

橋渡 貴司^{1,2}, 齋藤 茂芳², 石田 隆行²

1. 大阪大学医学部附属病院 医療技術部 放射線部門

2. 大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 生体物理工学講座

1 Radiomics の概念

放射線医学領域ではさまざまな医用画像を扱う。Computed tomography (CT) 画像, magnetic resonance (MR) 画像がその代表である。このような医用画像を用いた多くの研究で, 画像上に描出される病変の画素値やコントラスト, あるいは造影剤から得られる情報などがその病変の組織学的な悪性度や性状と関わりがあることが明らかになった¹⁾。これは, 言い換えれば, 遺伝情報を基にした病変の生物学的な形質が「表現型 (phenotype)」として画像上で描出されていることを意味する。そして現在, 医用画像における医学的知見の蓄積とコンピュータ性能の向上が相まって, 医用画像から病変の生物学的な特徴を読解する研究分野「radiomics」が注目を浴びている。「Radiomics」という言葉は 2012 年に発表された 2 つの総説から始まる^{2,3)}。これら総説の中で, Lambin らは「Radiomics – the high-throughput extraction of large amounts of image features from radiographic images –」と定義しており²⁾, Kumar らは, 「Radiomics data are in a mineable form that can be used to build descriptive and predictive models relating image features to phenotypes or gene–protein signatures」と説明している³⁾。つまり, 「radiomics」という言葉は, 病変の生物学的情報と医用画像から抽出した多数の定量的な特徴量を関連付けて網羅的に解析するという意味で, 「radiology (放射線医学)」の英単語に「-omics (網羅的解析)」を付けた造語であるということが理解できる。

Radiomics では医用画像上に描出された病変の表現型を「画像特徴量」として抽出して解析する。一方, 生物の遺伝情報が発現するまでには分子生物学上のステップ (セントラルドグマ) が存在する⁴⁾。細胞の遺伝情報 (塩基配列) は deoxyribonucleic acid (DNA) に保存されており, ribonucleic acid (RNA) ポリメラーゼという酵素によって DNA の遺伝情報を写し取った messenger RNA (mRNA) が合成される。これが「転写」である。そして, mRNA にリボソームが結合してタンパク質が合成される。これが「翻訳」である。この過程の中で, DNA の損傷によって遺伝子変異の蓄積が生じると, 正常なタンパク機能が阻害され, 細胞はがんなどのさまざまな病変を引き起こす⁵⁾。そして, その病変の遺伝型 (genotype) が最終的に医用画像上に表現型として現れることになる。Radiomics において, 特に医用画像上の病変の表現型と遺伝子情報を関連させて行う研究を「radiogenomics」、タンパク情報と関連させて行う研究を「radioproteomics」と呼ぶこともある。いずれも, “医用画像に含まれる病変の表現型の情報を画像特徴量として抽出して遺伝型を推定し, 診断や治療に応用すること”を目的としており, これが radiomics の概念ともいえる (Fig. 1)。

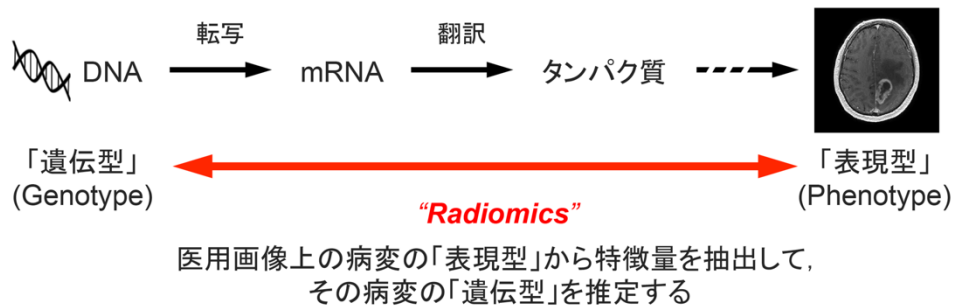


Fig. 1 Radiomics の概念図.

2 画像特徴量 (Radiomic feature)

Radiomics ではどのような特徴量を病変の表現型として扱うのだろうか. 例えば, 画像診断において腫瘍の大きさや周囲組織とのコントラスト差がその腫瘍の病期の決定や良悪鑑別に役立つことは理解しやすい. Radiomics ではこのような視覚的に把握しやすい特徴量から人間の目では観察できないような高次元の特徴量まで, 非常にたくさんの特徴量を数値化して抽出することができる. すなわち, radiomics における特徴量とは, 医用画像由来の客観的な定量値を指す. 代表的な画像特徴量の種類を Table 1 に示す. 主な特徴量として, 形態的なもの (大きさや形状など), 画素値の度数分布に基づくもの (ヒストグラム: 最小値, 平均値, パーセンタイル値など), そして画素値の空間的分布に基づくもの (テクスチャ: gray-level co-occurrence matrix, GLCM; gray-level run-length matrix, GLRLM など) が挙げられる. これらだけでも 100 種類以上の特徴量が存在するが, 原画像にフィルタ処理やウェーブレット変換を加えた画像を作成することによって, さらに何倍もの画像特徴量を扱うこともできる⁶⁾. DNA の遺伝子情報⁷⁾を考えると, ただ1つの特徴量からその病変の全貌を推定することは難しく, 多くの特徴量が必要となることも理解しやすい.

Table 1 Radiomics で扱う代表的な画像特徴量

Feature class	Radiomic features
Size/Shape	Elongation, Flatness, Least axis, Major axis, Maximum 2D diameter column, Maximum 2D diameter row, Maximum 2D diameter slice, Maximum 3D diameter, Minor axis, Sphericity, Surface area, Surface volume ratio, Volume
First-order statistics	10 th percentile, 90 th percentile, Energy, Entropy, Interquartile range, Kurtosis, Maximum, Mean, Mean absolute deviation, Median, Minimum, Range, Robust mean absolute deviation, Root mean squared, Skewness, Total energy, Uniformity, Variance
GLCM	Autocorrelation, Cluster prominence, Cluster shade, Cluster tendency, Contrast, Correlation, Difference average, Difference entropy, Difference variance, Id, Idm, Idmn, Idn, Imc1, Imc2, Inverse variance, Joint average, Joint energy, Joint entropy, Maximum probability, Sum entropy, Sum squares

GLDM	Dependence entropy, Dependence non-uniformity, Dependence non-uniformity normalized, Dependence variance, Gray-level non-uniformity, Gray-level variance, High gray-level emphasis, Large dependence emphasis, Large dependence high gray-level emphasis, Large dependence low gray-level emphasis, Low gray-level emphasis, Small dependence emphasis, Small dependence high gray-level emphasis, Small dependence low gray-level emphasis
GLRLM	Gray-level non-uniformity, Gray-level non-uniformity normalized, Gray-level variance, High gray-level run emphasis, Long run emphasis, Long run high gray-level emphasis, Long run low gray-level emphasis, Low gray-level run emphasis, Run entropy, Run percentage, Run variance, Run-length non-uniformity, Run-length non-uniformity normalized, Short run emphasis, Short run high gray-level emphasis, Short run low gray-level emphasis
GLSZM	Gray-level non-uniformity, Gray-level non-uniformity normalized, Gray-level variance, High gray-level zone emphasis, Large area emphasis, Large area high gray-level emphasis, Large area low gray-level emphasis, Low gray-level zone emphasis, Size-zone non-uniformity, Size-zone non-uniformity normalized, Small area emphasis, Small area high gray-level emphasis, Small area low gray-level emphasis, Zone entropy, Zone percentage, Zone variance
NGTDM	Busyness, Coarseness, Complexity, Contrast, Strength

GLCM, gray-level co-occurrence matrix; GLDM, gray-level dependence matrix; GLRLM, gray-level run-length matrix; GLSZM, gray-level size-zone matrix; NGTDM, neighboring gray-tone difference matrix. All the radiomic features presented in this Table can be extracted using PyRadiomics (<http://www.radiomics.io/pyradiomics.html>).

画像特徴量は定量解析のために数値化して抽出する必要がある。そのためには画像特徴量抽出に特化したソフトウェアを用意する。例えば、PyRadiomics⁶⁾, MaZda⁸⁾, IBEX⁹⁾などが公開されているが、いずれも開発環境や使用言語が異なる。このように多様なソフトウェアが存在するため、使い慣れた環境で研究を進めることができる。筆者はプログラミング言語 Python で開発されたオープンソースソフトウェア「PyRadiomics (<http://www.radiomics.io/pyradiomics.html>)」を利用している。

3 Radiomics 研究の進め方

Radiomics 研究におけるデータ解析の流れを Fig. 2 に示す。Radiomics 研究は、1) 対象病変の医用画像データベースの構築、2) 病変の領域抽出、3) 画像特徴量の抽出、4) 画像特徴量解析とモデル構築、の手順で実施する。以下、それぞれの手順について概説する。

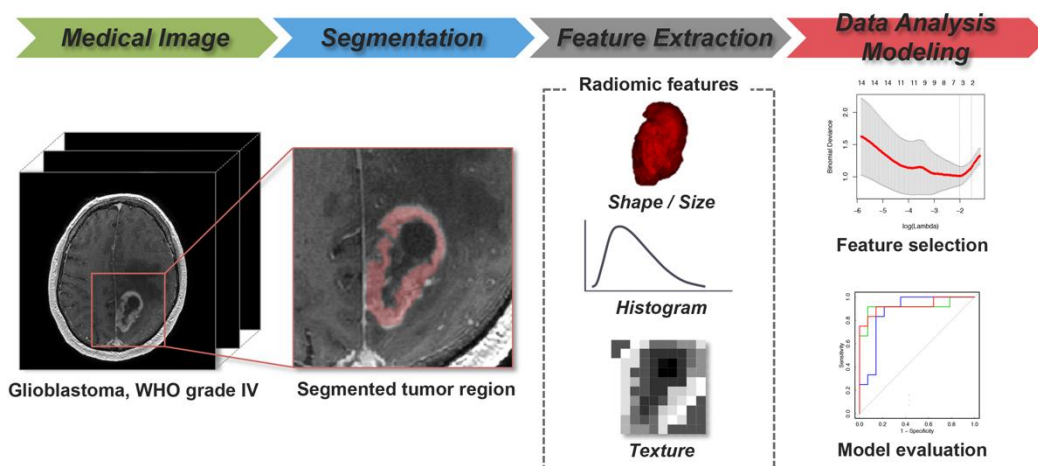


Fig. 2 Radiomics 研究の解析手順.

3-1. 医用画像データベースの構築 (Medical image database)

まずは研究対象とする病変の医用画像データベースを構築する. Radiomics 研究の多くは悪性腫瘍を対象としているが, 慢性肝疾患¹⁰⁾ や心疾患¹¹⁾, アルツハイマー病などの神経変性疾患¹²⁾ にも応用されている. 医用画像は CT 画像, MR 画像だけでなく, 超音波画像¹⁰⁾, 核医学検査における positron emission tomography (PET) 画像¹³⁻¹⁵⁾, 画像誘導放射線治療における cone-beam CT 画像を用いた研究報告^{16,17)} もある. Radiomics 研究は, このように多岐にわたる病変と医用画像に応用されている.

Radiomics は多量の高次元画像特徴量を扱う, いわゆるビッグデータ解析のため, それに伴い必要なサンプルデータも増加する. 解析に用いる医用画像は統一された撮像条件・プロトコルで取得されていることが望ましいが, 自施設のみでは十分な画像が集まらない場合がある. その場合は多施設共同研究として画像を集め, 施設間で異なる画像に正規化 (normalization) を施して解析する. または, 公開されている医用画像データベース (The Cancer Imaging Archive, <https://www.cancerimagingarchive.net/>) の利用を検討するといいたいだろう.

3-2. 病変の領域抽出 (Segmentation)

次に, 特徴量を抽出するための病変領域を定義する. 病変のどの部分に関心領域を設定して特徴量を抽出するかは研究デザインに応じて変わる. 例えば, MR 画像を用いた脳腫瘍研究の多くは造影 T₁ 強調画像における造影・非造影領域を対象とするが, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像や T₂ 強調画像における信号異常域を対象とすることもある¹⁸⁾. 画像特徴量は 1 スライスのみに関心領域からも抽出できるが, 病変の形態的特徴量も対象にした研究であれば, できれば三次元的な関心領域の設定が望ましい. ただし, スライス枚数が膨大となるため研究者の負担が増大してしまう. このプロセスは手動もしくは半自動による関心領域の設定が主流であり, 全自動化はその精度の問題からまだ確立していない. 最近臓器や腫瘍の領域抽出に deep learning を応用した研究が増えており¹⁹⁻²¹⁾, 今後の radiomics 研究にも積極的に導入されると思われる.

3-3. 画像特徴量の抽出 (Feature extraction)

設定した関心領域を研究対象の全画像に適用し画像特徴量を抽出する。使用するソフトウェアにもよるが、前項「2 画像特徴量」で述べた多量の画像特徴量を自動的にコンピュータが演算し、数値化して出力される。なお、関心領域の画像 (マスク画像) と研究対象の画像の座標系が一致していないと、目的外の領域から画像特徴量を抽出してしまうことに留意する。必要に応じて事前に画像の位置合わせ (image registration) を利用する。

3-4. 画像特徴量解析と各種モデルの構築 (Data analysis & Modeling)

最後は、得られた多数の画像特徴量の中から、臨床的に意義のある特徴量を見つけ出す作業である (feature selection)。全ての画像特徴量を使用して予測モデルを構築すると、過学習を起こしてしまい、その結果、モデルの汎化性能 (予測能・妥当性) が低下してしまう恐れがある。したがって、必要な画像特徴量を選択する必要がある。統計学的手法によって臨床情報と相関関係があるものや、機械学習を活用して重要度の高いものを選択する。そして、選択した特徴量を学習器に入力して悪性度などの分類モデルや予後予測などの回帰モデルを構築し、そのモデルの汎化性能を評価する。

4 Radiomics 研究の紹介

Radiomics は従来の画像観察だけでは見出せなかった多量の情報を得られることから、病変の診断、治療効果の評価、そして予後予測に役立てる試みがなされている。Radiomics が活用されている代表的な疾患として脳腫瘍、肺がん、乳がんが挙げられる。本稿では脳腫瘍を中心に、radiomics 研究の現状を紹介する。

4-1. 脳腫瘍の radiomics

脳腫瘍の radiomics 研究の多くは、神経膠腫 (glioma) を対象にしている。2016 年に世界保健機構 (World Health Organization, WHO) の脳腫瘍分類が改訂され²²⁾、近年は神経膠腫の遺伝子発現と画像特徴量との関連について解析した研究が注目されている。

WHO grade II/III の神経膠腫は、従来の WHO 分類において病理組織学的に星細胞系腫瘍と乏突起膠細胞系腫瘍に分かれていたが、2016 年の改定後はこれらが同一腫瘍群 (diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors) として扱われ、isocitrate dehydrogenase (IDH) 変異と 1p/19q 染色体共欠失の有無の組み合わせによって大別されることになった。このような背景から、WHO grade II/III の神経膠腫に対しては鑑別を目的とした研究が行われており、MR 画像から抽出した画像特徴量の有用性が多数報告されている^{18, 23, 24)}。いずれの研究も WHO grade II/III の神経膠腫における IDH 変異状態あるいは 1p/19q 染色体共欠失の推定精度は 80%以上と高い。これらの研究報告から、神経膠腫の遺伝子変異は MR 画像上の特徴量からある程度推定できるといえるだろう。脳腫瘍の radiomics 研究は T₁強調画像などの形態的 MR 画像の利用が目立っていたが、近年は拡散強調画像や灌流強調画像も活用され始め、その有用性も報告されつつある^{25, 26)}。

脳腫瘍をはじめ、多くの悪性腫瘍はその内部に多様な性質を有する細胞が存在し、不均一な性質を示

す。これを腫瘍内不均一性 (intratumoral heterogeneity) という²⁷⁾。我々はこの腫瘍内不均一性に着目し、神経膠腫を対象に 2 種類の MR 灌流イメージング法 (arterial spin labeling, ASL; dynamic susceptibility contrast, DSC) から得た脳血流量 (cerebral blood flow, CBF) マップ上の画像特徴量を比較し、腫瘍領域の灌流不均一性の差異を評価した²⁶⁾。ASL と DSC 間には 91 個中 75 個の特徴量に有意差があったが (Fig. 3), 多くの特徴量には正の相関も認められた。ASL は CBF を過小評価しやすく、また灌流の不均一性をより反映していたが、両者は同様な灌流パターンを示していた (Fig. 4)。この研究成果から, radiomics は MR 画像上の空間的な腫瘍内不均一性を定量評価できる可能性があることが示唆された。さらに本研究では抽出した ASL と DSC の CBF マップ上の特徴量を用いて、低悪性度 (WHO grade II/III) と高悪性度 (WHO grade IV) の神経膠腫分類モデルを構築したところ, ASL モデルと DSC モデルのどちらも高い精度で分類可能であった (Fig. 5)。MR 灌流強調画像を用いた radiomics 研究は神経膠腫の灌流不均一性を特徴付けることができ、悪性度の分類モデル構築にも有用であったことを報告した。

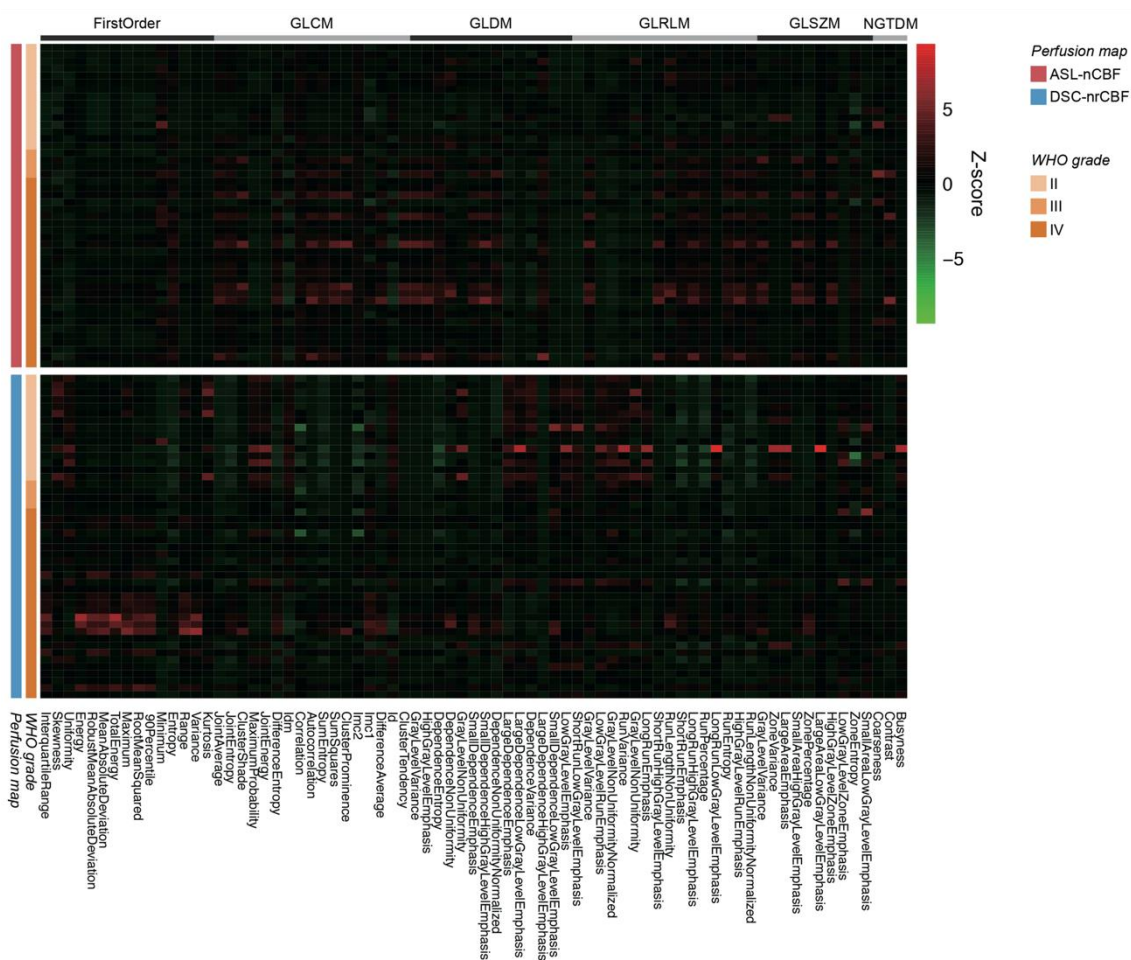


Fig. 3 画像特徴量を Z-score に変換して示した heatmap.

This figure is reproduced from “Reference Article No. 26” and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

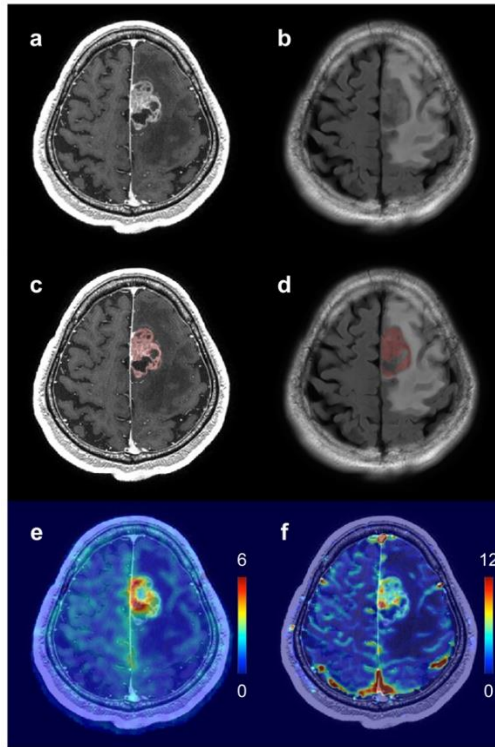


Fig. 4 膠芽腫 (Glioblastoma, WHO grade IV) の MR 画像.

- (a) 造影 T₁ 強調画像, (b) T₂ FLAIR 画像, (c) 腫瘍の関心領域 (赤色) + 造影 T₁ 強調画像,
 (d) 腫瘍の関心領域 (赤色) + T₂ FLAIR 画像, (e) ASL-normalized CBF マップ + 造影 T₁ 強調画像,
 (f) DSC-normalized relative CBF マップ + 造影 T₁ 強調画像.

This figure is reproduced from “Reference Article No. 26” and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

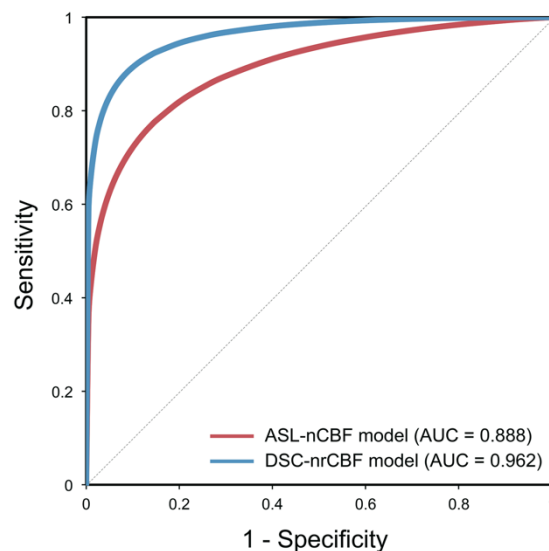


Fig. 5 Receiver operating characteristic 解析による低・高悪性度神経膠腫分類モデルの性能評価.

This figure is reproduced from “Reference Article No. 26” and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

一方、最悪性度の膠芽腫 (glioblastoma, WHO grade IV) は、新しい脳腫瘍分類において、その多数を占める IDH 野生型と少数の IDH 変異型に大別された。この IDH 変異の有無を予測した研究によると、造影 T₁ 強調画像上の脳腫瘍領域から抽出したテクスチャ特徴量を用いたモデルの予測精度は、形態的特徴量またはヒストグラム特徴量のみを用いたモデルと比べ有意に高い精度であったことが報告されている²⁸⁾。また、Li らは、数種類の MR 画像を用いて腫瘍の造影領域や浮腫領域などから抽出した画像特徴量と臨床情報 (年齢) を組み合わせると 97% の高い精度で予測できることを報告している²⁹⁾。さらに、膠芽腫においては長期生存の可能性を推定することが臨床上重要であり、予後予測に関する研究も盛んである。膠芽腫の予後因子として O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 遺伝子のプロモータ領域のメチル化が知られている。MGMT 遺伝子のプロモータ領域のメチル化は抗悪性腫瘍薬テモゾロミドに対する感受性を高めることで生存期間の延長をもたらす³⁰⁾。Radiomics 研究では、その MGMT 遺伝子を含む分子情報と MR 画像の特徴量を統合解析することで膠芽腫の予後予測精度が向上することが報告されており^{31, 32)}、画像特徴量が予後予測に有用であることが示された。また、術前の MR 画像や PET 画像から抽出した画像特徴量が 80% 前後の精度で MGMT 遺伝子のメチル化を予測可能であることも報告されている^{13, 33)}。このように、通常は術後にしか知り得ない予後因子を術前に侵襲度の低い画像検査から把握できることの意義は大きい。今後も MR 画像や PET 画像に radiomics を応用し、画像特徴量から神経膠腫の遺伝子変異や生存期間推定に関するイメージングバイオマーカの探索が続くだろう。

4-2. 肺がんと乳がんの radiomics

肺がんを対象とした radiomics 研究の多くは CT や PET/CT 画像を利用している。肺がんにおいて epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子はドライバー遺伝子として働き、その変異の同定は治療方針を左右する³⁴⁾。Radiomics では EGFR 遺伝子変異を推定する研究^{14, 15, 35)}、その下流のシグナル経路である Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) の遺伝子変異を推定する研究³⁶⁾ も報告されている。また、肺がんに関しては放射線治療の適応症例も多く、治療効果の評価や予後に関する研究^{16, 17, 37)}、放射線治療後の局所再発を検出する研究³⁸⁾ や放射線性肺障害を定量評価した研究³⁹⁾ などが報告されている。

乳がんはこれまでの病理組織学的分類のほか、乳がん細胞で発現している遺伝子に基づいて分類できることが分かってきた⁴⁰⁾。この遺伝的性質に基づく分類をサブタイプ分類といい、薬物療法の治療戦略を立てるうえで重要な指標となっている⁴¹⁾。乳がんのサブタイプ分類に関する radiomics 研究として、Ma らはマンモグラフィ画像から抽出した特徴量を用いると 3 つのサブタイプを予測できることを報告している⁴²⁾。Fan らは MR 画像の特徴量を用いることで 4 つの乳がんサブタイプを高い精度で予測できると報告している⁴³⁾。その他、MR 画像の特徴量と遺伝子情報に基づいた再発リスクとの相関を調査した研究⁴⁴⁾、MR 画像の特徴量からセンチネルリンパ節転移の有無を予測できる可能性を示した研究^{45, 46)}、CT 画像から肺組織への微小浸潤 (肺転移) を早期検出できる可能性を示した研究⁴⁷⁾ などが注目されている。

5 Radiomics が抱える課題と今後の展望

Radiomics 研究の進め方と、その研究例をいくつか紹介した。これまでの多くの研究成果から医用画

像上の表現型には腫瘍の遺伝的情報が含まれていると推測できる。しかし、全ての研究が遺伝的性質に関連した情報を高い精度で予測できているとは限らず、研究結果は使用した症例や画像再構成法、解析手法（関心領域の設定、特徴量選択法、モデル構築法など）に依存している可能性もある。そのため、臨床で活用できるイメージングバイオマーカーは画像特徴量からまだ見つかっていないといえるだろう。

Radiomics 研究を加速させるためには、標準化されたプロトコルで撮像された大規模な画像と遺伝子のデータベース構築が必要であると考えられる。特に希少な症例においては難題であるが、まずはデータベースを構築することが最も重要である。そして、医用画像から遺伝的情報を再現性高く、かつ高い精度で推定できる手法の開発も進めていかなければならない。**Radiomics** は人工知能（**artificial intelligence, AI**）技術との親和性が高く、最近の研究動向からも **AI** 技術を導入したコンピュータ支援診断として臨床応用へ近づくものと考えられる。我々医療技術者は医学の知識に加えて、工学・情報学といった幅広い知識が要求される。

「個別化医療」という言葉を聞いたことがあるだろうか。従来は悪性腫瘍と診断されたら、その腫瘍に対する標準的な治療が行われてきた。それが現在、患者個々の腫瘍の遺伝子型に基づいた適切な治療の実現に向けて動き出している。これは、腫瘍の遺伝子型によって薬剤に対する治療反応性が異なるためである。すなわち、個別化医療とは、患者を遺伝子情報などに基づいて層別化し、層ごとに安全かつ有効な治療方針を決定する医療である⁴⁸⁾。現代の医療で遺伝子状態を調べるには組織生検が必須である。しかし、腫瘍内部は空間的にも時間的にも不均一であり、その組織の一部を採取する生検の精度や信頼性には課題が残る²⁷⁾。また、遺伝子検査を受けられる施設は限られており、患者の時間的・経済的負担も大きい。一方、画像検査は多くの施設で簡便に受けられることができ、侵襲性も低い。そして、医用画像の最大の特徴は腫瘍の全体像を描写し評価できることである。**Radiomics** はこれらの利点を活かし、医用画像に潜在する情報を最大限に引き出し、腫瘍全体から遺伝型に関連した情報を高精度に推定できる可能性を秘めている。**Radiomics** 研究は画像検査を主軸とした個別化医療の実現へ向けた挑戦であり⁴⁹⁾、この研究分野における優れた研究成果が今後の放射線医学・技術分野の発展に寄与するだろう。

(参考文献)

- 1) Fass L. Imaging and cancer: a review. *Mol Oncol* 2008; 2(2): 115–152.
- 2) 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(4): 441–446.
- 3) Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(9): 1234–1248.
- 4) Li GW, Xie XS. Central dogma at the single-molecule level in living cells. *Nature* 2011; 475(7356): 308–315.
- 5) Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009; 458(7239): 719–724.
- 6) van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 2017; 77(21): e104–e107.
- 7) International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431(7011): 931–945.
- 8) Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, et al. MaZda—a software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2009; 94(1): 66–76.
- 9) Zhang L, Fried DV, Fave XJ, et al. IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics. *Med Phys* 2015; 42(3): 1341–1353.
- 10) Wang K, Lu X, Zhou H, et al. Deep learning Radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study. *Gut* 2019; 68(4): 729–741.
- 11) Neisius U, El-Rewaady H, Nakamori S, et al. Radiomic Analysis of Myocardial Native T1 Imaging Discriminates Between Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(10): 1946–1954.
- 12) Feng F, Wang P, Zhao K, et al. Radiomic Features of Hippocampal Subregions in Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 290.
- 13) Qian J, Herman MG, Brinkmann DH, et al. Prediction of MGMT Status for Glioblastoma Patients Using Radiomics Feature Extraction from 18F-DOPA-PET Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press).
- 14) Zhang J, Zhao X, Zhao Y, et al. Value of pre-therapy 18F-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(5): 1137–1146.
- 15) Liu Q, Sun D, Li N, et al. Predicting EGFR mutation subtypes in lung adenocarcinoma using 18F-FDG PET/CT radiomic features. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(3): 549–562.
- 16) van Timmeren JE, Leijenaar RTH, van Elmpt W, et al. Survival prediction of non-small cell lung cancer patients using radiomics analyses of cone-beam CT images. *Radiother Oncol* 2017; 123(3): 363–369.
- 17) Shi L, Rong Y, Daly M, et al. Cone-beam computed tomography-based delta-radiomics for early response assessment in radiotherapy for locally advanced lung cancer. *Phys Med Biol* 2020; 65(1): 015009.

- 18) Shofty B, Artzi M, Ben Bashat D, et al. MRI radiomics analysis of molecular alterations in low-grade gliomas. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2018; 13(4): 563–571.
- 19) Naceur MB, Saouli R, Akil M, et al. Fully Automatic Brain Tumor Segmentation using End-To-End Incremental Deep Neural Networks in MRI images. *Comput Methods Programs Biomed* 2018; 166: 39–49.
- 20) Weston AD, Korfiatis P, Kline TL, et al. Automated Abdominal Segmentation of CT Scans for Body Composition Analysis Using Deep Learning. *Radiology* 2019; 290(3): 669–679.
- 21) Calabrese E, Villanueva-Meyer JE, Cha S. A fully automated artificial intelligence method for non-invasive, imaging-based identification of genetic alterations in glioblastomas. *Sci Rep* 2020; 10(1): 11852.
- 22) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820.
- 23) Arita H, Kinoshita M, Kawaguchi A, et al. Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas. *Sci Rep* 2018; 8(1): 11773.
- 24) Lu CF, Hsu FT, Hsieh KL, et al. Machine Learning-Based Radiomics for Molecular Subtyping of Gliomas. *Clin Cancer Res* 2018; 24(18): 4429–4436.
- 25) Kim M, Jung SY, Park JE, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma. *Eur Radiol* 2020; 30(4): 2142–2151.
- 26) Hashido T, Saito S, Ishida T. A radiomics-based comparative study on arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging in gliomas. *Sci Rep* 2020; 10(1): 6121.
- 27) Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 883–892.
- 28) Hsieh KL, Chen CY, Lo CM. Radiomic model for predicting mutations in the isocitrate dehydrogenase gene in glioblastomas. *Oncotarget* 2017; 8(28): 45888–45897.
- 29) Li ZC, Bai H, Sun Q, et al. Multiregional radiomics profiling from multiparametric MRI: Identifying an imaging predictor of IDH1 mutation status in glioblastoma. *Cancer Med* 2018; 7(12): 5999–6009.
- 30) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 997–1003.
- 31) Kickingreder P, Neuberger U, Bonekamp D, et al. Radiomic subtyping improves disease stratification beyond key molecular, clinical, and standard imaging characteristics in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol* 2018; 20(6): 848–857.
- 32) Bae S, Choi YS, Ahn SS, et al. Radiomic MRI Phenotyping of Glioblastoma: Improving Survival Prediction. *Radiology* 2018; 289(3): 797–806.
- 33) Xi YB, Guo F, Xu ZL, et al. Radiomics signature: A potential biomarker for the prediction of MGMT promoter methylation in glioblastoma. *J Magn Reson Imaging* 2018; 47(5): 1380–1387.
- 34) Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 958–967.

- 35) Liu Y, Kim J, Balagurunathan Y, et al. Radiomic Features Are Associated With EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinomas. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(5): 441–448.e6.
- 36) Shiri I, Maleki H, Hajianfar G, et al. Next-Generation Radiogenomics Sequencing for Prediction of EGFR and KRAS Mutation Status in NSCLC Patients Using Multimodal Imaging and Machine Learning Algorithms. *Mol Imaging Biol* 2020; 22(4): 1132–1148.
- 37) Huynh E, Coroller TP, Narayan V, et al. CT-based radiomic analysis of stereotactic body radiation therapy patients with lung cancer. *Radiother Oncol* 2016; 120(2): 258–266.
- 38) Mattonen SA, Palma DA, Johnson C, et al. Detection of Local Cancer Recurrence After Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Lung Cancer: Physician Performance Versus Radiomic Assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(5): 1121–1128.
- 39) Moran A, Daly ME, Yip SSF, et al. Radiomics-based Assessment of Radiation-induced Lung Injury After Stereotactic Body Radiotherapy. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(6): e425–e431.
- 40) Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747–752.
- 41) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736–1747.
- 42) Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al. Breast Cancer Molecular Subtype Prediction by Mammographic Radiomic Features. *Acad Radiol* 2019; 26(2): 196–201.
- 43) Fan M, Li H, Wang S, et al. Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One* 2017; 12(2): e0171683.
- 44) Li H, Zhu Y, Burnside ES, et al. MR Imaging Radiomics Signatures for Predicting the Risk of Breast Cancer Recurrence as Given by Research Versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 Gene Assays. *Radiology* 2016; 281(2): 382–391.
- 45) Dong Y, Feng Q, Yang W, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* 2018; 28(2): 582–591.
- 46) Liu C, Ding J, Spuhler K, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer by radiomic signatures from dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019; 49(1): 131–140.
- 47) Qi Y, Cui X, Han M, et al. Radiomics analysis of lung CT image for the early detection of metastases in patients with breast cancer: preliminary findings from a retrospective cohort study. *Eur Radiol* 2020; 30(8): 4545–4556.
- 48) Diamandis M, White NM, Yousef GM. Personalized medicine: marking a new epoch in cancer patient management. *Mol Cancer Res* 2010; 8(9): 1175–1187.
- 49) Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(12): 749–762.