

Artificial intelligence applications in radiotherapy

Citation for published version (APA):

Kalendralis, P. (2022). *Artificial intelligence applications in radiotherapy: The role of the FAIR data principles*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20221010pk>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20221010pk](https://doi.org/10.26481/dis.20221010pk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Thesis summary

In recent years, research on artificial intelligence (AI) in the radiotherapy (RT) domain has begun to monopolise the interest of different clinicians and researchers. This will likely make routine RT clinical procedures more reliable and effective with a direct benefit to the patients. However, the clinical integration of these AI-based applications is still lacking as several steps still need to be included in the AI clinical implementation roadmap starting from the research stage and ending up to the clinical integration. One of these crucial steps is the adoption of the FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) data principles among the different data structure/archive systems of the radiotherapy centres. The FAIR principles can establish an interoperability framework for the reusability of RT multisource data that can potentially decrypt valuable information for prognostic or diagnostic research and clinical purposes.

This thesis focuses on the introduction of AI techniques and the FAIR data principles in four RT subdomains:

- i) medical imaging, ii) prediction modelling or RT related outcomes, iii) quality assurance (QA) of RT treatment planning and iv) the implementation of the FAIR data principles.

Medical imaging

In the first part of the thesis we focused on the medical imaging domain. We investigated how RT can be transformed into a personalised treatment modality using imaging derived features that can decrypt valuable information that is not visible by the human eyes using machine learning (ML) techniques (ie. radiomics). Specifically, in **chapter 2** we provided a roadmap for the clinical implementation of radiomics-based prediction models in the clinic, identifying the pitfalls and uncertainties encountered in the radiomics methodology/pipeline followed by the researchers. Furthermore, based on the pitfalls and uncertainties we presented, we proposed a standardisation framework with all the necessary technical aspects that should be taken into account in the design/development of a radiomics study.

One main take-away from **chapter 2** is that the reproducibility of radiomics studies/findings is one the main requirements for the standardisation and implementation of the radiomics concept in the clinic. Therefore, in **chapter 3** we provided a publicly available dataset consisting of Computer Tomography (CT) phantoms (suitable for radiomics studies) scans from three different Dutch RT centres, having as a goal to promote the reproducibility and interoperability of radiomics studies.

Prediction modelling or RT related outcomes

In the second part of the thesis we focused on the prediction modelling of RT outcomes using AI algorithms. Taking into account the patients data privacy regulations, in **chapter 5**, we implemented a radiomics-based federated decentralised multicentre study, using tNon Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients. Having as a base the FAIR transformed clinical and radiomics features-based data, we validated a radiomics signature that predicts the 2-years

overall survival of NSCLC patients without the exchange of patients data, comparing the results of the centralised analysis. The study showed that the performance of the radiomics signature of the decentralised approach was not significantly different than the centralised one. Furthermore, with this study, the significance of the FAIR transformation of data for federated learning radiomics studies is underlined, implementing a privacy preserving infrastructure without the data exchange of patients.

In **chapter 6**, we performed an independent validation of the logistic regression-based **Normal Tissue Complication Probability** (NTCP) model that predicts the six months \geq 2nd grade dysphagia for head and neck cancer patients. This model is part of the Dutch **National Indication Protocol for Proton therapy** (NIPP) for the selection of patients candidates for proton therapy (PT). In this study, we showed that logistic regression models need a specific validation approach in independent cohorts, examining the potential update of the different components of the logistic regression models (intercept, slope and predictor coefficients) through the AI-based approach of the closed testing procedure (CTP). The CTP in combination with the graphical assessment of the calibration curves of the different updated models, indicated that the original dysphagia NIPP model needed an update and a new updated calibrated model was selected. However, it is important to perform a federated privacy preserving multicentre study using FAIR transformed datasets in the different Dutch PT centres that can robust the results of the CTP.

Quality assurance

The RT treatment planning is a complicated procedure that requires the coordinated efforts of clinical and technical RT professionals. For the third part of the thesis, In **chapter 7** we focused on the quality assurance (QA) of the RT treatment planning procedure by externally validating an AI-based method developed in the United States (US) using a Dutch independent patients cohort. This AI method using Bayesian Networks (BNs) has as a goal to early detect errors encountered in the verification phase of RT treatment planning and alert humans for possible erroneous variables included on it. The external validation using an independent Dutch patients cohort was not successful, due to the different technical characteristics of the treatment machines and software used in the different RT centres possibly. According to this study, further steps are required for the generalisability and reusability of AI-based systems focusing on the automatic error detection among different centres such as data preprocessing and the inclusion of more variables included in the treatment planning such as imaging-based data.

Implementation of FAIR principles

In **chapter 4**, expanding the work of **chapter 3**, we provided a set of four publicly available datasets that were used in a breakthrough publication in the radiomics community in 2014 in a machine-readable format. Specifically, using radiation oncology related ontologies and semantic web technologies, we transformed multisource (clinical, radiomics feature-based, and imaging) data in a FAIR format for enabling the automation of data processing by the machines with minimal human intervention.

For the last part of the thesis, we focused on the implementation of the FAIR principles in the RT domain. In **chapter 8**, having as a goal to introduce the FAIR concept in the RT community, we provided an overview of the action points required from the different RT stakeholders for the introduction and adoption of the FAIR principles in the different data archive systems of the hospitals. Some of the advantages that a FAIR data transformation offers are the flexibility to adapt databases and the ability of machines to “read” the different data for automated AI-based studies. In **chapters 9-10**, we provided FAIR data models structured in knowledge graphs using the data elements used for the Dutch national registry of patients candidates for PT. Using publicly available ontologies and semantic web technologies we underline the significance of the flexibility and interoperability of the FAIR format using routine clinical data.

Scriptie samenvatting

In de afgelopen jaren is de interesse van verschillende clinici en onderzoekers in onderzoek naar kunstmatige intelligentie (AI) in het gebied van radiotherapie (RT) aan het toenemen. Dit omdat het waarschijnlijk routinematige RT-klinische procedures betrouwbaarder en effectiever zal maken met een direct voordeel voor de patiënten. De klinische integratie van deze AI-gebaseerde applicaties ontbreekt echter nog, aangezien er nog verschillende stappen moeten worden genomen in de AI-roadmap voor klinische implementatie, beginnend bij de onderzoeksfase en eindigend met de klinische integratie. Een van deze cruciale stappen is de invoering van de FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) data principes binnen de verschillende datastructuur/archiefsystemen van de radiotherapiecentra. De FAIR-principes kunnen een interoperabiliteits kader tot stand brengen ten behoeve van de herbruikbaarheid van multi source RT gegevens die mogelijk waardevolle informatie kunnen ontsluiten voor prognostisch of diagnostisch onderzoek en klinische doeleinden.

Dit proefschrift richt zich op de introductie van AI-technieken en de FAIR-data principes in vier RT-subdomeinen:

- i) medische beeldvorming, ii) voorspellen van RT-gerelateerde uitkomsten, iii) kwaliteitsborging (QA) van RT-behandelingsplanning en iv) de implementatie van de FAIR-gegevens principes.

Medische beeldvorming

In het eerste deel van het proefschrift hebben we ons gericht op het domein van de medische beeldvorming. We onderzochten hoe RT kan worden getransformeerd tot een gepersonaliseerde behandelingsmodaliteit met behulp van variabelen uit medische beelden die waardevolle informatie met behulp van machine learning (ML) technieken (dwz radiomics) kunnen ontsluiten die niet zichtbaar is voor het menselijk oog. In hoofdstuk 2 hebben we specifiek een routekaart gegeven voor de klinische implementatie van op radiomics gebaseerde voorspellingsmodellen in de kliniek, waarbij we de valkuilen en onzekerheden identificeren die we tegenkwamen in de radiomics methodologie/pijplijn. Daarnaast, hebben we op basis van de door ons gepresenteerde valkuilen en onzekerheden een standaardisatie raamwerk voorgesteld met alle noodzakelijke technische aspecten

waarmee rekening moet worden gehouden bij het ontwerp/de ontwikkeling van radiomics-onderzoek.

Een belangrijke conclusie uit hoofdstuk 2 is dat de reproduceerbaarheid van radiomics-onderzoeken/bevindingen een van de belangrijkste vereisten is voor de standaardisatie en implementatie van het radiomics-concept in de kliniek. Daarom hebben we in hoofdstuk 3 een publiek beschikbare dataset gepresenteerd bestaande uit computertomografie (CT) fantomen (geschikt voor radiomics-onderzoeken) scans van drie verschillende Nederlandse RT-centra, met als doel de reproduceerbaarheid en interoperabiliteit van radiomics-onderzoeken te bevorderen.

Voorspellen van RT-gerelateerde uitkomsten

In het tweede deel van het proefschrift hebben we ons gericht op de voorspellen van RT-uitkomsten met behulp van AI-algoritmen. Rekening houdend met de privacyregelgeving met betrekking tot patiënten gegevens, hebben we in hoofdstuk 5 een op radiomics gebaseerde federatieve gedecentraliseerde multicenter onderzoek geïmplementeerd met Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patiënten. Op basis van FAIR getransformeerde klinische en op radiomics gebaseerde gegevens, hebben we een radiomics-profiel gevalideerd. Dit profiel voorspelt de algemene overleving van 2 jaar van NSCLC-patiënten voorspelt zonder de uitwisseling van patiëntgegevens en hebben we deze resultaten vergeleken met een gecentraliseerde analyse. Deze studie toonde aan dat de prestatie van de radiomics-profiel van de gedecentraliseerde aanpak niet significant verschildde van die van de gecentraliseerde. Bovendien wordt met deze studie het belang van de FAIR-transformatie van gegevens voor federatief leren in radiomics-onderzoeken onderstreept, bij een privacy beschermende infrastructuur wordt geïmplementeerd zonder de gegevensuitwisseling van patiënten.

In hoofdstuk 6 hebben we een onafhankelijke validatie uitgevoerd van het Normale Weefsel Complicatie Probabiliteit (NTCP) model gebaseerd op logistische regressie dat de zes maanden ≥ 2 graad dysfagie voorspelt voor hoofd-halskankerpatiënten. Dit model maakt deel uit van de Nederlandse “Landelijk Indicatie Protocol Protonentherapie” (LIPP) voor de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor protonentherapie (PT). In deze studie hebben we aangetoond dat logistische regressiemodellen een specifieke validatie benadering nodig hebben in onafhankelijke cohorten, waarbij de mogelijke update van de verschillende componenten van de logistische regressie modellen (intercept, helling en voorspeller coëfficiënten) wordt onderzocht via de AI-gebaseerde benadering van de gesloten testprocedure (CTP). De CTP in combinatie met de grafische beoordeling van de kalibratiecurves van de verschillende bijgewerkte modellen, gaf aan dat het oorspronkelijke dysfagie-LIPP-model een update nodig had en dat er een nieuw bijgewerkt gekalibreerd model werd gekozen. Het is echter belangrijk om een federatief privacy behoudend multicenter onderzoek uit te voeren met behulp van FAIR-getransformeerde datasets in de verschillende Nederlandse PT centra die de resultaten van de CTP kunnen robuust maken.

Kwaliteitsverzekering

De planning van de RT-behandeling is een gecompliceerde procedure die de gecoördineerde inspanningen vereist van klinische en technische RT-professionals. Voor het derde deel van het proefschrift, in hoofdstuk 7, hebben we ons gericht op de kwaliteitsborging (QA) van de procedure voor het plannen van RT-behandeling door extern een op AI gebaseerde methode te valideren die is ontwikkeld in de Verenigde Staten (VS) met behulp van een Nederlands onafhankelijk patiënten cohort. Deze AI-methode die gebruikmaakt van Bayesian Networks (BN's) heeft als doel fouten in de verificatiefase van de RT-behandeling-splanning vroegtijdig te detecteren en mensen te waarschuwen voor mogelijke foutieve variabelen die erop zijn opgenomen. De externe validatie met behulp van een onafhankelijk Nederlands patiënten cohort was niet succesvol, mogelijk vanwege de verschillende technische kenmerken van de behandel machines en software die in de verschillende RT-centra worden gebruikt. Volgens deze studie zijn verdere stappen nodig voor de generaliseerbaarheid en herbruikbaarheid van op AI gebaseerde systemen, waarbij de nadruk ligt op de automatische foutdetectie tussen verschillende centra, zoals gegevens voor verwerking en het opnemen van meer variabelen in de behandelplanning, zoals op beeldvorming gebaseerde gegevens.

Implementatie van FAIR-principes

In hoofdstuk 4, dat het werk van hoofdstuk 3 voortzetten, hebben we een set van vier publiek beschikbare datasets gepresenteerd die in 2014 in een invloedrijke publicatie in het radiomics gemeenschap werden gebruikt in een machineleesbaar formaat. In het bijzonder hebben we met behulp van RT specifieke ontologieën en semantische webtechnologieën gegevens uit meerdere bronnen (klinische, op radiomics gebaseerde functies en beeldvorming) getransformeerd in een FAIR formaat om de automatisering van gegevensverwerking door de machines mogelijk te maken met minimale menselijke tussenkomst.

Voor het laatste deel van het proefschrift hebben we ons gericht op de implementatie van de FAIR-principes in het RT domein. Met als doel om het FAIR-concept in de RT-gemeenschap te introduceren, hebben we in hoofdstuk 8 een overzicht gegeven van de actiepunten die nodig zijn van de verschillende RT-stakeholders voor de introductie en adoptie van de FAIR-principes in de verschillende data-archiefsystemen van de ziekenhuizen. Enkele voordeelen die een FAIR transformatie biedt, zijn de flexibiliteit om databases aan te passen en het vermogen van machines om de verschillende gegevens te "lezen" voor geautomatiseerde, op AI gebaseerde onderzoeken. In de hoofdstukken 9-10 hebben we FAIR gegevensmodellen geleverd die zijn gestructureerd in "knowledge graphs" met behulp van de gegevenselementen die worden gebruikt voor de Nederlandse nationale registratie van patiënten die in aanmerking komen voor PT. Met behulp van openbaar beschikbare ontologieën en semantische webtechnologieën onderstrepen we het belang van de flexibiliteit en interoperabiliteit van het FAIR formaat met behulp van data verzameld in de dagelijkse klinische praktijk.