

dr.ir. G.J.S. Litjens
aan het werk

Veelbelovend onderzoek jonge onderzoeker

■ *Berrie van der Heide*

In Nijmegen werkt in het Radboudumc een onderzoeksteam onder leiding van dr.ir. G.J.S. (Geert) Litjens sinds medio 2015 aan baanbrekend onderzoek. Het doel is om overbehandeling van mannen met prostaatkanker te voorkomen en daarnaast moet het onderzoek leiden tot de ontwikkeling van nieuwe prognostische maten of risicomodellen, naast de huidige Gleason gradering. Het onderzoeksprogramma kost bijna 1 miljoen euro in een periode van zes jaar en is mogelijk geworden door een beurs van KWF Kankerbestijding en een subsidie van NWO.

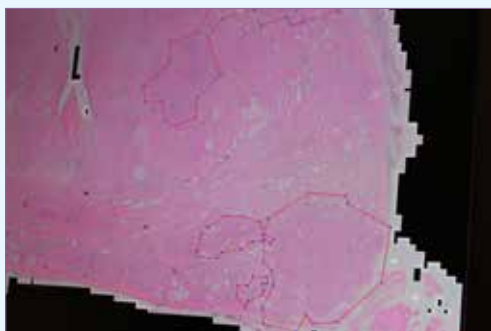
De redactie van Nieuws sprak met Geert Litjens over onder meer zelflerende computers die worden ingezet om microscopische inspectie van weefsel digitaal uit te voeren. Het verminderen van overbehandeling bij prostaatkanker en het ontwikkelen van nieuwe risicomodellen zijn de hoofddoelen van het onderzoek.

Het onderzoeksteam van Litjens wil de volgende deelvragen beantwoorden:

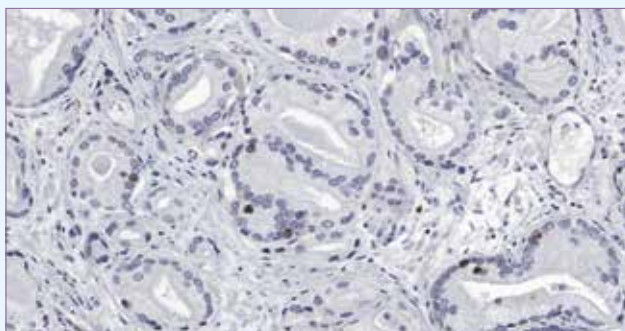
- *Hoe kunnen we het beste zelflerende computersystemen inzetten om kwantitatieve karakteristieken van prostaatkanker op celniveau, waarvan we uit de literatuur weten dat ze een voorspellende waarde hebben, er uit te halen?*
- *Kunnen we zelflerende computers inzetten om nieuwe voorspellende maten te ontdekken die nu nog niet bekend zijn door deze direct te leren uit de digitale beelden?*
- *Kunnen we de prognostiek verbeteren door deze kwantitatieve beschrijvingen in te passen in de huidige diagnostische risico-modellen?*

Litjens is optimistisch over wat het onderzoek gaat opleveren: 'We gaan vinden wat we zoeken, de antwoorden op die deelvragen gaan er komen, daar ben ik van overtuigd. Ik ben wetenschapper, ik wil met dit onderzoek >

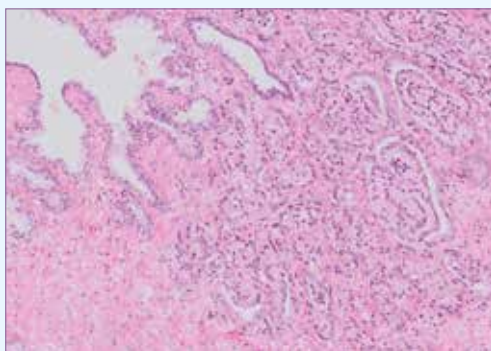
Foto's gedigitaliseerd gekleurd weefselmateriaal (afkomstig van Radboudumc)



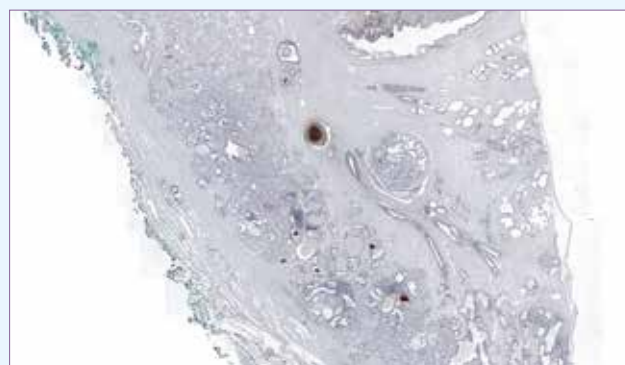
Beeldanalyse toont gebied in prostaat met kankercellen



Sneldelende cellen



Prostaatanker



Sneldelende cellen uitgezoomd

We gaan vinden wat we zoeken

aantonen dat wat ik denk ook bewezen kan worden. We kunnen tegenwoordig heel veel door de digitalisering en automatisering. Daardoor worden zelfrijdende auto's mogelijk. Dat gaat de manier waarop we ons vervoer op deze planeet regelen echt veranderen. Diezelfde digitalisering en automatisering kan er echter ook voor zorgen dat er op het gebied van pathologie en radiologie een revolutie komt'.

Zelflerende computers

Litjens: 'Het beoordelen van individueel weefselmateriaal is van oudsher een intensief werkje dat door een patholoog wordt uitgevoerd. Door de inzet van zelflerende computers kan het weefselmateriaal, nadat er een digitale scan van het stukje weefsel is gemaakt, razendsnel worden geanalyseerd en beschreven.' Zo kan een computer, als die 'geleerd' is om sneldelende cellen te herkennen, worden ingezet om bijvoorbeeld die sneldelende cellen te tellen en in beeld te brengen door verdachte delen te laten oplichten. De patholoog wordt op die

manier in staat gesteld om veel gericht het weefselmateriaal te beoordelen.

Ook wordt de kans dat er iets over het hoofd gezien wordt op deze manier verminderd. Litjens vervolgt: 'Het is nog wel een kunst om de computer ook te leren om een waarschuwing te geven als er iets bijzonders wordt waargenomen. Je zou bijvoorbeeld, om maar wat uitzonderlijks te noemen, ook uitgezaaide darmkanker in de prostaat tegen kunnen komen. Het zou mooi zijn als er dan ook een signaal wordt afgegeven.' Litjens geeft ook een ander voorbeeld: 'Je zou de computer ook kunnen leren om te herkennen of in het weefsel zichtbaar is of het natuurlijke afweersysteem aan het werk is om foute cellen op te ruimen. Een aanname is dat als dat afweersysteem niet actief is, het opstarten van immuuntherapie zinvoller is dan in het geval dat het eigen immuunsysteem al wel aan het werk is om de foute cellen aan te vallen. Ons onderzoek moet ook een bijdrage kunnen leveren aan het beantwoorden van die vragen.' >

Hoe leren computers om kwaadaardig weefsel te herkennen?

De inzet van zelflerende computers bij het beoordelen van weefselmateriaal is mogelijk geworden door dezelfde techniek die Google Foto's gebruikt om een huisdier te herkennen. De onderzoekers bedachten dat als een hond of een kat herkend kan worden door software, het ook mogelijk moet zijn om kwaadaardige cellen of tumoren te herkennen. Men heeft in het Radboudumc in 2017 bij een ander onderzoek (naar borstkanker) al aangetoond dat deze techniek werkt.

De algoritmes (programmeerregels) die er voor moeten zorgen dat ook prostaatkanker in een digitale scan herkend kan worden, zijn door de onderzoekers inmiddels ontwikkeld volgens Geert Litjens.

Digitalisering met whole-slide scanner

Voor het onderzoek wordt in de zogenaamde retrospectieve fase historisch materiaal gebruikt van 1.000 prostaatkankerpatiënten dat afkomstig is van Radboudumc, ErasmusMC en de zogenaamde driehoek Pathologie-DNA (Den Bosch, Nieuwegein en Arnhem). Daarnaast worden voor de prospectieve fase 400 patiënten betrokken uit dezelfde ziekenhuizen die via de normale routine binnenkomen als nieuwe prostaatkankerpatiënt en waarvan weefsel ter beschikking komt door een biopsie of een radicale prostatectomie (verwijdering prostaat).

Litjens: 'Het prostaatweefsel van de biopsies en de prostatectomieën dat wij verkrijgen, wordt gesneden en gekleurd. Naast de standaard diagnostische kleuring worden ook specifieke kleuringen uitgevoerd voor immuuncellen (CD3 en CD8) en snel delende cellen (Ki67). De resulterende glaasjes worden gedigitaliseerd met een zogeheten *whole-slide scanner*.

De in de retrospectieve fase ontwikkelde algoritmes waarmee de zelflerende computers worden gevoed, zullen nadat de prospectieve fase is afgesloten binnen dit onderzoek worden getoetst op hun waarde.

Vrijgeven onderzoeksresultaten

Tot slot geeft Litjens aan: 'Aan het einde van het project moet er een softwarepakket ontwikkeld zijn dat gegeven de digitale microscopische beelden van de prostaat of prostaatbiopsies een uitspraak kan doen over het risico van de patiënt op bijvoorbeeld recidief. Dit pakket zal tegen die tijd vrijelijk beschikbaar worden gesteld voor onderzoeksdoeleinden. Sub-onderdelen worden nu al vrijgegeven. Zo hebben wij software ontwikkeld en vrijgegeven voor uitwisseling van digitale beelden, ongeacht het merk van de apparatuur waarop de beelden zijn gemaakt. Voor radiologie bestaat er al een standaard (DICOM) maar voor pathologie niet. Dan is het lastig om in groter verband beelden uit te wisselen. Nu wordt de software al gebruikt in het onderzoek in o.a. het Radboudumc, ErasmusMC, en de TU Delft. Daarnaast is klinische toepassing in de praktijk van groot belang. Om dit internationaal te realiseren is een groot netwerk en veel ondersteuning nodig. Gedurende het project zullen wij onderzoeken of het mogelijk is dit te realiseren via een spin-off bedrijf of een commerciële partner. De eerste verkennende gesprekken daarvoor hebben wij al gevoerd'. ■

Hoe wordt het onderzoek gefinancierd?

De financiering van het onderzoek is gegarandeerd met een beurs van KWF Kankerbestrijding en een Veni-subsidie van NWO, de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek.

ProstaatKankerStichting.nl heeft zich bij KWF sterk gemaakt om een beurs te verstrekken onder het KWF Young Investigators Grant voor persoonsgebonden onderzoeksprojecten voor jonge onderzoekers. Die beurzen staan ook bekend als Bas Mulder Award. KWF verstrekt bijna € 715.000,-

Tevens is een Veni-subsidie bemachtigd van NWO, de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek. Het gaat om een bedrag van maximaal € 250.000,- waarmee veelbelovende jonge wetenschappers gedurende drie jaar hun eigen ideeën verder kunnen ontwikkelen. Zo kon een extra promovendus worden toegevoegd aan het onderzoeksteam.