: applications and future challenges. *Precis Radiat Oncol*. 2020;4(1):29-33.
7. Bodalal Z, Trebeschi S, Beets-Tan R. Radiomics: a critical step towards integrated healthcare. *Insights Imaging*. 2018;9(6):911-4.
8. Acharya UR, Hagiwara Y, Sudarshan VK, Chan WY, Ng KH. Towards precision medicine: from quantitative imaging to radiomics. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018;19(1):6-24.
9. Wu G, Jochems A, Refaee T, Ibrahim A, Yan C, Sanduleanu S, et al. Structural and functional radiomics for lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(12):3961-74.
10. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 2016;61(13):R150-66.
11. Reiazi R, Paydar R, Abbasian Ardakani A, Etedadialiabadi M. Mammography lesion detection using faster R-CNN detector. *Computer Science & Information Technology (CS & IT)*. 2018;8(2):111-5.
12. Mostafaei S, Abdollahi H, Kazempour Dehkordi S, Shiri I, Razzaghdoust A, Zoljalali Moghaddam SH, et al. CT imaging markers to improve radiation toxicity prediction in prostate cancer radiotherapy by stacking regression algorithm. *Radiol Med*. 2020;125(1):87-97.
13. Song J, Yin Y, Wang H, Chang Z, Liu Z, Cui L. A review of original articles published in the emerging field of radiomics. *Eur J Radiol*. 2020;127:108991.
14. Gardin I, Grégoire V, Gibon D, Kirisli H, Pasquier D, Thariat J, et al. Radiomics: principles and radiotherapy applications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;138:44-50.
15. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit*. 2009;42(6):1162-71.
16. Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, Van Elmpt WJ, Parmar C, Hoekstra OS, et al. Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol*. 2013;52(7):1391-7.
17. Carles M, Popp I, Starke MM, Mix M, Urbach H, Schimek-Jasch T, et al. FET-PET radiomics in recurrent glioblastoma: prognostic value for outcome after re-irradiation?. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):46.
18. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.

- 19.Osapoetra LO, Dasgupta A, DiCenzo D, Fatima K, Quiaoit K, Saifuddin M, et al. Assessment of clinical radiosensitivity in patients with head-neck squamous cell carcinoma from pre-treatment quantitative ultrasound radiomics. *Sci Rep.* 2021;11(1):6117.
- 20.He L, Huang Y, Ma Z, Liang C, Liang C, Liu Z. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule. *Sci Rep.* 2016;6:34921.
- 21.Larue RT, van Timmeren JE, de Jong EE, Feliciani G, Leijenaar RT, Schreurs WM, et al. Influence of gray level discretization on radiomic feature stability for different CT scanners, tube currents and slice thicknesses: a comprehensive phantom study. *Acta Oncol.* 2017;56(11):1544-1553.
- 22.Reiazi R, Abbas E, Famiyeh P, Rezaie A, Kwan JY, Patel T, et al. The impact of the variation of imaging parameters on the robustness of Computed Tomography Radiomic features: A review. *Comput Biol Med.* 2021;133:104400.
- 23.Espinasse M, Pitre-Champagnat S, Charmettant B, Bidault F, Volk A, Balleyguier C, et al. CT texture analysis challenges: influence of acquisition and reconstruction parameters: a comprehensive review. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(5):258.
- 24.Li Y, Tan G, Vangel M, Hall J, Cai W. Influence of feature calculating parameters on the reproducibility of CT radiomic features: a thoracic phantom study. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(9):1775-85.
- 25.Huang Y-Q, Liang C-H, He L, Tian J, Liang C-S, Chen X, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(18):2157-64.
- 26.Liu Z, Zhang X-Y, Shi Y-J, Wang L, Zhu H-T, Tang Z, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(23):7253-62.
- 27.Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One.* 2014;9(7):e102107.
- 28.Heye T, Merkle EM, Reiner CS, Davenport MS, Horvath JJ, Feuerlein S, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MR imaging. Part II. Comparison of intra- and interobserver variability with manual region of interest placement versus semiautomatic lesion segmentation and histogram analysis. *Radiology.* 2013;266(3):812-21.
- 29.Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology. *Sci Rep.* 2017;7(1):358.
- 30.Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med.* 2020;61(4):488-495.
- 31.Bagherzadeh-Khiabani F, Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F, Steyerberg EW, Khalili D. A tutorial on variable selection for clinical prediction models: feature selection methods in data mining could improve the results. *J Clin Epidemiol.* 2016;71:76-85.
- 32.Wang H, Wang L, Lee EH, Zheng J, Zhang W, Halabi S, et al. Decoding COVID-19 pneumonia: comparison of deep learning and radiomics CT image signatures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1478-86.
- 33.Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJ, Andrearczyk V, Apte A, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology.* 2020;295(2):328-38.

- 34.Sollini M, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. Towards clinical application of image mining: a systematic review on artificial intelligence and radiomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(13):2656-72.
- 35.Coroller TP, Agrawal V, Narayan V, Hou Y, Grossmann P, Lee SW, et al. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2016;119(3):480-6.
- 36.Dissaux G, Visvikis D, Da-Ano R, Pradier O, Chajon E, Barillot I, et al. Pretreatment 18 F-FDG PET/CT Radiomics Predict Local Recurrence in Patients Treated with Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicentric Study. *J Nucl Med*. 2020;61(6):814-20.
- 37.Fave X, Zhang L, Yang J, Mackin D, Balter P, Gomez D, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):588.
- 38.Kothari G, Korte J, Lehrer EJ, Zaorsky NG, Lazarakis S, Kron T, et al. A systematic review and meta-analysis of the prognostic value of radiomics based models in non-small cell lung cancer treated with curative radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2021;155:188-203.
- 39.Fujita A, Buch K, Li B, Kawashima Y, Qureshi MM, Sakai O. Difference between HPV-positive and HPV-negative non-oropharyngeal head and neck cancer: texture analysis features on CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2016;40(1):43-7.
- 40.Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, Enderling H, Kim S, Rishi A, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):e266-e73.
- 41.Reiazi R, Arrowsmith C, Welch M, Abbas-Aghababazadeh F, Eeles C, Tadic T, et al. Prediction of Human Papillomavirus (HPV) Association of Oropharyngeal Cancer (OPC) Using Radiomics: The Impact of the Variation of CT Scanner. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2269.
- 42.Wong AJ, Kanwar A, Mohamed AS, Fuller CD. Radiomics in head and neck cancer: from exploration to application. *Transl Cancer Res*. 2016;5(4):371-82.
- 43.Rathore S, Akbari H, Doshi J, Shukla G, Rozycki M, Bilello M, et al. Radiomic signature of infiltration in peritumoral edema predicts subsequent recurrence in glioblastoma: implications for personalized radiotherapy planning. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2018;5(2):021219.
- 44.Zhang MH, Cao D, Ginat DT. Radiomic Model Predicts Lymph Node Response to Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):588.
- 45.Delgadillo R, Ford JC, Abramowitz MC, Dal Pra A, Pollack A, Stoyanova R. The role of radiomics in prostate cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(10):900-12.
- 46.Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, Geh JI, Hartley A. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(2):176-83.
- 47.Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835-44.
- 48.Wang J, Shen L, Zhong H, Zhou Z, Hu P, Gan J, et al. Radiomics features on radiotherapy treatment planning CT can predict patient survival in locally advanced rectal cancer patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):15346.
- 49.Liu S, Yu X, Yang S, Hu P, Hu Y, Chen X, et al. Machine Learning-Based Radiomics Nomogram for Detecting Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:610338.

50. Vandendorpe B, Durot C, Lebellec L, Le Deley M-C, Sylla D, Bimbai A-M, et al. Prognostic value of the texture analysis parameters of the initial computed tomographic scan for response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2019;135:153-60.
51. Wang Q, Zhou S, Court LE, Verma V, Koay EJ, Zhang L, et al. Radiomics predicts clinical outcome in primary gastroesophageal junction adenocarcinoma treated by chemo/radiotherapy and surgery. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2017;3:37-42.
52. Ren C, Wang S, Zhang S, Jiang Z. Value of CT-Based Texture Analysis in Preoperative Prediction of the Grade of Gastrointestinal Stromal Tumors Compared to Conventional CT Imaging. *Iran J Radiol.* 2019;16(4):e85703.
53. Zhang T, Zhang Y, Liu X, Xu H, Chen C, Zhou X, et al. Application of Radiomics Analysis Based on CT Combined With Machine Learning in Diagnostic of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Patient's Pathological Grades. *Front Oncol.* 2020;10:521831.
54. Shin J, Lim JS, Huh Y-M, Kim J-H, Hyung WJ, Chung J-J, et al. A radiomics-based model for predicting prognosis of locally advanced gastric cancer in the preoperative setting. *Sci Rep.* 2021;11(1):1879.
55. Shaikh FA, Kolowitz BJ, Awan O, Aerts HJ, von Reden A, Halabi S, et al. Technical challenges in the clinical application of radiomics. *JCO Clin Cancer Inform.* 2017;1:1-8.
56. Vaugier L, Ferrer L, Mengue L, Jouglar E. Radiomics for radiation oncologists: are we ready to go?. *BJR Open.* 2020;2(1):20190046.