

# Hand-crafted and deep radiomics for the management of advanced cancer stages

Citation for published version (APA):

Keek, S. A. (2023). *Hand-crafted and deep radiomics for the management of advanced cancer stages*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231012sk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## DOI:

[10.26481/dis.20231012sk](https://doi.org/10.26481/dis.20231012sk)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

**CHAPTER 10**

# 10

# Summary



Most patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) show no early symptoms, and are therefore commonly diagnosed at an advanced stage of the cancer, which drastically lowers the chance of survival and the quality of life (QoL). Similarly, symptomatic brain metastases (BM), which are tumors that have spread from a different part of the body to the brain, are also associated with a poor prognosis and drastically decreased QoL and poor prognosis. Advanced stages of HNSCC, NSCLC, and BM usually have no curative treatment options available.

Current risk-stratification of patients with these types of cancer happens through the tumor-nodes-metastasis (TNM) staging system. This system describes the primary tumor location, size, and invasiveness (T-status), the presence of and extent the cancer has spread to local lymph nodes (N-status), and finally the presence of cancer metastases to distant parts of the body (M-status). This combination of T-, N-, and M-status results in an overall cancer staging, ranging from I to IVA/B. In addition to size and location, the genetic and mutational status of the tumor are commonly used for deciding treatment, and sometimes also for staging. Furthermore, information regarding patient characteristics and preferences is also taken into consideration by determining patient performance score, comorbidities, the expected QoL, and risk of complications for the treatment choices available. Lastly, patient specific clinical and biological factors are regarded, such as smoking and alcohol consumption, hemoglobin level, sex, and age.

Advanced stages of NSCLC and HNSCC, as well as BM, have several unmet clinical needs. For advanced (stage III-IVB) HNSCC patients stratification in overall survival (OS) risk-groups, even with the implementation of the 8th edition staging, remains difficult. For stage III NSCLC, even though effective treatments exist to lower the risk of BM, due to the possible side-effects of these treatments determining which patients are at a high risk of BM is needed, which is currently clinically not feasible. Last, for BM determining which patients are at risk of adverse radiation effects (ARE) such as radiation necrosis (RN) before delivering stereotactic radiotherapy (SRT) is important, as this information may be used for risk stratification, for informing the patient, or to opt for different a treatment.

What these patients have in common is the use of medical imaging, either for diagnosis, staging, or for treatment planning purpose. Common medical imaging modalities include positron emission tomography (PET), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI). The imaging modality used depends mainly on the location of the tumor and the aim of the procedure (finding distant metastases, providing local details etc.). Quantitative image analysis through radiomics and deep learning of these medical images may allow for the identification of phenotypical subtypes of tumors that could be investigated for their correlation to certain clinical outcomes, and subsequently improve prognosis.

In this thesis, we investigated this through a number of studies involving radiomics and deep learning. We first attempted to improve the prediction of OS by extracting radiomics features from advanced HNSCC tumors on baseline computed tomography (CT) images (chapter 3). We compared and combined this with the current gold standard of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 8th edition, and known clinical (age, sex, smoking/alcohol status) and biological (HPV, hemoglobin level) predictors of OS. We found that radiomics has complementary value in predicting OS, and was able to identify three significantly different survival risk-groups. Furthermore, to test if the peritumoral tissues surrounding primary HNSCC tumors contain predictive information on OS, distant metastasis (DM), and locoregional failure (LRF), we trained a radiomics signature on baseline CT using expanding rings around the gross tumor volume (GTV) (chapter 4). However, no significant predictive value of radiomics was found. For the next tumor type, stage III NSCLC, we compared and combined a radiomics signature with known predictors (age, adenocarcinoma histology, smoking status, the type of chemotherapy administered, and WHO performance status) for the development of BM on baseline contrast-enhanced computed tomography (CECT) (chapter 5). We found that, while predictive, radiomics did not outperform or complement a ML model built on simple clinical predictors of BM development. Lastly, for BM, we tested and compared the feasibility of handcrafted and deep radiomics to predict ARE after stereotactic radiotherapy (SRT) on baseline T1-weighted MRI, and found that a combination of handcrafted and deep radiomics is significantly predictive (chapter 6).

We therefore conclude that quantitative imaging through radiomics and DL, extracted from clinical CT and MR imaging, can be used for a number of different predictive purposes. With this thesis, we have introduced some large-scale studies of known unmet clinical for HNSCC and BM, where efforts were made to collect large amounts of data and to analyze these systematically using appropriate guidelines, and were able to improve prognosis significantly. In contrast, for studies with smaller datasets radiomics may not be the optimal approach, as the studies for NSCLC and peritumoral HNSCC were not able to produce significant results. These results indicate that radiomics has complementary value to currently used methods for prognosis and predictions, and could support clinical decision making in the future.



**CHAPTER 11**

# 11



# Samenvatting



## Samenvatting

De meeste patiënten met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HNSCC) of niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) presenteren zich niet met vroegtijdige symptomen, waardoor de ziekte vaak in een laat stadium wordt ontdekt. Patiënten met deze typen kanker hebben hierdoor een lage kans op overleving, en een verslechterde kwaliteit van leven (QoL). Daarnaast zijn symptomatische hersenmetastasen (BM), tumoren die naar de hersenen vanaf een andere primaire tumor locatie zijn uitgezaaid, ook geassocieerd met een slechte prognose en een zeer lage QoL. Patiënten met deze typen kanker hebben vaak geen kans op genezing.

Risicostratificatie gebeurt nu klinisch aan de hand van het tumor-lymfeklier-metastase (TNM) classificatiesysteem. Dit systeem duidt aan of en hoe in hoeverre de tumor plaatselijk is uitgebreid (T-stadium), of en in hoeverre de tumor is uitgezaaid naar de lymfeklieren (N-stadium), en of er uitzaaiingen zijn gevonden die zich via het bloed naar de rest van het lichaam hebben verspreid (M-stadium). De combinatie van het T-, N-, en M-stadium resulteert in een TNM-stadiëring van de tumor van stadium I tot stadium IVA/B. Naast de grootte en locatie van de tumor(en), wordt het genetische en mutatie profiel van de tumor ook in overweging genomen bij de keuze van behandeling, en mogelijk tijdens de stadiëring. Daarnaast worden de voorkeuren van de patiënt, en informatie over het functioneren van de patiënt, zoals co-morbiditeit, performance-scores, de verwachte QoL, en het risico op complicaties, meegenomen bij keuze voor behandeling. Tenslotte zijn klinische en biologische factoren zoals leeftijd, geslacht, hemoglobine waarde, en rook- en alcoholconsumptie van belang.

Late stadia van HNSCC en NSCLC, en BM, hebben verscheidene onvervulde klinische behoeften. Voor patiënten met late stadia (III-IVB) HNSCC is stratificatie naar een algemeen overlevingskans (OS) risicogroep, zelfs met de invoering van de 8<sup>ste</sup> editie van het American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM-stadiëring, moeilijk. Voor stadium III NSCLC patiënten bestaan behandelingsopties die effectief het risico op metastasering naar de hersenen verlagen. Maar omdat deze behandelingen gepaard gaan met mogelijke ernstige bijwerkingen, is een methode die patiënten met een verhoogd risico op metastasering naar de hersenen kan identificeren van groot belang. Zo kan er geselecteerd worden op patiënten met een hoog risico voor metastasering naar de hersenen. Tenslotte is het voor patiënten met bestaande BM moeilijk om te bepalen wie een verhoogd risico heeft op stralingsnecrose (RN) na behandeling met stereotactische radiotherapie (SRT). Patiënten met een verhoogd risico voor ARE zouden met deze informatie kunnen worden geïnformeerd over de mogelijke bijwerkingen van SRT, of worden geadviseerd om een andere behandeling te ondergaan.

Wat deze patiëntgroepen gemeen hebben is het gebruik van medische beeldvorming voor diagnose, stadiëring, of het plannen van de behandeling. Veelgebruikte modaliteiten zijn positronemissietomografie (PET), computertomografie (CT), en magnetic resonance imaging (MRI, ook wel aangeduid als kernspintomografie). De modaliteit die gebruikt wordt hangt af van de locatie van de tumor, en het doel van de beeldvorming (bijvoorbeeld stadiëring, lokaliseren van metastasen, of gebruik voor behandelingsdoeleinden). Kwantitatieve analyse van medische beelden door middel van radiomics en deep learning (DL) zou het mogelijk kunnen maken om fenotypische subtypen van tumoren te kunnen onderscheiden en correleren met bepaalde klinische uitkomsten, en zo de prognose te verbeteren.

In dit proefschrift hebben wij dit onderzocht aan de hand van een aantal studies naar radiomics en DL. We hebben als eerste getracht de voorspelling van OS te verbeteren met radiomics kenmerken van late stadia HNSCC tumoren op pre-behandeling CT beelden (hoofdstuk 3). We vergeleken en combineerden deze kenmerken met de gouden standaard voor risico stratificatie (8ste AJCC editie TNM-stadiëring) en bekende klinische (leeftijd, geslacht, rook en alcohol consumptie) en biologische (humaan papillomavirus infectie, hemoglobine niveau) voorspellers. De uitkomst van deze studie was dat radiomics kenmerken complementaire waarde hebben voor het voorspellen van OS, en drie significant verschillende risicogroepen kunnen onderscheiden. We hebben verder onderzocht of de wefels die de tumor direct omringen voorspellende waarde hebben voor OS, locoregionaal tumor falen, en uitzaaiingen van de primaire tumor naar andere gebieden in het lichaam (hoofdstuk 4). We vonden echter dat radiomics kenmerken die geëxtraheerd zijn van deze wefels op CT-beelden geen voorspellende waarde hadden. Voor de volgende tumor soort, stadium III NSCLC, werd onderzocht of radiomics kenmerken op CT-beelden, na toediening van een contrastvloeistof, voorspellende waarden hebben voor het risico op BM (hoofdstuk 5). Deze kenmerken werden vergeleken en gecombineerd met bekende risicofactoren (leeftijd, adenocarcinoom histologie, rook status, het type chemotherapie, en Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) performance status) voor de ontwikkeling van BM (hoofdstuk 6). We vonden dat, hoewel radiomics kenmerken voorspellende waarde hebben, ze niet een model gebaseerd op simpele klinische voorspellers voor het risico op BM konden overtreffen, en geen toegevoegde waarde hadden voor dit model. Tenslotte hebben we voor patiënten met BM getest of met radiomics kenmerken en DL op T1-gewogen MRI beelden adverse straling effecten (ARE) kunnen voorspellen na behandeling met SRT, en vonden dat een combinatie van radiomics en DL kenmerken significant voorspellend was.

Wij concluderen daarmee dat kwantitatieve beeldvorming op klinische CT en MRI beelden een rol kunnen spelen voor verschillende klinische doeleinden. In dit proefschrift hebben wij aan de hand van enkele grootschalige studies naar onvervulde klinische behoeften

voor HNSCC en BM aangetoond dat de prognose verbeterd zou kunnen worden met behulp van radiomics en DL kenmerken. In tegenstelling daarmee concluderen wij met de onderzoeken naar weefsels rond HNSCC en naar NSCLC dat voor studies met kleinere datasets radiomics een minder ideale methode is voor risico stratificatie. Deze resultaten laten zien dat radiomics complementaire waarde bezit, en klinische besluitvorming in de toekomst zou kunnen ondersteunen.