

РАДИОМИКА И АНАЛИЗ ТЕКСТУР ЦИФРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.2.11

УДК 61–06+616.–031

Поступила 23.08.2020 г.

© **А.А. Литвин**, д.м.н., профессор кафедры хирургических дисциплин¹;
зам. главного врача по медицинской части²;
Д.А. Буркин, аспирант по программе «Информатика и вычислительная техника»¹;
А.А. Кропинов, врач-терапевт³;
Ф.Н. Парамзин, врач-онколог³

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта, ул. А. Невского, 14, Калининград, 236016;

²Областная клиническая больница Калининградской области, ул. Клиническая, 74, Калининград, 236016;

³Центральная городская клиническая больница, ул. Летняя, 3, Калининград, 236005

Одним из наиболее перспективных направлений диагностики и прогнозирования заболеваний является радиомика — наука, совмещающая в себе радиологию, математическое моделирование и глубокое машинное обучение. Основным понятием радиомики служат биомаркеры изображений (БМИ), представляющие собой вычисленные на основе анализа текстуры цифровых изображений параметры, характеризующие различные патологические изменения. С помощью БМИ проводится количественная оценка результатов цифровых методов визуализации (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ). Особую актуальность применение БМИ приобретает в онкологии в виде «виртуальной биопсии».

Рассмотрены основные понятия радиомики, этапы получения БМИ: сбор данных и предварительная обработка, сегментация опухоли, обнаружение и извлечение данных, моделирование, статистическая обработка и проверка (валидация) данных. Проанализированы возможности использования БМИ в онкологии, описаны известные на сегодняшний день особенности и преимущества применения радиомики и анализа текстур изображений при диагностике и прогнозировании онкологических заболеваний. Отмечены связанные с использованием показателей радиомики ограничения и проблемы.

Новый эффективный инструмент для выполнения виртуальной биопсии тканей человека находится на стадии разработки, однако уже реализовано довольно много проектов, созданы пакеты медицинского программного обеспечения для радиомического анализа цифровых изображений.

Ключевые слова: радиомика; анализ текстур тканей; биомаркеры изображений; количественный анализ цифровых изображений; анализ цифровых изображений в онкологии; виртуальная биопсия.

Как цитировать: Litvin A.A., Burkin D.A., Kropinov A.A., Paramzin F.N. Radiomics and digital image texture analysis in oncology (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(2): 97–106, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.11>

English

Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review)

A.A. Litvin, MD, DSc, Professor, Department of Surgical Disciplines¹; Deputy Head Physician for Medical Aspects²;

D.A. Burkin, PhD Student in Information Science and Computer Engineering¹;

A.A. Kropinov, Therapist³;

F.N. Paramzin, Oncologist³

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 A. Nevskogo St., Kaliningrad, 236016, Russia;

²Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad, 236016, Russia;

³Central City Clinical Hospital, 3 Letnyaya St., Kaliningrad, 236005, Russia

One of the most promising areas of diagnosis and prognosis of diseases is radiomics, a science combining radiology, mathematical modeling, and deep machine learning. The main concept of radiomics is image biomarkers (IBMs), the parameters characterizing various pathological changes and calculated based on the analysis of digital image texture. IBMs are used for quantitative assessment of digital imaging results (CT, MRI, ultrasound, PET). The use of IBMs in the form of “virtual biopsy” is of particular relevance in oncology.

Для контактов: Литвин Андрей Антонович, e-mail: alitvin@kantiana.ru

The article provides the basic concepts of radiomics identifying the main stages of obtaining IBMs: data collection and preprocessing, tumor segmentation, data detection and extraction, modeling, statistical processing, and data validation. The authors have analyzed the possibilities of using IBMs in oncology, describing the currently known features and advantages of using radiomics and image texture analysis in the diagnosis and prognosis of cancer. The limitations and problems associated with the use of radiomics data are considered.

Although the novel effective tool for performing virtual biopsy of human tissue is at the development stage, quite a few projects have already been implemented, and medical software packages for radiomics analysis of digital images have been created.

Key words: radiomics; analysis of tissue textures; image biomarkers; quantitative analysis of digital images; digital image analysis in oncology; virtual biopsy.

Введение

Ранняя диагностика злокачественных опухолей определяет успех лечения и улучшает прогноз заболевания. С этой целью применяют различные медицинские методы визуализации: УЗИ, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), а также гибридные методы — ПЭТ/КТ, ПЭТ/ОФЭКТ, ПЭТ/МРТ. Полученные с их помощью цифровые изображения опухоли отражают ее анатомические и функциональные изменения. Однако большая часть этих данных в значительной степени не специфична и недостаточно информативна [1–3].

В последнее время бурно развивается новое направление углубленного анализа цифровых изображений — радиомика [4]. Годовой прирост числа опубликованных работ на эту тему составляет 177,8% ($p < 0,001$) [5].

Концепция радиомики впервые была предложена в 2012 г. [6]. Эта наука включает в себя высокопроизводительное извлечение, анализ и интерпретацию количественных признаков из медицинских изображений [5–7]. Анализ текстур (текстурный анализ) изображений является частью радиомики и обеспечивает объективную количественную оценку однородности опухоли путем распределения и взаимосвязи уровней пикселей или вокселей серого в изображении [8, 9]. Учитывая неинвазивность радиомического метода, текстурный анализ изображений может быть представлен как «виртуальная биопсия» [10]. Цель радиомики и текстурного анализа — построить стандартизованную прогностическую модель для определения клинических результатов с выбранными функциями. Основной диагностической задачей радиомики в онкологии является точное разграничение доброкачественных и злокачественных образований с использованием неинвазивных методов диагностики [11–13].

Цель обзора — проанализировать работы, посвященные разрабатываемым в настоящее время и уже используемым в клинической практике показателям радиомики, текстурного анализа медицинских изображений, которые позволяют проводить неинвазивную диагностику различных онкологических заболеваний.

Методы литературного поиска

Систематический поиск литературы проведен по базам данных PubMed с использованием строки поиска “Radiomics” [All Fields] AND “digital image texture analysis” [All Fields] и eLibrary — «радиомика» и «анализ текстур цифровых изображений». Интервал поиска — 2016–2020 гг. Были изучены все опубликованные работы по использованию радиомики и анализу текстур цифровых изображений в медицине и онкологии.

Основные термины радиомики

Радиомика является гибридным аналитическим процессом, направленным на определение корреляции характеристик цифрового изображения тканей (в т.ч. тканей опухолей), и включает в себя следующие этапы: сбор данных и предварительную обработку, сегментацию опухоли, обнаружение и извлечение данных, моделирование, статистическую обработку и проверку (валидацию) данных [14, 15].

Рабочий процесс радиомики начинается с получения изображения. Затем происходит обработка изучаемой области (заданной области интереса) с помощью специального программного обеспечения. Далее в обработанной статистической модели можно выбирать определенные параметры (функции, показатели) — биомаркеры изображений (БМИ). Работа над изображениями включает различные этапы предварительной и последующей обработки [16–18].

В статистической модели на первом этапе оценивается частотное распределение уровня серого на основе гистограммы интенсивности пикселей в заданной области интереса, включая среднюю интенсивность, порог (процентное отношение пикселей в указанном диапазоне), энтропию (неравномерность), стандартное отклонение, асимметрию и эксцесс (пик/плоскостность гистограммы пикселей). Статистика второго порядка включает такие параметры, как энтропия второго порядка, энергия, однородность, различие и корреляция. Статистические данные более высокого порядка — контрастность, «грубость» и «занятость» — могут быть рассчитаны с использованием разностных матриц серых тонов, которые изучают местоположение и отношения между тремя или более пикселями/вокселями. Также проводится проверка

статистической модели [19]. Сбор данных опирается на большой объем медицинских изображений и соответствующие клинические данные, чтобы выявить существующую между ними корреляцию [17, 18].

Особенности получения БМИ для радиомического анализа описаны в многочисленных исследованиях эффективности цифровых изображений: КТ [20–23], ПЭТ [24–27], МРТ [28–30], УЗИ [31–33]. Технические аспекты предварительной обработки и фильтрации изображений в настоящее время хорошо разработаны [34–37], вместе с тем эффективность этих функций в прогнозировании течения заболевания интенсивно изучается [38–42].

Программная реализация радиомического анализа цифровых изображений основывается как на коммерческих разработках, так и на программах с открытым исходным кодом [43, 44]. Эти программы, как правило, генерируют большое количество текстурных особенностей, многие из которых являются общими для всего программного обеспечения, но не все исследования используют одни и те же дескрипторы, что затрудняет сравнение результатов. Кроме того, иногда одно и то же имя текстурного признака может охватывать различные методы вычисления или различные названия характеристик [45]. В настоящее время разработаны коммерческие пакеты RADIOMICS™ (OncoRadiomics, Нидерланды) и TexRAD™ (Feedback Medical Ltd., Великобритания) [45]. Также существуют некоммерческие программные платформы с открытым исходным кодом — LIFE_x [43], IBEX (Imaging Biomarker Explorer) [44], Pyradiomics [46]. Наиболее интересным является инструмент IBEX, который оценивает пять основных показателей: матрицу совпадений уровней серого, матрицу длин серий серого, матрицу разности интенсивности окрестностей, гистограмму и форму [44, 47, 48]. Проводится работа по стандартизации БМИ, которая позволит создать стандартизованную номенклатуру рабочего процесса обработки изображений и подготовить методические рекомендации по проведению исследований в области радиомики [49, 50].

Сегментация определяет, какой участок будет проанализирован, исследуемую область интереса (region of interest, ROI), а также включает в себя ручной, полуавтоматический и автоматические методы. Ручная сегментация является важным шагом рабочего процесса радиомики, так как радиологические показатели извлекаются из интересующих сегментированных областей [51]. Автоматические или полуавтоматические методы сегментации широко изучаются для минимизации ручного ввода и повышения последовательности в разграничении областей интересов [52]. Однако в настоящее время не существует проверенных единых стандартов для сегментации опухоли, проведение ее отнимает много времени [51, 52]. Существует множество вариаций морфологических признаков, так как опухоли сильно отличаются от геометрических объектов. Край

опухоли могут быть «размыты» из-за того, что границы нечетко определяются в большинстве медицинских изображений [53].

Сутью радиомики является создание математических моделей и алгоритмов, которые принимают на входе компьютерного анализа медицинские изображения и на выходе выдают патофизиологические особенности тканей [54, 55]. Для создания такой модели необходимо пройти несколько этапов [56, 57]. Первый этап (формулировка клинической задачи) — определение фенотипа опухоли для выбора оптимальной тактики лечения, оценка восприимчивости к конкретному препарату или предсказание вероятности развития побочных эффектов от терапии. Второй этап — сбор базы медицинских изображений, релевантных для поставленной задачи. Третий этап — разметка данных [58, 34]. Затем для каждой выделенной области всех отобранных изображений рассчитывают БМИ. Выделяют следующие БМИ: признаки формы — объем, максимальный линейный размер, площадь, компактность и сферичность, отношения этих характеристик между собой; признаки первого порядка (гистограммные признаки описывают статистические свойства пикселей выделенной области изображения) — максимальное, минимальное, среднее и медианное значения интенсивности в выделенной области, среднеквадратичное отклонение от среднего значения, асимметрия распределения; признаки второго порядка — текстурные признаки корреляции значений соседних пикселей и однородности выделенной области [58]. Признаки более высоких порядков описывают статистические особенности изображений, полученных из исходных, путем применения различных математических операций: преобразования Фурье, вейвлет-анализа, а также различных фильтров [34].

Биомаркеры изображений, полученные методами машинного обучения, подбираются алгоритмами автоматически. Наиболее популярными алгоритмами в радиомике являются регрессия, различные виды решающих деревьев и нейронные сети [59–61]. Из всего множества рассчитанных признаков с помощью математической статистики выбираются наиболее информативные БМИ [62, 63]. Удаление неинформативных признаков делает результаты предсказаний более стабильными и не позволяет случайным «шумам» в данных оказывать влияние на принимаемое решение. На полученных признаках строится (обучается) математическая модель, которая и предсказывает необходимый признак — фенотип опухоли, восприимчивость к выбранному способу лечения, вероятность развития побочных эффектов и др. [64, 65].

Применение радиомики в клинической практике

Радиомика лежит на стыке радиологии, компьютерных наук и математической статистики. Медицинские

изображения содержат недоступные для невооруженных глаз сведения. Эта скрытая информация может быть извлечена, если к полученным изображениям применить ряд математических преобразований. Результаты этих преобразований могут коррелировать с патофизиологическими свойствами, которые не видны на изображениях. Знание патофизиологических свойств позволяет лучше понять особенности заболевания в каждом конкретном случае и выбрать оптимальный способ лечения [66, 67].

Наиболее перспективна радиомика для диагностики и лечения онкологических заболеваний. К примеру, ее методы позволяют определить фенотип злокачественной опухоли, не прибегая к инвазивной процедуре — биопсии, и выбрать лекарственный препарат с наибольшей эффективностью [68]. По сути, радиомика может выявлять микроскопические параметры исследуемых тканей из макроскопических изображений исследуемого объекта [67].

Благодаря более точной неинвазивной диагностике радиомический анализ начал использоваться для прогнозирования общей выживаемости онкологических больных. J. Wang с соавт. [69] исследовали информативность радиомики на основе анализа 411 КТ-сканирований пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, получавших неоадьювантную химиотерапию с последующим хирургическим вмешательством. Авторы определили значения показателей радиомики, которые позволяют разделить пациентов на группы выживания с низким и высоким риском. S. Vae с коллегами [70] изучили роль метода в улучшении прогноза выживаемости пациентов с диагнозом «мультиформная глиобластома». Они извлекли БМИ из 217 многопараметрических МРТ и определили 18 наиболее информативных радиомических характеристик, совместное использование которых с клиническими и генетическими профилями может значительно улучшить стратификацию пациентов. A. Oikonomou с соавт. [71] исследовали БМИ из 150 сканирований ПЭТ/КТ пациентов с раком легких, получавших стереотаксическую лучевую терапию. Они построили сигнатуры, используя 10 функций, и установили, что радиомический анализ является хорошим предиктором общей выживаемости. M. Kirienko с соавт. [72] извлекли БМИ из ПЭТ, КТ и комбинированных изображений ПЭТ/КТ пациентов с немелкоклеточным раком легкого после операции (n=295) и разработали радиомические сигнатуры, которые позволяют прогнозировать безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов.

Изучены возможности радиомики в неинвазивной дифференцировке гистологических подтипов немелкоклеточного рака легкого. Так, W. Wu с соавт. [73] извлекли БМИ из 350 КТ пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легких, гистология опухолей которых была определена на хирургических образцах. Авторы разработали сигнатуру из пяти радиомических характеристик с достаточно хорошими диагностическими характеристиками — AUC=0,72.

A. Filatau с соавт. [74] использовали возможности биомаркеров КТ-изображений для дифференциальной диагностики хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. По данным авторов, общая точность дифференциальной диагностики (точность метода) составила 0,92.

В работе M. Wu с соавт. [75] БМИ получены из 170 снимков МРТ пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Гистологические характеристики опухолей были установлены с помощью удаленных операционных препаратов. Сигнатура только для радиомики (AUC=0,74) превзошла клиническую модель (AUC=0,60), а их комбинация значительно улучшила прогнозирование степени злокачественности гепатоцеллюлярной карциномы — AUC=0,80. M. Vallèries с коллегами [76] достигли чувствительности 0,96 и специфичности 0,93 при диагностике метастатического поражения легких, используя модели с комбинированными БМИ — на основе ПЭТ и МРТ.

Подтверждена эффективность БМИ для прогнозирования иммунного ответа на терапию при онкологических заболеваниях. Разработана радиомическая сигнатура, которая позволяет предсказать ответ на иммунотерапию у пациентов с меланомой на поздней стадии и у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (AUC=0,76) [77]. Изучена роль БМИ в оценке полного клинического ответа после неоадьювантной химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. Полученные из 114 МРТ-снимков БМИ позволили создать радиомическую сигнатуру с чувствительностью 1,0 и специфичностью 0,91, которая превзошла качественную оценку анализа, выполненного двумя радиологами [78].

Благодаря инструментам радиомики может выполняться автоматическая сегментация целевых структур [79]. J. Jiang с соавт. [80] разработали модель трехмерной сегментации опухоли легкого на КТ-изображениях. Для ее обучения использовали результаты обследования 377 пациентов из набора данных с открытым исходным кодом, доступного в архиве изображений рака (<https://www.cancerimagingarchive.net>). Для проверки применяли два независимых набора данных, состоящих из результатов обследования 304 и 529 пациентов с опухолями легких. Интересно, что значимой разницы между маской, сгенерированной их моделью, и ручной сегментацией экспертов не наблюдалось.

Ручная сегментация глиобластомы мозга на МРТ — очень трудоемкий процесс. Созданная D. Yi с коллегами [81] автоматическая модель для сегментации опухолей головного мозга на основе 274 МРТ-изображений, извлеченных из набора данных с открытым доступом [82], может его значительно облегчить. Точность модели — 0,89.

L. Chen с соавт. [83] предложили модель, которая способна обнаруживать и сегментировать опухоли шейки матки с помощью ПЭТ-изображений; ее точность — 0,84.

Кроме того, БМИ могут использоваться для задач классификации опухолей. D. Ardila с соавт. [84] изучили возможность предсказания риска рака легких с помощью скрининговой низкодозовой КТ. Авторы обучили свою модель на 7000 изображениях и проверили ее эффективность на 1139 случаях (AUC=0,94). Интересно, что прогнозы, сделанные моделью, были более точными, чем прогнозы радиологов (n=6). Это способствовало значительному снижению количества ложноположительных (11%) и ложноотрицательных результатов (5%).

S.A. Abdelaziz Ismael с соавт. [85] исследовали возможность применения алгоритмов радиомики для дифференциальной диагностики различных опухолей головного мозга. Авторы разработали алгоритм на основе 3064 МРТ-изображений 233 больных. Точность классификации составила 0,99 (по данным только МРТ) и 0,97 (при клинической апробации). В работе L. Sibille с соавт. [86] использована комбинация КТ+ПЭТ для дифференцировки объемных образований легких у 629 пациентов с раком или лимфомой. Разработанный авторами алгоритм продемонстрировал высокую точность — AUC=0,98.

Показатели радиомики также изучались для оценки ответа на терапию онкозаболеваний. Сообщается о потенциале БМИ для прогнозирования ответа на лучевую терапию у пациентов с раком легких (первичным или метастатическим) с точностью 0,72 [87]. Предложен алгоритм, который достиг чувствительности 0,81 и специфичности 0,82 в прогнозировании ответа на неoadьювантную химиотерапию у пациентов с раком пищевода на основании ПЭТ-сканирования [88].

Биомаркеры изображений являются хорошими диагностическими и прогностическими инструментами в онкологии, которые позволяют улучшить прогнозирование отдаленных метастазов [89], патологического ответа на лечение [90], местного рецидива [91], чувствительности к химиолучевой терапии [92], безрецидивной выживаемости [93], лучевого пневмонита и т.д. [94].

Однако, несмотря на первые очень обнадеживающие результаты, имеются ограничения использования радиомики и анализа текстур цифровых изображений в онкологии и медицине в целом. Основным ограничением широкого использования радиомики является тот факт, что тип выполненного анализа текстур тканей, тип используемой сегментации, методы постобработки, а также количество и качество выходов текстурных объектов широко варьируют на разных платформах и в различных исследованиях, делая сравнение результатов сложным. На данный момент не существует единых стандартов измерения показателей радиомики и текстур тканей. Несмотря на статистически значимые результаты, имеется широкий разброс в опубликованных данных [5].

Следующей большой проблемой применения радиомики является огромное количество данных, по-

лученных с помощью анализа текстур медицинских изображений. Кроме того, исследование нескольких показателей на одном наборе данных может привести к значительной вероятности ошибки и генерации ложных результатов [95]. При анализе, в котором изучается большое количество БМИ, значения должны быть скорректированы для проверки нескольких гипотез [96, 97]. Помимо вышеупомянутых факторов, существуют и другие ограничения, такие как металлические артефакты на КТ-изображениях [98], пиковое напряжение и ток КТ-рентгеновской трубки [99] и другие, которые также могут влиять на количественную оценку радиомических признаков.

Принимая во внимание влияние различных параметров получения изображений, исследователи должны уделять больше внимания стандартизации протоколов формирования изображений и предоставлять необходимые параметры для достижения воспроизводимости и сопоставимости с другими радиометрическими исследованиями [100].

Заключение

Радиомика и анализ текстур тканей цифровых изображений являются новой областью медицинских исследований, позволяющих выполнить неинвазивную виртуальную биопсию тканей человека. Особенно актуален современный количественный анализ характеристик тканей с помощью биомаркеров изображений в онкологии, который позволяет улучшить результаты диагностики, дифференциации опухолей, а также определения тактики лечения и прогнозирования исходов. Достижения в интеллектуальном анализе данных и машинном обучении позволяют извлечь множество количественных признаков и преобразовать быстро растущее число медицинских изображений в необходимые для клиницистов-онкологов данные.

Вклад авторов: А.А. Литвин — концепция статьи, сбор материала, написание и редактирование текста; Д.А. Буркин, А.А. Кропинов, Ф.Н. Парамзин — сбор материала, написание текста рукописи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Avanzo M., Stancanella J., El Naqa I. Beyond imaging: the promise of radiomics. *Phys Med* 2017; 38: 122–139, <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.071>.
2. Liu Z., Wang S., Dong D., Wei J., Fang C., Zhou X., Sun K., Li L., Li B., Wang M., Tian J. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges. *Theranostics* 2019; 9(5): 1303–1322, <https://doi.org/10.7150/thno.30309>.
3. Огнерубов Н.А., Шатов И.А., Шатов А.В.

- Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы. *Вестник Тамбовского университета* 2017; 22(6–2): 1453–1460, <https://doi.org/10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460>.
- Ognerubov N.A., Shatov I.A., Shatov A.V. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumours: a literary review. *Vestnik Tambovskogo universiteta* 2017; 22(6–2): 1453–1460, <https://doi.org/10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460>.
4. Lambin P., Leijenaar R.T.H., Deist T.M., Peerlings J., de Jong E.E.C., van Timmeren J., Sanduleanu S., Larue R.T.H.M., Even A.J.G., Jochems A., van Wijk Y., Woodruff H., van Soest J., Lustberg T., Roelofs E., van Elmpt W., Dekker A., Mottaghy F.M., Wildberger J.E., Walsh S. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(12): 749–762, <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.
 5. Song J., Yin Y., Wang H., Chang Z., Liu Z., Cui L. A review of original articles published in the emerging field of radiomics. *Eur J Radiol* 2020; 127: 108991, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108991>.
 6. Kumar V., Gu Y., Basu S., Berglund A., Eschrich S.A., Schabath M.B., Forster K., Aerts H.J., Dekker A., Fenstermacher D., Goldgof D.B., Hall L.O., Lambin P., Balagurunathan Y., Gatenby R.A., Gillies R.J. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(9): 1234–1248, <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010>.
 7. Ramón Y Cajal S., Sesé M., Capdevila C., Aasen T., De Mattos-Arruda L., Diaz-Cano S.J., Hernández-Losa J., Castellví J. Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities. *J Mol Med (Berl)* 2020; 98(2): 161–177, <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01874-2>.
 8. Mirestean C.C., Pagute O., Buzea C., Iancu R.I., Iancu D.T. Radiomic machine learning and texture analysis — new horizons for head and neck oncology. *Maedica (Bucur)* 2019; 14(2): 126–130.
 9. Giganti F., Antunes S., Salerno A., Ambrosi A., Marra P., Nicoletti R., Orsenigo E., Chiari D., Albarello L., Staudacher C., Esposito A., Del Maschio A., De Cobelli F. Gastric cancer: texture analysis from multidetector computed tomography as a potential preoperative prognostic biomarker. *Eur Radiol* 2017; 27(5): 1831–1839, <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4540-y>.
 10. Lubner M.G., Smith A.D., Sandrasegaran K., Sahani D.V., Pickhardt P.J. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges. *Radiographics* 2017; 37(5): 1483–1503, <https://doi.org/10.1148/rg.2017170056>.
 11. Limkin E.J., Sun R., Derclé L., Zacharaki E.I., Robert C., Reuzé S., Schernberg A., Paragios N., Deutsch E., Ferte C. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol* 2017; 28(6): 1191–1206, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx034>.
 12. Yip S.S.F., Aerts H.J.W.L. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 2016; 61(13): R150–R166, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/13/r150>.
 13. Neri E., Del Re M., Paiar F., Erba P., Cocuzza P., Regge D., Danesi R. Radiomics and liquid biopsy in oncology: the holons of systems medicine. *Insights Imaging* 2018; 9(6): 915–924, <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0657-7>.
 14. Gardin I., Grégoire V., Gibon D., Kirisli H., Pasquier D., Thariat J., Vera P. Radiomics: principles and radiotherapy applications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 138: 44–50, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.015>.
 15. Chaddad A., Kucharczyk M.J., Daniel P., Sabri S., Jean-Claude B.J., Niazi T., Abdulkarim B. Radiomics in glioblastoma: current status and challenges facing clinical implementation. *Front Oncol* 2019; 9: 374, <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00374>.
 16. Ng F., Kozarski R., Ganeshan B., Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol* 2013; 82(2): 342–348, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.10.023>.
 17. Ibrahim A., Primakov S., Beuque M., Woodruff H.C., Halilaj I., Wu G., Refaee T., Granzier R., Widaatalla Y., Hustinx R., Mottaghy F.M., Lambin P. Radiomics for precision medicine: current challenges, future prospects, and the proposal of a new framework. *Methods* 2020; S1046-2023(20)30111-0, <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.05.022>.
 18. Koçak B., Durmaz E.Ş., Ateş E., Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol* 2019; 25(6): 485–495, <https://doi.org/10.5152/dir.2019.19321>.
 19. Bashir U., Siddique M.M., Mclean E., Goh V., Cook G.J. Imaging heterogeneity in lung cancer: techniques, applications, and challenges. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207(3): 534–543, <https://doi.org/10.2214/ajr.15.15864>.
 20. Galavis P.E., Hollensen C., Jallow N., Paliwal B., Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol* 2010; 49(7): 1012–1016, <https://doi.org/10.3109/0284186x.2010.498437>.
 21. Mackin D., Fave X., Zhang L., Fried D., Yang J., Taylor B., Rodriguez-Rivera E., Dodge C., Jones A.K., Court L. Measuring computed tomography scanner variability of radiomics features. *Invest Radiol* 2015; 50(11): 757–765, <https://doi.org/10.1097/rli.000000000000180>.
 22. Zhao B., Tan Y., Tsai W.Y., Qi J., Xie C., Lu L., Schwartz L.H. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep* 2016; 6: 23428, <https://doi.org/10.1038/srep23428>.
 23. Oliver J.A., Budzevich M., Zhang G.G., Dilling T.J., Latifi K., Moros E.G. Variability of Image features computed from conventional and respiratory-gated PET/CT images of lung cancer. *Transl Oncol* 2015; 8(6): 524–534, <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2015.11.013>.
 24. Leijenaar R.T.H., Carvalho S., Velazquez E.R., van Elmpt W.J.C., Parmar C., Hoekstra O.S., Hoekstra C.J., Boellaard R., Dekker A.L., Gillies R.J., Aerts H.J., Lambin P. Stability of FDG-PET radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol* 2013; 52(7): 1391–1397, <https://doi.org/10.3109/0284186x.2013.812798>.
 25. Tixier F., Hatt M., Le Rest C.C., Le Pogam A., Corcos L., Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med* 2012; 53(5): 693–700, <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.099127>.
 26. Guezennec C., Bourhis D., Orhac F., Robin P., Corre J.B., Delcroix O., Gobel Y., Schick U., Salaün P.Y., Abgral R. Inter-observer and segmentation method variability of textural analysis in pre-therapeutic FDG PET/CT in head and neck cancer. *PloS One* 2019; 14(3): e0214299, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214299>.

27. Yip S., McCall K., Aristophanous M., Chen A.B., Aerts H.J., Berbeco R. Comparison of texture features derived from static and respiratory-gated PET images in non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014; 9(12): e115510, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115510>.
28. Wibmer A., Hricak H., Gondo T., Matsumoto K., Veeraraghavan H., Fehr D., Zheng J., Goldman D., Moskowitz C., Fine S.W., Reuter V.E., Eastham J., Sala E., Vargas H.A. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol* 2015; 25(10): 2840–2850, <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3701-8>.
29. Gnep K., Fargeas A., Gutiérrez-Carvajal R.E., Commandeur F., Mathieu R., Ospina J.D., Rolland Y., Rohou T., Vincendeau S., Hatt M., Acosta O., de Crevoisier R. Haralick textural features on T₂-weighted MRI are associated with biochemical recurrence following radiotherapy for peripheral zone prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45(1): 103–117, <https://doi.org/10.1002/jmri.25335>.
30. Weygand J., Fuller C.D., Ibbott G.S., Mohamed A.S., Ding Y., Yang J., Hwang K.P., Wang J. Spatial precision in magnetic resonance imaging-guided radiation therapy: the role of geometric distortion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(4): 1304–1316, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.059>.
31. Sudarshan V.K., Mookiah M.R., Acharya U.R., Chandran V., Molinari F., Fujita H., Ng K.H. Application of wavelet techniques for cancer diagnosis using ultrasound images: a review. *Comput Biol Med* 2016; 69: 97–111, <https://doi.org/10.1016/j.compbmed.2015.12.006>.
32. Andrékutė K., Linkevičiūtė G., Raišutis R., Valiukevičienė S., Makštienė J. Automatic differential diagnosis of melanocytic skin tumors using ultrasound data. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42(12): 2834–2843, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.026>.
33. Nadeau M.J., Desrochers A., Lamontagne M., Larivière C., Gagnon D.H. Quantitative ultrasound imaging of Achilles tendon integrity in symptomatic and asymptomatic individuals: reliability and minimal detectable change. *J Foot Ankle Res* 2016; 9: 30, <https://doi.org/10.1186/s13047-016-0164-3>.
34. Aerts H.J.W.L., Velazquez E.R., Leijenaar R.T., Parmar C., Grossmann P., Carvalho S., Bussink J., Monshouwer R., Haibe-Kains B., Rietveld D., Hoebers F., Rietbergen M.M., Leemans C.R., Dekker A., Quackenbush J., Gillies R.J., Lambin P. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014; 5: 4006, <https://doi.org/10.1038/ncomms5006>.
35. Vallières M., Laberge S., Diamant A., El Naqa I. Enhancement of multimodality texture-based prediction models via optimization of PET and MR image acquisition protocols: a proof of concept. *Phys Med Biol* 2017; 62(22): 8536–8565, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa8a49>.
36. Bedard P.L., Hansen A.R., Ratain M.J., Siu L.L. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature* 2013; 501(7467): 355–364, <https://doi.org/10.1038/nature12627>.
37. Ganeshan B., Miles K.A. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging* 2013; 13(1): 140–149, <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0015>.
38. Liu Z., Wang Y., Liu X., Du Y., Tang Z., Wang K., Wei J., Dong D., Zang Y., Dai J., Jiang T., Tian J. Radiomics analysis allows for precise prediction of epilepsy in patients with low-grade gliomas. *Neuroimage Clin* 2018; 19: 271–278, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.024>.
39. Guo J., Liu Z., Shen C., Li Z., Yan F., Tian J., Xian J. MR-based radiomics signature in differentiating ocular adnexal lymphoma from idiopathic orbital inflammation. *Eur Radiol* 2018; 28(9): 3872–3881, <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5381-7>.
40. Tang Z., Liu Z., Li R., Yang X., Cui X., Wang S., Yu D., Li H., Dong E., Tian J. Identifying the white matter impairments among ART-naïve HIV patients: a multivariate pattern analysis of DTI data. *Eur Radiol* 2017; 27(10): 4153–4162, <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4820-1>.
41. Shen C., Liu Z., Guan M., Song J., Lian Y., Wang S., Tang Z., Dong D., Kong L., Wang M., Shi D., Tian J. 2D and 3D CT radiomics features prognostic performance comparison in non-small cell lung cancer. *Transl Oncol* 2017; 10(6): 886–894, <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.08.007>.
42. Shen C., Liu Z., Wang Z., Guo J., Zhang H., Wang Y., Qin J., Li H., Fang M., Tang Z., Li Y., Qu J., Tian J. Building CT radiomics based nomogram for preoperative esophageal cancer patients lymph node metastasis prediction. *Transl Oncol* 2018; 11(3): 815–824, <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.04.005>.
43. Nioche C., Orhac F., Boughdad S., Reuzé S., Goya-Outi J., Robert C., Pellet-Barakat C., Soussan M., Frouin F., Buvat I. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res* 2018; 78(16): 4786–4789, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0125>.
44. Zhang L., Fried D.V., Fave X.J., Hunter L.A., Yang J., Court L.E. IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics. *Med Phys* 2015; 42(3): 1341–1353, <https://doi.org/10.1118/1.4908210>.
45. Buvat I., Orhac F., Soussan M. Tumor texture analysis in PET: where do we stand? *J Nucl Med* 2015; 56(11): 1642–1644, <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.163469>.
46. van Griethuysen J.J.M., Fedorov A., Parmar C., Hosny A., Aucoin N., Narayan V., Beets-Tan R.G.H., Fillion-Robin J.C., Pieper S., Aerts H.J.W.L. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res* 2017; 77(21): e104–e107, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0339>.
47. Ger R.B., Cardenas C.E., Anderson B.M., Yang J., Mackin D.S., Zhang L., Court L.E. Guidelines and experience using imaging biomarker explorer (IBEX) for radiomics. *J Vis Exp* 2018; 131: 57132, <https://doi.org/10.3791/57132>.
48. Bettinelli A., Branchini M., De Monte F., Scaggion A., Pausco M. Technical note: an IBEX adaption toward image biomarker standardization. *Med Phys* 2020; 47(3): 1167–1173, <https://doi.org/10.1002/mp.13956>.
49. Zwanenburg A., Vallières M., Abdalah M.A., Aerts H.J.W.L., Andrearczyk V., Apte A., Ashrafinia S., Bakas S., Beukinga R.J., Boellaard R., Bogowicz M., Boldrini L., Buvat I., Cook G.J.R., Davatzikos C., Depeursinge A., Desserot M.C., Dinapoli N., Dinh C.V., Echegaray S., El Naqa I., Fedorov A.Y., Gatta R., Gillies R.J., Goh V., Götz M., Guckenberger M., Ha S.M., Hatt M., Isensee F., Lambin P., Leger S., Leijenaar R.T.H., Lenkiewicz J., Lippert F., Losnegård A., Maier-Hein K.H., Morin O., Müller H., Napel S., Nioche C., Orhac F., Pati S., Pfaehler E.A.G., Rahmim A., Rao A.U.K., Scherer J.,

- Siddique M.M., Sijtsema N.M., Socarras Fernandez J., Spezi E., Steenbakkers R.J.H.M., Tanadini-Lang S., Thorwarth D., Troost E.G.C., Upadhaya T., Valentini V., van Dijk L.V., van Griethuysen J., van Velden F.H.P., Whybra P., Richter C., Löck S. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology* 2020; 295(2): 328–338, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>.
50. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278(2): 563–577, <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>.
51. van Velden F.H., Kramer G.M., Frings V., Nissen I.A., Mulder E.R., de Langen A.J., Hoekstra O.S., Smit E.F., Boellaard R. Repeatability of radiomic features in non-small-cell lung cancer [¹⁸F]FDG-PET/CT studies: impact of reconstruction and delineation. *Mol Imaging Biol* 2016; 18(5): 788–795, <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0940-2>.
52. Balagurunathan Y., Gu Y., Wang H., Kumar V., Grove O., Hawkins S., Kim J., Goldgof D.B., Hall L.O., Gatenby R.A., Gillies R.J. Reproducibility and prognosis of quantitative features extracted from CT images. *Transl Oncol* 2014; 7(1): 72–87, <https://doi.org/10.1593/tlo.13844>.
53. Armato S.G. 3rd, McLennan G., Bidaut L., McNitt-Gray M.F., Meyer C.R., Reeves A.P., Zhao B., Aberle D.R., Henschke C.I., Hoffman E.A., Kazerooni E.A., MacMahon H., Van Beeke E.J., Yankelevitz D., Biancardi A.M., Bland P.H., Brown M.S., Engelmann R.M., Laderach G.E., Max D., Pais R.C., Qing D.P., Roberts R.Y., Smith A.R., Starkey A., Batrah P., Caligiuri P., Farooqi A., Gladish G.W., Jude C.M., Munden R.F., Petkovska I., Quint L.E., Schwartz L.H., Sundaram B., Dodd L.E., Fenimore C., Gur D., Petrick N., Freymann J., Kirby J., Hughes B., Castele A.V., Gupte S., Sallamm M., Heath M.D., Kuhn M.H., Dharaiya E., Burns R., Fryd D.S., Salganicoff M., Anand V., Shreter U., Vastagh S., Croft B.Y. The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on CT scans. *Med Phys* 2011; 38(2): 915–931, <https://doi.org/10.1118/1.3528204>.
54. Huang Y.Q., Liang C.H., He L., Tian J., Liang C.S., Chen X., Ma Z.L., Liu Z.Y. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2157–2164, <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.9128>.
55. Liu Z., Zhang X.Y., Shi Y.J., Wang L., Zhu H.T., Tang Z., Wang S., Li X.T., Tian J., Sun Y.S. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(23): 7253–7262, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-1038>.
56. Rios Velazquez E., Parmar C., Liu Y., Coroller T.P., Cruz G., Stringfield O., Ye Z., Makrigiorgos M., Fennessy F., Mak R.H., Gillies R., Quackenbush J., Aerts H.J.W.L. Somatic mutations drive distinct imaging phenotypes in lung cancer. *Cancer Res* 2017; 77(14): 3922–3930, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0122>.
57. Kramer A.A., Zimmerman J.E. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: the Hosmer-Lemeshow test revisited. *Crit Care Med* 2007; 35(9): 2052–2056, <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000275267.64078.b0>.
58. Rizzo S., Botta F., Raimondi S., Origgi D., Fanciullo C., Morganti A.G., Bellomi M. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp* 2018; 2(1): 36, <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0068-z>.
59. Arimura H., Soufi M., Ninomiya K., Kamezawa H., Yamada M. Potentials of radiomics for cancer diagnosis and treatment in comparison with computer-aided diagnosis. *Radiol Phys Technol* 2018; 11(4): 365–374, <https://doi.org/10.1007/s12194-018-0486-x>.
60. Chicklore S., Goh V., Siddique M., Roy A., Marsden P.K., Cook G.J. Quantifying tumour heterogeneity in ¹⁸F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(1): 133–140, <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2247-0>.
61. Parekh V., Jacobs M.A. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2016; 1(2): 207–226, <https://doi.org/10.1080/23808993.2016.1164013>.
62. Scalco E., Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol* 2017; 90(1070): 20160642, <https://doi.org/10.1259/bjr.20160642>.
63. Kwak J.T., Xu S., Wood B.J. Efficient data mining for local binary pattern in texture image analysis. *Expert Syst Appl* 2015; 42(9): 4529–4539, <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2015.01.055>.
64. McCann M.T., Mixon D.G., Fickus M.C., Castro C.A., Ozolek J.A., Kovacevic J. Images as occlusions of textures: a framework for segmentation. *IEEE Trans Image Process* 2014; 23(5): 2033–2046, <https://doi.org/10.1109/tip.2014.2307475>.
65. Pyka T., Bundschuh R.A., Andratschke N., Mayer B., Specht H.M., Papp L., Zsótér N., Essler M. Textural features in pre-treatment [¹⁸F]FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. *Radiat Oncol* 2015; 10: 100, <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0407-7>.
66. Arimura H., Soufi M., Kamezawa H., Ninomiya K., Yamada M. Radiomics with artificial intelligence for precision medicine in radiation therapy. *J Radiat Res* 2019; 60(1): 150–157, <https://doi.org/10.1093/jrr/rry077>.
67. Mayerhoefer M.E., Materka A., Langs G., Häggström I., Szczypiński P., Gibbs P., Cook G. Introduction to radiomics. *J Nucl Med* 2020; 61(4): 488–495, <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222893>.
68. Wu J., Tha K.K., Xing L., Li R. Radiomics and radiogenomics for precision radiotherapy. *J Radiat Res* 2018; 59(Suppl 1): i25–i31, <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx102>.
69. Wang J., Shen L., Zhong H., Zhou Z., Hu P., Gan J., Luo R., Hu W., Zhang Z. Radiomics features on radiotherapy treatment planning CT can predict patient survival in locally advanced rectal cancer patients. *Sci Rep* 2019; 9(1): 15346, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51629-4>.
70. Bae S., Choi Y.S., Ahn S.S., Chang J.H., Kang S.G., Kim E.H., Kim S.H., Lee S.K. Radiomic MRI phenotyping of glioblastoma: improving survival prediction. *Radiology* 2018; 289(3): 797–806, <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180200>.
71. Oikonomou A., Khalvati F., Tyrrell P.N., Haider M.A., Tarique U., Jimenez-Juan L., Tjong M.C., Poon I., Eilaghi A., Ehrlich L., Cheung P. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Sci Rep* 2018; 8(1): 4003, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22357-y>.

72. Kirienko M., Cozzi L., Antunovic L., Lozza L., Fogliata A., Voulaz E., Rossi A., Chiti A., Sollini M. Prediction of disease-free survival by the PET/CT radiomic signature in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(2): 207–217, <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3837-7>.
73. Wu W., Parmar C., Grossmann P., Quackenbush J., Lambin P., Bussink J., Mak R., Aerts H.J. Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology. *Front Oncol* 2016; 6: 71, <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00071>.
74. Filatau A., Litvin A., Litvin V., Kovalev V. Anisotropy of CT images in the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology* 2014; 14(3 Suppl 1): S89–S90, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.05.682>.
75. Wu M., Tan H., Gao F., Hai J., Ning P., Chen J., Zhu S., Wang M., Dou S., Shi D. Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on non-contrast-enhanced MRI radiomics signature. *Eur Radiol* 2019; 29(6): 2802–2811, <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5787-2>.
76. Vallières M., Freeman C.R., Skamene S.R., El Naqa I. A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys Med Biol* 2015; 60(14): 5471–5496, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/14/5471>.
77. Trebeschi S., Drago S.G., Birkbak N.J., Kurilova I., Călin A.M., Delli Pizzi A., Lalezari F., Lambregts D.M.J., Rohaan M.W., Parmar C., Rozeman E.A., Hartemink K.J., Swanton C., Haanen J.B.A.G., Blank C.U., Smit E.F., Beets-Tan R.G.H., Aerts H.J.W.L. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers. *Ann Oncol* 2019; 30(6): 998–1004, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz108>.
78. Horvat N., Veeraraghavan H., Khan M., Blazic I., Zheng J., Capanu M., Sala E., Garcia-Aguilar J., Gollub M.J., Petkowska I. MR imaging of rectal cancer: radiomics analysis to assess treatment response after neoadjuvant therapy. *Radiology* 2018; 287(3): 833–843, <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172300>.
79. Chang Y.N., Chang H.H. Automatic brain MR image denoising based on texture feature-based artificial neural networks. *Biomed Mater Eng* 2015; 26 Suppl 1: S1275–S1282, <https://doi.org/10.3233/bme-151425>.
80. Jiang J., Hu Y.C., Liu C.J., Halpenny D., Hellmann M.D., Deasy J.O., Mageras G., Veeraraghavan H. Multiple resolution residually connected feature streams for automatic lung tumor segmentation from CT images. *EEE Trans Med Imaging* 2019; 38(1): 134–144, <https://doi.org/10.1109/tmi.2018.2857800>.
81. Yi D., Zhou M., Chen Z., Gevaert O. 3-D convolutional neural networks for glioblastoma segmentation. *arXiv* 2016; 1611.04534; URL: <http://arxiv.org/abs/1611.04534>.
82. Ghaffari M., Sowmya A., Oliver R. Automated brain tumor segmentation using multimodal brain scans: a survey based on models submitted to the BraTS 2012–2018 challenges. *IEEE Rev Biomed Eng* 2020; 13: 156–168, <https://doi.org/10.1109/rbme.2019.2946868>.
83. Chen L., Shen C., Zhou Z., Maquilan G., Albuquerque K., Folkert M.R., Wang J. Automatic PET cervical tumor segmentation by combining deep learning and anatomic prior. *Phys Med Biol* 2019; 64(8): 085019, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab0b64>.
84. Ardila D., Kiraly A.P., Bharadwaj S., Choi B., Reicher J.J., Peng L., Tse D., Etemadi M., Ye W., Corrado G., Naidich D.P., Shetty S. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med* 2019; 25(6): 954–961, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>.
85. Abdelaziz Ismael S.A., Mohammed A., Hefny H. An enhanced deep learning approach for brain cancer MRI images classification using residual networks. *Artif Intell Med* 2020; 102: 101779, <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2019.101779>.
86. Sibille L., Seifert R., Avramovic N., Vehren T., Spottiswoode B., Zuehlsdorff S., Schäfers M. ¹⁸F-FDG PET/CT uptake classification in lymphoma and lung cancer by using deep convolutional neural networks. *Radiology* 2020; 294(2): 445–452, <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191114>.
87. Lou B., Doken S., Zhuang T., Wingerter D., Gidwani M., Mistry N., Ladic L., Kamen A., Abazeed M.E. An image-based deep learning framework for individualizing radiotherapy dose. *Lancet Digit Health* 2019; 1(3): e136–e147, [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(19\)30058-5](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(19)30058-5).
88. Ypsilantis P.P., Siddique M., Sohn H.M., Davies A., Cook G., Goh V., Montana G. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy with PET imaging using convolutional neural networks. *PLoS One* 2015; 10(9): e0137036, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137036>.
89. Coroller T.P., Grossmann P., Hou Y., Rios Velazquez E., Leijenaar R.T., Hermann G., Lambin P., Haibe-Kains B., Mak R.H., Aerts H.J.W.L. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 2015; 114(3): 345–350, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.015>.
90. Coroller T.P., Agrawal V., Narayan V., Hou Y., Grossmann P., Lee S.W., Mak R.H., Aerts H.J.W.L. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2016; 119(3): 480–486, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.004>.
91. Mattonen S.A., Palma D.A., Johnson C., Louie A.V., Landis M., Rodrigues G., Chan I., Etemad-Rezai R., Yeung T.P., Senan S., Ward A.D. Detection of local cancer recurrence after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer: physician performance versus radiomic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(5): 1121–1128, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.369>.
92. Cook G.J., Yip C., Siddique M., Goh V., Chicklore S., Roy A., Marsden P., Ahmad S., Landau D. Are pretreatment ¹⁸F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med* 2013; 54(1): 19–26, <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107375>.
93. Huang Y., Liu Z., He L., Chen X., Pan D., Ma Z., Liang C., Tian J., Liang C. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer. *Radiology* 2016; 281(3): 947–957, <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152234>.
94. Summers R.M. Texture analysis in radiology: does the emperor have no clothes? *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42(2): 342–345, <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0950-1>.
95. Chalkidou A., O'Doherty M.J., Marsden P.K. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10(5): e0124165, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124165>.

96. Alic L., Niessen W.J., Veenland J.F. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9(10): e110300, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110300>.
97. Han S., Woo S., Suh C.H., Kim Y.J., Oh J.S., Lee J.J. A systematic review of the prognostic value of texture analysis in ^{18}F -FDG PET in lung cancer. *Ann Nucl Med* 2018; 32(9): 602–610, <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1281-9>.
98. Leijenaar R.T., Carvalho S., Hoebbers F.J., Aerts H.J., van Elmpst W.J., Huang S.H., Chan B., Waldron J.N., O'sullivan B., Lambin P. External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2015; 54(9): 1423–1429, <https://doi.org/10.3109/0284186x.2015.1061214>.
99. Fave X., Cook M., Frederick A., Zhang L., Yang J., Fried D., Stingo F., Court L. Preliminary investigation into sources of uncertainty in quantitative imaging features. *Comput Med Imaging Graph* 2015; 44: 54–61, <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.04.006>.
100. Zanfardino M., Franzese M., Pane K., Cavaliere C., Monti S., Esposito G., Salvatore M., Aiello M. Bringing radiomics into a multi-omics framework for a comprehensive genotype-phenotype characterization of oncological diseases. *J Transl Med* 2019; 17(1): 337, <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2073-2>.