



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Radiomics στην Πυρηνική Καρδιολογία»

«Radiomics in Nuclear Cardiology»

υπό

MARIA MIXALIOY

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Παναγιώτης Γεωργούλιας, Καθηγητής ΤΙ ΠΘ

Ιωάννης Τσούγκος, Καθηγητής ΤΙ ΠΘ

Βαρβάρα Βαλοτάσιου, Επ. Καθηγήτρια ΤΙ ΠΘ

Λάρισα, 2024

1 Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Radiomics στην Πυρηνική Καρδιολογία» αποτελεί το τελευταίο βήμα για την ολοκλήρωση των σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: «Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω την εκτίμηση μου στον μέντορά μου κ. **Ιωάννη Τσούγκο**, Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής, για τις πολύτιμες συμβουλές του, την συνεχή καθοδήγησή του και το σύνολο των γνώσεων που μου μετέδωσε τα τελευταία πέντε περίπου έτη συνεργασίας μας. Η βοήθεια του ήταν πολύτιμη για την ολοκλήρωση των σπουδών μου, ενώ η υποστήριξη και ενθάρρυνση του με βοήθησαν να πιστέψω στις δυνατότητές του και διαμόρφωσαν την εργασιακή μου νοοτροπία.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής κ. **Παναγιώτη Γεωργούλια**, Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής και την κα. **Βαρβάρα Βαλοτάσιου**, Επίκουρη Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής, τόσο για την άψογη συνεργασία μας και το θερμό κλίμα της φιλοξενίας τους στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Π.Γ.Ν.Α. όσο και για τις συμβουλές και την καθοδήγησή τους.

Τέλος, τίποτα δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την στήριξη των γονιών μου, της μητέρας μου που είναι πάντα δίπλα μου και του πατέρα μου, που παρόλο που έφυγε από κοντά μας πριν την ολοκλήρωση των σπουδών μου είμαι σίγουρη πως θα ένιωθε περήφανος και θα υποστήριζε κάθε μου προσπάθεια όπως πάντα έκανε.

2 Περίληψη

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, οι κλινικοί ιατροί μπορούν να συνδυάζουν τα διαθέσιμα δεδομένα (απεικονιστικά, ιστολογικά, κλινικά) για να εξακριβώσουν τη διαγνωστική και προγνωστική πιθανότητα μιας νόσου ή κλινικής έκβασης. Ωστόσο, η ανθρώπινη ικανότητα να ερμηνεύει, να ποσοτικοποιεί και να ενσωματώνει αυτά τα σύνολα δεδομένων είναι περιορισμένη. Ταυτόχρονα, η ταχεία ανάπτυξη της τεχνητής νοημοσύνης κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος στην ιατρική, ενώ ο μεγάλος αντίκτυπος και η αναπόφευκτη αναγκαιότητά της αντικατοπτρίζονται και στην καρδιαγγειακή απεικόνιση. Τα radiomics αποτελούν μια ποσοτική προσέγγιση των ιατρικών εικόνων. Χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης εικόνας από τον τομέα της τεχνητής νοημοσύνης, εξάγονται ποσοτικά χαρακτηριστικά (radiomic features) της χωρικής κατανομής των εντάσεων των σημάτων και των συσχετίσεων των εικονοστοιχείων. Τα radiomic features αποτυπώνουν τα χαρακτηριστικά των ιστών και των βλαβών, όπως η ετερογένεια και το σχήμα, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίλυση κλινικών προβλημάτων. Πολλοί αλγόριθμοι έχουν ήδη αποδειχθεί χρήσιμοι σε όλα τα στάδια της αλυσίδας της καρδιαγγειακής απεικόνισης. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να συνοψίσει τη σχετική βιβλιογραφία για την εφαρμογή των μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης στην καρδιαγγειακή απεικόνιση με τη χρήση τεχνικών πυρηνικής ιατρικής.

Abstract

In daily clinical practice, clinicians may combine available data (imaging, histological, clinical) to ascertain the diagnostic and prognostic probability of a disease or clinical outcome. However, the human ability to interpret, quantify and integrate these data sets is limited. At the same time, the rapid development of artificial intelligence in medicine, and its high impact and necessity is also reflected in cardiovascular imaging. Radiomics is a quantitative approach of medical images. Using artificial intelligence image analysis methods, quantitative metrics – the radiomic features - of the spatial distribution of signal intensities and pixel correlations are extracted. Radiomic features capture tissue and lesion characteristics such as heterogeneity and shape and may be used for clinical problem solving. Many algorithms have already proven useful at all stages of the cardiovascular imaging. The aim of this thesis is to summarize the relevant literature on the application of artificial intelligence methods in cardiovascular imaging using nuclear medicine techniques.

Πίνακας περιεχομένων

1	ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	II
2	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	III
3	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
4	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ.....	4
4.1	ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ SPECT & PET ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ.....	4
4.2	ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΑΙΜΑΤΩΣΕΩΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ	6
4.3	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ PET	8
5	ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ – ΒΑΣΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ	11
6	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ - RADIOMICS.....	17
6.1	RADIOMIC FEATURES.....	19
6.2	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ	26
6.3	ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗ, ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ	28
6.4	ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	29
6.5	ΓΕΝΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ RADIOMICS ΣΤΗΝ ΠΥΡΗΝΙΚΗ.....	31
7	ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ.	35
7.1	ΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΕΙΚΟΝΑΣ.....	35
7.2	ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ	36
7.3	ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ	37
7.4	ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ, ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	37
7.5	ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ ΣΤΟ SPECT/CT ΚΑΙ PET/CT ΚΑΡΔΙΑΣ	38
7.6	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	43
8	ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	46
9	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	48

3 Εισαγωγή

Η πυρηνική ιατρική διαδραματίζει πολύτιμο ρόλο στην αξιολόγηση των καρδιαγγειακών παθήσεων, επιτρέποντας τη μη επεμβατική αξιολόγηση της καρδιακής φυσιολογίας και λειτουργίας, παρέχοντας έτσι συμπληρωματικές πληροφορίες σε σχέση με αυτές που λαμβάνονται μόνο με τη χρήση τεχνικών ανατομικής απεικόνισης. Στην πυρηνική ιατρική χρησιμοποιούνται ανιχνευτές για την απεικόνιση φωτονίων που εκπέμπονται από ενέσιμους ραδιοιχνηθέντες που στοχεύουν σε συγκεκριμένους *in vivo* υποδοχείς ή μοριακές οδούς. Οι κάμερες SPECT ανιχνεύουν εκπομπούς γ , ενώ οι ανιχνευτές PET ανιχνεύουν φωτόνια υψηλής ενέργειας που παράγονται από την εξαύλωση των ποζιτρονίων. Οι τεχνικές αυτές συνδυάζονται με αξονική τομογραφία (CT) ή με μαγνητική τομογραφία (MRI) για διόρθωση της εξασθένησης και ανατομικό εναρμονισμό. Οι συνήθεις καρδιαγγειακές εφαρμογές των τεχνικών πυρηνικής ιατρικής περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, της φλεγμονής, των διηθητικών διαταραχών, των μαζών και των λοιμώξεων και την ποσοτικοποίηση του κλάσματος εξώθησης.

Ο συχνά αντιφατικός χαρακτήρας των επιμέρους διαγνωστικών αποτελεσμάτων, συνέπεια των σύνθετων βιολογικών συσχετισμών που αντανακλούν, απαιτεί υπέρβαση των κλασσικών μεθόδων ποιοτικής αξιολόγησης. Έτσι, η εξέλιξη αυτή δημιουργεί αυξημένα προβλήματα διαχείρισης και επεξεργασίας της παρεχόμενης πληροφορίας που σε πολλές των περιπτώσεων παραμένει αναξιοποίητη στη διάρκεια της κλινικής ρουτίνας, παρά την αυξητική διαγνωστική της αξία, κυρίως λόγω του απαιτητικού και ιδιαίτερα μεγάλου χρόνου επεξεργασίας. Επομένως, δημιουργείται η ανάγκη αξιοποίησης εξελιγμένων υπολογιστικών μεθόδων στην κλινική ρουτίνα για την ανάπτυξη και τυποποίηση των διαδικασιών εξειδικευμένης διαχείρισης και ποσοτικής αξιολόγησης με στόχο τη μεγιστοποίηση του διαγνωστικού οφέλους (πρόωρη ανίχνευση, πρόγνωση, διαφορική διάγνωση) και την ενσωμάτωση στο γενικότερο πλαίσιο της εξατομικευμένης ιατρικής πράξης.

Τα radiomics είναι ένας ταχέως εξελισσόμενος ερευνητικός τομέας που ασχολείται με την εξαγωγή ποσοτικών μετρήσεων - τα λεγόμενα ποσοτικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά (radiomic features) – από τις ιατρικές εικόνες. Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά αποτυπώνουν τα χαρακτηριστικά των ιστών και των βλαβών, όπως η ετερογένεια και το σχήμα, και μπορούν, μόνα τους ή σε συνδυασμό με δημογραφικά,

ιστολογικά, γονιδιωματικά ή πρωτεομικά δεδομένα, να χρησιμοποιηθούν για την επίλυση κλινικών προβλημάτων. [1], [2]

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αρχικά αναφέρονται οι γενικότερες έννοιες πίσω από τη σύγχρονη τεχνητή νοημοσύνη, ενώ εκτενέστερα περιγράφονται τα ποσοτικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά καθώς και η ροή εργασιών που ακολουθείται για την εξαγωγή αυτών. Τέλος, γίνεται μια ανασκόπηση στη σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με τις κλινικές εφαρμογές των αλγορίθμων τεχνητής νοημοσύνης στον τομέα της πυρηνικής καρδιαγγειακής απεικόνισης.

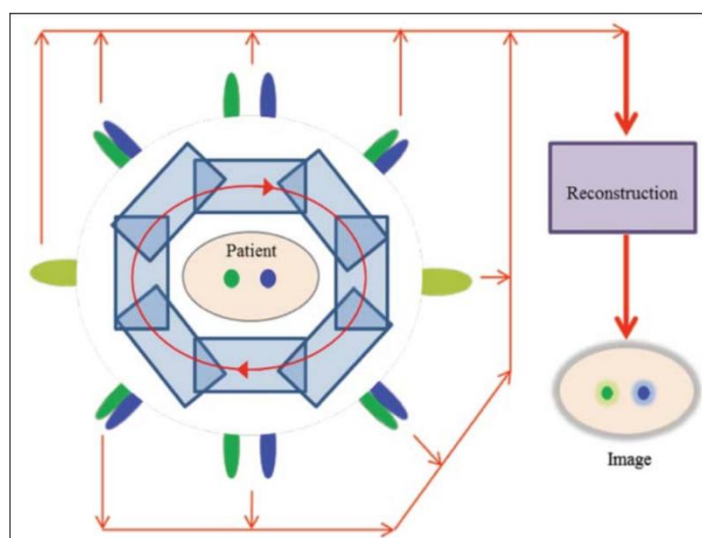
4 Εισαγωγή στην Πυρηνική Καρδιολογία

Η πυρηνική καρδιολογία είναι ο κλάδος της πυρηνικής ιατρικής που μελετά μη επεμβατικές τεχνικές για την εκτίμηση της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο, την αξιολόγηση της λειτουργίας άντλησης της καρδιάς, καθώς και για την απεικόνιση του μεγέθους και της θέσης μιας καρδιακής προσβολής. Η υπολογιστική τομογραφία μονοφωτονιακής εκπομπής (**S**ingle **P**hoton **E**mission **C**omputed **T**omography) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (**P**ositron **E**mission **T**omography) αποτελούν τις πιο διαδεδομένες τεχνικές απεικόνισης του μυοκαρδίου.

4.1 Αρχές Λειτουργίας SPECT & PET απεικόνισης

Για την πραγματοποίηση εξετάσεων πυρηνικής ιατρικής, ο εξεταζόμενος ενίεται με μια φαρμακευτική ουσία επισημασμένη με έναν ραδιενεργό ιχνηθέτη, το επονομαζόμενο ραδιοφάρμακο. Ανάλογα με τις ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας το ισότοπο μπορεί και συγκεντρώνεται σε σημεία ενδιαφέροντος μέσω της αιματικής ροής.

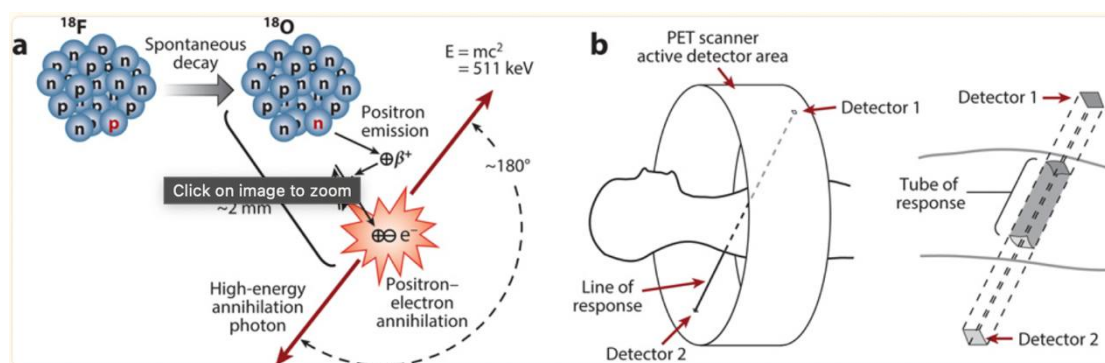
Τα ισότοπα που χρησιμοποιούνται για τη SPECT απεικόνιση διασπώνται εκπέμποντας ακτίνες γ, οι οποίες εξέρχονται από το σώμα του εξεταζόμενου και καταγράφονται από τη γ-κάμερα. Η κεφαλές της γ-κάμερα αποτελούνται από έναν μολύβδινο κατευθυντήρα, μέσα από τις οπές του οποίου περνούν τα φωτόνια και στη συνέχεια απορροφώνται από τον κρύσταλλο ιωδιούχου νατρίου και μετατρέπονται σε ορατό



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση της αρχής λειτουργίας του συστήματος SPECT.

Ανατύπωση από: Currie, G.M., Iqbal, B., Wheat, J., Davidson, R., & Kiat, H. (2011). *Single photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography (CT): An introduction.*

φως. Πίσω από τον κρύσταλλο υπάρχουν οι φωτοπολλαπλασιαστές που ανιχνεύουν τους παραγόμενους σπινθηρισμούς (κρούσεις) από φωτόνια απορροφώμενα από τον κρύσταλλο και σχηματίζουν εικόνα, η οποία αναπαριστά την κατανομή του ραδιοϊχνηθέτη στην περιοχή ενδιαφέροντος. Οι σύγχρονες ανιχνευτικές διατάξεις SPECT αποτελούνται από περισσότερες από μια κεφαλές οι οποίες μπορούν και περιστρέφονται γύρω από τον εξεταζόμενο λαμβάνοντας προβολές από διαφορετικές θέσεις, ενώ στη συνέχεια η εικόνα ανακατασκευάζεται σε τομογραφίες με τη χρήση αλγορίθμων. [3] Το Τεχνήτιο (^{99m}Tc) και το Θάλλιο (^{201}Tl) είναι τα ισότοπα που χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου. [3]



Εικόνα 2: Αρχή λειτουργίας τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων.

Ανατύπωση από: Vaquero JJ, Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annu Rev Biomed Eng.* 2015;17:385-414.

Η PET βασίζεται στην ταυτόχρονη ανίχνευση δύο φωτονίων, που εκπέμπονται από τη διάσπαση ραδιονουκλιδίων. Αναλυτικότερα, κατά την εξασθένηση ενός ραδιοϊσοτόπου με β-διάσπαση εκπέμπονται ποζιτρόνια τα οποία συγκρούονται με τα ηλεκτρόνια του σώματος του εξεταζομένου. Κατά συνέπεια, ένα ποζιτρόνιο εξαυλώνεται, με αποτέλεσμα την εκπομπή δύο φωτονίων 511 keV προς αντίθετες κατευθύνσεις (γωνία 180°). Δεδομένου ότι η μέση απόσταση που διανύουν τα ποζιτρόνια είναι μικρή, της τάξης των mm, η διάσπαση μπορεί να θεωρηθεί ότι έγινε κατά μήκος της ευθείας γραμμής που περιγράφεται από τα δύο φωτόνια εξαύλωσης. Ένα σύστημα PET περιέχει διάφορους δακτυλίους ανιχνευτών, οι οποίοι μετατρέπουν την ενέργεια των φωτονίων εξαύλωσης αναλογικά σε ηλεκτρικό σήμα.

Δύο φωτόνια θεωρείται ότι έχουν εκπεμφθεί ταυτόχρονα όταν ανιχνεύονται εντός του στενού χρονικού παραθύρου σύμπτωσης (περίπου 6-12 ns). Με την ανίχνευση αυτών των ζευγών φωτονίων, μπορεί να ανακατασκευαστεί η κατανομή των νουκλιδίων που εκπέμπουν ποζιτρόνια στο τμήμα του ασθενούς που βρίσκεται εντός του οπτικού πεδίου του ανιχνευτή. [4] Η φθωριομένη δεοξυγλυκόζη (^{18}F -FDG), το γάλλιο (^{68}Ga), το ρουβίδιο-82 (^{82}Rb), η επισημασμένη με Άζωτο-13 αμμωνία (^{13}N - NH_3) και το επισημασμένο με Οξυγόνο-15 νερό (^{15}O - H_2O) αποτελούν τους πιο συνηθισμένους ιχνηθέτες εκτίμησης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με PET.

Στα υβριδικά συστήματα SPECT/CT, PET/CT και PET/MRI η λειτουργική απεικόνιση συνδυάζεται με την ανατομική απεικόνιση προσφέροντας πολλά πλεονεκτήματα. Η καταγραφή εικόνων από διάφορες μεθόδους πλεονεκτεί ως προς τον εντοπισμό, τη συσχέτιση και την ποσοτικοποίηση των περιφερειακών αλλαγών στην ανατομία και τη λειτουργία.

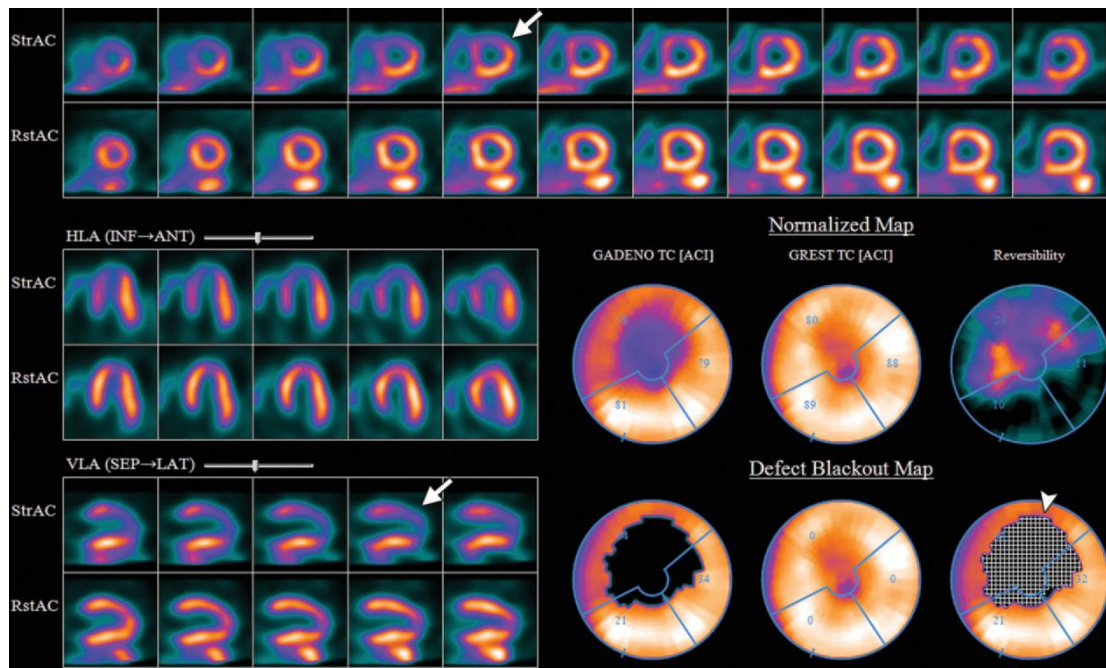


Εικόνα 3: Υβριδικά συστήματα SPECT/CT με δύο ανιχνευτικές κεφαλές (αριστερά) και PET/CT (δεξιά).

4.2 Σπινθηρογράφημα αιματώσεως μυοκαρδίου

Η σπινθηρογραφική απεικόνιση του μυοκαρδίου χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της στεφανιαίας νόσου. Βοηθά στην αξιολόγηση της ροής του αίματος του μυοκαρδίου ως απόκριση είτε στην άσκηση είτε στο φαρμακολογικό στρες. Η καρδιακή αιματική ροή μπορεί να παρεμποδίζεται στην περίπτωση που υπάρχει στένωση των στεφανιαίων αρτηριών. Η αιμάτωση της καρδιάς απεικονίζεται σε δύο φάσης: σε ανάπαυση και κόπωση. Κατά την πρώτη φάση ο εξεταζόμενος υποβάλλεται σε δοκιμασία κόπωσης είτε φυσική (σε κυλιόμενο τάπητα), είτε φαρμακευτική (χορήγηση φαρμάκου που «κουράζει» την καρδιά). Το ραδιοφάρμακο

χορηγείται ενδοφλεβίως κατά το μέγιστο της κόπωσης και στη συνέχεια ο εξεταζόμενος εισέρχεται στη SPECT για απεικόνιση του καρδιακού μυός. Μετά το τέλος της απεικόνισης ο εξεταζόμενος αναμένει για περίπου 2-3 ώρες για τη δεύτερη φάση της εξέτασης, την απεικόνιση σε ηρεμία. Οι δύο σειρές εικόνων ανάπαυσης και κόπωσης συγκρίνονται για την ανίχνευση ισχαιμίας (αναστρέψιμο έλλειμμα αιμάτωσης) και εμφράγματος (σταθερό έλλειμμα αιμάτωσης).

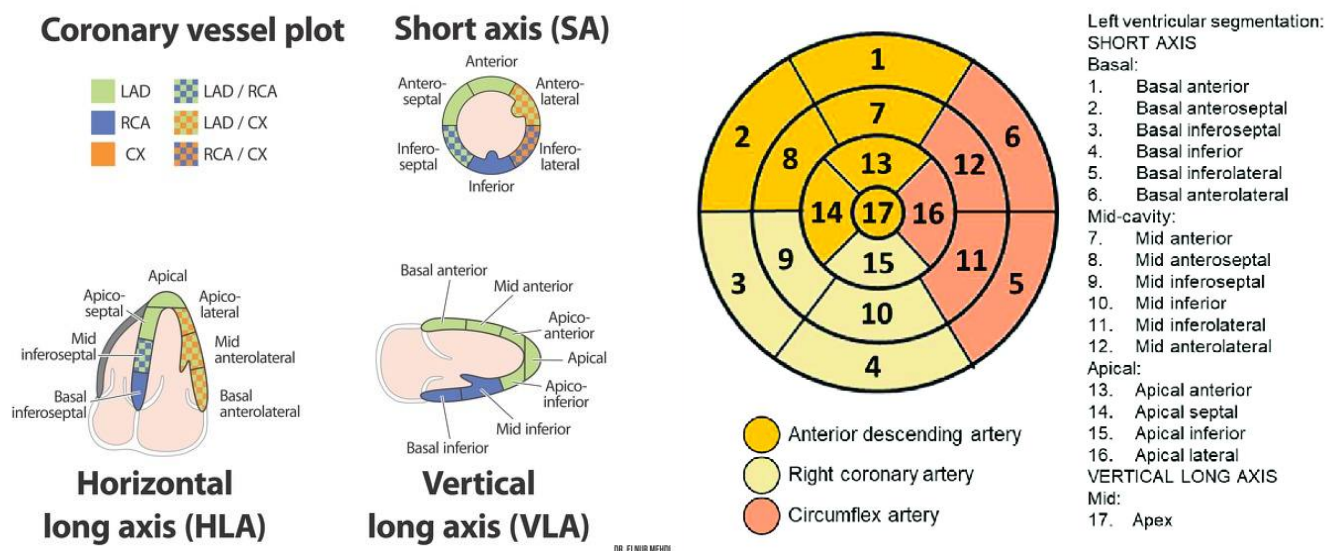


Εικόνα 4: SPECT/CT απεικόνιση μυοκαρδιακής αιμάτωσης σε κόπωση (StrAC) και ηρεμία (RstAC) που δείχνει ένα αναστρέψιμο έλλειμμα αιμάτωσης.

Ανατύπωση από: Dvorak, R.A., Brown, R.K., & Corbett, J.R. (2011). Interpretation of SPECT/CT myocardial perfusion images: common artifacts and quality control techniques. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 31 7, 2041-57 .

Το μυοκάρδιο διαιρείται σε 17 τμήματα με βάση τομές σε τρεις άξονες: στον βραχύ (Short Axis), στον κάθετο μακρό άξονα (Vertical Long Axis) και τον οριζόντιο μακρό άξονα (Horizontal Long Axis). Στη βραχεία όψη, υπάρχουν το διαφραγματικό, το πρόσθιο, το πλάγιο και το κατώτερο τοίχωμα. Στον οριζόντιο μακρό άξονα, υπάρχουν το διαφραγματικό τοίχωμα και το πλευρικό τοίχωμα και στον κάθετο μακρό, το πρόσθιο και το κατώτερο τοίχωμα. Η αιμάτωση διαβαθμίζεται από 0-κανονική πρόσληψη, 1-ελαφρώς μειωμένη πρόσληψη, 2-μέτρια μειωμένη πρόσληψη, 3-σοβαρά μειωμένη πρόσληψη και 4-μηδενική πρόσληψη. Η ποσοτική αναπαράσταση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου γίνεται με ένα δισδιάστατο διάγραμμα με κέντρο την

κορυφή του μυοκαρδίου και περιφέρεια τη βάση του. Αυτό το διάγραμμα ποσοτικής ανάλυσης του μυοκαρδίου ονομάζεται πολικός χάρτης (polar map).



Εικόνα 5: Εικονική αναπαράσταση των τομών του μυοκαρδίου και του πολικού χάρτη.

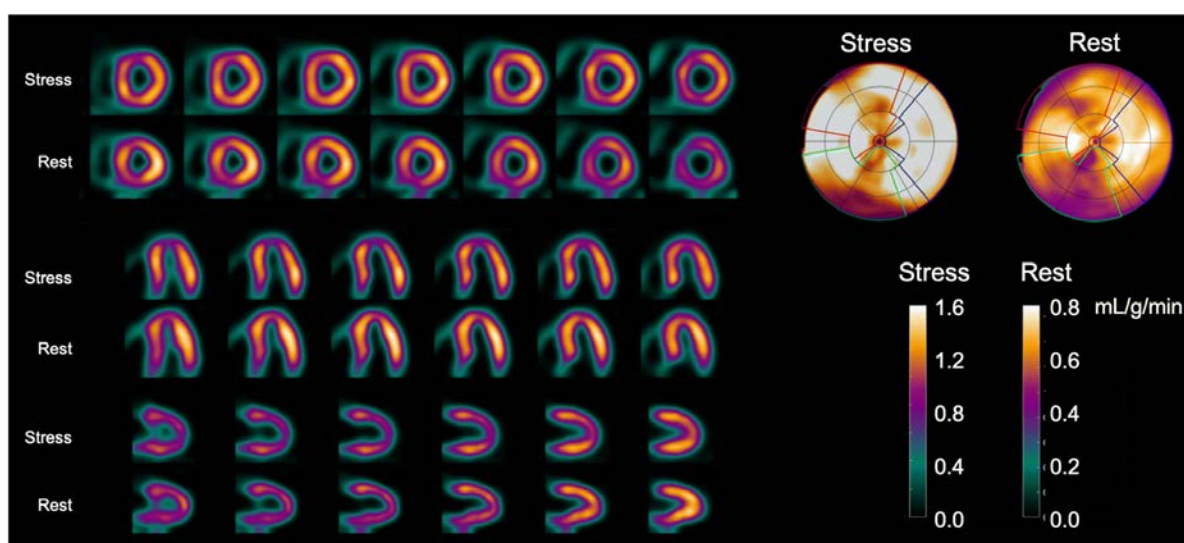
Εάν δεν υπάρχει έλλειμμα τόσο στις εικόνες κόπωσης όσο και στις εικόνες ηρεμίας, πρόκειται για φυσιολογικό μυοκάρδιο. Εάν υπάρχει έλλειμμα στις εικόνες κοπώσεως αλλά οι εικόνες ηρεμίας είναι φυσιολογικές, πρόκειται για ισχαιμικό μυοκάρδιο. Εάν υπάρχει έλλειμμα τόσο στην ηρεμία όσο και στην κόπωση, πρόκειται είτε για ουλή είτε για μυοκάρδιο σε «χειμερία νάρκη». Το έλλειμμα που προκαλείται από τη δοκιμασία κοπώσεως υποδεικνύει σοβαρή και εκτεταμένη στεφανιαία νόσο, είτε με συμμετοχή πολλών αγγείων είτε με συμμετοχή της αριστερής κύριας αρτηρίας.[5], [6]

4.3 Καρδιαγγειακή αξιολόγηση με PET

Η απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) διαρκεί συνήθως λιγότερο χρόνο από την SPECT, λόγω του μικρότερου χρόνου ημιζωής των ισοτόπων που χρησιμοποιούνται στην PET. Μια πλήρης μελέτη μυοκαρδιακής αιμάτωσης σε κατάσταση κόπωσης-ανάπαυσης με ρουβίδιο-82 (^{82}Rb) είναι δυνατόν να ολοκληρωθεί εντός 30 λεπτών.

Σε ένα τυπικό πρωτόκολλο με ρουβίδιο-82 (^{82}Rb), αρχικά λαμβάνεται μια αξονική τομογραφία και ύστερα το ραδιοφάρμακο εγχέεται στον εξεταζόμενο σε κατάσταση ηρεμίας. Μετά την έγχυση, αρχίζει η απεικόνιση της καρδιάς σε ηρεμία με διάρκεια περίπου έξι λεπτών, ακολουθούμενη από δεύτερη αξονική τομογραφία και στη συνέχεια φαρμακολογική κόπωση. Το φαρμακολογικό στρες επιτυγχάνεται συνήθως με τη χρήση διπυριδαμόλης, αδενοσίνης ή έγχυσης ρεγαδενοσίνης. Δύο λεπτά μετά την έγχυση του φαρμακολογικού στρεσογόνου παράγοντα, χορηγείται ^{82}Rb μέσω ξεχωριστής ενδοφλέβιας γραμμής. Με την έναρξη της έγχυσης του ^{82}Rb ξεκινά ένα πρωτόκολλο λήψης απεικόνισης της καρδιάς σε κόπωση διάρκειας 6 λεπτών. Τόσο η αξονική τομογραφία ηρεμίας όσο και η αξονική τομογραφία κόπωσης λαμβάνονται με συγκράτηση της αναπνοής (στο τέλος της εκπνοής) και οι ασθενείς συμβουλεύονται να αναπνέουν κανονικά κατά τη διάρκεια της λήψης της εικόνας PET[7]

Το επισημασμένο με οξυγόνο-νερό έχει πολύ σύντομο χρόνο ημιζωής (2.03 λεπτά) παρόμοιο με αυτόν του ρουβιδίου (1.26 λεπτά). Ακολουθείται παρόμοιο πρωτόκολλο με χορήγηση δόσης 10-30 mCi τόσο για την εικόνα κόπωσης όσο και για την εικόνα ηρεμίας ενώ η κάθε απεικόνιση διαρκεί για περίπου 5-6 λεπτά. [8] Η απεικόνιση PET με το πρωτόκολλο $^{13}\text{N-NH}_3$ απαιτεί ελαφρώς περισσότερο χρόνο λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής (9.97 λεπτά). Η λογική είναι ακριβώς η ίδια όπως και με τα άλλα ραδιοφάρμακα με τη διαφορά ότι τα πρωτόκολλα λήψης εικόνας σε κόπωση και ηρεμία διαρκούν 10 λεπτά. [9]



Εικόνα 6: ^{15}O νερό PET απεικόνιση αιματικής ροής σε κόπωση και ηρεμία όπου φαίνεται αναστρέψιμο έλλειμμα αιμάτωσης.

Ανατύπωση από: Sciacgrà, R., Lubberink, M., Hyafil, F. et al. EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 48, 1040–1069 (2021)

Η εκτίμησης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με PET επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό της ροής αίματος του μυοκαρδίου, ο οποίος είναι χρήσιμος στην αξιολόγηση της πολυαγγειακής νόσου (ισορροπημένη ισχαιμία) και της μικροαγγειακής νόσου. Η εκτίμησης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με PET μπορεί επίσης να συνδυαστεί με ^{18}F -FDG PET για την αξιολόγηση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου. Μια αναντιστοιχία αιμάτωσης-μεταβολισμού μειωμένης αιμάτωσης και διατηρημένου μεταβολισμού ^{18}F -FDG υποδεικνύει “χειμερία νάρκη” μυοκαρδίου, το οποίο μπορεί στη συνέχεια να διασωθεί με διαδικασίες στεφανιαίας επαναγγείωσης.

[10]

5 Τεχνητή Νοημοσύνη – Βασικοί Ορισμοί

Ο όρος τεχνητή νοημοσύνη (Artificial Intelligence - AI) αναφέρεται στον κλάδο της επιστήμης των υπολογιστών ο οποίος περιλαμβάνει τη χρήση και εφαρμογή υπολογιστικών αλγορίθμων για ανάλυση πολύπλοκων δεδομένων. [11] Παρόλο που ο όρος αυτός μοιάζει να αποτελεί μια σύγχρονη έννοια, στην πραγματικότητα τα θεμέλια για την επίτευξή της ξεκίνησαν αρκετά χρόνια πριν. Ο πρώτος ηλεκτρονικός υπολογιστής “ENIAC” κατασκευάστηκε το 1946, ενώ μόλις τέσσερα χρόνια αργότερα το 1950 ο Alan Turing περιέγραψε την ιδέα της χρήσης των ηλεκτρονικών υπολογιστών για την προσομοίωση της κριτικής σκέψης και εισήγαγε την έννοια του Turing Test, ενός τρόπου μέτρησης της νοημοσύνης των μηχανών. [12] Λίγα χρόνια αργότερα, το 1956 είναι η πρώτη φορά που αναφέρεται και γίνεται ευρέως αποδεκτός ο όρος “Artificial Intelligence” από τον John McCarthy, ενώ στις αρχές του 1970 ξεκίνησε η άσκηση κριτικής ενάντια στην τεχνητή νοημοσύνη και η περίοδος αυτή είναι γνωστή ως “AI Winter”. Στη συνέχεια και μέχρι τα τέλη του 1990, με την αύξηση της υπολογιστικής ισχύος, τη συμβολή της εξέλιξης της τεχνολογίας και την πρόσβαση πλέον στα μεγάλα δεδομένα (Big Data) το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και ιδιαιτέρως της ιατρικής κοινότητας ως προς την τεχνητή νοημοσύνη αποκαταστάθηκε.

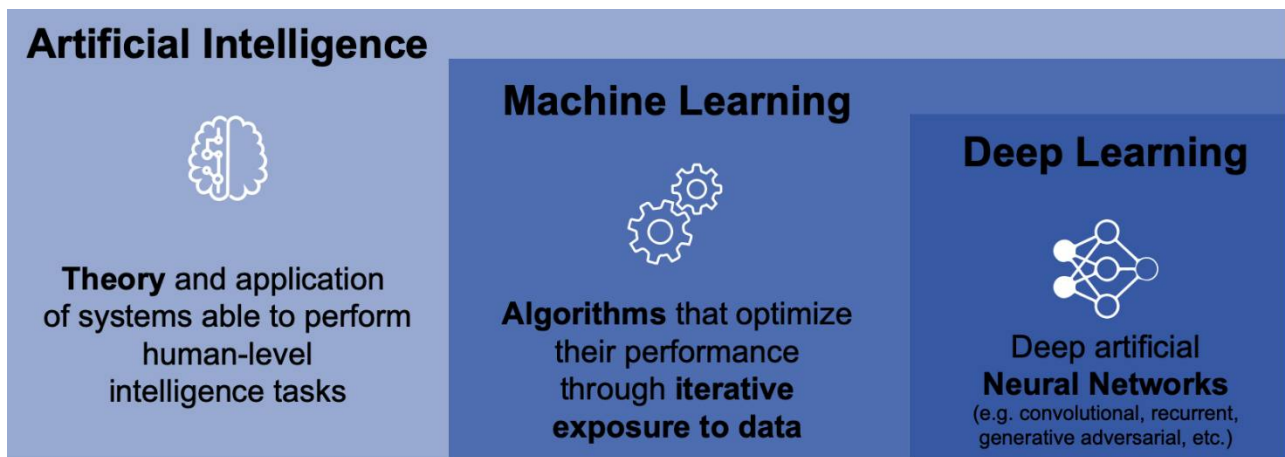
Μεταξύ άλλων, στο ευρύ φάσμα εφαρμογών της τεχνητής νοημοσύνης περιλαμβάνεται και ο τομέας της ιατρικής με την βιοϊατρική απεικόνιση να αποτελεί ένα από τα περισσότερο υποσχόμενα πεδία. [13] Τα διαγνωστικά συστήματα έχουν πλέον εξελιχθεί από απλά απεικονιστικά συστήματα σε συστήματα παραγωγής πληθώρας δεδομένων που περιέχουν πληροφορία, σχετικά με το μεταβολισμό, την λειτουργικότητα, την αιμάτωση αλλά και τη μορφολογία του εξεταζόμενου ιστού. Ωστόσο, τόσο λόγω της ενδογενούς πολυπλοκότητας των εξελιγμένων μεθόδων απεικόνισης, όσο και της φύσης των απεικονιστικών χαρακτηριστικών, εμφανίζονται δυσκολίες στην συλλογή και ορθολογική εκμετάλλευση της πληθώρας των σημαντικών αυτών ποσοτικών δεδομένων, καθώς αυτές κινούνται και εκτός των ορίων της παραδοσιακής εκπαίδευσης των ιατρών. [14]

Η ιδιαιτερότητα της **Μηχανικής Μάθησης (MM)** είναι ότι βασίζεται σε δεδομένα, που δίνουν στις μηχανές (ή υπολογιστές) «την ικανότητα να μαθαίνουν χωρίς να είναι ρητά προγραμματισμένες», όπως διατυπώθηκε από τον Arthur Samuel το 1959 [15] ,

πρωτοπόρο στον τομέα της MM. Η MM λειτουργεί συνήθως σε δύο φάσεις, εκπαίδευση και αξιολόγηση. Στη φάση της εκπαίδευσης περιλαμβάνεται η εύρεση μοτίβων μέσα από δεδομένα, ενώ στη φάση της αξιολόγησης τα μοτίβα αυτά συγκρίνονται με νέα δεδομένα ώστε να εκτελεσθεί μια συγκεκριμένη εργασία όπως η πρόβλεψη ή η λήψη αποφάσεων. [16]

Οι συμβατικές τεχνικές MM ήταν περιορισμένες στην ικανότητά τους να επεξεργάζονται ακατέργαστα δεδομένα (raw data). Για δεκαετίες, η κατασκευή ενός συστήματος αναγνώρισης προτύπων ή μηχανικής μάθησης απαιτούσε σημαντική τεχνογνωσία για τον σωστό σχεδιασμό ενός συστήματος εξαγωγής χαρακτηριστικών που να αναπαριστά τα ακατέργαστα δεδομένα (όπως για παράδειγμα τις τιμές pixel μιας εικόνας) σε μια κατάλληλη αναπαράσταση ή διάνυσμα χαρακτηριστικών από το οποίο το υποσύστημα μάθησης, συχνά ένας ταξινομητής, θα μπορούσε να ανιχνεύσει ή να ταξινομήσει μοτίβα. Η μάθηση αναπαράστασης είναι ένα σύνολο μεθόδων που επιτρέπουν σε μια μηχανή να τροφοδοτείται με ακατέργαστα δεδομένα και να ανακαλύπτει με αυτόματες διεργασίες τις αναπαραστάσεις που απαιτούνται για την ανίχνευση ή την ταξινόμηση. [17]

Από τη δεκαετία του 1990, οι αλγόριθμοι MM εξελίσσονται και βελτιώνονται συνεχώς ώστε να περιλαμβάνουν ιεραρχικές δομές, γεγονός που αποτέλεσε την αφορμή για την αρχή του δημοφιλούς «Deep Learning». Ο όρος **Βαθιά Μάθηση (BM)** επινοήθηκε για πρώτη φορά από τους Aizenberg et al. [18] τη δεκαετία του 2000, και αναφέρεται σε ένα υποσύνολο αλγορίθμων MM, με την ιδιαιτερότητα να είναι οργανωμένοι ιεραρχικά, σε πολλαπλά επίπεδα (εξ 'ου και ο όρος «βαθύς») για αυτόματη εξαγωγή σημαντικών χαρακτηριστικών από δεδομένα. Με άλλα λόγια η βαθιά μάθηση (που είναι υποσύνολο της Μηχανικής Μάθησης) είναι μια μορφή τεχνητής νοημοσύνης που βασίζεται στη δομή των νευρώνων του εγκεφάλου. [19] Χρησιμοποιούνται δηλαδή τεχνητά νευρωνικά δίκτυα με πολλαπλά "κρυφά" επίπεδα για την επίλυση σύνθετων προβλημάτων. [19] Αυτά τα "κρυφά στρώματα" επιτρέπουν στη μηχανή να μαθαίνει συνεχώς και να ενσωματώνει τη νεοαποκτηθείσα γνώση για να βελτιώνει την απόδοσή της. Η βαθιά μάθηση μπορεί να είναι μη επιβλεπόμενη, ημι-επιβλεπόμενη ή επιβλεπόμενη. [20]



Εικόνα 7: Εννοιολογικό πλαίσιο

Τα radiomics ανήκουν στο υποσύνολο της Βαθιάς Μάθησης και αναφέρονται σε μια ποσοτική προσέγγιση της ιατρικής απεικόνισης που χρησιμοποιεί τη χωρική κατανομή των εντάσεων του σήματος, όπως τα μοτίβα εντροπίας, και άλλα εγγενή απεικονιστικά δεδομένα που και δεν είναι αντιληπτά από το ανθρώπινο μάτι. Αν και ο όρος δεν έχει σαφή ορισμό, τα radiomics στοχεύουν στην εξαγωγή ποσοτικών και αναπαραγωγίμων ιδανικά πληροφοριών από διαγνωστικές εικόνες, συμπεριλαμβανομένων πολύπλοκων μοτίβων που θα ήταν δύσκολο να αναγνωριστούν ή να ποσοτικοποιηθούν από τον άνθρωπο. [1], [21] Εκτενέστερη αναφορά στα radiomics γίνεται στο επόμενο κεφάλαιο.

Υπάρχουν διάφοροι όροι που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κοινότητα της μηχανικής μάθησης. Ο ακόλουθος κατάλογος βασικών όρων μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση του τρόπου λειτουργίας της μηχανικής μάθησης.

Ταξινόμηση: Η απόδοση μιας κατηγορίας ή ετικέτας σε μια ομάδα εικονοστοιχείων, όπως αυτά που χαρακτηρίζονται ως όγκος με τη χρήση ενός αλγορίθμου τμηματοποίησης. Για παράδειγμα, εάν η τμηματοποίηση έχει χρησιμοποιηθεί για τη σήμανση κάποιου τμήματος μιας εικόνας ως "μη φυσιολογικός εγκέφαλος", ο ταξινομητής μπορεί στη συνέχεια να προσπαθήσει να προσδιορίσει εάν το τμήμα αυτό αντιπροσωπεύει καλοήγη ή κακοήγη ιστό.

Μοντέλο: Το σύνολο των βαρών ή των σημείων απόφασης που «μαθαίνει» ένα σύστημα μηχανικής μάθησης. Μετά τη μάθηση μπορεί να ανατεθεί στο μοντέλο να προβλέψει σε ποια κατηγορία ανήκει ένα άγνωστο παράδειγμα.

Αλγόριθμος: Η σειρά των βημάτων που γίνονται για τη δημιουργία του μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί για την ακριβέστερη πρόβλεψη των κλάσεων από τα χαρακτηριστικά των παραδειγμάτων εκπαίδευσης.

Επισημασμένα Δεδομένα (labeled data): Το σύνολο των δεδομένων (π.χ. εικόνες), το καθένα με τη σωστή επισήμανση. Για ορισμένες εργασίες, η επισήμανση αυτή μπορεί να είναι η σωστή οριοθέτηση ενός όγκου, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να είναι η ύπαρξη καρκίνου ή ο τύπος καρκίνου που αντιπροσωπεύει η βλάβη.

Εκπαίδευση: Η φάση κατά την οποία στον αλγόριθμο μηχανικής μάθησης δίνονται επισημασμένα δεδομένα παραδείγματος με τις ετικέτες τους - για παράδειγμα, ο τύπος του όγκου ή το σωστό όριο μιας βλάβης. Το σύνολο των βαρών ή των σημείων απόφασης του μοντέλου ενημερώνεται έως ότου δεν επιτυγχάνεται ουσιαστική βελτίωση της απόδοσης.

Σύνολο επικύρωσης: Το σύνολο των δεδομένων που χρησιμοποιούνται κατά την εκπαίδευση. Αναφέρεται επίσης ως σύνολο εκπαίδευσης.

Δοκιμές: Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα τρίτο σύνολο δεδομένων χρησιμοποιείται για πραγματικές δοκιμές. Επειδή ο αλγόριθμος επαναλαμβάνει τη διαδικασία της μάθησης με το σύνολο επικύρωσης (για να βελτιώσει την απόδοσή του), μπορεί να μάθει μοναδικά χαρακτηριστικά του συνόλου εκπαίδευσης. Οι καλές επιδόσεις με ένα "άγνωστο" σύνολο δεδομένων αυξάνουν την εμπιστοσύνη ότι ο αλγόριθμος θα δώσει σωστές απαντήσεις σε πραγματικές δοκιμές. Σημειώνεται ότι διαφορετικές ομάδες χρησιμοποιούν μερικές φορές το σύνολο επικύρωσης για δοκιμές και το αντίστροφο.

Κόμβος (node): Ένα τμήμα ενός νευρωνικού δικτύου που περιλαμβάνει δύο ή περισσότερες εισόδους και μια συνάρτηση ενεργοποίησης. Η συνάρτηση ενεργοποίησης συνήθως αθροίζει τις εισόδους και στη συνέχεια χρησιμοποιεί κάποιο είδος συνάρτησης και κατωφλιού για να παράγει μια έξοδο.

Στρώμα (layer): Μια συλλογή κόμβων που υπολογίζει εξόδους (το επόμενο στρώμα, εκτός αν πρόκειται για το στρώμα εξόδου) από μία ή περισσότερες εισόδους (το προηγούμενο στρώμα, εκτός αν πρόκειται για το στρώμα εισόδου).

Βάρη: Κάθε χαρακτηριστικό εισόδου πολλαπλασιάζεται με κάποια τιμή ή βάρος- αυτό αναφέρεται ως στάθμιση του χαρακτηριστικού εισόδου. Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, τα βάρη ενημερώνονται μέχρι να βρεθεί το καλύτερο μοντέλο.

Όπως προαναφέρθηκε οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης κατηγοριοποιούνται με βάση το μοντέλο μάθησης σε επιβλεπόμενη (*supervised*), μη-επιβλεπόμενη (*unsupervised*), και ενισχυμένη μάθηση (*reinforcement learning*). Για την κατανόηση των εννοιών είναι απαραίτητη η θεώρηση της διεργασίας του διαχωρισμού ισχαιμίας και εμφράγματος.

Η επιβλεπόμενη μάθηση περιλαμβάνει την απόκτηση εμπειρίας με χρήση εικόνων καρδιαγγειακής αιμάτωσης που περιέχουν σημαντικές πληροφορίες – συγκεκριμένα τις επισημάνσεις «ισχαιμία» και «έμφραγμα» - και την εφαρμογή της αποκτηθείσας εμπειρίας για την πρόβλεψη της έκβασης σε εικόνες SPECT αιματώσεως μυοκαρδίου. Στο σύστημα αλγορίθμου δίνονται αρκετές εικόνες SPECT στις οποίες η καρδιακή αιμάτωση χαρακτηρίζεται ισχαιμική ή εμφραγματική. Στη συνέχεια το σύστημα θα δοκιμαστεί στην προσπάθειά του να αποδώσει ετικέτες στα ευρήματα νέων εικόνων, οι οποίες θα αποτελέσουν το σύνολο δεδομένων δοκιμής. Παραδείγματα αλγορίθμων επιβλεπόμενης μάθησης περιλαμβάνουν: support vector machine, decision tree, linear regression, logistic regression, naive Bayes, k-nearest neighbor, random forest, AdaBoost, and neural network methods .

Με τη μη-επιβλεπόμενη μάθηση, τα δεδομένα (π.χ. SPECT εικόνες) υποβάλλονται σε επεξεργασία με στόχο το διαχωρισμό τους σε ομάδες - για παράδειγμα, εκείνες που απεικονίζουν ισχαιμία και εκείνες που απεικονίζουν έμφραγμα. Η βασική διαφορά είναι ότι αυτό γίνεται χωρίς να παρέχονται στο σύστημα αλγορίθμων πληροφορίες σχετικά με το ποιες είναι οι ομάδες. Το σύστημα αλγορίθμων καθορίζει πόσες ομάδες υπάρχουν και πώς θα τις διαχωρίσει. Παραδείγματα αλγορίθμων μη-επιβλεπόμενης μάθησης περιλαμβάνουν: K-means, mean shift, affinity propagation, hierarchical clustering, DBSCAN (density-based spatial clustering of applications with noise), Gaussian mixture modeling, Markov random fields, ISODATA (iterative self-organizing data), and fuzzy C-means systems.

Όπως και η επιβλεπόμενη μάθηση, η ενισχυμένη μάθηση ξεκινάει με έναν ταξινομητή που κατασκευάστηκε με τη χρήση χαρακτηρισμένων δεδομένων. Ωστόσο, το σύστημα λαμβάνει στη συνέχεια μη-χαρακτηρισμένα δεδομένα και προσπαθεί να βελτιώσει

περαιτέρω την ταξινόμηση χαρακτηρίζοντας καλύτερα αυτά τα δεδομένα - παρόμοια με τον τρόπο που συμπεριφέρεται στη μάθηση χωρίς επίβλεψη. Παραδείγματα αποτελούν τα συστήματα Maja and Teaching-Box. [22]

6 Απεικονιστικά χαρακτηριστικά - radiomics

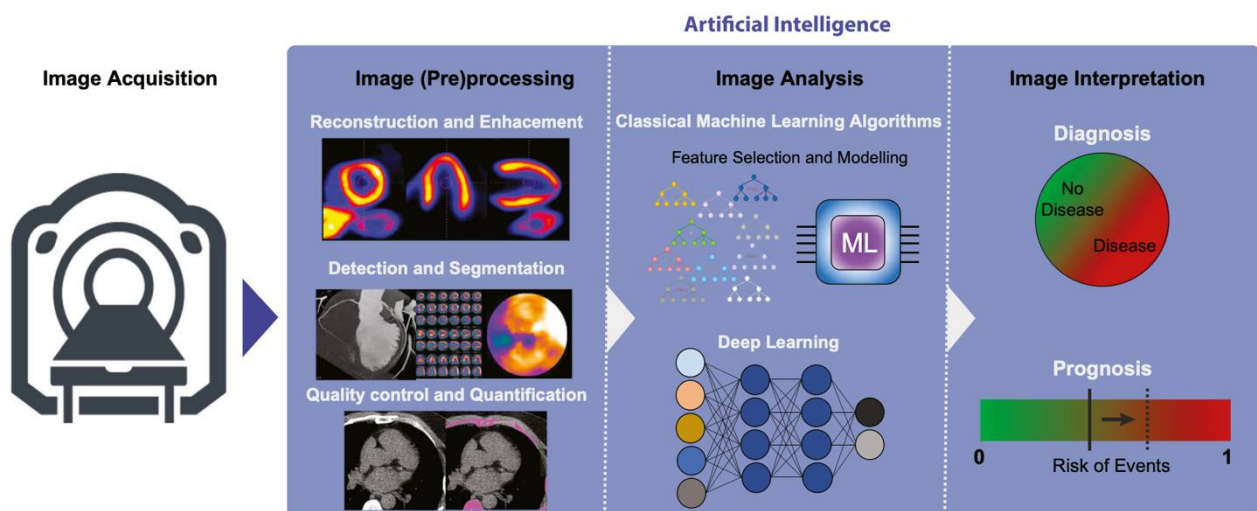
Τα radiomics είναι ένας ταχέως εξελισσόμενος ερευνητικός τομέας που ασχολείται με την εξαγωγή ποσοτικών μετρήσεων - τα λεγόμενα ποσοτικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά (radiomic features) – από τις ιατρικές εικόνες. Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά αποτυπώνουν τα χαρακτηριστικά των ιστών και των βλαβών, όπως η ετερογένεια και το σχήμα, και μπορούν, μόνα τους ή σε συνδυασμό με δημογραφικά, ιστολογικά, γονιδιωματικά ή πρωτεομικά δεδομένα, να χρησιμοποιηθούν για την επίλυση κλινικών προβλημάτων. [1], [2]

Αρχικά, τα ποσοτικά χαρακτηριστικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν εκτός από την καταγραφή διαφόρων ιδιοτήτων των ιστών και των βλαβών και για την παρακολούθηση των μεταβολών τους με την πάροδο του χρόνου, όπως κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της παρακολούθησης. Στην ογκολογία, η αξιολόγηση της ετερογένειας των ιστών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον: με την ανάλυση γονιδιωμάτων (genomic analysis) έχει καταστήσει σαφές ότι ο βαθμός ετερογένειας ενός όγκου μπορεί να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της επιβίωσης αλλά και τροχοπέδη για τον έλεγχο της νόσου. [23], [24], [25], [26] Μελέτες έχουν υποδείξει ότι τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά συσχετίζονται ισχυρά με τους δείκτες ετερογένειας σε κυτταρικό επίπεδο. [27], [28] Ενώ οι βιοψίες αποτυπώνουν την ετερογένεια εντός ενός μικρού τμήματος ενός όγκου και συνήθως σε μία μόνο ανατομική θέση, τα radiomics αποτυπώνουν την ετερογένεια σε ολόκληρο τον όγκο της βλάβης. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τα απεικονιστικά αυτά χαρακτηριστικά μπορεί να συνδέονται επίσης με την επιθετικότητα της βλάβης. [29] Επιπλέον τα radiomics έχουν προταθεί για την πρόβλεψη κλινικών καταληκτικών σημείων όπως η επιβίωση και η ανταπόκριση στη θεραπεία και συνδέονται άμεσα με τα γονιδιωματικά, δημογραφικά ή πρωτεομικά χαρακτηριστικά. Παρόλο που ακόμη και μεμονωμένα ποσοτικά χαρακτηριστικά μπορεί να συσχετίζονται με γονιδιωματικά δεδομένα ή κλινικά αποτελέσματα, ο αντίκτυπος των radiomics αυξάνεται όταν η πληθώρα των πληροφοριών που παρέχει -συνήθως εκατοντάδες χαρακτηριστικά, ένα κλάσμα των οποίων θα συμβάλει σε μια συγκεκριμένη διεργασία - υποβάλλεται σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας τεχνικές μηχανικής μάθησης. [30], [31]

Τέλος τα radiomics μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξόρυξη και εκμετάλλευση προηγουμένως άγνωστων απεικονιστικών βιοδεικτών και προτύπων εξέλιξης και

ανταπόκρισης της νόσου σε αρκετά μεγάλα σύνολα δεδομένων. Αυτή η αποκαλούμενη προσέγγιση “πληθυσμιακής απεικόνισης” είτε μπορεί να χρησιμοποιεί αδόμητα δεδομένα από διαφορετικές μεθόδους απεικόνισης (π.χ. PET, CT και MRI) που λήφθηκαν για συγκεκριμένο αλλά πιθανώς άσχετο διαγνωστικό σκοπό σε ευρέως καθορισμένες ομάδες, είτε μπορεί να χρησιμοποιήσει μια ενιαία μέθοδο απεικόνισης σε μια μεγάλη ομάδα για μια πολυκεντρική μελέτη. [32], [33] Τα radiomics μπορούν να συνδυαστούν με κλινικά, εργαστηριακά, ιστολογικά, γονιδιωματικά ή άλλα δεδομένα, χρησιμοποιώντας μη εποπτευόμενη μηχανική μάθηση. [34]

Το πρώτο βήμα της ροής εργασιών περιλαμβάνει τη λήψη εικόνων μαγνητικής τομογραφίας (MRI), αξονικής τομογραφίας (CT), PET, SPECT κ.λπ., ανάλογα με τη μέθοδο απεικόνισης που χρησιμοποιείται για τον διαγνωστικό ή/και θεραπευτικό σχεδιασμό. Στη συνέχεια, το δεύτερο βήμα περιλαμβάνει τον εντοπισμό της περιοχής ενδιαφέροντος (**Region Of Interest**) στις εικόνες που αποκτήθηκαν. Αυτή η περιοχή ενδιαφέροντος μπορεί να είναι είτε ιστός βλάβης είτε φυσιολογικός ιστός ανάλογα με την εφαρμογή. Ο εντοπισμός και η τμηματοποίηση του ιστού ενδιαφέροντος πραγματοποιείται χειροκίνητα από ειδικούς ή χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένο λογισμικό τμηματοποίησης. Το τρίτο βήμα περιλαμβάνει την εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών από την περιοχή ενδιαφέροντος, με βάση τις ιδιότητες της υφής και του σχήματος. [1]



Εικόνα 8: Εικονική αναπαράσταση της ροής εργασιών μιας μελέτης radiomics.

Παράγεται έτσι ένας μεγάλος αριθμός χαρακτηριστικών με βάση τη στατιστική ανάλυση, το φιλτράρισμα και την ανάλυση μορφολογίας και δημιουργείται ένας

υψηλών διαστάσεων χώρος χαρακτηριστικών. Στη συνέχεια, επιλέγονται τα χρησιμότερα χαρακτηριστικά με βάση κριτήρια που ορίζονται από τον χρήστη. Το τελικό βήμα περιλαμβάνει την ταξινόμηση των χαρακτηριστικών ανάλογα με το καταληκτικό σημείο που έχει οριστεί από τον χρήστη, όπως για παράδειγμα, τη διάκριση κακοήθους με καλοήγη όγκο ή την επιβίωση. [35]

6.1 Radiomic Features

Στη βιβλιογραφία τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά μπορούν να υποδιαιρεθούν σε κατηγορίες ανάλογα με το χαρακτηριστικό εικόνας από το οποίο εξάγονται, για παράδειγμα: στατιστικά (συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών που βασίζονται στο ιστόγραμμα και την υφή), βασιζόμενα σε μοντέλο, βασιζόμενα στον μετασχηματισμό και βασιζόμενα στο σχήμα. [36] Παρόλο που μπορούν να εξαχθούν από δισδιάστατες (2D) περιοχές ενδιαφέροντος ή τρισδιάστατους (3D) όγκους ενδιαφέροντος, ο όρος ROI χρησιμοποιείται ως γενικότερος όρος και για τα δύο.

6.1.1. Στατιστικά Χαρακτηριστικά

Τα στατιστικά χαρακτηριστικά χαρακτηρίζουν τις στοχαστικές ή τυχαίες ιδιότητες της χωρικής κατανομής των επιπέδων του γκρι σε μια εικόνα χρησιμοποιώντας στατιστικά μέτρα. Επί του παρόντος, υπάρχουν δύο επίπεδα στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τα radiomics: οι μέθοδοι πρώτης τάξης και ανώτερης τάξης. [35]

Χαρακτηριστικά ιστογράμματος (Histogram Features)

Τα απλούστερα στατιστικά χαρακτηριστικά βασίζονται στο συνολικό ιστόγραμμα που περιγράφει την κατανομή των εντάσεων του γκρι των εικονοστοιχείων και περιλαμβάνουν τη μέση τιμή, το μέγιστο, το ελάχιστο, τη διακύμανση κ.α. [36], [37] Επειδή αυτά τα χαρακτηριστικά βασίζονται σε αναλύσεις ενός pixel ή voxel, ονομάζονται χαρακτηριστικά πρώτης τάξης. Σε αυτή την κατηγορία εμπίπτουν τα SUVmax, SUVmean και SUVpeak που χρησιμοποιούνται ευρέως στην PET, η εντροπία και η ομοιομορφία. Η εντροπία μετρά την εγγενή τυχαιότητα των διακυμάνσεων του γκρι μιας εικόνας. Η μέγιστη τιμή της εντροπίας προκύπτει όταν όλες οι εντάσεις του γκρι εμφανίζονται με ίση πιθανότητα. [38] Από την άλλη πλευρά,

η μέγιστη ομοιομορφία σε μια εικόνα ή ROI προκύπτει όταν όλα τα εικονοστοιχεία έχουν τον ίδιο τόνο του γκρι. Στα πιο εξελιγμένα χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται η λοξότητα και η κύρτωση, που περιγράφουν το σχήμα της κατανομής της έντασης: η λοξότητα αντιπροσωπεύει την ασυμμετρία της καμπύλης κατανομής των δεδομένων προς τα αριστερά (αρνητική λοξότητα, κάτω από το μέσο όρο) ή προς τα δεξιά (θετική λοξότητα, πάνω από το μέσο όρο), ενώ η κύρτωση την ουρά της κατανομής των δεδομένων σε σχέση με μια γκαουσιανή κατανομή λόγω ακραίων τιμών. Άλλα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την εντροπία ιστογράμματος και την ομοιομορφία (ή ενέργεια).

6.1.2. Χαρακτηριστικά υφής (Texture Features)

Τα χαρακτηριστικά πρώτης τάξης παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την κατανομή των εντάσεων των pixel σε μια εικόνα, αλλά δεν παρέχουν καμία πληροφορία για τις σχέσεις μεταξύ των pixel ή voxel. Οι σχέσεις αυτές μπορούν να ποσοτικοποιηθούν χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές όπως τον πίνακα συν-διακύμανσης διαβαθμίσεων του γκρι, τον πίνακα μήκους σειρών διαβαθμίσεων του γκρι και τη μέθοδο του πίνακα διαφοράς τόνων γκρι εντός μιας «γειτονιάς», οι οποίες περιγράφονται παρακάτω. [38], [39], [40], [41]

Απόλυτη κλίση

(Absolute Gradient)

Μια απλή προσέγγιση για την περιγραφή της πραγματικής υφής είναι η ανάλυση της απόλυτης κλίσης, η οποία αφορά τον βαθμό ή την απότομη μεταβολή της έντασης του γκρι σε μια εικόνα. Για δύο γειτονικά εικονοστοιχεία ή ογκοστοιχεία, η κλίση είναι υψηλότερη αν το ένα είναι μαύρο και το άλλο λευκό, ενώ αν και τα δύο εικονοστοιχεία είναι μαύρα (ή και τα δύο είναι λευκά) η κλίση είναι μηδέν. Το αν το επίπεδο του γκρι αυξάνεται (από το μαύρο στο άσπρο - θετική κλίση) ή μειώνεται (από το άσπρο στο μαύρο - αρνητική κλίση) είναι άσχετο με το μέγεθος της κλίσης. Παρόμοια με τα χαρακτηριστικά ιστογράμματος, τα χαρακτηριστικά κλίσης περιλαμβάνουν τη μέση τιμή κλίσης, τη διακύμανση, τη λοξότητα και την κύρτωση.[36], [37]

Πίνακας συνδιακύμανσης διαβαθμίσεων του γκρι

(Gray-Level Cooccurrence Matrix - GLCM)

Ο GLCM, που περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους Haralick et al., [40] περιγράφει την χωρική κατανομή των εντάσεων του γκρι στην εικόνα. Ο GLCM καταγράφει τις χωρικές σχέσεις ζευγαριών εικονοστοιχείων (ή ογκοστοιχείων), με προκαθορισμένες εντάσεις του γκρι, σε διαφορετικές κατευθύνσεις (οριζόντια, κάθετη, διαγώνια για 2D ανάλυση ή 13 κατευθύνσεις για 3D ανάλυση) και με προκαθορισμένη απόσταση μεταξύ τους. Τα χαρακτηριστικά του GLCM περιλαμβάνουν την εντροπία, ένα μέτρο της ανομοιογένειας ή τυχαιότητας των επιπέδων του γκρι, τη γωνιακή δεύτερη ροπή (που ονομάζεται επίσης ομοιομορφία ή ενέργεια), η οποία αντικατοπτρίζει την ομοιογένεια ή την τάξη των επιπέδων του γκρι, και την αντίθεση, η οποία δίνει έμφαση στις διαφορές των εντάσεων του γκρι μεταξύ των εικονοστοιχείων (ή ογκοστοιχείων) ενός ζεύγους. [36], [37], [40]

Πίνακας μήκους σειρών διαβαθμίσεων του γκρι

(Gray-Level Run-length Matrix - GLRLM).

Ο GLRLM, που περιγράφεται από τον Galloway, [39] παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη χωρική κατανομή σειρών διαδοχικών pixel με τον ίδιο τόνο γκρι, σε μία ή περισσότερες κατευθύνσεις, σε 2 ή 3 διαστάσεις. Τα χαρακτηριστικά του GLRLM περιλαμβάνουν: το κλάσμα, το οποίο αξιολογεί το ποσοστό των εικονοστοιχείων εντός ROI που αποτελούν μέρος των σειρών και συνεπώς αντικατοπτρίζει την κοκκώδη υφή, τις ροπές έμφασης των μακρών και βραχέων σειρών, οι οποίες σταθμίζονται ως προς την παρουσία αριθμών μακρών και βραχέων σειρών αντίστοιχα, και την ανομοιομορφία των επιπέδων του γκρι και του μήκους διαδρομής, η οποία αξιολογεί την κατανομή σειρών διαφορετικών διαβαθμίσεων του γκρι και μήκη διαδρομής αντίστοιχα. [36], [37], [39]

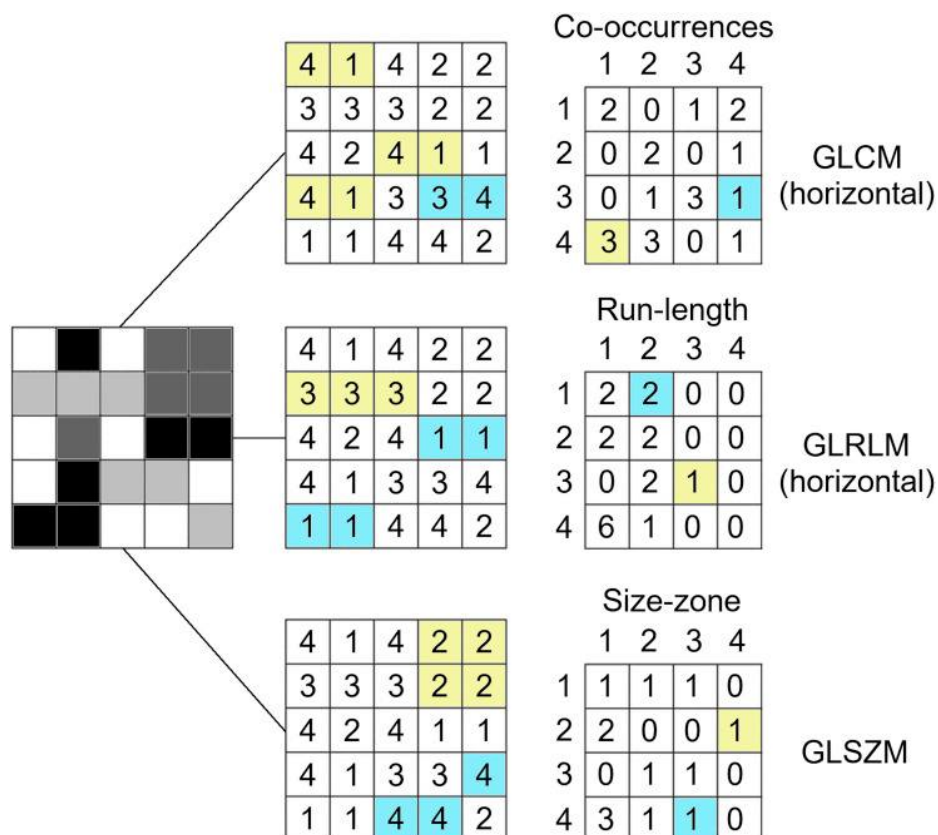
Πίνακας μεγέθους ζωνών διαβαθμίσεων του γκρι & Πίνακας απόκλισης ζωνών διαβαθμίσεων του γκρι

(Gray-Level Size Zone Matrix – GLSZM & Gray-Level Distance Zone Matrix - GLDZM)

Περιγράφεται από τους Thibault et al. [42], ο GLSZM βασίζεται σε παρόμοια αρχή με τον GLRLM, αλλά εδώ οι μετρήσεις του αριθμού των ομάδων (των λεγόμενων ζωνών) των γειτονικών pixel ή voxel με τον ίδιο τόνο γκρι αποτελούν τη βάση για τον πίνακα. Μια πιο ομοιογενής υφή θα έχει ως αποτέλεσμα μια ευρύτερη και πιο επίπεδη μήτρα.

Ο GLSZM δεν υπολογίζεται για διαφορετικές κατευθύνσεις, αλλά μπορεί να υπολογιστεί για διαφορετικές αποστάσεις pixel που ορίζουν τη γειτονιά. Τα χαρακτηριστικά GLSZM μπορούν να υπολογιστούν σε 2 διαστάσεις (8 γειτονικά εικονοστοιχεία) ή σε 3 διαστάσεις (26 γειτονικά voxels) και, ακολουθώντας τους ορισμούς του GLRLM, περιλαμβάνουν το κλάσμα (fraction - ποσοστό των pixel ή voxel που αποτελούν μέρος των ζωνών), έμφαση στις μεγάλες και μικρές ζώνες (large- and small-zone emphasis) κ.α. [37], [42]

Ως παραλλαγή του GLSZM, ο GLDZM όχι μόνο αξιολογεί ζώνες διασυνδεδεμένων γειτονικών εικονοστοιχείων με τον ίδιο τόνο γκρι, αλλά απαιτεί να βρίσκονται στην ίδια απόσταση από την άκρη της περιοχής ενδιαφέροντος. Τα χαρακτηριστικά GLDZM είναι επομένως "υβρίδια" μεταξύ χαρακτηριστικών υφής και μορφολογικών χαρακτηριστικών, το οποίο διαπιστώνεται και από ορισμένες ονομασίες των χαρακτηριστικών αυτών, για παράδειγμα: έμφαση μικρών αποστάσεων υψηλών τόνων γκρι (small-distance high-gray-level emphasis). [42]



Εικόνα 9: Υπολογισμός των χαρακτηριστικών υφής. Ενώ ο GLCM βασίζεται σε ζεύγη εικονοστοιχείων (εδώ, απόσταση μεταξύ εικονοστοιχείων = 0), ο GLRLM βασίζεται σε σειρές και ο GLSZM βασίζεται σε περιοχές γειτονικών εικονοστοιχείων με τον ίδιο τόνο του γκρι.

Πίνακας γειτονικών διαφορών τόνων του γκρι

(Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix - NGTDM)

Ο NGTDM, που προτάθηκε από τους Amadasun και King [41], ποσοτικοποιεί το άθροισμα των διαφορών μεταξύ των τόνων του γκρι ενός εικονοστοιχείου και του μέσου τόνου του γκρι των γειτονικών του εικονοστοιχείων σε μια προκαθορισμένη απόσταση. Τα βασικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την τραχύτητα (coarseness) NGTDM, την «πυκνότητα και εναλλαγή εμφάνισης» (busyness) και την πολυπλοκότητα (complexity). Η τραχύτητα αναπαριστά τη διαφορά στον τόνο του γκρι μεταξύ του κεντρικού εικονοστοιχείου και της γειτονιάς του και συνεπώς αποτυπώνει το χωρικό ρυθμό των αλλαγών των εντάσεων του γκρι - δηλαδή, μία ROI που αποτελείται από μεγαλύτερες περιοχές με σχετικά ομοιόμορφο τόνο του γκρι (δηλαδή, χαμηλότερο ρυθμό χωρικών αλλαγών στην ένταση) θα έχει υψηλή τιμή τραχύτητας. Από την άλλη πλευρά, η πυκνότητα και εναλλαγή εμφάνισης αποτυπώνει τις γρήγορες αλλαγές της έντασης του γκρι μεταξύ του κεντρικού εικονοστοιχείου και των γειτονικών του (δηλαδή, υψηλή χωρική συχνότητα αλλαγών της έντασης), έτσι ώστε μια ROI που περιλαμβάνει πολλές μικρές περιοχές με έντονα αλλαγές στην ένταση θα έχει μεγαλύτερη πυκνότητα και εναλλαγή εμφάνισης.

Πίνακας γειτονικών εξαρτήσεων τόνων του γκρι

(Neighborhood Gray-Level Dependence Matrix - NGLDM).

Όπως περιγράφεται από τους Sun και Wee [43], ο NGLDM βασίζεται επίσης στη σχέση του τόνου του γκρι μεταξύ ενός κεντρικού εικονοστοιχείου και της γειτονιάς του. Εδώ, ένα γειτονικό εικονοστοιχείο εντός μιας προκαθορισμένης απόστασης θεωρείται ότι συνδέεται με το κεντρικό εικονοστοιχείο εάν πληροί το κριτήριο εξάρτησης όσον αφορά ένα καθορισμένο εύρος διαφορών τόνων του γκρι. Στη συνέχεια, η ROI αναλύεται για την παρουσία κεντρικών εικονοστοιχείων με γειτονικά εικονοστοιχεία που εξαρτώνται από τις εντάσεις i - και j . Παρομοίως με τον GLRLM, τα χαρακτηριστικά NGLDM περιλαμβάνουν μια μεγάλη και μια μικρή έμφαση εξάρτησης που αντικατοπτρίζουν την ετερογένεια και την ομοιογένεια, καθώς και την ανομοιομορφία και εξαρτόμενη ομοιομορφία των τόνων του γκρι, που αναπαριστούν την ομοιότητα των τόνων του γκρι και των εξαρτήσεων των τόνων του γκρι σε ολόκληρη την ROI αντίστοιχα. [37], [43]

6.1.3. Χαρακτηριστικά βασισμένα σε μοντέλα (Model-based features)

Οι αναλύσεις που βασίζονται σε μοντέλα αποσκοπούν στην ερμηνεία της χωρικής πληροφορίας των εντάσεων του γκρι για τον χαρακτηρισμό αντικειμένων ή σχημάτων. Υπολογίζεται και προσαρμόζεται στην ROI ένα παραμετροποιημένο μοντέλο υφής και οι εκτιμώμενες παράμετροί του χρησιμοποιούνται ως απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Το αυτοπαλίνδρομο μοντέλο (autoregressive model) βασίζεται στην ιδέα ότι η ένταση του γκρι ενός εικονοστοιχείου είναι ένα σταθμισμένο άθροισμα των εντάσεων τεσσάρων γειτονικών εικονοστοιχείων: του αριστερού του ($\theta-1$), του πάνω αριστερά ($\theta-2$), του πάνω ($\theta-3$) και του πάνω δεξιά ($\theta-4$). [36] Επιπλέον, η μορφοκλασματική ανάλυση (fractal analysis) παράγει χαρακτηριστικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση με radiomics, ιδίως στη μορφοκλασματική διάσταση, η οποία αποτελεί ένδειξη του ρυθμού προσθήκης δομικών λεπτομερειών με την αύξηση της μεγέθυνσης, της κλίμακας ή της ανάλυσης και επομένως χρησιμεύει ως μέτρο της πολυπλοκότητας. Με άλλα λόγια, μορφοκλασματική διάσταση αποτελεί μια μέτρηση της ακανόνιστης μορφής του όγκου. [44] Τέλος, η κενότητα (lacunarity) ποσοτικοποιεί τον τρόπο με τον οποίο γεμίζει ο χώρος από τα μορφοκλασματικά σύνολα, δηλαδή, όσο μεγαλύτερα είναι τα κενά, τόσο μεγαλύτερη είναι η κενότητα. [45]

6.1.4. Χαρακτηριστικά βασισμένα σε μετασχηματισμούς (Transform - based features)

Οι μέθοδοι που βασίζονται σε μετασχηματισμούς, συμπεριλαμβανομένων των μετασχηματισμών Fourier, Gabor και Haar wavelet, αναλύουν μοτίβα διακυμάνσεων του γκρι σε διαφορετικό χώρο. Ο διακριτός μετασχηματισμός Haar wavelet, για παράδειγμα, αναλύει το συχνοτικό περιεχόμενο μιας εικόνας σε διαφορετικές κλίμακες. [36] Η σύνθεση μιας εικόνας με τη μέθοδο Wavelet είναι δυνατή με την εφαρμογή ενός ζεύγους λεγόμενων quadrature mirror filters, ενός υψηλοπερατού και ενός χαμηλοπερατού φίλτρου. [46] Παρόλο που το υψηλοπερατό φίλτρο τονίζει τις αλλαγές στα επίπεδα του γκρι και, επομένως, δίνει έμφαση στις λεπτομέρειες της εικόνας, το χαμηλοπερατό φίλτρο εξομαλύνει την εικόνα ως προς τις διακυμάνσεις του γκρι, αφαιρώντας τις λεπτομέρειες της εικόνας. Μετά την αποσύνθεση του σήματος, ένα σύνολο χωρικά προσανατολισμένων καναλιών συχνότητας χρησιμοποιείται για την περιγραφή της τοπικής μεταβλητότητας της εικόνας. Οι ενέργειες εντός των καναλιών συχνότητων χρησιμοποιούνται στη συνέχεια ως χαρακτηριστικά. Το

υψηλοπερατό φιλτράρισμα προς και τις δύο κατευθύνσεις καταγράφει τις διαγώνιες λεπτομέρειες, το υψηλοπερατό φιλτράρισμα ακολουθούμενο από χαμηλοπερατό φιλτράρισμα καταγράφει τις κάθετες ακμές, το χαμηλοπερατό φιλτράρισμα ακολουθούμενο από υψηλοπερατό φιλτράρισμα καταγράφει τις οριζόντιες ακμές, το χαμηλοπερατό φιλτράρισμα ακολουθούμενο από υψηλοπερατό φιλτράρισμα καταγράφει τις οριζόντιες ακμές και τέλος το χαμηλοπερατό φιλτράρισμα προς και τις δύο κατευθύνσεις καταγράφει τις χαμηλότερες συχνότητες, σε διαφορετικές κλίμακες. [36] Ειδικότερα, ο wavelet μετασχηματισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για τη δημιουργία ραδιομικών χαρακτηριστικών, αλλά και για την κατάτμηση εικόνων ή ως βήμα προ-επεξεργασίας για την ανάλυση υφής.

6.1.5. Χαρακτηριστικά βασισμένα στο σχήμα (Shape-based features)

Τα χαρακτηριστικά που βασίζονται στο σχήμα περιγράφουν τις γεωμετρικές ιδιότητες των ROIs. Πολλά χαρακτηριστικά με βάση το σχήμα είναι εννοιολογικά πολύ απλούστερα από άλλα ραδιομετρικά χαρακτηριστικά, όπως οι δισδιάστατες και τρισδιάστατες διαμέτροι, οι άξονες και οι αναλογίες τους. Οι προσεγγίσεις επιφάνειας και όγκους που βασίζονται στη χρήση πλεγμάτων (δηλαδή μικρών πολυγώνων όπως τρίγωνα και τετράεδρα) είναι πιο πολύπλοκες. Τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τη συμπαγή μορφή (compactness) και τη σφαιρικότητα, που περιγράφουν πώς το σχήμα μιας περιοχής ενδιαφέροντος διαφέρει από αυτό ενός κύκλου (για 2D αναλύσεις) ή μιας σφαίρας (για 3D αναλύσεις), και την πυκνότητα, η οποία βασίζεται στην κατασκευή ενός ελάχιστα προσανατολισμένου οριοθετημένου πλαισίου που περικλείει την περιοχή. [37]

6.2 Παράμετροι λήψης και τυποποίηση χαρακτηριστικών

Οι παράμετροι που προκύπτουν από την εικόνα, όπως το SUV και τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά είναι ευαίσθητες στις ρυθμίσεις του συστήματος κατά τη λήψη της εικόνας, στους αλγόριθμους ανακατασκευής και στην επεξεργασία εικόνας. Πρόσφατα, ο Zwanenburg [47] πραγματοποίησε μια μετανάλυση 42 μελετών που αφορούσαν PET radiomics για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας, της αναπαραγωγιμότητας και της τυποποίησης των χαρακτηριστικών, εκ των οποίων οι 21 ήταν επιλέξιμες για ποσοτική αξιολόγηση. Διερευνήθηκαν διάφορες πτυχές της ετερογένειας των δεδομένων, που προκαλούνται από παραλλαγές στις παραμέτρους λήψης (π.χ. διάρκεια σάρωσης, αριθμός επαναλήψεων και υποσυνόλων, τύπος και αλγόριθμος ανακατασκευής και χωρική ανάλυση) και στις μεθόδους επεξεργασίας εικόνας (μέθοδοι τμηματοποίησης και διακριτοποίηση διακυμάνσεων του γκρι). Στα αποτελέσματα φάνηκε πως η χωρική ανάλυση είχε την ισχυρότερη επίδραση, με συντελεστή μεταβλητότητας (Coefficient of Variation) 3,63, ακολουθούμενη από τη διάρκεια της σάρωσης (CV, 2,93), τη μέθοδο τμηματοποίησης (CV, 2,92), τη μέθοδο ανακατασκευής (CV, 2,30), το πλάτος του Gaussian φίλτρου για την εξομάλυνση μετά την ανακατασκευή (CV, 2,23), τον αριθμό των επαναλήψεων (CV, 1,81) και τον αριθμό των υποσυνόλων (CV, 1,08). Η τμηματοποίηση είχε επίσης σημαντική επίδραση (CV, 2,92). [47]

Οι van Velden et al. [48] ανέφεραν ότι η επαναληψιμότητα ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των απλών μετρήσεων SUV για τα περισσότερα ραδιομικά χαρακτηριστικά (το 60% είχε καλή αναπαραγωγιμότητα) και ότι τα χαρακτηριστικά ήταν πιο ευαίσθητα στον σχεδιασμό της περιοχής ενδιαφέροντος ή στην τμηματοποίηση παρά στη μέθοδο ανακατασκευής. Από άλλες μελέτες διαπιστώθηκε παρόμοια επαναληψιμότητα των radiomics και του SUV, [49] και υψηλή ευαισθησία στη διακριτοποίηση της εικόνας. [50] Οι Lasnon et al. [51] διαπίστωσαν ότι η χρήση του αλγορίθμου βελτιστοποίησης της αναμενόμενης ταξινόμησης υποσυνόλων (OSEM - Ordered Subsets Expectation Maximization Method) με μοντελοποίηση της συνάρτησης διασποράς σημείου (Point Spread Function-PSF) και μετα-φιλτράρισμα, παρήγαγαν πληροφορίες SUV και υφής συγκρίσιμες με αυτές της απλής OSEM, αλλά οι εικόνες χωρίς φιλτράρισμα της PSF παρουσίασαν μεγαλύτερη ετερογένεια. Οι Papp et al. [52] συνέκριναν την ευαισθησία μεταξύ των επιμέρους κατηγοριών radiomics χαρακτηριστικών της PET, σε μεταβολές της χωρικής ανάλυσης και των αλγορίθμων ανακατασκευής, χρησιμοποιώντας

σφαιρικά ομοιώματα. Για την ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων των χαρακτηριστικών, συνέστησαν μικρά voxels, στενό γκαουσιανό μετα-φιλτράρισμα και, όπως οι Lasnon et al., τη χρήση PSF μοντελοποίησης. Το μέγεθος των ομάδων είχε μικρή επίδραση στα απεικονιστικά χαρακτηριστικά σύμφωνα με τους Yan et al., [53] αλλά ο αριθμός των επαναλήψεων, το πλάτος του φίλτρου μετα-επεξεργασίας και το μέγεθος των voxel επηρέασαν πολλά από τα χαρακτηριστικά αυτά (3, 8 και 35 από τα 61 χαρακτηριστικά παρουσίασαν >20% CV). Οι Galavis et al. [54] κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το 80% των εξεταζόμενων χαρακτηριστικών υφής εμφάνισαν μεγάλη μεταβλητότητα (>30%) ως αποτέλεσμα της μεταβολής των παραμέτρων λήψης και ανακατασκευής (2D ή 3D OSEM αλγόριθμος, αριθμός επαναλήψεων, πλάτος φίλτρου μετα-επεξεργασίας και μέγεθος voxel). Οι Pfaehler et al. [55] ανέφεραν ότι οι εικόνες PET που ανακατασκευάστηκαν με συνάρτηση διασποράς σημείου είχαν αυξημένη επαναληψιμότητα σε σύγκριση με τις εικόνες που ανακατασκευάστηκαν με έναν τυπικό OSEM αλγόριθμο ή αλγόριθμο χρόνου διάδοσης (Time of flight - ToF).

Δεδομένου ότι η χωρική διακριτική ικανότητα φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα έντονα τα ποσοτικά χαρακτηριστικά, η επαναδειγματοληψία απεικονιστικών δεδομένων που προέρχονται από διαφορετικά κέντρα, αποτελεί κοινή πρακτική για τη βελτίωση των επιπτώσεων των διαφορών στην διακριτική ικανότητα λόγω διαφορετικών απεικονιστικών συστημάτων. Οι Whybra et al. [56] διερεύνησαν την ανθεκτικότητα/σταθερότητα (robustness) των PET/CT χαρακτηριστικών υφής και σχήματος στην τριγραμμική παρεμβολή (tri-linear) και στην σφηνοειδή παρεμβολή (spline interpolation) για επαναδειγματοληψία σε ισότροπα μεγέθη voxel. Ανέφεραν ότι περίπου τα δύο τρίτα από τα 141 χαρακτηριστικά που εξετάστηκαν ήταν σταθερά και στις δύο τεχνικές επαναδειγματοληψίας, και 21% είχαν πιθανότητες διόρθωσης. Ωστόσο, οι απόλυτες διαφορές μεταξύ των 2 τεχνικών παρεμβολής ήταν, εν μέρει, σημαντικές και, συνεπώς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία και μόνη τεχνική παρεμβολής.

Πρόσφατα, προτάθηκε η βαθιά μάθηση για την ανακατασκευή εικόνας στο PET, είτε για μετεπεξεργασία συμβατικά ανακατασκευασμένων εικόνων είτε για χρήση σε ένα επαναληπτικό πλαίσιο ανακατασκευής είτε για άμεση αντιστοίχιση δεδομένων PET σε εικόνες. [57], [58], [59] Αυτές οι μέθοδοι έχουν καταφέρει να αποκαταστήσουν ή να ανακατασκευάσουν εικόνες PET υψηλότερης ποιότητας από ό,τι είναι δυνατό με τους συμβατικούς αλγορίθμους OSEM, καθιστώντας τις εικόνες λιγότερο θορυβώδεις χωρίς

υποβάθμιση της ευκρίνειας. Δεδομένου ότι ο θόρυβος (ο οποίος ελέγχεται, για παράδειγμα, από τη στατιστική καταμέτρησης (counting statistics) και τον αριθμό των επαναλήψεων) επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τα υπολογισμένα χαρακτηριστικά, η βαθιά μάθηση μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε πιο ισχυρά ραδιομικά χαρακτηριστικά.

6.3 Εναρμόνιση, επιλογή και μείωση χαρακτηριστικών

6.3.1. Εναρμόνιση χαρακτηριστικών

Η εναρμόνιση είναι μια μαθηματική τεχνική μετα-επεξεργασίας εικόνας για την εξάλειψη του λεγόμενου φαινομένου δέσμης (batch effect) -δηλαδή των κέντρο-εξαρτώμενων επιδράσεων των μεταβολές των παραμέτρων λήψης- των ραδιομικών χαρακτηριστικών που εφαρμόζεται μετά την απόκτηση, την ανακατασκευή και την ανάλυση της εικόνας. Η εναρμόνιση δεν εφαρμόζεται σε εικόνες αλλά απευθείας στις αριθμητικές τιμές των χαρακτηριστικών. Η πιο δημοφιλής τεχνική σήμερα είναι η εναρμόνιση ComBat, η οποία περιεγράφηκε αρχικά για γονιδιωματικά κυρίως δεδομένα και στη συνέχεια δοκιμάστηκε επιτυχώς για την αφαίρεση του φαινομένου του κέντρου από τα ραδιομικά χαρακτηριστικά, διατηρώντας παράλληλα τις παθοφυσιολογικές πληροφορίες. [60] Αρκετές μελέτες έχουν εφαρμόσει αυτή την τεχνική στα PET radiomics. [61], [62]

6.3.2. Επιλογή χαρακτηριστικών και μείωση εύρους διαστάσεων

Μόλις ολοκληρωθεί η ανάλυση εικόνων με radiomics, πρέπει να προσδιοριστούν χαρακτηριστικά που τελικά θα χρησιμοποιηθούν στο στατιστικό μοντέλο για την επίλυση του κλινικού προβλήματος (π.χ. για τη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων).

Παρόλο που, θεωρητικά, τα εκατοντάδες υποψήφια χαρακτηριστικά που συνήθως εξάγονται θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως είσοδος στο μοντέλο πρόβλεψης, ο αριθμός των απαιτούμενων παραμέτρων του μοντέλου θα αυξανόταν εκθετικά. Επομένως, ένας μεγάλος αριθμός υποψηφίων χαρακτηριστικών πρέπει να αφαιρεθεί ή να μετασχηματιστεί. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται μείωση του εύρους διαστάσεων.

Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά παρουσιάζουν συχνά υψηλές συσχετίσεις πράγμα που υποδηλώνει πλεονασμό δεδομένων, που σημαίνει ότι ορισμένα χαρακτηριστικά μπορούν να απορριφθούν ενώ άλλα να ομαδοποιηθούν και να αντικατασταθούν από ένα αντιπροσωπευτικό χαρακτηριστικό, όπως με τη χρήση ανάλυσης κύριων συνιστωσών (principal-component analysis) ή ανάλυση γραμμικής διάκρισης (linear discriminant analysis). Μεταξύ αυτών των αντιπροσωπευτικών χαρακτηριστικών, προτιμώνται τα πληροφοριακά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν το υψηλότερο φυσικό βιολογικό εύρος (δηλ. τη μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών). [63] Συγκρίθηκαν δεκατέσσερις προσεγγίσεις για την επιλογή χαρακτηριστικών από τους Parmar et al. [17] , συμπεριλαμβανομένων μεθόδων βασισμένων στην κοινή πληροφορία και δώδεκα ταξινομητών μηχανικής μάθησης. Επίσης, οι Lian et al. [64] ανέπτυξαν εκτεταμένα συστήματα επιλογής χαρακτηριστικών για την πρόβλεψη της έκβασης της θεραπείας όγκων, από εικόνες PET.

Οι τεχνικές μείωσης των διαστάσεων οι οποίες μειώνουν τον πλεονασμό χωρίς να αξιοποιούν πληροφορίες σχετικές με στοχευμένες μεταβλητές (π.χ. καλοήθειες ή κακοήθειες), όπως η ανάλυση κύριων συνιστωσών, είναι δημοφιλείς, αλλά συνήθως αναμειγνύουν μεταβλητές και περιπλέκουν τον εντοπισμό των προβλεπτικών παραγόντων στο αρχικό σύνολο χαρακτηριστικών. Μόλις ληφθούν υπόψη οι στόχοι πρόβλεψης κατά την επιλογή χαρακτηριστικών, πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την αποφυγή της λεγόμενης υπερπροσαρμογής, η οποία οδηγεί σε υπεραισιόδοξες εκτιμήσεις της προβλεπτικής ακρίβειας. Εάν ο αριθμός των χαρακτηριστικών είναι αρκετά μεγάλος, οι συσχετίσεις μπορούν να εντοπιστούν ακόμη και σε τυχαία δεδομένα. [34]

6.4 Κατασκευή μοντέλου και ταξινόμηση

Το επόμενο βήμα μετά την επιλογή των χαρακτηριστικών, είναι η χρήση τους για την πρόβλεψη συγκεκριμένων - στοχευμένων μεταβλητών, όπως η απουσία ή παρουσία μιας νόσου ή ενός τύπου όγκου, ή οι μεταβολές τους στο μέλλον, όπως η ανταπόκριση στη θεραπεία ή ο χρόνος υποτροπής.

Ο τελικός στόχος μπορεί να είναι είτε βαθμωτός (π.χ. επιβίωση σε μήνες), όπως θα προβλεπόταν από ένα μοντέλο παλινδρόμησης, είτε κατηγορικός (π.χ. κατάσταση ανταπόκρισης ή θετικότητα υποδοχέα), όπως θα προβλεπόταν από ένα μοντέλο ταξινόμησης. [65] Η μηχανική μάθηση όπως έχει προαναφερθεί, αποτελεί υποπεδίο της τεχνητής νοημοσύνης και έχει υποστεί ραγδαία ανάπτυξη κατά τις τελευταίες 2 δεκαετίες. Τα μοντέλα μηχανικής μάθησης μπορούν να εκπαιδεύονται από έναν αριθμό εικόνων ώστε να μαθαίνουν τη σχέση μεταξύ μεταβλητών εισόδου – χαρακτηριστικών radiomics - και μεταβλητών εξόδου. Μια βασική τους ικανότητα είναι η εκμετάλλευση ομάδων προβλεπτικών παραγόντων ή χαρακτηριστικών που λαμβάνονται μαζί, τα λεγόμενα πολύ-μεταβλητά μοτίβα (multivariate patterns), σε αντίθεση με την απλή μονο-μεταβλητή παλινδρόμηση (univariate regression) ή τη μαζική μονο-μεταβλητή παλινδρόμηση (mass-univariate regression). Οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines) ήταν ένα από τα πρώτα πολύ επιτυχημένα μοντέλα, με μόνο μειονέκτημα την ανάγκη προσεκτικής επιλογής χαρακτηριστικών. [66] Οι μέθοδοι “bagging” και “boosting”, όπως τα random forests, εισήγαγαν την εκπαίδευση σταθερών ταξινομητών ή παλινδρομητών ενσωματώνοντας την επιλογή χαρακτηριστικών και την αποτελεσματική δειγματοληψία στη διαδικασία εκπαίδευσης. [67] Αυτή η μέθοδος αξιοποιείται από πολλές σημερινές προσεγγίσεις ραδιομικής ανάλυσης που επιλέγουν χαρακτηριστικά με βάση την προγνωστική τους αξία. Οι προσεγγίσεις αυτές έχουν βρει εφαρμογή σε διάφορους τομείς, από την αυτοκινητοβιομηχανία (αναγνώριση πεζών) έως τη γενετική (εντοπισμός συσχετίσεων) αφήνοντας τον ταξινομητή να αξιολογήσει τα υποψήφια χαρακτηριστικά απευθείας και να εντοπίσει εκείνα που έχουν προγνωστική αξία.[68] Πιο πρόσφατα, τα νευρωνικά δίκτυα (Neural Networks) έχουν επανέλθει ως ισχυρά μοντέλα ταξινόμησης και κατασκευής χαρακτηριστικών. Διαθέτοντας επαρκή δεδομένα εκπαίδευσης, τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional Neural Networks -CNN) υπερτερούν στην επιλογή χαρακτηριστικών, διότι τα βέλτιστα χαρακτηριστικά κατασκευάζονται από τα ίδια τα δεδομένα της εικόνας αντί να επιλέγονται από προκαθορισμένα και πεπερασμένα σύνολα. [69] Ένας από τους περιορισμούς είναι η ανάγκη για υπερβολικά δεδομένα εκπαίδευσης. Αυτός ο περιορισμός αντιμετωπίστηκε πρόσφατα με επιτυχία με στρατηγικές όπως η μάθηση μεταφοράς, που εκμεταλλεύεται την ομοιότητα των οπτικών χαρακτηριστικών σε διάφορους τομείς.

Η καλή προσαρμογή στο δοκιμαστικό σύνολο αποτελεί έγκυρο δείκτη του πόσο καλά η συνάρτηση προσέγγισης προβλέπει την έξοδο της συνάρτησης στόχου. Για τις κατηγορικές μεταβλητές, τα ψευδώς θετικά, τα ψευδώς αρνητικά ή τα παράγωγα μέτρα εκφράζουν τις σχετικές πληροφορίες. Δεδομένου ότι πολλές από τις προσεγγίσεις έχουν παραμέτρους, οι καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (receiver operator characteristic curves) χρησιμοποιούνται για την αναπαράσταση της ακρίβειας πρόβλεψης σε ένα εύρος παραμέτρων. Τα συστήματα επαληθευμένης επικύρωσης (cross-validation schemes), στα οποία τα σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμής εναλλάσσονται με τα διαθέσιμα δεδομένα, μπορούν να μετριάσουν το περιορισμένο μέγεθος του συνόλου δεδομένων, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Μόλις ο σχεδιασμός του αλγορίθμου και οι παράμετροί του ενημερωθούν από την ενδιάμεση διασταυρούμενη επικύρωση, χάνεται η δυνατότητα παροχής ανεξάρτητων δοκιμαστικών αποτελεσμάτων. Σε αυτή την περίπτωση βέλτιστη πρακτική αποτελεί η ύπαρξη ενός συνόλου δεδομένων που διατηρούνται και τα οποία εντάσσονται μόνο μετά την οριστικοποίηση του αλγορίθμου, δηλαδή κατά τη διάρκεια της τελικής επικύρωσης. [31]

6.5 Γενικές κλινικές εφαρμογές των radiomics στην Πυρηνική

Σε σύγκριση με το πλήθος των μελετών που χρησιμοποιούν τις παραδοσιακές τεχνικές για την πρόγνωση των αποτελεσμάτων ή τον χαρακτηρισμό των ιστών, οι εφαρμογές χαρακτηριστικών υφής, σχήματος ή ιστογράμματος είναι ακόμη σπάνιες στη βιβλιογραφία. Παρακάτω, εξετάζονται επιλεγμένα άρθρα για την επισήμανση ορισμένων υποσχόμενων κλινικών εφαρμογών των radiomics.

Ραδιο-γονιδιωματική: Σύνδεση απεικονιστικών δεδομένων με τη βιολογία

Η ραδιο-γονιδιωματική (radiogenomics) στον μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι Nair et al. [70] διερεύνησαν τη συσχέτιση του ποσοτικού μεταβολικού όγκου της βλάβης και των χαρακτηριστικών ιστογράμματος σε εικόνες ¹⁸F-FDG PET/CT με γονιδιακά δεδομένα σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Δεκατέσσερα χαρακτηριστικά radiomics και 3 κύριες συνιστώσες συσχετίστηκαν με τη γονιδιακή έκφραση για μεμονωμένα γονίδια

και συστάδες γονιδίων που εκφράζονται από κοινού σε ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης 25 ασθενών που υποβλήθηκαν σε PET/CT πριν από την χειρουργική εκτομή του όγκου. Τέσσερα γονίδια (LY6E, RNF149, MCM6 και FAP) συσχετίστηκαν με χαρακτηριστικά radiomics και την επιβίωση. Οι ομάδες δεδομένων δοκιμής και επικύρωσης που επιβεβαίωσαν αυτές τις συσχετίσεις ήταν πολύ μεγαλύτερες (63 και 84 ασθενείς αντίστοιχα) από την ομάδα εκπαίδευσης, πράγμα ασυνήθιστο για μελέτες radiomics. Οι Yip et al. [71] διερεύνησαν τις συσχετίσεις μεταξύ των ¹⁸F-FDG PET/CT απεικονιστικών χαρακτηριστικών για 348 ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ιστόγραμμα, GLCM, GLRLM, GRSZM, NGTDM και σχήμα) και των μεταλλάξεων του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR) και του γονιδίου KRAS (Kristen rat sarcoma virus). Παρόλο που 8 χαρακτηριστικά υφής (καθώς και το SUV και ο μεταβολικός όγκος βλάβης) συσχετίστηκαν σημαντικά με την κατάσταση EGFR μετάλλαξης και 1 χαρακτηριστικό GLCM ήταν προγνωστικό για θετική κατάσταση EGFR μετάλλαξης, κανένα από τα χαρακτηριστικά δεν συσχετίστηκε με τη μετάλλαξη KRAS. Η μελέτη περιορίστηκε από την έλλειψη δεδομένων επικύρωσης και από τη χρήση δεδομένων PET/CT από 8 διαφορετικά συστήματα.

Οι Pyka et al. [72] χρησιμοποίησαν ¹⁸F-FET PET radiomics για τη διάκριση μεταξύ των τύπων του όγκου σε 113 ασθενείς με γλοίωμα υψηλού βαθμού. Χρησιμοποιήθηκε ένα μόνο σύστημα PET/CT, εξαλείφοντας την ανάγκη για επαναδειγματοληψία ή εναρμόνιση. Τέσσερα χαρακτηριστικά NGTDM επέτρεψαν τη διαφοροποίηση μεταξύ όγκων σταδίου III και IV- περαιτέρω βελτίωση επιτεύχθηκε μέσω του συνδυασμού με τον μεταβολικό όγκο βλάβης. Σημειώνεται ότι δεν χρησιμοποιήθηκε σύνολο δεδομένων για επικύρωση. Χαρακτηριστικά ¹⁸F-FET PET αξιολογήθηκαν αναδρομικά από τους Lohmann et al. [73] για την πρόβλεψη της μετάλλαξης της ισοκιτρικής αφυδρογονάσης, ενός διαγνωστικού δείκτη που δεν λαμβάνεται συνήθως προεγχειρητικά. Πενήντα έξι από τους 84 ασθενείς εξετάστηκαν με αυτόνομη διάταξη PET και οι υπόλοιποι 28 ασθενείς εξετάστηκαν με PET/MRI – πρακτικά, σχεδόν όλες οι παράμετροι λήψης (συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης και του αλγορίθμου ανακατασκευής) διέφεραν μεταξύ των 2 υποομάδων. Εξήχθησαν τριάντα τρία χαρακτηριστικά (ιστόγραμμα, GLCM, GLRLM, GLSZM και σχήμα) και 26 από τους 84 ασθενείς εμφάνισαν μετάλλαξη της ισοκιτρικής αφυδρογονάσης. Για να αποφευχθεί η υπερ-προσαρμογή, ο αριθμός των σχετικών χαρακτηριστικών μειώθηκε σε 2 και

εφαρμόστηκε διασταυρούμενη επικύρωση 5 και 10 φορές (5- and 10-fold cross-validation). Επιτεύχθηκε ακρίβεια έως και 81%, αλλά αρκετά χαμηλή ευαισθησία, πιθανότατα λόγω ενός συνδυασμού ανισορροπίας των κατηγοριών και ετερογένειας των παραμέτρων λήψης.

Πρόβλεψη κλινικών αποτελεσμάτων

Η έγκαιρη αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και η πρόβλεψη της επιβίωσης αποτελούν θέματα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, καθώς μια τέτοιου είδους ικανότητα θα μπορούσε να υποβοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς στην επιλογή της θεραπείας και τη κατηγοριοποίηση των ασθενών ή και να δικαιολογήσει την αλλαγή μιας θεραπείας. Σε 358 ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου I-III, οι Arshad et al. [74] χρησιμοποίησαν προ-θεραπευτικά δεδομένα ^{18}F -FDG από 7 ιδρύματα για να αξιολογήσουν τα ^{18}F -FDG PET radiomics ως προς την πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης μετά την ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία. Τα χαρακτηριστικά ιστογράμματος, σχήματος και υφής (GLCM, GLRLM και NGTDM, εξήχθησαν από τις αρχικές εικόνες και μετασχηματισμένες με τη μέθοδο wavelet εικόνες) υπολογίστηκαν επιπλέον των παραδοσιακών μετρικών PET και η μείωση των διαστάσεων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) σε συνδυασμό με τον σταθμισμένο γραμμικό συνδυασμό χαρακτηριστικών. Δεν εφαρμόστηκε καμία διόρθωση για τις μεταβολές των παραμέτρων λήψης. Συνολικά, χρησιμοποιήθηκαν 133 σύνολα δεδομένων για την εκπαίδευση, ενώ υπήρχαν 204 ασθενείς για εσωτερική επικύρωση και 21 ασθενείς για εξωτερική δοκιμή. Το συνδυασμένο διάνυσμα ποσοτικών χαρακτηριστικών προέβλεψε σωστά μια διαφορά επιβίωσης 14 μηνών στα δεδομένα επικύρωσης και την έλλειψη διαφοράς επιβίωσης στα δεδομένα δοκιμής.

Οι Peng et al. [75] αξιολόγησαν τη προ-θεραπευτική ^{18}F -FDG PET/CT ραδιομική υπογραφή και το νομόγραμμα σε ασθενείς με ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σταδίου III-IVa, χρησιμοποιώντας εικόνες που ελήφθησαν από έναν μόνο τύπο απεικονιστικού συστήματος και με ένα σταθερό πρωτόκολλο λήψης, για την πρόβλεψη της επιβίωσης χωρίς νόσο. Τα δεδομένων εκπαίδευσης αποτελούνταν από 470 ασθενείς και τα δεδομένα επικύρωσης από 237 ασθενείς. Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν αρχικά χειροκίνητα (συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών ιστογράμματος, σχήματος, GLCM και GLRLM) και, στη συνέχεια, αυτόματα από βαθιά νευρωνικά

δίκτυα συνελκτικής μάθησης. Η μέθοδος LASSO Cox χρησιμοποιήθηκε για τη μείωση των διαστάσεων των χαρακτηριστικών. Το νομόγραμμα που βασίστηκε στα radiomics αποδείχθηκε ανώτερο από τα νομόγραμμα που βασίζονται σε κλινικά δεδομένα και στο EBV DNA πλάσμα (καθιερωμένος προγνωστικός βιοδείκτης στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα). Το νομόγραμμα radiomics επέτρεψε την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε 2 ομάδες κινδύνου που διέφεραν ως προς την 5-ετή ελεύθερη νόσου επιβίωση - μόνο η radiomics ομάδα υψηλού κινδύνου παρουσίασε όφελος από την επαγωγική χημειοθεραπεία επιπλέον της τυπικής χήμειο-άκτινο-θεραπείας. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν αξιολογήθηκε κανένας συνδυασμός μεταξύ ραδιομικών χαρακτηριστικών και άλλων δεδομένων (όπως το DNA). Μια τέτοια στρατηγική αξιολογήθηκε, ωστόσο, σε μια παρόμοια μελέτη των Lv et al. [76] σε 128 ασθενείς με ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα- εκεί, ο συνδυασμός radiomics και κλινικών δεδομένων βελτίωσε ελαφρώς την πρόβλεψη της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη.

Τέλος, σε μια μελέτη 214 ασθενών με καρκίνο του στομάχου, οι Jiang et al. [77] διερεύνησαν τη χρησιμότητα των απεικονιστικών χαρακτηριστικών του ^{18}F -FDG PET (ιστόγραμμα, σχήμα, GLCM, GLRLM, GLSZM και NGTDM) για την πρόβλεψη της χωρίς νόσο επιβίωσης και της συνολικής επιβίωσης. Στην εν λόγω μελέτη, η ομάδα εκπαίδευσης (132 ασθενείς) εξετάστηκε με ένα μόνο σύστημα και η ομάδα επικύρωσης (82 ασθενείς) εξετάστηκε με διαφορετικό σύστημα από διαφορετική εταιρία, παρέχοντας πραγματική εξωτερική επικύρωση. Παρόλο που το μέγεθος των voxel και άλλες παράμετροι λήψης διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων, η βαθμολογία των radiomics βασίστηκε σε χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν μέσω της LASSO παλινδρόμησης και ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωσης χωρίς νόσο από ό,τι το στάδιο TNM ή ο δείκτης όγκου CA 19-9. Και πάλι, δεν συμπεριλήφθηκαν CT radiomics ή κλινικά ή εργαστηριακά δεδομένα στο μοντέλο πρόβλεψης.

7 Εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης στην καρδιαγγειακή απεικόνιση.

Στο γενικότερο πλαίσιο της καρδιαγγειακής απεικόνισης αρκετοί είναι οι τομείς που μπορούν να επωφεληθούν από τις εφαρμογές της μηχανικής εκμάθησης. Στην πρώτη ενότητα του παρόντος κεφαλαίου θα συζητηθούν γενικές πιθανές εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης στις επιμέρους διαδικασίες της απεικόνισης του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ στη συνέχεια θα αναφερθούν οι εφαρμογές της ανά απεικονιστική τεχνική.

7.1 Λήψη και ανακατασκευή εικόνας

(Image acquisition and reconstruction)

Την τελευταία δεκαετία, έχει υπάρξει παράλληλη εξέλιξη των αλγορίθμων ανακατασκευής εικόνας και των υλικών απεικόνισης (hardware), επιφέροντας δραματικές βελτιώσεις στην ποιοτική και ποσοτική ακρίβεια της εικόνας, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τους χρόνους λήψης ή/και την έκθεση σε ακτινοβολία. Η μοντελοποίηση και ενσωμάτωση ακριβέστερων διορθώσεων δεδομένων σε επαναληπτικούς αλγορίθμους ανακατασκευής εικόνας, βελτιώνει την απόδοση των συστημάτων όσων αφορά στην αποτελεσματικότητα του υπολογιστικού χρόνου. Παρόλο που οι σύγχρονοι επαναληπτικοί αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται στην κλινική ρουτίνα παρέχουν εξαιρετική ποιότητα εικόνας, υπάρχουν ζητήματα σχετικά με τη μεταβλητότητα του ρυθμού σύγκλισης ως συνάρτηση των συγκεντρώσεων ενεργότητας σε διάφορους ιστούς ενδιαφέροντος. Υπάρχουν σαφώς περιθώρια για περαιτέρω βελτιώσεις, κυρίως στα πλαίσια της χαμηλής έκθεσης σε ακτινοβολία και της παραμετρικής απεικόνισης. Η ανακατασκευή εικόνας με τη χρήση μεθόδων βαθιάς μάθησης δεν έχει διερευνηθεί τόσο εκτεταμένα όσο άλλοι τομείς της καρδιαγγειακής απεικόνισης, όπως για παράδειγμα η κατάτμηση εικόνων ή οι εργασίες ταξινόμησης. Οι περισσότερες τρέχουσες εφαρμογές είναι ενσωματωμένες σε κλασικούς αλγορίθμους επαναληπτικής ανακατασκευής (π.χ. αποθορυβοποίηση διαδοχικών εκτιμήσεων εικόνας σε κάθε επανάληψη). Επιπρόσθετα, η ανάλυση μηχανικής μάθησης μπορεί να εκτελεστεί σε μη-επεξεργασμένα δεδομένα (raw data) παρακάμπτοντας ολοκληρωτικά το βήμα της ανακατασκευής εικόνας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, έχουν προταθεί κάποιες προσεγγίσεις BM άμεσης ανακατασκευής, οι οποίες επιτρέπουν τη δημιουργία ανακατασκευασμένων εικόνων από ακατέργαστα

δεδομένα. Υπάρχει επίσης σημαντικός όγκος εργασιών σχετικά με τη χρήση μεθόδων B.M. για τη διόρθωση δεδομένων (π.χ. εξασθένηση, διασπορά) κατά τη διαδικασία ανακατασκευής εικόνων και αλγορίθμων μετα-επεξεργασίας εικόνας (αποθορυβοποίηση, υπερ-ανάλυση, αφαίρεση σφαλμάτων εικόνας). Οι μέθοδοι B.M. μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση των σφαλμάτων κίνησης στην απεικόνιση της καρδιάς με μαγνητική τομογραφία. Παρόλο που αυτές οι πρώτες εφαρμογές αποδεικνύουν την αναγκαιότητα των μεθόδων B.M. για την τομογραφική ανακατασκευή και τις σχετικές διορθώσεις δεδομένων, υπάρχει σαφής έλλειψη συγκριτικών μελετών, περιορίζοντας έτσι τη δυνατότητα αξιολόγησης της ακρίβειας τους σε διαφορετικά κλινικά σενάρια σε σύγκριση με τις τρέχουσες τεχνικές ανακατασκευής εικόνας.

7.2 Τμηματοποίηση εικόνων

Image segmentation

Η τμηματοποίηση εικόνας είναι μια διαδικασία κατά την οποία μια εικόνα υποδιαιρείται σε ανατομικά σημαντικά μέρη/τμήματα και αποτελεί μία από τις πιο "ώριμες" εφαρμογές της B.E. στην ιατρική απεικόνιση γενικά, αλλά και ειδικά στην καρδιαγγειακή απεικόνιση. Γενικότερα, κατά την τμηματοποίηση η εικόνα χωρίζεται σε διαφορετικές υπο-περιοχές όπως όργανα, αλλοιώσεις, βλάβες. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η τμηματοποίηση βλαβών είναι διαδικασία προαπαιτούμενη κατά την εξαγωγή ποσοτικών γεωμετρικών χαρακτηριστικών όπως όγκος, σχήμα, υφή κλπ. Στην καθημερινή κλινική ρουτίνα η τμηματοποίηση των περιοχών ενδιαφέροντος κατά κύριο λόγο γίνεται με χειροκίνητο τρόπο από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό. Ωστόσο αυτή η προσέγγιση είναι επιρρεπής σε σφάλματα υποκειμενικής εκτίμησης των ορίων της περιοχής και ακριβούς αναπαραγωγής της διαδικασίας. Γι' αυτούς τους λόγους έχουν αναπτυχθεί διάφορες ημιαυτόματες και αυτόματες μέθοδοι τμηματοποίησης οι οποίες χρησιμοποιούν τεχνικές βαθιάς εκμάθησης (deep learning techniques). Το U-NET είναι ένα καλό παράδειγμα ενός ευρέως χρησιμοποιούμενου δικτύου τμηματοποίησης. Το U-NET εφαρμόζεται σε 2D και 3D και αποτελεί τον τελευταίας τεχνολογίας αλγόριθμο τμηματοποίησης που χρησιμοποιείται σήμερα σε διάφορες απεικονιστικές μεθόδους και κλινικές εφαρμογές και έχει ισχυρές δυνατότητες.

7.3 Καταχώρηση εικόνων

Image registration

Για την ορθή αξιολόγηση μεταβολών των βλαβών από εικόνες οι οποίες έχουν ληφθεί σε διαφορετικές χρονικές περιόδους (π.χ. πριν και μετά τη θεραπεία) είναι απαραίτητη η χωρική αντιστοιχία μεταξύ των εικόνων ή η ευθυγράμμιση αυτών σε επίπεδο voxel. Η ακριβής καταχώρηση των εικόνων είναι σημαντική για την υβριδική και την πολυσυστημική απεικόνιση, όπως η PET/CT και η PET/MRI, και ορισμένοι ερευνητές έχουν καταδείξει τη δυνατότητα βελτίωσης της ακρίβειας στην καταχώρηση σε περιπτώσεις ανατομικών και λειτουργικών παραμορφώσεων των εικόνων. Επιπλέον, η προσέγγιση αυτή μπορεί να βοηθήσει στη διόρθωση τόσο της φυσιολογικής (καρδιακής, αναπνευστικής) όσο και της ακούσιας κίνησης. Ωστόσο, χρειάζεται σαφώς περισσότερες μελέτες για να καταδειχθεί το δυνητικό ενδιαφέρον των προσεγγίσεων BM σε σχέση με την τρέχουσα κατάσταση της τεχνολογίας.

7.4 Ανάλυση εικόνων, φαινότυπος ακριβείας και διαστρωμάτωση κινδύνου.

Image analysis, precision phenotyping, disease reclassification, and risk stratification

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας ως προς τη χρήση των απεικονιστικών βιο-δεικτών στην ιατρική απεικόνιση συνεχώς αυξάνεται. Η προσθετική αξία των radiomics και της μηχανικής μάθησης αφενός αυξάνουν σημαντικά τον όγκο των πληροφοριών των εικόνων που είναι προσβάσιμες και αφετέρου διευκολύνουν την ενσωμάτωσή τους, προκειμένου να ενισχύσουν τις γνώσεις μας για τις καρδιαγγειακές παθολογικές καταστάσεις. Οι νέες αυτές πληροφορίες θα επιτρέψουν ακριβέστερο προσδιορισμό του φαινοτύπου της νόσου καθώς και ακριβέστερη ταξινόμηση των ασθενειών. Η πλειονότητα των μελετών radiomics στην ιατρική απεικόνιση και πιο συγκεκριμένα στο πεδίο των καρδιακών εφαρμογών έχουν γίνει στον τομέα της μαγνητικής τομογραφίας και της αξονικής τομογραφίας με λιγότερες μελέτες στον τομέα της πυρηνικής ιατρικής απεικόνισης.

Ο απώτερος στόχος της απεικόνισης είναι η καλύτερη κατανόηση της κλινικής κατάσταση του ασθενούς και η αξιολόγηση του κινδύνου επακόλουθων καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι τεχνικές τεχνητής νοημοσύνης μπορούν να αξιοποιήσουν πληροφορίες από πολλαπλές πηγές και να έχουν την δυνατότητα λήψης αποφάσεων λαμβάνοντας

υπόψη όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες. Αυτό ανοίγει το δρόμο για την επανάσταση στην ιατρική φροντίδα, καθώς έχει τη δυνατότητα να παρέχει πιο ακριβή και εξατομικευμένη πρόβλεψη κινδύνου και έτσι μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη συνταγογράφηση φαρμάκων και χρήση πιο επεμβατικών (θεραπευτικών) παρεμβάσεων [29], αν και υπάρχει η ανάγκη για μια πιο αυστηρή πολυκεντρική επικύρωση των αναπτυγμένων μοντέλων πρόβλεψης και πρόγνωσης.

7.5 Τεχνητή Νοημοσύνη στο SPECT/CT και PET/CT καρδιάς

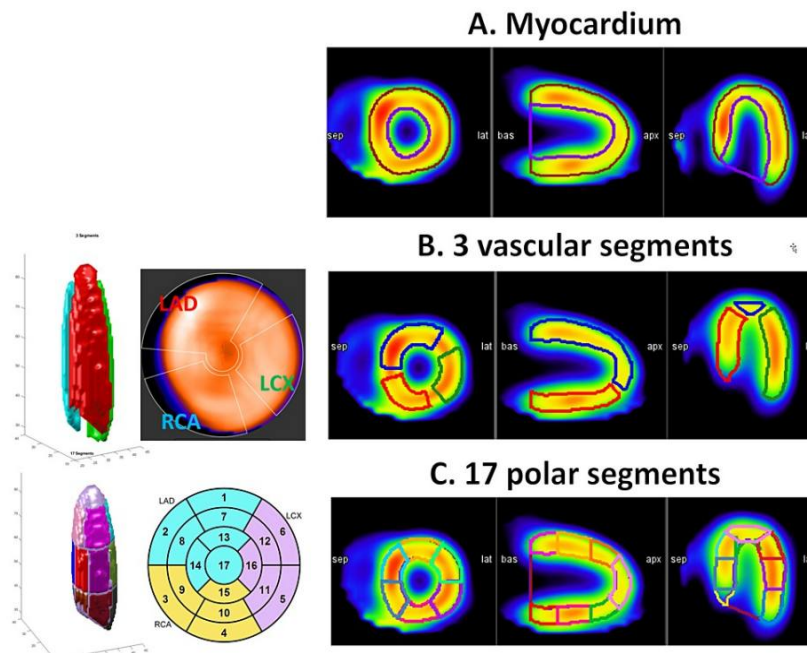
Εκμεταλλεζόμενη τις διαθέσιμες βάσεις δεδομένων, η τεχνητή νοημοσύνη διεισδύει με ταχείς ρυθμούς στην πυρηνική καρδιακή απεικόνιση. Δεδομένου ότι η αυτόματη επεξεργασία και ανάλυση εικόνας χρησιμοποιείται στην πυρηνική απεικόνιση εδώ και 20 χρόνια, η διερεύνηση των οφελών της χρήσης της τεχνητής νοημοσύνης αξιολογήθηκε αρχικά μέσα από τις ήδη υπάρχουσες βάσεις απεικονιστικών δεδομένων.[78], [79], [80] Ειδικότερα, η ανάπτυξη της τεχνητής νοημοσύνης στο καρδιακό SPECT/CT και PET/CT βρίσκει εφαρμογή σε τρεις κύριους τομείς ενδιαφέροντος, και πιο συγκεκριμένα: στην αυτοματοποίηση της ανίχνευσης και της τμηματοποίησης των εικόνων, στην ταυτοποίηση ασθενών με αποφρακτική στεφανιαία νόσο (CAD) και στην εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων.[81], [82]

Η ποσοτική αξιολόγηση της αιμάτωσης είναι η κύρια πληροφορία που προκύπτει από το σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου. Μπορεί να είναι πλήρως αυτοματοποιημένη, όπως και άλλες απεικονιστικές μεταβλητές (π.χ. το κλάσμα εξώθησης, ο συστολικός και διαστολικός όγκος, η πάχυνση, η παροδική ισχαιμική διαστολή, η μυοκαρδιακή μάζα και αιματική ροή). Συνολικά, αρκετές εκατοντάδες μεταβλητές μπορούν να ληφθούν αυτόματα από ένα πλήρες σύνολο δεδομένων απεικόνισης ηρεμίας/κόπωσης. Παρόλο που το σύνολο δεδομένων είναι τυπικά ποσοτικό, ο ιατρός εισάγει τις παραμέτρους τις οποίες ο ίδιος κρίνει στη διάγνωση, γεγονός που ανοίγει ένα ολόκληρο φάσμα δυνατοτήτων για την Μ.Μ. [78] Στην πραγματικότητα, υπάρχει ήδη ένα μεγάλο μητρώο, το REFINE SPECT (REgistry of Fast Myocardial Perfusion Imaging with Next generation SPECT) με >20.000 ασθενείς από πολλά κέντρα στο οποίο συλλέγονται απεικονιστικά και κλινικά δεδομένα που χρησιμεύουν ως σύνολο δεδομένων για τις εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης. Ως εκ

τούτου, οι εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης για το SPECT στοχεύουν στην αυτοματοποίηση της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της διαχείρισης. [79]

Ο αυτόματος εντοπισμός, ο επαναπροσανατολισμός (reorientation) και η τμηματοποίηση της αριστερής κοιλίας σε εικόνες SPECT και PET επιτυγχάνεται με ειδικό λογισμικό ικανό να επεξεργάζεται και τους δύο τύπους δεδομένων πυρηνικής απεικόνισης, το οποίο έχει ενισχυθεί με την εφαρμογή της μηχανικής μάθησης. [83] Τέτοιες βελτιώσεις στην αυτοματοποιημένη ανάλυση εικόνας έχουν δείξει στενή συσχέτιση με την οπτική βαθμολόγηση των εικόνων αιμάτωσης μυοκαρδίου από ειδικούς, αναδεικνύοντας έτσι την ακρίβεια και χρησιμότητά τους. [84]

Τόσο οι μέθοδοι μηχανικής μάθησης όσο και οι μέθοδοι βαθιάς μάθησης έχουν μελετηθεί για την εκτίμηση της πιθανότητας αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου (CAD). Για παράδειγμα, σύμφωνα με τη μελέτη των Mannil et. al. [85] όταν στον αλγόριθμο μηχανικής μάθησης εισήχθησαν δεδομένα από την SPECT απεικόνιση αιματώσεως μυοκαρδίου (MPI) και κλινικά δεδομένα 1181 ασθενών, παρατηρήθηκε υψηλότερη AUC ($0,94 \pm 0,01$) σε σχέση με το συνολικό έλλειμμα αιματώσεως ($0,88 \pm 0,01$) ή την οπτική ανάγνωση για την ανίχνευση αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, με γνώμονα το αποτέλεσμα της επεμβατικής αγγειογραφίας. Οι Nakajima et al. χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο μάθησης με επίβλεψη που βασίζεται σε ετικέτες εμπειρογνομόνων από ένα σύνολο δεδομένων 1001 SPECT εικόνων, από 12 κέντρα για να σχεδιάσουν ένα νευρωνικό δίκτυο που απέδωσε καλύτερα από τους ανθρώπινους εμπειρογνώμονες (AUC 0,92 και 0,82 αντίστοιχα). [86] Η μηχανική μάθηση αξιολογήθηκε επίσης στο πολύ-κεντρικό μητρώο REFINE SPECT. [87] Ο αλγόριθμος που ενσωμάτωσε 18 κλινικές μεταβλητές, 9 δοκιμασίες κόπωσης και 28 απεικονιστικές μεταβλητές από 1980 ασθενείς έδειξε μια AUC 0,79 [0,77, 0,80], ξεπερνώντας εκείνη του τοπικού ελλείμματος αιμάτωσης στην κόπωση (regional stress total perfusion deficit) 0,71 [0,70, 0,73] ή του ισχαιμικού ελλείμματος 0,72 [0,71, 0,74] στην πρόβλεψη της πιθανότητας πρόωρης στεφανιαίας επαναγγείωσης ανά αγγείο (per-vessel chance of early coronary revascularization). Στο ίδιο μητρώο, αλγόριθμοι βαθιάς εκμάθησης χρησιμοποιήθηκαν στη μορφή συνελκτικής εξαγωγής χαρακτηριστικών τριών επιπέδων και επιπλέον τριών πλήρως συνδεδεμένων επιπέδων για την ανάλυση ακατέργαστων δεδομένων μυοκαρδιακής αιμάτωσης SPECT και ποσοτικών πολικών χαρτών 1638 ασθενών. [88] Η έξοδος παρήγαγε μια ψευδο-πιθανότητα στεφανιαίας νόσου (CAD) ανά στεφανιαία περιοχή και ανά μεμονωμένο ασθενή και έδειξε μια

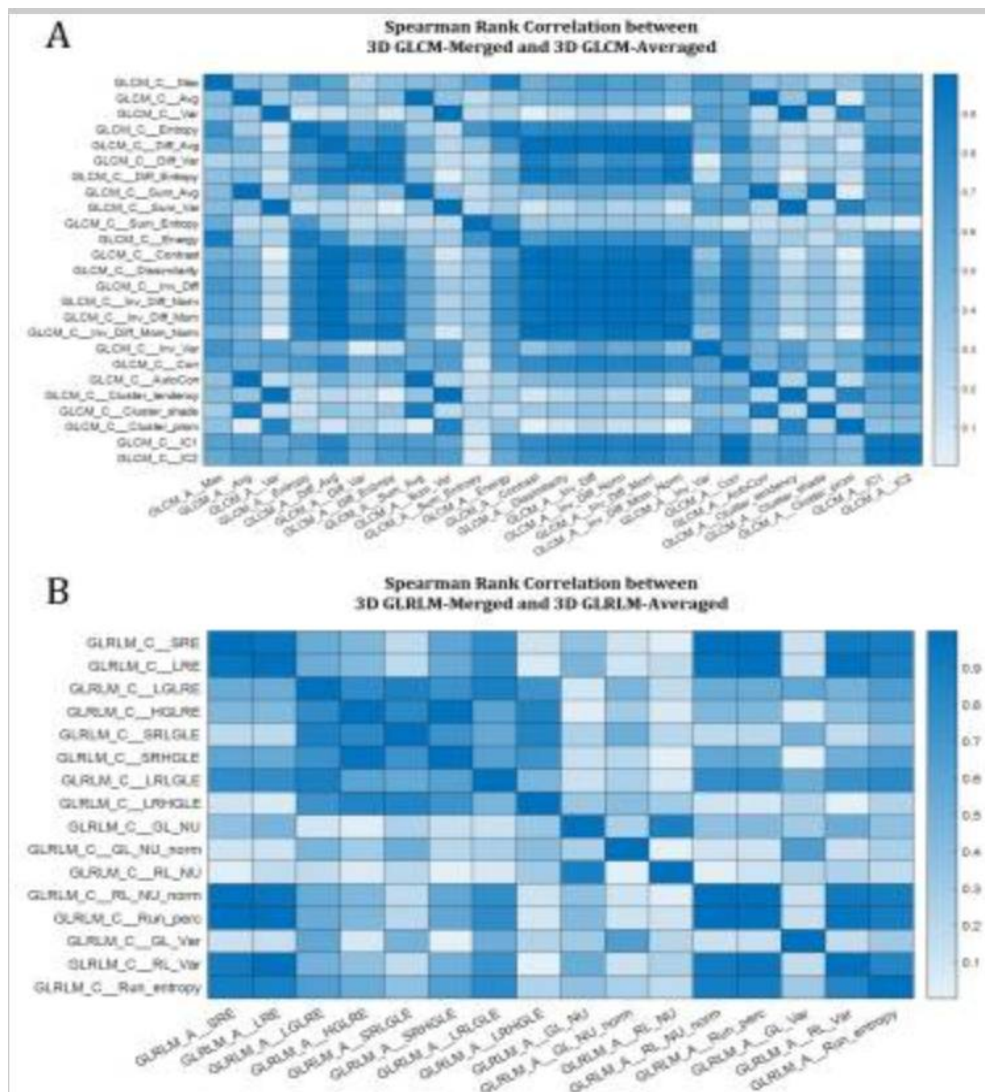


Εικόνα 10: Παραδείγματα τμηματοποίησης εικόνων μυοκαρδίου.

Ανατυπώθηκε από: Ashrafinia S, Dalaie P, Schindler TH, Pomper MG, Rahmim A. Standardized Radiomics Analysis of Clinical Myocardial Perfusion Stress SPECT Images to Identify Coronary Artery Calcification. *Cureus*. 2023 Aug 11;15(8):e43343

διακριτή AUC 0,80 για την ανίχνευση στένωσης $\geq 70\%$, η οποία ωστόσο υπερείχε του ολικού ελλείμματος. [89] Η προσέγγιση βαθιάς μάθησης προσαρμόστηκε σε μια κοινή ανάλυση δεδομένων 2 όψεων (όρθια και ύπτια) από ειδικούς καρδιακούς σαρωτές και αξιολογήθηκε σε επαναλαμβανόμενη εξωτερική επικύρωση σε 1160 ασθενείς, βελτιώνοντας έτσι την τρέχουσα ανάλυση αιματώσεως στην πρόβλεψη αποφρακτικής CAD. [90] Τέτοιες αναφορές διερεύνησαν την αξία της ενοποίησης κλινικών και απεικονιστικών δεδομένων και αποτελούν τη βάση για την δημιουργία ανεξάρτητων συστημάτων που παρέχουν αυτόματη ερμηνεία των εικόνων SPECT και PET. Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι τα τρέχοντα δεδομένα θα πρέπει να αξιολογηθούν/επικυρωθούν σε κλινικές δοκιμές. Σε πρόσφατη μελέτη τους οι Ashrafinia et al. [91] διερεύνησαν την υπόθεση ότι η ετερογένεια στο SPECT σπινθηρογράφημα κόπωσης μπορεί ενδεχομένως να μεταφέρει πληροφορίες σχετικά με την ασβεστοποίηση στις στεφανιαίες αρτηρίες. Το σύνολο δεδομένων αποτελείται από 428 ασθενείς με φυσιολογικές (μη ισχαιμικές) εικόνες σπινθηρογραφήματος κόπωσης και το λεπτομερές CAC σκορ προέκυψε από την αξονική τομογραφία και άλλες κλινικές παραμέτρους. Εξήχθησαν συνολικά 487 radiomic features.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν σε θέση να προβλέψει σημαντικά τη βαθμολογία CAC όλων των καρδιακών τμημάτων όταν συνδυάστηκαν τα ραδιομικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά. Όπως προέκυψε η μέθοδος αυτή έχει τη δυνατότητα να εντοπίζει περιπτώσεις με υψηλό CAC που μπορούν να οδηγηθούν σε πιο κατάλληλη φροντίδα, υποδηλώνοντας ότι η ανάλυση radiomics προσθέτει διαγνωστική και προγνωστική αξία στο SPECT σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου με ευρεία κλινική χρήση.



Εικόνα 11: Χάρτες συσχέτισης κατάταξης Spearman μεταξύ A) 3D GLCM-averaged vs. 3D GLCM-merged, and B) 3D GLRLM-averaged vs. 3D GLRLM-merged. Οι τιμές στη διαγώνιο και των δύο διαγραμμάτων είναι >0,98.

Ανατυπώθηκε από: Ashrafinia S, Dalaie P, Schindler TH, Pomper MG, Rahmim A. Standardized Radiomics Analysis of Clinical Myocardial Perfusion Stress SPECT Images to Identify Coronary Artery Calcification. *Cureus*. 2023 Aug 11;15(8):e43343.

Η προγνωστική αξία των αλγορίθμων μηχανικής [92], [93] και βαθιάς μάθησης [94] έχει επίσης διερευνηθεί στην απεικόνιση με SPECT και PET της στεφανιαίας νόσου. Μια μεγάλη ανάλυση δεδομένων που έλαβε υπόψη 28 κλινικές μεταβλητές, 17

μεταβλητές δοκιμασίας κόπωσης και 25 μεταβλητές απεικόνισης SPECT από 2619 ασθενείς έδειξε πρόσφατα την προγνωστική χρησιμότητα της ενσωμάτωσης κλινικών και ποσοτικών απεικονιστικών δεδομένων. Η μελέτη κατέδειξε προγνωστική ακρίβεια για τον τριετή κίνδυνο μείζονος δυσμενούς καρδιαγγειακού επεισοδίου (MACE) ($AUC = 0,81 [0,78, 0,83]$) πέραν των υφιστάμενων οπτικών ή αυτοματοποιημένων εκτιμήσεων αιμάτωσης. [93] Σε μια πρόσφατη μελέτη σε 20.414 ασθενείς, οι Hu et al. κατέδειξαν τη δυνατότητα εφαρμογής της ML με τη μέθοδο XGboost για την ασφαλή ακύρωση της σάρωσης ηρεμίας μετά τη σάρωση καταπόνησης, αποδίδοντας στους ασθενείς μια βαθμολογία κινδύνου MACE με βάση την τεχνητή νοημοσύνη. Με αυτή την προσέγγιση αποδείχθηκε ότι είναι πολύ πιο ακριβής η διαστρωμάτωση του κινδύνου για MACE, επιτρέποντας στο 60% των ασθενών να πραγματοποιηθεί μόνο απεικόνιση κόπωσης λόγω του πολύ χαμηλού κινδύνου τους για MACE (ετήσιος κίνδυνος 1,4%) σε σύγκριση με την οπτική αξιολόγηση του κινδύνου που οδήγησε σε κίνδυνο για MACE 2,1% επιλέγοντας παρόμοιο ποσοστό ασθενών. [92] Επιπλέον, στην απεικόνιση PET, η πρόβλεψη ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων έχει πρόσφατα μελετηθεί μέσω της εφαρμογής της μάθησης μεταφοράς, η οποία επιτρέπει την εξοικονόμηση δεδομένων, ενώ παράλληλα ενισχύει τις δυνατότητες αναγνώρισης εικόνων και διευρύνει τον ορίζοντα των αρχιτεκτονικών δικτύων που μπορούν να κατασκευαστούν. Αυτό διερευνήθηκε σε μια μελέτη που αξιολόγησε μόνο PET ποσοτικούς πολικούς χάρτες αιμάτωσης του μυοκαρδίου για την πρόβλεψη ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων σε 2 χρόνια παρακολούθησης. [94] Ειδικότερα, η διακριτική ικανότητα του προσαρμοσμένου δικτύου ($AUC = 0,90 [0,88, 0,92]$) ξεπέρασε ακόμη και εκείνη της γραμμικής ολοκλήρωσης των εκτιμήσεων της περιφερειακής μυοκαρδιακής αιματικής ροής, των κλινικών και λειτουργικών μεταβλητών. Σημειωτέων, ο όρος πρόβλεψη έχει χρησιμοποιηθεί ως πιο γενική έννοια σε εκθέσεις που χρησιμοποιούν δυαδική ταξινόμηση με μικρή στάθμιση της επιρροής του χρόνου στην προγνωστική μοντελοποίηση. Ως εκ τούτου, τα τρέχοντα στοιχεία έχουν καταδείξει μόνο τις αναδρομικές δυνατότητες διάκρισης των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης για τον εντοπισμό ασθενών με τεκμηριωμένο ανεπιθύμητο συμβάν. Προς το παρόν, είναι ακόμη άγνωστο κατά πόσον οι προγνωστικές εκτιμήσεις μπορούν να ξεπεράσουν τα υπάρχοντα μοντέλα και κατά πόσον οι κλινικές ενέργειες που ενημερώνονται από αυτές τις προγνωστικές εκτιμήσεις της τεχνητής νοημοσύνης μπορούν να επηρεάσουν τα κλινικά αποτελέσματα.

Ειδικότερα, υπάρχει ανεπάρκεια δεδομένων σχετικά με την εφαρμογή της TN σε πολλές εφαρμογές της πυρηνικής απεικόνισης της καρδιάς, όπως η αξιολόγηση της ενδοκαρδίτιδας και των διηθητικών νόσων (αμυλοείδωση και σαρκοείδωση). Αυτό οφείλεται στην έλλειψη οργανωμένων μεγάλων πολυκεντρικών συνόλων δεδομένων κατάλληλων για ανάλυση μηχανικής μάθησης. Ωστόσο, αυτές οι οργανωτικές ανάγκες αντιμετωπίζονται και θα προσφέρουν την ευκαιρία να επεκταθεί η χρήση της TN σε αυτούς τους τομείς. Μια ενδιαφέρουσα αλλά προκαταρκτική εφαρμογή της TN σε αυτό το πλαίσιο θα είναι η διασταυρούμενη παραγωγή καρδιακών εικόνων για προηγμένη εναλλακτική απεικόνιση (π.χ. "ψευδο" εικόνες PET από δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας), όπως τεκμηριώνεται από τους Emami et al.[95] Αυτό μπορεί να προσφέρει την ευκαιρία να διευκρινιστεί κατά πόσον τα δεδομένα της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να περιέχουν σύνθετες εξαρτήσεις που μπορούν να μεταφραστούν, για παράδειγμα, σε φλεγμονώδη ευρήματα PET με πρακτική διαγνωστική χρήση, βέβαια αυτό πρέπει να αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές. Μια ιδιαίτερη πρόκληση σε κάθε τέτοια προσέγγιση δημιουργίας εικόνων, είναι ο τρόπος με τον οποίο οι παθολογικές περιοχές θα μεταφράζονται μεταξύ των διαφορετικών απεικονιστικών μεθόδων.

Συνοπτικά, η ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης στην καρδιακή πυρηνική απεικόνιση με SPECT/CT και PET/CT επέτρεψε την τελειοποίηση της αυτόματης ανίχνευσης και τμηματοποίησης των ακατέργαστων εικόνων. Τέτοιες διερευνητικές εφαρμογές δεν έχουν ακόμη επεκταθεί σε πιο σύνθετη ανάλυση εικόνων, όπως οι καρδιακές εικόνες FDG-PET σε φλεγμονώδεις και διηθητικές ασθένειες. Οι προσεγγίσεις της τεχνητής νοημοσύνης θα ωφεληθούν πιθανώς από την ενσωμάτωση πολλαπλών κλινικών, βιολογικών και απεικονιστικών δεδομένων για τη βελτίωση της απόδοσης των εικόνων FDG-PET για την αξιολόγηση της διάγνωσης και της διαστρωμάτωσης του κινδύνου των ασθενών.

7.6 Περιορισμοί και ποιοτικός έλεγχος

Κατά τη διεξαγωγή μιας ραδιομικής έρευνας αρκετά είναι τα σημεία τα οποία απαιτούν προσοχή, τα οποία αναφέρθηκαν συνοπτικά παραπάνω. Περιλαμβάνουν την ανάγκη για εικόνες υψηλής ποιότητας, χωρίς ψευδενδείξεις, κατά προτίμηση λαμβανόμενες με

ομοιογενή πρωτόκολλα λήψης και τεχνικές ανακατασκευής, διαφορετικά τη χρήση κατάλληλης διόρθωσης πριν ή μετά την ραδιομική ανάλυση όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί η επιθυμητή ποιότητα εικόνας (επαρκές μέγεθος και πληρότητα των συνόλων δεδομένων) π.χ. σε αναδρομικές μελέτες με δεδομένα από διαφορετικά κέντρα και ξεχωριστά σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης και επικύρωσης. Εκτός από αυτές τις προϋποθέσεις, υπάρχουν δύο σημεία που συχνά επηρεάζουν τις μελέτες radiomics: οι ανισορροπίες των κατηγοριών και η υπερ-προσαρμογή.

7.6.1. Ανισορροπίες των κατηγοριών

Εκτός τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, οι ανισορροπίες των κατηγοριών είναι συχνές. Ειδικά σε αναδρομικές μελέτες που χρησιμοποιούν κλινικά δεδομένα ρουτίνας, είναι εξαιρετικά σπάνιο η συχνότητα εμφάνισης της νόσου να ισούται με την συχνότητα μη εμφάνισης σε ένα δείγμα. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων, η προσβολή του μυελού των οστών διαπιστώνεται σε ποσοστό περίπου 16% των ασθενών. Έτσι, κατά την αξιολόγηση της απόδοσης της τομογραφίας ^{18}F -FDG PET για την ανίχνευση της προσβολής του μυελού των οστών, πρέπει να ληφθεί υπόψη αυτή η ανισορροπία στο ποσοστό των ασθενών με και χωρίς προσβολή του μυελού των οστών (16% και 84% αντίστοιχα). Ένας ταξινομητής που κατατάσσει όλες τις περιπτώσεις του δείγματος στην ομάδα «χωρίς προσβολή του μυελού» θα είχε φαινομενικά αξιοπρεπή ακρίβεια 84%, αλλά θα ήταν κλινικά άχρηστος, επειδή δεν θα ήταν σε θέση να διακρίνει ορθά τις περιπτώσεις στις εικόνες PET. Επομένως, θα πρέπει να αναφέρεται όχι μόνο η συνολική ακρίβεια αλλά και η ακρίβεια ανά κατηγορία, ή η ευαισθησία και η ειδικότητα. [96]

7.6.2. Υπερ-προσαρμογή και υπο-προσαρμογή

Εάν ένα μοντέλο δεν είναι επαρκώς ισορροπημένο όσον αφορά την συναρτησιακή προσέγγιση, μπορεί να παρατηρηθεί υπερ-προσαρμογή ή, σε μικρότερο βαθμό, υπο-προσαρμογή. Η υπερ-προσαρμογή συμβαίνει όταν ένα μοντέλο με μεγάλο αριθμό παραμέτρων εισόδου (ή υπερβολικά πολλούς βαθμούς ελευθερίας) μπορεί να απομνημονεύει δεδομένα, έτσι ώστε να περιλαμβάνονται στο μοντέλο όχι μόνο τα σχετικά με τη νόσο χαρακτηριστικά αλλά και χαρακτηριστικά που προέρχονται από τον θόρυβο της εικόνας και τις τυχαίες διακυμάνσεις. Ένα τέτοιο μοντέλο θα έδινε σωστά αποτελέσματα ταξινόμησης για τα δεδομένα που προήλθαν από τη φάση της εκπαίδευσης, αλλά η αντίληψή του για σημεία εκτός των δεδομένων εκπαίδευσης θα

ήταν λανθασμένη - το μοντέλο συνεπώς δεν θα είναι σε θέση να γενικεύσει πληροφορίες. Η εξομάλυνση της συνάρτησης του μοντέλου με εφαρμογή κανονικοποίησης αποτελεί μια μέθοδο αποφυγής της υπερ-προσαρμογής, ενώ μια δεύτερη λύση μπορεί να δώσει η μείωση του αριθμού των χαρακτηριστικών εισόδου (γεγονός που μειώνει και τον αριθμό των απαιτούμενων παραμέτρων του μοντέλου). Η επικύρωση με τη χρήση ξεχωριστού συνόλου δεδομένων βοηθά στον εντοπισμό της υπερπροσαρμογής: εάν το σφάλμα μειώνεται στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης αλλά αρχίζει να αυξάνεται στο σύνολο δεδομένων επικύρωσης, η εκπαίδευση πρέπει να διακοπεί. Η υπο-προσαρμογή, από την άλλη πλευρά, συμβαίνει όταν ένα μοντέλο δεν είναι σε θέση να ταξινομήσει σωστά τα δεδομένα τόσο στα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης όσο και στα σύνολα δεδομένων επικύρωσης, όπως όταν το μοντέλο είναι υπερβολικά απλοϊκό. Εδώ μπορεί να είναι αναγκαία η εισαγωγή πρόσθετων δεδομένων ή η μετάβαση σε διαφορετικό μοντέλο. [97]

7.6.3. Radiomic Score

Οι Lambin et al. [98] ανέπτυξαν μια βαθμολογία της ποιότητας των radiomics ανεξάρτητη της απεικονιστικής διάταξης βασιζόμενη σε 16 κριτήρια τα οποία έχουν διαφορετική βαρύτητα (με μέγιστο όριο 36 βαθμών). Ενδεικτικά αναφέρονται: Η χρήση τυποποιημένων πρωτοκόλλων λήψης εικόνων που αν και περιλαμβάνεται στα κριτήρια αυτά, έχει μικρό αντίκτυπο (1 βαθμός), οι τεχνικές διόρθωσης ή εναρμόνισης βάσει λογισμικού για δεδομένα προερχόμενα από διαφορετικά κέντρα δεν αναφέρονται ρητά, αντίθετα υποστηρίζεται η χρήση ενός ομοιώματος για την αξιολόγηση των διακυμάνσεων των τιμών των ραδιομικών χαρακτηριστικών. Η χρήση προοπτικού σχεδιασμού και η καταγραφή δοκιμών έχει ιδιαίτερη βαρύτητα (7 βαθμοί), ενώ έχοντας έως και 5 βαθμούς, η χρήση δεδομένων επικύρωσης έχει επίσης βαρύτητα. Η χρήση τεχνικών μείωσης των χαρακτηριστικών για τη μείωση του κινδύνου υπερ-προσαρμογής αποτελεί επίσης σχετικό κριτήριο (3 βαθμοί). Η αξιολόγηση της προστιθέμενης αξίας των απεικονιστικών χαρακτηριστικών σε σύγκριση με το ισχύον gold standard (π.χ., radiomics έναντι σταδίου TNM), καθώς και η κλινική σημασία και χρησιμότητα αποτελούν σημαντικούς παράγοντες (από 2 βαθμούς). Η βαθμολογία συνιστά επίσης τον συνδυασμό ραδιομικών με κλινικά, μοριακά και γονιδιωματικά δεδομένα.

8 ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα radiomics είναι μια εξελιγμένη τεχνική ανάλυσης εικόνας με πολλές προοπτικές να καθιερωθεί στην ιατρική. Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά δεν συσχετίζονται μόνο με τα γονιδιωματικά δεδομένα, αλλά μπορούν να παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με την ετερογένεια της βλάβης σε ολόκληρο τον όγκο για τη βελτίωση της πρόβλεψης επιβίωσης, και επομένως να αποδειχθούν ενδεχομένως χρήσιμα για τη κατηγοριοποίηση των ασθενών.

Ωστόσο, η ανάπτυξη και η αυστηρή τήρηση τυποποιημένων πρωτοκόλλων απόκτησης και ανακατασκευής εικόνων είναι ζωτικής σημασίας. Ταυτόχρονα, υπάρχουν ορισμένα ηθικά ζητήματα που θα πρέπει να εξετάζονται σε όλα τα στάδια ανάπτυξης και χρήσης της τεχνητής νοημοσύνης γενικότερα στην ιατρική απεικόνιση. Πρώτον, τα δεδομένα για την εκπαίδευση των μοντέλων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με τήρηση των τοπικών και εθνικών πολιτικών που εξετάζουν πτυχές όπως η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, η ιδιωτικότητα, η προστασία των δεδομένων και η ιδιοκτησία των δεδομένων. Η χρήση πληροφοριών ασθενών χωρίς συγκατάθεση (μετά από ενημέρωση) μπορεί να είναι δυνατή εάν πληρούνται ορισμένα κριτήρια, βάσει του General Data Protection Regulation, EU 2016/679 ή εθνικών κανονισμών. Ωστόσο, είναι σημαντικό να διατηρηθεί η ιδιωτικότητα των ασθενών και απαιτείται ισχυρή από-ταυτοποίηση και ανωνυμοποίηση των ιατρικών εικόνων. Θα πρέπει επίσης να καταβληθούν προσπάθειες για να διασφαλιστεί ότι τα δεδομένα είναι αντιπροσωπευτικά, ώστε να αποφευχθεί ο αντίκτυπος της επιλογής στον αλγόριθμο και να εξασφαλιστεί η γενίκευση.

Δεύτερον, απαιτείται διαφάνεια ως προς τον τρόπο εκπαίδευσης και λειτουργίας του αλγορίθμου και θα πρέπει να αποφεύγονται οι αλγόριθμοι "μαύρου κουτιού". Το μειονέκτημα των αλγορίθμων τέτοιου τύπου είναι η έλλειψη ερμηνείας και επεξήγησης. Ίσως να μην αποτελεί μείζον ζήτημα όταν κατά τον εντοπισμό προβολών η τμηματοποίηση της εικόνας δεν γίνεται σωστά καθώς ο κλινικός ιατρός μπορεί πάντα να επέμβει με διορθώσεις στην εικόνα. Αντίθετα, αν το ο αλγόριθμος κάνει επιβλαβείς συστάσεις (όπως λανθασμένη διάγνωση ή πρόβλεψη κινδύνου), οι συνέπειες είναι πιο σοβαρές. Η αφαίρεση των "μαύρων κουτιών" στην τεχνητή νοημοσύνη είναι σήμερα ένας τομέας εκτεταμένης έρευνας για τη ελαχιστοποίηση της αβεβαιότητας στη διαδικασία λήψης αποφάσεων.

Τρίτον, για τις κλινικές εφαρμογές, η ακρίβεια και η ασφάλεια των αλγορίθμων τεχνητής νοημοσύνης θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται και η ερμηνεία από εκπαιδευμένο κλινικό ιατρό παραμένει σημαντική. Τα νομικά ζητήματα και τα ζητήματα ευθύνης διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Υπάρχουν επίσης δυνητικές απειλές από κακόβουλες επιθέσεις τόσο κατά την εκπαίδευση όσο και κατά τη χρήση των αλγορίθμων, και ως εκ τούτου η προσοχή στα τρωτά σημεία της ασφάλειας του κυβερνοχώρου είναι σημαντική.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στον τομέα της καρδιαγγειακής απεικόνισης προσφέρει νέες δυνατότητες στην έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση της καρδιαγγειακής νόσου, στην καλύτερη λήψη κλινικών αποφάσεων, στην πρόβλεψη της έκβασης ή στην αξιολόγηση της πρόγνωσης. Για την πυρηνική ιατρική, με μακρά παράδοση στην παροχή ποσοτικών βιολογικών δεδομένων, τα radiomics θα μπορούσαν να αποτελέσουν το επόμενο λογικό βήμα στην εξέλιξή της, όχι μόνο ως κλινικό εργαλείο λήψης αποφάσεων αλλά και ως ερευνητικό εργαλείο. Η εύρεση της κατάλληλης ισορροπίας μεταξύ της πλήρως αυτόνομης τεχνητής νοημοσύνης και της επίβλεψης από τον ιατρό αποτελεί μια νέα και μεγάλη πρόκληση. Εάν οι αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης είναι τουλάχιστον εξίσου ακριβείς και αναπαραγώγιμοι με την αξιολόγηση από τους κλινικούς ιατρούς, μπορεί να βοηθήσουν στην καθημερινή πρακτική βελτιώνοντας τη διαχείριση των ασθενών.

Από την άλλη πλευρά, η ιατρική κοινότητα δεν είναι έτοιμη, ούτε θα έπρεπε να είναι, να ακολουθήσει τυφλά αλγορίθμους "μαύρου κουτιού" και πρέπει να αποσαφηνιστούν διάφορα βασικά στοιχεία για τη μελλοντική εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στην καρδιαγγειακή απεικόνιση. Απαιτείται περαιτέρω συζήτηση των ηθικών και νομικών ζητημάτων προτού η τεχνητή νοημοσύνη διαμορφώσει την ιατρική πρακτική του μέλλοντος. Η εξήγηση των χαρακτηριστικών που κρύβονται πίσω από τις ικανότητες πρόβλεψης της τεχνητής νοημοσύνης, έχει κεντρική σημασία για την ικανότητα του ιατρού να αλληλοεπιδρά και να χρησιμοποιεί συστήματα βασισμένα στην τεχνητή νοημοσύνη. Τέλος, πρέπει να αναπτυχθούν κατευθυντήριες οδηγίες για την τυποποίηση των εφαρμογών της τεχνητής νοημοσύνης γενικότερα και των radiomics ειδικότερα στην ιατρική.

9 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, and H. Hricak, “Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data,” *Radiology*, vol. 278, no. 2, pp. 563–577, Feb. 2016, doi: 10.1148/RADIOL.2015151169.
- [2] S. S. F. Yip and H. J. W. L. Aerts, “Applications and limitations of radiomics,” *Phys Med Biol*, vol. 61, no. 13, pp. R150–R166, Jun. 2016, doi: 10.1088/0031-9155/61/13/R150.
- [3] G. M. Currie, B. Iqbal, J. M. Wheat, R. Davidson, and H. Kiat, “Single photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography (CT): an introduction,” *Radiographer*, vol. 58, no. 3, pp. 60–66, Sep. 2011, doi: 10.1002/J.2051-3909.2011.TB00157.X.
- [4] J. J. Vaquero and P. Kinahan, “Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems,” *Annu Rev Biomed Eng*, vol. 17, p. 385, Dec. 2015, doi: 10.1146/ANNUREV-BIOENG-071114-040723.
- [5] J. Maddahi *et al.*, “Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease,” *Am J Cardiol*, vol. 66, no. 13, Oct. 1990, doi: 10.1016/0002-9149(90)90613-6.
- [6] A. Fathala, “Myocardial perfusion scintigraphy: techniques, interpretation, indications and reporting,” *Ann Saudi Med*, vol. 31, no. 6, pp. 625–634, Nov. 2011, doi: 10.4103/0256-4947.87101.
- [7] R. Nakazato *et al.*, “Automated quantitative Rb-82 3D PET/CT myocardial perfusion imaging: normal limits and correlation with invasive coronary angiography,” *J Nucl Cardiol*, vol. 19, no. 2, pp. 265–276, Apr. 2012, doi: 10.1007/S12350-011-9496-3.
- [8] M. Lubberink, H. J. Harms, R. Halbmeijer, S. De Haan, P. Knaapen, and A. A. Lammertsma, “Low-dose quantitative myocardial blood flow imaging using

- 15O-water and PET without attenuation correction,” *J Nucl Med*, vol. 51, no. 4, pp. 575–580, Apr. 2010, doi: 10.2967/JNUMED.109.070748.
- [9] E. Alexánder Rosas *et al.*, “Functional impact of coronary stenosis observed on coronary computed tomography angiography: Comparison with ¹³N-ammonia PET,” *Arch Med Res*, vol. 41, no. 8, pp. 642–648, 2010, doi: 10.1016/J.ARCMED.2010.11.002.
- [10] S. Khalaf, M. Chamsi-Pasha, and M. H. Al-Mallah, “Assessment of myocardial viability by PET,” *Curr Opin Cardiol*, vol. 34, no. 5, pp. 466–472, Sep. 2019, doi: 10.1097/HCO.0000000000000652.
- [11] V. Kaul, S. Enslin, and S. A. Gross, “History of artificial intelligence in medicine,” *Gastrointest Endosc*, vol. 92, no. 4, pp. 807–812, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.GIE.2020.06.040.
- [12] A. N. Ramesh, C. Kambhampati, J. R. T. Monson, and P. J. Drew, “Artificial intelligence in medicine,” *Ann R Coll Surg Engl*, vol. 86, no. 5, p. 334, Sep. 2004, doi: 10.1308/147870804290.
- [13] J. C. Gore, “Artificial intelligence in medical imaging,” *Magn Reson Imaging*, vol. 68, pp. A1–A4, May 2020, doi: 10.1016/J.MRI.2019.12.006.
- [14] O. Oren, B. J. Gersh, and D. L. Bhatt, “Artificial intelligence in medical imaging: switching from radiographic pathological data to clinically meaningful endpoints,” *Lancet Digit Health*, vol. 2, no. 9, pp. e486–e488, Sep. 2020, doi: 10.1016/S2589-7500(20)30160-6.
- [15] A. L. Samuel, “Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers,” *IBM J Res Dev*, vol. 3, no. 3, pp. 210–229, Jul. 1959, doi: 10.1147/RD.33.0210.
- [16] B. J. Erickson, P. Korfiatis, Z. Akkus, and T. L. Kline, “Machine Learning for Medical Imaging,” *Radiographics*, vol. 37, no. 2, pp. 505–515, Mar. 2017, doi: 10.1148/RG.2017160130.

- [17] C. Parmar, P. Grossmann, J. Bussink, P. Lambin, and H. J. W. L. Aerts, "Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers," *Sci Rep*, vol. 5, Aug. 2015, doi: 10.1038/SREP13087.
- [18] I. N. Aizenberg, N. N. (Naum N. Aïzenberg, and J. (Joos) Vandewalle, "Multi-valued and universal binary neurons : theory, learning, and applications," p. 275, 2000, Accessed: Jan. 24, 2024. [Online]. Available: https://books.google.com/books/about/Multi_Valued_and_Universal_Binary_Neuron.html?hl=el&id=g9LlraAp2-8C
- [19] G. Zaharchuk, E. Gong, M. Wintermark, D. Rubin, and C. P. Langlotz, "Deep Learning in Neuroradiology," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 39, no. 10, pp. 1776–1784, Oct. 2018, doi: 10.3174/AJNR.A5543.
- [20] H. Kaka, E. Zhang, and N. Khan, "Artificial Intelligence and Deep Learning in Neuroradiology: Exploring the New Frontier," *Can Assoc Radiol J*, vol. 72, no. 1, pp. 35–44, Feb. 2021, doi: 10.1177/0846537120954293.
- [21] J. E. van Timmeren, D. Cester, S. Tanadini-Lang, H. Alkadhi, and B. Baessler, "Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection," *Insights Imaging*, vol. 11, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1186/S13244-020-00887-2.
- [22] B. J. Erickson, P. Korfiatis, Z. Akkus, and T. L. Kline, "Machine Learning for Medical Imaging," *Radiographics*, vol. 37, no. 2, p. 505, Mar. 2017, doi: 10.1148/RG.2017160130.
- [23] F. Yang *et al.*, "Intratumor heterogeneity predicts metastasis of triple-negative breast cancer," *Carcinogenesis*, vol. 38, no. 9, pp. 900–909, Sep. 2017, doi: 10.1093/CARCIN/BGX071.
- [24] R. A. Burrell, N. McGranahan, J. Bartek, and C. Swanton, "The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution," *Nature*, vol. 501, no. 7467, pp. 338–345, 2013, doi: 10.1038/NATURE12625.
- [25] J. Liu, H. Dang, and X. W. Wang, "The significance of intertumor and intratumor heterogeneity in liver cancer," *Exp Mol Med*, vol. 50, no. 1, 2018, doi: 10.1038/EMM.2017.165.

- [26] L. G. T. Morris *et al.*, “Pan-cancer analysis of intratumor heterogeneity as a prognostic determinant of survival,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 9, pp. 10051–10063, 2016, doi: 10.18632/ONCOTARGET.7067.
- [27] S. H. Moon *et al.*, “Correlations between metabolic texture features, genetic heterogeneity, and mutation burden in patients with lung cancer,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, no. 2, pp. 446–454, Feb. 2019, doi: 10.1007/S00259-018-4138-5.
- [28] E. R. Choi *et al.*, “Quantitative image variables reflect the intratumoral pathologic heterogeneity of lung adenocarcinoma,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 41, pp. 67302–67313, 2016, doi: 10.18632/ONCOTARGET.11693.
- [29] E. Sala *et al.*, “Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging,” *Clin Radiol*, vol. 72, no. 1, pp. 3–10, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.CRAD.2016.09.013.
- [30] G. J. R. Cook and V. Goh, “What can artificial intelligence teach us about the molecular mechanisms underlying disease?,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, no. 13, pp. 2715–2721, Dec. 2019, doi: 10.1007/S00259-019-04370-Z.
- [31] C. F. Uribe *et al.*, “Machine Learning in Nuclear Medicine: Part 1-Introduction,” *J Nucl Med*, vol. 60, no. 4, pp. 451–458, Apr. 2019, doi: 10.2967/JNUMED.118.223495.
- [32] H. Völzke *et al.*, “Population imaging as valuable tool for personalized medicine,” *Clin Pharmacol Ther*, vol. 92, no. 4, pp. 422–424, 2012, doi: 10.1038/CLPT.2012.100.
- [33] C. L. Schlett *et al.*, “Population-Based Imaging and Radiomics: Rationale and Perspective of the German National Cohort MRI Study,” *Rofo*, vol. 188, no. 7, pp. 652–661, Jul. 2016, doi: 10.1055/S-0042-104510.
- [34] M. E. Mayerhoefer *et al.*, “Introduction to Radiomics,” *J Nucl Med*, vol. 61, no. 4, pp. 488–495, Apr. 2020, doi: 10.2967/JNUMED.118.222893.

- [35] V. Parekh and M. A. Jacobs, “Radiomics: a new application from established techniques,” *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, vol. 1, no. 2, p. 207, Mar. 2016, doi: 10.1080/23808993.2016.1164013.
- [36] M. Hájek, Hugues. Benoit-Cattin, and European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research (organizace), “Texture analysis for magnetic resonance imaging,” 2006, Accessed: Jan. 23, 2024. [Online]. Available: https://books.google.com/books/about/Texture_Analysis_for_Magnetic_Resonance.html?hl=el&id=kNFKek4RtnkC
- [37] A. Zwanenburg *et al.*, “The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping,” *Radiology*, vol. 295, no. 2, pp. 328–338, May 2020, doi: 10.1148/RADIOL.2020191145.
- [38] C. E. Shannon, “A Mathematical Theory of Communication,” *Bell System Technical Journal*, vol. 27, no. 3, pp. 379–423, Jul. 1948, doi: 10.1002/J.1538-7305.1948.TB01338.X.
- [39] M. M. Galloway, “Texture analysis using gray level run lengths,” *Computer Graphics and Image Processing*, vol. 4, no. 2, pp. 172–179, Jun. 1975, doi: 10.1016/S0146-664X(75)80008-6.
- [40] R. M. Haralick, I. Dinstein, and K. Shanmugam, “Textural Features for Image Classification,” *IEEE Trans Syst Man Cybern*, vol. SMC-3, no. 6, pp. 610–621, 1973, doi: 10.1109/TSMC.1973.4309314.
- [41] M. Amadasun and R. King, “Textural features corresponding to textural properties,” *IEEE Trans Syst Man Cybern*, vol. 19, no. 5, pp. 1264–1274, Jan. 1989, doi: 10.1109/21.44046.
- [42] G. Thibault, J. Angulo, and F. Meyer, “Advanced statistical matrices for texture characterization: application to cell classification,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 61, no. 3, pp. 630–637, Mar. 2014, doi: 10.1109/TBME.2013.2284600.
- [43] C. Sun and W. G. Wee, “Neighboring gray level dependence matrix for texture classification,” *Computer Graphics and Image Processing*, vol. 20, no. 3, p. 297, Nov. 1982, doi: 10.1016/0146-664X(82)90093-4.

- [44] R. Lopes and N. Betrouni, "Fractal and multifractal analysis: a review," *Med Image Anal*, vol. 13, no. 4, pp. 634–649, Aug. 2009, doi: 10.1016/J.MEDIA.2009.05.003.
- [45] T. G. Smith, G. D. Lange, and W. B. Marks, "Fractal methods and results in cellular morphology--dimensions, lacunarity and multifractals," *J Neurosci Methods*, vol. 69, no. 2, pp. 123–136, Nov. 1996, doi: 10.1016/S0165-0270(96)00080-5.
- [46] A. F. Laine, J. Fan, and A. Laine, "Texture classification by wavelet packet signatures - Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on," *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, vol. 15, no. 11, 1993, doi: 10.1109/34.244679.
- [47] A. Zwanenburg, "Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, no. 13, pp. 2638–2655, Dec. 2019, doi: 10.1007/S00259-019-04391-8.
- [48] F. H. P. van Velden *et al.*, "Repeatability of Radiomic Features in Non-Small-Cell Lung Cancer [(18)F]FDG-PET/CT Studies: Impact of Reconstruction and Delineation," *Mol Imaging Biol*, vol. 18, no. 5, pp. 788–795, Oct. 2016, doi: 10.1007/S11307-016-0940-2.
- [49] F. Tixier, M. Hatt, C. C. Le Rest, A. Le Pogam, L. Corcos, and D. Visvikis, "Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET," *J Nucl Med*, vol. 53, no. 5, pp. 693–700, May 2012, doi: 10.2967/JNUMED.111.099127.
- [50] R. T. H. Leijenaar *et al.*, "The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis," *Sci Rep*, vol. 5, Aug. 2015, doi: 10.1038/SREP11075.
- [51] C. Lasnon *et al.*, "18F-FDG PET/CT heterogeneity quantification through textural features in the era of harmonisation programs: a focus on lung cancer," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 43, no. 13, pp. 2324–2335, Dec. 2016, doi: 10.1007/S00259-016-3441-2.

- [52] L. Papp, I. Rausch, M. Grahovac, M. Hacker, and T. Beyer, “Optimized Feature Extraction for Radiomics Analysis of 18F-FDG PET Imaging,” *J Nucl Med*, vol. 60, no. 6, pp. 864–872, Jun. 2019, doi: 10.2967/JNUMED.118.217612.
- [53] J. Yan *et al.*, “Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET,” *J Nucl Med*, vol. 56, no. 11, pp. 1667–1673, Nov. 2015, doi: 10.2967/JNUMED.115.156927.
- [54] P. E. Galavis, C. Hollensen, N. Jallow, B. Paliwal, and R. Jeraj, “Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters,” *Acta Oncol*, vol. 49, no. 7, pp. 1012–1016, Oct. 2010, doi: 10.3109/0284186X.2010.498437.
- [55] E. Pfaehler *et al.*, “Repeatability of 18 F-FDG PET radiomic features: A phantom study to explore sensitivity to image reconstruction settings, noise, and delineation method,” *Med Phys*, vol. 46, no. 2, pp. 665–678, Feb. 2019, doi: 10.1002/MP.13322.
- [56] P. Whybra, C. Parkinson, K. Foley, J. Staffurth, and E. Spezi, “Assessing radiomic feature robustness to interpolation in 18F-FDG PET imaging,” *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1038/S41598-019-46030-0.
- [57] Y. Wang *et al.*, “3D conditional generative adversarial networks for high-quality PET image estimation at low dose,” *Neuroimage*, vol. 174, pp. 550–562, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2018.03.045.
- [58] K. Gong *et al.*, “Iterative PET Image Reconstruction Using Convolutional Neural Network Representation,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 38, no. 3, pp. 675–685, Mar. 2019, doi: 10.1109/TMI.2018.2869871.
- [59] I. Häggström, C. R. Schmidtlein, G. Campanella, and T. J. Fuchs, “DeepPET: A deep encoder-decoder network for directly solving the PET image reconstruction inverse problem,” *Med Image Anal*, vol. 54, pp. 253–262, May 2019, doi: 10.1016/J.MEDIA.2019.03.013.
- [60] F. Orlhac *et al.*, “A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET,” *J Nucl Med*, vol. 59, no. 8, pp. 1321–1328, Aug. 2018, doi: 10.2967/JNUMED.117.199935.

- [61] F. Lucia *et al.*, “External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, no. 4, pp. 864–877, Apr. 2019, doi: 10.1007/S00259-018-4231-9.
- [62] M. E. Mayerhoefer *et al.*, “Radiomic features of glucose metabolism enable prediction of outcome in mantle cell lymphoma,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, no. 13, pp. 2760–2769, Dec. 2019, doi: 10.1007/S00259-019-04420-6.
- [63] V. Kumar *et al.*, “Radiomics: the process and the challenges,” *Magn Reson Imaging*, vol. 30, no. 9, pp. 1234–1248, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.MRI.2012.06.010.
- [64] C. Lian, S. Ruan, T. Denœux, F. Jardin, and P. Vera, “Selecting radiomic features from FDG-PET images for cancer treatment outcome prediction,” *Med Image Anal*, vol. 32, pp. 257–268, Aug. 2016, doi: 10.1016/J.MEDIA.2016.05.007.
- [65] G. Langs *et al.*, “Machine learning: from radiomics to discovery and routine,” *Radiologe*, vol. 58, no. Suppl 1, Nov. 2018, doi: 10.1007/S00117-018-0407-3.
- [66] C. J. C. Burges, “A tutorial on support vector machines for pattern recognition,” *Data Min Knowl Discov*, vol. 2, no. 2, pp. 121–167, 1998, doi: 10.1023/A:1009715923555/METRICS.
- [67] L. Breiman, “Random forests,” *Mach Learn*, vol. 45, no. 1, pp. 5–32, Oct. 2001, doi: 10.1023/A:1010933404324/METRICS.
- [68] G. Langs, B. H. Menze, D. Lashkari, and P. Golland, “Detecting stable distributed patterns of brain activation using Gini contrast,” *Neuroimage*, vol. 56, no. 2, pp. 497–507, May 2011, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.07.074.
- [69] A. Krizhevsky, I. Sutskever, and G. E. Hinton, “ImageNet classification with deep convolutional neural networks,” *Commun ACM*, vol. 60, no. 6, pp. 84–90, Jun. 2017, doi: 10.1145/3065386.
- [70] V. S. Nair *et al.*, “Prognostic PET 18F-FDG uptake imaging features are associated with major oncogenomic alterations in patients with resected non-

- small cell lung cancer,” *Cancer Res*, vol. 72, no. 15, pp. 3725–3734, Aug. 2012, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3943.
- [71] S. S. F. Yip *et al.*, “Associations Between Somatic Mutations and Metabolic Imaging Phenotypes in Non-Small Cell Lung Cancer,” *J Nucl Med*, vol. 58, no. 4, pp. 569–576, Apr. 2017, doi: 10.2967/JNUMED.116.181826.
- [72] T. Pyka *et al.*, “Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 43, no. 1, pp. 133–141, Jan. 2016, doi: 10.1007/S00259-015-3140-4.
- [73] P. Lohmann *et al.*, “Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41598-018-31806-7.
- [74] M. A. Arshad *et al.*, “Discovery of pre-therapy 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose positron emission tomography-based radiomics classifiers of survival outcome in non-small-cell lung cancer patients,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, no. 2, pp. 455–466, Feb. 2019, doi: 10.1007/S00259-018-4139-4.
- [75] H. Peng *et al.*, “Prognostic Value of Deep Learning PET/CT-Based Radiomics: Potential Role for Future Individual Induction Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma,” *Clin Cancer Res*, vol. 25, no. 14, pp. 4271–4279, 2019, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3065.
- [76] W. Lv *et al.*, “Radiomics Analysis of PET and CT Components of PET/CT Imaging Integrated with Clinical Parameters: Application to Prognosis for Nasopharyngeal Carcinoma,” *Mol Imaging Biol*, vol. 21, no. 5, pp. 954–964, Oct. 2019, doi: 10.1007/S11307-018-01304-3.
- [77] Y. Jiang *et al.*, “Radiomic signature of 18F fluorodeoxyglucose PET/CT for prediction of gastric cancer survival and chemotherapeutic benefits,” *Theranostics*, vol. 8, no. 21, pp. 5915–5928, 2018, doi: 10.7150/THNO.28018.
- [78] P. J. Slomka, D. Dey, A. Sitek, M. Motwani, D. S. Berman, and G. Germano, “Cardiac imaging: working towards fully-automated machine analysis &

- interpretation,” *Expert Rev Med Devices*, vol. 14, no. 3, pp. 197–212, Mar. 2017, doi: 10.1080/17434440.2017.1300057.
- [79] P. J. Slomka *et al.*, “Rationale and design of the REgistry of Fast Myocardial Perfusion Imaging with NExt generation SPECT (REFINE SPECT),” *J Nucl Cardiol*, vol. 27, no. 3, pp. 1010–1021, Jun. 2020, doi: 10.1007/S12350-018-1326-4.
- [80] J. W. Benjamins *et al.*, “Enhancing cardiovascular artificial intelligence (AI) research in the Netherlands: CVON-AI consortium,” *Neth Heart J*, vol. 27, no. 9, pp. 414–425, Sep. 2019, doi: 10.1007/S12471-019-1281-Y.
- [81] L. E. Juarez-Orozco, O. Martinez-Manzanera, F. M. van der Zant, R. J. J. Knol, and J. Knuuti, “Deep Learning in Quantitative PET Myocardial Perfusion Imaging: A Study on Cardiovascular Event Prediction,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 13, no. 1 Pt 1, pp. 180–182, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.JCMG.2019.08.009.
- [82] L. E. Juarez-Orozco, O. Martinez-Manzanera, A. E. Storti, and J. Knuuti, “Machine Learning in the Evaluation of Myocardial Ischemia Through Nuclear Cardiology,” *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, vol. 12, no. 2, pp. 1–8, Feb. 2019, doi: 10.1007/S12410-019-9480-X/FIGURES/3.
- [83] J. Betancur *et al.*, “Automatic Valve Plane Localization in Myocardial Perfusion SPECT/CT by Machine Learning: Anatomic and Clinical Validation,” *J Nucl Med*, vol. 58, no. 6, pp. 961–967, Jun. 2017, doi: 10.2967/JNUMED.116.179911.
- [84] R. Arsanjani *et al.*, “Comparison of fully automated computer analysis and visual scoring for detection of coronary artery disease from myocardial perfusion SPECT in a large population,” *J Nucl Med*, vol. 54, no. 2, pp. 221–228, 2013, doi: 10.2967/JNUMED.112.108969.
- [85] M. Mannil, M. Eberhard, J. von Spiczak, W. Heindel, H. Alkadhi, and B. Baessler, “Artificial Intelligence and Texture Analysis in Cardiac Imaging,” *Curr Cardiol Rep*, vol. 22, no. 11, Nov. 2020, doi: 10.1007/S11886-020-01402-1.

- [86] K. Nakajima *et al.*, “Diagnostic accuracy of an artificial neural network compared with statistical quantitation of myocardial perfusion images: a Japanese multicenter study,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 44, no. 13, pp. 2280–2289, Dec. 2017, doi: 10.1007/S00259-017-3834-X.
- [87] R. Arsanjani *et al.*, “Improved accuracy of myocardial perfusion SPECT for detection of coronary artery disease by machine learning in a large population,” *J Nucl Cardiol*, vol. 20, no. 4, pp. 553–562, Aug. 2013, doi: 10.1007/S12350-013-9706-2.
- [88] J. Betancur *et al.*, “Deep Learning Analysis of Upright-Supine High-Efficiency SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease: A Multicenter Study,” *J Nucl Med*, vol. 60, no. 5, pp. 664–670, May 2019, doi: 10.2967/JNUMED.118.213538.
- [89] F. Cademartiri *et al.*, “Insight from imaging on plaque vulnerability: similarities and differences between coronary and carotid arteries-implications for systemic therapies,” *Cardiovasc Diagn Ther*, vol. 10, no. 4, pp. 1150–1162, Aug. 2020, doi: 10.21037/CDT-20-528.
- [90] J. Betancur *et al.*, “Deep Learning for Prediction of Obstructive Disease From Fast Myocardial Perfusion SPECT: A Multicenter Study,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 11, no. 11, pp. 1654–1663, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.JCMG.2018.01.020.
- [91] S. Ashrafinia, P. Dalaie, T. H. Schindler, M. G. Pomper, and A. Rahmim, “Standardized Radiomics Analysis of Clinical Myocardial Perfusion Stress SPECT Images to Identify Coronary Artery Calcification,” *Cureus*, vol. 15, no. 8, Aug. 2023, doi: 10.7759/CUREUS.43343.
- [92] L. H. Hu *et al.*, “Machine learning predicts per-vessel early coronary revascularization after fast myocardial perfusion SPECT: results from multicentre REFINE SPECT registry,” *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 21, no. 5, pp. 549–559, May 2020, doi: 10.1093/EHJCI/JEZ177.

- [93] J. Betancur *et al.*, “Prognostic Value of Combined Clinical and Myocardial Perfusion Imaging Data Using Machine Learning,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 11, no. 7, pp. 1000–1009, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.JCMG.2017.07.024.
- [94] B. D. de Vos, F. F. Berendsen, M. A. Viergever, H. Sokooti, M. Staring, and I. Išgum, “A deep learning framework for unsupervised affine and deformable image registration,” *Med Image Anal*, vol. 52, pp. 128–143, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.MEDIA.2018.11.010.
- [95] H. Emami, M. Dong, S. P. Nejad-Davarani, and C. K. Glide-Hurst, “Generating synthetic CTs from magnetic resonance images using generative adversarial networks,” *Med Phys*, vol. 45, no. 8, pp. 3627–3636, Aug. 2018, doi: 10.1002/MP.13047.
- [96] H. Li *et al.*, “¹⁸F-FDG PET/CT Radiomic Analysis with Machine Learning for Identifying Bone Marrow Involvement in the Patients with Suspected Relapsed Acute Leukemia,” *Theranostics*, vol. 9, no. 16, pp. 4730–4739, 2019, doi: 10.7150/THNO.33841.
- [97] M. W. Wagner, K. Namdar, A. Biswas, S. Monah, F. Khalvati, and B. B. Ertl-Wagner, “Radiomics, machine learning, and artificial intelligence—what the neuroradiologist needs to know,” *Neuroradiology*, vol. 63, no. 12, pp. 1957–1967, Dec. 2021, doi: 10.1007/S00234-021-02813-9/FIGURES/4.
- [98] P. Lambin *et al.*, “Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine,” *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 14, no. 12, pp. 749–762, Dec. 2017, doi: 10.1038/NRCLINONC.2017.141.