



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## Radiotherapy and Oncology

journal homepage: [www.thegreenjournal.com](http://www.thegreenjournal.com)



DOSI  soft

  
institut  
Curie

 **Inserm**  
La science pour la santé  
From science to health

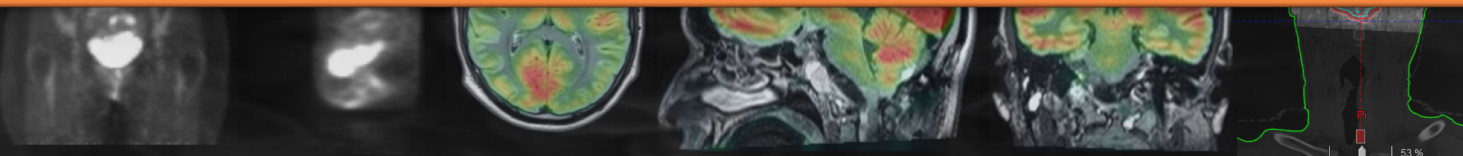
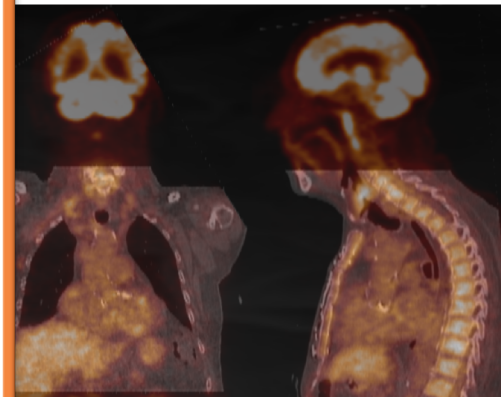
Functional imaging

### Clustering of multi-parametric functional imaging to identify high-risk subvolumes in non-small cell lung cancer



Aniek J.G. Even <sup>a,b,\*</sup>, Bart Reymen <sup>a</sup>, Matthew D. La Fontaine <sup>c</sup>, Marco Das <sup>d</sup>, Felix M. Mottaghy <sup>d,e</sup>, José S.A. Belderbos <sup>c</sup>, Dirk De Ruyscher <sup>a</sup>, Philippe Lambin <sup>a,b</sup>, Wouter van Elmpt <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Radiation Oncology (MAASTRO), GROW-School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Center; <sup>b</sup> The D-Lab: Decision Support for Precision Medicine, GROW - School for Oncology & MCCC, Maastricht University Medical Centre, Maastricht; <sup>c</sup> Department of Radiation Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam; <sup>d</sup> Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Centre, The Netherlands; <sup>e</sup> Department of Nuclear Medicine, University Hospital Aachen, Germany



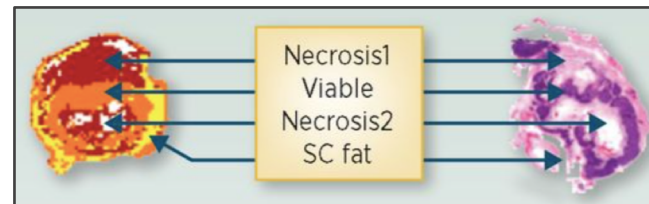
# Introduction - Contexte

- Hétérogénéités intra-tumorales  $\Leftrightarrow$  différences : microenvironnement et génétique [1]

- $\Rightarrow$  Phénotype : sous-régions tumorales distinctes [2]

- $\Rightarrow$  Variations « observables » en imagerie :

- Activité métabolique
- Prolifération cellulaire
- Mort cellulaire
- Vascularisation
- Etc.






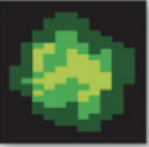
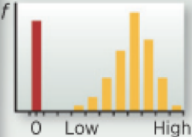
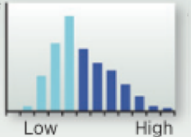
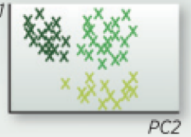
influence : efficacité (radio)thérapie [3]

- Ciblage : ex : escalade de dose locale (= « boost », « dose-painting ») :

- FDG [4]
- Hypoxie (HX4 [5], FMISO [6], FAZA [7])




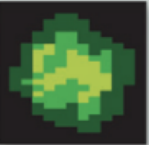
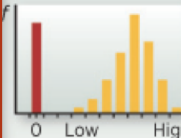
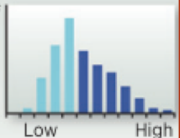
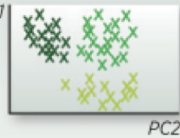
# Introduction - Contexte

- Catégories de méthodes d'identification de sous-régions tumorales en imagerie médicale [2] :

Method	Binary classifier	Threshold value	Geographic	Multispectral
Example	$K^{trans}$	ADC	$K^{trans}$ or ADC	$K^{trans}$ and ADC
Image				
Distribution			Parameter values unrelated to voxel category	
Key	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nonenhancing</li> <li>■ Enhancing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Below median</li> <li>■ Above median</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inner zone</li> <li>■ Middle zone</li> <li>■ Outer zone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cluster 1</li> <li>■ Cluster 2</li> <li>■ Cluster 3</li> </ul>
Derived BM	Volume or fraction of each tumor subregion	Volume or fraction of each tumor subregion	Parameter value in each tumor subregion	Volume or fraction of each tumor subregion
Segmentation criteria	<i>A priori</i> notion of tumor physiology	Derived from previous data or arbitrary	Voxel location	Data driven
	CCR Reviews	AAGR		

# Introduction - Contexte


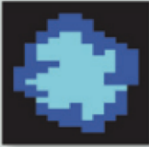

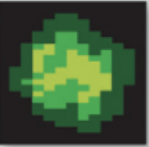
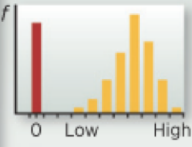
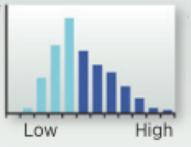

- Catégories de méthodes d'identification de sous-régions tumorales en imagerie médicale [2] :

Method	Binary classifier	Threshold value	Geographic	Multispectral
Example	$K^{trans}$	ADC	$K^{trans}$ or ADC	$K^{trans}$ and ADC
Image				
Distribution			Parameter values unrelated to voxel category	
Key	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nonenhancing</li> <li>■ Enhancing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Below median</li> <li>■ Above median</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inner zone</li> <li>■ Middle zone</li> <li>■ Outer zone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cluster 1</li> <li>■ Cluster 2</li> <li>■ Cluster 3</li> </ul>
Derived BM	Volume or fraction of each tumor subregion	Volume or fraction of each tumor subregion	Parameter value in each tumor subregion	Volume or fraction of each tumor subregion
Segmentation criteria	<i>A priori</i> notion of tumor physiology	Derived from previous data or arbitrary	Voxel location	Data driven
CCR Reviews			AAGR	

Connaissances *à priori*  
 => « Hypothesis driven »

# Introduction - Contexte

- Catégories de méthodes d'identification de sous-régions tumorales en imagerie médicale [2] :

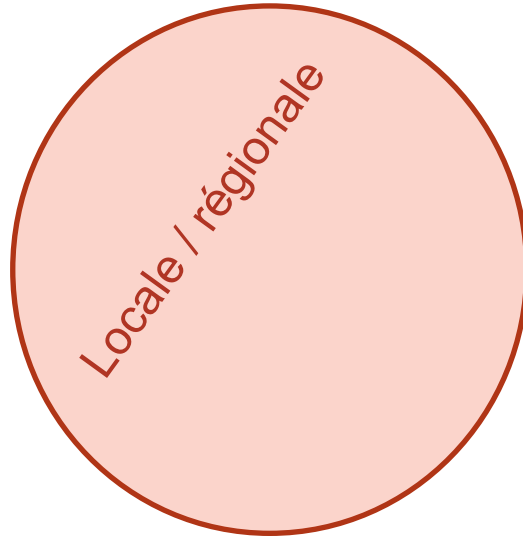
Method	Binary classifier	Threshold value	Geographic	Multispectral
Example	$K^{trans}$	ADC	$K^{trans}$ or ADC	$K^{trans}$ and ADC
Image				
Distribution			Parameter values unrelated to voxel category	
Key	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nonenhancing</li> <li>■ Enhancing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Below median</li> <li>■ Above median</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inner zone</li> <li>■ Middle zone</li> <li>■ Outer zone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cluster 1</li> <li>■ Cluster 2</li> <li>■ Cluster 3</li> </ul>
Derived BM	Volume or fraction of each tumor subregion	Volume or fraction of each tumor subregion	Parameter value in each tumor subregion	Volume or fraction of each tumor subregion
Segmentation criteria	<i>A priori</i> notion of tumor physiology	Derived from previous data or arbitrary	Voxel location	Data driven
	CCR Reviews		AAGR	

« *Data driven* », « *Data mining* »  
 => Nécessite moins/pas de connaissances *à priori*

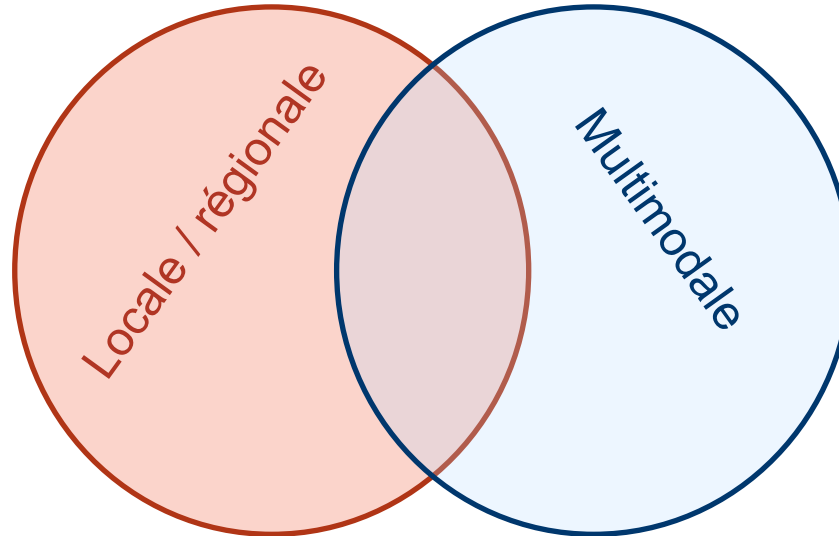


**BUT : réaliser une étude**

**BUT : réaliser une étude**

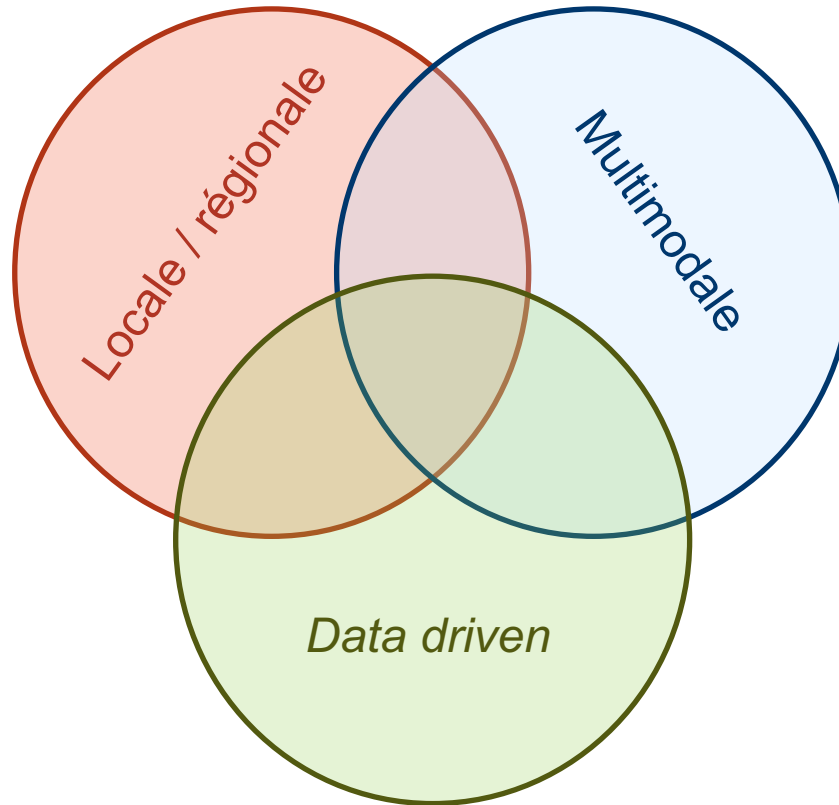


**BUT : réaliser une étude**

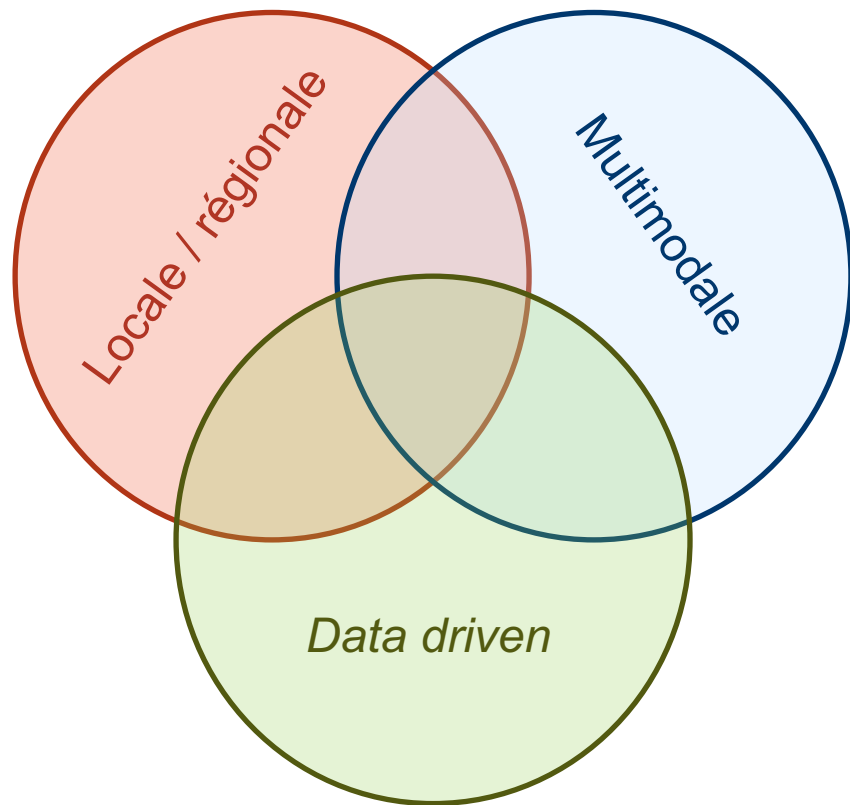




## BUT : réaliser une étude

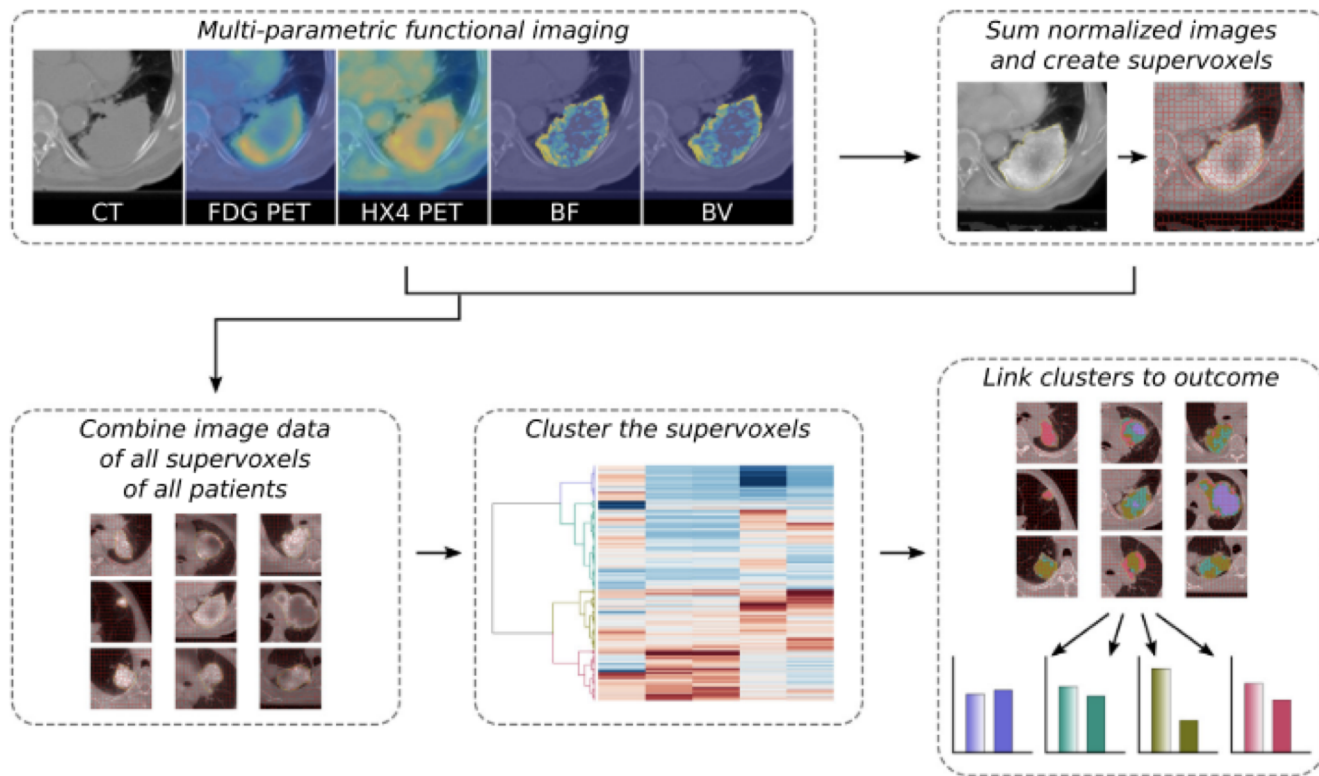


## BUT : réaliser une étude



- Obtenir des sous-régions tumorales distinctes
- Etudier l'impact de ces sous-régions sur la survie des patients (*overall survival*)
- => Identifier des sous-régions « à haut risque »
- => => Fournir des informations utiles pour la mise en place de traitements personnalisés

# Matériel et méthodes, résultats – Workflow général



*More details next*

The processing workflow. For each patient, the multi-parametric images are normalized and summed, and used to create supervoxels (top row). For each supervoxel, the median of all image features is calculated. Next, the supervoxels of all patients are combined and clustered based on their image features. Patients are assigned to the different clusters and differences in overall survival between the groups can be assessed.

# Matériel et méthodes, résultats – Patients

- 35 patients NSCLC
- Femmes/hommes : 9/26
- Stade IB à IV
- Provenant de 2 études cliniques différentes :
  - Boost FDG [8]
  - Vaso-dilatateur [9]
- Traitements légèrement différents même au sein d'une même étude clinique
- Volumes tumoraux : 3 à 1449 cm<sup>3</sup>

**Table 1**

Patient and tumour characteristics of the 35 patients used for the cluster analysis.

Patients		35
Gender	Male	26
	Female	9
GTV	Median volume (cm <sup>3</sup> )	53
	Volume interquartile range (cm <sup>3</sup> )	33–113
	Median number of supervoxels	60
	Supervoxel interquartile range	19–135
TNM (T)	2	11
	3	12
	4	12
TNM (N)	0	3
	1	2
	2	20
	3	10
TNM (M)	0	28
	1	7
Pathology	Adenocarcinoma	13
	Squamous cell carcinoma	11
	Large-cell carcinoma	6
	NSCLC NOS	5
Treatment	Radiotherapy	1
	Stereotactic radiotherapy	1
	Sequential chemoradiation	1
	Concurrent chemoradiation	31
	Radiotherapy with neoadjuvant chemotherapy	1

# Matériel et méthodes, résultats – Patients

- 35 patients NSCLC

- Femmes/hommes : 9/26

- Stade IB à IV

- Provenant de 2 études cliniques différentes :

- Boost FDG [8]
- Vaso-dilatateur [9]

- Traitements légèrement différents même au sein d'une même étude clinique

- Volumes tumoraux : 3 à 1449 cm<sup>3</sup>

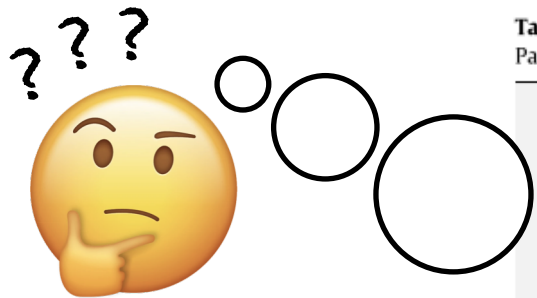


Table 1  
Patient and tumour characteristics

Patients	n
Gender	
Male	17
Female	9
Stage	
IB	1
IIB	1
IIIA	1
IIIB	31
IV	1
Treatment	
Radiotherapy with chemotherapy	1
Radiotherapy without chemotherapy	1
Chemotherapy	1
Chemotherapy with radiotherapy	31
Chemotherapy without radiotherapy	1

Nombre de patients suffisant ?

Femmes/hommes [10] ?

Stades ?

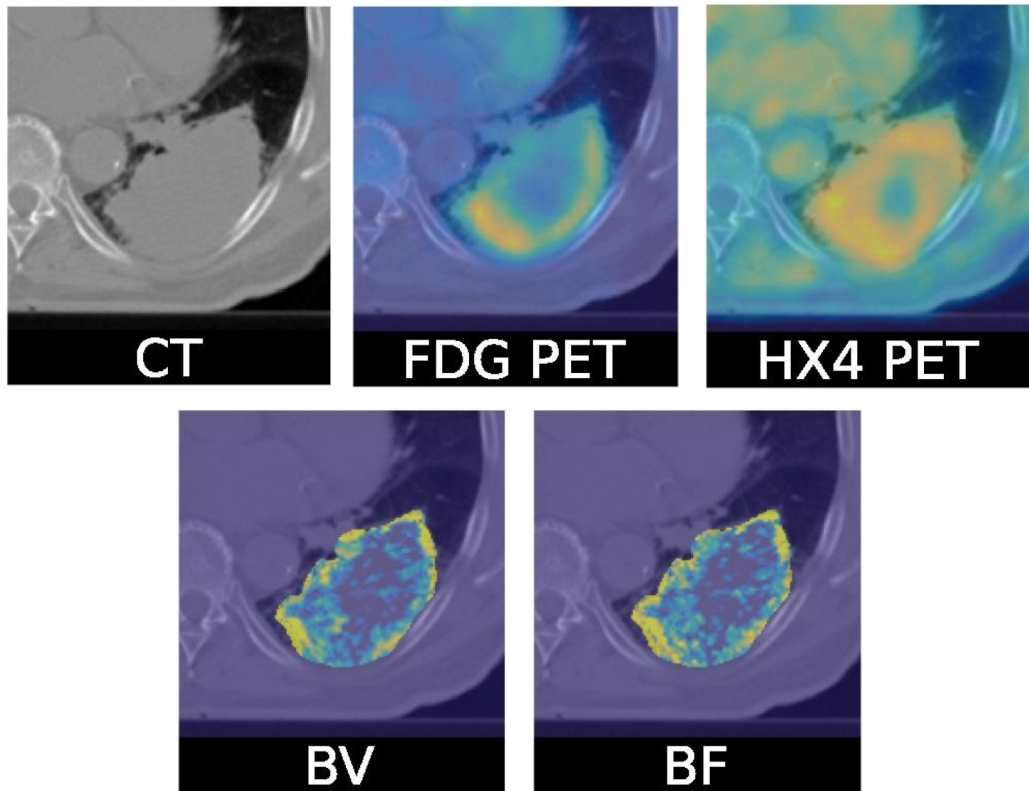
≠ traitements ?

Volume ?

⇒ Influences sur les **images**  
et/ou la **survie** ?

⇒ **Facteurs confondants** ?

# Matériel et méthodes, résultats – Images

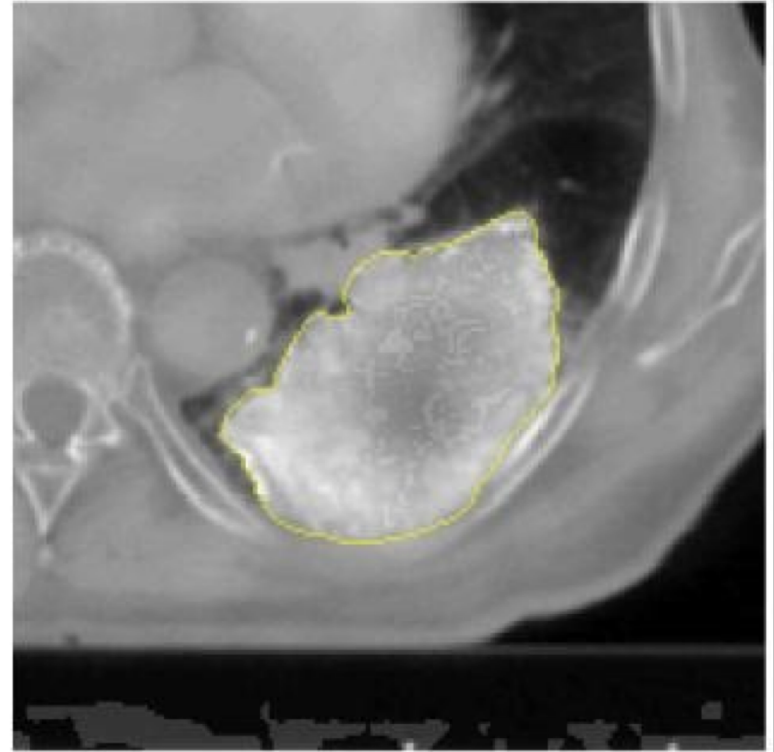


- Protocole d'imagerie identique pour les deux protocoles cliniques
  - CT de planification de radiothérapie = DCE-CT (HU)
  - FDG PET-CT (SUV)
  - HX4 PET-CT (hypoxie) (TBRatio)
  - DCE-CT : 2 cartes paramétriques :
    - Flux sanguin local (ml/100 g/min)
    - Volume sanguin local (ml/100 g/min)
- Position de traitement (radiothérapie)
- 11 jours maximum avant le traitement
- Tumeurs délinés sur DCE-CT (*mid-ventilation*) et FDG ensemble



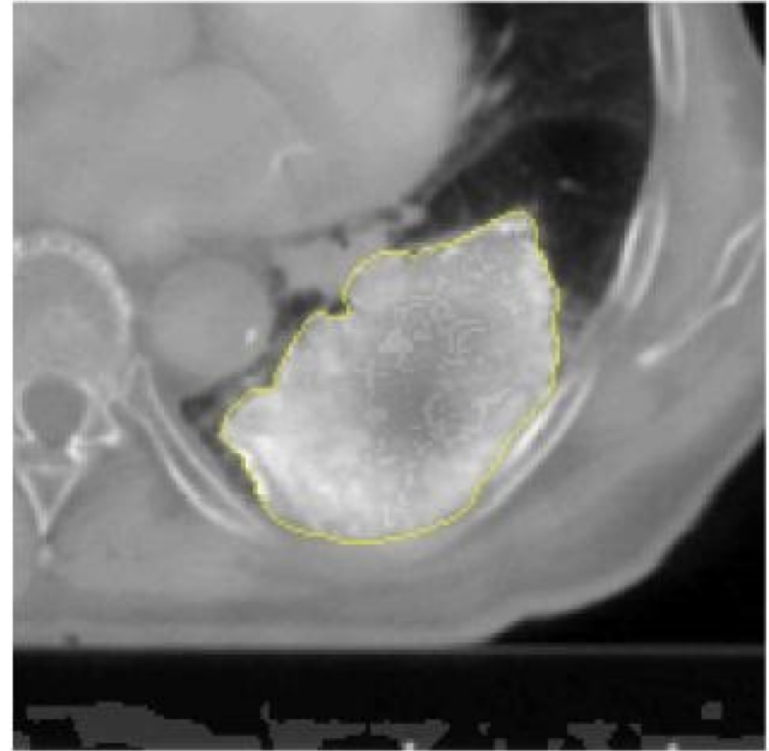
# Matériel et méthodes, résultats – Prétraitements

- Recalage sur le CT de planification de la radiothérapie :
  - Initialisation rigide manuelle
  - Recalage élastique : Elastix Toolbox [11]
- *Downsampling*  $1*1*1 \text{ mm}^3$
- Création d'une image composite :
  - *Voxel-wise* z-score à l'échelle de l'image
  - Sommation voxel à voxel
  - => obtention d'une seule image « multimodale »



# Matériel et méthodes, résultats – Prétraitements

- Recalage sur le CT de planification de la radiothérapie :
  - Initialisation rigide manuelle
  - Recalage élastique : Elastix Toolbox [11]
- *Downsampling*  $1*1*1$  mm<sup>3</sup>
- Création d'une image composite :
  - *Voxel-wise* z-score à l'échelle de l'image
  - Sommation voxel à voxel
  - => obtention d'une seule image « multimodale »



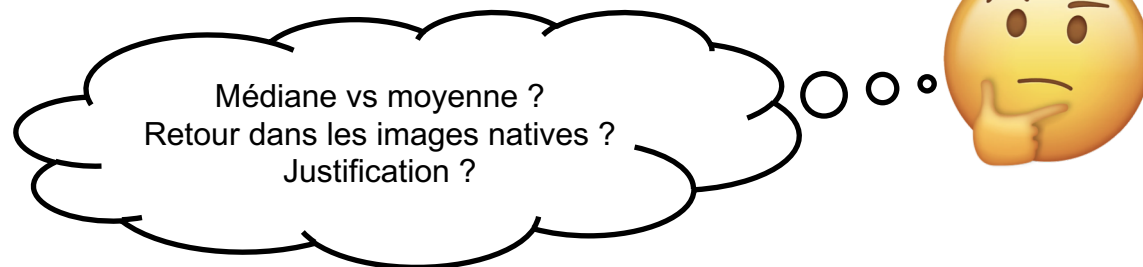


# Matériel et méthodes, résultats – Supervoxels

- *Clustering* à l'échelle du patient/de l'image : SLIC [12] => supervoxels :
  - ≈ k-means contraint par l'**espace** et la **compacité** => supervoxels d'environ 0,4 cm<sup>3</sup>
  - => minimisation des effets d'incertitude de recalage
  - => minimisation du bruit
  - => diminution du nombre de voxels
  
- Pour chaque supervoxel : valeur = médianes des voxels le composant  
(dans les images native)
  
- Exclusion de certains supervoxels => patients : de 1 à 1744 (médiane 60) supervoxels

# Matériel et méthodes, résultats – Supervoxels

- *Clustering* à l'échelle du patient/de l'image : SLIC [12] => supervoxels :
  - ≈ k-means contraint par l'**espace** et la **compacité** => supervoxels d'environ 0,4 cm<sup>3</sup>
  - => minimisation des effets d'incertitude de recalage
  - => minimisation du bruit
  - => diminution du nombre de voxels



- Pour chaque supervoxel : valeur = **médianes** des voxels le composant  
(dans les images **natives**)
- Exclusion de certains supervoxels => patients : de 1 à 1744 (médiane 60) supervoxels

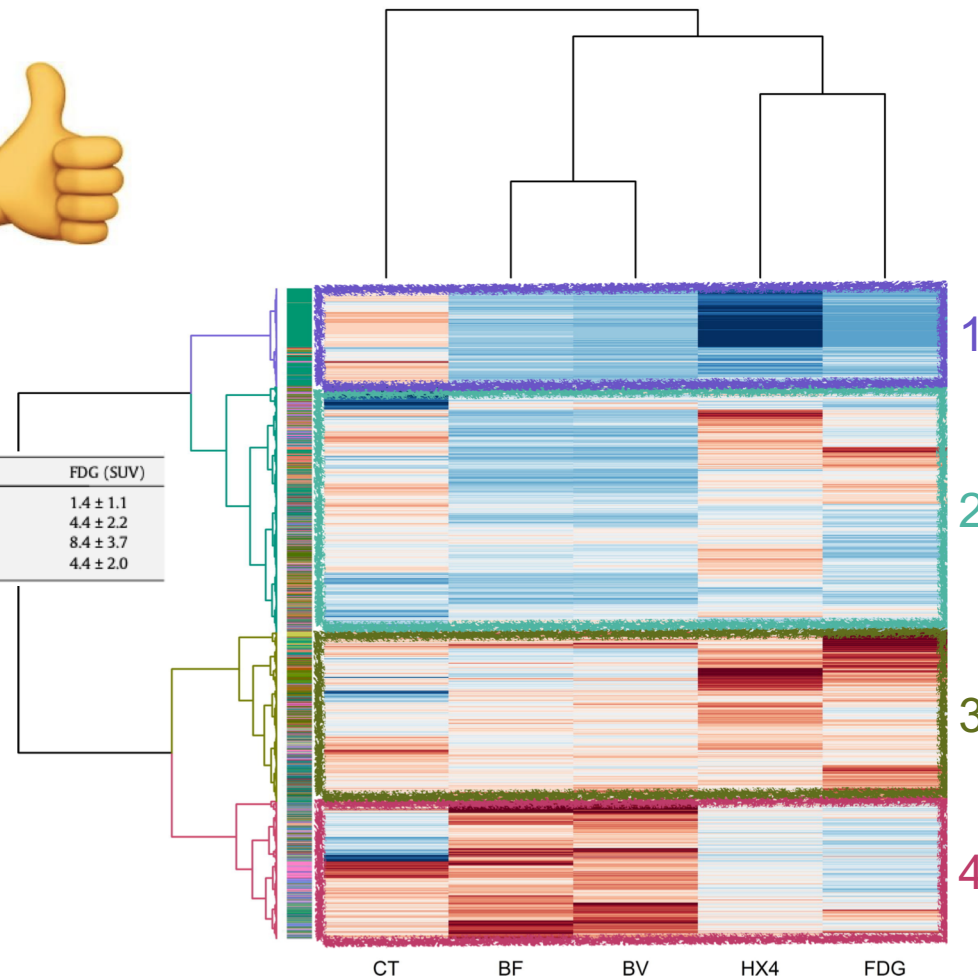
# Matériel et méthodes, résultats – Sous-régions $\approx$ clusters

- *Clustering* ( $n^{\circ}2$ ) hiérarchique [13] des supervoxels, à l'échelle de la cohorte  
=> consistance population de patients
- *Calinski and Harabasz index* [14]  
=> choix du nombre de clusters  
=> 4 clusters



Cluster	CT (HU)	BF (ml/100 g/min)	BV (ml/100 g)	HX4 (TBR)	FDG (SUV)
1	32.3 $\pm$ 8.5	15.6 $\pm$ 7.4	1.2 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 1.1
2	18.3 $\pm$ 22.0	24.3 $\pm$ 12.5	2.6 $\pm$ 1.5	1.1 $\pm$ 0.2	4.4 $\pm$ 2.2
3	28.9 $\pm$ 12.7	45.4 $\pm$ 15.1	5.3 $\pm$ 1.8	1.4 $\pm$ 0.3	8.4 $\pm$ 3.7
4	29.0 $\pm$ 19.3	78.7 $\pm$ 30.4	8.9 $\pm$ 3.3	1.0 $\pm$ 0.2	4.4 $\pm$ 2.0

- Clusters interprétables
- CT peu discriminant  
=> influence sur le *clustering* ?
- Cluster 1 : 1 patient 89% :  
tumeur volumineuse  
=> influences sur le *clustering* !

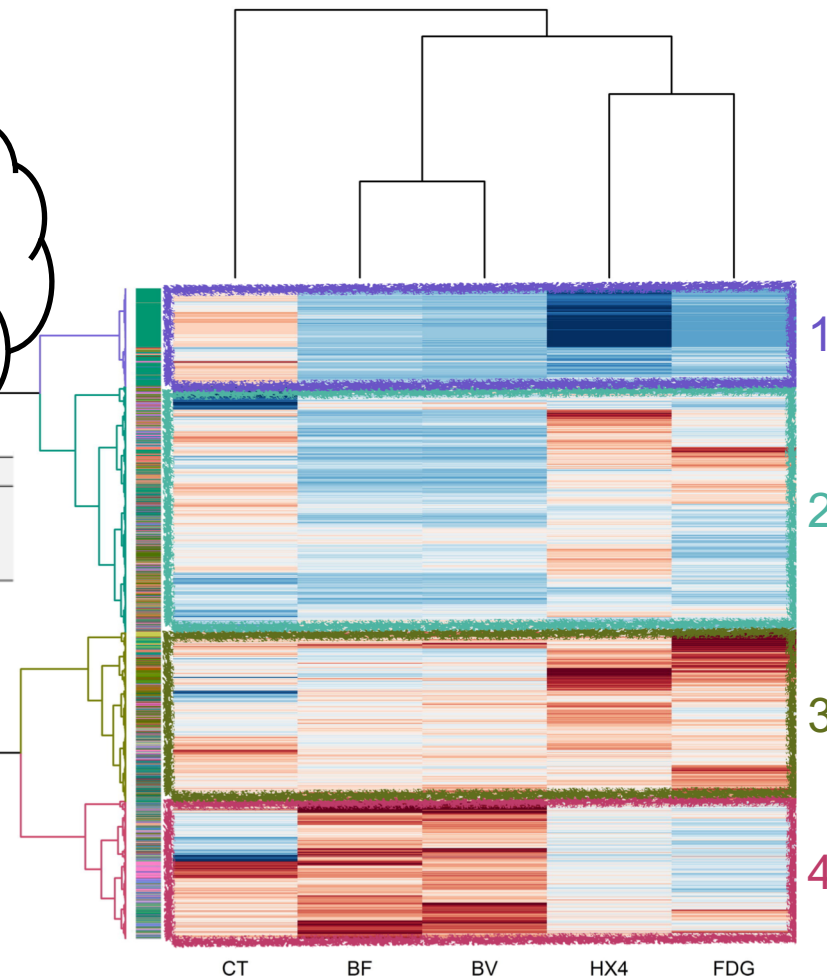
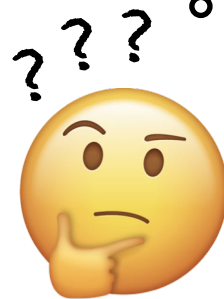
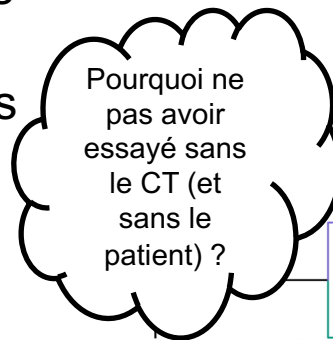


# Matériel et méthodes, résultats – Sous-régions $\approx$ clusters

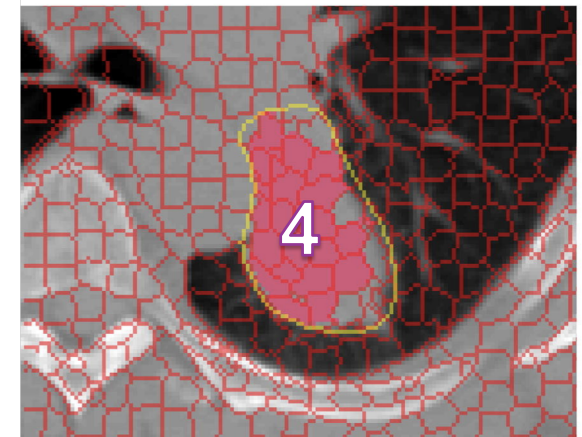
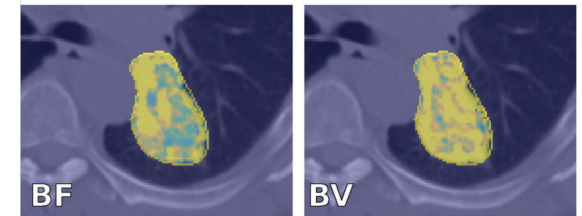
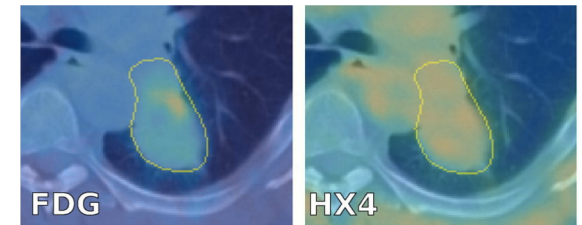
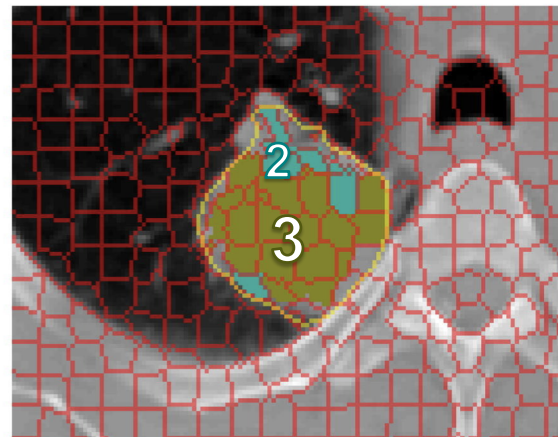
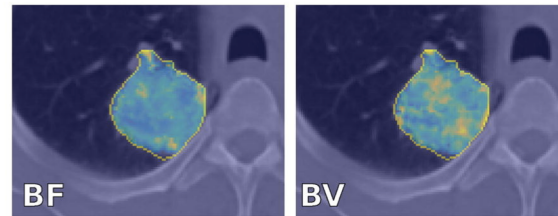
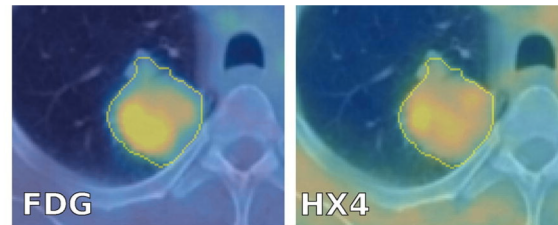
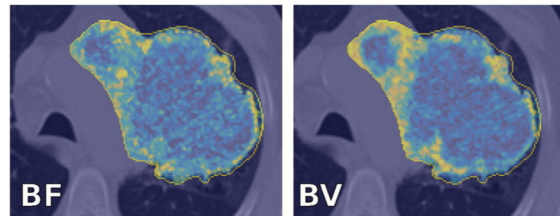
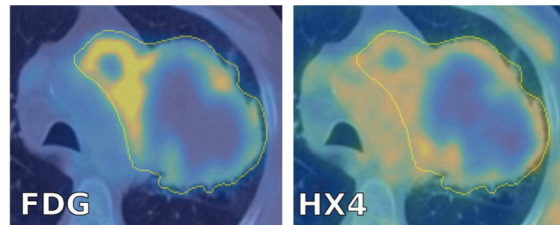
- *Clustering* ( $n^{\circ}2$ ) hiérarchique [13] des supervoxels, à l'échelle de la cohorte  
=> consistance population de patients
- *Calinski and Harabasz index* [14]  
=> choix du nombre de clusters  
=> 4 clusters

Cluster	CT (HU)	BF (ml/100 g/min)	BV (ml/100 g)	HX4 (TBR)	FDG (SUV)
1	32.3 $\pm$ 8.5	15.6 $\pm$ 7.4	1.2 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 1.1
2	18.3 $\pm$ 22.0	24.3 $\pm$ 12.5	2.6 $\pm$ 1.5	1.1 $\pm$ 0.2	4.4 $\pm$ 2.2
3	28.9 $\pm$ 12.7	45.4 $\pm$ 15.1	5.3 $\pm$ 1.8	1.4 $\pm$ 0.3	8.4 $\pm$ 3.7
4	29.0 $\pm$ 19.3	78.7 $\pm$ 30.4	8.9 $\pm$ 3.3	1.0 $\pm$ 0.2	4.4 $\pm$ 2.0

- Clusters interprétables
- CT peu discriminant  
=> influence sur le *clustering* ?
- Cluster 1 : 1 patient 89% :  
tumeur volumineuse  
=> influences sur le *clustering* !



# Matériel et méthodes, résultats – Sous-régions $\approx$ clusters



# Matériel et méthodes, résultats – Overall survival

- Assignation d'un ou plusieurs clusters (labels) à toutes les tumeurs de la cohorte :

**Pour** cluster **dans** tous les clusters :

**Pour** tumeur **dans** toutes les tumeurs :

**Si** volume cluster > 50% volume tumeur **ou si** volume cluster > volume médian cluster cohorte  
tumeur labélisée avec cluster

- *Log-rank test (overall survival)* pour tous les clusters : tumeurs cluster (+) vs tumeurs cluster (-)
- Une tumeur peut avoir plusieurs labels

Median	0	16	16	10				
Patients per cluster					12	20	17	19

- Contrôle : *log-rank test (overall survival)* : volume tumoral

# Matériel et méthodes, résultats – Overall survival

- Assignation d'un ou plusieurs clusters (labels) à toutes les tumeurs de la cohorte :

**Pour** cluster **dans** tous les clusters :

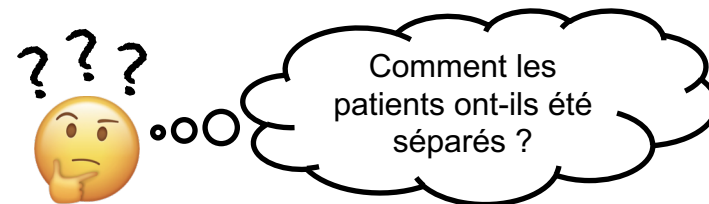
**Pour** tumeur **dans** toutes les tumeurs :

**Si** volume cluster > 50% volume tumeur **ou si** volume cluster > volume médian cluster cohorte  
tumeur labélisée avec cluster

- *Log-rank test (overall survival)* pour tous les clusters : tumeurs cluster (+) vs tumeurs cluster (-)
- Une tumeur peut avoir plusieurs labels

Median	0	16	16	10				
Patients per cluster					12	20	17	19

- Contrôle : *log-rank test (overall survival)* : volume tumoral



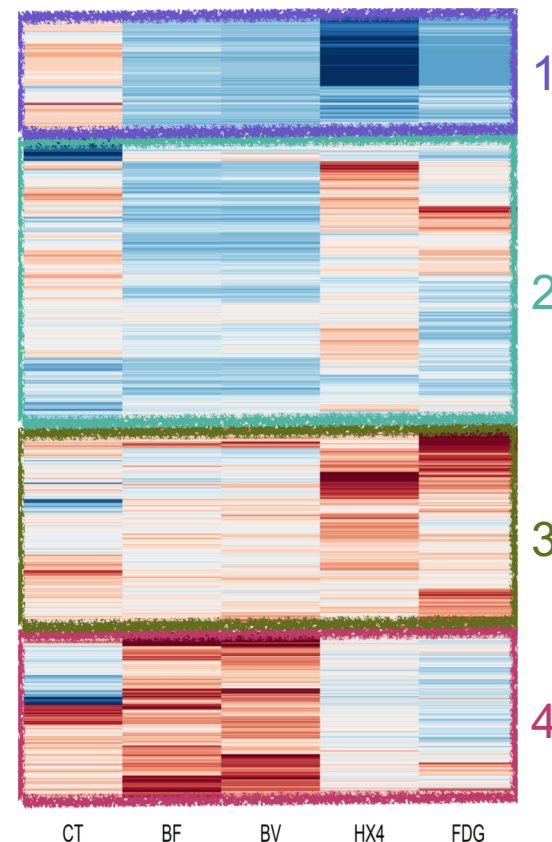
# Matériel et méthodes, résultats – Overall survival

Groupe 1 vs groupe 2	Log-rank test p-value
Cluster 1 : (+) <sub>n=12</sub> vs (-) <sub>n=23</sub>	0,935 : ns
Cluster 2 : (+) <sub>n=20</sub> vs (-) <sub>n=15</sub>	0,730 : ns
<b>Cluster 3 : (+)<sub>n=17</sub> vs (-)<sub>n=18</sub></b>	<b>0,035 : ↘ survie cluster 3 (+)</b>
Cluster 4 : (+) <sub>n=19</sub> vs (-) <sub>n=16</sub>	0,465 : ns
Volume tumoral	0,327 : ns

Cluster	CT (HU)	BF (ml/100 g/min)	BV (ml/100 g)	HX4 (TBR)	FDG (SUV)
1	32.3 ± 8.5	15.6 ± 7.4	1.2 ± 0.6	0.4 ± 0.2	1.4 ± 1.1
2	18.3 ± 22.0	24.3 ± 12.5	2.6 ± 1.5	1.1 ± 0.2	4.4 ± 2.2
3	28.9 ± 12.7	45.4 ± 15.1	5.3 ± 1.8	1.4 ± 0.3	8.4 ± 3.7
4	29.0 ± 19.3	78.7 ± 30.4	8.9 ± 3.3	1.0 ± 0.2	4.4 ± 2.0

- Cluster 3 => overall survival 2 ans : OS<sub>cluster 3 (+)</sub> = 26% (n = 17) ↺  
OS<sub>cluster 3 (-)</sub> = 67% (n = 18) ↻ 2,5

- => Cluster 3 : hypoxie + métabolisme glucose + activité sanguine ? = sous-région à haut risque

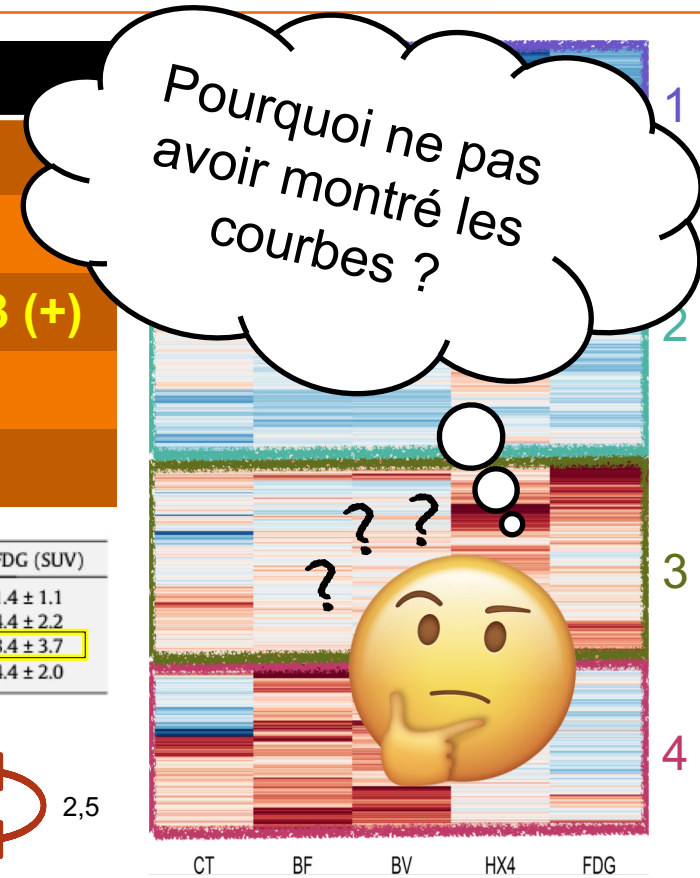




# Matériel et méthodes, résultats – Overall survival

Groupe 1 vs groupe 2	Log-rank test p-value
Cluster 1 : (+) <sub>n=12</sub> vs (-) <sub>n=23</sub>	0,935 : ns
Cluster 2 : (+) <sub>n=20</sub> vs (-) <sub>n=15</sub>	0,730 : ns
<b>Cluster 3 : (+)<sub>n=17</sub> vs (-)<sub>n=18</sub></b>	<b>0,035 : ↘ survie cluster 3 (+)</b>
Cluster 4 : (+) <sub>n=19</sub> vs (-) <sub>n=16</sub>	0,465 : ns
Volume tumoral	0,327 : ns

Cluster	CT (HU)	BF (ml/100 g/min)	BV (ml/100 g)	HX4 (TBR)	FDG (SUV)
1	32.3 ± 8.5	15.6 ± 7.4	1.2 ± 0.6	0.4 ± 0.2	1.4 ± 1.1
2	18.3 ± 22.0	24.3 ± 12.5	2.6 ± 1.5	1.1 ± 0.2	4.4 ± 2.2
3	28.9 ± 12.7	45.4 ± 15.1	5.3 ± 1.8	1.4 ± 0.3	8.4 ± 3.7
4	29.0 ± 19.3	78.7 ± 30.4	8.9 ± 3.3	1.0 ± 0.2	4.4 ± 2.0



- Cluster 3 => overall survival 2 ans : OS<sub>cluster 3 (+)</sub> = 26% (n = 17) ↻ 2,5  
OS<sub>cluster 3 (-)</sub> = 67% (n = 18) ↻

- => Cluster 3 : hypoxie + métabolisme glucose + activité sanguine ? = sous-région à haut risque

# Discussion, conclusion

---

- *Clustering* en 2 étapes :
  - intra-patient (supervoxels) → incertitudes recalage, bruit
  - inter-patients (clusters, sous-régions) → consistance cohorte, phénotype
- Résultats interprétables et en accord avec la littérature : hypoxie [15], FDG [16], activité sanguine [17]
- Pas d'introduction de connaissances *à priori*, ni de seuil
- Effets de l'activité sanguine seule (cluster 4) ?
- Assignation des labels : volume relatif seul ? volume absolu seul ?
- Influence des tumeurs volumineuse sur le *clustering* (plus de supervoxels)
- 2 protocoles cliniques : effets probables sur la survie

# Discussion, conclusion

---

- Malgré quelques questions sans réponses, méthode intéressante et encourageante
- Méthode applicable dans différents contextes (cancers différents, modalités différentes)
- *Voxel-wise* non supervisé
  - ⇒ Régions agressives sans nécessité de labélisation des voxels
  - ⇒ Possibilité d'étudier la survie, possibilité d'étudier la récurrence sans recalage « temps » (remaniements des tissus)

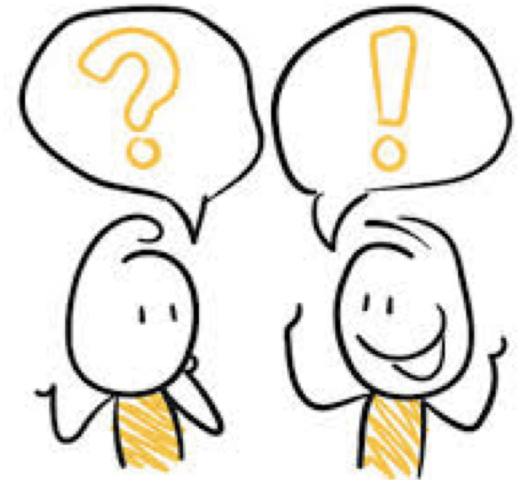
# Discussion, conclusion

---

- Malgré quelques questions sans réponses, méthode intéressante et encourageante
- Méthode applicable dans différents contextes (cancers différents, modalités différentes)
- *Voxel-wise* non supervisé
  - ⇒ Régions agressives sans nécessité de labélisation des voxels
  - ⇒ Possibilité d'étudier la survie, possibilité d'étudier la récurrence sans recalage « temps » (remaniements des tissus)

# Discussion, conclusion

- Malgré quelques questions sans réponses, méthode intéressante et encourageante
- Méthode applicable dans différents contextes (cancers différents, modalités différentes)
- *Voxel-wise* non supervisé
  - ⇒ Régions agressives sans nécessité de labélisation des voxels
  - ⇒ Possibilité d'étudier la survie, possibilité d'étudier la récurrence sans recalage « temps » (remaniements des tissus)



# Références

- [1] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz Jr LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546–58.
- [2] O'Connor JP, Rose CJ, Waterton JC, Carano RA, Parker GJ, Jackson A. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2015;21:249–57.
- [3] Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:526–42.
- [4] Berwouts D, De Wolf K, Lambert B, et al. Biological <sup>18</sup>F-FDG-PET image-guided dose painting by numbers for painful uncomplicated bone metastases: A 3-arm randomized phase II trial. *Radiother Oncol.* 2015;115(2):272-278. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.022
- [5] Even AJ, van der Stoep J, Zegers CM, et al. PET-based dose painting in non-small cell lung cancer: comparing uniform dose escalation with boosting hypoxic and metabolically active sub-volumes. *Radiother Oncol* 2015;116:281–6.
- [6] Chang JH, Wada M, Anderson NJ, et al. Hypoxia-targeted radiotherapy dose painting for head and neck cancer using (18)F-FMISO PET: a biological modeling study. *Acta Oncol.* 2013;52(8):1723-1729. doi:10.3109/0284186X.2012.759273
- [7] Grosu AL, Souvatzoglou M, Röper B, et al. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2):541-551. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.05.079
- [8] Van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, et al. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;104:67–71.
- [9] Philippe Lambin, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01210378, Nitroglycerin as a Sensitizer in the Treatment of Non Small Cell Lung Cancer: a Phase II Trial
- [10] Wheatley-Price P, Le Maître A, Ding K, et al. The influence of sex on efficacy, adverse events, quality of life, and delivery of treatment in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group non-small cell lung cancer chemotherapy trials. *J Thorac Oncol.* 2010;5(5):640-648. doi:10.1097/JTO.0b013e3181d40a1b
- [11] Klein S, Staring M, Murphy K, Viergever MA, Pluim JP. elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29:196–205.
- [12] Achanta R, Shaji A, Smith K, Lucchi A, Fua P, Susstrunk S. SLIC superpixels compared to state-of-the-art superpixel methods. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2012;34:2274–82.
- [13] Chipman H, Tibshirani R. Hybrid hierarchical clustering with applications to microarray data. *Biostatistics* 2006;7:286–301.
- [14] Calin' ski T, Harabasz J. A dendrite method for cluster analysis. *Commun Stat* 1974;3:1–27.
- [15] Walsh JC, Lebedev A, Aten E, Madsen K, Marciano L, Kolb HC. The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(10):1516-1554. doi:10.1089/ars.2013.5378
- [16] Shrestha S, Higuchi T, Shirai K, et al. Prognostic significance of semi-quantitative FDG-PET parameters in stage I non-small cell lung cancer treated with carbon-ion radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1220-1227. doi:10.1007/s00259-019-04585-0
- [17] Wang J, Wu N, Cham MD, Song Y. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):1090-1096. doi:10.2214/AJR.08.1367