DERLEME
DOI:10.4274/nts.galenos.2026.96636
Nucl Med Semin 2026;12:195-207

Nükleer Tıpta Radyomik ve Tekstür Analizi

Radiomics and Texture Analysis in Nuclear Medicine

Hasan Önner[1], Burak Demir[2]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Öz

Radyomik, tekstür analizi de dahil olmak üzere, tıbbi görüntülerden gözle fark edilmesi güç nicel bilgilerin sistematik olarak çıkarılmasını ve biyobelirteçlere dönüştürülmesini amaçlayan yöntemler bütünüdür. Bu derlemede, morfolojik ve histogram temelli özellikler ile uzaysal ilişkileri yansıtan tekstür özellikleri ve radyomik metrikler; model geliştirme ve validasyon yöntemleri ile yaygın olarak kullanılan radyomik analiz platformları ele alınmıştır. Özellik seçimi, model geliştirme ve validasyon basamakları incelenmiş; aşırı uyum (*overfitting*) ve veri sızıntısı (*data leakage*) gibi sık karşılaşılan metodolojik sorunlar tartışılmıştır. Ayrıca handcrafted radyomik ile konvolüsyonel sinir ağı tabanlı derin öğrenme yaklaşımları arasındaki temel farklılıklar ele alınmıştır. Son olarak, radyomik analizin nükleer tıptaki güncel klinik uygulamaları gözden geçirilmiştir. Radyomik analiz tedavi yanıtının ve prognozun öngörülmesi başta olmak üzere çeşitli klinik alanlarda potansiyel taşımakla birlikte, mevcut literatürdeki çalışmaların önemli bir bölümü tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahiptir. Ayrıca bağımsız dış validasyonun yetersiz olması, farklı görüntüleme ve analiz protokolleri arasındaki standardizasyon sorunları ile metodolojik heterojenlik, klinik uygulamaya geçişin önündeki önemli sorunlardır. Bu sınırlılıkların aşılması için standardize edilmiş radyomik iş akışlarının oluşturulması, radyomik özelliklerinin geleneksel pozitron emisyon tomografi metrikleriyle birlikte değerlendirilmesi ve çok merkezli, tercihen prospektif çalışmalarla bağımsız validasyon yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Radyomik, tekstür analizi, PET/BT, nükleer tıp, makine öğrenmesi derin öğrenme

Abstract

Radiomics, including texture analysis, is a set of methods that aims to systematically extract quantitative information from medical images that may be difficult to appreciate by visual inspection and to transform these features into imaging biomarkers. This review discusses morphological and histogram-based features, texture features that characterize spatial relationships, methods for model development and validation, and commonly used radiomics platforms. The processes of feature selection, model development, and validation are reviewed, with particular emphasis on common methodological challenges such as overfitting and data leakage. The key differences between handcrafted radiomics and convolutional neural network-based deep learning approaches are also discussed. Finally, current clinical applications of radiomics in nuclear medicine are reviewed. Although radiomics has considerable potential, particularly for predicting treatment response and prognosis, a substantial proportion of the current literature consists of single-center, retrospective studies. In addition, limited independent external validation, lack of standardization across imaging and analysis protocols, and methodological heterogeneity remain important barriers to clinical translation. Addressing these limitations will require standardized radiomics workflows, evaluation of radiomics features alongside conventional positron emission tomography metrics, and independent validation through multicenter, preferably prospective, studies.

Keywords: Radiomics, texture analysis, PET/CT, nuclear medicine, machine learning, deep learning

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Doç. Dr. Hasan Önner, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
E-posta: hasan.onner@selcuk.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1002-2097
Geliş Tarihi/Received: 30.09.2026 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.11.2026 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 26.11.2026
Cite this article as/Atıf: Önner H, Demir B. Radiomics and texture analysis in nuclear medicine. Nucl Med Semin. 2026;12:195-207

Copyright© 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.
Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Radyomik, tekstür analizi de dahil olmak üzere, tıbbi görüntülerden gözle fark edilmesi güç nicel bilgilerin sistematik olarak çıkarılmasını ve görüntüleme biyobelirteçlerine dönüştürülmesini amaçlayan yöntemler bütünüdür (1,2,3).

"Radyomik" terimi, görüntülemeyi ifade eden "radio" ile geniş kapsamlı veri analizini ifade eden "-omics" ekinin birleşiminden oluşur. Nükleer tıpta görüntülerin nicel analizi yeni bir yaklaşım değildir. Sintigrafi, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi yöntemlerde sayım istatistikleri, zaman-aktivite eğrileri ve çeşitli kantitatif ölçümler uzun süredir kullanılmaktadır (4). Dinamik PET çalışmalarında da metabolik hız ve bağlanma potansiyeli gibi kantitatif parametreler elde edilebilmektedir (5,6). Bununla birlikte, geleneksel PET metrikleri çoğunlukla lezyonun aktivitesi ve metabolik hacmini tanımlarken, aktivitenin uzaysal organizasyonunu doğrudan değerlendirmez. Radyomik, bu sınırlılığı aşarak voksel yoğunluklarının dağılımı ile vokseller arasındaki komşuluk ve uzaysal ilişkileri nicelleştirmeye olanak sağlar (7,8,9,10,11).

Radyomik analizinde yüksek boyutlu özellik uzayının ortaya çıkması, anlamlı ve tekrarlanabilir özelliklerin belirlenmesini önemli hale getirmektedir. Bu amaçla özellik seçimi, boyut azaltma ve makine öğrenmesi yöntemleri kullanılmaktadır. Son yıllarda *convolutional neural network* (CNN) ve diğer derin öğrenme mimarileri de görüntülerden doğrudan temsil öğrenebilme potansiyelleri nedeniyle araştırılmaktadır (12). Bununla birlikte, handcrafted radyomik ile görüntüden doğrudan temsil öğrenen derin öğrenme yaklaşımları yöntemsel olarak birbirinden ayrılmalıdır.

Bu derlemede, nükleer tıp görüntülerinde radyomik ve tekstür analizinin temel prensipleri ele alınacaktır. Geleneksel PET metrikleri, histogram ve uzaysal tekstür özellikleri ile görüntü ön işleme, segmentasyon, diskretizasyon, özellik seçimi ve model geliştirme süreçleri değerlendirilecektir. Ayrıca filtrelenmiş görüntülerden özellik çıkarımı, CNN tabanlı yaklaşımlar, yaygın radyomik analiz platformları, standardizasyon ve tekrarlanabilirlik sorunları ile nükleer tıptaki klinik uygulamalar gözden geçirilecektir.

Radyomik Analizinde Sıklıkla Kullanılan Metrikler

Sıfırıncı Derece Metrikler: Morfolojik Özellikler

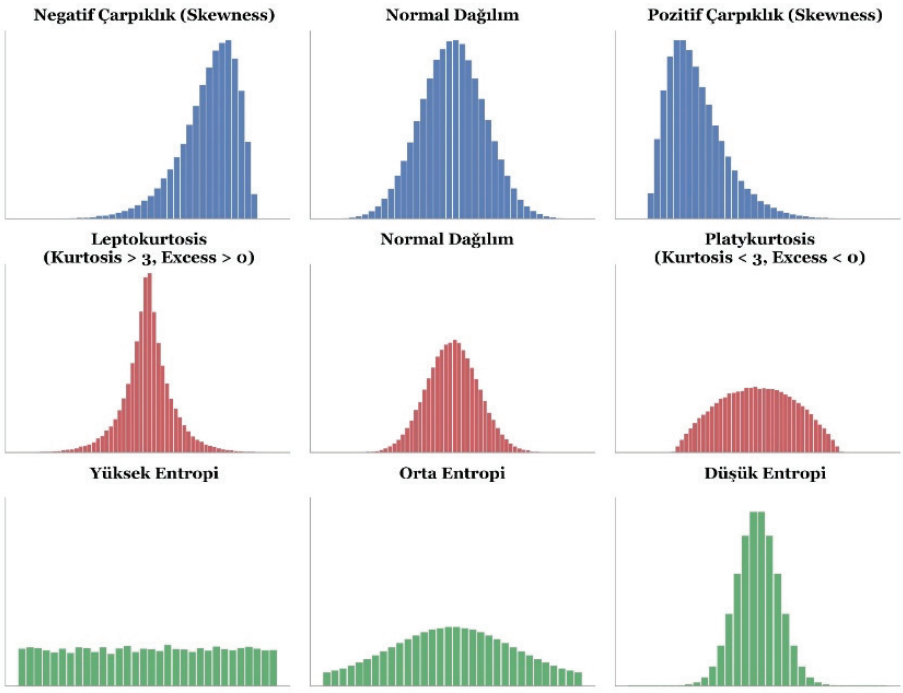
Radyomik özelliklerinin sınıflandırılmasında bazı kaynaklar morfolojik özellikleri "sıfırıncı derece" özellikler olarak tanımlamaktadır. Bununla birlikte, bu sınıflama evrensel bir standart değildir. International Biomarker Standardisation Initiative (IBSI), bu özellikleri morfolojik özellikler başlığı altında ele almaktadır (7). Morfolojik özellikler, ilgi hacminin (*volume of interest*, VOI) geometrisini tanımlar ve voksel yoğunluk değerlerinden bağımsızdır. Başlıca özellikler arasında hacim, yüzey alanı, yüzey alanı/hacim oranı, küresellik (*sphericity*), asferisite (*asphericity*) ve uzun/kısa aks oranı yer alır. Bu özellikler, lezyonun şekli ve geometrik yapısını nicel olarak tanımlar. Örneğin, Apostolova ve ark. (13) küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) tümör asferisitesinin klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Birinci Derece Metrikler: Histogram Tabanlı Özellikler

Temel birinci derece özellikler arasında ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerler, yüzdelik değerler, çeyrekler arası aralık, varyans ve standart sapma yer alır. Bunlara ek olarak çarpıklık (*skewness*), basıklık (*kurtosis*), entropi (*entropy*), uniformite (*uniformity*) ve enerji (*energy*) gibi özellikler de sıklıkla kullanılmaktadır. Şekil 1'de birinci derece histogram metriklerinin şematik gösterimi yapılmıştır.

Birinci derece tekstür özellikleri, bir VOI içerisindeki voksel değerlerinin histogramından elde edilir ve IBSI terminolojisinde yoğunluk temelli istatistiksel özellikler (*intensity-based statistical features*) kapsamında değerlendirilir (7). Bu özellikler, voksel yoğunluklarının dağılımını tanımlar; ancak bu voksel değerlerinin lezyon içindeki uzaysal konumunu dikkate almaz. Histogram dağılımları birbirinden belirgin biçimde farklı olan lezyonlar birinci derece özelliklerle ayırt edilebilir (Şekil 2); bununla birlikte, özdeş histogram dağılımına sahip ancak farklı uzaysal tutulum paternleri sergileyen lezyonlar bu özelliklerle ayırt edilemez. Başka bir deyişle, birinci derece özellikler voksel düzeyindeki standartlaştırılmış tutulum değeri (SUV) değerlerinin istatistiksel dağılımını gösterir; ancak bu sinyalin lezyon içinde nerede ve nasıl dağıldığını yakalayamaz. Ayrıca birinci derece radyomik özellikler, voksel tabanlı analiz ile her voksel için ayrı ayrı hesaplanarak parametrik haritalar şeklinde de oluşturulabilir (Şekil 3).

Çarpıklık (*skewness*), yoğunluk dağılımının simetriden sapmasını tanımlar. Pozitif çarpıklık, histogramın yüksek yoğunluk değerlerine doğru uzayan bir kuyruğa sahip olduğunu gösterir. PET görüntülerinde bu durum, lezyonun büyük bölümünde düşük veya orta düzeyde



Şekil 1. Birinci derece histogram metriklerinin şematik gösterimi. Üst sıra: çarpıklık (*skewness*); negatif ve pozitif çarpıklık sırasıyla sola ve sağa uzayan kuyrukları gösterir. Orta sıra: basıklık (kurtosis); leptokurtik ve platikurtik dağılımlar sırasıyla daha sivri ve daha basık dağılımları temsil eder. Alt sıra: entropi; yüksek entropi daha geniş ve heterojen, düşük entropi ise daha dar ve homojen yoğunluk dağılımını gösterir

aktivite bulunurken daha küçük bir alanda yüksek tutulum izlenmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Çarpıklık aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$Skewness = \frac{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(X_i - \bar{X})^3}{\left[\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(X_i - \bar{X})^2\right]^{3/2}} \quad (1)$$

Bir başka öne çıkan metrik ise basklık (*kurtosis*), yoğunluk dağılımının kuyruk özelliklerini ve ekstrem değerlerin dağılımdaki ağırlığını karakterize eder. Klasik kurtosis tanımında normal dağılımın referans değeri 3'tür. Buna karşılık bazı yazılımlar ve istatistiksel paketler, normal dağılım için 0 referans değerine sahip olan excess kurtosis değerini raporlar. Basıklık aşağıdaki formül ile hesaplanır:

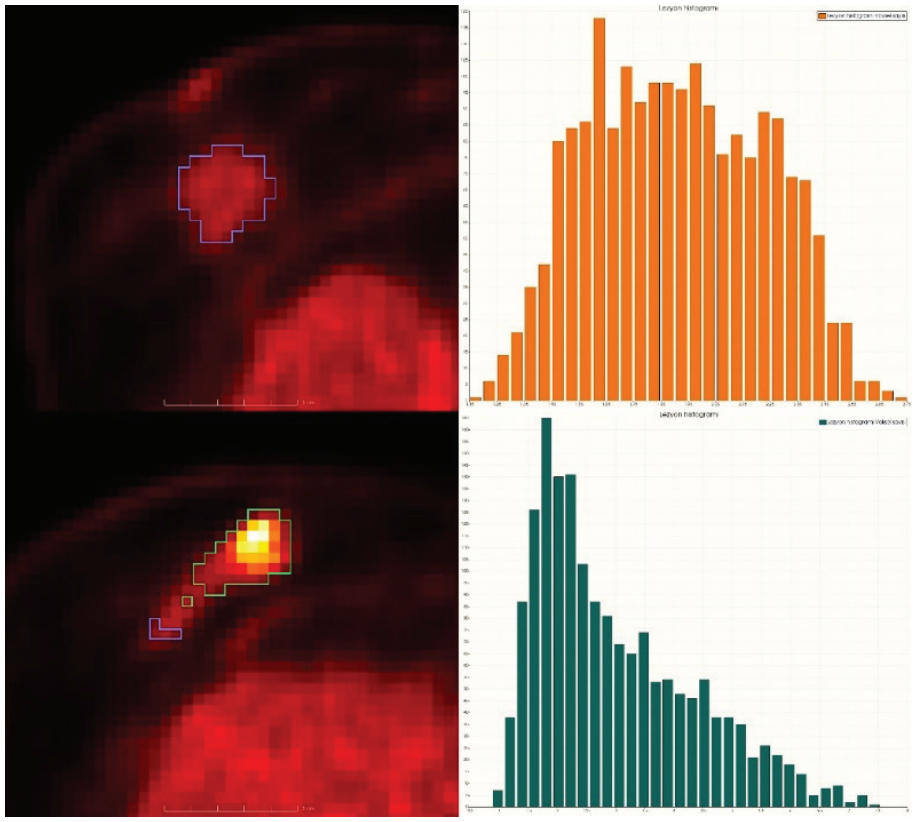
$$Kurtosis = \frac{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(X_i - \bar{X})^4}{\left[\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(X_i - \bar{X})^2\right]^2} \quad (2)$$

Entropi metriği ise histogramdaki dağılımın belirsizliğini ölçer. Her seviyede ("bin") eşit voksel düştüğünde maksimum, tüm vokseller ise tek bir seviyede bulunduğu zaman sıfır değerini alır. Sonuç olarak düşük entropi büyük oranda homojen bir lezyonu göstermekte iken yüksek entropi aktivite değerlerinin geniş bir aralığa yayıldığı heterojen lezyonlarla ilişkilendirilir. Entropi aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$Entropi = -\sum_{i=1}^{N_g} p_i \log_2 p_i \quad (3)$$

Uniformite (*uniformity*) $\sum p_i^2$ ise olarak hesaplanır. Yoğunluk değerlerinin sınırlı sayıda seviyede yoğunlaşması durumunda artar; entropi ile genellikle ters yönde değişir. Her ne kadar bazı kaynaklarda uniformite "enerji" olarak da tanımlansa da IBSI tanımlarında ve birçok yazılımda "energy" (*intensity-based energy*) özelliği, ham voksel değerlerinin karelerinin toplamı ($\sum X_i^2$) olarak tanımlanmış olup $\sum p_i^2$ karşılığı ayrı bir terim olarak "uniformity" (*discretised intensity uniformity*) adını taşımaktadır.

Birinci derece özellikler hesaplama açısından görece basit olmaları nedeniyle radyomik çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak literatürde. Florodeoksiglukoz (FDG) PET görüntülerinde bazı histogram özelliklerinin SUV ile güçlü korelasyon gösterdiği ($|r| \geq 0{,}84$) ve segmentasyon yönteminden etkilenebildiği bildirilmiştir (14,15).



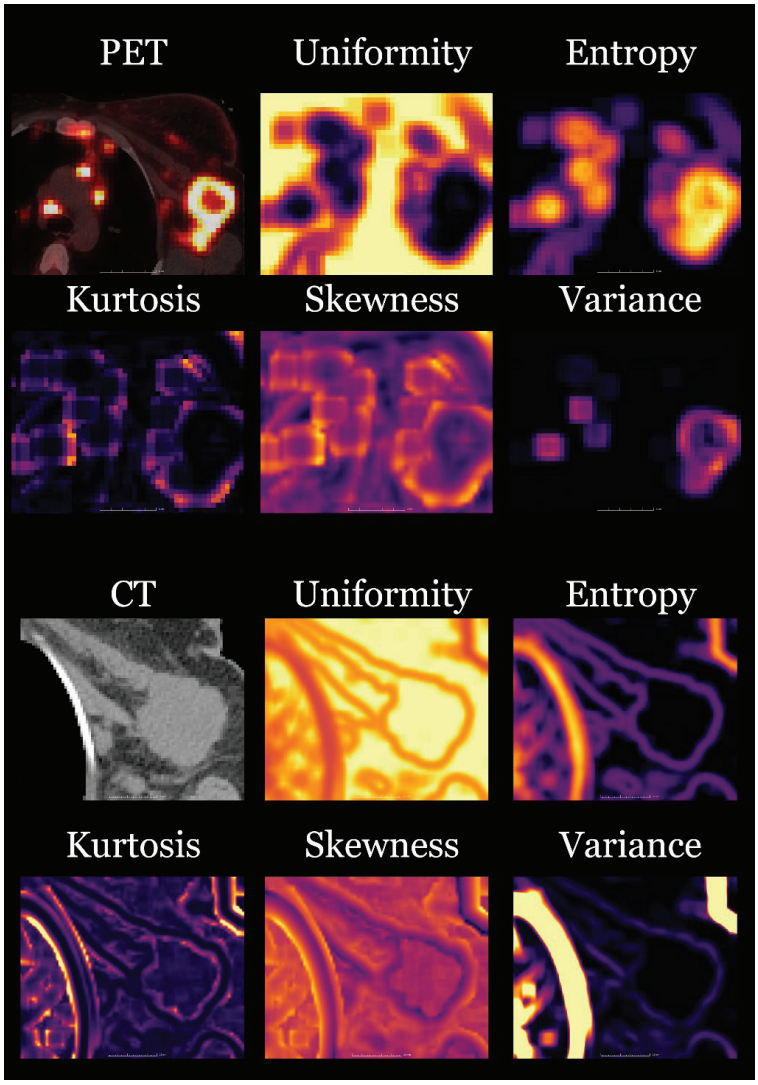
Şekil 2. İki farklı [^{18}F]FDG PET lezyonunda ilgi hacmi (VOI) içindeki SUV histogramları. Üst sıra: görece homojen tutulum gösteren ve dar, simetrik SUV dağılımına sahip lezyon (SUV 1,2-2,7). Alt sıra: heterojen tutulum gösteren, yüksek SUV değerli odak içeren ve sağa çarpık SUV dağılımına sahip lezyon (SUV 8'e kadar). Yatay eksen SUV değerlerini, dikey eksen voksel sayısını göstermektedir. Histogramlar voksel yoğunluklarının dağılımını yansıtırken bu değerlerin lezyon içerisindeki uzaysal dağılımını göstermez
PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz, SUV: Standartlaştırılmış tutulum değeri

İkinci ve Üst Derece Metrikler

Birinci derece özelliklerden farklı olarak bu yöntemler, voksel değerlerinin görüntü içerisindeki uzaysal ilişkilerini değerlendirir. Matris tabanlı yöntemlerin çoğunda, sürekli yoğunluk değerlerinin sınırlı sayıda gri seviyeye dönüştürülmesi gerekir. Diskretizasyon olarak adlandırılan bu işlem, tekstür matrislerinin oluşturulmasından önce gerçekleştirilir. PET görüntülerinde SUV veya aktivite değerleri sürekli olduğundan, kullanılacak diskretizasyon yöntemi ve parametreleri radyomik analizinin önemli bileşenlerindendir.

PET radyomik çalışmalarında temel olarak iki diskretizasyon yaklaşımı kullanılmaktadır. Sabit kutu sayısı (*fixed bin number*) yönteminde VOI içerisindeki yoğunluk aralığı önceden belirlenen sayıda eşit aralığa bölünür. Bu yaklaşım, farklı VOI'lerde benzer sayıda gri seviye kullanılmasını sağlarken mutlak SUV ölçeğinin korunmasını sınırlayabilir. Sabit kutu genişliği (*fixed bin width*) yönteminde ise her gri seviye sabit bir yoğunluk veya SUV aralığını temsil eder. Böylece mutlak yoğunluk ölçeği korunur ve farklı lezyonlar arasında karşılaştırılabilirlik sağlanabilir. Diskretizasyon yöntemi ve kullanılan parametreler çalışma protokolünde açıkça belirtilmelidir (15,16).

Gri Seviye Eş-Oluşum Matrisi (GLCM): GLCM (*gray-level co-occurrence matrix*), belirli bir mesafe ve yönde komşu voksel çiftlerinin gri seviye kombinasyonlarının dağılımını tanımlar (7,8). Haralick ve ark. (8) tarafından geliştirilen bu yöntem, vokseller arasındaki uzaysal ilişkilerin nicel olarak değerlendirilmesini sağlar. GLCM'den kontrast, korelasyon, homojenlik (*inverse difference moment*), enerji ve entropi gibi çeşitli tekstür özellikleri elde edilebilir.



Şekil 3. Aynı hastaya ait [^{18}F]FDG PET (üst blok) ve BT (alt blok) görüntülerinde birinci derece radyomik özelliklerine ait voksel tabanlı parametrik haritalar. Her blokta sol üstte referans görüntü, ardından uniformite, entropi, basıklık (kurtosis), çarpıklık (*skewness*) ve varyans haritaları gösterilmiştir. Haritalar PyRadiomics v3.1.0 ile voksel tabanlı çıkarım kullanılarak oluşturulmuş; 5×5×5 voksel kernel ve sabit kutu sayısı (*fixed bin number*) ile 32 gri seviye kullanılmıştır
PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz

Gri Seviye Seri Uzunluk Matrisi (GLRLM): GLRLM (*gray-level run length matrix*), belirli bir yönde aynı gri seviyeye sahip ardışık voksellerden oluşan serilerin uzunluklarını değerlendirir (9). Kısa seri vurgusu, uzun seri vurgusu, gri seviye düzensizliği, seri uzunluğu düzensizliği ve seri yüzdesi başlıca GLRLM özelliklerindendir. GLCM'de olduğu gibi GLRLM özellikleri de yön seçimine duyarlıdır.

Gri Seviye Boyut Bölgesi Matrisi (GLSZM): GLSZM (*gray-level size zone matrix*), aynı gri seviyeye sahip birbirine bağlı voksellerden oluşan bölgelerin boyut ve dağılımını değerlendirir (17). Küçük bölge vurgusu, büyük bölge vurgusu, gri seviye düzensizliği, bölge boyutu düzensizliği ve bölge yüzdesi sık kullanılan özelliklerdir. GLSZM'nin belirli bir yön tanımlamaması, GLCM ve GLRLM'den farklı bir uzaysal bilgi sağlamasına olanak verir.

Gri Seviye Mesafe Bölgesi Matrisi (GLDZM): GLDZM (*gray-level distance zone matrix*), gri seviyeye sahip bölgeleri boyutlarının yanı sıra VOI sınırına olan

uzaklıklarına göre karakterize eder (7). Böylece belirli bir yoğunluk bölgesinin lezyonun periferinde veya merkezine yakın konumlanmasına ilişkin uzaysal bilgi elde edilebilir.

Komşuluk Gri Ton Fark Matrisi (NGTDM): NGTDM (*neighbouring gray-tone difference matrix*), bir vokselin yoğunluk değeri ile komşuluğundaki voksellerin ortalama yoğunluğu arasındaki farkı değerlendirir (11). Bu yöntemden türetilen kabalık (*coarseness*), kontrast, meşguliyet (*busyness*), karmaşıklık ve güç (*strength*) gibi özellikler, görüntüdeki yoğunluk değişimlerinin büyüklüğü ve sıklığı hakkında bilgi sağlar.

Gri Seviye Bağımlılık Matrisi (GLDM): Gri Seviye Bağımlılık Matrisi (*gray-level dependence matrix*), merkezi bir voksel ile belirli bir komşuluk içerisindeki benzer yoğunluk değerlerine sahip vokseller arasındaki bağımlılığı değerlendirir (10). Bazı kaynaklarda benzer yaklaşım *neighbouring* GLDM olarak da adlandırılmaktadır. GLDM, voksel yoğunluklarının belirli bir tolerans aralığında ne ölçüde kümelendiğini ve birbirine bağımlı olduğunu karakterize eder.

Filtrelenmiş Görüntülerden Özellik Çıkarımı

Radyomik özellikleri yalnızca ham görüntülerden değil, çeşitli filtreleme ve görüntü dönüşümleri uygulanmış görüntülerden de çıkarılabilir. Laplacian of Gaussian (LoG), wavelet, Laws, Gabor ve Riesz dönüşümleri bu amaçla kullanılan başlıca yöntemlerdir. Bu dönüşümler belirli uzaysal frekansları veya ölçekleri ön plana çıkararak ham görüntüde belirgin olmayan yapısal özelliklerin analiz edilmesine olanak sağlar (18). Filtrelenmiş görüntülerden elde edilen özellikler, ayrı bir "üst derece özellik" sınıfı olarak değil, görüntü dönüşümü sonrasında hesaplanan radyomik özellikleri olarak değerlendirilmelidir.

Analiz Öncesi Ön İşlemleme, Yeniden Örnekleme ve Segmentasyon

Radyomik özellikleri yalnızca lezyonun biyolojik özelliklerinden değil, görüntünün elde edilme ve işlenme koşullarından da etkilenir. PET görüntülerinde rekonstrüksiyon algoritması, iterasyon ve alt küme sayısı, post-rekonstrüksiyon filtresi, matris boyutu, uçuş zamanı (*time-of-flight*) ve nokta yayılım fonksiyonu (*point spread function*) modellemesi görüntü gürültüsünü ve uzaysal çözünürlüğü etkileyebilir. Özellikle gürültüye duyarlı radyomik özellikleri, rekonstrüksiyon parametrelerindeki değişikliklerden etkilenebilir. Bu nedenle çok merkezli veya retrospektif çalışmalarda farklı görüntüleme protokollerinden elde edilen verilerin doğrudan birleştirilmesi radyomik sonuçlarında değişkenliğe yol açabilir.

Tekstür matrisleri voksel komşuluklarına dayandığından, voksel boyutlarının farklı olması ve anizotropik voksel geometrisi uzaysal özelliklerin hesaplanmasını etkileyebilir. Bu nedenle özellikle üç boyutlu (3D) analizlerde görüntülerin izotropik voksel boyutuna yeniden örneklenmesi sıklıkla tercih edilir. Farklı cihaz ve protokollerden elde edilen görüntülerin ortak bir voksel ızgarasına dönüştürülmesi, çok merkezli çalışmalarda karşılaştırılabilirliği artırabilir. Yeniden örneklemede en sık kullanılan yöntemler en yakın komşu, trilineer ve trikübik interpolasyondur. Kullanılan interpolasyon yöntemi ve hedef voksel boyutu yöntem bölümünde açıkça belirtilmelidir.

Segmentasyon

Segmentasyon, radyomik iş akışında gözlemciye ve yönteme en duyarlı aşamalardan biridir. Radyomik özellikleri VOI içerisindeki voksellerden hesaplandığından, segmentasyon sınırlarındaki küçük değişiklikler morfolojik ve tekstür özelliklerinde anlamlı farklılıklara yol açabilir. PET görüntülerinde segmentasyon, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülerine kıyasla farklı zorluklar içerir. Parsiyel volüm etkisi nedeniyle özellikle küçük lezyonların sınırları net olmayabilir ve heterojen tümörlerde aktivite dağılımı lezyon içerisinde değişkenlik gösterebilir. Bununla birlikte, PET›in kantitatif yapısı nedeniyle SUV tabanlı eşikleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Sabit mutlak eşik (örneğin; SUV ≥2,5) veya göreli eşik (örneğin; SUV_{maks}'ın %40'ı) bu yöntemlere örnek olarak verilebilir. Ancak bu yaklaşımların performansı lezyon boyutu, lezyon-arka plan kontrastı ve görüntü rekonstrüksiyon parametrelerinden etkilenebilir. Arka plan aktivitesini dikkate alan uyarlanabilir (*adaptive*) eşikleme yöntemleri bu sınırlılıkları kısmen azaltabilir (19). Bunun yanında manuel, yarı otomatik ve tam otomatik segmentasyon yöntemleri kullanılabilmektedir. Segmentasyon yönteminin seçimi ve kullanılan parametreler önceden tanımlanmalı; mümkün olduğunda gözlemciler arası ve gözlemci içi tekrarlanabilirlik değerlendirilmelidir.

Radyomik Özelliklerinin Seçimi, Model Geliştirilmesi ve Validasyon Metodları

Radyomik analizinde görüntülerden oldukça yüksek sayıda özellik elde edilmektedir. Buna karşılık nükleer

tıp çalışmalarında örneklem büyüklüğü çoğunlukla sınırlı kalmaktadır. Özellik sayısının örneklem büyüklüğüne göre çok yüksek olduğu bu durum ($p \gg n$), özellikle model karmaşıklığının da artmasıyla aşırı uyum (*overfitting*) riskini artırır. Bu nedenle özellik seçimi, model geliştirme ve validasyon aşamaları, radyomik çalışmalarının güvenilirliği ve genellenebilirliği açısından temel metodolojik unsurlardır (20).

Özellik Seçimi ve Model Geliştirme

Özellik seçiminin ilk aşamasında, klinik sonlanımla ilişkilerinden bağımsız olarak ölçüm koşullarındaki değişikliklere karşı kararsız olan özelliklerin elenmesi amaçlanır. Bu amaçla test-retest görüntüleri, farklı gözlemciler veya segmentasyon yöntemleri tarafından oluşturulan VOI'ler ve görüntü pertürbasyonu yaklaşımları kullanılabilir (21). Özelliklerin tekrarlanabilirliği genellikle sınıf içi korelasyon katsayısı (*intraclass correlation coefficient*) veya uyum korelasyon katsayısı (*concordance correlation coefficient*) ile değerlendirilir. Radyomik özelliklerinin önemli bir bölümü birbiriyle yüksek korelasyon gösterebilir. Bu nedenle tekrarlayan bilgiyi azaltmak amacıyla korelasyon temelli filtreleme uygulanabilir. Belirli bir korelasyon eşiğinin üzerindeki özellikler arasından, örneğin daha yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olan tek bir özellik seçilebilir. Sonlanımla ilişkili özelliklerin belirlenmesinde kullanılan yöntemler filtre, sarmalayıcı (*wrapper*) ve gömülü (*embedded*) yöntemler olarak üç grupta incelenebilir. Filtre yöntemleri modelden bağımsız olarak özellikleri değerlendirir. Tek değişkenli istatistiksel testler ve *minimum redundancy maximum relevance* bu gruba örnektir (22). Sarmalayıcı yöntemler, farklı özellik alt kümelerini belirli bir modelin performansına göre değerlendirir; özyinelemeli özellik eleme (*recursive feature elimination*) bunlardan biridir. Gömülü yöntemlerde ise özellik seçimi modelin eğitimi sırasında gerçekleşir. LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*), katsayılara L1 cezası uygulayarak bazı katsayıları sıfıra indirir ve bu nedenle radyomik çalışmalarında sık kullanılan bir yöntemdir (23). Ağaç tabanlı modellerin ürettiği özellik önem skorları da özellik seçimi amacıyla kullanılabilir.

Özellik seçiminin tüm veri setinde gerçekleştirilip modelin daha sonra çapraz doğrulama ile değerlendirilmesi, radyomik çalışmalarındaki önemli metodolojik hatalardan biridir. Bu yaklaşımda test verisine ait bilgi özellik seçimi yoluyla modele sızabilir ve performans olduğundan yüksek tahmin edilebilir. Sonlanım bilgisini kullanan tüm işlemler yalnızca eğitim verisi içerisinde gerçekleştirilmelidir. Çapraz doğrulamada özellik seçimi her katlamada yalnızca eğitim alt kümesine uygulanmalı ve ardından doğrulama alt kümesine aktarılmalıdır. Benzer şekilde, modele dahil edilen özellik sayısı örneklem büyüklüğü ve olay sayısı ile uyumlu olmalıdır.

Model seçimi, sonlanımın türü ve veri setinin özelliklerine göre yapılır. İkili sonlanımlarda lojistik regresyon, zamana bağlı sonlanımlarda ise Cox orantılı hazardlar regresyonu temel yöntemlerdir. Yüksek boyutlu verilerde LASSO veya elastic net gibi düzenlileştirme yöntemleri kullanılabilir. Makine öğrenmesi yaklaşımları arasında destek vektör makineleri, *random forest* ve *gradient boosting* gibi yöntemler yer alır. Sağkalım verileri için *random survival forest* gibi özel modeller de kullanılabilir. Radyomik özelliklerinin klinik değişkenler ve geleneksel PET metrikleriyle birlikte kullanıldığı kombine modeller de yaygındır.

Validasyon

Bir modelin eğitim verisi üzerindeki performansı genellikle iyimserdir ve tek başına modelin genellenebilirliğini göstermez. Validasyon, iç (*internal*), iç-dış (*internal-external*) ve dış (*external*) validasyon şeklinde ele alınabilir. İç validasyonda model aynı veri kaynağı içerisinde değerlendirilir. Verinin rastgele eğitim ve test kümelerine ayrılması (*hold-out*) basit bir yöntem olmakla birlikte, özellikle küçük veri setlerinde sonuçlar rastgele bölünmeye duyarlı olabilir (24). k-katlı çapraz doğrulama (*k-fold cross-validation*) ve tekrarlı çapraz doğrulama, sınırlı sayıdaki verinin daha etkin kullanılmasını sağlar. Bootstrap yöntemi ise model performansındaki iyimserliği tahmin etmek ve düzeltilmiş performans ölçümleri elde etmek amacıyla kullanılabilir. Bir hastaya ait birden fazla lezyon veya görüntü bulunduğunda, veri kümelerine ayırma işlemi hasta düzeyinde yapılmalıdır. Aynı hastaya ait farklı lezyonların eğitim ve test kümelerine dağıtılması, bağımsız gözlem varsayımını bozarak model performansının yapay olarak yüksek bulunmasına neden olabilir. İç-dış validasyon, özellikle çok merkezli veri setlerinde, her seferinde bir merkezin test için dışarıda bırakılması (*leave-one-center-out*) yoluyla gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşım modelin farklı merkezlere genellenebilirliği hakkında bilgi sağlar. Dış validasyon ise model geliştirme sürecinde kullanılmamış, tercihen farklı bir merkezden veya farklı bir hasta popülasyonundan elde edilen bağımsız bir kohortta

gerçekleştirilir. Prospektif validasyon ise modelin gerçek klinik koşullardaki performansının değerlendirilmesi açısından ek kanıt sağlayabilir.

Model performansı yalnızca tek bir ölçütle değerlendirilmemelidir. Ayırt edicilik (*discrimination*), ikili sonlanımlarda alıcı işletim karakteristiği eğrisi altında kalan alan (AUC), sağkalım analizlerinde ise Harrell C-indeksi veya zamana bağlı AUC ile değerlendirilebilir. Bu ölçütler uygun güven aralıklarıyla birlikte raporlanmalıdır. Bunun yanında kalibrasyon, tahmin edilen risk ile gözlenen risk arasındaki uyumu gösterir ve özellikle klinik karar vermeyi amaçlayan modellerde değerlendirilmelidir. Klinik fayda boyutunun ele alınması açısından ise karar eğrisi analizi (*decision curve analysis*, DCA) önerilmektedir. DCA, farklı karar eşikleri üzerinden modelin net klinik faydasını ölçerek "tüm hastalara müdahale et" veya "hiçbirine müdahale etme" gibi varsayılan stratejilerle karşılaştırma imkânı sunar; böylece bir modelin istatistiksel olarak anlamlı olmasının ötesinde klinik açıdan da yararlı olup olmadığını değerlendirmeye olanak tanır.

Derin Öğrenme ve Konvolüsyonel Sinir Ağları (CNN) Tabanlı Radyomik

Handcrafted radyomik yaklaşımında araştırmacı, görüntüden çıkarılacak özellikleri analiz öncesinde tanımlar. Derin öğrenmede ise görüntüyü temsil eden özellikler doğrudan veriden öğrenilir ve sonlanımı tahmin edecek temsiller model tarafından oluşturulur (12,25). Bu amaçla en yaygın kullanılan mimarilerden biri CNN'dir. CNN'ler, görüntü üzerinde konvolüsyon işlemleri gerçekleştiren ardışık katmanlar aracılığıyla düşük düzeyli yapısal özelliklerden daha soyut ve göreve özgü temsillere ilerleyen hiyerarşik özellikler öğrenir. Öğrenilen bu temsiller daha sonra sınıflandırma, regresyon veya risk tahmini gibi çıktılara dönüştürülür. CNN mimarilerinin derinleştirilmesi sırasında gradyanların zayıflaması eğitim sorunlarına yol açabilmektedir. ResNet, rezidü bağlantılar kullanarak bu sorunun azaltılmasını ve daha derin ağların eğitilmesini sağlamıştır (26). DenseNet ise her katmanı önceki katmanların çıktılarıyla doğrudan bağlayarak özelliklerin yeniden kullanımını artırır (27). Bu mimariler, görüntünün doğrudan modele verilerek tanı veya prognoz çıktısının üretildiği uçtan uca (*end-to-end*) yaklaşımlarda kullanılabilir.

Derin öğrenme modelleri çok sayıda parametre içerdiğinden, özellikle küçük veri setlerinde aşırı uyum riski yüksektir. Bu nedenle yalnızca örneklem büyüklüğü değil, verinin çeşitliliği, etiket kalitesi ve eğitim ile test verilerinin bağımsızlığı da önemlidir. Veri yetersiz olduğunda veri artırma (*data augmentation*), düzenlileştirme ve transfer learning gibi yöntemler kullanılabilir. *Transfer learning*'de daha büyük bir veri seti üzerinde önceden eğitilmiş bir model, hedef probleme uyarlanır. Bununla birlikte, veri artırma ve önceden eğitilmiş modellerden yararlanma süreçlerinde test verisinin eğitim aşamasına dahil edilmemesine dikkat edilmelidir. Nükleer tıp görüntülerinde CNN'ler iki boyutlu görüntülerin yanı sıra hacimsel veriyi doğrudan değerlendiren 3D CNN mimarileriyle de uygulanabilir. 3D yaklaşımlar, PET/BT gibi hacimsel görüntülerde uzaysal bilgiyi koruma avantajı sağlayabilir; ancak hesaplama maliyeti ve veri gereksinimi daha yüksektir. Derin öğrenme modellerinin önemli sınırlılıklarından biri yorumlanabilirliktir. Model kararında görüntünün hangi bölgelerinin etkili olduğunu görselleştirmek amacıyla Grad-CAM gibi sınıf aktivasyon haritalama yöntemleri kullanılabilir (28). Bununla birlikte, bu haritalar modelin karar mekanizmasının tam bir açıklaması olarak değerlendirilmemeli ve klinik yorumla birlikte ele alınmalıdır.

Sonuç olarak derin öğrenme, handcrafted radyomik'in doğrudan yerine geçen bir yöntemden ziyade, farklı avantaj ve sınırlılıklara sahip tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Küçük örneklemli çalışmalarda model karmaşıklığının kontrolü, uygun validasyon ve yorumlanabilirlik ön plana çıkarken; büyük, çeşitli ve bağımsız olarak doğrulanmış veri setleri derin öğrenme yaklaşımlarının değerlendirilmesi için daha uygun bir zemin sağlar. Her iki yaklaşımın performansı karşılaştırılırken veri setinin büyüklüğü, görüntüleme protokolü, sonlanım tanımı ve validasyon tasarımı dikkate alınmalıdır.

Yaygın Kullanılan Radyomik Analiz Platformları

Radyomik özelliklerinin matematiksel tanımları standardize edilmiş olsa da bu özelliklerin yazılıma uygulanması sırasında kullanılan parametreler ve yöntemsel tercihler sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle kullanılan yazılım yalnızca teknik bir araç değil, aynı zamanda çalışmanın standardizasyonu ve tekrarlanabilirliğini etkileyen metodolojik bir bileşendir. Nükleer tıp ve diğer tıbbi görüntüleme alanlarında kullanılan başlıca radyomik platformları ve temel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yaygın kullanılan radyomik analiz platformlarının temel özellikleri

Yazılım	Erişim	Ortam	Arayüz	Sürüm	IBSI uyumu	Desteklenen metrikler	
						Sıfır ve birinci derece metrikler	İkinci ve üst derece metrikler
PyRadiomics/ Slicer Radiomics	Açık kaynak	Python	Komut satırı/ grafik arayüz (3D Slicer)	3D Slicer Slicer Radiomics	Var	Evet	GLCM, GLDM, GLRLM, GLSZM, NGTDM
LIFEx	Ücretsiz, kapalı kaynak	Java	Grafik arayüz	LIFEx	Var	Evet	GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM
CERR/pyCERR	Açık kaynak	MATLAB Python	Grafik arayüz	CERR pyCERR	Var	Evet	GLCM, GLRLM, GLSZM, NGLDM, NGTDM Ayrıca pyCERR: GLDZM
MITK Phenotyping	Açık kaynak	C++	Grafik arayüz	MITK Phenotyping	Var	Evet	GLCM, GLDZM, GLRLM, GLSZM, NGLDM, NGTDM
SERA/PySERA	Ücretsiz (SERA)/açık kaynak, MIT (PySERA)	MATLAB Python	Komut satırı	SERA MATLAB PySERA	Var	Evet	GLCM, GLDZM, GLRLM, GLSZM, NGLDM, NGTDM
MIRP	Açık kaynak	Python	Python kütüphanesi (API)	MIRP	Var	Evet	GLCM, GLDZM, GLRLM, GLSZM, NGLDM, NGTDM
RaCaT	Açık kaynak	C++	Komut satırı	RaCaT	Var	Evet	GLCM, GLDZM, GLRLM, GLSZM, NGLDM, NGTDM
MM Radiomics Frontier (Siemens Healthineers)	Ticari	Python tabanlı (PyRadiomics)	Grafik arayüz	Üretici tarafından bildirilmemiş	Üretici tarafından bildirilmemiş (PyRadiomics tabanlı)	Evet	PyRadiomics tabanlı

IBSI uyumluluğu ve bazı özellikler yazılım sürümüne ve uygulama parametrelerine bağlı olabilir; yayın öncesinde kullanılan sürüm ve özellik bazında doğrulanmalıdır
GLCM: Gri Seviye Eş-Oluşum Matrisi, GLRLM: Gri Seviye Seri Uzunluk Matrisi, GLSZM: Gri Seviye Boyut Bölgesi Matrisi, GLDZM: Gri Seviye Mesafe Bölgesi Matrisi, NGTDM: Komşuluk Gri Ton Fark Matrisi, NGLDM: Komşuluk Gri Seviye Bağımlılık Matrisi

LIFEx (*Local Image Features Extraction*), nükleer tıp görüntülemelerinde kullanılan radyomik araçlarından biridir (29). Java tabanlı grafik kullanıcı arayüzü sayesinde DICOM görüntülerinin işlenmesi, segmentasyon ve PET görüntülerinde SUV tabanlı analizlerin programlama bilgisi gerektirmeden gerçekleştirilmesine olanak sağlar.

PyRadyomik, Python tabanlı ve açık kaynaklı bir radyomik kütüphanesidir (30). Standart radyomik özelliklerinin programatik olarak çıkarılmasını ve analiz iş akışlarının otomatikleştirilmesini sağlar. Ayrıca 3D Slicer (31) içerisinde bir eklenti aracılığıyla kullanılabilir. Programatik yapısı, tekrarlanabilir analizlerin oluşturulması ve makine öğrenmesi iş akışlarıyla entegrasyon açısından avantaj sağlar.

CERR (*A Computational Environment for Radiological Research*) başlangıçta radyoterapi araştırmalarında doz dağılımları ve doz-hacim histogramlarının analizi amacıyla geliştirilmiş, daha sonra radyomik özelliklerinin çıkarılmasını destekleyecek şekilde genişletilmiştir (32). MATLAB tabanlı olması ek lisans gerektirebilir. pyCERR ise CERR işlevlerinin Python ortamında kullanılmasına yönelik açık kaynaklı bir seçenektir.

MITK Phenotyping, Alman Kanser Araştırma Merkezi tarafından geliştirilen ve genel amaçlı tıbbi görüntüleme altyapısı olan MITK üzerine kurulmuş açık kaynaklı bir radyomik çerçevesidir (33). Standardize özellik çıkarımı ve görüntü işleme iş akışlarını desteklemesi, farklı yazılımların karşılaştırıldığı araştırmalarda kullanılmasına olanak sağlar.

Bunların yanı sıra SERA, MIRP ve RaCaT gibi araştırma amaçlı farklı radyomik araçları da bulunmaktadır. Ticari çözümler arasında ise syngo.via Frontier (MM Radyomik Frontier, Siemens Healthineers) gibi klinik görüntüleme sistemleriyle entegre çalışabilen platformlar yer almaktadır (34). Bu tür çözümler, görüntüleme ve radyomik analizinin aynı klinik iş akışı içerisinde yürütülmesine olanak sağlayabilir.

Radyomik yazılımı seçilirken yalnızca çıkarılabilen özelliklerin sayısı değil; IBSI uyumluluğu, özelliklerin matematiksel tanımları, diskretizasyon ve yeniden örnekleme seçenekleri, segmentasyon olanakları, PET/SUV desteği, voksel tabanlı analiz kapasitesi, lisans modeli ve yazılım sürümü de değerlendirilmelidir. Aynı isimle tanımlanan bir özellik farklı yazılımlarda farklı parametre veya uygulama ayrıntılarıyla hesaplanabileceğinden, kullanılan yazılımın adı ve sürümü ile birlikte analiz parametreleri yöntem bölümünde ayrıntılı olarak raporlanmalıdır.

Nükleer Tıpta Radyomik Uygulamaları

Nükleer tıpta, radyomik çalışmalarının büyük çoğunluğu onkoloji alanında gerçekleştirilmiştir. Öne çıkan klinik sorular; lezyon karakterizasyonu, moleküler veya genetik özelliklerin non-invaziv tahmini, tedavi yanıtının öngörülmesi ve prognozun belirlenmesi şeklinde dört ana başlıkta toplanabilir. Bununla birlikte, literatürdeki çalışmaların önemli bir bölümü tek merkezli, retrospektif ve görece küçük hasta gruplarına dayanmaktadır ve bağımsız dış validasyon sınırlıdır. Bu nedenle mevcut bulgular, klinik rutine girmiş uygulamalardan çok alanın gelişimini yönlendiren araştırma sonuçları olarak değerlendirilmelidir.

Akciğer kanseri, PET radyomik çalışmalarının en yoğun olduğu alanlardan biridir. Cook ve ark. (35), kemoradyoterapi uygulanan KHDAK'de NGTDM tabanlı özelliklerin tedavi yanıtı ve sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha sonraki çalışmalarda histolojik alt tip ve EGFR mutasyonu gibi moleküler özelliklerin PET/BT radyomik ile tahmini de araştırılmıştır (36). İmmünoterapinin yaygınlaşmasıyla birlikte, tedavi öncesi PET/BT radyomik kullanılarak immün kontrol noktası inhibitörlerinden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi de araştırılmaktadır (37).

Lenfoma, özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma, PET tabanlı kantitatif biyobelirteçlerin klinik uygulamaya en fazla yaklaştığı alanlardan biridir. SUV temelli metriklerin prognostik değerinin yanı sıra (38), Cottereau ve ark. (39,40) lezyonların vücuttaki uzaysal dağılımını yansıtan dissemination özelliklerini tanımlamış ve en uzak iki lezyon arasındaki mesafe (D_{maks}) ile total metabolik tümör hacminin prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu yaklaşım, radyomik analizinin tek bir lezyonun iç yapısından tüm vücuttaki hastalık yükü ve dağılımına genişletilebileceğini göstermektedir.

Baş-boyun kanserlerinde çalışmalar çoğunlukla radyoterapi sonrası lokorejyonel nüks ve uzak metastaz riskinin öngörülmesine odaklanmıştır. Vallières ve ark., dört merkezden elde edilen FDG PET/BT verilerinde radyomik özelliklerini klinik değişkenlerle birleştirerek özellikle uzak metastaz riskinin öngörülmesinde başarılı sonuçlar bildirmiştir (41). Cong ve ark. da (42) PET/BT füzyon radyomik parametrelerinin lokal rekürrens riskinin öngörülmesinde PET veya BT parametrelerine kıyasla daha yüksek performans sağlayabileceğini göstermiştir. Wang ve ark. (43) ise FDG PET radyomik ile radyoterapi doz-hacim histogramlarından elde edilen dosiomics özelliklerini birleştirerek sağkalım öngörüsünü araştırmıştır.

Meme kanserinde PET radyomik çalışmalarının önemli bir bölümü neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam yanıtın ve moleküler alt tiplerin invaziv olmayan şekilde öngörülmesine odaklanmıştır (44,45). Ha ve ark. (46), FDG PET/BT radyomik özelliklerinin lokal ileri meme kanserinde tedavi yanıtı ve Ki-67 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Antunovic ve ark. (47) da histogram tabanlı özelliklerin farklı moleküler alt tipler arasında farklılık gösterebildiğini göstermiştir.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET, radyomik uygulamalarının FDG dışındaki radyofarmasötiklere genişlemesini hızlandırmıştır. Zamboglou ve ark. (48), PSMA PET tabanlı radyomik özelliklerinin görsel değerlendirmede saptanamayan klinik anlamlı prostat kanserinin belirlenmesine katkı sağlayabileceğini bildirmiştir. Moazemi ve ark. (49) ise PSMA PET'ten elde edilen çeşitli kantitatif ve tekstür özelliklerinin Lu-177 PSMA ile tedavi edilen prostat kanseri hastalarında sağkalım öngörüsündeki rolünü araştırmıştır. Bu çalışmalar, radyomik yaklaşımının teranostik hasta seçimi ve tedavi sonrası sonuç öngörüsü açısından da potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Onkolojik PET radyomik literatürü son on beş yılda hızla genişlemiş olsa da, klinik uygulamaya aktarımı halen sınırlıdır. Radyomik Quality Score ile yapılan değerlendirmelerde metodolojik eksikliklerin yaygın

olduğu bildirilmiştir (50). Başlıca sorunlar bağımsız dış validasyonun sınırlı olması, geleneksel PET metrikleriyle karşılaştırmaların yetersizliği ve prospektif çalışmaların azlığıdır. Bu nedenle radyomik özelliklerinin klinik değerinin ortaya konması için standartlaştırılmış iş akışları, uygun karşılaştırma modelleri ve bağımsız çok merkezli validasyon gereklidir.

Sonuç

Radyomik, SUV temelli geleneksel PET metriklerinin ötesinde tümör heterojenliği ve aktivitenin uzaysal dağılımı hakkında ek nicel bilgiler sağlayabilir. Lezyon karakterizasyonu, tedavi yanıtının erken öngörülmesi ve sağkalım tahmini gibi alanlarda kişiselleştirilmiş tıbba katkı sağlama potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, radyomik özellikleri görüntü edinimi, rekonstrüksiyon, segmentasyon ve diskretizasyon gibi birçok aşamadan etkilenebilir.

Mevcut çalışmaların önemli bir bölümü tek merkezli, retrospektif ve küçük örneklemli olup bağımsız dış validasyon sınırlıdır. Radyomik'in klinik uygulamaya aktarılması için görüntüleme ve analiz süreçlerinin standardizasyonu, özelliklerin tekrarlanabilirliğinin değerlendirilmesi ve bağımsız çok merkezli validasyon gereklidir. Daha büyük veri setleri ve standardize radyomik iş akışları, bu yaklaşımın klinik değerinin daha güvenilir biçimde ortaya konmasına katkı sağlayabilir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. Radiology. 2016;278:563-577.
2. Lambin P. Radiomics [Internet]. Radiomics.world. Available from: https://www.radiomics.world/lambin.html
3. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer. 2012;48:441-446.
4. Wienhard K, Pawlik G, Herholz K, Wagner R, Heiss WD. Estimation of local cerebral glucose utilization by positron emission tomography of [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: a critical appraisal of optimization procedures. J Cereb Blood Flow Metab. 1985;5:115-125.
5. Hong YT, Fryer TD. Kinetic modelling using basis functions derived from two-tissue compartmental models with a plasma input function: general principle and application to [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Neuroimage. 2010;51:164-172.
6. Feng D, Ho D, Chen K, et al. An evaluation of the algorithms for determining local cerebral metabolic rates of glucose using positron emission tomography dynamic data. IEEE Trans Med Imaging. 1995;14:697-710.
7. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. Radiology. 2020;295:328-338.
8. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. IEEE Trans Syst Man Cybern. 1973;SMC-3:610-621.
9. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. Computer Graphics and Image Processing. 1975;4:172-179.
10. Sun C, Wee WG. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. Computer Graphics and Image Processing. 1982;20:297.
11. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. IEEE Trans Syst Man Cybern. 1989;19:1264-1274.
12. Salmanpour MR, Mehrnia SS, Jabarzadeh Ghandilu S, et al. Handcrafted vs. deep radiomics vs. fusion vs. deep learning: a comprehensive review of machine learning-based cancer outcome prediction in PET and SPECT imaging. J Digit Imaging. 2026;39:3831-3880.
13. Apostolova I, Rogasch J, Buchert R, et al. Quantitative assessment of the asphericity of pretherapeutic FDG uptake as an independent predictor of outcome in NSCLC. BMC Cancer. 2014;14:896.
14. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med. 2009 May;50(Suppl 1):122S-150S.
15. Orlhac F, Soussan M, Maisonobe JA, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in ^{18}F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. J Nucl Med. 2014;55:414-422.
16. Leijenaar RT, Nalbantov G, Carvalho S, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. Sci Rep. 2015;5:11075.
17. Thibault G, Fertil B, Navarro C, et al. Texture indexes and gray level size zone matrix application to cell nuclei classification. 10th International Conference on Pattern Recognition and Information Processing. 2009.
18. Whybra P, Zwanenburg A, Andrearczyk V, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized

convolutional filters for reproducible radiomics and enhanced clinical insights. Radiology. 2024;310:e231319.

19. Hatt M, Cheze Le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. IEEE Trans Med Imaging. 2009;28:881-893.
20. Zwanenburg A. Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:2638-2655.
21. Zwanenburg A, Leger S, Agolli L, et al. Assessing robustness of radiomic features by image perturbation. Sci Rep. 2019;9:614.
22. Peng H, Long F, Ding C. Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. 2005;27:1226-1238.
23. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. J R Stat Soc Series B Methodol. 1996;58:267-288.
24. Steyerberg EW, Harrell FE Jr. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. J Clin Epidemiol. 2016;69:245-247.
25. Afshar P, Mohammadi A, Plataniotis KN, Oikonomou A, Benali H. From handcrafted to deep-learning-based cancer radiomics: challenges and opportunities. IEEE Signal Process Mag. 2019;36:132-160.
26. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. In: Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR); 2016; Las Vegas, NV, USA. p. 770-778.
27. Huang G, Liu Z, Van der Maaten L, Weinberger KQ. Densely connected convolutional networks. In: Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR); 2017; Honolulu, HI, USA. p. 2261-2269.
28. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D. Grad-CAM: visual explanations from deep networks via gradient-based localization. In: Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV); 2017; Venice, Italy. p. 618-626.
29. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, et al. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. Cancer Res. 2018;78:4786-4789.
30. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. Cancer Res. 2017;77:e104-e107.
31. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magn Reson Imaging. 2012;30:1323-1341.
32. Apte AP, Iyer A, Crispin-Ortuzar M, et al. Technical note: extension of CERR for computational radiomics: a comprehensive MATLAB platform for reproducible radiomics research. Med Phys. 2018:10.1002/mp.13046.
33. Götz M, Nolden M, Maier-Hein K. MITK Phenotyping: an open-source toolchain for image-based personalized medicine with radiomics. Radiother Oncol. 2019;131:108-111.
34. Fusco R, Festa G, Sansone M, Setola SV, Avallone A, Izzo F, Petrillo A, Granata V. Assessing the multi-software robustness of radiomic biomarkers: a three-tool evaluation. Front Oncol. 2026;16:1764691.
35. Cook GJ, Yip C, Siddique M, et al. Are pretreatment ^{18}F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? J Nucl Med. 2013;54:19-26.
36. Zhang J, Zhao X, Zhao Y, et al. Value of pre-therapy ^{18}F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47:1137-1146.
37. Mu W, Tunali I, Gray JE, Qi J, Schabath MB, Gillies RJ. Radiomics of ^{18}F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47:1168-1182.
38. Lee JW, Oh D, Eom KY, et al. The prognostic value of PET/CT evaluation with Deauville score on the recurrence and survival in diffuse large B-cell lymphoma: a multi-institutional study of KROG 17-02. Clin Exp Metastasis. 2020;37:125-131.
39. Cottereau AS, Meignan M, Nioche C, et al. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT†. Ann Oncol. 2021;32:404-411.
40. Cottereau AS, Nioche C, Dirand AS, et al. ^{18}F-FDG PET dissemination features in diffuse large B-cell lymphoma are predictive of outcome. J Nucl Med. 2020;61:40-45.
41. Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. Sci Rep. 2017;7:10117.
42. Cong H, Peng W, Tian Z, et al. FDG-PET/CT Radiomics models for the early prediction of locoregional recurrence in head and neck cancer. Curr Med Imaging. 2021;17:374-383.
43. Wang B, Liu J, Zhang X, et al. Prognostic value of ^{18}F-FDG PET/CT-based radiomics combining dosiomics and dose volume histogram for head and neck cancer. EJNMMI Res. 2023;13:14.
44. Acar E, Turgut B, Yiğit S, Kaya G. Comparison of the volumetric and radiomics findings of ^{18}F-FDG PET/CT images with immunohistochemical prognostic factors in local/locally advanced breast cancer. Nucl Med Commun. 2019;40:764-772.
45. Antunovic L, De Sanctis R, Cozzi L, et al. PET/CT radiomics in breast cancer: promising tool for prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:1468-1477.
46. Ha S, Park S, Bang JI, Kim EK, Lee HY. Metabolic radiomics for pretreatment ^{18}F-FDG PET/CT to characterize locally advanced breast cancer: histopathologic characteristics, response to neoadjuvant chemotherapy, and Prognosis. Sci Rep. 2017;7:1556.

47. Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M, et al. [^{18}F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:1945-1954.
48. Zamboglou C, Bettermann AS, Gratzke C, et al. Uncovering the invisible-prevalence, characteristics, and radiomics feature-based detection of visually undetectable intraprostatic tumor lesions in ^{68}GaPSMA-11 PET images of patients with primary prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48:1987-1997.
49. Moazemi S, Erle A, Lütje S, Gaertner FC, Essler M, Bundschuh RA. Estimating the potential of radiomics features and radiomics signature from pretherapeutic PSMA-PET-CT scans and clinical data for prediction of overall survival when treated with ^{177}Lu-PSMA. Diagnostics (Basel). 2021;11:186.
50. Park JE, Kim D, Kim HS, et al. Quality of science and reporting of radiomics in oncologic studies: room for improvement according to radiomics quality score and TRIPOD statement. Eur Radiol. 2020;30:523-536.