



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Digital phantom for radiomics uses/ Ψηφιακό ομοίωμα για χρήση ραδιομικής»

υπό

Δερμεντζόγλου Αριστείδη

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Λάρισα, 2023

Περιεχόμενα:

RADIOMICS/ΡΑΔΙΟΜΙΚΗ

1. Εισαγωγή.....	6
1.1. Τι ονομάζουμε radiomics.....	6
1.2. Πως και πότε ξεκίνησαν τα radiomics.....	7
1.3. Η διαδικασία των radiomics.....	8
1.3.1. Λήψη εικόνας.....	8
1.3.2. Τμηματοποίηση.....	8
1.3.3. Εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών και οι πιο διαδεδομένοι πίνακες ...	9
1.3.4. Ανάλυση δεδομένων και αλγόριθμοι βαθιάς και μηχανικής μάθησης	12
1.4. Πού βασίστηκαν τα ραδιομικά χαρακτηριστικά.....	14
1.5. Μειονεκτήματα και προκλήσεις των radiomics.....	16

DIGITAL PHANTOMS/ΨΗΦΙΑΚΑ ΟΜΟΙΩΜΑΤΑ

2. Τι είναι ένα απεικονιστικό ομοίωμα ή phantom.....	18
2.1. Έρευνες που αποδεικνύουν την ανάγκη για χρήση phantoms στα radiomics..	19
2.1.1. Έρευνες με φυσικά phantoms.....	19
2.1.2. Τι είναι ένα ψηφιακό και ένα φυσικό ομοίωμα και ποιες οι διαφορές τους.	24
2.1.3. Η μετάβαση στα digital phantoms.....	25
3. Συμπεράσματα/συζήτηση.....	32
4. Βιβλιογραφία.....	37

Πρόλογος-ευχαριστίες

Θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ.Τσούγκο καθώς και τον υποψήφιο διδάκτορα κ.Βαμβακά που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της εργασίας μου. Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στους καθηγητές Μαρή Θωμά και Σεϊμένη Ιωάννη που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας. Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίηση της εργασίας μου και κυρίως στους γονείς μου για την οικονομική και ψυχολογική υποστήριξη που μου παρείχαν.

Περίληψη:

Τα radiomics είναι μια μέθοδος εξαγωγής μεγάλου αριθμού χαρακτηριστικών από ακτινογραφικές ιατρικές εικόνες χρησιμοποιώντας αλγόριθμους χαρακτηρισμού δεδομένων και έχουν το πλεονέκτημα αποκάλυψης χαρακτηριστικών ασθενειών που αποτυγχάνουν να εκτιμηθούν με γυμνό μάτι. Τα radiomics προέρχονται από τον τομέα της ογκολογίας και προβλέπεται πως θα συμβάλουν στην εξατομικευμένη θεραπεία. Τη δεκαετία του 60', που άρχισε να υποβοηθείται η κλινική διάγνωση, δημιουργήθηκε σύστημα που αργότερα έγινε γνωστό ως συστήματα διάγνωσης με τη βοήθεια υπολογιστή (CAD). Η διαδικασία των radiomics αποτελείται από τα εξής στάδια: την λήψη της εικόνας με τα διάφορα απεικονιστικά συστήματα όπως (CT,PET,MRI), την τμηματοποίηση της όπου η ακρίβεια της θα καθορίσει τον αριθμό των εξαγόμενων χαρακτηριστικών, την εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών που περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά σχήματος, τα χαρακτηριστικά πρώτης τάξης, τα χαρακτηριστικά δεύτερης τάξης και τα χαρακτηριστικά υψηλότερης τάξης, όπου επιλέγονται τα πιο χρήσιμα χαρακτηριστικά με σκοπό την αξιολόγηση της εικόνας ως φυσιολογικής ή μη φυσιολογικής και τέλος την ανάλυση των ραδιομικών χαρακτηριστικών που πραγματοποιείται με την βοήθεια λογισμικών ανοικτού κώδικα. Επιπλέον τεχνικές deep learning αλλά και μοντέλα CNN θα βοηθήσουν στην υπολογιστική αποτελεσματικότητα και στην ιατρική ταξινόμηση αντίστοιχα. Τα radiomics εμφανίζουν προκλήσεις που μπορούν να περιλαμβάνουν την επαναληψιμότητα των ραδιομικών μελετών, τα μεγάλα δεδομένα, την κοινοποίηση δεδομένων και τα πρότυπα αλλά και προβλήματα που σχετίζονται με τεχνικά και ηθικά ζητήματα. Τα απεικονιστικά ομοιώματα ή phantoms είναι ειδικά αντικείμενα, που χρησιμοποιούνται σε έρευνες ραδιομικής και σαρώνονται ή απεικονίζονται για να αξιολογηθούν, να αναλυθούν και να ρυθμίσουν την απόδοση διαφόρων συσκευών απεικόνισης. Αν και τα απεικονιστικά ομοιώματα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες - τα φυσικά και ψηφιακά ομοιώματα – εντούτοις καθένα από αυτά εμφανίζει διάφορα πλεονεκτήματα αλλά και περιορισμούς. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με φυσικά αλλά και ψηφιακά ομοιώματα είχαν ως στόχο να διερευνήσουν τη συμπεριφορά των ραδιομικών χαρακτηριστικών κάτω από μεταβλητές παραμέτρους.

Λέξεις κλειδιά: radiomics, φυσικά ομοιώματα, ψηφιακά ομοιώματα

Abstract:

Radiomics is a method of extracting a large number of features from radiographic medical images using data characterization algorithms and has the advantage of revealing disease features that fail to be estimated by the naked eye. Radiomics originates from the field of oncology and is predicted to contribute to personalized treatment. In the 1960s, when clinical diagnosis began to be aided, a system was created that later became known as computer-aided diagnosis (CAD) systems. The radiomics process consists of the following stages: the acquisition of the image with the various imaging systems such as (CT, PET, MRI), the segmentation where its accuracy will determine the number of extracted features, the extraction of radiomic features that include the shape features, the first-order features, the second-order features and the higher-order features, where the most useful features are selected in order to evaluate the image as normal or abnormal and finally the analysis of the radiomic features carried out with the help of open source software . In addition, deep learning techniques and CNN models will help in computational efficiency and medical classification respectively. Radiomics presents challenges that can include reproducibility of radiomics studies, big data, data sharing and standards but also problems related to technical and ethical issues. Imaging phantoms are special objects, used in radiomic research and scanned or imaged to evaluate, analyze and adjust the performance of various imaging devices. Although visual phantoms are divided into two categories - physical and digital phantoms - however each of these has various advantages and limitations. Studies carried out with physical as well as digital phantoms aimed to investigate the behavior of radiomic characteristics under variable parameters.

Key words: radiomics, physical phantoms, digital phantoms

1. Εισαγωγή:

Radiomics

1.1. Τι ονομάζουμε radiomics

Αναμφισβήτητα η ιατρική απεικόνιση στις μέρες μας έχει εξελιχθεί ώστε να βοηθάει στην κλινική ρουτίνα. Η αρχή έγινε με το απεικονιστικό σύστημα ακτίνες-X, που εμφανίστηκε πρώτο και έπειτα ακολούθησαν ο αξονικός τομογράφος CT, ο μαγνητικός τομογράφος MRI και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων PET, που αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής πρακτικής, λόγω στο ότι βοηθούν στην ανίχνευση και διάγνωση πολλών ασθενειών. Μεταξύ των πλεονεκτημάτων των απεικονιστικών συστημάτων συγκαταλέγονται οι ελάχιστα επεμβατική φύση της απεικόνισης αλλά και οι πολλές πληροφορίες που συλλέγονται από τις ιατρικές εικόνες.

Εφόσον όμως υπάρχει μια αυξανόμενη ψηφιοποίηση των δεδομένων με την ταυτόχρονη ανάπτυξη της τεχνητής νοημοσύνης (AI), δημιουργήθηκε η ανάγκη και στην ιατρική απεικόνιση για μια ποσοτική προσέγγιση (radiomics) που θα βοηθήσει τους γιατρούς στην κλινική πράξη.

Τα radiomics λοιπόν είναι μια μέθοδος εξαγωγής μεγάλου αριθμού χαρακτηριστικών από ακτινογραφικές ιατρικές εικόνες χρησιμοποιώντας αλγόριθμους χαρακτηρισμού δεδομένων. Αυτά τα χαρακτηριστικά, που ονομάζονται radiomics χαρακτηριστικά δίνουν τη δυνατότητα αποκάλυψης χαρακτηριστικών ασθενειών που αποτυγχάνουν να εκτιμηθούν με γυμνό μάτι.

Γενικά η υπόθεση των radiomics βασίζεται στο γεγονός ότι τα διακριτικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά μεταξύ των μορφών της νόσου μπορεί να είναι χρήσιμα για την πρόβλεψη της πρόγνωσης και της θεραπευτικής ανταπόκρισης για διάφορες παθήσεις, παρέχοντας έτσι πολύτιμες πληροφορίες για εξατομικευμένη θεραπεία. Επιπρόσθετα τα radiomics προέκυψαν από τον ιατρικό τομέα της ογκολογίας και είναι η πιο προηγμένη σε εφαρμογές σε αυτόν τον τομέα. Παρόλα αυτά η τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε ιατρική μελέτη όπου μπορεί να απεικονιστεί μια ασθένεια ή μια κατάσταση.

Όμως ο πρωταρχικός σκοπός των radiomics είναι η χρησιμοποίηση συμβατικών ή προηγμένων τεχνικών απεικόνισης με σκοπό την εξαγωγή όσο το δυνατόν περισσότερων και ουσιαστικών κρυφών αντικειμενικών δεδομένων (χαρακτηριστικά radiomics), ώστε να χρησιμοποιηθούν στην υποστήριξη αποφάσεων, που στις ιατρικές εικόνες μένουν αναξιοποίητα. (Kocak B., Sebnem E., Ece D. et al. (2019))

Πρακτικά όμως τα radiomics εστιάζουν στις βελτιώσεις της ανάλυσης των εικόνων, κάνοντας μια αυτοματοποιημένη εξαγωγή υψηλής απόδοσης μεγάλων ποσοτήτων (200+) ποσοτικών χαρακτηριστικών ιατρικών εικόνων, αποτελώντας έτσι τη νεότερη καινοτομία στην ανάλυση ιατρικής απεικόνισης. Επιπλέον, εικάζεται ότι η ποσοτική ανάλυση δεδομένων ιατρικών εικόνων μέσω αυτόματου ή ημιαυτόματου λογισμικού μιας δεδομένης μεθόδου απεικόνισης μπορεί να παρέχει περισσότερες και καλύτερες πληροφορίες από αυτή ενός ιατρού. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς εμφανίζουν διαφορές στο σχήμα και την υφή του όγκου, επειδή μετρούνται με διαφορετικές μεθόδους απεικόνισης. (Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R. et al. (2012))

1.2. Πως και πότε ξεκίνησαν τα radiomics

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, οι ερευνητές άρχισαν να επικεντρώνονται στην ηλεκτρονική ποσοτική ανάλυση των ιατρικών δεδομένων για την υποβοήθηση της κλινικής διάγνωσης, κάτι που αργότερα έγινε γνωστό ως συστήματα διάγνωσης με τη βοήθεια υπολογιστή (CAD). Τα συστήματα αυτά είχαν στηριχτεί σε μια κλασική προσέγγιση, με τη χρησιμοποίηση στατιστικής ανάλυσης και θεωριών πιθανοτήτων. Επειδή ο όγκος των διαθέσιμων δεδομένων ήταν χαμηλός, τα αποτελέσματα ήταν συχνά πολύ ανακριβή για κλινική χρήση. Αργότερα στη δεκαετία του 1980, περαιτέρω πρόοδοι στη θεωρητική επιστήμη των υπολογιστών και στην ψηφιακή απεικόνιση οδήγησαν στην ανάπτυξη προηγμένων αλγορίθμων μηχανικής μάθησης και αναγνώρισης προτύπων, οι οποίοι όταν ενσωματώθηκαν με συστήματα CAD ήταν σε θέση να παράγουν κλινικά αξιόπιστα αποτελέσματα. Τις τελευταίες δεκαετίες, η απλή ποσοτική ανάλυση εικόνας (QIA) έχει υιοθετηθεί από τους κλινικούς γιατρούς και έχει επικεντρωθεί κυρίως στην υποβοήθηση ποιοτικών παρατηρήσεων. (Rogers W., Seetha S., Refaee T. et al. (2020))

1.3. Διαδικασία των radiomics

1.3.1. Λήψη εικόνας (Image acquisition)

Η διαδικασία των radiomics αφορά τη ραδιομική ροή εργασίας, που ξεκινά με την λήψη της ιατρικής εικόνας από τα διάφορα απεικονιστικά συστήματα όπως αξονικού τομογράφου, μαγνητικού τομογράφου και συνδυασμό τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με μαγνητικό και αξονικό τομογράφο (CT,MRI,PET/MRI,PET/CT) και η οποία μπορεί να αναπαρασταθεί σε δύο, τρεις ή τέσσερις διαστάσεις. Αυτές οι εικόνες περιέχουν ποσοτικά δεδομένα με τη μορφή σημάτων που καταγράφονται σε διαφορετικές κλίμακες και διακυμάνσεις μεταξύ των ιατρικών μηχανημάτων. Επιπλέον χρησιμοποιούνται τεχνικές κανονικοποίησης για την ομοιόμορφη κατανομή των εντάσεων των εικονοστοιχείων σε ένα σύνολο δεδομένων και μέσα σε ένα τυποποιημένο εύρος. (Rogers W., Seetha S., Refaee T. et al.(2020))

1.3.2. Τμηματοποίηση (Segmentation)

Στην συνέχεια ακολουθεί η τμηματοποίηση (segmentation) που είναι ένα ουσιαστικό βήμα της ροής εργασιών της ραδιομικής. Σε αυτό το στάδιο λαμβάνονται εξαιρετικά διακριτικά χαρακτηριστικά από την τμηματοποιημένη περιοχή ενδιαφέροντος (ROI), τα οποία μπορούν να εντοπιστούν σε μια εικόνα 2D όπως οι ακτίνες X ή σε έναν όγκο (δηλαδή, μια ογκομετρική λήψη CT) όπου η ακρίβεια της τμηματοποίησης θα καθορίσει τα ραδιομικά χαρακτηριστικά που θα εξαχθούν. (Scapicchio C.,Gabelloni M.,Barucci A. et al. (2021))

Πολλές μέθοδοι αυτόματης και ημιαυτόματης τμηματοποίησης έχουν αναπτυχθεί σε διάφορες εικόνες που έχουν ληφθεί με την βοήθεια CT, PET και MRI, καθώς και για διαφορετικές ανατομικές περιοχές όπως ο εγκέφαλος, ο μαστός, ο πνεύμονας, το ήπαρ κ.λπ. Όμως υπάρχουν κάποιες προϋποθέσεις που είναι οι εξής: η μέθοδος τμηματοποίησης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο αυτόματη με ελάχιστη παρέμβαση του χειριστή, να είναι χρονικά αποδοτική και να παρέχει ακριβή και επαναλαμβανόμενα όρια. (Kumar V.,Gu Y., Basu S. et al. (2012))

1.3.3. Εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών (Feature extraction)

Έπειτα ακολουθεί η εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών, που είναι το επόμενο βήμα μετά την τμηματοποίηση της περιοχής ενδιαφέροντος. Αυτή είναι η επιλογή χρήσιμων πληροφοριών (χαρακτηριστικών) που βοηθούν στον χαρακτηρισμό φυσιολογικών και μη φυσιολογικών ακτινολογικών εικόνων. Τα radiomics πρέπει να θεωρούνται ως προσέγγιση που βασίζεται σε δεδομένα, πράγμα που σημαίνει ότι δεν υπάρχει εκ των προτέρων υπόθεση σχετικά με την κλινική συνάφεια των χαρακτηριστικών, τα οποία υπολογίζονται αυτόματα από αλγόριθμους ανάλυσης εικόνας. (Scapicchio C., Gabelloni M., Barucci A. et al. (2021))

Οι ιατρικές εικόνες μπορούν να μετατραπούν σε ουσιαστικά και αξιόπιστα δεδομένα μέσω μιας διαδικασίας ποσοτικοποίησης. Τα εξαγόμενα ποσοτικά χαρακτηριστικά μπορούν να αναλυθούν, ώστε να αντικατοπτρίζουν την υποκείμενη παθοφυσιολογία. Επειδή όμως τα ποσοτικά δεδομένα δεν είναι εύκολα ερμηνεύσιμα από το ανθρώπινο μυαλό, εξάγονται μόνο από έναν υπολογιστή και αναλύονται μέσω πολύπλοκων αλγορίθμων. Αυτή η διαδικασία εξαγωγής και ανάλυσης των δεδομένων που χρησιμοποιείται για την υποστήριξη αποφάσεων, ονομάζεται Radiomics. Σε αυτή την διαδικασία εφαρμόζονται σύγχρονες τεχνικές μηχανικής μάθησης για την εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών απεικόνισης από διάφορες μεθόδους απεικόνισης. (Scapicchio C., Gabelloni M., Barucci A. et al. (2021))

Γενικά υπάρχουν δύο κατηγορίες ραδιομικών χαρακτηριστικών. Το πρώτο είναι τα προκαθορισμένα χαρακτηριστικά, που δημιουργούνται από ειδικούς στην επεξεργασία εικόνας. Το δεύτερο είναι τα βαθιά χαρακτηριστικά, τα οποία είναι διαδεδωμένα στις μέρες μας, επειδή ορισμένοι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης σχεδιάζουν και επιλέγουν τα ίδια τα χαρακτηριστικά για μια δεδομένη εργασία χωρίς να χρειάζεται καμία ανθρώπινη παρέμβαση. (Kocak B., Sebnem E., Ece D. et al. (2019))

Τα χαρακτηριστικά που εξάγονται μαθηματικά και δημιουργούνται από ειδικούς στην επεξεργασία εικόνας με τη χρήση στατιστικών μεθόδων πρώτης τάξης, δεύτερης τάξης ή υψηλότερης τάξης, μπορούν γενικά να ταξινομηθούν σε

στατιστικές βάσει σχήματος, πρώτης, δεύτερης και υψηλότερης τάξης. Επειδή δεν υπάρχει γενική συναίνεση σχετικά με τον ορισμό, το όνομα, τον αλγόριθμο αξιολόγησης και την κατηγορία του χαρακτηριστικού, δημιουργούνται προβλήματα κατά τη σύγκριση διαφορετικών μελετών ραδιομικής. (Scapicchio C., Gabelloni M., Barucci A. et al. (2021))

Δεδομένου ότι υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τρόποι και τύποι για τον υπολογισμό αυτών των χαρακτηριστικών, παρόλα αυτά συνιστάται η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές του Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI). Αυτές οι οδηγίες είναι αποδεκτές για τυποποιημένους υπολογισμούς χαρακτηριστικών από όλους τους πίνακες ραδιομικών χαρακτηριστικών που θα αναλυθούν παρακάτω. (Van Timmeren J., Cester D., Tanadini-Lang S. et al. (2020))

Τα χαρακτηριστικά radiomics ή ποσοτικά χαρακτηριστικά είναι περιγραφείς που εξάγονται από τις εικόνες με τη βοήθεια του λογισμικού που εφαρμόζει μαθηματικούς αλγόριθμους και κατηγοριοποιούνται στα ακόλουθα:

Στα χαρακτηριστικά σχήματος που περιγράφουν το σχήμα της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) και τις γεωμετρικές ιδιότητές της όπως ο όγκος, η μέγιστη διάμετρος κατά μήκος διαφορετικών ορθογώνιων κατευθύνσεων, η μέγιστη επιφάνεια, ο συμπαγής όγκος και η σφαιρικότητα.

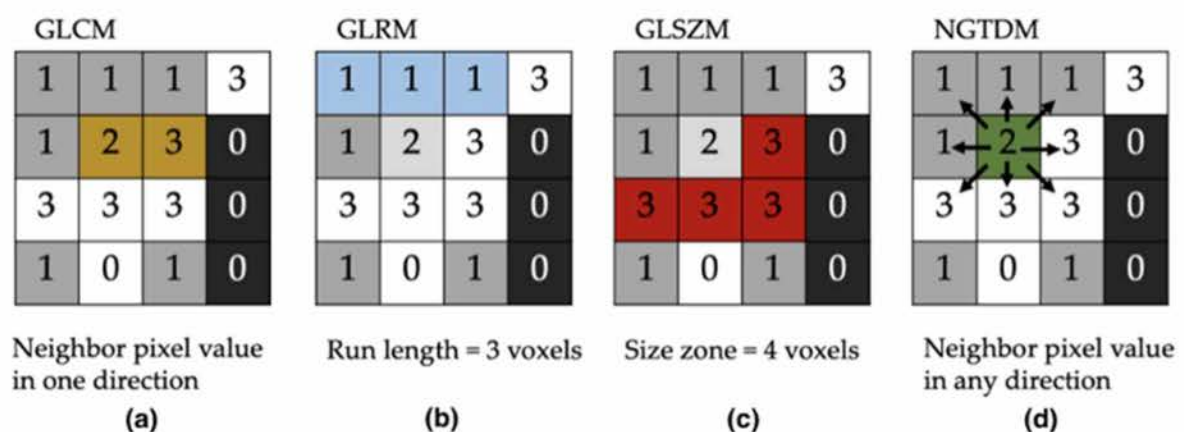
Στα στατιστικά χαρακτηριστικά πρώτης τάξης (first order statistics) που περιγράφουν την κατανομή των μεμονωμένων τιμών voxel χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τις χωρικές σχέσεις. Αυτές οι ιδιότητες που βασίζονται σε ιστόγραμμα αναφέρουν τις μέσες, διάμεσες, μέγιστες, ελάχιστες τιμές των εντάσεων voxel στην εικόνα, καθώς και τη λοξότητα (ασυμμετρία), την κύρτωση (επιπεδότητα), την ομοιομορφία και την τυχειότητα (εντροπία).

Στα χαρακτηριστικά στατιστικής δεύτερης τάξης (second order statistics) που περιλαμβάνουν τα λεγόμενα χαρακτηριστικά υφής, τα οποία πραγματοποιούνται με τον υπολογισμό των στατιστικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ γειτονικών voxels. Παρέχουν ένα μέτρο της χωρικής διάταξης των εντάσεων των voxel και συνεπώς της ετερογένειας εντός της βλάβης. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορούν να προέλθουν από τον πίνακα συν-συμβάντος σε επίπεδο γκρι (GLCM) ή και από τον πίνακα μήκους εκτέλεσης σε επίπεδο γκρι (GLRLM).

Και τέλος στα χαρακτηριστικά στατιστικών στοιχείων υψηλότερης τάξης που λαμβάνονται με στατιστικές μεθόδους μετά την εφαρμογή φίλτρων ή μαθηματικών μετασχηματισμών στις εικόνες. (Rizzo S.,Botta F.,Raimondi S. et al. (2018))

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι πίνακες που τα ποσοτικά χαρακτηριστικά ανήκουν στην κατηγορία της στατιστικής δεύτερης τάξης είναι: ο πίνακας συν-εμφάνισης σε επίπεδο γκρι (GLCM), ο πίνακας μήκους εκτέλεσης γκρι επιπέδου (GLRLM), ο πίνακας μεγέθους ζώνης μεγέθους γκρι επιπέδου (GLSZM), ο πίνακας διαφοράς γειτονικού γκριζου τόνου (NGTDM), ο πίνακας εξάρτησης σε επίπεδο γκριζου (GLDM) και το τοπικό δυαδικό μοτίβο (LBP). (Scapicchio C.,Gabelloni M.,Barucci A.et al. (2021))

Πιο συγκεκριμένα το GLCM περιέχει στατιστικές πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο κατανομής των ζευγών εικονοστοιχείων στην εικόνα. Το GLRLM λαμβάνει υπόψη στατιστικές πληροφορίες υψηλότερης τάξης και εκφράζει το μήκος των διαδοχικών voxel που έχουν την ίδια ένταση σε μια προκαθορισμένη κατεύθυνση στην εικόνα. Το GLSZM ποσοτικοποιεί τις ζώνες γκρι επιπέδου σε μια εικόνα, οι οποίες ορίζονται ως ο αριθμός των συνδεδεμένων voxel που μοιράζονται την ίδια ένταση γκρι επιπέδου. Το NGTDM ποσοτικοποιεί τη διαφορά μεταξύ μιας τιμής του γκρι και της μέσης τιμής του γκρι των γειτόνων του σε μια ορισμένη απόσταση. (Scapicchio C.,Gabelloni M.,Barucci A.et al. (2021)). Παρακάτω φαίνονται οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι πίνακες (εικόνα 1):



Εικόνα 1: οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι πίνακες. (Scapicchio C.,Gabelloni M.,Barucci A.et al. (2021))

1.3.4. Ανάλυση δεδομένων (Analysis)

Αφού γίνει η επιλογή των χαρακτηριστικών που είναι σημαντικά είναι αναγκαίο να αναλυθούν τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την τελική ανάλυση των δεδομένων (ραδιομική ανάλυση). Αρχικά, τα διαφορετικά χαρακτηριστικά συγκρίνονται μεταξύ τους για να διαπιστωθεί εάν έχουν κοινές πληροφορίες και να αποκαλυφθεί η σημασία της ταυτόχρονης εμφάνισής τους.

Έπειτα η ανάλυση πραγματοποιείται με δύο τρόπους οι οποίοι είναι: η εποπτευόμενη και η χωρίς επίβλεψη ανάλυση. Η εποπτευόμενη ανάλυση χρησιμοποιεί μια μεταβλητή αποτελέσματος, για να μπορεί να δημιουργήσει μοντέλα πρόβλεψης. Η χωρίς επίβλεψη ανάλυση συνοψίζει τις πληροφορίες που έχουμε και μπορεί να αναπαρασταθεί γραφικά. Η ραδιομική ανάλυση συνήθως περιλαμβάνει δύο βασικά βήματα: την μείωση διαστάσεων και την επιλογή χαρακτηριστικών. Αυτά συχνά επιτυγχάνονται μέσω προσεγγίσεων χωρίς επίβλεψη, ενώ η ανάλυση συσχέτισης με ένα ή περισσότερα συγκεκριμένα αποτελέσματα μέσω εποπτευόμενων προσεγγίσεων. (Rizzo S.,Botta F.,Raimondi S. et al. (2018)).

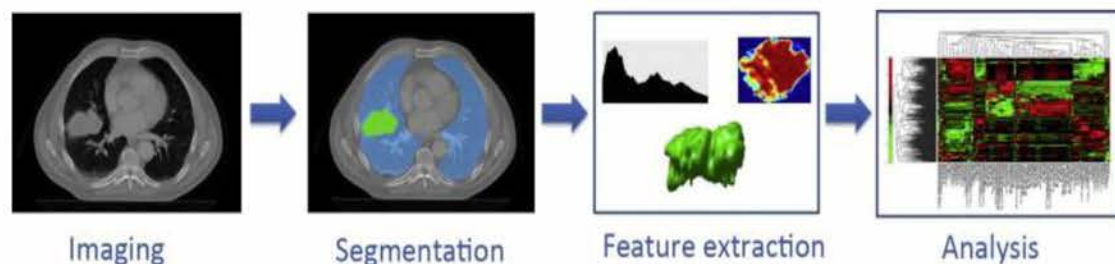
Οι τεχνικές βαθιάς μάθησης έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη προηγμένων τεχνικών βελτιστοποίησης και την αύξηση της υπολογιστικής αποτελεσματικότητας. Η προηγμένη βαθιά μάθηση (deep learning) προβλέπεται να έχει αντίκτυπο στην ιατρική ακριβείας στο εγγύς μέλλον, χρησιμοποιώντας κλινική και ακτινολογική υποστήριξη αποφάσεων με τη βοήθεια υπολογιστή. Αυτές οι μέθοδοι θα σκιαγραφήσουν νέους τρόπους εκπαίδευσης, δοκιμών και επικύρωσης κλινικών δοκιμών για καλύτερη ενοποίηση των πληροφοριών ιατρικής και επίσης θα παρέχουν ένα νέο εργαλείο οπτικοποίησης για τη διάγνωση. Οι μέθοδοι βαθιάς μάθησης είναι ένα υποσύνολο αλγορίθμων μηχανικής μάθησης στην επιστήμη των υπολογιστών. Εν συντομία, ο στόχος της μηχανικής εκμάθησης είναι η εκμάθηση χαρακτηριστικών και η μετατροπή αυτών των χαρακτηριστικών σε ετικέτες κλάσεων για τμηματοποίηση ή ταξινόμηση. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης είναι είτε υπό επίβλεψη είτε χωρίς επίβλεψη και γραμμικού ή μη γραμμικού χαρακτήρα. Η κύρια διαφορά μεταξύ των αλγορίθμων βαθιάς μάθησης και των συμβατικών αλγορίθμων μηχανικής μάθησης έγκειται στο γεγονός ότι οι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης δεν απαιτούν ένα ενδιάμεσο στάδιο

εξαγωγής χαρακτηριστικών, προκειμένου να μάθουν τη σχέση μεταξύ της εισόδου x (π.χ. τιμές έντασης επιπέδου γκρίζου σε ακτινολογικές εικόνες) και τις αντίστοιχες ετικέτες y (π.χ. τον τύπο ιστού που αντιστοιχεί σε αυτές τις τιμές έντασης). (Parekh V., Jacobs M. (2019))

Τα μοντέλα Συνελικτικών Νευρωνικών Δικτύων (CNN) χρησιμοποιούνται σε πολλά προβλήματα ιατρικής ταξινόμησης. Για παράδειγμα τα βαθιά χαρακτηριστικά που εξάγονται από ένα μοντέλο CNN μπορούν να διακρίνουν οπτικά τους καλοήθεις και κακοήθεις όγκους του πνεύμονα αλλά και να προβλέψουν την επιβίωση του καρκίνου του πνεύμονα και την εξαγωγή βαθιών χαρακτηριστικών από μαστογραφικές εικόνες μαστού. Επίσης το πολλαπλό CNN είναι μια ιδιαίτερη αρχιτεκτονική που χρησιμοποιείται στη ραδιομική, η οποία έχει διερευνηθεί για τη διάγνωση της νόσου του Αλτσχάιμερ με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας. (Scapicchio C., Gabelloni M., Barucci A. et al. (2021))

Πολλά πακέτα λογισμικού ανοιχτού κώδικα είναι διαθέσιμα για τη πραγματοποίηση ραδιομικών αναλύσεων. Σε αυτά περιλαμβάνονται ο «εξερευνητής βιοδεικτών απεικόνισης» που προσφέρει τυποποιημένες ρυθμίσεις για την προεπεξεργασία εικόνας και την εξαγωγή χαρακτηριστικών. Το Chang Gung Image Texture Analysis προσφέρει ανάλυση εικόνας FDG-PET, ενώ το πακέτο MaZda σχεδιάστηκε αρχικά για εικόνες μαγνητικής τομογραφίας. Επίσης υπάρχουν και τα εμπορικά πακέτα RADIOMICS και TexRAD που έχουν αναπτυχθεί. (Larue R., Defraene G., De Ruyscher D. et al. (2017))

Η παρακάτω εικόνα (εικόνα 2) μας δείχνει την συνολική ροή εργασιών των radiomics:



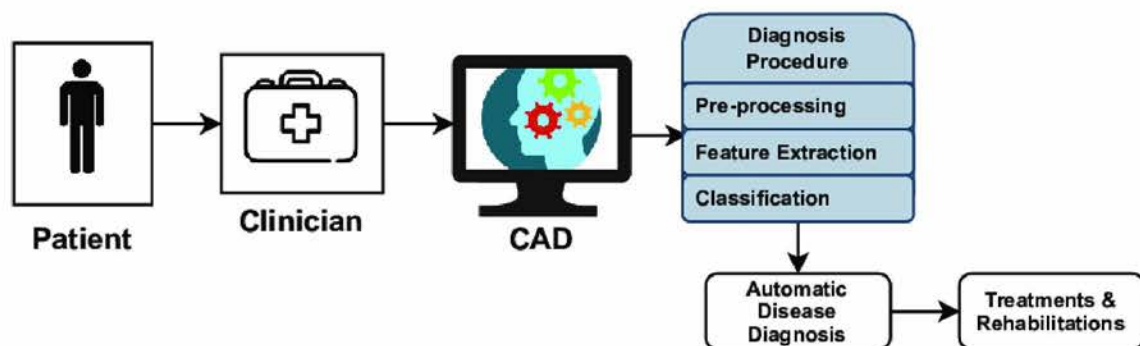
Εικόνα 2: Παράδειγμα συνολικής ροής εργασιών radiomics σε έναν όγκο. (Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R. et al. (2012))

1.4. Πού βασίστηκαν τα ραδιομικά χαρακτηριστικά

Τα radiomics έχουν βασιστεί στο CAD (computer-aided detection/diagnosis), το οποίο χρησιμοποιεί ένα σετ από ποσοτικά χαρακτηριστικά εικόνας με σκοπό να περιγράψει την γεωμετρική δομή, την κατανομή έντασης και την υφή της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI). (Avanzo M., Stancanella J., El Naqa I. (2017))

Το CAD (εικόνα 3) αρχίζει να εφαρμόζεται ευρέως στην ανίχνευση και τη διαφορική διάγνωση πολλών διαφορετικών τύπων ανωμαλιών σε ιατρικές εικόνες που λαμβάνονται σε διάφορες εξετάσεις με τη χρήση διαφορετικών μεθόδων απεικόνισης. Ωστόσο με το CAD η απόδοση των υπολογιστών πρέπει να είναι συμπληρωματική με αυτή των γιατρών. (Doi K. (2007))

Οι αλγόριθμοι CAD αποτελούνται από δύο στάδια: την ανίχνευση και την ταξινόμηση ύποπτων περιοχών σε καρκίνο ή φυσιολογικό ιστό. Στο πρώτο στάδιο, τα χαρακτηριστικά υφής εξάγονται από τα ROI, αυτόματα ή μη αυτόματα. Επειδή πολλά χαρακτηριστικά μπορούν να εξαχθούν, τα συστήματα CAD συχνά ενσωματώνουν αλγόριθμους για την επιλογή των χαρακτηριστικών που συμβάλλουν περισσότερο στη διαγνωστική ακρίβεια. Στο δεύτερο στάδιο, ένας δυαδικός ταξινομητής απόφασης εκπαιδεύεται για να διακρίνει τη βλάβη από το φυσιολογικό ιστό. (Avanzo M., Stancanella J., El Naqa I. (2017))



Εικόνα 3: Τι μπορεί να κάνει το CAD (Lima A., Ph. D., Sujoy D. et al.(2022)).

Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά μπορούν να χωριστούν σε ομάδες. Ειδικότερα, στα ραδιομικά χαρακτηριστικά με βάση το μέγεθος και το σχήμα, στους περιγραφείς του ιστογράμματος έντασης εικόνας, στους περιγραφείς των σχέσεων μεταξύ voxels εικόνας - όπως ο πίνακας συν-εμφάνισης σε επίπεδο γκρι (GLCM), ο πίνακας μήκους εκτέλεσης (RLM), ο πίνακας ζώνης μεγέθους (SZM) και ο πίνακας διαφοράς τόνου μεγέθους (NGTDM). Η ραδιομική προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί στην διάγνωση και πρόγνωση μη ογκολογικών πεδίων, όπως στις νευρολογικές ασθένειες του Alzheimer ή του Parkinson. (Avanzo M., Stancanella J., El Naqa I. (2017))

Πιο συγκεκριμένα η νόσος Αλτσχάιμερ, γνωστή απλά και ως το Αλτσχάιμερ είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος, η οποία αρχίζει με αργούς ρυθμούς και επιταχύνεται με τα χρόνια. Επίσης είναι μη θεραπεύσιμη και θανατηφόρα αποτελώντας την αιτία του 60% με 70% των περιπτώσεων άνοιας. Το πιο κοινό πρόωρο σύμπτωμα της νόσου είναι η δυσκολία στην ανάκληση πρόσφατων συμβάντων. Από την άλλη το Πάρκινσον (ΝΠ), γνωστή και ως ιδιοπαθής ή πρωτοπαθής παρκινσονισμός ή τρομώδης παράλυση, είναι μια εκφυλιστική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα κινητικά συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον είναι απόρροια του θανάτου των ντοπαμινεργικών κυττάρων της μέλανας ουσίας - το στρώμα φαιάς ουσίας που διαχωρίζει την καλύπτρα του μεσεγκεφάλου από το εγκεφαλικό στέλεχος. Στα πρώτα στάδια της νόσου, τα πιο προφανή συμπτώματα είναι κινητικά και περιλαμβάνουν τρόμο, ακαμψία, βραδυκινησία και δυσχέρεια στην βάρδιση.

1.5. Μειονεκτήματα και προκλήσεις των radiomics

Η ραδιομική/radiomics θα αντιμετωπίσει στο μέλλον πολλές προκλήσεις στις οποίες θα κληθεί να ανταπεξέρθει. Οι προκλήσεις αυτές αφορούν:

α) την επαναληψιμότητα η οποία μετριέται με εξαγωγή χαρακτηριστικών από επαναλαμβανόμενη λήψη εικόνων υπό ίδιες ή σχεδόν πανομοιότυπες συνθήκες και παραμέτρους λήψης, ενώ η αναπαραγωγιμότητα εκτιμάται όταν το σύστημα ή οι παράμετροι μέτρησης διαφέρουν. (Avanzo M., Wei L., Stancanella J. et al. (2020))

Η επαναληψιμότητα των ραδιομικών μελετών αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για ευρεία κλινική εφαρμογή. Μια παράμετρος που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι εκείνη που σχετίζεται με τη διαδικασία λήψης και ανακατασκευής εικόνας. Επίσης, κάποιοι περιορισμοί που υπάρχουν, αφορούν διάφορες παραμέτρους λήψης σάρωσης, τον βαθμό βελτίωσης που επιτυγχάνεται σε μια δεδομένη σάρωση, τη κίνηση ενός μεμονωμένου ασθενούς και τη συγκεκριμένη ανατομική θέση της περιοχής ή τη βλάβη που μας ενδιαφέρει, τη φθορά ενός δεδομένου σαρωτή, τις διαφορές στον κατασκευαστή ή τον τύπο μοντέλου ενός σαρωτή καθώς και διαφορές στις παραμέτρους ανακατασκευής εικόνας. (Forghani R., Savadjiev P., Chatterjee A. et al. (2019))

β) Τα μεγάλα δεδομένα (Big data) συνιστούν την επόμενη πρόκληση στην εποχή της ιατρικής ακριβείας, καθώς αποτελούνται από συλλογή gigabyte δεδομένων για κάθε ασθενή μαζί με τα δεδομένα radiomics. Η εκθετική αύξηση του αριθμού των ασθενών και των στοιχείων δεδομένων που συλλέγονται από τον καθένα είναι γνωστή ως Big data. Επιπλέον τα Big data στοχεύουν στην εξαγωγή συμπερασμάτων από μεγάλα σύνολα δεδομένων που δεν προέρχονται από ελεγχόμενα πειράματα. (Gillies R., Kinahan P., Hricak H. (2016))

γ) Η κοινή χρήση των δεδομένων συνιστά τη μεγαλύτερη και επόμενη πρόκληση. Συγκεκριμένα για τη καθιέρωση ραδιομικών (βιοδεικτών) μοντέλων που θα χρησιμοποιηθούν στην υποστήριξη αποφάσεων αποτελεί πρόκληση η κοινή χρήση δεδομένων εικόνας σε πολλούς ιστότοπους. Επιπλέον απαιτούνται πολλαπλές δοκιμές για την διερεύνηση χωριστών στατιστικών ομάδων ασθενών και τη δημιουργία βάσεων δεδομένων με επαρκές μέγεθος για στατιστική ισχύ. (Gillies R., Kinahan P., Hricak H. (2016))

δ) Τα Πρότυπα που αποτελούν την τελευταία πρόκληση - αν και υπάρχουν ή αναπτύσσονται πρότυπα σε πολλούς από τους τομείς - εντούτοις εξακολουθούν να έχουν κενά. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος κατευθυντήριες γραμμές και τυπικοί ορισμοί για τα ραδιομικά χαρακτηριστικά και για την κατασκευή αυτών των χαρακτηριστικών σε κλινικά μοντέλα. Παρόλα αυτά υπάρχει η (IBSI) που έχει ως στόχο να παρέχει τυπικούς ορισμούς και ονοματολογία για ραδιομικά χαρακτηριστικά και οδηγίες αναφοράς. Επιπρόσθετα παρέχει σύνολα δεδομένων αναφοράς και τιμές για την επαλήθευση της επεξεργασίας εικόνας καθώς και υπολογισμούς των ραδιομικών χαρακτηριστικών. (Avanzo M.,Wei L.,Stancanello J.et al.(2020)), (Gillies R.,Kinahan P.,Hricak H.(2016))

Τα radiomics εκτός από τα θετικά που παρέχουν στις μελέτες αλλά και τις προκλήσεις που θα κληθούν να αντιμετωπίσουν, έχουν και κάποια μειονεκτήματα καθώς πολλά από τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά είναι περιττά. Έτσι, οι αρχικές προσπάθειες θα πρέπει να επικεντρωθούν στον εντοπισμό κατάλληλων τελικών σημείων με πιθανή κλινική εφαρμογή, με στόχο την επιλογή χρήσιμων πληροφοριών για τον συγκεκριμένο σκοπό. (Rizzo S.,Botta F.,Raimondi S. et al. (2018))

Ένα ακόμη πρόβλημα περιλαμβάνει κάποιες δυσκολίες που προκύπτουν, όταν ο χρήστης πρέπει να επιλέξει ποιες και πόσες παραμέτρους θα εξαγάγει από τις εικόνες. Κάθε εργαλείο υπολογίζει διαφορετικό αριθμό χαρακτηριστικών, που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες και η αρχική επιλογή μπορεί να φαίνεται αυθαίρετη. (Rizzo S.,Botta F.,Raimondi S. et al. (2018))

Έπειτα αναφορικά με την εξαγωγή χαρακτηριστικών, το πρόβλημα συνίσταται στη δυνατότητα να προκύψουν αρκετές ανταγωνιστικές πλατφόρμες, αντί να χρησιμοποιηθεί μια ενιαία πλατφόρμα λογισμικού παγκοσμίως.

Όμως πέρα από τα τεχνικά ζητήματα που έχουν αναλυθεί παραπάνω, υπάρχουν ηθικά και κανονιστικά ζητήματα που πρέπει να εξεταστούν. Η πρόσβαση σε μεγάλα σύνολα δεδομένων αναδεικνύει σημαντικά ζητήματα που σχετίζονται με τη συναίνεση μετά από ενημέρωση, την προστασία της ιδιωτικής ζωής των ασθενών και την αρχή του «δικαιώματος να επωφελούνται από την επιστήμη». (Forghani R.,Savadjiev P.,Chatterjee A. et al.(2019))

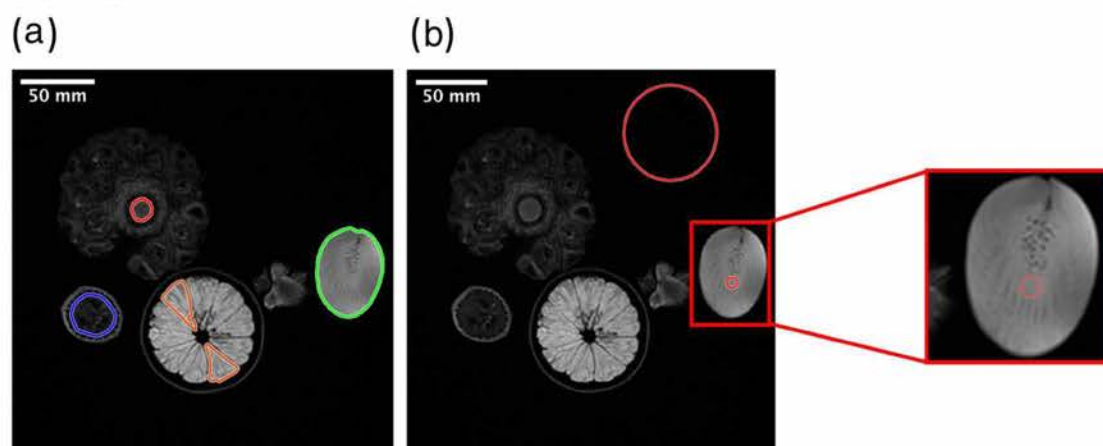
2. Τι είναι ένα απεικονιστικό ομοίωμα ή phantom

Καταρχάς, το απεικονιστικό ομοίωμα ή phantom είναι ένα ειδικά σχεδιασμένο αντικείμενο που σαρώνεται ή απεικονίζεται στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης με σκοπό την αξιολόγηση, την ανάλυση και τη ρύθμιση της απόδοσης διαφόρων συσκευών απεικόνισης. Επομένως, ένα ομοίωμα είναι πιο εύκολα διαθέσιμο και παρέχει πιο συνεπή αποτελέσματα από τη χρήση ενός ζωντανού υποκειμένου ή πτώματος. Ένας ακόμη λόγος που είναι προτιμότερη η χρησιμοποίηση των phantoms, είναι για να αποφεύγεται η υποβολή ενός ζωντανού υποκειμένου σε άμεσο κίνδυνο. Συνεπώς, ο όρος ομοίωμα χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα αντικείμενο που έχει σχεδιαστεί για να μοιάζει με τον ανθρώπινο ιστό και το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί, να αναλυθεί ή να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της απόδοσης μιας ιατρικής συσκευής, παρέχοντας ταυτόχρονα ποσοτικές και αξιόπιστες πληροφορίες με σκοπό οι ασθενείς να λαμβάνουν ποιοτική φροντίδα. Έτσι για όλους αυτούς τους λόγους που προαναφέρθηκαν τα ομοιώματα δείχνουν να υπερισχύουν έναντι των φυσικών ιστών στις μελέτες. Επομένως, οι λόγοι που οδήγησαν στη χρήση phantoms στα radiomics μπορεί να είναι πολλοί, αλλά ο βασικός αφορά την επαναληψιμότητα των ραδιομικών μελετών που είναι σημαντική για ευρεία κλινική εφαρμογή. Κάποιοι από αυτούς τους λόγους θα φανούν στην συνέχεια, όπου θα παρατεθούν σχετικές μελέτες που την αναδεικνύουν.

2.1. Έρευνες που αποδεικνύουν την ανάγκη για χρήση phantoms στα radiomics

2.1.1. Έρευνες με φυσικά phantoms

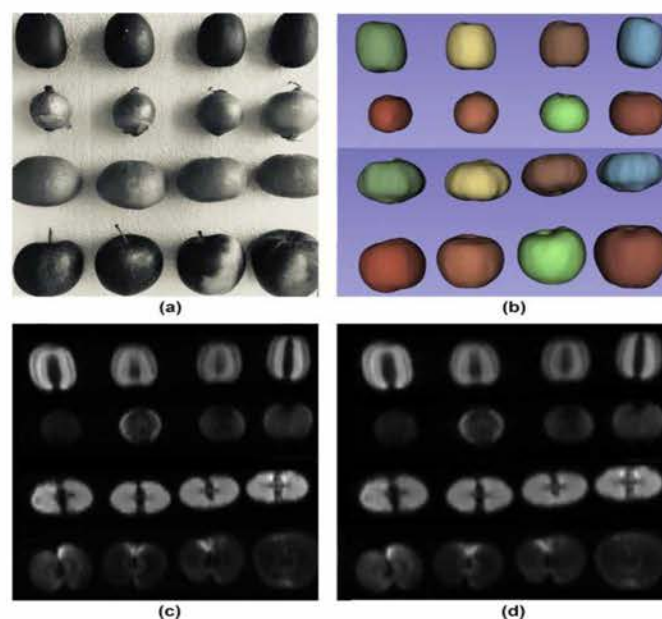
Αρχικά η έρευνα των (Cattell R.,Chen S.,Huang C.(2019)) είχε ως σκοπό να κάνει μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την ανθεκτικότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Επιπλέον χρησιμοποίησε τα ομοιώματα για τη συστηματική αξιολόγηση της συμπεριφοράς των ραδιομικών χαρακτηριστικών κάτω από διάφορες συνθήκες όπως ο λόγος σήματος προς θόρυβο, η οριοθέτηση της περιοχής ενδιαφέροντος, η αλλαγή μεγέθους voxel και οι μέθοδοι κανονικοποίησης. Ως ομοιώματα ραδιομικής χρησιμοποιήθηκαν ένας ανανάς, ένα ακτινίδιο, ένα πορτοκάλι, μια μπανάνα και μια φράουλα τοποθετημένα σε κουτί από φελιζόλ (εικόνα 4). Ως αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν να βρεθεί η σχέση κάποιων χαρακτηριστικών σε συνάρτηση με τον πρόσθετο θόρυβο, στηριζόμενη στη διαδικασία της κανονικοποίησης. Έτσι βρέθηκαν ότι η πλειονότητα των χαρακτηριστικών πρώτης τάξης, 11 στα 13 έχουν ανθεκτικότητα σε πρόσθετο θόρυβο. Ωστόσο η πλειονότητα των χαρακτηριστικών GLCM (14 από τα 22) βρέθηκαν να είναι λιγότερο ανθεκτικά και επίσης όλα τα χαρακτηριστικά του GLRLM βρέθηκαν να είναι λιγότερο ανθεκτικά στον πρόσθετο θόρυβο. (Cattell R.,Chen S.,Huang C.(2019))



Εικόνα 4: Περιοχή ενδιαφέροντος των ομοιωμάτων που χρησιμοποιήθηκαν σε T2-w εικόνες. (Cattell R.,Chen S.,Huang C.(2019))

Ο σκοπός της επόμενης έρευνας των (Dreher C.,Kuder T.,Konig F. et al.(2020)) ήταν να αξιολογήσει την ανθεκτικότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών ενός ομοιώματος MRI (απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού) στην ποσοτική απεικόνιση με σταθμισμένη διάχυση (DWI) και ανάλογα με την ανάλυση της εικόνας. Το ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα βιολογικό ομοίωμα αποτελούμενο από συνολικά τέσσερα κρεμμύδια, τέσσερα μανταρίνια, τέσσερα ακτινίδια και τέσσερα μήλα στερεωμένα σε μια πλάκα με βάση το φελιζόλ χρησιμοποιώντας κόλλα, το οποίο και σαρώθηκε σε μαγνητικό τομογράφο 1,5 T (εικόνα 5). Έπειτα τα χαρακτηριστικά Radiomics εξήχθησαν μετά από ημιαυτόματη κατάτμηση και τυποποιημένη προεπεξεργασία και αξιολογήθηκε η αναπαραγωγιμότητα και η ανθεκτικότητα με βάση τον συντελεστή συσχέτισης (ICC).

Ως αποτέλεσμα της έρευνας ο συντελεστής συσχέτισης ICC δοκιμής-επανάληψης βρέθηκε υψηλός για τα 39/46 ραδιομικά χαρακτηριστικά σε όλες τις ακολουθίες/αναλύσεις, ενώ βρέθηκαν μειωμένα ICC δοκιμής-επανάληψης δοκιμής για συμβατική ελάχιστη τιμή, για τον πίνακα μήκους ζώνης γκρι επιπέδου (GLZLM), για χαρακτηριστικά έμφασης βραχείας ζώνης (SZE) και έμφασης μικρής ζώνης χαμηλού γκρι επιπέδου (SZLGE). Επιπλέον οι συντελεστές ICC δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με την ανάλυση της εικόνας. (Dreher C.,Kuder T.,Konig F. et al.(2020))

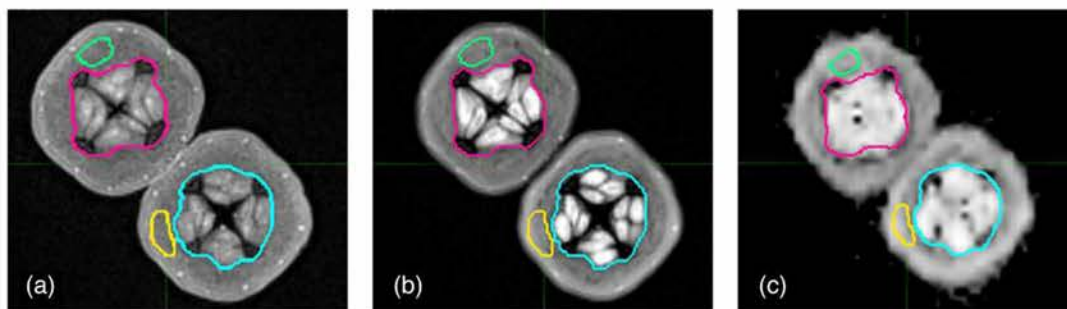


Εικόνα 5: Τα βιολογικά ομοιώματα που χρησιμοποιήθηκαν, η τρισδιάστατη αναπαράσταση και οι εικόνες από μαγνητική τομογραφία σε δύο διαφορετικές αναλύσεις. (Dreher C.,Kuder T.,Konig F. et al.(2020))

Στην συνέχεια μια έρευνα των (Baeßler B.,Weiss K.,Santos D.(2019)), η οποία είναι παρόμοια με την προηγούμενη σε ότι έχει να κάνει με το είδος των phantoms, είχε ως στόχο να διερευνήσει την ανθεκτικότητα και την επαναληψιμότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών σε διαφορετικές ακολουθίες απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Πιο συγκεκριμένα, το είδος του phantom/ομοιώματος που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη ήταν 4 κρεμμύδια, 4 λάϊμ, 4 ακτινίδια και 4 μήλα που τοποθετήθηκαν σε ένα κουτί κατασκευασμένο από ένα είδος πολυστυρενίου, όπου τα διαφορετικά λαχανικά/φρούτα υποτίθεται ότι αντικατοπτρίζουν διαφορετικές εντάσεις σήματος, σχήματα και υφές ιστών. Το ομοίωμα σαρώθηκε σε μαγνητικό τομογράφο 3T με την χρήση διαφόρων ακολουθιών όπως αλληλουχιών αναστροφής (FLAIR), T1-στάθμισης (T1w) και T2-στάθμισης (T2w) με χαμηλό και υψηλό μέγεθος μήτρας. Ως αποτέλεσμα της παραπάνω μελέτης όσον αφορά τον αριθμό των ισχυρών χαρακτηριστικών, αποδείχθηκε πως ήταν υψηλότερος για χαρακτηριστικά που υπολογίστηκαν από το FLAIR από ότι από τις εικόνες T1w και T2w. Οι εικόνες FLAIR υψηλής ανάλυσης παρείχαν το υψηλότερο ποσοστό ισχυρών χαρακτηριστικών, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον αριθμό των ισχυρών χαρακτηριστικών μεταξύ των εικόνων T1w και T2w χαμηλής και υψηλής ανάλυσης. Τελικά οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε σύνολο 45 ραδιομικών χαρακτηριστικών τα 15 (33%) έδειξαν εξαιρετική ανθεκτικότητα σε όλες τις ακολουθίες και κατέδειξαν εξαιρετική επαναληψιμότητα. Το συμπέρασμα που συνάγεται από την έρευνα, σύμφωνα με τους συγγραφείς, ήταν πως η ανθεκτικότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών που εξάγονται από το MRI, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ακολουθία μαγνητικής τομογραφίας που χρησιμοποιείται για την λήψη εικόνων καθώς και από τις ρυθμίσεις λήψης και ανακατασκευής εικόνας. (Baeßler B.,Weiss K.,Santos D.(2019))

Η έρευνα που ακολουθεί των (Bologna M.,Tenconi C.,Corino V. et al.(2023)) είχε σκοπό να αξιολογήσει την επαναληψιμότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών σε εικόνες μαγνητικού συντονισμού (MRI) αλλά και τη σταθερότητά τους στις διακυμάνσεις του χρόνου επανάληψης (TR), του χρόνου echo (TE), του πάχους τομής (ST) και της απόστασης pixel (PS) χρησιμοποιώντας ομοιώματα λαχανικών. Αναλυτικότερα το οργανικό ομοίωμα που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από

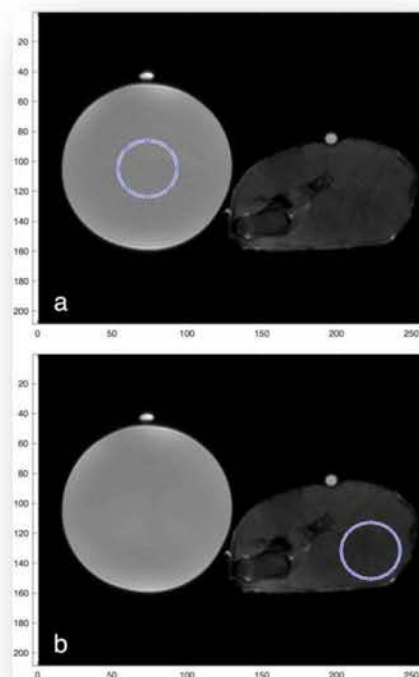
δύο αγγούρια τοποθετημένα μέσα σε ένα κυλινδρικό δοχείο (εικόνα 6). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας εικόνες T1-weighted (T1-w), T2-weighted (T2-w) και Diffusion weighted image (DWI). Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα σύνολο δεδομένων για τη δοκιμή της επαναληψιμότητας των ραδιομικών χαρακτηριστικών. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα σύνολα δεδομένων για να ελέγξουν την ευαισθησία των διαφορετικών αλληλουχιών MRI στις παραμέτρους λήψης εικόνας TR, TE, ST και PS. Επιπλέον το ομοίωμα κατατμήθηκε σε τέσσερις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI). Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά εξήχθησαν από κάθε ROI με την βοήθεια του Pyradiomics. Έτσι για να εκτιμήσουν οι ερευνητές την επίδραση της προεπεξεργασίας στη μείωση της μεταβλητότητας, εξήγαγαν χαρακτηριστικά τόσο πριν όσο και μετά την προεπεξεργασία. Για την αξιολόγηση της μεταβλητότητας χρησιμοποιήθηκαν ο συντελεστής διακύμανσης (CV) και ο συντελεστής συσχέτισης (ICC). Ως αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν ότι η τυποποίηση της έντασης αύξησε τη σταθερότητα για τα χαρακτηριστικά στατιστικής πρώτης τάξης (first order statistics), ενώ τα χαρακτηριστικά σχήματος και μεγέθους ήταν πάντα σταθερά για όλες τις αναλύσεις. Αντιθέτως τα χαρακτηριστικά υφής ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητα στις αλλαγές των ST και PS. Επίσης οι εικόνες που υποβλήθηκαν σε προεπεξεργασία, ο αριθμός των σταθερών χαρακτηριστικών ήταν 33 για τον συντελεστή φαινομενικής διάχυσης (ADC), 52 για T1-w και 73 για T2-w. Τέλος, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η πιο κρίσιμη πηγή μεταβλητότητας σχετίζεται με τις αλλαγές στο μέγεθος voxel αλλά και πως η προεπεξεργασία αυξάνει τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών τόσο στη δοκιμή-επανελέγχο όσο και στη διακύμανση των παραμέτρων λήψης εικόνας εκτός από το ST, για όλους τους τύπους μαγνητικής τομογραφίας (T1w, T2w και ADC). (Bologna M., Tenconi C., Corino V. et al.(2023))



Εικόνα 6: Οι περιοχές ενδιαφέροντος στο οργανικό ομοίωμα σε τρεις ακολουθίες μαγνητικού συντονισμού (T1-w, T2-w και DWI) (Bologna M., Tenconi C., Corino V. et al.(2023))

Τέλος, μια διαφορετική έρευνα όσον αφορά το είδος ομοιώματος σε σχέση με τις προηγούμενες με φυσικά ομοιώματα των (Shur J.,Blackledge M.,D'arcy J. et al.(2021)) έγινε με σκοπό την αξιολόγηση της ανθεκτικότητας και της επαναληψιμότητας των χαρακτηριστικών υφής της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) στη μελέτη δοκιμής και επανάληψη δοκιμής σε ομοίωμα νερού και σε ομοίωμα ιστού.

Στην μελέτη, ως ομοιώματα χρησιμοποιήθηκαν ομοιώματα νερού και ομοιώματα ιστών και απεικονίστηκαν δύο φορές με το ίδιο πρωτόκολλο, με προτίμηση σε αυτά που είχαν καλύτερη αναλογία σήματος προς θόρυβο, σε ένα πείραμα δοκιμής-επανεξέτασης χρησιμοποιώντας μαγνητικό τομογράφο 1,5T (εικόνα 7). Τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν ήταν σαράντα έξι, συμπεριλαμβανομένων των στατιστικών πρώτης τάξης και των χαρακτηριστικών υφής δεύτερης τάξης. Η επαναληψιμότητα εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης συμφωνίας (CCC). Ενώ, η ανθεκτικότητα των χαρακτηριστικών υπολογίστηκε με την αξιολόγηση του ποσοστιαίου συντελεστή διακύμανσης (%COV) και τη γραμμική συσχέτιση των χαρακτηριστικών με το θόρυβο και την ανάλυση εικόνας. Γενικά τα χαρακτηριστικά ταξινομήθηκαν με βάση τον βαθμό (υψηλό, ενδιάμεσο ή χαμηλό) της ανθεκτικότητας και της επαναληψιμότητάς τους.



Εικόνα 7: Περιοχή ενδιαφέροντος στα δύο ομοιώματα. (Shur J.,Blackledge M.,D'arcy J. et al.(2021))

Αποδείχθηκε πως το 80% των χαρακτηριστικών της μαγνητικής τομογραφίας ήταν επαναλαμβανόμενα στο πείραμα δοκιμής και επανεξέτασης. Επίσης, η πλειοψηφία των χαρακτηριστικών (περίπου 90%) έδειξε ισχυρή ή ενδιάμεση συσχέτιση με την παράμετρο λήψης εικόνας και κάποια ποσοστά των χαρακτηριστικών ήταν πολύ ανθεκτικά σε θόρυβο και ανάλυση. Σαν συμπέρασμα που ανέκυψε από αυτήν την μελέτη, ήταν ότι παρόλο που τα περισσότερα χαρακτηριστικά μαγνητικής τομογραφίας ήταν επαναλαμβανόμενα, εντούτοις υπήρξε ένας περιορισμός που αφορούσε την περιορισμένη επαναληψιμότητα χρήσης των ομοιωμάτων νερού και ομοιωμάτων ιστού. Άρα κατέληξαν πως η ανθεκτικότητα των χαρακτηριστικών ποικίλλει ανάλογα με την παράμετρο λήψης, δηλαδή τον αριθμό των διεγέρσεων (NEX) και το μέγεθος της μήτρας της εικόνας, αρκεί να επιλεγούν τα κατάλληλα χαρακτηριστικά για μελέτες κλινικής επικύρωσης. (Shur J.,Blackledge M.,D'arcy J. et al.(2021))

2.1.2. Τι είναι ένα ψηφιακό και ένα φυσικό ομοίωμα και ποιες οι διαφορές τους

Το ψηφιακό ομοίωμα είναι το ανάλογο ενός φυσικού ομοιώματος και δημιουργείται από υπολογιστή. Πιο συγκεκριμένα είναι μια προσομοίωση ενός αντικειμένου του πραγματικού κόσμου, που μπορεί για παράδειγμα να χρησιμοποιηθεί στη μελέτη των επιδράσεων διάχυσης (νερού) σε ένα υπόστρωμα. Σε αντίθεση με ένα φυσικό ομοίωμα, ένα ψηφιακό ομοίωμα τυπικά αποτελείται από: ένα δομικό μοντέλο που ορίζει τον προσομοιωμένο ιστό όπως τα σχήματα και οι τύποι κυψελών ή η διαμόρφωση των ινών και κάποιο είδος αλγόριθμου που επιτρέπει την προσομοίωση της μαγνητικής τομογραφίας (σήματα ή/και εικόνες). (Drobnjak I.,Neher P.,Poupon C. et al.(2021))

Όμως κάθε είδος ομοιώματος, φυσικό ή ψηφιακό, έχει τα δικά του πλεονεκτήματα, περιορισμούς και αντίστοιχα κατάλληλες περιπτώσεις χρήσης. Τα φυσικά ομοιώματα εμφανίζουν μηχανικούς περιορισμούς. (Drobnjak I.,Neher P.,Poupon C. et al.(2021)) Επιπλέον, ένα φυσικό ομοίωμα έχει μόνο γεωμετρική αξιοπιστία

και συνήθως δεν λαμβάνει υπόψη τις πληροφορίες που βασίζονται στην ένταση των εικόνων μαγνητικού συντονισμού. (Moretti B.,Fadili J.,Ruan S. et al.(2000))

Από την άλλη πλευρά, τα ψηφιακά ομοιώματα αποτελούνται από ένα σύνολο διαμερισμάτων που αντιπροσωπεύουν την ανατομική κατανομή διαφορετικών ιστών. Σε αντίθεση με ένα φυσικό ομοίωμα, οι εικονικοί ιστοί είναι ανομοιογενείς, για να προσομοιώνουν τη μεταβλητότητα των φυσιολογικών και παθολογικών ιστών, όσον αφορά τα κύρια χαρακτηριστικά μαγνητικού συντονισμού, τα οποία είναι οι χρόνοι χαλάρωσης και η πυκνότητα πρωτονίων. (Alfano B.,Comerci M.,Larobina M. et al. (2011))

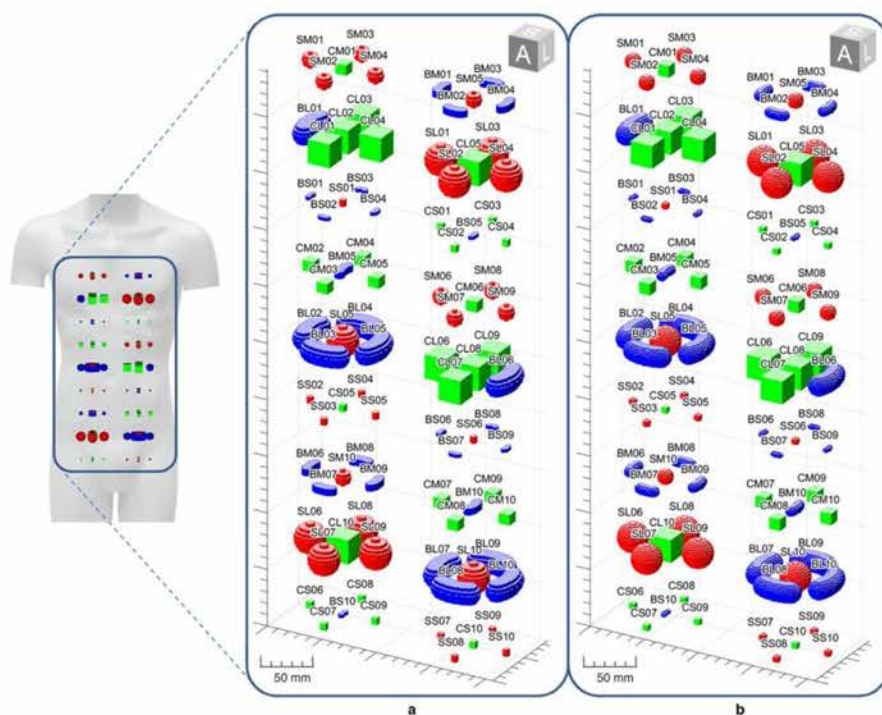
Επίσης μια άλλη σημαντική πτυχή των ψηφιακών ομοιωμάτων αποτελεί το γεγονός της εύκολης κατασκευής τους, καθώς η διαδικασία δημιουργίας τους δεν βασίζεται σε εξειδικευμένο υλικό και πρώτες ύλες που μπορεί να είναι δύσκολα διαχειρίσιμες, αλλά μόνο σε μια κατάλληλη υπολογιστική συσκευή. Οπότε ανάλογα με την πολυπλοκότητα της προσομοίωσης, αυτό επιτρέπει τη φθηνή δημιουργία μεγάλων συλλογικών θεμάτων ψηφιακών ομοιωμάτων. (Drobnjak I.,Neher P.,Poupon C. et al.(2021))

2.1.3. Η μετάβαση στα digital phantoms

Μια μελέτη των (Bettinelli A.,Marturano F.,Sarnelli A. et al.(2022)) είχε ως στόχο να ξεπεραστεί η έλλειψη μιας τυπικής μεθόδου για τον υπολογισμό των ραδιομικών χαρακτηριστικών. Οι ερευνητές πρότειναν δύο ετερογενή ψηφιακά ομοιώματα και μια συστηματική εξαγωγή χαρακτηριστικών, που μπορεί να γίνει συσχέτιση με ραδιομικά εργαλεία αναφοράς και να χρησιμοποιηθεί για μια διερεύνηση των επιδόσεων και της συμφωνίας λογισμικού.

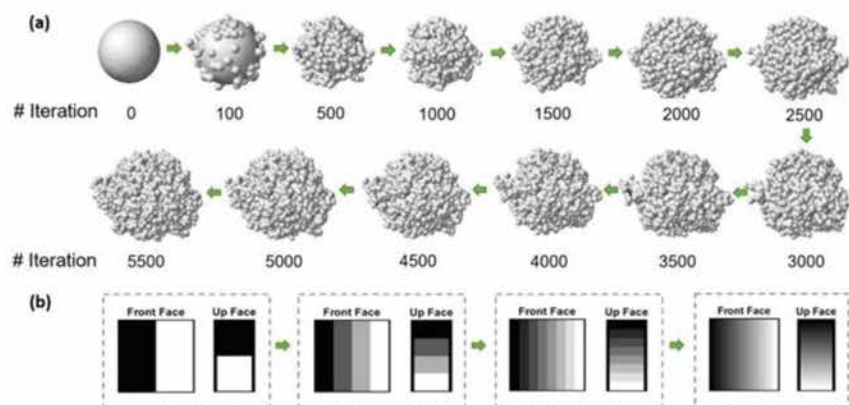
Τα προτεινόμενα ομοιώματα (ImSURE) σχεδιάστηκαν με σκοπό να έχουν ισότροπο και ανισότροπο μέγεθος voxel και να περιλαμβάνουν 90 ROI με διαφορετική υφή και μορφολογία (εικόνα 8). Το ομοίωμα δημιουργήθηκε με μια

λήψη CT από τη βάση του κρανίου έως το μέσο του μηρού ενός ασθενούς, που επιλέχθηκε τυχαία από μια βάση δεδομένων ασθενών. Όμως η αρχική εικόνα CT που έλαβαν είχε ανισότροπα voxel με διάσταση $0,98 \times 0,98 \times 3,00$ mm και χρησιμοποιήθηκε για να δημιουργηθεί ένα «ανισότροπο ομοίωμα ImSURE». Έπειτα δημιούργησαν μια δεύτερη εικόνα με διάσταση ισοτροπικού voxel $1,00 \times 1,00 \times 1,00$ mm, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του «ισοτροπικού ομοιώματος ImSURE». Ως αποτέλεσμα της μελέτης στα ομοιώματα ImSURE, προέκυψε ότι από τις 919 τιμές ραδιομικών χαρακτηριστικών, μόνο τα λογισμικά MIRP και S-IBEX βρέθηκε ότι μπόρεσαν να υπολογίσουν όλα τα χαρακτηριστικά, ενώ τα RaCaT, SERA και Pyradiomics μπόρεσαν να εξαγάγουν 916, 917 και 479 τιμές χαρακτηριστικών, αντίστοιχα. Οι εκδόσεις των λογισμικών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν MIRP v1.0.2, S-IBEX v2, RaCaT v1.18, SERA v2.1 και Pyradiomics v3.0.1 και επιπλέον τα λογισμικά MIRP και Pyradiomics είναι γραμμένα σε Python, το S-IBEX μαζί με το SERA αναπτύχθηκαν σε MATLAB ενώ τέλος το RaCaT αναπτύχθηκε σε C++.(Bettinelli A., Marturano F., Sarnelli A. et al.(2022))



Εικόνα 8: 90 περιοχές ενδιαφέροντος σε ανισοτροπικό και ισοτροπικό ομοίωμα. (Bettinelli A., Marturano F., Sarnelli A. et al.(2022))

Η επόμενη έρευνα που αποδεικνύει την ανάγκη για χρήση των digital phantoms στα radiomics είναι των (Chang Y.,Lafata K.,Wang C. et al.(2020)) και είχε ως στόχο να αναπτύξει ψηφιακά ομοιώματα, ώστε να χαρακτηριστούν οι ασυνέπειες μεταξύ των μεθόδων εξαγωγής radiomics με βάση τρεις εργαλειοθήκες radiomics, οι οποίες είναι η CERR (Υπολογιστικό περιβάλλον για ραδιολογική έρευνα), IBEX (εξερεύνηση βιοδεικτών απεικόνισης) και η εσωτερική πλατφόρμα ραδιομικών. Έτσι για τον σκοπό αυτό αναπτύχθηκαν μια σειρά από ψηφιακά ομοιώματα ράβδων για τον χαρακτηρισμό χαρακτηριστικών έντασης και υφής και μια σειρά από ετερόμορφα ομοιώματα σφαιρών για τον χαρακτηρισμό των χαρακτηριστικών σχήματος (εικόνα 9). Οι ερευνητές συνέκριναν 61 χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από τρεις εργαλειοθήκες ραδιομικών: CERR, IBEX και την εσωτερική εργαλειοθήκη και στην συνέχεια ποσοτικοποίησαν τον βαθμό ασυνέπειας με τον συντελεστή συσχέτισης συμφωνίας (CCC) και τον συντελεστή συσχέτισης Pearson (PCC). Ως αποτέλεσμα της έρευνας βρέθηκε ότι για τα χαρακτηριστικά έντασης και υφής, μόνο ένα ποσοστό αυτών είχαν τέλεια αναπαραγωγιμότητα, ενώ για τα χαρακτηριστικά σχήματος παρατηρήθηκαν κάποιες ασυνέπειες.

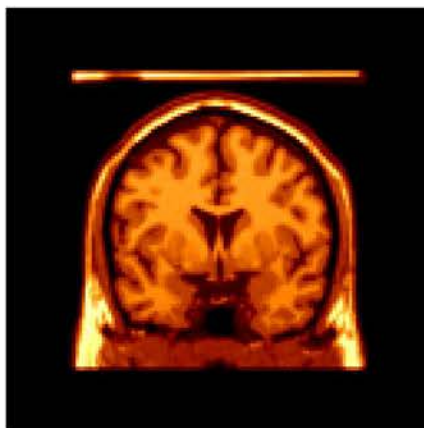


Εικόνα 9: Ψηφιακά ομοιώματα ετερόμορφων σφαιρών και ράβδων. (Chang Y.,Lafata K.,Wang C. et al. (2020))

Και έτσι κατέληξαν στο ότι οι ασυνέπειες καταδεικνύουν τη σημασία εφαρμογής διασφάλισης ποιότητας (QA) της εξαγωγής radiomics για αναπαραγόμενες και γενικεύσιμες ραδιολογικές μελέτες. Επομένως, τα ψηφιακά ομοιώματα είναι πολύ χρήσιμα εργαλεία για την QA. (Chang Y.,Lafata K.,Wang C. et al. (2020))

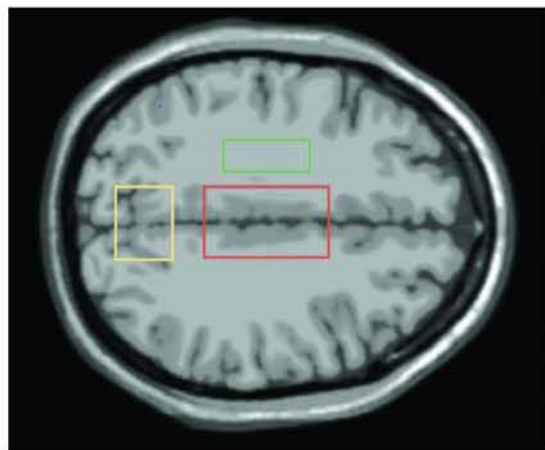
Η έρευνα που ακολουθεί των (Bologna M.,Corino V.,Mainardi L.(2019)) είχε ως στόχο να ταυτοποιήσει ένα σύνολο ραδιομικών χαρακτηριστικών στον εγκέφαλο με την βοήθεια των εικόνων T1 βαρύτητας και T2 βαρύτητας μαγνητικής τομογραφίας (MRI) χρησιμοποιώντας ένα εικονικό ομοίωμα, το οποίο είναι σταθερό σε παραλλαγές στις παραμέτρους λήψης εικόνας. Επίσης, η αξιολόγηση της επίδρασης της προεπεξεργασίας εικόνας στη σταθερότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών αποτέλεσε έναν ακόμη στόχο της παρούσας έρευνας. Το είδος ομοιώματος που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη ήταν το BrainWeb. Ήταν ένα διαδικτυακό διαθέσιμο (<https://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/>) τρισδιάστατο (3D) εικονικό/ψηφιακό ομοίωμα, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση της μαγνητικής τομογραφίας και ελήφθη με τον μέσο όρο 27 συν-καταχωρισμένων εικόνων μαγνητικής τομογραφίας πραγματικών ασθενών, που αποκτήθηκαν με μαγνητικό τομογράφο 1,5 T (εικόνα 10).

Χρησιμοποιήθηκαν ένα σύνολο από 107 ραδιομικά χαρακτηριστικά, των οποίων η σταθερότητα ποσοτικοποιήθηκε με τον συντελεστή συσχέτισης (ICC) για κάθε πηγή μεταβλητότητας όπως το TR (repetition time), το TE (echo time), το μέγεθος voxel, ο τυχαίος θόρυβος και η ανομοιομορφία έντασης πριν και μετά την προεπεξεργασία. Ως αποτέλεσμα ήταν ότι η προεπεξεργασία αύξησε σημαντικά την ανθεκτικότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών στις διάφορες πηγές μεταβλητότητας. Έτσι προέκυψε ένα σύνολο ραδιομικών χαρακτηριστικών μαγνητικής τομογραφίας, ανθεκτικών σε αλλαγές των μεγεθών TR, TE, μέγεθος voxel, τυχαίο θόρυβο και ανομοιομορφία έντασης. (Bologna M.,Corino V.,Mainardi L.(2019))



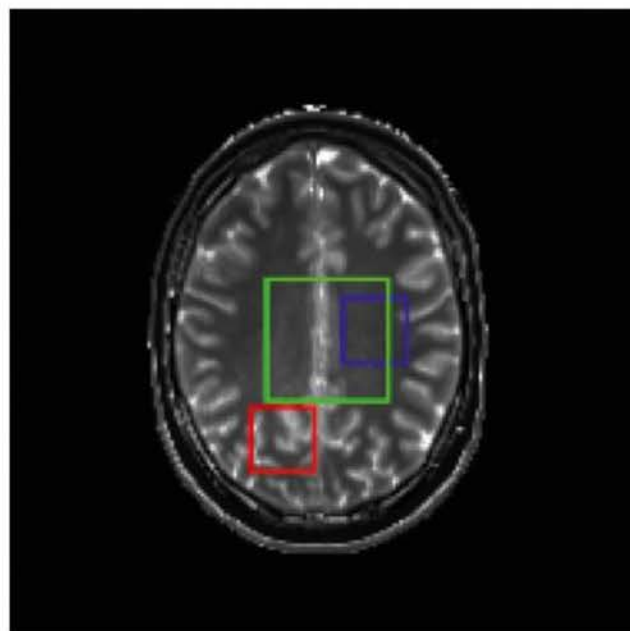
Εικόνα 10: Παράδειγμα ομοιώματος εγκεφάλου από το πρόγραμμα BrainWeb.

Σε μια παρόμοια έρευνα με την προηγούμενη των (Bologna M.,A Corino V.,Mainardi L.(2019)) φαίνεται πως στόχος της ήταν να αξιολογηθεί ποια ήταν η επίδραση της μεταβολής των χρόνων TR (repetition time) και TE (time echo) μαγνητικής τομογραφίας πάνω στα ραδιομικά χαρακτηριστικά. Για τον σκοπό αυτόν χρησιμοποιήθηκε ένα εικονικό ομοίωμα (εικόνα 11) και συγκεκριμένα 42 εικόνες T1 στάθμισης μαγνητικής τομογραφίας, οι οποίες προσομοιώθηκαν σε ένα εύρος χρόνων TR και TE που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκε ο προσομοιωτής λήψης μαγνητικής τομογραφίας BrainWeb και οι τιμές των χρόνων TR ήταν από 350 ms έως 650 ms με βήμα 50 ms ,ενώ το TE κυμαινόταν από 5 ms έως 15 ms με βήμα 2 ms. Για την ανάλυση ελήφθησαν υπόψη 58 ραδιομικά χαρακτηριστικά τα οποία εξήχθησαν από 3 διαφορετικές περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) από τις αρχικές εικόνες και από εικόνες που υποβλήθηκαν σε τυποποίηση έντασης (τυποποίηση γραμμικής έντασης, τυποποίηση βαθμολογίας Z και αντιστοίχιση ιστογράμματος). Σαν αποτέλεσμα της έρευνας ήταν πως με την βοήθεια του συντελεστή συσχέτισης (ICC), αξιολογήθηκε η αξιοπιστία των ραδιομικών χαρακτηριστικών με όριο το 0,75 για καλή ή κακή αξιοπιστία. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε και ο συντελεστής R2 για να ποσοτικοποιήσει τη συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών και των παραμέτρων λήψης εικόνας. Τέλος, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η πλειονότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών (76%) είχε καλή αξιοπιστία ($ICC > 0,75$) και το 66% των χαρακτηριστικών δεν συσχετίστηκαν με TR και TE. Επιπλέον η τυποποίηση της έντασης μείωσε σημαντικά τη συσχέτιση τυποποίησης αλλά παράλληλα αύξησε την αξιοπιστία των χαρακτηριστικών. (Bologna M.,A Corino V.,Mainardi L.(2019))



Εικόνα 11: Τρεις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) όπου τα διαφορετικά χρώματα στα ROIs εκφράζουν διαφορετικά επίπεδα ετερογένειας. (Bologna M.,A Corino V.,Mainardi L.(2019))

Τέλος μια άλλη έρευνα των (Ford J.,Dogan N.,Young L. et al.(2018)) είχε ως στόχο να εξετάσει την επίδραση της επιλογής παραμέτρων ακολουθίας παλμών στις παραμέτρους υφής του MRI στον εγκέφαλο. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκε ως ομοίωμα, ένα τρισδιάστατο ψηφιακό MRI ομοίωμα του εγκεφάλου (εικόνα 12). Οι εικόνες μαγνητικής τομογραφίας του χρησιμοποιούμενου ψηφιακού ομοιώματος πραγματοποιήθηκαν με το SimuBloch - ένα πακέτο προσομοίωσης που δημιουργήθηκε για γρήγορη δημιουργία ακολουθιών εικόνων με βάση τις εξισώσεις Bloch. Οι ακολουθίες παλμών που διερευνήθηκαν, αποτελούνταν από τις echo περιστροφής (SE), echo διαβάθμισης (GRE), χαλασμένη echo διαβάθμισης (SP-GRE), echo περιστροφής ανάκτησης αναστροφής (IR-SE) και echo διαβάθμισης ανάκτησης αναστροφής (IR-GRE). Μελετήθηκαν 29 ραδιομικά χαρακτηριστικά υφής που σχετίζονται, αντίστοιχα, με ιστογράμματα έντασης σε επίπεδο γκρι (GLIH), πίνακες συνύπαρξης (GLCOM), πίνακες μεγέθους ζώνης (GLZSM) και πίνακες διαφοράς γειτονιάς (GLNDM) που αξιολογήθηκαν για τις σαρώσεις μαγνητικού τομογράφου, και στη συνέχεια ελήφθησαν και οι διαφορές ταυτοποιήθηκαν.



Εικόνα 12: T1 χάρτης του ψηφιακού ομοιώματος εγκεφάλου όπου φαίνονται και οι όγκοι ενδιαφέροντος.
(Ford J.,Dogan N.,Young L. et al.(2018))

Αποτέλεσμα της μελέτης, ήταν ότι τα ραδιομικά χαρακτηριστικά εμφάνισαν σημαντική διαφορά μεταξύ των εικόνων που δημιουργήθηκαν από τις 5 διαφορετικές ακολουθίες παλμών με στάθμιση T1. Οι αποκλίσεις από αυτές που μετρήθηκαν στον χάρτη T1 ποικίλλουν μεταξύ των χαρακτηριστικών, από λίγα τοις εκατό έως πάνω από 100%. Έτσι το συμπέρασμα που εξήχθη από την έρευνα, είναι ότι η μεταβλητότητα της ακτινολογικής εμφάνισης της υφής στις σαρώσεις του μαγνητικού τομογράφου σε σχέση με την επιλογή της αλληλουχίας παλμών και των παραμέτρων απεικόνισης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά και μπορεί να είναι σημαντική. Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από εικόνες spin-echo με T1 στάθμιση με TR που κυμαίνεται μεταξύ 360 ms και 620 ms και TE = 3,4 ms έδειξαν συντελεστές διακύμανσης (CV) έως 45%, όταν ο αντίστοιχος συντελεστής για T2 στάθμιση spin-echo εικόνες ήταν 70% για TE που η τιμή του είναι ανάμεσα στο 60–120 ms και TR = 6400 ms. Συνεπώς χρήζει προσοχής, η χρήση ραδιομικών χαρακτηριστικών που προέρχονται από την μαγνητική τομογραφία, ειδικά όταν συγκεντρώνονται δεδομένα απεικόνισης από πολλαπλά ιδρύματα με σκοπό τη συσχέτιση με κλινικά τελικά σημεία. (Ford J.,Dogan N.,Young L. et al.(2018))

3. Συμπεράσματα/Συζήτηση

Η μελέτη των (Cattell R.,Chen S.,Huang C.(2019)) αναφέρθηκε στην τρέχουσα βιβλιογραφία, όπου η ανθεκτικότητα των χαρακτηριστικών στη μαγνητική τομογραφία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και οι τεχνικές εξαγωγής χαρακτηριστικών δεν είναι καθολικά τυποποιημένες. Το SNR (signal to noise ratio) μιας εικόνας στη μαγνητική τομογραφία, επηρεάστηκε από πολλούς παράγοντες και μπορεί να οφειλόταν στην ανομοιογένεια της ευαισθησίας του πηνίου. Υπήρξε επίσης κανονικοποίηση όλων των εικόνων στο ίδιο SNR με αφαίρεση της επίδρασης των παραλλαγών SNR που προκαλούνταν από αλλαγές μεγέθους εικονοστοιχείων, με σκοπό να διερευνηθεί η επίδραση των μικρών παραλλαγών μεγέθους voxel σε σχέση με την ανθεκτικότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη ομοιωμάτων δεν μπορούν πάντα να μεταφερθούν σε κλινικές μελέτες. Ερευνήθηκε μόνο μία ακολουθία από έναν συγκεκριμένο σαρωτή αν και υπήρξε μεταβλητότητα μεταξύ των σαρωτών. Επίσης ερευνήθηκαν μόνο δισδιάστατα ραδιομικά χαρακτηριστικά ορισμένων κατηγοριών, ενώ δεν διερευνήθηκε η ανθεκτικότητα των τρισδιάστατων χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων χαρακτηριστικών που βασίζονται σε φίλτρα από εικόνες πολλαπλών σαρωτών σε συνδυασμό με κλινικά δεδομένα. (Cattell R.,Chen S.,Huang C.(2019))

Η μελέτη των (Dreher C.,Kuder T.,Konig F. et al.(2020)) αξιολόγησε συστηματικά τον βαθμό ανθεκτικότητας (δοκιμή-επανελέγχος) και αναπαραγωγιμότητας εντός και μεταξύ των παρατηρητών για DWI και χάρτες ποσοτικής απεικόνισης (ADC) που προέρχονται από λήψεις με διαφορετικά μεγέθη μήτρας (υψηλή και χαμηλή ανάλυση). Ενώ στα αποτελέσματά τους έδειξαν μια σταθερά υψηλή αξιοπιστία δοκιμής-επανεξέτασης για οργανικά ομοιώματα με διαφορετική διάχυση, ένας μικρός αριθμός χαρακτηριστικών εμφάνισε σημαντικά χαμηλότερη αναπαραγωγιμότητα. Οι περιορισμοί της μελέτης αφορούσαν τα ραδιομικά χαρακτηριστικά σε μια μελέτη ομοιωμάτων, με το ομοίωμα να αποτελείται από διαφορετικά οργανικά αντικείμενα (λαχανικά/ φρούτα), όπου τα αντικείμενα δεν ήταν ίδια με τις συνθέσεις ιστών του ανθρώπινου σώματος. Επιπλέον, η τμηματοποίηση πραγματοποιήθηκε από έναν ημιαυτόματο αλγόριθμο, με αέρα

ανάμεσα στα αντικείμενα που επέτρεψε μια πολύ ακριβή κατάτμηση. Το συμπέρασμα που εξήχθη, ήταν ότι η τυποποιημένη τρισδιάστατη οριοθέτηση από ένα ενιαίο λογισμικό τμηματοποίησης και η ανάλυση ραδιομικής με ένα ενιαίο λογισμικό ανοιχτού κώδικα, επέτρεψαν μια συνολική υψηλή αναπαραγωγιμότητα μελέτης σε μια μελλοντική ανάλυση. Παρόλα αυτά, τονίστηκε πως η μελέτη πρέπει να αναπαραχθεί με άλλα λογισμικά αξιολόγησης, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορετικά σύνολα παραμέτρων ραδιομικής. (Dreher C.,Kuder T.,Konig F. et al.(2020))

Η έρευνα των (Baeßler B.,Weiss K.,Santos D.(2019)) ανέδειξε τα εξής συμπεράσματα: υπήρξαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των ισχυρών και αναπαραγώγιμων χαρακτηριστικών μεταξύ διαφορετικών αλληλουχιών MRI, οι εικόνες FLAIR υψηλής ανάλυσης παρείχαν το υψηλότερο ποσοστό ισχυρών χαρακτηριστικών στο πλαίσιο της μελέτης με ομοίωμα φρούτων/λαχανικών, ακολουθούμενες από εικόνες FLAIR χαμηλής ανάλυσης, ενώ οι εικόνες T1-w και T2 οδήγησαν σε μικρότερο αριθμό αξιόπιστων χαρακτηριστικών και τέλος συνολικά 15 από τα 45 χαρακτηριστικά δείχνουν εξαιρετική ανθεκτικότητα και αναπαραγωγιμότητα σε όλες τις ακολουθίες. Η μελέτη εμφάνισε περιορισμούς, οι οποίοι έδειξαν ότι σε μια μελέτη ομοιώματος ιστού χωρίς συγκεκριμένες «βλάβες», τα αποτελέσματα δεν ήταν πάντα μεταβιβάσιμα στην κλινική πρακτική ρουτίνας. Ένας άλλος παράγοντας είναι πως ερευνήθηκαν τρεις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες αλληλουχίες μαγνητικής τομογραφίας, χωρίς να συμπεριληφθούν οι ποσοτικές τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας, όπως η χαρτογράφηση ή η απεικόνιση με στάθμιση διάχυσης. Τέλος δεν ερευνήθηκε η επίδραση της προεπεξεργασίας για τυποποίηση. (Baeßler B.,Weiss K.,Santos D.(2019))

Η έρευνα των (Bologna M.,Tenconi C.,Corino V. et al.(2023)) αξιολόγησε τη δοκιμή-επανάληψη και τη σταθερότητα σε παραλλαγές στις παραμέτρους λήψης εικόνας, χρησιμοποιώντας διαφορετικές αλληλουχίες μαγνητικής τομογραφίας T1-w, T2-w και ADC. Οι κύριοι περιορισμοί που εμφάνισε η μελέτη, είναι πρώτον η χρήση ενός απλού σαρωτή σε ένα ίδρυμα για όλες τις λήψεις, ενώ τονίστηκε πως τα αποτελέσματα θα έπρεπε να επιβεβαιωθούν από παρόμοιες μελέτες σε διαφορετικούς σαρωτές, με διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου. Κατά δεύτερον, το οργανικό ομοίωμα είχε το πλεονέκτημα να παρουσιάζει μια εσωτερική δομή και ετερογένεια πιο κοντά στο ανθρώπινο σώμα σε σύγκριση με

αυτό που λαμβανόταν με συνθετικά ομοιώματα. Παρόλα αυτά τα οργανικά ομοιώματα κατασκευάζονται από φθαρτό υλικό που δεν μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από μερικές ημέρες, κάτι που δείχνει πως η λήψη πρέπει να γίνει την ίδια ημέρα. Κατά Τρίτον, δεν ελήφθησαν υπόψη όλα τα γνωστά ραδιομικά χαρακτηριστικά, αλλά μόνο εκείνα που είναι διαθέσιμα στο Pyradiomics. Και ο τελευταίος περιορισμός αναφερόταν σε όλες τις δοκιμές, που το ομοίωμα επανατοποθετήθηκε μεταξύ της μίας λήψης και της επόμενης. Στην συγκεκριμένη περίπτωση παραλήφθηκε η αξιολόγηση τόσο της τοποθέτησης όσο και της ακούσιας κίνησης ως προς την επαναληψιμότητα στα αξιολογούμενα ραδιομικά χαρακτηριστικά. (Bologna M., Tenconi C., Corino V. et al. (2023))

Η μελέτη των (Shur J., Blackledge M., D'arcy J. et al. (2021)) αξιολόγησε την επαναληψιμότητα των χαρακτηριστικών της υφής στη μαγνητική τομογραφία, εκτελώντας μια μελέτη δοκιμής-επανεξέτασης, χρησιμοποιώντας ομοιώματα νερού και ιστών αλλά και την ανθεκτικότητα των χαρακτηριστικών με μεταβλητά το μέγεθος του NEX και της μήτρας. Οι περιορισμοί που ανέκυψαν ήταν πως ορισμένες αναλύσεις δεν πραγματοποιήθηκαν. Παραδείγματα αποτέλεσαν η αξιολόγηση της επαναληψιμότητας των χαρακτηριστικών υφής και η απεικόνιση μόνο δύο ομοιωμάτων, η οποία έδειξε πως η μεταβλητότητα των υποκείμενων υφών κατέληξε να είναι μικρή. Επιπλέον, τα ασαφή αποτελέσματα μεταξύ των δεδομένων που αποκτήθηκαν και της προσομοίωσης, δεν συνέβαλαν ώστε να κατανοηθεί η σχέση μεταξύ της κατηγορίας χαρακτηριστικών, της σχετικής επιρροής του θορύβου αλλά και της ανάλυσης όπου κάποια χαρακτηριστικά εμφανίζονται ισχυρά ενώ άλλα όχι. (Shur J., Blackledge M., D'arcy J. et al. (2021))

Οι προηγούμενες έρευνες αφορούσαν έρευνες με φυσικά ομοιώματα. Παρακάτω οι έρευνες που ακολουθούν αφορούν έρευνες με ψηφιακά ομοιώματα.

Η έρευνα των (Bettinelli A., Marturano F., Sarnelli A. et al. (2022)) έκανε τον υπολογισμό των ραδιομικών χαρακτηριστικών σε δύο ετερογενή ψηφιακά ομοιώματα με μια συστηματική εξαγωγή χαρακτηριστικών, που έγινε χρησιμοποιώντας ραδιομικά εργαλεία αναφοράς. Σχεδιάστηκαν δύο συστηματικές ροές εργασίας εξαγωγής χαρακτηριστικών με και χωρίς παρεμβολή, οι οποίες επέτρεψαν τη διερεύνηση του αντίκτυπου της προεπεξεργασίας στην αναπαραγωγιμότητα των χαρακτηριστικών στα 5 προγράμματα λογισμικού. Επιπλέον, τονίζεται πως τα 90 ROI δεν ακολούθησαν ακριβώς την ανατομία και έτσι τοποθετήθηκαν στον χώρο της εικόνας για να δειγματοσιτούν διαφορετικές

υφές. Αυτό υποδήλωσε ότι από το εύρος των χαρακτηριστικών που εξάγονται από τα ROI στα ομοιώματα, προκύπτει εύρος πιθανών τιμών χαρακτηριστικών από κλινικά σύνολα δεδομένων. Έτσι τα αναλυτικά αποτελέσματα που ελήφθησαν στα ομοιώματα μπορούν να μεταφραστούν σε κλινικό περιβάλλον. (Bettinelli A., Marturano F., Sarnelli A. et al. (2022))

Η μελέτη των (Chang Y., Lafata K., Wang C. et al. (2020)) ανέπτυξε και εφάρμοσε ψηφιακά ομοιώματα για τη διερεύνηση πιθανών ασυνεπειών μεταξύ 3 διαφορετικών εργαλειοθηκών εξαγωγής ραδιομικών χαρακτηριστικών. Αποδείχθηκε πως υπάρχουν πολλές πηγές διαφοροποίησης στην εξαγωγή χαρακτηριστικών. Επίσης τονίστηκε πως αν και υπήρξαν αποκλίσεις, ήταν σημαντικό να σημειωθεί ότι οι διαφορετικές εκτελέσεις δεν ήταν απαραίτητα εσφαλμένες, εφόσον το λογισμικό ήταν συνεπές κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Τέλος, φάνηκαν ασυνεπείς τιμές χαρακτηριστικών και αποκλίσεις στον μαθηματικό ορισμό, την υλοποίηση προεπεξεργασίας και τις μεθόδους υπολογισμού μεταξύ των τριών εργαλειοθηκών. (Chang Y., Lafata K., Wang C. et al. (2020))

Η έρευνα των (Bologna M., Corino V., Mainardi L. (2019)) διερεύνησε τη σταθερότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών μαγνητικής τομογραφίας στις παραμέτρους λήψης εικόνας για εικόνες με T1-w και εικόνες T2-w. Επιπλέον επιβεβαίωσε ότι ένα μη αμελητέο ποσοστό ραδιομικών χαρακτηριστικών μπορεί να ποικίλλει σημαντικά όταν αλλάζουν οι παράμετροι λήψης εικόνας. Η τυποποίηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε έχοντας προεπεξεργαστεί την εικόνα πριν από την εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών και ταυτόχρονα καθορίζοντας ένα σύνολο σταθερών χαρακτηριστικών. Επίσης, η χρήση ενός εικονικού ομοιώματος βοήθησε στην παροχή ενός εύκολου και αναπαραγωγίμου τρόπου για την εκτέλεση μεγάλου αριθμού προσομοιώσεων μαγνητικής τομογραφίας. Οι περιορισμοί που συνάντησε η μελέτη ήταν πως η προσομοίωση μαγνητικής τομογραφίας πραγματοποιήθηκε μόνο σε ένα ομοίωμα, σε μία περιοχή (τον εγκέφαλο) και χωρίς να ληφθεί υπόψη ο παθολογικός ιστός. Ένας άλλος περιορισμός αφορούσε τον τύπο του σαρωτή που χρησιμοποιήθηκε. (Bologna M., Corino V., Mainardi L. (2019))

Η μελέτη των (Bologna M.,A Corino V.,Mainardi L.(2019)) διερεύνησε την αξιοπιστία στη μέτρηση των ραδιομικών χαρακτηριστικών σε προσομοιωμένα με μαγνητική τομογραφία ομοιώματα με διαφορετικά TR και TE. Επίσης, διερεύνησε την επίδραση της τυποποίησης της έντασης στην αξιοπιστία των ραδιομικών χαρακτηριστικών και βρέθηκε ότι η τυποποίηση έντασης είχε θετική επίδραση στην αξιοπιστία των χαρακτηριστικών FOS (first order statistics), αλλά και αρνητικό αντίκτυπο στα χαρακτηριστικά GLCM. Διαπιστώθηκε πως, η πλειονότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών που αναλύθηκαν είχαν καλή αξιοπιστία. Τέλος, τονίστηκε πως η χρήση εικονικών ομοιωμάτων θα παράσχει πιο ισχυρά και αναπαραγώγιμα ραδιομικά χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για μελλοντικές ραδιομικές μελέτες. (Bologna M.,A Corino V.,Mainardi L.(2019))

Τέλος, η έρευνα των (Ford J.,Dogan N.,Young L. et al.(2018)) εξέτασε την επίδραση της επιλογής παραμέτρων ακολουθίας παλμών στις παραμέτρους υφής του MRI στον εγκέφαλο. Οι περιορισμοί που εμφάνισε η έρευνα αφορούσαν στο ότι εξετάστηκαν μόνο κανονικές εικόνες εγκεφάλου και όχι με νόσο. Έπειτα τα VOIs (volume of interest) που επιλέχθηκαν δεν αντιστοιχούσαν σε κάποια συγκεκριμένη ανατομία. Οι VOI 1 και VOI 2 επιλέχθηκαν καθώς είναι οπτικά διακριτές περιοχές, η μία είναι ως επί το πλείστον ομοιογενής και η άλλη με μεγαλύτερη ετερογένεια. Επιπλέον η έρευνα επικεντρώθηκε μόνο στην επίδραση της ακολουθίας παλμών, TR και TE. (Ford J.,Dogan N.,Young L. et al.(2018))

4. Βιβλιογραφία:

1. Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *PhysMed*. 2017;38:122-139. doi:10.1016/j.ejmp.2017.05.071
2. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Radiomics&oldid=1026723252>
3. Scapicchio, C., Gabelloni, M., Barucci, A. et al. A deep look into radiomics. *Radiolmed* 126, 1296–1311 (2021). doi:10.1007/s11547-021-01389
4. Rogers W., Seetha S., Refaee T. et al. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *British Institute of Radiology*. 2020. doi:10.1259/bjr.20190948
5. Kumar V., Gu Y., Basu S. et al. Radiomics: the process and the challenges. *MagneticResonanceImaging*. 2012;1234-1248 30(9) doi:10.1016/j.mri.2012.06.010
6. Vishwa S. Parekh & Michael A. Jacobs (2019) Deep learning and radiomics in precision medicine, *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 4:2, 59-72, doi: 10.1080/23808993.2019.1585805
7. LambinP., Rios Velazquez E., Leijenaar R. et al . Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer*. 2012;441-446. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.036
8. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, Bellomi M. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *EurRadiolExp*. 2018;2(1):36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z.
9. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *DiagnIntervRadiol*. 2019;25(6):485-495. doi: 10.5152/dir.2019.19321.
10. van Timmeren, J., Cester, D., Tanadini-Lang, S. et al. Radiomics in medical imaging-“how-to” guide and critical reflection. *InsightsImaging* 11, 91 2020. doi:10.1186/s13244-020-00887-2
11. Forghani R, Savadjiev P, Chatterjee A, Muthukrishnan N, Reinhold C, Forghani B. Radiomics and Artificial Intelligence for Biomarker and Prediction Model Development in Oncology. *ComputStructBiotechnol J*. 2019; 17:995-1008. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.001.

12. Drobnjak I.,Neher P.,Poupon C. et al. Physical and digital phantoms for validating tractography and assessing artifacts. *NeuroImage*. 2021;245. doi:10.1016/j.neuroimage.2021.118704
13. Moretti B.,Fadili J.,Ruan S. et al. Phantom-based performance evaluation: Application to brain segmentation from magnetic resonance images. *MedicalImageAnalysis*. 2000; 4:303-316. doi:10.1016/S1361-8415(00)00021-9
14. Bettinelli, A., Marturano, F., Sarnelli, A. et al. The ImSURE phantoms: a digital dataset for radiomic software benchmarking and investigation. *SciData* 9, 695 2022. doi:10.1038/s41597-022-01715-6
15. Cattell, R., Chen, S. & Huang, C. Robustness of radiomic features in magnetic resonance imaging: review and a phantom study. *Vis. Comput. Ind. Biomed. Art* 2, 19 (2019). doi:10.1186/s42492-019-0025-6
16. Yushi Chang et al. Digital phantoms for characterizing inconsistencies among radiomics extraction toolboxes. *Biomed. Phys. Eng. Express*. 2020; 6:2. doi:10.1088/2057 1976/ab779c
17. Shur, J., Blackledge, M., D’Arcy, J. et al. MRI texture feature repeatability and image acquisition factor robustness, a phantom study and in silico study. *EurRadiolExp* 5, 2 (2021). doi:10.1186/s41747-020-00199-6
18. Bologna, M., Corino, V. and Mainardi, L. Technical Note: Virtual phantom analyses for preprocessing evaluation and detection of a robust feature set for MRI-radiomics of the brain. *Med. Phys.* 2019;46: 5116-5123. doi:10.1002/mp.13834
19. Dreher C.,Kuder T.,Konig F. et al. Radiomics in diffusion data: a test–retest, inter- and intra-reader DWI phantom study *Clinical Radiology*. 2020;75:798.e13-798.e22. doi:10.1016/j.crad.2020.06.024
20. John Ford, Nesrin Dogan, Lori Young, Fei Yang. Quantitative Radiomics: Impact of Pulse Sequence Parameter Selection on MRI-Based Textural Features of the Brain. *ContrastMedia&MolecularImaging*, vol. 2018, Article ID 1729071, 9 pages, 2018. doi:10.1155/2018/1729071
21. Baeßler, Bettina MD*,†; Weiss, Kilian PhD‡; Pinto dos Santos, Daniel MD*. Robustness and Reproducibility of Radiomics in Magnetic Resonance Imaging: A Phantom Study. *InvestigativeRadiology* 2019;54(4):221-228. doi: 10.1097/RLI.0000000000000530

22. https://en.wikipedia.org/wiki/Imaging_phantom
23. Alfano B.,Comerci M.,Larobina M. et al. An MRI digital brain phantom for validation of segmentation methods. *Medical ImageAnalysis*. 2011;15:329-339. doi:10.1016/j.media.2011.01.004
24. Doi K. Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2007;31:198-211. doi:10.1016/j.compmedimag.2007.02.002
25. Gillies R.,Kinahan P.,Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures,They Are Data. *Radiology*. 2016;278:563-577. doi:10.1148/radiol.2015151169
26. Avanzo M.,Wei L.,Stancanella J. et al. Machine and deep learning methods for radiomics. *Med Phys*. 2020;47:185-202. doi:10.1002/mp.13678
27. Bologna M.,A Corino V.,Mainardi L. Assessment of the effect of intensity standardization on the reliability of T1-weighted MRI radiomic features: experiment on a virtual phantom. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2019;413-416. doi:10.1109/EMBC.2019.8857825
28. Bologna M.,Tenconi C.,Corino V. et al. Repeatability and reproducibility of MRI-radiomic features:A phantom experiment on a 1.5T scanner. *Med Phys*. 2023;50:750-762. doi:10.1002/mp.16054
29. https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9D%CF%8C%CF%83%CE%BF%CF%82_%CE%91%CE%BB%CF%84%CF%83%CF%87%CE%AC%CE%B9%CE%BC%CE%B5%CF%81
30. https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9D%CF%8C%CF%83%CE%BF%CF%82_%CF%84%CE%BF%CF%85_%CE%A0%CE%AC%CF%81%CE%BA%CE%B9%CE%BD%CF%83%CE%BF%CE%BD
31. Larue R.,Defraene G.,De Ruyscher D. et al. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *British journal of Radiology*. 2017;90. doi:10.1259/bjr.20160665
32. Lima, Aklima & Ph. D., M. & Das, Sujoy & Kabir, Md & Islam, Dr. MD Rashedul & Watanobe, Yutaka. A Comprehensive Survey on the Detection, Classification, and Challenges of Neurological Disorders. 2022. *Biology*. 11. 469. 10.3390/biology11030469.