

Reproduksibilitas *Biomarker Radiomics* pada PET Molecular imaging: A Systematic Literature Review

Aditya Pratama Putra

Radiologic Imaging Technology, Poltekkes Kemenkes Semarang, Semarang, Indonesia

Corresponding Author: Aditya Pratama Putra

e-mail: adityapratamaputra2004@gmail.com

ABSTRACT

Background: Radiomics has emerged as a promising quantitative approach in PET molecular imaging; however, its clinical translation remains limited by concerns regarding feature reproducibility under varying technical conditions. This systematic literature review aimed to identify and synthesize the principal technical factors influencing the reproducibility of PET radiomic biomarkers.

Methods: A systematic literature review was conducted using the Scopus database with the search strategy TITLE-ABS-KEY (radiomics AND (PET OR PET/CT) AND (reproducibility OR "test-retest")). Fifteen eligible studies were included and narratively synthesized into five major themes related to PET radiomic biomarker reproducibility: segmentation and variability, motion/acquisition/reconstruction, resampling/discretization, scanner variability with harmonization and standardization, and phantom-based test-retest and quality assurance.

Results: The findings indicate that segmentation strategy, respiratory motion, reconstruction parameters, voxel resampling, intensity discretization, and inter-scanner variability are the principal technical factors affecting PET radiomic biomarker reproducibility. Shape-based features and selected texture features, particularly gray-level co-occurrence matrix (GLCM) features, generally demonstrated higher repeatability than intensity-based and more complex texture features. Harmonization techniques, including AI-based approaches, together with standardized phantom-based quality assurance protocols, show promise for improving reproducibility, although their generalizability requires further validation.

Conclusions: PET radiomic biomarker reproducibility is strongly influenced by technical variability throughout the imaging pipeline. Standardized acquisition and reconstruction protocols, optimized segmentation approaches, harmonized preprocessing, and routine phantom-based quality assurance are essential prerequisites for reliable clinical implementation. Further multicenter studies with independent validation are needed to establish reproducible and clinically transferable PET radiomic biomarkers.

Keywords: Radiomics; PET; Reproducibility; Molecular imaging; Biomarker

Pendahuluan

Radiomics merupakan pendekatan analisis kuantitatif citra medis yang mengekstraksi sejumlah besar fitur meliputi fitur intensitas, tekstur, dan bentuk dari citra medis untuk mendukung karakterisasi fenotipe tumor secara non-invasif (Zhao, 2021). Variasi dapat muncul pada setiap tahap alur kerja, mulai dari akuisisi citra, segmentasi tumor, hingga ekstraksi fitur, di mana sebagian dapat dikendalikan dan sebagian lainnya tidak (Zhao, 2021). Pada *Positron Emission Tomography* (PET) dan PET/CT, *radiomics* menunjukkan potensi sebagai *biomarker* pencitraan untuk diagnosis, stratifikasi prognosis, dan pemantauan respons terapi pada berbagai jenis

kanker, termasuk kanker paru (Zhang dkk., 2024). Hingga saat ini, sebagian besar studi radiogenomik berbasis PET masih didominasi oleh penggunaan radiofarmaka ¹⁸F-FDG dengan desain retrospektif dan *single-center* (Filippi dkk., 2025).

Meskipun menjanjikan, translasi klinis *biomarker radiomics* pada PET molecular imaging masih menghadapi tantangan mendasar terkait reproduksibilitas. Generalisasi dan reproduksibilitas *radiomics* menjadi hambatan utama yang memperlambat implementasi klinis, sehingga diperlukan metodologi yang ketat dan *robust* (Stanzione dkk., 2022). Fitur *radiomics* sensitif terhadap parameter akuisisi, algoritma rekonstruksi, pilihan *preprocessing*, serta strategi

segmentasi, yang dapat menyebabkan variasi nilai fitur meskipun objek pencitraan identik; fitur tekstur tingkat tinggi paling rentan terhadap variasi tersebut (Stefano, 2024). *Review* terhadap *radiomics* PET pada kanker paru menegaskan bahwa keterbatasan standarisasi, validasi terbatas, serta integrasi data klinis yang belum optimal masih menjadi kendala utama dalam penerapan *radiomics* di bidang *kedokteran nuklir* (Zhang dkk., 2024).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan konsistensi dan standarisasi *radiomics*. The *Image Biomarker Standardisation Initiative* (IBSI) dibentuk untuk menstandarisasi definisi fitur serta tahap *preprocessing* seperti interpolasi, resegmentasi, dan *discretization* intensitas, dan dilaporkan dapat meningkatkan kesesuaian fitur antar *software*, khususnya pada fitur *first-order* dan (Aguirre-Meneses dkk., 2025). Pada *multicenter*, strategi harmonisasi berbasis *batch-effect correction* dan *deep learning* diusulkan untuk mengurangi variabilitas akibat perbedaan *scanner*, protokol akuisisi, dan parameter rekonstruksi (Mali dkk., 2021). Pada modalitas PET secara spesifik, harmonisasi kuantitatif seperti ComBat dan *post-reconstruction filtering* dikembangkan untuk menyelaraskan nilai fitur lintas sistem PET yang berbeda (Akamatsu dkk., 2023). Selain itu, kerangka kerja harmonisasi data *multicenter* telah diusulkan untuk mendukung studi klinis dan uji klinis berskala besar yang melibatkan lebih dari satu institusi (Soliman dkk., 2022).

Meskipun berbagai strategi tersebut menunjukkan potensi, kriteria ketat tetap diperlukan agar *radiomics* dapat ditranslasikan menjadi uji klinis yang bermanfaat, termasuk validasi independen, reproduksibilitas terbukti, dan manfaat klinis terukur (Huang dkk., 2023). Sejumlah studi telah mengevaluasi sumber variabilitas teknis pada PET melalui desain *test-retest* klinis, studi *phantom*, maupun studi *multicenter* dengan berbagai jenis *scanner*, meliputi segmentasi manual versus otomatis atau berbasis *artificial intelligence*, *respiratory motion* dan *gating*, parameter rekonstruksi, strategi *resampling voxel* dan *discretization* intensitas, variabilitas antar-*scanner*, serta pendekatan harmonisasi lintas pusat pencitraan. Namun, gambaran menyeluruh mengenai faktor teknis yang paling konsisten memengaruhi reproduksibilitas *radiomics* pada PET *molecular imaging* serta efektivitas strategi mitigasi seperti harmonisasi dan *quality assurance* berbasis *phantom* belum terpetakan secara terintegrasi dalam satu kajian sistematis berfokus pada modalitas PET.

Berdasarkan kesenjangan tersebut, artikel ini melakukan *systematic literature review* untuk menjawab pertanyaan penelitian: *Faktor teknis apa yang memengaruhi reproduksibilitas biomarker radiomics pada PET molecular imaging?* Kajian ini diharapkan memberikan sintesis komprehensif mengenai sumber-sumber variabilitas teknis utama serta strategi peningkatan reproduksibilitas yang telah dilaporkan dalam literatur, sebagai dasar pertimbangan sebelum *biomarker radiomics* diterapkan secara luas dalam praktik klinis *molecular imaging*.

Metode

Penelitian ini merupakan *Systematic Literature Review* (SLR) yang bertujuan untuk mengidentifikasi dan mensintesis bukti ilmiah mengenai faktor teknis yang memengaruhi reproduksibilitas *biomarker radiomics* pada PET *molecular imaging*. Penelitian ini dilaksanakan dan dilaporkan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. Pencarian literatur dilakukan pada basis data Scopus menggunakan strategi pencarian sebagai berikut.

Pencarian literatur dilakukan pada basis data Scopus karena memiliki cakupan multidisiplin yang luas serta mengindeks berbagai jurnal bereputasi di bidang radiologi, kedokteran nuklir, dan medical imaging yang relevan dengan topik penelitian. Pencarian dibatasi pada artikel yang diterbitkan pada rentang tahun 2021–2026 untuk memperoleh bukti ilmiah terkini mengenai faktor-faktor teknis yang memengaruhi reproduksibilitas *biomarker radiomics* pada PET *molecular imaging*, mengingat perkembangan metode *radiomics*, teknologi PET, serta upaya standarisasi dan harmonisasi berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir. Pencarian dilakukan pada 17 Juni 2026 menggunakan strategi pencarian : *TITLE-ABS-KEY (radiomics AND (PET OR PET/CT) AND (reproducibility OR "test-retest"))*.

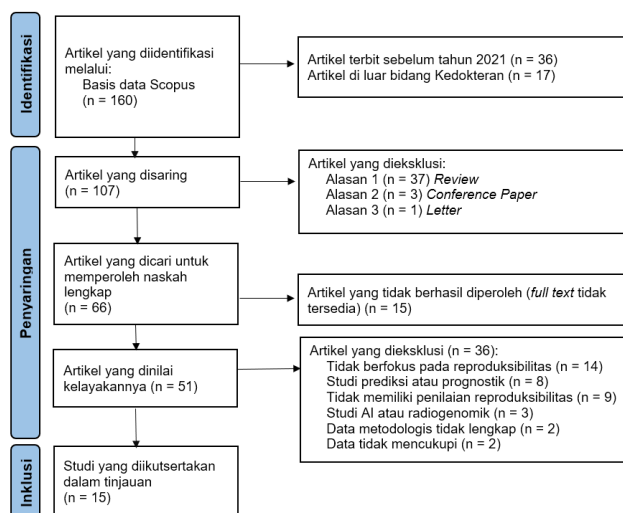
Strategi pencarian tersebut disusun untuk menjaring artikel yang secara eksplisit membahas *radiomics* pada modalitas PET atau PET/CT dengan penekanan pada aspek *reproducibility* maupun *test-retest reliability*.

Artikel diikutsertakan (inklusi) apabila memenuhi kriteria sebagai berikut: (1) merupakan artikel penelitian asli (*original research*); (2) diterbitkan pada rentang tahun 2021–2026; (3) berada dalam bidang kedokteran; (4) membahas *radiomics* pada modalitas PET atau PET/CT; (5)

mengevaluasi reproduksibilitas *biomarker radiomics*, termasuk aspek *reproducibility*, *repeatability*, *robustness*, *reliability*, *stability*, maupun pendekatan harmonisasi (*harmonization*); serta (6) tersedia dalam bentuk *full text*.

Artikel dieksklusi apabila: (1) diterbitkan sebelum tahun 2021; (2) berada di luar bidang kedokteran; (3) merupakan artikel *review*, *conference paper*, atau *letter*; (4) tidak berfokus pada reproduksibilitas; (5) merupakan studi prediksi atau prognostik; (6) merupakan studi AI atau radiogenomik; (7) tidak memiliki penilaian reproduksibilitas; (8) memiliki data metodologis yang tidak lengkap; atau (9) memiliki data yang tidak mencukupi.

Pencarian literatur menghasilkan 160 artikel. Sebelum proses penyaringan, sebanyak 36 artikel dieksklusi karena diterbitkan sebelum tahun 2021 dan 17 artikel dieksklusi karena berada di luar bidang kedokteran, sehingga tersisa 107 artikel untuk proses penyaringan.



Gambar 1. Diagram alir proses seleksi artikel yang diadaptasi dari pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020

Pada tahap penyaringan, artikel dievaluasi berdasarkan jenis dokumen. Sebanyak 37 artikel *review*, 3 *conference paper*, dan 1 *letter* dieksklusi sehingga tersisa 66 artikel untuk proses penelusuran naskah lengkap. Dari jumlah tersebut, 15 artikel tidak dapat diakses secara penuh sehingga 51 artikel memasuki tahap penilaian kelayakan.

Pada tahap penilaian kelayakan, 36 artikel dieksklusi dengan rincian: 14 artikel tidak berfokus pada reproduksibilitas, 8 artikel merupakan studi prediksi atau prognostik, 9 artikel tidak memiliki penilaian reproduksibilitas, 3 artikel merupakan

studi AI atau radiogenomik, 2 artikel memiliki data metodologis yang tidak lengkap, dan 2 artikel memiliki data yang tidak mencukupi. Sebanyak 15 artikel memenuhi seluruh kriteria dan diikutsertakan dalam sintesis. Proses seleksi artikel mengikuti diagram alir PRISMA 2020 sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1.

Ekstraksi data dilakukan secara terstruktur terhadap setiap artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang diekstraksi meliputi nama penulis dan tahun publikasi, jenis penyakit atau objek studi, modalitas PET yang digunakan, ukuran sampel, tujuan penelitian, aspek reproduksibilitas yang dinilai (*reproducibility*, *repeatability*, *robustness*, *reliability*, *stability*, atau *harmonization*), faktor teknis yang dievaluasi, temuan utama, dan keterbatasan studi.

Sebanyak 15 artikel memenuhi kriteria dan diikutsertakan dalam sintesis, yaitu studi oleh Faist dkk., (2022), Ribés dkk., (2025), Geng dkk., (2025), Li dkk., (2025), Fasmer dkk., (2026), Haberl dkk., (2024), Tan dkk., (2026), Liu dkk., (2025), (Seiffert dkk., 2024), (Ketcherside dkk., 2023), (Fukai dkk., 2023), (Crandall dkk., 2021), (Fechter dkk., 2021), Valladares dkk., (2022), dan Hosseini dkk., (2022).

Sintesis data dilakukan secara naratif berdasarkan pengelompokan tema-tema utama yang berkaitan dengan reproduksibilitas *biomarker radiomics* pada PET *molecular imaging*. Tema-tema tersebut meliputi: (1) segmentasi dan variabilitas; (2) *motion*, akuisisi, dan rekonstruksi; (3) *resampling* dan *discretization*; (4) *scanner variability*, *multicenter*, harmonisasi, dan standardisasi; serta (5) studi berbasis phantom, *test-retest*, dan *quality assurance*. Analisis difokuskan pada identifikasi faktor-faktor teknis yang memengaruhi reproduksibilitas, konsistensi maupun perbedaan temuan antarstudi, serta kesenjangan metodologis yang masih memerlukan penelitian lanjutan.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Umum Studi yang Ditinjau

Sebanyak 15 studi yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan heterogenitas dalam desain penelitian, populasi, dan faktor reproduksibilitas yang dievaluasi (Tabel 1). Mayoritas studi menggunakan modalitas 18F-FDG PET/CT, sedangkan beberapa penelitian mengevaluasi PSMA PET/CT, 18F-NaF PET/CT, serta kombinasi PET/CT dan PET/MRI. Objek penelitian mencakup berbagai jenis kanker, terutama kanker paru dan NSCLC, serta studi berbasis *phantom* untuk evaluasi teknis. Ukuran sampel bervariasi dari studi

phantom hingga studi *multicenter* dengan 265 pasien. Faktor reproduksibilitas yang paling sering dievaluasi meliputi segmentasi, *respiratory motion*, parameter rekonstruksi, *resampling*, *discretization*, variabilitas *scanner*, harmonisasi, dan *quality assurance* berbasis *phantom*. Secara umum, seluruh studi menunjukkan bahwa reproduksibilitas *radiomics* PET dipengaruhi oleh berbagai faktor teknis yang saling berinteraksi sepanjang proses akuisisi dan pengolahan citra.

Segmentasi dan Variabilitas

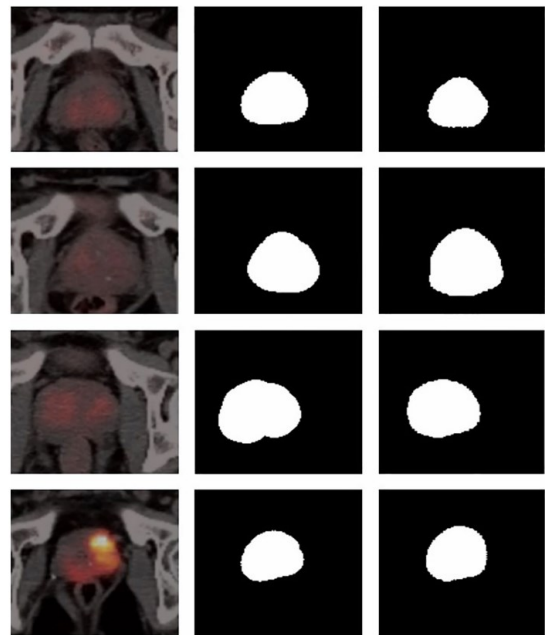
Segmentasi volume tumor merupakan salah satu sumber variabilitas yang paling banyak disorot dalam studi yang ditinjau. Penelitian Geng dkk., (2025) menunjukkan bahwa perbandingan segmentasi manual dan otomatis pada PSMA PET/CT kanker prostat menghasilkan perbedaan fitur *radiomics* yang signifikan. Perbedaan tersebut terutama berkaitan dengan variasi delineasi *region of interest* (ROI) yang dapat memengaruhi representasi morfologi dan distribusi intensitas lesi pada proses ekstraksi fitur.

Temuan yang relatif berbeda arah dilaporkan oleh Li dkk., (2025) pada penyakit jantung koroner menggunakan ¹⁸F-NaF PET/CT, yaitu bahwa segmentasi berbasis AI justru meningkatkan konsistensi segmentasi dibandingkan segmentasi manual. Kedua temuan ini menandakan bahwa metode delineasi volume tumor secara langsung memengaruhi nilai fitur yang diekstraksi, sekaligus mengindikasikan bahwa otomatisasi berbasis AI berpotensi menjadi solusi terhadap variabilitas antar-pengamat yang umumnya menyertai segmentasi manual.

Perbandingan visual antara segmentasi manual dan segmentasi berbasis *convolutional neural network* (CNN) pada PSMA PET/CT sebagaimana dilaporkan oleh Geng dkk., (2025) ditunjukkan pada Gambar 2.

Pada kanker endometrium, penelitian Fasmer dkk., (2026) menunjukkan bahwa *metric volume* tumor metabolik dengan ambang batas tertentu (MTV2.5) memiliki nilai *intraclass correlation coefficient* (ICC) yang sangat tinggi di antara metode segmentasi yang dibandingkan. Lalu Crandall dkk., (2021) pada kanker serviks melaporkan bahwa fitur berbasis bentuk (*shape*) dan fitur tekstur *Gray Level Co-occurrence Matrix* (GLCM) merupakan kelompok fitur yang paling *repeatable* pada evaluasi *reconstruction*, Segmentasi, dan *resampling* secara bersamaan. Konsistensi temuan antara Fasmer dkk., (2026) dan Crandall dkk., (2021) mengindikasikan adanya pola

fitur yang secara intrinsik lebih tahan terhadap variabilitas segmentasi dibandingkan fitur intensitas atau fitur tekstur lain yang lebih kompleks.



Gambar 2. Perbandingan segmentasi manual dan berbasis CNN pada PSMA PET/CT kanker prostat. Dari kiri ke kanan: citra asli, segmentasi manual, dan segmentasi berbasis CNN. *Reproduced from Geng dkk., (2025).*

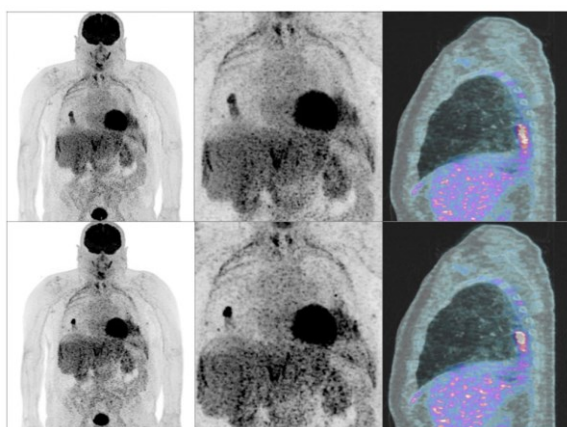
Namun, penelitian Fechter dkk., (2021) yang menggabungkan *phantom* dan lesi klinis melaporkan bahwa hanya sebagian kecil fitur *radiomics* benar-benar *robust* terhadap variasi *scanner*, rekonstruksi, dan segmentasi secara simultan. Selain itu, Valladares dkk., (2022) pada studi *phantom* dengan modalitas PET/CT dan PET/MRI juga melaporkan bahwa hanya sebagian fitur menunjukkan *repeatability* tinggi terhadap pengaruh rekonstruksi dan delineasi. Sintesis dari kelima studi ini Geng dkk., (2025); Li dkk., (2025); Fasmer dkk., (2026); Crandall dkk., (2021); Fechter dkk., (2021); Valladares dkk., (2022) menunjukkan tren yang konsisten. Terkait segmentasi, baik manual, otomatis, maupun berbasis AI, merupakan sumber variabilitas yang signifikan terhadap nilai fitur *radiomics*, tetapi dampaknya tidak seragam pada seluruh fitur. Fitur *shape* dan beberapa fitur tekstur tertentu menunjukkan ketahanan relatif lebih tinggi, sementara metode segmentasi berbasis AI maupun metrik volumetrik tertentu seperti MTV2.5 berpotensi meningkatkan reproduksibilitas dibandingkan segmentasi manual konvensional

Tabel 1. Karakteristik studi dan faktor teknis yang dievaluasi dalam 15 artikel terpilih.

No.	Penulis	Tipe Penyakit	Modalitas PET	Ukuran Sample	Tujuan Studi	Aspek Reproduksiabilitas	Faktor Teknis yang Dievaluasi	Temuan Utama	Keterbatasan Studi
1	Faist dkk., (2022)	Kanker Paru	18F-FDG PET/CT	20 pasien, 24 lesi	Menilai <i>reproducibility radiomics</i> pada <i>respiratory gating</i>	<i>Reproducibility</i>	<i>Respiratory gating</i>	Sebagian fitur stabil antara <i>gated</i> dan <i>non-gated</i> PET	Sampel kecil
2	Ribés dkk., (2025)	Studi <i>phantom</i>	PET systems	21 pengukuran pada <i>phantom</i>	Evaluasi QA PET menggunakan <i>phantom</i>	<i>Stability</i>	<i>Quality assurance phantom</i>	<i>Phantom</i> efektif untuk <i>monitoring</i> stabilitas fitur	Tidak melibatkan pasien
3	Geng dkk., (2025)	Kanker prostat	PSMA PET/CT	110 pasien	Membandingkan segmentasi manual dan otomatis	<i>Reproducibility</i>	Segmentasi	Segmentasi memengaruhi fitur <i>radiomics</i> secara signifikan	Single-center
4	Li dkk., (2025)	<i>Coronary artery disease</i>	18F-NaF PET/CT	141 pasien	Menilai <i>reproducibility</i> segmentasi AI vs manual	<i>Reproducibility</i>	AI Segmentasi	AI meningkatkan konsistensi segmentasi	Kohort spesifik
5	Fasmer dkk., (2026)	Kanker endometrium	18F-FDG PET/CT	146 pasien	Menentukan metode segmentasi paling reproduktif	<i>Reproducibility</i>	Segmentasi, <i>scanner variability</i>	MTV2.5 menunjukkan ICC sangat tinggi	Retrospektif
6	Haberl dkk., (2024)	Kanker Paru & kepala-leher	18F-FDG PET/CT	265 pasien	Harmonisasi <i>multicenter</i> menggunakan GAN	<i>Harmonization</i>	<i>Scanner variability, harmonization</i>	Harmonisasi meningkatkan <i>reproducibility</i> lintas <i>scanner</i>	Potensi bias model GAN
7	Tan dkk., (2026)	<i>Multiple cancers</i>	18F-FDG PET/CT	138 pasien, 203 lesi	Menilai stabilitas fitur terhadap <i>respiratory motion</i>	<i>Stability</i>	<i>Respiratory motion</i>	Banyak fitur sensitif terhadap <i>motion</i>	Retrospektif
8	Liu dkk., (2025)	Kanker paru	18F-FDG PET/CT	58 pasien	Menilai <i>robustness</i> terhadap <i>reconstruction settings</i>	<i>Robustness</i>	<i>Reconstruction algorithm</i>	Hanya sebagian fitur yang <i>robust</i>	<i>Single-center</i>
9	Seiffert dkk., (2024)	<i>Multi-cancer cohort</i>	18F-FDG PET/CT	23 pasien	Menilai dampak <i>discretization</i> dan <i>resampling</i>	<i>Reliability & Repeatability</i>	<i>Discretization, resampling</i>	<i>Discretization</i> berpengaruh besar pada <i>repeatability</i>	Sampel kecil
10	Ketcherside dkk., (2023)	<i>Non-small Cell Lung Cancer</i>	PET/CT	<i>Phantom</i>	Evaluasi <i>repeatability</i> dan <i>reproducibility</i> sistem <i>imaging</i>	<i>Repeatability & Reproducibility</i>	<i>Scanner variability</i>	Variasi antar sistem memengaruhi fitur	<i>Phantom-based</i>
11	Fukai dkk., (2023)	<i>Non-small Cell Lung Cancer</i>	18F-FDG PET/CT	20 pasien	Evaluasi PCA-based <i>respiratory gating</i>	<i>Reproducibility</i>	<i>Respiratory gating</i>	Sebagian besar fitur dapat dipertukarkan	Sampel kecil
12	Crandall dkk., (2021)	Kanker <i>cervical</i>	18F-FDG PET/CT	11 pasien	Menilai test-retest <i>repeatability radiomics</i>	<i>Repeatability</i>	<i>Reconstruction, Segmentasi, resampling</i>	<i>Shape</i> dan GLCM paling <i>repeatable</i>	Sampel sangat kecil
13	Fechter dkk., (2021)	<i>Phantom</i> + lesi klinis	PET/CT	27 <i>phantom</i>	Mengidentifikasi fitur <i>radiomics</i> yang <i>robust</i>	<i>Robustness</i>	<i>Scanner, reconstruction, Segmentasi</i>	Hanya beberapa fitur benar-benar <i>robust</i>	Dominan <i>phantom</i>
14	(Valladares dkk., 2022)	Studi <i>phantom</i>	PET/CT & PET/MRI	2 <i>phantom</i>	Menilai <i>repeatability</i> pola heterogenitas tumor	<i>Repeatability</i>	<i>Reconstruction, delineation</i>	Sebagian fitur menunjukkan <i>repeatability</i> tinggi	<i>Phantom</i> sederhana
15	(Hosseini dkk., 2022)	<i>Non-small Cell Lung Cancer</i>	18F-FDG PET/CT	40 pasien	Menilai efek <i>motion</i> dan <i>reconstruction</i> secara simultan	<i>Reproducibility & Robustness</i>	<i>Motion, acquisition, reconstruction</i>	<i>Motion</i> dan <i>reconstruction</i> sangat memengaruhi fitur	Jumlah studi klinis terbatas

Motion, Akuisisi, dan Rekonstruksi

Pergerakan pernapasan (*respiratory motion*) merupakan faktor teknis krusial dalam PET toraks dan abdomen karena akuisisi PET berlangsung relatif lama sehingga rentan terhadap artefak gerakan. Penelitian Faist dkk., (2022) melaporkan bahwa hanya sebagian fitur stabil antara kondisi *gated* dan *non-gated* pada kanker paru. Lalu, Tan dkk., (2026) pada studi multi-kanker juga menemukan bahwa banyak fitur sensitif terhadap *motion*. Sebaliknya, Fukai dkk., (2023) melaporkan sebagian besar fitur dapat dipertukarkan antara kondisi *gated* dan *ungated* pada *Non-small Cell Lung Cancer* (NSCLC). Perbedaan temuan ini menunjukkan bahwa dampak *motion* terhadap reproduksibilitas sangat dipengaruhi oleh strategi *gating*, jenis kanker, dan definisi stabilitas fitur antar studi. Ilustrasi perbandingan antara akuisisi *free-breathing* dan *data-driven respiratory gating* (DDG) sebagaimana dilaporkan oleh Faist dkk., (2022) ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Perbandingan akuisisi *free-breathing* dan *data-driven respiratory gating* (DDG) pada 18F-FDG PET/CT. *Reproduced from Faist dkk., (2022).*

Pola yang sejalan dilaporkan oleh Tan dkk., (2026) pada studi multi-kanker dengan sampel lebih besar, yaitu bahwa banyak fitur sensitif terhadap *motion*. Kedua temuan ini memperkuat indikasi bahwa *motion* merupakan sumber variabilitas yang substansial dan tidak dapat diabaikan dalam ekstraksi fitur *radiomics* PET toraks.

Sementara itu, Fukai dkk., (2023) pada NSCLC yang mengevaluasi strategi *gating* berbasis principal component analysis (PCA) melaporkan bahwa sebagian besar fitur dapat dipertukarkan (*interchangeable*) antara kondisi *gated* dan *ungated*. Perbedaan arah temuan antara Faist dkk., (2022), Tan dkk., (2026), dan Fukai dkk., (2023),

mulai dari sebagian fitur stabil, banyak fitur sensitif, hingga sebagian besar fitur dapat dipertukarkan, menunjukkan bahwa dampak *motion* terhadap reproduksibilitas *radiomics* sangat dipengaruhi oleh strategi *gating* yang digunakan, jenis kanker, serta kemungkinan perbedaan definisi stabilitas fitur antar studi, sehingga generalisasi lintas studi perlu dilakukan secara hati-hati.

Pada aspek rekonstruksi, Liu dkk., (2025) yang menilai *robustness* fitur *radiomics* pada kanker paru melaporkan bahwa hanya sebagian fitur yang benar-benar *robust* terhadap variasi parameter rekonstruksi. Penelitian Fechter dkk., (2021) yang menggabungkan *phantom* dan lesi klinis serta Valladares dkk., (2022) pada studi *phantom* PET/CT-PET/MRI juga menunjukkan bahwa rekonstruksi memengaruhi *repeatability* fitur secara tidak seragam. Temuan yang lebih kompleks dilaporkan oleh Hosseini dkk., (2022) pada NSCLC, yaitu bahwa kombinasi *motion* dan rekonstruksi secara simultan sangat memengaruhi nilai fitur *radiomics*. Temuan Hosseini dkk., (2022) ini penting karena menggambarkan bahwa pada praktik klinis, sumber variabilitas teknis tidak berdiri sendiri, melainkan berinteraksi secara simultan, sehingga evaluasi reproduksibilitas yang hanya menilai satu faktor teknis secara terisolasi berisiko kurang merepresentasikan kondisi klinis yang sesungguhnya.

Secara keseluruhan, sintesis terhadap delapan studi yang membahas *motion*, akuisisi, dan rekonstruksi Faist dkk., (2022); Tan dkk., (2026); Fukai dkk., (2023); Liu dkk., (2025); Fechter dkk., (2021); Valladares dkk., (2022); Hosseini dkk., (2022) menunjukkan tren yang konsisten bahwa kedua faktor ini merupakan sumber variabilitas signifikan terhadap reproduksibilitas *radiomics*, dengan tingkat dampak yang bervariasi tergantung pada strategi akuisisi dan parameter rekonstruksi yang digunakan, serta berpotensi saling berinteraksi satu sama lain.

Resampling dan Discretization

Tahap *preprocessing* berupa *resampling voxel* dan *discretization* intensitas merupakan langkah teknis yang sering kali kurang mendapat perhatian dibandingkan segmentasi atau rekonstruksi. Penelitian Seiffert dkk., (2024) yang secara spesifik menilai dampak *discretization* dan *resampling* pada kohort multi-kanker melaporkan bahwa *discretization* berpengaruh besar terhadap *repeatability* fitur *radiomics*. Selain itu, Crandall dkk., (2021) pada studi *test-retest* kanker serviks juga mengikutsertakan *resampling* sebagai salah

satu dari tiga faktor teknis yang dievaluasi bersamaan dengan *reconstruction* dan Segmentasi. Temuan kedua studi tersebut memperkuat pentingnya standardisasi parameter *discretization*, misalnya jumlah bin atau lebar bin, sebagai salah satu langkah *preprocessing* yang krusial.

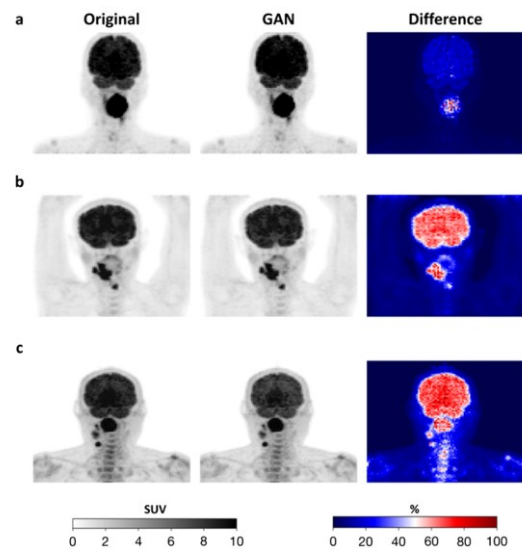
Meskipun jumlah studi yang secara eksplisit mengevaluasi dampak *discretization* secara terpisah dari faktor teknis lainnya masih terbatas, temuan dari Seiffert dkk., (2024) dan Crandall dkk., (2021) secara konsisten menunjukkan bahwa *discretization* dan *resampling* berpengaruh signifikan terhadap *repeatability* fitur *radiomics*. Hasil ini mengindikasikan bahwa tahap *preprocessing* memiliki peran penting dalam menentukan reproduksibilitas *biomarker radiomics*. Selain itu, parameter *discretization* dan *resampling* relatif lebih mudah distandardisasi dibandingkan faktor lain seperti *motion* pasien atau variasi *scanner*, sehingga berpotensi menjadi salah satu fokus utama dalam upaya peningkatan reproduksibilitas *radiomics* pada penelitian maupun praktik klinis.

Scanner Variability, Multicenter, Harmonisasi, dan Standardisasi

Variabilitas antar-*scanner* merupakan salah satu faktor yang sering dilaporkan memengaruhi reproduksibilitas *radiomics* pada studi *multicenter*. Penelitian Ketcherside dkk., (2023), yang mengevaluasi *repeatability* dan *reproducibility* sistem PET/CT berbasis *phantom* pada NSCLC, melaporkan bahwa perbedaan sistem pencitraan memengaruhi nilai fitur *radiomics* meskipun objek yang dipindai identik secara fisik. Selain itu, Fasmer dkk., (2026) pada kanker endometrium juga mengidentifikasi *scanner variability* sebagai salah satu faktor yang memengaruhi hasil segmentasi, sedangkan Fechter dkk., (2021), melalui evaluasi yang menggabungkan *phantom* dan lesi klinis, menempatkan *scanner* sebagai salah satu dari tiga sumber utama variasi fitur *radiomics*. Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa perbedaan vendor, konfigurasi *hardware*, dan algoritma rekonstruksi dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap nilai fitur *radiomics* yang dihasilkan.

Sebagai respons terhadap persoalan variabilitas *scanner* ini, Haberl dkk., (2024) pada studi *multicenter* berskala besar dengan 265 pasien kanker paru dan kepala-leher melaporkan bahwa harmonisasi data lintas *scanner* menggunakan pendekatan *generative adversarial network* (GAN) meningkatkan reproduksibilitas fitur *radiomics*

lintas *scanner*. Perubahan distribusi intensitas akibat harmonisasi dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Harmonisasi PET berbasis GAN. (a) citra asli, (b) hasil harmonisasi, (c) *difference map of intensity*. Reproduced from Haberl dkk., (2024).

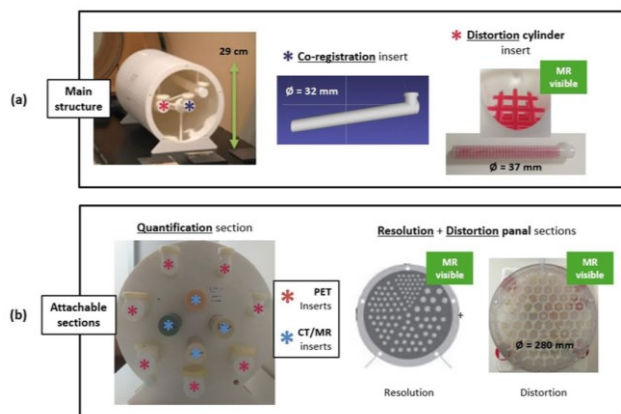
Akan tetapi, Haberl dkk., (2024) juga mencatat limitasi penting berupa potensi bias model GAN. Temuan ini mengindikasikan bahwa strategi harmonisasi berbasis *artificial intelligence*, meskipun menjanjikan, tetap memerlukan validasi independen yang lebih luas sebelum dapat diadopsi secara rutin, mengingat risiko model harmonisasi justru memperkenalkan distorsi sistematis baru pada fitur *radiomics*.

Secara keseluruhan, studi-studi yang mengevaluasi variabilitas *scanner* menunjukkan bahwa perbedaan sistem PET/CT dapat memengaruhi reproduksibilitas fitur *radiomics* secara signifikan (Ketcherside dkk., 2023); (Fasmer dkk., 2026); (Fechter dkk., 2021); (Haberl dkk., 2024). Di sisi lain, bukti mengenai efektivitas strategi harmonisasi masih terbatas, karena pendekatan berbasis GAN baru dilaporkan pada satu studi *multicenter* (Haberl dkk., 2024). Oleh karena itu, diperlukan validasi lebih lanjut untuk menilai generalisasi metode harmonisasi pada berbagai populasi dan sistem PET/CT.

Phantom, Test-Retest, dan Quality Assurance

Studi berbasis *phantom* memegang peranan penting sebagai instrumen *quality assurance* (QA) dalam mengevaluasi stabilitas fitur *radiomics* secara terkontrol, tanpa dipengaruhi oleh variabilitas biologis pasien. Penelitian Ribés dkk.,

(2025) yang secara spesifik mengevaluasi QA PET menggunakan *phantom* melalui 21 pengukuran *phantom* melaporkan bahwa pendekatan *phantom* efektif digunakan untuk memantau stabilitas fitur *radiomics*. Contoh desain *phantom* untuk *quality assurance* sistem PET *hybrid* sebagaimana dilaporkan oleh Ribés dkk., (2025) ditunjukkan pada Gambar 5.



Gambar 5. 3D-printed *phantom* untuk QA sistem PET *hybrid*: (a) struktur utama; (b) modul tambahan untuk kuantifikasi dan evaluasi kualitas citra.
Reproduced from Ribés dkk., (2025).

Metode serupa juga digunakan oleh Ketcherside dkk., (2023) pada studi NSCLC berbasis *phantom* yang mengevaluasi *repeatability* dan *reproducibility* sistem *imaging*, lalu Fechter dkk., (2021) yang menggabungkan *phantom* dan lesi klinis untuk mengidentifikasi fitur *radiomics* yang *robust*, serta oleh Valladares dkk., (2022) pada studi *phantom* dengan modalitas PET/CT dan PET/MRI yang mengevaluasi *repeatability* pola heterogenitas tumor. Keempat studi berbasis *phantom* ini (Ribés dkk., (2025); Ketcherside dkk., (2023); Fechter dkk., (2021); Valladares dkk., (2022)) secara konsisten menunjukkan bahwa desain *phantom* memiliki nilai penting dalam memisahkan variabilitas teknis murni dari variabilitas biologis pasien, sehingga memungkinkan evaluasi reproduksibilitas yang lebih terkontrol dan dapat direplikasi.

Namun, ketergantungan yang besar terhadap desain *phantom* dalam studi-studi ini juga menyiratkan keterbatasan generalisasi terhadap kondisi klinis *real*, sebagaimana dicatat sebagai limitasi pada studi-studi tersebut (Ribés dkk., 2025); (Ketcherside dkk., 2023); (Valladares dkk., 2022). Meskipun desain *phantom* dirancang serepresentatif mungkin, *phantom* tidak dapat secara penuh mereplikasi kompleksitas biologis tumor, variabilitas anatomi pasien, maupun pengaruh motion fisiologis pasien yang

sesungguhnya. Hal ini menggarisbawahi pentingnya kombinasi antara studi *phantom* untuk *quality assurance* rutin dan studi klinis *test-retest* oleh Crandall dkk., (2021) dan Faist dkk., (2022) untuk validasi reproduksibilitas pada kondisi yang lebih representatif terhadap praktik klinis.

Implikasi dan Kesenjangan Penelitian

Secara keseluruhan, kelima belas studi menunjukkan bahwa reproduksibilitas *radiomics* PET dipengaruhi oleh berbagai faktor teknis yang saling berinteraksi, mulai dari segmentasi, *motion*, parameter rekonstruksi, *preprocessing*, hingga variabilitas *scanner* (Crandall dkk., 2021); (Hosseini dkk., 2022); (Seiffert dkk., 2024); (Haberl dkk., 2024). Tidak ada satu pun fitur *radiomics* yang sepenuhnya bebas dari pengaruh faktor-faktor tersebut, meskipun fitur berbasis *shape* dan sebagian fitur tekstur seperti GLCM cenderung menunjukkan *repeatability* yang lebih tinggi dibandingkan fitur intensitas dan tekstur yang lebih kompleks (Crandall dkk., 2021); (Fasmer dkk., 2026).

Dari perspektif penelitian, sebagian besar studi masih memiliki keterbatasan berupa ukuran sampel yang relatif kecil, desain *single-center* atau retrospektif, serta dominasi penggunaan *phantom* pada evaluasi faktor teknis tertentu (Faist dkk., 2022); (Fukai dkk., 2023); (Fasmer dkk., 2026); (Valladares dkk., 2022). Selain itu, pendekatan harmonisasi berbasis *artificial intelligence* yang menunjukkan hasil menjanjikan masih dievaluasi secara terbatas dan memerlukan validasi independen pada populasi serta sistem PET yang lebih beragam sebelum dapat diterapkan secara luas (Haberl dkk., 2024).

Implikasi praktis dari temuan ini adalah perlunya standarisasi yang konsisten pada seluruh tahapan *radiomics* PET, termasuk akuisisi citra, rekonstruksi, segmentasi, *preprocessing*, serta *quality assurance* berbasis *phantom* (Hosseini dkk., 2022); (Liu dkk., 2025); (Ribés dkk., 2025). Validasi *multicenter* yang lebih luas juga diperlukan untuk mendukung penerapan *radiomic biomarkers* secara lebih andal dalam praktik klinis (Haberl dkk., 2024); (Ketcherside dkk., 2023).

Simpulan

Reproduksibilitas *biomarker radiomics* pada PET *molecular imaging* dipengaruhi oleh faktor teknis segmentasi, *respiratory motion*, rekonstruksi, *resampling*, *discretization*, dan variabilitas *scanner* yang saling berkaitan sepanjang alur pemrosesan citra. Segmentasi dan *motion* pernapasan adalah dua

faktor paling konsisten memengaruhi stabilitas fitur, dengan fitur bentuk dan tekstur tertentu menunjukkan *repeatability* lebih tinggi. Strategi peningkatan reproduksibilitas mencakup standarisasi parameter akuisisi dan rekonstruksi, penggunaan metode segmentasi berbasis AI, standarisasi *preprocessing*, dan program *quality assurance* berbasis *phantom*. Penerapan *radiomic biomarkers* dalam praktik klinis *multicenter* memerlukan protokol standarisasi ketat di seluruh alur pemrosesan citra. Penelitian lanjutan dengan desain *multicenter* dan validasi independen tetap diperlukan untuk memperkuat bukti penerapan *radiomics* sebagai *biomarker* reproduktif dalam praktik klinis *molecular imaging*.

Daftar Pustaka

- Aguirre-Meneses, H., Stoeck-Muñoz, P., Molina-Gonzalez, M., Nuñez-Gaona, M.-A., & Roldan-Valadez, E. (2025). Radiomics and the Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI): A Narrative Review Using a Six-Question Map and Implementation Framework for Reproducible Imaging Biomarkers. *Cureus*, 17(10), e95335. <https://doi.org/10.7759/cureus.95335>
- Akamatsu, G., Tsutsui, Y., Daisaki, H., Mitsumoto, K., Baba, S., & Sasaki, M. (2023). A review of harmonization strategies for quantitative PET. *Annals of Nuclear Medicine*, 37(2), 71–88. <https://doi.org/10.1007/s12149-022-01820-x>
- Crandall, J. P., Fraum, T. J., Lee, M., Jiang, L., Grigsby, P., & Wahl, R. L. (2021). *Repeatability of 18 F-FDG PET Radiomic Features in Cervical Cancer*. 707–715. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.247999>
- Faist, D., Jreige, M., Oreiller, V., Lalonde, M. N., Schaefer, N., Depeursinge, A., & Prior, J. O. (2022). Reproducibility of lung cancer radiomics features extracted from data - driven respiratory gating and free - breathing flow imaging in - [18 F]- FDG PET / CT. *European Journal of Hybrid Imaging*. <https://doi.org/10.1186/s41824-022-00153-2>
- Fasmer, K. E., Lindås, S., Gulati, A., Dybvik, J. A., Hodneland, E., Krakstad, C., & Haldorsen, I. S. (2026). *Toward reproducible metabolic tumor volume quantification in endometrial cancer : optimizing [18F] FDG PET / CT tumor Segmentasi methods*.
- Fechter, T., Martí-bonmatí, L., Baltas, D., & Mix, M. (2021). *Experimental phantom evaluation to identify robust positron emission tomography (PET) radiomic features*.
- Filippi, L., Urso, L., Manco, L., Olivieri, M., Badrane, I., & Evangelista, L. (2025). Insights into pet-based radiogenomics in oncology: an updated systematic review. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 52(11), 4184–4199. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07262-7>
- Fukai, S., Umeda, T., Daisaki, H., Ishiyama, M., Shimada, N., Motegi, K., & Ito, R. (2023). *Reproducibility of the principal component analysis (PCA) -based data-driven respiratory gating on texture features in non - small cell lung cancer patients with 18 F - FDG PET / CT*. March, 1–9. <https://doi.org/10.1002/acm2.13967>
- Geng, Y., Zhang, M., Li, J., Wang, X., Tian, J., Ma, X., & Li, K. (2025). *Application value of radiomics features based on PSMA PET / CT in diagnosis of clinically significant prostate cancer : a comparison between manual and automatic Segmentasi*.
- Haberl, D., Spielvogel, C. P., Jiang, Z., Orhac, F., Iommi, D., Carrió, I., Buvat, I., Haug, A. R., & Papp, L. (2024). Multicenter PET image harmonization using generative adversarial networks. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 51(9), 2532–2546. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06708-8>
- Hosseini, S. A., Bahadorzadeh, B., Ay, M. R., Shiri, I., Hajianfar, G., Ghafarian, P., & Zaidi, H. (2022). *Synergistic impact of motion and acquisition / reconstruction parameters on 18 F-FDG PET radiomic features in non-small cell lung cancer : Phantom and clinical studies*. September 2021, 3783–3796. <https://doi.org/10.1002/mp.15615>
- Huang, E. P., O'Connor, J. P. B., McShane, L. M., Giger, M. L., Lambin, P., Kinahan, P. E., Siegel, E. L., & Shankar, L. K. (2023). Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 20(2), 69–82. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00707-0>

- Ketcherside, T., Sundquist, A., Watkins, T., Shi, C., Chen, Q., Leung, D., Huntzinger, C., Court, L. E., Han, C., Williams, T. M., Liu, A., & Ladbury, C. (2023). *Evaluation of repeatability and reproducibility of radiomic features produced by the fan-beam kV-CT on a novel ring gantry-based PET/CT linear accelerator*. *March*, 3719–3725. <https://doi.org/10.1002/mp.16399>
- Li, S., Kendrick, J., Ebert, M. A., Hassan, G. M., Barry, N., Wright, K., Lee, S. C., Bellinge, J. W., & Schultz, C. (2025). *Auto-Segmentasi, radiomic reproducibility, and comparison of radiomics between manual and AI-derived Segmentasi for coronary arteries in cardiac [18 F] NaF PET/CT images*.
- Liu, Y., Wang, G., Yan, X., Wang, H., Li, T., Yang, S., Liu, Z., Zhang, S., & Su, X. (2025). *Effect of reconstruction settings on radiomics feature robustness in positron emission tomography images: a clinical study*. 15(10), 9515–9533. <https://doi.org/10.21037/qims-2025-958>
- Mali, S. A., Ibrahim, A., Woodruff, H. C., Andrearczyk, V., Müller, H., Primakov, S., Salahuddin, Z., Chatterjee, A., & Lambin, P. (2021). Making Radiomics More Reproducible across Scanner and Imaging Protocol Variations: A Review of Harmonization Methods. *Journal of Personalized Medicine*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/jpm11090842>
- Ribés, C. S., Pons, C. S., Jesús, M., García, S., Fechter, T., Olivas, C., Espallardo, I. T., Calatayud, J. P., Baltas, D., Mix, M., & Bonmatí, L. M. (2025). Open-source phantom with dedicated in-house software for image quality assurance in hybrid PET systems. *EJNMMI Physics*. <https://doi.org/10.1186/s40658-025-00741-8>
- Seiffert, A. P., Adolfo, G., Palomino-fern, D., Jim, C., Moreno, G., & Enrique, J. G. (2024). *Robustness of [18 F] FDG PET/CT radiomic analysis in the setting of drug-induced cardiotoxicity*. 244(July 2023). <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107981>
- Soliman, M. A. S., Kelahan, L. C., Magnetta, M., Savas, H., Agrawal, R., Avery, R. J., Aouad, P., Liu, B., Xue, Y., Chae, Y. K., Salem, R., Benson, A. B., Yaghmai, V., & Velichko, Y. S. (2022). A Framework for Harmonization of Radiomics Data for Multicenter Studies and Clinical Trials. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 6, e2200023. <https://doi.org/10.1200/CCI.22.00023>
- Stanzione, A., Cuocolo, R., Ugga, L., Verde, F., Romeo, V., Brunetti, A., & Maurea, S. (2022). Oncologic Imaging and Radiomics: A Walkthrough Review of Methodological Challenges. *Cancers*, 14(19). <https://doi.org/10.3390/cancers14194871>
- Stefano, A. (2024). Challenges and limitations in applying radiomics to PET imaging: Possible opportunities and avenues for research. *Computers in Biology and Medicine*, 179, 108827. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.108827>
- Tan, S. I., Lue, K., Chen, Y., Chu, S., Lin, C., & Liu, S. (2026). *Assessing Respiratory Motion Stability of Novel 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Derived Morphological Features*. 1–14.
- Valladares, A., Rausch, I., Beyer, T., Papp, L., & Salomon, E. (2022). *A multi-modality physical phantom for mimicking tumor heterogeneity patterns in PET/CT and PET/MRI*. *June*, 5819–5829. <https://doi.org/10.1002/mp.15853>
- Zhang, Y., Huang, W., Jiao, H., & Kang, L. (2024). PET radiomics in lung cancer: advances and translational challenges. *EJNMMI Physics*, 11(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s40658-024-00685-5>
- Zhao, B. (2021). Understanding Sources of Variation to Improve the Reproducibility of Radiomics. *Frontiers in Oncology*, 11, 633176. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.633176>