

Daftar isi tersedia di [Sains Langsung](#)

Seminar Biologi Kanker

beranda jurnal: www.elsevier.com/locate/semcancer

Radiomik dan kecerdasan buatan untuk pengobatan presisi dalam pengobatan kanker paru-paru

Mitchell Chen^{A,B}, Susan J.Copley^{A,B}, Patrizia Violac, Haonan Lu^A, Eric O.Aboagye^{A,*}^ADepartemen Bedah dan Kanker, The Commonwealth Building, Du Cane Road, Kampus Hammersmith, Imperial College, London W12 0NN, Inggris^BImperial College Healthcare NHS Trust, Rumah Sakit Hammersmith, Du Cane Road, London W12 0HS, Inggris^CPatologi London Barat Laut, Rumah Sakit Charing Cross, Fulham Palace Rd, London W6 8RF, Inggris

INFO PASAL

Kata kunci:

Kanker paru-paru
Radiomik
Radiogenomik
Kecerdasan buatan
Obat presisi

ABSTRAK

Kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. Pada skala mesoskopik, ia menunjukkan karakteristik fenotipik yang umumnya tidak dapat dilihat oleh mata manusia namun dapat ditangkap secara non-invasif pada pencitraan medis sebagai fitur radiomik, yang dapat membentuk ruang data berdimensi tinggi yang dapat digunakan dalam pembelajaran mesin. Fitur radiomik dapat dimanfaatkan dan digunakan dalam paradigma kecerdasan buatan untuk membuat stratifikasi risiko pasien, dan memprediksi temuan histologis dan molekuler, serta pengukuran hasil klinis, sehingga memfasilitasi pengobatan presisi untuk meningkatkan perawatan pasien. Dibandingkan dengan pendekatan pengambilan sampel jaringan, metode berbasis radiomik lebih unggul karena non-invasif, dapat direproduksi, lebih murah, dan kurang rentan terhadap heterogenitas intra-tumoral. Tinjauan ini berfokus pada penerapan radiomik, dikombinasikan dengan kecerdasan buatan, untuk menghasilkan obat yang presisi dalam pengobatan kanker paru-paru, dengan diskusi berpusat pada karya perintis dan terobosan, serta arah penelitian masa depan di bidang tersebut.

1. Perkenalan

Kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. Pada tahun 2020, terdapat 2,2 juta kasus baru dan 1,8 juta kematian secara global, setara dengan 21% dari seluruh kematian terkait kanker.^[1] Dengan prevalensi dan mortalitas yang tinggi, kanker paru-paru menimbulkan tantangan kesehatan yang signifikan. Kanker paru dapat timbul dari berbagai tempat pada arsitektur bronkus, sehingga menyebabkan gambaran klinis awal yang bervariasi, mulai dari tanpa gejala hingga disertai hemoptisis dan cachexia. Paru-paru

gejala kanker, jika ada, tidak spesifik, sehingga lebih dari 70% pasien didiagnosis ketika penyakitnya sudah berada pada stadium lanjut (International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) stadium III atau IV)^[2]. Hal ini berkontribusi pada rendahnya tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 20-30%.^[3]

Kanker paru-paru adalah entitas penyakit heterogen dengan berbagai subtipen histologis dan pola pertumbuhan. Kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) adalah jenis kanker paru-paru yang dominan, mencakup 80-85% dari seluruh kasus kanker paru-paru.^[4] Dari jumlah tersebut, karsinoma sel skuamosa (SCC) memiliki

Singkatan: IASLC, Asosiasi Internasional untuk Studi Kanker Paru-paru; NSCLC, Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil; SCC, Karsinoma Sel Skuamosa; AdC, Adenokarsinoma; AIS, Adenokarsinoma In Situ; MIS, Adenokarsinoma Minimal Invasif; NSCLC-NOS, NSCLC - Tidak Ditentukan Lain; TTF-1, Faktor Transkripsi Tiroid - 1; IHC, Imunohistokimia; SCLC, Kanker Paru-Paru Sel Kecil; SBRT, Radioterapi Sinar Stereotaktik; TME, Lingkungan Mikro Tumoral; PD-1, Kematian Sel Terprogram 1; PD-L1, Ligasi Kematian Sel Terprogram-1; qRT-PCR, Reaksi berantai transkriptase polimerase terbalik kuantitatif; CBI, Imunoterapi Blokade Pos Pemeriksaan; ROI, Wilayah Minat; ICC, Koefisien Korelasi Intra Kelas; FGD, ¹⁸F-fluorodeoksiglukosa; IBSI, Inisiatif Standardisasi Biomarker Gambar; GLCM, Matriks Kemunculan Bersama Tingkat Abu-abu; RQS, Angka Mutu Radiomik; TRIPOD, Pelaporan Transparan model prediksi multivariabel untuk Prognosis atau Diagnosis Individu; AUROC, Area di bawah Kurva Karakteristik Operasi Penerima; PET, Tomografi Emisi Positron; CT, Tomografi Terkomputasi; MTV, Volume Tumor Metabolik; MATAHARI maks, Nilai Serapan Standar Maksimum; FDR, Tingkat Deteksi Palsu; RPV, Vektor Prediksi Radiomik; CNN, Jaringan Neural Konvolusional; CI, Interval Keyakinan; TCIA, Arsip Pencitraan Kanker; GSEA, Analisis Pengayaan Kumpulan Gen; scRNASeq, sekuening RNA Sel Tunggal; TKI, Inhibitor Tyrosin Kinase; EGFR, Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermal; FGFR1, Reseptor Faktor Pertumbuhan Fibroblast 1; KRAS, onkogen virus Kirsten Rat Sarcoma; PIK3CA, Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase, subunit katalitik Alpha; HER2, reseptor faktor Pertumbuhan Epidermal Manusia 2; BRAF, homolog virus sarkoma murine v-RAF B1; ALK, Limfoma Kinase Anaplastik; NTRK, Kinase Reseptor Tyrosin Neurotropik; OS, Kelangsungan Hidup Secara Keseluruhan; RFS, Kelangsungan Hidup Bebas Kekambuhan; CTLA4, Antigen Limfosit sel T sitotoksik 4; cfDNA, DNA Bebas Sel yang diturunkan dari Plasma; ddPCR, Reaksi Rantai Polimerase Tetesan Digital.

* Korespondensi ke: Kanker Pencitraan Kanker, Departemen Bedah dan Kanker, Ruang GN1 Gedung Persemaikmuran, Jalan Du Cane, Kampus Hammersmith, Imperial College, London W12 0NN, Inggris.

Alamat email:eric.aboagye@imperial.ac.uk (EO Aboagye).

<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.05.004>

Diterima 2 Desember 2022; Diterima dalam bentuk revisi 14 April 2023; Diterima 17 Mei 2023

Tersedia online 19 Mei 2023

1044-579X/© 2023 Penulis. Diterbitkan oleh Elsevier Ltd. Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>).

hubungan yang paling kuat dengan kebiasaan merokok dan kecenderungan untuk melakukan kavitas; mereka lebih mungkin muncul dari bronkus utama dan menyebar ke arah karina. Adenokarsinoma (AdC) adalah subtipen NSCLC yang paling umum; biasanya berasal lebih perifer dan dibandingkan dengan subtipen lain, memiliki pola pertumbuhan dan karakteristik molekuler yang lebih spesifik. Pada tahun 2011, IASLC memperkenalkan sistem klasifikasi terkini untuk AdC, yang membagi penyakit ini menjadi adenokarsinoma in situ (AIS), adenokarsinoma invasif minimal (MIS), dan adenokarsinoma invasif, bergantung pada ukuran tumor, pola pertumbuhan histologis, dan derajat invasi stroma.^[5]. AIS dan MIA umumnya merupakan tumor lamban yang dapat diobati secara efektif dengan reseksi bedah, tanpa risiko kambuh dalam 5 tahun.^[6], sedangkan adenokarsinoma invasif, khususnya jenis musinosa yang menunjukkan pola pertumbuhan mikropapiler, berhubungan dengan penyebaran yang agresif dan prognosis yang lebih buruk.^[7]. Karsinoma sel besar, atau NSCLC tidak disebutkan secara spesifik (NSCLC-NOS), negatif untuk faktor transkripsi tiroid-1 (TF1) dan p40 pada imunohistokimia (IHC) dan tidak memiliki morfologi skuamosa atau kelenjar yang diamati pada dua subtipen NSCLC pertama, biasanya lebih banyak terletak di pusat dengan kecenderungan invasi mediastinum. Kanker paru-paru sel kecil (SCLC) mencakup 10-15% kasus kanker paru-paru dan timbul dari sel-sel neuroendokrin pada mukosa bronkus.^[8]. Seperti halnya NSCLC-NOS, tumor ini cenderung muncul sebagai neoplasma sentral/mediastinum dengan gambaran yang sangat agresif. Meskipun sistem penentuan stadium yang umum (IASLC edisi ke-8) digunakan untuk semua kanker paru-paru, pengobatan bervariasi tergantung pada histologi tumor, karena perbedaan dalam pola perkembangan karakteristik dan prognosisnya.

Bukti yang mendukung deteksi dini dan pengobatan kanker paru-paru, mendorong penerapan program skrining untuk pasien berisiko tinggi di negara-negara tertentu^[9,10]. Pilihan pengobatan untuk kanker paru stadium awal meliputi reseksi bedah, radioterapi sinar stereotactic (SBRT), dan ablatasi perkutan, tergantung pada preferensi pasien, pemeliharaan fungsi paru-paru, dan kesesuaian untuk pembedahan. Pengobatan andalan untuk NSCLC yang tidak dapat dioperasi adalah kemoradioterapi tradisional^[11]. Namun obat ini mempunyai kemanjuran yang terbatas dan efek samping yang signifikan^[12]. Pilihan pengobatan yang lebih baru seperti terapi penargetan mutasi pengemudi dan imunoterapi blokade pos pemeriksaan (CBI) telah mendefinisikan ulang lanskap pengelolaan NSCLC. Namun, tingginya tingkat kegagalan pengobatan, ditambah dengan biaya yang lebih tinggi dan komplikasi yang terkait, memerlukan cara yang lebih baik dalam memilih pasien. Praktik saat ini dalam memilih pasien untuk perawatan ini adalah dengan pengambilan sampel histologis tumor melalui biopsi paru perkutan, biopsi endobronkial, atau reseksi bedah, diikuti dengan pengujian molekuler untuk mutasi driver, dan/atau imunohistostaining sampel untuk mengukur persentase sel kanker yang berekspresi. reseptor target penghambatan seperti ligan kematian sel terprogram 1 (PD-L1)^[13]. Namun, pengambilan sampel sel imun yang menginfiltasi tumor dari biopsi memiliki variasi pengambilan sampel yang signifikan karena heterogenitas intra-tumoral, sehingga jaringan yang diambil sampelnya mungkin tidak mewakili sel tumor.^[14]. Selain itu, biopsi berulang mungkin diperlukan, karena mutasi driver dan ekspresi reseptor dapat berkembang seiring waktu^[5]. Terakhir, proses pengambilan sampel jaringan itu sendiri dapat terhambat oleh toleransi pasien, komplikasi prosedur, serta kuantitas dan kualitas jaringan yang diperoleh.^[15].

Dalam diagnosis dan pemeriksaan kanker paru-paru, pencitraan anatomi (CT) dan molekuler (PET-CT) secara rutin diperoleh untuk mengevaluasi tumor secara radiologis. Ahli radiologi klinis menggunakan data ini untuk mengkarakterisasi dan menentukan stadium penyakit, berdasarkan keterampilan pengenalan pola yang dikembangkan melalui pelatihan dan pengalaman klinis mereka. Informasi ini digabungkan dengan temuan histologis dan molekuler untuk membantu perencanaan pengobatan. Dalam praktik radiologi, fitur pencitraan, selain pengukuran ukuran, bersifat deskriptif dan kualitatif. Aspek kuantitatif dari data pencitraan dapat ditangkap dengan lebih baik melalui fitur radiomik, yang merupakan metrik tingkat pertama atau lebih tinggi yang membentuk bidang studi aktif dalam pencitraan medis komputasi. Mereka menyampaikan informasi penyakit pada skala mesoskopik, yang umumnya tidak dapat dilihat oleh mata manusia^[16,17]. Kanker paru-paru, khususnya NSCLC, memberikan peluang ideal untuk radiomik karena tingginya kontras antara tumor dan paru-paru di sekitarnya.

parenkim pada pencitraan (CT dan PET), ketersediaan data yang baik karena tingkat kejadian penyakit yang tinggi dan program deteksi melalui skrining, dan implikasi untuk meningkatkan hasil pengobatan.

Setelah ekstraksi, fitur radiomik dapat digunakan dalam paradigma statistik atau pembelajaran mendalam untuk mengembangkan model yang memprediksi berbagai hasil klinis. Sejak awal, radiomik kanker paru-paru telah menarik minat penelitian yang besar, dengan banyak penelitian yang diterbitkan menyajikan model yang memprediksi histologi tumor, adanya mutasi pemicu, respons pengobatan, efek samping, kekambuhan pasca perawatan, dan prognosis pasien, untuk berbagai pilihan pengobatan. Lebih dari 70% publikasi semacam ini diterbitkan dalam tiga tahun terakhir, yang menunjukkan meningkatnya minat terhadap bidang ini (**Gambar 1A**).

Banyak makalah ulasan telah diterbitkan dalam beberapa tahun terakhir mengenai penerapan radiomik pada pengobatan kanker paru-paru. Pencarian bibliometrik mengungkapkan 55 ulasan serupa yang diterbitkan dalam tiga tahun terakhir (**Gambar 1B**). Sebagian besar dari artikel-artikel tersebut merupakan panduan mengenai radiomik untuk khalayak klinis, atau ulasan terfokus dari literatur yang diterbitkan mengenai jenis pengobatan kanker paru-paru tertentu. Cakupan radiomik dalam hal signifikansinya terhadap pemahaman biologi kanker masih terbatas.

Dalam ulasan ini, kami menyajikan konsep dan fitur utama kelas radiomik, integrasinya dengan metode pembelajaran mesin untuk mengembangkan model yang dapat memprediksi histologi tumor dan hasil klinis, serta mendiskusikan bagaimana keduanya dapat berkontribusi untuk memajukan pemahaman kita tentang penyakit pada tingkat molekuler dan seluler..

2. Radiomik

2.1. Perkenalan

Akhiran “-omics” banyak digunakan dalam disiplin biomedis untuk menunjukkan ekstraksi informasi berharga dari kumpulan data yang besar. Radiomik berkaitan dengan ekstraksi informasi kuantitatif dari data pencitraan medis.

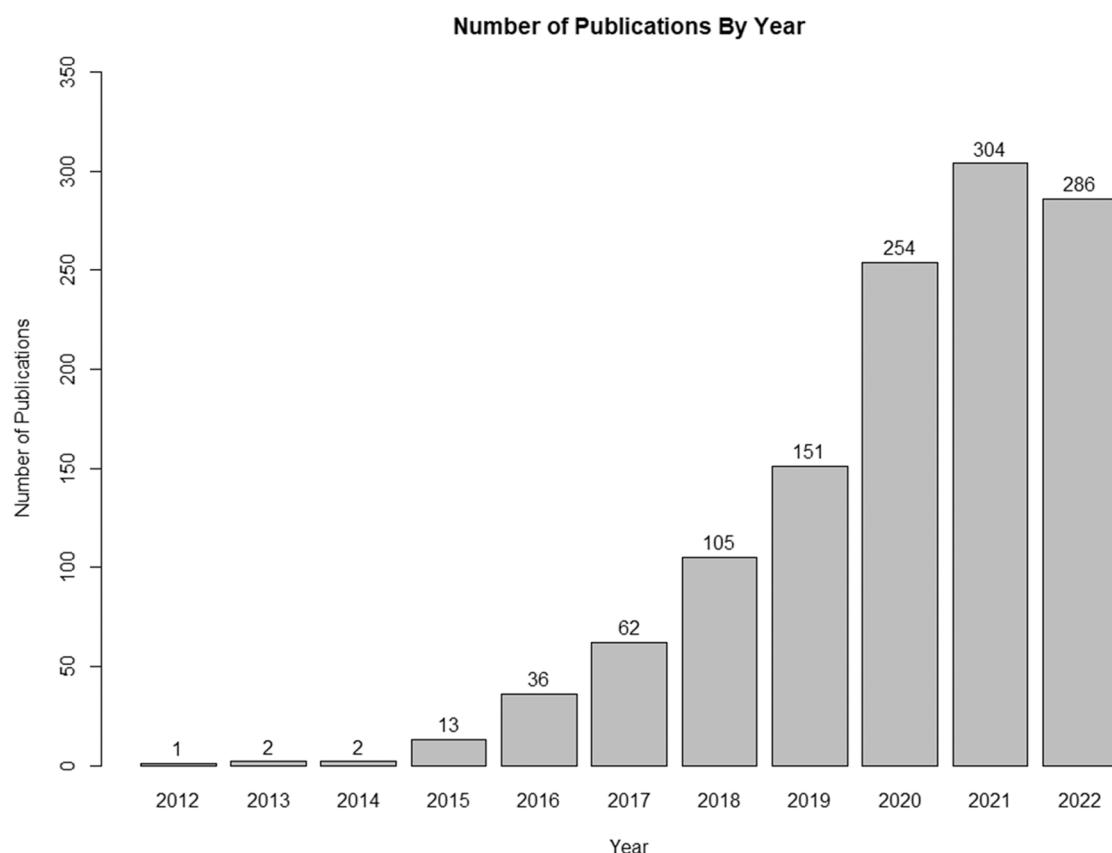
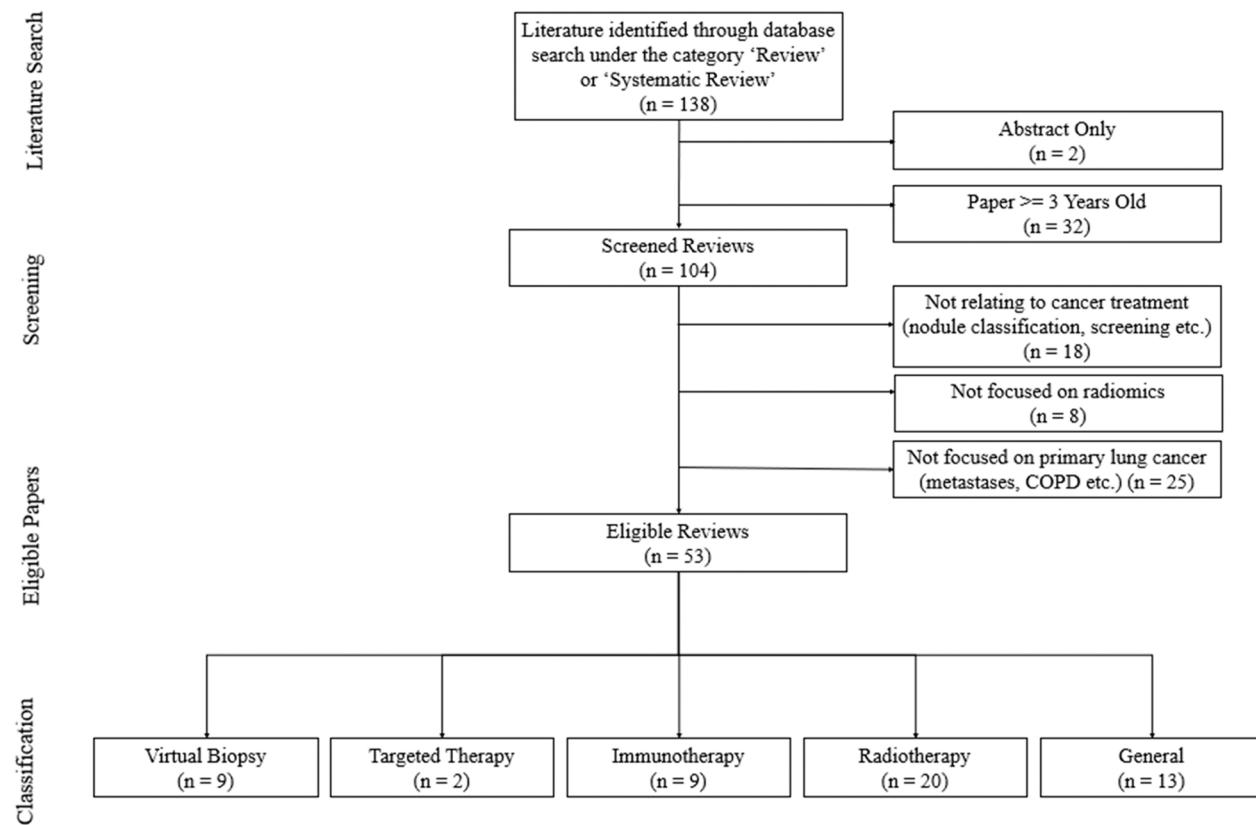
Penerapan radiomik paling awal dapat ditelusuri kembali ke penelitian yang menunjukkan korelasi waktu perkembangan pasien dengan fitur energi pada kanker paru-paru.^[18] dan satu lagi oleh Segal dkk. memperoleh dua puluh delapan sifat pencitraan yang dapat merekonstruksi 78% profil ekspresi gen global, mengungkapkan proliferasi sel, fungsi sintetik hati, dan prognosis pasien^[19]. Konsep ini mendapatkan daya tarik yang signifikan setelah publikasi penting oleh P. Lambin^[20], yang secara resmi menciptakan istilah tersebut dalam konteks pengobatan kanker.

2.2. Fitur radiomik

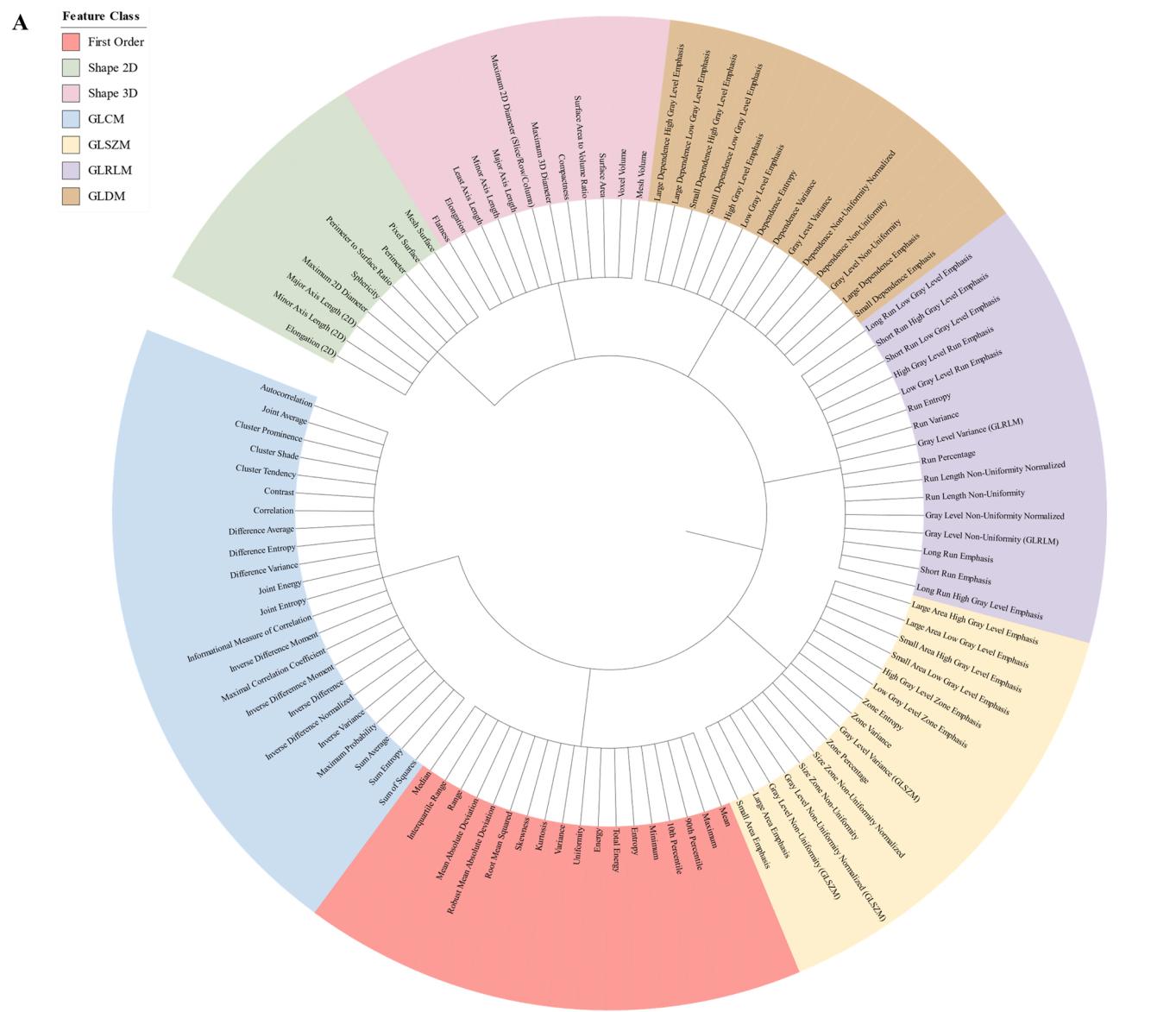
Radiomik mencakup beberapa kelas fitur, mulai dari fitur orde pertama seperti energi dan entropi hingga fitur orde lebih tinggi seperti yang berasal dari wavelet dan data terfilter Laplacian of Gaussian. Inisiatif Standardisasi Biomarker Gambar (IBSI)^[21] didirikan untuk mempublikasikan daftar fitur radiomik dengan kemampuan reproduksi yang terbukti. Fitur yang sesuai dengan IBSI yang dapat dihitung menggunakan paket sumber terbuka Pyradiomics^[22] disajikan sebagai pohon filogenetik di **Gambar 2A**.

2.2.1. Membentuk

Fitur bentuk menangkap informasi tentang geometri dua atau tiga dimensi dari objek yang diteliti dan mencakup pengukuran seperti diameter maksimal atau minimal dan volume total, serta rasio diameter maksimal dan minimal, serta permukaan terhadap volume. Dalam konteks pencitraan kanker paru-paru, ukuran tumor, yang diukur dengan diameter atau volume sederhana, merupakan ukuran langsung atau pengganti dari stadium tumor T, yang menentukan pilihan pengobatan terbaik dan prognosis penyakit. Ciri-ciri bentuk juga dapat menentukan kemungkinan suatu nodul paru soliter menjadi ganas, dengan menilai apakah nodul itu bulat atau poligonal, atau apakah terdapat spikulasi. Misalnya, bintil berbentuk bola akan memiliki rasio diameter maksimal dan minimal yang lebih kecil, atau kekompakan yang lebih tinggi dibandingkan bintil datar; yang terakhir merupakan ciri dari sifat jinak nodul^[23]. Demikian pula, tumor dengan tepi halus akan memiliki rasio permukaan terhadap volume yang lebih rendah

A**B**

Gambar 1.Tren penelitian radiomik kanker paru-paru. A. Jumlah publikasi (termasuk Maret 2012 - Oktober 2022) di PubMed dengan kata kunci "kanker paru-paru" dan "radiomik". Perlu dicatat bahwa lebih dari 70% di antaranya telah diterbitkan dalam tiga tahun terakhir. B. Diagram alur pencarian bibliometrik berdasarkan strategi pencarian pada Gambar 1A, tetapi untuk makalah review radiomik pengobatan kanker paru.



A

Image Matrix

2	3	1	1
2	1	2	1
1	1	3	2
3	2	1	3

RN-GLCM

1	2	3
1	2	1
2	3	0
3	1	2

Normalised RN-GLCM

1	2	3
0.17	0.08	0.17
0.25	0	0.08
0.08	0.17	0

C

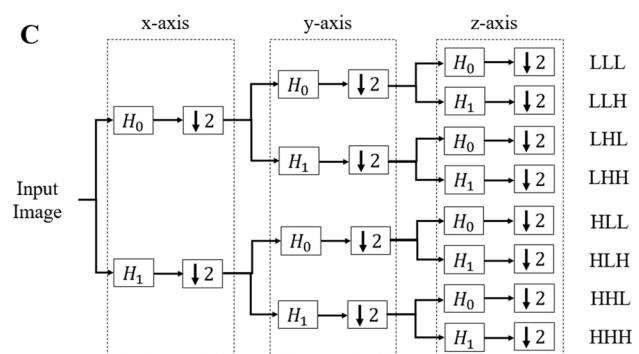
x-axis

y-axis

z-axis

Input Image

LLL
LLH
LHL
LHH
HLL
HLH
HHL
HHH



daripada yang memiliki spikulasi, yang sekali lagi merupakan indikator kuat dari sifat baik hati [24].

2.2.2. Intensitas

Fitur berbasis intensitas mencakup statistik deskriptif distribusi intensitas seperti rentang, mean, median, varians, skewness, atau kurtosis. Dalam radiomik CT, hal ini diperoleh dari distribusi radiodensitas wilayah yang diminati (ROI), yang pada gilirannya dapat dipengaruhi oleh fase kontras dan peningkatan. Dalam radiomik PET, hal ini terkait dengan serapan [18] Pelacak F-fluorodeoksiglukosa (FDG). Fitur-fitur ini dapat memfasilitasi pembedaan antara komponen ground glass dan komponen tumor padat, atau pengukuran peningkatan atau aviditas, sehingga menentukan potensi keganasan suatu lesi [25].

2.2.3. Tekstur

Fitur tekstur menilai koneksi antar voxel di wilayah yang diinginkan. Konsep fitur tekstur yang dapat diukur pada gambar berakar pada studi citra lanskap udara pada tahun 1970an [26]. Dalam studi mereka, Haralick dkk. mengusulkan serangkaian fitur yang dapat mengukur tekstur gambar dan menentukan jenis penggunaan lahan yang diwakili. Fitur-fitur ini didasarkan pada blok penyusun yang dikenal sebagai matriks kejadian bersama tingkat abu-abu (GLCM). GLCM ditentukan dengan menghitung jumlah tetangga yang telah ditentukan sebelumnya dalam pasangan indeks angka dan kemudian dinormalisasi berdasarkan jumlah elemen (Gambar 2B).

GLCM yang dinormalisasi selanjutnya dapat digunakan untuk menghitung fitur tekstur seperti homogenitas, kontras, entropi dan energi menggunakan persamaan yang diberikan dalam Tabel 1.

Homogenitas dan kontras masing-masing menunjukkan tingkat keseragaman dan kontras gambar. Entropi mengukur kompleksitas tekstur: dengan nilai yang lebih tinggi muncul ketika tekstur gambar lebih acak daripada biasa. Energi mengukur kekuatan tekstur yang ada. Fitur tekstur dapat mengevaluasi heterogenitas intra-tumoral, yang mencerminkan keberadaan subpopulasi klonal yang mendorong pertumbuhan tumor dan perkembangan resistensi terhadap pengobatan [27].

2.2.4. Filter Wavelet dan Laplacian dari Gaussian

Transformasi wavelet menyediakan fitur tingkat tinggi yang dihitung dengan terlebih dahulu mendekomposisi ROI tiga dimensi menjadi delapan volume menggunakan transformasi wavelet, diberi label sedemikian rupa sehingga LLH menunjukkan filter lolos rendah diterapkan pada sumbu x dan y dan filter lolos tinggi pada sumbu z - sumbu (Persamaan. (1) Dan Gambar 2C). Untuk setiap volume yang terdekomposisi, fitur tekstur kemudian dapat dihitung untuk menangkap pola tekstur yang lebih kompleks. Misalnya, GLCM_HHH dan LH ketidakseragaman tingkat abu-abu fitur telah ditemukan terkait dengan heterogenitas intra-tumoral pada kanker paru-paru, dan GLCM_LL untuk homogenitas sumbu z dan heterogenitas dalam irisan [28].

$$\begin{aligned} V_3 &= (L_x \oplus H_x) \otimes (L_{kamu} \oplus H_{kamu}) \otimes (L_z \oplus H_z) \\ &= L_x L_{kamu} L_z \oplus L_x H_{kamu} L_z \oplus H_x L_{kamu} L_z \oplus H_x H_{kamu} L_z \oplus L_x L_{kamu} H_z \oplus L_x H_{kamu} H_z \oplus H_x L_{kamu} H_z \\ &\quad \oplus H_x H_{kamu} H_z \end{aligned} \quad (1)$$

Di mana L_x dan L_z menunjukkan filter lolos tinggi dan rendah yang dilewatkan sepanjang $Saya$ - sumbu, dan H_x dan H_z jumlah langsung dan operator konvolusi, masing-masing.

Melalui dekomposisi, data pencitraan dipisahkan menjadi tinggi

Tabel 1
Contoh fitur tekstur berbasis GLCM.

Fitur	Persamaan	Arti
Homogenitas	$\sum GLCM_{aku,j}$	Homogenitas nilai piksel
Kontras	$\sum_{aku,j1 + (Saya,j2)} GLCM_{aku,j1} \cdot GLCM_{aku,j2}$	Perbedaan antara piksel tetangga
Entropi	$\sum_{aku,j} GLCM_{aku,j} \cdot catatan(GLCM_{aku,j})$	Gangguan/kompleksitas tekstur gambar
Energi	$\sum_{aku,j} GLCM_{aku,j}$	Kekuatan tekstur

dan domain frekuensi rendah, masing-masing memperkaya heterogenitas dan homogenitas gambar [29]. Selanjutnya menghitung fitur tekstur dalam saluran terpisah memungkinkan kuantifikasi karakteristik tumor yang ditargetkan. Misalnya, HHH_GLCM fitur keluarga menyoroti batas tumor dan homogenitas tumor internal, sementara LLH_GLCM menyoroti homogenitas sumbu z dan heterogenitas dalam bidang. Pengukuran dengan arah spesifik ini dapat sangat berguna dalam menangkap karakteristik kanker yang menunjukkan pola pertumbuhan yang bergantung pada arsitektur paru-paru, seperti pertumbuhan yang menyebar di sepanjang ikatan peribronkovaskular atau dibatasi oleh fisura paru.

Laplacian of Gaussian adalah filter gambar spasial lain yang dapat diterapkan, dengan menggabungkan data pencitraan dengan turunan kedua dari kernel Gaussian. Hal ini dapat mengurangi noise gambar dan membantu fitur turunan untuk menemukan tepi intensitas dengan lebih baik dan menyorot area yang mengalami perubahan cepat, yang telah terbukti dapat membedakan subtepi tumor [77].

Fitur yang berasal dari data terfilter wavelet atau Laplacian of Gaussian saat ini tidak menjadi bagian dari IBSI tetapi sedang ditinjau untuk kemungkinan dimasukkan dalam edisi berikutnya [21].

2.3. Alur kerja

Alur kerja standar untuk pengembangan model dimulai dengan kurasi data, yang melibatkan memastikan konsistensi karakteristik data gambar tertentu seperti parameter akuisisi pemindaian dan peningkatan kontras. Data yang tidak memuaskan dikeluarkan dari proses pengembangan model. Variasi dalam merek pemindai, model, resolusi spasial, dan kilovoltase puncak secara umum dapat diterima untuk gambar yang diperoleh pada pemindai modern. Langkah pra-pemrosesan akan diterapkan untuk menyeragamkan ukuran voxel melalui pengambilan sampel naik atau turun, diikuti dengan standarisasi intensitas voxel ke rata-rata nol dan standar deviasi kesatuan.

2.3.1. Ekstraksi fitur

Beberapa paket perangkat lunak sumber terbuka dan berpemilik tersedia untuk ekstraksi fitur otomatis, terutama PyRadiomics [22], yang menawarkan langkah pra-pemrosesan data terintegrasi, opsi ekstraksi batch, dan plug-in Pemotong 3D untuk memfasilitasi pengoperasian melalui antarmuka pengguna grafis [30].

2.3.2. Fitur redundansi dan reproduktifitas

Hingga 1500 fitur dapat diekstraksi oleh PyRadiomics per gambar, beberapa di antaranya menyajikan informasi yang tumpang tindih. Penyertaan fitur-fitur tersebut dapat menimbulkan bias yang tidak perlu pada pengembangan model dan meningkatkan risiko overfitting [31]. Contohnya mencakup fitur intensitas seperti deviasi standar dan varians, serta fitur bentuk seperti proporsi bola dan kebulatan.

Tidak semua redundansi fitur dapat diterima secara konseptual. Redundansi yang lebih rumit dapat diidentifikasi dan dikurangi dengan menggunakan pengelompokan konsensus [32,33], di mana ruang fitur dikurangi menjadi beberapa cluster fitur non-redundan, dengan memaksimalkan korelasi fitur dalam setiap cluster.

Reproduktifitas fitur adalah masalah penting lainnya yang harus diatasi, terutama terkait dengan beragam akuisisi gambar, rekonstruksi, dan segmentasi [34]. Bergantung pada sumbernya, reproduktifitas fitur dapat dipastikan menggunakan uji-tes ulang, akuisisi pemindaian berulang, atau teknik segmentasi multi-pengamat. Koefisien korelasi intra-kelas (ICC) akan dihitung (Persamaan. (2)) [35], dengan fitur di bawah ambang batas tertentu (biasanya 0,75–0,90) ditolak.

$$ICC = \frac{\text{Perbedaan antar subjek}}{\text{Perbedaan antar subjek} + \text{Dalam varian subjek}} \quad (2)$$

Terakhir, model prediktif biasanya merupakan vektor gabungan dari fitur berbobot. Oleh karena itu, reproduktifitas vektor, bukan hanya fitur individual, juga harus dipertimbangkan.

2.3.3. Standardisasi fitur

Pada tahun 2020, IBSI memperkenalkan daftar 169 fitur dengan definisi standar dan reproduktifitas yang terbukti. Konsorsium ahli telah mengeluarkan pedoman untuk melakukan penelitian radiomik, yang kepatuhannya dapat dinilai sebagai Angka Mutu Radiomik (RQS)[17]. Pernyataan Pelaporan Transparan model prediksi multivariabel untuk Prognosis atau Diagnosis Individu (TRIPOD) menyajikan pedoman pelaporan yang mencakup sebagian besar penelitian berbasis radiomik[36].

2.3.4. Harmonisasi fitur

Dalam fitur yang dihitung dari data yang dikumpulkan dari beberapa pusat, variasi dalam parameter pemindai dan akuisisi gambar dapat menimbulkan efek batch yang tidak diinginkan, sehingga memengaruhi performa model. Hal ini memerlukan harmonisasi fitur. Teknik harmonisasi yang terkenal dalam radiomik adalah ComBat[37], yang telah terbukti mengurangi distribusi fitur yang berbeda dalam kumpulan data kanker paru-paru yang dipindai pada enam protokol pencitraan berbeda menjadi kurang dari 2%.[38] Metode ComBat yang lebih baru telah diusulkan, dengan BM-ComBat melaporkan kinerja terbaik [38].

2.4. Segmentasi

2.4.1. Radiomik multi-wilayah

Studi paling awal tentang radiomik kanker paru-paru didasarkan pada fitur radiomik yang diekstraksi dari ROI tunggal, yaitu yang berkontur di sekitar tumor.[39,40]. Namun, pendekatan ini menghilangkan area peritumoral, di mana diyakini terdapat banyak informasi tentang pertumbuhan tumor dan lingkungan mikro (TME). Misalnya, dalam radiologi klinis, perubahan ground glass perifer dianggap mewakili perubahan tumor pada batas atas resolusi spasial CT. Di AdC, fitur ini secara klasik dikaitkan dengan pertumbuhan lepid pada histologi; literatur telah melaporkan kekeruhan kaca tanah perifer dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, terlepas dari pola pertumbuhan histologis yang diwakilinya.[41]. Latar belakang parenkim paru yang jauh dari tumor primer merupakan sumber informasi berharga lainnya, mengingat tingginya risiko karsinogenesis di area paru yang terkena emfisema dan fibrosis.[42].

Dalam radiomik multi-wilayah, fitur diambil dari ROI tambahan ini, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3A, untuk analisis penyakit yang lebih komprehensif, dan membedakan fitur-fitur dari ROI yang berbeda. Yang terakhir ini dapat membantu interpretasi model, ketika mengkorrelasikan fitur radiomik yang tersisa dengan temuan histologis dan radiologis.

Radiomik multi-wilayah menjadi andalan radiomik kanker paru-paru dalam literatur terkini[43–45].

2.4.2. Segmentasi tumor

Secara tradisional, ROI tumor dibuat secara manual pada CT, biasanya oleh lebih dari satu pengamat yang terlatih secara klinis untuk mengimbangi dampak bias pengamat. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, pembelajaran mesin, khususnya pembelajaran mendalam, telah mempercepat alur kerja radiomik kanker paru-paru. Dalam studi terbaru, segmentasi tumor dilakukan secara semi-otomatis, dibantu dengan metode seperti GrowCut di mana benih yang ditentukan pengguna ditempatkan untuk memandu segmentasi.[46], atau secara otomatis penuh menggunakan metode berbasis jaringan saraf konvolusional, seperti PHiSeg[47], dan nnUNet.[48].

Dengan membatasi masukan manusia ke dalam proses, variabilitas pengamat dapat dikendalikan. Oleh karena itu, segmentasi otomatis lebih disukai karena kemampuan reproduksinya yang unggul[49]. Namun, dengan latar belakang manfaat ini, segmentasi yang sepenuhnya otomatis dapat ditantang karena validitas klinisnya dan mungkin kurang akurat jika tumor berbatasan dengan struktur anatomi dengan radiodensitas serupa (misalnya pleura, kolaps paru-paru, melintasi pembuluh darah, dll.). Pada tahap ini, validasi ROI oleh pembaca ahli masih relevan, dan harus terus dimasukkan ke dalam jalur standar untuk radiomik. Namun, metode pembelajaran mesin dapat mempercepat proses validasi dengan meminimalkan jumlah interaksi pengguna yang diperlukan.

Pada PET, segmentasi tumor dapat dicapai dengan mencari volume tumor metabolik (MTV) berdasarkan ambang serapan relatif, seperti 40% dari nilai serapan standar maksimum, SUV_{maks} . Saat ini tidak ada konsensus mengenai ambang batas optimal untuk radiomik kanker paru-paru, dengan MTV30 atau MTV40 menjadi ambang batas yang paling banyak diadopsi[50].

2.5. Pengembangan model

Setelah segmentasi, pra-pemrosesan, ekstraksi fitur, dan normalisasi, terbentuklah ruang data berdimensi tinggi dan tinggi di seluruh ruang data.

Perkembangan atau *kelompok penemu* dibagi menjadi *apelatihan* dan *validasi internal* ditetapkan, seimbang untuk faktor pasien yang relevan seperti usia pasien, status kinerja, dan stadium kanker. *Ituper lengkap latihan* kemudian digunakan untuk pelatihan model, dan set *validasi internal* digunakan untuk menentukan parameter pelatihan optimal. Pilihan pengurangan dimensi dan regularisasi yang optimal dapat ditentukan berdasarkan kinerja terbaik yang diamati pada set *validasi internal*. (Gambar 3G).

Pengembangan model dapat didukung oleh statistik atau pembelajaran mendalam. Dalam pembelajaran statistika dimulai dengan reduksi dimensi. Langkah awal berbasis regresi dapat diterapkan untuk menghilangkan fitur yang tidak signifikan dengan tingkat deteksi palsu (FDR) di atas ambang batas yang telah ditentukan sebelumnya (biasanya 5%), yang dapat didasarkan pada regresi logistik untuk hasil biner seperti respon pengobatan, atau regresi Cox untuk prediksi kelangsungan hidup. Hal ini dapat diikuti dengan analisis korelasi untuk mengidentifikasi dan mengecualikan fitur-fitur yang saling berkorelasi.

Berbagai algoritma statistik dan pembelajaran mesin telah digunakan untuk pengembangan model dalam radiomik kanker paru-paru (Meja 2), beberapa untuk pengurangan dimensi lebih lanjut dan lainnya dikombinasikan dengan konstruksi model dalam kerangka tertanam.

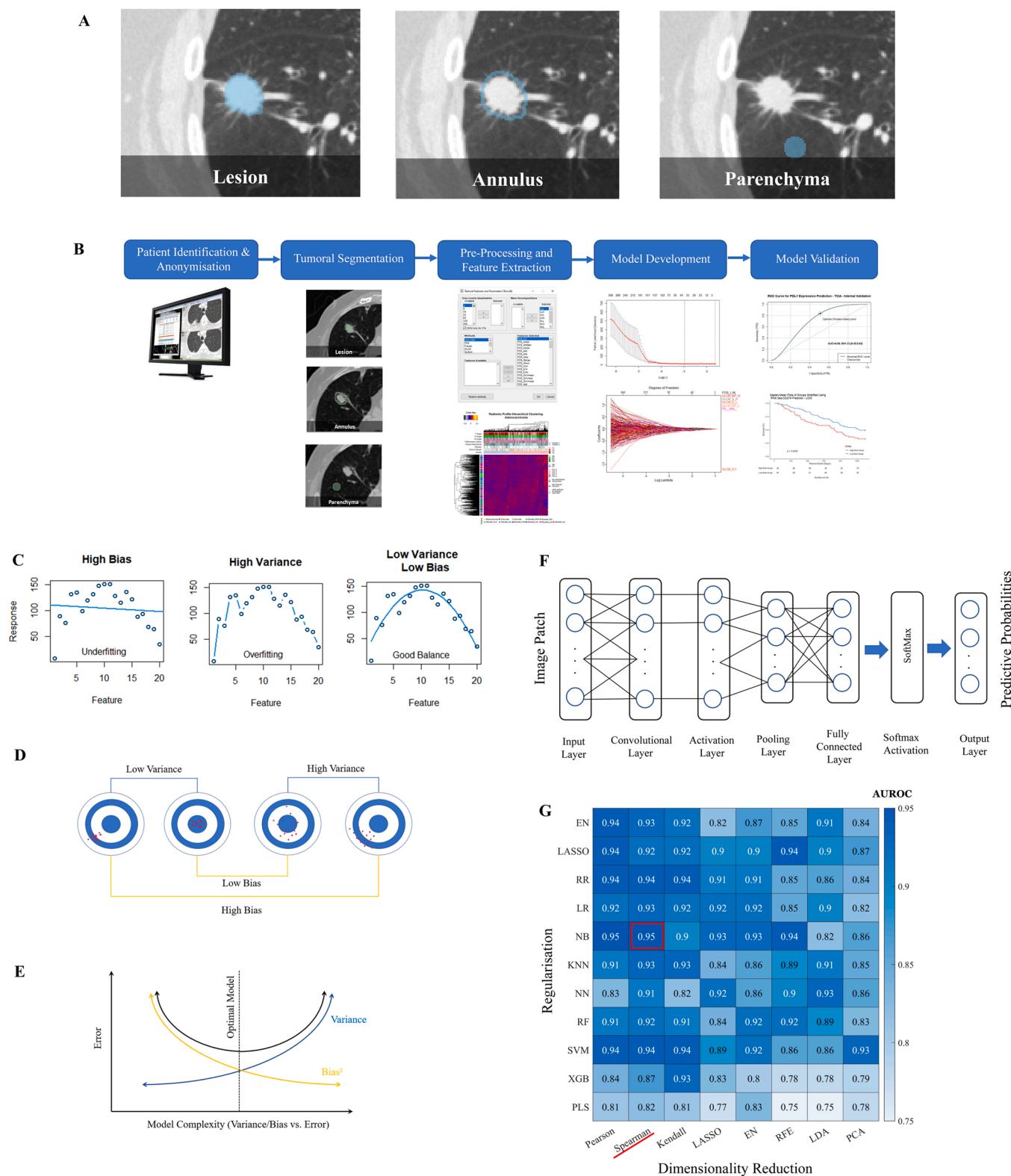
Dalam pemodelan parametrik, bentuk fungsional diasumsikan. Untuk regresi linier, hal berikut akan terjadi Persamaan. (3).

$$R_{PV} = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_N X_N \quad (3)$$

di mana vektor prediksi radiomik (R_{PV}) adalah jumlah fitur $X_1 \dots X_N$ dengan beban $\beta_1 \dots \beta_N$. Untuk prediksi hasil biner atau kelangsungan hidup, masing-masing digunakan model regresi logistik atau Cox. Naïve Bayes (NB) adalah pengklasifikasi parametrik yang menghitung prior probabilistik dan menggunakan statistik Bayesian untuk memprediksi hasilnya. Keuntungannya adalah memerlukan sampel pelatihan yang lebih kecil untuk mencapai kinerja yang baik tetapi dibatasi oleh asumsi independensi fitur[51].

Untuk pendekatan yang lebih umum tanpa asumsi bentuk fungsional, penelitian telah menyelidiki penggunaan berbagai metode non-parametrik [52,53]. K-nearest neighbour (KNN) bekerja dengan meminimalkan jarak spasial dari bidang pemisah ke titik data terdekat. Ini bebas dari asumsi independensi fitur NB, namun rentan terhadap overfitting, yang khususnya menjadi masalah dalam ruang fitur besar seperti radiomik.[54] Hutan acak (RF) didasarkan pada kumpulan pohon keputusan terlatih, yang dicapai melalui agregasi bootstrap. Seperti KNN, RF juga rentan terhadap overfitting [55]. Mesin vektor pendukung (SVM) menghitung hyperplane yang memisahkan titik data, dibantu oleh transformasi trik kernel ketika titik data tidak dapat dipisahkan secara langsung[56]. Dibandingkan dengan model parametriknya, model non-parametrik umumnya memiliki kemampuan interpretasi dan cakupan inferensi yang terbatas serta rentan terhadap penurunan kinerja dalam ruang berdimensi tinggi (yang disebut "kutukan dimensi") [57]. Sebuah studi pembandingan pengklasifikasi menunjukkan kinerja NB yang unggul terhadap RF dan KNN ketika diterapkan pada kumpulan data yang sama untuk memprediksi histologi kanker paru-paru, sebuah temuan yang dikaitkan dengan sensitivitas dua kumpulan data terakhir terhadap kebisingan.[58]. Dalam studi pembandingan terpisah untuk prognosis pasien menggunakan radiomik PET-CT, RF menunjukkan kinerja prediktif yang sedikit lebih baik dibandingkan SVM, regresi logistik, dan penentuan stadium tumor, meskipun tidak ada perbandingan dengan metode parametrik lainnya yang dibuat.[59].

Metode di atas mencapai pemilihan fitur berdasarkan pelatihan



Gambar 3. Alur kerja radiomik. A. Metodologi segmentasi dalam radiomik multi-regional. B. Alur kerja ekstraksi radiomik standar dan pengembangan model. C. Pengaruh bias dan varians pada pemasangan model. D. Ilustrasi bias dan varians sebaran data (titik merah) dan model yang disesuaikan. E. Plot kesalahan terhadap kompleksitas model untuk bias dan varians untuk menggambarkan pentingnya menyeimbangkan karakteristik ini ketika mengembangkan model dengan kompleksitas optimal. F. Arsitektur model berbasis pembelajaran mendalam. G. Peta panas menunjukkan pengembangan model berbasis pembelajaran statistik. Kombinasi metode reduksi dimensi dan regularisasi yang memberikan AUROC tertinggi diuraikan dengan warna merah. EN: Elastic Net, RR: Ridge Regression, LR: Logistic Regression, NB: Naïve Bayes, KNN:K-Nearest Neighbours, NN: Neural Net, RF: Random Forest, SVM: Support Vector Machine, XGB: xTreme Gradient Boost, PLS : Kuadrat Terkecil Parsial; RFE: Penghapusan Fitur Rekursif, LDA: Analisis Diskriminan Linier, PCA: Analisis Komponen Utama.

Meja 2

Metode pembelajaran mesin yang umum digunakan dalam pengembangan model radiomik.

metode	Sorotan Model/Algoritma	Keterangan
Regresi linier	$kamu = \beta_0 + \sum_{Sayap=1}^P \beta_{Sayap} X_{Sayap}$	Generik/numerik pemodelan hasil
Regresi logistik	$kamu = \frac{1}{1 + pengalaman(-\frac{\beta_0 + \beta_1 X_1}{\beta_{Sayap} X_{Sayap}})}$	Hasil biner pemodelan
Regresi Cox	$kamu(t) = kamu_0(pengalaman) - \sum_{Sayap=1}^P \beta_{Sayap} X_{Sayap}$	Hasil kelangsungan hidup pemodelan
Paling Tidak Absolut Penyusutan dan Pilihan Operasi (LASO)	$\beta = argumen(\ kamu - X\beta\ ^2 + \lambda \ \beta\ _1)$	Termasuk regularisasi yang memperkenalkan beberapa bias model untuk mengurangi varians
Regresi Punggung Bukit	$\beta = argumen(\ kamu - X\beta\ ^2 + \lambda \ \beta\ ^2)$	Mirip dengan LASSO, dengan penyusutan lebih baik tetapi model yang lebih kompleks
Jaring elastis Regresi	$\beta = argumen(\ kamu - X\beta\ ^2 + \lambda_1 \ \beta\ _1 + \lambda_2 \ \beta\ _2)$	Menggabungkan penalti istilah LASSO dan regresi ridge untuk kinerja yang seimbang
Fitur Rekursif Eliminasi (RFE)	untuk Sayap [1 : P] { pelatihan model dengan kumpulan fitur $X_{Sayap} X_{Sayap+1} = X_{Sayap}$ - peringkat terakhir fitur X_{Sayap} } $\prod_{Sayap=1}^P N_{Sayap} = argumen(kamu)$	Penghapusan fitur berulang dan pelatihan model
Naive Bayes (NB)	$\prod_{kamu=1}^C \left(\frac{kamu}{kamu_1 F_{Sayap}} \right)^{F_{Sayap}}$	Probabilistik Bayesian perkiraan
Hutan Acak (RF)		Ansambel pohon keputusan dengan bootstrap pengumpulan
Vektor Dukungan Mesin (SVM)	$kamu_{SVM}(wX_{Sayap} + b) = 1 \geq 0$ untuk $kamu_{SVM} < 1 - 1$	Pemisahan hyperplane dengan trik kernel transformasi
K-Terdekat Tetangga (KNN)	$P(kamu=j X=X) = \frac{1}{K} \sum_{Sayap=1}^K \delta_{kamu(Sayap)=j}$	Meminimalkan spasial jarak ke titik data
Komponen Utama Analisis (PCA)	$T_L = XW_L$	Dekomposisi eigen dari ruang fitur T_L menjadi vektor eigen, atau komponen, W_L
Pengelompokan K-Means	$argumen_{Sayap} dist(C_{Sayap}, X_{Sayap})$	Menetapkan titik data X_{Sayap} ke cluster berdasarkan jarak geometrisnya $dist(C_{Sayap}, X_{Sayap})$ ke pusat massanya C_{Sayap}
Konvolusional Jaringan syaraf (CNN)	$CLM[M] = (P^* H)[M] = \sum_{jk} H[j, k] f[M-j, n-k]$	Berlapis-lapis dalam jaringan pembelajaran

kumpulan data dengan hasil respons yang diketahui ("data berlabel") dan merupakan contoh pembelajaran yang diawasi. Analisis komponen utama (PCA) menawarkan kerangka kerja tanpa pengawasan di mana fitur-fitur penting ditentukan berdasarkan dekomposisi eigen dari ruang fitur [60]. Model ini ternyata kurang rentan terhadap overfitting dibandingkan model yang diawasi, karena penyertaan efek interaksi fitur yang tidak ada di banyak metode yang diawasi [61]. Pengelompokan K-means adalah metode tanpa pengawasan lainnya, yang melakukan pemisahan data berdasarkan jarak geometrisnya ke pusat-pusat cluster [62].

Terkadang, kerangka kerja wrapper dapat digunakan, seperti penghapusan fitur rekursif (RFE) yang dikombinasikan dengan SVM, di mana sekelompok fitur dinamis diuji dengan fitur paling tidak signifikan dikecualikan setelah setiap iterasi, untuk meningkatkan akurasi pemilihan fitur [63].

Istilah kesalahan estimasi model $E[X]$ untuk nilai sebenarnya $F(X)$ dapat dituliskan sebagai Persamaan. (4):

$$\begin{aligned} Berbantuan(X) &= E[(F(X) - F(X))^2] = (E[F(X)] - E[F(X)])^2 + \sigma^2 \\ &= Bias^2 + Perbedaan^2 \text{ Tidak dapat direduksi} \quad \text{Kesalahan} \end{aligned} \quad (4)$$

Di mana $E[F(X)]$ adalah harapan sebenarnya $F(X)$ Dan σ^2 kesalahan yang tidak dapat direduksi, yang diplot terhadap kesalahan dan kompleksitas model Gambar 3CE. Model yang optimal adalah model yang menyeimbangkan bias dan varians. Metode konvensional seperti regresi linier yang didorong oleh kuadrat terkecil biasa

menderita underfitting karena biasnya yang tinggi. Sebaliknya, metode non-parametrik seperti RF dan KNN lebih rentan terhadap overfitting. Ridge, operasi penyusutan dan seleksi absolut terkecil (LASSO), dan regresi jaring elastis adalah sekelompok metode yang diawasi yang mencakup ketentuan penalti regularisasi untuk mengurangi kompleksitas model, dan dengan demikian mencapai trade-off yang diinginkan antara bias dan varians model [64]. Dalam regresi ridge, fungsi kerugian menjadi Persamaan. (5):

$$\sum_{Sayap=1}^N \left(\sum_{kamu=1}^P X_{kamu/Sayap} \beta_j \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^P \beta_j^2 \quad (5)$$

Di mana $\lambda \sum_{j=1}^P \beta_j^2$ adalah norma L_2 penalti yang mengecilkan regresi koefisien dengan kontribusi kecil terhadap hasil. Di LASSO, sebuah L_1 norma ketentuan, $\lambda \sum_{j=1}^P |\beta_j|$, digunakan sebagai gantinya, yang menghilangkan hal yang kurang penting koefisien, bukan hanya mengecilkannya. Keuntungannya adalah membuat model yang tidak terlalu rumit ketika hasilnya sangat dipengaruhi oleh beberapa fitur dalam ruang fitur yang besar. Dengan menggabungkan kekuatan kedua metode, regresi jaring elastis mencakup kedua istilah penalti dengan bobot yang dapat disesuaikan. Untuk kelebihan ini, LASSO dan regresi jaring elastis biasanya digunakan dalam model radiomik kanker paru-paru terbaru [65–67].

Metode pembelajaran mendalam berdasarkan jaringan saraf konvolusional (CNN) (Gambar 3F) sedang dieksplorasi sebagai alternatif radiomik buatan tangan [53, 68–72]. Dalam kerangka ini, fitur-fitur tidak ditentukan sebelumnya, dan segmentasi tumor yang akurat tidak lagi penting, yang memberikan keuntungan penting karena segmentasi tumor merupakan sumber utama ketidakakuratan dan variabilitas fitur dalam radiomik konvensional [69]. Patch/volume gambar yang dipotong dengan ukuran tetap yang berisi tumor dimasukkan ke dalam jaringan multi-lapis, yang dibangun berdasarkan jutaan parameter yang diperkirakan melalui pelatihan dan penyetelan parameter. Melalui konvolusi dan pengumpulan data, gambar masukan dikodekan menjadi representasi data, yang kemudian diextraksi fitur pembelajaran mendalam. Ini diubah menjadi array unidimensi, yang pada akhirnya diteruskan ke lapisan yang terhubung sepenuhnya untuk memberikan probabilitas prediksi akhir untuk setiap label hasil. Jaringan dapat dibangun *de novo* atau berdasarkan pelatihan yang sudah ada sebelumnya tentang gambar alami dengan parameter yang diperbarui melalui pembelajaran transfer; yang terakhir ini lebih banyak diadopsi dalam literatur saat ini karena ukuran sampel pelatihan. Kinerja yang sebanding dengan radiomik buatan tangan telah ditunjukkan dalam sebuah penelitian kecil tanpa validasi eksternal untuk prediksi hasil waktu-ke-peristiwa pada kanker paru-paru [69]. Terlepas dari kelebihannya, pengembangan model berbasis pembelajaran mendalam dapat terhambat oleh ukuran sampel pelatihan yang kecil, dan kegunaan model yang dipengaruhi oleh kemampuan interpretasi yang buruk. Salah satu solusi untuk masalah yang terakhir adalah pemetaan aktivasi, di mana lapisan konvolusional akhir digunakan untuk menghasilkan peta panas guna menyorot wilayah yang memiliki pengaruh paling besar terhadap prediksi model, yang kemudian diinterpretasikan secara radiologis untuk mendapatkan maknanya [72].

Strategi pelatihan model tetap menjadi area penelitian aktif. Pembandingan algoritma, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3G untuk fitur buatan tangan, dapat dilakukan, terutama ketika berhadapan dengan hasil klinis atau histopatologis baru untuk prediksi, dimana pengetahuan sebelumnya kurang.

2.6. Validasi model

Bisa dibilang, bagian paling penting dari jalur radioimik adalah menguji model yang dikembangkan dengan data independen eksternal. Alasannya adalah untuk mengontrol overfitting model; dan memastikan ketahanan atau generalisasi model ketika diterapkan pada data selain data kelompok penemuan. Seperti yang telah dibahas sebelumnya dan diilustrasikan dalam Gambar 3CE, model yang ideal adalah model dengan trade-off optimal antara bias dan varians, yang tidak hanya menangkap pola dalam data pelatihannya tetapi juga menggeneralisasi data pengujian dengan baik.

Data eksternal diperoleh di institusi yang berbeda, dan sebaiknya pada pemindai yang bervariasi dan pengaturan parameter akuisisi. Data domain publik yang sering digunakan, seperti NSCLC Radiogenomics, Clinical Proteomic

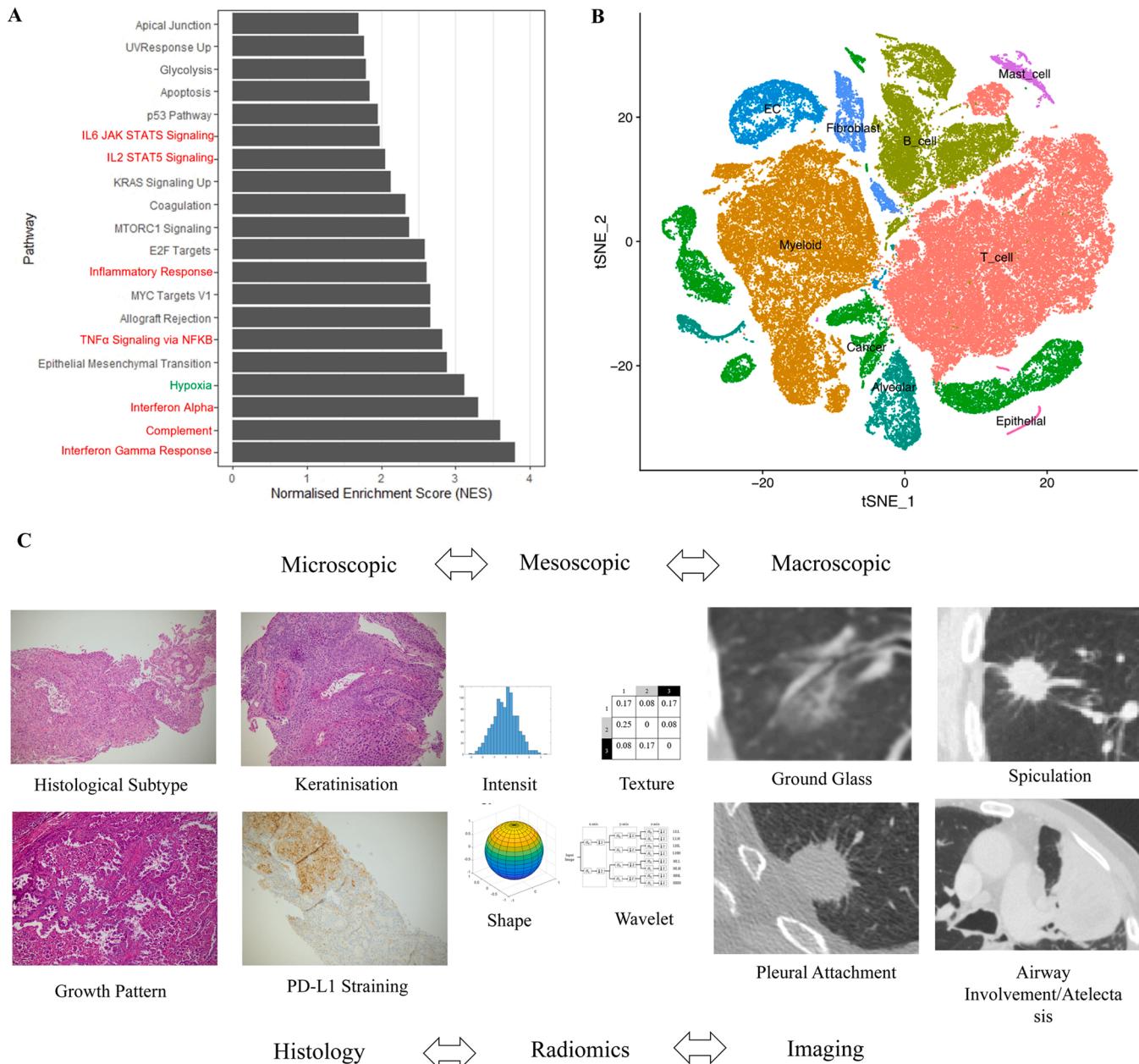
Analisis Tumor Konsorsium karsinoma sel skuamosa (CPTAC-LSCC), adenokarsinoma (CPTAC-LUAD), dan kumpulan data karsinoma sel skuamosa Program Atlas Genom Kanker (TCGA-LUSC), dan adenokarsinoma (TCGA-LUAD), untuk NSCLC[73-75]. Sebaiknya melibatkan lebih dari satu kumpulan data pengujian eksternal, meskipun hal ini mungkin tidak selalu dapat dilakukan.

Untuk hasil biner atau kategorikal seperti respons pengobatan, kinerja prediktif model dapat diukur sebagai area di bawah kurva operasi penerimaan (AUROC) atau skor F1. Untuk prognosis, rasio bahaya proporsional Cox dan nilai p uji log-rank biasanya digunakan. Kinerja model yang dilaporkan harus dinilai secara klinis

dan konteks praktis. Misalnya, untuk prognosis pasien, performa model dapat dibandingkan dengan menggunakan volume tumor, status performa, dan/atau penentuan stadium tumor; dan untuk prediksi respons imunoterapi penghambat PD-L1, dibandingkan dengan prediksi menggunakan ekspresi PD-L1 pada IHC, dalam kedua kasus tersebut mencerminkan praktik klinis saat ini.

2.7. Analisis multi-omics

Gambaran klinis seperti usia, jenis kelamin, status kinerja, pengobatan kanker sebelumnya, keluarga, riwayat merokok dan alkohol telah digunakan



Gambar 4.Korelasi genomik dan transkriptomik fitur radiomiak dalam model prediktif. A. Analisis pengayaan kumpulan gen dari model prediktif untuk CD274 (gen penyandi protein untuk PD-L1). Ditunjukkan pada gambar sepuluh jalur dengan korelasi tertinggi. Perhatikan bahwa sebagian besar jalur berhubungan dengan peradangan (merah) atau hipoksia (hijau), yang konsisten dengan pemahaman imunobiologis bahwa tumor yang merespons cenderung menunjukkan respons imun yang berkelanjutan melalui peningkatan regulasi peradangan. B. Analisis sekuening RNA sel tunggal plot t-distributed stochastic neighbouring (t-SNE) yang menunjukkan bahwa populasi sel T dan sel myeloid paling banyak diekspresikan pada gen yang paling berkorelasi. C. Skema yang menunjukkan radiomiak sebagai fitur mesoskopik yang menjembatani ruang fitur pencitraan dan histologis. Slide histologis di sebelah kiri menunjukkan (dalam urutan searah jarum jam dari kiri atas): AdC dengan subtipe histologis yang berbeda, SCC dengan bukti keratinisasi, variasi pewarnaan PD-L1 intratumoral, dan tampilan pembesaran tinggi dari pola pertumbuhan lepidic dan papiler di AdC. Gambar CT di sebelah kanan menunjukkan (dalam urutan searah jarum jam dari kiri atas): AdC kaca tanah murni, spikulasi tepi, keterlibatan saluran napas yang ditandai dengan kolaps paru distal, dan perlakatan pleura.

untuk mengembangkan model prognostik pada kanker paru-paru [76]. Dalam karya radiomik, mereka telah digunakan untuk membangun model perbandingan untuk mengukur kinerja model berbasis radiomik, atau dikombinasikan dengan fitur radiomik menggunakan regresi multivariabel, atau nomogram, untuk meningkatkan kinerja model [77,78].

Kemajuan dalam teknologi pengurutan genom, seperti microarray RNA dan reaksi berantai reverse transkriptase polimerase kuantitatif (qRT-PCR), telah membuka jalan bagi pengembangan model berbasis genom untuk prognosis pasien dan prediksi respons pengobatan pada kanker paru-paru. [79]. Beberapa penelitian telah menyajikan model berbasis genom untuk NSCLC tahap awal, dengan stratifikasi prognostik pasien yang efektif ke dalam kelompok risiko tinggi dan rendah, lebih unggul dibandingkan kinerja penentuan stadium TNM. [79–81]. Keterbatasan utama metode berbasis genomik adalah ketergantungannya pada pengambilan sampel jaringan, yang bersifat invasif dan rentan terhadap masalah yang timbul dari heterogenitas tumor dan mutasi yang berkembang. Dengan munculnya terapi penargetan mutasi driver, pengurutan generasi berikutnya kini telah menjadi standar perawatan pada kelompok pasien tertentu. Seperti fitur klinis, jika tersedia, genomik dapat diintegrasikan dengan radiomik dalam kerangka multivariabel untuk meningkatkan kinerja.

Radiogenomics menggabungkan radiomik dengan fenotipe genom untuk

mengembangkan model yang memprediksi hasil pasien [82]. Bidang ini telah menarik banyak minat dalam beberapa tahun terakhir karena perannya dalam memandu perawatan yang dipersonalisasi [83,84]. Dalam penelitian ini, fitur radiomik telah dikembangkan untuk memprediksi mutasi penggerak target, seperti mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) dan limfoma kinase anaplastik (ALK).

Model yang bertujuan untuk memandu imunoterapi PD-1/PD-L1 dapat dikembangkan untuk memprediksi CD8 [85,86] atau CD274 ekspresi gen, yang terakhir adalah gen penyandi protein untuk PD-L1 [66]. Model ini mungkin lebih unggul daripada model yang dikembangkan secara langsung untuk ekspresi PD-L1, karena model ini rentan terhadap variabilitas yang berkaitan dengan teknik pewarnaan [87] atau pengambilan sampel parsial dari tumor yang secara histologis heterogen [88,89].

Untuk meningkatkan pemahaman tentang proses dan pengobatan penyakit, model radiomik dapat dianalisis lebih lanjut untuk mengetahui korelasi biologisnya menggunakan metode genomik dan transkriptomik. Dengan mengintegrasikan radiomik dengan transkriptomik menggunakan analisis pengayaan set gen (GSEA), jalur seluler yang berkorelasi paling signifikan dengan fitur komponen model dapat ditetapkan (Gambar 4A). Integrasi lebih lanjut dari jalur seluler yang berkorelasi dengan data pengurutan RNA sel tunggal (scRNAseq) dapat memungkinkan populasi sel mengekspresikan populasi sel yang paling berkorelasi.

Tabel 3

Ringkasan tinjauan literatur tentang biopsi virtual kanker paru-paru berbasis radiomik.

Referensi	Target Prediksi	Fitur Modela	Kelompok Pelatihan	Mode dari Validasi	Validasi Kelompok	Performa terbaikc
Wu dkk. [58] Ferreira Muda dkk. [77] Qi dkk. [90]	Subtipe histologi Subtipe histologi Keterlibatan simpul Metastasis jauh Subtipe histologis	Fitur Radiomik Klinis dan fitur radiomik radiomik CT	N = 198 tidak = 52 tidak = 321	Luar Intern Intern	n = 152 tidak = 16 tidak = 96	0,72 0,81 (Subtipe) 0,75 (Keterlibatan kelenjar getah bening) 0,71 (Metastasis jauh) 0,87 (SCLC) 0,84 (AdC) 0,76 (SCC)
Chen dkk. [91] Perez-Johnston dkk. [92] Chen dkk. [93] Xu dkk. [94]	Pola pertumbuhan mikropapiler atau padat Untuk pola pertumbuhan, invasi limfovaskular, pertumbuhan bronkogenik; berbagai mutasi pengemudi; Risiko kekambuhan Metastasis tulang Metastasis otak pasca perawatan	Radiomik CT dan fitur semantik radiomik CT radiomik CT	tidak = 103 tidak = 219 tidak = 137	Intern T/Ad Intern	tidak = 55 T/A tidak = 58	0,86 (pola pertumbuhan mikropapiler atau padat) Cluster dengan pengayaan gambaran klinis dan histologis yang dipelajari. 0,73
Cheng dkk. [100] Li dkk. [96]	Mutasi EGFR EGFR 19Del dan L858R	radiomik CT	tidak = 106 AdC positif ALK	Intern	tidak = 26	0,682
Yang dkk. [102] Hao dkk. [78]	mutasi T790M Penataan ulang ALK	radiomik CT	tidak = 464 tidak = 236	Luar Intern	tidak = 72 tidak = 76	0,803
Chang dkk. [103] Tian dkk. [104] Wang dkk. [107]	Penataan ulang ALK Positifitas PD-L1 ($\geq 50\%$) Ekspresi PD-L1	Radiomik PET-CT fitur radiomik CT	tidak = 367 N = 750 N = 908	Intern Luar Intern	tidak = 159 tidak = 96 tidak = 227	0,88 0,76 0,950 (<1%) 0,934 (1–49%) 0,946 ($\geq 50\%$)
Matahari dkk. [86]	ekspresso gen CD8 Fenotip imun tumor	radiomik CT	N = 135 Beberapa tumor jenis, dimana 30 di antaranya berasal dari paru-paru	Luar	N = 119 (CD8 ekspresso gen) N = 100 (tumor imun fenotipe)	0,67 (ekspresso gen CD8) 0,76 (kekebalan tumor fenotipe)
Shao dkk. [109]	Prediksi 10 panel (berbagai mutasi pengemudi & kepositifan PD-L1 $\geq 50\%$)	radiomik CT	tidak = 876	Intern	tidak = 110	0,796 (EGFR) 0,867 (ALK) 0,680 (BRAF) 0,816 (KRAS) 0,912 (PD-L1 positif)

aModel dengan kinerja terbaik

bValidasi eksternal jika tersedia, sebaliknya internal.

cAUROC terbaik dari validasi eksternal jika memungkinkan, jika tidak internal. Temuan non-AUROC adalah seperti yang dinyatakan.

dAnalisis klaster saja. Tidak ada AUROC yang dinilai.

gen yang akan diidentifikasi (Gambar 4B). Pengetahuan ini dapat membantu mengkonfirmasi atau menyangkal hipotesis konseptual tentang peran populasi sel atau jalur tertentu dalam pengobatan yang efektif.

3. Obat kanker paru yang presisi

3.1. Ringkasan

Aplikasi utama radiomik untuk pengobatan kanker paru-paru adalah biopsi virtual dan prediksi hasil klinis. Biopsi virtual mengatasi masalah heterogenitas intra-tumoral, mutasi yang berkembang, dan pengambilan sampel yang tidak memadai, dengan memprediksi histologi tumor dan mutasi pemicu secara non-invasif untuk membantu perencanaan terapi. Dalam prediksi hasil klinis, prognosis pasien, respons pengobatan, kekambuhan atau perkembangan penyakit, dan efek samping pengobatan diprediksi, untuk pasien yang menjalani pilihan pengobatan termasuk SABR, radioterapi radikal, kemoterapi, terapi bertarget, dan imunoterapi. Yang diulas

literatur di bagian ini dirangkum dalam [Tabel 3](#) dan [4](#).

3.2. Biopsi virtual

3.2.1. Histologi tumor

Model berdasarkan fitur radiomik buatan tangan (statistik orde pertama dan fitur dekomposisi wavelet orde tinggi) telah terbukti dapat memprediksi subtipe histologis tumor (SCC atau AdC) di NSCLC, mencapai AUROC sebesar 0,72 [58], dan 0,81, masing-masing [77]. Integrasi data klinis tidak meningkatkan kinerja model dalam penelitian terakhir [77]. Model pembelajaran mendalam telah mencapai pengklasifikasi histologis terpadu untuk kanker paru-paru, di mana NSCLC, serta histologi SCLC diprediksi, dengan akurasi AUROC = 0,87 (SCLC), 0,84 (AdC), dan 0,76 (SCC) [90].

Pada AdC, pola pertumbuhan mikropapiler dan padat merupakan gambaran histologis tingkat tinggi yang dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dan sering kali memerlukan reseksi bedah yang lebih radikal dan kemoterapi tambahan. Radiomik

Tabel 4

Ringkasan literatur yang ditinjau tentang radiomik atau prediksi hasil klinis berbasis fitur pembelajaran mendalam untuk kanker paru-paru.

Referensi	Target Prediksi	Fitur Model ^a	Kelompok Pelatihan	Mode dari Validasi	Validasi Kelompok ^b	Performa terbaik ^c
Sepehri dkk. [59]	kelangsungan hidup keseluruhan 3 tahun	Radiomik PET-CT	tidak = 87	Intern	tidak = 51	0,78
Chen dkk. [110]	kelangsungan hidup keseluruhan 3 tahun	radiomik CT	tidak = 145	Luar	tidak = 65	0,67
Arshad dkk. [50]	kelangsungan hidup keseluruhan 14 bulan	Radiomik PET-CT	tidak = 133	Luar	tidak = 21	Stratifikasi risiko tercapai (logrank hal <0,05)
Afshar dkk. [69]	Waktunya ke acara	Pembelajaran mendalam PET-CT fitur	tidak = 106	Intern	tidak = 26	Stratifikasi risiko tercapai (hal <0,05)
Kim dkk. [116]	kelangsungan hidup bebas penyakit selama 5 tahun	radiomik CT, genomik dan klinis fitur	tidak = 124	Intern	Tidak dikenal	0,79 (hanya klinis) 0,84 (klinis & genomik) 0,86 (klinis & radiomik) 0,87 (ketiganya)
Hosny dkk. [72]	Kelangsungan hidup keseluruhan 2 tahun pasca radioterapi dan pasca operasi	Pembelajaran mendalam CT fitur	tidak = 293 (radioterapi) N = 183 (operasi)	Luar	N = 211 (radioterapi) tidak = 97 (operasi)	0,70 (radioterapi) 0,71 (operasi)
Lafata dkk. [117]	Kekambuhan tumor setelah SBRT	radiomik CT	tidak = 56	Intern	tidak = 14	Dua fitur diidentifikasi terkait dengan kekambuhan pasca perawatan
Tolak dkk. ^d [118]	Kekambuhan penyakit setelah SBRT	Radiomik PET-CT	tidak = 64	Luar	tidak = 23	0,91
Hindocha dkk. ^d [112]	Kekambuhan penyakit setelah radioterapi radikal; RFS 2 tahun	Radiomik CT dan gambaran klinis	N = 302	Luar	N = 132	0,738 (berulang) 0,755 (RFS)
Lou dkk. ^d [71]	Kegagalan pengobatan pasca SBRT	Pembelajaran mendalam CT fitur	tidak = 849	Selang	N = 95	Stratifikasi risiko tercapai (hal <0,05) 0,85
Chang dkk. [119]	Respon kemoterapi	radiomik CT	tidak = 272	Luar	tidak = 43	
Wei dkk. [120]	Respon kemoterapi pada SCLC	radiomik CT	N = 92 ^e	Intern	Tidak diberikan	0,797
Yang dkk. [121]	Respon terhadap EGFR-TKI	radiomik CT	tidak = 253	Intern	Tidak dikenal ^f	0,90
Trebeschi dkk. ^d [122]	Respon atau stabilitas setelah imunoterapi penghambatan PD-1	radiomik CT	tidak = 123	Luar	tidak = 262	0,79
Moran dkk. [123]	Perubahan cedera paru dini	Radiomik CT (GLCM fitur)	tidak = 14 (48 garis dasar dan pemindai lanjutan)	Intern	T/A	0,75
Huang dkk. [124]	Pneumonitis radiasi pasca SBRT	Fitur dosimetri dan pembelajaran mendalam fitur	tidak = 112	Intern	tidak = 28	0,90
Mattonen dkk. ^d [125]	Perbedaan kekambuhan penyakit dari perubahan jinak pasca radiasi	radiomik CT	tidak = 45 (182 garis dasar dan pemindai lanjutan)	Intern	T/A ^f	0,85
Chen dkk. [66]	Respon terhadap kejadian Pneumonitis PD-1/PD-L1 CBI	radiomik CT	tidak = 85	Luar	tidak = 109	0,68 (respon pengobatan) 0,66 (kejadian pneumonitis)

^aModel dengan kinerja terbaik

^bValidasi eksternal jika tersedia, jika tidak internal.

^cAUROC terbaik dari validasi eksternal jika memungkinkan, jika tidak internal. Temuan non-AUROC adalah seperti yang dinyatakan.

^dTotal ukuran studi: 92.

^eTotal ukuran kelompok studi: 253. Tidak ada informasi tersedia mengenai ukuran kelompok validasi internal.

^fDibanding dengan pengamat manusia

telah terbukti dapat memprediksi pola seperti itu pada AdC tahap awal di kedua vektor komposit (*Varian tekstur GLCM Dan intensitas persentil ke-75 fitur, AUROC 0,86*)^[91] dan paradigma pengelompokan tanpa pengawasan [92].

3.2.2. Stadium tumor

Radiomik juga menunjukkan peran potensial dalam menentukan stadium tumor, dengan memprediksi keterlibatan kelenjar getah bening dan metastasis jauh. AUROC sebesar 0,84 telah dicapai dalam satu penelitian untuk prediksi keterlibatan nodal, hanya menggunakan fitur radiomik^[77]. Nilai ini meningkat menjadi AUROC sebesar 0,87, ketika gambaran klinis (usia, jenis kelamin, status merokok, tumor lain yang diketahui) dan radiologis (lokasi lobar dan diameter tumor) dimasukkan. Di pekerjaan lain^[93], metastasis tulang dari NSCLC ditemukan berhubungan secara signifikan dengan fitur *tekstur glszm_Penekanan Tingkat Abu-abu Tinggi Area Kecil* (ATAU = 0,016, CI 95%: 0,001–0,286, P=0,005), yang memiliki rasio odds paling signifikan dalam model komposit multivariabel yang juga mencakup jenis kelamin pasien, Cyfra-21, kadar zat besi serum, dan homogenitas lesi serta tanda lekukan pleura pada CT. Metastasis otak, dalam penelitian terpisah, ditemukan berhubungan dengan fitur *tekstur wavelet W_GLCM_LH_korelaasi*^[94].

3.2.3. Genotipe tumor

Di NSCLC, mutasi pendorong yang umum termasuk EGFR (10–30%), reseptor faktor pertumbuhan fibroblast 1 (FGFR1; 20%), onkogen virus sarkoma tikus Kirsten (KRAS; 15–30%), fosfatidylinositol-4,5-bifosfat 3-kinase, catalytic subunit alpha (PIK3CA; 2–5%), reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2, 2–5%), v-RAF murine sarcoma viral homolog B1 (BRAF), dan ALK (3%), dengan angka dalam tanda kurung menunjukkan prevalensinya masing-masing^[95].

Dari jumlah tersebut, EGFR adalah mutasi yang paling sering menjadi sasaran^[96–99]. Model terbaru berbasis radiomik CT untuk prediksi mutasi EGFR telah mencapai AUROC 0,80 dalam validasi eksternal^[100]. Mengingat perbedaan kelangsungan hidup dan strategi pengobatan pada pasien dengan dua subtipe utama mutasi EGFR^[62], yaitu 19Del (exon 19) dan L858R (exon 21), radiomik telah mampu memprediksi subtipe ini dengan jelas, hingga tingkat keberhasilan yang wajar (AUROC 0,79 dan 0,78, masing-masing untuk 19Del dan L858R)^[96,101]. Mutasi T790M (exon 20) adalah mutasi didapat yang dapat berkembang pada pasien yang menerima inhibitor tirosin kinase (TKI) EGFR generasi pertama atau kedua setelah 9–12 bulan pengobatan, yang diyakini terkait dengan resistensi obat pada pasien ini^[102]. Prediktor untuk T790M telah dikembangkan berdasarkan radiomik yang diturunkan dari CT, mencapai AUROC sebesar 0,76^[102].

Mutasi penataan ulang ALK adalah target pengobatan lainnya. Prediksi dapat dilakukan dengan menggunakan radiomik CT, mencapai AUROC sebesar 0,914 bila dikombinasikan dengan fitur klinis dan semantik CT^[78]. Kinerja ini lebih baik dibandingkan berdasarkan gambaran klinis (0,735) atau radiomik saja (0,890)^[78]. Model radiomik PET-CT menunjukkan kinerja AUROC 0,88, yang tidak ditingkatkan dengan penggabungan fitur klinis^[103]. Tidak ada karya yang divalidasi secara eksternal.

Prediksi positif PD-L1 berbasis radiomik telah mencapai AUROC 0,76 untuk PD-L1 \geq 50%^[104]. Namun, karena kurangnya konsensus mengenai batas ekspresi PD-L1 untuk pengobatan, ambang batas yang lebih rendah biasanya digunakan dalam praktik klinis (seperti \geq 1%)^[105,106]. Dalam studi terpisah, model CT-radiomik yang memprediksi berbagai tingkat PD-L1 telah dikembangkan, mencapai AUROC sebesar 0,950, 0,934, dan 0,946 untuk PD-L1 $<$ 1%, 1–49% dan \geq 50%, masing-masing^[107].

Karena ekspresi PD-L1 adalah kuantitas yang dinamis dan variabel, mengadopsi ambang batas positif dianggap terlalu sederhana^[108]; dan rentan terhadap variabilitas data tergantung pada uji IHC yang digunakan^[108]. Oleh karena itu, terdapat peningkatan minat dalam menggunakan korelasi genom sebagai vektor respons untuk mengembangkan model imunoterapi penghambatan PD-1/PD-L1. Sebuah model yang dikembangkan berdasarkan ekspresi gen CD8 ditemukan dapat memprediksi infiltrasi CD8 (AUROC 0,67) pada kelompok pasien campuran (termasuk NSCLC) yang diobati dengan imunoterapi penghambat PD-1/PD-L1, serta respons mereka terhadap pengobatan.^[86]

Untuk mencerminkan skenario klinis yang realistik dimana terdapat panel pengemudi yang besar

mutasi dan PD-L1 akan dievaluasi dengan pengujian molekuler dan IHC, upaya telah dilakukan untuk mengembangkan model multivariat untuk secara bersamaan memprediksi berbagai mutasi driver. Salah satu model tersebut telah mencapai laporan AUROC sebesar 0,796, 0,867 dan 0,912, untuk positif EGFR, ALK dan PD-L1 (\geq 50%) masing-masing^[109].

3.3. Prediksi hasil klinis

3.3.1. Ramalan

Prognostik pasien atau prediksi kelangsungan hidup adalah salah satu aplikasi paling awal dari radiomik kanker paru-paru^[28]. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan radiomik CT, misalnya dengan mencapai AUROC 0,67 untuk kelangsungan hidup keseluruhan (OS) selama 3 tahun dalam kumpulan data validasi eksternal dari kasus NSCLC campuran^[110], atau radiomik PET-CT, di mana stratifikasi pasien yang signifikan secara statistik ke dalam kelompok kelangsungan hidup berisiko tinggi dan rendah telah dicapai dengan radiomik buatan tangan^[50], dan fitur pembelajaran mendalam

[69].

Selain itu, penggunaan radiomik untuk prognosis pasien NSCLC yang menerima pengobatan spesifik juga telah dipelajari dan dilaporkan secara ekstensif^[111–115]. Fitur pembelajaran mendalam juga menunjukkan kinerja yang wajar pada kelompok pasca-radioterapi (AUROC 0,70) dan pasca-bedah (AUROC 0,71).^[72]

Dalam studi prognostik terpisah, pengintegrasian fitur klinis dan genom ditemukan meningkatkan kinerja model dari AUROC 0,79 (fitur klinis saja) menjadi 0,86 (fitur klinis dan radiomik) dan 0,87 (fitur klinis, genom, dan radiomik)^[116].

3.3.2. Respon pengobatan dan kekambuhan penyakit

Pada NSCLC yang diobati dengan SBRT, dua fitur radiomik telah diidentifikasi terkait dengan kegagalan lokal, yaitu, *HomogenitasDanpenekanan tingkat abu-abu yang tinggi dalam jangka panjang*^[117]. Demikian pula, dua fitur radiomik PET-CT, *PET IC2Dan kerataan CT*, telah diketahui hubungannya dengan kekambuhan tumor pasca-SBRT, dan terbukti dapat memprediksi kekambuhan tumor pada validasi eksternal dengan AUROC 0,905^[118]. Fitur pembelajaran mendalam CT terbukti dapat memprediksi kegagalan pengobatan pada SBRT, dan peran yang diusulkan untuk memandu pengurangan dosis^[71].

Bagi mereka yang menerima radioterapi radikal, radiomik berbasis CT (khususnya *Persentase zona GLSZM*) dapat memprediksi kekambuhan penyakit dalam waktu 2 tahun setelah pengobatan dengan AUROC sebesar 0,673, yang selanjutnya meningkat menjadi 0,738 setelah fitur klinis seperti usia, status kinerja, indeks massa tubuh, status merokok, dan stadium tumor dimasukkan^[112].

Untuk prediksi respons kemoterapi untuk NSCLC, AUROC sebesar 0,85 dilaporkan dalam validasi eksternal model radiomik CT^[119]. Untuk prediksi respons SCLC yang diobati dengan kemoterapi, dilaporkan AUROC sebesar 0,797, lebih baik daripada menggunakan gambaran klinis yang diketahui termasuk stadium tumor (AUROC = 0,670)^[120].

Mengenai terapi yang ditargetkan, untuk NSCLC yang diobati dengan EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI), radiomik CT memperkirakan respons terhadap AUROC sebesar 0,90,^[121] sedangkan untuk NSCLC yang diobati dengan CBI PD-1/PD-L1, model CT-radiomik terbaru telah mencapai AUROC sebesar 0,79 untuk memprediksi perkembangan non-penyakit^[122]. Model lain yang dikembangkan berdasarkan jumlah CD274 melaporkan AUROC sebesar 0,68 untuk memprediksi tanggapan pengobatan pada kelompok pasien ini^[66].

3.3.3. Kejadian buruk

Perubahan cedera paru akibat radiasi pada CT setelah SBRT dapat dideteksi dengan radiomik, yang juga berkorelasi dengan dosis dan fraksinasi.^[123] Baru-baru ini, penelitian yang lebih besar (n = 140) menunjukkan kemungkinan penggunaan kombinasi fitur dosimetri CT dan pembelajaran mendalam (ResNet) untuk meningkatkan prediksi ini, hingga AUROC 0,90^[124].

Radiomik juga dapat membedakan kekambuhan pasca perawatan dari perubahan paru terkait radiasi pada CT tindak lanjut, sehingga mencapai AUROC sebesar 0,85^[125].

Kejadian pneumonitis pada pasien yang diobati dengan PD-1/PD-L1 CBI telah

diprediksi AUROC sebesar 0,66[66].

4. Pembahasan dan prospek ke depan

Selama lima dekade terakhir, bahkan dengan pengobatan dan skrining penyakit yang lebih baru, tingkat kelangsungan hidup jangka panjang penderita kanker paru-paru belum meningkat secara signifikan dibandingkan penyakit ganas lainnya.[126]. Hal ini dapat dikaitkan dengan kompleksitas penyakit: meskipun kanker paru-paru memiliki prevalensi dan tantangan kesehatan yang signifikan, pengetahuan kita tentang arsitektur geospasial dari populasi sel dan cara evolusinya masih terbatas.[27]. Heterogenitas histologis kanker paru-paru disebabkan oleh adanya beberapa subpopulasi sel, dengan berbagai kecenderungan untuk tumbuh, menyerang, atau bermetastasis.[127]. Pengurutan seluruh eksome telah mengungkapkan metastasis yang diobati mengandung mutasi penggerak baru yang tidak ditemukan pada metastasis yang tidak diobati[128]. Inide novomutasi diyakini menjadi sumber resistensi pengobatan yang didapat.

Radiomics menawarkan pendekatan throughput tinggi baru untuk menafsirkan data pencitraan. Ia memiliki kemampuan menangkap yang luar biasa *mesoskopik*/fitur tumor yang ada dalam data pencitraan tetapi tidak mudah diamati oleh mata manusia[65,129]. Hal ini menjembatani pencitraan ('makroskopik') dengan histologi ('mikroskopis') dan membuka dimensi baru untuk menilai struktur kanker. (Gambar 4C) Dalam sebuah penelitian, fitur tekstur *Perbedaan terbalik GLCM* ditemukan sebagai fitur yang paling representatif (an *fitur avatar*) dalam model yang memprediksi hasil buruk pada pasien yang diobati dengan CBI[130]. Fitur ini berkorelasi positif dengan *ekspresso CAIX*, enzim kunci yang diregulasi dalam hipoksia tumor, dan terkait dengan TME yang bersifat asam [130]. Mengingat peran hipoksia dalam perkembangan tumor, angiogenesis, dan perkembangan resistensi pengobatan[131], temuan ini akan menyarankan kerangka konseptual yang menguraikan interaksi proses biologis ini dalam TME, dan sebagai dasar untuk mendorong perkembangan tumor yang cepat dan menghambat respons pengobatan pada pasien ini.

Laporan sebelumnya mengenai pencitraan PET dan radiomic telah mengilhami pemikiran baru tentang evolusi kanker paru-paru. Pergeseran voxel aktivitas metabolisme maksimal dari pusat tumor ditemukan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada NSCLC.[132]. Distribusi aktivitas metabolismik menunjukkan bintik-bintik sel proliferasif yang semakin aktif secara metabolismik dari pusat tumor ke pinggiran, diduga menunjukkan persaingan antara subpopulasi sel tumor, dengan fenotip yang lebih agresif terletak lebih di perifer. Pada radiomic PET, *GLSM_SzVarianc_64g* dan *NGTDM_Kompleks_64g_FVX* ditemukan berhubungan dengan prognosis pasien yang lebih buruk, keduanya merupakan ukuran tidak langsung dari heterogenitas tumor dan oleh karena itu nilainya yang tinggi dapat menjadi manifestasi dari keragaman populasi sel kanker.[50].

Perawatan baru untuk kanker paru-paru mencakup terapi bertarget dan imunoterapi, yang masing-masing menargetkan mutasi penggerak dan reseptor transmembran tertentu. Oleh karena itu, kemanjurannya berkaitan erat dengan identifikasi biomarker tersebut untuk memilih kandidat pengobatan yang sesuai. Praktik konvensional mencapai hal ini dengan pengambilan sampel jaringan fokal diikuti dengan IHC atau tes molekuler, yang hanya memerlukan sebagian kecil tumor pada satu waktu; dan oleh karena itu dibatasi oleh heterogenitas intratumoral dan mutasi yang berkembang pada kanker paru-paru. Radiomic dapat mengatasi keterbatasan ini dengan menilai keseluruhan tumor, termasuk wilayah peritumoral dalam radiomic multi-wilayah, dan kapan saja ketika pencitraan yang sesuai diperoleh, selain bersifat non-invasif dan berbiaya rendah. Sifat throughput yang tinggi dari fitur radiomic memungkinkan penerapan metode pembelajaran mesin tingkat lanjut untuk mempercepat alur kerja.

Dibandingkan dengan model yang dikembangkan berdasarkan gambaran klinis, model berbasis radiomic selalu menunjukkan kinerja yang unggul pada data pengujian yang sama[78,116]. Beberapa model radiomic telah dibandingkan dengan model yang terintegrasi dengan fitur klinis, genomik, atau semantik radiologi, terkadang dengan kinerja yang lebih baik. [77,78,91, 112,116]. Penting untuk tidak mengabaikan pentingnya fitur ini untuk pengoptimalan model. Namun, penyetaraan fitur tambahan ini harus dilakukan dengan hati-hati, karena potensinya

interaksi antara fitur dari kelompok yang berbeda dan efek perancang dengan hasil klinis tertentu. Misalnya, ketika memprediksi respon pengobatan pada pasien yang diobati dengan TKI yang menargetkan EGFR, status mutasi EGFR tidak boleh dimasukkan dalam pelatihan model, karena status tersebut akan selalu positif dan mengurangi pengaruh fitur utama lainnya pada tanda tangan prediktif.

Meskipun terdapat banyak literatur tentang NSCLC, penerapan radiomic pada SCLC masih langka. Selain histologi SCLC[90] dan prediksi respons kemoterapi [120], hanya ada sedikit penelitian mengenai radiomic SCLC yang kemungkinan besar disebabkan oleh kombinasi terbatasnya pilihan pengobatan yang tersedia, dan kesulitan segmentasi, karena banyak SCLC terletak di pusat ketika didiagnosis dan cenderung memiliki massa nodal dan/atau mediastinum yang berdekatan.

4.1. Tantangan radiomic untuk pengobatan kanker paru-paru

Meskipun memiliki potensi besar untuk memajukan pengobatan kanker yang presisi, radiomic kanker paru-paru dibatasi oleh beberapa beban utama. Pertama, daya tarik penelitiannya telah menghasilkan banyak literatur dalam beberapa tahun terakhir, banyak di antaranya yang kurang memiliki metodologi dan pelaporan yang terstandarisasi. Sebuah tinjauan menilai makalah radiomic NSCLC hingga tahun 2019 dan menemukan rata-rata skor RQS yang sangat rendah, hanya 2,5 dari 36[133]. Bisa dibilang, area yang paling membutuhkan perhatian adalah validasi eksternal, bahkan model terbaru yang diterbitkan pun sering kali kurang validasi dengan rangkaian pengujian independen. Ketidakcukupan ini dapat diatasi dengan menggunakan kumpulan data pencitraan yang tersedia untuk umum yang terus bertambah seperti yang ada di Cancer Imaging Archive (TCIA), yang sering dipasangkan dengan data klinis, histologis, dan genomik/transkriptomik. Selain itu, model yang memprediksi hasil pada kelompok pasien yang lebih spesifik, seperti efek samping pada CBI, seringkali dibatasi oleh kecilnya ukuran sampel yang tersedia, baik secara lokal maupun di domain publik. Sayangnya keterbatasan ini lebih sulit untuk diatasi sehingga harus dipertimbangkan secara hati-hati ketika merancang sebuah penelitian, untuk memberikan kekuatan statistik yang cukup dan dalam memilih strategi pengembangan model terbaik.

Terakhir, konsistensi dan reproduktifitas fitur harus dipastikan dengan memaksimalkan kepatuhan terhadap IBSI, yang terus ditinjau untuk daftar fitur yang direkomendasikan.[21]. Semua penelitian harus dilaporkan sesuai dengan pedoman TRIPOD untuk menghasilkan daya banding dan replikasi terbaik[36].

Pembelajaran mendalam menawarkan alternatif terhadap radiomic konvensional yang dibuat dengan tangan. Hal ini mengurangi ketergantungan model pada segmentasi tumor dan definisi fitur yang akurat, sehingga meningkatkan konsistensi dan reproduktifitas fitur, serta mengurangi beban kerja yang diperlukan untuk kurasi data. Namun, penerapannya dalam literatur saat ini masih terbatas, hal ini mungkin disebabkan oleh kebutuhan set data pelatihan yang besar dan kemampuan interpretasi model yang kurang optimal.

4.2. Prospek masa depan

Radiomic kanker paru menawarkan banyak peluang penelitian lebih lanjut.

SBRT dikaitkan dengan efek sinergis dengan imunoterapi berikutnya, yang mungkin terkait dengan potensiasi jalur seluler inflamasi[134]. Model radiomic dikembangkan untuk *CD8ekspresi* gen untuk kelompok kanker campuran yang diobati dengan SBRT dan imunoterapi penghambatan PD-1/PD-L1 telah melaporkan AUROC sebesar 0,63 untuk prediksi respons[85]. Hal ini membuka jalan bagi model khusus untuk skenario pengobatan ini, yang berpotensi juga memberikan wawasan tentang mekanisme seluler yang mendasari sinergi tersebut, dengan mengintegrasikan data genomik dan transkriptomik menggunakan metode yang diilustrasikan dalam Gambar 4A dan B.

Meskipun banyak mutasi pengemudi yang ditemukan di NSCLC, saat ini hanya sedikit yang menjadi target pengobatan. Ketika agen penargetan mutasi yang lebih baru muncul, seperti agen yang menargetkan mutasi fusi neurotrophic tropomyosinrelated kinases (NTRK)[135], ada ruang untuk mengembangkan model prediktif berbasis radiomic. Demikian pula, di CBI, antigen limfosit T sitotoksik 4 (CTLA4) diekspresikan dalam beberapa kasus

dan dengan penggunaan rutin imunoterapi ganda CTLA4-PD-L1[136], radiomik mungkin dieksplorasi karena perannya dalam memandu pengobatan tersebut dan untuk memprediksi hasil klinis dalam situasi tersebut.

Evaluasi metastasis paru adalah topik lain yang muncul dalam bidang radiomik. Dalam penelitian sebelumnya, radiomik CT terbukti mampu membedakan metastasis paru dari tumor paru primer soliter, dengan AUROC 0,92 [137]. Dengan hasil awal yang menunjukkan kegunaan radiomik dalam memprediksi hasil klinis pada metastasis paru akibat melanoma primer yang diobati dengan CBI[86], ini adalah bidang yang menjanjikan dan memerlukan penyelidikan lebih lanjut[86].

Biopsi cair adalah metode invasif minimal yang menggunakan biomarker serum untuk memfasilitasi pengobatan yang presisi. Penelitian sebelumnya telah mengeksplorasi penggabungannya dengan radiomik untuk meningkatkan kinerjanya[95]. Dalam salah satu penelitian tersebut, DNA bebas sel turunan plasma (cfDNA) dianalisis dengan uji digital droplet polymerase chain react (ddPCR) yang diintegrasikan dengan fitur radiomik untuk prediksi mutasi EGFR.[138]. Mengingat sifat minimal invasif dari kedua metode tersebut, biopsi cair dan radiomik dapat diperoleh dan digunakan bersamaan setelah kegunaan keduanya saling melengkapi dan sinergis.

Radiomik Delta adalah konsep baru yang menargetkan variasi fitur yang dihasilkan dari perubahan penyakit atau penanganannya yang terdokumentasi, seperti dimulainya pengobatan atau konfirmasi mutasi kedua. Radiomik Delta pada pasien yang diobati dengan radioterapi ditemukan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk[139]. Saat ini terdapat publikasi terbatas dalam domain ini, dengan hasil awal menunjukkan potensi peran radiomik delta dalam prediksi mutasi EGFR, dan prognosis dalam terapi kemoradiasi dan CBI. [140].

Masalah terbatasnya ukuran sampel dan validasi eksternal dapat diatasi dengan pembelajaran gabungan, yaitu menggunakan kerangka kerja menjaga privasi data untuk memfasilitasi kolaborasi multi-pusat. Dalam pengaturan terdesentralisasi ini, pelatihan model dilakukan secara lokal, sehingga meminimalkan risiko pelanggaran privasi data. Parameter model yang dilatih kemudian dikumpulkan dengan aman ke server pusat untuk memperbarui model dasar. Untuk fitur radiomik buatan tangan, salah satu kerangka kerja tersebut telah diusulkan untuk radiomik kanker kepala dan leher[141], yang mungkin diadopsi dan diuji untuk penggunaan kanker paru-paru. Kerangka kerja yang lebih aman ditawarkan oleh pembelajaran gerombolan, di mana model digabungkan melalui jaringan aman tanpa adanya server pusat. Pengaturan tingkat lanjut ini telah digunakan oleh pilot dalam interpretasi rontgen dada tetapi belum diterapkan dalam aplikasi terkait radiomik[142].

Karena manfaatnya, pembelajaran mendalam akan terus menjadi bidang penelitian yang aktif seiring dengan berkembangnya kumpulan data yang tersedia, melalui kolaborasi multi-pusat yang dibantu oleh pembelajaran gabungan[70].

Sumber Pendanaan

Pekerjaan ini didukung dengan dana dari penghargaan Imperial College Biomedical Research Center (WSCC P87324, P62585). Selain itu, MC didukung oleh penghargaan Academy of Medical Sciences SGL026/1024, dan PV didukung oleh Imperial College Healthcare NHS Trust BRC. Penyandang dana penelitian tidak mempunyai peran dalam perancangan dan pelaksanaan tinjauan, pendapat yang dikemukakan; atau keputusan untuk mengajukan publikasi.

Pernyataan kontribusi kepenulisan CReditT

Mitchell Chen: Konseptualisasi, Metodologi, Analisis formal, Investigasi, Penulisan – draf asli, Penulisan – review & penyuntingan, Visualisasi, Administrasi proyeksi. **Susan J.Copley:** Konseptualisasi, Sumber Daya, Penulisan – review & editing, Administrasi proyeksi, Akuisisi pendanaan. **Patrizia Viola:** Sumber Daya, Visualisasi, Penulisan – review & pengeditan. **Haonan Lu:** Analisis formal, Visualisasi. **Eric O.Aboagye:** Konseptualisasi, Sumber Daya, Penulisan – review & editing, Administrasi proyeksi, Akuisisi pendanaan.

Deklarasi Kepentingan Bersaing

HL menerima biaya konsultasi dari BerGenBio, dan hibah dari Air Theranostics Ltd. Semua penulis lain menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

Ketersediaan data

Tidak ada data yang digunakan untuk penelitian yang dijelaskan dalam artikel.

Referensi

- [1] H. Sung, J. Ferlay, RL Siegel, dkk., Statistik Kanker Global 2020: GLOBOCAN memperkirakan kejadian dan kematian di seluruh dunia untuk 36 kanker di 185 negara, CA Kanker J. Clin. 71 (3) (2021) 209–249, <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [2] X. Yin, H. Liao, H. Yun, dkk., Prediksi hasil klinis berbasis kecerdasan buatan dalam imunoterapi dan terapi target kanker paru-paru, Semin Cancer Biol. 86 (2022) 146–159, <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.08.002>.
- [3] A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, dkk., Statistik kanker, 2008, CA Cancer J. Clin. 58 (2) (2008) 71–96, <https://doi.org/10.3322/ca.2007.0010>.
- [4] Cancer Research UK Jenis kanker paru-paru, 2019. Diakses pada 23 Agustus 2021. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/stages-typesgrades/types>.
- [5] WD Travis, E. Brambilla, M. Noguchi, dkk., Asosiasi internasional untuk studi kanker paru-paru/masyarakat toraks Amerika/masyarakat pernapasan Eropa klasifikasi multidisiplin internasional adenokarsinoma paru, J. Thorac. Onkol. 6 (2) (2011) 244–285, <https://doi.org/10.1097/JTO.0B013E318206A221>.
- [6] M. Yotsukura, H. Asamura, N. Motoi, dkk., Prognosis jangka panjang pasien dengan adenokarsinoma in situ yang direseksi dan adenokarsinoma paru invasif minimal, J. Thorac. Onkol. 16 (8) (2021) 1312–1320, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.04.007>.
- [7] K. Kamiya, Y. Hayashi, J. Douguchi, dkk., Gambaran histopatologis dan signifikansi prognostik pola mikropapiler pada adenokarsinoma paru, Mod. jalan. 21 (8) (2008) 992–1001, <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.79>.
- [8] CM Rudin, E. Brambilla, C. Faivre-Finn, J. Sage, Kanker paru-paru sel kecil, Nat. Pendata Dis. Formal. 7 (1) (2021) 3, <https://doi.org/10.1038/S41572-020-00235-0>.
- [9] DR Aberle, AM Adams, CD Berg, dkk., Mengurangi angka kematian akibat kanker paru-paru dengan skrining tomografi komputer dosis rendah, N. Engl. J. Med. 365 (5) (2011) 395–409.
- [10] U. Yousaf-Khan, N. Horeweg, C. van der Aalst, K. ten Haaf, M. Oudkerk, H. de Koning, Karakteristik Dasar dan Hasil Kematian Peserta Kelompok Kontrol dan Non-Responder yang Memenuhi Syarat di NELSON Studi Skrining Kanker Paru, J. Thorac. Onkol. 10 (5) (2015) 747–753, <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000488>.
- [11] AW Blackstock, R. Govindan, Kemoradiasi definitif untuk pengobatan kanker paru-paru non-sel kecil stadium lanjut lokal, J. Clin. Onkol. 25 (26) (2007) 4146–41452, <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6581>.
- [12] N. O'Rourke, M. Roqué i Figuls, N. Farré Bernadó, F. Macbeth, Kemoradioterapi bersamaan pada kanker paru-paru non-sel kecil, Cochrane Database Syst. Pdt (6) (2010), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3>.
- [13] S. Lantuejoul, M. Sound-Tsao, WA Cooper, dkk., Tes PD-L1 untuk Kanker Paru-Paru pada tahun 2019: Perspektif Dari Komite Patologi IASLC, J. Thorac. Onkol. 15 (4) (2020) 499–519, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.107>.
- [14] J. McLaughlin, G. Han, KA Schalper, dkk., Penilaian Kuantitatif Heterogenitas Ekspresi PD-L1 pada Kanker Paru Non-Sel Kecil, JAMA Oncol. 2 (1) (2016) 46–54, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3638>.
- [15] L. Sholl, Diagnostik molekul kanker paru-paru di klinik, Transl. Kanker Paru-Paru Res 6 (5) (2017) 560–569, <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.08.03>.
- [16] Velazquez ER Aerts HJWL, RTH Leijenaar, dkk., Menguraikan fenotip tumor dengan pencitraan noninvasif menggunakan pendekatan radiomik kuantitatif, Nat. Komunitas. (2014) 5, <https://doi.org/10.1038/ncomms5006>.
- [17] P. Lambin, RTH Leijenaar, TM Deist, dkk., Radiomics: jembatan antara pencitraan medis dan pengobatan yang dipersonalisasi, Nat. Pendata Klinik. Onkol. 14 (12) (2017) 749–762, <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.
- [18] I. Nwogu, JJ Corso, Identifikasi eksplorasi biomarker berbasis gambar untuk tumor paru massa padat, Med. Komputasi Gambar. Hitung. Membantu. Interv. 11 (Bagian 1) (2008) 612–619, https://doi.org/10.1007/978-3-540-85988-8_73.
- [19] E. Segal, CB Sirlin, C. Ooi, dkk., Menguraikan program ekspresi gen global pada kanker hati dengan pencitraan noninvasif, Nat. Bioteknologi. 25 (6) (2007) 675–680, <https://doi.org/10.1038/nbt1306>.
- [20] P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar, dkk., Radiomics: mengekstraksi lebih banyak informasi dari gambar medis menggunakan analisis fitur tingkat lanjut, Eur. J. Kanker 48 (4) (2012) 441–446, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>.
- [21] A. Zwanenburg, M. Vallières, MA Abdalah, dkk., Inisiatif Standardisasi Biomarker Gambar: Radiomik Kuantitatif Standar untuk Fenotipe Berbasis Gambar Throughput Tinggi, Radiologi 295 (2) (2020) 328–338, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>.
- [22] JIM Van Griethuysen, A. Fedorov, C. Parmar, dkk., Sistem radiomik komputasi untuk memecahkan kode fenotip radiografi, Cancer Res 77 (21) (2017) e104–e107, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339>.
- [23] Takashima S., Sone S., Li F., dkk. Nodul Paru Soliter Kecil (≤ 1 cm) Terdeteksi pada Skrining CT Berbasis Populasi untuk Kanker Paru: Tinggi yang Dapat Diandalkan

- Fitur CT Resolusi Lesi Jinak. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr18041800955>. 2012;180(4):955–964. doi:10.2214/AJR.180.4.1800955.
- [24] A. Snoeckx, P. Reyniets, D. Desbuquois, dkk., Evaluasi nodul paru soliter: ukuran penting, tetapi jangan abaikan kekuatan morfologi. *Insights Imaging* 9 (1) (2018) 73–86, <https://doi.org/10.1007/S13244-017-0581-2>.
- [25] Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D., Skrining Miettinen OS CT untuk Kanker Paru-paru. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr1781053>. 2012;178(5):1053–1057. doi:10.2214/AJR.178.5.1781053.
- [26] RM Haralick, K. Shanmugam, I. Dinstein, Fitur tekstur untuk klasifikasi gambar, *IEEE Trans. sistem. Manusia Cyber SMC-3* (6) (1973) 610–621, <https://doi.org/10.1109/TSMC.1973.4309314>.
- [27] A. Davis, R. Gao, N. Navin, Evolusi tumor: Linear, bercabang, netral atau bersela, *Biochim Biophys. Undang-undang* 1867 (2) (2017) 151, <https://doi.org/10.1016/J.BBCAN.2017.01.003>.
- [28] Velazquez ER Aerts HJWL, RTH Leijenaer, dkk., Menguraikan fenotip tumor dengan pencitraan noninvasif menggunakan pendekatan radiomiologi kuantitatif, *Nat. Komunitas.* 2014 5:1 5 (1) (2014) 1–9, <https://doi.org/10.1038/ncomms5006>.
- [29] J. Zhou, J. Lu, C. Gao, dkk., Memprediksi respons terhadap kemoterapi neoadjuvan untuk kanker payudara: radiomiologi transformasi wavelet di MRI, *BMC Cancer* 20 (1) (2020), <https://doi.org/10.1186/S12885-020-6523-2>.
- [30] A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer, dkk., 3D Slicer sebagai platform komputasi gambar untuk Quantitative Imaging Network, *Magn. Pencitraan Resonansi* 30 (9) (2012) 1323–1341, <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2012.05.001>.
- [31] L. Rinaldi, SP De Angelis, S. Raimondi, dkk., Reproduksibilitas fitur radiomiologi pada gambar CT pasien NSCLC: analisis integratif pada dampak parameter akuisisi dan rekonstruksi, *Eur. Radio. Contoh.* 6 (1) (2022) 1–13, <https://doi.org/10.1186/S41747-021-00258-6>.
- [32] Rani DS, Rani TS, Durga Bhavani S. Pemilihan subset fitur menggunakan pengelompokan konsensus. ICAPR 2015 - 2015 Konferensi Internasional Kemajuan ke-8 di Pengenalan Pola. Diterbitkan online 26 Februari 2015. doi:10.1109/ICAPR.2015.7050659.
- [33] C. Parmar, RTH Leijenaer, P. Grossmann, dkk., Kelompok fitur radiomiologi dan Tanda Tangan Prognostik khusus untuk kanker Paru-Paru dan Kepala & Leher, *Sci. Rep.* 2015 5: 1 5 (1) (2015) 1–10, <https://doi.org/10.1038/srep11044>.
- [34] X. Zhang, Y. Zhang, G. Zhang, dkk., Pembelajaran mendalam dengan radiomiologi untuk diagnosis dan pengobatan penyakit: tantangan dan potensi, *Front Oncol.* (2022) 12, <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.773840>.
- [35] C. Xue, J. Yuan, GG Lo, dkk., Keandalan fitur Radiomics dinilai dengan koefisien korelasi intrakelas: tinjauan sistematis, *Quant. Bedah Med Pencitraan.* 11 (10) (2021) 4431, <https://doi.org/10.21037/QIMMS-21-86>.
- [36] GS Collins, JB Reitsma, DG Altman, KGM Moons, Pelaporan transparan model prediksi multivariabel untuk prognosis atau diagnosis individu (TRIPOD): Pernyataan TRIPOD, *BMC Med* 13 (1) (2015) 1–10, <https://doi.org/10.1186/S12916-014-0241-Z>.
- [37] H. Horng, A. Singh, B. Yousefi, dkk., Metode harmonisasi ComBat yang digeneralisasi untuk fitur radiomiologi dengan distribusi multi-modal dan beberapa efek batch, *Sci. Rep.* 2022 12:1 12 (1) (2022) 1–12, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08412-9>.
- [38] RN Mahon, M. Ghita, GD Hugo, E. Weiss, harmonisasi ComBat untuk fitur radiomiologi pada kumpulan data tomografi komputer pasien kanker paru-paru dan hantu independen, *Phys. med biol.* 65 (1) (2020), 015010, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/AB6177>.
- [39] SH Hawkins, JN Korecki, Y. Balagurunathan, dkk., Memprediksi hasil kanker paru-paru bukan sel kecil menggunakan fitur gambar CT, *IEEE Access* 2 (2014) 1418–1426, <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2014.2373335>.
- [40] Huang Y, Liu Z, He L, dkk. Tanda Tangan Radiomiologi: Biomarker Potensial untuk Prediksi Kelangsungan Hidup Bebas Penyakit pada Kanker Paru Non-Sel Kecil Tahap Awal (I atau II). <https://doi.org/10.1148/radio2016152234>. 2016;281(3):947–957. doi: 10.1148/RADIOI.2016152234.
- [41] Y. Moon, SW Sung, KY Lee, JK Park, Karakteristik klinisopatologis dan prognosis adenokarsinoma invasif non-lepid yang muncul sebagai nodul opasitas kaca tanah, *J. Thorac. Dis.* 8 (9) (2016) 2562, <https://doi.org/10.21037/JTD.2016.08.46.000030-022-09174-8>.
- [42] F. Nasim, T. Moua, Kanker paru-paru pada kombinasi fibrosis paru dan emfisema: analisis cohorte retrospektif besar, *ERJ Open Res* 6 (4) (2020) 00521–02020, <https://doi.org/10.1183/23120541.00521-2020>.
- [43] D. Kawahara, N. Imano, R. Nishioka, dkk., Prediksi pneumonitis radiasi setelah radioterapi definitif untuk kanker paru non-sel kecil stadium lanjut lokal menggunakan analisis radiomiologi multi-wilayah, *Sci. Rep.* 2021 11:1 11 (1) (2021) 1–9, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95643-x>.
- [44] L. Wu, X. Lou, N. Kong, M. Xu, C. Gao, Dapatkah fitur radiomiologi CT peritumoral kuantitatif memprediksi prognosis pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil? Tinjauan sistematis, *euro. Radiol. Publikasi. Daring* 29 Oktober (2022) 1–13, <https://doi.org/10.1007/S00330-022-09174-8>.
- [45] S. Lee, J. Jung, H. Hong, BS Kim, Prediksi Kelangsungan Hidup Bebas Kekambuhan Dua Tahun pada Pasien NSCLC yang Dapat Dioperasi Menggunakan Fitur Radiomiologi dari Daerah Peri-Tumoral Intra dan Varian Ukuran pada Gambar CT Dada, *Diagnosis. (Basel)* (6) (2022) 12, <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12061313>.
- [46] CA Owens, CB Peterson, C. Tang, dkk., Metode segmentasi tumor paru-paru: Dampak terhadap ketidakpastian fitur radiomiologi untuk kanker paru-paru non-sel kecil, *PLoS One* 13 (10) (2018), e0205003, <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0205003>.
- [47] CF Baumgartner, KC Tezcan, K. Chaitanya, dkk., PHiSeg: Menangkap Ketidakpastian dalam Segmentasi Citra Medis, dalam: D. Shen, T. Liu, TM Peters, dkk. (Edisi), *Komputasi Citra Medis dan Intervensi Berbantuan Komputer-MICCAI 2019. Penerbitan Internasional Springer*, 2019, hlm.119–127.
- [48] F. Isensee, PF Jaeger, SAA Kohl, J. Petersen, KH Maier-Hein, nnU-Net: metode konfigurasi mandiri untuk segmentasi gambar biomedis berbasis pembelajaran mendalam, *Nat. Metode* 2020 18:2 18 (2) (2020) 203–211, <https://doi.org/10.1038/s41592-020-01008-z>.
- [49] C. Haarburger, G. Müller-Franzes, L. Weninger, C. Kuhl, D. Truhn, D. Merhof, Radiomics menampilkan reproduksibilitas di bawah variabilitas antar penilaian dalam segmentasi gambar CT, *Sci. Rep.* 10 (1) (2020) 12688, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69534-6>.
- [50] MA Arshad, A. Thornton, H. Lu, dkk., Penemuan pra-terapi 2-deksi-2-(18)F-fluoro-D-glukosa positron emisi tomografi berbasis radiomiologi pengklasifikasi hasil kelangsungan hidup di pasien kanker paru-paru non-sel kecil, *Eur. J.Nukl. Med Mol. Pencitraan* 46 (2) (2019) 455–466, <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4139-4>.
- [51] J. Rish, Sebuah studi empiris tentang pengklasifikasi Naive Bayes, *IJCAI 2001 Workshop Empir. Metode Artif. Intel.* 3 (2001) 22.
- [52] W. Wu, C. Parmar, P. Grossmann, dkk., Studi eksplorasi untuk mengidentifikasi pengklasifikasi radiomiologi untuk histologi kanker paru-paru, *Front Oncol.* 6 (MAR) (2016) 71, <https://doi.org/10.3389/FONC.2016.00071>.
- [53] M. Avanzo, J. Stancarelli, G. Pirrone, G. Sartor, Radiomiologi dan pembelajaran mendalam pada kanker paru-paru, *Strahl. Onkol.* 196 (10) (2020) 879–887, <https://doi.org/10.1007/S00066-020-01625-9>.
- [54] N. Ali, D. Neagu, P. Trundle, Evaluasi kinerja pengklasifikasi k-tetangga terdekat untuk kumpulan data heterogen, *SN Appl. Sains.* 1 (12) (2019) 1559, <https://doi.org/10.1007/s42452-019-1356-9>.
- [55] L. Breiman, Hutan acak, *Mach. Pelajaran* 45 (1) (2001) 5–32, <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324/METRIK>.
- [56] H. Wang, D. Hu, Perbandingan SVM dan LS-SVM untuk regresi, *Proc. 2005 Int. Konf. Jaringan Syaraf. Proses Otak, ICNNB'05* 1 (2005) 279–283, <https://doi.org/10.1109/ICNNB.2005.1614615>.
- [57] M. Verleysen, D. François, Kutukan dimensi dalam penambangan data dan prediksi deret waktu, *Lect. Catatan Komputasi. Sains.* 3512 (2005) 758–770, [https://doi.org/10.1007/11494669_93/COVER](https://doi.org/10.1007/10.1007/11494669_93/COVER).
- [58] W. Wu, C. Parmar, P. Grossmann, dkk., Studi Eksplorasi untuk Mengidentifikasi Pengklasifikasi Radiomiologi untuk Histologi Kanker Paru, *Front Oncol.* 6 (MAR), <https://doi.org/10.3389/FONC.2016.00071>.
- [59] S. Sepehler, O. Tankyevych, T. Upadhyaya, D. Visvikis, M. Hatt, CC Le Rest, Perbandingan dan Penggabungan Algoritma Pembelajaran Mesin untuk Validasi Prospektif Fitur Radiomiologi PET/CT Nilai Prognostik pada Tahap II-III Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil, *Diagnostik* 11 (4) (2021), <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTIK11040675>.
- [60] H. Abdi, LJ Williams, Analisis komponen utama, *Wiley Inter. Pdt. Komputasi. Statistik.* 2 (4) (2010) 433–459, <https://doi.org/10.1002/WICS.101>.
- [61] Y. Zhang, A. Okonomou, A. Wong, MA Haider, F. Khalvati, Analisis prognosis berbasis Radiomiologi untuk kanker paru-paru non-sel kecil, *Sci. Representasi* (2017) 7, <https://doi.org/10.1038/SREP46349>.
- [62] KP Sinaga, MS Yang, Algoritme pengelompokan K-means tanpa pengawasan, *IEEE Access* 8 (2020) 80716–80727, <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.2988796>.
- [63] BF Darst, KC Malecki, CD Engelman, Menggunakan penghapusan fitur rekursif di hutan acak untuk memperhitungkan variabel berkorelasi dalam data dimensi tinggi, *BMC Genet.* 19 (S1) (2018) 65, <https://doi.org/10.1186/s12863-018-0633-8>.
- [64] E. Carrasquinha, J. Santinha, A. Mongolin, dkk., Teknik Regularisasi Radiomiologi: Studi Kasus tentang Prediksi pPCR pada Tumor Payudara dan Aksila, dalam: *Catatan Kuliah Ilmu Komputer (Termasuk Kuliah Subseri Catatan Kecerdasan Buatan dan Catatan Kuliah Bioinformatika)*, Vol 12313, LNBI. Springer Science dan Media Bisnis Deutschland GmbH., 2020, hlm.271–281, https://doi.org/10.1007/978-3-030-63061-4_24.
- [65] H. Lu, M. Arshad, A. Thornton, dkk., Deskriptor matematis struktur tumormesoscopis dari gambar tomografi terkomputasi menjelaskan prognosis dan fenotip molekuler kanker ovarium epitel, *Nat. Komunitas.* 2019 10:1 10 (1) (2019) 1–11, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08718-9>.
- [66] M. Chen, H. Lu, SJ Copley, dkk., Biomarker Radiogenomics Baru untuk Memprediksi Respon Pengobatan dan Pneumotoksitas dari Penghambatan Jalur Kematian Sel-1 Terprogram pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil, *J Thorac Oncol.* Diterbitkan online Februari, 2023, <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2023.01.089>.
- [67] G. Ge, J. Zhang, Metode pemilihan fitur dan model prediktif dalam radiomiologi kanker paru CT, *J. Appl. Klinik. Kedokteran Fisika.* 24 (1) (2023), e13869, <https://doi.org/10.1002/ACM2.13869>.
- [68] H. o Cho, HY Lee, E. Kim, dkk., Jaringan saraf dalam yang dipandu radiomiologi membuat stratifikasi prognosis adenokarsinoma paru dari CT scan, *Commun. biologi.* 2021 4:1 4 (1) (2021) 1–12, <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02814-7>.
- [69] Afshar P., Mohammadi A., Tyrrell PN, dkk. DRTOP: radiomiologi berbasis pembelajaran mendalam untuk prediksi hasil waktu-ke-peristiwa pada kanker paru-paru. 2020;10: 1236. doi:10.1038/s41598-020-69106-8.
- [70] A. Hosny, HJ Aerts, RH Mak, Radiomiologi buatan tangan versus pembelajaran mendalam untuk prediksi respons terapi kanker, *Lancet Digit Health* 1 (3) (2019) e106–e107, [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30062-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30062-7).
- [71] B. Lou, S. Doken, T. Zhuang, dkk., Kerangka pembelajaran mendalam berbasis gambar untuk individualisasi dosis radioterapi: analisis retrospektif prediksi hasil, *Lancet Digit Health* 1 (3) (2019) e136–e147, [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30058-5](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30058-5).
- [72] A. Hosny, C. Parmar, TP Coroller, dkk., Pembelajaran mendalam untuk prognostik kanker paru-paru: Studi radiomiologi multi-kohort retrospektif, *PLoS Med* 15 (11) (2018), e1002711, <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1002711>.

- [73] S. Bakr, O. Gevaert, S. Echegaray, dkk., Kumpulan data radiogenomik kanker paru-paru non-sel kecil, *Sci. Data* 5 (2018), 180202, <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.202>.
- [74] NJ Edwards, M. Oberti, RR Thangudu, dkk., Portal Data CPTAC: Sumber Daya untuk Penelitian Proteomik Kanker, *J. Proteome Res* 14 (6) (2015) 2707–2713, <https://doi.org/10.1021/pr501254j>.
- [75] PS Hammerman, D. Voet, MS Lawrence, dkk., Karakterisasi genom komprehensif kanker paru-paru sel skuamosa, *Nat*. 2012 489:7417 489 (7417) (2012) 519–525, <https://doi.org/10.1038/nature11404>.
- [76] YH Zhang, Y. Lu, H. Lu, YM Zhou, Pengembangan model prognostik kelangsungan hidup untuk kanker paru-paru non-sel kecil, *Front Oncol.* 10 (2020) 362, <https://doi.org/10.3389/FONC.2020.00362>.
- [77] JR Ferreira Junior, M. Koenigkam-Santos, FEG Cipriano, AT Fabro, PM de Azevedo-Marques, Fitur berbasis Radiomik untuk pengenalan pola histopatologi dan metastasis kanker paru-paru, *Comput. Metode Prog. Bioma.* 159 (2018) 23–30, <https://doi.org/10.1016/j.CMPB.2018.02.015>.
- [78] P. Hao, BY Deng, CT Huang, dkk., Memprediksi status penataan ulang limfoma kinase anaplastik pada pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil menggunakan algoritma pembelajaran mesin yang menggabungkan fitur klinis dan gambar CT, *Front Oncol.* (2022) 12, <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.994285>.
- [79] JR Kratz, DM Jablons, Model Prognostik Genomik pada Kanker Paru Tahap Awal, *Clin. Kanker Paru-Paru* 10 (3) (2009) 151–157, <https://doi.org/10.3816/CLC.2009.N.021>.
- [80] M. Skrzypski, E. Jassem, M. Taron, dkk., Tanda tangan ekspresi tiga gen memprediksi kelangsungan hidup pada karsinoma sel skuamosa paru tahap awal, *Clin. Kanker Res* 14 (15) (2008) 4794–4799, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0576>.
- [81] CE Reed, A. Graham, RS Hoda, dkk., Model prognostik dua gen sederhana untuk adenokarsinoma paru, *J. Thorac. Bedah Jantung.* 135 (3) (2008) 627–634, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.058>.
- [82] L. Shui, H. Ren, X. Yang, dkk., Era radiogenomik dalam pengobatan presisi: pendekatan yang muncul untuk mendukung diagnosis, keputusan pengobatan, dan prognosis dalam onkologi, *Front Oncol.* 10 (2021) 3195, <https://doi.org/10.3389/FONC.2020.570465>.
- [83] G. Rossi, E. Barabino, A. Fedeli, dkk., Deteksi Radiomik Mutasi EGFR di NSCLC, *Cancer Res* 81 (3) (2021) 724–731, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CCR-20-0999>.
- [84] L. Song, Z. Zhu, L. Mao, dkk., Model Pembelajaran Mesin Berbasis Fitur Klinis, Konvensional, dan Radiomik untuk Memprediksi Status Penataan Ulang ALK di Pasien Adenokarsinoma Paru, *Oncol Depan.* 10 (2020) 369, <https://doi.org/10.3389/FONC.2020.00369>.
- [85] R. Sun, N. Sundahl, M. Hecht, dkk., Radiomik untuk memprediksi hasil dan respons absopial pasien kanker yang diobati dengan imunoterapi dikombinasikan dengan radioterapi menggunakan tanda tangan sel CD8 yang divalidasi, *J. Immunother. Kanker* 8 (2) (2020), e001429, <https://doi.org/10.1136/JITC-2020-001429>.
- [86] R. Sun, EJ Limkin, M. Vakalopoulou, dkk., Pendekatan radiomik untuk menilai sel CD8 yang menginfiltrasi tumor dan respons terhadap imunoterapi anti-PD-1 atau anti-PD-L1: biomarker pencitraan, multikohort retrospektif belajar, *Lancet Oncol.* 19 (9) (2018) 1180–1191, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30413-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30413-3).
- [87] S. Hendry, DJ Byrne, GM Wright, dkk., Perbandingan Empat Uji Imunohistokimia PD-L1 pada Kanker Paru, Diterbitkan online,, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.11.112>.
- [88] MF Senosain, PP Massion, Heterogenitas Intratumor pada Adenokarsinoma Paru Dini, *Oncol Depan.* 10 (2020) 349, <https://doi.org/10.3389/FONC.2020.00349>.
- [89] J. Qian, S. Olbrecht, B. Boeckx, dkk., Cetak biru pan-kanker dari lingkungan mikro tumor heterogen yang diungkapkan oleh profil sel tunggal, *Cell Res.* 2020 30:9 (30) (9) (2020) 745–762, <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0355-0>.
- [90] J. Qi, Z. Deng, G. Sun, S. Qian, L. Liu, B. Xu, Algoritme satu langkah untuk lokalisasi jalur cepat dan klasifikasi multi-kategori subtipen histologis pada kanker paru-paru, *Eur. J.Radio.* (2022) 154, <https://doi.org/10.1016/j.EJRAD.2022.110443>.
- [91] LW Chen, SM Yang, HJ Wang, dkk., Prediksi pola mikropapiler dan padat pada adenokarsinoma paru menggunakan nilai radiomik yang diekstraksi dari subtipen histopatologis hampir murni, *Eur. Radio.* 31 (7) (2021) 5127–5138, <https://doi.org/10.1007/S00330-020-07570-6>.
- [92] R. Perez-Johnston, JA Araujo-Filho, JG Connolly, dkk., Analisis Radiogenomik Berbasis CT dari Adenokarsinoma Paru Stadium I Klinik dengan Gambaran Histopatologis dan Hasil Onkologis, *Radiologi* 303 (3) (2022) 664–672, <https://doi.org/10.1148/RADIOL.211582>.
- [93] L. Chen, L. Yu, X. Li, Z. Tian, X. Lin, Nilai Radiomik CT dan Gambaran Klinik dalam Memprediksi Metastasis Tulang pada Pasien NSCLC, *Media Kontras Mol. Pencitraan* (2022) 2022, <https://doi.org/10.1155/2022/7642511>.
- [94] X. Xu, L. Huang, J. Chen, dkk., Penerapan tanda radiomik yang diambil dari CT toraks pretreatment untuk memprediksi metastasis otak pada pasien kanker paru-paru non-sel kecil ALK-positif stadium III/IV, *J. dada. Dis.* 11 (11) (2019) 4516, <https://doi.org/10.21037/JTD.2019.11.01>.
- [95] F. Cucchiara, I. Petrini, C. Romei, dkk., Menggabungkan biopsi cair dan radiomik untuk perawatan pribadi pasien kanker paru-paru, *State Art. N.Perspektif. farmasi. Res*(2021) 169, <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2021.105643>.
- [96] S. Li, C. Ding, H. Zhang, J. Song, L. Wu, Radiomics untuk prediksi subtipen mutasi EGFR pada kanker paru-paru non-sel kecil, *Med Phys.* 46 (10) (2019) 4545–4552, <https://doi.org/10.1002/MP.13747>.
- [97] L. Zhang, B. Chen, X. Liu, dkk., Biomarker kuantitatif untuk prediksi mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal pada kanker paru-paru non-sel kecil, *Transl. Onkol.* 11 (1) (2018) 94–101, <https://doi.org/10.1016/J.TRANON.2017.10.012>.
- [98] Y. Liu, J. Kim, Y. Balagurunathan, dkk., Fitur Radiomik Berhubungan Dengan Status Mutasi EGFR pada Adenokarsinoma Paru, e6, *Clin. Kanker Paru-Paru* 17 (5) (2016) 441–448, <https://doi.org/10.1016/J.CLLC.2016.02.001>.
- [99] W. Tu, G. Sun, L. Fan, dkk., Tanda tangan Radiomik: Prediktor potensial dan tambahan untuk status mutasi EGFR pada pasien NSCLC, perbandingan dengan morfologi CT, *Kanker Paru-Paru* 132 (2019) 28–35, <https://doi.org/10.1016/J.PARU-PARU.2019.03.025>.
- [100] B. Cheng, H. Deng, Y. Zhao, dkk., Memprediksi status mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru yang muncul sebagai opacity ground-glass: memanfaatkan model radiomik dalam terjemahan klinis, *Eur. Radio.* 32 (9) (2022) 5869–5879, <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08673-y>.
- [101] GJ Rieley, W. Pao, DK Pham, dkk., Perjalanan klinik pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil dan mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal ekson 19 dan ekson 21 yang diobati dengan gefitinib atau erlotinib, *Clin. Kanker Res* 12 (3 Pt 1) (2006) 839–844, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1846>.
- [102] X. Yang, C. Fang, C. Li, dkk., Daptakthah Radiomik CT Mendekteci Mutasi T790M yang Didapat dan Memprediksi Prognosis pada Adenokarsinoma Paru Tingkat Lanjut Dengan Perkembangan Setelahnya TKI EGFR Generasi Pertama atau Kedua, *Oncol Depan.* (2022) 12, <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.904983>.
- [103] C. Chang, X. Sun, G. Wang, dkk., Model Pembelajaran Mesin Berdasarkan Radiomik PET/CT dan Karakteristik Klinik Memprediksi Status Penataan Ulang ALK di Adenokarsinoma Paru, *Oncol Depan.* 11 (2021) 1, <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.603882/FULL>.
- [104] P. Tian, B. He, W. Mu, dkk., Menilai ekspresi PD-L1 pada kanker paru-paru non-sel kecil dan memprediksi respons terhadap inhibitor pos pemeriksaan imun menggunakan pembelajaran mendalam pada gambar tomografi komputer, *Theranostics* 11 (5) (2021) 2098, <https://doi.org/10.7150/THNO.48027>.
- [105] TSK Mok, YL Wu, I. Kubada, dkk., Pembrolizumab versus kemoterapi untuk kanker paru-paru non-sel kecil yang berekspresi PD-L1, stadium lanjut lokal atau metastatik yang sebelumnya tidak diobati (KEYNOTE-042): studi acak, terbuka label, terkontrol, uji coba fase 3, *Lancet* 393 (10183) (2019) 1819–1830, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
- [106] MD Hellmann, L. Paz-Ares, R. Bernabe Caro, dkk., Nivolumab plus Ipilimumab pada Kanker Paru Non-Sel Kecil Tingkat Lanjut N, *Engl. J.Med* 381 (21) (2019) 2020–2031, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>.
- [107] C. Wang, J. Ma, J. Shao, dkk., Pengukuran Non-Invasif Menggunakan Algoritma Pembelajaran Mendalam Berdasarkan Penggabungan Fitur Multi-Sumber untuk Memprediksi Ekspresi dan Kelangsungan Hidup PD-L1 di NSCLC, *Front Immunol.* (2022) 13, <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.828560>.
- [108] I. Tsimafeyeu, E. Ilyanitov, L. Zavalishina, dkk., Kesepakatan antara uji imunohistokimia PDL1 dan reaksi berantai polimerase pada kanker paru-paru non-sel kecil: studi perbandingan CLOVER, *Sci. Rep.* 10 (1) (2020) 3928, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-6050-2>.
- [109] J. Shao, J. Ma, S. Zhang, dkk., Sistem Radiogenomik untuk Identifikasi Non-Invasif dari Mutasi Berganda yang Dapat Ditindaklanjuti dan Ekspresi PD-L1 pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil Berdasarkan Gambar CT, *Kanker (Basel)* 14 (19) (2022), <https://doi.org/10.3390/CANCERS14194823>.
- [110] Q. Chen, JJ Shao, T. Xue, dkk., Nomogram radiomik intratumoral dan peritumoral untuk prediksi pra operasi invasi limfovaskular dan kelangsungan hidup keseluruhan pada kanker paru-paru non-sel kecil, *euro. Radio/Publikasi. Daring* (2022), <https://doi.org/10.1007/S00330-022-09109-3>.
- [111] P. Forouzannezhad, D. Maes, DS Hippie, dkk., Pembelajaran Multitugas Radiomik pada Pencitraan Longitudinal untuk Memprediksi Hasil Kelangsungan Hidup setelah Kemoradiasi Adaptif Risiko untuk Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil, *Kanker (Basel)* 14 (5) (2022), <https://doi.org/10.3390/CANCERS14051228>.
- [112] S. Hindocha, TG Charlton, K. Linton-Reid, dkk., Radiomik volume tumor kotor untuk prognosis kekambuhan & kematian setelah radioterapi radikal untuk NSCLC, *NPJ Presisi Oncol.* 6 (1) (2022), <https://doi.org/10.1038/S41698-022-00322-3>.
- [113] N. Chen, M. bin, Xiong, R. Zhou, dkk., Prediksi kelangsungan hidup jangka panjang berbasis radiomik CT untuk pasien kanker paru non-sel kecil stadium lanjut yang diobati dengan kemoradioterapi bersamaan menggunakan fitur dari tumor dan tumor lingkungan organisme, *Radiat. Onkol.* 17 (1) (2022), <https://doi.org/10.1186/S13014-022-02136-W>.
- [114] H. Kim, CM Park, B. Keam, dkk., Nilai prognostik gambaran radiomik CT untuk pasien dengan adenokarsinoma paru yang diobati dengan inhibitor tirozin kinase EGFR, *PLoS One* 12 (11) (2017), <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0187500>.
- [115] K. Jazieh, M. Khorrami, A. Saad, dkk., Biomarker pencitraan baru memprediksi hasil pada kanker paru non-sel kecil stadium III yang tidak dapat dioperasi yang diobati dengan kemoradiasi dan durvalumab, *J. Immunother. Kanker* 10 (3) (2022), <https://doi.org/10.1136/JTC-2021-003778>.
- [116] KH Kim, J. Kim, H. Park, dkk., Perbandingan paralel dan menggabungkan efek radiomik dan data genom yang muncul untuk stratifikasi prognostik pasien karsinoma paru-paru non-sel kecil, *Thorac. Kanker* 11 (9) (2020) 2542–2551, <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13568>.
- [117] KJ Lafata, JC Hong, R. Geng, dkk., Asosiasi fitur radiomik pra-perawatan dengan kekambuhan kanker paru-paru setelah terapi radiasi tubuh stereotactic, *Phys. med. biol.* 64 (2) (2019), 025007, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/AAFA5A>.
- [118] G. Dissaux, D. Visvikis, R. Daano, dkk., Pretreatment 18F-FDG PET/CT Radiomics Memprediksi Kekambuhan Lokal pada Pasien yang Diobati dengan Radioterapi Tubuh Stereotactic

- untuk Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil Tahap Awal: Studi Multisentris, *J. Nucl. medis.* 61 (6) (2020) 814–820, <https://doi.org/10.2967/JNUMED.119.228106>.
- [119] R. Chang, S. Qi, Y. Zuo, dkk., Memprediksi respons kemoterapi pada pasien non-sel kecil kanker paru-paru melalui fitur radiomiografi terkompakasi: Peritumoral, intratumoral, atau gabungan, *Front Oncol.* (2022) 12, <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.915835>.
- [120] H. Wei, F. Yang, Z. Liu, dkk., Penerapan analisis tanda tangan radiomiografi berbasis tomografi komputer dalam prediksi respons pasien kanker paru-paru sel kecil terhadap kemoterapi lini pertama, *Exp. Ada. Medis* 17 (5) (2019), <https://doi.org/10.3892/ETM.2019.7357>.
- [121] C. Yang, W. Chen, G. Gong, Z. Li, Q. Qiu, Y. Yin, Penerapan fitur radiomiografi CT untuk memprediksi status mutasi EGFR dan sensitivitas terapeutik terhadap TKI adenokarsinoma paru stadium lanjut, *Transl. Kancer Res* 9 (11) (2020) 6683, <https://doi.org/10.21037/TCR-20-1216>.
- [122] S. Trebeschi, SG Drago, NJ Birkbak, dkk., Memprediksi respons terhadap imunoterapi kanker menggunakan biomarker radiomiografik noninvasif, *Ann. Onkol.* 30 (6) (2019) 998–1004, <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDZ108>.
- [123] A. Moran, ME Daly, SSF Yip, T. Yamamoto, Penilaian Berbasis Radiomiografi terhadap Cedera Paru Akibat Radiasi Setelah Radioterapi Tubuh Stereotaktik, *Clin. Kanker Paru-Paru* 18 (6) (2017) e425–e431, <https://doi.org/10.1016/J.CLLC.2017.05.014>.
- [124] Y. Huang, A. Feng, Y. Lin, dkk., Prediksi pneumonitis radiasi setelah terapi radiasi tubuh stereotaktik berdasarkan distribusi dosis 3D: fitur radiomiografi berbasis dosiomik dan/atau pembelajaran mendalam, *Radiat. Onkol.* 17 (1) (2022), <https://doi.org/10.1186/S13014-022-02154-8>.
- [125] SA Mattonen, DA Palma, C. Johnson, dkk., Deteksi kekambuhan kanker lokal setelah terapi radiasi ablatif stereotaktik untuk kanker paru-paru: kinerja dokter versus penilaian radiomiografik, *Int J. Radiat. Onkol. biologi. Fis.* 94 (5) (2016) 1121–1128, <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2015.12.369>.
- [126] A. Sinjab, G. Han, W. Treekitkarnmongkol, dkk., Menyelesaikan arsitektur spasial dan seluler adenokarsinoma paru dengan pengurutan sel tunggal multiregion, *Cancer Disco* 11 (10) (2021) 2506–2523, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1285>.
- [127] CM Lovly, AKS Salama, R. Salgia, Heterogenitas tumor dan resistensi terapeutik, *Am. sosial. Klinik. Onkol. Mendidik. Buku* 35 (36) (2016) e585–e593, https://doi.org/10.1200/EDBK_158808.
- [128] Z. Hu, Z. Li, Z. Ma, C. Curtis, Analisis multi-kanker tentang klonalitas dan waktu penyebaran sistemik pada tumor primer dan metastasis berpasangan, *Nat. Genet.* 2020 52:7 52 (7) (2020) 701–708, <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0628-z>.
- [129] H. Lu, P. Cunnea, K. Nixon, N. Rinne, EO Aboagye, C. Fotopoulou, Penemuan kandidat biomarker untuk stratifikasi bedah pada kanker ovarium serosa derajat tinggi, *Br. J. Kanker* 124 (7) (2021) 1286–1293, <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01252-2>.
- [130] I. Tunali, Y. Tan, JE Gray, dkk., Respon radiomiografi dan imunoterapi terkait hipoksia: Sebuah studi multikohort kanker paru-paru non-sel kecil, *JNCI Cancer Spectr.* 5 (4) (2021) kab048.
- [131] B. Muz, P. de la Puente, F. Azab, AK Azab, Peran hipoksia dalam perkembangan kanker, angiogenesis, metastasis, dan resistensi terhadap terapi, *Hipoksia (Auckl.)* 3 (2015) 83, <https://doi.org/10.2147/HP.S93413>.
- [132] J. Jiménez-Sánchez, JJ Bosque, GA Jiménez Londoño, dkk., Dinamika evolusi di tepi tumor mengungkapkan biomarker pencitraan metabolik, *Proc. Natal. Akademik. Sains. AS* 118 (6) (2021), e2018110118, <https://doi.org/10.1073/pnas.2018110118>.
- [133] MR Chetan, F. Gleeson, Radiomiografi dalam memprediksi respon pengobatan pada kanker paru-paru non-sel kecil: status saat ini, tantangan dan perspektif masa depan, *Eur. Radio.* 31 (2) (2021) 1049–1058, <https://doi.org/10.1007/S00330-020-07141-9>.
- [134] M. Rodríguez Plá, D. Dualde Beltrán, E. Ferrer Albiach, Inhibitor Pos Pemeriksaan Kekebalan Tubuh dan Sinergi SRS/SBRT dalam Kanker Paru-Paru Metastatik Non-Sel Kecil dan Melanoma: Tinjauan Sistematis, *Int J. Mol. Sains.* 22 (21) (2021), <https://doi.org/10.3390/IJMS222111621>.
- [135] N. Haratake, T. Seto, kanker paru non-sel kecil fusi-positif NTRK: diagnosis dan terapi bertarget, *Clin. Kanker Paru-Paru* 22 (1) (2021) 1–5, <https://doi.org/10.1016/J.CLLC.2020.10.013>.
- [136] S. Puri, M. Shafique, Kombinasi inhibitor pos pemeriksaan untuk pengobatan kanker paru-paru non-sel kecil: pembaruan pada terapi ganda anti-CTLA-4 dan anti-PD-1/PD-L1, *Konteks Obat* (2020) 9, <https://doi.org/10.7573/DIC.2019-9-2>.
- [137] F. Zhong, Z. Liu, B. Wang, dkk., Model prediktif untuk membedakan antara kanker paru primer kedua dan metastasis paru, *Acad. Radio.* 29 (2022) S137–S144, <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.05.015>.
- [138] F. Cucchiara, M. del Re, S. Valleggi, dkk., Mengintegrasikan Biopsi Cair dan Radiomiografi untuk Memantau Heterogenitas Klonal Kanker Paru Non-Sel Kecil Positif EGFR, *Front Oncol.* (2020) 10, <https://doi.org/10.3389/FONC.2020.593831>.
- [139] L. Shi, Y. Rong, M. Daly, dkk., Deltaradiomiografi berbasis tomografi terkompakasi Cone-beam untuk penilaian respons dini dalam radioterapi untuk kanker paru stadium lanjut lokal, *Phys. med biol.* 65 (1) (2020), <https://doi.org/10.1088/1361-6560/AB3247>.
- [140] V. Nardone, A. Reginelli, R. Grassi, dkk., Delta radiomics: tinjauan sistematis, *Radiol. medis.* 126 (12) (2021) 1571–1583, <https://doi.org/10.1007/S11547-021-01436-7>.
- [141] M. Bogowicz, A. Jochems, TM Deist, dkk., Pembelajaran radiomiografi terdistribusi yang menjaga privasi untuk memprediksi kelangsungan hidup secara keseluruhan dan status HPV pada kanker kepala dan leher, *Sci. Rep.* 10 (1) (2020) 4542, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61297-4>.
- [142] S. Warnat-Herresthal, H. Schultze, KL Shastry, dkk., Swarm learning untuk pembelajaran mesin klinis yang terdesentralisasi dan rahasia, *Nature* 594 (7862) (2021) 265–270, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03583-3>.