



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

Manuel
Piñeiro Fiel

Tese de doutoramento

DESENVOLVIMENTO E
ESTANDARIZACIÓN DE
BIOMARCADORES PET

Santiago de Compostela, 2023

Programa de Doutoramento en Investigación Clínica en Medicina



TESE DOUTORAL

DESENVOLVIMENTO E ESTANDARIZAÇÃO DE BIOMARCADORES PET

MANUEL PIÑEIRO FIEL

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA



SANTIAGO DE COMPOSTELA

2023



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

DESENVOLVIMIENTO E ESTANDARIZACIÓN DE BIOMARCADORES PET

D. Manuel Piñeiro Fiel

Presento mi tesis en base a la modalidad Monográfica con reproducción parcial o total de Publicaciones, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, 13 de octubre de 2023





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

DESENVOLVEMENTO E ESTANDARIZACIÓN DE BIOMARCADORES PET

Prof. Pablo Aguiar Fernández

Prof. Álvaro Ruibal Morell

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. Manuel Piñeiro Fiel, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad Monográfica con reproducción de publicaciones, en los que la participación del doctorando fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de investigación.

En Santiago de Compostela, 13 de octubre de 2023





CONFLITO DE INTRESE

O doutorando declara non ter ningún conflito de interese en relación coa tese doutoral.



Agradecementos

Creadores:

Como ben sabedes, buscar a combinación de palabras adecuadas para agradecer como merecedes TODO o que fixestes por min pois non é o que mellor se me da, para que auto-enganarse. E para colmo, sinto que os números que sei non me chegan para *cuantificar* todo o que me aportades, cada un a súa forma e sempre ca mellor das intencións, co que simplemente grazas **Nieves** e **Manuel**, por todo.

Titores titulares:

Agradecer especialmente aos meus titores e directores de tese, ou doutores **Pablo Aguiar**, **Álvaro Ruibal** e **Virgina Pubul**. Por terme dado todas as oportunidades necesarias para sacar isto adiante, polo súa confianza, pola súa infinita paciencia, polos os seus consellos e a súa axuda durante o transcurso desta etapa.

Titores curretantes na sombra:

Aos doutores Alexis Moscoso e Jesús Silva, grazas pola paciencia, os consellos, as correccións e un largo etc, pero en especial, grazas por axudarme a descubrir que clase de científico e persoa quero ser.

Familia:

A miña familia, a cal tamén sabe que non son de alargarme máis da conta, e menos cando por sorte somos un montón deles, por iso non vou ir un a un, senón isto váiseme ir de madre. Grazas por aguantarme, por soportar as miñas excusas durante estes anos (recoñezo que *algunha* mínima ausencia foi por ir adestrar/competir) e sobre todo, por ter sempre unha boa cara e un sorriso sincero (aínda que a miña cara non fose a *máis mellor* de todas). Grazas, de verdade.

PD. Como podedes ver, se algún día leedes isto, non me dediquei só a ir coa bicicleta de paseo, nin monte arrastro, que tamén. E a ti Hugo, seguramente che lea isto de vez en cando para que te durmas, avisado estás.

Compañeiros de piso:

As diferentes persoas coa que convivín día a día durante estes anos e foron testemuñas de todas as miñas facetas e momentos (con algunhas *liadas* máis simpáticas ca outras). Moitos levades toda vida comigo e outros non tanto pero sinceramente, grazas. O que me aportastes de cada un de vos: Diego, Andrés, Pablo, Dani, Ángel, Daniel vai máis alá do puramente académico, grazas por aceptarme e axudarme a ser mellor persoa. Sen vos tamén escribiría isto? Posiblemente, pero non da mesma forma. Grazas.

LaboratorioS:

Buff menuda faena isto..., que coñecendo o percal, esta parte vai ser a máis “vista” da tese con moitísima diferenza (podedes ler o capítulo 5 tamén). De vos xa nin sei que dicir que non vos comentara xa. Grazas Noemí, David, Andrea L., Cristina, Alejandro, Fran, José, Lara, Andrea C., Jessica, e incluso a vos clan de Farmafia: Iria, Charlie, Victoria, Xurxo, etc, grazas. Tamén quero agradecer as distintas persoas coas que compartín reunións e o máis necesario, os cafés (Lucía, Gonzalo, Quique, Anxo) e en especial ao servizo de medicina nuclear, por todas as facilidades e axudas.

PD1: Xa sei que mereces máis que estas liñas, unha páxina para cada un de vos sería pouco, pero... tiña que ir adestrar e chegaba tarde ;).

PD2: Se queredes algo máis persoal, sabedes onde estou. Simplemente, un agradecemento tan sincero como o da miña familia.

Persoas peculiares e colectivos varios:

E como non, agradecer a miña outras “familias” formadas por *persoas peculiares* que nalgún que outro momento, entre outras *actividades extraescolares*, lles dei a lata coas “malditas texturas de marras”. Que dicir de vos? Pois o mesmo que o resto, que xa se sabedes ben o que hai, o feito de que non me queira alargar nin entrar en detalles xa vos indica o importante que sodes para min.

Persoas peculiares = Diego, Andrés, Ángel, Carlos, Antía, A. Janet, María, Bea, Iria (da Pastora), Chaves, A. Brañita, María de la F., Roberto C., Laura, Cristina, Carla, M. Cristina, Javi, Millos, Quelle, Fer, Bob, Iván, Mariña, Dani. Grazas por estar dende o comezo comigo.

Lata-Sempai, Miriam, Tamara, Iago-Sensei, Adrián, Rafa, Miguel, Xóan, Sergio, Álvaro, Agus, Merce, Pablo D. e Raulio, a vos grazas por acompañarme nesas innumerables horas na piscina, pista e rutas nos diversos adestramentos (que pouco máis e paso máis tempo alí que no laboratorio).

Aos distintos grupos dos que formei parte, sen os cales non sería posible conseguir os momentos de desconexión necesarios para estar “centrado” cando tocaba estalo. Compañeiros/as do grupo teatro no Garaxe, as familias amarelas do Triatlón Rías Baixas e Club Atletismo Cambados, Crossfit Cambados e Turoqua, aos innumerables compañeiros/as de carreira e dos distintos másters (Supremas da Bioloxía), grazas, de verdade.

A Faniña por falar-me deste marabilloso grupo e Gemma por animarme a volver a Santiago e intentalo cunha tese.

A vos Erasmus mafia: “Dziękuję Ci (Kurwa!)”.

A ti Iria, grazas.

E a ti **Crispín**, perdón por acabar tan tarde.

CONTIDOS

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS.....	3
AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS	5
CONFLITO DE INTERESE	7
Agradecimientos.....	9
Resumo	15
Resumen	18
Abstract	21
Lista de abreviaturas:	25
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	28
1. A imaxe médica.....	29
2. Orixe e bases físicas da PET	38
3. PET/CT en oncoloxía	67
4. Métodos de simulación numéricas.....	74
5. Referencias	78
CAPÍTULO 2: XUSTIFICACIÓN	84
2.1 Xustificación.....	85
2.2 Obxectivos	88
2.3 Referencias	89
CAPÍTULO 3: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PET SOBRE ANÁLISES DE TEXTURA E RADIÓMICA EN CANCRO	91
1. Introducción	93
2. Sección experimental	95
3. Resultados	98
4. Discusión.....	110
5. Conclusión.....	113
6. Materiais complementarios	114
7. Agradecementos.....	114
8. Conflitos de interese.....	114
9. Contribución dos autores	114
10. Referencias	115
CAPÍTULO 4: ESTÁ A ANÁLISE DE TEXTURA FDG-PET RELACIONADA COA HETEROXENEIDADE BIOLÓXICA INTRA-TUMORAL NO CANCRO DE PULMÓN?.....	141
1. Introducción	142
2. Material e Métodos.....	143
3. Análises estatístico	146
4. Resultados	147

MANUEL PIÑEIRO FIEL	
5. Discusión.....	153
6. Conclusión	155
7. Agradecementos.....	155
8. Conflito de intereses.....	155
9. Contribución dos autores	156
10. Supplementary Appendix	157
11. Referencias	160
CAPÍTULO 5: BASE DE DATOS DE ESTUDOS PET DE CORPO ENTEIRO DE PACIENTES CON CANCRO DE PULMÓN DE CÉLULAS NON PEQUENAS SIMULADOS POR MONTE CARLO	164
1. Introducción	166
2. Métodos.....	168
3. Resultados	174
4. Formato dos datos.....	179
5. Discusión.....	180
6. Conclusión	181
7. Referencias	182
CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN XERAL.....	185
CAPÍTULO 7: CONCLUSIÓN XERAIS	190
Lista de publicacións e permisos	193

Resumo

Numerosas investigacións sobre a bioloxía tumoral revelaron que os tumores son entidades heteroxéneas en tódalas súas escalas (macroscópica, fisiolóxica, microscópica, xenética). Esta heteroxeneidade tumoral refírese ao feito de que as diferentes células tumorais poden mostrar distintos perfís morfolóxicos e fenotípicos, os cales inclúen expresión xénica, metabolismo, proliferación e potencial metastático. Debido a esta fonte de variabilidade, a heteroxeneidade tumoral emerxe como un dos factores máis determinante asociados ao fracaso do tratamento e ao mal pronóstico en calquera tipo de cancro. Por isto último, obter unha avaliación biolóxica precisa do tumor é un paso crucial a hora de establecer un diagnóstico adecuado, debido a que cada subtipo ten o seu propio perfil biolóxico e xenético cun pronóstico e opcións de tratamento diferentes. Na actualidade, o establecemento dos diagnósticos lévase a cabo, por un lado, mediante unha avaliación radiolóxica, e por o outro lado, na confirmación histopatolóxica de malignidade en mostras obtidas a través dunha biopsia, sendo esta unha técnica moi invasora cos paciente e non é sempre aconsellable ou posible de realizar. En base a isto, numerosos grupos de investigación decidiron abordar esta problemática dende outra perspectiva, destacándose o emprego das distintas técnicas de adquisición de imaxe a hora de obter unha caracterización completa do tumor.

Entre as diferentes técnicas de adquisición de imaxe dispoñibles para o uso clínico en oncoloxía, a Tomografía por Emisión de Positróns (PET) destácase como unha técnica non invasora que permite visualizar a biodistribución de diferentes moléculas no corpo humano, proporcionando información funcional sobre os distintos tecidos. A PET emprégase de maneira cotián para a diagnose, a estadiaxe e avaliación da resposta ao tratamento, destacándose a 18F-fluorodeoxyglicosa (FDG) como o radiofármaco máis empregado na actualidade. Nos últimos anos, a PET/TC foi proposta como unha ferramenta ideal para a exploración non invasora da heteroxeneidade intratumoral a escala macroscópica, proporcionando información sobre as características biolóxicas dos tumores. Non obstante, o certo é que na práctica clínica cotiá, as avaliacións que se levan a cabo son realizadas en primeira estancia de maneira visual, sendo estas en gran medida cualitativas, incluído avaliacións suxestivas como o aspecto do tumor (por exemplo, se é redondeado, con necrose, microcalcificacións, etcétera). Este tipo de análise, polo xeral, están suxeitas un alto risco de sesgo e variabilidade debidas ao factor humano. Por iso, nos últimos anos, produciuse un cambio de dirección cara outro tipo de análises, de carácter máis cuantitativo e obxectivo, aproveitando todo o potencial da PET, o cal reside na posibilidade de ofrecer valores cuantitativos. Este interese culminou en forma de campo de estudio denominado radiómica, o cal ten como obxectivo extraer características cuantitativas das imaxes médicas que resultan imperceptibles para o ollo humano, coa fin de descubrir características novidosas asociadas ao

tratamento, expresións moleculares da enfermidade, supervivencia do paciente e chegar a poder establecer diagnósticos, desenvolver modelos predictivos e prognósticos dunha maneira máis obxectiva. Mediante o emprego deste enfoque cuantitativo e automatizado, varios estudos encontraron correlacións significativas entre a bioloxía do tumor e as medidas de heteroxeneidade derivadas das análises radiómicas en varios tipos de tumores. Neste sentido, numerosos estudos informaron de que é posible correlacionar a análise destas métricas con resultados clinicamente relevantes, como a supervivencia xeral, a supervivencia libre de progresión e a resposta ao tratamento.

Pese a tódalas vantaxes que presentan os estudos radiómicos, o certo é que, ata a fecha, o seu emprego só se aplicou no ámbito da investigación científica. O seu traslado cara a clínica aínda non se pode realizar debido a unha serie de “puntos débiles” que precisan ser mellorados. Aínda existe a necesidade de establecer un protocolo de cuantificación estandarizado para abordar tódolos problemas relacionados cas diferencias nos parámetros de adquisición e reconstrución, nas técnicas de posprocesamento, nos métodos de segmentación do tumor o incluso nos propios algoritmos de cálculo empregados para obter estas novas métricas. Non obstante, a principal limitación actual destas análises é a falta de comprensión sobre que representan estas métricas PET en termos da distribución espacial real subxacente do radiotrazador dentro do tumor. A súa complexa formulación dificulta a explicación dos descubrimentos xeralizados, así como as correlacións que se mostran entre os diferentes métricas e as correlacións descubertas entre as métricas e o volume tumoral, comprometendo o valor destes parámetros en comparación co SUV ou volume tumoral activo. Desentrañar o substrato biolóxico destas correlacións é crucial para comprender a información complementaria proporcionada pola análise de textura, así como para probar a súa interpretación para o uso clínico. A maiores, por un lado temos que a variabilidade existente nas propias definicións e nomenclatura das métricas complica calquera avaliación e comparación dos resultados publicados. E por o outro lado, tampouco existe un consenso sobre cantos pacientes son necesarios, cales son as métricas que se deben extraer ou que metodoloxías se deben aplicar para una adecuada validación.

Outro dos principais obstáculos a hora de obter dita estandarización é a falta de referencias reais e fiables. Inicialmente, o enfoque máis común veu da man do emprego de modelos xeométricos o antropomórficos, non obstante, estes modelos físicos brindaron pouca flexibilidade a hora de cambiar as formas e volumes das distinta rexións, o que conduciu a resultados pouco realistas. Una alternativa a isto veu no emprego de simulacións numéricas ou analíticas, onde se destacou o emprego das técnicas de simulación Monte Carlo para física de baixas enerxías. Actualmente, un conxunto de datos simulados poden reconstruírse para xerar imaxes PET realistas, as cales se poden

empregar para validar los métodos de cuantificación empregando os modelos dixitais orixinais como referencia.

Nesta tese, *Desenvolvimento e estandarización de biomarcadores PET*, nun primeiro lugar introdúcense as bases e a orixe da imaxe médica e en especial da técnica PET, con tódolos aspectos que se deben ter en conta a hora de traballar con estas imaxes. Facendo fincapé no emprego de biomarcadores de imaxe e a importancia da súa correcta cuantificación e estandarización no camiño de lograr unha medicina personalizada.

Nun primeiro traballo presentamos unha descrición completa da literatura dispoñible sobre a radiómica PET e a análise de texturas, onde observamos que o interese neste campo aumentou dunha maneira exponencial na última década. Neste estudo vimos como os cancros de pulmón, cabeza e pescozo, mama e xinecolóxico xurdiron como os tipos de cancro máis estudados. A maiores identificamos varias preocupacións metodolóxicas relacionadas coa validación dos algoritmos propostos, o número de pacientes incluídos, a falta de accesibilidade aos datos, o software e a necesidade dunha maior estandarización metodolóxica.

Debido ao feito de que distinguidos investigadores/as suxiren unha forte correlación entre as características de textura máis utilizadas e os parámetros convencionais como MTV e SUV, nun segundo estudo decidimos avaliar a orixe das correlacións entre o volume tumoral e os índices de textura en estudos PET con 18F-FDG. Para iso calculáronse os índices de textura establecidos para tumores de pulmón e esferas homoxéneas. Chegando a demostrar que os índices de textura, os cales previamente foran asociados cunha serie de resultados clinicamente relevantes, poderían non estar proporcionando información independente, aparte da impulsada pola súa correlación co volume do tumor, o que suxire que estas métricas poderían non ser adecuadas como marcadores de heteroxeneidade intratumoral.

Finalmente, en base ao papel destacado da análise cuantitativa de imaxes, o desenvolvemento de métodos de análises de imaxe fiables e ben validados é esencial a hora de obter cuantificación tumoral precisa que nos permita en última estancia lograr un diagnóstico e tratamento máis personalizado. Avanzando nesta dirección, nun terceiro e último estudo, presentamos unha base de datos de imaxes PET de pacientes con cancro de pulmón, as cales foron xeradas mediante simulación Monte Carlo. A nosa motivación é que esta base de datos poida servir como referencia en futuros estudos de simulación e modelos de estandarización e cuantificación.

Resumen

Numerosas investigaciones sobre la biología tumoral han revelado que los tumores son entidades heterogéneas en todas las escalas (macroscópica, fisiológica, microscópica, genética). Esta heterogeneidad tumoral se refiere al hecho de que las diferentes células tumorales pueden mostrar distintos perfiles morfológicos y fenotípicos, los cuales incluyen expresión génica, metabolismo, proliferación y potencial metastático. Debido a esta fuente de variabilidad, la heterogeneidad tumoral emerge como uno de los factores más determinantes asociados al fracaso del tratamiento y al mal pronóstico en cualquiera tipo de cáncer. Por esta razón, conseguir una evaluación biológica precisa del tumor es un paso crucial a la hora de establecer un diagnóstico adecuado, debido a que cada subtipo presenta su propio perfil biológico y genético, con un pronóstico y opciones de tratamiento diferentes. En la actualidad, el establecimiento de los diagnósticos se lleva a cabo, por un lado, mediante una evaluación radiológica; y por el otro lado, en la confirmación histopatológica de malignidad en muestras obtenidas a través de una biopsia, siendo esta una técnica muy invasora para los pacientes y no siempre es aconsejable o posible de realizarse. En base a esto, numerosos grupos de investigación decidieron abordar esta problemática desde otra perspectiva, destacándose el uso de las distintas técnicas de adquisición de imagen a hora de obtener una caracterización completa del tumor.

Entre las diferentes técnicas de adquisición de imagen disponibles para el uso clínico en oncología, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se destaca como una técnica no invasiva que permite visualizar la biodistribución de diferentes moléculas en el cuerpo humano, proporcionando información funcional sobre los distintos tejidos. La PET se utiliza de manera rutinaria para establecer el diagnóstico, estadiaje y la evaluación de la respuesta al tratamiento, destacándose la ^{18}F -fluorodeoxyglicosa (FDG) como el radiofármaco más utilizado en la actualidad. En los últimos años, la PET/CT ha sido propuesta como una herramienta ideal para la exploración no invasiva de la heterogeneidad intratumoral a escala macroscópica, proporcionando información sobre las características biológicas de los tumores. No obstante, lo cierto es que, en la práctica clínica cotidiana, las evaluaciones que se llevan a cabo son realizadas de manera visual, siendo estas en gran medida cualitativas, incluyendo evaluaciones sugestivas como el aspecto del tumor (por ejemplo, si este es redondeado, presenta necrosis, microcalcificaciones, etcétera). Este tipo de análisis, por lo general, está sujeto a un alto riesgo de sesgo y variabilidad debido al factor humano. Por esto, en los últimos años, se ha producido un cambio de dirección cara otro tipo de análisis, de carácter más cuantitativo y objetivo, aprovechando todo el potencial de la PET, el cual reside en la posibilidad de ofrecer valores cuantitativos. Este interés culminó en forma de campo de un estudio denominado radiómica, el cual tiene como objetivo extraer características cuantitativas

de las imágenes médicas que resultan imperceptibles para el ojo humano, con el fin de descubrir novedosas características asociadas al tratamiento, expresiones moleculares de la enfermedad y supervivencia del paciente, para poder establecer diagnósticos, desenvolver modelos predictivos y pronósticos de una manera más objetiva. Mediante el empleo de este enfoque cuantitativo y automatizado, varios estudios encontraron correlaciones significativas entre la biología del tumor y las medidas de heterogeneidad derivadas del análisis radiómico en varios tipos de tumores. En este sentido, numerosos estudios han informado que es posible correlacionar el análisis de estas métricas con resultados clínicamente relevantes, como la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión y la respuesta al tratamiento.

A pesar de las numerosas ventajas que presentan los estudios radiómicos, lo cierto es que, hasta la fecha, su empleo sólo se ha aplicado en el ámbito de la investigación científica. Su traslado a la clínica todavía no ha sido posible debido a una serie de “puntos débiles” que necesitan ser mejorados. Aún existe la necesidad de establecer un protocolo de cuantificación estandarizado para abordar todos los problemas relacionados con las diferencias en los parámetros de adquisición y reconstrucción, en las técnicas de postprocesamiento, en los métodos de segmentación tumoral o, incluso, en los propios algoritmos de cálculo empleados para obtener estas métricas. No obstante, la principal limitación de estos análisis es la falta de comprensión sobre lo que representan estas métricas PET en términos de distribución espacial real subyacente del radiotrazador dentro del propio tumor. Su compleja formulación dificulta la explicación de los descubrimientos generalizados, así como las correlaciones que se muestran entre las diferentes métricas y las correlaciones descubiertas entre las métricas y el volumen tumoral, comprometiendo el valor de estos parámetros en comparación con el SUV o MTV. Desentrañar el substrato biológico de estas correlaciones es crucial para comprender la información complementaria proporcionada por el análisis de textura, así como para probar su interpretación para el uso clínico. Además, por un lado, tenemos que la variabilidad existente en las propias definiciones y nomenclatura de estas métricas complica cualquiera evaluación y comparación de los resultados publicados. Y, por otro lado, tampoco existe un consenso sobre cuántos pacientes son necesarios, cuáles son las métricas que se deben extraer o qué metodologías se deben aplicar para una adecuada validación.

Otro de los principales obstáculos a la hora de obtener dicha estandarización es la falta de referencias reales, fiables y fáciles de usar. Inicialmente, el enfoque más común vino de la mano del empleo de modelos geométricos o antropomórficos, no obstante; estos modelos físicos brindaron poca flexibilidad a la hora de cambiar las formas y volúmenes de las distintas regiones, lo que ha conducido a resultados poco realistas. Una alternativa a esto vino en el empleo de simulaciones numéricas o analíticas, en donde se destacó el empleo de las técnicas de simulación Monte Carlo

para física de bajas energías. Actualmente, el conjunto de datos simulados se puede reconstruir para generar imágenes PET realistas, las cuales se pueden emplear para validar los métodos de cuantificación empleando los modelos digitales originales como referencia.

En esta tesis, *Desenvolvimiento e estandarización de biomarcadores PET*, se introdujeron, en primer lugar; las bases y el origen de la imagen médica, y en especial de la técnica PET, con todos los aspectos que se deben tener en cuenta a la hora de trabajar con estas imágenes. Haciendo hincapié en el empleo de biomarcadores de imagen y la importancia de su correcta cuantificación y estandarización a la hora de lograr una medicina personalizada.

Por eso, en un primer trabajo presentamos una descripción completa de la literatura disponible sobre la radiómica PET y el análisis de texturas, en donde observamos que el interés en este campo aumentó de manera exponencial en la última década. En este estudio vimos cómo los cánceres de pulmón, conjunto cabeza y cuello, mama y ginecológico se destacaron como los tipos de cáncer más estudiados. Asimismo, identificamos varias preocupaciones metodológicas relacionadas con la validación de los algoritmos propuestos, el número de pacientes incluidos, la falta de accesibilidad a los datos, el software y la necesidad de una mayor estandarización metodológica.

Debido al hecho de que distinguidos investigadores/as sugieren una fuerte correlación entre las características de textura más utilizadas y los parámetros convencionales como MTV y SUV, en un segundo estudio decidimos evaluar el origen de las correlaciones entre el volumen tumoral y los índices de textura en estudios PET con 18F-FDG. Para eso, se calcularon los índices de textura establecidos para tumores de pulmón y esferas homogéneas. Llegando a demostrar que los índices de textura, los cuales previamente habían sido asociados con una serie de resultados clínicamente relevantes; podrían no estar proporcionando información independiente, aparte de la impulsada por su correlación con el volumen tumoral, lo que sugiere que estas métricas podrían no ser adecuadas como marcadores de heterogeneidad intratumoral.

Finalmente, en base al papel destacado del análisis cuantitativo de imágenes, el desenvolvimiento de métodos de análisis de imagen fiables y bien validados es esencial a la hora de obtener una cuantificación tumoral precisa que nos permita en última instancia lograr un diagnóstico y tratamiento más personalizado. Avanzando en esta dirección, en un tercer y último estudio, presentamos una base de datos de imágenes PET de pacientes con cáncer de pulmón, las cuales fueron generadas mediante simulación Monte Carlo. Nuestra motivación es que esta base de datos pueda servir como referencia en futuros estudios de simulación, modelos de estandarización y cuantificación.

Abstract

Numerous investigations on tumor biology have revealed that tumors are heterogeneous entities at all scales (macroscopic, physiological, microscopic, genetic). This tumor heterogeneity refers to the fact that different tumor cells can show different morphological and phenotypic profiles, which include gene expression, metabolism, proliferation, and metastatic potential. Due to this variability, tumor heterogeneity emerges as one of the most determining factors associated with treatment failure and poor prognosis in any type of cancer. For this reason, achieving an accurate biological evaluation of the tumor is a crucial step in establishing an adequate diagnosis, since each subtype presents its own biological and genetic profile with a different prognosis and treatment options. Currently, the establishment of diagnoses is carried out, on the one hand, by means of a radiological evaluation, and on the other hand, in the histopathological confirmation of malignancy in samples obtained through a biopsy, which one is a very invasive technique for patients and is not always advisable or possible to perform. Based on this, numerous research groups decided to approach this problem from another perspective, highlighting the use of different image acquisition techniques to obtain a complete characterization of the tumor.

Among the different imaging techniques available for clinical use in oncology, Positron Emission Tomography (PET) stands out as a non-invasive technique that allows visualizing the biodistribution of different molecules in the human body, providing functional information about the different tissues. PET is routinely used to establish the diagnosis, staging, and assessment of response to treatment, highlighting ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) as the most widely used radiopharmaceutical. In recent years, PET/CT has been proposed as an ideal tool for the non-invasive exploration of intratumorally heterogeneity on a macroscopic scale, providing information on the biological characteristics of tumors. However, the truth is that in daily clinical routine, the assessments are performed visually, and these are largely qualitative, including suggestive assessments such as the appearance of the tumor (for example, if it is rounded, presents necrosis, microcalcifications, etc.). This type of analysis is generally subject to a high risk of bias and variability due to the human factor. For this reason, in recent years, there has been a change in direction towards another type of analysis, of a more quantitative and objective nature, taking advantage of the full potential of PET, which resides in the possibility of offering quantitative values. This interest culminated in the form of a field of study named radiomics, which aims to extract quantitative characteristics from medical images that are imperceptible to the human eye to discover novel characteristics associated with treatment, molecular expressions of disease, and survival of the patient, in order to establish diagnoses, develop predictive and prognostic models in objective way. Using this quantitative and automated approach, several studies have found

significant correlations between tumor biology and measures of heterogeneity derived from radiomic analysis in various tumor types. In this regard, several studies reported that it is possible to correlate the analysis of these metrics with clinically relevant outcomes, such as overall survival, progression-free survival, and response to treatment.

Despite all the advantages that radiomic studies present, the truth is that, to date, its use has only been applied in the field of scientific research. Its transfer to the clinic has not yet been possible due to a series of "weak points" that need to be improved. There is still a need to establish a standardized quantification protocol to address all the widely reported problems related to differences in acquisition and reconstruction parameters, post-processing techniques, tumor segmentation methods, or even the algorithms used to obtain these metrics. However, the main limitation of these analyzes is the lack of understanding of what these PET metrics represent in terms of the actual underlying spatial distribution of the radiotracer within the tumor. Its complex formulation makes it difficult to explain the generalized findings, as well as the correlations shown between the different metrics, like the correlations discovered between the metrics and tumor volume, compromising the value of these parameters compared to SUV or MTV. Unraveling the biological substratum of these correlations is crucial to understanding the complementary information provided by texture analysis, as well as testing its interpretation for clinical use. Furthermore, in one hand, we have that the existing variability in the very definitions and nomenclature of these metrics complicates any evaluation and comparison of the published results. And on the other hand, there is no consensus on how many patients are necessary, what are the metrics that must be extracted or what methodologies must be applied for adequate validation.

Finally, another of the main obstacles when it comes to obtaining said standardization is the lack of real, reliable, and easy-to-use references. Initially, the most common approach came from the use of geometric or anthropomorphic models, however, these physical models provided little flexibility in changing the shapes and volumes of the different regions, which has led to unrealistic results. An alternative to this came in the use of numerical or analytical simulations, where the use of Monte Carlo simulation techniques for low energy physics was highlighted. Currently, the simulated data set can be reconstructed to generate realistic PET images, which can be used to validate quantification methods using the original digital models as a reference.

In this thesis, *Desenvolvimento e estandarização de biomarcadores PET*, we were introduced the base and origin of medical imaging, and especially of the PET technique, with all the aspects that must be considered when working with these images. With special emphasis on the use of imaging biomarkers and the importance of their correct quantification and standardization when it comes to achieving personalized medicine.

Therefore, in a first study we present a complete description of the available literature on PET radiomics and texture analysis, where we observe that interest in this field has increased exponentially in the last decade. In this study we saw how lung, head and neck, breast and gynecological cancers stood out as the most studied types of cancer. Furthermore, we identified several methodological concerns related to the validation of the proposed algorithms, the number of patients included, the lack of accessibility to the data, the software, and the need for greater methodological standardization.

Since distinguished researchers suggest a strong correlation between the most used texture characteristics and conventional parameters such as MTV and SUV, in a second study we decided to evaluate the origin of the correlations between tumor volume and texture indices in PET studies with 18F-FDG. For this, the texture indices established for lung tumors and homogeneous spheres were calculated. Going so far as to demonstrate that texture indices, which were previously associated with a series of clinically relevant outcomes, might not be providing independent information, apart from that driven by their correlation with tumor volume, suggesting that these metrics might not be suitable as markers of intratumorally heterogeneity.

Finally, based on the prominent role of quantitative image analysis, the development of reliable and well-validated image analysis methods is essential when it comes to obtaining accurate tumor quantification that ultimately allows us to achieve a more personalized diagnosis and treatment. Advancing in this direction, in a third and final study, we present a database of PET images of patients with lung cancer, which were generated by Monte Carlo simulation. Our motivation is that this database can serve as a reference in future simulation studies, standardization, and quantification models.

Lista de abreviaturas:

18 F-FAZA: 18 F-fluoroazatiomicina

18 F-FDG: 18F-fluorodesoxiglicosa

18 F-FLT: 18F-fluorotimidina

18 F-FMISO: 18 F-fluoromisonidazol

C: Carbono

CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

CM: Co-occurrence matrix:

CT: Tomografía Axial Computarizada

e⁺: positrón

e⁻: electrón

D: dimensión (2D = 2 dimensiones, 3D=3 dimensiones)

DRF: función de resposta do detector

F: Flúor

FBP: retroproxección filtrada

FDA: Food and Drug Administration

FDOPA: 3,4-dihidroxi-6-18F-fluoro-L-fenilalanina

FET: 18F-fluoroentil-tirosina

FMT: 18F-fluorometil-tirosina

FOV: campo de visión

FWHM: anchura completa á metade da amplitude máxima

Ga: Galio

GLCM: matriz de co-ocurrencia de nivel gris

GLZSM: matriz de zona de tamaño de nivel gris

GLLRM: matriz de lonxitude de execución de nivel gris

GLNN: Gray Level Non-Uniformity Normalized

HILAE: High Intensity Large Area Emphasis

KeV: Kilo electrón Voltios

kg: kilogramos

LOR: liña de resposta

MBq: Mega Becquerel

MB: mega Bytes

MET: metionina,

MeV: Mega electrón Voltios

min: minutos

MATV: volume tumoral metabólicamente activo

ML-EMM: maximum Likelihood Expectation-Maximization

MC: Monte Carlo

MRI: Imaxe por Resonancia Magnética Nuclear

N: Nitróxeno

NEMA: National Electrical Manufactures Association

NIST: National Institute of Standars and Technology

NSCLC: cancro de pulmón de células non pequenas

V: Voltios

O: Osíxeno

OSEM: Ordered Subsets Expectation-Maximization

PDF: funcións de densidade de probabilidade

PHA: analizador de altura de pulso

PET: Tomografía por de Emisión de Positróns

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

MANUEL PIÑEIRO FIEL

PSMA: antixeno de membrana específico da próstata

QE: eficiencia cuántica

rad: radiáns

ROI: rexión de interese

s: segundos

SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único

SRN: relación sinal ruído

SRM: matriz de resposta do sistema

SSRB: single slice rebinning

SPM: Statistical Parametric Mapping

SPN: nódulos pulmonares solitarios simulados

STIR: Software for Tomographic Image Reconstruction

SZM: Size-Zone Matrix:

SUV: valor de captación estandarizado

TCIA: The Cancer Imaging Archive

Tc: Tecnecio

TLG: glicólise total da lesión

TOR: tubo de resposta

VOR: volume de resposta

VOI: volume de interese

ZP: Zone Percentage

μm : Micrometros

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1. A imaxe médica

1.1 A orixe da imaxe médica.

“Unha imaxe vale máis que mil palabras”.

Seguramente, ao largo da nosa vida, cada un de nos ten escoitado a expresión anterior. Esta afirmación débese porque aos seres humanos nos é moito máis doado assimilar e procesar a información de todo aquilo que podemos ver. Por iso, non é de estrañar que dentro do campo da medicina, a obtención de imaxes con fins médicos fose un dos sucesos máis revolucionarios, propiciando novo coñecemento e sentando as bases para novas formas de estudo sobre o corpo humano [1]. A orixe das imaxes con fins médicos data de finais do século XIX, concretamente á noite do 8 de novembro de 1895, cando o físico alemán Wilhelm Conrad Röntgen estaba investigando a fluorescencia violeta que producían os tubos de raios catódicos. Esa noite o Dr. Röntgen decatouse que tras cubrir o tubo cun cartón negro (eliminada así a luz visible) observábase un lixeiro resplandor amarelo/verdoso. Este resplandor proviña dunha pantalla cuberta cunha capa de platino-cianuro de bario e desaparecía cando apagaba o tubo. O doutor alemán sabía que os raios catódicos non podían atravesar o vidro, polo que o resplandor non podía vir destes, por tanto, a única explicación posible era que este resplandor provira da radiación que se xeraba da colisión dos raios catódicos contra o material. O Dr. Röntgen chamou ao seu descubrimento *radiación-X* (a X significa "orixe descoñecida"). Posteriormente, o físico alemán conseguiu determinar que esta radiación invisible era moi penetrante, podendo atravesar grandes espesores de papel e incluso materiais pouco densos, entre eles o corpo humano. Entre as distintas probas que realizou, destaca a que levou a cabo coa súa parella, Anna Bertha Ludwing, cando puxo a man da súa dona no camiño dos *raios X* sobre unha placa fotográfica. Unha vez revelada esta placa, mostrouse unha imaxe da man con sombras pertencentes aos ósos e a dun anel de voda que ela levaba (**Figura 1**). O seu regalo á súa compañeira converteuse na primeira imaxe de *raios-X* da historia [2]. Nese intre, o profesor de física descoñecía que estes “raios descoñecidos” serían un dos descubrimentos máis revolucionarios na historia da ciencia e que daría comezo a un cambio na medicina. Pero ... Como puido o Dr. Röntgen ver os ósos da súa dona?



Figura 1. Primeira radiografía realizada por Wilhem C. Röntgen da man da súa dona Anna B. Ludwing. Imaxe modificada de: [3].

A explicación radica na atenuación que sofren os raios X. Os raios que atravesan as rexións de alta densidade electrónica sufrirán múltiples procesos de absorción e dispersión, mentres que os raios que atravesan as rexións de baixa densidade electrónica sufrirán un menor número de interaccións. Polo tanto, os ósos (alta densidade electrónica) distinguíranse facilmente da sangue e tecidos brandos debido a que a placa fotográfica recibirá menos raios [4]. A **Figura 1** mostra os ósos e o anel como rexións escuras debido a que os raios sufriron máis atenuación.

O distinguido profesor alemán presentou o seu descubrimento para a súa publicación o 28 de decembro de 1895 e foi publicado o 5 de xaneiro de 1896. Certo tempo despois, unha muller chegou ao Queen`s Hospital en Birmingham cunha agulla na man. Ese día o Dr. Ratcliffe, grazas a ter estudado con anterioridade o descubrimento publicado por o Dr. Röntgen, puido realizar unha imaxe radiográfica para entregarlle ao cirurxián, sendo este o **primeiro uso médico da radiografía** [5]. Desafortunadamente, o Dr. Röntgen descoñecía os efectos adversos das altas doses de radiación que estaban recibindo, provocando que tanto el, como a súa parella e os traballadores do seu laboratorio morreran prematuramente de cancro. Algúns anos antes, no 1901, Wilhelm Conrad Röntgen recibira o Premio Nobel de Física [2].

A pesares de que as técnicas de *raios X* convertéronse nos procedementos clínicos máis comúns á hora obter imaxes das rexións internas do corpo humano *in vivo*, estas só constitúen o primeiro conxunto de técnicas que se desenvolveron posteriormente, as cales revolucionaron a medicina tradicional [1]. Dentro das diferentes ramas da medicina, o emprego de imaxes ten un rol fundamental na **oncoloxía**. Destacando o seu papel tanto na detección como diagnóstico da maioría das lesións, na avaliación da resposta ao tratamento e no seguimento dos pacientes [6].

1.2 Imaxe en oncoloxía

A continuación presentaranse as principais modalidades de imaxe empregadas na rutina oncolóxica, dentro das cales sóense distinguir entre aquelas que proporcionan información sobre as estruturas internas dos organismos (imaxes anatómicas/estruturais) daquelas que proporcionan información sobre os diferentes procesos metabólicos que ocorren no interior (imaxes funcionais). Por un lado, entre as múltiples técnicas que proporcionan imaxes estruturais destacan a **Tomografía Axial Computarizada (CT)** e a **Imaxe por Resonancia Magnética Nuclear (MRI)**. Polo outro lado, entre as técnicas de adquisición de imaxes funcionais destacan a **Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT)** e a **Tomografía por de Emisión de Positróns (PET)** [7]. As modalidades convencionais de imaxes anatómicas destácanse por mostrar detalles sobre a localización da lesión, tamaño, morfoloxía e cambios estruturais nos tecidos adxacentes; non obstante, estas modalidades proporcionan pouca información sobre a fisioloxía dos tecidos. Polo outro lado, as técnicas de imaxe funcionais, proporcionan información sobre as distintas “funcións” dos tecidos e o seu micro ambiente circundante. Porén, a pesares da súa alta sensibilidade e especificidade, estas últimas están limitadas pola súa baixa resolución espacial e a incapacidade de proporcionar detalles anatómicos (tanto PET como SPECT). Debido a isto, nas últimas décadas traballouse na integración tanto da SPECT como da PET cunha modalidade capaz de proporcionar tanto a localización anatómica dos procesos fisiolóxicos como unha visualización detallada da estrutura das rexións estudadas (é dicir, CT o MRI). A dispoñibilidade de imaxes “híbridas” con PET/CT, SPECT/CT e PET/MRI mellora a nosa capacidade para caracterizar as lesións, sendo determinante na toma de decisións sobre o tratamento e no manexo do paciente. Destacar que cada modalidade ten as súas propias fortalezas e limitacións, como se verá a continuación

[6].

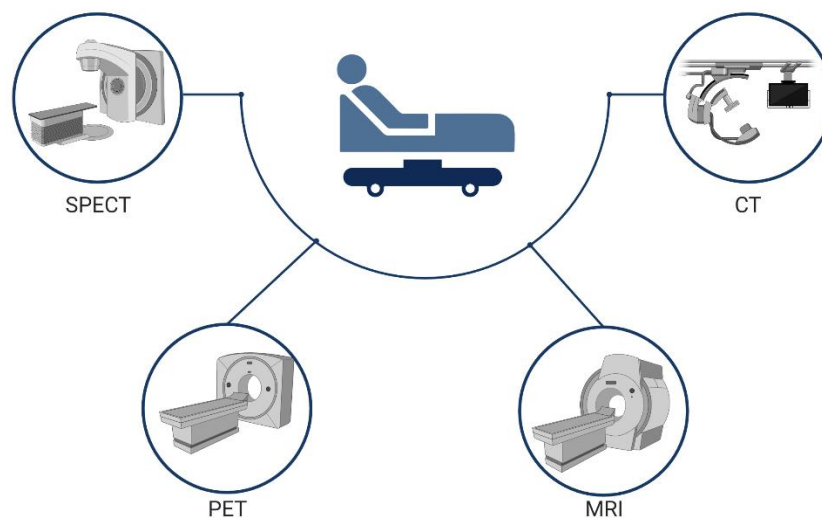


Figura 2. Representación das distintas técnicas de imaxe. Figura de elaboración propia.

1.3 Técnicas de imaxe estruturais

1.3.1 CT

O emprego de raios X para a obtención de imaxes permite representar un obxecto tridimensional (por exemplo, un paciente) como unha imaxe bidimensional. En realidade, estas imaxes son a representación da suma das atenuacións que sofren os raios X cando atravesan un obxecto. Pero, que ocorre coas partes do obxecto que estean ocultas detrás de zonas de alta densidade? Pois en principio non sería posible observalas, non obstante, a solución a este problema veu da man Ronald N. Bracewell no 1965, mediante o postulado do **teorema de corte central** [8]. Este teorema establece que unha distribución tridimensional pódese reconstruír a partir de proxeccións bidimensionais do obxecto en diferentes ángulos. Este tipo imaxe médica bautizouse co nome de tomografía computarizada. Tendo en conta esta propiedade, Godfrey Hounsfield puido desenvolver a primeira máquina CT de raios X no 1979, no *Thorn EMI Central Research Laboratories* (Inglaterra) [9]. Este avance converteuno no gañador do Premio de Nobel en 1979, o cal foi compartido con Allan Cormack da Universidade de Tufts (Estados Unidos), quen desenvolveu de forma independente un escáner similar [10]. Dende ese momento, o emprego da CT aumentou dunha maneira drástica e actualmente emprégase en moitas aplicacións clínicas, principalmente en oncoloxía, neuroloxía e cardioloxía [11].



Figura 3. Godfrey Hounsfield diante do EMI-Scanner, 1972. Imaxe modificada de: [12].

A CT está indicada principalmente para o diagnóstico e tipificación da enfermidade e como base para o seu seguimento. Sen lugar a dubida, esta técnica foi a que máis influíu na toma de decisións de pacientes oncolóxicos. Isto é debido a que é moi accesible, rápida, presenta un alto rendemento, unha boa resolución espacial e a posibilidade de reconstrucións multiplanares. Non obstante, entre as súas desvantaxes destacan o uso de radiación ionizante e o emprego de medios de contraste iodado [13].

1.3.2 MRI

A MRI é unha técnica de imaxe non invasora que se basea na resonancia magnética nuclear, é dicir, na interacción das ondas de radio co núcleo dos átomos (de forma habitual hidróxeno) sometidos a un campo magnético. Cando se somete calquera material a un campo magnético forte, os espíns dos protóns dos átomos de hidróxeno alíñanse acorde a dirección do campo magnético. Posteriormente, a aplicación dunha corrente de radiofrecuencia fai que os espíns sexan estimulados e xiren fora do estado de equilibrio, loitando contra a forza exercida por ese campo magnético, colocándose en sentido anti-paralelo ao campo. Non obstante, cando se apaga a fonte de radiofrecuencia, os espíns volven ao seu estado de repouso (sentido paralelo) emitindo diferentes sinais de radiofrecuencia, a cal dependerá do tipo de tecido e natureza química de cada molécula, e estas sinais son as que se poden medir e reconstruír en forma de imaxe. Este tipo de escáner foi desenvolvido por Raymond Damadian no 1972, pero serían

Peter Mansfield e Paul Lauterbur, quenes acabaría obtendo o premio Nobel en 2003 [14]. Unha das vantaxes a destacar da resonancia magnética, en comparación CT, é a súa capacidade para obter imaxes de tecido brando de alto contraste e que esta técnica non presenta ningunha exposición á radiación, xa que a MRI só emprega as ondas de radio e campos magnéticos, os cales son inofensivos nos rangos nos que se aplican (tipicamente entre 0.3 e 3 Teslas) [15].



Figura 4: Raymond Damadian (esquerda) e compañeiros cun dos primeiros prototipos de MRI. Imaxe modificada de: [16].

Repasando a historia encontrámonos que o fenómeno físico da resonancia magnética nuclear foi descrita e medida por Isidor Isaac Rabi en 1938 [17]. No 1946 Felix Bloch e Edward Purcell refinaron a técnica de medición sobre os campos magnéticos do núcleo atómico, feito polo cal recibiron o Premio Nobel de Física en 1952 [18]. Non obstante, a primeira imaxe baseada na resonancia magnética nuclear foi obtida por Paul Lauterbur, da Universidade de Illinois, en 1973. Por outro lado, os primeiros escáneres de resonancia magnética presentaban unha mala sensibilidade e necesitaban tempos de adquisición prolongados, o que facía que fosen pouco prácticos para a práctica clínica. No 1977, Peter Mansfield, físico e profesor da Universidade de Nottingham, desenvolveu a imaxe ecoplanar, a cal posibilitou a adquisición de imaxes médicas en poucos minutos e a posibilidade de aplicar a resonancia magnética na rutina clínica. Posteriormente, no 2003, tanto Mansfield como Lauterbur recibiron o Premio Nobel polas súas revolucionarias contribucións á medicina [14].

Así como a CT é o exame que xeralmente se emprega para ver que presenta o paciente, a MRI é a proba escollida cando se detecta unha lesión mediante CT, pero esta é moi pequena para ser caracterizada e se necesita obter máis información. Polo que pode ser avaliada “en profundidade” coa MRI. Isto débese á maior resolución por contraste desta modalidade e ás distintas secuencias que se poden empregar (T1, T2...) [19]. Polo xeral, esta técnica soe aplicarse por un lado a pacientes que requiren seguimento de longo prazo por patoloxía neoplásica, pacientes nefrópatas ou con antecedente de reacción alérxica ao medio de contraste iodado; e por outro lado, a pacientes con patoloxía biliopancreática, estudo de lesións focais hepáticas e esplénicas, estudo de lesións quísticas complexas renais, estudo de lesións neoplásicas na pelves: cancro de vexiga, próstata, vaxina, cervicouterino, endometrio, ovario, recto e canal anal [19,20]. Entre as vantaxes que presenta esta técnica destacar a súa alta resolución por contraste dos tecidos brandos, a súa capacidade intrínseca multiplanar e que non emprega radiación ionizante. Non obstante, esta técnica é máis custosa, necesita un tempo de exame longo e non soe ser tan accesible [6].

1.4 Técnicas de imaxe funcional, imaxe nuclear

A pesares das enormes vantaxes que aportan as técnicas convencionais de imaxe como a CT ou MRI, estas só mostran as estruturas anatómicas e son incapaces de proporcionar información sobre a bioquímica celular. Debido a esta falta de información naceron as denominadas técnicas de medicina nuclear. Estas caracterízanse polo emprego de diferentes moléculas endóxeas que permiten visualizar procesos biolóxicos específicos, proporcionando información bioquímica e fisiolóxica *in vivo*. As moléculas endóxeas, tamén chamadas radiotrazadores ou biomarcadores, son moléculas marcadas cun isótopo radioactivo que emite raios gamma, os cales son detectados mediante diferentes dispositivos obtendo así información sobre os procesos bioquímicos e fisiolóxicos *in vivo*. É ben sabido que a obtención de imaxes da función fisiolóxica proporciona información moi valiosa porque os cambios funcionais causados pola enfermidade a miúdo son detectables antes de que se fagan evidentes as anomalías estruturais. Isto axudou a mellorar a nosa comprensión da base bioquímica das funcións normais e anormais dentro do organismo. Entre estas técnicas destácanse a SPECT e a PET [21,22].

O 1946 está considerado como o inicio da Medicina Nuclear, cando Sam Seidin empregou por primeira vez este termo no *Journal of the American Medical Association*, onde describiu o uso do ^{131}I para o tratamento de tumores de tiroides. Nos inicios da medicina nuclear, as medicións realizábanse colocando un contador Geiger directamente sobre o órgano de interese, ata o 1958, cando Hal Anger desenvolveu a gamma cámara (cámara de Anger), permitindo a visualización da emisión de raios gamma. No 1963, Kuhl e Edwards deron os primeiros pasos na emisión de imaxes tridimensionais, e no 1971 Gerald Muehlehner desenvolveu o primeiro sistema SPECT, o cal consistía nunha cadeira xiratoria colocada fronte a unha gamma cámara fixa. Nese mesmo ano, a Asociación Médica Estadounidense recoñeceu a medicina nuclear como especialidade médica. Posteriormente, o desenvolvemento da tecnoloxía e dos radiotrazadores para SPECT foi moi rápido, e en pouco tempo, a maioría dos cancros (cerebro, fígado, bazo entre outros) puideron ser visualizados. Paralelamente ao desenvolvemento da SPECT, tivo lugar o desenvolvemento da PET, comezando en 1952 e rematando no 1989 cando a *Food and Drug Administration* (FDA) aprobou o ^{82}Rb como o primeiro radiofármaco para avaliar a perfusión de miocardio. Non obstante, un dos momentos clave tivo lugar no 1999, cando o análogo de glicosa **2-desoxi-2- (18F) -fluoro-D-glicosa (18F-FDG)** recibiu a aprobación para fins de diagnóstico do cancro. Os avances das décadas seguintes centráronse en mellorar a resolución e a sensibilidade das cámaras PET e no desenvolvemento de novos radiofármacos utilizados para transportar os isótopos radioactivos directamente aos órganos específicos e ás células cancerosas. Hoxe en día, a medicina nuclear converteuse nunha ferramenta fundamental para a medicina personalizada en especialidades como oncoloxía, cardioloxía e neuroloxía. Ademais dos fins diagnósticos, a medicina nuclear continúa brindando solucións para a terapia, como nos seus inicios [22,23].

1.4.1 SPECT

Dunha forma semellante as imaxes CT, as imaxes SPECT realízase mediante a obtención de múltiples proxeccións bidimensionais, mediante a rotación dunha cámara de Anger arredor dun paciente inxectado cun radiotrazador. Este conxunto de proxeccións 2D é a entrada para os algoritmos de reconstrución tomográfica que producen unha distribución 3D do trazador empregado [24]. Polo xeral, as adquisicións realízanse cada 2-5 grados e o tempo por proxección é de 10-20 segundos. A maiores, a gamma cámara debe estar conectada a colimadores, de modo que só os fotóns emitidos nunha dirección específica sexan aceptados na

proxección. Debido a que para unha reconstrución óptima é necesaria unha rotación completa, o tempo total para os estudos é de aproximadamente 15-40 minutos. En canto aos radiotrazadores, estes están etiquetados con isótopos emisores de raios gamma como o ^{99m}Tc , ^{111}In ou ^{123}I , con enerxías no rango entre 100-300 KeV. A marcaxe de diferentes moléculas con estes isótopos permite avaliar diferentes funcións biolóxicas, como a perfusión miocárdica (^{99m}Tc -Sestamibbi, ^{99m}Tc -Tetrafosfina), perfusión cerebral (^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -ECD), metástasis óseas (^{99m}Tc -HDP) ou función renal (^{99m}Tc -DMSA). Destacar que John Keyes desenvolveu a primeira cámara SPECT e Ronald Jaszczak a primeira cámara SPECT específica para cabeza no 1976 [23].



Figura 5: Imaxe dun equipo SPECT. Imaxe modificada de: [25].

1.4.2 PET

A PET é outra técnica de medicina nuclear que tamén permite obter imaxes diagnósticas mediante a inxección de radiotrazadores. A diferenza do SPECT, neste caso empréganse isótopos emisores de positróns, en lugar de raios gamma, o que provoca que as bases físicas da imaxe sexan completamente diferentes. No seguinte apartado preséntase en detalle as bases da imaxe PET, sobre a que se focaliza a presente tese de doutoramento.

2. Orixe e bases físicas da PET

Neste apartado preséntanse en detalle os avances que motivaron o desenvolvemento da PET xunto o marco teórico necesario para seguir os contidos desta tese. Comezando cos descubrimentos que propiciaron o desenvolvemento do escáner e os seus fundamentos básicos, a adquisición dos datos PET, os principais efectos de degradación da imaxe e finalizando cunha descrición dos algoritmos de reconstrución de imaxes máis xerais.

2.1 A historia do PET

Tal e como se verá a continuación, o desenvolvemento da PET é unha mostra de que os avances na ciencia elemental son traducidos en beneficios reais para a poboación. O comezo desta historia remontase ao 1929, cando Paul Dirac postulou a existencia dunha partícula á cal bautizou como anti-electrón, debido a que presenta a mesma masa e espín que o electrón pero con carga positiva. Nese mesmo ano, Dimitri Skobeltsyn observou por primeira vez estas partículas mentres estudaba a radiación gamma nos raios cósmicos. Cando unha partícula pasa a través da cámara, esta interaciona co gas retido creando un rastro, o cal é característico de cada tipo de partícula. Non obstante, non foi ata 1932 cando Carl David Anderson observou os mesmos fenómenos e describiu a estas partículas como "partículas que actúan como electróns pero que se curvan na dirección oposta mediante a acción dun campo magnético". Posteriormente, Anderson publicou un estudo detallado na revista *Physical Review*, onde empregou o termo "positrón" por primeira vez. Tres anos máis tarde, no 1936, sería galardoado co Premio Nobel de Física polos seus experimentos [22,26]. A maiores, destacar o invento do ciclotrón no 1930 por parte de Earnest Lawrence, do cal se falará na sección 2.2. Este invento permite producir isótopos emisores de positróns de vida corta dunha maneira eficaz e segura. Esta serie descubrimentos foron os que impulsaron a construción do primeiro escáner PET [22].

Por outro lado, o desenvolvemento do escáner PET remóntase a principios da década do 50, ano no que se fabricou o *Single Pair Scanner* (escáner de par único). Este escáner foi construído só con dous detectores opostos por Gordon L. Brownell, no Laboratorio de Investigación de Física (PRL) do *General Hospital* de Massachusetts en 1952. Anos máis tarde, e debido a que este escáner presentaba unha sensibilidade moi baixa, construíuse un novo escáner específico para cerebro empregando dúas filas opostas de detectores, este foi nomeado como Escáner Híbrido [22]. Posteriormente, no 1969 construíuse o primeiro dispositivo de imaxes tomográficas, desenvolto por Gordon Brownell, este escáner sería chamado PC-1. Ao

longo dos seguintes anos foron construídas varias versións de escáneres de dous detectores, non obstante, seguía sendo necesario un paso máis para aumentar de maneira significativa a sensibilidade. Non sería ata o 1974, cando Gordon Brownell tería una reunión co físico Ter-Pogossian, onde discutiron a posibilidade dunha disposición hexagonal de detectores rodeando ao paciente. Esta reunión foi crucial para o posterior desenvolvemento da imaxe PET. Un máis tarde, no 1975, Michael Phelps e Edward Hoffman, ambos traballaban no laboratorio de Ter-Pogossian, introduciron un escáner PET mellorado cun detector hexagonal [27]. Posteriormente, a mediados dos anos 80, Gordon Brownell desenvolveu en Massachusetts detectores de forma cilíndrica e de anel, os cales proporcionaron unha melloría en termos de resolución e sensibilidade. Tras estes inicios, a historia da PET foi unha evolución continua tanto na resolución e sensibilidade [22] e actualmente, estanse estudando novas xeometrías para desenrolar escáneres específicos de órganos xunto co PET de corpo enteiro [28]. Por outro lado, as técnicas de reconstrución están mellorando e quizás, a necesidade máis importante para unha maior utilización das imaxes PET é o desenvolvemento de novos radiofármacos e procedementos de cuantificación, dos cales se falará en apartados posteriores.

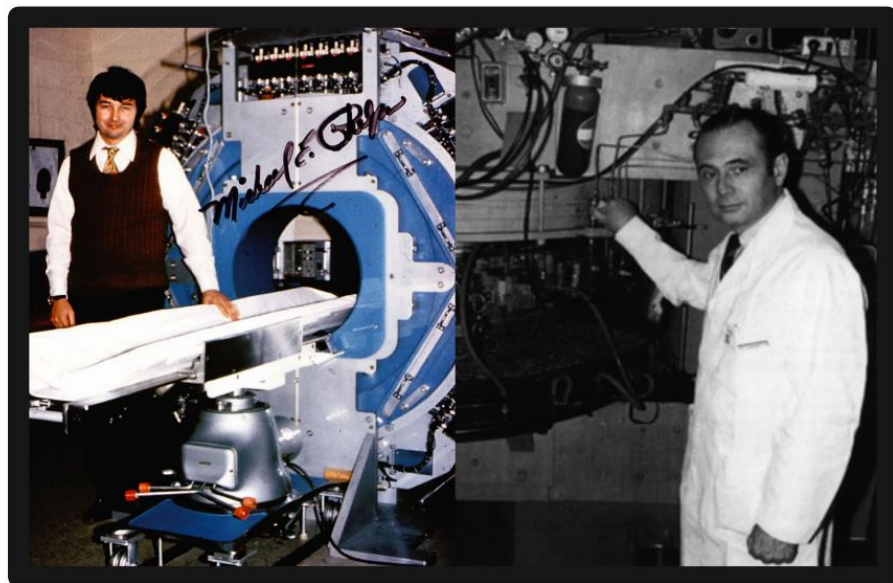


Figura 6. Michael Phelps e Ter-Pogossian, posando diante dun escáner PET. Figura de elaboración propia.

2.2 Desenvolvemento de radiofármacos

Un dos factores máis determinantes que favoreceu o rápido avance da PET foi o desenvolvemento de diferentes radiofármacos. Como foi mencionado, un radiofármaco é o resultado da unión dunha molécula biolóxica normal cun isótopo ou substancia radioactivo (radioisótopos) [29], cuxa produción é realizada nun ciclotrón [30]. A idea orixinal do ciclotrón foi concibida por Ernest O. Lawrence, físico estadounidense galardoado con Premio Nobel en 1939 [31]. A **Figura 7** mostra o esquema orixinal da idea de Lawrence.

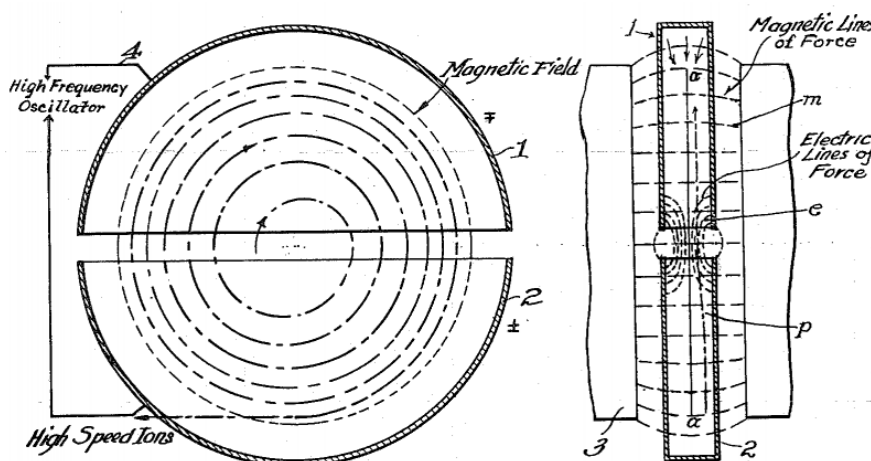


Figura 7. Deseño dun ciclotrón (Ernest Lawrence, 1934). Imaxe modificada de: [32].

O ciclotrón é un acelerador de partículas (cargadas) formado por dúas rexións en forma de D, coñecidas como “des”. Nel xérase un campo magnético perpendicular ao plano en cada D. No espazo existente entre cada rexión aplícase una diferenza de potencial de alta frecuencia (tipicamente 30.000 V). O campo magnético fai que as partículas xiren en espiral, de modo que cando a partícula atravesa o espazo esta é acelerada e arrastrada cara unha das “D” debido a diferenza de potencial. Mentres a partícula está na profundidade, a diferenza de potencial invertese, provocando unha aceleración unha vez máis. Este proceso continua debido a que o campo magnético atrae continuamente a carga facendo que regrese ao espazo, pero o radio do camiño seguido pola partícula cargada aumenta cada vez que esta cruza o espazo. A maiores, como o período de rotación da partícula é independente do radio (partículas de masa constante, sen efectos relativistas), a velocidade da partícula aumenta. Unha vez que o radio é o suficientemente grande, a partícula emerxe do ciclotrón e pódese empregar para bombardear átomos cos rangos de enerxía necesarios para as reaccións nucleares que nos interesen, como na xeración de radiofármacos [33].

Os primeiros radioisótopos para PET foron marcados con ^{15}O . Isto era debido a que o ciclotrón que se empregaba inicialmente era una máquina deuterón na Universidade de Washington, coa cal se obtiña ^{15}O . Hoxe en día, os radioisótopos máis empregados na obtención de imaxes PET son o ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N e ^{18}F , os cales se poden obter con protóns de 10 MeV e deuteróns 5MeV [30]. A **Táboa 1** mostra a vida media e a reacción nuclear involucrada na produción de cada radioisótopo. E como se pode observar, os valores de vida-media mostran que estes radioisótopos deben producirse nun ciclotrón situado moi preto ou no mesmo centro onde se van administrar [24].

Radioisótopo	Vida-media	Reacción nuclear
^{11}C	20,38 min	$^{14}\text{N} (p,a) ^{11}\text{C}$
^{15}O	2,07 min	$^{14}\text{N} (d,n) ^{15}\text{O}$
^{13}N	9,97 min	$^{16}\text{O} (p,a) ^{13}\text{N}$
^{18}F	109,77 min	$^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$

Táboa 1. Radioisótopos empregados na PET.

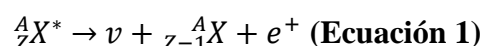
Non obstante, para poder obter a información sobre os procesos bioquímicos e fisiolóxicos in vivo, estes radioisótopos deben incorporarse a compostos implicados en procesos biolóxicos do organismo, como a glicosa, auga, amoníaco ou metano. Este composto marcado será administrado ao paciente, de modo que a imaxe obtida proporcionaranos a súa distribución no organismo. Ata o momento desenvolvéronse un gran número de radiotrazadores PET para a obtención de imaxes en seres humanos, pero só uns poucos tiveron aplicacións como axentes de obtención de imaxes in vivo. Sendo necesario desenvolver radiofármacos máis selectivos nos próximos anos [34].

2.3 A física detrás da PET

Neste apartado preséntanse brevemente os principais fenómenos físicos que teñen lugar durante a realización dunha adquisición mediante a PET.

2.3.1 Emisión de positróns

A emisión de positróns, ou decaemento beta-positivo, é un fenómeno que ten lugar no núcleo atómico dos radioisótopos, os cales presentan un número excesivo de protóns, os cales se desintegrarán en favor dun estado máis favorable. Este estado é acadado mediante a eliminación dunha carga positiva do núcleo, a través da conversión dun protón nun neutrón, un positrón e un neutrino. A maiores, o elemento radioactivo transfórmase nun novo elemento co mesmo número de nucleóns (A) pero con diferente número de protóns (Z-1). Este proceso ven recollido na **Ecuación 1**.



Onde X^* representa o elemento químico excitado, e^+ fai referencia ao positrón e ν ao neutrino que se emite na desintegración beta-positivo.

Destacar que o elemento formado non é radioactivo, senón que é un elemento estable e que a enerxía máxima do positrón é diferente para cada radioisótopo, por exemplo, sabemos que a enerxía dos positróns emitidos pola desintegración beta-positivo do ${}^{11}\text{C}$ é 0,96 MeV, ${}^{15}\text{O}$ é 1,70 MeV, o ${}^{13}\text{N}$ é 1,19 e ${}^{18}\text{F}$ é 0,64 MeV [35,36].

2.3.2 Aniquilación positrón-electrón

O proceso de aniquilación ten lugar cando unha partícula subatómica colisiona coa súa respectiva antipartícula (partícula coa mesma masa pero con carga oposta) e ámbalas dúas partículas se desintegran liberando enerxía, satisfacendo neste proceso as leis de conservación de carga, momento lineal e enerxía total. Un proceso análogo ten lugar cando se inxecta ao paciente un radiotrazador. A medida que os positróns emitidos polos radioisótopos viaxan a través dos tecidos humanos, estes ceden a súa enerxía cinética debido as interaccións cos electróns. No momento no que os positróns acadan enerxías moi baixas, estes interaccionarán cos electróns mediante una aniquilación positrón-electrón. Nesta situación, as partículas producidas despois da aniquilación presentan carga total e momento lineal igual a 0, e a enerxía total é igual a 1.022 MeV. Polo tanto, o resultado da aniquilación son dous fotóns viaxando en direccións opostas (carga final e momento lineal igual a cero). A enerxía inicial é compartida por cada fotón, polo que cada un presenta unha enerxía de 511 keV. Debido a que os positróns poden ser aniquilados cando presentan unha pequena parte da enerxía cinética (momento lineal inicial distinto de cero), pode producirse unha lixeira desviación da colinealidade (os raios

gamma non están exactamente a 180°), conservándose pois o momento lineal. Este efecto denomínase *non-colinealidade* e pode presentar desviacións máximas de 0.25° [35,36].

A **Figura 8** mostra un esquema da emisión de positróns e a aniquilación de positróns e electróns. A liña escura e continua representa o camiño que segue o positrón a través do tecido dende a emisión ata a aniquilación. A distancia entre a emisión e os puntos de aniquilación recibe o nome de “rango de positróns” e depende da enerxía máxima dos positróns emitidos.

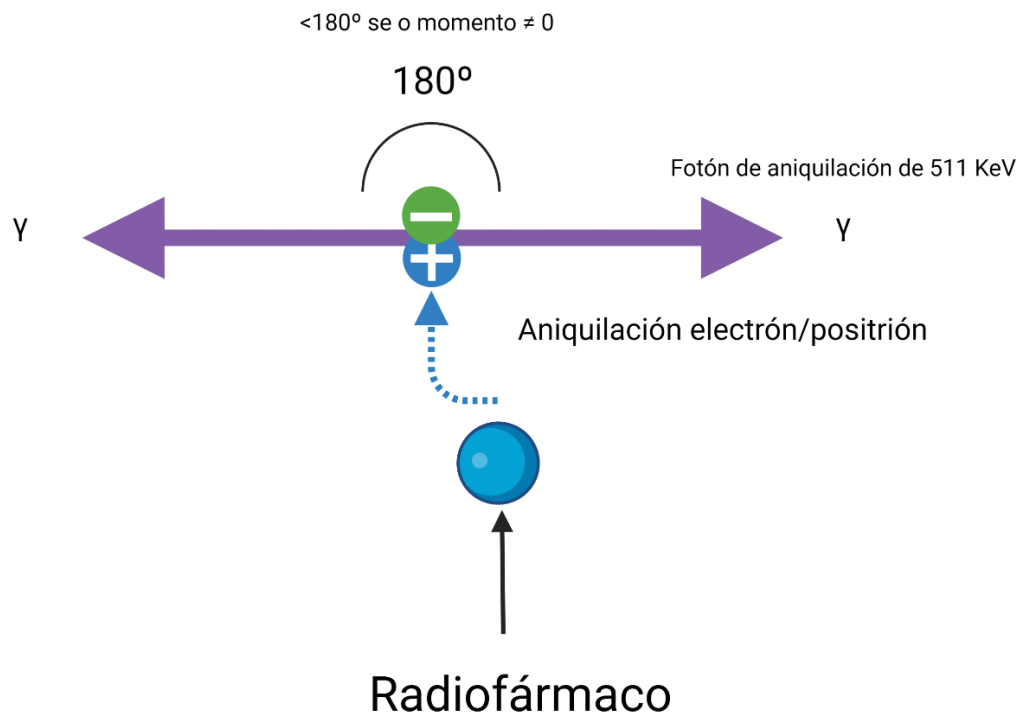


Figura 8. Emisión de positróns. Figura de elaboración propia.

2.3.3 Interacción da radiación coa materia

Como foi mencionado, o emprego de radiofármacos desencadea a emisión de radiación gamma en forma de fotóns. Os fotóns son as partículas elementais responsables dos fenómenos electromagnéticos, portadores da interacción electromagnética, polo que é posible cuantificar a enerxía das ondas electromagnéticas, debido a que a enerxía dun fotón está relacionado cunha onda electromagnética cuxa frecuencia ν ven dada por:

$$E = h * \nu \text{ (Ecuación 2)}$$

Onde a velocidade é sempre c (velocidade da luz) e tanto a masa como a carga son cero. Estas propiedades son imprescindibles para estudar a interacción dos fotóns coa materia. Por exemplo, é sabido que debido o feito de presentar carga igual a cero, non se presentarán interaccións de tipo Coulomb. Polo que soamente teremos 4 posibles interaccións (efecto fotoeléctrico, dispersión elástica, dispersión inelástica e produción de pares), as cales se describen a continuación [35,36].

2.3.3.1 Efecto fotoeléctrico

Este efecto prodúcese cando os fotóns transfiren **toda súa enerxía** a un electrón dun átomo que está localizado nunha das capas atómicas e este é expulsado, debido a que lle foi transferida a enerxía suficiente, co que comeza a viaxar a través da materia circundante [35].

2.3.3.2 Dispersión inelástica (ou Compton)

Este fenómeno ten lugar cando na interacción fotón electrón só é **absorbida unha parte da enerxía do fotón**, provocando que a súa dirección inicial cambie. Neste caso o electrón unicamente cambia de capa atómica e non escapa do átomo. A ecuación de dispersión de Compton (**Ecuación 3**) mostra a relación entre as enerxías e o ángulo de desviación con respecto á dirección orixinal:

$$\frac{1}{E_{Final}} + \frac{1}{E_{Inicial}} = \frac{1}{m_0 c^2 (1 - \cos(\theta))} \quad \text{(Ecuación 3)}$$

Onde E_{Final} é a enerxía final despois da interacción, $E_{Inicial}$ é a enerxía inicial antes da interacción, m_0 é a masa do electrón en repouso, c é a velocidade da luz e Θ é o ángulo de desviación con respecto á dirección orixinal. Esta interacción tamén se coñece co nome de *dispersión incoherente* [35].

2.3.3.3 Dispersión elástica (ou Rayleigh)

Por o outro lado, presentase a dispersión elástica. Este efecto prodúcese cando os fotóns se dispersan e as iteracións **non implican nin unha perda nin ganancia de enerxía**. Tamén se coñece como dispersión coherente [35].

2.3.3.4 Producción de pares

Este fenómeno ten lugar cando unha partícula elemental e a súa antipartícula son xeradas a partir dun fotón. Isto só é posible cando hai suficiente enerxía dispoñible para crear o par ($>1\text{MeV}$) e se producen as interaccións entre o fotón e un núcleo atómico, o que permite a produción dun electrón e un positrón sen violar a conservación de masa e momento [35,36].

2.3.4 Sección eficaz ou sección transversal

O concepto de sección eficaz (ou sección transversal) fai referencia á área efectiva para as colisións ou interaccións e define a probabilidade de que ocorra cada unha das interaccións descritas anteriormente. O **National Institute of Standards and Technology (NIST)** proporciona unha base de datos de seccións transversais de fotóns chamada XCOM1, esta pode empregarse para calcular as seccións transversais de fotóns para as diferentes interaccións fotón-materia (dispersión coherente e incoherente, absorción fotoeléctrica e produción de pares) para calquera elemento, composto ou mestura (Z menor ou igual a 100), nun rango de enerxías de 1 keV a 100 GeV. Nas técnicas de imaxe de medicina nuclear (SPECT e PET), trabállase con enerxías entre os 20 keV e 600 keV e considérase como referencia a densidade da auga [37,38]. Polo que neste rango de “baixas enerxías”, tanto a dispersión coherente como a absorción fotoeléctrica teñen unha influencia significativa no valor da atenuación total. A maiores, dispersión de Compton é a única interacción relevante dentro do rango de baixas enerxía, é dicir, para as enerxías involucradas na obtención das imaxes SPECT (140 keV) e PET (511 keV).

2.4 O escáner PET

Estruturalmente, un equipo PET está formado por unha cama e un pórtico (*gantry*), o cal soporta os detectores do tomógrafo. O pórtico define un túnel a través do cal se despraza o paciente despois de ser inxectado cun radiofármaco. Típicamente, o escáner PET está formado por un conxunto de bloques de detectores, formando aneis completos/parciais fixados axialmente con diámetros en torno aos 80 cm. A pesares de que un escáner PET presenta un número elevado de elementos de detección, o seu rendemento está relacionado co desempeño dos seus bloques individuais, polo que a elección e deseño destas compoñentes é crucial. Por outro lado, a disposición seleccionada determinará a eficiencia xeométrica do escáner PET, a cal ven definida polo ángulo sólido proxectado pola fonte de actividade no detector, este factor

depende: da distancia entre a fonte e o detector, do diámetro do anel e o número de aneis no detector. Este ángulo soe ser estreito co que o escáner cubre unha área pequena do corpo. Para amañar isto, os escáneres están equipados con camas móbiles para que os pacientes poidan colocarse en diferentes posicións axiais durante as exploracións de todo corpo [35].

Nos últimos anos os diferentes avances posibilitaron a fabricación dun equipo PET de corpo enteiro e xa están comezando a aplicarse tanto en investigación como na clínica. Para a súa elaboración ampliouse o tamaño dos detectores, pasando dunha cobertura de 15-30 cm ata unha cobertura de todo o corpo (~2 metros) (**Figura 9**). Ao mellorar a cobertura xeométrica permítese colectar máis radiación, co que se consegue un aumento da sensibilidade. Este aumento de sensibilidade pódese empregar para reducir os niveis de ruído nas imaxes (mellorando a precisión e facilitando melloras na resolución espacial), ou para adquirir datos dunha maneira máis rápida ou con doses inxectadas máis baixas. O PET de corpo enteiro abre novas oportunidades de investigación a través de súa capacidade de obter imaxes da cinética do radiotrazador en cada órgano e tecido do corpo simultaneamente [28,39].

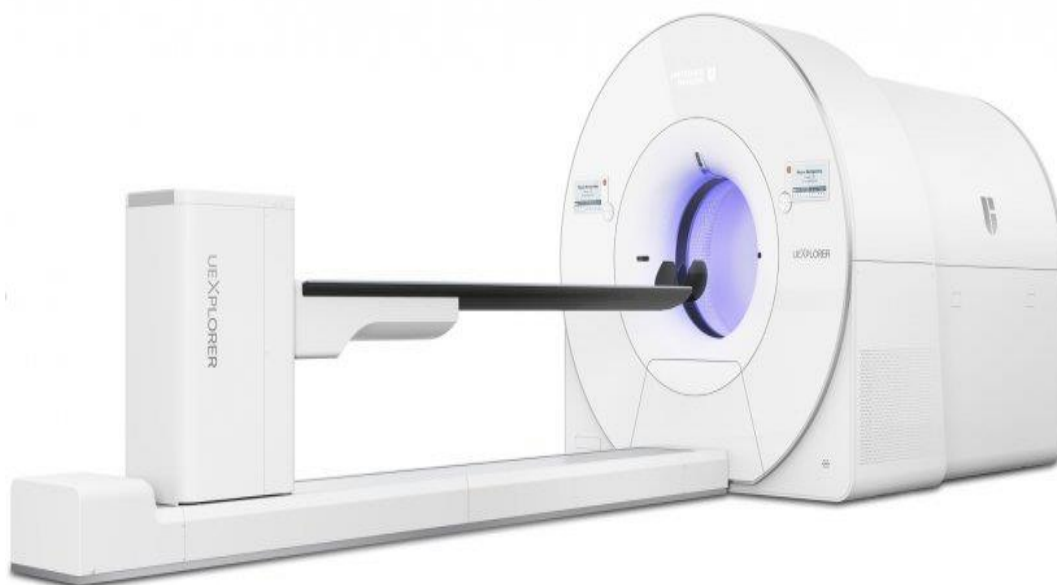


Figura 9 . Imaxe dun equipo PET de corpo enteiro. Imaxe modificada de [40].

2.4.1 Detectores PET

2.4.1.1 Centelladores

Unha vez que os fotóns interaccionan co material do detector (cristais), estes provocan a ionización ou excitación dos seus átomos [36,41]. Esta enerxía absorbida excita o cristal, o cal se desintegra cara o seu estado orixinal ao emitir unha gran cantidade de fotóns de baixa enerxía (fotóns centelladores). Estes fotóns de centelleo son recollidos por un fotodetector, e o seu número é proporcional á enerxía depositada polo fotón de aniquilación primario.

No caso dos detectores PET, o material elixido soen ser cristais centelleadores inorgánicos, os cales emiten a radiación de luz visible en forma de fotóns. Entre as propiedades que se teñen en conta no proceso de elección dun cristal centelleador destácanse o tempo de desintegración e o rendemento luminoso. O tempo de desintegración é o tempo que necesita o cristal para volver ao seu estado estable despois dunha interacción, podendo así rexistrar unha nova interacción. Por o outro lado, o rendemento luminoso é a cantidade de fotóns de centelleo emitidos por enerxía depositada, normalmente expresada en fotóns/MeV. Un maior número de fotóns implica mellores estatísticas e, polo tanto, unha mellor resolución enerxética. Desafortunadamente, a resposta rápida xeralmente está relacionada cun baixo rendemento de luz, polo que debe acadarse un compromiso entre estes dous parámetros [36,41].

2.4.1.2 Fotodetectores

Os fotodetectores empréganse para a conversión dos fotóns de centelleo nunha sinal eléctrica. O fotodetector utilizado dependerá da aplicación, téndose en conta diversas propiedades como a eficiencia cuántica (QE). A QE defínese como a relación de carga xerada por fotón incidente na área fotosensible. Unha alta QE do fotodetector mellorará o rendemento do sistema PET, principalmente en termos de resolución en enerxía [35,41].

2.4.1.3 Electrónica

Como se mencionou anteriormente, cando un fotón golpea o detector, o fotodetector emite un pulso de carga proporcional á enerxía depositada no detector. Este pulso é enviado ao módulo electrónico denominado como **analizador de altura de pulso (PHA)**, o cal xera información sobre o tempo, enerxía e posición. Normalmente, o pulso filtrase para eliminar o ruído de alta frecuencia e convertese nunha sinal dixital. O PHA toma fotóns dunha ventá de

enerxía seleccionada e rexeita o resto. Se se emprega unha ventá estreita, a discriminación de enerxía é máis precisa (número de fotóns dispersos pequeno) pero a eficiencia de detección é baixa (número de fotóns non dispersos pequeno) [42]. No caso dos sistemas PET, a ventá PHA centrase en torno 511keV (normalmente 360-650keV). Posteriormente, o módulo de coincidencia compara os eventos de cada detector cos rexistrados no detectores opostos. Suponse que un evento de coincidencia tivo lugar cando se rexistra un par de eventos dentro dunha ventá de tempo de coincidencia especificada, tipicamente da orde de magnitude de 10 nanosegundos [35,41].

2.4.2 Caracterización dun escáner PET

A hora de determinar o rendemento físico dos escáneres PET sóense estudar cinco parámetros principais: resolución espacial, rango de contas, fracción de dispersión, sensibilidade e uniformidade de imaxe. Estes parámetros soen depender uns dos outros, e chegar a un compromiso de solucións entre eles é unha das tarefas cruciais do deseño do escáner. O procedemento estándar empregado para avaliar estes parámetros é o protocolo proposto pola *National Electrical Manufactures Association* (NEMA) [43].

2.4.2.1 Resolución espacial

A resolución espacial defínese como a capacidade do sistema para distinguir dous puntos despois da reconstrución da imaxe. Este determina o tamaño mínimo dunha lesión ou estrutura que se pode detectar. A resolución espacial ven caracterizada pola medición da **anchura completa á metade da amplitude máxima (FWHM)** da imaxe da fonte puntual no aire (en mm). Por exemplo, o escáner PET humano ten resolucións espaciais de arredor de 4-7 mm. Os principais factores que limitan a resolución espacial son o tamaño do cristal (cando se utilizan detectores segmentados), o rango de positróns, a non-colinealidade dos fotóns emitidos e o algoritmo de reconstrución tomográfica [35,36].

2.4.2.2 Sensibilidade

A sensibilidade dun escáner PET defínese como o número de contas por segundo detectadas polo dispositivo por unidade de actividade na fonte, expresada en: $\frac{\text{contas}}{s} * MBq$. A sensibilidade depende da: xeometría do escáner, a eficiencia do cristal, a amplitude da ventá de enerxía e o tempo morto do sistema. En canto a xeometría, os escáneres PET actuais cobren un

pequeno ángulo sólido do paciente, o que implica unha baixa sensibilidade. Debido a isto, os estudos de pacientes son de adquisición prolongada e inclúen múltiples posicións de cama para poder facer un estudo de corpo completo [35,36].

2.4.2.3 Ruído

Un dos principais factores que degradan as imaxes PET é o ruído estatístico, o cal na PET é máis determinante en comparación con outras modalidades como a CT ou a MRI. Por iso unha boa caracterización dos niveis de ruído é imprescindible na caracterización dun sistema. Desafortunadamente, unha descrición detallada do ruído estatístico non é trivial, principalmente porque a distribución do ruído vese alterada polas correccións de datos e a reconstrución de imaxes, as cales poden destruír as propiedades de Poisson das imaxes PET, o que impide que o ruído estatístico poda ser compensado a posteriori. A relación de ruído vendada por: $\frac{1}{\sqrt{N}} * 100$, onde N é o número de contas por píxel e por segundo. Polo tanto, o ruído pódese reducir aumentando as estatísticas de adquisición de imaxes (N), o que se pode lograr mediante adquisicións máis longas, aumentando a dose inxectada ou mellorando a sensibilidade do escáner [35,36].

2.4.2.4 Calidade de imaxe

A calidade da imaxe está influenciada por varios parámetros diferentes de rendemento como a sensibilidade do escáner, a uniformidade, o contraste da imaxe, a resolución espacial, e o rendemento dos métodos de reconstrución, todos eles relacionados entre si. De forma xeral, este parámetro avalíase mediante o cálculo do contraste da imaxe e as relacións de variabilidade do fondo para diferentes esferas. O contraste avalía as variacións nas contas por segundo entre áreas adxacentes na imaxe e, polo tanto, a detectabilidade das lesións na imaxe. O contraste da imaxe depende do tamaño da lesión, especialmente cando este é similar á resolución do escáner, polo que diferentes tamaños de esferas poden proporcionar diferentes valores de contraste. Para ter en conta estes parámetros, o *NEMA IEC Body Phantom* (**Figura 10**) contén seis esferas de metacrilato coplanares con diámetros de 10, 13, 17, 22, 28 e 37 mm e un inserto cilíndrico de polietileno de 50 mm de diámetro [43].

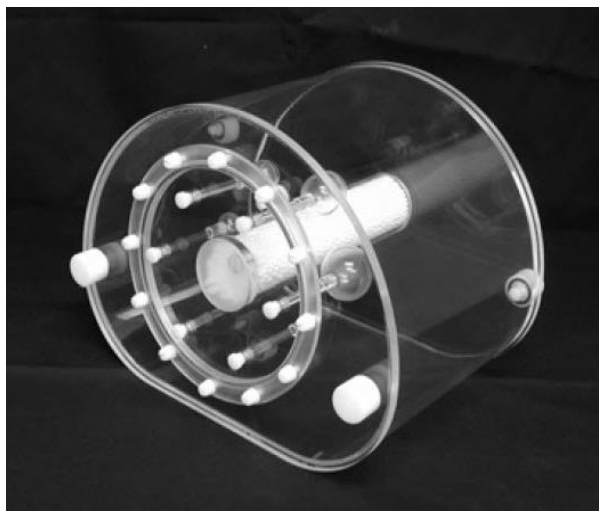


Figura 10. NEMA IEC Body Phantom. Imaxe modificada de: [44].

2.4.2.5 Rango de contas

O rango de contas dun sistema PET defínese como a capacidade do sistema para responder a cambios nos niveis de actividade. Se a taxa de reconto aumenta, entón aumenta a relación sinal-ruído. Non obstante, o aumento da radioactividade provoca un aumento na fracción de coincidencias aleatorias (as cales se veñen definidas na **sección 2.5.1**), así como no tempo de operación nos detectores, polo que o aumento de actividade do sistema non se relaciona linealmente co aumento na relación sinal-ruído [35,36].

2.4.2.6 Fracción de dispersión

A fracción de dispersión é a relación entre as coincidencias debidas a dispersión e as coincidencias totais (verdadeiras máis coincidencias de dispersión). Segundo o estándar NEMA, a fracción de dispersión mídese cunha fonte de liña descentrada colocada nun cilindro de auga uniforme de 20 cm de diámetro. A fracción de dispersión estímase a partir dos perfíles transaxiais a través dos sinogramas [43].

2.5 A adquisición PET

Como se mencionou anteriormente, a medicina nuclear basease na capacidade de rastrear unha sustancia radioactiva (trazador) a través dun paciente para proporcionar un mapa 3D dun proceso metabólico. Na obtención das imaxes PET o trazador está marcado con un radionúclido emisor de positróns. O positrón, despois de perder a maior parte da súa enerxía cinética debido a colisións inelásticas cos electróns atómicos do tecido do corpo de estudo,

combínase cun electrón que se descompón, de forma xeral, en dous raios gamma que viaxan en direccións case opostas, a este proceso coñécese co nome de aniquilación. Este par de fotón viaxarán a través do corpo ata que sexan detectados por un par de detectores. O par de detectores que proporciona unha detección en coincidencia temporal dos dous fotóns (raios gamma) define unha **liña de resposta (LOR)** e identifica onde se aniquilou o positrón. Ao medir numerosas LORs, a distribución 3D do radiotrazador pódese reconstruír mediante métodos matemáticos analíticos ou iterativos [42].

2.5.1 Detección de coincidencias

Despois do proceso de aniquilación, os fotóns emitidos son detectados mediante un material centelleador. As interaccións dos fotóns dentro do material de centelleo son empregadas para determinar a localización espacial e a enerxía total depositada. Un feixe de luz é creado no dispositivo, o cal é detectado polos tubos fotomultiplicadores. É dicir, cada detector xera un pulso temporizado cando rexistra un fotón incidente. Cada evento que é detectado en coincidencia temporal é rexistrado e denomínase coincidencia verdadeira. Pola contra, cando os fotóns non chegan en pares, é dicir, uns poucos nanosegundos tarde, son ignorados. A **Figura 11** mostra un esquema do proceso de detección.

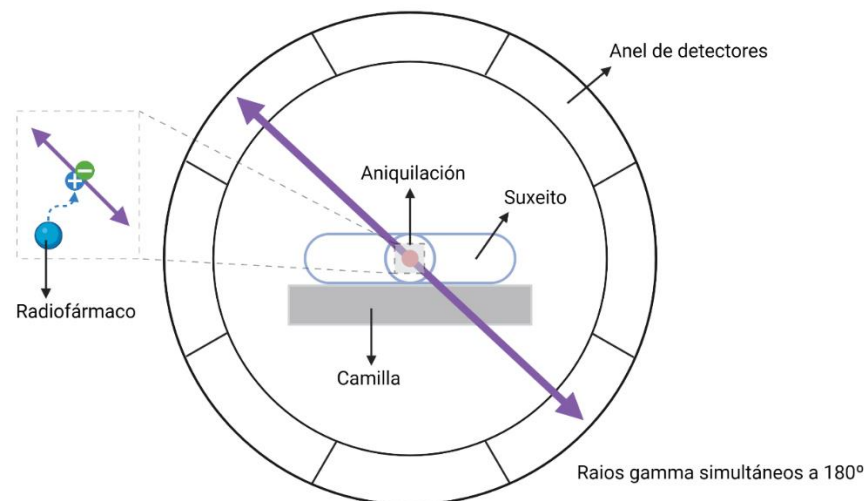


Figura 11: Proceso de detección nun escáner PET. Figura de elaboración propia.

Un evento considérase unha coincidencia cando cumpre os seguintes criterios. Primeiro, debe detectarse dentro dunha ventá de tempo predefinida que está determinada polas respostas de tempo do detector. En segundo lugar, ambos fotóns depositaron certa cantidade de enerxía nos detectores dentro dun rango de enerxías, coñecido como ventá de enerxía. Debido á enerxía finita e a resolución temporal dos detectores de PET, xéranse coincidencias non desexadas no funcionamento normal dos escáneres de PET. Podemos distinguir cinco tipos diferentes de eventos na PET, denominados verdadeiros, múltiples, singulares, eventos dispersos e coincidencias aleatorias [42]. Na **Figura 12** móstranse unha representación dos distintos tipos de eventos.

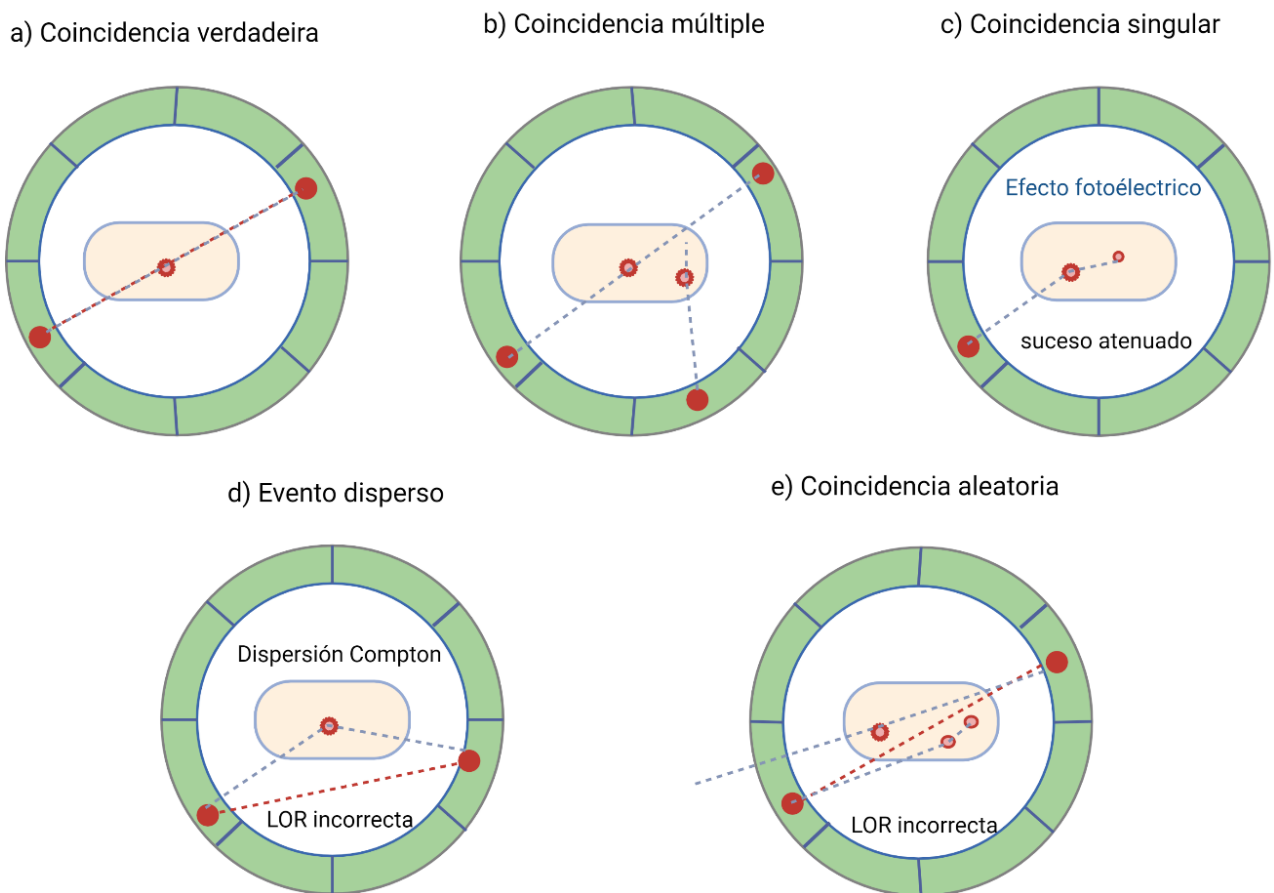


Figura 12: exemplos de a) verdadeiros, b) múltiples, c) singulares, d) eventos dispersos e e) coincidencias aleatorias. Figura de elaboración propia.

Considerase un evento verdadeiro a) cando os detectores do escáner detectan fotóns dunha aniquilación orixinal sen ter interaccións adicionais. Neste caso, a LOR está correctamente asignada ao evento. As coincidencias múltiples b) prodúcense cando tres ou máis fotóns son detectados en coincidencia, sen saber cal deles representa unha verdadeira coincidencia. Estes eventos xeralmente son descartados nas adquisicións da PET. Os eventos individuais c) prodúcense cando só se detecta un dos fotóns da aniquilación. Estes eventos xeralmente descártanse e o evento máis común nas adquisicións PET. Unha coincidencia dispersa d) ocorre cando un dos fotóns sufriu unha interacción de Compton e se desvía da súa traxectoria. No caso de que se detecten fotóns de coincidencia, e a resolución de enerxía non é o suficientemente boa para rexeitar o fotón disperso, asignarase unha LOR incorrecta ao evento. Unha coincidencia aleatoria (*randoms*) e) presentase cando se detectan dous fotóns procedentes de aniquilacións distintas na mesma ventá de coincidencia. Os *randoms* introdúcense na imaxe final como un fondo constante [42].

2.5.2 Os datos PET

De forma xeral, os “datos brutos” obtidos nunha proba PET son unha lista de coincidencias, as cales representan a detección dos fotóns de aniquilación por parte dun par de cristais detectores. Cada coincidencia está definida por as denominadas **LORs**, a cales conectan os cristais detectores. Cada LOR representa a proxección dun obxecto nun ángulo, posición transaxial e posición axial dados. Cando se considera o tamaño do detector temos un **Volume de Resposta (VOR)** tamén coñecido como **Tubo de Resposta (TOR)** [42].

2.5.2.1 Liñas de resposta e sinogramas

Debido a simetría axial do sistema de detección, fai que sexa cómodo, dende o punto de vista matemático, almacenar os datos (LORs) en función das súas coordenadas polares, isto é, un radio e un ángulo (r, Θ). Se non se teñen en conta os efectos físicos como a atenuación ou a dispersión, o número medio de eventos de coincidencia detectados nunha LOR é proporcional á integral da concentración do trazador ao longo desa LOR [42]. A representación dos datos en este sistema de coordenadas coñécese co nome de **sinograma** [45].

Un sinograma é unha representación tridimensional da sinal medida (coincidencias) nun ángulo dado no plano de imaxe a diferentes distancias ao longo da matriz de detectores. Para un escáner PET con múltiples aneis, os sinogramas almacénanse como múltiples cortes [46]. En lugar de sinogramas, os datos de PET tamén se poden almacenar como proxeccións, as cales son conxuntos de datos almacenados para cada ángulo (Θ). As proxeccións pódense obter a partir dos sinogramas ao reorientar a matriz de sinogramas e son útiles para a visualización e a implantación dos métodos de reconstrución [42].

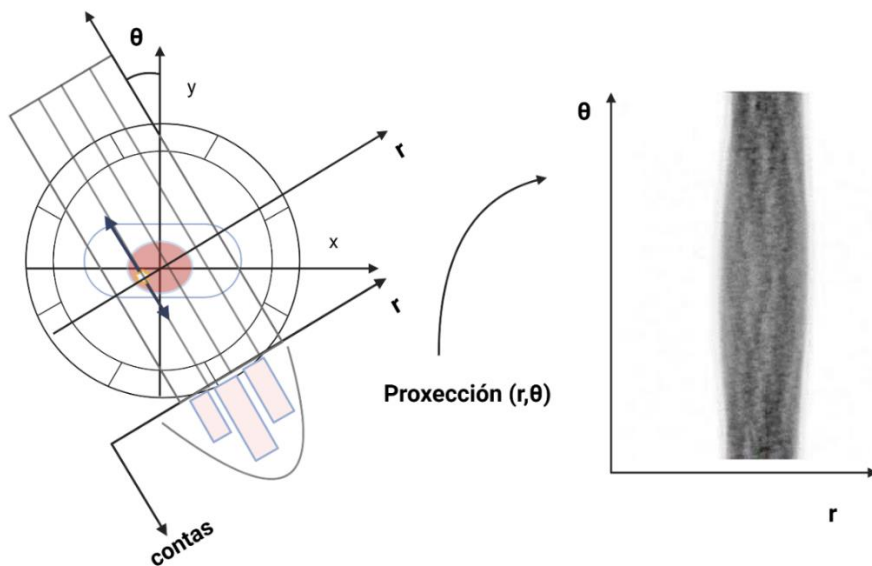


Figura 13. Ilustración sobre a elaboración dun sinograma. Os datos de proxección almacénanse como integrais da actividade para cada r nun ángulo dado. Figura de elaboración propia.

Un escáner PET inclúe varios aneis de cristais detectores, os cales definen o sistema de coordenadas dun escáner PET, tal e como se mostra na **Figura 14**. Unha LOR pode etiquetarse no espazo como $L(r, \theta, \phi, z)$, onde ϕ é o ángulo con el eixo Z (ángulo axial) e z é a posición sobre o eixo Z (posición axial) e (r, θ) son as variables do sinograma.

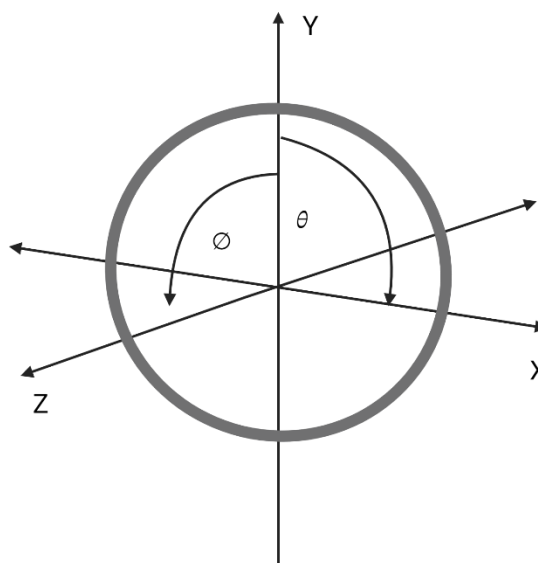


Figura 14. Sistema de coordenadas nun sistema PET. Figura de elaboración propia baseada en [42].

Actualmente, existen 2 modos de adquisición comúns nos tomógrafos PET, os modos 2D e 3D. Dicimos que un escáner PET está funcionando en modo completamente 2D cando só son aceptadas as coincidencias entre os detectores do mesmo anel (**Figura 15**). Neste modo, a sensibilidade xeométrica do escáner é N veces a sensibilidade dun anel, onde N é número de aneis. Polo que un escáner executándose neste modo almacenará datos en N sinogramas, uno para cada anel. Destacar que neste modo de adquisición, os aneis soen estar separados con tabiques físicos, para minimizar as interaccións entre os detectores e as coincidencias dispersas e aleatorias. Para mellorar a sensibilidade, neste modo sóense incluír estes sinogramas "directos" e tamén aos sinogramas "oblicuos" (interplanos), formados entre aneis contiguos (cunha diferenza de ± 1). Isto da como resultado un total de $2N - 1$ (N sinogramas directos e $N - 1$ oblicuos) [42].

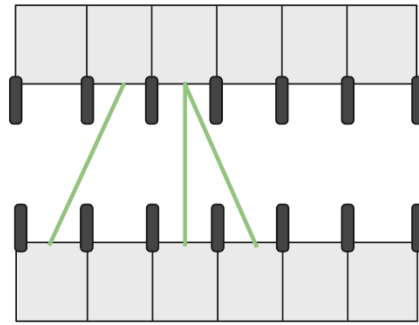


Figura 15. Exemplo de adquisición 2D. Figura de elaboración propia.

Por outro lado, nos escáneres de última xeración, a adquisición xeralmente realízase en modo completamente 3D, onde son aceptadas tódalas coincidencias entre calquera anel (**Figura 16**). Pa iso elimínanse os colimadores. Nesta situación preséntasenos unha sensibilidade moito maior ao ter un maior número de coincidencias no mesmo intervalo de tempo. Este modo foi descartado durante moito tempo debido á falta de algoritmos de reconstrución eficientes e métodos de corrección de dispersión [42].

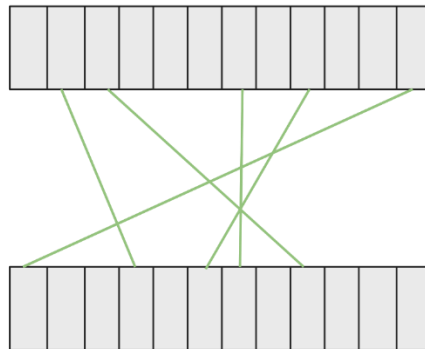


Figura 16. Exemplo de adquisición 3D. Figura de elaboración propia.

Por outro lado, destacar que para ter unha representación conveniente dos diferentes modos de adquisición posibles nun escáner PET empréganse os gráficos denominados “Michelogramas”.

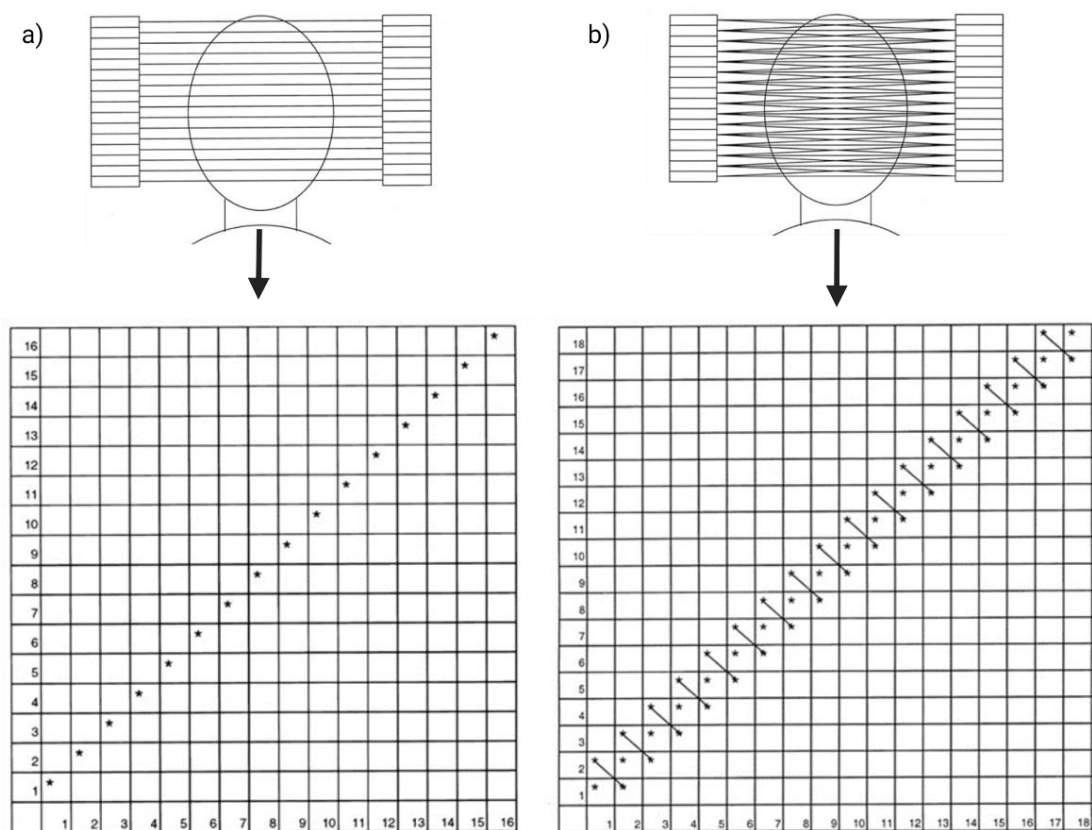


Figura 17. Exemplo de dous “Michelogramas” referentes aos dous modos de adquisición nun escáner PET con 16 aneis en dirección axial. Imaxe modificada de [46]. A parte a) fai referencia ao modo de adquisición 2D mentres que a parte b) ao modo de adquisición 3D.

Como se pode observar na **Figura 17 a)**, neste Michelograma os asteriscos * ao largo da diagonal implican que só se permiten as coincidencias directas, obtendo unha adquisición de 16 planos. Por o outro lado, na **Figura 17 b)** móstrásenos un Michelograma para coincidencias directas e cruzadas. Neste exemplo, as celadas que están conectadas por una liña recta indican que os datos de ámbalas celadas están combinados. Este exemplo de configuración presenta 16 planos directos e 15 planos transversais para un total de 31 planos.

2.5.2.2 Adquisición en modo lista

Unha alternativa ao almacenamento de sinogramas é a adquisición en modo lista. Nesta modalidade, cada evento almacénase secuencialmente nun arquivo que contén a posición de detección de cada fotón, así como a enerxía do fotón e a información temporal. A principal vantaxe do modo lista en comparación co sinograma é que permite a inclusión de información

externa, como parámetros de activación ou rexistros de movemento do paciente, información de tempo para realizar a reconstrución do tempo de voo. Ademais, o modo de lista permite agrupar eventos máis tarde en sinogramas. Pola contra, este modo de adquisición implica a creación, almacenamento e xestión de arquivos moi grandes, os cales xeran problemas nos escáneres modernos de alta gama que presentan unha gran cantidade de cristais [42,47].

2.6 Efectos que degradan a calidade da imaxe

Tanto as interaccións da radiación coa materia como diversos efectos asociados á instrumentación PET poden converterse en factores de degradación da imaxe. A continuación, móstranse os principais fenómenos presentes na degradación das imaxes PET.

2.6.1 Atenuación

O fenómeno de atenuación ten lugar cando un dos dous fotóns da coincidencia foi dispersado ou absorbido pola materia e polo tanto, non detectado. O factor de atenuación para unha LOR determinada depende da distancia total recorrida por ambos fotóns procedentes da aniquilación, a cal é independente do punto de emisión.

A hora de corrixir este efecto, só se require unha sinxela pre-multiplicación dos sinogramas de emisión polos determinados factores de corrección, que se obteñen a partir da estimación dun mapa de atenuación ou de transmisión (por exemplo cunha imaxe CT, anteriormente cunha fonte de transmisión). Hoxe en día, a corrección da atenuación é amplamente aceptada pola comunidade dentro da medicina nuclear como unha compoñente esencial para obter datos cuantitativos e cualitativos de alta precisión, e non é posible realizar un diagnóstico sobre imaxes sen corrección de atenuación [43,47].

2.6.2 Coincidencias de dispersión

As interaccións de dispersión de tipo Compton son as responsables dos fotóns dispersos que se detectan, denominados coincidencias de dispersión. A presenza de coincidencias de dispersión no sinograma de emisión pode provocar unha perda significativa de contraste nas imaxes reconstruídas e un sesgo na cuantificación da actividade. Aínda que na PET 2D a fracción de dispersión é inferior ao 10% e parece que podería ignorarse, na PET 3D a fracción de dispersión na sinal pode chegar a ser extremadamente elevada, próxima ao 50% [43,47].

2.6.3 Coincidencias aleatorias

Como foi mencionado, as coincidencias aleatorias teñen lugar cando dous fotóns son detectados en coincidencia pero orixináronse a partir de aniquilacións diferentes. Isto ocorre debido ao feito de que a resolución temporal dos cristais detectores non é ideal e ten unha lonxitude finita. Como era de esperar, estas coincidencias non aportan ningunha información e producen un fondo non desexado na imaxe final. A taxa media de coincidencias aleatorias pódese estimar como:

$$R_{ij} = 2tr_i r_j \text{ (Ecuación 4)}$$

onde R_{ij} é a taxa de coincidencia aleatoria na LOR definida entre os cristais detectores i e j , r_i é a taxa de fotón simple no cristal detector i , r_j é a taxa de fotón único no cristal detector j e t o ancho da ventá de tempo. Polo tanto, a taxa de coincidencias aleatorias pódese medir e restar dos sinogramas de emisión a partir dunha estimación coa ecuación anterior [43,47].

2.6.4 Coincidencias múltiples

As coincidencias múltiples prodúcense cando se detectan tres ou máis fotóns orixinados en diferentes aniquilacións dentro da mesma ventá de coincidencia. Debido á falta de claridade na asignación da LOR, débense descartar as coincidencias múltiples. Este efecto orixina unha diminución do número total de coincidencias detectadas e para obter resultados cuantitativos débense corrixir os datos de PET. O número das múltiples coincidencias depende da actividade do radiotrazador administrado [43,47].

2.6.5 Tempo morto

Os cristais dos detectores presentan un tempo despois de cada detección durante o cal o sistema non é capaz de detectar outro fotón. Este tempo denomínase tempo morto do detector e depende do tempo de caída da luz no cristal, así como do circuíto de lectura completo. Está considerado como o efecto dominante que limita a dose de inxección, pois chega un momento que non ten sentido aumentar a dose [43,47].

2.6.6 Función de resposta do detector

Debido ao tamaño finito dos cristais detectores, nun escáner PET a imaxe dunha fonte puntual no aire é unha función espacial chamada función de resposta do detector (DRF), que é diferente para cada punto de escáner. Este efecto leva a unha degradación espacial afectando a resolución espacial do sistema PET, así como a erros debidos a unha posición errónea, especialmente para fontes descentradas [43,47].

2.6.7 Rango dos positróns

Despois da emisión, o positrón “cede” a súa enerxía cinética debido as interaccións cos núcleos/electróns dos átomos circundantes e poden sufrir grandes desviacións na dirección. A distancia media destes camiños que segue o positrón dende a súa emisión ata o punto de aniquilación recibe o nome de rango do positrón. Este efecto aporta incerteza á localización do núcleo de orixe e impón un límite inferior en termos de resolución espacial da imaxe PET. O rango de positróns é proporcional á enerxía inicial do positrón e, polo tanto, depende do tipo de trazador inxectado [24].

2.6.8 Non-colinealidade

Debido a que os positróns poden ser aniquilados cando presentan un momento distinto de cero, o par de fotóns resultantes non se emitirá realmente a 180° , conservándose o momento lineal. Este efecto aporta unha maior incerteza á orixe da emisión de $\pm 0.25^\circ$. A degradación da resolución depende do radio do escáner e da distancia entre os cristais detectores [43,47].

2.6.9 Ruído estatístico

A presenza de ruído estatístico é unha cuestión propia dunha adquisición de datos PET, que está baseada na emisión radioactiva de positróns por parte dun radioisótopo. Para avaliar o nivel de ruído nas imaxes PET, emprégase a medida que da a relación da sinal co ruído (SNR), a cal pode expresarse como:

$$SNR = \frac{N}{\sqrt{N}}; \text{ (Ecuación 5)}$$

onde N é o número de fotóns detectados cada par de cristais detectores (posición do sinograma) e \sqrt{N} é a desviación estándar. É importante destacar que a SNR aumenta cando aumenta o número de fotóns detectados. Sen embargo, debido a varias razóns, o número de fotóns

detectados nas imaxes PET está restrinxido. Nun primeiro momento debido a que duración dun estudo PET é limitada debido ao custo do estudio e ao aumento das posibilidades de movemento do paciente. E por outro lado, debido a razóns de protección radiolóxica do paciente, a dose de radiación inxectada tamén é limitada. Finalmente, tomar un cristal detector máis grande aumentaría a resolución espacial do sistema. Aínda que tanto a instrumentación como os protocolos clínicos están orientados a obter a máxima SNR, o ruído estatístico sempre xoga un papel importante nas imaxes PET [43,47].

2.7 Reconstrución de imaxe

O obxectivo principal da imaxe médica é conseguir visualizar os órganos internos do corpo dunha maneira non invasora. No caso da medicina nuclear, obter imaxes da distribución da actividade, a priori descoñecida, no suxeito de estudo. Para lograr este propósito, as imaxes obtidas baséanse no principio de reconstrución de imaxe, o cal establece que é posible reproducir exactamente un obxecto a partir dun conxunto das súas proxeccións tomadas dende diversos ángulos. A fidelidade da reconstrución en cada caso depende de varias cousas, as máis destacables son o métodos de adquisición de datos e seu procesado previo, a implementación numérica das fórmulas matemáticas de reconstrución e o post-procesado das imaxes reconstruídas [24,48].

Nesta sección aportarase unha breve descrición métodos de reconstrución máis comúns, entre os cales se destacan os métodos de reconstrución analíticos e os métodos estatísticos.

2.7.1 Métodos de reconstrución analítica

O problema da reconstrución de imaxes pódese formular como un problema lineal inverso:

$$S = H * f ; \text{(Ecuación 6)}$$

onde f é a distribución do radiotrazador, S son os datos medidos e H coñécese como matriz de resposta do sistema (SRM). O proceso de reconstrución consiste esencialmente en inverter a SRM para obter a distribución do radiotrazador f a partir dos datos medidos S [49]. Esta formulación asume que os datos son deterministas, o cal non é certo, pero é unha simplificación empregada nas reconstrucións de imaxes analíticas. Estes métodos intentan acadar unha solución matemática baseada no **teorema da sección central**, tamén coñecido como **teorema**

da sección de Fourier [49]. Este teorema relaciona tódalas proxeccións correspondentes a LORs paralelas cunha sección do obxecto perpendicular a estas LORS. O teorema establece que: “a transformada unidimensional de Fourier da proxección dunha imaxe $f(x,y)$, obtida a partir dos raios paralelos entre si e formando un ángulo Θ co eixo x , é o corte (ou mostreo) da transformada bidimensional de Fourier da imaxe $F(u,v)$ ao longo dunha liña que forma un ángulo Θ co eixo u ”. Expresado dunha maneira matemática:

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F(u, v) e^{i2\pi(ux+vy)} du dv \quad \text{(Ecuación 7)}$$

$$F(u, v) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} p(x_r, \theta) e^{i2\pi(ux+vy)} dx_r \quad \text{(Ecuación 8)}$$

Existe un “pequeno” problema no primeiro paso, o cal nos leva á transformada de Fourier da proxección. Ao empregar coordenadas polares (v_{x_r}, θ) para o espazo das frecuencias estamos mostreando a rexión central de baixas frecuencias. Se non corriximos isto, provocaríamos unha suavización nos perfís do obxecto, obtendo unha imaxe errónea. Para solventar isto, o método máis empregado é multiplicar o resultado da transformada das proxeccións por o módulo da frecuencia $|v|$, denominado filtro rampa. Por outro lado, as altas frecuencias convén atenualas debido ás fluctuacións estatísticas das emisións producidas nas rexións próximas do obxecto. Finalmente, o método de reconstrución queda da seguinte maneira.

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \left[\int_{-\infty}^{+\infty} F(v, \theta) |v| e^{i2\pi(ucos\theta+vsen\theta)} dv \right] d\theta \quad \text{(Ecuación 9)}$$

Non obstante, debido ao gran número de transformadas de Fourier aplicadas, estes métodos requiren demasiado esforzo de cálculo para ser empregados en aplicacións reais.

2.7.1.1 Retroproxección filtrada (*Filtered backprojection*)

No referente os algoritmos de reconstrución analítica empregados, o algoritmo de retroproxección filtrada (FBP) é o algoritmo máis común para reconstruír as proxeccións adquiridas en PET 2D debido aos seus baixos requisitos en termos de computación e a súa simplicidade. Os recontos de cada LOR vólvense a proxectar no espazo da imaxe colocando un valor constante en todos os píxels ao longo da LOR. Repetindo isto a todas as LOR, obtense unha superposición lineal de retroproxeccións.

Pola contra, as imaxes retroproxeccionadas soen ser borrosas debido ao feito de que os recontos se distribúen por igual ao longo das LOR [50] En xeral, a FBP é unha solución aproximada á inversión de transformada de Radon debido aos supostos subxacentes que non se satisfán cos datos adquiridos. A FBP asume proxeccións continuas para todos os ángulos entre $(0,\pi)$ rad e datos sen ruído. Polo tanto, a solución exacta non é posible debido ao mostreo discreto e ao ruído estatístico nas medicións. Ademais, a falta de uniformidade do mostreo e as proxeccións angulares que faltan poden causar problemas adicionais na reconstrución da imaxe.

A FBP é sinxela para datos 2D, pero a súa implementación para datos 3D require algunhas modificacións debido á extensión axial limitada do escáner, a cal trunca algunhas das proxeccións oblíquas dependendo da posición do obxecto [51].

2.7.1.2 3D FBP e algoritmos Rebinning

Para resolver este problema, os algoritmos 3D FBP reconstrúen a imaxe empregando primeiro o algoritmo 2D e logo usan a imaxe reconstruída para realizar unha proxección analítica en 3D, completando as proxeccións truncadas que faltaban. Despois diso, os datos pódense reconstruír en 3D utilizando datos mixtos, xerados analítica e experimentalmente. Outro enfoque para reconstruír os datos 3D é converter os datos 3D en sinogramas 2D que conteñan un sinograma para cada posición axial e logo usar o algoritmo FBP 2D para a reconstrución [24]. Estes métodos de factorización coñécense como algoritmos de rebinning. En realidade, estes non son métodos de reconstrución, senón que son algoritmos para converter datos 3D a 2D e así permitir a reconstrución posterior con algoritmos 2D. O máis sinxelo destes métodos é o *single slice rebinning (SSRB)*, o cal asigna os sinogramas entre dous aneis diferentes a un novo sinograma que se encontra entre eles na dirección axial [49,52]. Este enfoque é adecuado para obxectos pequenos e centrados, pero produce grandes erros en obxectos en puntos afastados do centro do escáner. Por o outro lado, o algoritmo máis estendido é o *rebinning de Fourier (FORE)*[53], este é máis preciso que o SSRB. No FORE, as LORs oblíquas refínanse en sinogramas 2D baseados na relación frecuencia-distancia no espacio de Fourier [52].

Os algoritmos de reconstrución analítica, polo xeral, son sinxelos e predicibles, pero asumen que as medicións están libres de ruído. Isto supón unha limitación importante, pois o ruído estatístico é unha cuestión inherente ás imaxes de PET. Debido a isto, as imaxes reconstruídas poden ser ruidosas, ter pouco contraste e, polo xeral, incluír artefactos que degradan a calidade da imaxe.

2.7.1.3 Métodos de reconstrución estatísticos. Reconstrución iterativa

As limitacións dos algoritmos reconstrución analítica impulsaron o desenvolvemento de algoritmos de reconstrución iterativos, os cales se basean en enfoques estatísticos, concretamente en minimizar unha función obxectivo a través de pasos consecutivos (iteracións) que melloran a estimación da imaxe. A reconstrución iterativa comeza cunha estimación $f^0(x,y)$, considerada unha primeira estimación da imaxe. A partir desa primeira estimación realízase unha proxección analítica para xerar as proxeccións calculadas $p^0(r, \phi)$, que se compararan coas proxeccións medidas $p(r, \phi)$ e as diferenzas entre $p^0(r, \phi)$ e $p(r, \phi)$ empréganse para modificar a estimación $f^0(x,y)$ e xerar una nova estimación $f^1(x,y)$, que se volve proxectar. Este proceso repítese ata que a diferenza entre ambos conxuntos de proxeccións sexa inferior a un nivel preestablecido [54].

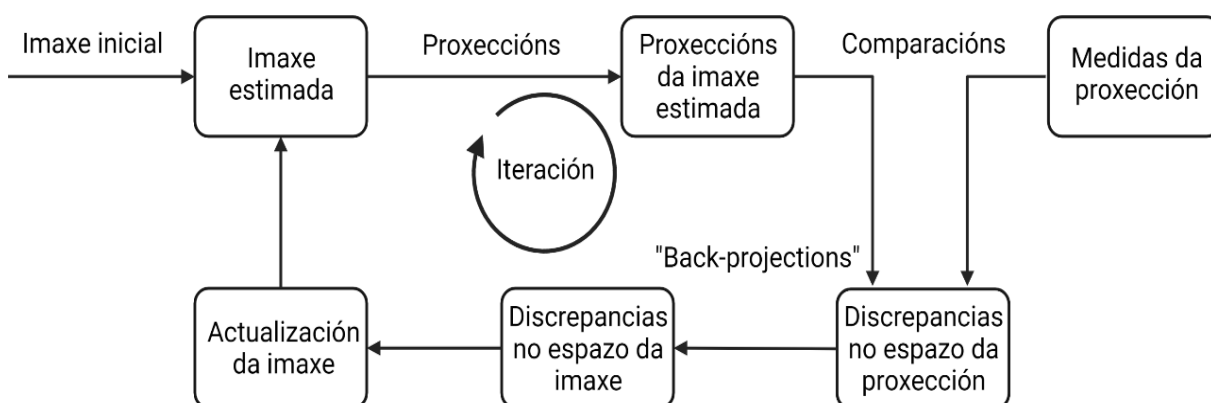


Figura 18. Fluxo de traballo dun proceso iterativo de reconstrución de imaxe. Figura de elaboración propia.

A principal desvantaxe da reconstrución iterativa é o tempo necesario para a acadar reconstrución óptima, moi superior ao tempo que se necesita na reconstrución analítica. Entre as vantaxes, mencionar que se pode incorporar diferente información a priori e que estes métodos non producen os artefactos observados nos métodos analíticos, proporcionando mellores relacións sinal-ruído. En xeral, os métodos iterativos reduciron o ruído, proporcionando imaxes de alta calidade e actualmente inclúense en todos os sistemas PET [36].

O primeiro algoritmo de reconstrución baseado en técnicas estatísticas foi o *Expectation-Maximization (EM)* proposto e implementado polo Dr. Larry Shepp e o Dr. Yehuda Vardi (Departamento de Estatística da Universidade de Rutgers en New Jersey, EE. UU.) no 1982 [55]. Ata fai pouco tempo, os algoritmos analíticos empregábanse con maior frecuencia. Non obstante, os avances na velocidade de procesamento e os algoritmos de aceleración dispoñibles para o algoritmo EM fixeron que o tempo requirido non sexa unha limitación. Os avances chegaron principalmente de dous algoritmos, primeiro o coñecido como *Maximum Likelihood Expectation-Maximization (ML-EM)* e despois o *Ordered Subsets Expectation-Maximization (OSEM)*.

2.7.1.3.1 Maximum Likelihood Expectation-Maximization

O ML-EM foi uno dos primeiros métodos de reconstrución iterativa aplicados á PET. Este está baseado no algoritmo EM, o cal é moi utilizado en diferentes aplicacións informáticas como a aprendizaxe automática, o procesamento de linguaxe natural ou a psicometría [45]. Este algoritmo encárgase da natureza discreta e o alto nivel de ruído dos datos PET. Require o cálculo de SRM onde cada elemento ij representa a probabilidade de que unha emisión de positróns no voxel j sexa detectada na LOR i , sendo a proxección medida:

$$p_j = \sum a_{ij} f_i \quad (\text{Ecuación 10})$$

onde f_i é a distribución do radiotrazador e a_{ij} son os elementos da SRM. O problema inverso da reconstrución consiste en obter a distribución do radiotrazador f_i a partir das proxeccións medidas p_j . Isto podería facerse invertindo a SRM, pero isto non é viable debido a que require demasiados recursos computacionais. O algoritmo ML-EM emprégase para encontrar unha solución tal que a imaxe estimada produza as proxeccións medidas. Despois de cada iteración, o algoritmo actualiza os valores do voxel da imaxe como:

$$f_j^{k+1} = \frac{f_j^k}{\sum_i a_i^j} \sum_i \frac{p_i a_{ij}}{\sum_m a_{im} f_m^k} \quad (\text{Ecuación 11})$$

onde f_j^k é a estimación na iteración k e $\sum_m a_{im} f_m^k$ son as proxeccións obtidas proxectando cara adiante f_j^k . ML-EM produce unha solución tal que $\sum_m a_{im} f_m^k = p_j$ cunha probabilidade dada. Esta probabilidade aumentará coas iteracións ata un valor máximo, mentres que o ruído tamén aumentará despois de cada iteración [45]. Debe establecerse un compromiso entre a probabilidade e o nivel de ruído para decidir o número de iteracións a realizar. A diferenza dos métodos de reconstrución analítica, en ML-EM pódense incorporar correccións por dispersión, coincidencias aleatorias e factores de atenuación ou normalización na SRM a_{ij} [56].

2.7.1.3.2 Ordered Subsets Expectation-Maximization

Este algoritmo resolveu o problema dos ML-EM relacionado co tempo de computación, especialmente na 3D PET, onde calcular a SRM require unha gran cantidade de memoria. O algoritmo OSEM (53) é unha modificación da ecuación ML-EM. Os datos da proxección divídense en S subconxuntos angulares disxuntos $S_1, S_2 \dots S_s \dots$, e o algoritmo ML-EM aplícase por separado para cada subconxunto, o que se coñece como sub-iteración. Os datos das LORs sepáranse na orde das proxeccións en subconxuntos que deben elixirse coidadosamente para maximizar a nova información en cada sub-iteración. Logo, a ecuación ML-EM actualiza a estimación para cada subconxunto, actualizando a estimación q_i^k procesando cada subconxunto:

$$f_j^{k+1} = \frac{f_j^k}{\sum_{i \in S_s} a_i^j} \sum_{i \in S_s} \frac{p_i a_{ij}}{\sum_m a_{im} f_m^k} \quad (\text{Ecuación 12})$$

a converxencia acelérase por un factor proporcional ao número de subconxuntos S , o que fai posible utilizar a reconstrución iterativa en escáneres clínicos. Hoxe en día, tanto os algoritmos OSEM 2D como OSEM 3D están incluídos nos sistemas comerciais [45].

3. PET/CT en oncoloxía

Neste apartado abordarase a orixe dos principais trazadores das exploracións PET e a vantaxe que supón a súa cuantificación.

3.1 Orixe dos trazadores PET

No 1924, o fisiólogo alemán Otto Heinrich Warburg publicou que as células cancerosas presentaban taxas anormalmente elevadas de glicólises, especialmente cando presentaban suficiente subministro de osíxeno. Estas células transforman enerxía mediante a glicólises anaeróbica, seguida dunha transformación de piruvato en ácido láctico [57,58]. Por outro lado, os tumores a miúdo sobre-expresan os transportadores de glicosa (GLUT), o que permite o seu transporte independente da enerxía a través da membrana celular [59]. De forma xeral, este mecanismo ofrecen un enfoque válido para a detección do cancro, e son especialmente interesante para a estratificación dos tumores. Isto motivou o desenvolvemento de novos marcadores máis específicos, os cales nos permiten visualizar as lesións existentes dunha maneira directa e fiable. Por iso, debido a posibilidade de aplicar diferentes trazadores, a PET destácase entre as diferentes técnicas de imaxe para uso clínico. Non é de estrañar que dende a súa aparición, as imaxes proporcionadas por a PET supuxeron un gran avance, comparado coa SPECT. A maiores, tras a súa aparición a finais dos 90, o emprego da técnica híbrida PET/CT sufriu un crecemento exponencial no uso clínico liderado pola oncoloxía, onde foi demostrada a súa utilidade a hora avaliar a actividade biolóxica das diferentes lesións, permitindo anticipar a resposta ao tratamento [60–62]. Grazas a esta nova técnica é máis doado recoñecer as diferentes lesións e determinar as súas relacións coas estruturas veciñas, evitando así posibles falsos positivos determinados por unha posible captación de certos tecidos debida a unha posible inflamación ou traumatismo, as cales son facilmente recoñecibles co CT. Ao combinar información funcional e anatómica, a PET/CT proporciona unha vantaxe sobre as imaxes anatómicas na avaliación inicial de estratificación e resposta en pacientes con cancro [61]. Non obstante, o futuro das imaxes PET virá determinado pola aparición de novos radiotrazadores, empregando tanto o ^{18}F , como outros radioisótopos emisores beta artificiais, como carbono (^{11}C), nitróxeno (^{13}N) ou osíxeno (^{15}O), os cales se poden unir a moléculas cun impacto mínimo ou nulo no seu comportamento no corpo. Isto permite etiquetar calquera molécula de interese e rastrear o seu camiño a través do corpo cunha mínima

interferencia (biomarcador), colocando á PET como unha das tecnoloxías máis interesantes na era da medicina personalizada [35].

Dentro do campo da medicina, a palabra biomarcador fai referencia a calquera substancia que se introduce no organismo co obxectivo de que nos indique certo estado biolóxico, é dicir, unha *característica* que se mide como un indicador de procesos biolóxicos normais, procesos patóxenos ou resposta a unha exposición ou intervención (incluídas as intervencións terapéuticas. Dentro das distintas condicións que deben cumprir os biomarcadores, destacar que deben ser medibles, polo que poden ser numéricos (cuantitativos) ou categóricos (xa sexa un valor cuantitativo ou datos cualitativos). Os biomarcadores cuantitativos son medidos nunha escala de intervalo o razón e empréganse na atención ao paciente. Polo outro lado, as medicións de imaxes cuantitativas comprenden datos continuos, os cales deben ser categorizados para facilitar a toma de decisións clínicas [29,34]. Dentro da oncoloxía, o emprego de biomarcadores permite a medición da resposta do paciente ao tratamento antes de que se observe un beneficio de supervivencia, permitindo o seguimento do tumor repetidamente ao longo do tempo, podendo mapear a súa heteroxeneidade e tamén avaliar múltiples lesións de forma independente dentro dun individuo [34].

3.2 Os trazadores PET máis empregados

A pesares de que un dos factores que fai interesante a PET é a posibilidade aplicar novos trazadores para uso clínico, a realidade é que esta modalidade está dominada por un único radiotrazador, a **18F-fluorodesoxiglicosa (18F-FDG)** [39,61]. A **18F-FDG** comportase de maneira idéntica á glicosa, entrando á célula por transporte activo de acordo a súa demanda. Unha vez dentro da célula, esta é fosforilada, bloqueándose a súa degradación, con acumulación da molécula fosforilada no citoplasma. A glicosa marcada que non é captada nos tecidos, será eliminada pola urina. A 18F-FDG non produce efectos adversos nin reaccións alérxicas, e a única contraindicación absoluta é o embarazo, polo efecto da radiación.

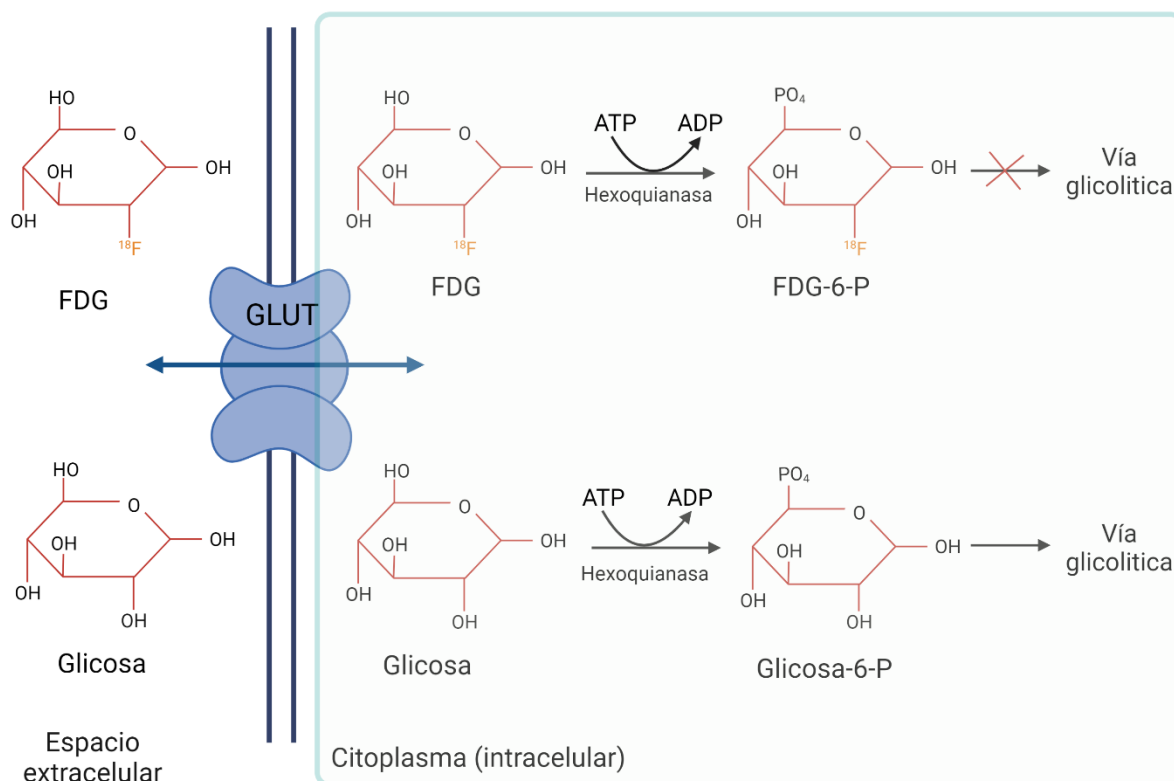


Figura 19. Rutas Metabólicas da 18-FDG e a Glicosa. Figura de elaboración propia.

Hoxe en día, a FDG-PET emprégase para estudar o metabolismo cerebral, a viabilidade do miocardio, as infeccións e inflamacións e para detectar o cancro. Este último é debido ao efecto Warburg descrito anteriormente, polo que as células cancerosas metabolizan máis glicosa que as células normais e, por lo tanto, os radiofármacos móstranse en concentracións máis altas nas áreas cancerosas. Os tipos de cancros máis estudados con FDG-PET inclúen linfoma, cancro de cabeza e pescozo, tiroides, páncreas e pulmón. Outros, como o cancro de próstata, vexiga, mama, tumores neuroendócrinos ou o carcinoma hepatocelular ben diferenciado, a miúdo non se contrastan o suficiente nunha proba FDG-PET por diferentes razóns, xeralmente debido a unha alta captación no tecido circundante, mentres que os tumores de tiroides e de mama mostran captacións de FDG moi variables, sendo susceptible ao uso de outros trazadores máis específicos [63]. Unha das principais debilidades do 18F-FDG proven da súa natureza inespecífica, a cal permite empregar a 18F-FDG nunha ampla variedade de aplicacións, pero tamén provoca unha alta proporción de diagnósticos incorrectos (falsos positivos) ou non concluíntes [64]. As causas alternativas típicas dunha maior captación de FDG poden incluír procesos infecciosos e inflamatorios, actividade muscular ou metabolismo

na graxa parda. Ademais do diagnóstico primario, a detección da recorrencia e a planificación do tratamento, a FDG-PET demostrou a súa utilidade para o seguimento do tratamento e a avaliación da resposta a este. Moitos estudos demostraron que a FDG-PET é útil para detectar unha resposta temperán, a cal está altamente relacionada co resultado clínico. O obxectivo é avaliar a efectividade da terapia máis rápido do que é factible a través de síntomas ou outros parámetros clínicos, o que podería permitir cambios máis temperáns a novos réximes terapéuticos en pacientes que non responden [62].

Debido as limitación comentadas anteriormente, nos últimos anos desenvolvéronse novos radiotrazadores para o diagnóstico do cancro e a planificación do tratamento [34]. Máis alá da 18F-FDG, existe unha gran variedade de radiotrazadores que permiten avaliar a resposta eficaz á terapia en función de diferentes características tumorais. Por exemplo, é ben sabido que unha diminución na proliferación é un dos primeiros eventos en resposta a unha terapia eficaz contra o cancro [65]. Desafortunadamente, as correlacións entre a captación de 18F-FDG e a proliferación celular non son moi fortes, pero para o **18F-fluorotimidina (18F-FLT)**, un trazador análogo de timidina, demostra que se pode empregar en combinación con 18F-FDG para avaliar a resposta a terapia [66,67]. Actualmente, é sabido que a hipoxia tumoral é un factor importante que confire resistencia á radioterapia e está asociada ao fracaso do tratamento [68]. Os trazadores de PET de hipoxia proporcionan unha distribución tridimensional de áreas hipóxicas de maneira non invasora. A **18 F-fluoromisonidazol (18 F-FMISO)** foi o primeiro e é o trazador PET máis estudado para a hipoxia por imaxes [69]. Estudos recentes demostraron que a hipoxia tumoral medida por FMISO-PET permite predicir a resposta do paciente e se os tumores hipóxicos recaeron ou progresaron considerablemente [70,71]. Isto fixo que se desenvolveran derivados do nitroimidazol de segunda xeración como o arabinósido de **18 F-fluoroazatiomicina (18F-FAZA)** que é máis hidrófilo que o 18F-FMISO, alcanzando así unha maior proporción de tumor/fondo e con mellor actividade específica, especificidade e tamén máis estabilidade química tras a inxección [72,73]. Por outro lado, foi establecido que un aumento da síntese de proteínas nos tumores é debido ao seu crecemento acelerado e incontrolado, polo que o aumento da expresión da sínteses de proteínas é un excelente obxectivo para a formación de imaxes de tumores e aminoácidos radiomarcados, onde destacan os radiotrazadores **11C-metionina (MET)**, **18F-fluoroetil-tirosina (FET)**, **18F-fluorometil-tirosina (FMT)** e **3,4-dihidroxi-6-18F-fluoro-L-fenilalanina (FDOPA)** [74]. MET-PET e FDOPA foron amplamente probados para o diagnóstico inicial, clasificación, prognóstico e

planificación do tratamento de gliomas cerebrais e para distinguir o tecido maligno en cancro de cabeza e pescozo, melanoma e cancro de ovario [75,76]. Outra molécula que despertou o interese da comunidade foi a colina, un composto que apoia a sínteses das membranas celulares. A molécula de **18F-fluorocolina (FCH)** marcada con ^{18}F mostrou a maior compatibilidade biolóxica coa colina, mostrando unha biodistribución moi similar á da colina natural. Esta molécula e seus equivalentes marcados con ^{11}C e ^{18}F foron utilizados para avaliacións de cancro de próstata [77], o cal foi relacionado estreitamente con niveis elevados de captación de colina. Recentemente, o antixeno de membrana específico da próstata (**PSMA) marcado con 68Ga** mostrou resultados prometedores na estratificación precisa da enfermidade primaria e a re-estadificación da detección recorrente de lesións metastáticas no cancro de próstata [78].

3.3 Cuantificación de biomarcadores

De entre todos os avances que supuxo a aparición do PET, a posibilidade de proporcionar valores cuantitativos (absolutos e/ou relativos) dos procesos fisiolóxicos e moleculares provocou que se destacara das outras modalidades de imaxe. Grazas a esta cuantificación, o persoal clínico, informando de se algún destes valores medidos está por riba dun punto de corte, poderá decidir entre as diversas opcións de tratamento para cada paciente [29,34]. Non obstante, o certo é que na rutina clínica oncolóxica, a toma de decisión importantes, como establecer un diagnóstico e a estratificación do cancro, establécense, de forma xeral, mediante unha inspección visual das imaxes médicas. Pese a que esta avaliación visual soe ser máis que adecuada/suficiente para un diagnóstico inicial, avaliar a influencia do tratamento xa é algo máis complicado. Un dos principais motivos débese a que a avaliación pode ser subxectiva e susceptible á variabilidade do observador/a [79,80]. Unha adecuada cuantificación permite caracterización obxectiva do tumor, establecer un diagnóstico diferencial fiable de benignidade/malignidade, unha avaliación temperan e o seguimento da resposta ao tratamento [62].

Nos últimos anos, a interese na análise cuantitativa de imaxes creceu dunha maneira exponencial, en especial grazas a aparición de diversas ferramentas que permiten o rápido recoñecemento dos distintos patróns e almacenamento de datos. Estes avances tamén facilitaron o desenvolvemento de procesos para a extracción de características cuantitativas, baseadas nos biomarcadores de imaxe, que dan como resultado a conversión de imaxes en datos extraíbles, permitindo unha análise que facilite a toma de decisión dunha maneira obxectiva. Actualmente,

a única métrica semi-cuantitativa establecida é a coñecida como **valor de captación estandarizado (SUV)**. Matematicamente o SUV, proporciona o valor da intensidade observada na imaxe da PET normalizada pola dose de actividade inxectada sobre o peso corporal do paciente [81,82]:

$$SUV = \frac{cimg}{ID/BW} \text{ (Ecuación 13)}$$

Onde *cimg* é o valor da intensidade/concentración de actividade observada na imaxe (kBq / mL), ID a cantidade de trazador inxectada ao inicio da exploración (MBq) e BW o peso corporal do paciente (kg).

A maiores tamén se soen empregar o SUV máximo (SUVmax, cando *cimg* é a concentración de actividade máis elevada na ROI empregada) e SUV medio (SUVmean, onde *cimg* é a concentración da actividade media da ROI empregada). Outra das métricas máis empregadas é o volume tumoral metabólicamente activo (MATV), o cal se define como o volume de tecido hipermetabólico que produce un SUV igual ou maior encima dun determinado umbral. O SUV empregase para detección, estratificación de tumores e para a avaliación da resposta ao tratamento. Non obstante, esta métrica é moi sensible a diversos factores, como as diferencias nos algoritmo de reconstrución de imaxe, as condicións fisiolóxicas do paciente e as diferencias no tempo de absorción, entre outras. Polo tanto, segue sendo necesario establecer unha estandarización a hora de adquirir as imaxes PET, para que as imaxes adquiridas en centros distintos sexan comparables [83,84]. E por outro lado, é indispensable sinalar que as métricas básicas da familia SUV (SUVmean, SUVmax ...) describen de forma xeral a captación do marcador nun tumor, pero non aportan información sobre a distribución desta captación dentro do propio tumor [85]. En base a isto, durante as últimas décadas as investigacións centráronse tanto no emprego de biomarcadores de imaxe como no emprego métricas que puidesen capturar a heteroxeneidade de captación dentro do tumor. A este tipo de análises, cuantitativos e automatizados, denominóuselle como **análise de textura** e derivou en que diversos grupos encontrasen correlacións significativas entre a bioloxía tumoral e as medidas de heteroxeneidade en varios tipos de tumores como mama, esófago, próstata, pulmón, entre outros. A maiores, diversos estudos informaron que este tipo de análise pode correlacionarse con resultados clinicamente relevantes como a supervivencia xeral, a supervivencia libre de progresión e a resposta ao tratamento [86–90]. Estas características de textura poden xerar un

valor clínico adicional a maiores das métricas básicas de SUV, podendo describir cuantitativamente as características do tumor que son imposibles de detectar visualmente [88].

Finalmente destacar que o conxunto destas métricas forman parte do campo de estudio denominado **radiómica**, o cal ten como obxectivo extraer características cuantitativas das imaxes médicas que resultan imperceptibles para a vista humano, coa finalidade de descubrir características novas que estean ligadas ao tratamento, expresións moleculares da enfermidade e supervivencia del paciente [63,91]. Actualmente, a radiómica defínese como o proceso de extraer propiedades cuantitativas, denominadas características, dunha imaxe (ou dunha rexión de interese (ROI) específica identificada nunha imaxe). Esta actividade de extracción de características levase a cabo mediante algoritmos de recoñecemento de patróns e proporciona, como resultado, un conxunto de valores numéricos, cada un dos cales representa unha descrición cuantitativa dunha propiedade física ou xeométrica específica. O termo “radiómica” foi introducido no 2010, non obstante, a idea de extraer características que poderían calcularse mediante a aplicación de operacións matemáticas ás imaxes non é tan recente, xa que o emprego de funcións no recoñecemento de patróns existe desde varias décadas atrás [91,92]. Unha promesa moi atractiva deste campo é o seu potencial para identificar combinacións informativas de características o patróns que non se adoitan apreciar a simple vista e poder establecer diagnósticos, elaborar modelos predictivos e prognósticos dunha maneira máis obxectiva [91–93]. Non obstante, o certo é que ata o momento, o seu emprego só foi aplicado en ámbitos académicos e de investigación científica. O seu traslado cara a rutina clínica aínda non se puido realizar debido a unha serie de “puntos débiles” que precisan ser solucionados, entre os que se destaca a falta dun protocolo de validación e estandarización destas métricas [94]. Por iso, debido ao “inminente” papel das análises cuantitativas das imaxe, desenvolver un método fiable e ben validado é imprescindible para unha correcta cuantificación e caracterización tumoral. Neste contexto, o emprego de ferramentas de **simulación numérica** proporcionan un marco ideal para afrontar os distintos problemas asociados a este campo.

4. Métodos de simulación numéricas

Por simulación numérica enténdese calquera método matemático, xeralmente realizado por ordenador, destinado a imitar un sistema da “vida real”. Na “vida real” existen moitos sistemas complexos, cun elevado número de grados de liberdade, os cales non son sinxelos de resolver. Non obstante, mediante o emprego de simulacións é posible modelar estes sistemas facilitando a súa análise. No referente a medicina nuclear as técnicas de simulación sóense empregar no modelado de sistemas de imaxes. Esta técnicas pode empregarse para avaliar e mellorar protocolos de adquisición, reconstrucións, correccións de imaxes, entre outros. As simulacións numéricas teñen multitude de vantaxes con respecto ás medicións experimentais debido a que nelas é sinxelo cambiar diferentes parámetros e investigar o efecto que producen. Ademais, as técnicas de simulación poden axudar a comprender os procesos subxacentes, xa que todos os detalles da simulación son accesibles, proporcionando información sobre o sistema que é imposible de obter mediante medición física. Ademais, a miúdo pode realizarse unha simulación de forma rápida e económica, mentres que as medicións experimentais soen ser máis caras. Recentemente, o uso das técnicas de simulación como ferramenta para a investigación incrementouse debido aos diferentes avances informáticos en termos de velocidade de computación e nos sistemas de procesamento paralelo de múltiples procesadores. Entre as diferentes técnicas de simulación dispoñible, destacar o método de simulación Monte Carlo (MC), o cal é o método de simulación máis utilizado para simular sistemas de imaxes de medicina nuclear [95].

4.1 Simulación Monte Carlo

As técnicas de MC adoitan describirse como métodos estatísticos, os cales empregan números aleatorios como base para realizar a simulación de calquera situación específica. Nun principio, a estes métodos denomináronse orixinalmente métodos de mostreo estatístico, pero finalmente denomináronse como MC debido á similitude entre o comportamento aleatorio nos xogos de azar (onde o casino Monte Carlo é un dos centros máis coñecidos) e os números aleatorios empregados. O primeiro uso destas técnicas foi realizado por Enrico Fermi en 1930, cando as empregou para calcular as propiedades do neutrón. Non obstante, a implantación de métodos modernos de MC e a súa aplicación a problemas físicos deben ser recoñecidos a Stanislaw Ulan, quen desenvolveu os métodos mentres traballaba no Proxecto Manhattan (Bomba de Hidróxeno). Dende entón, os métodos de MC aplicáronse amplamente na física e

outros campos da ciencia [96,97]. Este tipo de simulación baséanse no feito de que é posible moldear os procesos físicos simulados a partir de funcións de densidade de probabilidade (PDF). Recentemente, os avances informáticos en termos de velocidade de computación e os sistemas de procesamento paralelo de múltiples procesadores incrementou o uso das técnicas de MC como ferramenta para investigar problemas relacionados coa tomografía de emisión.

4.2 Aplicacións de MC en Tomografía por emisión

Debido a natureza estocástica da radiación de emisión e a detección de transporte, os sistemas SPECT e PET son ideais para as técnicas de MC. A PDF pode representar os datos da sección transversal total ou parcial, de modo que estean asociados coa distancia recorrida do fotón ata a seguinte interacción coa materia. Polo tanto, é posible elixir ao azar que interacción ocorrerá (Compton, efecto fotoeléctrico ...) e poder realizar un seguimento dos fotóns [98]. Isto provoca que as simulacións MC presenten múltiples vantaxes con respecto ás medidas experimentais. Os métodos de MC na tomografía de emisión aplícanse actualmente a varios temas como o deseño de escáneres PET e SPECT de maior sensibilidade e na mellora da resolución. A maiores, esta técnica tamén é amplamente empregadas en estudos sobre o efecto das degradacións da imaxe, como atenuación, dispersión, resposta do detector, rango de positrons, non-colinearidade ou ruído estatístico. E por o outro lado, as simulacións de MC pódense utilizar para avaliar os algoritmos de reconstrución de imaxes e os métodos de cuantificación [99–101]. Hoxe en día, as técnicas de MC empréganse amplamente na imaxe nuclear e o número de artigos publicados sobre a aplicación de MC en tomografía de emisión aumentou tanto en PET como en SPECT nos últimos anos [102].

4.3 Códigos Monte Carlo en PET

Nas súas primeiras etapas, o desenvolvemento dos códigos MC para a tomografía de emisión aproveitouse das vantaxes dos códigos anteriores de propósito xeral, o cales foran desenvolvidos para a física de altas enerxías e a dosimetría. Non obstante, debido ás características físicas e xeométricas similares entre os diferentes tomógrafos de emisión, os códigos MC desenvolvéronse especificamente para SPECT e PET. En xeral, todos os códigos MC comparten características comúns, por exemplo, o xerador de números aleatorios ou o mostreo da distribución de probabilidade. Non obstante, pódense encontrar algunhas diferencias relacionadas coa precisión da simulación do transporte de radiación, dispersión coherente, o

rango de positróns, o tempo morto dos detectores, entre outros. Entre os diferentes paquetes dispoñibles, destácanse o emprego de GATE, SimSET, PeneloPET, entre outros [95,103–105].

4.4 Paquete SimSET

SimSET (Sistema de simulación para tomografía por emisión) é un código MC dedicado para seu uso en PET e SPECT. SimSET comezouse a desenvolver no Laboratorio de Investigación de Imaxes da Universidade de Washington a principio dos 90 e está dispoñible gratuitamente [102]. O software está escrito en linguaxe C e consta de diferentes módulos: o xerador do historial de fotóns (PHG), o módulo Colimador e o módulo Binning. Cada módulo crea un arquivo do historial de fotóns que contén información sobre o seguimento do fotón [104].

4.4.1 Módulo xerador do historial de fotóns

Este é o módulo principal do paquete SimSET. Está deseñado para realizar a creación e transporte de fotóns. As entradas del módulo PHG son mapa de actividade, mapa de atenuación, opcións de simulación e táboas de datos. Os resultados do módulo PHG son os datos, a información estatística, o resumo da simulación e a táboa de produtividade [104].

4.4.2 Módulo colimador

O módulo Colimador rastrea os fotóns a través do colimador. Na imaxe PET, aínda que os colimadores de segmentos axiais deben incluírse nas simulacións PET 2D, hoxe en día os escáneres PET funcionan en modo 3D e os colimadores están retirados. Destacar que este módulo é moi importante para imaxes SPECT onde se poden simular varios colimadores [104].

4.4.3 Módulo detector

O módulo Detector soe recibir fotóns directamente do módulo PHG, a menos que se realicen adquisicións PET 2D. A saída do módulo Detector contén a enerxía total depositada, a lista de posicións de interacción, enerxía depositada e a posición del detector. Esta información pasase do módulo Detector ao módulo Binning [104].

4.4.4 Módulo Binning

O módulo Binning utilízase para procesar estas interaccións e xerar os datos de saída. Os fotóns clasifícanse en sinogramas onde os rexistros de fotóns ou deteccións se agrupan de acordo coa súa distancia transaxial e ángulo azimutal [104].

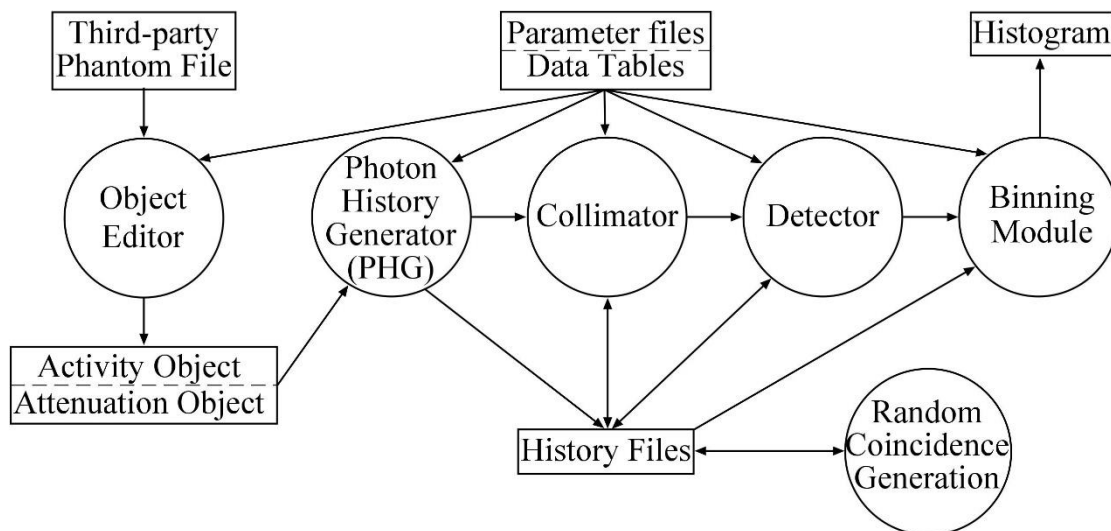


Figura 20. Fluxo de traballo da ferramenta SimPET para a obtención de imaxes PET. Imaxe modificada de [104].

5. Referencias

1. Gunderman, R.B. *X-Ray Vision: The Evolution of Medical Imaging and Its Human Significance*; Oxford University Press, 2012; ISBN 978-0-19-997624-9.
2. The Nobel Prize in Physics 1901 Available online: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1901/rontgen/biographical/> (accessed on 13 February 2021).
3. Wilhelm Röntgen. *Wikipedia, la enciclopedia libre* 2022.
4. Aichinger, H.; Dierker, J.; Joite-Barfuß, S.; Säbel, M. Principles of X-Ray Imaging. In *Radiation Exposure and Image Quality in X-Ray Diagnostic Radiology*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2012; pp. 3–7 ISBN 978-3-642-11240-9.
5. Brailsford, J.F. Roentgen's Discovery of X-Rays; Their Application to Medicine and Surgery. *Br J Radiol* **1946**, *19*, 453–461, doi:10.1259/0007-1285-19-227-453.
6. Histed, S.N.; Lindenberg, M.L.; Mena, E.; Turkbey, B.; Choyke, P.L.; Kurdziel, K.A. Review of Functional/ Anatomic Imaging in Oncology. *Nucl Med Commun* **2012**, *33*, 349–361, doi:10.1097/MNM.0b013e32834ec8a5.
7. Luna, A.; Martín Noguerol, T.; Mata, L.A. Bases de la imagen funcional I: técnicas en uso clínico actualmente. *Radiología* **2018**, *60*, 2–22, doi:10.1016/j.rx.2018.02.007.
8. Stanford, © Stanford University; Notice, C. 94305 C.C.T. Memorial Resolution: Ronald N. Bracewell Available online: <http://news.stanford.edu/news/2007/november14/memlbrace-111407.html> (accessed on 4 June 2021).
9. Fundamentals of Computerized Tomography: Image Reconstruction from Projections - Gabor T. Herman - Google Libros Available online: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=BhtGTkEjkOQC&oi=fnd&pg=PA1&dq=CT+origin+Herman+2009&ots=Rna60exVep&sig=2RjpiAi7Kaf8sZiCP13izGxlgE#v=onepage&q=CT%20ori gin%20Herman%202009&f=false> (accessed on 8 June 2021).
10. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1979 Available online: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1979/cormack/facts/> (accessed on 4 June 2021).
11. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure | NEJM Available online: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra072149> (accessed on 8 June 2021).
12. The 25,000 MacRobert Award and gold medal were presented by Prince... Available online: <https://www.gettyimages.es/detail/fotograf%C3%ADa-de-noticias/the-25-000-macrobert-award-and-gold-medal-were-fotograf%C3%ADa-de-noticias/828266748> (accessed on 8 April 2022).
13. Hopper, K.D.; Singapuri, K.; Finkel, A. Body CT and Oncologic Imaging. *Radiology* **2000**, *215*, 27–40, doi:10.1148/radiology.215.1.r00ap1727.
14. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003 Available online: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2003/summary/> (accessed on 4 June 2021).
15. Berger, A. Magnetic Resonance Imaging. *BMJ* **2002**, *324*, 35.
16. BBC World Service - Witness History, The First MRI Scan Available online: <https://www.bbc.co.uk/programmes/w3cswsj4> (accessed on 8 April 2022).
17. The Nobel Prize in Physics 1944 Available online: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1944/rabi/biographical/> (accessed on 4 June 2021).
18. The Nobel Prize in Physics 1952 Available online: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1952/summary/> (accessed on 4 June 2021).

19. González Hernando, C.; Esteban, L.; Cañas, T.; Van den Brule, E.; Pastrana, M. The Role of Magnetic Resonance Imaging in Oncology. *Clin Transl Oncol* **2010**, *12*, 606–613, doi:10.1007/s12094-010-0565-x.
20. Iafrate, F.; Laghi, A.; Paolantonio, P.; Rengo, M.; Mercantini, P.; Ferri, M.; Ziparo, V.; Passariello, R. Preoperative Staging of Rectal Cancer with MR Imaging: Correlation with Surgical and Histopathologic Findings. *Radiographics* **2006**, *26*, 701–714, doi:10.1148/rg.263055086.
21. Vallabhajosula, S. *Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2009; ISBN 978-3-540-76735-0.
22. History of Nuclear Medicine and Molecular Imaging - ScienceDirect Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444536327001015?via%3Dihub> (accessed on 8 June 2021).
23. Historical Timeline - SNMMI Available online: <http://www.snmmi.org/AboutSNMMI/Content.aspx?ItemNumber=4175> (accessed on 4 June 2021).
24. Fernández, P.A. Reconstruction, quantification and standardization methods in positron emission tomography. <http://purl.org/dc/dcmitype/Text>, Universitat de Barcelona, 2008.
25. Tomografía computarizada de emisión monofotónica. *Wikipedia, la enciclopedia libre* 2021.
26. The Nobel Prize in Physics 1936 Available online: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1936/anderson/biographical/> (accessed on 5 June 2021).
27. Phelps, M.E.; Hoffman, E.J.; Mullani, N.A.; Ter-Pogossian, M.M. Application of Annihilation Coincidence Detection to Transaxial Reconstruction Tomography. *Journal of Nuclear Medicine* **1975**, *16*, 210–224.
28. Surti, S.; Pantel, A.R.; Karp, J.S. Total Body PET: Why, How, What For? *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci* **2020**, *4*, 283–292, doi:10.1109/trpms.2020.2985403.
29. Sullivan, D.C.; Obuchowski, N.A.; Kessler, L.G.; Raunig, D.L.; Gatsonis, C.; Huang, E.P.; Kondratovich, M.; McShane, L.M.; Reeves, A.P.; Barboriak, D.P.; et al. Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers. *Radiology* **2015**, *277*, 813–825, doi:10.1148/radiol.2015142202.
30. Mason, N.S.; Mathis, C.A. Radiohalogens for PET Imaging. In *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*; Bailey, D.L., Townsend, D.W., Valk, P.E., Maisey, M.N., Eds.; Springer: London, 2005; pp. 203–222 ISBN 978-1-84628-007-8.
31. The Nobel Prize in Physics 1939 Available online: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1939/summary/> (accessed on 5 June 2021).
32. Cyclotron_patent.Png (1598x862) Available online: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/Cyclotron_patent.png (accessed on 8 April 2022).
33. Particle Accelerator Physics: Basic Principles and Linear Beam Dynamics - Helmut Wiedemann - Google Libros Available online: https://books.google.es/books?id=Oo_uCAAQBAJ&pg=PA65&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false (accessed on 8 June 2021).
34. O'Connor, J.P.B.; Aboagye, E.O.; Adams, J.E.; Aerts, H.J.W.L.; Barrington, S.F.; Beer, A.J.; Boellaard, R.; Bohndiek, S.E.; Brady, M.; Brown, G.; et al. Imaging Biomarker Roadmap for Cancer Studies. *Nat Rev Clin Oncol* **2017**, *14*, 169–186, doi:10.1038/nrclinonc.2016.162.
35. Bailey, D.L.; Karp, J.S.; Surti, S. Physics and Instrumentation in PET. In *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*; Bailey, D.L., Townsend, D.W., Valk, P.E., Maisey, M.N., Eds.; Springer: London, 2005; pp. 13–39 ISBN 978-1-84628-007-8.
36. Saha, G.B. *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations*; 2nd ed.; Springer-Verlag: New York, 2010; ISBN 978-1-4899-8471-5.

37. curtis.suplee@nist.gov XCOM: Photon Cross Sections Database Available online: <https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database> (accessed on 9 June 2021).
38. NIST XCOM: Element/Compound/Mixture Available online: <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html> (accessed on 9 June 2021).
39. Meikle, S.R.; Sossi, V.; Roncali, E.; Cherry, S.R.; Banati, R.; Mankoff, D.; Jones, T.; James, M.; Sutcliffe, J.; Ouyang, J.; et al. Quantitative PET in the 2020s: A Roadmap. *Phys. Med. Biol.* **2021**, *66*, 06RM01, doi:10.1088/1361-6560/abd4f7.
40. First Total Body PET/CT Scanner Cleared for Clinical Use Available online: <https://healthcare-in-europe.com/en/news/first-total-body-pet-ct-scanner-cleared-for-clinical-use.html> (accessed on 8 April 2022).
41. Turkington, T.G. Introduction to PET Instrumentation. *J Nucl Med Technol* **2001**, *29*, 4–11.
42. Bailey, D.L. Data Acquisition and Performance Characterization in PET. In *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*; Bailey, D.L., Townsend, D.W., Valk, P.E., Maisey, M.N., Eds.; Springer: London, 2005; pp. 41–62 ISBN 978-1-84628-007-8.
43. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs (PET) Available online: <https://www.nema.org/Standards/Pages/Performance-Measurements-of-Positron-Emission-Tomographs.aspx> (accessed on 27 May 2020).
44. NEMA IEC BODY PHANTOM SET. *MEDITEST*.
45. Aguiar, P.; Rafecas, M.; Ortuño, J.E.; Kontaxakis, G.; Santos, A.; Pavía, J.; Ros, D. Geometrical and Monte Carlo Projectors in 3D PET Reconstruction. *Medical Physics* **2010**, *37*, 5691–5702, doi:10.1118/1.3501884.
46. Fahey, F.H. Data Acquisition in PET Imaging. *JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGY* **2002**, *30*, 11.
47. International Atomic Energy Agency *PET/CT Atlas on Quality Control and Image Artefacts*; IAEA: Vienna, 2014; ISBN 978-92-0-101014-8.
48. PET Image Reconstruction: Methodology and Quantitative Accuracy | SpringerLink Available online: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-40070-9_11 (accessed on 23 June 2021).
49. Defrise, M.; Kinahan, P.E.; Michel, C.J. Image Reconstruction Algorithms in PET. In *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*; Bailey, D.L., Townsend, D.W., Valk, P.E., Maisey, M.N., Eds.; Springer: London, 2005; pp. 63–91 ISBN 978-1-84628-007-8.
50. Tong, S.; Alessio, A.M.; Kinahan, P.E. Image Reconstruction for PET/CT Scanners: Past Achievements and Future Challenges. *Imaging Med* **2010**, *2*, 529–545, doi:10.2217/iim.10.49.
51. Baghaei, H.; Wong, W.-H.; Uribe, J.; Li, H.; Wang, Y.; Liu, Y.; Xing, T.; Ramirez, R.; Xie, S.; Kim, S. A Comparison of Four Image Reconstruction Algorithms for Detection of Small Lesions in Brain Phantom. In Proceedings of the 2003 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (IEEE Cat. No.03CH37515); October 2003; Vol. 4, pp. 2584-2588 Vol.4.
52. Defrise, M.; Kinahan, P.E.; Townsend, D.W.; Michel, C.; Sibomana, M.; Newport, D.F. Exact and Approximate Rebinning Algorithms for 3-D PET Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **1997**, *16*, 145–158, doi:10.1109/42.563660.
53. Analytical Reconstruction of Deconvolved Fourier Rebinning PET Sinograms - PubMed Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16357432/> (accessed on 13 July 2021).
54. Physics in Nuclear Medicine | ScienceDirect Available online: <https://www.sciencedirect.com/book/9781416051985/physics-in-nuclear-medicine> (accessed on 1 May 2021).
55. Shepp, L.A.; Vardi, Y. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **1982**, *1*, 113–122, doi:10.1109/TMI.1982.4307558.
56. Hutton, B.F. Recent Advances in Iterative Reconstruction for Clinical SPECT/PET and CT. *Acta Oncol* **2011**, *50*, 851–858, doi:10.3109/0284186X.2011.580001.

57. Warburg, O.; Wind, F.; Negelein, E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol* **1927**, *8*, 519–530.
58. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* **1956**, *123*, 309–314, doi:10.1126/science.123.3191.309.
59. Szablewski, L. Expression of Glucose Transporters in Cancers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* **2013**, *1835*, 164–169, doi:10.1016/j.bbcan.2012.12.004.
60. Eubank, W.B.; Mankoff, D.A.; Schmiedl, U.P.; Winter, T.C.; Fisher, E.R.; Olshen, A.B.; Graham, M.M.; Eary, J.F. Imaging of Oncologic Patients: Benefit of Combined CT and FDG PET in the Diagnosis of Malignancy. *American Journal of Roentgenology* **1998**, *171*, 1103–1110, doi:10.2214/ajr.171.4.9763005.
61. Farwell, M.D.; Pryma, D.A.; Mankoff, D.A. PET/CT Imaging in Cancer: Current Applications and Future Directions. *Cancer* **2014**, *120*, 3433–3445, doi:10.1002/cncr.28860.
62. Fonti, R.; Conson, M.; Del Vecchio, S. PET/CT in Radiation Oncology. *Semin. Oncol.* **2019**, *46*, 202–209, doi:10.1053/j.seminoncol.2019.07.001.
63. Piñeiro-Fiel, M.; Moscoso, A.; Pubul, V.; Ruibal, Á.; Silva-Rodríguez, J.; Aguiar, P. A Systematic Review of PET Textural Analysis and Radiomics in Cancer. *Diagnostics (Basel)* **2021**, *11*, doi:10.3390/diagnostics11020380.
64. Kelloff, G.J.; Hoffman, J.M.; Johnson, B.; Scher, H.I.; Siegel, B.A.; Cheng, E.Y.; Cheson, B.D.; O'Shaughnessy, J.; Guyton, K.Z.; Mankoff, D.A.; et al. Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development. *Clin Cancer Res* **2005**, *11*, 2785–2808.
65. Bading, J.R.; Shields, A.F. Imaging of Cell Proliferation: Status and Prospects. *Journal of Nuclear Medicine* **2008**, *49*, 64S–80S, doi:10.2967/jnumed.107.046391.
66. Weber, W.A. Monitoring Tumor Response to Therapy with ¹⁸F-FLT PET. *Journal of Nuclear Medicine* **2010**, *51*, 841–844, doi:10.2967/jnumed.109.071217.
67. Troost, E.G.C.; Bussink, J.; Hoffmann, A.L.; Boerman, O.C.; Oyen, W.J.G.; Kaanders, J.H.A.M. ¹⁸F-FLT PET/CT for Early Response Monitoring and Dose Escalation in Oropharyngeal Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* **2010**, *51*, 866–874, doi:10.2967/jnumed.109.069310.
68. Role of Hypoxia in Cancer Therapy by Regulating the Tumor Microenvironment | Molecular Cancer | Full Text Available online: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-1089-9> (accessed on 23 June 2021).
69. Read, S.J.; Hirano, T.; Abbott, D.F.; Sachinidis, J.I.; Tochon-Danguy, H.J.; Chan, J.G.; Egan, G.F.; Scott, A.M.; Bladin, C.F.; McKay, W.J.; et al. Identifying Hypoxic Tissue after Acute Ischemic Stroke Using PET and ¹⁸F-Fluoromisonidazole. *Neurology* **1998**, *51*, 1617–1621, doi:10.1212/WNL.51.6.1617.
70. Lee, N.; Nehmeh, S.; Schöder, H.; Fury, M.; Chan, K.; Ling, C.C.; Humm, J. Prospective Trial Incorporating Pre-/Mid-Treatment [¹⁸F]-Misonidazole Positron Emission Tomography for Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* **2009**, *75*, 101–108, doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.049.
71. Arvold, N.D.; Heidari, P.; Kunawudhi, A.; Sequist, L.V.; Mahmood, U. Tumor Hypoxia Response After Targeted Therapy in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Proof of Concept for FMISO-PET. *Technol Cancer Res Treat* **2016**, *15*, 234–242, doi:10.1177/1533034615574386.
72. Initial Results of Hypoxia Imaging Using 1- α -d-(5-Deoxy-5-[¹⁸F]-Fluoroarabino-furanosyl)-2-Nitroimidazole (¹⁸F-FAZA) | SpringerLink Available online: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-009-1154-5> (accessed on 13 July 2021).
73. Peeters, S.G.J.A.; Zegers, C.M.L.; Lieuwes, N.G.; van Elmpt, W.; Eriksson, J.; van Dongen, G.A.M.S.; Dubois, L.; Lambin, P. A Comparative Study of the Hypoxia PET Tracers [¹⁸F]HX4, [¹⁸F]FAZA, and [¹⁸F]FMISO in a Preclinical Tumor Model. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* **2015**, *91*, 351–359, doi:10.1016/j.ijrobp.2014.09.045.

74. Dolfi, S.C.; Chan, L.L.-Y.; Qiu, J.; Tedeschi, P.M.; Bertino, J.R.; Hirshfield, K.M.; Oltvai, Z.N.; Vazquez, A. The Metabolic Demands of Cancer Cells Are Coupled to Their Size and Protein Synthesis Rates. *Cancer & Metabolism* **2013**, *1*, 20, doi:10.1186/2049-3002-1-20.
75. Brain Tumour Imaging with PET: A Comparison between [18 F]Fluorodopa and [11 C]Methionine | SpringerLink Available online: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-003-1259-1> (accessed on 9 July 2021).
76. Karavaeva, E.; Harris, R.J.; Leu, K.; Shabihkhani, M.; Yong, W.H.; Pope, W.B.; Lai, A.; Nghiemphu, P.L.; Liau, L.M.; Chen, W.; et al. Relationship Between [18F]FDOPA PET Uptake, Apparent Diffusion Coefficient (ADC), and Proliferation Rate in Recurrent Malignant Gliomas. *Mol Imaging Biol* **2015**, *17*, 434–442, doi:10.1007/s11307-014-0807-3.
77. Jadvar, H. Prostate Cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-Acetate, and 18F- or 11C-Choline. *Journal of Nuclear Medicine* **2011**, *52*, 81–89, doi:10.2967/jnumed.110.077941.
78. Mease, R.C.; Foss, C.A.; Pomper, M.G. PET Imaging in Prostate Cancer: Focus on Prostate-Specific Membrane Antigen. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2013**, *13*, 951–962.
79. Miller, T.R.; Pinkus, E.; Dehdashti, F.; Grigsby, P.W. Improved Prognostic Value of 18F-FDG PET Using a Simple Visual Analysis of Tumor Characteristics in Patients with Cervical Cancer. *J. Nucl. Med.* **2003**, *44*, 192–197.
80. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, et al. Visual versus Quantitative Assessment of Intratumor 18F-FDG PET Uptake Heterogeneity: Prognostic Value in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med.* - Buscar Con Google Available online: <https://www.google.com/search?client=ubuntu&channel=fs&q=Tixier+F%2C+Hatt+M%2C+Valla+C%2C+Fleury+V%2C+Lamour+C%2C+Ezzouhri+S%2C+et+al.+Visual+versus+quantitative+assessment+of+intratumor+18F-FDG+PET+uptake+heterogeneity%3A+prognostic+value+in+non-small+cell+lung+cancer.+J+Nucl+Med.&ie=utf-8&oe=utf-8> (accessed on 27 May 2020).
81. Kinahan, P.E.; Fletcher, J.W. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR* **2010**, *31*, 496–505, doi:10.1053/j.sult.2010.10.001.
82. Kurtipek, E.; Çaycı, M.; Düzgün, N.; Esmé, H.; Terzi, Y.; Bakdik, S.; Aygün, M.S.; Unlü, Y.; Burnik, C.; Bekci, T.T. (18)F-FDG PET/CT Mean SUV and Metabolic Tumor Volume for Mean Survival Time in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med* **2015**, *40*, 459–463, doi:10.1097/RLU.0000000000000740.
83. Boellaard, R.; Oyen, W.J.G.; Hoekstra, C.J.; Hoekstra, O.S.; Visser, E.P.; Willemsen, A.T.; Arends, B.; Verzijlbergen, F.J.; Zijlstra, J.; Paans, A.M.; et al. The Netherlands Protocol for Standardisation and Quantification of FDG Whole Body PET Studies in Multi-Centre Trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2008**, *35*, 2320–2333, doi:10.1007/s00259-008-0874-2.
84. Ziai, P.; Hayeri, M.R.; Salei, A.; Salavati, A.; Houshmand, S.; Alavi, A.; Teytelboym, O.M. Role of Optimal Quantification of FDG PET Imaging in the Clinical Practice of Radiology. *Radiographics* **2016**, *36*, 481–496, doi:10.1148/rg.2016150102.
85. Buvat, I. Les limites du SUV. *Médecine Nucléaire* **2007**, *31*, 165–172, doi:10.1016/j.mednuc.2007.03.003.
86. Bailly, C.; Bodet-Milin, C.; Bourgeois, M.; Gouard, S.; Ansquer, C.; Barbaud, M.; Sébille, J.-C.; Chérel, M.; Kraeber-Bodéré, F.; Carlier, T. Exploring Tumor Heterogeneity Using PET Imaging: The Big Picture. *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11091282.
87. Castellano, G.; Bonilha, L.; Li, L.M.; Cendes, F. Texture Analysis of Medical Images. *Clin Radiol* **2004**, *59*, 1061–1069, doi:10.1016/j.crad.2004.07.008.
88. Gillies, R.J.; Kinahan, P.E.; Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **2016**, *278*, 563–577, doi:10.1148/radiol.2015151169.
89. Song, J.; Dong, D.; Huang, Y.; Liu, Z.; Tian, J. Association between Tumor Heterogeneity and Overall Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)* **2016**, doi:10.1109/ISBI.2016.7493493.

90. Lovinfosse, P.; Polus, M.; Van Daele, D.; Martinive, P.; Daenen, F.; Hatt, M.; Visvikis, D.; Koopmansch, B.; Lambert, F.; Coimbra, C.; et al. FDG PET/CT Radiomics for Predicting the Outcome of Locally Advanced Rectal Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *45*, 365–375, doi:10.1007/s00259-017-3855-5.
91. Mayerhoefer, M.E.; Materka, A.; Langs, G.; Häggström, I.; Szczypiński, P.; Gibbs, P.; Cook, G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* **2020**, *61*, 488–495, doi:10.2967/jnumed.118.222893.
92. Joint EANM/SNMMI Guideline on Radiomics in Nuclear Medicine | SpringerLink Available online: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-06001-6> (accessed on 22 November 2022).
93. Hatt, M.; Tixier, F.; Visvikis, D.; Cheze Le Rest, C. Radiomics in PET/CT: More Than Meets the Eye? *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 365–366, doi:10.2967/jnumed.116.184655.
94. Hatt, M.; Tixier, F.; Pierce, L.; Kinahan, P.E.; Le Rest, C.C.; Visvikis, D. Characterization of PET/CT Images Using Texture Analysis: The Past, the Present... Any Future? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44*, 151–165, doi:10.1007/s00259-016-3427-0.
95. Sarrut, D.; Bardiès, M.; Bousson, N.; Freud, N.; Jan, S.; Létang, J.-M.; Loudos, G.; Maigne, L.; Marcatili, S.; Mauxion, T.; et al. A Review of the Use and Potential of the GATE Monte Carlo Simulation Code for Radiation Therapy and Dosimetry Applications. *Medical Physics* **2014**, *41*, 064301, doi:10.1118/1.4871617.
96. Eckhardt, R. STAN ULAM, JOHN VON NEUMANN, and the MONTE CARLO METHOD. 13.
97. Kroese, D.P.; Rubinstein, R.Y. Monte Carlo Methods. *WIREs Computational Statistics* **2012**, *4*, 48–58, doi:10.1002/wics.194.
98. Assié, K.; Breton, V.; Buvat, I.; Comtat, C.; Jan, S.; Krieguer, M.; Lazaro, D.; Morel, C.; Rey, M.; Santin, G.; et al. Monte Carlo Simulation in PET and SPECT Instrumentation Using GATE. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **2004**, *527*, 180–189, doi:10.1016/j.nima.2004.03.117.
99. Castiglioni, I.; Rizzo, G.; Gilardi, M.C.; Bettinardi, V.; Savi, A.; Fazio, F. Lesion Detectability and Quantification in PET/CT Oncological Studies by Monte Carlo Simulations. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **2005**, *52*, 136–142, doi:10.1109/TNS.2005.844018.
100. Derenzo, S.E.; Choong, W.-S.; Moses, W.W. Monte Carlo Calculations of PET Coincidence Timing: Single and Double-Ended Readout. *Phys Med Biol* **2015**, *60*, 7309–7338, doi:10.1088/0031-9155/60/18/7309.
101. Castiglioni, I.; Buvat, I.; Rizzo, G.; Gilardi, M.C.; Feuardent, J.; Fazio, F. A Publicly Accessible Monte Carlo Database for Validation Purposes in Emission Tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2005**, *32*, 1234–1239, doi:10.1007/s00259-005-1832-x.
102. Paredes-Pacheco, J.; López-González, F.J.; Silva-Rodríguez, J.; Efthimiou, N.; Niñerola-Baizán, A.; Ruibal, Á.; Roé-Vellvé, N.; Aguiar, P. SimPET—An Open Online Platform for the Monte Carlo Simulation of Realistic Brain PET Data. Validation for 18F-FDG Scans. *Medical Physics* **2021**, *48*, 2482–2493, doi:10.1002/mp.14838.
103. Geant4 Available online: <https://geant4.web.cern.ch/> (accessed on 22 May 2023).
104. SimSET User Guide Home Page Available online: https://depts.washington.edu/simset/html/user_guide/user_guide_index.html (accessed on 18 May 2023).
105. PeneloPET -PET Simulation Available online: <http://nuclear.fis.ucm.es/penelopet/> (accessed on 22 May 2023).

CAPÍTULO 2: XUSTIFICACIÓN

2.1 Xustificación

Conforme avanza o paso do tempo, os distintos tipos de cancro emerxen como unha ameaza real e inminente dentro das sociedades modernas, chegando a un punto no que xa temos case “normalizados” con certa resignación os últimos informes da World Cancer Research [1]. Unha das principais conclusións que podemos obter destes informes é que, ou ben nós, ou ben algunha persoa próxima, acabará pasando por algunha das múltiples formas e fases que presenta esta enfermidade. Non obstante, unha das maiores esperanzas a hora de afrontarse a esta situación ven da man da **detección temperá**, a cal demostrou ser un dos factores máis determinantes en termos de supervivencia e calidade de vida para os pacientes. Esta detección non sería posible sen os diferentes métodos de adquisición de imaxes, os cales nos permiten localizar e obter a información necesaria, dunha maneira rápida, segura e non invasora. Entre as diferentes técnicas de adquisición, destácase o emprego da PET, a cal nos permite obter información relevante sobre as diferentes funcións internas dos órganos e tecidos. Non obstante, pese a todos estes avances a hora de obter as distintas imaxes sobre os tecidos, o certo é que a información que nos proporcionan é avaliada dunha maneira visual e cualitativa, estando suxeita a posibles variacións interpersoais. Debido a isto, o paradigma dos estudos oncolóxicos en PET avanzou cara o desenvolvemento de novas métricas que permitan realizar análises cuantitativos que aporten información veraz e reproducible, co fin de chegar establecer un diagnóstico dunha maneira precisa e obxectiva. Por iso, nas últimas décadas, foron cada vez máis os oncólogos/as e radiólogos/as que mostran o seu interese nas análises cuantitativas das imaxes médicas. Recentemente, este interese culminou nun campo de estudo denominado **radiómica**, o cal consiste na extracción de características cuantitativas das imaxes médicas, as cales resultan imperceptibles para o ollo humano mediante o emprego de diferentes algoritmos sobre o recoñecemento de patróns, co fin de descubrir novas métricas asociadas as diferentes propiedades tumorais [2]. Este campo de estudo emerxese como unha nova ferramenta na investigación oncolóxica, cuxos obxectivos principais céntranse en establecer diagnósticos e desenvolver modelos predictivos dunha maneira máis obxectiva, podendo lograr en última estancia a tan ansiada medicina personalizada. A maiores destacar que nos últimos anos, este campo aportou novos e útiles marcadores de imaxes que tamén pretenden predicir a resposta ao tratamento, o risco de recorrencia e supervivencia do paciente [3,4].

Hoxe en día, é ben sabido que un dos factores máis determinante que conduce tanto ao fracaso do tratamento, como a un mal prognóstico de meirande parte do diferentes tipos de cancro, é debido á heteroxeneidade tumoral, cuxa correcta determinación é esencial [5]. Isto débese a que cada subtipo-tumoral presenta o seu propio perfil biolóxico e xenético, facendo que cada paciente presente un prognóstico distinto con opcións diferentes de tratamento. De maneira xeral, actualmente o prognóstico e selección de tratamento correspondente baséanse, por un lado, na avaliación radiolóxica, e por o outro lado, na confirmación histopatolóxica malignidade en mostras obtidas a través dunha biopsia, sendo esta unha técnica moi invasora co paciente e non é sempre recomendable nin posible de realizar. Polo que é aquí realmente onde os novos biomarcadores de imaxes poden chegar a ser máis determinantes e necesarios, sendo unha alternativa idónea, rápida e veraz, tal e como se pode ver reflexados nos diferentes investigacións publicadas nos últimos anos [6]. Non obstante, a pesares da inmensa cantidade de estudos que informan sobre o valor adicional destas análises, e de que estas semellen ser unha ferramenta ideal para a obtención dunha medicina personalizada, o certo é que, ata a data, o seu emprego só foi aplicado no ámbito da investigación científica. Actualmente, o seu traslado cara a clínica aínda non é posible de realizarse, en parte isto é debido a una serie de “puntos débiles” que necesitan ser abordados, entre os que destacamos os seguintes:

1. Por o un lado, existe unha gran variabilidade nas definicións e nomenclatura das propias métricas encontradas neste tipo de estudos, o que complica calquera avaliación e comparación dos resultados publicados. A maiores, ata a data, non existe ningún consenso sobre cales son as métricas estándar que se deben extraer e tampouco existe ningún consenso sobre as metodoloxías que se deben aplicar para unha adecuada validación de resultados [2,7]. Debido a isto, unha revisión sistemática das diferentes metodoloxías e estratexias de validación aplicadas nos principais estudos oncolóxicos semella ser necesaria. Isto permitiría establecer unhas conclusións e bases comúns sobre as tendencias destes estudos, as cales se deberían ter en consideración a hora aplicar este tipo de análises a estudos posteriores, tendo en conta aspectos como o tipo de cancro, o número de pacientes, métricas máis estudadas, etc.

2. Por outro lado, unha das principais limitación das análises radiómicos PET radica na falta de comprensión sobre que están representando realmente os índices de textura. Isto é debido a gran complexidade da formulación destes análises, a cal dificulta a explicación dos descubrimentos xerais, así como diversas correlacións encontradas entre os diferentes índices de textura entre si por un lado, e ás correlacións entre os índices de textura e o volume tumoral por o outro lado, chegando ao punto de verse comprometido o valor destes parámetros en comparación con outros dunha obtención máis sinxela, como o SUV ou MTV. Destacar que volume tumoral tamén está asociada coa supervivencia xeral dos pacientes e, polo tanto, aínda non está claro se o poder predictivo destes índices é debido a esta correlación [8,9]. Un primeiro paso a hora de esclarecer a orixe destas correlacións podería vir da man do estudo destas novas métricas e das correlación observadas, estimando as contribucións fisiolóxicas e non fisiolóxicas entre os índices de textura e os volumes das diferentes lesións mediante o emprego de modelos realistas, sinxelos e reproducibles [10–12].
3. Finalmente, ata a data, aínda non existe ningún protocolo de cuantificación estandarizado, o cal permita abordar os problemas relacionados coas diferencias encontradas nos parámetros de adquisición e reconstrución, técnicas de post-procesamento, métodos de segmentación tumoral o incluso na selección dos algoritmo de calculo en si mesmos [7,13,14]. Provocando que sexa complicada calquera comparación de resultados entre os distintos centros. Un paso adiante a hora de resolver esta problemática podería vir da man do emprego de modelos anatómicos, sinxelos e realistas, os cales poden servir como marco de referencia. Grazas aos últimos avances en computación, é posible xerar modelos anatómicos que representen diferentes patoloxías [15,16]. Unha das principais vantaxes que presentan estas técnicas é a posibilidade de avaliar un gran número de factores nun ambiente totalmente controlado onde todos os parámetros son coñecidos e sen necesidade de manipular fontes de radiación ionizante. Entre as súas numerosas utilidades, poderían empregarse para a xeración dunha base de datos estándar e gratuíta, pretendendo así poñer a disposición de toda a comunidade científica unha aproximación realista, accesible e sinxela sobre unha patoloxía real e coñecida. Isto en última estancia faría posible poder comparar os diferentes resultados dunha maneira máis directa grazas ao feito de ter unha referencia común.

2.2 Obxectivos

En base o presentado ata o momento, o propósito xeral da presente tese é desenvolver e validar biomarcadores baseados en cuantificación avanzada de imaxe PET-FDG para o diagnóstico e seguimento de terapias en cancro de pulmón.

Para acadar este obxectivo, definíronse os seguintes obxectivos específicos.

2.2.1 Obxectivos específicos:

1. Realizar un estudo sistemático sobre o uso clínico de biomarcadores de imaxe PET-FDG en oncoloxía baseados en métricas avanzadas.
2. Estudar o significado biolóxico destas métricas avanzadas derivadas de imaxes PET-FDG en pacientes con cancro de pulmón.
3. Elaboración dunha base de datos in silico de imaxes PET-FDG en pacientes con cancro de pulmón para a validación e estandarización de novos biomarcadores de imaxe baseados en métricas avanzadas.

2.3 Referencias

1. Cancer Prevention Organisation | World Cancer Research Fund International Available online: <https://www.wcrf.org/> (accessed on 20 April 2023).
2. Mayerhoefer, M.E.; Materka, A.; Langs, G.; Häggström, I.; Szczypiński, P.; Gibbs, P.; Cook, G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* **2020**, *61*, 488–495, doi:10.2967/jnumed.118.222893.
3. Pesapane, F.; Rotili, A.; Agazzi, G.M.; Botta, F.; Raimondi, S.; Penco, S.; Dominelli, V.; Cremonesi, M.; Jereczek-Fossa, B.A.; Carrafiello, G.; et al. Recent Radiomics Advancements in Breast Cancer: Lessons and Pitfalls for the Next Future. *Curr Oncol* **2021**, *28*, 2351–2372, doi:10.3390/currenocol28040217.
4. Lee, S.-H.; Park, H.; Ko, E.S. Radiomics in Breast Imaging from Techniques to Clinical Applications: A Review. *Korean J Radiol* **2020**, *21*, 779–792, doi:10.3348/kjr.2019.0855.
5. Alic, L.; Niessen, W.J.; Veenland, J.F. Quantification of Heterogeneity as a Biomarker in Tumor Imaging: A Systematic Review. *PLOS ONE* **2014**, *9*, e110300, doi:10.1371/journal.pone.0110300.
6. O'Connor, J.P.B.; Aboagye, E.O.; Adams, J.E.; Aerts, H.J.W.L.; Barrington, S.F.; Beer, A.J.; Boellaard, R.; Bohndiek, S.E.; Brady, M.; Brown, G.; et al. Imaging Biomarker Roadmap for Cancer Studies. *Nat Rev Clin Oncol* **2017**, *14*, 169–186, doi:10.1038/nrclinonc.2016.162.
7. Hatt, M.; Tixier, F.; Pierce, L.; Kinahan, P.E.; Le Rest, C.C.; Visvikis, D. Characterization of PET/CT Images Using Texture Analysis: The Past, the Present... Any Future? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44*, 151–165, doi:10.1007/s00259-016-3427-0.
8. Han, S.; Woo, S.; Suh, C.H.; Kim, Y.J.; Oh, J.S.; Lee, J.J. A Systematic Review of the Prognostic Value of Texture Analysis in 18F-FDG PET in Lung Cancer. *Ann Nucl Med* **2018**, *32*, 602–610, doi:10.1007/s12149-018-1281-9.
9. Jensen, G.L.; Yost, C.M.; Mackin, D.S.; Fried, D.V.; Zhou, S.; Court, L.E.; Gomez, D.R. Prognostic Value of Combining a Quantitative Image Feature from Positron Emission Tomography with Clinical Factors in Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiother Oncol* **2018**, *126*, 362–367, doi:10.1016/j.radonc.2017.11.006.
10. Lovinfosse, P.; Janvary, Z.L.; Coucke, P.; Jodogne, S.; Bernard, C.; Hatt, M.; Visvikis, D.; Jansen, N.; Duysinx, B.; Hustinx, R. FDG PET/CT Texture Analysis for Predicting the Outcome of Lung Cancer Treated by Stereotactic Body Radiation Therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2016**, *43*, 1453–1460, doi:10.1007/s00259-016-3314-8.
11. Chaddad, A.; Desrosiers, C.; Toews, M.; Abdulkarim, B. Predicting Survival Time of Lung Cancer Patients Using Radiomic Analysis. *Oncotarget* **2017**, *8*, 104393–104407, doi:10.18632/oncotarget.22251.
12. Takeda, K.; Takanami, K.; Shirata, Y.; Yamamoto, T.; Takahashi, N.; Ito, K.; Takase, K.; Jingu, K. Clinical Utility of Texture Analysis of 18F-FDG PET/CT in Patients with Stage I Lung Cancer Treated with Stereotactic Body Radiotherapy. *J Radiat Res* **2017**, *58*, 862–869, doi:10.1093/jrr/rrx050.
13. Li, H.; El Naqa, I.; Rong, Y. Current Status of Radiomics for Cancer Management: Challenges versus Opportunities for Clinical Practice. *J Appl Clin Med Phys* **2020**, *21*, 7–10, doi:10.1002/acm2.12982.
14. van Timmeren, J.E.; Cester, D.; Tanadini-Lang, S.; Alkadhi, H.; Baessler, B. Radiomics in Medical Imaging—“How-to” Guide and Critical Reflection. *Insights into Imaging* **2020**, *11*, 91, doi:10.1186/s13244-020-00887-2.

15. Sarrut, D.; Bardiès, M.; Boussion, N.; Freud, N.; Jan, S.; Létang, J.-M.; Loudos, G.; Maigne, L.; Marcatili, S.; Mauxion, T.; et al. A Review of the Use and Potential of the GATE Monte Carlo Simulation Code for Radiation Therapy and Dosimetry Applications. *Medical Physics* **2014**, *41*, 064301, doi:10.1118/1.4871617.
16. Tomei, S.; Reilhac, A.; Visvikis, D.; Odet, C.; Giammarile, F.; Mognetti, T.; Lartizien, C. Development of a Database of Realistic Simulated Whole Body [¹⁸F]FDG PET Images for Lymphoma. In Proceedings of the 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; October 2008; pp. 4958–4963.

CAPÍTULO 3: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PET SOBRE ANÁLISES DE TEXTURA E RADIÓMICA EN CANCRO

Resume:

Contexto: A pesares dos numerosos estudos que avalían a utilidade da radiómica nas adquisicións PET, o certo é que diversos autores mostraron as limitacións asociadas a estas métricas en termos de robustez e reproducibilidade. O presente estudo ten como obxectivo presentar unha revisión sistemática no campo da radiómica PET e o emprego das súas metodoloxías.

Métodos: O 15 de outubro do 2020 realizouse unha busca de artigos en PubMed. Na selección foron incluídos artigos orixinais que presentaban datos humanos de ao menos 1 tipo de tumor e que empregasen a técnica PET, eliminando aqueles que empregaban estatísticas de primeira orde e tamén aqueles estudos con menos de 20 pacientes. Extraeuse a información referente a cada publicación, tipo de cancro, obxectivos e parámetros metodolóxicos (número de pacientes, métricas, método de validación, etc.).

Resultados: Un total de 290 estudos foron incluídos. Os estudos referentes a cancros de pulmón (28%) e o conxunto cabeza e pescozo (24%) foron os máis investigados. O obxectivo máis común foi o referente ao prognóstico/resposta ao tratamento (46%), seguido de diagnóstico/estratificación (21%), caracterización do tumor (18%) e avaliación de factores técnicos (15%). O número medio de pacientes por estudio foi 114 (mediana = 71; rango = 20-1419), e o número medio de texturas de orde superior calculada por estudio foi 31 (mediana = 26, rango = 1-286).

Conclusións: A radiómica aplicada en estudos PET é un campo de estudo moi prometedor, non obstante o número de pacientes na meirande parte das publicacións é limitado e moi poucos estudos presentaron validacións robustas. O desenvolvemento dunha estandarización será crucial nos próximos anos.

1. Introducción

Décadas de investigacións sobre as bases biolóxicas do cancro revelaron que os tumores son entes heteroxéneos en tódalas escalas (macroscópica, fisiolóxica, microscópica e xenética) [1–4], con distintas rexións presentando diferentes morfoloxías e perfís fenotípicos [5–7]. Hoxe en día, está máis que aceptado que a heteroxeneidade tumoral ten implicacións importantes no desenvolvemento do tumor, na selección do tratamento e na supervivencia [8-11], sendo esencial chegar a establecer métodos de estudo desta heteroxeneidade in vivo [12]. Neste contexto, as técnicas de imaxe non invasoras, como a Resonancia Magnética Nuclear (MRI), a Tomografía Computarizada (CT) e a Tomografía por Emisión de Positróns (PET) volvéronse relevantes debido á súa habilidade de proporcionar información sobre o tumor mediante unha soa adquisición [13]. Actualmente, a obtención de imaxes presenta un papel central no manexo do cancro, tendo importancia en diversos procesos como no cribado, diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento, entre outras numerosas aplicacións [14-18]. Isto provocou que a PET se convertese na modalidade de imaxe predominante para a avaliación de sangue [19], conxunto cabeza e pescozo [20] ou cancro de pulmón [21]; sendo proposta como a técnica ideal para a caracterización biolóxica dos tumores a escala microscópica [13,22-25]. Nos últimos anos produciuse un aumento na interese na extracción de información cuantitativa das imaxes PET mediante técnicas de análise de imaxe [26,27]. Así foi demostrado que parámetros semi-cuantitativos como o valor de captación estándar (SUV), o volume tumoral metabólicamente activo (MTV) e a glicólise total da lesión (TLG), obtidos a partir de imaxes PET con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), proporcionan información relativamente obxectiva e útil a hora de establecer un diagnóstico, na avaliación temperá e no seguimento da resposta ao tratamento [24,25,28]. Actualmente, estes parámetros están completamente incorporados nas guías clínicas e son calculados na maioría dos hospitais pertencentes a países desenvolvidos [29]. A maiores, diversas investigacións sinalaron que os índices de textura de alta orde, obtidos a partir das imaxes PET, poden proporcionar información relativa a heteroxeneidade tumoral, ampliando a información a partires de informes clínicos, probas de laboratorio e ensaios xenómicos ou proteómicos [26,27,30].

Isto levou á incorporación das imaxes PET á radiómica, un campo de estudo de imaxes médicas que analiza as características das imaxes para desenvolver novos modelos multiparamétricos de diagnóstico, predición, prognóstico, a apoiar decisións clínicas personalizadas e a mellorar a selección de tratamentos individualizados [27,31,32] (**Figura 1**). A análise de texturas xa fora aplicada durante moito tempo en estudos CT [33] e de MRI [34], pero non foi introducida en estudos PET ata a última década. Dende entón, un número cada vez maior de estudos suxire que as características de texturas da PET correlacionarían coa bioloxía e a heteroxeneidade do tumor [35–42], proporcionando información primordial para adaptar os tratamentos individuais [13,18,23,43–46].

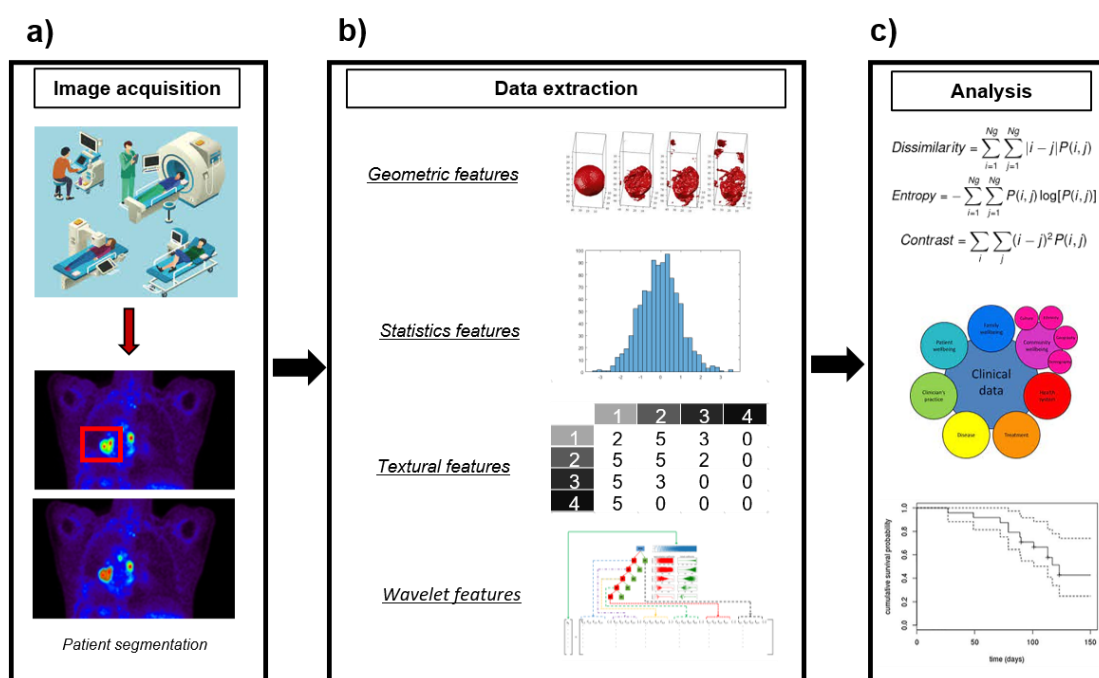


Figura 1. Exemplo sobre o procesamento de imaxes nun estudo radiómico. (a) Adquisición de imaxes e segmentación do tumor. (b) Extracción das diferentes características (de forma, intensidade e textura) do tumor segmentado. (c) Desenvolvemento de modelos de predición empregando características de imaxes.

A pesares de informes inicialmente prometedores, o certo que numerosos estudos destacaron os diversos desafíos que deben abordarse antes de que o emprego da radiómica na PET sexa fiable e interpretable [46]. Ademais dos problemas comúns asociados ás imaxes PET en si, como o ruído ou os efectos de volume parcial [47–49], a radiómica debe abordar problemas de estandarización relacionados coas diferencias nos parámetros de adquisición e

reconstrución, as técnicas de pos-procesamento, os métodos de segmentación do tumor ou incluso os propios cálculos das texturas [46,50–53]. A complexa formulación da radiómica dificulta a explicación dos descubrimentos xeneralizados, como as correlacións que se mostraron entre os diferentes índices de textura [54–60], así como as fortes correlacións entre os índices de textura e o volume tumoral [61–63], comprometendo o valor agregado destes parámetros en comparación co SUV ou MTV. Ademais, a variabilidade nas definicións e a nomenclatura das propias métricas complica calquera avaliación e comparación dos resultados publicados [64]. Finalmente, non existe un consenso sobre cantos pacientes se necesitan, cales son as texturas que se deben extraer ou que metodoloxías se deben aplicar para unha adecuada validación [24,46,52]. Debido ao papel destacado das análises cuantitativas de imaxes no diagnóstico, a caracterización tumoral e o prognóstico dos pacientes con cancro, o desenvolvemento de métodos de análises de imaxes fiables e ben validados é crucial. Particularmente, paralelamente á popularización da radiómica PET, varios autores destacaron estas cuestións metodolóxicas e estatísticas nos seus traballos. No presente traballo, proporcionamos unha revisión sistemática sobre o tema da radiómica na PET, con especial énfase nas metodoloxías aplicadas e estratexias de validación.

2. Sección experimental

A presente revisión sistemática foi elaborada entre o 1 de setembro ao 15 de outubro do 2020. O informe desta revisión cumpre coa declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA-P [65].

2.1 Estratexia de busca/criterios de elixibilidade

Realizamos unha busca bibliográfica exhaustiva para identificar os artigos elixibles na base de datos PubMed mediante a combinación de termos "(PET) AND ((radiomics) OR (texture) OR (textural))". Os resultados encontrados foron admitidos dende o 1 de xaneiro de 1990 ata o 15 de outubro de 2020, inclusive. Os artigos incluídos cumpriron con todos os criterios de elixibilidade indicados a continuación. Os criterios de inclusión foron: (1) artigos que incluíran (en tódolos campos) polo menos 2 das palabras especificadas na cadea de busca; (2) estudos baseados en datos humanos que especifican polo menos un tipo de tumor; e (3) que se incluíra imaxes PET. Os criterios de exclusión foron os seguintes: (1) estudos que non estiveran dentro do campo de interese, é dicir, que non estiveran relacionados con imaxes médicas ou que aplicasen análises de textura PET a enfermidades distintas do cancro, (2)

estudios preclínicos ou en animais, (3) estudos que incluíran só datos de proba (é dicir, *phantoms*, datos simulados), (4) estudos que inclúisen menos de 20 pacientes (para estudos que inclúisen varios tipos de cancro, os artigos incluíronse se proporcionaron datos de 20 ou máis pacientes de polo menos un tipo de cancro), (5) informes de casos, revisións, presentacións, resumos de conferencias e artigos de opinión, (6) artigos que só incluíron características PET de primeira orde na súa análise (características SUV, MTV, TLG, histogramas) e (7) artigos escritos noutra lingua distinta ao inglés.

2.2 Recompilación de datos, proceso de selección e artigos

Unha vez aplicados os criterios de inclusión e exclusión, xerouse unha base de datos electrónica específica (Microsoft Excel) para o manexo da recompilación de documentos, a extracción de datos e para difundir os descubrimentos durante tódalas fases do estudo (selección de resumos, elixibilidade e avaliación). No paso final, avalíouse o texto completo dos artigos incluídos. De cada artigo extraeuse e anotouse na base de datos a seguinte información:

1. Tipo de cancro de órganos ou sistemas do corpo, como sangue, cerebro, mama, xinecolóxico, conxunto cabeza e pescozo, fígado ou pulmón. O artigos que incluíron pacientes referentes a varios tipos de cancro foron incluídos en cada categoría por separado.
2. Número de pacientes por estudo (para estudos que avalían varios tipos de cancro por separado, o número de pacientes de cada un foi incluído e avalíouse na categoría correspondente).
3. Radiotrazador empregado.
4. Modalidades de imaxe incluídas na análise radiómica: PET, PET+CT, PET+MRI, PET+CT+MRI, outras (nótese que non usar a PET para radiómica foi un criterio de exclusión).
5. Tipo e número de características de imaxe extraídas: características de primeira orde (intensidade: características SUV e histograma, forma ou volume) e características de orde superior (texturas). Para as características de orde superior, anotouse as matrices radiómicas utilizadas para a extracción das características (matriz de co-ocurrencia de nivel gris (GLCM), matriz de zona de tamaño de nivel gris (GLZSM), matriz de lonxitude de execución de nivel gris (GLLRM) ou outra). Tamén anotamos se os traballos usaron procesamento *Wavelet* para o aumento de datos.

6. Obxectivo que defina se o artigo se centra no diagnóstico/estratificación, prognóstico/resposta ao tratamento ou a caracterización do tumor. As publicacións destinadas á avaliación de factores técnicos foron incluídas nunha categoría aparte.

7. Nivel de validación estatística, avaliada cunha escala ad-hoc. Cualificamos como *pobre* no caso de ausencia de análises estatísticos, *medio* se as estatísticas e a radiómica estaban dispoñibles nunha soa cohorte (é dicir, análises ROC, regresión de Cox), *bo* cando os descubrimentos se corroboraron nunha sub-mostra separada e *moi bo* se a validación contra unha sub-mostra separada estaba dispoñible nunha cohorte independente (é dicir, dun centro/escáner diferente).

8. Anotamos se o traballo analizado encontrou características de primeira orde ou de orde superior útiles para o obxectivo definido, cando estaban dispoñibles. Esta información non está presente en tódolos artigos, xa que algúns deles só informan do número de características no modelo final sen detallar as características incluídas despois do procesamento. Ademais, cando se aplican metodoloxías como “*deep learning*”, esta información non estaba dispoñible.

2.3 Análise dos datos

A revisión completas dos artigos foron realizadas por dous dos autores de forma independente (M.P.F. e J.S.R.). Posteriormente, identificáronse as discrepancias na súa interpretación e foron resoltas por consenso entre tódolos autores. Unha avaliación inicial do número de artigos sobre cada grupo de cancro foi realizada para seleccionar os tipos de tumores máis representativos. Proporcionamos unha sección separada para aqueles que representan máis do 5% dos traballos reunidos no apartado Resultados. O resto dos artigos incluíronse nun único grupo etiquetado como “Outros”.

2.4 Avaliación de calidade

Os mesmos dous revisores avaliaron a calidade dos estudos que foron incluídos. A avaliación realizouse mediante a ferramenta ROBVIS (<https://www.riskofbias.info/>, consultada o 10 de febreiro de 2021). Os estudos foron avaliados en tres ítems:

1. Número de pacientes, onde se considerou que os estudos con menos de 50 pacientes presentaban un alto risco de sesgo; entre 50 e 100 pacientes, algunhas preocupacións; e máis de 100 pacientes, baixo risco de sesgo. Esta xustificación foi adaptada das recomendacións proporcionadas por Gillies et al. [31].
2. Risco de sobreaxuste, onde se considerou que os estudos con menos de tres pacientes por características avaliadas presentaban un alto risco de sesgo; entre tres e cinco, algunhas preocupacións; e máis de cinco pacientes por características, baixo risco de sesgo. Esta xustificación foi adaptada das recomendacións proporcionadas por Papanikolaou et al. [66].
3. Nivel de validación estatística, onde os estudos que proporcionaron unha validación deficiente segundo a escala anterior se consideraron con alto risco de sesgo; validación media, algunhas preocupacións; e boa ou moi boa validación, baixo risco de sesgo. Ademais, a puntuación global estableceuse utilizando a moda das tres puntuacións. Se os tres marcadores eran diferentes, a puntuación xeral foi "Algunhas preocupacións".

3. Resultados

3.1 Selección de artigos

O proceso de busca (**Figura 2**) proporcionou un total de 744 publicacións. Identificáronse e elimináronse tres rexistros duplicados. Revisáronse os títulos e resúmenes dos 741 rexistros restantes. Despois da selección, excluíronse 386 rexistros debido aos criterios de inclusión/exclusión. Inspeccionáronse completamente os 355 rexistros restantes. 65 artigos foron excluídos debido a criterios de inclusión/exclusión ou a información incompleta despois dunha avaliación detallada. Finalmente, un total de 290 artigos foron incluídos completamente nesta revisión. É posible acceder a lista completa das publicacións avaliadas xunto cos datos extraídos de cada publicación na Táboa de material complementario S1. Con esta selección corrobóramos o ritmo crecente das publicacións PET no campo da radiómica nos últimos anos. Segundo os nosos descubrimentos, os primeiros artigos sobre PET en radiómica apareceron no 2009-2012 (unha publicación por ano), e o número de publicacións comezou a aumentar despois de 2013 (8 publicacións), con 9 publicacións en 2014 (+13% de aumento interanual), 19 no 2015 (+111%), 66 no 2019 (+ 43%), e 74 publicacións no 2020 (ata o 15 de outubro) (+12%) (**Figura 3**).



PRISMA 2009 Flow Diagram

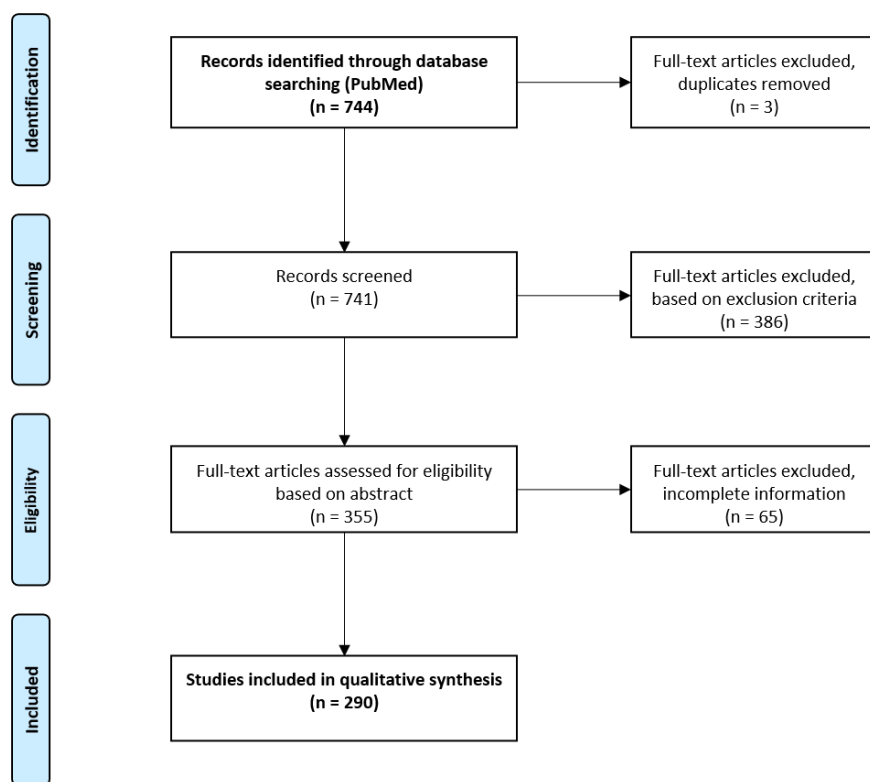


Figura 2. Diagrama de fluxo de elementos de informe preferidos para revisións sistemáticas e elementos de informe preferidos para revisións sistemáticas e metanálises.

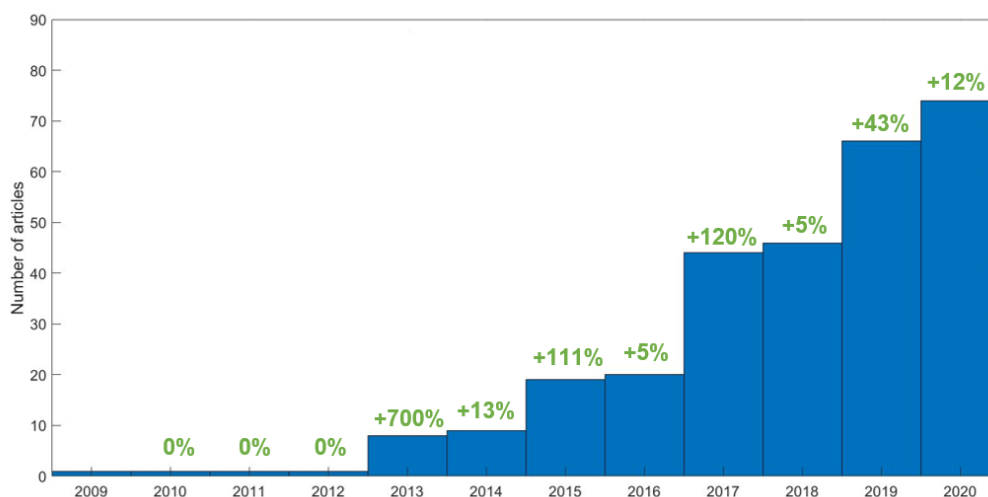


Figura 3. Número de publicacións por ano. En verde, o incremento interanual



3.2 Análise de Datos

3.2.1 Caracterización da base de datos

A **Figura 4** mostra a distribución das publicacións avaliadas por tipos de cancro. Nas seccións posteriores, proporcionase a información detalla dos distintos tipos de cancro que representaban máis do 5% das publicacións: pulmón (71, 24%), cabeza e pescozo (44, 15%), mama (20, 7%), xinecolóxico (19, 7%), sangue (18, 6%) e cerebro (17, 6%). O resto das publicacións foron sintetizadas nunha categoría aparte etiquetada como “Outros”. Os artigos centrados en factores técnicos foron avaliados de forma independente. Unha meta-análise de toda a base de datos pode resumirse da seguinte maneira:

1. O número medio de pacientes incluídos por estudo foi de 114 (mediana = 71; rango, 20-1419). Un número considerable de estudos (187, 64%) incluíron menos de 100 pacientes.
2. O número medio de características de alta orde calculadas por estudo foi 31 (mediana = 26, rango, 1–286). A maioría dos artigos combinaron características de alta orde con características de primeira orde como SUV (97%), características de volume ou forma (91%) e características de histogramas de intensidade como Kurtosis ou asimetría (76%).
3. A matrices máis empregadas para o cálculo dos índice de textura foron a GLCM (presente no 95% dos estudos), GLZSM (63%) e GLRLM (58%).
4. A maioría dos estudos incluíron só características de PET (76%), seguidos daqueles estudos que combinaron características da PET e CT (18%) ou PET con MRI (16.5%).
5. En canto ao radiotrazador empregado, a inmensa totalidade dos estudos realizáronse empregando a FDG (91%) ou a combinando a FDG con outro trazador (2%). Só unha pequena porción dos estudos (6%) centrouse exclusivamente noutros marcadores.
6. O obxectivo de estudio común foi estudar o prognóstico/resposta ao tratamento (46%), seguido do diagnóstico/estratificación (21%) e a caracterización do tumor (18%). O 15% dos estudos centráronse na análise de factores técnicos. A **Figura 5** mostra a distribución dos obxectivos para os seis tipos de cancro máis comúns na meta-análise.

7. A maioría dos estudos presentaron niveles de validación medios (60%) ou bos (32%), e só un número reducido de estudos realizou unha validación adecuada utilizando cohortes independentes (8%).

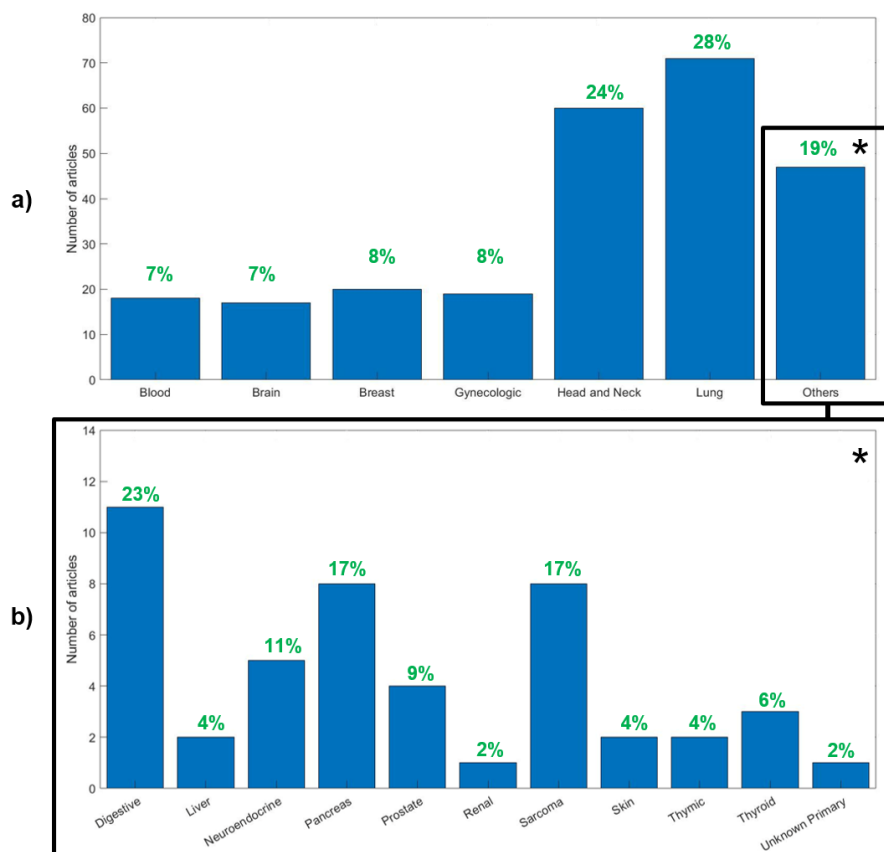


Figura 4. O número de artigos asociados a cada grupo de tipo de cancro. (a) Número de pacientes por número de grupos estudados na presente revisión. (b) Distribución dos tipos de cancro no grupo “Outros”. En verde, a porcentaxe de publicacións correspondentes a ese grupo. * As porcentaxes no panel (b) representan a porcentaxe no grupo "Outros".

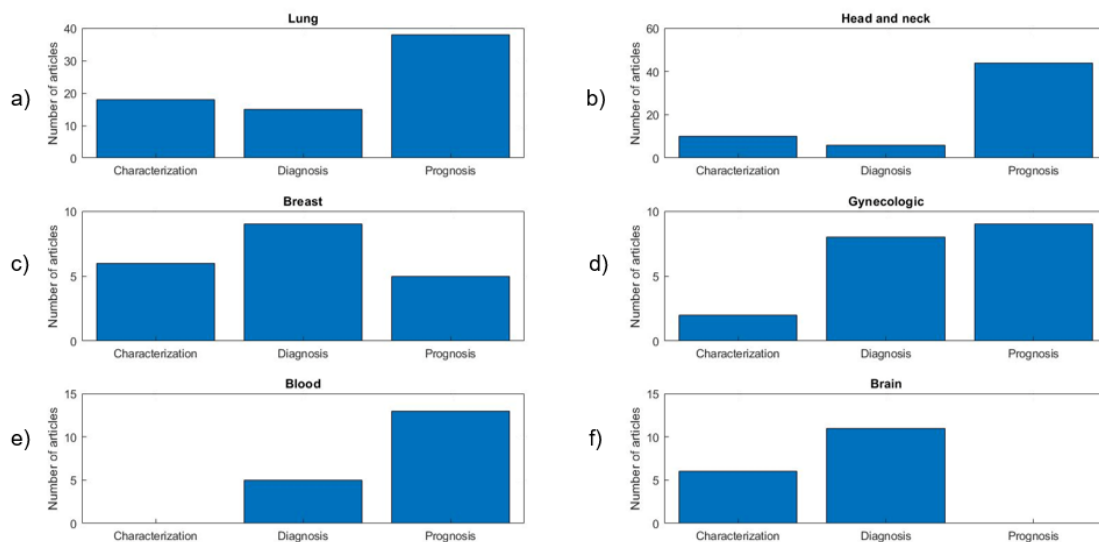


Figura 5. Estudos dirixidos a cada un dos obxectivos definidos segmentados por cada tipo de cancro. (a) Pulmón, (b) cabeza e pescozo, (c) mama, (d) xinecolóxico, (e) sangue, (f) cancro cerebral.

3.2.2 Avaliación da calidade

Das 290 publicacións avaliadas, considerouse que 109 presentaban un risco baixo de sesgo, 131 algunhas preocupacións e as 50 restantes un risco alto de sesgo. Na **Figura 6** presentase unha síntese dos resultados dos tres elementos avaliados. A avaliación completa pódese encontrar na Táboa do material complementario S2.

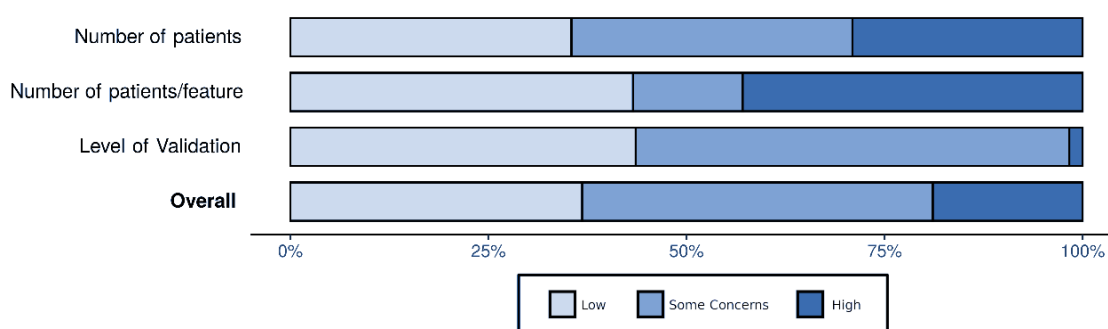


Figura 6. Risco de sesgo por ítem e global.

3.3 Principais tipos de cancro

3.3.1 Cancro de pulmón

Un total de 71 artigos avaliaron o cancro de pulmón [37,57,58,67–129], dos cales 57 (80%) centráronse no cancro de pulmón de células non pequenas (NSCLC). O número medio de pacientes por estudio foi 157 (mediana = 102, rango, 22-1419) e o número medio de características de textura estudadas foi 33 (mediana = 27, rango, 1-286). GLCM foi a matriz de cálculo máis empregada (92%), seguida de GLRLM e GLSZM (50–55%). 11 estudos (15 %) utilizaron o filtrado de Wavelet no pre-procesamento para aumentar os números de características de entrada. Un total do 97% das publicacións informaron que a inclusión das funcións de orde superior mellorou o rendemento dos modelos anteriores. Aínda que a maioría dos estudos só utilizaron datos de PET (62%), un subconxunto relativamente grande (38%) empregou un enfoque multimodal que combinaba características de PET e CT. O radiotrazador empregado foi a FDG para tódolos estudos. En canto á validación, o 49% dos estudos clasificáronse cunha evidencia estatística media, mentres que o 35% clasificáronse como bos e o 11% como moi bos. O obxectivo diagnóstico/estratificación estivo presente no 20% das publicacións, caracterización tumoral no 25% e prognóstico/resposta ao tratamento no 54% das publicacións. Dunha maneira especialmente relevante, Kirienko et al. [79] compararon a capacidade da radiómica PET e CT para diferenciar as lesións pulmonares primarias e metastásicas nun grupo de 482 pacientes e encontraron que só as características da PET eran predictivas. Outros estudos, centrados no diagnóstico, demostraron a capacidade da radiómica PET para distinguir entre lesións ávidas de FDG malignas e benignas [67,71,74]; e distinguir entre tuberculoses e cancro de pulmón [75,80]. En canto á caracterización, nun estudo que incluíu a 867 pacientes, Han et al. [129] demostraron que a radiómica PET en combinación con “*deep learning*” é capaz de diferenciar os subtipos histolóxicos de cancro, en particular, o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. Outros estudos demostraron a capacidade da radiómica PET para predicir o estado de mutación de EGFR [68,95,111,115] ou a expresión de PD-L1 [127]. En canto ao prognóstico, Arshad et al. [125] desenvolveron un modelo para a estratificación do risco de pacientes con NSCLC, o cal foi validado en varias cohortes independentes, incluíndo diferentes modelos de escáner e protocolos de reconstrución. Os autores utilizaron métricas de primeira orde, varias matrices de textura e filtrado de Wavelet para obter ata 665 características por tumor e concluíron que un conxunto de características

independente dos factores de prognósticos coñecidos podería predicir a supervivencia despois da radioterapia/quimioterapia. Pola contra, nun estudo recente que incluíu dúas cohortes independentes, Konert et al. [126], concluíu que as características radiómicas da PET non tiñan un valor complementario na predición da supervivencia global en comparación coas métricas convencionais.

3.3.2 Cabeza e pescozo

Recompilamos e avaliamos a información de 60 artigos de cancro de cabeza e pescozo que satisfíxeron os nosos criterios de selección [28,82,130–187]. O número medio de pacientes por estudo foi 126 (mediana = 72, rango, 20–707), e número medio de características de texturas calculadas foi 33 (mediana = 24, rango, 1–98). A GLCM foi a matriz máis empregada para o cálculo de características (93%), seguida da GLSZM (62%) e a GLRLM (55%). A maioría dos estudos combinaron características de textura con estatísticas de primeira orde (o 9 % dos estudos incluíron SUV, o 85% forma/volume, o 82% características de histograma) e 8 estudos (13%) empregaron filtrado de Wavelet para amentar o número de características. 44 estudos incluíron só datos da PET, 14 estudos (23%) combinaron datos da PET e CT e 2 estudos (3%) combinaron datos da PET e MRI. A FDG foi o radiotrazador máis empregado (93%), pero algúns estudos tamén incluíron datos de 18F-fluoromisonidazol (FMISO) (3 %) e 18F-fluorotimidina (FLT) (3%). A maioría dos estudos proporcionaron unha validación media do 60%, seguida duna boa validación (26%) e moi boa (13%). En canto aos obxectivos, o 10% dos estudos avaliaron diagnóstico/estratificación, o 17% dos estudos centráronse na caracterización tumoral e o 73% avaliaron o prognóstico/resposta ao tratamento. Entre os traballos máis relevantes, Du et al. [132] avaliaron a capacidade da radiómica para diferenciar entre recorrencia e inflamación no carcinoma nasofarínxeo, obtendo un AUC do 0.89. O método foi validado unha sub-mostra independente da cohorte. Choy et al. [150] avaliaron a asociación entre a relación tumor-estroma e as características de heteroxeneidade. Descubriron que “*coarseness*” (unha característica da matriz NGTDM) avalía correctamente esta característica do tumor (AUC = 0.741). Finalmente, en canto ao prognóstico, Vallières et al. [182] empregaron estratexias sofisticadas de *machine learning* para desenvolver un modelo para predicir o resultado do tratamento a partir de imaxes FDG-PET e CT de 300 pacientes. O modelo desenvolveuse utilizando datos de dous centros diferentes e foi validado de forma independente en dúas cohortes adicionais. O modelo proposto podería predicir recorrencias rexionais e metástases a distancia cunha AUC de 0.69 e 0.86, respectivamente. Do mesmo

modo, Peng et al. [187] elaboraron un modelo para seleccionar aos pacientes que se beneficiarían da quimioterapia. Sorensen et al. [145] investigaron se as características de textura na PET con FMISO antes da quimiorradioterapia poderían identificar aos pacientes cunha mellor supervivencia xeral, concluíndo que unha maior homoxeneidade da hipoxia tumoral podería estar co-relacionada cun mellor resultado, abrindo a porta a novas aplicacións da radiómica en novos trazadores. Non obstante, este estudio foi realizado unha cohorte limitada, de 29 pacientes, e son necesarias máis avaliacións que inclúan máis pacientes.

3.3.3 Cancro de mama

Un total de 20 publicacións foron avaliadas referentes ao cancro de mama [59,188–206], todas utilizando FDG como radiotrazador. O número medio de pacientes foi de 118 (mediana = 81, rango, 34-435). O número medio de características de textura calculadas foi de 18 (mediana = 6, rango, 2–73), extraídas principalmente da GLCM (19/20, 95%), da GLSZM (9/20, 45%) e da GLRLM (7/20, 35%). Tódolos artigos avaliados incluíron características de SUV, volume/forma e histograma. O 75% dos estudos incluíron só datos da PET, mentres que o 20% combinou PET e MRI e só un estudo (5%) combinou PET e CT. 15 estudos (75%) foron a parara á categoría de validación media. En comparación, considerouse que cinco estudos (25%) brindaban unha boa validación e o 20% dos traballos avaliados centrouse no diagnóstico/estratificación, o 35% na caracterización do tumor e o 45% no prognóstico. Un dos traballos máis destacados na avaliación do diagnóstico, Ou et al. [194], avaliou a capacidade da radiómica PET e CT para diferenciar o carcinoma de mama do linfoma de mama mediante un enfoque de *machine learning*. Estes descubrimentos foron validados nunha sub-mostra separada da cohorte, obtendo unha AUC de 0.81 para a radiómica PET, que superou á radiómica CT. Non obstante, nun traballo similar, os mesmos autores demostraron que este resultado podería representar unha mellora mínima no rendemento da clasificación obtida só pola métrica SUV [192]. En Moscoso et al. [203], os autores demostraron que as características de textura da PET están correlacionadas cos factores inmunohistoquímicos e o subtipo inmunohistoquímico do cancro de mama utilizando imaxes adquiridas cun escáner PET de mama específico. Finalmente, Lee et al. [188] desenvolveron un modelo estatístico que combinaba factores clínico-patolóxicos e parámetros de textura das imaxes PET e CT para predicir as respostas individuais á quimioterapia.

3.3.4 Cancro xinecolóxico

Recompilamos e avaliamos 19 publicacións centradas nos cancros xinecolóxicos [82,104, 207–223], en particular no cancro de pescozo uterino (74%), endometrio (16%), epitelial (5%) e vulvar (5%). O número medio de pacientes foi de 93 (mediana = 84, rango, 20–190). O número medio de características de textura calculadas foi 33 (mediana = 31, rango, 2–73). As matrices de heteroxeneidade máis utilizadas foron a GLCM (17/19, 89%), seguida da GLRLM (15/19, 79%) e da GLZSM (14/19, 74%). Tódalas publicacións utilizaron FDG como radiotrazador. Con respecto ás modalidades, 16 estudos (84%) utilizaron só datos da PET e 3 estudos (16%) combinaron PET con MRI. Tódolos artigos avaliados combinaron características de textura con métricas de SUV, mentres que 18 estudos (95%) incluíron medidas de volume/forma e 14 estudos (68%) incluíron métricas de primeira orde derivadas do histograma de intensidade. O 79% dos estudos encontraron que as características radiómicas foron útiles para o obxectivo perseguido, na maioría dos casos (60%) acompañadas de métricas de primeira orde. Tres estudos (16%) informaron que só as métricas de primeira orde resultaron predictivas. No referente ao nivel de validación estatística, 9 estudos obtiveron a categoría validación media (47%), 8 a categoría boa e 2 (11%) a categoría moi boa. O 42% das publicacións centrouse no diagnóstico/estratificación, o 11% na caracterización tumoral e o 47% no prognóstico/resposta ao tratamento. Li et al. [211] avaliou a capacidade da radiómica PET para predicir metástases linfáticas pélvicas en pacientes con carcinoma de células escamosas de pescozo uterino na etapa temperan. Se ben os autores informaron que algunhas características da GLCM poderían ter valor na predición dos factores de crecemento do endotelio vascular (VEGF), encontraron que a mellor estratificación obtívose cando se empregou TLG combinado con métricas de histograma. Nun traballo similar, Shen et al. [212] concluíu que “*homogeneity*” (métrica da GLCM) combinada con TLG era a mellor combinación de predictores, o que respalda parcialmente estes resultados. Nun estudo no que participaron 84 pacientes, Novikov [221] avaliou se as características radiómicas da PET en tumores epiteliais poderían predicir o grado de diferenciación, reportando unha precisión entre o 91% e o 100%. Finalmente, no referente ao prognóstico, Lucia et al. [223] presentou un dos poucos artigos destinados a validar un modelo de radiómica desenvolto con anterioridade [222], o que proporcionou probas convincentes da capacidade da radiómica PET+MRI para predicir a supervivencia libre de enfermidade e o control locorrexional no cancro pescozo uterino localmente avanzado.

3.3.5 Cancro sanguíneo

Un total de 18 artigos sobre a radiómica nos cancros sanguíneos [82,224–240] foron avaliados, a maioría deles centrados no linfoma non Hodgkin (11/18) e o linfoma de Hodgkin (4/18). A media de pacientes incluídos foi de 77 (mediana = 51, rango, 24-251) e a media de texturas avaliadas foi de 28 (mediana = 22, rango, 3-78), extraídas principalmente da GLCM (100%), a GLZSM (56%) e a GLRLM (50%). Tódolos estudos revisados combinaron características de orde superior con algúns parámetros de primeira orde, como características de volume ou forma (100 %), SUV (94%) e parámetros derivados dos histogramas (50%). Tódalas publicacións utilizaron FDG. No referente as modalidades, o 72% dos estudos exploraron a radiómica PET, mentres que o 28% restante combinou texturas PET e CT. Para o nivel de validación, 12 publicacións foron cualificadas como medias (67%), 5 como boas (28%) e 1 como moi boa (3%). O 55% dos estudos informou que combinar parámetros de primeira orde e texturas de orde superior proporcionaba un mellor rendemento para lograr o obxectivo perseguido, mentres que o 22% informou que os mellores modelos empregaron só parámetros de primeira orde e o 33% obtivo os mellores resultados ao usar só características de orde superior. En canto os obxectivos, o 34% dos traballos centrouse no diagnóstico/estratificación e o 66% no prognóstico/resposta ao tratamento. Entre as publicacións máis relevantes, Mayerhoefer et al. [226] investigaron a radiómica FDG-PET como alternativa á biopsia para avaliar a afectación da medula ósea no linfoma de células do manto. Descubriron que a firma radiómica proposta, a cal combinaba texturas de PET cos datos de laboratorio, tiña un AUC de 0.81 e predicía a afectación da medula ósea cunha precisión razoable. Milgrom et al. [233] avaliou se as características radiómicas extraídas das exploracións PET iniciais predicían o estado da enfermidade en recaída ou refractario nunha cohorte de 251 pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio I-II e descubriu que un modelo que incorporaba SUV, MTV e tres características de orde superior podían predicir a enfermidade refractaria primaria cunha AUC de 0.95. A validación foi realizada sobre un subconxunto da cohorte non incluída no proceso de formación. Por o outro lado, Jamet et al. [231] desenvolveron un modelo para predicir a elixibilidade para o transplante en mieloma múltiple recién diagnosticado, utilizando 139 pacientes de dúas cohortes independentes. Chegaron á conclusión de que unha combinación de SUV e parámetros clínicos era o mellor e máis sólido predictor, despois da validación nunha mostra independente.

3.3.6 Cancro cerebral

Recompilamos e avaliamos 17 publicacións [225,241–256] centradas na avaliación de tumores cerebrais, a maioría deles gliomas (71%). A media de pacientes foi de 71 (mediana = 70, rango 20-127) e a media de texturas avaliadas foi de 40 (mediana = 33, rango 2-75), extraídas principalmente da GLCM (94%), a GLZSM (65%) e GLRLM (65%). Tódolos estudos combinaron características de textura con métricas de SUV, volume, forma e histograma. A modalidade máis informada foi a PET (utilizada no 76% dos estudos), mentres que o 18% dos estudos combinou PET con MRI e 1 estudo (6%) incluíu características de PET, MRI e CT. Ademais da FDG, a cal estivo presente no 39% do estudos, 6 publicacións (33 %) incluíron datos con 18F-2-fluorotirosina (FET), 3 (18 %) con 18F-metionina (MET), 1 (6 %) usando 18F-fluorodopa (FDOPA) e 1 estudo usando FMISO. En canto ao nivel de validación, o 71% dos estudos proporcionaron unha validación boa, o 24% una validación media e o 6% unha validación moi boa. En canto aos obxectivos, o 65% dos artigos centráronse no diagnóstico, de maneira concreta en cuestións referentes a diferenciar a recorrencia das lesión por radiación [244–246,248], mentres que o 35 % dos estudos avaliaron a caracterización do tumor. Kong et al. [255] estudaron a correlación entre as características radiómicas e a actividade proliferativa nos gliomas primarios, medida por Ki-67 en 123 pacientes. Os autores concluíron que a firma radiómica proposta podería estratificar aos pacientes en dous grupos prognósticos distintos, con resultados comparables aos obtidos con Ki-67. Li et al. [256] elaboraron un modelo radiómico FDG-PET para predicir o xenotipo e o prognóstico da isocitrato deshidroxenasa (IDH) e obtiveron unha AUC > 0.9 para os conxuntos de datos de adestramento e validación. Finalmente, Qian et al. [253] elaboraron un modelo para predicir o estado de metilación de MGMT en pacientes con glioblastoma utilizando imaxes FDOPA e obtiveron unha precisión arredor do 80%. A validación foi levada a cabo nunha sub-mostra independente do seu conxunto de datos.

3.3.7 Outros cancros

Recompilamos un total de 47 publicacións sobre "Outros" tipos de cancro. Esta categoría incluía estudos sobre cancro gastrointestinal (11) [257–267], pancreático (8) [268–275], sarcoma (8) [276–283], neuroendocrino (5) [284–288], próstata (4) [289–292], tiroides (3) [293–295], tímico (2) [296,297], pel (2) [298,299], fígado (2) [300,301] e carcinomas renais (1) [302]. O número medio de pacientes foi 84 (mediana = 70, rango, 26-214) e o número medio de características de textura extraídas foi 29 (mediana = 17, rango, 1-236). De maneira semellante aos casos anteriores, GLCM (44/47, 94%) foi a matriz de características máis empregada, seguida de GLSZM (29/47, 62%) e GLRLM (26/47, 55%). En canto á modalidade, 42/47 estudos (89%) utilizaron só datos da PET, mentres que 2/47 estudos (4%) combinaron PET e CT e 3/47 estudos (6%) combinaron datos de PET e MRI. O radiofármaco máis frecuente foi a FDG (38/47, 81%), pero a presenza dos radiofármacos edotreotida (DOTATOC)/DOTA-octreotato (DOTATATE) foi relevante nos traballos que avaliaron os tumores neuroendocrinos (4/5, 80%). Empregáronse radiotrazadores (^{68}Ga o ^{18}F) do antixeno de membrana específico da próstata (PSMA) para tódolos artigos centrados no cancro de próstata (4/4, 100%). O 19% dos estudos centrouse no diagnóstico/estratificación, o 23% na caracterización do tumor e o 57% no prognóstico/resposta ao tratamento. No referente ao proceso de validación, 36/47 estudos (77%) presentaron validación media, mentres que 10 presentaron unha boa validación. 44/47 (94%) artigos concluíron que as características radiómicas proporcionaron un valor predictivo para os obxectivos perseguidos, na meirande parte dos casos (33/44, 75%) en combinación con características de primeira orde.

3.3.8. Factores técnicos

Finalmente, encontramos 44 traballos que avaliaban factores técnicos [53,60–62,64,154,303–339], sen perseguir un obxectivo clínico. Destes 44 estudos, o 30% avaliou o impacto de diferentes métodos de segmentación de tumores. Entre estes, Hatt et al. [317] avaliou a solidez das características de textura da PET entre os métodos de segmentación con e sen corrección de volume parcial e proporcionou unha selección das características sólidas para estes parámetros. O 22% dos estudos avaliaron o impacto de diferentes protocolos de adquisición e manexo de pacientes cun interese particular nos efectos do movemento respiratorio. Neste sentido, Grootjans et al. [325] investigou o impacto do movemento respiratorio e o ruído nas características de textura, concluíndo que o movemento respiratorio

afectaba dunha maneira significativa a cuantificación das texturas PET. Só o 14 % dos artigos avaliaron o impacto de diferentes métodos e parámetros de reconstrución, e o 9 % dos estudos avaliaron a correlación entre as características de textura e os parámetros convencionais como SUV e MTV. Hat et al. [62] encontraron unha correlación significativa entre as características de heteroxeneidade e MTV e observaron que a información complementaria das texturas aumentaba progresivamente co volume. Finalmente, o 11% dos estudos propuxeron e validaron estratexias de harmonización e o 14% deles avaliaron a influencia doutros factores.

4. Discusión

4.1 Resumo dos principais descubrimentos

O presente traballo presenta unha descrición completa da literatura dispoñible sobre a radiómica PET e a análise de texturas. Recompilouse a información detallada de 290 artigos despois da depuración de datos segundo a metodoloxía PRISMA-P. Observamos que o interese pola radiómica PET aumentou dunha maneira exponencial na última década, e esperamos que a tendencia actual continúe nos próximos anos.

Os cancros de pulmón, conxunto cabeza e pescozo, mama e xinecolóxico xurdiron como os tipos de cancro máis estudados. Por outro lado, é ben sabido que a radiómica é unha técnica esixente en canto a datos, polo que supoñemos que isto é consecuencia da prevalencia destes tipos de cancro [340]. A media de pacientes por estudio foi de 114, e observamos que o 65% das publicacións avaliadas incluían datos de menos de 100 pacientes (29%, menos de 50 pacientes).

Os estudos anteriores que avaliaron metodoloxías no campo da radiómica suxeriron unha proporción de cinco pacientes por característica avaliada para evitar o sobre-axuste do modelo [52,66] ou un mínimo de 100 pacientes [31]. En base a isto, e considerando que o número medio de características de orde superior foi de 31 (mediana = 26, rango, 1-286), recomendaríamos incluír un número maior de pacientes en traballos futuros. Ademais, un número limitado de publicacións (8%) proporcionou unha validación dos modelos propostos empregando bases de datos independentes ou unha validación nunha sub-mostra independente do conxunto de datos inicial (28%). Supoñemos que este feito está relacionado coa pouca cantidade de datos dispoñibles. As publicacións con un maior número de pacientes utilizaron recursos como *The Cancer Imaging Archive* (TCIA) [341]. Esperamos que o crecemento

continuo das bases de datos de imaxes públicas mellore estes números nun futuro e proporcione un terreo de xogo común onde poder comparar e validar os distintos algoritmos. O xurdimento de modelos colaborativos como o "*federated learning*" [342,343], onde diferentes centros comparten modelos validados mentres manteñen os seus propios datos anónimos, tamén xerará algoritmos máis sólidos nun futuro próximo.

A maiores, observamos que moi poucos estudos tiñan como obxectivo validar externamente modelos desenvoltos previamente [128,223]. Creemos que isto debería ser unha práctica común no campo. Non obstante, observamos que a maioría das publicacións non proporcionaban un acceso sinxelo aos modelos desenvoltos. En canto ao intercambio de datos, a accesibilidade do software é una preocupación importante, isto reduce a aplicabilidade e o impacto dos estudos e modelos publicados [344]. A colaboración entre centros e investigadores debe mellorar para unha maior validación dos modelos, a cal é necesaria para a estandarización da radiómica PET. Ao respecto, van Griethuysen et al. lanzaron recentemente PyRadiomics, unha plataforma modular aberta para proporcionar á comunidade ferramentas estándar para promover un maior desenvolvemento e unha avaliación independente [345].

No referente aos obxectivos das publicacións avaliadas, a avaliación de prognóstico ou resposta ao tratamento foi o máis común (46%), seguido do diagnóstico e estratificación (21%), caracterización tumoral (artigos destinados a predicir as características biolóxicas dos tumores obtidos tradicionalmente por outros medios (é dicir, histoloxía, xenética)) (18%) e a avaliación de factores técnicos (15%). Este resultado non é sorprendente, xa que as texturas están destinadas a medir a heteroxeneidade, ben coñecida por estar relacionada coa agresividade e os malos resultados [177-179]. Creemos que máis artigos centrados na caracterización do tumor e nos factores técnicos serían útiles neste sentido. Por un lado, pese a que a heteroxeneidade en si mesma foi proposta como biomarcador no pasado [346,347], xa foi informado que a heteroxeneidade está relacionada con características biolóxicas como o micro-ambiente tumoral [348,349], a expresión xenética [350] e, macroscópicamente, os grados ou subtipos de cancro [351]; polo tanto, vincular características radiómicas con características biolóxicas particulares podería proporcionar evidencia adicional para o campo. Por outro lado, aínda son necesarios máis traballos para avaliar o impacto da adquisición, reconstrución, post-procesamento e cálculo de características de imaxes [352]. Nun traballo exemplar, Bodowicz et al. investigaron a asociación da radiómica PET co control tumoral local despois da radioquimioterapia no

cáncer de cabeza e pescozo, desenvolvendo implementacións radiómicas con dous paquetes de software diferentes. Das 649 características calculadas, só o 12 % foi reproducíbel entre as dúas implementacións de software e, pese a que ambos modelos foron igualmente predictivos, incluían diferentes conxuntos de características, o que indica a necesidade dunha maior harmonización no cálculo de características. As iniciativas de harmonización, como *Image Biomarker Standardization Initiative* [64], serían extremadamente útiles para este proceso, xa que as medicións fiables e reproducíbeis son de suma importancia para que os biomarcadores progresen na súa validación.

A maioría dos estudos avaliados (78%) concluíron que a inclusión de características de textura mellorou os resultados dos modelos desenvolto con métricas clínicas ou de características de primeira orde, o cal é unha conclusión moi potente. Non obstante, debe interpretarse con cautela xa que, como se mencionou anteriormente, a maioría dos estudos avaliados incluían un número insuficiente de pacientes ou non foron amplamente validados. Moitos estudos informaron de modelos que incluían características tanto de primeira orde como de orde superior, os cales se compararon xeralmente con contrapartes que incluían un número reducido de características, polo que o sobre-axuste pode causar unha mellora do resultado [353,354]. Varios artigos do noso grupo [63] e outros [60,126,317] suxeriron unha forte correlación entre as características de textura máis utilizadas e os parámetros convencionais como MTV e SUV, que deben ser desenmarañados.

En resumo, a radiómica PET é un campo prometedor e podería ter un papel na práctica clínica nun futuro. Neste sentido, os resultados dos traballos máis relevantes son moi atractivos. Non obstante, identificamos varias preocupacións metodolóxicas relacionadas coa validación dos algoritmos propostos, o número de pacientes incluídos, a falta de accesibilidade aos datos, o software e a necesidade dunha maior estandarización metodolóxica. Tamén foi observado que a comunidade xa está desenvolvendo solucións para superar estas limitacións.

4.2 Limitacións

A presente revisión presenta varias limitacións.

Só seleccionamos estudos con polo menos 20 pacientes por razóns estatísticas, o que podería causar o risco de que os tumores con baixa prevalencia (ou novos radiotrazadores) foran sistemáticamente excluídos da nosa análise. Ademais, decidimos dividir os artigos analizados en seis grupos principais e un grupo extra que recollía tódolos tipos de cancro que representan menos do 5% das publicacións. Esta elección podería ocultar diferentes enfoques para diferentes tipos de cancro neste último grupo ou entre subtipos nos outros grupos. Ademais disto, varios artigos investigaron a aplicación da radiómica en lugares diferentes do tumor primario, como aqueles que aplican análises de textura aos ganglios linfáticos. Estes enfoques diferentes non se consideraron na presente revisión. Varias publicacións non encaixaron na clasificación do noso obxectivo, xa que avaliaron máis dun tema. En tales casos, as clasificacións decidíronse por consenso. Supoñemos que isto podería excluír sistemáticamente temas secundarios, comúns nun gran número de publicacións. Ademais, decidimos reportar o número total de características de alta orde calculadas polos autores, en lugar das que se consideraron predictivas/útiles. Esta decisión foi tomada para reflexar mellor a alta heteroxeneidade na metodoloxía entre os estudos. Ademais, a información sobre a cantidade de características útiles ou cantas delas se usaron non estaba dispoñible en moitos estudos. Finalmente, pese a que obtivemos certa información sobre os resultados das publicacións, necesítase unha análise máis detallada, que se centre potencialmente de forma independente en cada tipo de cancro, para avaliar, por exemplo, se certas características se encontran repetidamente como predictivas para certas enfermidades.

5. Conclusións

A bibliografía dispoñible sobre o tema da radiómica PET está aumentando exponencialmente. Pese a que a maioría dos artigos presentaron resultados prometedores, encontramos que a metodoloxía era moi variable. Ademais, observamos que o número de pacientes incluídos na maioría das publicacións era insuficiente e que moi poucos traballos realizaban validacións en profundidade. Baseándonos nos datos obtidos, podemos concluír que a radiómica PET é un campo prometedor que se encontra nos seus primeiros días de desenvolvemento, e esperamos que o interese na radiómica PET continúe crescendo nos próximos anos.

6. Materiais complementarios

Os seguintes están dispoñibles en liña en <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/2/380/s1>, Táboa S1: Lista de artigos revisados, información extraída, Táboa S2: Análises de risco de sesgo..

7. Agradecementos

Financiación: Esta investigación foi parcialmente financiada polo proxecto DTS17/00138 (Instituto de Salud Carlos III) e ED431F 2017/04 (GAIN-Xunta de Galicia).

Artigo reproducido co permiso de MDPI.

8. Conflictos de interese

Os autores declaran non ter ningún conflito de interese.

9. Contribución dos autores

Manuel Piñeiro-Fiel ^{1,2}, Alexis Moscoso ^{1,2}, Virginia Pubul ^{2,2} Álvaro Ruibal ^{1,2,3}, 1,2,3 Jesús Silva-Rodríguez ^{2*} and Pablo Aguiar ^{1,2}.

1. Molecular Imaging and Medical Physics Group, Radiology Department, Faculty of Medicine, Universidade de Santiago de Compostela, 15706 Santiago de Compostela, Spain;

2. Molecular Imaging Research Group, Nuclear Medicine Department, University Hospital and Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), 15706 Santiago de Compostela, Spain;

3. Fundación Tejerina, José Abascal, 40, 28003 Madrid, Spain

Conceptualización, P.A., J.S.-R. e vicepresidente; metodoloxía, P.A. e J.S.-R.; recollida de datos: M.P.-F.; análise formal, M.P.-F., A.R. e J.S.-R.; investigación, M.P.-F. e J.S.-R.; recursos, P.A., V.P. e A.R.; curación de datos, M.P.-F.; redacción—preparación do borrador orixinal, MP-F.; redacción—revisión e edición, J.S.-R., A.M. e PA; visualización, M.P.-F.; supervisión, A.P.; administración de proxectos, P.A. Tódolos autores leron e aceptaron a versión publicada do manuscrito. Consulte a taxonomía de CRediT para ver a explicación do termo. A autoría debe limitarse a aqueles que contribuíron substancialmente ao traballo informado.

10. Referencias

1. Gerlinger, M.; Rowan, A.J.; Horswell, S.; Larkin, J.; Endesfelder, D.; Gronroos, E.; Martinez, P.; Matthews, N.; Stewart, A.; Tarpey, P.; et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 883–892. [CrossRef]
2. McGranahan, N.; Swanton, C. Biological and Therapeutic Impact of Intratumor Heterogeneity in Cancer Evolution. *Cancer Cell* 2015, 27, 15–26. [CrossRef]
3. Leskela, S.; Pérez-Mies, B.; Rosa-Rosa, J.M.; Cristobal, E.; Biscuola, M.; Palacios-Berraquero, M.L.; Ong, S.; Guia, X.M.-G.; Palacios, J. Molecular Basis of Tumor Heterogeneity in Endometrial Carcinosarcoma. *Cancers* 2019, 11, 964. [CrossRef]
4. Hass, R.; von der Ohe, J.; Ungefroren, H. Impact of the Tumor Microenvironment on Tumor Heterogeneity and Consequences for Cancer Cell Plasticity and Stemness. *Cancers* 2020, 12, 3716. [CrossRef] [PubMed]
5. Tellez-Gabriel, M.; Ory, B.; Lamoureux, F.; Heymann, M.-F.; Heymann, D. Tumor Heterogeneity: The Key Advantages of Single-Cell Analysis. *Int. J. Mol. Sci* 2016, 17, 2142. [CrossRef] [PubMed]
6. Michor, F.; Polyak, K. The Origins and Implications of Intratumor Heterogeneity. *Cancer Prev Res.* 2010, 3, 1361–1364. [CrossRef]
7. Visvader, J.E. Cells of Origin in Cancer. *Nature* 2011, 469, 314–322. [CrossRef]
8. Marusyk, A.; Polyak, K. Tumor Heterogeneity: Causes and Consequences. *Biochim. Biophys. Acta* 2010, 1805, 105–117. [CrossRef]
9. Roma-Rodrigues, C.; Mendes, R.; Baptista, P.V.; Fernandes, A.R. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 840. [CrossRef] [PubMed]
10. Lim, Z.-F.; Ma, P.C. Emerging Insights of Tumor Heterogeneity and Drug Resistance Mechanisms in Lung Cancer Targeted Therapy. *J. Hematol. Oncol.* 2019, 12, 134. [CrossRef]
11. Baliu-Piqué, M.; Pandiella, A.; Ocana, A. Breast Cancer Heterogeneity and Response to Novel Therapeutics. *Cancers* 2020, 12, 3271. [CrossRef]
12. Bonin, S.; Stanta, G. Pre-Analytics and Tumor Heterogeneity. *New Biotechnol.* 2020, 55, 30–35. [CrossRef]
13. Davnall, F.; Yip, C.S.P.; Ljungqvist, G.; Selmi, M.; Ng, F.; Sanghera, B.; Ganeshan, B.; Miles, K.A.; Cook, G.J.; Goh, V. Assessment of Tumor Heterogeneity: An Emerging Imaging Tool for Clinical Practice? *Insights Imaging* 2012, 3, 573–589. [CrossRef]
14. Fass, L. Imaging and Cancer: A Review. *Mol. Oncol.* 2008, 2, 115–152. [CrossRef]
15. Emaminejad, N.; Qian, W.; Guan, Y.; Tan, M.; Qiu, Y.; Liu, H.; Zheng, B. Fusion of Quantitative Image and Genomic Biomarkers to Improve Prognosis Assessment of Early Stage Lung Cancer Patients. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2016, 63, 1034–1043. [CrossRef]
16. Popovici, V.; Budinská, E.; Dušek, L.; Kozubek, M.; Bosman, F. Image-Based Surrogate Biomarkers for Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. *Bioinformatics* 2017, 33, 2002–2009. [CrossRef]
17. Scalco, E.; Rizzo, G. Texture Analysis of Medical Images for Radiotherapy Applications. *Br. J. Radiol.* 2016, 90. [CrossRef] [PubMed]
18. Aerts, H.J.W.L.; Velazquez, E.R.; Leijenaar, R.T.H.; Parmar, C.; Grossmann, P.; Carvalho, S.; Cavalho, S.; Bussink, J.; Monshouwer, R.; Haibe-Kains, B.; et al. Decoding Tumor Phenotype by Noninvasive Imaging Using a Quantitative Radiomics Approach. *Nat. Commun.* 2014, 5, 4006. [CrossRef] [PubMed]
19. Trotman, J.; Luminari, S.; Boussetta, S.; Versari, A.; Dupuis, J.; Tychyj, C.; Marcheselli, L.; Berriolo-Riedinger, A.; Franceschetto, A.; Julian, A.; et al. Prognostic Value of PET-CT after First-Line Therapy in Patients with Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Central Scan Review in Three Multicentre Studies. *Lancet Haematol.* 2014, 1, e17–e27. [CrossRef]

20. Szyszko, T.A.; Cook, G.J.R. PET/CT and PET/MRI in Head and Neck Malignancy. *Clin. Radiol.* 2018, 73, 60–69. [CrossRef]
21. Al-Jahdali, H.; Khan, A.N.; Loutfi, S.; Al-Harbi, A.S. Guidelines for the Role of FDG-PET/CT in Lung Cancer Management. *J. Infect. Public Health* 2012, 5 (Suppl. S1), S35–S40. [CrossRef]
22. Krause, B.J.; Schwarzenböck, S.; Souvatzoglou, M. FDG PET and PET/CT. *Recent Results Cancer Res.* 2013, 187, 351–369. [CrossRef]
23. Chicklore, S.; Goh, V.; Siddique, M.; Roy, A.; Marsden, P.K.; Cook, G.J.R. Quantifying Tumor Heterogeneity in 18F-FDG PET/CT Imaging by Texture Analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2013, 40, 133–140. [CrossRef] [PubMed]
24. Fonti, R.; Conson, M.; Del Vecchio, S. PET/CT in Radiation Oncology. *Semin. Oncol.* 2019, 46, 202–209. [CrossRef] [PubMed]
25. Miller, T.R.; Pinkus, E.; Dehdashti, F.; Grigsby, P.W. Improved Prognostic Value of 18F-FDG PET Using a Simple Visual Analysis of Tumor Characteristics in Patients with Cervical Cancer. *J. Nucl. Med.* 2003, 44, 192–197. [PubMed]
26. Avanzo, M.; Stancanella, J.; El Naqa, I. Beyond Imaging: The Promise of Radiomics. *Phys. Med.* 2017, 38, 122–139. [CrossRef] [PubMed]
27. Kumar, V.; Gu, Y.; Basu, S.; Berglund, A.; Eschrich, S.A.; Schabath, M.B.; Forster, K.; Aerts, H.J.W.L.; Dekker, A.; Fenstermacher, D.; et al. Radiomics: The Process and the Challenges. *Magn. Reson. Imaging* 2012, 30, 1234–1248. [CrossRef]
28. Fujima, N.; Hirata, K.; Shiga, T.; Yasuda, K.; Onimaru, R.; Tsuchiya, K.; Kano, S.; Mizumachi, T.; Homma, A.; Kudo, K.; et al. Semi-Quantitative Analysis of Pre-Treatment Morphological and Intratumoral Characteristics Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography as Predictors of Treatment Outcome in Nasal and Paranasal Squamous Cell Carcinoma. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2018, 8, 788–795. [CrossRef] [PubMed]
29. Joo Hyun, O.; Lodge, M.A.; Wahl, R.L. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* 2016, 280, 576–584. [CrossRef]
30. Parekh, V.; Jacobs, M.A. Radiomics: A New Application from Established Techniques. *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.* 2016, 1, 207–226. [CrossRef]
31. Gillies, R.J.; Kinahan, P.E.; Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016, 278, 563–577. [CrossRef] [PubMed]
32. Lambin, P.; Rios-Velazquez, E.; Leijenaar, R.; Carvalho, S.; van Stiphout, R.G.P.M.; Granton, P.; Zegers, C.M.L.; Gillies, R.; Boellard, R.; Dekker, A.; et al. Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *Eur. J. Cancer* 2012, 48, 441–446. [CrossRef] [PubMed]
33. Lubner, M.G.; Smith, A.D.; Sandrasegaran, K.; Sahani, D.V.; Pickhardt, P.J. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *RadioGraphics* 2017, 37, 1483–1503. [CrossRef]
34. Larroza, A.; Bodí, V.; Moratal, D. Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. In *Assessment of Cellular and Organ Function and Dysfunction using Direct and Derived MRI Methodologies*; Constantinides, C., Ed.; InTech: London, UK, 2016; ISBN 978-953-51-2722-2.
35. Bailly, C.; Bodet-Milin, C.; Bourgeois, M.; Gouard, S.; Ansquer, C.; Barbaud, M.; Sébille, J.-C.; Chérel, M.; Kraeber-Bodéré, F.; Carlier, T. Exploring Tumor Heterogeneity Using PET Imaging: The Big Picture. *Cancers* 2019, 11, 1282. [CrossRef] [PubMed]
36. Hatt, M.; Tixier, F.; Visvikis, D.; Cheze Le Rest, C. Radiomics in PET/CT: More Than Meets the Eye? *J. Nucl. Med.* 2017, 58, 365–366. [CrossRef] [PubMed]
37. Tixier, F.; Hatt, M.; Valla, C.; Fleury, V.; Lamour, C.; Ezzouhri, S.; Ingrand, P.; Perdrisot, R.; Visvikis, D.; Le Rest, C.C. Visual versus Quantitative Assessment of Intratumor 18F-FDG PET Uptake Heterogeneity: Prognostic Value in Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Nucl. Med.* 2014, 55, 1235–1241. [CrossRef]

38. Haralick, R.M.; Shanmugam, K.; Dinstein, I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* 1973, 6, 610–621. [CrossRef]
39. Amadasun, M.; King, R. Textural Features Corresponding to Textural Properties. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* 1989, 19, 1264–1274. [CrossRef]
40. Alic, L.; Niessen, W.J.; Veenland, J.F. Quantification of Heterogeneity as a Biomarker in Tumor Imaging: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2014, 9, e110300. [CrossRef]
41. Materka, A.; Strzelecki, M. Texture Analysis Methods—A Review; COST B11 Report; Technical University of Lodz, Institute of Electronics: Lodz, Poland, 1998; 33p.
42. Castellano, G.; Bonilha, L.; Li, L.M.; Cendes, F. Texture Analysis of Medical Images. *Clin. Radiol.* 2004, 59, 1061–1069. [CrossRef]
43. Alobaidli, S.; McQuaid, S.; South, C.; Prakash, V.; Evans, P.; Nisbet, A. The Role of Texture Analysis in Imaging as an Outcome Predictor and Potential Tool in Radiotherapy Treatment Planning. *Br. J. Radiol.* 2014, 87, 20140369. [CrossRef]
44. Mattonen, S.A.; Ward, A.D.; Palma, D.A. Pulmonary Imaging after Stereotactic Radiotherapy—Does RECIST Still Apply? *Br. J. Radiol.* 2016, 89. [CrossRef] [PubMed]
45. Lu, W.; Wang, J.; Zhang, H.H. Computerized PET/CT Image Analysis in the Evaluation of Tumor Response to Therapy. *Br. J. Radiol.* 2015, 88, 20140625. [CrossRef] [PubMed]
46. Hatt, M.; Tixier, F.; Pierce, L.; Kinahan, P.E.; Le Rest, C.C.; Visvikis, D. Characterization of PET/CT Images Using Texture Analysis: The Past, the Present . . . Any Future? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 151–165. [CrossRef] [PubMed]
47. Silva-Rodríguez, J.; Tsoumpas, C.; Domínguez-Prado, I.; Pardo-Montero, J.; Ruibal, Á.; Aguiar, P. Impact and Correction of the Bladder Uptake on 18F-FCH PET Quantification: A Simulation Study Using the XCAT2 Phantom. *Phys. Med. Biol.* 2016, 61, 758. [CrossRef] [PubMed]
48. Boellaard, R.; Krak, N.C.; Hoekstra, O.S.; Lammertsma, A.A. Effects of Noise, Image Resolution, and ROI Definition on the Accuracy of Standard Uptake Values: A Simulation Study. *J. Nucl. Med.* 2004, 45, 1519–1527. [PubMed]
49. Silva-Rodríguez, J.; Aguiar, P.; Domínguez-Prado, I.; Fierro, P.; Ruibal, Á. Simulated FDG-PET Studies for the Assessment of SUV Quantification Methods. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* 2015, 34, 13–18. [PubMed]
50. Depeursinge, A.; Foncubierta-Rodríguez, A.; Van De Ville, D.; Müller, H. Three-Dimensional Solid Texture Analysis in Biomedical Imaging: Review and Opportunities. *Med. Image Anal.* 2014, 18, 176–196. [CrossRef]
51. Altman, D.G.; Lausen, B.; Sauerbrei, W.; Schumacher, M. Dangers of Using “Optimal” Cutpoints in the Evaluation of Prognostic Factors. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994, 86, 829–835. [CrossRef] [PubMed]
52. Chalkidou, A.; O’Doherty, M.J.; Marsden, P.K. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2015, 10, e0124165. [CrossRef]
53. Yan, J.; Chu-Shern, J.L.; Loi, H.Y.; Khor, L.K.; Sinha, A.K.; Quek, S.T.; Tham, I.W.K.; Townsend, D. Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2015, 56, 1667–1673. [CrossRef]
54. Moon, S.H.; Kim, J.; Joung, J.-G.; Cha, H.; Park, W.-Y.; Ahn, J.S.; Ahn, M.-J.; Park, K.; Choi, J.Y.; Lee, K.-H.; et al. Correlations between Metabolic Texture Features, Genetic Heterogeneity, and Mutation Burden in Patients with Lung Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2019, 46, 446–454. [CrossRef]
55. Scrivener, M.; de Jong, E.E.C.; van Timmeren, J.E.; Pieters, T.; Ghaye, B.; Geets, X. Radiomics Applied to Lung Cancer: A Review. *Transl. Cancer Res.* 2016, 5, 398–409. [CrossRef]
56. Han, S.; Woo, S.; Suh, C.H.; Kim, Y.J.; Oh, J.S.; Lee, J.J. A Systematic Review of the Prognostic Value of Texture Analysis in 18F-FDG PET in Lung Cancer. *Ann. Nucl. Med.* 2018, 32, 602–610. [CrossRef] [PubMed]

57. Jensen, G.L.; Yost, C.M.; Mackin, D.S.; Fried, D.V.; Zhou, S.; Court, L.E.; Gomez, D.R. Prognostic Value of Combining a Quantitative Image Feature from Positron Emission Tomography with Clinical Factors in Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiother. Oncol.* 2018, 126, 362–367. [CrossRef] [PubMed]
58. Kirienko, M.; Cozzi, L.; Antunovic, L.; Lozza, L.; Fogliata, A.; Voulaz, E.; Rossi, A.; Chiti, A.; Sollini, M. Prediction of Disease-Free Survival by the PET/CT Radiomic Signature in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Surgery. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 207–217. [CrossRef]
59. Lemarignier, C.; Martineau, A.; Teixeira, L.; Vercellino, L.; Espie, M.; Merlet, P.; Groheux, D. Correlation between Tumor Characteristics, SUV Measurements, Metabolic Tumor Volume, TLG and Textural Features Assessed with 18F-FDG PET in a Large Cohort of Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44. [CrossRef] [PubMed]
60. Orlhac, F.; Soussan, M.; Maisonobe, J.-A.; Garcia, C.A.; Vanderlinden, B.; Buvat, I. Tumor Texture Analysis in 18F-FDG PET: Relationships between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. *J. Nucl. Med.* 2014, 55, 414–422. [CrossRef] [PubMed]
61. Brooks, F.J.; Grigsby, P.W. The Effect of Small Tumor Volumes on Studies of Intratumoral Heterogeneity of Tracer Uptake. *J. Nucl. Med.* 2014, 55, 37–42. [CrossRef] [PubMed]
62. Hatt, M.; Majdoub, M.; Vallières, M.; Tixier, F.; Le Rest, C.C.; Groheux, D.; Hindié, E.; Martineau, A.; Pradier, O.; Hustinx, R.; et al. 18F-FDG PET Uptake Characterization through Texture Analysis: Investigating the Complementary Nature of Heterogeneity and Functional Tumor Volume in a Multi-Cancer Site Patient Cohort. *J. Nucl. Med.* 2015, 56, 38–44. [CrossRef] [PubMed]
63. Piñeiro-Fiel, M.; Moscoso, A.; Lado-Cacheiro, L.; Pombo-Pasín, M.; Rey-Bretal, D.; Gómez-Lado, N.; Mondelo-García, C.; SilvaRodríguez, J.; Pubul, V.; Sánchez, M.; et al. Is FDG-PET Texture Analysis Related to Intratumor Biological Heterogeneity in Lung Cancer? *Eur. Radiol.* 2020. [CrossRef]
64. Zwanenburg, A.; Vallières, M.; Abdalah, M.A.; Aerts, H.J.W.L.; Andrearczyk, V.; Apte, A.; Ashrafinia, S.; Bakas, S.; Beukinga, R.J.; Boellaard, R.; et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-Based Phenotyping. *Radiology* 2020, 295, 328–338. [CrossRef] [PubMed]
65. PRISMA. Available online: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist> (accessed on 25 November 2020).
66. Papanikolaou, N.; Matos, C.; Koh, D.M. How to Develop a Meaningful Radiomic Signature for Clinical Use in Oncologic Patients. *Cancer Imaging* 2020, 20, 33. [CrossRef]
67. Chen, S.; Harmon, S.; Perk, T.; Li, X.; Chen, M.; Li, Y.; Jeraj, R. Using Neighborhood Gray Tone Difference Matrix Texture Features on Dual Time Point PET/CT Images to Differentiate Malignant from Benign FDG-Avid Solitary Pulmonary Nodules. *Cancer Imaging* 2019, 19, 56. [CrossRef]
68. Nakajo, M.; Jinguji, M.; Aoki, M.; Tani, A.; Sato, M.; Yoshiura, T. The Clinical Value of Texture Analysis of Dual-Time-Point 18F-FDG-PET/CT Imaging to Differentiate between 18F-FDG-Avid Benign and Malignant Pulmonary Lesions. *Eur. Radiol.* 2020, 30, 1759–1769. [CrossRef]
69. Soufi, M.; Kamali-Asl, A.; Geramifar, P.; Rahmim, A. A Novel Framework for Automated Segmentation and Labeling of Homogeneous Versus Heterogeneous Lung Tumors in [18F]FDG-PET Imaging. *Mol. Imaging Biol.* 2017, 19, 456–468. [CrossRef] [PubMed]
70. Zhao, J.; Ji, G.; Qiang, Y.; Han, X.; Pei, B.; Shi, Z. A New Method of Detecting Pulmonary Nodules with PET/CT Based on an Improved Watershed Algorithm. *PLoS ONE* 2015, 10, e0123694. [CrossRef]

71. Zhang, J.; Ma, G.; Cheng, J.; Song, S.; Zhang, Y.; Shi, L.Q. Diagnostic Classification of Solitary Pulmonary Nodules Using Support Vector Machine Model Based on 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose PET/Computed Tomography Texture Features. *Nucl. Med. Commun.* 2020, 41, 560–566. [CrossRef]
72. Gao, X.; Chu, C.; Li, Y.; Lu, P.; Wang, W.; Liu, W.; Yu, L. The Method and Efficacy of Support Vector Machine Classifiers Based on Texture Features and Multi-Resolution Histogram from (18)F-FDG PET-CT Images for the Evaluation of Mediastinal Lymph Nodes in Patients with Lung Cancer. *Eur. J. Radiol.* 2015, 84, 312–317. [CrossRef]
73. Mattonen, S.A.; Davidzon, G.A.; Bakr, S.; Echegaray, S.; Leung, A.N.C.; Vasanawala, M.; Horng, G.; Napel, S.; Nair, V.S. [18F] FDG Positron Emission Tomography (PET) Tumor and Penumbra Imaging Features Predict Recurrence in Non-Small Cell Lung Cancer. *Tomography* 2019, 5, 145–153. [CrossRef] [PubMed]
74. Palumbo, B.; Bianconi, F.; Palumbo, I.; Fravolini, M.L.; Minestrini, M.; Nuvoli, S.; Stazza, M.L.; Rondini, M.; Spanu, A. Value of Shape and Texture Features from 18F-FDG PET/CT to Discriminate between Benign and Malignant Solitary Pulmonary Nodules: An Experimental Evaluation. *Diagnostics* 2020, 10, 696. [CrossRef] [PubMed]
75. Du, D.; Gu, J.; Chen, X.; Lv, W.; Feng, Q.; Rahmim, A.; Wu, H.; Lu, L. Integration of PET/CT Radiomics and Semantic Features for Differentiation between Active Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2020. [CrossRef]
76. Chen, S.; Harmon, S.; Perk, T.; Li, X.; Chen, M.; Li, Y.; Jeraj, R. Diagnostic Classification of Solitary Pulmonary Nodules Using Dual Time 18F-FDG PET/CT Image Texture Features in Granuloma-Endemic Regions. *Sci. Rep.* 2017, 7, 9370. [CrossRef]
77. Wang, H.; Zhou, Z.; Li, Y.; Chen, Z.; Lu, P.; Wang, W.; Liu, W.; Yu, L. Comparison of Machine Learning Methods for Classifying Mediastinal Lymph Node Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer from 18F-FDG PET/CT Images. *EJNMMI Res.* 2017, 7, 11. [CrossRef] [PubMed]
78. Markel, D.; Caldwell, C.; Alasti, H.; Soliman, H.; Ung, Y.; Lee, J.; Sun, A. Automatic Segmentation of Lung Carcinoma Using 3D Texture Features in 18-FDG PET/CT. *Int. J. Mol. Imaging* 2013, 2013, 980769. [CrossRef]
79. Kirienko, M.; Cozzi, L.; Rossi, A.; Voulaz, E.; Antunovic, L.; Fogliata, A.; Chiti, A.; Sollini, M. Ability of FDG PET and CT Radiomics Features to Differentiate between Primary and Metastatic Lung Lesions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 1649–1660. [CrossRef]
80. Hu, Y.; Zhao, X.; Zhang, J.; Han, J.; Dai, M. Value of 18F-FDG PET/CT Radiomic Features to Distinguish Solitary Lung Adenocarcinoma from Tuberculosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2021, 48, 231–240. [CrossRef]
81. Bashir, U.; Foot, O.; Wise, O.; Siddique, M.M.; Mclean, E.; Bille, A.; Goh, V.; Cook, G.J. Investigating the Histopathologic Correlates of 18F-FDG PET Heterogeneity in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2018, 39, 1197–1206. [CrossRef] [PubMed]
82. Wu, J.; Lian, C.; Ruan, S.; Mazur, T.R.; Mutic, S.; Anastasio, M.A.; Grigsby, P.W.; Vera, P.; Li, H. Treatment Outcome Prediction for Cancer Patients Based on Radiomics and Belief Function Theory. *IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci.* 2019, 3, 216–224. [CrossRef]
83. Takeda, K.; Takanami, K.; Shirata, Y.; Yamamoto, T.; Takahashi, N.; Ito, K.; Takase, K.; Jingu, K. Clinical Utility of Texture Analysis of 18F-FDG PET/CT in Patients with Stage I Lung Cancer Treated with Stereotactic Body Radiotherapy. *J. Radiat. Res.* 2017, 58, 862–869. [CrossRef]
84. Vaidya, M.; Creach, K.M.; Frye, J.; Dehdashti, F.; Bradley, J.D.; El Naqa, I. Combined PET/CT Image Characteristics for Radiotherapy Tumor Response in Lung Cancer. *Radiother. Oncol.* 2012, 102, 239–245. [CrossRef]
85. Valentinuzzi, D.; Vrankar, M.; Boc, N.; Ahac, V.; Zupancic, Z.; Unk, M.; Skalic, K.; Zagar, I.; Studen, A.; Simoncic, U.; et al. [18F]FDG PET Immunotherapy Radiomics Signature (IRADIOMICS) Predicts Response of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Pembrolizumab. *Radiol. Oncol.* 2020, 54, 285–294. [CrossRef]

86. Ha, S.; Choi, H.; Cheon, G.J.; Kang, K.W.; Chung, J.-K.; Kim, E.E.; Lee, D.S. Autoclustering of Non-Small Cell Lung Carcinoma Subtypes on (18)F-FDG PET Using Texture Analysis: A Preliminary Result. *Nucl. Med. Mol. Imaging* 2014, 48, 278–286. [CrossRef] [PubMed]
87. Astaraki, M.; Wang, C.; Buizza, G.; Toma-Dasu, I.; Lazzeroni, M.; Smedby, Ö. Early Survival Prediction in Non-Small Cell Lung Cancer from PET/CT Images Using an Intra-Tumor Partitioning Method. *Phys. Med.* 2019, 60, 58–65. [CrossRef]
88. Buizza, G.; Toma-Dasu, I.; Lazzeroni, M.; Paganelli, C.; Riboldi, M.; Chang, Y.; Smedby, Ö.; Wang, C. Early Tumor Response Prediction for Lung Cancer Patients Using Novel Longitudinal Pattern Features from Sequential PET/CT Image Scans. *Phys. Med.* 2018, 54, 21–29. [CrossRef] [PubMed]
89. Kim, B.S.; Kang, J.; Jun, S.; Kim, H.; Pak, K.; Kim, G.H.; Heo, H.J.; Kim, Y.H. Association between Immunotherapy Biomarkers and Glucose Metabolism from F-18 FDG PET. *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* 2020, 24, 8288–8295. [CrossRef]
90. Liu, W.; Sun, X.; Qi, Y.; Jia, X.; Huang, Y.; Liu, N.; Chen, J.; Yuan, S. Integrated Texture Parameter of 18F-FDG PET May Be a Stratification Factor for the Survival of Nonoperative Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2018, 39, 732–740. [CrossRef] [PubMed]
91. Van Gómez López, O.; García Vicente, A.M.; Honguero Martínez, A.F.; Soriano Castrejón, A.M.; Jiménez Londoño, G.A.; Udias, J.M.; León Atance, P. Heterogeneity in [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography of NonSmall Cell Lung Carcinoma and Its Relationship to Metabolic Parameters and Pathologic Staging. *Mol. Imaging* 2014, 13. [CrossRef]
92. Pyka, T.; Bundschuh, R.A.; Andratschke, N.; Mayer, B.; Specht, H.M.; Papp, L.; Zsótér, N.; Essler, M. Textural Features in Pre-Treatment [F18]-FDG-PET/CT Are Correlated with Risk of Local Recurrence and Disease-Specific Survival in Early Stage NSCLC Patients Receiving Primary Stereotactic Radiation Therapy. *Radiat. Oncol.* 2015, 10, 100. [CrossRef]
93. Cook, G.J.R.; O’Brien, M.E.; Siddique, M.; Chicklore, S.; Loi, H.Y.; Sharma, B.; Punwani, R.; Bassett, P.; Goh, V.; Chua, S. Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib: Heterogeneity of (18)F-FDG Uptake at PET-Association with Treatment Response and Prognosis. *Radiology* 2015, 276, 883–893. [CrossRef]
94. Orlhac, F.; Soussan, M.; Chouahnia, K.; Martinod, E.; Buvat, I. 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE* 2015, 10, e0145063. [CrossRef] [PubMed]
95. Nair, J.K.R.; Saeed, U.A.; McDougall, C.C.; Sabri, A.; Kovacina, B.; Raidu, B.V.S.; Khokhar, R.A.; Probst, S.; Hirsh, V.; Chankowsky, J.; et al. Radiogenomic Models Using Machine Learning Techniques to Predict EGFR Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2021, 72, 109–119. [CrossRef] [PubMed]
96. Cook, G.J.R.; Yip, C.; Siddique, M.; Goh, V.; Chicklore, S.; Roy, A.; Marsden, P.; Ahmad, S.; Landau, D. Are Pretreatment 18F-FDG PET Tumor Textural Features in Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Response and Survival after Chemoradiotherapy? *J. Nucl. Med.* 2013, 54, 19–26. [CrossRef]
97. Nakajo, M.; Jinguji, M.; Shinaji, T.; Aoki, M.; Tani, A.; Nakabeppu, Y.; Nakajo, M.; Sato, M.; Yoshiura, T. A Pilot Study of Texture Analysis of Primary Tumor [18F]FDG Uptake to Predict Recurrence in Surgically Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2019, 21, 771–780. [CrossRef]
98. Polverari, G.; Ceci, F.; Bertaglia, V.; Reale, M.L.; Rampado, O.; Gallio, E.; Passera, R.; Liberini, V.; Scapoli, P.; Arena, V.; et al. 18F-FDG Pet Parameters and Radiomics Features Analysis in Advanced NsclC Treated with Immunotherapy as Predictors of Therapy Response and Survival. *Cancers* 2020, 12, 1163. [CrossRef]

99. Dong, X.; Sun, X.; Sun, L.; Maxim, P.G.; Xing, L.; Huang, Y.; Li, W.; Wan, H.; Zhao, X.; Xing, L.; et al. Early Change in Metabolic Tumor Heterogeneity during Chemoradiotherapy and Its Prognostic Value for Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE* 2016, 11, e0157836. [CrossRef]
100. Lovinfosse, P.; Janvary, Z.L.; Coucke, P.; Jodogne, S.; Bernard, C.; Hatt, M.; Visvikis, D.; Jansen, N.; Duysinx, B.; Hustinx, R. FDG PET/CT Texture Analysis for Predicting the Outcome of Lung Cancer Treated by Stereotactic Body Radiation Therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016, 43, 1453–1460. [CrossRef]
101. Harmon, S.; Seder, C.W.; Chen, S.; Traynor, A.; Jeraj, R.; Blasberg, J.D. Quantitative FDG PET/CT May Help Risk-Stratify Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Risk for Recurrence Following Anatomic Resection. *J. Thorac. Dis.* 2019, 11, 1106–1116. [CrossRef] [PubMed]
102. Dissaux, G.; Visvikis, D.; Da-Ano, R.; Pradier, O.; Chajon, E.; Barillot, I.; Duvergé, L.; Masson, I.; Abgral, R.; Santiago Ribeiro, M.-J.; et al. Pretreatment 18F-FDG PET/CT Radiomics Predict Local Recurrence in Patients Treated with Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicentric Study. *J. Nucl. Med.* 2020, 61, 814–820. [CrossRef]
103. Karacavus, S.; Yilmaz, B.; Tasdemir, A.; Kayaalti, Ö.; Kaya, E.; İçer, S.; Ayyıldız, O. Can Laws Be a Potential PET Image Texture Analysis Approach for Evaluation of Tumor Heterogeneity and Histopathological Characteristics in NSCLC? *J. Digit. Imaging* 2018, 31, 210–223. [CrossRef] [PubMed]
104. Hao, H.; Zhou, Z.; Li, S.; Maquilan, G.; Folkert, M.R.; Iyengar, P.; Westover, K.D.; Albuquerque, K.; Liu, F.; Choy, H.; et al. Shell Feature: A New Radiomics Descriptor for Predicting Distant Failure after Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer and Cervix Cancer. *Phys. Med. Biol.* 2018, 63, 095007. [CrossRef]
105. Pavic, M.; Bogowicz, M.; Kraft, J.; Vuong, D.; Mayinger, M.; Kroeze, S.G.C.; Friess, M.; Frauenfelder, T.; Andratschke, N.; Huellner, M.; et al. FDG PET versus CT Radiomics to Predict Outcome in Malignant Pleural Mesothelioma Patients. *EJNMMI Res.* 2020, 10, 81. [CrossRef]
106. Shao, X.; Niu, R.; Shao, X.; Jiang, Z.; Wang, Y. Value of 18F-FDG PET/CT-Based Radiomics Model to Distinguish the Growth Patterns of Early Invasive Lung Adenocarcinoma Manifesting as Ground-Glass Opacity Nodules. *EJNMMI Res.* 2020, 10, 80. [CrossRef]
107. Li, H.; Galperin-Aizenberg, M.; Pryma, D.; Simone, C.B.; Fan, Y. Unsupervised Machine Learning of Radiomic Features for Predicting Treatment Response and Overall Survival of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *Radiother. Oncol.* 2018, 129, 218–226. [CrossRef]
108. Wu, J.; Aguilera, T.; Shultz, D.; Gudur, M.; Rubin, D.L.; Loo, B.W.; Diehn, M.; Li, R. Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Quantitative Imaging Characteristics of (18)F Fluorodeoxyglucose PET/CT Allow Prediction of Distant Metastasis. *Radiology* 2016, 281, 270–278. [CrossRef] [PubMed]
109. Koh, Y.W.; Park, S.Y.; Hyun, S.H.; Lee, S.J. Associations between PET Textural Features and GLUT1 Expression, and the Prognostic Significance of Textural Features in Lung Adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2018, 38, 1067–1071. [CrossRef] [PubMed]
110. Tseng, H.-H.; Luo, Y.; Cui, S.; Chien, J.-T.; Ten Haken, R.K.; Naqa, I.E. Deep Reinforcement Learning for Automated Radiation Adaptation in Lung Cancer. *Med. Phys.* 2017, 44, 6690–6705. [CrossRef]
111. Li, X.; Yin, G.; Zhang, Y.; Dai, D.; Liu, J.; Chen, P.; Zhu, L.; Ma, W.; Xu, W. Predictive Power of a Radiomic Signature Based on 18F-FDG PET/CT Images for EGFR Mutational Status in NSCLC. *Front. Oncol.* 2019, 9, 1062. [CrossRef]

112. Desseroit, M.-C.; Visvikis, D.; Tixier, F.; Majdoub, M.; Perdrisot, R.; Guillevin, R.; Cheze Le Rest, C.; Hatt, M. Development of a Nomogram Combining Clinical Staging with (18)F-FDG PET/CT Image Features in Non-Small-Cell Lung Cancer Stage I–III. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016, 43, 1477–1485. [CrossRef]
113. Luo, Y.; McShan, D.L.; Matuszak, M.M.; Ray, D.; Lawrence, T.S.; Jolly, S.; Kong, F.-M.; Ten Haken, R.K.; El Naqa, I. A Multiobjective Bayesian Networks Approach for Joint Prediction of Tumor Local Control and Radiation Pneumonitis in Nonsmall-Cell Lung Cancer (NSCLC) for Response-Adapted Radiotherapy. *Med. Phys.* 2018. [CrossRef]
114. Afshar, P.; Mohammadi, A.; Tyrrell, P.N.; Cheung, P.; Sigiuk, A.; Plataniotis, K.N.; Nguyen, E.T.; Oikonomou, A. Deep LearningBased Radiomics for the Time-to-Event Outcome Prediction in Lung Cancer. *Sci. Rep.* 2020, 10, 12366. [CrossRef]
115. Liu, Q.; Sun, D.; Li, N.; Kim, J.; Feng, D.; Huang, G.; Wang, L.; Song, S. Predicting EGFR Mutation Subtypes in Lung Adenocarcinoma Using 18F-FDG PET/CT Radiomic Features. *Transl. Lung Cancer Res.* 2020, 9, 549–562. [CrossRef]
116. Oikonomou, A.; Khalvati, F.; Tyrrell, P.N.; Haider, M.A.; Tarique, U.; Jimenez-Juan, L.; Tjong, M.C.; Poon, I.; Eilaghi, A.; Ehrlich, L.; et al. Radiomics Analysis at PET/CT Contributes to Prognosis of Recurrence and Survival in Lung Cancer Treated with Stereotactic Body Radiotherapy. *Sci. Rep.* 2018, 8, 4003. [CrossRef] [PubMed]
117. Koh, Y.W.; Lee, D.; Lee, S.J. Intratumoral Heterogeneity as Measured Using the Tumor-Stroma Ratio and PET Texture Analyses in Females with Lung Adenocarcinomas Differs from That of Males with Lung Adenocarcinomas or Squamous Cell Carcinomas. *Medicine* 2019, 98, e14876. [CrossRef]
118. Yang, B.; Ji, H.-S.; Zhou, C.-S.; Dong, H.; Ma, L.; Ge, Y.-Q.; Zhu, C.-H.; Tian, J.-H.; Zhang, L.-J.; Zhu, H.; et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Based Radiomic Features for Prediction of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status and Prognosis in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Transl. Lung Cancer Res.* 2020, 9, 563–574. [CrossRef] [PubMed]
119. Park, S.; Ha, S.; Lee, S.-H.; Paeng, J.C.; Keam, B.; Kim, T.M.; Kim, D.-W.; Heo, D.S. Intratumoral Heterogeneity Characterized by Pretreatment PET in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Predicts Progression-Free Survival on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. *PLoS ONE* 2018, 13, e0189766. [CrossRef] [PubMed]
120. Koyasu, S.; Nishio, M.; Isoda, H.; Nakamoto, Y.; Togashi, K. Usefulness of Gradient Tree Boosting for Predicting Histological Subtype and EGFR Mutation Status of Non-Small Cell Lung Cancer on 18F-FDG-PET/CT. *Ann. Nucl. Med.* 2020, 34, 49–57. [CrossRef]
121. Ohri, N.; Duan, F.; Snyder, B.S.; Wei, B.; Machtay, M.; Alavi, A.; Siegel, B.A.; Johnson, D.W.; Bradley, J.D.; DeNittis, A.; et al. Pretreatment 18F-FDG PET Textural Features in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of ACRIN 6668/RTOG 0235. *J. Nucl. Med.* 2016, 57, 842–848. [CrossRef] [PubMed]
122. Mattonen, S.A.; Davidzon, G.A.; Benson, J.; Leung, A.N.C.; Vasanawala, M.; Horng, G.; Shrager, J.B.; Napel, S.; Nair, V.S. Bone Marrow and Tumor Radiomics at 18F-FDG PET/CT: Impact on Outcome Prediction in Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology* 2019, 293, 451–459. [CrossRef]
123. Yang, B.; Zhong, J.; Zhong, J.; Ma, L.; Li, A.; Ji, H.; Zhou, C.; Duan, S.; Wang, Q.; Zhu, C.; et al. Development and Validation of a Radiomics Nomogram Based on 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Clinicopathological Factors to Predict the Survival Outcomes of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Front. Oncol.* 2020, 10, 1042. [CrossRef]
124. Yip, S.S.F.; Kim, J.; Coroller, T.P.; Parmar, C.; Velazquez, E.R.; Huynh, E.; Mak, R.H.; Aerts, H.J.W.L. Associations Between Somatic Mutations and Metabolic Imaging Phenotypes in Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Nucl. Med.* 2017, 58, 569–576. [CrossRef]

125. Arshad, M.A.; Thornton, A.; Lu, H.; Tam, H.; Wallitt, K.; Rodgers, N.; Scarsbrook, A.; McDermott, G.; Cook, G.J.; Landau, D.; et al. Discovery of Pre-Therapy 2-Deoxy-2-18F-Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography-Based Radiomics Classifiers of Survival Outcome in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2019, 46, 455–466. [CrossRef]
126. Konert, T.; Everitt, S.; La Fontaine, M.D.; van de Kamer, J.B.; MacManus, M.P.; Vogel, W.V.; Callahan, J.; Sonke, J.-J. Robust, Independent and Relevant Prognostic 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Radiomics Features in Non-Small Cell Lung Cancer: Are There Any? *PLoS ONE* 2020, 15, e0228793. [CrossRef]
127. Jiang, M.; Sun, D.; Guo, Y.; Guo, Y.; Xiao, J.; Wang, L.; Yao, X. Assessing PD-L1 Expression Level by Radiomic Features From PET/CT in Nonsmall Cell Lung Cancer Patients: An Initial Result. *Acad. Radiol.* 2020, 27, 171–179. [CrossRef] [PubMed]
128. Carvalho, S.; Leijenaar, R.T.H.; Troost, E.G.C.; van Timmeren, J.E.; Oberije, C.; van Elmpt, W.; de Geus-Oei, L.-F.; Bussink, J.; Lambin, P. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography (FDG-PET)-Radiomics of Metastatic Lymph Nodes and Primary Tumor in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)—A Prospective Externally Validated Study. *PLoS ONE* 2018, 13, e0192859. [CrossRef] [PubMed]
129. Han, Y.; Ma, Y.; Wu, Z.; Zhang, F.; Zheng, D.; Liu, X.; Tao, L.; Liang, Z.; Yang, Z.; Li, X.; et al. Histologic Subtype Classification of Non-Small Cell Lung Cancer Using PET/CT Images. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020. [CrossRef] [PubMed]
130. Dong, X.; Xing, L.; Wu, P.; Fu, Z.; Wan, H.; Li, D.; Yin, Y.; Sun, X.; Yu, J. Three-Dimensional Positron Emission Tomography Image Texture Analysis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Relationship between Tumor 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake Heterogeneity, Maximum Standardized Uptake Value, and Tumor Stage. *Nucl. Med. Commun.* 2013, 34, 40–46. [CrossRef]
131. Liao, K.Y.-K.; Chiu, C.-C.; Chiang, W.-C.; Chiou, Y.-R.; Zhang, G.; Yang, S.-N.; Huang, T.-C. Radiomics Features Analysis of PET Images in Oropharyngeal and Hypopharyngeal Cancer. *Medicine* 2019, 98, e15446. [CrossRef]
132. Du, D.; Feng, H.; Lv, W.; Ashrafinia, S.; Yuan, Q.; Wang, Q.; Yang, W.; Feng, Q.; Chen, W.; Rahmim, A.; et al. Machine Learning Methods for Optimal Radiomics-Based Differentiation between Recurrence and Inflammation: Application to Nasopharyngeal Carcinoma Post-Therapy PET/CT Images. *Mol. Imaging Biol.* 2020, 22, 730–738. [CrossRef]
133. Chen, L.; Zhou, Z.; Sher, D.; Zhang, Q.; Shah, J.; Pham, N.-L.; Jiang, S.; Wang, J. Combining Many-Objective Radiomics and 3D Convolutional Neural Network through Evidential Reasoning to Predict Lymph Node Metastasis in Head and Neck Cancer. *Phys. Med. Biol.* 2019, 64, 075011. [CrossRef]
134. Baiocco, S.; Sah, B.-R.; Mallia, A.; Kelly-Morland, C.; Neji, R.; Stirling, J.J.; Jeljeli, S.; Bevilacqua, A.; Cook, G.J.R.; Goh, V. Exploratory Radiomic Features from Integrated 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Are Associated with Contemporaneous Metastases in Oesophageal/Gastroesophageal Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2019, 46, 1478–1484. [CrossRef]
135. Ma, C.; Li, D.; Yin, Y.; Cao, J. Comparison of Characteristics of 18F-Fluorodeoxyglucose and 18F-Fluorothymidine PET during Staging of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Nucl. Med. Commun.* 2015, 36, 1181–1186. [CrossRef] [PubMed]
136. Wu, W.-J.; Li, Z.-Y.; Dong, S.; Liu, S.-M.; Zheng, L.; Huang, M.-W.; Zhang, J.-G. Texture Analysis of Pretreatment [18F]FDG PET/CT for the Prognostic Prediction of Locally Advanced Salivary Gland Carcinoma Treated with Interstitial Brachytherapy. *EJNMMI Res.* 2019, 9, 89. [CrossRef]

137. Wong, C.-K.; Chan, S.-C.; Ng, S.-H.; Hsieh, C.-H.; Cheng, N.-M.; Yen, T.-C.; Liao, C.-T. Textural Features on 18F-FDG PET/CT and Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging for Predicting Treatment Response and Survival of Patients with Hypopharyngeal Carcinoma. *Medicine* 2019, 98, e16608. [CrossRef]
138. Foley, K.G.; Hills, R.K.; Berthon, B.; Marshall, C.; Parkinson, C.; Lewis, W.G.; Crosby, T.D.L.; Spezi, E.; Roberts, S.A. Development and Validation of a Prognostic Model Incorporating Texture Analysis Derived from Standardised Segmentation of PET in Patients with Oesophageal Cancer. *Eur. Radiol.* 2018, 28, 428–436. [CrossRef]
139. Guezennec, C.; Robin, P.; Orlhac, F.; Bourhis, D.; Delcroix, O.; Gobel, Y.; Rousset, J.; Schick, U.; Salaün, P.-Y.; Abgral, R. Prognostic Value of Textural Indices Extracted from Pretherapeutic 18-F FDG-PET/CT in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck* 2019, 41, 495–502. [CrossRef] [PubMed]
140. Tan, S.; Kligerman, S.; Chen, W.; Lu, M.; Kim, G.; Feigenberg, S.; D’Souza, W.D.; Suntharalingam, M.; Lu, W. Spatial-Temporal [18F]FDG-PET Features for Predicting Pathologic Response of Esophageal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013, 85, 1375–1382. [CrossRef]
141. Tan, S.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Chen, W.; D’Souza, W.D.; Lu, W. Predicting Pathologic Tumor Response to Chemoradiotherapy with Histogram Distances Characterizing Longitudinal Changes in 18F-FDG Uptake Patterns. *Med. Phys.* 2013, 40, 101707. [CrossRef]
142. Yu, H.; Caldwell, C.; Mah, K.; Mozeg, D. Coregistered FDG PET/CT-Based Textural Characterization of Head and Neck Cancer for Radiation Treatment Planning. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2009, 28, 374–383. [CrossRef]
143. Oh, J.S.; Kang, B.C.; Roh, J.-L.; Kim, J.S.; Cho, K.-J.; Lee, S.-W.; Kim, S.-B.; Choi, S.-H.; Nam, S.Y.; Kim, S.Y. Intratumor Textural Heterogeneity on Pretreatment (18)F-FDG PET Images Predicts Response and Survival After Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015, 22, 2746–2754. [CrossRef]
144. Ulrich, E.J.; Menda, Y.; Boles Ponto, L.L.; Anderson, C.M.; Smith, B.J.; Sunderland, J.J.; Graham, M.M.; Buatti, J.M.; Beichel, R.R. FLT PET Radiomics for Response Prediction to Chemoradiation Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Tomography* 2019, 5, 161–169. [CrossRef]
145. Sörensen, A.; Carles, M.; Bunea, H.; Majerus, L.; Stoykow, C.; Nicolay, N.H.; Wiedenmann, N.E.; Vaupel, P.; Meyer, P.T.; Grosu, A.L.; et al. Textural Features of Hypoxia PET Predict Survival in Head and Neck Cancer during Chemoradiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 1056–1064. [CrossRef]
146. Xiong, J.; Yu, W.; Ma, J.; Ren, Y.; Fu, X.; Zhao, J. The Role of PET-Based Radiomic Features in Predicting Local Control of Esophageal Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Sci. Rep.* 2018, 8, 9902. [CrossRef]
147. Kroenke, M.; Hirata, K.; Gafita, A.; Watanabe, S.; Okamoto, S.; Magota, K.; Shiga, T.; Kuge, Y.; Tamaki, N. Voxel Based Comparison and Texture Analysis of 18F-FDG and 18F-FMISO PET of Patients with Head-and-Neck Cancer. *PLoS ONE* 2019, 14, e0213111. [CrossRef]
148. Tixier, F.; Le Rest, C.C.; Hatt, M.; Albarghach, N.; Pradier, O.; Metges, J.-P.; Corcos, L.; Visvikis, D. Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline 18F-FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radiochemotherapy in Esophageal Cancer. *J. Nucl. Med.* 2011, 52, 369–378. [CrossRef]
149. Chen, Y.-H.; Lue, K.-H.; Chu, S.-C.; Chang, B.-S.; Wang, L.-Y.; Liu, D.-W.; Liu, S.-H.; Chao, Y.-K.; Chan, S.-C. Combining the Radiomic Features and Traditional Parameters of 18F-FDG PET with Clinical Profiles to Improve Prognostic Stratification in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery. *Ann. Nucl. Med.* 2019, 33, 657–670. [CrossRef]

150. Choi, J.W.; Lee, D.; Hyun, S.H.; Han, M.; Kim, J.-H.; Lee, S.J. Intratumoral Heterogeneity Measured Using FDG PET and MRI Is Associated with Tumor-Stroma Ratio and Clinical Outcome in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Radiol.* 2017, 72, 482–489. [CrossRef]
151. Yip, S.S.F.; Coroller, T.P.; Sanford, N.N.; Huynh, E.; Mamon, H.; Aerts, H.J.W.L.; Berbeco, R.I. Use of Registration-Based Contour Propagation in Texture Analysis for Esophageal Cancer Pathologic Response Prediction. *Phys. Med. Biol.* 2016, 61, 906–922. [CrossRef] [PubMed]
152. Tixier, F.; Cheze-le-Rest, C.; Schick, U.; Simon, B.; Dufour, X.; Key, S.; Pradier, O.; Aubry, M.; Hatt, M.; Corcos, L.; et al. Transcriptomics in Cancer Revealed by Positron Emission Tomography Radiomics. *Sci. Rep.* 2020, 10, 5660. [CrossRef]
153. Nakajo, M.; Jinguji, M.; Nakabeppu, Y.; Nakajo, M.; Higashi, R.; Fukukura, Y.; Sasaki, K.; Uchikado, Y.; Natsugoe, S.; Yoshiura, T. Texture Analysis of 18F-FDG PET/CT to Predict Tumor Response and Prognosis of Patients with Esophageal Cancer Treated by Chemoradiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 206–214. [CrossRef]
154. Dong, X.; Wu, P.; Sun, X.; Li, W.; Wan, H.; Yu, J.; Xing, L. Intra-Tumor 18F-FDG Uptake Heterogeneity Decreases the Reliability on Target Volume Definition with Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2015, 59, 338–345. [CrossRef]
155. Lin, H.-C.; Chan, S.-C.; Cheng, N.-M.; Liao, C.-T.; Hsu, C.-L.; Wang, H.-M.; Lin, C.-Y.; Chang, J.T.-C.; Ng, S.-H.; Yang, L.-Y.; et al. Pretreatment 18F-FDG PET/CT Texture Parameters Provide Complementary Information to Epstein-Barr Virus DNA Titers in Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Oral Oncol.* 2020, 104, 104628. [CrossRef]
156. Chen, R.-Y.; Lin, Y.-C.; Shen, W.-C.; Hsieh, T.-C.; Yen, K.-Y.; Chen, S.-W.; Kao, C.-H. Associations of Tumor PD-1 Ligands, Immunohistochemical Studies, and Textural Features in 18F-FDG PET in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Sci. Rep.* 2018, 8, 105. [CrossRef]
157. Yip, S.S.F.; Coroller, T.P.; Sanford, N.N.; Mamon, H.; Aerts, H.J.W.L.; Berbeco, R.I. Relationship between the Temporal Changes in Positron-Emission-Tomography-Imaging-Based Textural Features and Pathologic Response and Survival in Esophageal Cancer Patients. *Front. Oncol.* 2016, 6, 72. [CrossRef] [PubMed]
158. Fujima, N.; Hirata, K.; Shiga, T.; Li, R.; Yasuda, K.; Onimaru, R.; Tsuchiya, K.; Kano, S.; Mizumachi, T.; Homma, A.; et al. Integrating Quantitative Morphological and Intratumoral Textural Characteristics in FDG-PET for the Prediction of Prognosis in Pharynx Squamous Cell Carcinoma Patients. *Clin. Radiol.* 2018, 73, 1059.e1–1059.e8. [CrossRef]
159. Chen, S.-W.; Shen, W.-C.; Lin, Y.-C.; Chen, R.-Y.; Hsieh, T.-C.; Yen, K.-Y.; Kao, C.-H. Correlation of Pretreatment 18F-FDG PET Tumor Textural Features with Gene Expression in Pharyngeal Cancer and Implications for Radiotherapy-Based Treatment Outcomes. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 567–580. [CrossRef]
160. Desbordes, P.; Ruan, S.; Modzelewski, R.; Pineau, P.; Vauclin, S.; Gouel, P.; Michel, P.; Di Fiore, F.; Vera, P.; Gardin, I. Predictive Value of Initial FDG-PET Features for Treatment Response and Survival in Esophageal Cancer Patients Treated with ChemoRadiation Therapy Using a Random Forest Classifier. *PLoS ONE* 2017, 12, e0173208. [CrossRef]
161. Cheng, N.-M.; Fang, Y.-H.D.; Chang, J.T.-C.; Huang, C.-G.; Tsan, D.-L.; Ng, S.-H.; Wang, H.-M.; Lin, C.-Y.; Liao, C.-T.; Yen, T.-C. Textural Features of Pretreatment 18F-FDG PET/CT Images: Prognostic Significance in Patients with Advanced T-Stage Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J. Nucl. Med.* 2013, 54, 1703–1709. [CrossRef] [PubMed]
162. Beukinga, R.J.; Hulshoff, J.B.; Mul, V.E.M.; Noordzij, W.; Kats-Ugurlu, G.; Slart, R.H.J.A.; Plukker, J.T.M. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy with Baseline and Restaging 18F-FDG PET Imaging Biomarkers in Patients with Esophageal Cancer. *Radiology* 2018, 287, 983–992. [CrossRef] [PubMed]

163. Cheng, N.-M.; Hsieh, C.-E.; Fang, Y.-H.D.; Liao, C.-T.; Ng, S.-H.; Wang, H.-M.; Chou, W.-C.; Lin, C.-Y.; Yen, T.-C. Development and Validation of a Prognostic Model Incorporating [18F]FDG PET/CT Radiomics for Patients with Minor Salivary Gland Carcinoma. *EJNMMI Res.* 2020, 10, 74. [CrossRef]
164. Crispin-Ortuzar, M.; Apte, A.; Grkovski, M.; Oh, J.H.; Lee, N.Y.; Schöder, H.; Humm, J.L.; Deasy, J.O. Predicting Hypoxia Status Using a Combination of Contrast-Enhanced Computed Tomography and [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Radiomics Features. *Radiother. Oncol.* 2018, 127, 36–42. [CrossRef]
165. Cheng, N.-M.; Hsieh, C.-E.; Liao, C.-T.; Ng, S.-H.; Wang, H.-M.; Fang, Y.-H.D.; Chou, W.-C.; Lin, C.-Y.; Yen, T.-C. Prognostic Value of Tumor Heterogeneity and SUVmax of Pretreatment 18F-FDG PET/CT for Salivary Gland Carcinoma with High-Risk Histology. *Clin. Nucl. Med.* 2019, 44, 351–358. [CrossRef]
166. Cheng, N.-M.; Fang, Y.-H.D.; Lee, L.; Chang, J.T.-C.; Tsan, D.-L.; Ng, S.-H.; Wang, H.-M.; Liao, C.-T.; Yang, L.-Y.; Hsu, C.-H.; et al. Zone-Size Nonuniformity of 18F-FDG PET Regional Textural Features Predicts Survival in Patients with Oropharyngeal Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015, 42, 419–428. [CrossRef] [PubMed]
167. Feliciani, G.; Fioroni, F.; Grassi, E.; Bertolini, M.; Rosca, A.; Timon, G.; Galaverni, M.; Iotti, C.; Versari, A.; Iori, M.; et al. Radiomic Profiling of Head and Neck Cancer: 18F-FDG PET Texture Analysis as Predictor of Patient Survival. *Contrast Media Mol. Imaging* 2018, 2018, 3574310. [CrossRef]
168. Beukinga, R.J.; Hulshoff, J.B.; van Dijk, L.V.; Muijs, C.T.; Burgerhof, J.G.M.; Kats-Ugurlu, G.; Slart, R.H.J.A.; Slump, C.H. Mul, V.E.M.; Plukker, J.T.M. Predicting Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer with Textural Features Derived from Pretreatment 18F-FDG PET/CT Imaging. *J. Nucl. Med.* 2017, 58, 723–729. [CrossRef]
169. Feng, Q.; Liang, J.; Wang, L.; Niu, J.; Ge, X.; Pang, P.; Ding, Z. Radiomics Analysis and Correlation With Metabolic Parameters in Nasopharyngeal Carcinoma Based on PET/MR Imaging. *Front. Oncol.* 2020, 10, 1619. [CrossRef]
170. Chan, S.-C.; Chang, K.-P.; Fang, Y.-H.D.; Tsang, N.-M.; Ng, S.-H.; Hsu, C.-L.; Liao, C.-T.; Yen, T.-C. Tumor Heterogeneity Measured on F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Combined with Plasma Epstein-Barr Virus Load Predicts Prognosis in Patients with Primary Nasopharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope* 2017, 127, E22–E28. [CrossRef]
171. Ypsilantis, P.-P.; Siddique, M.; Sohn, H.-M.; Davies, A.; Cook, G.; Goh, V.; Montana, G. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy with PET Imaging Using Convolutional Neural Networks. *PLoS ONE* 2015, 10, e0137036. [CrossRef]
172. Lv, W.; Yuan, Q.; Wang, Q.; Ma, J.; Feng, Q.; Chen, W.; Rahmim, A.; Lu, L. Radiomics Analysis of PET and CT Components of PET/CT Imaging Integrated with Clinical Parameters: Application to Prognosis for Nasopharyngeal Carcinoma. *Mol. Imaging Biol.* 2019, 21, 954–964. [CrossRef]
173. Xu, H.; Lv, W.; Feng, H.; Du, D.; Yuan, Q.; Wang, Q.; Dai, Z.; Yang, W.; Feng, Q.; Ma, J.; et al. Subregional Radiomics Analysis of PET/CT Imaging with Intratumor Partitioning: Application to Prognosis for Nasopharyngeal Carcinoma. *Mol. Imaging Biol.* 2020, 22, 1414–1426. [CrossRef]
174. Ghosh, S.; Maulik, S.; Chatterjee, S.; Mallick, I.; Chakravorty, N.; Mukherjee, J. Prediction of Survival Outcome Based on Clinical Features and Pretreatment 18FDG-PET/CT for HNSCC Patients. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2020, 195, 105669. [CrossRef]

175. Cao, Q.; Li, Y.; Li, Z.; An, D.; Li, B.; Lin, Q. Development and Validation of a Radiomics Signature on Differentially Expressed Features of 18F-FDG PET to Predict Treatment Response of Concurrent Chemoradiotherapy in Thoracic Esophagus Squamous Cell Carcinoma. *Radiother. Oncol.* 2020, 146, 9–15. [CrossRef]
176. Bogowicz, M.; Riesterer, O.; Stark, L.S.; Studer, G.; Unkelbach, J.; Guckenberger, M.; Tanadini-Lang, S. Comparison of PET and CT Radiomics for Prediction of Local Tumor Control in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Acta Oncol.* 2017, 56, 1531–1536. [CrossRef]
177. Martens, R.M.; Koopman, T.; Noij, D.P.; Pfaehler, E.; Übelhör, C.; Sharma, S.; Vergeer, M.R.; Leemans, C.R.; Hoekstra, O.S.; Yaqub, M.; et al. Predictive Value of Quantitative 18F-FDG-PET Radiomics Analysis in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *EJNMMI Res.* 2020, 10, 102. [CrossRef] [PubMed]
178. Folkert, M.R.; Setton, J.; Apte, A.P.; Grkovski, M.; Young, R.J.; Schöder, H.; Thorstad, W.L.; Lee, N.Y.; Deasy, J.O.; Oh, J.H. Predictive Modeling of Outcomes Following Definitive Chemoradiotherapy for Oropharyngeal Cancer Based on FDG-PET Image Characteristics. *Phys. Med. Biol.* 2017, 62, 5327–5343. [CrossRef]
179. Bogowicz, M.; Leijenaar, R.T.H.; Tanadini-Lang, S.; Riesterer, O.; Pruschy, M.; Studer, G.; Unkelbach, J.; Guckenberger, M.; Konukoglu, E.; Lambin, P. Post-Radiochemotherapy PET Radiomics in Head and Neck Cancer—The Influence of Radiomics Implementation on the Reproducibility of Local Control Tumor Models. *Radiother. Oncol.* 2017, 125, 385–391. [CrossRef]
180. Wang, K.; Zhou, Z.; Wang, R.; Chen, L.; Zhang, Q.; Sher, D.; Wang, J. A Multi-Objective Radiomics Model for the Prediction of Locoregional Recurrence in Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Med. Phys.* 2020, 47, 5392–5400. [CrossRef] [PubMed]
181. Lv, W.; Ashrafinia, S.; Ma, J.; Lu, L.; Rahmim, A. Multi-Level Multi-Modality Fusion Radiomics: Application to PET and CT Imaging for Prognostication of Head and Neck Cancer. *IEEE J. Biomed. Health Inf.* 2020, 24, 2268–2277. [CrossRef]
182. Vallières, M.; Kay-Rivest, E.; Perrin, L.J.; Liem, X.; Furstoss, C.; Aerts, H.J.W.L.; Khaouam, N.; Nguyen-Tan, P.F.; Wang, C.-S.; Sultanem, K.; et al. Radiomics Strategies for Risk Assessment of Tumor Failure in Head-and-Neck Cancer. *Sci. Rep.* 2017, 7, 10117. [CrossRef]
183. Haider, S.P.; Zeevi, T.; Baumeister, P.; Reichel, C.; Sharaf, K.; Forghani, R.; Kann, B.H.; Judson, B.L.; Prasad, M.L.; Burtness, B.; et al. Potential Added Value of PET/CT Radiomics for Survival Prognostication beyond AJCC 8th Edition Staging in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* 2020, 12, 1778. [CrossRef]
184. Liu, Z.; Cao, Y.; Diao, W.; Cheng, Y.; Jia, Z.; Peng, X. Radiomics-Based Prediction of Survival in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Based on Pre- and Post-Treatment 18F-PET/CT. *Aging* 2020, 12, 14593–14619. [CrossRef] [PubMed]
185. Haider, S.P.; Mahajan, A.; Zeevi, T.; Baumeister, P.; Reichel, C.; Sharaf, K.; Forghani, R.; Kucukkaya, A.S.; Kann, B.H.; Judson, B.L.; et al. PET/CT Radiomics Signature of Human Papilloma Virus Association in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 2978–2991. [CrossRef]
186. Ger, R.B.; Zhou, S.; Elgohari, B.; Elhalawani, H.; Mackin, D.M.; Meier, J.G.; Nguyen, C.M.; Anderson, B.M.; Gay, C.; Ning, J.; et al. Radiomics Features of the Primary Tumor Fail to Improve Prediction of Overall Survival in Large Cohorts of CT- and PET-Imaged Head and Neck Cancer Patients. *PLoS ONE* 2019, 14, e0222509. [CrossRef]
187. Peng, H.; Dong, D.; Fang, M.-J.; Li, L.; Tang, L.-L.; Chen, L.; Li, W.-F.; Mao, Y.-P.; Fan, W.; Liu, L.-Z.; et al. Prognostic Value of Deep Learning PET/CT-Based Radiomics: Potential Role for Future Individual Induction Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2019, 25, 4271–4279. [CrossRef] [PubMed]

188. Lee, H.; Lee, D.; Park, S.; Kim, T.S.; Jung, S.-Y.; Lee, S.; Kang, H.S.; Lee, E.S.; Sim, S.H.; Park, I.H.; et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: Combined Statistical Modeling Using Clinicopathological Factors and FDG PET/CT Texture Parameters. *Clin. Nucl. Med.* 2019, 44, 21–29. [CrossRef] [PubMed]
189. Groheux, D.; Martineau, A.; Teixeira, L.; Espié, M.; de Cremoux, P.; Bertheau, P.; Merlet, P.; Lemarignier, C. 18FDG-PET/CT for Predicting the Outcome in ER+/HER2- Breast Cancer Patients: Comparison of Clinicopathological Parameters and PET Image-Derived Indices Including Tumor Texture Analysis. *Breast Cancer Res.* 2017, 19, 3. [CrossRef]
190. Soussan, M.; Orhac, F.; Boubaya, M.; Zelek, L.; Ziol, M.; Eder, V.; Buvat, I. Relationship between Tumor Heterogeneity Measured on FDG-PET/CT and Pathological Prognostic Factors in Invasive Breast Cancer. *PLoS ONE* 2014, 9, e94017. [CrossRef]
191. Acar, E.; Turgut, B.; Yiğit, S.; Kaya, G. Comparison of the Volumetric and Radiomics Findings of 18F-FDG PET/CT Images with Immunohistochemical Prognostic Factors in Local/Locally Advanced Breast Cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2019, 40, 764–772. [CrossRef]
192. Ou, X.; Wang, J.; Zhou, R.; Zhu, S.; Pang, F.; Zhou, Y.; Tian, R.; Ma, X. Ability of 18F-FDG PET/CT Radiomic Features to Distinguish Breast Carcinoma from Breast Lymphoma. *Contrast Media Mol. Imaging* 2019, 2019, 4507694. [CrossRef]
193. Li, P.; Wang, X.; Xu, C.; Liu, C.; Zheng, C.; Fulham, M.J.; Feng, D.; Wang, L.; Song, S.; Huang, G. 18F-FDG PET/CT Radiomic Predictors of Pathologic Complete Response (PCR) to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 1116–1126. [CrossRef]
194. Ou, X.; Zhang, J.; Wang, J.; Pang, F.; Wang, Y.; Wei, X.; Ma, X. Radiomics Based on 18 F-FDG PET/CT Could Differentiate Breast Carcinoma from Breast Lymphoma Using Machine-Learning Approach: A Preliminary Study. *Cancer Med.* 2020, 9, 496–506. [CrossRef] [PubMed]
195. Yoon, H.-J.; Kim, Y.; Chung, J.; Kim, B.S. Predicting Neo-Adjuvant Chemotherapy Response and Progression-Free Survival of Locally Advanced Breast Cancer Using Textural Features of Intratumoral Heterogeneity on F-18 FDG PET/CT and DiffusionWeighted MR Imaging. *Breast J.* 2019, 25, 373–380. [CrossRef]
196. Vogl, W.-D.; Pinker, K.; Helbich, T.H.; Bickel, H.; Grabner, G.; Bogner, W.; Gruber, S.; Bago-Horvath, Z.; Dubskey, P.; Lanks, G. Automatic Segmentation and Classification of Breast Lesions through Identification of Informative Multiparametric PET/MRI Features. *Eur. Radiol. Exp.* 2019, 3, 18. [CrossRef]
197. Chang, C.-C.; Chen, C.-J.; Hsu, W.-L.; Chang, S.-M.; Huang, Y.-F.; Tyan, Y.-C. Prognostic Significance of Metabolic Parameters and Textural Features on 18F-FDG PET/CT in Invasive Ductal Carcinoma of Breast. *Sci. Rep.* 2019, 9, 10946. [CrossRef] [PubMed]
198. Cheng, L.; Zhang, J.; Wang, Y.; Xu, X.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Liu, G.; Cheng, J. Textural Features of 18F-FDG PET after Two Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Can Predict PCR in Patients with Locally Advanced Breast Cancer. *Ann. Nucl. Med.* 2017, 31, 544–552. [CrossRef] [PubMed]
199. Antunovic, L.; De Sanctis, R.; Cozzi, L.; Kirienko, M.; Sagona, A.; Torrioni, R.; Tinterri, C.; Santoro, A.; Chiti, A.; Zelic, R.; 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. [CrossRef]
200. Ha, S.; Park, S.; Bang, J.-I.; Kim, E.-K.; Lee, H.-Y. Metabolic Radiomics for Pretreatment 18F-FDG PET/CT to Characterize Locally Advanced Breast Cancer: Histopathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. *Sci. Rep.* 2017, 7, 1556. [CrossRef] [PubMed]

201. Molina-García, D.; García-Vicente, A.M.; Pérez-Beteta, J.; Amo-Salas, M.; Martínez-González, A.; Tello-Galán, M.J.; SorianoCastrejón, Á.; Pérez-García, V.M. Intratumoral Heterogeneity in 18F-FDG PET/CT by Textural Analysis in Breast Cancer as a Predictive and Prognostic Subrogate. *Ann. Nucl. Med.* 2018, 32, 379–388. [CrossRef]
202. Huang, S.-Y.; Franc, B.L.; Harnish, R.J.; Liu, G.; Mitra, D.; Copeland, T.P.; Arasu, V.A.; Kornak, J.; Jones, E.F.; Behr, S.C.; et al. Exploration of PET and MRI Radiomic Features for Decoding Breast Cancer Phenotypes and Prognosis. *Npj Breast Cancer* 2018, 4, 24. [CrossRef]
203. Moscoso, A.; Ruibal, A.; Dominguez-Prado, I.; Fernández-Ferreiro, A.; Herranz, M.; Albaina, L.; Argibay, S.; Silva-Rodríguez, J.; Pardo-Montero, J.; Aguiar, P. Texture Analysis of High-Resolution Dedicated Breast 18 F-FDG PET Images Correlates with Immunohistochemical Factors and Subtype of Breast Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 196–206. [CrossRef]
204. Groheux, D.; Majdoub, M.; Tixier, F.; Le Rest, C.C.; Martineau, A.; Merlet, P.; Espié, M.; de Roquancourt, A.; Hindié, E.; Hatt, M.; et al. Do Clinical, Histological or Immunohistochemical Primary Tumor Characteristics Translate into Different (18)F-FDG PET/CT Volumetric and Heterogeneity Features in Stage II/III Breast Cancer? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015, 42, 1682–1691. [CrossRef]
205. Payan, N.; Presles, B.; Brunotte, F.; Coutant, C.; Desmoulins, I.; Vrigneaud, J.-M.; Cochet, A. Biological Correlates of Tumor Perfusion and Its Heterogeneity in Newly Diagnosed Breast Cancer Using Dynamic First-Pass 18F-FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 1103–1115. [CrossRef] [PubMed]
206. Schiano, C.; Franzese, M.; Pane, K.; Garbino, N.; Soricelli, A.; Salvatore, M.; de Nigris, F.; Napoli, C. Hybrid 18F-FDG-PET/MRI Measurement of Standardized Uptake Value Coupled with Yin Yang 1 Signature in Metastatic Breast Cancer. A Preliminary Study. *Cancers* 2019, 11, 1444. [CrossRef] [PubMed]
207. De Bernardi, E.; Buda, A.; Guerra, L.; Vicini, D.; Elisei, F.; Landoni, C.; Fruscio, R.; Messa, C.; Crivellaro, C. Radiomics of the Primary Tumor as a Tool to Improve 18F-FDG-PET Sensitivity in Detecting Nodal Metastases in Endometrial Cancer. *EJNMMI Res.* 2018, 8, 86. [CrossRef] [PubMed]
208. Crivellaro, C.; Landoni, C.; Elisei, F.; Buda, A.; Bonacina, M.; Grassi, T.; Monaco, L.; Giuliani, D.; Gotuzzo, I.; Magni, S.; et al. Combining Positron Emission Tomography/Computed Tomography, Radiomics, and Sentinel Lymph Node Mapping for Nodal Staging of Endometrial Cancer Patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2020, 30, 378–382. [CrossRef]
209. Mu, W.; Chen, Z.; Liang, Y.; Shen, W.; Yang, F.; Dai, R.; Wu, N.; Tian, J. Staging of Cervical Cancer Based on Tumor Heterogeneity Characterized by Texture Features on (18)F-FDG PET Images. *Phys. Med. Biol.* 2015, 60, 5123–5139. [CrossRef]
210. Tsujikawa, T.; Rahman, T.; Yamamoto, M.; Yamada, S.; Tsuyoshi, H.; Kiyono, Y.; Kimura, H.; Yoshida, Y.; Okazawa, H. 18F-FDG PET Radiomics Approaches: Comparing and Clustering Features in Cervical Cancer. *Ann. Nucl. Med.* 2017, 31, 678–685. [CrossRef] [PubMed]
211. Li, K.; Sun, H.; Lu, Z.; Xin, J.; Zhang, L.; Guo, Y.; Guo, Q. Value of [18F]FDG PET Radiomic Features and VEGF Expression in Predicting Pelvic Lymphatic Metastasis and Their Potential Relationship in Early-Stage Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Eur. J. Radiol.* 2018, 106, 160–166. [CrossRef] [PubMed]
212. Shen, W.-C.; Chen, S.-W.; Liang, J.-A.; Hsieh, T.-C.; Yen, K.-Y.; Kao, C.-H. [18]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Textural Features of Cervical Cancer Associated with Lymph Node Metastasis and Histological Type. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 1721–1731. [CrossRef] [PubMed]
213. Wang, T.; Sun, H.; Guo, Y.; Zou, L. 18F-FDG PET/CT Quantitative Parameters and Texture Analysis Effectively Differentiate Endometrial Precancerous Lesion and Early-Stage Carcinoma. *Mol. Imaging* 2019, 18, 1536012119856965. [CrossRef]

214. Umutlu, L.; Nensa, F.; Demircioglu, A.; Antoch, G.; Herrmann, K.; Forsting, M.; Grueneisen, J.S. Radiomics Analysis of Multiparametric PET/MRI for N- and M-Staging in Patients with Primary Cervical Cancer. *RoFo* 2020, 192, 754–763. [CrossRef] [PubMed]
215. Ho, K.-C.; Fang, Y.-H.D.; Chung, H.-W.; Yen, T.-C.; Ho, T.-Y.; Chou, H.-H.; Hong, J.-H.; Huang, Y.-T.; Wang, C.-C.; Lai, C.-H. A Preliminary Investigation into Textural Features of Intratumoral Metabolic Heterogeneity in (18)F-FDG PET for Overall Survival Prognosis in Patients with Bulky Cervical Cancer Treated with Definitive Concurrent Chemoradiotherapy. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016, 6, 166–175.
216. Yang, F.; Thomas, M.A.; Dehdashti, F.; Grigsby, P.W. Temporal Analysis of Intratumoral Metabolic Heterogeneity Characterized by Textural Features in Cervical Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2013, 40, 716–727. [CrossRef]
217. Chen, S.-W.; Shen, W.-C.; Hsieh, T.-C.; Liang, J.-A.; Hung, Y.-C.; Yeh, L.-S.; Chang, W.-C.; Lin, W.-C.; Yen, K.-Y.; Kao, C.-H. Textural Features of Cervical Cancers on FDG-PET/CT Associate with Survival and Local Relapse in Patients Treated with Definitive Chemoradiotherapy. *Sci. Rep.* 2018, 8, 11859. [CrossRef] [PubMed]
218. Roman-Jimenez, G.; Acosta, O.; Leseur, J.; Devillers, A.; Der Sarkissian, H.; Guzman, L.; Grossiord, E.; Ospina, J.-D.; De Crevoisier, R. Random Forests to Predict Tumor Recurrence Following Cervical Cancer Therapy Using Pre- and per-Treatment 18F-FDG PET Parameters. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2016, 2016, 2444–2447. [CrossRef] [PubMed]
219. Reuzé, S.; Orhac, F.; Chargari, C.; Nioche, C.; Limkin, E.; Riet, F.; Escande, A.; Haie-Meder, C.; Derclé, L.; Gouy, S.; et al. Prediction of Cervical Cancer Recurrence Using Textural Features Extracted from 18F-FDG PET Images Acquired with Different Scanners. *Oncotarget* 2017, 8, 43169–43179. [CrossRef] [PubMed]
220. Collarino, A.; Garganese, G.; Fragomeni, S.M.; Pereira Arias-Bouda, L.M.; Ieria, F.P.; Boellaard, R.; Rufini, V.; de Geus-Oei, L.-F.; Scambia, G.; Valdés Olmos, R.A.; et al. Radiomics in Vulvar Cancer: First Clinical Experience Using 18F-FDG PET/CT Images. *J. Nucl. Med.* 2018. [CrossRef] [PubMed]
221. Novikov, M. Multiparametric Quantitative and Texture 18F-FDG PET/CT Analysis for Primary Malignant Tumor Grade Differentiation. *Eur. Radiol. Exp.* 2019, 3, 48. [CrossRef]
222. Lucia, F.; Visvikis, D.; Desseroit, M.-C.; Miranda, O.; Malhaire, J.-P.; Robin, P.; Pradier, O.; Hatt, M.; Schick, U. Prediction of Outcome Using Pretreatment 18F-FDG PET/CT and MRI Radiomics in Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Chemoradiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 768–786. [CrossRef]
223. Lucia, F.; Visvikis, D.; Vallières, M.; Desseroit, M.-C.; Miranda, O.; Robin, P.; Bonaffini, P.A.; Alfieri, J.; Masson, I.; Mervoyer, A.; et al. External Validation of a Combined PET and MRI Radiomics Model for Prediction of Recurrence in Cervical Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2019, 46, 864–877. [CrossRef]
224. Aide, N.; Talbot, M.; Fruchart, C.; Damaj, G.; Lasnon, C. Diagnostic and Prognostic Value of Baseline FDG PET/CT Skeletal Textural Features in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 699–711. [CrossRef] [PubMed]
225. Kong, Z.; Jiang, C.; Zhu, R.; Feng, S.; Wang, Y.; Li, J.; Chen, W.; Liu, P.; Zhao, D.; Ma, W.; et al. 18F-FDG-PET-Based Radiomics Features to Distinguish Primary Central Nervous System Lymphoma from Glioblastoma. *Neuroimage Clin.* 2019, 23, 101912. [CrossRef] [PubMed]
226. Mayerhoefer, M.E.; Riedl, C.C.; Kumar, A.; Dogan, A.; Gibbs, P.; Weber, M.; Staber, P.B.; Huicochea Castellanos, S.; Schöder, H. [18F]FDG-PET/CT Radiomics for Prediction of Bone Marrow Involvement in Mantle Cell Lymphoma: A Retrospective Study in 97 Patients. *Cancers* 2020, 12, 1138. [CrossRef]
227. Lartzien, C.; Rogez, M.; Niaf, E.; Ricard, F. Computer-Aided Staging of Lymphoma Patients with FDG PET/CT Imaging Based on Textural Information. *IEEE J. Biomed. Health Inf.* 2014, 18, 946–955. [CrossRef] [PubMed]

228. Li, H.; Xu, C.; Xin, B.; Zheng, C.; Zhao, Y.; Hao, K.; Wang, Q.; Wahl, R.L.; Wang, X.; Zhou, Y. 18F-FDG PET/CT Radiomic Analysis with Machine Learning for Identifying Bone Marrow Involvement in the Patients with Suspected Relapsed Acute Leukemia.
229. Tatsumi, M.; Isohashi, K.; Matsunaga, K.; Watabe, T.; Kato, H.; Kanakura, Y.; Hatazawa, J. Volumetric and Texture Analysis on FDG PET in Evaluating and Predicting Treatment Response and Recurrence after Chemotherapy in Follicular Lymphoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 2019, 24, 1292–1300. [CrossRef]
230. Ben Bouallègue, F.; Tabaa, Y.A.; Kafrouni, M.; Cartron, G.; Vauchot, F.; Mariano-Goulart, D. Association between Textural and Morphological Tumor Indices on Baseline PET-CT and Early Metabolic Response on Interim PET-CT in Bulky Malignant Lymphomas. *Med. Phys.* 2017, 44, 4608–4619. [CrossRef]
231. Jamet, B.; Morvan, L.; Nanni, C.; Michaud, A.-V.; Bailly, C.; Chauvie, S.; Moreau, P.; Touzeau, C.; Zamagni, E.; Bodet-Milin, C.; et al. Random Survival Forest to Predict Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Outcome Including FDG-PET Radiomics: A Combined Analysis of Two Independent Prospective European Trials. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020. [CrossRef]
232. Parvez, A.; Tau, N.; Hussey, D.; Maganti, M.; Metser, U. 18F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Parameters and Radiomics Features in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma as Predictors of Treatment Outcome and Survival. *Ann. Nucl. Med.* 2018, 32, 410–416. [CrossRef]
233. Milgrom, S.A.; Elhalawani, H.; Lee, J.; Wang, Q.; Mohamed, A.S.R.; Dabaja, B.S.; Pinnix, C.C.; Gunther, J.R.; Court, L.; Rao, A.; et al. A PET Radiomics Model to Predict Refractory Mediastinal Hodgkin Lymphoma. *Sci. Rep.* 2019, 9, 1322. [CrossRef]
234. Mayerhoefer, M.E.; Riedl, C.C.; Kumar, A.; Gibbs, P.; Weber, M.; Tal, I.; Schilksy, J.; Schöder, H. Radiomic Features of Glucose Metabolism Enable Prediction of Outcome in Mantle Cell Lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2019, 46, 2760–2769. [CrossRef]
235. Lue, K.-H.; Wu, Y.-F.; Liu, S.-H.; Hsieh, T.-C.; Chuang, K.-S.; Lin, H.-H.; Chen, Y.-H. Prognostic Value of Pretreatment Radiomic Features of 18F-FDG PET in Patients With Hodgkin Lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* 2019, 44, e559–e565. [CrossRef]
236. Aide, N.; Fruchart, C.; Nganoa, C.; Gac, A.-C.; Lasnon, C. Baseline 18F-FDG PET Radiomic Features as Predictors of 2-Year Event-Free Survival in Diffuse Large B Cell Lymphomas Treated with Immunochemotherapy. *Eur. Radiol.* 2020, 30, 4623–4632. [CrossRef]
237. Wang, H.; Zhao, S.; Li, L.; Tian, R. Development and Validation of an 18F-FDG PET Radiomic Model for Prognosis Prediction in Patients with Nasal-Type Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma. *Eur. Radiol.* 2020, 30, 5578–5587. [CrossRef]
238. Sun, Y.; Qiao, X.; Jiang, C.; Liu, S.; Zhou, Z. Texture Analysis Improves the Value of Pretreatment 18F-FDG PET/CT in Predicting Interim Response of Primary Gastrointestinal Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Contrast Media Mol. Imaging* 2020, 2020, 2981585. [CrossRef] [PubMed]
239. Lue, K.-H.; Wu, Y.-F.; Liu, S.-H.; Hsieh, T.-C.; Chuang, K.-S.; Lin, H.-H.; Chen, Y.-H. Intratumor Heterogeneity Assessed by 18F-FDG PET/CT Predicts Treatment Response and Survival Outcomes in Patients with Hodgkin Lymphoma. *Acad. Radiol.* 2020, 27, e183–e192. [CrossRef] [PubMed]
240. Zhou, Y.; Ma, X.-L.; Pu, L.-T.; Zhou, R.-F.; Ou, X.-J.; Tian, R. Prediction of Overall Survival and Progression-Free Survival by the 18F-FDG PET/CT Radiomic Features in Patients with Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Contrast Media Mol. Imaging* 2019, 2019, 5963607. [CrossRef] [PubMed]
241. Yadav, D.; Shamim, S.A.; Rastogi, S.; Upadhyay, D.M.R.; Pandey, A.K.; Kumar, R. Role of 18F-FDG PET/Computed Tomography in Prognostication and Management of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Nucl. Med. Commun.* 2020, 41, 924–932. [CrossRef]

242. Uthoff, J.; De Stefano, F.A.; Panzer, K.; Darbro, B.W.; Sato, T.S.; Khanna, R.; Quelle, D.E.; Meyerholz, D.K.; Weimer, J.; Sieren, J.C. Biomarkers Informative of Cancerous Transformation in Neurofibromatosis-1 Plexiform Tumors. *J. Neuroradiol.* 2019, 46, 179–185. [CrossRef]
243. Pyka, T.; Gempt, J.; Hiob, D.; Ringel, F.; Schlegel, J.; Bette, S.; Wester, H.-J.; Meyer, B.; Förster, S. Textural Analysis of PreTherapeutic [18F]-FET-PET and Its Correlation with Tumor Grade and Patient Survival in High-Grade Gliomas. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016, 43, 133–141. [CrossRef] [PubMed]
244. Lohmann, P.; Stoffels, G.; Ceccon, G.; Rapp, M.; Sabel, M.; Filss, C.P.; Kamp, M.A.; Stegmayr, C.; Neumaier, B.; Shah, N.J.; et al. Radiation Injury vs. Recurrent Brain Metastasis: Combining Textural Feature Radiomics Analysis and Standard Parameters May Increase 18F-FET PET Accuracy without Dynamic Scans. *Eur. Radiol.* 2017, 27, 2916–2927. [CrossRef] [PubMed]
245. Lohmann, P.; Kocher, M.; Ceccon, G.; Bauer, E.K.; Stoffels, G.; Viswanathan, S.; Ruge, M.I.; Neumaier, B.; Shah, N.J.; Fink, G.R.; et al. Combined FET PET/MRI Radiomics Differentiates Radiation Injury from Recurrent Brain Metastasis. *Neuroimage Clin.* 2018, 20, 537–542. [CrossRef]
246. Wang, K.; Qiao, Z.; Zhao, X.; Li, X.; Wang, X.; Wu, T.; Chen, Z.; Fan, D.; Chen, Q.; Ai, L. Individualized Discrimination of Tumor Recurrence from Radiation Necrosis in Glioma Patients Using an Integrated Radiomics-Based Model. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 1400–1411. [CrossRef]
247. Muzi, M.; Wolsztynski, E.; Fink, J.R.; O’Sullivan, J.N.; O’Sullivan, F.; Krohn, K.A.; Mankoff, D.A. Assessment of the Prognostic Value of Radiomic Features in 18F-FMISO PET Imaging of Hypoxia in Postsurgery Brain Cancer Patients: Secondary Analysis of Imaging Data from a Single-Center Study and the Multicenter ACRIN 6684 Trial. *Tomography* 2020, 6, 14–22. [CrossRef]
248. Hotta, M.; Minamimoto, R.; Miwa, K. 11C-Methionine-PET for Differentiating Recurrent Brain Tumor from Radiation Necrosis: Radiomics Approach with Random Forest Classifier. *Sci. Rep.* 2019, 9, 15666. [CrossRef]
249. Papp, L.; Pötsch, N.; Grahovac, M.; Schmidbauer, V.; Woehrer, A.; Preusser, M.; Mitterhauser, M.; Kiesel, B.; Wadsak, W.; Beyer, T.; et al. Glioma Survival Prediction with Combined Analysis of In Vivo 11C-MET PET Features, Ex Vivo Features, and Patient Features by Supervised Machine Learning. *J. Nucl. Med.* 2018, 59, 892–899. [CrossRef] [PubMed]
250. Stefano, A.; Comelli, A.; Bravatà, V.; Barone, S.; Daskalovski, I.; Savoca, G.; Sabini, M.G.; Ippolito, M.; Russo, G. A Preliminary PET Radiomics Study of Brain Metastases Using a Fully Automatic Segmentation Method. *BMC Bioinform.* 2020, 21, 325. [CrossRef] [PubMed]
251. Haubold, J.; Demircioglu, A.; Gratz, M.; Glas, M.; Wrede, K.; Sure, U.; Antoch, G.; Keyvani, K.; Nittka, M.; Kannengiesser, S.; et al. Non-Invasive Tumor Decoding and Phenotyping of Cerebral Gliomas Utilizing Multiparametric 18F-FET PET-MRI and MR Fingerprinting. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 1435–1445. [CrossRef] [PubMed]
252. Lohmann, P.; Lerche, C.; Bauer, E.K.; Steger, J.; Stoffels, G.; Blau, T.; Dunkl, V.; Kocher, M.; Viswanathan, S.; Filss, C.P.; et al. Predicting IDH Genotype in Gliomas Using FET PET Radiomics. *Sci. Rep.* 2018, 8, 13328. [CrossRef]
253. Qian, J.; Herman, M.G.; Brinkmann, D.H.; Laack, N.N.; Kemp, B.J.; Hunt, C.H.; Lowe, V.; Pafundi, D.H. Prediction of MGMT Status for Glioblastoma Patients Using Radiomics Feature Extraction From 18F-DOPA-PET Imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020, 108, 1339–1346. [CrossRef] [PubMed]
254. Kong, Z.; Lin, Y.; Jiang, C.; Li, L.; Liu, Z.; Wang, Y.; Dai, C.; Liu, D.; Qin, X.; Wang, Y.; et al. 18F-FDG-PET-Based Radiomics Signature Predicts MGMT Promoter Methylation Status in Primary Diffuse Glioma. *Cancer Imaging* 2019, 19, 58. [CrossRef]

255. Kong, Z.; Li, J.; Liu, Z.; Liu, Z.; Zhao, D.; Cheng, X.; Li, L.; Lin, Y.; Wang, Y.; Tian, J.; et al. Radiomics Signature Based on FDG-PET Predicts Proliferative Activity in Primary Glioma. *Clin. Radiol.* 2019, 74, 815.e15–815.e23. [CrossRef] [PubMed]
256. Li, L.; Mu, W.; Wang, Y.; Liu, Z.; Liu, Z.; Wang, Y.; Ma, W.; Kong, Z.; Wang, S.; Zhou, X.; et al. A Non-Invasive Radiomic Method Using 18F-FDG PET Predicts Isocitrate Dehydrogenase Genotype and Prognosis in Patients with Glioma. *Front. Oncol.* 2019, 9, 1183. [CrossRef]
257. Jiang, Y.; Yuan, Q.; Lv, W.; Xi, S.; Huang, W.; Sun, Z.; Chen, H.; Zhao, L.; Liu, W.; Hu, Y.; et al. Radiomic Signature of 18F Fluorodeoxyglucose PET/CT for Prediction of Gastric Cancer Survival and Chemotherapeutic Benefits. *Theranostics* 2018, 8, 5915–5928. [CrossRef] [PubMed]
258. Bang, J.-I.; Ha, S.; Kang, S.-B.; Lee, K.-W.; Lee, H.-S.; Kim, J.-S.; Oh, H.-K.; Lee, H.-Y.; Kim, S.E. Prediction of Neoadjuvant Radiation Chemotherapy Response and Survival Using Pretreatment [(18)F]FDG PET/CT Scans in Locally Advanced Rectal Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016, 43, 422–431. [CrossRef] [PubMed]
259. Lovinfosse, P.; Polus, M.; Van Daele, D.; Martinive, P.; Daenen, F.; Hatt, M.; Visvikis, D.; Koopmansch, B.; Lambert, F.; Coimbra, C.; et al. FDG PET/CT Radiomics for Predicting the Outcome of Locally Advanced Rectal Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 365–375. [CrossRef]
260. Brown, P.J.; Zhong, J.; Frood, R.; Currie, S.; Gilbert, A.; Appelt, A.L.; Sebag-Montefiore, D.; Scarsbrook, A. Prediction of Outcome in Anal Squamous Cell Carcinoma Using Radiomic Feature Analysis of Pre-Treatment FDG PET-CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2019, 46, 2790–2799. [CrossRef]
261. Shen, W.-C.; Chen, S.-W.; Wu, K.-C.; Lee, P.-Y.; Feng, C.-L.; Hsieh, T.-C.; Yen, K.-Y.; Kao, C.-H. Predicting Pathological Complete Response in Rectal Cancer after Chemoradiotherapy with a Random Forest Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography Radiomics. *Ann. Transl. Med.* 2020, 8, 207. [CrossRef]
262. Van Helden, E.J.; Vacher, Y.J.L.; van Wieringen, W.N.; van Velden, F.H.P.; Verheul, H.M.W.; Hoekstra, O.S.; Boellaard, R.; Menkevan der Houven van Oordt, C.W. Radiomics Analysis of Pre-Treatment [18F]FDG PET/CT for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Undergoing Palliative Systemic Treatment. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 2307–2317. [CrossRef]
263. Nakajo, M.; Kajiya, Y.; Tani, A.; Jinguji, M.; Nakajo, M.; Kitazono, M.; Yoshiura, T. A Pilot Study for Texture Analysis of 18F-FDG and 18F-FLT-PET/CT to Predict Tumor Recurrence of Patients with Colorectal Cancer Who Received Surgery. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 2158–2168. [CrossRef]
264. Giannini, V.; Mazzetti, S.; Bertotto, I.; Chiarenza, C.; Cauda, S.; Delmastro, E.; Bracco, C.; Di Dia, A.; Leone, F.; Medico, E.; et al. Predicting Locally Advanced Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Therapy with 18F-FDG PET and MRI Radiomics Features. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2019, 46, 878–888. [CrossRef]
265. Chen, S.-W.; Shen, W.-C.; Chen, W.T.-L.; Hsieh, T.-C.; Yen, K.-Y.; Chang, J.-G.; Kao, C.-H. Metabolic Imaging Phenotype Using Radiomics of [18F]FDG PET/CT Associated with Genetic Alterations of Colorectal Cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2019, 21, 183–190. [CrossRef]
266. Karahan, Sen, N.P.; Aksu, A.; Kaya, G.Ç. Value of Volumetric and Textural Analysis in Predicting the Treatment Response in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann. Nucl. Med.* 2020, 34, 960–967. [CrossRef] [PubMed]
267. Lovinfosse, P.; Koopmansch, B.; Lambert, F.; Jodogne, S.; Kustermans, G.; Hatt, M.; Visvikis, D.; Seidel, L.; Polus, M.; Albert, A.; et al. (18)F-FDG PET/CT Imaging in Rectal Cancer: Relationship with the RAS Mutational Status. *Br. J. Radiol.* 2016, 89, 20160212. [CrossRef] [PubMed]

268. Zhang, Y.; Cheng, C.; Liu, Z.; Wang, L.; Pan, G.; Sun, G.; Chang, Y.; Zuo, C.; Yang, X. Radiomics Analysis for the Differentiation of Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in 18 F-FDG PET/CT. *Med. Phys.* 2019, 46, 4520–4530. [CrossRef] [PubMed]
269. Yue, Y.; Osipov, A.; Fraass, B.; Sandler, H.; Zhang, X.; Nissen, N.; Hendifar, A.; Tuli, R. Identifying Prognostic Intratumor Heterogeneity Using Pre- and Post-Radiotherapy 18F-FDG PET Images for Pancreatic Cancer Patients. *J. Gastrointest. Oncol.* 2017, 8, 127–138. [CrossRef]
270. Lim, C.H.; Cho, Y.S.; Choi, J.Y.; Lee, K.-H.; Lee, J.K.; Min, J.H.; Hyun, S.H. Imaging Phenotype Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Based Radiomics and Genetic Alterations of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 2113–2122. [CrossRef] [PubMed]
271. Yoo, M.Y.; Yoon, Y.-S.; Suh, M.S.; Cho, J.Y.; Han, H.-S.; Lee, W.W. Prognosis Prediction of Pancreatic Cancer after Curative Intent Surgery Using Imaging Parameters Derived from F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Medicine* 2020, 99, e21829. [CrossRef]
272. Yoo, S.H.; Kang, S.Y.; Cheon, G.J.; Oh, D.-Y.; Bang, Y.-J. Predictive Role of Temporal Changes in Intratumoral Metabolic Heterogeneity During Palliative Chemotherapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: A Prospective Cohort Study. *J. Nucl. Med.* 2020, 61, 33–39. [CrossRef]
273. Hyun, S.H.; Kim, H.S.; Choi, S.H.; Choi, D.W.; Lee, J.K.; Lee, K.H.; Park, J.O.; Lee, K.-H.; Kim, B.-T.; Choi, J.Y. Intratumoral Heterogeneity of (18)F-FDG Uptake Predicts Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016, 43, 1461–1468. [CrossRef]
274. Toyama, Y.; Hotta, M.; Motoi, F.; Takanami, K.; Minamimoto, R.; Takase, K. Prognostic Value of FDG-PET Radiomics with Machine Learning in Pancreatic Cancer. *Sci. Rep.* 2020, 10, 17024. [CrossRef] [PubMed]
275. Mori, M.; Passoni, P.; Incerti, E.; Bettinardi, V.; Broggi, S.; Reni, M.; Whybra, P.; Spezi, E.; Vanoli, E.G.; Gianolli, L.; et al. Training and Validation of a Robust PET Radiomic-Based Index to Predict Distant-Relapse-Free-Survival after Radio-Chemotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Radiother. Oncol.* 2020, 153, 258–264. [CrossRef]
276. Tsujikawa, T.; Yamamoto, M.; Shono, K.; Yamada, S.; Tsuyoshi, H.; Kiyono, Y.; Kimura, H.; Okazawa, H.; Yoshida, Y. Assessment of Intratumor Heterogeneity in Mesenchymal Uterine Tumor by an 18F-FDG PET/CT Texture Analysis. *Ann. Nucl. Med.* 2017, 31, 752–757. [CrossRef]
277. Xu, R.; Kido, S.; Suga, K.; Hirano, Y.; Tachibana, R.; Muramatsu, K.; Chagawa, K.; Tanaka, S. Texture Analysis on (18)F-FDG PET/CT Images to Differentiate Malignant and Benign Bone and Soft-Tissue Lesions. *Ann. Nucl. Med.* 2014, 28, 926–935. [CrossRef]
278. Bailly, C.; Leforestier, R.; Champion, L.; Thebaud, E.; Moreau, A.; Kraeber-Bodere, F.; Carlier, T.; Bodet-Milin, C. Prognostic Value of FDG-PET Indices for the Assessment of Histological Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Outcome in Pediatric Patients with Ewing Sarcoma and Osteosarcoma. *PLoS ONE* 2017, 12, e0183841. [CrossRef]
279. Song, H.; Jiao, Y.; Wei, W.; Ren, X.; Shen, C.; Qiu, Z.; Yang, Q.; Wang, Q.; Luo, Q.-Y. Can Pretreatment 18F-FDG PET Tumor Texture Features Predict the Outcomes of Osteosarcoma Treated by Neoadjuvant Chemotherapy? *Eur. Radiol.* 2019, 29, 3945–3954. [CrossRef]
280. Vallières, M.; Freeman, C.R.; Skamene, S.R.; El Naqa, I. A Radiomics Model from Joint FDG-PET and MRI Texture Features for the Prediction of Lung Metastases in Soft-Tissue Sarcomas of the Extremities. *Phys. Med. Biol.* 2015, 60, 5471–5496. [CrossRef] [PubMed]

281. Jeong, S.Y.; Kim, W.; Byun, B.H.; Kong, C.-B.; Song, W.S.; Lim, I.; Lim, S.M.; Woo, S.-K. Prediction of Chemotherapy Response of Osteosarcoma Using Baseline 18F-FDG Textural Features Machine Learning Approaches with PCA. *Contrast Media Mol. Imaging* 2019, 2019, 3515080. [CrossRef] [PubMed]
282. Sheen, H.; Kim, W.; Byun, B.H.; Kong, C.-B.; Song, W.S.; Cho, W.H.; Lim, I.; Lim, S.M.; Woo, S.-K. Metastasis Risk Prediction Model in Osteosarcoma Using Metabolic Imaging Phenotypes: A Multivariable Radiomics Model. *PLoS ONE* 2019, 14, e0225242. [CrossRef] [PubMed]
283. Wolsztynski, E.; O'Sullivan, F.; Keyes, E.; O'Sullivan, J.; Eary, J.F. Positron Emission Tomography-Based Assessment of Metabolic Gradient and Other Prognostic Features in Sarcoma. *J. Med. Imaging* 2018, 5, 024502. [CrossRef] [PubMed]
284. Werner, R.A.; Lapa, C.; Ilhan, H.; Higuchi, T.; Buck, A.K.; Lehner, S.; Bartenstein, P.; Bengel, F.; Schatka, I.; Muegge, D.O.; et al. Survival Prediction in Patients Undergoing Radionuclide Therapy Based on Intratumoral Somatostatin-Receptor Heterogeneity. *Oncotarget* 2017, 8, 7039–7049. [CrossRef] [PubMed]
285. Werner, R.A.; Ilhan, H.; Lehner, S.; Papp, L.; Zsótér, N.; Schatka, I.; Muegge, D.O.; Javadi, M.S.; Higuchi, T.; Buck, A.K.; et al. Pre-Therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol. Imaging Biol.* 2019, 21, 582–590. [CrossRef] [PubMed]
286. Ansquer, C.; Drui, D.; Mirallié, E.; Renaudin-Autain, K.; Denis, A.; Gimenez-Roqueplo, A.-P.; Leux, C.; Toulgoat, F.; KraeberBodéré, F.; Carlier, T. Usefulness of FDG-PET/CT-Based Radiomics for the Characterization and Genetic Orientation of Pheochromocytomas Before Surgery. *Cancers* 2020, 12, 2424. [CrossRef]
287. Mapelli, P.; Partelli, S.; Salgarello, M.; Doraku, J.; Pasetto, S.; Rancoita, P.M.V.; Muffatti, F.; Bettinardi, V.; Presotto, L.; Andreasi, V.; et al. Dual Tracer 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG PET/Computed Tomography Radiomics in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: An Endearing Tool for Preoperative Risk Assessment. *Nucl. Med. Commun.* 2020, 41, 896–905. [CrossRef] [PubMed]
288. Weber, M.; Kessler, L.; Schaarschmidt, B.; Fendler, W.P.; Lahner, H.; Antoch, G.; Umutlu, L.; Herrmann, K.; Rischpler, C. Textural Analysis of Hybrid DOTATOC-PET/MRI and Its Association with Histological Grading in Patients with Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors. *Nucl. Med. Commun.* 2020, 41, 363–369. [CrossRef] [PubMed]
289. Cysouw, M.C.F.; Jansen, B.H.E.; van de Brug, T.; Oprea-Lager, D.E.; Pfaehler, E.; de Vries, B.M.; van Moorselaar, R.J.A.; Hoekstra, O.S.; Vis, A.N.; Boellaard, R. Machine Learning-Based Analysis of [18F]DCFPyL PET Radiomics for Risk Stratification in Primary Prostate Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2021, 48, 340–349. [CrossRef]
290. Kang, H.; Kim, E.E.; Shokouhi, S.; Tokita, K.; Shin, H.-W. Texture Analysis of F-18 Fluciclovine PET/CT to Predict Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Initial Results. *Tomography* 2020, 6, 301–307. [CrossRef]
291. Zamboglou, C.; Carles, M.; Fechter, T.; Kiefer, S.; Reichel, K.; Fassbender, T.F.; Bronsert, P.; Koeber, G.; Schilling, O.; Ruf, J.; et al. Radiomic Features from PSMA PET for Non-Invasive Intraprostatic Tumor Discrimination and Characterization in Patients with Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer—A Comparison Study with Histology Reference. *Theranostics* 2019, 9, 2595–2605. [CrossRef]
292. Khurshid, Z.; Ahmadzadehfar, H.; Gaertner, F.C.; Papp, L.; Zsótér, N.; Essler, M.; Bundschuh, R.A. Role of Textural Heterogeneity Parameters in Patient Selection for 177Lu-PSMA Therapy via Response Prediction. *Oncotarget* 2018, 9, 33312–33321. [CrossRef]
293. Ceriani, L.; Milan, L.; Virili, C.; Cascione, L.; Paone, G.; Trimboli, P.; Giovanella, L. Radiomics Analysis of [18F]-Fluorodeoxyglucose-Avid Thyroid Incidentalomas Improves Risk Stratification and Selection for Clinical Assessment. *Thyroid* 2021, 31, 88–95. [CrossRef]

294. Sollini, M.; Cozzi, L.; Pepe, G.; Antunovic, L.; Lania, A.; Di Tommaso, L.; Magnoni, P.; Erba, P.A.; Kirienko, M. [18F]FDG-PET/CT Texture Analysis in Thyroid Incidentalomas: Preliminary Results. *Eur. J. Hybrid Imaging* 2017, 1, 3. [CrossRef]
295. Nakajo, M.; Jinguji, M.; Shinaji, T.; Tani, A.; Nakabeppu, Y.; Nakajo, M.; Nakajo, A.; Natsugoe, S.; Yoshiura, T. 18F-FDG PET/CT Features of Primary Tumors for Predicting the Risk of Recurrence in Thyroid Cancer after Total Thyroidectomy: Potential Usefulness of Combination of the SUV-Related, Volumetric, and Heterogeneous Texture Parameters. *Br. J. Radiol.* 2019, 92, 20180620. [CrossRef] [PubMed]
296. Lee, H.S.; Oh, J.S.; Park, Y.S.; Jang, S.J.; Choi, I.S.; Ryu, J.-S. Differentiating the Grades of Thymic Epithelial Tumor Malignancy Using Textural Features of Intratumoral Heterogeneity via (18)F-FDG PET/CT. *Ann. Nucl. Med.* 2016, 30, 309–319. [CrossRef] [PubMed]
297. Nakajo, M.; Jinguji, M.; Shinaji, T.; Nakajo, M.; Aoki, M.; Tani, A.; Sato, M.; Yoshiura, T. Texture Analysis of 18F-FDG PET/CT for Grading Thymic Epithelial Tumors: Usefulness of Combining SUV and Texture Parameters. *Br. J. Radiol.* 2018, 91, 20170546. [CrossRef]
298. Saadani, H.; van der Hiel, B.; Aalbersberg, E.A.; Zavrakidis, I.; Haanen, J.B.A.G.; Hoekstra, O.S.; Boellaard, R.; Stokkel, M.P.M. Metabolic Biomarker-Based BRAFV600 Mutation Association and Prediction in Melanoma. *J. Nucl. Med.* 2019, 60, 1545–1552. [CrossRef]
299. Dittrich, D.; Pyka, T.; Scheidhauer, K.; Lütje, S.; Essler, M.; Bundschuh, R.A. Textural Features in FDG-PET/CT Can Predict Outcome in Melanoma Patients to Treatment with Vemurafenib and Ipilimumab. *Nuklearmedizin* 2020, 59, 228–234. [CrossRef] [PubMed]
300. Xu, H.; Guo, W.; Cui, X.; Zhuo, H.; Xiao, Y.; Ou, X.; Zhao, Y.; Zhang, T.; Ma, X. Three-Dimensional Texture Analysis Based on PET/CT Images to Distinguish Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Lymphoma. *Front. Oncol.* 2019, 9, 844. [CrossRef]
301. Blanc-Durand, P.; Van Der Gucht, A.; Jreige, M.; Nicod-Lalonde, M.; Silva-Monteiro, M.; Prior, J.O.; Denys, A.; Depeursinge, A.; Schaefer, N. Signature of Survival: A 18F-FDG PET Based Whole-Liver Radiomic Analysis Predicts Survival after 90Y-TARE for Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget* 2018, 9, 4549–4558. [CrossRef]
302. Nakajo, M.; Jinguji, M.; Nakajo, M.; Shinaji, T.; Nakabeppu, Y.; Fukukura, Y.; Yoshiura, T. Texture Analysis of FDG PET/CT for Differentiating between FDG-Avid Benign and Metastatic Adrenal Tumors: Efficacy of Combining SUV and Texture Parameters. *Abdom. Radiol.* 2017, 42, 2882–2889. [CrossRef]
303. Branchini, M.; Zorz, A.; Zucchetta, P.; Bettinelli, A.; De Monte, F.; Cecchin, D.; Paiusco, M. Impact of Acquisition Count Statistics Reduction and SUV Discretization on PET Radiomic Features in Pediatric 18F-FDG-PET/MRI Examinations. *Phys. Med.* 2019, 59, 117–126. [CrossRef] [PubMed]
304. Galavis, P.E.; Hollensen, C.; Jallow, N.; Paliwal, B.; Jeraj, R. Variability of Textural Features in FDG PET Images Due to Different Acquisition Modes and Reconstruction Parameters. *Acta Oncol.* 2010, 49, 1012–1016. [CrossRef] [PubMed]
305. Yang, P.; Xu, L.; Cao, Z.; Wan, Y.; Xue, Y.; Jiang, Y.; Yen, E.; Luo, C.; Wang, J.; Rong, Y.; et al. Extracting and Selecting Robust Radiomic Features from PET/MR Images in Nasopharyngeal Carcinoma. *Mol. Imaging Biol.* 2020, 22, 1581–1591. [CrossRef]
306. Oliver, J.A.; Budzevich, M.; Zhang, G.G.; Dilling, T.J.; Latifi, K.; Moros, E.G. Variability of Image Features Computed from Conventional and Respiratory-Gated PET/CT Images of Lung Cancer. *Transl. Oncol.* 2015, 8, 524–534. [CrossRef]
307. Shiri, I.; Rahmim, A.; Ghaffarian, P.; Geramifar, P.; Abdollahi, H.; Bitarafan-Rajabi, A. The Impact of Image Reconstruction Settings on 18F-FDG PET Radiomic Features: Multi-Scanner Phantom and Patient Studies. *Eur. Radiol.* 2017, 27, 4498–4509. [CrossRef]
308. Bailly, C.; Bodet-Milin, C.; Couespel, S.; Necib, H.; Kraeber-Bodéré, F.; Ansquer, C.; Carlier, T. Revisiting the Robustness of PET-Based Textural Features in the Context of Multi-Centric Trials. *PLoS ONE* 2016, 11, e0159984. [CrossRef] [PubMed]

309. Yip, S.; McCall, K.; Aristophanous, M.; Chen, A.B.; Aerts, H.J.W.L.; Berbeco, R. Comparison of Texture Features Derived from Static and Respiratory-Gated PET Images in Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE* 2014, 9, e115510. [CrossRef] [PubMed]
310. Vallières, M.; Laberge, S.; Diamant, A.; El Naqa, I. Enhancement of Multimodality Texture-Based Prediction Models via Optimization of PET and MR Image Acquisition Protocols: A Proof of Concept. *Phys. Med. Biol.* 2017, 62, 8536–8565. [CrossRef]
311. Oliver, J.A.; Budzevich, M.; Hunt, D.; Moros, E.G.; Latifi, K.; Dilling, T.J.; Feygelman, V.; Zhang, G. Sensitivity of Image Features to Noise in Conventional and Respiratory-Gated PET/CT Images of Lung Cancer: Uncorrelated Noise Effects. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2017, 16, 595–608. [CrossRef]
312. Noortman, W.A.; Vriens, D.; Slump, C.H.; Bussink, J.; Meijer, T.W.H.; de Geus-Oei, L.-F.; van Velden, F.H.P. Adding the Temporal Domain to PET Radiomic Features. *PLoS ONE* 2020, 15, e0239438. [CrossRef]
313. Leijenaar, R.T.H.; Nalbantov, G.; Carvalho, S.; van Elmpt, W.J.C.; Troost, E.G.C.; Boellaard, R.; Aerts, H.J.W.L.; Gillies, R.J.; Lambin, P. The Effect of SUV Discretization in Quantitative FDG-PET Radiomics: The Need for Standardized Methodology in Tumor Texture Analysis. *Sci. Rep.* 2015, 5, 11075. [CrossRef] [PubMed]
314. Lu, L.; Lv, W.; Jiang, J.; Ma, J.; Feng, Q.; Rahmim, A.; Chen, W. Robustness of Radiomic Features in [11C]Choline and [18F]FDG PET/CT Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma: Impact of Segmentation and Discretization. *Mol. Imaging Biol.* 2016, 18, 935–945. [CrossRef]
315. Guezennec, C.; Bourhis, D.; Orlhac, F.; Robin, P.; Corre, J.-B.; Delcroix, O.; Gobel, Y.; Schick, U.; Salaün, P.-Y.; Abgral, R. InterObserver and Segmentation Method Variability of Textural Analysis in Pre-Therapeutic FDG PET/CT in Head and Neck Cancer. *PLoS ONE* 2019, 14, e0214299. [CrossRef] [PubMed]
316. Aide, N.; Salomon, T.; Blanc-Fournier, C.; Grellard, J.-M.; Levy, C.; Lasnon, C. Implications of Reconstruction Protocol for Histo-Biological Characterisation of Breast Cancers Using FDG-PET Radiomics. *EJNMMI Res.* 2018, 8, 114. [CrossRef] [PubMed]
317. Hatt, M.; Tixier, F.; Cheze Le Rest, C.; Pradier, O.; Visvikis, D. Robustness of Intratumor 18F-FDG PET Uptake Heterogeneity Quantification for Therapy Response Prediction in Oesophageal Carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2013, 40, 1662–1671. [CrossRef]
318. Belli, M.L.; Mori, M.; Broggi, S.; Cattaneo, G.M.; Bettinardi, V.; Dell’Oca, I.; Fallanca, F.; Passoni, P.; Vanoli, E.G.; Calandrino, R.; et al. Quantifying the Robustness of [18F]FDG-PET/CT Radiomic Features with Respect to Tumor Delineation in Head and Neck and Pancreatic Cancer Patients. *Phys. Med.* 2018, 49, 105–111. [CrossRef]
319. Bashir, U.; Azad, G.; Siddique, M.M.; Dhillon, S.; Patel, N.; Bassett, P.; Landau, D.; Goh, V.; Cook, G. The Effects of Segmentation Algorithms on the Measurement of 18F-FDG PET Texture Parameters in Non-Small Cell Lung Cancer. *EJNMMI Res.* 2017, 7, 60. [CrossRef]
320. Orlhac, F.; Nioche, C.; Soussan, M.; Buvat, I. Understanding Changes in Tumor Texture Indices in PET: A Comparison Between Visual Assessment and Index Values in Simulated and Patient Data. *J. Nucl. Med.* 2017, 58, 387–392. [CrossRef]
321. Lovat, E.; Siddique, M.; Goh, V.; Ferner, R.E.; Cook, G.J.R.; Warbey, V.S. The Effect of Post-Injection 18F-FDG PET Scanning Time on Texture Analysis of Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis-1. *EJNMMI Res.* 2017, 7, 35. [CrossRef] [PubMed]
322. Cheng, N.-M.; Fang, Y.-H.D.; Tsan, D.-L.; Hsu, C.-H.; Yen, T.-C. Respiration-Averaged CT for Attenuation Correction of PET Images— Impact on PET Texture Features in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *PLoS ONE* 2016, 11, e0150509. [CrossRef] [PubMed]
323. Garcia-Vicente, A.M.; Molina, D.; Pérez-Beteta, J.; Amo-Salas, M.; Martínez-González, A.; Bueno, G.; Tello-Galán, M.J.; SorianoCastrejón, Á. Textural Features and SUV-Based Variables Assessed by Dual Time Point 18F-FDG PET/CT in Locally Advanced Breast Cancer. *Ann. Nucl. Med.* 2017, 31, 726–735. [CrossRef] [PubMed]

324. Forgács, A.; Béresová, M.; Garai, I.; Lassen, M.L.; Beyer, T.; DiFranco, M.D.; Berényi, E.; Balkay, L. Impact of Intensity Discretization on Textural Indices of [18F]FDG-PET Tumor Heterogeneity in Lung Cancer Patients. *Phys. Med. Biol.* 2019, 64, 125016. [CrossRef]
325. Grootjans, W.; Tixier, F.; van der Vos, C.S.; Vriens, D.; Le Rest, C.C.; Bussink, J.; Oyen, W.J.G.; de Geus-Oei, L.-F.; Visvikis, D.; Visser, E.P. The Impact of Optimal Respiratory Gating and Image Noise on Evaluation of Intratumor Heterogeneity on 18F-FDG PET Imaging of Lung Cancer. *J. Nucl. Med.* 2016, 57, 1692–1698. [CrossRef] [PubMed]
326. Lasnon, C.; Majdoub, M.; Lavigne, B.; Do, P.; Madelaine, J.; Visvikis, D.; Hatt, M.; Aide, N. 18F-FDG PET/CT Heterogeneity Quantification through Textural Features in the Era of Harmonisation Programs: A Focus on Lung Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016, 43, 2324–2335. [CrossRef]
327. Doumou, G.; Siddique, M.; Tsoumpas, C.; Goh, V.; Cook, G.J. The Precision of Textural Analysis in (18)F-FDG-PET Scans of Oesophageal Cancer. *Eur. Radiol.* 2015, 25, 2805–2812. [CrossRef]
328. Forgacs, A.; Pall Jonsson, H.; Dahlbom, M.; Daver, F.; DiFranco, M.D.; Opposits, G.; Krizsan, A.K.; Garai, I.; Czernin, J.; Varga, J.; et al. A Study on the Basic Criteria for Selecting Heterogeneity Parameters of F18-FDG PET Images. *PLoS ONE* 2016, 11, e0164113. [CrossRef]
329. Paul, D.; Su, R.; Romain, M.; Sébastien, V.; Pierre, V.; Isabelle, G. Feature Selection for Outcome Prediction in Oesophageal Cancer Using Genetic Algorithm and Random Forest Classifier. *Comput. Med. Imaging Graph.* 2017, 60, 42–49. [CrossRef]
330. Smeets, E.M.M.; Withaar, D.S.; Grootjans, W.; Hermans, J.J.; van Laarhoven, K.; de Geus-Oei, L.-F.; Gotthardt, M.; Aarntzen, E.H.J.G. Optimal Respiratory-Gated [18F]FDG PET/CT Significantly Impacts the Quantification of Metabolic Parameters and Their Correlation with Overall Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *EJNMMI Res.* 2019, 9, 24. [CrossRef]
331. Desseroit, M.-C.; Tixier, F.; Weber, W.A.; Siegel, B.A.; Cheze Le Rest, C.; Visvikis, D.; Hatt, M. Reliability of PET/CT Shape and Heterogeneity Features in Functional and Morphologic Components of Non-Small Cell Lung Cancer Tumors: A Repeatability Analysis in a Prospective Multicenter Cohort. *J. Nucl. Med.* 2017, 58, 406–411. [CrossRef]
332. Altazi, B.A.; Zhang, G.G.; Fernandez, D.C.; Montejo, M.E.; Hunt, D.; Werner, J.; Biagioli, M.C.; Moros, E.G. Reproducibility of F18-FDG PET Radiomic Features for Different Cervical Tumor Segmentation Methods, Gray-Level Discretization, and Reconstruction Algorithms. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2017, 18, 32–48. [CrossRef] [PubMed]
333. Brooks, F.J.; Grigsby, P.W. Low-Order Non-Spatial Effects Dominate Second-Order Spatial Effects in the Texture Quantifier Analysis of 18F-FDG-PET Images. *PLoS ONE* 2015, 10, e0116574. [CrossRef] [PubMed]
334. Lv, W.; Yuan, Q.; Wang, Q.; Ma, J.; Jiang, J.; Yang, W.; Feng, Q.; Chen, W.; Rahmim, A.; Lu, L. Robustness versus Disease Differentiation When Varying Parameter Settings in Radiomics Features: Application to Nasopharyngeal PET/CT. *Eur. Radiol.* 2018, 28, 3245–3254. [CrossRef]
335. Reynés-Llompart, G.; Sabaté-Llobera, A.; Llinares-Tello, E.; Martí-Climent, J.M.; Gámez-Cenzano, C. Image Quality Evaluation in a Modern PET System: Impact of New Reconstructions Methods and a Radiomics Approach. *Sci. Rep.* 2019, 9, 10640. [CrossRef]
336. Orhac, F.; Boughdad, S.; Philippe, C.; Stalla-Bourdillon, H.; Nioche, C.; Champion, L.; Soussan, M.; Frouin, F.; Frouin, V.; Buvat, I. A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET. *J. Nucl. Med.* 2018, 59, 1321–1328. [CrossRef] [PubMed]

337. Xie, C.; Du, R.; Ho, J.W.; Pang, H.H.; Chiu, K.W.; Lee, E.Y.; Vardhanabhuti, V. Effect of Machine Learning Re-Sampling Techniques for Imbalanced Datasets in 18F-FDG PET-Based Radiomics Model on Prognostication Performance in Cohorts of Head and Neck Cancer Patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 2826–2835. [CrossRef]
338. Yip, S.S.F.; Parmar, C.; Kim, J.; Huynh, E.; Mak, R.H.; Aerts, H.J.W.L. Impact of Experimental Design on PET Radiomics in Predicting Somatic Mutation Status. *Eur. J. Radiol.* 2017, 97, 8–15. [CrossRef]
339. Boughdad, S.; Nioche, C.; Orhac, F.; Jehl, L.; Champion, L.; Buvat, I. Influence of Age on Radiomic Features in 18F-FDG PET in Normal Breast Tissue and in Breast Cancer Tumors. *Oncotarget* 2018, 9, 30855–30868. [CrossRef]
340. WHO | World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/> (accessed on 25 November 2020).
341. Clark, K.; Vendt, B.; Smith, K.; Freymann, J.; Kirby, J.; Koppel, P.; Moore, S.; Phillips, S.; Maffitt, D.; Pringle, M.; et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. *J. Digit. Imaging* 2013, 26, 1045–1057. [CrossRef]
342. Kaissis, G.A.; Makowski, M.R.; Rückert, D.; Braren, R.F. Secure, Privacy-Preserving and Federated Machine Learning in Medical Imaging. *Nat. Mach. Intell.* 2020, 2, 305–311. [CrossRef]
343. Sheller, M.J.; Edwards, B.; Reina, G.A.; Martin, J.; Pati, S.; Kotrotsou, A.; Milchenko, M.; Xu, W.; Marcus, D.; Colen, R.R.; et al. Federated Learning in Medicine: Facilitating Multi-Institutional Collaborations without Sharing Patient Data. *Sci. Rep.* 2020, 10, 12598. [CrossRef] [PubMed]
344. Welch, M.L.; McIntosh, C.; Haibe-Kains, B.; Milosevic, M.F.; Wee, L.; Dekker, A.; Huang, S.H.; Purdie, T.G.; O’Sullivan, B.; Aerts, H.J.W.L.; et al. Vulnerabilities of Radiomic Signature Development: The Need for Safeguards. *Radiother. Oncol.* 2019, 130, 2–9. [CrossRef] [PubMed]
345. Van Griethuysen, J.J.M.; Fedorov, A.; Parmar, C.; Hosny, A.; Aucoin, N.; Narayan, V.; Beets-Tan, R.G.H.; Fillion-Robin, J.-C.; Pieper, S.; Aerts, H.J.W.L. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res.* 2017, 77, e104–e107. [CrossRef] [PubMed]
346. Van Duijn, P.W.; Marques, R.B.; Ziel-van der Made, A.C.J.; van Zoggel, H.J.A.A.; Aghai, A.; Berrevoets, C.; Debets, R.; Jenster, G.; Trapman, J.; van Weerden, W.M. Tumor Heterogeneity, Aggressiveness, and Immune Cell Composition in a Novel Syngeneic PSA-Targeted Pten Knockout Mouse Prostate Cancer (MuCaP) Model. *Prostate* 2018, 78, 1013–1023. [CrossRef] [PubMed]
347. Januškevičienė, I.; Petrikaitė, V. Heterogeneity of Breast Cancer: The Importance of Interaction between Different Tumor Cell Populations. *Life Sci.* 2019, 239, 117009. [CrossRef] [PubMed]
348. Cherezov, D.; Goldgof, D.; Hall, L.; Gillies, R.; Schabath, M.; Müller, H.; Depeursinge, A. Revealing Tumor Habitats from Texture Heterogeneity Analysis for Classification of Lung Cancer Malignancy and Aggressiveness. *Sci. Rep.* 2019, 9, 4500. [CrossRef] [PubMed]
349. Marusyk, A.; Almendro, V.; Polyak, K. Intra-Tumor Heterogeneity: A Looking Glass for Cancer? *Nat. Rev. Cancer* 2012, 12, 323–334. [CrossRef] [PubMed]
350. Junttila, M.R.; de Sauvage, F.J. Influence of Tumor Micro-Environment Heterogeneity on Therapeutic Response. *Nature* 2013, 501, 346–354. [CrossRef]
351. Robinson, M.H.; Vasquez, J.; Kaushal, A.; MacDonald, T.J.; Velázquez Vega, J.E.; Schniederjan, M.; Dhodapkar, K. Subtype and Grade-Dependent Spatial Heterogeneity of T-Cell Infiltration in Pediatric Glioma. *J. Immunother. Cancer* 2020, 8, e001066. [CrossRef]
352. Traverso, A.; Wee, L.; Dekker, A.; Gillies, R. Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018, 102, 1143–1158. [CrossRef] [PubMed]

353. Avanzo, M.; Wei, L.; Stancanello, J.; Vallières, M.; Rao, A.; Morin, O.; Mattonen, S.A.; El Naqa, I. Machine and Deep Learning Methods for Radiomics. *Med. Phys.* 2020, 47. [CrossRef]
354. Mayerhoefer, M.E.; Materka, A.; Langs, G.; Häggström, I.; Szczypiński, P.; Gibbs, P.; Cook, G. Introduction to Radiomics. *J. Nucl. Med.* 2020, 61, 488–495. [CrossRef]

**CAPÍTULO 4: ESTÁ A ANÁLISE DE TEXTURA FDG-PET
RELACIONADA COA HETEROXENEIDADE BIOLÓXICA INTRA-
TUMORAL NO CANCRO DE PULMÓN?**

1. Introducción

Décadas de investigacións sobre a bioloxía tumoral revelaron que os tumores son entidades heteroxéneas en tódalas súas escalas (macroscópica, fisiolóxica, microscópica, xenética) [1,2]. Esta heteroxeneidade tumoral refírese ao feito de que as diferentes células tumorais poden mostrar distintos perfís morfolóxicos e fenotípicos, os cales inclúen expresión xenética, metabolismo, motilidade, proliferación e potencial metastático [3–5]. Nos últimos anos, a PET/TC foi proposta como unha ferramenta ideal para a exploración non invasora da heteroxeneidad intratumoral a escala macroscópica [6–8], proporcionando, supostamente, información sobre as características biolóxicas dos tumores [9,10]. Mediante o emprego dun enfoque cuantitativo e automatizado denominado análise de textura, varios estudos encontraron correlacións significativas entre a bioloxía do tumor e as medidas de heteroxeneidade derivadas das análises de textura [11–18] en varios tipos de tumores, como o cancro de mama [19,20], páncreas [21], esófago [22,23], de próstata [24], e especialmente numerosos en cancro de pulmón [25–37]. Neste sentido, varios estudos informaron de que é posible correlacionar a análise de textura con resultados clinicamente relevantes, como a supervivencia xeral [25,27,31,34,35], a supervivencia libre de progresión [27,32,37] e a resposta ao tratamento [26,29,36].

Maila que a análise de textura baseada na PET semella ser unha ferramenta ideal para a medicina oncolóxica personalizada, o certo é que é necesario abordar numerosos desafíos antes de seu uso fiable e interpretable na clínica [38]. Aínda existe a necesidade de establecer un protocolo de cuantificación estandarizado para abordar tódolos problemas, amplamente informados, relacionados cas diferencias nos parámetros de adquisición e reconstrución, nas técnicas de posprocesamento, nos métodos de segmentación do tumor o incluso nos propio algoritmos de cálculo de textura [38–42]. Non obstante, a principal limitación actual das análises da textura é a falta de comprensión sobre que representan os índices de textura PET en termos da distribución espacial real subxacente do radiotrazador dentro do tumor. A complexidade da formulación destes análises de textura dificulta a explicación dos descubrimentos xeneralizados, como as correlacións que mostran entre os diferentes índices de textura [30,31,33–35,43,44], así como as fortes correlacións entre os índices de textura e o volume tumoral [45,46]. Desentrañar o substrato biolóxico destas correlacións é crucial para

comprender a información complementaria proporcionada pola análise de textura, así como para probar a súa interpretación para o uso clínico.

Neste sentido, a orixe da correlación dos índices de textura co volume tumoral é particularmente importante no cancro de pulmón. As asociacións entre os índices de textura e a supervivencia xeneral foron informadas previamente dunha maneira consistente en diferentes estudos [25,27,31,34,35]; non obstante, o volume tumoral, o cal tamén se correlaciona cun estadio máis avanzado da enfermidade, está fortemente asociado coa supervivencia [47–49] e, polo tanto, non está claro se o poder predictivo dos índices de textura son debidos a esta correlación. Nun intento de explicar isto, algúns estudos previos axustaron estatisticamente os modelos de supervivencia para o volume tumoral [27,46,50]; non obstante, foi demostrado que as correlacións entre os índices de textura e o volume son altamente non lineais, o que deixa pouco esclarecida a eficacia destes enfoques e, polo tanto, o valor real agregado dos índices de textura.

2. Material e Métodos

2.1 Conxunto de pacientes

O noso estudo retrospectivo incluíu pacientes cun diagnóstico inicial de carcinoma de células non pequenas de pulmón (NSCLC) remitidos ao Servicio de Medicina Nuclear do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), para un estudo de 18FDG-PET/TC pre-tratamento dende Xaneiro a Setembro do 2018. O estadio tumoral foi establecido acorde coa clasificación TNM da sétima edición do AJCC [51].

2.2 Datos phantom

O modelo *phantom* empregado para o estudo de calidade de imaxe NEMA [52] foi empregado para imitala forma da parte superior do corpo humano, incluídas as esferas de vidro baleiras de uso común con diámetros internos de 3.7, 2.8, 1.7, 1.3 e 1 cm, e esferas máis grandes deseñadas e fabricadas especificamente para este traballo, con diámetros interiores de 10 cm e 6 cm. Desta forma, o noso estudo *phantom* abarcou un rango de volumes de 0.29 a 294 cm³, o cal é similar ao rango encontrado nos tumores de pulmón [46].

2.3 Escáner Vereos PET/CT

Os estudos de PET foron realizados co *Digital Vereos* PET/CT (Philips), un escáner PET/CT deseñado para mellorar a detección das lesións máis pequenas e reducir a dose recibida e o tempo de estudo. O sistema *Digital Vereos* PET/CT é un escáner PET de conteo de fotóns dixital combinado cun sistema CT de 128 canles. A compoñente CT, baseada no *Ingenuity CT*, é un sistema helicoidal cunha cobertura axial de 40 mm. O anel do detector de PET consta de 18 módulos detectores, cada un dos cales contén unha matriz de 40×32 cristais de LYSO de $4 \times 4 \times 19 \text{ mm}^3$ acoplados individualmente a contadores de fotóns dixitais. O anel ten un diámetro de 764 mm e unha lonxitude axial de 164 mm [53].

2.4 Adquisición de datos PET

2.4.1 Preparación do paciente

Para asegurar a correcta incorporación do radiotrazador, os pacientes realizaron un xaxún de polo menos 6 h antes da inxección de 3.5 MBq/Kg de 18F-FDG. Tamén se controlaron os niveles de glicosa en sangue e os pacientes descansaron nunha habitación escura 30 min antes da administración.

2.4.2 Preparación do *phantom*

O *phantom* foi preparado con dúas configuracións diferentes de esferas: (a) esferas de 3.7, 2.8, 1.7, 1.3 e 1 cm de diámetro, e (b) esferas de 6 e 10 cm de diámetro. Para cada configuración, o fondo do *phantom* encheuse cunha solución homoxénea de 18F-FDG, mentres que as esferas enchéronse cunha concentración máis alta de 18F-FDG para xerar proporcións de esfera/fondo de aproximadamente 4 e 6. A actividade inxectada foi seleccionada para que a actividade inicial das esferas fose superior á medida nos tumores con maior captación de FDG, cubrindo así, tras 8 horas de descomposición, todo o rango de actividades observado na nosa mostra dos tumores pulmonares (dende 67 kBq/cm^3 ata 2.8 kBq/cm^3).

2.4.3 Protocolo de adquisición

Os datos dos pacientes e do *phantom* foron adquiridos usando exactamente o mesmo protocolo empregado para os exames de corpo enteiro na nosa institución. Empregáronse adquisicións de 2 minutos por cama, cun campo de visión axial de 16.4 cm para a primeira cama e de 10 cm para as posteriores, e o campo de visión transaxial de 576 mm. Os datos do *phantom* adquiríronse usando só unha posición da cama, centrada no *phantom*, con *frames* de 2 minutos durante 8 horas. Aqueles *frames* con actividades por debaixo ou por encima do rango de actividade observado nos tumores foron descartados e non se incluíron en ningunha das análises.

Tódalas imaxes foron reconstruídas co software proporcionado polo fabricante (Philips PET/Vereos versión 2.0.2.26321) usando o algoritmo OSEM con 2 iteracións e 10 subconxuntos. Empregáronse vóxeles isotrópicos de 2 mm de tamaño. Activáronse as correccións de dispersión, *randoms* e de atenuación, pero non se realizou ningunha corrección de PSF.

Para investigar a parte da heteroxeneidade medida que proven realmente da bioloxía tumoral e cal doutros factores, calculamos as características de textura de imaxes PET en pacientes con NSCLC e logo comparamos estes valores con ditas características de texturas das imaxes PET de esferas homoxéneas. Levouse a cabo o mesmo procedemento para os datos do paciente e do *phantom*, seguindo o esquema xeneral ilustrado na **Figura 1**. Un médico de medicina nuclear experimentado foi o encargado de delimitar manualmente cada tumor/esfera nunha caixa de recorte e realizouse unha segmentación automática dentro de dita caixa aplicando un umbral de $0.45 \times \text{SUV}_{\text{máx}}$ [54]. As características de textura foron obtidas utilizando algoritmos implementados internamente en MATLAB (The MathWorks, Inc). Para facilitar a comparación coa literatura publicada con anterioridade, calculamos exactamente os mesmos índices que en [46], e a maiores calculamos 4 características de textura adicionais, as cales se encontraran previamente asociadas con resultados clinicamente relevantes entre os pacientes con cancro de pulmón [33]. Este conxunto de índices inclúe características estatísticas de primeira orde e características de textura, derivadas da matriz de co-ocurrencia (CM)[12] e a “matriz de zona de tamaño (Size-Zone-Matrix, SZM) [55]. Adoptamos a mesma definición para a CM que en [46], na que empregamos unha soa matriz tendo en conta as 13 direccións simultaneamente para calcular os elementos $P(I,J)$ da CM, usando unha distancia de $n=1$ píxels

veciños. As características seleccionadas e calculadas a partir da CM [12] foron *Entropy*, *Dissimilarity*, *Energy*, *Contrast* e *Homogeneity*. As características seleccionadas calculadas a partir da SZM [55] foron *High Intensity Large Area Emphasis* (HILAE), *Gray Level Non-Uniformity Normalized* (GLNN), e *zone percentage* (ZP). As características foron calculadas despois da cuantificación en 64 niveis de grises como se describiu anteriormente en [45,46,56–59]. No material complementario proporcionase unha descrición máis detallada dos índices de textura. *Entropy*, *Dissimilarity*, HILAE e ZP demostraron solidez con respecto aos efectos de volume parcial e segmentación [56], e axustes de reconstrución [42], así como una alta reproducibilidade [57].

3. Análises estatístico

Para as estatísticas de carácter descritivo, empregouse a media \pm desviación estándar. Empregouse unha función “*spline*” de suavizado para modelar a dependencia entre os índices de textura e o volume nas esferas homoxéneas. O parámetro de suavizado foi establecido mediante unha validación cruzada. Os modelos *spline* resultantes foron posteriormente empregados para predicir os índices de textura nos tumores de pulmón, empregando o volume do tumor como único predictor. Ademais, informamos os erros cadráticos medios (RMSE) para proporcionar unha medida de calidade do axuste. Finalmente, realizáronse análises de correlación de *Pearson* entre as características de textura preditas e medidas para estimar a fracción de varianza (r^2) que explica o modelo baseado no *phantom*. Para facilitar o axuste da regresión *spline*, HILAE foi transformada a unha escala logarítmica debido a seu rango de valores (~700 a 22000) e para reducir a asimetría dos residuos. Empregouse a regresión de riscos proporcionais de Cox para investigar as asociacións entre as características de textura e a supervivencia xeral. Estas análises realizáronse con características de textura sen procesar e con características de textura axustadas polo volume, restando a dependencia do volume utilizando no modelo *spline* baseado no *phantom*. Tódalas análises realizáronse utilizando Matlab (The MathWorks, Inc).

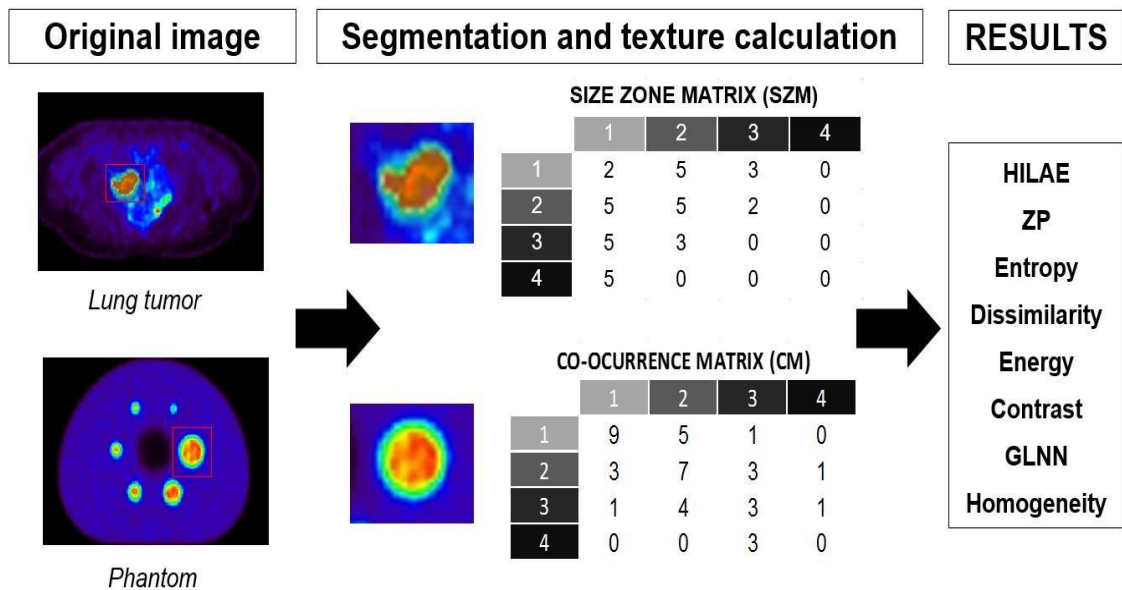


Figura 1. Diagrama esquemático do procedemento empregado para o cálculo de características de textura nos dous grupos de imaxes, tumores pulmonares e esferas.

4. Resultados

4.1 Características dos pacientes

Na táboa 1 veñen recollidas as características tumorais dos pacientes incluídos neste estudo. Oitenta e cinco pacientes cumpriron cos criterios clínicos e de imaxe para a súa inclusión. A media de idade foi de 68 ± 10 anos, sendo 19 mulleres (12/19 fumadoras) e 62 homes (62/62 fumadores). O estadio tumoral foi determinado en 75/85 pacientes, con 11 pacientes con estadio I, 2 pacientes con estadio II, 28 pacientes con estadio III e 34 pacientes co estadio IV. Tódolos tumores estaban correctamente segmentados e os volumes tumorais oscilaban entre 0.35 e 399.7 cm³. Como exemplo, a **Figura 2** mostra as exploracións PET de tres pacientes representativos.

Táboa 1. Características dos pacientes e dos tumores

Características do pacientes	n (%) (n=85)
Sexo	
Masculino	63 (74.12%)
Femenino	22 (25.88%)
Idade (anos)	
Media	68
Rango	41-87
Fumador/a	n (%) (n=82)
Masculino	62/62 (100%)
Femenino	12/19 (63.15%)
Características do tumor	
Estadío	n (n=75)
I	11
II	2
III	28
IV	34
Volume (cm³)	n (n=85)
<10	37
10-30	26
30-50	3
50-100	9
100-150	7
150-200	1
>200	2
Estatísticas	Valor (cm³)
Media	36
Mediana	13
Min-max	0.35 - 399.7

4.2 Características de textura e volume

A **Figura 3** mostra a dependencia das características de textura medidas en tumores e esferas co volume. Todas as características de textura mostraron fortes correlacións non lineais co volume, tanto en tumores como nas esferas. Ademais, os índices de textura medidos nos tumores e nas esferas mostraron unha superposición significativa, particularmente relevante para *Dissimilarity* (**Fig. 3b**), ZP (**Fig. 3d**), *Contrast* (**Fig. 3f**), GLNN (**Fig. 3g**) e *Homogeneity* (**Fig. 3g**). *Entropy* (**Fig. 3a**), HILAE (**Fig. 3c**) e *Energy* (**Fig. 3e**) mostraron lixeiras diferencias entre esferas e tumores para volumes máis grandes, pero pese a iso, a superposición foi significativa. Para volumes grandes, os valores de *Entropy* e *Energy* obtidos nos tumores foron maiores que os obtidos nas esferas, mentres que o valor de HILAE medido nos tumores foi menor que o medido nas esferas.

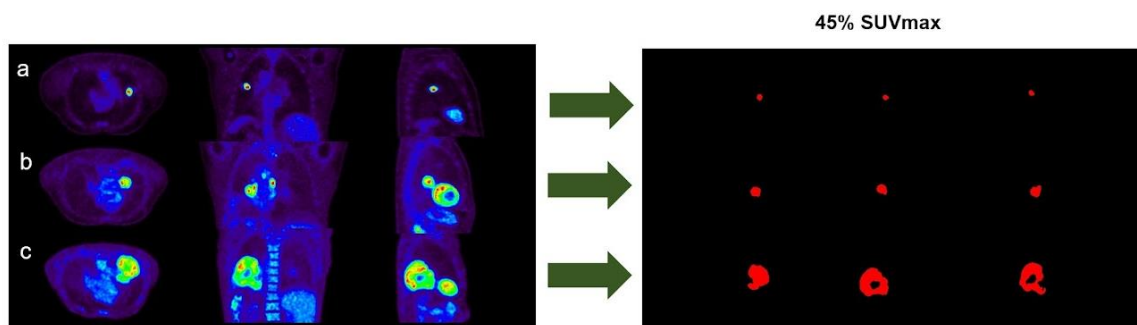


Figura 2. Exemplos representativos de tres lesións tumorais analizadas neste estudo, con volumes de (a) 3.5 cm³, (b) 25.2 cm³ e (c) 399.7 cm³. O panel (d) mostra a segmentación tumoral resultante, descrita na sección de análises de datos PET.

4.3 Correlacións entre as características medidas en tumores e esferas

A **Figura 4** mostra os valores das características de textura preditos utilizando o volume tumoral co modelo *spline* baseado no *phantom* fronte ás características de textura medidas nos tumores. Encontráronse correlacións fortes e significativas en tódalas características estudadas ($r > 0,7$, $p < 0,0001$). As correlacións entre os índices de textura preditos e tumorais foron moi altas para *Dissimilarity* ($r=0.95$, $r^2=0.90$, RMSE=0.993), *Contrast* ($r=0.95$, $r^2=0.91$, RMSE=28.83), ZP ($r=0.94$, $r^2=0.90$, RMSE=0.055), GLNN ($r=0.93$, $r^2=0.86$, RMSE=0.0393) e *Homogeneity* ($r=0.90$, $r^2=0.82$, RMSE=0.0197); e alta para *Entropy* ($r=0.70$, $r^2=0.50$, RMSE=0.261) e $\log(\text{HILAE})$ ($r=0.73$, $r^2=0.53$, RMSE=0.192). En cambio, encontramos unha

baixa correlación só no caso de *Energy* ($r=0.55$, $r^2=0.30$, $RMSE=0.00046$). Os valores de r^2 indican que o 90% da varianza de *Dissimilarity*, *Contrast* e *ZP* foi impulsada por información de non heteroxeneidade, 80% para *GLNN* e *Homogeneity*, mentres que esta fracción de varianza reduciuse a máis do 50% para *Entropy* e *HILAE*, e cerca do 30 % para *Energy*.

4.4 Análise de supervivencia

Probamos se as correlacións observadas co volume poderían impulsar ou ocultar asociacións coa supervivencia xeral. A Táboa 2 resume os resultados das regresións de Cox univariáveis para cada característica de textura, con e sen subtracción do efecto do volume estimado polo noso modelo baseado no *phantom*. Encontramos que, entre as características sen axustar polo volume, só *Entropy* e *Energy* estaban asociadas coa supervivencia ($b = -0.90$, $p = 0.01$; $b = 510$, $p = 0.01$, respectivamente). Estas asociacións desapareceron ao axustar polo efecto do volume estimado ($b = -0.43$, $p = 0.20$; $b = 3.6$, $p = 0.98$), non obstante, *HILAE* emerxeu asociada coa supervivencia ($b = -0.35$, $p = .008$).

Táboa 2. Resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox. Os resultados preséntanse como modelos de coeficientes (valores de p).

	Dissimilarity	Entropy	log (HILAE)	ZP	Energy	Contrast	GLNN	Homogeneity
b coefficient	-0.08 (0.15)	-0.90 (0.01)	-0.28 (0.62)	-1.28 (0.22)	510 (0.01)	-0.002 (0.28)	-2.4 (0.14)	6.2 (0.06)
adjusted b coefficient	0.10 (0.32)	-0.44 (0.30)	-0.35 (0.008)	2.37 (0.15)	3.6 (0.98)	0.003 (0.33)	3.1 (0.24)	-6.1 (0.28)

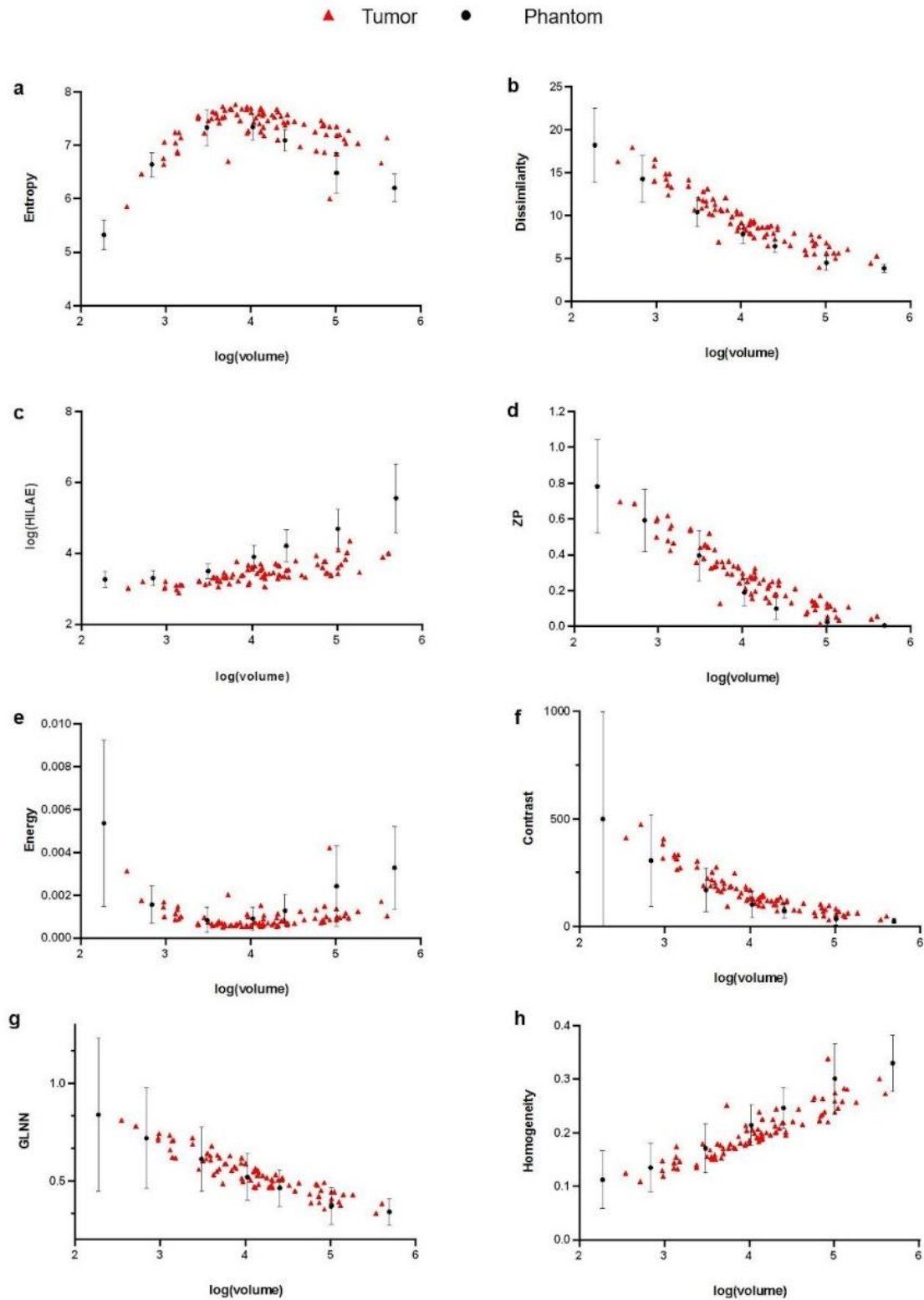


Figura 3. Dependencia das características de textura do volume da lesión, para tumores reais (triángulos vermellos e sólidos) e esferas homoxéneas (círculos negros e sólidos). As características de textura analizadas foron (a) *Entropy*, (b) *Dissimilarity*, (c) *HILAE*, (d) *ZP*, (e) *Energy*, (f) *Contrast*, (g) *GLNN*, e (h) *Homogeneity*.

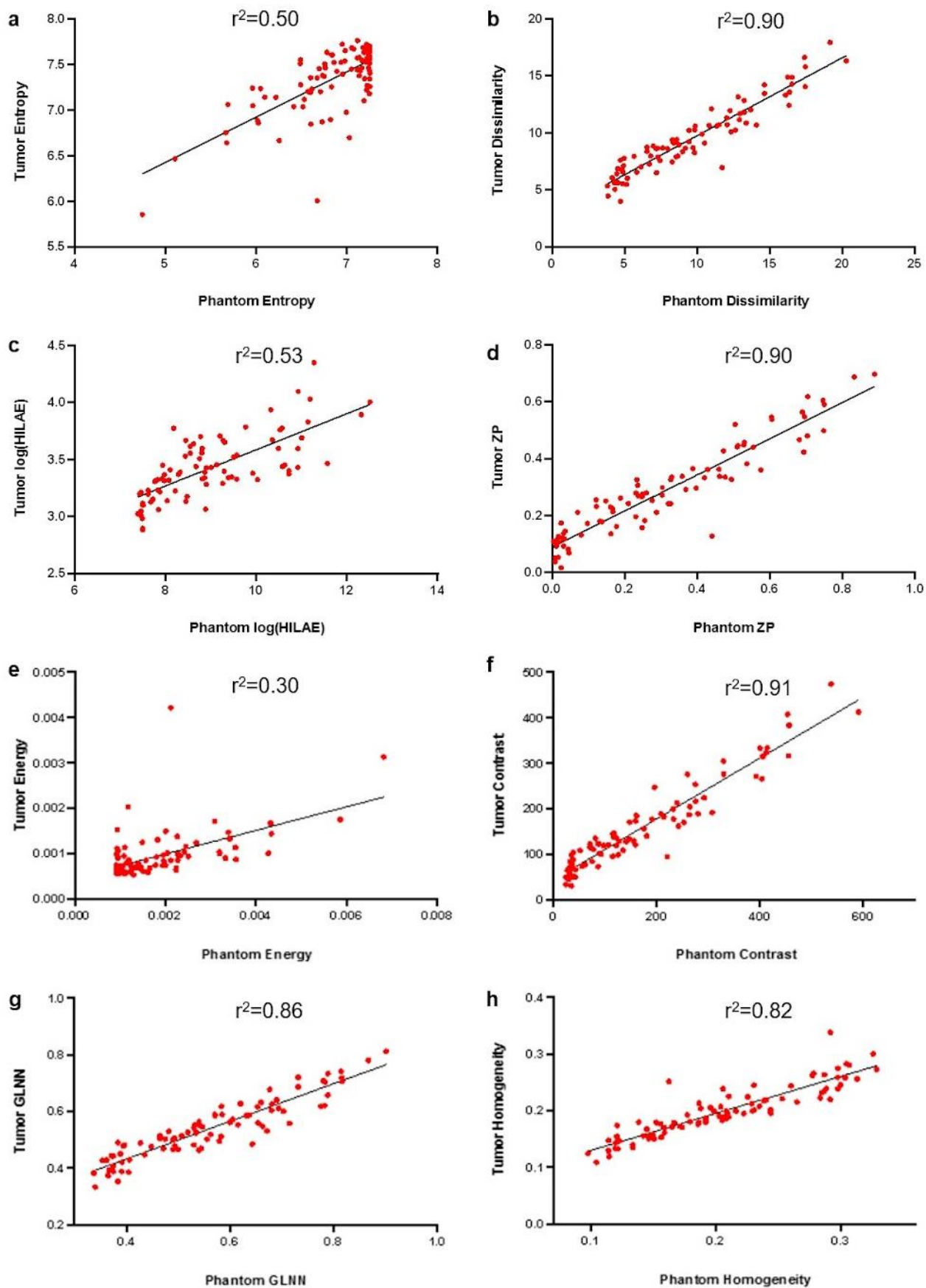


Figura 4. Características de textura preditas VS medidas nos tumores pulmonares.

As características de textura previstas calculáronse utilizando o modelo *spline* que describe a dependencia das características de textura do volume das lesión en esferas homoxéneas. Polo tanto, o modelo está baseado completamente en datos *phantom* e só se emprega o volume tumoral para a estimación das características de textura. As características de textura analizadas foron (a) *Entropy*, (b) *Dissimilarity*, (c) HILAE, (d) ZP, (e) *Energy*, (f) *Contrast*, (g) GLNN, e (h) *Homogeneity*. Os coeficientes de correlación de *Pearson* o cadrado veñen recollidos como r^2 e interprétanse como a fracción de varianza descrita polo modelo baseado no *phantom*.

5. Discusión

Pese a que a análise de texturas no cancro de pulmón demostrou un desempeño prometedor para algunhas tarefas clinicamente relevantes [25–35], o seu uso xeneralizado aínda é limitado debido á falta de comprensión sobre que están medindo realmente estas características [40–42]. Co obxectivo de aportar luz sobre as correlacións biolóxicas da análise de textura, estudamos as correlacións que se mostran entre os índices de textura e os volumes das lesións [45,46], tanto no tumor pulmonar como nas esferas do *phantom*, para estimar as contribucións fisiolóxicas e non fisiolóxicas nas correlacións observadas. A nosa estratexia baseada en comparacións múltiples entre paciente e *phantom* foi capaz de identificar unha forte contribución non fisiolóxica na correlación entre o volume e oito características de textura robustas e ben establecidas (*Entropy*, *Dissimilarity*, HILAE, ZP, *Energy*, *Contrast*, GLNN e *Homogeneity*). Sorprendentemente, esta correlación non biolóxica derivada dos datos *phantom* puido explicar entre o 30 % e o 90 % da correlación observada entre o volume tumoral e os índices de textura nos tumores reais.

Os nosos achegos demostraron fortes correlacións non lineais entre as características de textura e o volume, mostrando un comportamento análogo para esferas e tumores. Este feito resultou claramente evidente para *Dissimilarity*, ZP, *Contrast*, GLNN e *Homogeneity*, os cales mostraron unha superposición practicamente perfecta entre os índices de textura tumorais e os índices de textura das esferas, o que suxire que estas métricas poderían non ser útiles para a avaliación da heteroxeneidade. Isto indica que os descubrimentos previos que vinculan estes índices de textura coa supervivencia ou as características biolóxicas dos tumores de pulmón probablemente sexan debidos a esta correlación espuria [26,50,60]. Ademais, dadas as fortes dependencias non lineais co volume, non está nada claro que as técnicas lineais convencionais para o axuste dos factores de confusión eliminaran dunha maneira efectiva este efecto espurio. Encontrouse unha superposición menos severa nas tendencias das esferas e tumores para *Entropy*, *Energy* e HILAE, sendo a *Entropy* e *Energy* tumorais máis altas que a das esferas homoxéneas, e HILAE tumoral máis baixa que a das esferas homoxéneas. Isto indica que *Entropy*, *Energy* e HILAE poderían proporcionar información impulsada biolóxicamente máis alá da información non biolóxica impulsada polo volume. Non obstante, os nosos análises de correlación demostraron que, pese a todo, a correlación espuria co

volumen explica máis do 30% da correlación observada. Ademais, *Entropy* mostrou unha clara relación non monotónica co volumen, o que complica aínda máis a potencial interpretación desta medida como marcador de heteroxeneidade intratumoral. Polo que son necesarios máis estudos para comprender mellor os factores técnicos que conducen a estas asociacións tan complexas. Tomados en conxunto, os nosos descubrimentos suxiren que:

- 1) a capacidade de medir a heteroxeneidade intratumoral real dos índices estudados confúndese gravemente co volumen tumoral e
- 2) a correlación entre o volumen tumoral e os índices de textura na súa maioría non está impulsada bioloxicamente.

Co fin de explorar as implicacións dos nosos achegos, realizamos unha análise de supervivencia para investigar se as correlacións observadas co volumen poderían impulsar ou ocultar asociacións coa supervivencia xeral. Para isto, estudiamos a asociación entre os índices de textura e a Supervivencia Xeral, considerando os índices de textura axustados por volumen sen axustar estimados a partir do noso modelo *phantom*. Os nosos resultados mostraron que só *Entropy* foi asociada coa supervivencia no modelo sen axustar polo volumen [46]. Sorprendentemente, esta asociación desapareceu ao eliminar a dependencia do volumen a través do noso modelo *phantom* e, pola contra, xurdiu un efecto en HILAE [60]. Este descubrimento suxire o potencial das correlacións do volumen para escurecer as asociacións impulsadas bioloxicamente na análise de textura, o que destaca a necesidade de enfoques novidosos que eliminen de maneira efectiva as dependencias artificiais do volumen nas características de textura.

Dende o punto de vista da interpretabilidade, os nosos descubrimentos desafían a noción establecida (pero debilmente respaldada) de que a correlación entre o volumen do tumor e os índices de textura xorde como un reflexo dunha maior heteroxeneidade intratumoral debido ao crecemento do tumor [46]. O feito de que puidésemos describir máis do 75% da varianza dalgunhas características de textura en tumores cun modelo baseado totalmente en datos de *phantom* exclúe a posibilidade dunha orixe bioloxica, a tempo que pon en dúbida a idoneidade destes índices para avaliar a heteroxeneidade intratumoral. Estes descubrimentos son consistentes cos dun estudo anterior no que se suxeriu a limitada capacidade dos índices de textura para a avaliación da heteroxeneidade intratumoral utilizando datos ficticios e de simulación [61]. Aquí, agregamos crucialmente a estes resultados ao realizar comparacións directas entre lesións provintes do *phantom* e tumores, observando unha forte superposición entre os índices de textura e confirmando estes descubrimentos anteriores. En xeral, os nosos descubrimentos suxiren que unha cantidade significativa de índices de textura, os cales previamente se encontrara que estaban correlacionados con resultados clinicamente relevantes, poderían non proporcionar información útil, ademais da impulsada pola súa correlación co volumen tumoral.

O noso estudo presenta as seguintes fortalezas. Realizamos a primeira comparación sistemática entre os índices de textura medidos en tumores pulmonares reais e en esferas homoxéneas emparellados por actividade, o que nos permitiu determinar os valores dos índices de textura en ausencia de heteroxeneidade. Ademais, estas análises leváronse a cabo nunha soa exploración PET/CT nun entorno altamente controlado e de uso rutinario. En comparación cos estudos previos que tamén analizaron a dependencia das características de textura co volume dunha maneira puramente correlacional [46], puidemos illar as contribucións non biolóxicas das características de textura nos tumores pulmonares, o que demostra o gran impacto nos índices de textura destes factores non heteroxéneos correlacionados, o que permitiu unha mellor comprensión do que realmente reflexan as características de textura. Este estudo tamén presenta algunhas limitacións. En primeiro lugar, só analizamos un tipo específico de tumor nun grupo de pacientes que procedían do mesmo centro. En segundo lugar, só incluimos un número relativamente pequeno de métricas de cuantificación de heteroxeneidade. Non obstante, estas oito características de textura aquí incluídas foron estudadas amplamente con anterioridade [33–35,46] e tamén se demostrou que teñen un valor prognóstico en diferentes tipos de cancro [46,56,57,61]. En terceiro lugar, empregamos un enfoque amplamente utilizado para a segmentación de tumores baseado no umbral de intensidade. Outros enfoques poden conducir a resultados diferentes; non obstante, mantivemos o mesmo enfoque tanto para os tumores como para as esferas e, polo tanto, calquera sesgo potencial debería cancelarse nas comparacións directas entre os datos de tumores e esferas.

6. Conclusión

Demostramos que as características de textura que previamente se encontraran correlacionadas cunha serie de resultados clinicamente relevantes presentan fortes correlacións non biolóxicas co volume tumoral. As características de textura medidas en esferas (*phantom*) homoxéneas foron altamente predictivas das características de textura medidas en tumores de volume similar. Os nosos aportes suxiren que estas correlacións espurias poderían dificultar a medición confiable da heteroxeneidade intratumoral con análises de textura.

7. Agradecementos

Este estudo recibiu financiación do proxecto público DTS17/00138 co-financiado por FEDER e Beca SEMNIM2020 (co patrocinio de Advanced Accelerator Applications).

Artigo reproducido con permiso de SPRINGER NATURE. License Number 5632970272647

8. Conflito de intereses

Os autores declaran non ter conflitos de interese.

9. Contribución dos autores

Manuel Piñeiro-Fiel^{1,2}, Alexis Moscoso^{1,2}, Lucía Lado-Cacheiro³, María Pombo-Pasín², David Rey-Bretal^{1,2}, Noemí Gómez-Lado^{1,2}, Cristina Mondelo-García⁴, Jesús Silva-Rodríguez^{1,2}, Virginia Pubul², Manuel Sánchez³, Álvaro Ruibal^{1,2,6} & Pablo Aguiar^{1,2}.

1. Molecular Imaging and Medical Physics Group, Radiology Department, Faculty of Medicine, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Galicia, Spain.

2. Nuclear Medicine Department and Molecular Imaging Research Group, University Hospital and Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Travesía da Choupana S/N, 15706 Santiago de Compostela, Galicia, Spain.

3. Radiological Protection and Radiation Physics Department, University Hospital and Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Galicia, Spain.

4. Pharmacology Group, Health Research Institute of Santiago de Compostela (FIDIS), 15706 Santiago de Compostela, Spain.

5. Pharmacy Department, University Clinical Hospital of Santiago de Compostela (SERGAS), 15706 Santiago de Compostela, Spain.

6. Fundación Tejerina, Madrid, Spain.

MPF: realizou os diferentes cálculos e elaboración do manuscrito. AM: análise estatístico corrección do manuscrito. LLC: contribuíu na adquisición de datos, MPP: contribuíu na adquisición de datos. DRB: axudou na análise de resultados. NGL: axudou na análise de resultados. CMG: axudou na análise de resultados. JSR: revisión do documento, análise realizadas e deseño de gráficas. VP: axudou a deseñar e instruír o experimento. MS: axudou a deseñar e instruír o experimento, adquisición de datos, protocolos de adquisición. AR: axudou a deseñar e instruír o experimento. PA: concibiu o estudio e revisou o manuscrito.

10. Supplementary Appendix

A. Definicións das características de imaxe

Grey level co-occurrence matrix (CM):

A matriz de co-ocurrencia (CM) de nivel de gris, ten en conta a disposición de pares de voxels para calcular índices de textura. Consideramos a distancia entre píxels $\delta=1$ (considerando píxels cunha distancia de 1 píxel entre si) e o ángulo $\theta=0^\circ$. Isto da como resultado 2 veciños para cada un dos 13 ángulos en 3D (conectividade 26c).

Gray level co-occurrence matrix-based features

Características basadas en matrices de co-ocurrencia de nivel de gris:

Sexa: $P(i,j)$ aa matriz de co-ocurrencia e Ng o número de niveles de intensidade discretos na imaxe.

Entropy é a aleatoriedade dos pares de vóxeles de nivel de gris.

$$Entropy = - \sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Ng} P(i, j) \log[P(i, j)]$$

Dissimilarity é a variación dos pares de voxels de nivel de grises

$$Dissimilarity = \sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Ng} |i - j| P(i, j)$$

Energy tamén chamada Uniformidade ou Segundo Momento Angular, é a uniformidade dos pares de voxels de nivel de grises.

$$Energy = \sum_i \sum_j P(i, j)^2$$

Contrast también chamada Varianza ou Inercia, é a variación de intensidade local na CM.

$$Contrast = \sum_i \sum_j (i - j)^2 P(i, j)$$

Homogeneity ou a diferenca inversa (ID) é outra medida da homoxeneidade local dunha imaxe. É a homoxeneidade dos pares de voxels de nivel de grises.

$$\text{Homogeneity} = \sum_i \sum_j \frac{P(i, j)}{1 + |i + j|}$$

Gray-level size zone matrix

A gray-level size zone (SZM) cuantifica as zonas de nivel de grises nunha imaxe. Defínese como o número de voxels conectados que comparten a mesma intensidade de nivel de gris. Un voxel considérase conectado se a distancia é 1 segundo a norma do infinito (26 rexións conectadas en 3D, 8 rexións conectadas en 2D).

Características Gray-level size-zone matrix-based

Características basadas en matrices de zonas de tamaño de nivel de grises. Sexa:

$p(i, j)$ sexa a (i, j) ésima entrada na matriz de zona de tamaño p dada.

N_g o número de valores de intensidade discretos na imaxe.

N_s sexa o número de tamaños de zonas discretas na imaxe.

N_z o tamaño da rexión homoxénea máis grande no volume de interese.

N_a o número de áreas homoxéneas na imaxe.

Zone Percentage (ZP) mide el grosor da textura tomando a relación entre o número de zonas e o número de vóxeles na ROI.

$$ZP = \sum_{i=1}^{N_z} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{p(i, j)}{N_a}$$

Large Zone High Gray-Level Emphasis (LZHGE) tamén chamada **High Intensity Large Area Emphasis (HILAE)**. Mide a proporción na imaxe da distribución conxunta de zonas de maior tamaño con valores de nivel de gris máis altos.

$$HILAE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} p(i, j) i^2 j^2$$

Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN) mide a variabilidade dos valores de intensidade do nivel de gris na imaxe. Esta é a versión normalizada da fórmula GLN.

$$GLNN = \frac{\sum_{i=1}^{Ng} (\sum_{j=1}^{Ns} p(i, j))^2}{Nz^2}$$

B. Segmentación do *phantom*

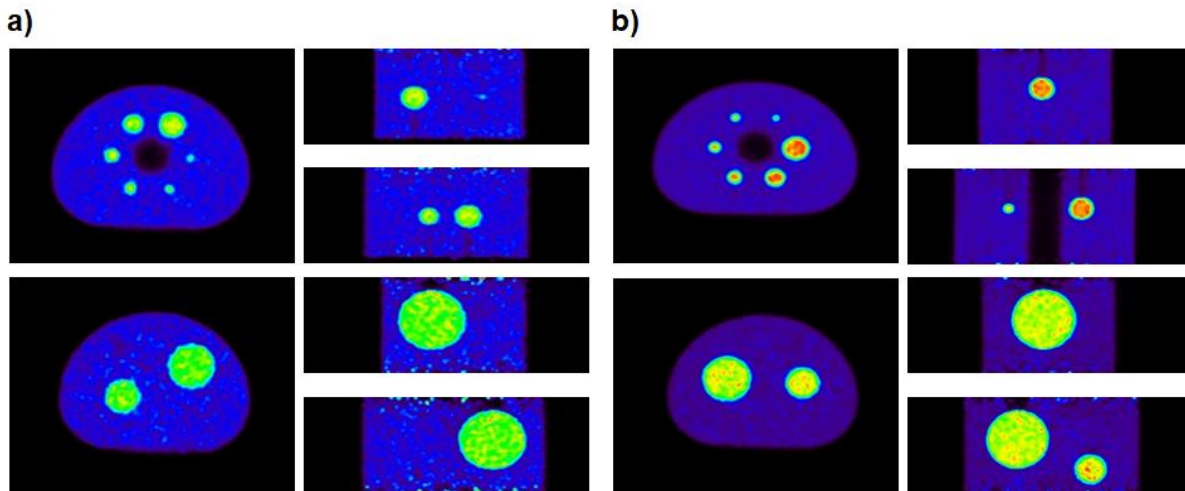


Figura 1. Exemplos das esferas *phantom* analizadas. Vistas nos tres planos (transversal, coronal e sagittal).

a) Contraste 4 e b) Contraste 6.

11. Referencias

1. Gerlinger, M.; Rowan, A.J.; Horswell, S.; Larkin, J.; Endesfelder, D.; Gronroos, E.; Martinez, P.; Matthews, N.; Stewart, A.; Tarpey, P.; et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *New England Journal of Medicine* **2012**, *366*, 883–892, doi:10.1056/NEJMoa1113205.
2. McGranahan, N.; Swanton, C. Biological and Therapeutic Impact of Intratumor Heterogeneity in Cancer Evolution. *Cancer Cell* **2015**, *27*, 15–26, doi:10.1016/j.ccell.2014.12.001.
3. Tellez-Gabriel, M.; Ory, B.; Lamoureux, F.; Heymann, M.-F.; Heymann, D. Tumour Heterogeneity: The Key Advantages of Single-Cell Analysis. *Int J Mol Sci* **2016**, *17*, doi:10.3390/ijms17122142.
4. Michor, F.; Polyak, K. The Origins and Implications of Intratumor Heterogeneity. *Cancer Prev Res (Phila)* **2010**, *3*, 1361–1364, doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0234.
5. Visvader, J.E. Cells of Origin in Cancer. *Nature* **2011**, *469*, 314–322, doi:10.1038/nature09781.
6. Krause, B.J.; Schwarzenböck, S.; Souvatzoglou, M. FDG PET and PET/CT. *Recent Results Cancer Res.* **2013**, *187*, 351–369, doi:10.1007/978-3-642-10853-2_12.
7. Davnall, F.; Yip, C.S.P.; Ljungqvist, G.; Selmi, M.; Ng, F.; Sanghera, B.; Ganeshan, B.; Miles, K.A.; Cook, G.J.; Goh, V. Assessment of Tumor Heterogeneity: An Emerging Imaging Tool for Clinical Practice? *Insights Imaging* **2012**, *3*, 573–589, doi:10.1007/s13244-012-0196-6.
8. Chicklore, S.; Goh, V.; Siddique, M.; Roy, A.; Marsden, P.K.; Cook, G.J.R. Quantifying Tumour Heterogeneity in 18F-FDG PET/CT Imaging by Texture Analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2013**, *40*, 133–140, doi:10.1007/s00259-012-2247-0.
9. Fonti, R.; Conson, M.; Del Vecchio, S. PET/CT in Radiation Oncology. *Semin. Oncol.* **2019**, *46*, 202–209, doi:10.1053/j.seminoncol.2019.07.001.
10. Miller, T.R.; Pinkus, E.; Dehdashti, F.; Grigsby, P.W. Improved Prognostic Value of 18F-FDG PET Using a Simple Visual Analysis of Tumor Characteristics in Patients with Cervical Cancer. *J. Nucl. Med.* **2003**, *44*, 192–197.
11. Bailly, C.; Bodet-Milin, C.; Bourgeois, M.; Gouard, S.; Ansquer, C.; Barbaud, M.; Sébille, J.-C.; Chérel, M.; Kraeber-Bodéré, F.; Carlier, T. Exploring Tumor Heterogeneity Using PET Imaging: The Big Picture. *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11091282.
12. Hatt, M.; Tixier, F.; Visvikis, D.; Cheze Le Rest, C. Radiomics in PET/CT: More Than Meets the Eye? *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 365–366, doi:10.2967/jnumed.116.184655.
13. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, et al. Visual versus Quantitative Assessment of Intratumor 18F-FDG PET Uptake Heterogeneity: Prognostic Value in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med.* - Buscar Con Google Available online: <https://www.google.com/search?client=ubuntu&channel=fs&q=Tixier+F%2C+Hatt+M%2C+Valla+C%2C+Fleury+V%2C+Lamour+C%2C+Ezzouhri+S%2C+et+al.+Visual+versus+quantitative+assessment+of+intratumor+18F-FDG+PET+uptake+heterogeneity%3A+prognostic+value+in+non-small+cell+lung+cancer.+J+Nucl+Med.&ie=utf-8&oe=utf-8> (accessed on 27 May 2020).
14. Haralick, R.M.; Shanmugam, K.; Dinstein, I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* **1973**, *SMC-3*, 610–621, doi:10.1109/TSMC.1973.4309314.
15. Amadasun, M.; King, R. Textural Features Corresponding to Textural Properties. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* **1989**, *19*, 1264–1274, doi:10.1109/21.44046.
16. Alic, L.; Niessen, W.J.; Veenland, J.F. Quantification of Heterogeneity as a Biomarker in Tumor Imaging: A Systematic Review. *PLOS ONE* **2014**, *9*, e110300, doi:10.1371/journal.pone.0110300.
17. Materka, A. Texture Analysis Methods – A Review. 33.
18. Castellano, G.; Bonilha, L.; Li, L.M.; Cendes, F. Texture Analysis of Medical Images. *Clin Radiol* **2004**, *59*, 1061–1069, doi:10.1016/j.crad.2004.07.008.
19. Moscoso, A.; Ruibal, Á.; Domínguez-Prado, I.; Fernández-Ferreiro, A.; Herranz, M.; Albaina, L.; Argibay, S.; Silva-Rodríguez, J.; Pardo-Montero, J.; Aguiar, P. Texture Analysis of High-Resolution Dedicated Breast 18 F-FDG PET Images Correlates with Immunohistochemical Factors and Subtype of Breast Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2018**, *45*, 196–206, doi:10.1007/s00259-017-3830-1.

20. Groheux, D.; Martineau, A.; Teixeira, L.; Espié, M.; de Cremoux, P.; Bertheau, P.; Merlet, P.; Lemarignier, C. 18FDG-PET/CT for Predicting the Outcome in ER+/HER2- Breast Cancer Patients: Comparison of Clinicopathological Parameters and PET Image-Derived Indices Including Tumor Texture Analysis. *Breast Cancer Res* **2017**, *19*, doi:10.1186/s13058-016-0793-2.
21. Kamitaka, Y.; Miwa, K.; Nishii, R.; Ageishi, A.; Suga, M.; Yamazaki, K.; Yamada, S.; Isozaki, Y.; Takiyama, H.; Tanimoto, K.; et al. Textural Analysis of 18F-FDG PET/CT to Predict Tumor Response of Carbon-Ion Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Pancreas Cancer. *J Nucl Med* **2019**, *60*, 3005–3005.
22. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, et al. Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline 18F-FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radiochemotherapy in Esophageal Cancer. - Buscar Con Google Available online: <https://www.google.com/search?client=ubuntu&channel=fs&q=Tixier+F%2C+Le+Rest+CC%2C+Hatt+M%2C+et+al.+Intratumor+heterogeneity+characterized+by+textural+features+on+baseline+18F-FDG+PET+images+predicts+response+to+concomitant+radiochemotherapy+in+esophageal+cancer.+&ie=utf-8&oe=utf-8> (accessed on 27 May 2020).
23. Wang, S.; Wang, S.; Liu, E.-T. Application Value of 18F-FDG PET/CT And Texture Analysis in Evaluating the M Staging of Esophageal Cancer. *J Nucl Med* **2019**, *60*, 219–219.
24. Lue, K.-H.; Chen, Y.-H.; Lin, H.-H.; Liu, S.-H.; Kao, C.-H.; Chuang, K.-S. Relationship between Prostate-Specific Antigen Kinetics and Radiomic Features of F-18 Fluorocholine PET in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med* **2019**, *60*, 3004–3004.
25. Song, J.; Dong, D.; Huang, Y.; Liu, Z.; Tian, J. Association between Tumor Heterogeneity and Overall Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)* **2016**, doi:10.1109/ISBI.2016.7493493.
26. Lovinfosse, P.; Janvary, Z.L.; Coucke, P.; Jodogne, S.; Bernard, C.; Hatt, M.; Visvikis, D.; Jansen, N.; Duysinx, B.; Hustinx, R. FDG PET/CT Texture Analysis for Predicting the Outcome of Lung Cancer Treated by Stereotactic Body Radiation Therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2016**, *43*, 1453–1460, doi:10.1007/s00259-016-3314-8.
27. Cook, G.J.R.; Yip, C.; Siddique, M.; Goh, V.; Chicklore, S.; Roy, A.; Marsden, P.; Ahmad, S.; Landau, D. Are Pretreatment 18F-FDG PET Tumor Textural Features in Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Response and Survival after Chemoradiotherapy? *J Nucl Med* **2013**, *54*, 19–26, doi:10.2967/jnumed.112.107375.
28. Fl, G.; F, S.; C, K.; D, R.; J, M.; T, H.-L.; Hu, K.; Lh, S.; U, H.; P, F. Correlation Between SUVmax and CT Radiomic Analysis Using Lymph Node Density in PET/CT-Based Lymph Node Staging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **2017**, *58*, doi:10.2967/jnumed.116.179648.
29. Bashir, U.; Siddique, M.M.; Mclean, E.; Goh, V.; Cook, G.J. Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *AJR Am J Roentgenol* **2016**, *207*, 534–543, doi:10.2214/AJR.15.15864.
30. Moon, S.H.; Kim, J.; Joung, J.-G.; Cha, H.; Park, W.-Y.; Ahn, J.S.; Ahn, M.-J.; Park, K.; Choi, J.Y.; Lee, K.-H.; et al. Correlations between Metabolic Texture Features, Genetic Heterogeneity, and Mutation Burden in Patients with Lung Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 446–454, doi:10.1007/s00259-018-4138-5.
31. Scrivener, M.; de Jong, E.E.C.; van Timmeren, J.E.; Pieters, T.; Ghaye, B.; Geets, X. Radiomics Applied to Lung Cancer: A Review. *Translational Cancer Research* **2016**, *5*, 398-409–409, doi:10.21037/8536.
32. Cherezov, D.; Goldgof, D.; Hall, L.; Gillies, R.; Schabath, M.; Müller, H.; Depeursinge, A. Revealing Tumor Habitats from Texture Heterogeneity Analysis for Classification of Lung Cancer Malignancy and Aggressiveness. *Scientific Reports* **2019**, *9*, 4500, doi:10.1038/s41598-019-38831-0.
33. Han, S.; Woo, S.; Suh, C.H.; Kim, Y.J.; Oh, J.S.; Lee, J.J. A Systematic Review of the Prognostic Value of Texture Analysis in 18F-FDG PET in Lung Cancer. *Ann Nucl Med* **2018**, *32*, 602–610, doi:10.1007/s12149-018-1281-9.
34. Jensen, G.L.; Yost, C.M.; Mackin, D.S.; Fried, D.V.; Zhou, S.; Court, L.E.; Gomez, D.R. Prognostic Value of Combining a Quantitative Image Feature from Positron Emission Tomography with Clinical Factors in Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiother Oncol* **2018**, *126*, 362–367, doi:10.1016/j.radonc.2017.11.006.
35. Kirienko, M.; Cozzi, L.; Antunovic, L.; Lozza, L.; Fogliata, A.; Voulaz, E.; Rossi, A.; Chiti, A.; Sollini, M. Prediction of Disease-Free Survival by the PET/CT Radiomic Signature in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2018**, *45*, 207–217, doi:10.1007/s00259-017-3837-7.

36. Dong, X.; Sun, X.; Sun, L.; Maxim, P.G.; Xing, L.; Huang, Y.; Li, W.; Wan, H.; Zhao, X.; Xing, L.; et al. Early Change in Metabolic Tumor Heterogeneity during Chemoradiotherapy and Its Prognostic Value for Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS ONE* **2016**, *11*, e0157836, doi:10.1371/journal.pone.0157836.
37. Park, S.; Ha, S.; Lee, S.-H.; Paeng, J.C.; Keam, B.; Kim, T.M.; Kim, D.-W.; Heo, D.S. Intratumoral Heterogeneity Characterized by Pretreatment PET in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Predicts Progression-Free Survival on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. *PLoS One* **2018**, *13*, e0189766, doi:10.1371/journal.pone.0189766.
38. Hatt, M.; Tixier, F.; Pierce, L.; Kinahan, P.E.; Le Rest, C.C.; Visvikis, D. Characterization of PET/CT Images Using Texture Analysis: The Past, the Present... Any Future? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44*, 151–165, doi:10.1007/s00259-016-3427-0.
39. Depeursinge, A.; Foncubierta-Rodriguez, A.; Van De Ville, D.; Müller, H. Three-Dimensional Solid Texture Analysis in Biomedical Imaging: Review and Opportunities. *Med Image Anal* **2014**, *18*, 176–196, doi:10.1016/j.media.2013.10.005.
40. Altman, D.G.; Lausen, B.; Sauerbrei, W.; Schumacher, M. Dangers of Using “Optimal” Cutpoints in the Evaluation of Prognostic Factors. *J Natl Cancer Inst* **1994**, *86*, 829–835, doi:10.1093/jnci/86.11.829.
41. Chalkidou, A.; O’Doherty, M.J.; Marsden, P.K. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0124165, doi:10.1371/journal.pone.0124165.
42. Yan, J.; Chu-Shern, J.L.; Loi, H.Y.; Khor, L.K.; Sinha, A.K.; Quek, S.T.; Tham, I.W.K.; Townsend, D. Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* **2015**, *56*, 1667–1673, doi:10.2967/jnumed.115.156927.
43. Lemarignier, C.; Martineau, A.; Teixeira, L.; Vercellino, L.; Espié, M.; Merlet, P.; Groheux, D. Correlation between Tumour Characteristics, SUV Measurements, Metabolic Tumour Volume, TLG and Textural Features Assessed with 18F-FDG PET in a Large Cohort of Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2017**, *44*, 1145–1154, doi:10.1007/s00259-017-3641-4.
44. Orhac, F.; Soussan, M.; Maisonobe, J.-A.; Garcia, C.A.; Vanderlinden, B.; Buvat, I. Tumor Texture Analysis in 18F-FDG PET: Relationships between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. *J Nucl Med* **2014**, *55*, 414–422, doi:10.2967/jnumed.113.129858.
45. Brooks, F.J.; Grigsby, P.W. The Effect of Small Tumor Volumes upon Intra-Tumoral Tracer Uptake Heterogeneity Studies. *J Nucl Med* **2014**, *55*, 37–42, doi:10.2967/jnumed.112.116715.
46. Hatt, M.; Majdoub, M.; Vallières, M.; Tixier, F.; Le Rest, C.C.; Groheux, D.; Hindié, E.; Martineau, A.; Pradier, O.; Hustinx, R.; et al. 18F-FDG PET Uptake Characterization through Texture Analysis: Investigating the Complementary Nature of Heterogeneity and Functional Tumor Volume in a Multi-Cancer Site Patient Cohort. *J Nucl Med* **2015**, *56*, 38–44, doi:10.2967/jnumed.114.144055.
47. Werner-Wasik, M.; Swann, R.S.; Bradley, J.; Graham, M.; Emami, B.; Purdy, J.; Sause, W. Increasing Tumor Volume Is Predictive of Poor Overall and Progression-Free Survival: Secondary Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 93-11 Phase I-II Radiation Dose-Escalation Study in Patients with Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2008**, *70*, 385–390, doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.034.
48. Huang, W.; Fan, M.; Liu, B.; Fu, Z.; Zhou, T.; Zhang, Z.; Gong, H.; Li, B. Value of Metabolic Tumor Volume on Repeated 18F-FDG PET/CT for Early Prediction of Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55*, 1584–1590, doi:10.2967/jnumed.114.142919.
49. Kurtipek, E.; Çaycı, M.; Düzgün, N.; Esme, H.; Terzi, Y.; Bakdik, S.; Aygün, M.S.; Unlü, Y.; Burnik, C.; Bekci, T.T. (18)F-FDG PET/CT Mean SUV and Metabolic Tumor Volume for Mean Survival Time in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med* **2015**, *40*, 459–463, doi:10.1097/RLU.0000000000000740.
50. Chaddad, A.; Desrosiers, C.; Toews, M.; Abdulkarim, B. Predicting Survival Time of Lung Cancer Patients Using Radiomic Analysis. *Oncotarget* **2017**, *8*, 104393–104407, doi:10.18632/oncotarget.22251.
51. Edge, S.B.; Compton, C.C. The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* **2010**, *17*, 1471–1474, doi:10.1245/s10434-010-0985-4.
52. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs (PET) Available online: <https://www.nema.org/Standards/Pages/Performance-Measurements-of-Positron-Emission-Tomographs.aspx> (accessed on 27 May 2020).
53. Vereos, P. Advanced Molecular Imaging. 12.

54. Bashir, U.; Azad, G.; Siddique, M.M.; Dhillon, S.; Patel, N.; Bassett, P.; Landau, D.; Goh, V.; Cook, G. The Effects of Segmentation Algorithms on the Measurement of 18F-FDG PET Texture Parameters in Non-Small Cell Lung Cancer. *EJNMMI Res* **2017**, *7*, 60, doi:10.1186/s13550-017-0310-3.
55. Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix Application to Cell Nuclei Classification – ScienceOpen Available online: <https://www.scienceopen.com/document?vid=2c91747d-b5c9-4a39-8751-9e17e9776f22> (accessed on 27 May 2020).
56. Hatt, M.; Tixier, F.; Cheze Le Rest, C.; Pradier, O.; Visvikis, D. Robustness of Intratumour ¹⁸F-FDG PET Uptake Heterogeneity Quantification for Therapy Response Prediction in Oesophageal Carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2013**, *40*, 1662–1671, doi:10.1007/s00259-013-2486-8.
57. Tixier, F.; Hatt, M.; Le Rest, C.C.; Le Pogam, A.; Corcos, L.; Visvikis, D. Reproducibility of Tumor Uptake Heterogeneity Characterization through Textural Feature Analysis in 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* **2012**, *53*, 693–700, doi:10.2967/jnumed.111.099127.
58. van Velden, F.H.P.; Cheebsumon, P.; Yaqub, M.; Smit, E.F.; Hoekstra, O.S.; Lammertsma, A.A.; Boellaard, R. Evaluation of a Cumulative SUV-Volume Histogram Method for Parameterizing Heterogeneous Intratumoural FDG Uptake in Non-Small Cell Lung Cancer PET Studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2011**, *38*, 1636–1647, doi:10.1007/s00259-011-1845-6.
59. Groheux, D.; Majdoub, M.; Tixier, F.; Cheze Le Rest, C.; Martineau, A.; Merlet, P.; Espié, M.; De Roquancourt, A.; Hindié, E.; Hatt, M.; et al. Do Clinical, Histological or Immunohistochemical Primary Tumour Characteristics Translate into Different 18F-FDG PET/CT Volumetric and Heterogeneity Features in Stage II/III Breast Cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2015**, *42*, 1682–1691.
60. Takeda, K.; Takanami, K.; Shirata, Y.; Yamamoto, T.; Takahashi, N.; Ito, K.; Takase, K.; Jingu, K. Clinical Utility of Texture Analysis of 18F-FDG PET/CT in Patients with Stage I Lung Cancer Treated with Stereotactic Body Radiotherapy. *J Radiat Res* **2017**, *58*, 862–869, doi:10.1093/jrr/rrx050.
61. Yang, F.; Young, L.A.; Johnson, P. Quantitative Radiomics: Validating Image Textural Features for Oncological PET in Lung Cancer. *Radiotherapy and Oncology* **2018**, doi:10.1016/j.radonc.2018.09.009.

**CAPÍTULO 5: BASE DE DATOS DE ESTUDOS PET DE CORPO ENTEIRO DE
PACIENTES CON CANCRO DE PULMÓN DE CÉLULAS NON PEQUENAS
SIMULADOS POR MONTE CARLO**

Resumo:

Obxectivo: Desenvolver e caracterizar unha base de datos realista formada imaxes 18F-FDG PET/CT simuladas de cancro de pulmón de células non pequenas (NSCLC).

Métodos de adquisición e validación: a nosa metodoloxía basease na xeración de estudos simulados e realistas de PET/CT con 18F-FDG. Para tal fin, definíronse diferentes mapas de actividade e atenuación de tumores pulmonares, extraídos de imaxes de pacientes reais con NSCLC. Tódalas lesións xeradas foron colocadas aleatoriamente en mapas fisiolóxicos corporais do radiotrazador 18F-FDG . Ámbolos mapas definen os nosos valores reais de referencia os cales se empregaron como entradas para os modelos de simulación Monte Carlo PET dende a plataforma SimPET (sim-pet.org), proporcionando estudos de 18F-FDG PET/CT simulados de corpo enteiro. Este conxunto de estudos foi empregada como referencia para a estandarización de biomarcadores PET en termos de métodos de segmentación tumoral, para iso realizáronse diferentes medidas baseados en CT (VOICT) e en PET con distintos filtros (VOIPET25, VOIPET35 e VOIPET45). O procedemento de estandarización levouse a cabo mediante a comparación directa entre os biomarcadores PET de uso común en cancro de pulmón cos seus correspondentes valores reais.

Formato de datos e notas de uso: a presente base de datos está formado por 70 imaxes simuladas de NSCLC cos seus correspondentes mapas de actividade e atenuación. Tódalas imaxes e os metadatos asociados pódense encontrar en: <https://gofile.me/5v8xA/XAGs3vnyd>.

Aplicacións potenciais: a presente base de datos foi concibida especificamente para a elaboración de estudos de estandarización de métodos de cuantificación de biomarcadores PET.

1. Introducción

O descubrimento de que os tumores expresan unha maior cantidade de glicosa en comparación cos tecidos do ser arredor [1], xunto co posterior desenvolvemento da Tomografía por Emisión de Positróns (PET) [2] fixo posible a obtención de imaxes moleculares dos diferentes órganos e tecidos [3]. Estes sucesos desembocaron nunha revolución nos estudos oncolóxicos e hoxe en día, a combinación da tecnoloxía PET e 18F-fluorodeoxiglicosa (FDG) é amplamente empregada na obtención precisa de imaxes, tendo un papel determinante en procesos clínicos como *screening*, determinación do estadio, establecemento do diagnóstico, avaliación da resposta ao tratamento, entre outros [4,5]. Neste contexto, o emprego da FDG-PET emerxeu como unha técnica de imaxe non invasora capaz de proporcionar a distribución da captación de diferentes tecidos en varios tipos de cancro, como os cancros pulmonares [6], conxunto cabeza e pescozo [7], páncreas [8], entre outros [5,9]. Actualmente e de forma xeral, as imaxes FDG-PET son interpretadas en primeira instancia dunha maneira cualitativa, mediante inspeccións visuais, estando estas suxeitas a interpretación e variación interpersoal. Debido a isto, nas últimas décadas produciuse un crecente interese na extracción de información cuantitativa asociada as imaxes [10]. Por un lado, distinguidos compañeiros/as demostraron que parámetros semi-cuantitativos proporcionan unha información máis precisa e obxectiva para o establecemento do diagnóstico, avaliación temperá e monitorización da resposta ao tratamento [11]. Neste sentido, destacáronse os parámetros como o *Standard Uptake Value* (SUV) e/ou o *Metabolic Tumour Volume* (MTV), os cales proporcionan información “cuantitativa” sobre a concentración da actividade dos diferentes tecidos. A vantaxe destes parámetro radica na súa obxectividade, permitindo que nun futuro o persoal poida decidir en base a estes valores se unha lesión se caracteriza como maligna ou benigna [12]. A maiores, destacar que distinguidos investigadores/as mediante o emprego dunha análise cuantitativa e automática, denominada como análise de texturas, encontraron diferentes características derivadas de imaxes FDG-PET, as cales poderían aportar información sobre a heteroxeneidade tumoral, aumentando a información a hora de elaborar tratamentos máis personalizados [13]. Isto permitiu a incorporación das imaxes PET ao campo da radiómica [10], explotando as características das imaxes para desenvolver novos modelos predictivos de diagnóstico que soporten as decisións clínicas e a selección de tratamentos [14].

Non obstante, non todo é perfecto, e a pesares de que as análises de textura FGD-PET semellen ser unha ferramenta ideal para a medicina oncolóxica personalizada, o certo é que existen numerosos desafíos que necesitan ser corrixidos canto antes para que emprego destas métricas chegue á rutina clínica dunha maneira segura e interpretable. Actualmente segue sendo necesario un protocolo de cuantificación estandarizado que sexa capaz de abordar tódolos problemas relacionados coas diferencias nos parámetros de adquisición/reconstrución, técnicas de post-procesamento, métodos de segmentación tumoral e incluso os propios algoritmo de textura [14,15].

Neste contexto, o emprego de modelos estandarizados semella ser unha solución práctica e ideal para a determinar o impacto dos factores técnicos variables nas imaxes finais, como o dos algoritmos de reconstrución ou o impacto dos métodos de corrección [16], entre unha larga lista de aplicacións onde non sería apropiado empregar pacientes [17–19].

Tradicionalmente, os enfoques iniciais máis comúns empregaban modelos ou *phantoms* xeométricos, non obstante, debido a súa limitada flexibilidade para variar tamaños e formas conducían a imaxes pouco realistas [18]. Como alternativa a estes xurdiu o emprego de *phantoms* computacionais ou dixitais, elaborados a partir de simulacións Monte Carlo (MC). Na actualidade, *phantoms* dixitais como o Zubal ou o XCAT inclúen detalles precisos do exteriores/interiores do corpo humano, como a forma, o volume e a masa dos órganos radiosensibles [20,21]. As simulacións MC destácanse como unha ferramenta ben validada para a obtención de imaxes PET e numerosos grupos xa empregaron satisfactoriamente estes métodos para a realización de análises de procesamento de imaxes, algoritmos de reconstrución, correccións de volume parcial (PVC) e detección de lesións, entre outros [16,21–23]. A vantaxe principal de empregar datos simulados é a dispoñibilidade dun marco de referencia [23–27], polo que é unha ferramenta idónea para a xeración de conxuntos de datos. Estas bases de datos a miúdo poden empregarse como referencia para avaliar diferentes métodos e ferramentas no procesamento de imaxes, o que permite comparar os resultados de diferentes centros, así como superar as limitacións asociadas aos recursos [28,29].

Debido ao papel destacado da análise cuantitativa de imaxes, o desenvolvemento de métodos de análises de imaxe fiables e validados é esencial para unha cuantificación tumoral precisa, obtendo así unha caracterización veraz, logrando en última estancia que o tratamento sexa máis personalizado e preciso. Avanzando nesta dirección, neste estudo presentamos unha base de datos de imaxes PET de pacientes con cancro de pulmón, xeradas mediante simulación MC. Esta base de datos inclúe pacientes con tumores de diferentes tamaños e formas, baseados en tumores reais. A maiores presentamos unha análise cuantitativa para avaliar o realismo das simulacións. A nosa fin é que esta base de datos poida servir como referencia en futuros estudos de simulación e modelos de estandarización e cuantificación.

2. Métodos

Desenvolvemos e presentamos unha nova base de datos oncolóxica formada por imaxes PET/CT de corpo enteiro. Os mapas de actividade e atenuación preliminares foron xerados a partir da tradución de imaxes CT en coeficientes de atenuación lineal, clasificándoas en tecidos discretos. Esta atenuación foi simplificada en 5 niveis diferentes, mentres que a actividade foi determinada en 127 niveis. As lesións foron xerados a partir de imaxes PET de pacientes con NSCLC e incorporáronse aleatoriamente nas rexión pulmonares dos mapas antropomórficos. Os mapas xerados foron os que se empregaron para obter as imaxes simuladas. Estas simulacións foron realizadas empregando o modelo de escáner validado GE Discovery ST SimSET, empregándose de 5 a 7 camas para cubrir o todo o corpo. A reconstrución da imaxe realizouse empregando o Software for Tomographic Image Reconstruction (STIR) (v.3.1) (<https://github.com/UCL/STIR>). Grazas a este método fomos capaces de producir imaxes realistas. En total creouse un conxunto de datos de 70 estudos clínicos simulados. Posteriormente realizouse unha análise cuantitativa tanto nas imaxes clínicas como as xeradas por MC para avaliar o realismo da simulación. Tódolos procedementos realizados preséntanse sintetizados na **Figura 1**.

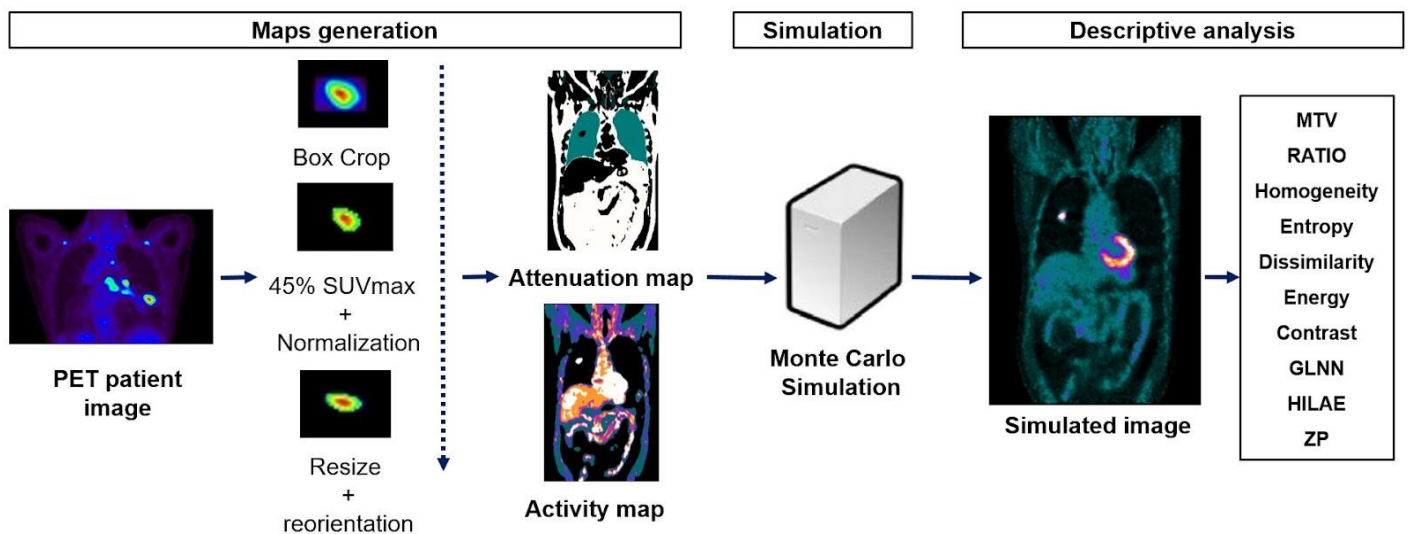


Figura 1. Ilustración do proceso empregado na xeración do conxunto de datos. Comezando coa adquisición dos datos clínicos para a xeración dos mapas, seguido da súa correspondente simulación e finalizando coas características extraídas empregadas. Figura de elaboración propia.

2.1 Datos clínicos

A base de datos xerada está baseada en imaxes 18F-FDG PET/CT de lesións reis de 70 pacientes con NSCLC [idade: 47-87 anos; estadio I (11), II (2), III (23) e IV(25)] caracterizada polos seguintes biomarcadores PET de referencia (rango): SUVr (0.7-8.9), MTV (0.94-140.9) e características de textura ben establecidas [30] (**Táboa 1**). O protocolo de selección e adquisición de datos sobre os pacientes foi idéntico ao do noso traballo anterior [30], adquisicións de 2 minutos por cama dentro dun campo de visión axial de 16.4 cm para a primeira cama e 10 cm para as seguintes, o campo de visión transaxial foi de 57.6 cm. Tódalas imaxes foron reconstruídas co software proporcionado polo fabricante (Philips PET/Vereos versión 2.0.2.26321) empregando o algoritmo OSEM con 2 iteracións e 10 subconxuntos. Empregáronse vóxeles isotrópicos de 2 mm de tamaño e as correccións de dispersión, aleatorias e de atenuación estaban activadas, non obstante, non se realizou ningunha corrección de PSF.

Táboa 1. Características dos pacientes e lesións NSCLC

Patient characteristics	n (%) (n=70)
Sex	
Male	50 (71.43%)
Female	20 (28.57%)
Age (years)	
Median	67
Range	47-87
Tumour characteristics	
Stages	(n =61)
I	11
II	2
III	23
IV	25
Volume (cm³)	n (n=70)
<10	33
10-50	25
50-100	7
100-150	5
Statistics	Value (cm³)
Mean	24
Median	10
Min-max	0.944-140.856
Features	Range
Entropy	6.6-7.7
Dissimilarity	5.0-16.6
Homogeneity	0.12-0.28
Contrast	44.7-407.5
Energy	0.0005-0.003
ZP	0.04-0.6
HILAE	788-22408

2.2 Ferramentas dixitais

2.2.1 Modelos dixitais, mapa antropomórficos.

A pesares dos diferentes avances no desenvolvemento de códigos MC para medicina nuclear, outra peza clave para obter unha simulación realista é a dispoñibilidade dos modelos. Entre os diferentes tipos de modelos existentes, adoitan empregarse modelos dixitais antropomórficos á hora de representar pacientes dunha maneira realista, co fin de desenvolver novas imaxes, avaliar algoritmos de reconstrución, de procesamento. Estes modelos antropomórficos pódense definir mediante funcións matemáticas, matrices de volume dixitais (basadas en vóxels) ou modelos híbridos de ecuacións e vóxeles. Por un lado, os modelos matemáticos constrúense combinando obxectos continuos simples para obter unha representación o máis realista posible do corpo humano, mentres que por o outro lado, os modelos baseados en vóxels derívanse de vóxels segmentados e etiquetados de imaxes médicas de pacientes de diferentes modalidades. Se ben os modelos baseados en vóxels adoitan ser máis realistas, os modelos matemáticos asumen que calquera distribución de radioactividade complexa e as propiedades de atenuación correspondentes do corpo humano poden modelarse con formas xeométricas simplificadas. A diferenza dos modelos matemáticos de corpo enteiro, os modelos voxelizados son datos similares a imaxes que conteñen unha gran cantidade de pequenos cubos agrupados para representar cada estrutura anatómica. A creación dun modelo voxelizado implica a adquisición dun conxunto de imaxes médicas e á segmentación (xeralmente manual) dos diferentes órganos, o cal é un proceso lento e tedioso [31]. O modelo antropomórfico voxelizado máis popular foi desenvolto por [32] na Universidade de Yale en 1994, e coñécese como VoxelMan ou simplemente como modelo de Zubal, sendo o primeiro modelo computacional desenvolto para optimizar os protocolos de imaxes medicina nuclear. Ademais dos modelos matemáticos e voxelizados, os recentes desenvolvementos céntranse en modelos híbridos que explotan as vantaxes dos dous tipos. Os modelos híbridos están baseados en segmentacións de datos reais, os cales posteriormente son procesados con mallas poligonais para definir cada obxecto anatómico, xeralmente mediante o uso de B-splines racionais non uniformes (NURBS), os cales poden modelar con precisión calquera superficie do corpo, proporcionando modelos matemáticos mentres se preservan os detalles dos modelos voxelizados. Destes modelos, un dos máis populares é o **modelo de torso cardíaco extendido (XCAT) 4D** [33]. O maniquí XCAT agrega versatilidade á hora de obter maniquís de diferentes xéneros, idades e modelos matemáticos para o movemento cardíaco e respiratorio.

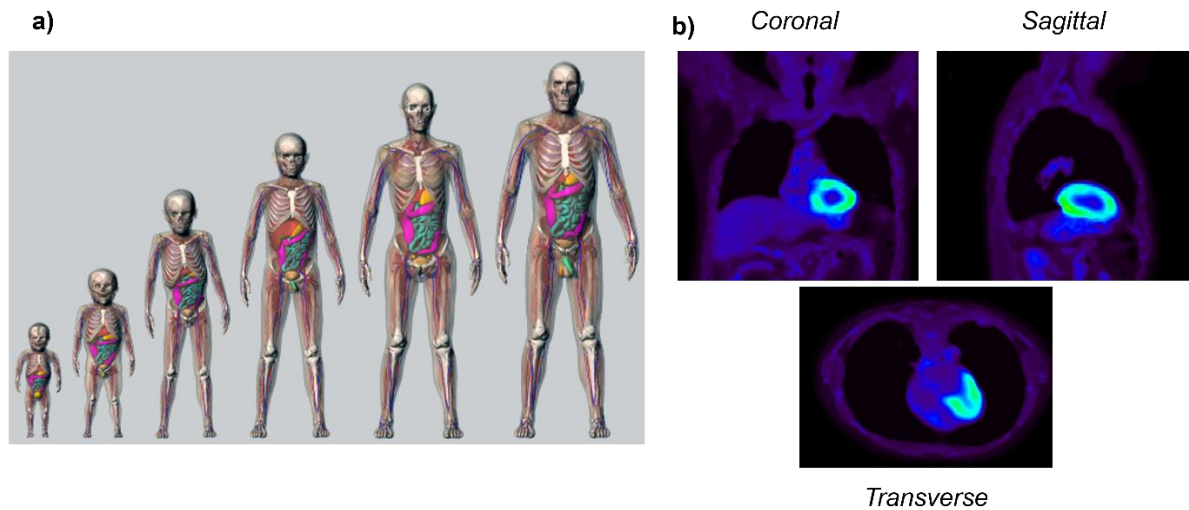


Figura 2. a) Exemplo das diferentes versións do XCAT en función do xénero e da idade, imaxe modificada de Duke University [34]. b) Ilustración do modelo XCAT orixinal empregado para a inserción das lesións. Figura de elaboración propia.

Para a elaboración da presente base de datos, empregouse como modelo o XCAT como base dos nosos mapas de actividade e atenuación de corpo completo, onde foron incorporadas aleatoriamente as nosas lesións dixitais, cuxa xeración se describe na seguinte sección.

2.2.2 Incorporación das lesións dixitais dentro dos mapas antropomórficos.

A partires das imaxes reais de pacientes con NSCLC, un médico nuclear experimentado delimitou manualmente cada lesión nun cadrado de recorte, posteriormente cada lesión foi segmentada automaticamente mediante a aplicación dun umbral de $0.45 \times \text{SUV}_{\text{máx}}$ [35]. Estas segmentacións dicretizáronse en 64 niveis, acordo cos valores de actividade orixinal e remodeláronse os tamaños acordo as dimensións dos mapas antropomórficos previos. A partir deste paso establecemos dous métodos diferentes para a elaboración dos mapas, un referente ao **Mapa de actividade** e outro ao seu correspondente **Mapa de atenuación**.

1. Mapa de actividade. As diferentes lesións foron re-escaladas por un valor característico de cada paciente, o cal denominamos como **RATIO**. Este **RATIO** non é mais que a relación entre o **SUV**tumoral e o **SUV**fígado das imaxes orixinais. Este paso permitiunos obter a mesma relación de captacións entre as imaxes simuladas e as orixinais cos nosos órganos de referencia (fígado e pulmón).
2. Mapa de atenuación. Neste caso tódalas lesións foron re-escaladas ao mesmo valor, correspondente ao índice da auga.

Finalmente, as lesións foron introducidas aleatoriamente no noso modelo de mapa antropomórfico. Para iso, en primeiro lugar delimitouse manualmente as rexións específicas dos pulmóns, vendo onde era posibles ensartar as lesións, posteriormente o noso algoritmo determinaba en que zonas centraba cada lesión. As posicións exactas de cada lesión e súas características pódense encontrar no material suplementario (ver ACT_MAP de INFORMACION_DATASET.xlsx). En total xeráronse 140 mapas distintos. Tódolos pasos e procedementos leváronse a cabo utilizando MATLAB (The MathWorks, Inc.).

2.2.3 SimSET

SimSET 2.9.2 (*Simulation System for Emission Tomography, version 2.9.2*) é un código MC aberto específico para o seu uso en imaxes moleculares, desenvolto por Robert Harrison no Laboratorio de Investigación de Imaxes da Universidade de Washington desde 1993. O software está escrito en linguaxe C e divídese en módulos (principalmente obxecto, detectores, colimadores, xerador de historial de fotóns e binning). O módulo detector SimSET proporciona unha gama de diferentes modelos de detectores de diferente complexidade. O xerador de historial de fotóns rastrea os fotóns a través do obxecto e detector especificados, rexistrando as interaccións dentro deles para cada fotón. As interaccións empréganse para calcular unha posición detectada e a enerxía total depositada no detector. O *kit* de ferramentas de simulación SimSET MC proporciona dende a versión 2.9.2 a capacidade de simular detectores de bloques, proporcionando unha nova capa de complexidade para realizar simulacións máis realistas. Desafortunadamente, estas técnicas de simulación máis realistas tamén teñen un impacto no rendemento en termos de tempo [36].

2.2.4 STIR

STIR (*Software for Tomographic Image Reconstruction*) é un paquete de software de código aberto escrito en C++, que consta de clases, funcións e utilidades para a reconstrución de imaxes PET3D e SPECT [37]. STIR proporciona os compoñentes esenciais para a reconstrución e proxección de imaxes e manipulacións básicas como conversión de formato, operacións matemáticas e filtrado. Proporciona bibliotecas para a reconstrución de FBP, ML-EM e OSEM 2D e 3D. Na súa segunda versión (STIR 2.0), STIR incorpora novas xeometrías de escáner, deseños flexibles e modulares e características adicionais como simulación de dispersión única (SSS) e algoritmos de reconstrución iterativos adicionais [37].

2.2.5 SimPET

SimPET (www.sim-pet.org) é unha plataforma gratuíta, baseada na nube, sinxela de usar e a cal se adoita empregar para a xeración de datos realistas imaxes PET sintéticas, cun enfoque especial en imaxe cerebral. A plataforma permite a xeración automática de modelos dixitais realistas derivados de imaxes PET/CT e MRI de pacientes empregando o método Brain-VISET (simulación iterativa baseada en vóxeles para tomografía por emisión), a simulación e reconstrución destes ou outros modelos definidos polo usuario utilizando varios modelos de escáner validados, incluídos na plataforma. Esta plataforma proporciona unha interface gráfica de usuario para un conxunto de scripts automáticos que se encargan da execución do código para a xeración, simulación (SimSET) e reconstrución de imaxes tomográficas (STIR) do modelo. Permitindo a calquera membro da comunidade científica realizar experimentos de simulación de MC sen a necesidade de hardware de alta gama ou coñecementos informáticos avanzados e nun período de tempo razoable [23].

A plataforma SimPET é unha adaptación de Neurocloud®, unha plataforma comercial online que presenta ferramentas de cuantificación (<https://qubitech.com/en/neurocloud>) (Qubitech Health Intelligence SL, A Coruña, España). O portal web (www.sim-pet.org) proporciona unha interface gráfica de usuario (GUI) sinxela. A aplicación administra o servidor web, os procesos computacionais e o almacenamento de arquivos. A plataforma distribúe a carga aos "traballadores" de procesamento paralelo que realizan a simulación/reconstrución. Os scripts subxacentes están escritos en varias linguaxes de programación, como Bash, MATLAB, C e Python. O código fonte é aberto, gratuíta e pódese descargar de GitHub (https://github.com/txusser/brainviset_simset) [23].

2.3 Simulación Monte Carlo e reconstrución

A simulación de MC foi realizada mediante SimSET (v.2.9.2), esta ferramenta inclúe a simulación de tódolos procesos físicos no rango de enerxías de interese en medicina nuclear. Posteriormente, os datos xerados foron reconstruídos utilizando STIR (v.3.1). Os mapas xerados simuláronse utilizando o modelo de escáner validado GE Discovery ST SimSET. Para cubrir o *phantom* de corpo enteiro empregáronse 5-7 camas. As imaxes xeradas foron reconstruídas utilizando o algoritmo OSEM implementado en STIR, configurando os parámetros de reconstrución para que coincidiran cos establecidos no escáner. Despois da reconstrución, as imaxes foron reescaladas acordo ás dimensións dos mapa de actividade correspondente utilizando o paquete Statistical Parametric Mapping (SPM12). Este paso levouse a cabo para facelas comparables en termos de tamaño para a cuantificación das características de textura. As simulacións foron realizados nunha máquina AMD Ryzen 9 5950X 16-Core Processor (32 CPUs) e o tempo de simulación foi de 12 horas por paciente empregando 32 fíos de simulación.

2.4 Caracterización da base de datos

Para determinar a precisión do noso conxunto de datos simulados, comparamos a relación entre as medidas de RATIO e MTV das nosas imaxes PET orixinais e as imaxes simuladas. Ademais, tamén se realizou unha análise de textura de tódalas imaxes. En ambas análises, un médico nuclear experimentado delimitou manualmente cada tumor nunha caixa e realizouse unha segmentación automática dentro desta aplicando un umbral de $0.45 \times \text{SUV}_{\text{máx}}$ [35]. O mesmo procedemento foi aplicado nas imaxes simuladas. A maiores tamén empregamos dous umbrais distintos nas imaxes simuladas, os correspondentes ao $0.35 \times \text{SUV}_{\text{máx}}$ e o $0.25 \times \text{SUV}_{\text{máx}}$. Estes resultados denomináronse coa distinción de VOIPET. Por outro lado, debido a que coñecemos a posición e o tamaño exacto das nosas lesións, decidimos calcular as características de textura aplicando como cadro de recorte o propio mapa da lesión xerado, sen ningún umbral adicional. Estes resultados denomináronse como medicións VOICT. As características de textura obtivéronse utilizando algoritmos implementados internamente en MATLAB (The MathWorks, Inc.). Para facilitar a comparación coa literatura publicada, calculamos os mesmos índices que no noso traballo anterior [30]. Este conxunto de índices inclúe características estatísticas de primeira orde e características de textura, derivadas da matriz de co-ocurrencia (CM) e a matriz de zona de tamaño (SZM). As características seleccionadas calculadas a partir do CM foron: *entropy*, *dissimilarity*, *energy*, *contrast*, e *homogeneity*. As características seleccionadas calculadas a partir de SZM foron: *high intensity large area emphasis (HILAE)*, *Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN)* e *zone percentage (ZP)*. Tódalas características calculáronse despois da descrittización en 64 niveis de gris como foi descrita anteriormente [30] e tódalas análises leváronse a cabo utilizando MATLAB (The MathWorks, Inc.).

3. Resultados

3.1 Mapas de actividade e Atenuación

A **Figura 3** mostra unha selección representativa do noso conxunto de mapas de actividade xerados. Onde se poden observar as distintas xeometrías, tamaños, posicións e niveis de captación dos tumores xerados e o tamén o RATIO correspondente. Mostrando na parte superior esquerda os tumores máis pequenos a na parte inferior dereita aqueles dun maior tamaño.

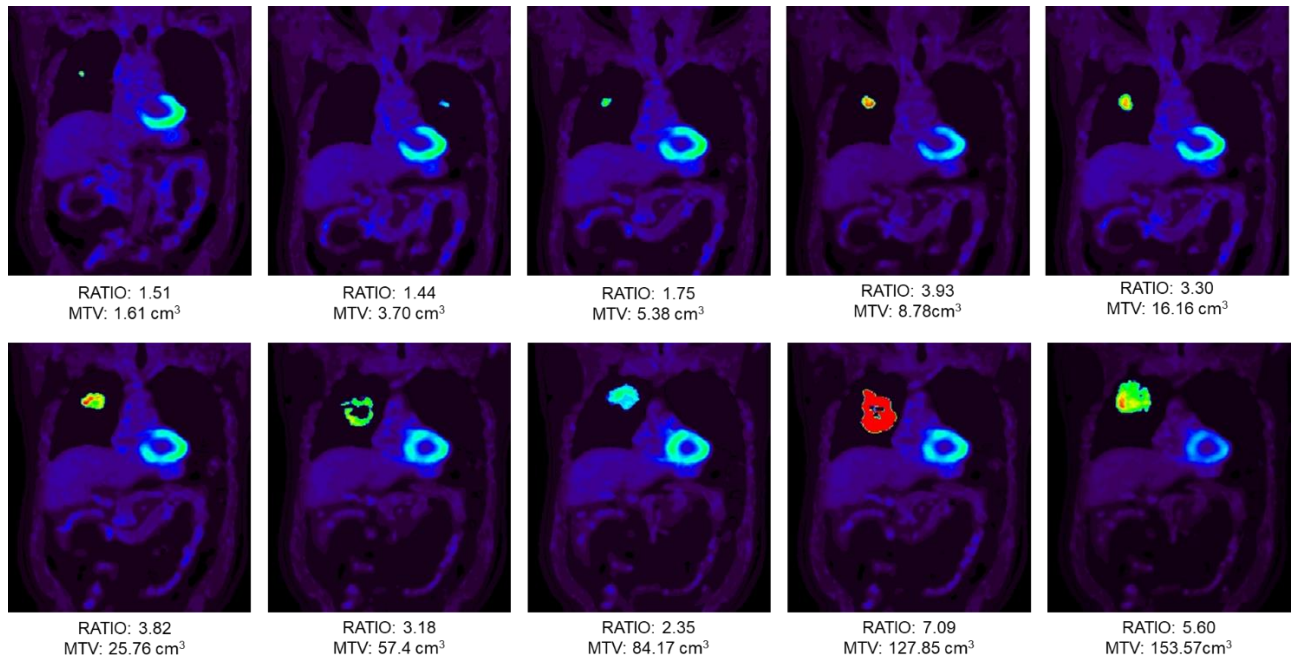


Figura 3. Representación ilustrativa dos mapas de actividade e lesións xeradas. Figura de elaboración propia.

3.2 Imaxes xeradas

Do mesmo xeito que na figura anterior, a **Figura 4** mostra o conxunto de imaxes simuladas obtidas a partir dos mapas anteriores. Por motivos de representación, nesta **Figura 4** móstranse cos valores de MTV e RATIO orixinais, os referentes as imaxes dos pacientes. Isto é debido a que sobre este conxunto de imaxe é onde se empregaron os diferentes métodos de segmentación.

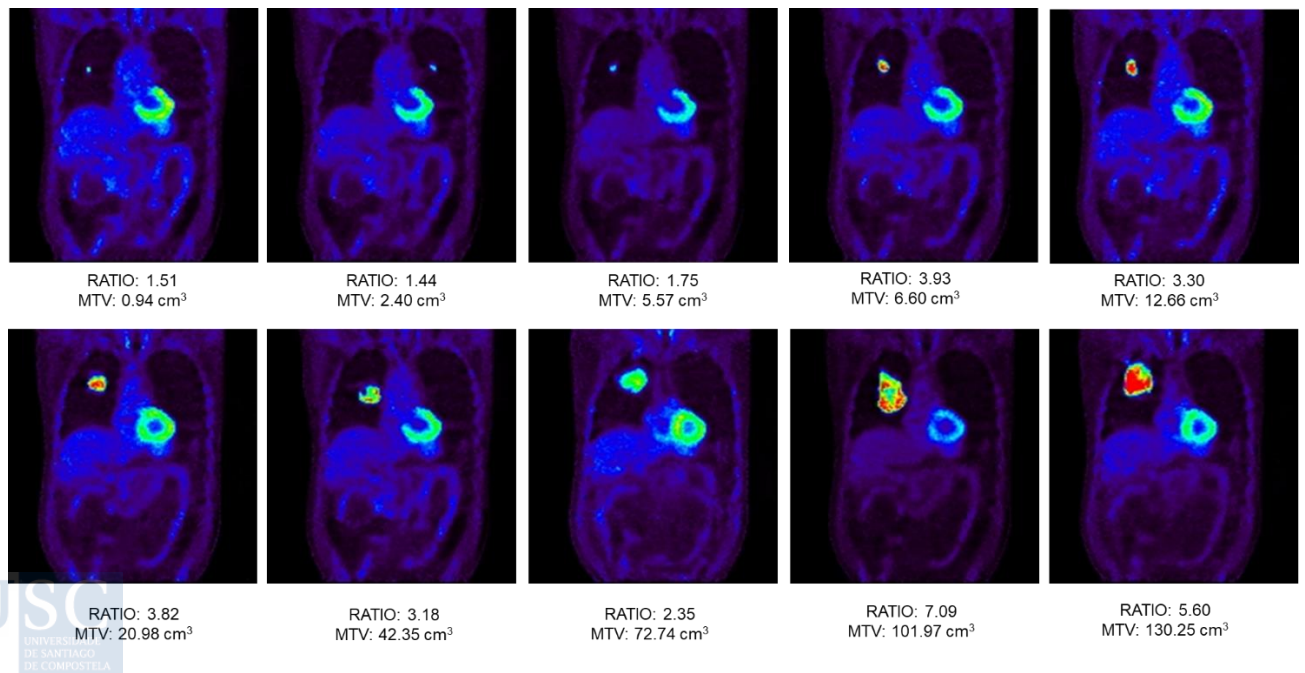


Figura 4. Representación ilustrativa das imaxes simuladas de NSCL. Figura de elaboración propia.

3.3. Caracterización

3.3.1 Relación entre MTV e RATIO

Tódolos valores procedentes das imaxes PET, orixinais e simuladas, obtiveron acordo o proceso descrito na sección anterior. Na **Figura 5** veñen representados os valores asociados ao MTVs e os RATIOS determinados.

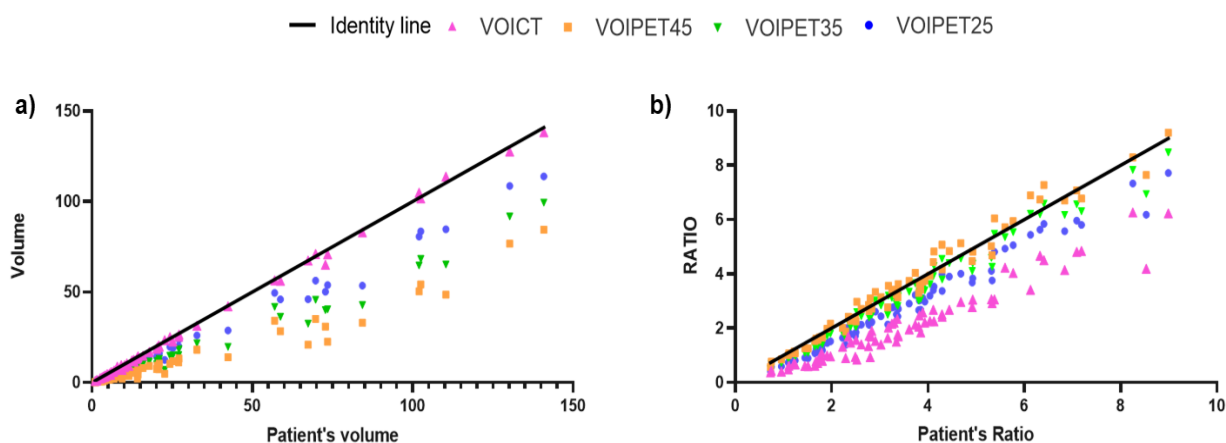


Figura 5. a) Representación gráfica dos valores obtidos de MTV. b) Representación gráfica dos valores obtidos de RATIO. A liña de identidade indica a medición das imaxes PET das lesións NSCLC dos pacientes. Tódalas medidas (VOICT e VOIPETs) foron calculadas nas imaxes simuladas. Figura de elaboración propia.

Na **Figura 5a)** encontramos que a medida VOICT emerxe como o métodos máis preciso en termos de volume. O cal era algo esperado debido a que VOICET foi xerado acordo ao tamaño orixinal das lesións NSCLC. Tal e como se pode notar, a medida que o umbral seleccionado é menos restritivo, os nosos resultados son máis similares á liña de identidade. Por outro lado, na **Figura 5b)** VOIPET45 reflexa valores próximos á liña de identidade, o cal tamén era algo esperado segundo debido ao proceso de xeración dos mapas tumorais. Neste caso, cando o umbral é máis restritivo obtemos un valor máis semellante ao das imaxes PET orixinais. A maiores, a análise de estandarización mostrou que SUVr estaba moi subestimado cando se empregaba VOICT (-30 %), pero non cando se usaba VOIPET45 (<2 %) ou VOIPET35 (<5 %). En cambio, MTV está fortemente subestimado usando VOIPET45 (-48%) pero non usando VOICT.

3.3.2 Análise de textura

Para dar unha descrición xeral do noso conxunto de datos decidimos calcular diversos parámetros de textura. As Figuras 6 e 7 mostran a dependencia das características de textura medidas nas lesións NSCLC reais coas imaxes xeradas mediante simulación MC. Na **Figura 6** veñen representadas as características asociadas a CM e, por o outro lado, a **Figura 7** recolle as características de SZM. Como era de esperar, tódalas características de textura mostraron fortes correlacións co resultados da imaxe orixinal, onde a diferenza podería explicarse debido ao nivel de ruído asociado a cada imaxe. *Entropy*, *dissimilarity* e *ZP* foron estimadas cunha alta precisión utilizando VOIPET35 (<10 %) e *homogeneity*, *contrast* e *HILAE* utilizando VOIPET45 (<10 %), por o outro lado VOICT e VOICPET25 mostraron sesgos significativos.

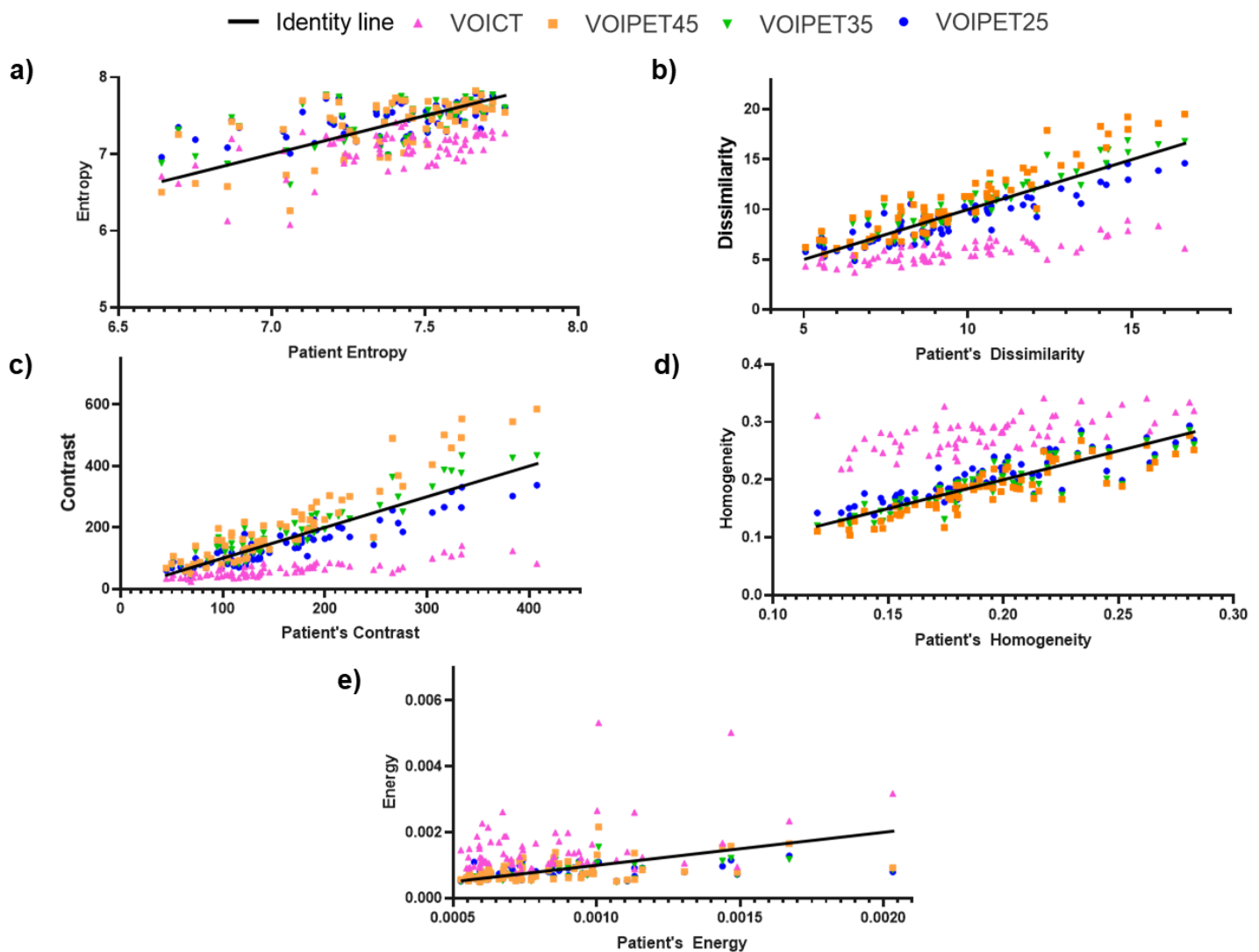


Figura 6. Relación de características de textura calculadas en imaxes PET de NSCLC reais e simuladas a partir da CM. A liña negra continua fai referencia a característica calculada na lesión real. As características de textura analizadas son (a) *entropy*, (b) *dissimilarity*, (c) *contrast*, (d) *homogeneity*, e (e) *energy*. Figura de elaboración propia.

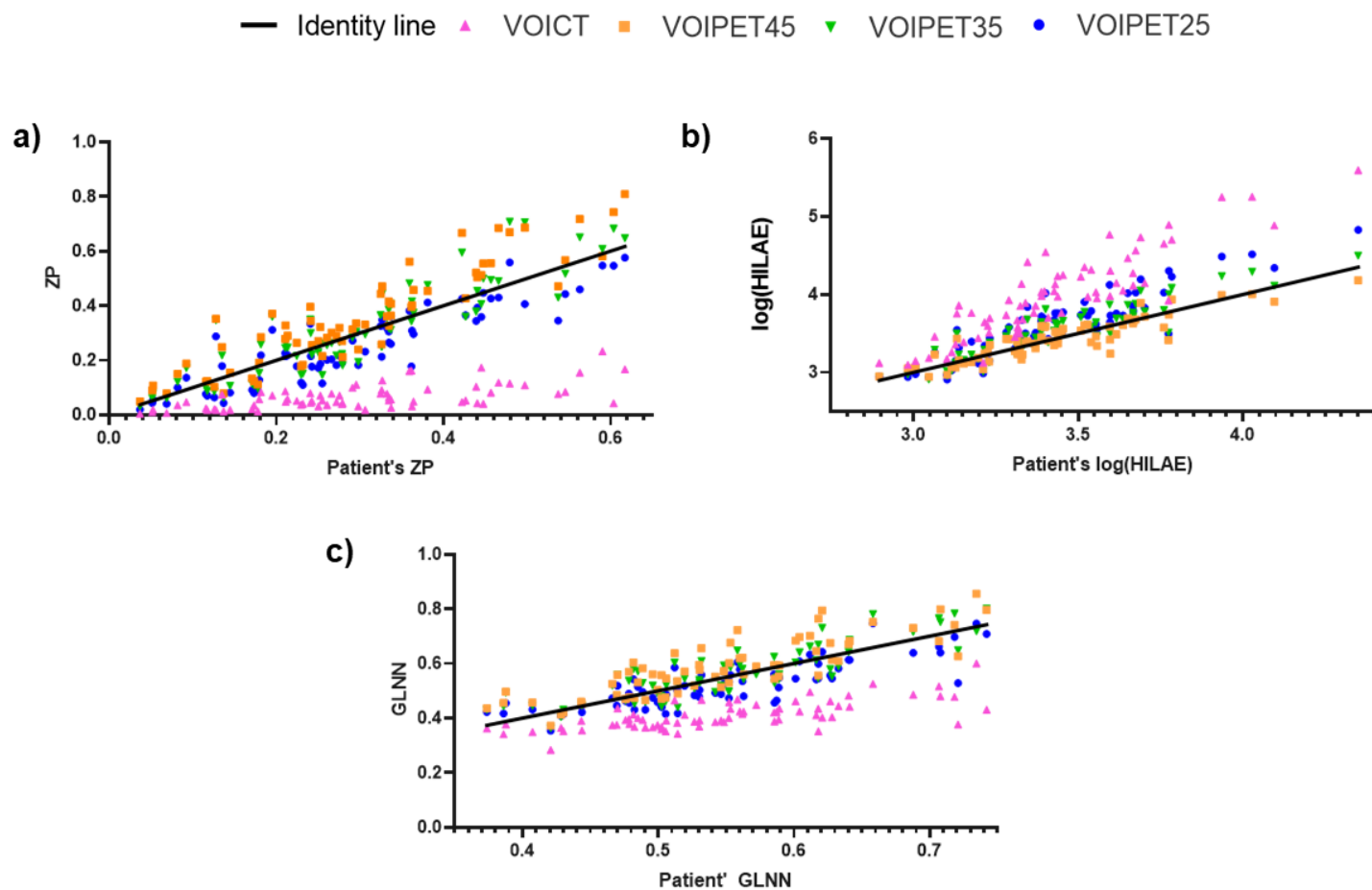


Figura 7. Relación de características de textura calculadas en imaxes PET de NSCLC reais e simuladas a partir da SZM. A liña negra continua fai referencia a característica calculada na lesión real. As características de textura analizadas foron (a) *ZP*, (b) *HILAE* e (c) *GLCM*. Figura de elaboración propia.

4. Formato dos datos

A nosa base de datos está formada por 70 imaxes *raw disk* sen procesar de pacientes simulados con lesións NSCLC e os seus correspondentes mapas de actividade e atenuación empregados no proceso de simulación. Aportamos un total de 70 carpetas diferentes (cada unha relacionada cunha lesión simulada diferente), unha folla de cálculo (INFORMATION_DATASET.xlsx) onde veñen rexistrados tódolos valores mostrados nas seccións anteriores e un documento de Word (.docx) chamado RESULTADOS.docx. Dentro de cada carpeta encontrase a imaxe de NSCLC simulada e seus correspondentes mapas específicos de actividade e atenuación (imaxe (.img) + header (.hdr)). As dimensións de cada imaxe simulada son (256, 256, 195) (x, y, z) e o tamaño de píxel (3,56, 3,56, 3,56) mm, isto da como resultado unha imaxe de 51,1 MB (51118080 bytes). As dimensións dos mapas son 256 x 256 x 351 e tamaño de píxel (1,52, 1,52, 2,50) mm, dando como resultado unha imaxe de 23,0 MB (23003136 bytes). A inserción de cada lesión dentro dos mapas foi seleccionada aleatoriamente, ademais a posición en cada corte foi rexistrada e pode encontrarse na folla de cálculo denominado ACT_MAP, dentro do arquivo INFORMATION_DATASET.xlsx. Nesta folla podemos encontrar 6 sub-apartados diferentes (PACIENTES, ACT_MAP, VOICT, VOIPET45, VOIPET35 e VOIPET25), onde ven recollida toda a información asociada cada grupo diferente e a metodoloxía aplicada no proceso de caracterización. Ademais, no ficheiro PACIENTES mostramos a información das lesións NSCLC orixinais que se empregaron para construír a nosa base de datos. Información como a idade, masa e altura dos pacientes; e por outro lado a información asociada propiamente as lesións como o tamaño, SUVmedio, estadio TNM e características de textura.

5. Discusión

Grazas a súa demostrada versatilidade, as bases de datos son unha ferramenta moi interesante en calquera área de investigación, e de especial interese no campo oncolóxico, onde poden empregarse como marcos de referencia para avaliar, comparar e estandarizar métodos de cuantificación de diferentes centros. Non obstante, ata a data en oncoloxía pulmonar, a existencia de bases de datos simulados dispoñibles de forma gratuíta é limitada. Diversos traballos anteriores desenvolveron diferentes metodoloxías para xerar *phantoms* dixitais que inclúsen a variabilidade fisiolóxica dos datos do paciente, Aristophanous et al. [17] presentou un dos primeiros informes no que modelaron doce lesións heteroxéneas nos pulmóns utilizando o *phantom* Zubal para producir exploracións PET simuladas. Stute et al. [20] propuxo outro método para simular imaxes PET realistas de pacientes que inclúsen tumores e captacións fisiolóxicas heteroxéneas utilizando datos PET/CT de pacientes reais como entrada da simulación. Por outro lado, si que encontramos algúns exemplos de bases de datos pulmonares oncolóxicas en distinguidas publicacións, sen embargo, estas estaban limitadas en canto ao número, tamaño e forma das lesións. Por un lado, Castiglioni et al. [38] ofrece unha base de datos formada por imaxes de tórax e cerebro simulados, xeradas a partir de varias ferramentas de simulación e escáneres distintos empregando o *phantom* Zubal, así como *phantoms* xeométricos. Tomei et al. [39] utilizando PET-SORTEO, desenvolveron unha base de datos completa de imaxes oncolóxicas de corpo enteiro FDG, porén, utilizaron lesións esféricas de diferentes tamaños en función da descrición clínica dos pacientes con linfoma. Le Maître et al. [24] mediante o emprego *phantoms* antropomórficos NCAT adaptado a imaxes específicas do paciente tamén xeraron unha base de datos de imaxes tumorais realistas. Non obstante, esta investigación presenta un número limitado de lesións pulmonares e poucos niveles de actividade diferentes. Outra base de datos distinguida é a presentada por P. Papadimitroulas et al. [25], onde presentan unha base de datos de oncolóxica simulada baseada en 7 pacientes oncolóxicos empregando 2 escáneres diferentes, pero só incluía 3 tumores de pulmón diferentes. Por outra parte, G. Tzanounkos et al. [40] desenvolveu unha extensa base de datos de imaxes de nódulos pulmonares solitarios simulados (SPN) titulada SPNsim. Esta base de datos está baseada en imaxes de CT e PET para adestramento e avaliación de sistemas de diagnóstico e detección asistidos por computadora (CAD), enfocados en SPM. A pesar de que podemos encontrar unha gran cantidade de lesións diferentes, 1000 imaxes PET/CT con varios tipos de SPN simulados, o tamaño das lesións é limitado (ata 30 mm). Recentemente, Toso et al, [41] xeraron unha robusta base de datos de tumores pulmonares utilizando un *phantom* antropomórfico, non obstante, só incluíron 3 patróns de actividade diferentes e tódalas lesións foron ensartadas no pulmón esquerdo.

Neste estudo, presentamos unha nova base de datos oncolóxica simulada, a cal está baseada en lesións pulmonares reais que e pretende servir de referencia en estudos futuros, especialmente relacionados co desenvolvemento de métodos de cuantificación e estandarización de biomarcadores PET. Non obstante, a nosa proposta presenta as seguintes limitacións. En primeiro lugar, a nosa principal limitación débese a que os mapas que desenvolvemos están baseados en imaxes NSCLC reais obtidas no Philips PET/CT Philips Vereos, e as imaxes simuladas foron producidas polo modelo de escáner validado GE Discovery ST de SimSET. Decidimos empregar esta versión do escáner debido a feito de que non existía ningunha versión validada do noso escáner no momento que comezamos o estudo. En segundo lugar, só xeramos mapas baseados nun tipo específico de tumor procedente dun grupo de pacientes que procedían do mesmo hospital. A maiores, en canto a segmentación tumoral empregada, decidimos seguir o enfoque máis utilizado, o baseado no umbral de intensidade, debemos ter en conta que outros enfoques poden conducir a resultados diferentes. Por outro lado, tódalas lesións xeadas foron incorporadas no mesmo corpo-*phantom de referencia*, o que significa que todo conxunto de datos difire nas lesións. Debido a este efecto, empregouse sempre o mesmo valor de actividade inicial para lanzar tódalas simulacións. Ademais, os niveles de actividade foron escalados acordo cos valores máximos e mínimos de actividade de toda a imaxe orixinal, o que significa que estes valores poderían verse afectados por valores extremos presentes en todo corpo. Finalmente, despois do proceso de reconstrución de imaxe, re-escalamos as imaxes finais acordo as dimensións dos nosos mapa para o proceso de cuantificación.

6. Conclusión

Empregando unha novidosa metodoloxía baseada na simulación, creamos unha base de datos de modelos dixitais e imaxes NSCLC 18F-FDG PET/CT simuladas. A maiores, como exemplo de aplicación, empregamos a nosa base de datos para validar a estimación de parámetros de texturas e comparar os parámetros medidas sobre as imaxes PET contra os parámetros medidos sobre os modelos dixitais e presentamos os principais resultados.

7. Referencias

1. Warburg, O.; Wind, F.; Negelein, E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol* **1927**, *8*, 519–530.
2. Phelps, M.E.; Hoffman, E.J.; Mullani, N.A.; Ter-Pogossian, M.M. Application of Annihilation Coincidence Detection to Transaxial Reconstruction Tomography. *Journal of Nuclear Medicine* **1975**, *16*, 210–224.
3. Fass, L. Imaging and Cancer: A Review. *Mol Oncol* **2008**, *2*, 115–152, doi:10.1016/j.molonc.2008.04.001.
4. Krause, B.J.; Schwarzenböck, S.; Souvatzoglou, M. FDG PET and PET/CT. *Recent Results Cancer Res.* **2013**, *187*, 351–369, doi:10.1007/978-3-642-10853-2_12.
5. PET FDG Studies in Oncology - ScienceDirect Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969805194900450?via%3Dihub> (accessed on 23 November 2021).
6. Kurtipek, E.; Çayci, M.; Düzgün, N.; Esmel, H.; Terzi, Y.; Bakdik, S.; Aygün, M.S.; Unlü, Y.; Burnik, C.; Bekci, T.T. (18)F-FDG PET/CT Mean SUV and Metabolic Tumor Volume for Mean Survival Time in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med* **2015**, *40*, 459–463, doi:10.1097/RLU.0000000000000740.
7. Szyszko, T.A.; Cook, G.J.R. PET/CT and PET/MRI in Head and Neck Malignancy. *Clin Radiol* **2018**, *73*, 60–69, doi:10.1016/j.crad.2017.09.001.
8. Kamitaka, Y.; Miwa, K.; Nishii, R.; Ageishi, A.; Suga, M.; Yamazaki, K.; Yamada, S.; Isozaki, Y.; Takiyama, H.; Tanimoto, K.; et al. Textural Analysis of 18F-FDG PET/CT to Predict Tumor Response of Carbon-Ion Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Pancreas Cancer. *J Nucl Med* **2019**, *60*, 3005–3005.
9. Fonti, R.; Conson, M.; Del Vecchio, S. PET/CT in Radiation Oncology. *Semin. Oncol.* **2019**, *46*, 202–209, doi:10.1053/j.seminoncol.2019.07.001.
10. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, et al. Visual versus Quantitative Assessment of Intratumor 18F-FDG PET Uptake Heterogeneity: Prognostic Value in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med.* - Buscar Con Google Available online: <https://www.google.com/search?client=ubuntu&channel=fs&q=Tixier+F%2C+Hatt+M%2C+Valla+C%2C+Fleury+V%2C+Lamour+C%2C+Ezzouhri+S%2C+et+al.+Visual+versus+quantitative+assessment+of+intratumor+18F-FDG+PET+uptake+heterogeneity%3A+prognostic+value+in+non-small+cell+lung+cancer.+J+Nuc+Med.&ie=utf-8&oe=utf-8> (accessed on 27 May 2020).
11. Mayerhoefer, M.E.; Materka, A.; Langs, G.; Häggström, I.; Szczypiński, P.; Gibbs, P.; Cook, G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* **2020**, *61*, 488–495, doi:10.2967/jnumed.118.222893.
12. Kinahan, P.E.; Fletcher, J.W. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR* **2010**, *31*, 496–505, doi:10.1053/j.sult.2010.10.001.
13. Gillies, R.J.; Kinahan, P.E.; Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **2016**, *278*, 563–577, doi:10.1148/radiol.2015151169.
14. Piñeiro-Fiel, M.; Moscoso, A.; Pubul, V.; Ruibal, Á.; Silva-Rodríguez, J.; Aguiar, P. A Systematic Review of PET Textural Analysis and Radiomics in Cancer. *Diagnostics (Basel)* **2021**, *11*, doi:10.3390/diagnostics11020380.
15. Hatt, M.; Tixier, F.; Pierce, L.; Kinahan, P.E.; Le Rest, C.C.; Visvikis, D. Characterization of PET/CT Images Using Texture Analysis: The Past, the Present... Any Future? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44*, 151–165, doi:10.1007/s00259-016-3427-0.
16. Aguiar, P.; Rafecas, M.; Ortuño, J.E.; Kontaxakis, G.; Santos, A.; Pavía, J.; Ros, D. Geometrical and Monte Carlo Projectors in 3D PET Reconstruction. *Medical Physics* **2010**, *37*, 5691–5702, doi:10.1118/1.3501884.
17. Aristophanous, M.; Penney, B.C.; Pelizzari, C.A. The Development and Testing of a Digital PET Phantom for the Evaluation of Tumor Volume Segmentation Techniques. *Med Phys* **2008**, *35*, 3331–3342, doi:10.1118/1.2938518.
18. Kalendralis, P.; Traverso, A.; Shi, Z.; Zhovannik, I.; Monshouwer, R.; Starmans, M.P.A.; Klein, S.; Pfaehler, E.; Boellaard, R.; Dekker, A.; et al. Multicenter CT Phantoms Public Dataset for Radiomics Reproducibility Tests. *Med Phys* **2019**, *46*, 1512–1518, doi:10.1002/mp.13385.
19. Repeatability and Reproducibility Study of Radiomic Features on a Phantom and Human Cohort | Scientific Reports Available online: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81526-8> (accessed on 18 February 2022).
20. Stute, S.; Vauclin, S.; Necib, H.; Grotus, N.; Tylski, P.; Rehfeld, N.S.; Hapdey, S.; Buvat, I. Realistic and Efficient Modeling of Radiotracer Heterogeneity in Monte Carlo Simulations of PET Images With Tumors. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **2012**, *59*, 113–122, doi:10.1109/TNS.2011.2177277.

21. Dosimetric Comparison of Monte Carlo Codes (EGS4, MCNP, MCNPX) Considering External and Internal Exposures of the Zubal Phantom to Electron and Photon Sources | Radiation Protection Dosimetry | Oxford Academic Available online: <https://academic.oup.com/rpd/article/116/1-4/631/1600204?login=true> (accessed on 16 February 2022).
22. Silva-Rodríguez, J.; Aguiar, P.; Sánchez, M.; Mosquera, J.; Luna-Vega, V.; Cortés, J.; Garrido, M.; Pombar, M.; Ruibal, Á. Correction for FDG PET Dose Extravasations: Monte Carlo Validation and Quantitative Evaluation of Patient Studies. *Medical Physics* **2014**, *41*, 052502, doi:10.1118/1.4870979.
23. Paredes-Pacheco, J.; López-González, F.J.; Silva-Rodríguez, J.; Efthimiou, N.; Niñerola-Baizán, A.; Ruibal, Á.; Roé-Vellvé, N.; Aguiar, P. SimPET—An Open Online Platform for the Monte Carlo Simulation of Realistic Brain PET Data. Validation for 18F-FDG Scans. *Medical Physics* **2021**, *48*, 2482–2493, doi:10.1002/mp.14838.
24. Le Maitre, A.; Segars, W.P.; Marache, S.; Reilhac, A.; Hatt, M.; Tomei, S.; Lartzien, C.; Visvikis, D. Incorporating Patient-Specific Variability in the Simulation of Realistic Whole-Body ^{18}F -FDG Distributions for Oncology Applications. *Proceedings of the IEEE* **2009**, *97*, 2026–2038, doi:10.1109/JPROC.2009.2027925.
25. Papadimitroulas, P.; Loudos, G.; Le Maitre, A.; Hatt, M.; Tixier, F.; Efthimiou, N.; Nikiforidis, G.C.; Visvikis, D.; Kagadis, G.C. Investigation of Realistic PET Simulations Incorporating Tumor Patient's Specificity Using Anthropomorphic Models: Creation of an Oncology Database. *Medical Physics* **2013**, *40*, 112506, doi:10.1118/1.4826162.
26. Castiglioni, I.; Rizzo, G.; Gilardi, M.C.; Bettinardi, V.; Savi, A.; Fazio, F. Lesion Detectability and Quantification in PET/CT Oncological Studies by Monte Carlo Simulations. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **2005**, *52*, 136–142, doi:10.1109/TNS.2005.844018.
27. Sarrut, D.; Bardiès, M.; Bousson, N.; Freud, N.; Jan, S.; Létang, J.-M.; Loudos, G.; Maigne, L.; Marcatili, S.; Mauxion, T.; et al. A Review of the Use and Potential of the GATE Monte Carlo Simulation Code for Radiation Therapy and Dosimetry Applications. *Medical Physics* **2014**, *41*, 064301, doi:10.1118/1.4871617.
28. Armato, S.G.; McLennan, G.; Bidaut, L.; McNitt-Gray, M.F.; Meyer, C.R.; Reeves, A.P.; Zhao, B.; Aberle, D.R.; Henschke, C.I.; Hoffman, E.A.; et al. The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): A Completed Reference Database of Lung Nodules on CT Scans. *Med Phys* **2011**, *38*, 915–931, doi:10.1118/1.3528204.
29. Tan, J.; Pu, J.; Zheng, B.; Wang, X.; Leader, J.K. Computerized Comprehensive Data Analysis of Lung Imaging Database Consortium (LIDC). *Med Phys* **2010**, *37*, 3802–3808, doi:10.1118/1.3455701.
30. Piñeiro-Fiel, M.; Moscoso, A.; Lado-Cacheiro, L.; Pombo-Pasín, M.; Rey-Bretal, D.; Gómez-Lado, N.; Mondelo-García, C.; Silva-Rodríguez, J.; Pubul, V.; Sánchez, M.; et al. Is FDG-PET Texture Analysis Related to Intratumor Biological Heterogeneity in Lung Cancer? *European Radiology* **2021**, *31*, doi:10.1007/s00330-020-07507-z.
31. Zaidi, H.; Xu, X.G. Computational Anthropomorphic Models of the Human Anatomy: The Path to Realistic Monte Carlo Modeling in Radiological Sciences. *Annu Rev Biomed Eng* **2007**, *9*, 471–500, doi:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151934.
32. Zubal, I.G.; Harrell, C.R.; Smith, E.O.; Rattner, Z.; Gindi, G.; Hoffer, P.B. Computerized Three-Dimensional Segmented Human Anatomy. *Medical Physics* **1994**, *21*, 299–302, doi:10.1118/1.597290.
33. Segars, W.P.; Sturgeon, G.; Mendonca, S.; Grimes, J.; Tsui, B.M.W. 4D XCAT Phantom for Multimodality Imaging Research. *Med Phys* **2010**, *37*, 4902–4915, doi:10.1118/1.3480985.
34. Resources. *CVIT - Center for Virtual Imaging Trials*.
35. Bashir, U.; Azad, G.; Siddique, M.M.; Dhillon, S.; Patel, N.; Bassett, P.; Landau, D.; Goh, V.; Cook, G. The Effects of Segmentation Algorithms on the Measurement of 18F-FDG PET Texture Parameters in Non-Small Cell Lung Cancer. *EJNMMI Res* **2017**, *7*, 60, doi:10.1186/s13550-017-0310-3.
36. Monte Carlo Simulation Of Emission Tomography And Other Medical Imaging Techniques - PMC Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924737/> (accessed on 20 May 2023).
37. Thielemans, K.; Tsoumpas, C.; Mustafovic, S.; Beisel, T.; Aguiar, P.; Dikaios, N.; Jacobson, M.W. STIR: Software for Tomographic Image Reconstruction Release 2. *Phys. Med. Biol.* **2012**, *57*, 867, doi:10.1088/0031-9155/57/4/867.
38. Castiglioni, I.; Buvat, I.; Rizzo, G.; Gilardi, M.C.; Feuardent, J.; Fazio, F. A Publicly Accessible Monte Carlo Database for Validation Purposes in Emission Tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2005**, *32*, 1234–1239, doi:10.1007/s00259-005-1832-x.
39. Tomei, S.; Reilhac, A.; Visvikis, D.; Odet, C.; Giammarile, F.; Mognetti, T.; Lartzien, C. Development of a Database of Realistic Simulated Whole Body [18F]FDG PET Images for Lymphoma. In Proceedings of the 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; October 2008; pp. 4958–4963.

40. Tzanoukos, G.; Athanasiadis, E.; Gaitanis, A.; Georgakopoulos, A.; Chatziioannou, A.; Chatziioannou, S.; Spyrou, G. SPNsim: A Database of Simulated Solitary Pulmonary Nodule PET/CT Images Facilitating Computer Aided Diagnosis. *Journal of Biomedical Informatics* **2016**, *63*, 357–365, doi:10.1016/j.jbi.2016.09.005.
41. Toso, L.D.; Chalampalakis, Z.; Buvat, I.; Comtat, C.; Cook, G.; Goh, V.; Schnabel, J.A.; Marsden, P.K. Improved 3D Tumour Definition and Quantification of Uptake in Simulated Lung Tumours Using Deep Learning. *Phys. Med. Biol.* **2022**, *67*, 095013, doi:10.1088/1361-6560/ac65d6.

CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN XERAL

Actualmente na rutina clínica oncolóxica a obtención de imaxes radiolóxicas desempeña un papel determinante nos principais pasos referentes ao manexo do cancro, tendo especial relevancia en procesos como a detección temperán, o diagnóstico, a estadificación, a planificación e na resposta do tratamento de calquera tipo de tumor. Debido a isto, hoxe en día dispoñemos de diversas técnicas que nos permiten obter imaxes dos distintos órganos e as súas funcións dentro do corpo humano, entre as que sobresaen a radiografía simple de raios X, a tomografía computarizada (CT), a tomografía por emisión de positróns (PET) e a resonancia magnética nuclear (MRI). Estas técnicas son de especial interese debido a súa habilidade de proporcionar información sobre el tumor dunha forma non invasora e mediante unha soa adquisición. Entre as diferentes técnicas de adquisición de imaxe dispoñibles para o uso clínico en oncoloxía, a PET destácase como unha técnica non invasora que permite visualizar a biodistribución de diferentes moléculas no corpo humano, proporcionando información funcional sobre os distintos tecidos. A PET emprégase de maneira cotián para a diagnose, a estadiaxe e avaliación da resposta ao tratamento, destacándose a ^{18}F -fluorodeoxyglicosa (FDG) o radiofármaco máis empregado na actualidade. Nos últimos anos, a PET/TC foi proposto como unha ferramenta ideal para a exploración non invasora da heteroxeneidade intratumoral a escala macroscópica, proporcionando información sobre as características biolóxicas dos tumores.

Non obstante, o certo é que na práctica clínica actual, as principais avaliacións que se levan a cabo mediante calquera técnica de imaxe son, en primeira estancia, realizadas de maneira visual, sendo estas en gran medida cualitativas, incluído avaliacións suxestivas como o aspecto do tumor (por exemplo, se é redondeado, con necrose, microcalcificacións, etcétera). Este tipo de análise, polo xeral, están suxeitas un alto risco de sesgo e variabilidade debidas ao factor humano [1]. Por iso, nos últimos anos, produciuse un cambio de dirección cara outro tipo de análises, de carácter máis cuantitativo e obxectivo. Este interese culminou en forma de campo de estudio denominado **radiómica**, o cal ten como obxectivo extraer características cuantitativas das imaxes médicas que resultan imperceptibles para o ollo humano, coa fin de descubrir características novidosas asociadas ao tratamento, expresións moleculares da enfermidade e supervivencia do paciente e chegar a poder establecer diagnósticos, desenvolver modelos predictivos e prognósticos dunha maneira máis obxectiva [1,2]. Pese a tódalas vantaxes que presentan os estudos radiómicos, o certo é que, ata a data, o seu emprego só se aplicou no ámbito da investigación científica. O seu traslado cara a clínica aínda non se pode realizar debido a unha serie de “puntos débiles” que precisan ser mellorados[3].

Hoxe en día, una das principais limitacións destas análises é a falta de comprensión sobre o que representan estas métricas PET en termos da distribución espacial real subxacente do radiotrazador dentro do tumor. A súa complexa formulación dificulta a explicación dos descubrimentos xeralizados, así como as correlacións que se mostran entre os diferentes métricas, así como nas correlacións descubertas entre as métricas e o volume tumoral, comprometendo o valor destes parámetros en comparación co SUV ou MTV. Estas novas métricas poderían non estar proporcionando información independente, aparte da impulsada pola súa correlación co volume do tumor, o que suxire que estas non serían tan adecuadas como marcadores de heteroxeneidade intratumoral. Desentrañar o substrato biolóxico destas correlacións é crucial para comprender a información complementaria proporcionada pola análise de textura, así como para probar a súa interpretación para o uso clínico [3]. A maiores, por un lado, encontrámonos que a variabilidade existente nas propias definicións e nomenclatura das métricas complica calquera avaliación e comparación dos resultados publicados. E por o outro lado, diversos autores mostraron as súas preocupacións relacionadas con temas máis metodolóxicos, como a validación dos algoritmos propostos, o número de pacientes incluídos, a falta de accesibilidade aos datos, o software e a necesidade dunha maior estandarización metodolóxica. Debido a esta situación de necesidade de validación de biomarcadores avanzados de FDG-PET, plantexamos unha tese na que se aborda primeiramente unha revisión sobre todos os biomarcadores que se foron publicando nos últimos anos. Onde observamos que o interese neste campo aumentou dunha maneira exponencial na última década e como os cancros de pulmón, cabeza e pescozo, mama e xinecolóxico xurdiron como os tipos de cancro máis estudados. Tamén identificamos varias preocupacións metodolóxicas relacionadas coa validación dos algoritmos propostos, o número de pacientes incluídos, a falta de accesibilidade aos datos, o software e a necesidade dunha maior estandarización metodolóxica. A maiores vimos cales eran as diferentes ferramentas de cálculo e as características máis empregadas.

Unha vez establecidos os principais biomarcadores que amosaron resultados prometedores, propuxemos un traballo de validación destes biomarcadores en cancro de pulmón, co desafío de entender o seu significado biolóxico mediante o cálculo dos índices de textura mellor establecidos para tumores de pulmón para logo comparalos cos valores obtidos en esferas homoxéneas. Chegando a demostrar que os índices de textura, os cales previamente foran asociados cunha serie de resultados clinicamente relevantes, poderían non estar proporcionando información independente, aparte da impulsada pola súa correlación co volume do tumor, o que suxire que estas métricas poderían non ser adecuadas como marcadores de heteroxeneidade intratumoral.

Finalmente, é ben sabido que o desenvolvemento de métodos de análises de imaxe fiables e ben validados é esencial a hora de obter cuantificación tumoral precisa que permita en última estancia lograr un diagnóstico e tratamento máis personalizado. En base a isto, detectamos unha falta de ferramentas para validación clínica destes biomarcadores que posúan un *ground-truth*, pois non é posible realizar unha validación completa dos biomarcadores con imaxes de pacientes. Non obstante, tanto a avaliación como a estandarización dos métodos de cuantificación PET requiren a análises de grandes grupos de imaxes fronte a unha referencia estándar ben establecida. Inicialmente, o enfoque máis común, á hora de establecer esta referencia, veu da man do emprego de modelos xeométricos o antropomórficos, non obstante, estes modelos físicos brindaron pouca flexibilidade a hora de cambiar as formas e volumes das distinta rexións, o que conduciu a resultados pouco realistas. Unha solución a isto ven no emprego de simulacións numéricas ou analíticas, onde se destaca o uso das técnicas de simulación Monte Carlo para física de baixas enerxías. Actualmente, o conxunto de datos simulados poden reconstruírse para xerar imaxes PET realistas, as cales se poden empregar para validar os métodos de cuantificación empregando os modelos dixitais orixinais como referencia. Non obstante, o emprego todo o anterior require unha sólida formación en física de partículas, estatística e/o programación, así como acceso a un alto poder de cómputo, o que fai que a simulación de MC a miúdo sexa inaccesible para os investigadores fora da comunidade especializada, o que limita o seu uso [4]. Neste sentido, empregamos unha novidosa metodoloxía baseada en simulación para crear unha base de datos de modelos dixitais de imaxes PET que se poden empregar para validar métodos de cuantificación. Como caso de aplicación, empregamos a nosa base de datos para validar a estimación de parámetros de texturas e comparar os parámetros medidas sobre as imaxes PET contra os parámetros medidos sobre os modelos dixitais, vendo unha forte correlación positiva entre tódolos parámetros orixinais e os obtidos mediante simulación. A nosa motivación radica en que esta base de datos poida servir como referencia en futuros estudos de simulación e modelos de estandarización e cuantificación.

6.1 Referencias

1. Mayerhoefer, M.E.; Materka, A.; Langs, G.; Häggström, I.; Szczypiński, P.; Gibbs, P.; Cook, G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* **2020**, *61*, 488–495, doi:10.2967/jnumed.118.222893.
2. Caruso, D.; Polici, M.; Zerunian, M.; Pucciarelli, F.; Guido, G.; Polidori, T.; Landolfi, F.; Nicolai, M.; Lucertini, E.; Tarallo, M.; et al. Radiomics in Oncology, Part 1: Technical Principles and Gastrointestinal Application in CT and MRI. *Cancers* **2021**, *13*, 2522, doi:10.3390/cancers13112522.
3. Hatt, M.; Tixier, F.; Pierce, L.; Kinahan, P.E.; Le Rest, C.C.; Visvikis, D. Characterization of PET/CT Images Using Texture Analysis: The Past, the Present... Any Future? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44*, 151–165, doi:10.1007/s00259-016-3427-0.
4. Paredes-Pacheco, J.; López-González, F.J.; Silva-Rodríguez, J.; Efthimiou, N.; Niñerola-Baizán, A.; Ruibal, Á.; Roé-Vellvé, N.; Aguiar, P. SimPET—An Open Online Platform for the Monte Carlo Simulation of Realistic Brain PET Data. Validation for 18F-FDG Scans. *Medical Physics* **2021**, *48*, 2482–2493, doi:10.1002/mp.14838.

CAPÍTULO 7: CONCLUSIÓNS XERAIS

A presente tese doutoral contribuíu ao **desenvolvimento e estandarización de biomarcadores PET**. Nun primeiro lugar establecéronse as bases e a orixe da imaxe médica e en especial da técnica PET, tendo en consideración tódolos aspectos relevantes a hora de adquirir e traballar con este tipo de imaxes, facendo especial fincapé no emprego de biomarcadores de imaxe. Destacando a maiores a importancia da súa correcta cuantificación e estandarización a hora lograr unha completa descrición tumoral en pos dunha medicina personalizada, tendo sempre en consideración as diferentes problemáticas asociadas a este tipo de estudos e a falta dunha estandarización. Finalmente desenvolvemos dunha base de datos, a cal pretende ser un punto de partida hora de lograr dita estandarización, con vistas a que nun futuro próximo estas métricas poidan ser empregadas na rutina clínica en labores cruciais como o cribado, diagnóstico, prognóstico, selección do tratamento e seguimento do paciente.

As **conclusións xerais** que se derivan de cada un dos traballos realizados son as seguintes:

- A radiómica aplicada en estudos PET é un campo de estudo moi prometedor, no cal nos últimos anos se produciu un aumento excepcional no número de publicacións. A pesares deste feito, o número de pacientes na meirande parte das publicacións é limitado e moi poucos estudos presentaron validacións robustas. Os cancros de pulmón, cabeza e pescozo, mama e xinecolóxico xurdiron como os tipos de cancro máis estudados. A maiores identificamos varias preocupacións metodolóxicas relacionadas coa validación dos algoritmos propostos, o número de pacientes incluídos, a falta de accesibilidade aos datos, o software e a necesidade dunha maior estandarización metodolóxica. O desenvolvemento dunha estandarización será crucial nos próximos anos.
- A nosa estratexia baseada en comparacións múltiples entre paciente e o modelo *phantom* foi capaz de identificar unha forte contribución non fisiolóxica na correlación entre o volume e oito características de textura ben establecidas, as cales previamente foran asociadas cunha serie de resultados clinicamente relevantes. Os nosos achegos demostraron fortes correlacións non lineais entre as características de textura e o volume, mostrando un comportamento análogo para esferas e tumores. Polo que a maioría destes índices poderían non estar proporcionando información independente, aparte da impulsada pola súa correlación co volume do tumor, o que suxire que estas métricas poderían non ser adecuadas como marcadores de heteroxeneidade intratumoral. Non obstante, encontramos unha superposición menos severa nas tendencias do *phantom* e tumores para *Entropy*, *Energy* e HILAE. Isto indica que estas tres métricas poderían proporcionar información impulsada biolóxicamente máis alá da información non biolóxica impulsada polo volume. Polo que son necesarios máis estudos para comprender mellor os factores técnicos que conducen a estas asociacións tan complexas.

- Desenvolveuse, validouse e presentouse unha base de datos de modelos dixitais e imaxes NSCLC 18F-FDG PET/CT simuladas mediante a estimación e comparación dos diferentes parámetros de texturas. Empregando o noso conxunto de datos como marco de referencia, sería posible avaliar e comparar os distintos protocolos de adquisición, métodos de reconstrución e cuantificación entre os diferentes centros. Establecendo unha referencia sólida que permita avanzar en pos dunha futura estandarización. Cuxo fin último sería a translación destas métricas á rutina clínica, aportando unha maior información que favoreza a tan desexada medicina personalizada.

Lista de publicacións e permisos.

Publicacións incluídas na presente tese:

CAPÍTULO 3: Piñeiro-Fiel M, Moscoso A, Pubul V, Ruibal Á, Silva-Rodríguez J, Aguiar P. A Systematic Review of PET Textural Analysis and Radiomics in Cancer. *Diagnostics* (Basel). 2021 Feb 23;11(2):380. doi: 10.3390/diagnostics11020380. Artigo reproducido con permiso de MDPI (<https://www.mdpi.com/authors/rights>):

Copyright and Licensing

For all articles published in MDPI journals, **copyright is retained by the authors**. Articles are licensed under an open access Creative Commons CC BY 4.0 license, meaning that anyone may download and read the paper for free. In addition, the article may be reused and quoted provided that the original published version is cited. These conditions allow for maximum use and exposure of the work, while ensuring that the authors receive proper credit.

In exceptional circumstances articles may be licensed differently. If you have specific condition (such as one linked to funding) that does not allow this license, please mention this to the editorial office of the journal at submission. Exceptions will be granted at the discretion of the publisher.

Reproducing Published Material from other Publishers

It is absolutely essential that authors obtain permission to reproduce any published material (figures, schemes, tables or any extract of a text) which does not fall into the public domain, or for which they do not hold the copyright. Permission should be requested by the authors from the copyright holder (usually the Publisher, please refer to the imprint of the individual publications to identify the copyright holder).

Permission **is required** for:

1. Your own works published by other Publishers and for which you did not retain copyright.
2. Substantial extracts from anyone's works or a series of works.
3. Use of Tables, Graphs, Charts, Schemes and Artworks if they are unaltered or slightly modified.
4. Photographs for which you do not hold copyright.

Permission **is not required** for:

1. Reconstruction of your *own* table with data already published elsewhere. Please notice that in this case you must cite the source of the data in the form of either "Data from..." or "Adapted from...".
2. Reasonably short quotes are considered *fair use* and therefore do not require permission.
3. Graphs, Charts, Schemes and Artworks that are completely redrawn by the authors and significantly changed beyond recognition do not require permission.

CAPÍTULO 4: Piñeiro-Fiel, M., Moscoso, A., Lado-Cacheiro, L. et al. Is FDG-PET texture analysis related to intratumor biological heterogeneity in lung cancer?. Eur Radiol 31, 4156–4165 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07507-z>. Artigo reproducido con permiso de SPRINGER NATURE. License Number 5632970272647

SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Oct 24, 2023

This Agreement between FIDIS -- Manuel Piñeiro Fiel ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5632970272647
License date	Sep 20, 2023
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	European Radiology
Licensed Content Title	Correction to: Is FDG-PET texture analysis related to intratumor biological heterogeneity in lung cancer?
Licensed Content Author	Manuel Piñeiro-Fiel et al
Licensed Content Date	Dec 23, 2020
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	full article/chapter
Will you be translating?	yes, without original language
Number of languages	1
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	yes
Title	Desenvolvemento e estandarización de biomarcadores PET
Institution name	Fidis
Expected presentation date	Dec 2023
Specific Languages	Galician FIDIS Rúa Mestres Trigo e Pazos nº 63
Requestor Location	Vilagarcía de Arousa, Pontevedra 36629 Spain Attn: FIDIS
Total	0.00 EUR

Terms and Conditions

Springer Nature Customer Service Centre GmbH Terms and Conditions

The following terms and conditions ("Terms and Conditions") together with the terms specified in your [RightsLink] constitute the License ("License") between you as Licensee and Springer Nature Customer Service Centre GmbH as Licensor. By clicking 'accept' and completing the transaction for your use of the material ("Licensed Material"), you confirm your acceptance of and obligation to be bound by these Terms and Conditions.

1. Grant and Scope of License

1. The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, non-sublicensable, revocable, world-wide License to reproduce, distribute, communicate to the public, make available, broadcast, electronically transmit or create derivative works using the Licensed Material for the purpose(s) specified in your RightsLink Licence Details only. Licenses are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to these Terms and Conditions. You acknowledge and agree that the rights granted to you under this License do not include the right to modify, edit, translate, include in collective works, or create derivative works of the Licensed Material in whole or in part unless expressly stated in your RightsLink Licence Details. You may use the Licensed Material only as permitted under this Agreement and will not reproduce, distribute, display, perform, or otherwise use or exploit any Licensed Material in any way, in whole or in part, except as expressly permitted by this License.
2. You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Terms and Conditions, by your RightsLink Licence Details and by any applicable laws.
3. A separate license may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a license has been purchased for print use only, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a License is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the License.
4. Any content within the Licensed Material that is owned by third parties is expressly excluded from the License.
5. Rights for additional reuses such as custom editions, computer/mobile applications, film or TV reuses and/or any other derivative rights requests require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply

to journalpermissions@springernature.com or bookpermissions@springernature.com for these rights.

2. **Reservation of Rights**

Licensors reserves all rights not expressly granted to you under this License. You acknowledge and agree that nothing in this License limits or restricts Licensor's rights in or use of the Licensed Material in any way. Neither this License, nor any act, omission, or statement by Licensor or you, conveys any ownership right to you in any Licensed Material, or to any element or portion thereof. As between Licensor and you, Licensor owns and retains all right, title, and interest in and to the Licensed Material subject to the license granted in Section 1.1. Your permission to use the Licensed Material is expressly conditioned on you not impairing Licensor's or the applicable copyright owner's rights in the Licensed Material in any way.

3. **Restrictions on use**

1. Minor editing privileges are allowed for adaptations for stylistic purposes or formatting purposes provided such alterations do not alter the original meaning or intention of the Licensed Material and the new figure(s) are still accurate and representative of the Licensed Material. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, and/or omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author(s) are strictly prohibited.
2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.
3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP), but any such reuse must include a clear acknowledgment of this permission visible at the same time as the figures/tables/illustration or abstract and which must indicate that the Licensed Material is not part of the governing OA license but has been reproduced with permission. This may be indicated according to any standard referencing system but must include at a minimum 'Book/Journal title, Author, Journal Name (if applicable), Volume (if applicable), Publisher, Year, reproduced with permission from SNCSC'.

4. **STM Permission Guidelines**

1. An alternative scope of license may apply to signatories of the STM Permissions Guidelines ("STM PG") as amended from time to time and made available at <https://www.stm-assoc.org/intellectual-property/permissions/permissions-guidelines/>.
2. For content reuse requests that qualify for permission under the STM PG, and which may be updated from time to time, the STM PG supersede the terms and conditions contained in this License.
3. If a License has been granted under the STM PG, but the STM PG no longer apply at the time of publication, further permission must be sought from the

Rightsholder.

Contact journalpermissions@springernature.com or bookpermissions@springernature.com for these rights.

5. Duration of License

1. Unless otherwise indicated on your License, a License is valid from the date of purchase ("License Date") until the end of the relevant period in the below table:

Reuse in a medical communications project	Reuse up to distribution or time period indicated in License
Reuse in a dissertation/thesis	Lifetime of thesis
Reuse in a journal/magazine	Lifetime of journal/magazine
Reuse in a book/textbook	Lifetime of edition
Reuse on a website	1 year unless otherwise specified in the License
Reuse in a presentation/slide kit/poster	Lifetime of presentation/slide kit/poster. Note: publication whether electronic or in print of presentation/slide kit/poster may require further permission.
Reuse in conference proceedings	Lifetime of conference proceedings
Reuse in an annual report	Lifetime of annual report
Reuse in training/CME materials	Reuse up to distribution or time period indicated in License
Reuse in newsmedia	Lifetime of newsmedia
Reuse in coursepack/classroom materials	Reuse up to distribution and/or time period indicated in license

6. Acknowledgement

1. The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licensed Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract and must be hyperlinked to the journal/book's homepage.

2. Acknowledgement may be provided according to any standard referencing system and at a minimum should include "Author, Article/Book Title, Journal name/Book imprint, volume, page number, year, Springer Nature".

7. Reuse in a dissertation or thesis

1. Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected, the following terms apply: Print rights of the Version of Record are provided for; electronic rights for use only on institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/) and only up to what is required by the awarding institution.
2. For theses published under an ISBN or ISSN, separate permission is required. Please contact journalpermissions@springernature.com or bookpermissions@springernature.com for these rights.
3. Authors must properly cite the published manuscript in their thesis according to current citation standards and include the following acknowledgement: *'Reproduced with permission from Springer Nature'*.

8. License Fee

You must pay the fee set forth in the License Agreement (the "License Fees"). All amounts payable by you under this License are exclusive of any sales, use, withholding, value added or similar taxes, government fees or levies or other assessments. Collection and/or remittance of such taxes to the relevant tax authority shall be the responsibility of the party who has the legal obligation to do so.

9. Warranty

1. The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. **You are solely responsible for ensuring that the material you wish to license is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity or third party (as credited in the published version).** If the credit line on any part of the Licensed Material indicates that it was reprinted or adapted with permission

from another source, then you should seek additional permission from that source to reuse the material.

2. EXCEPT FOR THE EXPRESS WARRANTY STATED HEREIN AND TO THE EXTENT PERMITTED BY APPLICABLE LAW, LICENSOR PROVIDES THE LICENSED MATERIAL "AS IS" AND MAKES NO OTHER REPRESENTATION OR WARRANTY. LICENSOR EXPRESSLY DISCLAIMS ANY LIABILITY FOR ANY CLAIM ARISING FROM OR OUT OF THE CONTENT, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO ANY ERRORS, INACCURACIES, OMISSIONS, OR DEFECTS CONTAINED THEREIN, AND ANY IMPLIED OR EXPRESS WARRANTY AS TO MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, PUNITIVE, OR EXEMPLARY DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE LICENSED MATERIAL REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION APPLIES NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

10. Termination and Cancellation

1. The License and all rights granted hereunder will continue until the end of the applicable period shown in Clause 5.1 above. Thereafter, this license will be terminated and all rights granted hereunder will cease.
2. Licensor reserves the right to terminate the License in the event that payment is not received in full or if you breach the terms of this License.

11. General

1. The License and the rights and obligations of the parties hereto shall be construed, interpreted and determined in accordance with the laws of the Federal Republic of Germany without reference to the stipulations of the CISG (United Nations Convention on Contracts for the International Sale of Goods) or to Germany's choice-of-law principle.
2. The parties acknowledge and agree that any controversies and disputes arising out of this License shall be decided exclusively by the courts of or having jurisdiction for Heidelberg, Germany, as far as legally permissible.
3. This License is solely for Licensor's and Licensee's benefit. It is not for the benefit of any other person or entity.

Questions? For questions on Copyright Clearance Center accounts or website issues please contact springernaturesupport@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777. For questions on Springer Nature licensing please visit <https://www.springernature.com/gp/partners/rights-permissions-third-party-distribution>

Other Conditions:

Version 1.4 - Dec 2022

Questions? customercare@copyright.com.

Nesta tese introdúcense as bases e a orixe da imaxe médica e en especial da técnica PET, con tódolos aspectos que se deben ter en conta a hora de traballar con estas imaxes. Facendo fincapé no emprego de biomarcadores de imaxe e a importancia da súa correcta cuantificación e estandarización no camiño de lograr unha medicina personalizada. Presentamos unha descrición completa da literatura dispoñible sobre a radiómica PET e a análise de texturas, onde observamos que o interese neste campo aumentou dunha maneira exponencial na última década. A maiores identificamos varias preocupacións metodolóxicas relacionadas coa validación dos algoritmos propostos, o número de pacientes incluídos, a falta de accesibilidade aos datos, o software e a necesidade dunha maior estandarización metodolóxica.