Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο

Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

# 

Πτυχιακή εργασία

# Σύγκριση λογισμικών ραδιομικής ανάλυσης εικόνας

Μαρκοδημητράκης Εμμανουήλ (4007)

#### 

#### 

Επιβλέπων εκπαιδευτικός: Κωνσταντίνος Μαριάς

Επιτροπή αξιολόγησης: Κωνσταντίνος Μαριάς, Μανώλης Τσικνάκης, Νικόλαος Παπαδάκης

Ημερομηνία παρουσίασης: 29 Σεπτεμβρίου 2020

# Abstract

Radiomics techniques have revolutionized medical image processing, based on the extraction of a large number of texture and shape characteristics from medical images for more accurate diagnosis, segmentation and categorization of medical images. The purpose of this thesis paper is to compare the most common software for extracting radio features (such as pyradiomics) in order to estimate the variability in texture and shape characteristics between the different implementations as well as their repeatability. Several machine learning tools had been used for the selection of the most useful features. Experiments have been performed on open cancer data on how the accuracy of prediction models is affected by the use of different radiomics software.

Existing software and papers of radiomics were studied in order to fetch the knowledge of this project. Through this study, we decided that there are needs for advanced radiomic feature analysis and compare results from different algorithms and software.

More specifically, the open-source [Pyradiomics](https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/) package was used, which is based on the Python programming language. This package aims to establish a reference standard for Radiomic Analysis, and provide a tested and maintained open-source platform for easy and reproducible Radiomic Feature extraction. [1]⁠⁠

# Σύνοψη

Οι τεχνικές ραδιομικής ανάλυσης (Radiomics) εικόνας έχουν φέρει επανάσταση στην επεξεργασία ιατρικής εικόνας, βασισμένες στην εξαγωγή μεγάλου αριθμού χαρακτηριστικών υφής και σχήματος από ιατρικές εικόνες για την ακριβής διάγνωση, τμηματοποίηση και κατηγοριοποίηση ιατρικών εικόνων. Ο σκοπός της πτυχιακής εργασίας είναι η σύγκριση των πιο διαδεδομένων λογισμικών εξαγωγής ραδιομικών χαρακτηριστικών (όπως της Pyradiomics) με σκοπό την εκτίμηση της μεταβλητότητας στα χαρακτηριστικά υφής και σχήματος ανάμεσα στις διαφορετικές υλοποιήσεις καθώς και τις επαναληψιμότητας τους. Χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία μηχανικής μάθησης για την επιλογή των πιο χρήσιμων χαρακτηριστικών, επίσης έγιναν πειράματα σε ανοιχτά δεδομένα καρκίνου σχετικά με το πως επηρεάζεται η ακρίβεια μοντέλων πρόβλεψης από τη χρήση διαφορετικών λογισμικών Radiomics.

Το βασικό υπόβαθρο και οι γνώσεις που βοήθησαν στην υλοποίηση της εργασίας έχουν αποκτηθεί από μελέτες και υπάρχον λογισμικό ραδιομικής. Κατά την διάρκεια της υλοποίησης, αποφασίσαμε ότι είναι απαραίτητη εκτενής έρευνα, ανάλυση των ραδιομικών χαρακτηριστικών και σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών λογισμικών.

Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε το πακέτο λογισμικού ανοικτού κώδικα [Pyradiomics](https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/), το οποίο είναι βασισμένο στην γλώσσα προγραμματισμού Python. Αυτό το πακέτο στοχεύει στην καθιέρωση μιας τυπικής αναφοράς για την Ραδιομική Ανάλυση και την παροχή μιας δοκιμασμένης και συντηρημένης πλατφόρμας ανοιχτού κώδικα για εύκολη και αναπαραγώγιμη εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών.[1]⁠⁠

# Πίνακας Περιεχομένων

[Σύγκριση λογισμικών ραδιομικής ανάλυσης εικόνας 1](#_Toc51847582)

[Abstract 3](#_Toc51847583)

[Σύνοψη 4](#_Toc51847584)

[Πίνακας Περιεχομένων 5](#_Toc51847585)

[Πίνακας Εικόνων 7](#_Toc51847586)

[Λίστα πινάκων 9](#_Toc51847587)

[1. Εισαγωγή 10](#_Toc51847588)

[1.1. Radiomics 10](#_Toc51847589)

[1.2. Καρκίνος του πνεύμονα 13](#_Toc51847590)

[1.2.1. Στατιστικά 13](#_Toc51847591)

[1.3. Ιατρικές εικόνες 16](#_Toc51847592)

[1.3.1. Αξονική τομογραφία – Computed Tomography 16](#_Toc51847593)

[1.3.2. IBSI Biomarkers 16](#_Toc51847594)

[1.4. Χαρακτηριστικά εικόνας 17](#_Toc51847595)

[1.4.1. Εντοπισμός χαρακτηριστικών (Feature Detection) 17](#_Toc51847596)

[1.4.2. Μορφολογικά χαρακτηριστικά (Morphological features) 17](#_Toc51847597)

[1.4.3. Χαρακτηριστικά Ιστογράμματος (Histogram features) 17](#_Toc51847598)

[1.4.4. Χαρακτηριστικά Υφής (Texture features) 18](#_Toc51847599)

[1.5. Επεξεργασία εικόνας (Image processing) 19](#_Toc51847600)

[1.6. Βιβλιογραφική ανασκόπηση 20](#_Toc51847601)

[1.6.1. Διαφοροποίηση αλγορίθμων ανάμεσα σε διαφορετικά λογισμικά Radiomics. 20](#_Toc51847602)

[1.6.2. Η αξιοπιστία και η προγνωστική αξία των ραδιομικών χαρακτηριστικών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την επιλογή της πλατφόρμας εξαγωγής χαρακτηριστικών 24](#_Toc51847603)

[1.7. Δομή εργασίας 27](#_Toc51847604)

[2. Μεθοδολογία 28](#_Toc51847605)

[2.1. Δεδομένα – Dataset 28](#_Toc51847606)

[2.2. Λογισμικά Radiomics 28](#_Toc51847607)

[2.2.1. Pyradiomics 28](#_Toc51847608)

[2.2.2. MaZda 30](#_Toc51847609)

[2.2.3. LifeX 32](#_Toc51847610)

[2.3. Εξαγωγή χαρακτηριστικών 33](#_Toc51847611)

[2.3.1. Εξαγωγή από δοκιμαστική εικόνα 33](#_Toc51847612)

[2.3.2. Εξαγωγή με Pyradiomics 40](#_Toc51847613)

[Python Scripts 40](#_Toc51847614)

[Command Line Interface 40](#_Toc51847615)

[Υλοποίηση custom script 40](#_Toc51847616)

[2.3.3. Εξαγωγή με LifeX 41](#_Toc51847617)

[2.3.4. Εξαγωγή με MaZda 42](#_Toc51847618)

[3. Αποτελέσματα 44](#_Toc51847619)

[3.1. First Order Histogram and Shape Features 44](#_Toc51847620)

[3.2. GLCM Features 45](#_Toc51847621)

[3.3. NGTDM Features 45](#_Toc51847622)

[3.4. GLRLM Features 46](#_Toc51847623)

[3.5. Pearson’s Correlation 47](#_Toc51847624)

[3.5.1. Συσχέτιση χαρακτηριστικών - λογισμικών Pyradiomics με LifeX 47](#_Toc51847625)

[3.5.2. Συσχέτιση χαρακτηριστικών - λογισμικών Pyradiomics με MaZda 48](#_Toc51847626)

[3.5.3. Συσχέτιση χαρακτηριστικών - λογισμικών MaZda με LifeX 49](#_Toc51847627)

[3.6. Στατιστική σημαντικότητα 50](#_Toc51847628)

[3.6.1. EGFR 50](#_Toc51847629)

[3.6.2. KRAS 51](#_Toc51847630)

[3.6.3. Subtypes 52](#_Toc51847631)

[3.6.4. Survival 53](#_Toc51847632)

[4. Συμπεράσματα 54](#_Toc51847633)

[4.1. Συμπεράσματα αποτελεσμάτων Pearson’s Correlation 55](#_Toc51847634)

[4.2. Συμπεράσματα αποτελεσμάτων Στατιστικής Σημαντικότητας 55](#_Toc51847635)

[4.3. Περιορισμοί 55](#_Toc51847636)

[4.4. Σύνοψη 56](#_Toc51847641)

[Βιβλιογραφία 57](#_Toc51847642)

# Πίνακας Εικόνων

# Λίστα πινάκων

# Εισαγωγή

Ο σκοπός της εργασίας είναι η σύγκριση των πιο διαδεδομένων λογισμικών Radiomics. Τα λογισμικά αυτά χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή χαρακτηριστικών από ιατρικές εικόνες. Με την χρήση αυτών των χαρακτηριστικών δημιουργούνται μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης, τα οποία υποστηρίζουν την λήψη κλινικών αποφάσεων.

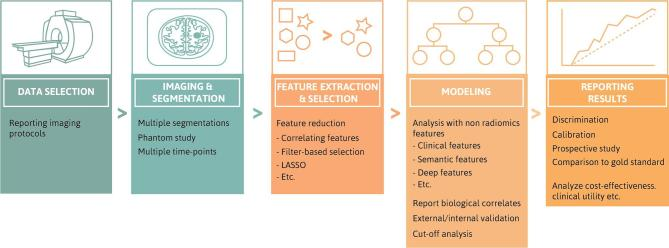
Ανάμεσα στις διαφορετικές υλοποιήσεις των λογισμικών υπάρχουν σοβαρές αποκλίσεις στα υπολογιζόμενα χαρακτηριστικά. Για αυτόν τον λόγο, η εργασία αποσκοπεί στην σύγκριση της μεταβλητότητας των χαρακτηριστικών καθώς και της επαναληψιμότητας τους.

Αρχικά, συγκρίνονται τα λογισμικά με χρήση μια δοκιμαστικής εικόνας, έτσι ώστε να διαπιστωθεί ποια χαρακτηριστικά είναι κοινά σε όλα τα λογισμικά. Στην συνέχεια τα κοινά χαρακτηριστικά συγκρίνονται με διάφορες μεθόδους.

## Radiomics

Το αντικείμενο της έρευνας Radiomics είναι η εξαγωγή δεδομένων υψηλής διάστασης από ιατρικές εικόνες. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούνται ως είσοδο για την δημιουργία μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης, προκειμένου να υποστηριχθεί η λήψη κλινικών αποφάσεων. Η διάγνωση, η πρόγνωση και η ακρίβεια των προβλέψεων είναι οι κύριες πτυχές της κλινικής λήψης αποφάσεων. Υπάρχουν πολλές προκλήσεις κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, επειδή δεν υπάρχει ακριβής εφαρμογή των παραπάνω βημάτων και το πεδίο δεν διαθέτει τυποποιημένα κριτήρια αξιολόγησης.[14]⁠

Οι ιατρικές εικόνες έχουν πολύτιμες πληροφορίες τις οποίες το γυμνό μάτι δεν είναι δυνατόν να παρατηρήσει προσεκτικά και ώστε να εξάγει πληροφορίες, για αυτό η επεξεργασία εικόνας είναι μια σημαντική τεχνολογία για την εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών υψηλής απόδοσης που περιέχουν χαρακτηριστικά σχήματος και υφής (shape, first, second, and higher-order statistics).[7]⁠ Πολλές από τις παραμέτρους μπορούν να συντονιστούν και να δημιουργήσουν χιλιάδες εξαγόμενα χαρακτηριστικά από μία εικόνα. Οι παραπάνω δυνατότητες δεν είναι καινοτόμες, καθώς χρησιμοποιούνται για μερικές δεκαετίες[7]⁠, η πραγματική καινοτομία του πεδίου είναι ο συνδυασμός μεγάλου όγκου χαρακτηριστικών με μαθηματικές και στατιστικές μεθόδους, όπως επίσης μεθόδους μηχανικής μάθησης και τεχνητής νοημοσύνης μαζί με κλινικά δεδομένα.[15]⁠

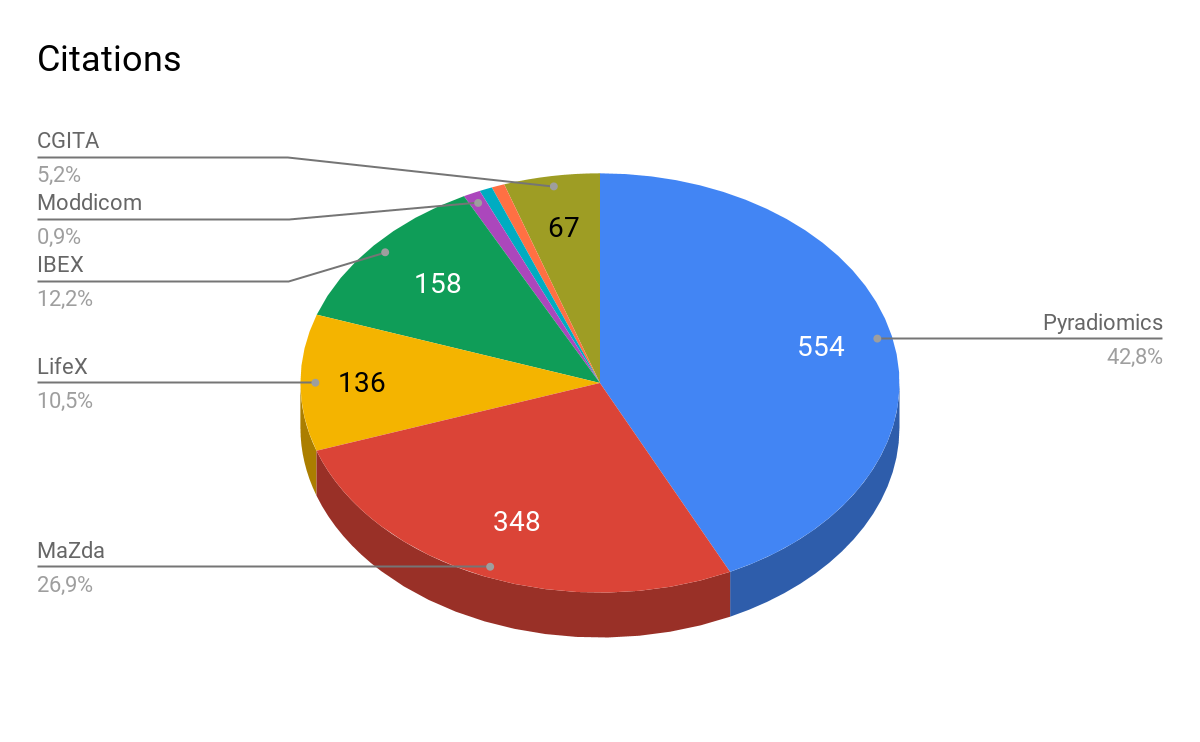
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6475933/

*Εικόνα SEQ Εικόνα \\* ARABIC 4 Επισκόπηση των βημάτων radiomics για την εκπαίδευση και την επικύρωση ενός μοντέλου πρόβλεψης.*

Η διαδικασία των Radiomics ξεκινά με την απόκτηση εικόνας (acquisition) και την ανακατασκευή (reconstruction), ακολουθώντας με τμηματοποίηση (segmentation) του όγκου, εξαγωγή χαρακτηριστικών (features extraction), ανάλυση χαρακτηριστικών (features analysis) και δημιουργία μοντέλων (model building). Απαιτείται εκτενής έλεγχος και αξιολόγηση σε κάθε ένα από αυτά τα βήματα.

Η ραδιομική ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε πολλές περιοχές όπως οι καρκινικοί όγκοι και οι φυσιολογικοί ιστοί.[14]⁠ Για τον σκοπό αυτής της εργασίας πραγματοποιήθηκε ανάλυση σε μη μικροκυτταρικούς όγκους καρκίνου του πνεύμονα (non-small-cell lung cancer carcinoma) χρησιμοποιώντας εικόνες CT.

Υπάρχουν αρκετά λογισμικά τα οποία πραγματοποιούν εξαγωγή χαρακτηριστικών από ιατρικές εικόνες, κάποια από αυτά είναι ανοιχτού κώδικα (Pyradiomics, LifeX) και κάποια όχι (MaZda). Στα πλαίσια της συγκεκριμένης εργασίας η επιλογή των λογισμικών (Pyradiomics, MaZda και LifeX) έγινε με βάση το πλήθος αναφορών (citations) από επιστημονικές έρευνες. Ενώ το λογισμικό IBEX έχει αρκετές αναφορές, αποκλείστηκε καθώς είναι αρκετά δύσχρηστο και δεν υποστηρίζει την εξαγωγή χαρακτηριστικών από πολλαπλές εικόνες.



*Εικόνα SEQ Εικόνα \\* ARABIC 1 Ο αναφερόμενος αριθμός αντιπροσωπεύει τον αριθμό παραπομπών (citations) που αναφέρουν την αρχική δημοσίευση σύμφωνα με το Researchgate. (Η αναζήτηση έγινε στις 18/09/2020)*

pyradiomics(van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C et al (2017)Computational radiomics system to decode the radiographic phe-notyp)

mazda(Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, Klepaczko A (2009)MaZda-a software package for image texture analysis. ComputMethods Programs Biomed)

lifex(Nioche C, Orlhac F, Boughdad S et al (2018) Lifex: a freeware forradiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerateadvances in thecharacterization of tumor heterogeneity)

RACAT(<https://www.researchgate.net/publication/331241257_RACAT_An_open_source_and_easy_to_use_radiomics_calculator_tool>)

MITK(<https://www.researchgate.net/publication/330081531_MITK_Phenotyping_An_open-source_toolchain_for_image-based_personalized_medicine_with_radiomics>)

CGITA(<https://www.researchgate.net/publication/261803501_Development_and_Evaluation_of_an_Open-Source_Software_Package_CGITA_for_Quantifying_Tumor_Heterogeneity_with_Molecular_Images>)

Moddicom(https://www.researchgate.net/publication/279871755\_Moddicom\_a\_Complete\_and\_Easily\_Accessible\_Library\_for\_Prognostic\_Evaluations\_Relying\_on\_Image\_Features)

IBEX(https://www.researchgate.net/publication/273152840\_IBEX\_an\_open\_infrastructure\_software\_platform\_to\_facilitate\_collaborative\_work\_in\_radiomics)

*Εικόνα SEQ Εικόνα \\* ARABIC 1 Ο αναφερόμενος αριθμός αντιπροσωπεύει τον αριθμό παραπομπών (citations) που αναφέρουν την αρχική δημοσίευση σύμφωνα με το Researchgate. (Η αναζήτηση έγινε στις 18/09/2020)*

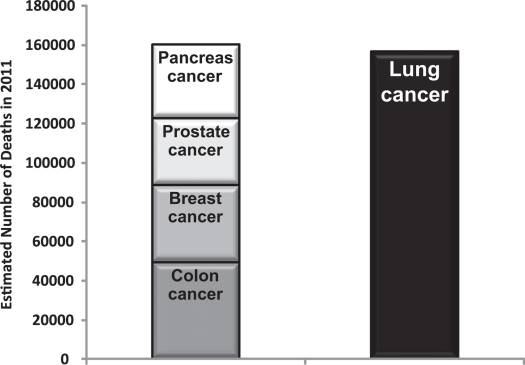
## Καρκίνος του πνεύμονα

Σύμφωνα με το άρθρο [2]⁠ η φυσιοπαθολογία του καρκίνου του πνεύμονα είναι πολύ περίπλοκη και δεν είναι πλήρως κατανοητή. Υποτίθεται ότι η επανειλημμένη έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, ειδικότερα ο καπνός του τσιγάρου, οδηγεί σε δυσπλασία του επιθηλίου των πνευμόνων. Εάν συνεχιστεί η έκθεση, οδηγεί σε γενετικές μεταλλάξεις και επηρεάζει τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Αυτό, με τη σειρά του, διαταράσσει τον κυτταρικό κύκλο και προάγει την καρκινογένεση. Οι πιο συνηθισμένες γενετικές μεταλλάξεις που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα είναι οι MYC, BCL2 και p53 για τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC) και EGFR, KRAS και p16 για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Οι ευρείες διαιρέσεις των SCLC και NSCLC αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 95% όλων των καρκίνων του πνεύμονα.[3]⁠[4]⁠[5]⁠

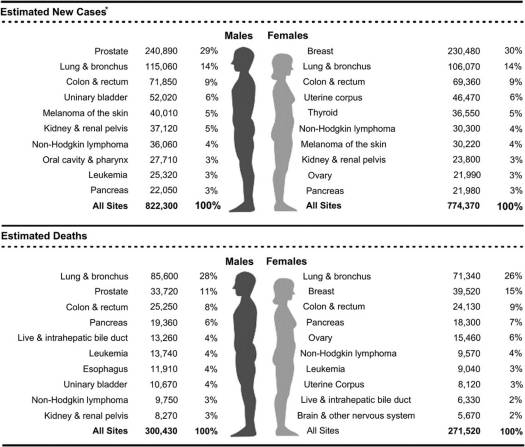
Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα συμπτώματα για τον καρκίνο του πνεύμονα. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήδη προχωρημένη νόσο κατά τη στιγμή της παρουσίασης. Τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα εμφανίζονται λόγω τοπικών επιδράσεων του όγκου, όπως βήχας και δύσπνοια.

### Στατιστικά

Σύμφωνα με το άρθρο [6]⁠ ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο (1.180.000 θάνατοι και 17,6% των συνολικών θανάτων από καρκίνο). Το ποσοστό θνησιμότητας είναι αντίστοιχο με τον καρκίνο του προστάτη, του μαστού και του παχέος εντέρου συνολικά.

Παρ’ όλο που έχει σημειωθεί κάποια βελτίωση στο ποσοστό επιβίωσης, δεν είναι τόσο μεγάλη όσο στα υπόλοιπα είδη κακοήθη καρκίνου. Ο εκτιμώμενος αριθμός κρουσμάτων καρκίνου του πνεύμονα παγκοσμίως αυξήθηκε κατά 51% από το 1985 (αύξηση 44% στους άνδρες και 76% στις γυναίκες).

*Εικόνα SEQ Εικόνα \\* ARABIC 2 Υπολογιζόμενοι θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα σε σύγκριση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο του προστάτη και τον καρκίνο του παγκρέατος. (Data from Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61(4):212–36.)*



*Εικόνα SEQ Εικόνα \\* ARABIC 3 Δέκα κορυφαίοι τύποι ταξινομημένοι ανά φύλο (From Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61(4):212–36; with permission.).*

# 

## Ιατρικές εικόνες

Η ιατρική απεικόνιση είναι πολύ σημαντικό κομμάτι της ιατρικής επιστήμης, μέσω των εικόνων αναλύεται μία ποικιλία φυσικών χαρακτηριστικών και περιγράφονται γνωρίσματα του ανθρώπινου σώματος, μερικά εκ των οποίων είναι αδύνατον να περιγραφούν με οποιοδήποτε άλλο μέσο. Χρησιμοποιούνται κλινικά για την λήψη αποφάσεων τόσο για την πρόβλεψη όσο και για την αντιμετώπιση νοσημάτων και ασθενειών. Αντικατοπτρίζουν την διανομή φυσικών χαρακτηριστικών, τα οποία συλλαμβάνονται από ένα ψηφιακό σύστημα λήψης εικόνων, έπειτα επεξεργάζονται και αναλύονται με υπολογιστικές μεθόδους. Υπάρχουν δύο είδη ιατρικών εικόνων, οι εικόνες προβολής (projection) οι οποίες προβάλουν μια φυσική παράμετρο του ανθρώπινου σώματος σε μια 2D εικόνα και οι εικόνες οι οποίες χωρίζονται σε κομμάτια (slices) οι οποίες παράγουν χαρτογράφηση ένα προς ένα της μετρούμενης τιμής. [7]⁠

### Αξονική τομογραφία – Computed Tomography

Οι εικόνες που λαμβάνονται με την χρήση ακτίνων Χ-ray είναι εικόνες προβολής, δηλαδή ολόκληρες δομές προβάλλονται πάνω σε άλλες και τις καλύπτουν. Η τομογραφία επιχειρεί να δημιουργήσει μια εικόνα ενός ή περισσότερων slices. Ένα σύνολο από slices παρέχει μια λεπτομερή τρισδιάστατη κατανομή εξασθένησης ακτίνων Χ ανά μονάδα όγκου.[8]⁠ Το όνομα υπολογιστική τομογραφία τονίζει ότι αυτές οι εικόνες δεν λαμβάνονται απευθείας από κάποια έξυπνη συσκευή απεικόνισης, αλλά υπολογίζονται από μετρήσεις προβολής.[9]⁠ Η αξονική τομογραφία X-ray εφευρέθηκε τη δεκαετία του 1970 από τον N. Hounsfield.[10]⁠

### IBSI Biomarkers

Το μοντέλο IBSI αποσκοπεί στο να τυποποιήσει την διαδικασία των Radomics περιγράφοντας λεπτομερώς μεγάλο αριθμό χαρακτηριστικών. Επίσης έχει εισαγάγει ακόμη και συμβάσεις που παρέχουν μοναδικούς κωδικούς για την αναγνώριση καθενός από αυτά τα χαρακτηριστικά.[13]⁠

Ένας βιοδείκτης (biomarker) IBSI (Image Biomarker Standardization Initiative) είναι «ένα χαρακτηριστικό που μετράτε αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση»[11]. Οι βιοδείκτες συλλέγονται κυρίως από δείγματα ιστών και κυττάρων και απεικονίζουν το περιεχόμενο τους με όρους όπως ο όγκος και η ένταση. Οι biomarkers χωρίζονται σε ποιοτικούς, οι οποίοι απαιτούν εξειδικευμένες γνώσεις και ανάλυση και σε ποσοτικούς οι οποίοι υπολογίζονται με μαθηματικούς τύπους. Ο υπολογισμός των βιοδεικτών ποσοτικής απεικόνισης μπορεί να αυτοματοποιηθεί, πράγμα που επιτρέπει αναλύσεις υψηλής απόδοσης. Λόγω της ιστορικά στενής σχέσης με το πεδίο⁠ του computer vision, οι βιοδείκτες εικόνας αναφέρονται επίσης ως χαρακτηριστικά εικόνας. Για λόγους ευκολίας και κατανόησης ο όρος χαρακτηριστικά, αντί για βιοδείκτες, θα χρησιμοποιηθεί σε όλη την διάρκεια της εργασίας.[12]⁠

## Χαρακτηριστικά εικόνας

Οι βιοδείκτες ή αλλιώς χαρακτηριστικά ιατρικής εικόνας προσφέρουν βελτιώσεις στη φροντίδα των ασθενών μέσω της προόδου στην ιατρική ακρίβεια. Σε σύγκριση με τους γονιδιωματικούς βιοδείκτες (genomic biomarkers), οι βιοδείκτες εικόνας (image biomarkers) παρέχουν τα πλεονεκτήματα ότι δεν είναι επεμβατικοί και χαρακτηρίζουν έναν ετερογενή όγκο στο σύνολό του, σε αντίθεση με τον περιορισμένο διαθέσιμο ιστό μέσω βιοψίας.

### Εντοπισμός χαρακτηριστικών (Feature Detection)

Ο εντοπισμός χαρακτηριστικών αποτελεί ένα από τα δομικά μέρη ενός συστήματος τεχνητής νοημοσύνης που στοχεύει στην αναγνώριση και τη λήψη αποφάσεων. Γενικά, ως χαρακτηριστικό μπορεί να θεωρηθεί οποιοδήποτε μετρήσιμο μέγεθος που εξάγεται από μια εικόνα. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιγράφουν τα αντικείμενα που περιέχονται στις εικόνες, τις θέσεις των βασικών σημείων ή τα πιθανά όρια των αντικειμένων και επομένως, πρέπει να επιλέγονται κατάλληλα και ανάλογα με τις απαιτήσεις της κάθε εφαρμογής. Τα χαρακτηριστικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως:

* Χωρικά χαρακτηριστικά (spatial features)
* Γεωμετρικά (geometrical)
* Στατιστικά (statistical)
* Υφής (texture)
* Χαρακτηριστικά από μετασχηματισμό (transform features)

Στη συνέχεια παραθέτουμε τα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την εργασία τμηματοποιημένα ανά οικογένεια.

### Μορφολογικά χαρακτηριστικά (Morphological features)

Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά προκύπτουν άμεσα από την γεωμετρική μορφή της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI – region of interest). Το ROI αποτελείται απο μια μορφολογική μάσκα και μία μάσκα έντασης. Εξ ορισμού, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά υπολογίζονται σε 3D μορφή και όχι ανά slice.

* Όγκος - Volume (mesh)
* Επιφάνεια - Surface area (mesh)
* Σφαιρικότητα - Sphericity

### Χαρακτηριστικά Ιστογράμματος (Histogram features)

Το ιστόγραμμα είναι ένα στατιστικό διάγραμμα που αναφέρεται στην ποσοτική κατανομή των τιμών μιας μεταβλητής. Η μορφή του ιστογράμματος μας δίνει σημαντικές πληροφορίες για το χαρακτήρα της εικόνας.

* Διακριτή ασυμμετρία έντασης - Discretized intensity skewness
* Ελάχιστη ένταση - Minimum Intensity
* Μέση ένταση - Mean Intensity
* Μέγιστη ένταση - Maximum Intensity
* Κύρτωση - Kurtosis

### Χαρακτηριστικά Υφής (Texture features)

Η υφή εικόνας στην επεξεργασία εικόνας είναι μια μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού των χαρακτηριστικών των μοτίβων μιας εικόνας. Η υφή της εικόνας μας παρέχει δεδομένα σχετικά με τη χωρική διάταξη της ισχύος σήματος σε μια εικόνα ή περιοχή ενδιαφέροντος για μια εικόνα.

* Πίνακας συνέλιξης γκρι επιπέδου - Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)
  + Συσχέτιση - Correlation
  + Αντίθεση - Contrast
  + Ενέργεια - Angular second moment or energy
  + Κοινή εντροπία - Joint entropy
  + Μέσος όρος διαφοράς - Difference average
  + Αντίστροφη διαφορά - Inverse difference
* Πίνακας διαφοροποίησης γκρι τόνου - Neighbourhood Grey Tone Difference Matrix (NGTDM)
  + Τραχύτητα - Coarseness
  + Αντίθεση - Contrast
  + Απασχόληση - Business
* Πίνακας μήκους εκτέλεσης γκρι επιπέδου - Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)
  + Έμφαση μικρής διάρκειας - Short Run Emphasis
  + Έμφαση μεγάλης διάρκειας - Long Run Emphasis
  + Έμφαση σε χαμηλό επίπεδο γκρι - Low Gray Level Run Emphasis
  + Έμφαση σε υψηλό επίπεδο γκρι - High Gray Level Run Emphasis
  + Έμφαση μικρής διάρκειας σε χαμηλό επίπεδο γκρι - Short Run Low Gray Level Emphasis
  + Έμφαση μικρής διάρκειας σε υψηλό επίπεδο γκρι - Short Run High Gray Level Emphasis
  + Έμφαση μεγάλης διάρκειας σε χαμηλό επίπεδο γκρι - Long Run Low Gray Level Emphasis
  + Έμφαση μεγάλης διάρκειας σε υψηλό επίπεδο γκρι - Long Run High Gray Level Emphasis
  + Μη ομοιομορφία επιπέδου γκρι - Gray Level Non Uniformity
  + Μη ομοιομορφία μήκους εκτέλεσης - Run Length Non Uniformity
  + Ποσοστό εκτέλεσης - Run Percentage

## Επεξεργασία εικόνας (Image processing)

H ακολουθία λειτουργιών που απαιτούνται για την εξαγωγή βιοδεικτών ονομάζεται επεξεργασία εικόνας . Στο πλαίσιο αυτής της εργασίας, μια εικόνα ορίζεται ως μια τρισδιάστατη (3D) στοίβα δύο διαστάσεων (2D) ψηφιακών εικόνων. Τα επιμέρους κομμάτια της εικόνας στοιβάζονται κατά μήκος του άξονα Ζ. Αυτή η στοίβα θεωρείται ότι διαθέτει το ίδιο σύστημα συντεταγμένων, δηλαδή οι επιμέρους εικόνες δεν περιστρέφονται ή μεταφράζονται (στο ΧΥ). Οι πληροφορίες έντασης για κάθε κανάλι της εικόνας αποθηκεύονται σε Pixels για 2D εικόνες και Voxels για 3D εικόνες. Ο αριθμός των καναλιών εξαρτάται από τον τρόπο απεικόνισης. Οι περισσότερες ιατρικές απεικονίσεις δημιουργούν εικόνες ενός καναλιού. Σε περιπτώσεις πολλαπλών καναλιών, τα χαρακτηριστικά μπορούν να εξαχθούν για κάθε ξεχωριστό κανάλι, ένα υποσύνολο καναλιών ή εναλλακτικά, τα κανάλια μπορούν να συνδυαστούν και να μετατραπούν σε αναπαράσταση ενός καναλιού. Η ένταση ενός pixel ή voxel ονομάζεται επίσης grey level ή grey tone, ιδιαίτερα σε εικόνες ενός καναλιού.

Συχνά απαιτείται διακριτοποίηση (Discretisation) ή κβαντοποίηση (Quantisation) των εντάσεων εικόνας εντός του πεδίου ενδιαφέροντος (ROI) για τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών υφής (Texture). Συνήθως χρησιμοποιούνται δύο προσεγγίσεις στη διακριτοποίηση. Η πρώτη περιλαμβάνει διακριτοποίηση σε έναν καθορισμένο αριθμό bins, και η δεύτερη περιλαμβάνει διακριτοποίηση σε ένα σταθερό πλάτος bins. Όπως θα παρατηρήσουμε, δεν υπάρχει εγγενής προτίμηση για τη μία ή την άλλη μέθοδο. Ωστόσο, και οι δύο μέθοδοι έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (όπως περιγράφεται παρακάτω) που μπορεί να τις καταστήσουν πιο κατάλληλες για συγκεκριμένους σκοπούς. Τα λογισμικά (Pyradiomics και LifeX) που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την εργασίας χρησιμοποιούν την πρώτη προσέγγιση με σταθερό αριθμό bins 25. Έτσι επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε αυτόν τον αριθμό σε όλη την διάρκεια της έρευνας.

## Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Σε αυτό το κεφάλαιο αναφέρονται παρόμοιες προσπάθειες στην βιβλιογραφία οι οποίες ως κύριο στόχο είχαν την αξιολόγηση ραδιομικών λογισμικών. Οι έρευνες αυτές αποτελούν βασικό γνωστικό υπόβαθρο για την διεξαγωγή της εργασίας

### Διαφοροποίηση αλγορίθμων ανάμεσα σε διαφορετικά λογισμικά Radiomics.

**Ανάλυση Έρευνας και Αποτελεσμάτων**

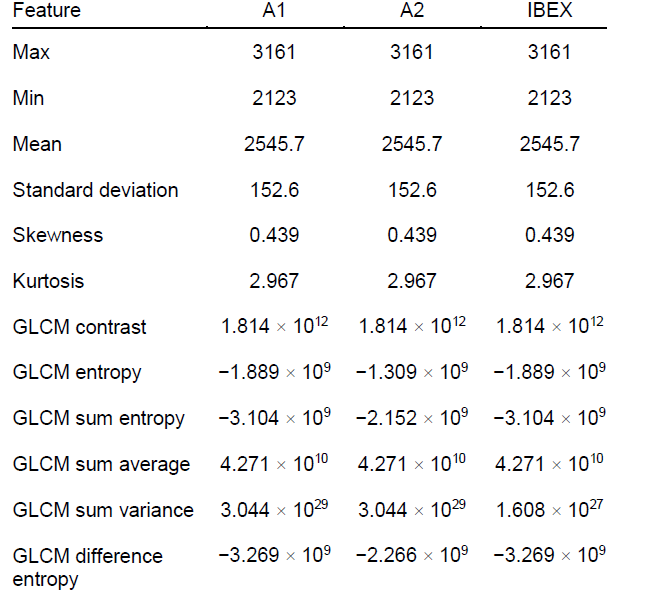
Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκαν δύο in-house radiomics λογισμικά και δύο ελεύθερης χρήσης, τα MaZda και IBEX. Μελετήθηκαν σαράντα 256 × 256 εικονοστοιχεία περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) από 40 ψηφιακές μαστογραφίες, μαζί με 39 χειροκίνητα οριοθετημένα ROI σε περιοχές κεφαλής και λαιμού υπολογισμένα με σάρωση αξονικής τομογραφίας (CT) 39 ασθενών. Κάθε λογισμικό χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών του ιστογράμματος πρώτης τάξεως και των χαρακτηριστικών gray-level co-occurrence matrix (GLCM) δευτέρας τάξεως.

Οι δοκιμές Friedman σημείωσαν διαφορές στις τιμές των χαρακτηριστικών μεταξύ λογισμικών, ενώ οι intraclass-correlation coefficients (ICC) ήταν ίδιες. Όλα τα χαρακτηριστικά πρώτης τάξης που υπολογίστηκαν τόσο από περιπτώσεις μαστογραφίας όσο και από περιπτώσεις περιοχή κεφαλής-λαιμού (ΗΝ) έδειξαν σημαντικές διαφορές σε όλα τα λογισμικά λόγω των συστηματικών biases που εισήγαγε το κάθε λογισμικό. Ωστόσο, με βάση τις τιμές ICC, όλα εκτός από ένα χαρακτηριστικό πρώτης τάξης που υπολογίστηκε σε μαστογραφία ROI και όλα εκτός από δύο χαρακτηριστικά πρώτης τάξης που υπολογίστηκαν σε HN CT ROI έδειξαν εξαιρετική συμφωνία, υποδεικνύοντας ότι οι παρατηρούμενες διαφορές ήταν ελαφρώς σχετιζόμενες με τις τιμές χαρακτηριστικών.

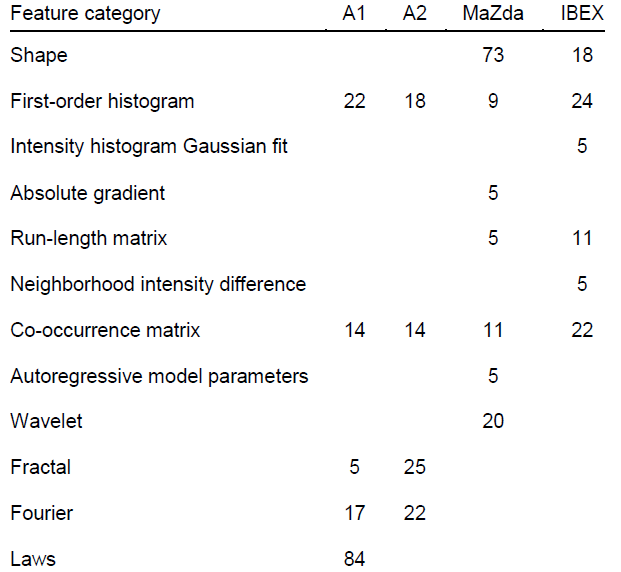
Όλα τα χαρακτηριστικά (feautres) δευτέρας τάξης που υπολογίστηκαν από τις δύο βάσεις δεδομένων διέφεραν και έδειξαν κακή συμφωνία μεταξύ των λογισμικών, λόγω των διαφορών στις προεπιλεγμένες παραμέτρους GLCM στα συγκεκριμένα λογισμικά. Επιπροσθέτως, σημειώθηκαν διαφορές σε radiomics features που οφείλονταν στην προεπεξεργασία εικόνας, στην εκτέλεση και εφαρμογή αλγορίθμου.

Τα GLCM features υπολογίστηκαν πρώτα χρησιμοποιώντας τις προεπιλεγμένες παραμέτρους GLCM κάθε λογισμικού. Αυτές οι παράμετροι περιελάμβαναν τα όρια γκρίζου επιπέδου, τις διαστάσεις του GLCM και τις διευθύνσεις που χρησιμοποιήθηκαν στον τελικό μέσο όρο των τιμών χαρακτηριστικών GLCM. Η απόσταση μεταξύ των γειτονικών pixel values ​​ήταν 1 για όλα τα λογισμικά και τα χαρακτηριστικά GLCM ήταν όλα μη κανονικοποιημένα με βάση τον αριθμό των pixel του ROI.

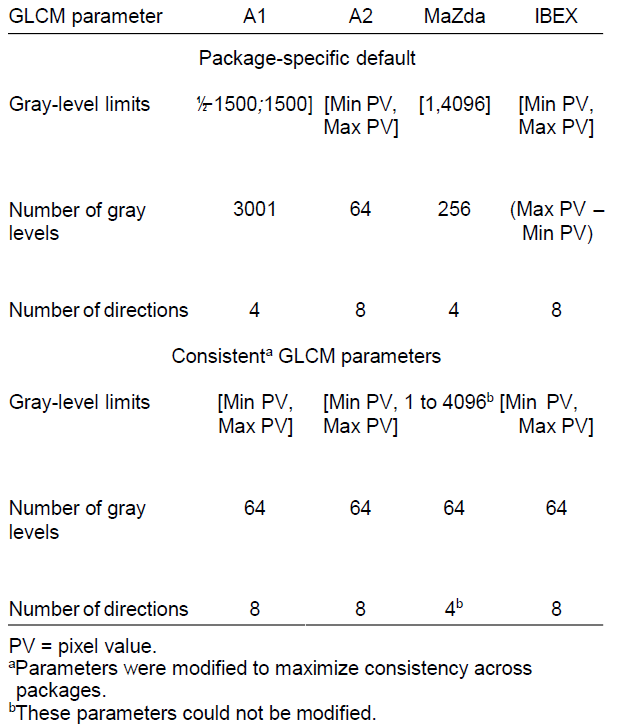
**Πίνακες Αποτελεσμάτων**



**Πίνακας 1.** Οι p-Values προκύπτουν από τις μη παραμετρικές δοκιμές όπου συγκρίνουν τα features μεταξύ λογισμικών και οι ICC δείχνουν την ομοιότητα των χαρακτηριστικών μεταξύ των λογισμικών. Τα χαρακτηριστικά της δεύτερης τάξης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας προεπιλεγμένες παραμέτρους GLCM.



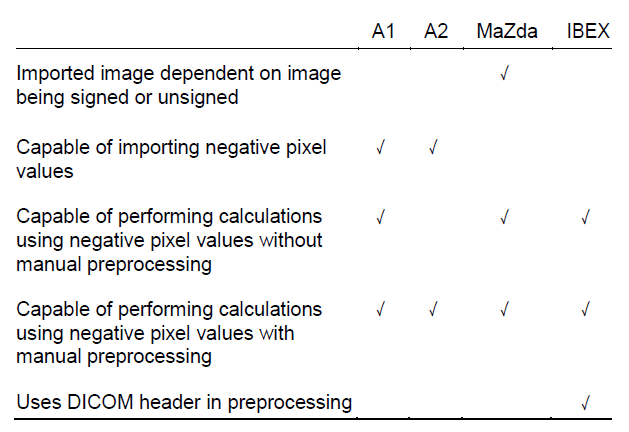
**Πίνακας 2**. Αριθμός των features που εξήχθησαν ανα λογισμικό.

**Πίνακας 3.** Προεπιλεγμένες παράμετροι GLCM για τα λογισμικά και παράμετροι GLCM που τροποποιήθηκαν για να μεγιστοποιήσουν τη συνοχή αυτών.

**Διαφορές μεταξύ των λογισμικών**

Ο πηγαίος κώδικας για το MaZda δεν ήταν διαθέσιμος, καθιστώντας δύσκολη τη περαιτέρω διερεύνηση και την απομόνωση των στοιχείων, όπως η προεπεξεργασία και διερεύνηση - εκτέλεση του αλγορίθμου. Επίσης, δεν επιτρέπει την αυτόματη επεξεργασία ROI, επομένως για μοντέλα ισχυρής πρόβλεψης που περιλαμβάνουν εκατοντάδες ή χιλιάδες εικόνες η χειροκίνητη εξαγωγή χαρακτηριστικών μπορεί να διαρκέσει αρκετές ώρες και να εισαγάγει σημαντικό βαθμό ανθρώπινου σφάλματος.

Το ΙΒΕΧ επίσης δεν επιτρέπει την αυτοματοποιημένη εξαγωγή χαρακτηριστικών για πολλαπλές εικόνες καθώς επίσης και την τροποποίηση παραμέτρων των features. Ωστόσο ο πηγαίος κώδικας του είναι διαθέσιμος και μπορεί να τροποποιηθεί για τη δημιουργία μιας τέτοια συνάρτησης.



**Πίνακας 4.** Διαφορές σχετικές με τις τεχνικές εικόνας.

**Συμπέρασμα**

Λόγω των διαφορών μεταξύ των λογισμικών και της αδυναμίας κάποιων από αυτών να υπολογίσουν χαρακτηριστικά σε τρείς διαστάσεις τα μόνα κοινά χαρακτηριστικά που μπορούσαν να υπολογιστούν ήταν αυτά του ιστογράμματος πρώτης τάξης και τα χαρακτηριστικά GLCM. Μόνο έξι features από κάθε τάξη ήταν κοινά μεταξύ των λογισμικών. Επομένως, οι ερευνητές θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν δημιουργούν λογισμικά σχετιζόμενα με radiomics ώστε να ανταποκρίνονται ορθά στην έρευνά τους, διασφαλίζοντας ότι το λογισμικό που χρησιμοποιείται είναι κατάλληλο για τις εικόνες που χρησιμοποιούνται για ανάλυση και να υπάρχει μία αναφορά σχετική με τις παραμέτρους οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στους υπολογισμούς έτσι ότι τα αποτελέσματα μιας μελέτης που βασίζεται σε radiomics να είναι μεταφράσιμα και χρήσιμα σε άλλους ερευνητές και μελέτες.

**Βιβλιογραφία**

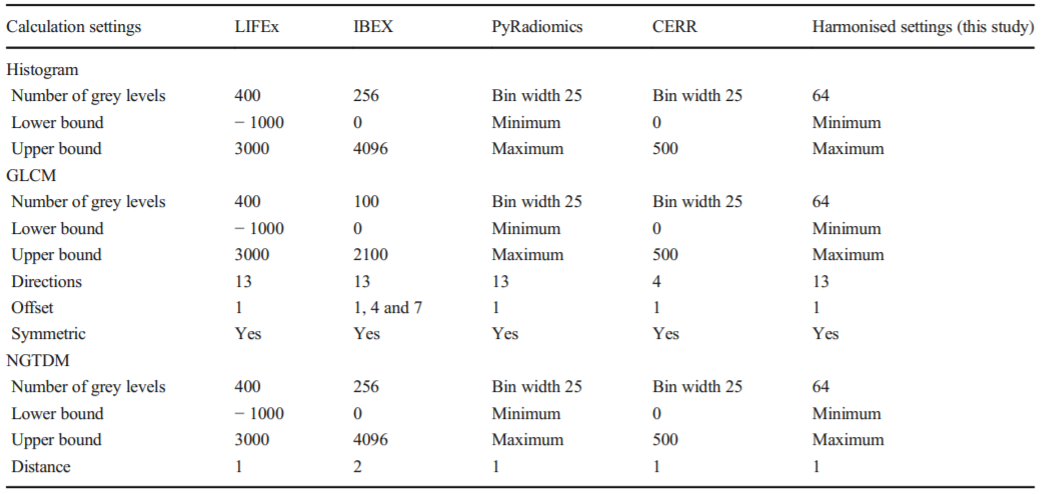
Foy, J. J., Robinson, K. R., Li, H., Giger, M. L., Al-Hallaq, H., & Armato, S. G. (2018). Variation in algorithm implementation across radiomics software. *Journal of Medical Imaging*, *5*(04), 1. https://doi.org/10.1117/1.jmi.5.4.044505

### Η αξιοπιστία και η προγνωστική αξία των ραδιομικών χαρακτηριστικών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την επιλογή της πλατφόρμας εξαγωγής χαρακτηριστικών

**Αντικείμενο Έρευνας**

Η έρευνα αυτή εξετάζει τρία διαφορετικά κλινικά datasets και στοχεύει στην διερεύνηση των αποτελεσμάτων, όπου χρησιμοποιείται ο βιοδείκτης κανονικοποίησης (IBSI) δίνοντας βάση στην εναρμόνιση των ρυθμίσεων υπολογισμού και την επιλογή της κατάλληλης και αξιόπιστης πλατφόρμας λογισμικού με στόχο το αποτέλεσμα από τους υπολογισμούς των radiomic features να είναι ικανό να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες.

To Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI) είναι μια διεθνής συνεργασία που αναπτύχθηκε για να βοηθήσει στην κανονικοποίηση του υπολογισμού των radiomic features καθιερώνοντας ένα πλαίσιο για την παροχή πρακτικών λύσεων σε αυτό το πρόβλημα. Το IBSI έχει κάνει συστάσεις σχετικά με τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών, την κανονικοποίηση των χαρακτηριστικών και την ονοματολογία τους. Προσφέρει, επίσης, ένα ψηφιακό όραμα με benchmark values για να επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα υπολογισμού των radiomic features. Ωστόσο, το IBSI δεν εξετάζει τις ρυθμίσεις που υπάρχουν κατά την εξαγωγή, τους υπολογισμούς των χαρακτηριστικών, αλλά ούτε και τις εκδόσεις των λογισμικών που χρησιμοποιούνται.



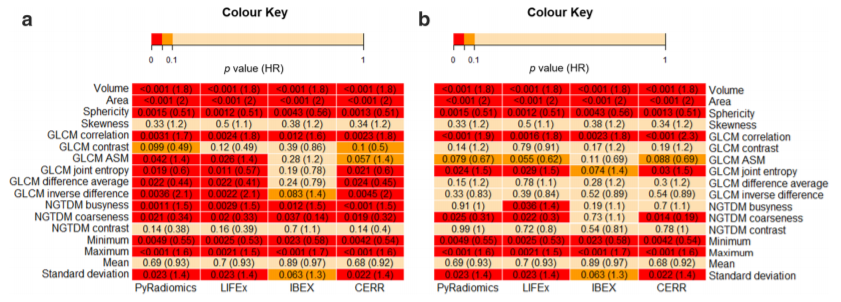
***Εικόνα 1 :*** Προεπιλεγμένες ρυθμίσεις υπολογισμού για κάθε πλατφόρμα λογισμικού μαζί με τις εναρμονισμένες ρυθμίσεις που χρησιμοποιούνται σε αυτήν τη μελέτη.

**Αποτελέσματα**

Η κακή αξιοπιστία των βιοδεικτών των radiomics μεταξύ των πλατφορμών βελτιώνεται όταν χρησιμοποιείται η κανονικοποίηση του IBSI. Πιο συγκεκριμένα, έγινε χρήση τεσσάρων λογισμικών χρησιμοποιώντας εναρμονισμένες ρυθμίσεις και στα τρία dataset. Η αξιοπιστία και των τεσσάρων λογισμικών ήταν εξαιρετική με ICC CI> 0.9 (Intraclass correlation coefficient (ICC) and confidence interval (CI)) σε όλα τα datasets αλλά για μόνο 4 από τα 17 χαρακτηριστικά (volume, ασυμμετρία, μέση και μέγιστη ένταση). Η αξιοπιστία μεταξύ λογισμικού ήταν κακή με ICC CI < 0.5 σε όλα τα datasets για 6 από τα 17 χαρακτηριστικά (σφαιρικότητα, ορισμένα χαρακτηριστικά GLCM (grey level co-occurrence matrix) και όλα NGTDM (neighbourhood grey tone difference matrix)). Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά είχαν μέτρια ή καλή αξιοπιστία. Συνολικά, το επίπεδο αξιοπιστίας για καθένα μεμονωμένο χαρακτηριστικό ήταν αξιόπιστο και στα τρία datasets. Έγινε επανάληψη της διαδικασίας χρησιμοποιώντας μόνο πλατφόρμες λογισμικού συμβατές με IBSI, αφαιρώντας, δηλαδή, τα δεδομένα του IBEX. Αυτό είχε ένα αξιοσημείωτο αποτέλεσμα, την αύξηση των χαρακτηριστικών σε 15 από τα 17 και στα τρία datasets.

Σημαντικό ρόλο παίζει και η εναρμόνιση των ρυθμίσεων καθώς έγινε σύγκριση των προεπιλεγμένων ρυθμίσεων, με τις ρυθμίσεις που έκαναν οι ερευνητές και παρατηρήθηκε αξιοπιστία μόνο για 6 από τα 17 χαρακτηριστικά ενώ με τις χειροκίνητες ρυθμίσεις αυξήθηκε στα 10 από τα 17. Καθοριστικό ρόλο παίζει ,επίσης και η έκδοση των λογισμικών καθώς διαφορετικές εκδόσεις των ίδιων λογισμικών δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η έκδοση LIFEx (5.1) με την έκδοση που χρησιμοποιείται σε αυτήν τη μελέτη (5.47) δείχνει σημαντική αλλαγή στη σφαιρικότητα. Το ίδιο ισχύει και για τα υπόλοιπα προγράμματα που χρησιμοποιήθηκαν ( CERR, PyRadiomics, IBEX).

Παρατηρήθηκε, επίσης πώς η επιλογή της πλατφόρμας λογισμικού και των ρυθμίσεων υπολογισμού επηρεάζει τη σχέση μεταξύ των radiomic features και την επιβίωση του ασθενούς. Για παράδειγμα, η ανάλυση αυτή έγινε στο μεγαλύτερο dataset (καρκίνος κεφαλής και λαιμού, N = 108). Η συνολική επιβίωση προσδιορίστηκε, με 28 ασθενείς να πεθαίνουν εντός της περιόδου παρακολούθησης των 2.2 ετών. Eπιπλέον, 8 χαρακτηριστικά (volume, area, sphericity, GLCM correlation, NGTDM busyness, NGTDM coarseness, minimum and maximum intensity) ήταν σημαντικά με p <0.05 και στις τέσσερις πλατφόρμες. Άλλα πέντε χαρακτηριστικά (GLCM angular second moment, GLCM joint entropy, GLCM difference average, GLCM inverse difference and standard deviation) ήταν σημαντικές σε p <0.05 για τα τρία λογισμικά συμβατά με IBSI πλατφόρμες αλλά όχι στο IBEX.



***Εικόνα 2* :** Heat-map (a) εναρμονισμένες ρυθμίσεις υπολογισμού , (b) προεπιλεγμένες ρυθμίσεις υπολοσισμού. Τα κελιά είναι χρωματικά κωδικοποιημένα σύμφωνα με την ακόλουθη τιμή p, κατώτατα όρια: τιμή p <0.05 (κόκκινο), 0.05< p <0.1 (πορτοκαλί) και p >0.1 (ανοιχτό πορτοκαλί).

**Συμπέρασμα**

Το radiomics έχουν μεγάλες δυνατότητες να παράγουν ανεξάρτητους προγνωστικούς βιοδείκτες για εξατομικευμένη υγειονομική περίθαλψη, ιδιαίτερα στη διαχείριση ασθενών με καρκίνο. Η μελέτη έδειξε ότι η χρήση του IBSI έδωσε αύξηση της στατιστικής αξιοπιστίας των radiomic features. Ωστόσο, οι πλατφόρμες συμβατές με IBSI επηρεάζονται έντονα από τις ρυθμίσεις υπολογισμού που καθορίζονται από τον χρήστη (χειροκίνητες)αλλά και από τις διαφορετικές εκδόσεις των λογισμικών. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να λάβουν υπ’ όψιν τις διαφορές που προκαλούνται στα αποτελέσματα λόγω των ρυθμίσεων και των εκδόσεων λογισμικού και την συμβατότητα αυτών με το IBSI.

**Βιβλιογραφία**

Fornacon-Wood, Isabella & Ackermann, Christoph & Blackhall, Fiona & Mcpartlin, Andrew & Price, Gareth & Faivre-Finn, Corinne & O'Connor, James & Mistry, Hitesh. (2020). Reliability and prognostic value of radiomic features are highly dependent on choice of feature extraction platform. European Radiology. 10.1007/s00330-020-06957-9.

## Δομή εργασίας

Αρχικά στο κεφάλαιο 2 γίνεται αναφορά στο dataset και την πηγή που αντλήθηκαν τα δεδομένα, ακολουθεί σύντομη περίληψη για το κάθε λογισμικό εξαγωγής χαρακτηριστικών που επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε σε αυτήν την εργασία. Έπειτα ακολουθούν η εξαγωγή χαρακτηριστικών, ένα από τα κυριότερα μέρη της εργασίας, όπου αναλύουμε τον τρόπο που υλοποιήθηκε η εξαγωγή στο εκάστοτε λογισμικό και η ανάλυση χαρακτηριστικών με οπτικοποιήσεις.

Στο κεφάλαιο 3 παραθέτουμε τα αποτελέσματα της εργασίας με την χρήση οπτικοποίησης - boxplots, συγκεντρωτικά για κάθε οικογένεια χαρακτηριστικών.

Τέλος, στο κεφάλαιο 4 αναλύουμε και συγκρίνουμε τα αποτελέσματα, εξάγουμε συμπεράσματα, συζητάμε για τους περιορισμούς και τα προτερήματα κάθε λογισμικού, καθώς και τις δυσκολίες που συναντήσαμε.

# Μεθοδολογία

Αρχικά γίνεται σχολιασμός των δεδομένων (dataset) που χρησιμοποιούνται στην εργασία, στην συνέχεια παρατίθενται τα λογισμικά με τα οποία γίνεται η εξαγωγή χαρακτηριστικών και τέλος αναλύεται η μεθοδολογία εκτέλεσης για κάθε λογισμικό.

## Δεδομένα – Dataset

Τα δεδομένα για αυτή την εργασία αντλήθηκαν από το άρθρο [16]⁠. Η συλλογή των δεδομένων έγινε μεταξύ της χρονικής περιόδου 2008 και 2012. Το dataset αποτελείται από ένα μοναδικό σύνολο ραδιογενετικών (radiogenomic) δεδομένων από μια ομάδα μη μικροκυτταρικών όγκων καρκίνου του πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer - NSCLC) 211 ατόμων. Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει υπολογιστική τομογραφία (CT), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) / CT, σημασιολογικούς σχολιασμούς των όγκων όπως παρατηρείται στις ιατρικές εικόνες χρησιμοποιώντας ελεγχόμενο λεξιλόγιο και χάρτες τμηματοποίησης όγκων στις αξονικές τομογραφίες. Τα δεδομένα απεικόνισης συνδυάζονται επίσης με αποτελέσματα αναλύσεων γονιδιακής μετάλλαξης, μικροσυστοιχιών γονιδιακής έκφρασης και δεδομένων αλληλουχίας RNA από δείγματα χειρουργικού δείγματος καρκινικού ιστού και κλινικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων επιβίωσης. Αυτό το σύνολο δεδομένων δημιουργήθηκε για να διευκολύνει την ανακάλυψη της υποκείμενης σχέσης μεταξύ χαρακτηριστικών μοριακής και ιατρικής εικόνας όγκου, καθώς και την ανάπτυξη και αξιολόγηση προγνωστικών βιοδεικτών ιατρικής εικόνας.

Απο το σύνολο των εικόνων CT επιλέχθηκαν για χρήση μόνο όσες έχουν προκαθορισμένο ROI, δηλαδή 142 εικόνες 512x512 pixel.

## Λογισμικά Radiomics

Παρακάτω αναλύονται τα τρία λογισμικά τα οποία επιλέχθηκαν για την διεξαγωγή της εργασίας, περιγράφοντας τις βασικές τους λειτουργίες και τα διαθέσιμα χαρακτηριστικά.

### Pyradiomics

Το λογισμικό ανοιχτού κώδικα (open-source) Pyradiomics [1]⁠ χρησιμοποιείται για εξαγωγή χαρακτηριστικών (biomarkers) από ιατρικές εικόνες μέσω της γλώσσας προγραμματισμού Python. Το πακέτο αυτό επιδιώκει την θεμελίωση ενός προτύπου ραδιομικής ανάλυσης, παρέχοντας μια καλά δοκιμασμένη και συντηρημένη πλατφόρμα εξαγωγής χαρακτηριστικών. Η πλατφόρμα υποστηρίζει εικόνες 2D και 3D οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό μιας τιμής (“segment-based”) ή ένα χάρτη τιμών (“voxel-based”) για κάθε χαρακτηριστικό από ένα σημείο ενδιαφέροντος (ROI - Region of interest).

Το πακέτο αυτό μπορεί να εξάγει χαρακτηριστικά σχήματος (shape) από την μάσκα της εικόνας (label - ROI) τα οποία δεν είναι εξαρτώμενα από το χρώμα - grayscale. Όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά μπορούν να εξαχθούν από την αρχική εικόνα ή από κάποια συμπληρωματική εικόνα που δημιουργείται με την χρήση ρυθμιζόμενων φίλτρων. Ο μέσος όρος χαρακτηριστικών που εξάγει το Pyradiomics είναι περίπου 1500 ανά εικόνα.

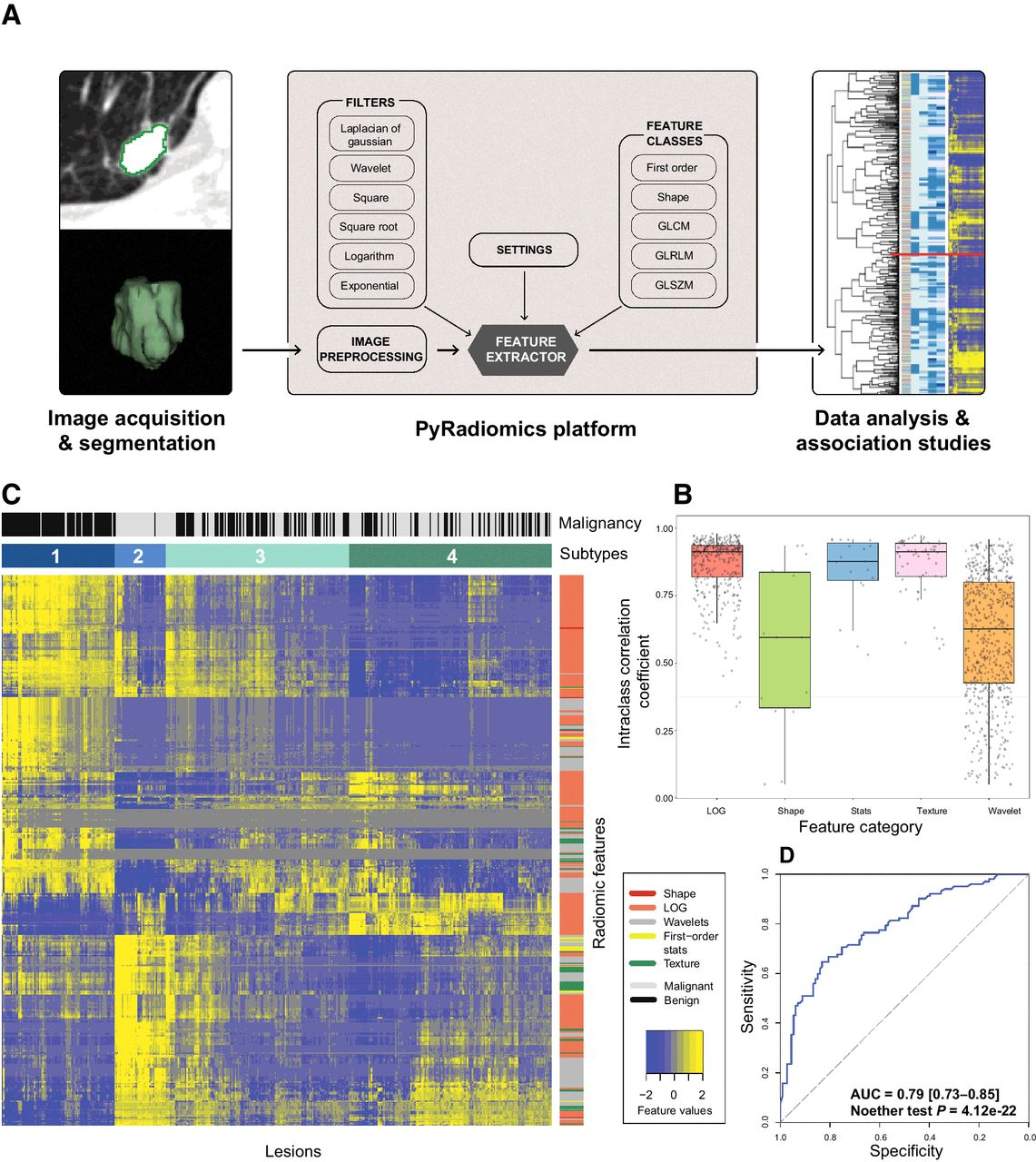
Οι οικογένειες χαρακτηριστικών που υποστηρίζει είναι οι παρακάτω:

* First Order Statistics
* Shape-based (3D)
* Shape-based (2D)
* Gray Level Co Occurrence Matrix (GLCM)
* Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)
* Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM)
* Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)
* Gray Level Dependence Matrix (GLDM)

Τα διαθέσιμα φίλτρα για επεξεργασία εικόνας:

* Laplacian of Gaussian (LoG, based on SimpleITK functionality)
* Wavelet (using the PyWavelets package)
* Square
* Square Root
* Logarithm
* Exponential
* Gradient (Magnitude)
* Local Binary Pattern (LBP) 2D / 3D

https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/77/21/e104/F1.large.jpg



*Εικόνα SEQ Εικόνα \\* ARABIC 5 Επισκόπηση της ροής εργασίας PyRadiomics. Αρχικά, οι ιατρικές εικόνες τμηματοποιόυνται. Έπειτα, τα χαρακτηριστικά εξάγονται χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα PyRadiomics και τέλος, τα χαρακτηριστικά αναλύονται για συσχετίσεις με κλινικούς ή βιολογικούς παράγοντες.*

### MaZda

Το MaZda [17]–[19]⁠ παρέχει ένα ολοκληρωμένο σύνολο λειτουργιών για ανάλυση υφής εικόνας, γραφική διεπαφή χρήστη για ορισμό ROI, ομαλοποίηση ROI, εξαγωγή χαρακτηριστικών, στατιστική ανάλυση διανυσμάτων χαρακτηριστικών, καθώς και ταξινόμηση και τμηματοποίηση εικόνας. Ο κώδικας του προγράμματος έχει γραφτεί σε C++ και Delphi αλλά δεν είναι ανοιχτού κώδικα.

Υπολογίζει επίσης κατανομές χαρακτηριστικών εντός της εικόνας (χάρτες χαρακτηριστικών). Κάθε σημείο ενός χάρτη αντιπροσωπεύει μια συγκεκριμένη τιμή χαρακτηριστικού υφής που αντιστοιχεί σε μια περιοχή γύρω από ένα δεδομένο σημείο μιας εικόνας με υφή. Ο χάρτης αντιπροσωπεύεται από μια εικόνα γκρι κλίμακας. Συνήθως, για την διάκριση της υφής, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός χαρακτηριστικών φέρει σχετικές πληροφορίες που απαιτούνται.

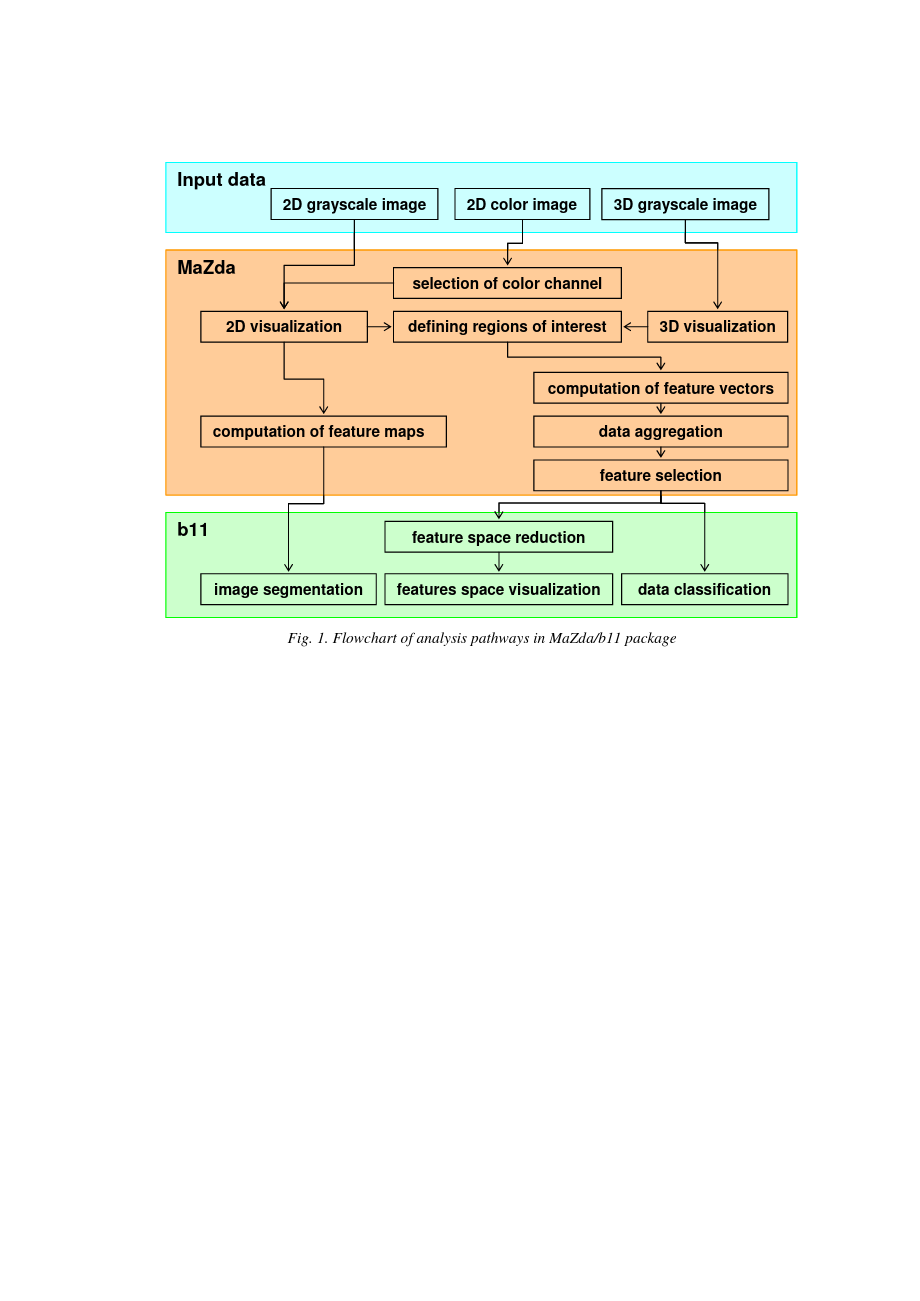
Υπάρχουν τέσσερα κριτήρια επιλογής χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνται στο MaZda:

* Fisher discriminant
* Classification error combined with the correlation coefficient
* Mutual information a convex hull approach
* 1-nearest neighbor classifier.

Επίσης το πακέτο του λογισμικού MaZda περιέχει το module b11 (για data visualization, classification και segmentation) μέσω του οποίου παρέχονται περαιτέρω τεχνικές προβολής (projection) για μείωση χαρακτηριστικών (feature reduction) όπως principal component analysis (PCA), linear discriminant analysis (LDA) και nonlinear discriminant analysis (NDA).

Οι οικογένειες χαρακτηριστικών που υποστηρίζει είναι οι παρακάτω:

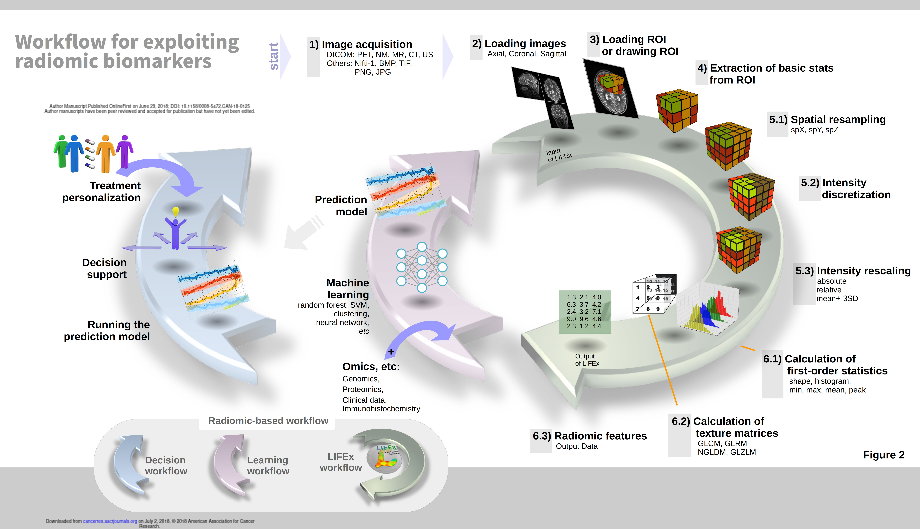
* Histogram shape
* Gradient
* Run Length Matrix
* Co occurrence matrix
* Autoregressive model
* Haar wavelet



*Εικόνα SEQ Εικόνα \\* ARABIC 6 Διάγραμμα ροής του λογισμικού MaZda*

### LifeX

Το LIFEx [20]⁠ είναι γραμμένο σε Java και δεν βασίζεται σε εμπορικές βιβλιοθήκες. Η εφαρμογή δεν απαιτεί δεξιότητες προγραμματισμού, αναπτύχθηκε για επαγγελματίες ιατρικής απεικόνισης και παρέχει πρόσβαση σε 42 χαρακτηριστικά εικόνας(histogram, textural and shape). Οι χρήστες μπορούν να παραμετροποιήσουν τις επιλογές υπολογισμού (π.χ. μέθοδος δειγματοληψίας και αριθμός γκρίζων επιπέδων για ανάλυση υφής). Το λογισμικό χρησιμοποιείται ήδη από μια μεγάλη κοινότητα χρηστών (περισσότεροι από 800 εγγεγραμμένοι χρήστες) και οι αλληλεπιδράσεις εντός αυτής της κοινότητας αποτελούν μέρος της στρατηγικής ανάπτυξης. Αυτή η πλατφόρμα προσφέρει ένα ισχυρό και φιλικό προς το χρήστη, πρόγραμμα αναπαραγωγής slices απο τρισδιάστατες εικόνες για την εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών από PET, SPECT, MR, CT και άλλες εικόνες.

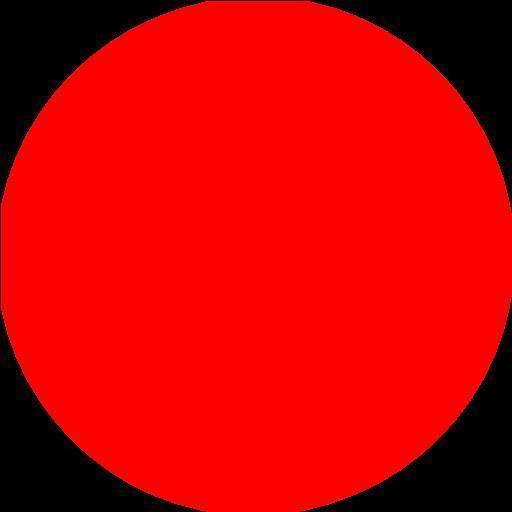
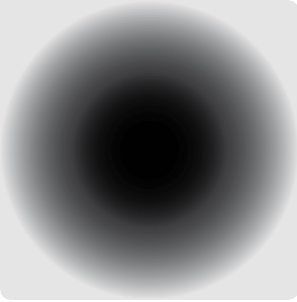
*Εικόνα 7 Διάγραμμα Ροής του λογισμικού LifeX* 

## Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Η εξαγωγή χαρακτηριστικών είναι ένα από τα βασικά βήματα της ροής εργασίας των Radiomics. Η λειτουργία αυτή υλοποιείται με χρήση ιατρικών εικόνων (συνήθως σε μορφή dicom ή nifti) και segmentation. Για κάθε εικόνα υπάρχει το αντίστοιχο segmentation το οποίο υποδηλώνει χωρικά το πεδίο ενδιαφέροντος (ROI). Είναι αναγκαία επίσης η ρύθμιση κάποιων παραμέτρων που επιλέγονται από τον χρήστη και διαφέρουν για κάθε λογισμικό. Αυτοί οι παράμετροι αφορούν τις εικόνες (input), τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά καθώς και τους μαθηματικούς τύπους που χρησιμοποιεί το εκάστοτε λογισμικό.

Σε πρώτο επίπεδο η εξαγωγή χαρακτηριστικών γίνεται χρησιμοποιώντας μόνο μια δοκιμαστική εικόνα με σκοπό την ανάδειξη των κοινών χαρακτηριστικών ανάμεσα στα διαφορετικά λογισμικά (pyradiomics, MaZda, LifeX).

### Εξαγωγή από δοκιμαστική εικόνα



*Εικόνα 8 Στα αριστερά βρίσκεται η δοκιμαστική εικόνα η οποία αποτυπώνει την σταδιακή μείωση της πυκνότητας χρώματος, δεξιά βρίσκεται η τμηματοποίηση (segmentation) της συγκεκριμένης εικόνας.*

Αριστερά βρίσκεται η δοκιμαστική εικόνα η οποία αποτυπώνει την σταδιακή μείωση της πυκνότητας χρώματος. Η δοκιμαστική εικόνα πρέπει να συμβαδίζει με τις ιατρικές εικόνες που χρησιμοποιούμε στην συνέχεια για, για αυτόν τον λόγο το μέγεθος της εικόνας είναι 512x512 και έχει μετατραπεί σε grayscale. Δεξιά βρίσκεται η προεπιλεγμένη μάσκα (Region Of Interest), η οποία είναι απαραίτητη έτσι ώστε το λογισμικό να αναγνωρίζει σε ποια περιοχή γίνονται υπολογισμοί χαρακτηριστικών. Στην περίπτωση των ιατρικών εικόνων το ROI σκιαγραφεί συνήθως κάποιον καρκινικό όγκο.

Έπειτα από την διεξαγωγή ελέγχου στα δεδομένα που εξήχθησαν, συγκεντρώθηκαν μόνο τα δεδομένα που είναι κοινά σε κάθε λογισμικό και είναι συμβατά με το μοντέλο IBSI, αναλύοντας ένα προς ένα τις διαφορετικές ονομασίες που δημιουργεί κάθε λογισμικό. Το μόνο χαρακτηριστικό που δεν είναι συμβατό με το πρότυπο IBSI είναι το Kurtosis, διότι στον ορισμό IBSI γίνεται διόρθωση του τύπου μειώνοντας κατά 3 την τιμή του. Στον παραπάνω πίνακα απεικονίζεται η σύγκριση εκ πρώτης όψεως μεταξύ των διαφορετικών λογισμικών, με πράσινο φόντο απεικονίζονται όσα από τα δεδομένα έχουν μικρή απόκλιση τιμών, με κόκκινο φόντο όσα δεν βρέθηκαν καθόλου στο συγκεκριμένο λογισμικό. Τέλος τα χαρακτηριστικά που απεικονίζονται με κόκκινα γράμματα έχουν αρκετά μεγάλη απόκλιση τιμών και χρειάζονται περαιτέρω έρευνα η οποία θα ακολουθήσει σε επόμενα κεφάλαια. Τα χαρακτηριστικά Sphericity και Surface area δίνουν μηδενικό αποτέλεσμα για την δοκιμαστική εικόνα στο λογισμικό LifeX, επειδή η εικόνα δεν είναι 3D. Όμως όταν χρησιμοποιηθούν με πραγματικά δεδομένα από ιατρικές εικόνες δίνουν αρκετά καλά αποτελέσματα, για αυτόν τον λόγο τα συμπεριλάβαμε στην έρευνα.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **IBSI Terminology** | **LifeX** | **Pyradiomics** | **MaZda** |
| **volume (voxel counting)** | SHAPE\_Volume(vx) | original\_shape\_VoxelVolume |  |
| **Sphericity** | SHAPE\_Sphericity[onlyFor3DROI]) | original\_shape\_Sphericity |  |
| **Surface area (mesh)** | SHAPE\_Surface(mm2)[onlyFor3DROI] | original\_shape\_SurfaceArea |  |
|  |  |  |  |
| **Discretised intensity skewness** | CONVENTIONAL\_Skewness | original\_firstorder\_Skewness | Skewness |
| **Minimum Intensity** | CONVENTIONAL\_min | original\_firstorder\_Minimum |  |
| **Mean Intensity** | CONVENTIONAL\_mean | original\_firstorder\_Mean | Mean |
| **Maximum Intensity** | CONVENTIONAL\_max | original\_firstorder\_Maximum |  |
| **Kurtosis** | CONVENTIONAL\_Kurtosis | original\_firstorder\_Kurtosis | Kurtosis |
|  |  |  |  |
| **GLCM correlation** | GLCM\_Correlation | original\_glcm\_Correlation | Correlat |
| **GLCM contrast** | GLCM\_Contrast[=Variance] | original\_glcm\_Contrast | Contrast |
| **GLCM angular second moment** | GLCM\_Energy[=AngularSecondMoment] | original\_glcm\_JointEnergy | AngScMom |
| **GLCM joint entropy** | GLCM\_Entropy\_log2[=JointEntropy] | original\_glcm\_JointEntropy | Entropy |
| **GLCM dissimilarity** | GLCM\_Dissimilarity | original\_glcm\_DifferenceAverage |  |
| **GLCM inverse difference** | GLCM\_Homogeneity[=InverseDifference] | original\_glcm\_Idmn | InvDfMom |
|  |  |  |  |
| **NGTDM coarseness** | NGLDM\_Coarseness | original\_ngtdm\_Coarseness |  |
| **NGTDM contrast** | NGLDM\_Contrast | original\_ngtdm\_Contrast |  |
| **NGTDM busyness** | NGLDM\_Busyness | original\_ngtdm\_Busyness |  |
|  |  |  |  |
| **GLRLM Short Run Emphasis** | GLRLM\_SRE | original\_glrlm\_ShortRunEmphasis | ShrtREmp |
| **GLRLM Long Run Emphasis** | GLRLM\_LRE | original\_glrlm\_LongRunEmphasis | LngREmph |
| **GLRLM Low Gray Level Run Emphasis** | GLRLM\_LGRE | original\_glrlm\_LowGrayLevelRunEmphasis |  |
| **GLRLM High Gray Level Run Emphasis** | GLRLM\_HGRE | original\_glrlm\_HighGrayLevelRunEmphasis |  |
| **GLRLM Short Run Low Gray Level Emphasis** | GLRLM\_SRLGE | original\_glrlm\_ShortRunLowGrayLevelEmphasis |  |
| **GLRLM Short Run High Gray Level Emphasis** | GLRLM\_SRHGE | original\_glrlm\_ShortRunHighGrayLevelEmphasis |  |
| **GLRLM Long Run Low Gray Level Emphasis** | GLRLM\_LRLGE | original\_glrlm\_LongRunLowGrayLevelEmphasis |  |
| **GLRLM Long Run High Gray Level Emphasis** | GLRLM\_LRHGE | original\_glrlm\_LongRunHighGrayLevelEmphasis |  |
| **GLRLM Gray Level Non Uniformity** | GLRLM\_GLNU | original\_gldm\_GrayLevelNonUniformity | GLevNonU |
| **GLRLM Run Length Non Uniformity** | GLRLM\_RLNU | original\_glrlm\_RunLengthNonUniformity | RLNonUni |
| **GLRLM Run Percentage** | GLRLM\_RP | original\_glrlm\_RunPercentage |  |

*Πίνακας 2 Σύγκριση εξαγόμενων χαρακτηριστικών μεταξύ λογισμικών*

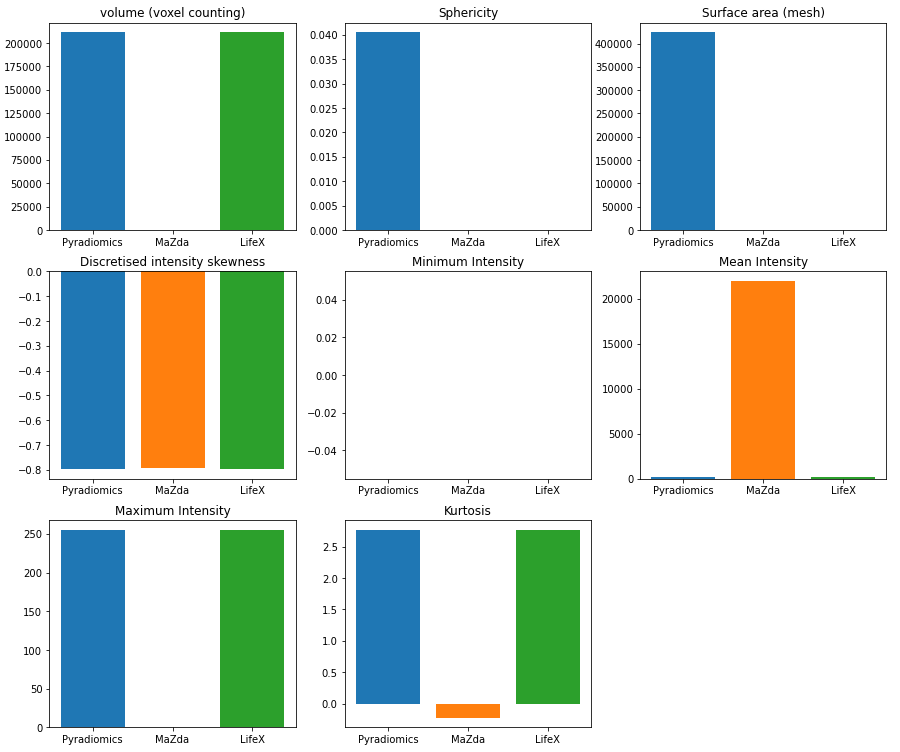
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Pyradiomics | MaZda | LifeX |
| Citations | 554 | 348 | 136 |
| IBSI-compliant | ✓ | X | ✓ |
| Mathematical equations documented | ✓ | X | ✓ |
| Bin Width | 25 | - | 25 |
| Distance With Neighbors | 1 | - | 1 |
| Spatial Resampling | 0 | - | 0 |

*Πίνακας 1 Σύγκριση ρυθμίσεων λογισμικών.*

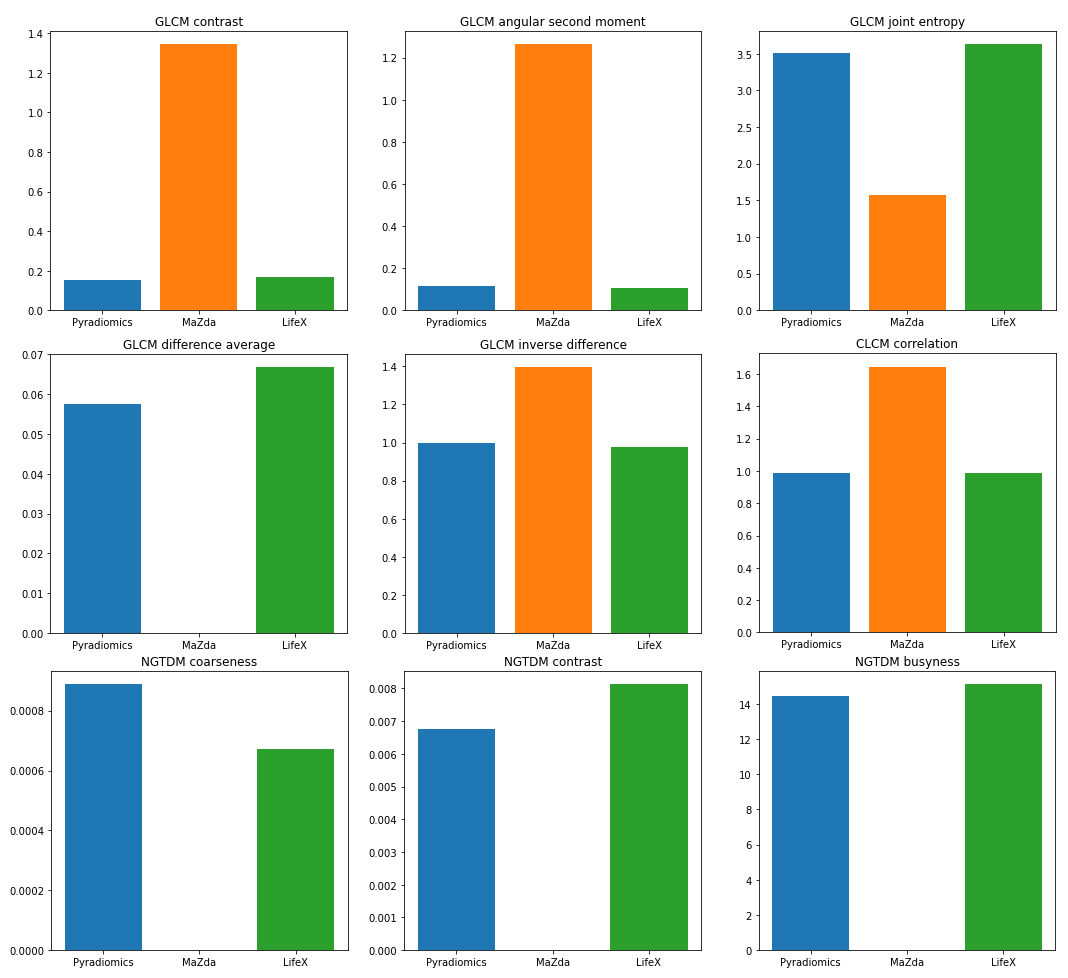
Με την χρήση διαφόρων εργαλείων της γλώσσας προγραμματισμού python έγινε εκτενής ανάλυση και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων, τα οποία παρουσιάζονται στις παρακάτω εικόνες (first order and shape, glcm and ngtdm, glrlm).

First order Histogram and Shape Features

*Εικόνα 9 Σύγκριση χαρακτηριστικών ιστογράμματος και σχήματος.*

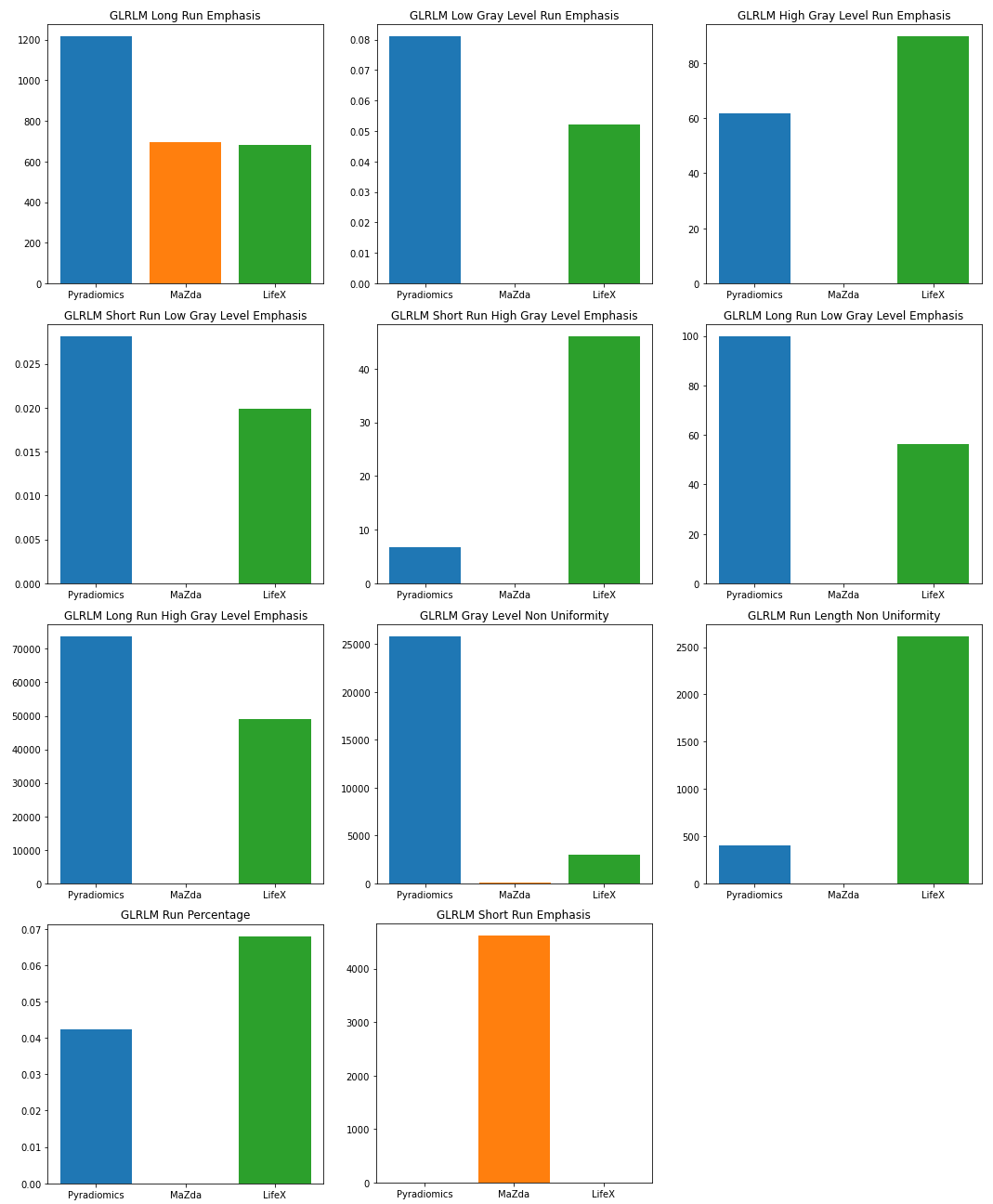
Ανάμεσα στα λογισμικά Pyradiomics και LifeX διακρίνεται εύκολα ότι υπάρχουν αρκετά (5/8) χαρακτηριστικά πρώτης τάξης και σχήματος με μικρή απόκλιση όπως τα volume, skewness, minimum, maximum, kurtosis. Όλα τα λογισμικά έχουν ένα μόνο κοινό χαρακτηριστικό, χωρίς καθόλου απόκλιση, το οποίο είναι το minimum intensity. Παρατηρούμε όμως ότι το λογισμικό MaZda συμβαδίζει με τα υπόλοιπα λογισμικά μόνο σε δύο χαρακτηριστικά, τα skewness και minimum.

# 

GLCM and NGTDM Features

*Εικόνα 10 Σύγκριση χαρακτηριστικών GLCM και NGTDM.*

Σχετικά με την οικογένεια χαρακτηριστικών GLCM και NGTDM διακρίνουμε ότι τα λογισμικά Pyradiomics και LifeX συμβαδίζουν σε όλα (9/9) τα χαρακτηριστικά με μικρή απόκλιση στα glcm difference average, ngtdm coarseness, ngtdm contrast και ngtdm busyness. Ενώ το λογισμικό MaZda δεν συμβαδίζει με τα άλλα λογισμικά σε κανένα χαρακτηριστικό.

GLRLM Features

*Εικόνα 11 Σύγκριση χαρακτηριστικών GLRLM.*

Για την οικογένεια χαρακτηριστικών GLRLM δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν αποτελέσματα εκ πρώτης όψεως διότι υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις σχεδόν σε όλες τις τιμές, εκτός το long run emphasis στα λογισμικά MaZda και LifeX και το short run emphasis στα λογισμικά Pyradiomics και LifeX.

### Εξαγωγή με Pyradiomics

Η εξαγωγή χαρακτηριστικών με Pyradiomics υλοποιείται με δύο τρόπους, με χρήση python scripts και μέσω εντολών σε command line interface.

#### Python Scripts

Mε την χρήση python scripts και τα παραδείγματα που παρέχονται στο documentation ο χρήστης μπορεί πολύ εύκολα να εξάγει χαρακτηριστικά και να παραμετροποιήσει όλες τις ρυθμίσεις.

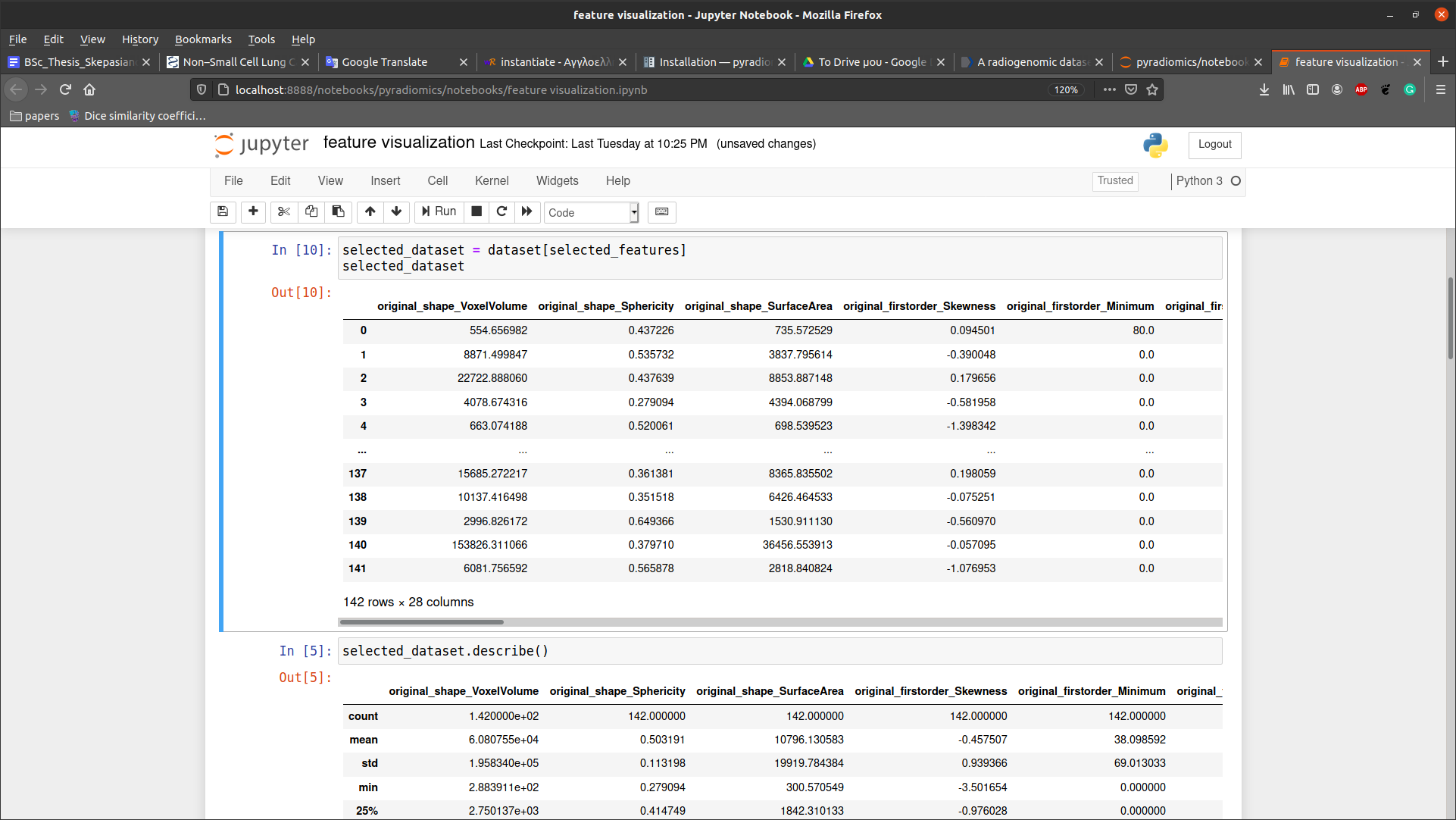
#### Command Line Interface

Ο δεύτερος τρόπος είναι μέσω του πολύ ισχυρού command line interface (CLI) παρέχει στον χρήστη δυνατότητα για εκτέλεση εξαγωγής χαρακτηριστικών από μία εικόνα ή από πλήθος εικόνων (batch). Με input ένα comma separated (CSV) αρχείο με πρώτη γραμμή περιέχει τα headers και κάθε επόμενη γραμμή αποτελείται από ζεύγη εικόνας και της αντίστοιχης μάσκας (segmentation). Ο χρήστης μπορεί να επιλέξει να παραμετροποιήσει την εξαγωγή με ένα yaml αρχείο ρυθμίσεων και να αποθηκεύσει τα αποτελέσματα σε αρχείο CSV.

#### Υλοποίηση custom script

Λόγο του ότι είναι προτιμότερο, για τις ανάγκες της εργασίας, να μην χρησιμοποιήσουμε αρχείο CSV που θα υποδεικνύει τα ονόματα των εικόνων, με συνδυασμό των παραπάνω δημιουργήσαμε ένα python script το οποίο βρίσκει αυτόματα για κάθε εικόνα την κατάλληλη μάσκα. Δίνοντας δηλαδή ως input το όνομα του φακέλου που περιέχει το dataset, γίνεται αντιστοίχιση κάθε εικόνας με την αντίστοιχη μάσκα η οποία περιέχει στο όνομα της την κατάληξη “\_roi.nii”.

Θα μπορούσαμε πολύ απλά να δημιουργήσουμε δυναμικά (με script) ένα αρχείο CSV που θα περιέχει τα ονόματα των εικόνων και μασκών, παρακάτω εξηγούμε γιατί δεν επιλέξαμε αυτή την λύση. Το custom script έχει υλοποιηθεί με βάση την υλοποίηση του CLI που προσφέρει η pyradiomics έτσι ώστε αν θέλουμε να χρησιμοποιήσουμε όλες τις δυνατότητες που παρέχονται μέσω αυτού (CLI) μπορούμε πολύ απλά να παρεμβάλουμε το δικό μας script στον κεντρικό κώδικα του CLI.

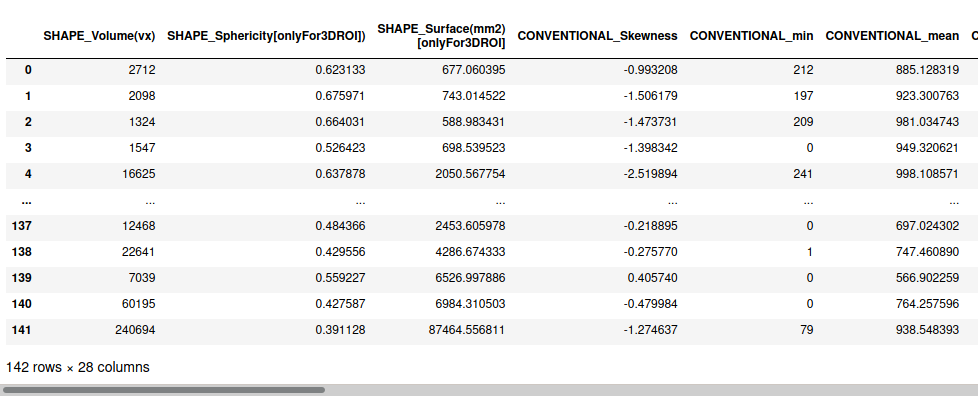
**Dataset**

*Εικόνα 12 Pyradiomics dataset*

### Εξαγωγή με LifeX

Το λογισμικό LifeX προσφέρει την δυνατότητα στον χρήστη να παρέχει ως input ένα txt αρχείο με ζεύγη από path για κάθε εικόνα και μάσκα. Το αρχείο αυτό περιέχει επίσης τις ρυθμίσεις της εξαγωγής. Έτσι δημιουργούμε δυναμικά (με python script) αυτό το αρχείο και εκτελούμε την εξαγωγή απλά κάνοντας drag and drop το αρχείο txt στο γραφικό περιβάλλον του λογισμικού. Τα αποτελέσματα αποθηκεύονται σε ένα αρχείο csv (lifex\_extracted\_features.xls) όπου κάθε ασθενής αποτελεί μία νέα γραμμή, και κάθε χαρακτηριστικό αποτελεί μία στήλη.

**Dataset**

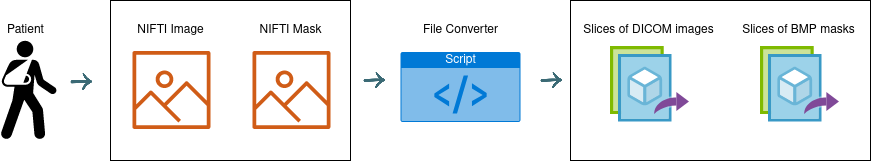


*Εικόνα 14 LifeX dataset*

### Εξαγωγή με MaZda

Το λογισμικό MaZda έχει αρκετές ιδιαιτερότητες λόγο του ότι είναι αρκετά παλιό (1996). Μια από αυτές είναι ότι η εισαγόμενη εικόνα πρέπει να είναι αποκλειστικά αρχείο DICOM και η εισαγόμενη μάσκα πρέπει να έχει κατάληξη .roi ή .bmp, χωρίς να είναι σαφές περισσότερες λεπτομέρειες για αυτούς τους τύπους αρχείων. Η κατάληξη .roi δεν είναι ευρέως διαδεδομένη για τύπους αρχείων αλλά το ίδιο λογισμικό μπορεί να εξάγει αρχεία του συγκεκριμένου τύπου.

Έπειτα από έρευνα καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι δεν μπορούμε να μετατρέψουμε τα αρχεία μας (nifti) σε μορφή (.roi), έτσι αποφασίσαμε να δοκιμάσουμε να τα μετατρέψουμε σε μορφή bmp. Μια πρώτη διαπίστωση είναι ότι αν εξάγουμε μια μάσκα (ROI) από το λογισμικό σε μορφή bmp το εξαγόμενο binary αρχείο έχει ένα συγκεκριμένο header και συγκεκριμένο αριθμό bytes. Τα παραπάνω συμπεράσματα μας οδήγησαν να δημιουργήσουμε ένα custom python script με σκοπό για κάθε ασθενή να μετατρέψουμε τις εικόνες σε μορφή DICOM και τις μάσκες σε μορφή αρχείων BMP.



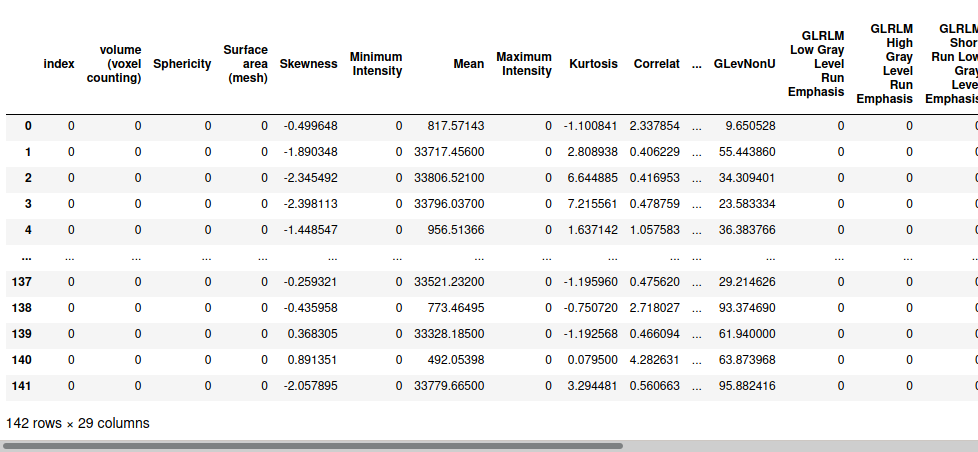
*Εικόνα 16 Μετατροπή αρχείων NIFTI σε συλλογή αρχείων DICOM.*

Κάθε αρχείο NIFTI αποτελείται από πολλά slices, οπότε μετά την μετατροπή έχουμε για κάθε ασθενή ένα πλήθος από εικόνες.

Το MaZda υποστηρίζει την εξαγωγή χαρακτηριστικών από πολλαπλές εικόνες, δίνοντας ως input ένα αρχείο txt από ζεύγη εικόνας-μάσκας, το οποίο δημιουργήσαμε δυναμικά με χρήση python script.

Με αυτήν την μετατροπή δημιουργείται ένας φάκελος 3917 αρχείων csv τα οποία είναι δύσκολο να διαχειριστούμε. Για αυτό το λόγο δημιουργούμε δυναμικά ένα αρχείο json ώστε να οργανώσουμε τα αρχεία ανα ασθενή.

**Dataset**

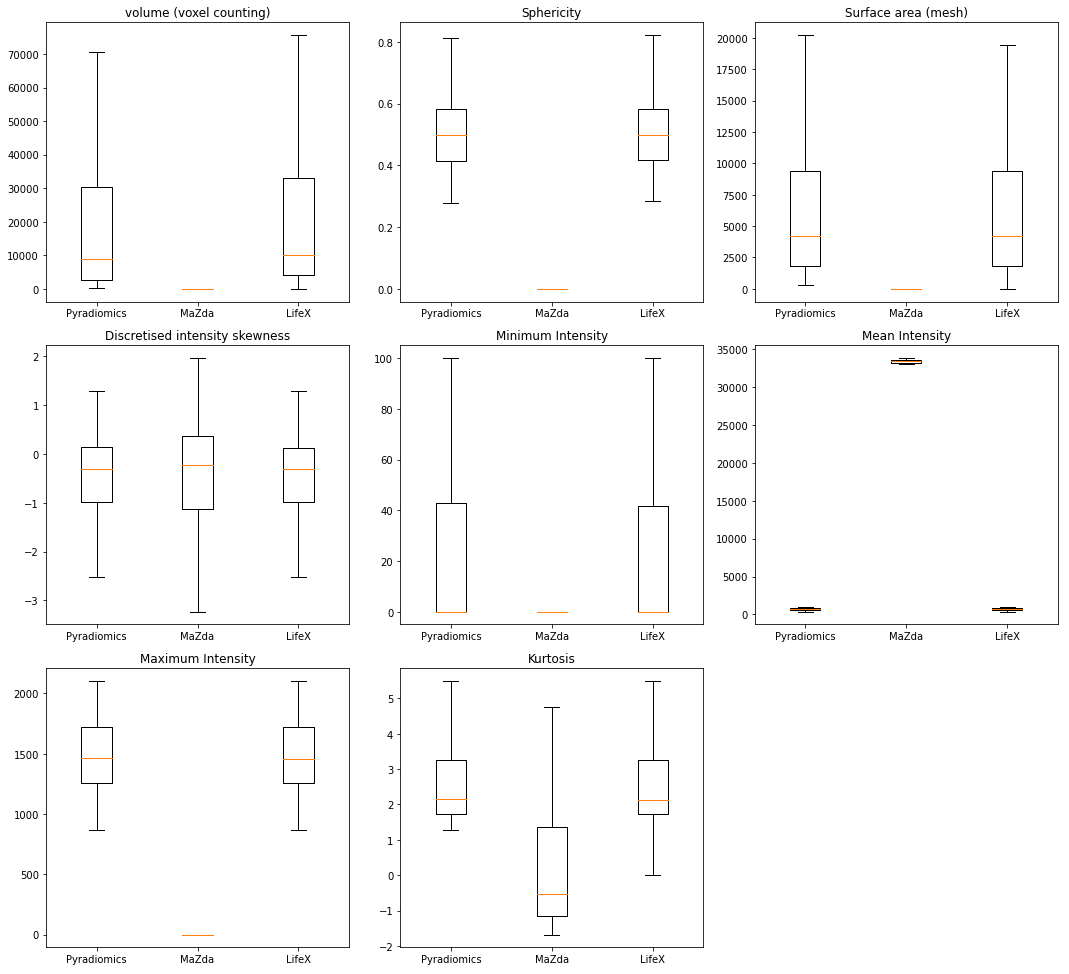


*Εικόνα 17 MaZda Dataset*

# Αποτελέσματα

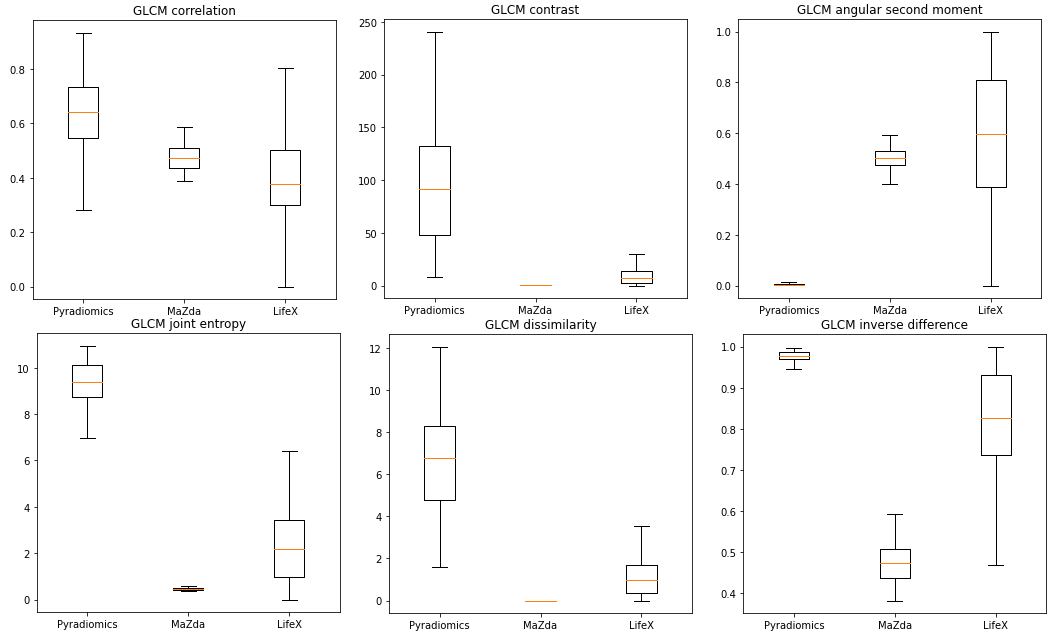
Στα κεφάλαια 3.1 εως 3.4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης των εξαγόμενων χαρακτηριστικών σε διαγράμματα boxplots. Το κάθε κουτί (box) οριοθετεί το 50% του εύρους τιμών που έχει κάθε μεταβλητή και η κίτρινη γραμμή την μέση τιμή. Στο κεφάλαιο 3.5 αποτυπώνονται οι συσχετίσεις των χαρακτηριστικών με Pearson Correlation. Τέλος στο κεφάλαιο 3.6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων.

## First Order Histogram and Shape Features



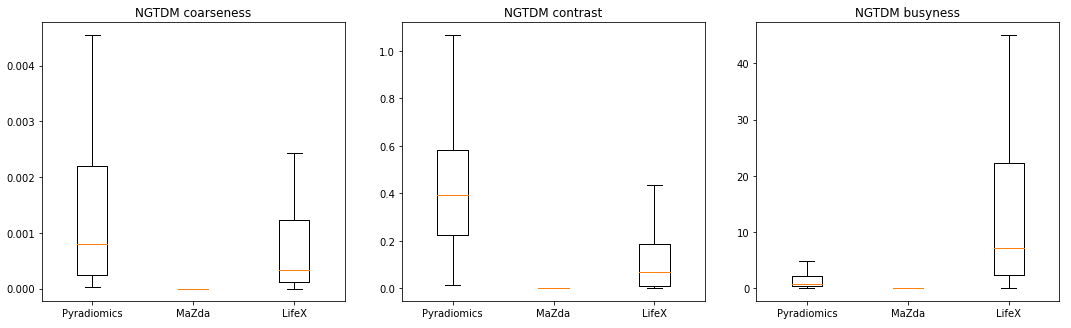
*Εικόνα 19 Σύγκριση χαρακτηριστικών πρώτης τάξης με Boxplots.*

## GLCM Features



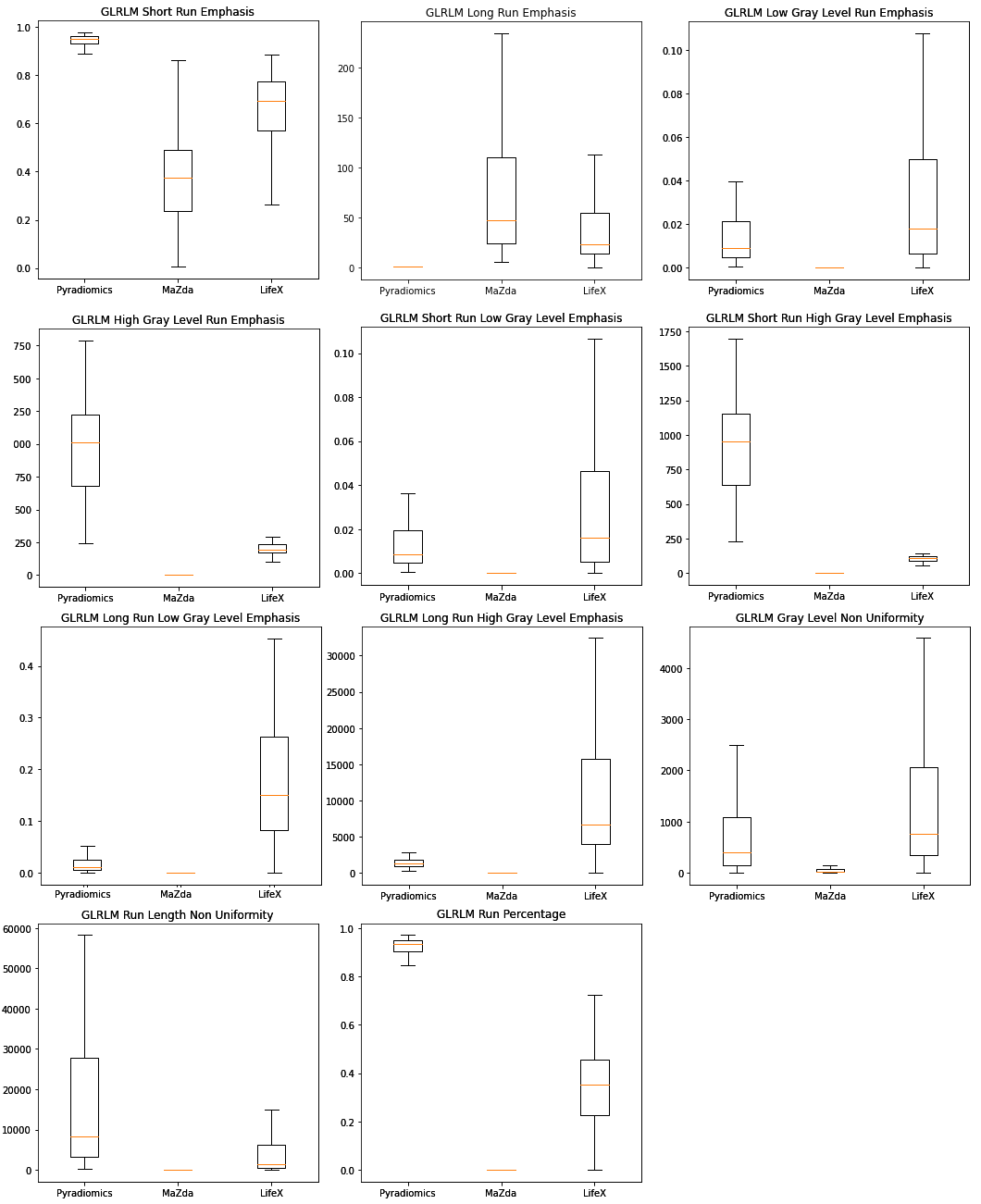
*Εικόνα 20 Σύγκριση χαρακτηριστικών GLCM.με Boxplots*

## NGTDM Features



*Εικόνα 21 Σύγκριση χαρακτηριστικών NGTDM με Boxplots*

## GLRLM Features



*Εικόνα 22 Σύγκριση χαρακτηριστικών GLRLM με Boxplots*

## Pearson’s Correlation

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576830/>

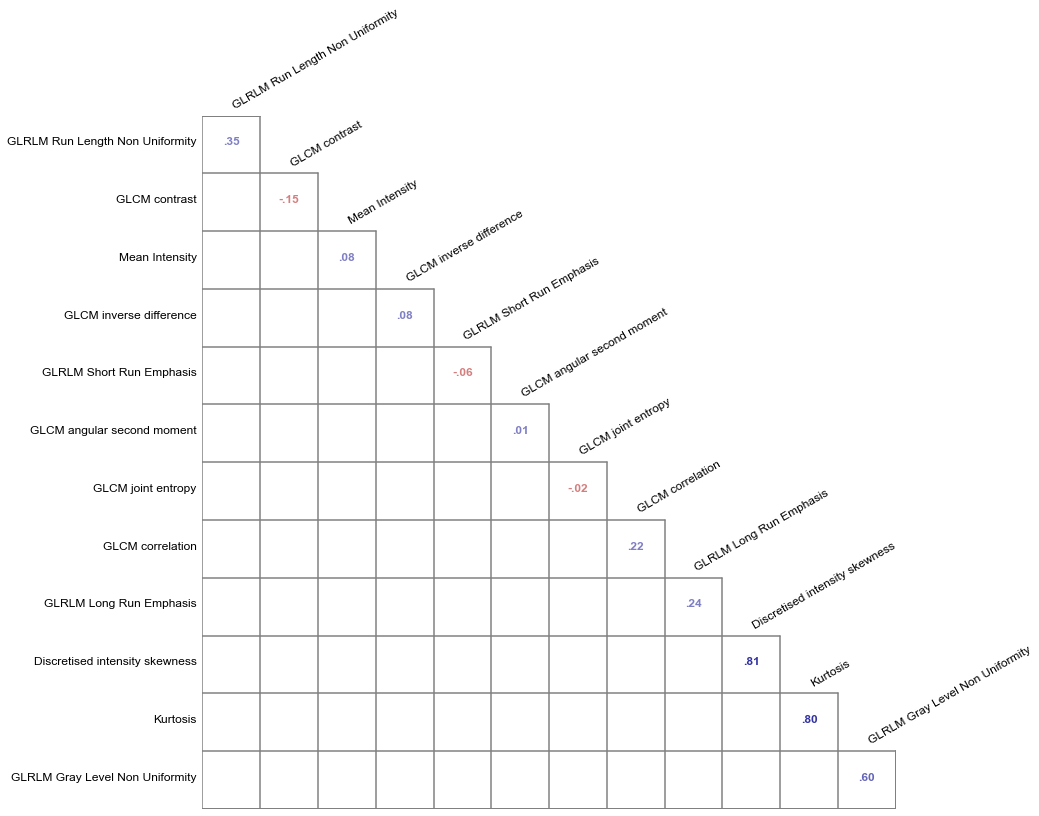
Το Pearson Correlation είναι μια στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση μιας πιθανής γραμμικής συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών. Είναι γνωστή ως η καλύτερη μέθοδος μέτρησης της συσχέτισης μεταξύ μεταβλητών ενδιαφέροντος, επειδή βασίζεται στη μέθοδο συνδιακύμανσης (covariance). Δίνει πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος του συσχετισμού, καθώς και την κατεύθυνση της σχέσης. Τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά συγκρίνονται ανά ασθενή και υπολογίζεται ένας συντελεστής συσχέτισης για κάθε χαρακτηριστικό.

Στους παρακάτω πίνακες γίνεται σύγκριση των συσχετισμών ανάμεσα στα λογισμικά. Η διακύμανση των τιμών είναι από -1 (αρνητικό correlation) έως 1 (θετικό correlation). Οι τιμές κοντά στο -1 και +1 θεωρούνται υψηλής συσχέτισης, ενώ οι τιμές κοντά στο μηδέν θεωρούνται μηδενικής συσχέτισης.

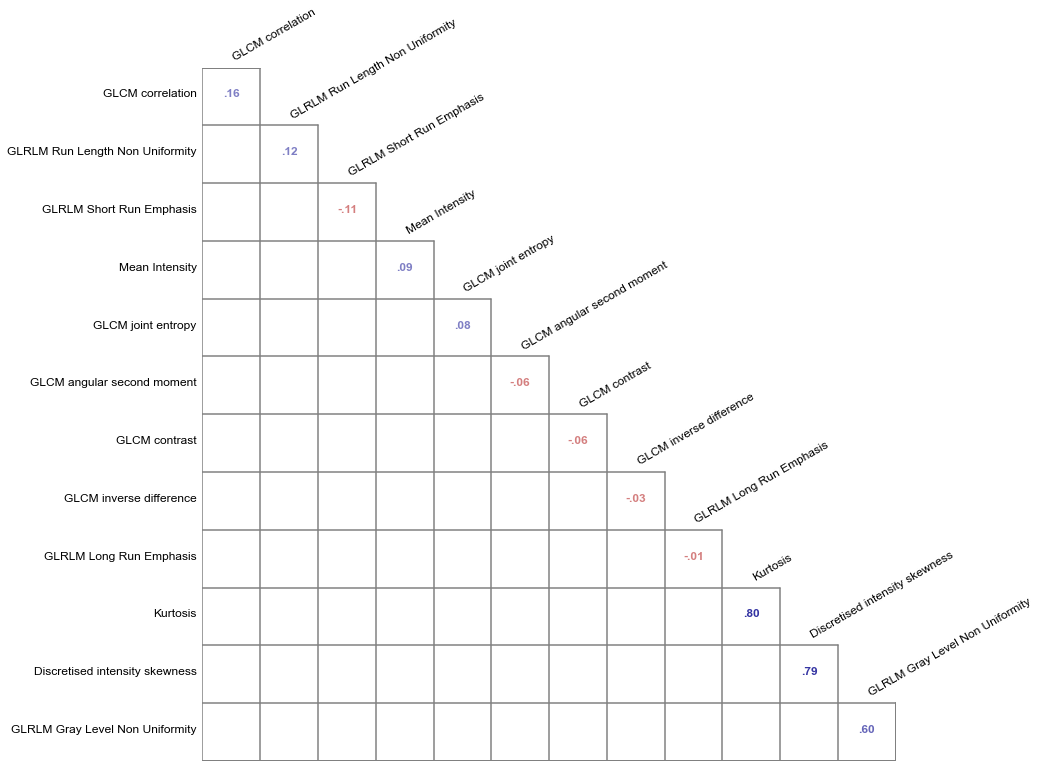
### Συσχέτιση χαρακτηριστικών - λογισμικών Pyradiomics με LifeX



### Συσχέτιση χαρακτηριστικών - λογισμικών Pyradiomics με MaZda



### Συσχέτιση χαρακτηριστικών - λογισμικών MaZda με LifeX



## Στατιστική σημαντικότητα

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916511/

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύονται τέσσερις κατηγορίες κλινικών δεδομένων (EGFG, KRAS, Subtypes και Survival) με την στατιστική μέθοδο ANOVA (Analysis Of Variance). Η συγκεκριμένη μέθοδος αξιολογεί το σχετικό μέγεθος διακύμανσης μεταξύ των μέσων όρων κάθε ομάδας χαρακτηριστικών.

Οι τιμές οι οποίες είναι μικρότερες του 0.05 δηλώνουν ότι τα χαρακτηριστικά αυτά έχουν αρκετά μεγάλη στατιστική σημαντικότητα.

### EGFR

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rank** | **LifeX** | | **Pyradiomics** | | **MaZda** | |
| **Features** | **P-Values** | **Features** | **P-Values** | **Features** | **P-Values** |
| **1** | GLCM correlation | 0.099 | GLRLM Short Run High Gray Level Emphasis | 0.040 | Mean Intensity | 0.002 |
| **2** | Mean Intensity | 0.112 | GLRLM High Gray Level Run Emphasis | 0.058 | GLRLM Short Run Emphasis | 0.015 |
| **3** | Discretised intensity skewness | 0.139 | NGTDM contrast | 0.108 | GLCM inverse difference | 0.072 |
| **4** | GLRLM Short Run High Gray Level Emphasis | 0.141 | Mean Intensity | 0.112 | GLCM contrast | 0.095 |
| **5** | GLRLM Short Run Emphasis | 0.212 | Discretised intensity skewness | 0.139 | GLCM angular second moment | 0.103 |
| **6** | GLCM angular second moment | 0.268 | GLCM correlation | 0.189 | GLRLM Run Length Non Uniformity | 0.109 |
| **7** | GLCM joint entropy | 0.280 | NGTDM coarseness | 0.202 | GLCM joint entropy | 0.121 |
| **8** | GLCM inverse difference | 0.355 | GLCM inverse difference | 0.226 | GLCM correlation | 0.237 |
| **9** | GLRLM Low Gray Level Run Emphasis | 0.434 | GLCM contrast | 0.272 | GLRLM Gray Level Non Uniformity | 0.321 |
| **10** | GLRLM High Gray Level Run Emphasis | 0.450 | GLCM dissimilarity | 0.349 | GLRLM Long Run Emphasis | 0.749 |

### KRAS

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rank** | **LifeX** | | **Pyradiomics** | | **MaZda** | |
| **Features** | **P-Values** | **Features** | **P-Values** | **Features** | **P-Values** |
| **1** | NGTDM contrast | 0.040 | GLCM inverse difference | 0.039 | Mean Intensity | 0.260 |
| **2** | GLCM contrast | 0.060 | GLRLM Short Run Low Gray Level Emphasis | 0.053 | GLCM joint entropy | 0.312 |
| **3** | GLCM dissimilarity | 0.069 | GLCM contrast | 0.071 | GLCM angular second moment | 0.328 |
| **4** | GLRLM Run Percentage | 0.104 | GLRLM Low Gray Level Run Emphasis | 0.074 | Kurtosis | 0.328 |
| **5** | GLCM inverse difference | 0.143 | NGTDM contrast | 0.078 | GLCM inverse difference | 0.339 |
| **6** | GLRLM Short Run Low Gray Level Emphasis | 0.146 | GLCM dissimilarity | 0.087 | GLRLM Gray Level Non Uniformity | 0.376 |
| **7** | GLRLM Low Gray Level Run Emphasis | 0.179 | GLRLM Short Run Emphasis | 0.188 | GLCM correlation | 0.431 |
| **8** | GLCM joint entropy | 0.203 | GLRLM Run Percentage | 0.199 | GLCM contrast | 0.437 |
| **9** | GLRLM High Gray Level Run Emphasis | 0.223 | GLRLM Long Run Emphasis | 0.241 | GLRLM Short Run Emphasis | 0.490 |
| **10** | NGTDM coarseness | 0.262 | GLRLM Long Run Low Gray Level Emphasis | 0.273 | Discretised intensity skewness | 0.574 |

### Subtypes

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rank** | **LifeX** | | **Pyradiomics** | | **MaZda** | |
| **Features** | **P-Values** | **Features** | **P-Values** | **Features** | **P-Values** |
| **1** | Mean Intensity | 0.009 | GLRLM High Gray Level Run Emphasis | 0.002 | Discretised intensity skewness | 0.066 |
| **2** | Discretised intensity skewness | 0.011 | GLRLM Short Run High Gray Level Emphasis | 0.002 | GLRLM Gray Level Non Uniformity | 0.072 |
| **3** | GLRLM Low Gray Level Run Emphasis | 0.024 | Mean Intensity | 0.006 | GLRLM Long Run Emphasis | 0.076 |
| **4** | GLRLM Short Run Low Gray Level Emphasis | 0.024 | Discretised intensity skewness | 0.008 | Mean Intensity | 0.126 |
| **5** | GLCM angular second moment | 0.036 | GLRLM Long Run High Gray Level Emphasis | 0.009 | GLCM joint entropy | 0.127 |
| **6** | Surface area (mesh) | 0.037 | Surface area (mesh) | 0.036 | GLCM correlation | 0.127 |
| **7** | GLCM joint entropy | 0.044 | volume (voxel counting) | 0.114 | GLCM angular second moment | 0.135 |
| **8** | GLRLM Run Percentage | 0.050 | GLCM angular second moment | 0.175 | GLCM inverse difference | 0.156 |
| **9** | GLCM inverse difference | 0.055 | GLCM contrast | 0.212 | GLCM contrast | 0.164 |
| **10** | GLRLM Short Run High Gray Level Emphasis | 0.155 | GLRLM Long Run Emphasis | 0.340 | GLRLM Short Run Emphasis | 0.663 |

### Survival

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rank** | **LifeX** | | **Pyradiomics** | | **MaZda** | |
| **Features** | **P-Values** | **Features** | **P-Values** | **Features** | **P-Values** |
| **1** | Sphericity | 0.017 | GLRLM Long Run High Gray Level Emphasis | 0.005 | GLRLM Long Run Emphasis | 0.110 |
| **2** | Maximum Intensity | 0.033 | Sphericity | 0.016 | GLCM inverse difference | 0.270 |
| **3** | GLCM correlation | 0.050 | GLRLM Long Run Emphasis | 0.021 | GLCM joint entropy | 0.336 |
| **4** | volume (voxel counting) | 0.056 | GLRLM Run Percentage | 0.029 | GLRLM Gray Level Non Uniformity | 0.395 |
| **5** | GLRLM Long Run Low Gray Level Emphasis | 0.059 | NGTDM coarseness | 0.031 | Discretised intensity skewness | 0.446 |
| **6** | GLRLM Gray Level Non Uniformity | 0.078 | Maximum Intensity | 0.032 | GLCM angular second moment | 0.457 |
| **7** | Minimum Intensity | 0.085 | GLRLM Short Run Emphasis | 0.046 | GLCM contrast | 0.497 |
| **8** | GLRLM Long Run Emphasis | 0.105 | GLRLM High Gray Level Run Emphasis | 0.059 | GLCM correlation | 0.619 |
| **9** | GLRLM Long Run High Gray Level Emphasis | 0.106 | Minimum Intensity | 0.075 | GLRLM Short Run Emphasis | 0.755 |
| **10** | GLRLM Low Gray Level Run Emphasis | 0.167 | GLRLM Run Length Non Uniformity | 0.087 | GLRLM Run Length Non Uniformity | 0.841 |

# Συμπεράσματα

Αυτή η μελέτη έδειξε σημαντικές διαφορές στις τιμές των χαρακτηριστικών Radiomics μεταξύ των τριών λογισμικών. Αυτό οφείλεται στις διαφορετικές υλοποιήσεις των μαθηματικών αλγορίθμων, στην εισαγωγή και προ-επεξεργασία εικόνας καθώς επίσης και στις παραμέτρους εξαγωγής και την υλοποίηση κάθε λογισμικού.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Features Family | Feature Name | Pyradiomics | MaZda | LifeX |
| Shape Features | volume (voxel counting) | ☑ | - | ☑ |
| Sphericity | ☑ | - | ☑ |
| Surface area (mesh) | ☑ | - | ☑ |
| Histogram Features | Discretized intensity skewness | ☑ | ☑ | ☑ |
| Minimum Intensity | ☑ | - | ☑ |
| Mean Intensity | ☑ | - | ☑ |
| Maximum Intensity | ☑ | - | ☑ |
| Kurtosis | ☑ | ☑ | ☑ |
| GLCM Features | Correlation | ☑ | X | ☑ |
| Contrast | ☑ | X | ☑ |
| Angular second moment | X | X | X |
| Joint entropy | X | X | X |
| Dissimilarity | ☑ | - | ☑ |
| Inverse Difference | X | - | X |
| NGTDM | Coarseness | X | - | X |
| Contrast | X | - | X |
| Busyness | X | - | X |
| GLRLM | Short Run Emphasis | X | X | X |
| Long Run Emphasis | X | X | X |
| Low Gray Level Run Emphasis | ☑ | - | ☑ |
| High Gray Level Run Emphasis | X | - | X |
| Short Run Low Gray Level Emphasis | ☑ | - | ☑ |
| Short Run High Gray Level Emphasis | X | - | X |
| Long Run Low Gray Level Emphasis | X | - | X |
| Long Run High Gray Level Emphasis | X | - | X |
| Gray Level Non Uniformity | ☑ | X | ☑ |
| Run Length Non Uniformity | X | X | X |
| Run Percentage | X | - | X |

*Πίνακας 3 Σύγκριση λογισμικών βάσει της συσχέτισης με την μέθοδο Pearson.*

## Συμπεράσματα αποτελεσμάτων Pearson’s Correlation

Μεταξύ των λογισμικών Pyradiomics και Lifex όλα τα χαρακτηριστικά πρώτης τάξης, σχήματος (shape) και ιστογράμματος (histogram), έχουν αρκετά καλή συμφωνία (8/8, Volume, Sphericity, Surface area, Discretized intensity skewness, Minimum Intensity, Mean Intensity, Maximum Intensity, Kurtosis). Στην οικογένεια χαρακτηριστικών GLCM τα λογισμικά Pyradiomics και Lifex έχουν μικρές αποκλίσεις στις τιμές τους για 3 χαρακτηριστικά (3/6, Correlation, Contrast, Dissimilarity). Η οικογένεια χαρακτηριστικών NGTDM δεν προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα καθώς τα χαρακτηριστικά έχουν αρκετά μεγάλες αποκλίσεις στις τιμές τους. Τέλος, ανάμεσα στα δύο λογισμικά παρατηρούνται 3 χαρακτηριστικά της οικογένειας GLRLM τα οποία συμβαδίζουν (3/10, Low Gray Level Run Emphasis, Short Run Low Gray Level Emphasis, Gray Level Non Uniformity).

Το λογισμικό MaZda δεν υποστηρίζει 10 από τα 14 επιλεγμένα χαρακτηριστικά και συμβαδίζει με τα υπόλοιπα λογισμικά μόνο σε δύο χαρακτηριστικά (2/8, Discretized intensity skewness και Kurtosis).

## Συμπεράσματα αποτελεσμάτων Στατιστικής Σημαντικότητας

## Περιορισμοί

Ένας από τους βασικούς περιορισμούς που συναντήσαμε στην εργασία είναι η ασυνέπεια στον υπολογισμό ραδιομικών χαρακτηριστικών και η αδυναμία ορισμένων λογισμικών να υπολογίσουν τα χαρακτηριστικά σε τρεις διαστάσεις (3D). Από τα εκατοντάδες χαρακτηριστικά που μπορούσαν να υπολογιστούν μεταξύ των διαφόρων λογισμικών, οι μόνες κατηγορίες χαρακτηριστικών που είχαν κοινά χαρακτηριστικά και στα τρία πακέτα λογισμικού ήταν οι κατηγορίες χαρακτηριστικών ιστογράμματος, σχήματος, GLCM και GLRLΜ.

Οι περιορισμοί εισήγαγαν έναν βαθμό αβεβαιότητας στα αποτελέσματα καθώς οι ρυθμίσεις εξαγωγής και τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά έχουν διαφορετικές ονομασίες σε κάθε λογισμικό, οπότε χρειάστηκαν πολλές ώρες αναζήτησης στα documentations για σύγκριση ορισμών και μαθηματικών τύπων. Το χαρακτηριστικό Kurtosis σε όλα τα λογισμικά δεν είναι συμβατό με το IBSI, διότι στον ορισμό IBSI γίνεται διόρθωση του τύπου μειώνοντας κατά 3 την τιμή του. Το χαρακτηριστικό GLCM Dissimilarity στο λογισμικό LifeX δεν ακολουθεί το πρότυπο IBSI.

Ακόμα χρειάστηκε να δημιουργήσουμε custom python scripts για να μας επιτραπεί η εξαγωγή χαρακτηριστικών δυναμικά από πολλαπλές εικόνες σε όλα τα λογισμικά.

Σημαντικό προβληματισμό δημιούργησε συγκεκριμένα το λογισμικό MaZda διότι εκτός του ότι δεν αναφέρει στο documentation την δομή του αρχείου ρυθμίσεων, δεν διευκρινίζει τους μαθηματικούς τύπους των χαρακτηριστικών, επιπλέον δεν επιτρέπει την χρήση των 3D αρχείων NIFTI. Έτσι χρειάστηκε να δημιουργήσουμε μετατροπέα αρχείων (από 3D NIFTI σε 2D DICOM slices) και να αλλάξουμε την δομή του dataset, κάτι το οποίο προσθέτει επιπλέον περιορισμούς στην ανάλυση των δεδομένων. Πιο αναλυτικά, για κάθε ασθενή έγινε εξαγωγή από πολλές εικόνες (slices) και στην συνέχεια υπολογίστηκε ο μέσος όρος για κάθε χαρακτηριστικό.



## Σύνοψη

Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να ποσοτικοποιήσει τις διαφορές των χαρακτηριστικών που υπολογίζονται από κλινικές εικόνες πραγματικού κόσμου από πακέτα λογισμικών radiomics που αποτέλεσαν τη βάση για πολλές δημοσιεύσεις. Όταν τα χαρακτηριστικά Radiomics χρησιμοποιούνται για διάγνωση, πρόγνωση ή τμηματοποίηση εικόνας, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τα αποτελέσματα να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με το λογισμικό που χρησιμοποιείται. Η σύγκριση λογισμικών ραδιομικής συμβάλει στην προσπάθεια τυποποίησης της διαδικασίας των Radiomics, με σκοπό την επίτευξη συμβατότητας μεταξύ λογισμικών. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες αναγνώρισαν και ανέφεραν την ανάγκη τυποποίησης του Radiomic Workflow, το IBSI έχει καθιερωθεί από την επιστημονική κοινότητα για αυτόν τον σκοπό.

# Βιβλιογραφία

[1] J. J. M. Van Griethuysen *et al.*, “Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype,” *Cancer Res.*, vol. 77, no. 21, pp. e104–e107, Nov. 2017, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0339.

[2] A. L. Dougall, “Cancer: Lung,” in *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine, Second Edition*, Cambridge University Press, 2014, pp. 605–606.

[3] P. T. Cagle, T. C. Allen, and R. J. Olsen, “Lung cancer biomarkers: present status and future developments.,” *Archives of pathology & laboratory medicine*, vol. 137, no. 9. Arch Pathol Lab Med, pp. 1191–1198, 2013, doi: 10.5858/arpa.2013-0319-CR.

[4] N. I. Lindeman *et al.*, “Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the college of american pathologists, international association for the study of lung cancer, and association for molecular pathology,” *J. Mol. Diagnostics*, vol. 15, no. 4, pp. 415–453, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.001.

[5] N. I. Lindeman *et al.*, “Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology,” *J. Mol. Diagnostics*, vol. 20, no. 2, pp. 129–159, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.11.004.

[6] M. M. Mukaka, “Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research,” *Malawi Med. J.*, vol. 24, no. 3, pp. 69–71, 2012, Accessed: Sep. 15, 2020. [Online]. Available: www.mmj.medcol.mw.

[7] 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.

[8] M. H. McKetty, “The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: X-ray Attenuation,” *Radiographics*, vol. 18, no. 1, pp. 151–163, Jan. 1998, doi: 10.1148/radiographics.18.1.9460114.

[9] M. S. Hansen and P. Kellman, “Image reconstruction: An overview for clinicians,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 41, no. 3. John Wiley and Sons Inc., pp. 573–585, Mar. 01, 2015, doi: 10.1002/jmri.24687.

[10] “Computerized transverse axial tomography - PubMed.” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4686818/ (accessed Sep. 16, 2020).

[11] A. J. Atkinson *et al.*, “Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework,” *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 69, no. 3. Clin Pharmacol Ther, pp. 89–95, Jan. 01, 2001, doi: 10.1067/mcp.2001.113989.

[12] 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.

[13] M. McNitt-Gray *et al.*, “Standardization in Quantitative Imaging: A Multicenter Comparison of Radiomic Features from Different Software Packages on Digital Reference Objects and Patient Data Sets,” *Tomogr. (Ann Arbor, Mich.)*, vol. 6, no. 2, pp. 118–128, Jun. 2020, doi: 10.18383/j.tom.2019.00031.

[14] P. Lambin *et al.*, “Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine,” *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 14, no. 12. Nature Publishing Group, pp. 749–762, Dec. 01, 2017, doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141.

[15] S. Rizzo *et al.*, “Radiomics: the facts and the challenges of image analysis,” *European Radiology Experimental*, vol. 2, no. 1. Springer, Dec. 01, 2018, doi: 10.1186/s41747-018-0068-z.

[16] S. Bakr *et al.*, “Data descriptor: A radiogenomic dataset of non-small cell lung cancer,” *Sci. Data*, vol. 5, 2018, doi: 10.1038/sdata.2018.202.

[17] M. Strzelecki, P. Szczypinski, A. Materka, and A. Klepaczko, “A software tool for automatic classification and segmentation of 2D/3D medical images,” *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, vol. 702, pp. 137–140, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.nima.2012.09.006.

[18] P. M. Szczypiński, M. Strzelecki, A. Materka, and A. Klepaczko, “MaZda-A software package for image texture analysis,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 94, no. 1, pp. 66–76, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.cmpb.2008.08.005.

[19] J. W. Shin, S. Yoon, B. J. Min, and D. S. Park, “A novel copyright protection for digital images using the gradient of image intensity,” in *Proceedings - 2007 International Symposium on Information Technology Convergence, ISITC 2007*, 2007, pp. 227–231, doi: 10.1109/ISITC.2007.15.

[20] C. Nioche *et al.*, “Lifex: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity,” *Cancer Res.*, vol. 78, no. 16, pp. 4786–4789, Aug. 2018, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.

´