

De toekomst van de oncologie is digitaal

Philippe A. Coucke

Professor en diensthoofd, dienst Radiotherapie, CHU de Liège



We leven in een tijdperk waarin alles en iedereen ‘verbonden’ is (het internet der dingen). Ook de patiënt wordt een ‘verbonden object’ in een ecosysteem waarin big data en artificiële intelligentie een spectaculaire opgang maken. De algoritmes worden voortdurend beter dankzij de ononderbroken stroom van gegevens, wat leidt tot nauwkeurigere analyses en dus ook betere beslissingen. In de zorgsector is dat ecosysteem enkel mogelijk als we de digitalisering van de gegevens massaal omarmen. Vraag en aanbod zijn niet in evenwicht, dus kunnen de zorgverstrekkers niet anders dan steeds vaker vertrouwen op de digitalisering en automatisering van hun zorgprocessen en therapeutische beslissingen. Ook in de oncologie. Graag illustreren we deze concepten in een aantal geselecteerde domeinen.

Inleiding

Dat de digitalisering een steeds belangrijkere rol vervult in alle activiteitendomeinen, ook in de gezondheidszorg, is geen nieuw gegeven (1, 2). Ook de oncologie in de ruimste betekenis van het woord, met al haar subspecialiteiten, ontsnapt uiteraard niet aan die universele trend. Een volledig overzicht geven van alle mogelijke toepassingen en gevolgen is vandaag al onmogelijk geworden. Alles verandert namelijk zo snel dat we gerust kunnen spreken van een exponentiële evolutie. Om de zorgverstrekkers in de oncologie te laten kennismaken met het

nieuwe ecosysteem, beperken we ons tot enkele sprekende voorbeelden in de diagnose (medische beeldvorming en anatomopathologie), de digitale telemonitoring en de oncologische precisiegeneskunde. Vervolgens zullen we het hebben over wat er zoal verandert in het klinisch onderzoek en over het concept *real world evidence*.

Diagnose in het digitale tijdperk

Volgens Kai-Fu Lee (oprichter van het durfkapitaalbedrijf Sinovation Ventures) zal artificiële intelligentie (AI) een veel grotere maatschappelijke impact hebben dan de 4 vorige industriële revoluties (mechanisatie, elektriciteit, automatisatie en digitalisatie). Vandaag maken we met AI de vijfde revolutie door. Anderen beweren zelfs stellig dat we een aantal specialisten niet meer zullen moeten opleiden, vooral in de domeinen die te maken hebben met beeldanalyse.

Radiologische beeldvorming

In de medische beeldvorming vervult AI drie taken die steeds belangrijker zullen worden. Het beeldvormingsproces zal niet alleen sneller verlopen, het zal ook beelden opleveren van hogere kwaliteit. De Amerikaanse start-up Ezra verwierf onlangs het prestigieuze FDA-label (van de *Food and Drug Administration*) voor een AI-tool die op een MRI-apparaat (magnetische resonantie) in amper 30 minuten een beeld kan maken van het volledige lichaam (3). Enkele van deze nieuwe tools kunnen ook de beeldanalyse versnellen en automatiseren, bijvoorbeeld het softwareprogramma dat zonder menselijke tussenkomst een *total-body* FDG-PET/CT-scan segmenteert (4). Een derde taak is zoeken naar nieuwe biomarkers (onzichtbaar voor het menselijk oog) die bijvoorbeeld de respons op bepaalde behandelingen kunnen voorspellen. Dat is het geval in deze studie: dankzij het gebruik van ⁶⁸Ga bij een *total-body* PET-CT-scan kunnen de onderzoekers de overexpressie van HER2 in HER2-positieve borstkanker ramen en daardoor de respons op doelgerichte anti-HER2-behandelingen voorspellen (5, 6).

Over beeldvorming bij borstkanker lazen we onlangs dat de detectiealgoritmen in screeningprogramma's door mammografie minstens even goed lijken te presteren als de mens (7, 8). Deze twee studies, gepubliceerd in september 2023, lijken een einde te maken aan de verhitte discussie tussen zij die zweven bij het gebruik van algoritmen voor het automatisch uitlezen van mammografiebeelden en zij die nog sterk twijfelen aan de mogelijke voordelen ervan (9, 10). Er resten trouwens nog enkele problemen, zoals de medische aansprakelijkheid en de acceptatie van deze technologie door het grote publiek. In juni 2023 besloot een Zweedse privégroep (Capio St Görän) om alle

mammografieën (78.000 per jaar) te onderwerpen aan het Lunit Insight MMG-algoritme, ontwikkeld en op de markt gebracht door een Zuid-Koreaans bedrijf (11). Interpellerend is dat zodra AI wordt gebruikt tegelijk met menselijke lezers, de resultaten van die laatste al snel worden gebiased door AI, bijvoorbeeld bij het bepalen van de BI-RADS-score (*Breast Imaging Reporting And Data System*) (12). Aan de hand van die score evalueren we of een letsel dat aan het licht kwam bij de mammografie kwaadaardig is. Die bias is er altijd, of de lezers nu onervaren zijn of juist wel ervaren of zelfs zeer beslagen in hun vak.

Big data en artificiële intelligentie vullen elkaar wederzijds aan in een virtueuze cirkel. Het is ondenkbaar om er in de oncologie géén gebruik van te maken.

AI verbetert aanzienlijk de detectie van nodules bij longradiografie (13). Experts van de *Harvard Medical School* en de *Stanford University* boden een oplossing voor het gebrek aan gegevenslabeling in de vorm van *machine learning* bij zelfge-superviseerd leren (14). Ze ontwikkelden software die op niet-gelabelde longradiografieën ziekten kan detecteren aan de hand van een contentanalyse (niet-gestandaardiseerd, in natuurlijke taal) van het medisch dossier. Het resultaat is indrukwekkend, want het model hoeft bij het detecteren van longafwijkingen niet onder te doen voor radiologen.

Screening op longkanker gebeurt bij voorkeur met een scanner. Zelfs de gigant Google toont sinds enkele jaren interesse in dit domein, want hij ontwikkelde AI-technologie die automatisch nodules detecteert die kunnen wijzen op kanker (15, 16). De licentie werd verleend aan RadNet, die de oplossing op de markt mag brengen.

Een ander softwareprogramma, Sybil, kan voorspellen in welke longzone zich binnen het jaar mogelijk kanker kan ontwikkelen, zelfs zonder dat op de scan al enig longletsel te zien is. De AUC-waarde (*Area Under the Curve* = gebied onder de curve) is 0,92 (17). Voor een voorspelling over 6 jaar daalt hij tot 0,75. In

tijden van beperkte financiële en menselijke middelen zien we onmiddellijk het nut van een dergelijke aanpak voor gepersonaliseerde screeningprogramma's.

Nog verrassender: de evaluatie van de lichaamssamenstelling bij tomografisch onderzoek (uitgevoerd in het kader van een screeningcampagne) lijkt gecorreleerd aan de overlevingskans voor longkankerpatiënten, maar voorspelt ook de mortaliteit door cardiovasculair lijden en door alle oorzaken samen (18).

Ook heel interessant – om kosten te besparen en tal van mogelijke bijwerkingen te vermijden – is dat we kunnen bepalen welke patiënt gebaat kan zijn met een immuunresponsmodulator (19). Een retrospectieve studie wees uit dat *deep learning* op basis van een CT-scan geheel onafhankelijk de tumorrespons op een immunomodulerende behandeling kan voorspellen. De onderzoekers vergeleken dit voorspellende vermogen met de doorgaans gebruikte klinisch-pathologische biomarkers bij niet-kleincellige longkanker (20). Die studie is in meer dan één opzicht interessant. Ten eerste omdat de auteurs aantonen dat *deep learning* betere resultaten geeft dan de klassieker 'radiomics'-aanpak (gesuperviseerd *machine learning* waarbij de eigenschappen vooraf worden geselecteerd door de mens). En ten tweede omdat ze het concept 'heat map' gebruiken om te zien op welke zones AI focust om dat resultaat te behalen. Een poging om de beslissingen van het neurale netwerk visueel uit te leggen. Ze wilden met deze aanpak het model transparanter maken, zodat klinici minder het onaangename gevoel krijgen dat ze te maken hebben met een *black box*, maar ook beter eventuele biases opsporen in de steekproef die werd gekozen voor de opmaak van het model.

De evolutie naar een breed gebruik van AI in de radiologie zal alleen maar versnellen. Meer dan de helft van de actieve radiologen is ouder dan 55 jaar en het aantal uit te lezen onderzoeken zal toenemen (met 78% in 10 jaar) (21). Voor de radiologen wordt het dus zoeken naar een naald in een hooiberg. Wat beter dan AI kan snel en efficiënt bepalen of er wel degelijk een naald ligt?

De lijst van AI-toepassingen in de radiologie is eindeloos lang. In de medische literatuur komen er nog dagelijks publicaties bij die het belang van het automatisch uitlezen van digitale beeldvormingsgegevens benadrukken, zowel in de diagnose als voor predictie en prognose.

Anatomopathologie

De groeiende kloof tussen vraag en aanbod (gebrek aan personeel en een toenemend aantal te analyseren onderzoeken

vanwege onder meer de impact van de vergrijzing, de klimaatcrisis en de verslechterende sociaaleconomische omstandigheden op de individuele en de volksgezondheid) doet zich steeds meer gevoelen in de anatomopathologie. Een studie ging na hoe specialisten in de anatomopathologie zijn verspreid over de wereld. In de meeste landen is de situatie catastrofaal (22). Het Afrikaanse continent bijvoorbeeld moet het stellen met minder dan één patholoog per miljoen inwoners. Sommige landen, doorgaans toch beter uitgerust met zorgstructuren, nemen al maatregelen om het groeiende tekort aan specialisten tegen te gaan. De *National Health Service* in het Verenigd Koninkrijk besloot al in 2020 om Ibox Medical Analytics en LDPATH (AI-toepassingen die al worden gebruikt in de klinische praktijk) nationaal uit te rollen om de achterstand in de anatomopathologische diagnoses, die al kon oplopen tot meer dan 6 weken, weg te werken (23).

Sommigen beweerden al snel dat gedigitaliseerde pathologie en geautomatiseerde gegevensuitlezing niet gebruiken ronduit onverantwoord is (24). Gedigitaliseerde anatomopathologie biedt dan ook heel wat voordelen. Automatische analyse neemt veel onzekerheid weg in vergelijking met menselijke analyse. AI kan de analyses versnellen, de kosten verlagen en voorspellingen over het ziekteverloop van de betrokken patiënt verfijnen. Digitale beelden zijn ook eenvoudig uit te wisselen, wat het verstrekken van externe adviezen (vroeger moesten we de dia's met de post opsturen) en de samenwerking tussen verschillende behandelingscentra vergemakkelijkt. In de pathologie evolueren we bovendien steeds meer naar coreregistratie van multi-omicsgegevens (genoom, transcriptoom en proteoom uit hetzelfde weefselmonster, zowel tumorweefsel als omliggend weefsel) (25, 26). Dat leidt tot complexe megadata die op hun beurt de AI-modellen verder zullen verbeteren.

Net als in de radiologie gaat er geen week voorbij of er verschijnt een nieuwe publicatie. Voor sommige kankers worden de beproefde en gevalideerde algoritmen al toegepast in de klinische routine. Dat is het geval voor de Israëlische oplossing Ibox Medical Analytics, die 98% gevoeligheid en 97% specificiteit biedt bij de detectie van prostaatkanker op materiaal afgenomen met naaldbiopsie (27). Een ander softwareprogramma van het Amerikaanse *Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* (met de naam Paige) verkreeg in 2021 het FDA-label voor het automatisch sorteren op prostaatkanker. Het algoritme stuurt de pathologen een waarschuwingssignaal zodat ze de casus kunnen herzien (28). In oktober 2022 namen vijf ziekenhuizen in Korea DeepDx Prostate Pro op in hun werkprocessen (29). In Frankrijk lanceert het bedrijf Owkin een consortium (PortrAlt)

om de komende vijf jaar 15 pathologietools te ontwerpen. Voor het project wordt 33 miljoen euro uitgetrokken (30).

Ter afronding van dit hoofdstuk en om voor eens en voor altijd de kracht van digitalisering en AI in de anatomopathologie aan te tonen, vermelden we nog de mogelijkheid om multi-omics-afwijkingen en de prognose te voorspellen bij colorectale kanker (31,32) en het potentieel om in minder dan 90 seconden mutaties op te sporen in diffuse gliomen (33). Uit deze studies blijkt duidelijk dat pathologische beelden verborgen informatie bevatten, of toch informatie die niet snel en eenvoudig te zien is met het menselijke oog. Die informatie kunnen we gebruiken om de behandelingen te personaliseren.

Telemonitoring

De covid-19-gezondheids crisis heeft de organisatie van de gezondheidszorg danig veranderd. Van de ene op de andere dag moesten de zorgverstrekkers overschakelen naar telegeneeskunde en telemonitoring (*remote patient monitoring*, RPM). In verschillende kankercentra in de Verenigde Staten voerde het *Moffitt Cancer Center* een onderzoek naar de patiëntenervaringen in deze bijzondere periode (39.268 kankerpatiënten namen eraan deel). De conclusies zijn duidelijk: telegeneeskunde kan evenveel ‘verbinding’ bieden als een fysieke consultatie (34). Patiënten voelen zich bij telegeneeskunde systematisch comfortabeler dan bij een fysieke afspraak. Zowel voor de toegang tot (75,8% versus 62,5%) als de betrokkenheid van de zorgverstrekkers (90,7% versus 84,2%) werden hogere tevredenheidscijfers opgetekend.

Twee studies die in 2017 werden voorgesteld op het ASCO-congres (*American Society of Clinical Oncology*) zijn het vermelden waard. Ze zijn namelijk echt baanbrekend en volgens de wereldberoemde cardioloog Eric Topol zelfs “historisch” (35). Kankerpatiënten werden willekeurig ingedeeld in twee groepen: de eerste werd op de klassieke manier gemonitord, de tweede kon op hun smartphone een vragenlijst invullen via een app. De eerste, Franse studie (uitgevoerd in het *Institut Interrégional de Cancérologie Jean-Bernard* in Le Mans), die zelfs de aandacht trok van de *Wall Street Journal*, concludeerde dat de overleving in de experimentele groep met gemiddeld 7 maanden was toegenomen (36). De tweede, gerandomiseerde studie, uitgevoerd door het *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, vergeleek PROM's (*Patient-Reported Outcome Measurements*) die waren verzameld via webapplicaties met de klassieke aanpak (een face to face, ‘retrospectieve’ bevraging). Ook bij deze 766 patiënten steeg de mediane overleving significant, van 26 maanden naar 31,2 maanden. Een recente review boog zich over de integratie

van *patient-generated data* en PROM in de klinische routine, en benadrukte de centrale rol van AI en *machine learning* om er de essentiële gegevens uit te halen (37). Het gebrek aan dergelijke gegevens wordt tegenwoordig gezien als een ontbrekende schakel, want ook tussen twee medische consultaties in moeten patiënten kunnen worden opgevolgd.

Om de verschuiving te maken naar een echt geïndividualiseerde aanpak, moeten we veel verder gaan dan de ‘omics’-cascade. We moeten ook rekening houden met de sociaaleconomische en ecologische determinanten.

Tijdens de covid-19-crisis lanceerde de Franse start-up Directosanté Directosuivi, een oplossing waarbij vragenlijsten per sms worden verstuurd (38). Directosanté werkte hiervoor samen met het farmaceutische bedrijf Bayer. Bedoeling was dat kankerpatiënten en zorgpersoneel met elkaar informatie konden uitwisselen. Er bestaan tegenwoordig tal van dergelijke oplossingen, maar de gegevens worden niet altijd realtime gedeeld. Daarbij komt dat het niet altijd haalbaar of makkelijk is om de gegevens te integreren in het persoonlijk elektronisch medisch dossier (GMD). Een volledige review hierover benadrukte drie belangrijke aspecten: functionaliteit, kwaliteit en de mogelijkheid om de gegevens op te nemen in het GMD (39).

Zowel teleconsultatie als RPM zijn kostenbesparend, zo luidt althans de conclusie van de onderzoekers van het *Moffitt Cancer Center* (40). De zorg op een andere plaats verstrekken, leidt tot lagere behandelingskosten, al was het maar omdat de verplaatsingskosten worden uitgespaard en mogelijk productiviteitsverlies als gevolg van de fysieke consultatie (vooral als het gaat om jongere patiënten) wordt vermeden (40). Ook de planeet zal ons overigens dankbaar zijn, want als de zorgplaats verandert, verkleint ook de ecologische voetafdruk.

RPM gaat echter verder dan alleen antwoorden op vragenlijsten verzamelen. De patiënten beschikken steeds vaker over de technische middelen om continu tal van fysiologische parameters te registreren. Tijdens de gezondheids crisis kwam de ontwikkeling

van dergelijke systemen in een stroomversnelling terecht. Sommige kunnen synchroon meerdere parameters meten (bijv. de producten Vital Sign en Biofourmis). Zelfs een eenvoudige meting van de dagelijkse activiteit via een systeem als Fitbit kan al helpen om de algemene toestand van de kankerpatiënt en zijn ziekteverloop te voorspellen (41).

Een bijzonder interessante ontwikkeling in dit domein is die van de *Mayo Clinic* (42). Zoals zo vaak in de oncologie planten we een 'port-a-cath' (PAC) in om de toegang tot de aders te vergemakkelijken. Dat laat de vele injecties van systemische producten aanzienlijk vlotter verlopen. In samenwerking met NXgenport ontwikkelden de onderzoekers van de Mayo Clinic een slimme PAC, uitgerust met sensoren die verschillende fysiologische parameters meten. Het systeem maakt niet alleen telemonitoring mogelijk, maar ook de vroege detectie van klinische tekenen die bijvoorbeeld wijzen op een sepsisrisico.

Een derde aspect van RPM is de mogelijkheid om biologische parameters te meten buiten de klassieke zorgstructuren. Voor een echte thuisbehandeling van de patiënten hebben we oplossingen nodig zoals die van Siemens (Siemens epoc NXS Host Mobile Computer), waarmee bloedanalyses gewoon bij de patiënt thuis kunnen plaatsvinden (43). Withings van zijn kant, bekend om zijn slimme weegschalen, heeft de U-scan ontwikkeld. Zodra die sensor in het toilet is gemonteerd, verzamelt hij de urine en identificeert hij een aantal specifieke biomarkers (44). De sceptici onder u zullen tegenwerpen dat we onmogelijk kunnen weten of de verzamelde urine wel echt afkomstig is van de patiënt. Toch wel en meer zelfs, makkelijker kan haast niet! Een kleine ingebouwde camera volstaat om met absolute zekerheid te zeggen dat het om de juiste persoon gaat, gewoon door de huidplooiën rond de anus te analyseren.

In Frankrijk koos de *Haute Autorité de Santé* (de Franse nationale gezondheidsautoriteit) nu meer dan een jaar geleden resoluut voor RPM (45). Ze stelde ook regels op voor de terugbetaling. Sinds 2022 wordt telemonitoring al terugbetaald aan patiënten met chronische ademnood, chronisch hartfalen, chronisch nierfalen en diabetes. Andere indicaties worden momenteel uitgewerkt. België stelt zich duidelijk minder proactief op. Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg concludeerde na experimenten tijdens de covid-19-crisis dat telemonitoring levensvatbaar is en het verdient om overwogen en verder onderzocht te worden (46). Voor antibioticatherapie en orale chemotherapie bij de patiënt thuis bestaat al een conventie voor de financiering van de behandeling in afwachting van verder bewijs van de doeltreffendheid.

Digitale behandelingen in de oncologie

Dit vrij recente domein omvat twee concepten: het gebruik van digitale hulpmiddelen voor de behandeling en 'gamification'. Digitale therapie is erop gericht om behandelingsgerelateerde stress en bijwerkingen te beheren, gedragsverandering te stimuleren, de patiënten te responsabiliseren door een betere voorlichting en medische kennis, de patiënt te ondersteunen en RPM te vergemakkelijken (47-49). Volgens sommige auteurs zou het gebruik van dergelijke digitale behandelingen zelfs de overleving verbeteren (48). Internationaal lopen er een aantal studies naar de doeltreffendheid van deze tools.

Gamification houdt in dat aan de hand van digitale games mobiele gezondheidstechnologie en lichaamsbeweging worden gepromoot (50). Er bestaan al enkele studies, maar die zijn te kleinschalig en gebruiken te verschillende methodes om afdoende te zijn. Er is dus behoefte aan ruimer, gerandomiseerd onderzoek.

Oncologische precisiegeneeskunde

Het tijdperk van gepersonaliseerde behandelingen is nog niet aangebroken. In het begin werden systemische behandelingen louter geselecteerd op basis van het getroffen orgaan, zonder enige poging om de behandeling te personaliseren. In de eerste tien jaar van de 21e eeuw begonnen we onze therapeutische beslissingen geleidelijk aan te baseren op de identificatie van veranderingen in het genoom: de behandeling werd gekozen op basis van een of meer gewijzigde biomarkers. Sinds begin jaren 2020 wordt steeds vaker gesproken over de mogelijkheid om de behandeling echt af te stemmen op de patiënt.

We zitten weer volop in het tijdperk van goedkope sequencing. Illumina heeft een oplossing ontwikkeld waarmee we voor slechts 200 dollar ons genoom kunnen ontcijferen. Met *Genomics England* sloot het overeenkomsten voor de sequencing van 300.000 personen in vijf jaar tijd. Blijkbaar werken ze sneller en goedkoper dan hun concurrent *Nebula Genomics*. Die vraagt namelijk 299 dollar voor een volledige sequencing. In de Verenigde Staten kunnen geïnteresseerden een kit voor het afnemen van mondstalen zelfs kopen in grootwarenhuizen of online. Wie het mondstaal naar 23ANDME stuurt, krijgt informatie over zijn farmacogenoom. Bovendien wordt die informatie regelmatig bijgewerkt naarmate de kennis evolueert.

Genoomanalyse gaat tegenwoordig makkelijker, sneller en ligt binnen ieders bereik, maar de *Next Generation Sequencing*-technieken gaan nog verder. Wat ons interesseert, is de hele cascade van 'omics' data (genoom: wat kan er gebeuren;

transcriptoom: wat lijkt daadwerkelijk te gebeuren; proteoom: wat zorgt ervoor dat het gebeurt; metabooloom: wat er is gebeurd). Laat er geen twijfel over bestaan: 'omics' is de toekomst van de cancerologie. De technologie moet enkel nog toegankelijk worden gemaakt voor iedereen, op een billijke manier.

Multi-omics betekent echter ook dat digitalisering en AI onontbeerlijk zijn om de gigantische hoeveelheid data te analyseren. De toepassingen zijn talrijk en vooral interessant voor het voorspellen van de behandelingsrespons. Bij borstkanker bijvoorbeeld kan *machine learning* die behandelingsrespons voorspellen op basis van de 'omics'-analyse van het tumorale ecosysteem (51-53).

Onderzoek kost zoveel geld
dat we het moeten optimaliseren.
Het is vandaag de dag ondenkbaar
om níét de hulp in te roepen van
artificiële intelligentie.

Naast de klassieke 'omics'-cascade zouden we er goed aan doen om het darmmicrobioom nader te bekijken, zowel voor het risico om kanker te ontwikkelen als voor de respons op de behandeling (54). In de cancerologie is dat microbioom goed op weg om een 'Zwitsers' (lees: multifunctioneel) zakmes te worden: interessant voor biomarkers en precisiegeneeskunde, maar ook voor de ontdekking van nieuwe therapieën. Over afzienbare tijd zou het mogelijk zijn om het microbioom doelgericht aan te pakken met specifieke stoffen of dieetaanpassingen en zo de immuunrespons te beïnvloeden. Ook over de toediening van componenten die zijn afgeleid van het microbioom en over de transplantatie van fecale microbiota wordt al denkwerk verricht (55-57).

Als dat microbioom inderdaad zo belangrijk is in de oncologie, dan moeten we natuurlijk de technische mogelijkheden hebben om het te analyseren. En die zijn er. In de handel zijn al verschillende producten verkrijgbaar, ook voor het grote publiek, waarmee iedereen inzicht kan krijgen in zijn darmmicrobioom (het bedrijf Nahibu uit Rennes is bijvoorbeeld gespecialiseerd in de analyse ervan).

Aan het belang van het microbioom werden al grootschalige studies gewijd. In Frankrijk lanceerde de *Microbiome Foundation* het project *French Gut*, een nationaal project van het INRAE (*Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement*) in samenwerking met AP-HP (*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris*). Het maakt deel uit van een breder internationaal initiatief (het *Million Microbiome from Humans Project*) dat zich tot doel stelt om:

- 1 miljoen microbiële monsters te verzamelen uit de darmen, de mond, de huid en de voortplantingsorganen;
- het microbioom van het menselijk lichaam in kaart te brengen;
- de grootste databank ter wereld op te richten die voldoende solide is voor onderzoekdoeleinden;
- het therapeutische potentieel van het microbioom te onderzoeken.

Recente studies over de impact van het orale microbioom en het longkankerrisico benadrukten in hun resultaten het belang om verder te kijken dan het darmmicrobioom (58, 59). Ook hier kunnen we gezien de enorme hoeveelheid gegevens niet anders dan gebruikmaken van *machine learning* en AI.

Wel moeten we ons ervan bewust zijn dat 'omics' en het microbioom slechts een deel zijn van de oplossing voor precisiegeneeskunde. Maar al te vaak vergeten we dat de individuele en de volksgezondheid slechts voor 20% afhangen van de interacties met de gezondheidssystemen. Al de rest, d.w.z. 80%, houdt verband met sociaaleconomische factoren (*Social Determinants of Health*, SDOH) (60). De Britten hebben daarvoor een kernachtige zegswijze: "*Genetics loads the gun, environment pulls the trigger.*" Als we geen rekening houden met de sociale gezondheidsdeterminanten (sociaaleconomische factoren, fysieke omgeving, individuele gewoontes en gedrag), ontzeggen we ons de middelen om 80% van de gezondheidsdeterminanten aan te pakken (61). Ook hier bleek uit de covid-19-crisis in hoeverre sociaaleconomische verschillen het lot van patiënten besmet met het virus hebben beïnvloed (62, 63). Verschillen die we uiteraard ook zien in de cancerologie. Alleenstaande kankerpatiënten bleken bijvoorbeeld een kleinere overlevingskans te hebben dan kankerpatiënten met een partner (64). Dat is uiteraard op verschillende manieren te verklaren. Een daarvan is het verschil in therapietrouw. Anderen wezen op het hogere gehalte aan pro-inflammatoire factoren (CRP, IL-6, TNF α) bij alleenstaanden (65). Voor meer duidelijkheid over de sociale gezondheidsdeterminanten (SDOH) zullen we in onze medische dossiers ook rekening moeten houden met tal van sociaaleconomische factoren (bij voorkeur verzameld op gestandaardiseerde wijze). AI kan dan eventuele verbanden vaststellen

zonder absoluut aan te tonen dat het om een oorzakelijk verband gaat. Dat kan minstens de weg openen naar een te testen hypothese en een mogelijkheid om in te grijpen.

***Real world evidence* en de nieuwe klinische proeven**

We moeten ons ervan bewust zijn dat heel wat behandelingen in de medische oncologie op het vlak van overleving niet echt veel bijdragen, zeker niet buiten de streng geselecteerde context van gerandomiseerde proeven. Helaas bestaat de kwalijke neiging om interne en externe validiteit met elkaar te verwarren: het gaat niet op om de werkzaamheid van een behandeling die werd getest bij een selectie van patiënten (die beantwoorden aan heel nauwkeurige criteria) te extrapoleren naar de algemene bevolking. Een objectief beeld van het effect van deze behandelingen bij de algemene bevolking zou meer dan nuttig zijn. In de klinische routine worden ze namelijk de facto toegediend zonder reëel bewijs van hun werkzaamheid.

In april 2023 werd de *Pragmatica-lung Study* (66) gelanceerd. De deelnemers aan deze fase III-studie zijn patiënten met niet-kleincellige longkanker. Bijzonder is dat de onderzoekers ruimschoots rekruteren in de algemene bevolking. De inclusieregels zijn veel minder streng dan gewoonlijk. De onderzoekers verzamelen zoveel mogelijk gegevens over de bijwerkingen van de behandelingen en focussen uitsluitend op de overleving.

In augustus 2023 gingen een aantal industriële bedrijven, waaronder AstraZeneca, in zee met *PicnicHealth* (dat in andere domeinen zoals de neurologie ook samenwerkt met Roche en Genentech) om oncologische gegevens aan te reiken en daarbij zoveel mogelijk gestructureerde *real world* gegevens te verzamelen (67). Eens te meer kan deze gigantische hoeveelheid enkel worden verwerkt met big data en AI.

Precisiegeneeskunde vereist een andere wetenschappelijke aanpak die niet focust op een globale respons van een populatie, maar op de individuele respons. Dat vraagt om nieuwe modellen voor klinische proeven. Drie nieuwe soorten klinische proeven komen steeds vaker op de voorgrond:

- *umbrella trials*: met patiënten met één type kanker (bijvoorbeeld longkanker) maar verschillende vormen van genetische mutatie (die allemaal onder dezelfde ‘paraplu’ worden gegroepeerd). Voor elke mutatie is er echter een specifieke behandeling;
- *basket trials*: de werkzaamheid van een stof wordt getest ongeacht het type kanker en de getroffen zone (alle patiënten worden ondergebracht in dezelfde ‘mand’);

De snel oprukkende en alomtegenwoordige digitalisering verandert de plaats waar we de zorg verstrekken – bij de patiënt thuis, tot grote tevredenheid van de patiënt.

- adaptieve klinische proeven die evolueren naargelang de respons van de patiënten tijdens de proef.

Maar die oplossingen zijn volgens sommigen onvoldoende gepersonaliseerd, omdat ze geen rekening houden met de vele factoren die – buiten een specifieke genetische mutatie – de respons op de behandeling kunnen beïnvloeden.

Dat is een van de redenen waarom sommige auteurs stilaan pleiten voor het concept N-op-1-studies (68). Die aanpak heeft echter beperkingen: hij kan enkel worden toegepast bij ziekten die niet te snel evalueren. De onderzoekers moeten namelijk ook de vele therapeutische kruisingen kunnen doorvoeren. Het principe van verschillende therapeutische cycli is van toepassing (achtereenvolgens worden verschillende componenten gebruikt, A-B-A-B, waarbij A de geteste component is en B de referentie). Kortom, het gaat om een cross-overstudie over meerdere cycli bij één patiënt. Het effect van A wordt vergeleken met het effect van B en de patiënt is zelf de controlepatiënt (69).

Het is ook mogelijk om bepaalde therapeutische concepten *in silico* te testen. Dat is het principe van de *digital twin test* (70, 71). Wat we nodig hebben, is een bestaande fysieke entiteit uit de echte wereld, d.w.z. een patiënt en zijn gegevens, een representatie van die patiënt in een virtuele wereld en de uitwisseling van gegevens tussen beide. Het principe is als volgt: “Wat gebeurt er als...”. Met behulp van mathematische modellen wordt bijvoorbeeld de evolutie van een biomarker onder lambdabehandeling gesimuleerd. Er zijn dus voldoende gegevens nodig om de verschillende simulaties uit te voeren op verschillende versies van de *digital twin* (70). Het metaversum opent nieuwe perspectieven, maar eerst moeten we de technische, wetgevende en ethische uitdagingen aanpakken (71). Hoe dan ook zal AI een belangrijke rol vervullen in klinische proeven, ongeacht hun opzet. Al was het maar bij de rekrutering van potentiële patiënten.

Conclusies

Big data en AI vullen elkaar wederzijds aan in een virtueuze cirkel. Het is ondenkbaar om er in de oncologie géén gebruik van te maken. De doorbraak in alle domeinen is fenomenaal: beeldvorming voor diagnose, classificatie, detectie, segmentatie, karakteristatie, automatische monitoring...

Ook op voorspellend vlak (predictie van de tolerantie, de respons, de overleving en het recidief) bieden big data en AI onmiskenbaar een enorm potentieel. Als we daarnaast de moeite doen om de medische gegevens in onze dossiers te structureren, te standaardiseren en interoperabel te maken, leveren we een daadwerkelijke bijdrage tot de ontwikkeling van algoritmen die ons zullen helpen om de behandelingen te personaliseren. Dat is geen technologische uitdaging, maar een culturele. De snel oprukkende en alomtegenwoordige digitalisering verandert de plaats waar we de zorg verstrekken – bij de patiënt thuis, tot grote tevredenheid van de patiënt. Nieuwe concepten zoals digitale behandelingen en *gamification* steken de kop op. Vooral op het gebied van begeleiding en verandering wordt onderzocht hoe ze ons van nut kunnen zijn.

Onderzoek kost zoveel geld dat we het moeten optimaliseren. Het is vandaag de dag ondenkbaar om níét de hulp in te roepen van AI: voor de ontwikkeling van therapeutische substanties en voor de herbestemming van stoffen die al op grote schaal worden gebruikt voor andere doeleinden; voor het optimaliseren

van de selectie en de rekrutering van patiënten voor klinische proeven (waarvan het opzet snel zal worden aangepast); voor het individualiseren van verschillende behandelingsstrategieën en voor het gebruik van avatars bij tal van proeven *in silico*.

Om de verschuiving te maken naar een echt geïndividualiseerde aanpak, moeten we veel verder gaan dan de ‘omics’-cascade. We moeten ook rekening houden met de sociaaleconomische en ecologische determinanten. Verschillende gegevensbronnen – talrijk, gevarieerd en dynamisch in de tijd – die vandaag nog niet naast elkaar bestaan en vaak niet interoperabel zijn, kunnen we enkel combineren als we gebruikmaken van digitalisering en van de analytische vermogens van AI. We waren allemaal ontgoocheld toen de poging van IBM (*Watson for oncology*) op het gebied van therapeutische beslissingen in de oncologie mislukte, ook al was ze zo beloftevol. Om verschillende redenen sloeg het model niet aan, niet het minst vanwege het economische aspect (het project was veel te duur). Gelukkig kondigen zich nu andere oplossingen aan (bijvoorbeeld xDECIDE) die gebruikmaken van bredere *real world evidence* gegevens, de kennis van experts, wetenschappelijke en klinische publicaties en individuele gegevens (72).

Referenties op www.oncohemato.be

NIEUWS UIT DE MEDISCHE INDUSTRIE

KITE'S CAR-T CELL THERAPIES DEMONSTRATE HIGH RESPONSE RATES IN DESCAR-T REAL-WORLD REGISTRY

Kite, a Gilead Company, announced real-world evidence from the DESCAR-T registry, led and sponsored by the multi-national collaborative groups LYSA/LYSARC and GRAALL, which explore the use of its chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies for patients living with advanced blood cancers. These findings (abstracts #5138 and #3498)

were presented during the 2023 American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting in San Diego, USA.

Analysis from the French nationwide DESCAR-T registry, which collects data of all patients treated with approved CAR T-cell therapies across 22 centres, demonstrated 52 patients with early relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (< 1 year) treated with axicabtagene ciloleucel after at least one month of follow-up, had an overall response rate of 76.9% and complete response rate (CR) of 57.7%. Axicabtagene ciloleucel was associated with less than 5% grade ≥ 3 cytokine release syndrome (CRS) and 9% grade ≥ 3 neurotoxicity, respectively. Inclusion in the DESCAR-T registry is ongoing and further follow-up data will be presented (1).

The Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia (GRAALL) analysed findings from 64 patients with BCP-ALL treated with brexucabtagene autoleucel from the DESCAR-T registry. Findings from the study showed that brexucabtagene autoleucel demonstrated a CR of 77% at a median follow-up of 13 months and a median relapse-free survival and overall survival of 12.9 months and 15.6 months, respectively. Brexucabtagene autoleucel was associated with 6% grade ≥ 3 CRS and 8% grade ≥ 3 immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, respectively, and were reversible. Inclusion in the DESCAR-T registry is ongoing and further follow-up data will be presented (2).

1. Brisou G, et al. Real-World Data of Axicabtagene Ciloleucel as Second Line Therapy for Patients with Large B-Cell Lymphoma (LBCL). Presented at the 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9-12 December 2023, San Diego, US

2. Rabian F, et al. Efficacy and Tolerance of Brexucabtagene Autoleucel in Adults with Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic (BCP-ALL) Leukaemia. Presented at the 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9-12 December 2023, San Diego, US