

# KUNSTMATIGE INTELLIGENTIE IN DE ONCOLOGIE

TOEPASSINGEN &  
KANTTEKENINGEN

RADIOLOGIE IS KOPLOPER IN AI  
NOT HOTDOG - HOE AI MET BEELDEN OMGAAT (ONGEVEER)

DIGITALE PATHOLOGIE

AI BRENGT MEER PRECISIE IN PRECISIEGENEESKUNDE

DE KLOOF TUSSEN AI EN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK OVERBRUGGEN

VOETANGELS EN KLEMMEN - ETHISCHE EN JURIDISCHE VRAGEN

SPECIALE UITGAVE BIJ ONCOLOGIE UP-TO-DATE

DEZE UITGAVE IS EEN BIJLAGE BIJ NUMMER 2 VAN *ONCOLOGIE UP-TO-DATE* 2020, UITGEBEVEN DOOR UITGEVERIJ JAAP.

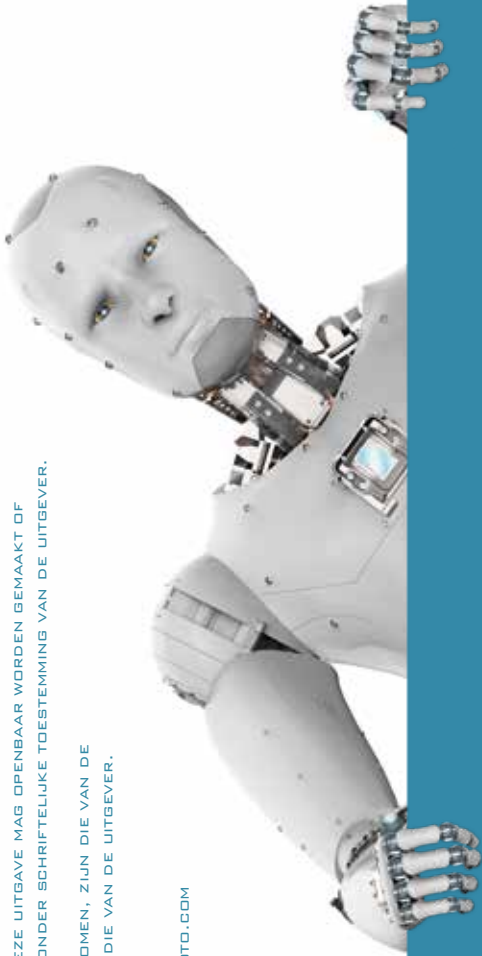
**COPYRIGHT** © UITGEVERIJ JAAP, ALMERE. ALLE RECHTEN VOORBEHOUDEN. NIETS UIT DEZE UITGAVE MAG OPENBAAR WORDEN GEMAAKT OF OVERGEGEVEN DOOR MIDDEL VAN DRUK, MICROFILM OF OP WELKE WIJZE DAN OOK, ZONDER SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING VAN DE UITGEVER.

DE MENINGEN VAN DE GEÏNTERVIEWDEN DIE IN DEZE SPECIAL ZIJN OPGENOMEN, ZIJN DIE VAN DE GEÏNTERVIEWDEN EN HOEVEN DERHALVE NIET OVEREEN TE STEMMEN MET DIE VAN DE UITGEVER.

**TEKST** DRs. HUIJP DASSEN, WETENSCHAPSCORRESPONDENT

**FOTOGRAFIE** COVERBEELD: ISTOCKPHOTO.COM

**OPLAGE** 5.000 STUKS



## INHOUD

- 3** VOORWOORD
- 4** TERMINOLOGIE
- 5** RADIOLOGIE IS KOPLOPER IN AI  
INTERVIEW MET DR. PAUL ALGRA
- 9** NOT HOTDOG - HOE AI MET BEELDEN  
OMGAAT (ONGEVEER)
- 10** DIGITALE PATHOLOGIE  
INTERVIEW MET DR. JERDEN VAN DER LAAK
- 12** AI BRENGT MEER PRECISIE IN  
PRECISIEGENEESKUNDE  
INTERVIEW MET PROF. DR. PHILIPPE LAMBIN
- 14** DE KLOOF TUSSEN AI EN DE DAGELIJKSE  
PRAKTIJK OVERBRUGGEN  
INTERVIEW MET DR. IR. XANDER VERBEEK
- 17** VOETANGELS EN KLEMMEN  
ETHISCHE EN JURIDISCHE VRAGEN

# KUNSTMATIGE INTELLIGENTIE IN DE ONCOLOGIE

TOEPASSINGEN & KANTTEKENINGEN

## VOORWOORD

Het jaar begon goed. Op 2 januari jl. publiceerde *Nature* een artikel over een systeem van kunstmatige intelligentie dat specialisten verslaat als het gaat om het opsporen van borstkanker in een mammogram.<sup>1</sup> Het algoritme doet het vooral beter als het gaat om het vermijden van fout-positieve of fout-negatieve beoordelingen. Het is dan misschien het eerste wetenschappelijke artikel over een toepassing van kunstmatige of artificiële intelligentie (KI of AI) in de oncologie, het zal zeker niet het laatste zijn. Want AI is *hot*. Overigens niet alleen in de geneeskunde: de navigatie van uw auto draait erop, evenals bijvoorbeeld systemen voor spraak- en gezichtsherkenning.

Nog voordat computers bestonden dacht de Brit Alan Turing al na over het bouwen van ‘intelligente’ machines. In 1950 - de wereld telde nog maar vier computers - bedacht hij de Turing-test. Die komt erop neer dat wanneer een waarnemer een vraag stelt aan een computer en uit het antwoord niet kan afleiden of het van een mens of van een computer komt, de computer intelligent is.

Naarmate de mogelijkheden van computers groter werden, werden ze ook ‘slimmer’. Een mooie illustratie daarvan is het programma *Deep Blue* dat in 1996 de toenmalige wereldkampioen schaken Gari Kasparov in een zeskamp versloeg. Twintig jaar later onderging de Zuid-Koreaan Lee Sedol, die werd beschouwd als de beste Go-speler ter wereld, hetzelfde lot.

Betekent dit dat programma’s als Deep Blue en AlphaGo intelligent zijn? Het antwoord is nee. Het laat vooral zien dat deze programma’s beter dan wie ook in staat zijn om de consequenties van mogelijke zetten door te rekenen. Indrukwekkend is het wel. Dit was overigens niet het soort ‘intelligentie’ dat Turing voor ogen stond. In zijn visie zou je intelligente computers net als kinderen stap voor stap moeten kunnen onderwijzen, tot ze op een gegeven moment zelflerend zouden worden. Het algoritme uit het *Nature*-artikel deed precies dat. Voordat het de strijd aanbond met een zestal specialisten had de computer 26.000 Britse en 3.000 Amerikaanse mammogrammen ‘bestudeerd’ waarvan bekend was of er een tumor op te zien was, voldoende om het zelflerend te maken.

In deze special vindt u nog een aantal andere voorbeelden van zelflerende algoritmen. Binnen de oncologie worden ze vooral toegepast in de disciplines die sterk van beeldvorming afhankelijk zijn, zoals de radiologie, radiotherapie en de pathologie. Hierover gaat het in de interviews met dr. Paul Algra, dr. Jeroen van der Laak en prof. dr. Philippe Lambin.

Dr. ir. Xander Verbeek van IKNL werkt aan een heel andere toepassing van AI. Hem gaat het erom oncologische richtlijnen te combineren met de praktijk zoals die te vinden is in de Nederlandse Kankerregistratie en biobanken.

Alle in deze special beschreven voorbeelden hebben gemeen dat ze zijn opgezet om artsen bij hun klinische besluitvorming te ondersteunen. Verbeek denkt daarnaast aan de mogelijkheid om middels AI ook patiënten bij *shared decision making* te ondersteunen. *Bottom line* is echter dat alle geïnterviewden het erover eens zijn dat de computers geen behandelbesluiten moeten nemen. Dat is aan de artsen. De computers mogen wel meedenken. Daar zijn ze ook steeds beter in.

### REFERENTIE

1. McKinney SM, et al. *Nature* 2020;577:89-94.

# TERMINOLOGIE

## ARTIFICIËLE OF KUNSTMATIGE INTELLIGENTIE

Artificiële intelligentie (AI) of kunstmatige intelligentie (KI) heeft maar beperkt te maken met de intelligentie die we onszelf en sommige andere levende wezens toekennen. Dat is immers het vermogen om abstract te denken, nieuwe ideeën te ontwikkelen, problemen op te lossen en met taal te communiceren. Bij AI gaat het om kenmerken van intelligentie die aan een machine, i.c. een computer zijn gekoppeld.

Echt intelligente machines, die redeneren als een mens zou doen, bestaan (nog) niet, behalve in films als *I Computer*. Als we vandaag de dag spreken over AI, dan gaat het om beperkte toepassingen binnen één bepaald gebied. Het gaat dan om beeldherkenning, opzoeksoftware en expertsystemen. Ze maken gebruik van vooraf aangebrachte kennis, bijvoorbeeld hoe metastasen in een lymfeklier eruit kunnen zien. Hun toepassingen lijken intelligent, maar zijn het in wezen niet.

## MACHINE LEARNING

Kan een computer iets leren? Niet als je hem volstouwt met data, wel als je daar een algoritme aan toevoegt waardoor hij iets met die data kan, bijvoorbeeld patronen herkennen. *Machine learning* is de techniek die een computer in staat stelt te leren. De onderliggende wiskunde is in feite statistiek: het zoeken naar patronen en verbanden in een groot aantal variabelen met veel mogelijke waarden. Die kunnen alleen gevonden worden door de computer te trainen met grote hoeveelheden data die als voorbeeld dienen. De computer moet dan wel zijn uitgerust met een algoritme dat hem de mogelijkheid biedt om te leren.

## NEURALE NETWERKEN

Neurale netwerken vormen een belangrijke aanpak bij *machine learning*. De algoritmen in *machine learning* hebben vaak een structuur die is ontleend aan de structuur van de neurale netwerken in onze hersenen. Een veel aangehaald voorbeeld is de structuur van de visuele cortex. Die bestaat uit gebieden die gespecialiseerd zijn in één bepaald aspect van de informatie die onze ogen doorgeven. Vervolgens integreert de cortex alle aspecten tot het beeld dat we waarnemen.

## ALGORITMEN

Algoritmen zijn rekenregels. Het bepalen van het gemiddelde van een aantal metingen door de uitkomsten op te tellen en te delen door het aantal metingen is er een voorbeeld van, maar een recept uit een kookboek ook. Het gaat bij algoritmen om de stappen die nodig zijn om een bepaald doel te bereiken.

Het woord algoritme komt van de naam van de Perzische wiskundige, geograaf en astroloog Mohammed ibn Moesa al-Chwarizmi (ca. 780 - 850). De man was geniaal. Aan hem danken we het gebruik van het getal 0 en het rekenen met decimalen doordat hij de Romeinse cijfers (I, II, III, etc.) verving door de Arabisch-Indische (1, 2, 3, etc.). In de Latijnse vertaling van zijn werken werd zijn naam verbasterd tot Algoritmi.

## DEEP LEARNING

*Deep learning* (DL) is een complexe vorm van *machine learning*. Het zijn beide technieken waarmee computersystemen kunnen leren met behulp van ervaring. Bij *deep learning* worden meerlaagse neurale netwerken gebruikt. Anders gezegd: *deep learning* bestaat uit algoritmen die het mogelijk maken om computers te trainen door meerlaagse neurale netwerken aan enorme hoeveelheden data bloot te stellen.



# RADIOLOGIE IS KOPLOPER IN AI

**AI jaren werken radiologen met gedigitaliseerde beelden. Daarmee voldoen ze aan de belangrijkste voorwaarde om kunstmatige intelligentie toe te kunnen passen. Een van de eerste gebruikers is de Alkmaarse radioloog dr. Paul Algra uit de Noordwest Ziekenhuisgroep. Niet dat hij zelf de algoritmen schrijft waarmee computers röntgen- en andere beelden beoordelen. Hij test de programma's die externe ontwikkelaars aanbieden. Daarnaast denkt hij na over de consequenties die AI heeft voor zijn vak. Naar zijn mening maakt AI radiologen niet overbodig, maar moeten ze er wel mee leren omgaan.**

Kunstmatige intelligentie is de belangrijkste vernieuwing in de hedendaagse radiologie, stelt Paul Algra vast. Hoewel de hiervoor benodigde algoritmen nog volop in ontwikkeling zijn, wordt er al in enkele ziekenhuizen mee gewerkt. Meestal gaat het dan om de validatie van nieuwe algoritmen.

Het is voor Algra dagelijks werk. Zijn afdeling test een drietal algoritmen die zijn gemaakt door even zoveel start-ups. Ze hebben hun programma's getraind op een groot aantal CT-scans van de thorax. "Om te testen of ze werken, ga ik eerst 'ouderwets' te werk", legt hij uit. "Dus als ik een thorax-CT moet beoordelen, geef ik eerst mijn eigen mening en maak er een verslag van. Pas daarna kijk ik wat het algoritme ervan vindt. Als dat iets ziet wat ik niet zag, zal ik me in eerste instantie afvragen of ik wat gemist heb. Dat is heel goed mogelijk bij uiterst kleine afwijkingen. Maar het probleem kan ook in het algoritme zitten."

**"KUNSTMATIGE INTELLIGENTIE  
IS DE BELANGRIJKSTE  
VERNIEUWING IN DE  
HEDENDAAGSE RADIOLOGIE"**

In geval van discrepantie zal vaak een tweede of derde radioloog de knoop doorhakken. Algra kan zich echter voorstellen dat zich in de toekomst situaties kunnen voordoen dat het algoritme als eerste een foto beoordeelt en de radioloog controleert of het oordeel klopt. Als ze het niet eens blijken te zijn, lijkt het Algra wijs om het eindoordeel aan een collega te laten. "Ik vind dat de eindbeslissing altijd bij de radioloog moet liggen, nadat die kennis heeft genomen van de 'mening' van het programma. Zo kun je de verantwoordelijkheid ook juridisch duidelijk afbakenen."

Dergelijke discrepanties tussen de visies van een radioloog en het algoritme komen in de praktijk geregeld voor, weet Algra. "Computers verrichten bepaalde taken veel beter dan een mens. Dat komt doordat ze eigenlijk een hele smalle intelligentie hebben. Ze kunnen heel goed vage vlekjes



PAUL ALGRA [© NFP PHOTOGRAPHY]

herkennen, maar op zo'n thorax-CT staan ook nog andere structuren, zoals het hart en lymfeklieren en die bewegen nog ook, zodat er variatie ontstaat. Dan laat het algoritme het nog vaak afweten.”

## IN DE WAR

Een andere bron van variatie vloeit voort uit de epidemiologie. Dat kan ertoe leiden dat een algoritme dat in één ziekenhuis is ontwikkeld en er prima werkt, het in een ander ziekenhuis minder goed doet. Zo verwacht Algra dat zelfs het beste Chinese algoritme in Alkmaar niet goed zal werken. Dat komt doordat in China tuberculose veel meer voorkomt. “Als het een vlekje tegenkomt, is de kans veel groter dat het algoritme zegt dat het tuberculose is, terwijl het kanker is.” De algoritmen waar Algra mee werkt zijn allemaal getraind op basis van Amerikaanse data. Daar valt goed mee te werken, vindt hij, ook al is de Amerikaanse epidemiologie anders dan de onze. Er komen bijvoorbeeld vaker schimmelinfecties voor. Er zijn nog veel van dit soort onvolkomenheden. Soms worden die pas in de praktijk ontdekt. Nadat zijn ziekenhuis fuseerde met dat van Den Helder, kreeg Algra vanzelfsprekend vaker beelden uit die stad ter beoordeling. Dat bracht de algoritmen in de war, want in Den Helder, 40 km verderop, komt veel meer asbestose en mesothelioom voor, iets waar de Alkmaarse algoritmen niet op getraind waren. Reden te meer om het eindoordeel aan radiologen te laten, vindt Algra. “Het is sowieso heel ingewikkeld om zeldzame aandoeningen in een algoritme in te bouwen. De belangrijkste reden daarvoor is dat het heel moeilijk is om voldoende

materiaal te verzamelen om het algoritme mee te trainen. Daarvoor zijn toch al gauw duizenden voorbeelden nodig.”

Om data te verzamelen uit de eigen patiëntenpopulatie krijgt iedere patiënt die het Alkmaarse ziekenhuis binnenkomt een formulier waarmee ze gevraagd worden of ze ermee akkoord gaan dat hun medische gegevens gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek.

## JONGE RADIOLOGEN

Wanneer AI in bepaalde media gehypet wordt, klinken al gauw geluiden als zouden de algoritmen radiologen overbodig maken. Volgens Algra loopt het zo'n vaart niet. Hij merkt echter wel dat dit jonge radiologen en artsen die net met de opleiding begonnen zijn, bezig houdt. “Uiteraard weet ook ik niet hoe het er over vijf of tien jaar voorstaat. Ik adviseer jonge collega's dan ook om gewoon door te gaan, maar wel energie te steken in de mogelijkheden die AI biedt.”

Dat ze ermee te maken krijgen en ermee om zullen moeten gaan, staat buiten kijf. Het lijkt Algra dan ook van belang dat ze AI leren zien als een assortiment middelen dat het werk beter, gemakkelijker en efficiënter maakt. Ze moeten zich niet af laten schrikken door de onderliggende wiskunde en statistiek, voegt hij hieraan toe.

## REFERENTIE

1. Ranschaert ER, Morozov S, Algra PR, editors. Artificial Intelligence in Medical Imaging. Springer; 2019.

## ZORGBREED

AI wordt momenteel voornamelijk toegepast in medische disciplines die sterk afhankelijk zijn van beelden. Naast de radiologie gaat het dan om radiotherapie, pathologie, dermatologie en oogheelkunde. In Alkmaar vindt AI echter ook zijn weg in de organisatie van de zorg. Algra geeft een voorbeeld: “We hebben vrij actieve groepen cardiologen en internisten. De laatsten werken aan mogelijkheden om het elektronisch patiëntendossier te ontsluiten om aan *case finding* te kunnen doen. Het gaat erom dat ze van iedereen boven de 50 jaar waarvan bekend is dat ze overgewicht hebben met misschien een iets te hoge bloeddruk of die diabetes hebben of er tegenaan zitten, de naam en het telefoonnummer willen hebben. Dat soort opzoekalgoritmen is vrij makkelijk te maken.”

Daarnaast noemt hij dr. Bart-Jan Verhoef, een nefroloog in Harderwijk. Die heeft een heel slim algoritme bedacht voor mensen die op de intensive care (IC) liggen. Dat bepaalt wat het geschikteste tijdstip is om iemand te ontslaan. Enerzijds wil je dat patiënten zo snel mogelijk de IC kunnen verlaten, maar als je ze te vroeg laat vertrekken loopt het meestal niet goed met ze af. “Hij heeft ook een interessant weblog dat ik kan aanraden: <https://dokter.ai>.”

# Van productontwikkeling tot outcome research

**Een geneesmiddel dat de markt haalt heeft een lange ontwikkelingsweg achter de rug. In de meeste stadia daarvan speelt data science vandaag al een rol. Bart Vannieuwenhuysse, Senior Director Health Information Sciences bij Janssen Pharmaceutica in Beerse, België, en zijn collega Hugo Ceulemans, Scientific Director Discovery Data Sciences, geven uitleg.**

“Data science maakt het mogelijk inzichten te creëren op een manier die vroeger niet mogelijk was”, aldus Bart Vannieuwenhuysse. “Voor een research gedreven bedrijf als Janssen betekent dit dat wij kunstmatige intelligentie (AI) toepassen in de hele ontwikkeling van nieuwe innovatieve behandelingen.” Dat begint bij de analyse van real-world datasets van ziektebeelden, zoals gegevens met betrekking tot *genomics*, *metabolomics* en andere *omics*. Daaruit kunnen aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen of therapieën volgen. Is een potentieel medicijn gevonden, dan moet het zo bewerkt worden dat het optimaal biologisch beschikbaar komt en bijvoorbeeld alleen in tumorweefsel werkt. Ook hierbij zijn grote datasets behulpzaam.

Hetzelfde geldt tijdens de klinische ontwikkeling. Zo kunnen data ondersteunend zijn bij het opstellen van selectiecriteria voor patiënten die aan een klinische trial mee kunnen doen. Vannieuwenhuysse: “Komen we richting de markt dan vindt AI-toepassing in de *outcome research* en *value based healthcare*. Daarbij kijken we bij een cohort patiënten naar het beloop van de ziekte en onderzoeken we welke impact een behandeling daarop heeft. Daarnaast proberen we te modelleren hoe patiënten reageren: wat zijn de risicopatiënten, welke patiënten gaan een goede respons hebben enzovoort?”

Hugo Ceulemans, die als arts begon en zo zijn passie naar onderzoek ontwikkelde, ondersteunt met AI het onderzoek

naar aandrijvers of andere processen die de groei van een tumor beïnvloeden en naar chemische stoffen die daarop ingrijpen. “Tegenwoordig kunnen we veel meer meten aan patiënten dan vroeger. AI helpt dan om aangrijpingspunten te vinden in beschikbare data. Wij beschikken daarnaast over een bibliotheek van miljoenen chemische stoffen. Deze zouden we stuk voor stuk op hun werkzaamheid kunnen toetsen, maar dat is ondoenlijk. AI kan helpen om de interessantste bestaande en nieuw te maken stoffen te selecteren. Die worden vervolgens in het laboratorium verder onderzocht. Stoffen die een gewenst effect lijken te hebben werken doorgaans nog niet krachtig genoeg. Die activiteit zal versterkt moeten worden, bijvoorbeeld door de structuur van de stof iets te veranderen. Daarnaast is het zo dat de stof ook andere, wellicht ongewenste effecten kan oproepen. Dan kunnen we zien of we gewenste effecten

kunnen stimuleren en/of de ongewenste effecten kunnen terugdringen. Dat betekent dat chemici aan de slag moeten om varianten van deze stoffen te synthetiseren die juist meer gewenste eigenschappen hebben.”

“Door een deel van het onderzoek virtueel te doen, kunnen we ons veel werk besparen en sneller werken”, zegt Ceulemans. “Bovendien hebben machines het geduld en de rekenkracht om iets te doen met de massa data uit oud onderzoek die op het eerste gezicht onbruikbaar zijn.”

Om de dataverzameling verder uit te breiden, leidt Janssen een grote, Europese samenwerking met verschillende partners uit de academische wereld, IT-sector en negen andere farmabedrijven.<sup>1</sup> Ceulemans: “Met een systeem dat lijkt op de *personal health train* (zie pagina 14), hebben we geen rechtstreekse toegang tot elkaars datasets, maar kunnen onze computermodellen daar wel indirect op trainen. Je moet immers wijs worden uit meer dan tien miljoen stoffen waarvan meer dan een miljard interacties bekend zijn.”

## Referentie

1. Innovative Medicines Initiative (IMI) MELLODDY project.



HUGO CEULEMANS EN  
BART VANNIEUWENHUYSE

## KORTE BERICHTEN

### INTUSSEN IN DEN HAAG...

... publiceerde drs. Ron Roozendaal, directeur informatie-beleid van het ministerie van VWS, een blog over het AI-beleid van het ministerie ([www.rathenau.nl/nl/maakbare-levens](http://www.rathenau.nl/nl/maakbare-levens)). Hij schrijft: "VWS streeft ernaar de kansen te benutten om met AI de gezondheidszorg te verbeteren. Daarvoor moeten waarden als zelfbeschikking, solidariteit, privacy en non-discriminatie worden gewaarborgd."

Ook consequenties voor zorgprofessionals hebben zijn aandacht: "Durven zij verantwoordelijkheid te nemen voor de diagnoses van algoritmen? Willen we - en kunnen we - precies weten hoe algoritmen werken, of kijken we vooral naar de uitkomsten? Algoritmen worden nu in veel gevallen getraind met buitenlandse data. Zijn die wel van toepassing op patiënten in Nederland, en hoe zorgen we dat ook data van Nederlandse patiënten gebruikt kunnen worden voor onderzoek, met behoud van waarborgen als privacy en veiligheid?" ●

### INTUSSEN IN LEIDEN...

... opende op 13 februari het Clinical Artificial Intelligence and Research Lab (CAIRELab). Dit laboratorium bundelt alle AI-activiteiten in het Leids Universitair Medisch Centrum. AI moet er de toenemende druk op de gezondheidszorg helpen opvangen en de kwaliteit van de zorg verbeteren door betere diagnoses en op de patiënt afgestemde behandelingen. De verwachte voordelen van AI worden er gemeten, om de meerwaarde ervan vast te stellen.

Eén project in het CAIRELab is spraakherkenning in de spreekkamer. Gesprekken tussen arts en patiënt worden opgenomen en getranscribeerd. De AI stelt vervolgens een samenvatting voor. De arts hoeft dan niet mee te schrijven en kan zich volledig op de patiënt concentreren. Het streven is om tot een algoritme te komen dat ook bruikbaar is voor andere instellingen.



## DE EERSTE IMMUNOTHERAPIE BIJ STADIUM III NSCLC

# SIGNIFICANTE VERBETERING VAN PFS EN OS VS. PLACEBO<sup>1</sup>

Durvalumab als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderde, irresectabele niet-kleincellige longkanker (NSCLC) in volwassenen bij wie de tumoren PD-L1 tot expressie brengen op  $\geq 1\%$  van de tumorcellen en bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie.<sup>1</sup>

De populatie in de indicatie is een subgroep van de Intention To Treat populatie in de PACIFIC studie. Inclusie in de studie was onafhankelijk van PD-L1 expressie.<sup>2</sup>

VERGOEDING ONAFHANKELIJK VAN PD-L1 EXPRESSIE

 **IMFINZI™**  
durvalumab  
Intraveneuze injectie 50 mg/ml





# NOT HOTDOG

## HOE AI MET BEELDEN OMGAAT (ONGEVEER)

De gratis app Not Hotdog is op het eerste gezicht tamelijk nutteloos. Bekijk een willekeurig voorwerp met de camera van je mobiel en de app bepaalt of dat voorwerp een hotdog is of niet. Om dat niet al te lastige onderscheid te kunnen maken gebruikt de app een digitaal beeld van het voorwerp en beeldherkenningssoftware. Die is in staat om hetzelfde te doen wat onze hersenen doen als we besluiten of iets al dan niet een hotdog is. Dat proces is behoorlijk complex.

Een kind dat voor het eerst een hotdog krijgt, zal bij een volgende gelegenheid de hotdog meteen herkennen, ook al zat er eerst geen mosterd op het worstje en nu wel. Kinderen leren snel. Ze hoeven letters en cijfers maar een paar keer met uitleg - "Dit is een 2" - gezien te hebben en ze pikken de 2's feilloos uit een verzameling cijfers, zelfs als het cijfer op zijn kop staat. Blijkbaar is ons neurale netwerk al vroeg in staat om visuele informatie te verwerken, ook al wijkt die af van de informatie die ons aanvankelijk geleerd is.

Hoe kan Not Hotdog het onderscheid maken tussen een hotdog en bijvoorbeeld een broodje kroket? Allereerst moet de app een hotdog in alle modaliteiten van het begrip 'hotdog' herkennen. Dus ook als het worstje wat dunner is dan anders, er mosterd of ketchup op zit, het van boven of van opzij bekeken wordt, enzovoort. Dat kan doordat de app een algoritme bevat met de structuur van een neurale netwerk dat elke pixel van de afbeelding verwerkt. Vooraf is het algoritme getraind met duizenden plaatjes van hotdogs waarvan werd verkapt dat het inderdaad hotdogs zijn. Net als een kind ontwikkelt het algoritme daardoor een algemeen beeld van hoe een hotdog eruit hoort te zien. Krijgt het een plaatje van een broodje kroket te zien, dan zal het pixel voor pixel analyseren en vergelijken met alle informatie die het heeft en tot de conclusie komen dat er te weinig pixels overeenstemmen met wat je bij een hotdog verwacht. De app zal reageren met 'Not Hotdog', overigens zonder te weten wat er dan wel op het broodje zit.



De structuur van het neurale netwerk lijkt enigszins op de structuur van de visuele cortex met zijn receptieve velden die gespecialiseerd zijn in de waarneming van bepaalde elementen van wat we zien, zoals horizontale of verticale lijnen, en uit die informatie een beeld opbouwen.

De herkenning van kankercellen in een scan of gedigitaliseerde coupe gebeurt grofweg op dezelfde manier. Het zelflerende algoritme heeft aan de hand van duizenden scans of coupes geleerd of het bij een gegeven opname het oordeel 'Not Cancer' kan geven.

### BRON

<https://thenextweb.com/artificial-intelligence/2018/07/18/a-beginners-guide-to-ai-computer-vision-and-image-recognition/>

# DIGITALE PATHOLOGIE

**Net als in andere op beelden gebaseerde medische specialismen bestaat ook binnen de pathologie veel belangstelling voor wat AI te bieden heeft. De toepassing ervan is echter nog vrij nieuw, omdat pathologen nog betrekkelijk weinig digitaal werken. In het Nijmeegse Radboudum werkt informaticus dr. Jeroen van der Laak aan de ontwikkeling van algoritmen die in staat zijn in weefselcoupes kwaadaardige cellen van normale te onderscheiden. Bepalend voor het resultaat is niet zozeer de techniek, als wel de kwaliteit van de inputdata, ontdekte hij.**

Pathologen spelen een centrale rol bij de diagnostiek van kanker. Ze beoordelen dunne plakjes van chirurgisch verkregen weefsel en/of biopten en stellen vast of er afwijkende cellen in voorkomen en zo ja, of die kwaadaardig zijn. Klassiek gebeurt dit door weefselcoupes onder de microscoop te bekijken. Het aantal coupes per casus kan flink oplopen. Er komt geen computeralgoritme aan te pas, want alles gebeurt analoog. Vandaag de dag bestaan er echter speciale scanners die coupes digitaliseren, zodat de beelden in een computer opgeslagen kunnen worden. Dat maakt het ook mogelijk om ze door middel van AI te beoordelen.

“Dat is hoognodig”, zegt Jeroen van der Laak. “Er komen steeds meer kankerpatiënten en er worden steeds meer eisen gesteld aan de diagnostiek door de toename van het aantal biomarkers en behandelmogelijkheden.” Pathologen hebben daardoor per patiënt veel meer tijd nodig. “Ze moeten dus efficiënter werken en daar kan AI behulpzaam bij zijn.”

Winst is volgens Van der Laak te halen in routinetaken. “Pathologen krijgen bijvoorbeeld veel huidbiopten met betrekkelijk eenvoudig te herkennen afwijkingen te beoordelen. Een algoritme zou alle onschuldige afwijkingen eruit kunnen pikken. De patholoog hoeft dan alleen maar te controleren of de diagnose klopt. Ik verwacht dat we binnen afzienbare

tijd voor bepaalde simpele taken algoritmen hebben die zo goed of misschien zelfs beter zijn dan een patholoog.”

Een andere, relatief eenvoudige taak is het beoordelen van lymfeklieren. Ook hierbij kunnen algoritmen behulpzaam zijn. Computerprogramma's kunnen getraind worden om hele series gedigitaliseerde coupes door te werken en er coupes met verdachte cellen uit te halen. De patholoog hoeft dan niet meer alles door te nemen. “Computers zijn heel goed in staat om kleine groepjes tumorcellen op te sporen. De patholoog hoeft dus alleen maar naar die coupes te kijken waarmee waarschijnlijk wat aan de hand is.”

## WEDSTRIJD

Ook buiten Nijmegen wordt gewerkt aan de ontwikkeling van algoritmen die pathologen werk uit handen moeten nemen. Op meerdere plaatsen gebeurt dit en veel groepen claimen dat hun algoritme het beste is. Daarom organiseerde Van der Laak in 2015, met collega's uit Nijmegen en Utrecht, een wedstrijd. Hij digitaliseerde 400 coupes van lymfeklieren van borstkankerpatiënten. Vervolgens daagde hij AI-onderzoekers wereldwijd uit om algoritmen te trainen met 270 van deze coupes. De algoritmen werden daarna getest met de opdracht aan te geven in welke van de overgebleven 130 coupes kankercellen aanwezig waren. Aan de wedstrijd namen 32 teams deel. Ook beoordeelden elf pathologen de coupes, zoals ze dat in hun dagelijkse praktijk zouden doen. Bovendien was er één patholoog die een heel weekend de tijd nam om alle 130 plaatjes te bekijken. Uiteindelijk bleek dat tien algoritmen het even goed of beter deden dan de elf pathologen. De ‘winnaar’, afkomstig van Harvard en het Massachusetts Institute of Technology (MIT), bleek even nauwkeurig als de patholoog die er haar weekend voor offerde. Van der Laak verwacht dat, door de vele ontwikkelingen binnen de AI, als die wedstrijd nu weer gehouden zou worden, de verschillen tussen de deelnemers veel kleiner zouden zijn.

“Wat je ziet is dat de technische benadering eigenlijk niet zoveel uitmaakt. Je kan bij kunstmatige intelligentie heel veel dingen kiezen, zoals de opbouw van je neurale netwerk, maar wat uitmaakt is hoe je met je data omgaat. De winnaars hadden de slimste trucs om het maximale uit de beschikbare data te halen, zodat hun algoritme meer ‘kennis’ over het probleem verwierf. Je kan de beste architectuur volledig verpesten met slechte data en een middelmatig programma tot een heel hoog niveau brengen met goede. De belangrijkste voorwaarde is altijd dat je toegang hebt tot heel veel diverse en goed geannoteerde data. Dat is cruciaal.”

## STATISTIEK

Hoewel het zijn werk is om met steeds betere algoritmen en steeds completere datasets te komen, blijft Van der Laak nuchter. “Er wordt veel ophef gemaakt over kunstmatige intelligentie, maar het heeft feitelijk niks met intelligentie te maken. ‘AI is gewoon statistiek 2.0’, zei iemand laatst. Het zijn gewoon modellen die patronen beschrijven. Vroeger maakte je een regressieanalyse, maar daar zijn de huidige patronen veel te complex voor. AI beschrijft gewoon veel voorkomende patronen in data en heeft niets met intelli-

gentie te maken. Toen ik studeerde wilde men de computer leren schaken. Het achterliggende idee was dat goede schakers uiterst intelligent zouden zijn. Dus is een schakende computer dat ook. Onzin, want je kunt de computer laten berekenen wat de beste zet is. Intelligentie komt daar niet aan te pas.”

De uitkomsten van een AI-algoritme zijn net als statistiek gevoelig voor bias. Van der Laak erkent dat. “De grootste moeilijkheid is dat je het niet weet tot je er tegenaan loopt. Zo is het in Nederland niet toegestaan om de etniciteit van personen op te slaan. Die zit dus ook niet in de data waarmee algoritmen worden getraind. Daardoor bestaat de kans dat we algoritmen trainen op basis van data waarin bepaalde bevolkingsgroepen ontbreken of juist oververtegenwoordigd zijn. Dat zou ertoe kunnen leiden dat een algoritme bij patiënten ‘afwijkingen’ vindt die gegeven zijn etnische achtergrond normaal zijn.”

## UITWISSELING

De algoritmen van vandaag de dag kunnen pathologen veel tijdswinst opleveren en zijn accuraat; ze vinden bijvoorbeeld trefzeker tumorcellen in een coupe. Pathologen kunnen er ook van leren, vooral als zij voor taken komen te staan waar ze minder ervaring mee hebben. Daarnaast ziet Van der Laak enorme voordelen voor ontwikkelingslanden. Daar heerst doorgaans een groot tekort aan pathologen, zodat toepassing van een algoritme een nog grotere winst levert.

Uiteindelijk is het natuurlijk de bedoeling dat een Nijmeegs programma ook in ziekenhuizen elders wordt toegepast. Om aan voldoende (gevarieerde) data te komen, werkt Van der Laak samen met een groot aantal Europese onderzoekers aan een database waarin zoveel mogelijk beelden worden verzameld voor het trainen van AI-algoritmen.



JEROEN VAN DER LAAK

**“DE ALGORITMEN VAN VANDAAG DE DAG KUNNEN PATHOLOGEN VEEL TIJDWINST OPLEVEREN EN ZIJN ACCURAAT”**

# AI BRENGT MEER PRECISIE IN PRECISIEGENEESKUNDE

**In de radiologie en pathologie neemt het belang van kunstmatige intelligentie hand over hand toe. Dat geldt ook voor de radiotherapie, bijvoorbeeld als het gaat om de berekening van de driedimensionale dosisverdeling van een bestraling. Radiotherapeut prof. dr. Philippe Lambin, hoogleraar Precisiegeneeskunde bij de Universiteit Maastricht, gaat nog verder. Hij ontwikkelt systemen ter ondersteuning van de klinische besluitvorming. Daarnaast werkt hij aan radiomics: grofweg het op basis van beelden bepalen van het fenotype en de eventuele heterogeniteit van een tumor.**

Een van de belangrijkste redenen waarom de rol van AI in de oncologie wel groter moet worden, is volgens Philippe Lambin de beperktheid van het menselijk brein. Er zijn steeds meer behandelmogelijkheden en er komt steeds meer informatie beschikbaar. Nieuwe biomarkers bijvoorbeeld. Het probleem hierbij is dat normale hersenen bij het oplossen van problemen maximaal vijf variabelen kunnen meenemen. Bij de keuze voor een behandeling spelen vaak echter meer factoren. Om goede keuzes te maken hebben artsen daarom ondersteuning nodig in de vorm van een computer.

Lambin spreekt uit ervaring. “Tijdens mijn opleiding tot radiotherapeut gebeurden de berekeningen van de 3D-dosisverdeling van bestralingen handmatig. Dat kostte veel tijd en leidde tot de nodige fouten. Daarom werden systemen ontwikkeld die de behandelplannen maakten. Die zijn tegenwoordig standaard.” Radiotherapie is hierin niet uniek, andere disciplines kennen vergelijkbare ontwikkelingen.

## DECISION SUPPORT

De gebruikte computers moeten gevoed worden met data. Niet eenmalig, maar voortdurend zodra er nieuwe informatie beschikbaar komt. Het systeem moet dus grote hoeveelheden data aankunnen, maar ook zo zijn ingericht dat de privacy

van de patiënten niet in het geding komt, vindt Lambin. “Om een teveel aan data tegen te gaan, is het nodig dat alle ziekenhuizen hun data zelf opslaan, maar wel overal ook op dezelfde manier, zodat ze wel voor artsen elders te raadplegen zijn.”

Hoe handig AI ook kan zijn, voorkomen moet worden dat de computer bepaalt welke behandeling de beste is, waarschuwt hij. “Daarom ontwikkelen we een *individualized patient decision system*. Daarin maak je voor iedere patiënt een voorspelling van de uitkomst van behandelingen A, B, C en D. Deze mogelijkheden worden vervolgens onder meer getoetst aan de wensen van de patiënt. Wil hij zo lang mogelijk leven of staat de kwaliteit van leven voorop? Een belangrijke focus is ook een zo klein mogelijk risico op complicaties. Zo kan met behulp van AI met grote precisie een behandeling worden gekozen.”

Ook niet-medische aspecten, zoals de kosten van een behandeling, al dan niet per QALY (*quality adjusted life year*), kunnen in een dergelijk systeem opgenomen worden. Dit gebeurt nu al als iemand voor protontherapie in aanmerking komt. Die is duurder dan normale radiotherapie, maar niet per se beter voor iedere patiënt. “Daarom hebben we de kosten van een behandeling in het systeem ingebouwd, zodat de zorgverzekeraar ervan uit mag gaan dat de patiënt alleen een dure behandeling krijgt als daar goede redenen voor zijn.”

Momenteel testen Lambin en zijn medewerkers hun systeem bij patiënten met prostaatkanker. “Daar bestaan veel behandelopties zonder dat duidelijk is welke de beste is. Als er geen bewijs uit een gerandomiseerde studie is waardoor één optie er uitspringt, zijn *big data second best*. Doordat we nog geen perfecte data hebben, is er altijd een zekere mate van onzekerheid. Die is op te lossen door meer patiënten in het databestand op te nemen of door meer variabelen in te voeren vanuit de medische dossiers.”

## OMICS

Een belangrijk, betrekkelijk nieuw concept hierbij is *radiomics*. Zoals genomics gaat over het totale genetische plaatje van een tumor en *proteomics* over de eiwitsamenstelling, omvat *radiomics* het totaal aan informatie dat uit CT-, MRI- of PET-scans gehaald kan worden. De technologie is erop gericht om zoveel mogelijk data uit deze beelden te halen en ze bruikbaar te maken om preciezere diagnoses, prognoses en predicties op te kunnen stellen. Geavanceerde software moet voor het blote oog onzichtbare, maar relevante details zichtbaar maken. Ook willen de ontwikkelaars er informatie over de heterogeniteit van tumoren uit destilleren die betrouwbaarder is dan een biopsie. Momenteel is het onderzoeksterrein nog onvoldoende ontwikkeld voor klinische toepassing, maar de ontwikkelingen gaan snel.

“Zo kun je veel meer dan de vijf variabelen die je brein aankunnen in de overweging betrekken”, zegt Lambin. “Het invoeren van nieuwe criteria is technisch niet erg ingewikkeld. Ik droom er daarom van dat er één keer per jaar een bijeenkomst is waar alle centra die met dit werk bezig zijn alle beschikbare data geanonimiseerd uitwisselen of, nog beter, met *privacy-preserving distributed learning*, waarbij de data in het oorspronkelijke ziekenhuis blijven. Zo kunnen de gegevens over één patiënt ten goede komen aan toekomstige patiënten met respect voor de privacy van de eerste.”

## RAPID LEARNING

De term *decision support system* is met opzet gekozen, omdat de dokter altijd het laatste woord zal hebben, benadrukt Lambin. “In mijn behandelplanningssysteem zal de computer een plan maken, maar de radiotherapeut zal vaak verbeteringen aanbrengen als dat naar zijn idee nodig is. Het is dus absoluut niet de bedoeling dat artsen worden vervangen; het gaat erom ze te ondersteunen. Dat betekent ook dat zaken in de sfeer van aansprakelijkheid toch bij de arts blijven liggen.”



PHILIPPE LAMBIN (© CLEA BETLEM)

Als een ziekenhuis een AI-systeem aanschaf, zal het eerst nauwkeurig ingesteld moeten worden op de praktijk van dat ziekenhuis. Net zoals een lineaire versneller bijvoorbeeld eerst getest zal worden door de klinisch fysici. Er zal dus altijd bij de aanschaf een acceptatiefase ingevoerd moeten worden. Dat voorkomt onbedoelde fouten. Als je die tegenkomt, moet je die goed registreren, want ook AI kun je van zijn fouten laten leren.

## MEER INFORMATIE

### Decision Support Systems:

<https://vimeo.com/241154708>

**Radiomics:** <https://youtu.be/Tq980GEVPOY>

**Distributed learning:** <https://youtu.be/nQpqMIuHyOker>

## BETROUWBAARHEID

In de Verenigde Staten is het een aantal malen voorgekomen dat gewerkt werd met AI-systemen die vooral getraind waren op data van blanke patiënten. Deze systemen werkten niet goed als de patiënt een Afro-Amerikaan was. Om dit soort etnische vooringenomenheid te voorkomen is het begrip *trustworthy AI* geïntroduceerd. Deze heeft verschillende componenten. Hij is *fair* en bevat ook gegevens van minderheden en kan ze verwerken. Ook is hij *safe* en *explainable*. Dat betekent dat de output uitsluitend uit controleerbare gegevens bestaat. Een laatste component is *lineage*, dat wil zeggen dat alle gebruikte gegevens traceerbaar en controleerbaar moeten zijn. De Europese Unie investeert in haar programma's heel veel in *trustworthy AI*. Vroeger was het voldoende als een systeem *explainable* was, tegenwoordig moet het ook aan de andere criteria voldoen.



# DE KLOOF TUSSEN AI EN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK OVERBRUGGEN

**Kunstmatige intelligentie in de oncologie heeft niet alleen met beeldverwerking te maken. Dat blijkt wel uit de plannen voor een systeem dat IKNL en TNO willen opzetten. Het moet oncologen ondersteunen bij hun klinische besluitvorming. Het systeem wordt gevoed met beslisbomen die uit de bestaande richtlijnen voortvloeien, en praktijkervaringen zoals die te destilleren zijn uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Sommige enthousiaste internist-oncologen proberen al een pilot van het systeem uit.**

Als hoofd innovatie van IKNL hield dr. ir. Xander Verbeek vorig jaar een presentatie voor een groep internist-oncologen en chirurgen. Vóór hem sprak een aantal hoogleraren *data science* over kunstmatige intelligentie. Mooie, inspirerende verhalen, maar er ontbrak een link met de dagelijkse praktijk van de toehoorders. Er lijkt dus een grote kloof te bestaan tussen de wetenschapper die zich bezighoudt met AI en *machine learning*, en artsen en patiënten die dagelijks werken met inzichten uit kankerregistraties, de literatuur en richtlijnen. “Die kloof moeten we zien te overbruggen”, stelt Xander Verbeek. “Daarom willen we als IKNL iets doen met AI met de dagelijkse praktijk als startpunt.”

## KENNIS EN DATA

Specialisten werken in de regel langs richtlijnen. Die staan op papier en bevatten doorgaans tientallen tot honderden pagina's tekst. Jonge internist-oncologen vinden er vaak moeilijk de weg in, terwijl ervaren collega's niet elk item even scherp voor ogen zullen hebben. Om artsen door het woud van regels en aanbevelingen te helpen, ontwikkelde IKNL enige jaren geleden *oncoguide.nl*. Daarin zijn de aanbevelingen uit richtlijnen beschikbaar als zogeheten beslisbomen. “In zekere zin is Oncoguide een vrij traditionele vorm van AI, alleen niet gevoed met data, maar met kennis”,

merkt Verbeek op. Die beslisbomen maken inzichtelijk voor welke patiënten aanbevelingen uit die richtlijn van toepassing zijn.

Wat nog ontbreekt zijn inzichten uit data uit de praktijk. Die bestaan wel, in de NKR. Die bevat data van alle patiënten met kanker in Nederland en geven zo ook een beeld van de zorg zoals die in de praktijk is uitgevoerd. Er is dus ook uit af te lezen wanneer van een richtlijn is afgeweken en met welk resultaat. “Door die inzichten te combineren, creëren we een hybride systeem dat bestaat uit data uit de NKR - zogeheten *real world observational data* - en de op kennis gebaseerde richtlijnen, vertaald in beslisbomen.”

## TREIN

“De kracht van AI is dan dat je niet uitgaat van een selecte trialpopulatie, maar van de data van patiënten uit de dagelijkse praktijk”, zegt Verbeek. “De NKR is overigens maar één bron. De pathologiedatabank PALGA is op pathologisch gebied nog veel rijker. Van die data wil je ook kunnen leren.”

De opmerking raakt een heikel punt: de hoeveelheid en kwaliteit van de data. De NKR bevat alleen kerngegevens. Wie het algoritme wil laten leren van de beschikbare data heeft daarom aan die van de NKR niet genoeg. Door de ontwikkeling van *personalized medicine* zijn er steeds meer unieke gevallen. Daarom zijn al snel data uit het buitenland nodig. Daarnaast is ook de informatie uit de databank van de pathologen of van het genoom nodig. Om dit probleem op te lossen kan het principe van de *personal health train* (PHT) uitkomst bieden. De PHT stelt algoritmen in staat te leren uit verschillende bronnen; de data zijn dan niet noodzakelijk in één database ondergebracht.

“De technologie om die algoritmen langs verschillende databases te sturen is samen met (inter)nationale partners, waaronder de MAASTRO Clinic, ontwikkeld. We gebruiken hem nu om te leren van data uit kankerregistraties in an-



**“DE KRACHT VAN AI IS DAN DAT JE NIET UITGAAT VAN EEN SELECTE TRIAL-POPULATIE, MAAR VAN DE DATA VAN PATIËNTEN UIT DE DAGELIJKSE PRAKTIJK”**

dere landen, zoals Taiwan en Noorwegen. Alles is nog in de pilotfase, maar technisch werkt het”, aldus Verbeek. Voor andere uitdagingen, bijvoorbeeld met betrekking tot encryptie, werkt IKNL nauw samen met TNO. “Door krachten te bundelen kunnen we de expertise van IKNL en artsen op het gebied van kanker en van TNO optimaal inzetten voor de patiënt.”

Een punt van zorg is wel dat als zo’n systeem ook data uit bijvoorbeeld een Amerikaanse kankerregistratie haalt, het de vraag is of die populatie patiënten representatief is voor de Nederlandse. Daarom worden die gegevens gevalideerd met data uit de NKR. “Dan blijkt bijvoorbeeld dat een predictiemodel voor borstkanker bij oudere patiënten aan Nederlandse data moet worden aangepast.”

## GEBRUIK

Uiteraard is het de bedoeling van IKNL dat het nieuwe systeem ingang vindt in de dagelijkse praktijk. “Er lopen pilots in enkele ziekenhuizen waar enthousiaste specialisten onderzoeken of het algoritme echt *decision support* biedt. Maar we hebben niet alleen specialisten op het oog. Met de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties

(NFK) denken we na over een mogelijke rol van het algoritme bij de gezamenlijke besluitvorming.”

De deelnemende artsen lopen ook wel aan tegen situaties waar het systeem eigenlijk niet voor bedoeld is. Verbeek: “Sommige beslisbomen zijn kort en rechttoe rechtaan. In drie stappen heb je een diagnose. Dan heb je het systeem niet nodig. Maar we gaan wel naar een toekomst waarin klinische beslissingen steeds complexer worden als er steeds meer biomarkers worden ontdekt die je in de besluitvorming moet meenemen. En dan gaat zo’n systeem waarschijnlijk wel helpen.”

Verbeek haalt de Eindhovense chirurg prof. dr. Ignace de Hingh aan die stelde dat dit soort systemen eigenlijk in het elektronisch patiëntendossier geïntegreerd zouden moeten zijn. Dan kunnen artsen leren van data die ze zelf hebben vastgelegd. “Ook daar zijn we mee aan het proefdraaien”, vertelt Verbeek.

## BIAS

Een van de risico’s van een dergelijk systeem is het ontstaan van bias, vooringenomenheid die tot fouten leidt. Zo is het altijd opletten of algoritmen en predictiemodellen zijn ontwikkeld met gegevens van een representatieve groep patiënten. Zo niet, dan kunnen algoritmen het risico op niet-optimale zorg voor minderheidsgroepen vergroten.

Bij IKNL doet men alles om dit soort bias te vermijden. De NKR is *population based*, dus iedereen in Nederland is in principe vertegenwoordigd. Uitsluiten dat er in de interpretatie van de data een bias sluipt doet Verbeek niet. “Je moet altijd alert zijn bij de ontwikkeling en toepassing van AI-algoritmen. Daarvoor is diepgaande kennis nodig van de betekenis van data en van de praktijk. Betere zorg door AI gaat dus niet vanzelf, wij staan voor zoveel mogelijk transparantie van de algoritmen en sturen bij als het nodig is om bias te voorkomen. Maar we moeten niet vergeten dat de besluitvorming in de huidige praktijk ook met bias te maken heeft. Er is een schat aan literatuur die laat zien hoeveel bias in de gangbare praktijk kan zitten.”



# VERTROUWEN OP KRACHT, KENNIS EN ERVARING

## Bewezen kracht in studies én dagelijkse praktijk

De klinische effectiviteit van IBRANCE (palbociclib) en de eenvoudige behandeling met behoud van QoL hebben zich bewezen in RCT's met een brede patiëntenpopulatie. Daarnaast is er inmiddels ruim 3 jaar ervaring in de dagelijkse praktijk opgedaan. De meest voorkomende bijwerkingen waren neutropenie en leukopenie.<sup>1-9</sup>

## Deskundigheidsbevordering voor optimale zorg

Pfizer investeert continu in een uitgebreid programma van medische educatie dat bijdraagt aan het optimaliseren van de zorg voor de patiënt met mBC.

## Vorm geven aan een leven met mBC

In co-creatie met diverse partijen ontwikkelt Pfizer initiatieven die de patiënt met mBC helpen om het (sociale) leven weer op te pakken.

IBRANCE is geïndiceerd voor de behandeling van HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker:

- in combinatie met een aromataseremmer
  - in combinatie met fulvestrant bij vrouwen die al endocriene therapie hebben ondergaan
- Bij pre- of perimenopauzale vrouwen dient de endocriene therapie te worden gecombineerd met een LHRH-agonist

**Referenties:** **1.** IBRANCE Samenvatting van Productkenmerken, november 2019. **2.** Finn RS, et al. NEJM 2016;375(20):1925-1936. **3.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol 2016;17(4):425-439. **4.** Rugo HS, et al. Breast Cancer Res Treat 2018; <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>. **5.** Turner NC, et al. N Engl J Med 2018;379:1926-1936. **6.** Harbeck N, et al. Ann Oncol 2016;27(6):1047-54. **7.** Rugo HS, et al. Ann Oncol. 2019;4:888-894. **8.** Taylor-Stokes G, et al. Breast. 2019;43:22-27. **9.** IQVIA marktdata, januari 2020.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Productinformatie elders in deze uitgave.



**IBRANCE**<sup>®</sup>  
palbociclib

# VOETANGELS EN KLEMMEN

In de voorgaande interviews doen de deskundigen uitspraken met betrekking tot verantwoord gebruik van AI in de medische praktijk. Daarbij kunnen verschillende ethische problemen ontstaan waarvan het goed is dat artsen die met AI werken er van op de hoogte zijn. Alleen dan kunnen zij de gewenste afstand tot de computersystemen (niet voor zoete koek aannemen) en de patiënt (gedeelde besluitvorming) in stand houden.

Bias is zo'n probleem. Elders in deze special zijn al voorbeelden gegeven van databases die gebruikt werden om AI-systemen te trainen die vrijwel uitsluitend waren opgebouwd uit data van blanke mensen en daardoor niet per se bruikbaar waren voor patiënten uit andere etnische groepen. Een ander voorbeeld komt uit het Mount Sinai Hospital in New York, Verenigde Staten. Daar wordt van patiënten met longontsteking routinematig een scan gemaakt. Sommige patiënten zijn echter zo ziek dat ze op bed met een draagbaar apparaat werden gescand. Na enige tijd benoemde het algoritme gevallen als ernstig als de scan met dit apparaat was gemaakt, los van het longbeeld.

Een probleem dat hier nauw aan verwant is, is wat er kan gebeuren als een algoritme dat in een bepaald ziekenhuis is ontwikkeld, elders bij een andere patiëntenpopulatie wordt ingezet. Dat kan ertoe leiden dat verkeerde diagnoses worden gesteld.

Het zelflerende van de computersystemen impliceert dat er delen zijn die niet door menselijk handelen tot stand komen. Het is gewenst dat duidelijk is hoe dit gebeurt. Hier ligt een verantwoordelijkheid voor de ontwikkelaars. Zij moeten ervoor zorgen dat de werking van het programma *explainable* is.

Artsen die veel gebruikmaken van door computers uitgevoerde taken mogen ook weer niet te veel vertrouwen op AI-systemen. Zij moeten hun eigen vakkennis en ervaring naast de output van het AI-systeem zetten, evenals de wensen van de patiënt. *'Computer says no!*, mag niet doorslaggevend zijn.

Dit raakt aan de verantwoordelijkheid en de aansprakelijkheid van artsen. Die verantwoordelijkheid kunnen ze alleen dragen als ze ook begrijpen hoe hun systeem tot zijn output komt. Er is al eens gesuggereerd dat als een systeem zo goed is dat een arts slechts zelden van de output afwijkt, een verlengde-armconstructie mogelijk kan zijn, zoals artsen nu ook verantwoordelijk zijn voor bepaalde handelingen van verpleegkundigen. Daarmee samen hangt de juridische vraag van de aansprakelijkheid als er iets misgaat. Ligt die bij de softwareontwikkelaar, het ziekenhuis dat de software kocht of de arts die haar gebruikte?

AI verandert de arts-patiëntrelatie. Artsen kunnen er nu nog voor kiezen bepaalde zaken uit een dossier weg te laten, bij wijze van geheimhouding. Maar met de komst van AI in de klinische praktijk zal het achterhouden van informatie moeilijk worden, ook omdat patiënten van wie gegevens niet worden vastgelegd, ook niet profiteren van de uitkomsten. De vertrouwelijke omgang met medische gegevens - vastgelegd in de eed van Hippocrates - krijgt dus een ander karakter. *Shared decision making*, een belangrijk element van zorg op maat, kan erdoor onder druk komen te staan.

Kortom, hoewel AI hun veel routinewerk uit handen kan nemen, moeten artsen ervoor waken te veel werk uit handen te geven.

## LITERATUUR

Digitale dokters - Een ethische verkenning van medische expertsystemen. Centrum voor Ethiek en Gezondheid, 2018. Te raadplegen via [www.ceg.nl/documenten](http://www.ceg.nl/documenten).



# KORTE BERICHTEN

## INTUSSEN IN NIJMEGEN...

... startte op 17 februari het project Radiologie van de Toekomst van het Radboudumc en de bedrijven Thirona en Quirem. Doel is om tot betere, snellere en inventievere beeldanalyses te komen.

Thirona, een spin-off van het Radboudumc, ontwikkelt algoritmes voor het analyseren van medische beelden. Als die het net zo goed of beter doen dan de gemiddelde arts zijn snellere en nauwkeurigere diagnoses mogelijk. Quirem, een spin-off van het UMC Utrecht, produceert radioactieve holmiumbolletjes voor brachytherapie van uitgezaaide leverkanker. Beeldvorming is essentieel bij deze behandeling. Het project moet leiden tot bruikbare algoritmes om de beelden van darm-, prostaat-, borst- en botkanker zodanig te analyseren dat het behandelteam nauwkeuriger kan plannen. Dat is de richting die men in dit project wil inslaan.

## INTUSSEN IN CAMBRIDGE...

... ontdekten onderzoekers van het Massachusetts Institute of Technology met behulp van AI een geheel nieuw antibioticum, halicin.<sup>1</sup> Halicin wijkt structureel sterk af van de bestaande middelen en werkt bij muizen tegen een breed spectrum van bacteriën zoals *Mycobacterium tuberculosis* en resistente stammen van Enterobacteriaceae, *Clostridium difficile* en *Acinetobacter baumannii*.

Halicin is een mooi voorbeeld van hoe AI kan bijdragen aan de ontdekking van nieuwe medicijnen. Het werd gevonden door een deep-learning algoritme dat was gevoed met de structuren van 2.335 (natuur)stoffen met antibacteriële werking. Dit algoritme doorzocht een database met 107 miljoen moleculen en vond halicin. Zijn sterk afwijkende structuur maakt dat bacteriën er waarschijnlijk voorlopig niet resistent tegen worden.

Referentie: 1. Stokes JM, et al. Cell 2020;180:688-702.

**Verkorte productinformatie IBRANCE** (opgesteld: december 2019).  
**De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar.** ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling:** IBRANCE bevat als werkzame stof palbociclib en is verkrijgbaar als 75, 100 en 125 mg harde capsules, met respectievelijk 75, 100 en 125 mg palbociclib.  
**Indicaties:** IBRANCE is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve (HR-positieve), humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. ● in combinatie met een aromataseremmer; ● in combinatie met fulvestrant bij vrouwen die eerder hormoonbehandeling hebben gehad. Bij pre- of perimenopauzale vrouwen dient de hormoonbehandeling te worden gecombineerd met een luteïniserend hormoon-releasing hormoon-agonist (LHRH-agonist). **Farmacotherapeutische categorie:** Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC code: L01XE33. **Dosering:** Behandeling met IBRANCE dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. De aanbevolen dosis is eenmaal daags 125 mg palbociclib gedurende 21 opeenvolgende dagen gevolgd door 7 dagen zonder behandeling (schema 3/1). Deze periodes vormen samen een volledige cyclus van 28 dagen. **Dosisaanpassingen:** Het wordt aangeraden de dosis IBRANCE aan te passen gebaseerd op de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Staak IBRANCE permanent bij patiënten met ernstige interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis. **Wijze van toediening:** IBRANCE dient met voedsel te worden ingenomen, bij voorkeur een maaltijd. Palbociclib dient niet met grapefruit of grapefruitsap te worden ingenomen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Gebruik van preparaten die sint-janskruid bevatten. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Pre-/perimenopauzale vrouwen: Ovariumablatie of suppressie met een LHRH-agonist is verplicht wanneer IBRANCE in combinatie met een aromataseremmer wordt toegediend aan pre-/perimenopauzale vrouwen, vanwege het werkingsmechanisme van aromataseremmers. Palbociclib in combinatie met fulvestrant bij pre-/perimenopauzale vrouwen is alleen onderzocht in combinatie met een LHRH-agonist. **Ernstige viscerale ziekte:** De werkzaamheid en veiligheid van palbociclib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige viscerale ziekte. **Hematologische stoornissen:** Dosisonderbreking, dosisverlaging of het uitstellen van de start van de behandelingscyclus wordt aanbevolen bij patiënten die neutropenie graad 3 of 4 ontwikkelen. Adequate controle dient uitgevoerd te worden. **Interstitiële longziekte/pneumonitis:** Controleer patiënten op pulmonale symptomen die op ILD/pneumonitis duiden (bijv. hypoxie, hoesten, dyspneu). Onderbreek IBRANCE onmiddellijk bij patiënten met nieuwe of verslechterende respiratoire symptomen en die vermoedelijk ILD/pneumonitis hebben ontwikkeld en evalueer de patiënt. Staak IBRANCE permanent bij patiënten met ernstige ILD of pneumonitis. **Infecties:** Omdat IBRANCE myelosuppressieve eigenschappen heeft, kunnen patiënten vatbaarder zijn voor infecties. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie en te worden behandeld zoals medisch is aangewezen. Artsen dienen patiënten erop te wijzen dat zij episodes van koorts direct melden. **Leverinsufficiëntie:** Dien IBRANCE met voorzichtigheid toe aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, onder nauwlettende controle en onder nauwlettende controle op tekenen van toxiciteit. **Niërsufficiëntie:** Dien IBRANCE met voorzichtigheid toe aan patiënten met matige of ernstige niërsufficiëntie, onder nauwlettende controle op tekenen van toxiciteit. **Gelijktijdige behandeling met remmers of inductoren van CYP3A4:** Sterke remmers van CYP3A4 kunnen tot een verhoogde toxiciteit leiden. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient vermeden te worden tijdens behandeling met palbociclib. Gelijktijdige toediening dient alleen na zorgvuldige evaluatie van de potentiële risico's en baten te worden overwogen. Als gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer niet te vermijden is, verlaag dan de dosis IBRANCE tot eenmaal daags 75 mg. Wanneer de toediening van de sterke remmer wordt gestaakt, verhoog dan de dosis IBRANCE (na 3-5 halfwaardetijden van de remmer) tot de dosis die vóór het instellen van de sterke CYP3A4-remmer werd gebruikt. Gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren kan leiden tot verlaagde blootstelling aan palbociclib en diensgevolge een risico op uitblijven van werkzaamheid. Daarom dient gelijktijdig gebruik van palbociclib en sterke CYP3A4-inductoren te worden vermeden. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor gelijktijdige toediening van palbociclib met matige CYP3A4-inductoren. **Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun partner:** Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken zolang zij IBRANCE innemen. **Lactose:** Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (≥1/10): infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, verminderde eetlust, stomatitis, misselijkheid, diarree, braken, huiduitslag, alopecia, droge huid, vermoeidheid, asthenie, pyrexie, ALAT verhoogd, ASAT verhoogd. Vaak (≥1/100, <1/10): febriele neutropenie, dysgeusie, wazig zien, toegenomen tranproductie, droge ogen, bloedneus, ILD/pneumonitis. **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking:** IBRANCE 75, 100 en 125 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 7 harde capsules. Elke doos bevat 21 harde capsules. **Registratienummers:** EU/1/16/1147/001, 003, 005. **Vergoeding en prijzen:** De kosten voor IBRANCE zijn declarabel voor ziekenhuizen via de add-on regeling. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636).** **Registratiehouder:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

Pfizer Oncology

PP-IBR-NLD-0466

**IBRANCE**  
palbociclib

## Verkorte productinformatie: IMFINZI® 50 mg/ml (19SEP2018)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Farmacotherapeutische vorm en samenstelling:** Imfinzi® 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Elke ml concentraat bevat 50 mg durvalumab. **Farmacotherapeutische categorie:** Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. **ATC-code:** L01XC28. **Indicatie:** Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderde, irresectabele niet-kleincellig longkanker (non-small-cell lung cancer - NSCLC) in volwassenen bij wie de tumoren PD-L1 tot expressie brengen op ≥ 1% van de tumorcellen en bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van kanker. De aanbevolen dosis IMFINZI is 10 mg/kg toegediend als intraveneuze infusie gedurende 60 minuten elke twee weken, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, of een maximum van 12 maanden. Het wordt aanbevolen om de behandeling voor klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie voort te zetten tot de ziekteprogressie is bevestigd. Dosisescalatie of -vermindering wordt niet aanbevolen. Tijdelijk of permanent stoppen met de dosis kan vereist zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Richtlijnen voor immuunrelateerde bijwerkingen worden beschreven in tabel 1 van de QRD. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Patiënten moeten gemonitord worden op: klachten en verschijnselen van pneumonitis of bestralingspneumonitis; abnormale uitslagen bij levertests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling met Imfinzi en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling; klachten en verschijnselen van colitis of diarree; abnormale uitslagen bij schildklierfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling; klinische klachten en verschijnselen van bijniersufficiëntie; klinische klachten en verschijnselen van diabetes mellitus type 1; klinische klachten en verschijnselen van hypofysitis of hypopituitarisme; abnormale uitslagen bij nierfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens behandeling met Imfinzi; klachten en verschijnselen van huiduitslag of dermatitis; klachten en verschijnselen van andere immuunmedieerde bijwerkingen; klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties. Durvalumab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis. Risico bij het geven van borstvoeding voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Interacties:** Het gebruik van systemische corticosteroiden of immunosuppressiva voorafgaand aan de start van durvalumab wordt niet aanbevolen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (≥ 1/10): infecties van de bovenste luchtwegen, pneumonie, hypothyreoïdie, hoest/productieve hoest, pneumonitis, diarree, buikpijn, huiduitslag, pruritus, pyrexie; Vaak (≥ 1/100, < 1/10): infecties van de tanden of weke delen van de mond, orale candidiasis, influenza, hyperthyreoïdie, dysfonie, colitis, aspartaataminotransferase verhoogd of alanineaminotransferase verhoogd, dermatitis, nachtzweeten, myalgie, bloedcreatinine verhoogd, dysurie, perifeer oedeem, infusiegerelateerde reactie; Soms (≥ 1/1000, < 1/100): bijniersufficiëntie, diabetes mellitus type 1, interstitiële longziekte, hepatitis, myositis, nefritis; Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000): hypofysitis/hypopituitarisme, diabetes insipidus, myocarditis, polymyositis. **Afleveringsstatus:** U.R. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de QRD-tekst op [www.astrazeneca.nl](http://www.astrazeneca.nl). Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22. NL-4452 - 01/09/21

## Referentie:

1. SPC Imfinzi. 2. Antonia SJ, et al. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-1929.

AstraZeneca

**IMFINZI™**  
durvalumab  
Intraveneuze injectie 50 mg/ml



RADIOLOGIE IS KOPLOPER IN AI

NOT HOTDOG - HOE AI MET BEELDEN OMGAAT (ONGEVEER)

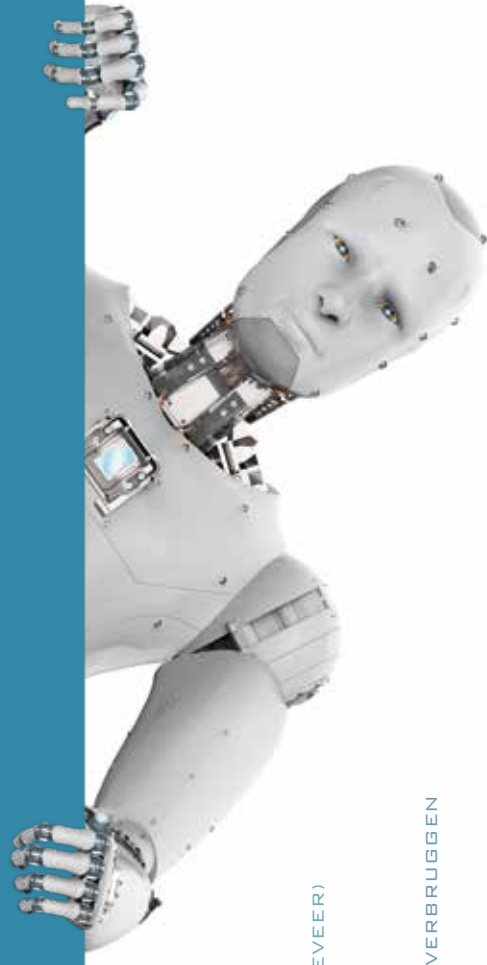
DIGITALE PATHOLOGIE

AI BRENGT MEER PRECISIE IN PRECISIEGENEESKUNDE

DE KLOOF TUSSEN AI EN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK OVERBRUGGEN

VOETANGELS EN KLEMMEN - ETHISCHE EN JURIDISCHE VRAGEN

**SPECIALE UITGAVE BIJ ONCOLOGIE UP-TO-DATE**



© UITGEVERIJ JAAP

