

A Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának szerepe a FEMaLe-projekt megvalósításában



Dobó Noémi dr., Bokor Attila dr., Brubel Réka dr., Csibi Noémi dr., Miklós Dominika dr., Bara Éva dr., Szabó Gábor dr., Hruby Ervin dr., Kalina Ildikó dr., Prosszer Mária dr., Hajdinák Adrienn dr., Ács Nándor dr.

Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Prof. dr. Ács Nándor)

A P4-medicina (predictive-előrelátható, preventative-preventív, personalized-személyre szabott, participatory-részvételi) célja, a korlátozott egészségügyi források legjobb kihasználása mellett, a betegségek korai észlelése, illetve megelőzése statisztikai elemzések, biomarker-kutatás, beteg utánkövetések monitorizálásának segítségével.

A „Finding Endometriosis using Machine Learning (FEMaLe)” projekt ennek az elgondolásnak a megvalósítása az endometriosis korai diagnosztikája céljából. A projekt célja továbbá egy olyan mesterséges intelligencián és gépi tanuláson alapuló Skálázható Multi-omikus Program „Scalable Multi-Omics Platform (SMOP)” kifejlesztése, amely segítségével az endometriosisban szenvedő páciensek, illetve egészségügyi szolgáltatók számára megkönnyíti a közös döntéshozatalt, elősegíti új terápiák bevezetését, ezáltal javítja az endometriosis betegséggel küzdők életminőségét.

Az Európai Bizottság Horizon 2020 programja a FEMaLe-pályázat számára (Horizon 2020-101017562) több mint 4 millió eurós forrást biztosított.

Irodalmi adatok bizonyítják, hogy az Európai Unió lakosságának nagy része egy, vagy több krónikus betegséggel küzd, ami a megfelelően szervezett vizsgálatok, adatgyűjtések által támogatott klinikai döntéshozatal és kezelések nélkül, diagnosztikus késésekhez, szövődményekhez vezetnek (1). Személyre szabott korai rizikóbecslés, prevenció és jól összehangolt intervenció nélkül az Európai Egészségügyi Rendszer egyre több multimorbid, krónikus betegséggel küzdő lakossal találja magát szemben, akik a romló életminőségük hatására, folyamatosan növekvő költséget rónak az egészségügyi rendszer számára.

A FEMaLe-projekt kiemelten az endometriosisra foglalkozik, ami egy krónikus nőgyógyászati betegség a reprodukív korú nők kb. 10%-át érinti, ez az előfordulási gyakoriság a világon kb. 200 millió nőt jelent (2).

A betegség többek között meddőséggel, dysmenorrhoeával, krónikus kismedencei fájdalommal jár. Tekintettel a fájdalom társadalmi normalizálására, a menstruáció stigmatizálására, a társadalom, az egészségügyi szolgáltatók és a páciensek megfelelő tájékoztatásának hiányára, az endometriosis előfordulása az általános populációban máig nem ismert (3).

A betegség diagnosztizálásának ideje a tünetek megjelenésétől, a végleges diagnózis felállításáig nemzetközi irodalmi adatok alapján átlagosan 7,5 év. Ez a diagnosztikus késés negatív hatással van az egészséghez köthető életminőségre (health-related quality of life-HRQoL), amely a mindennapi élet számos aspektusát (érzelmi jóllét, munkaproduktivitás, szexuális kapcsolatok, gyermekvállalás) érinti (1, 4).

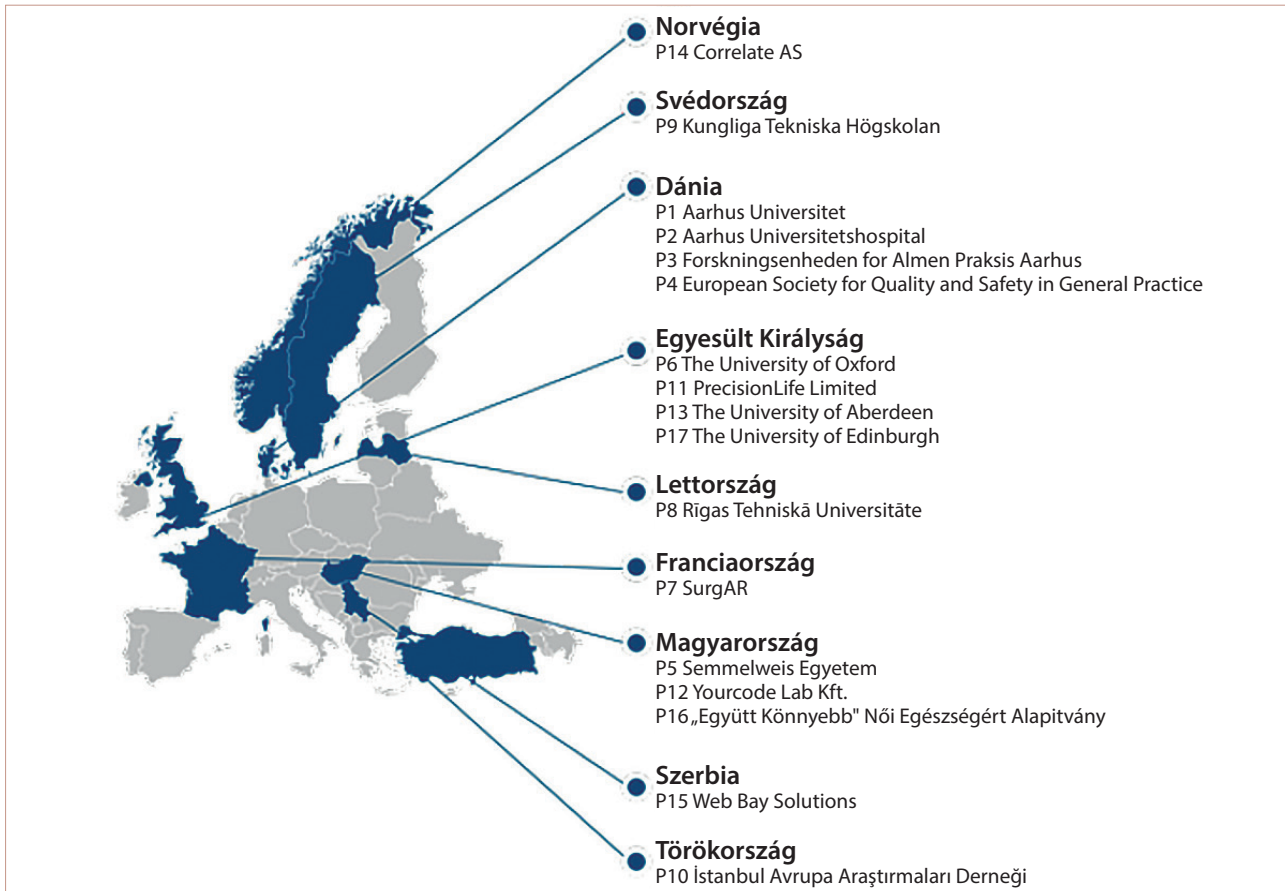
Az EndoCost Quality of Life Study eredményei alapján az endometriosisban szenvedő nőknél a diagnózis felállítását megelőző és azt követő 5 évben is háromszor magasabb az átlagos éves egészségügyi költség (orvosi és gyógyszeres kezelések vonatkozásában) az endometriosisal nem küzdő nőkhöz képest. Továbbá az egészségügyi okból történő távollét miatt hetente átlagosan 11 órával csökken a teljes munkahelyi produktivitás is (1, 5).

A magas költségek és a gyakori előfordulás ellenére is alulfinanszírozott, és kutatott betegségről beszélünk, amely nagyban lassítja az endometriosis etiológiájának megértését, a diagnosztika és terápia fejlesztését.

A FEMaLe-projekt résztvevőit az 1. ábra tartalmazza.

Érkezett: 2021. május 6. Közlésre elfogadva: 2021. május 25. Received: 6 May 2021. Accepted: 25 May 2021.

Levelezési cím: Dr. Dobó Noémi, Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78/a
E-mail: dobnoemi22@gmail.com



1. ábra: A FEMaLe-projekt résztvevői

A FEMaLe-projekt célja

- Scalable Multi-Omics Platform létrehozásával egy olyan multifaktoriális, multi-omikus adatbázis biztosítása, amely alapvető analitikai háttérrel nyújt a személyre szabott orvoslás megvalósításához, a klinikai döntéshozatal-támogató eszközök (Clinical Decision Support tools-CDS tools) kifejlesztéséhez, ezáltal az endometriosisban szenvedő betegek életminőségének javításához.
- Mobil egészségügyi alkalmazás bevezetésével, az edukáció, a betegséggel kapcsolatos tudatosság növelése, a stigmatizáció csökkentése a lakosság, az egészségügyi szolgáltatók, a páciensek körében, ezáltal a diagnosztikai késés csökkentése, a terápia mihamarabbi megkezdése.
- Az európai egészségügyi rendszer átalakulásának támogatása, egy digitalizáltabb, személyközpontú, átfogóbb ellátórendszer biztosításával, amely erősíti az európai fenntartható fejlődés és innovációs képességet.
A konzorcium partnereinek listáját az 1. táblázat összegzi.

Tervezett tevékenységek, munkacsomagok

A FEMaLe-projekt 9 különböző munkacsomagot tartalmaz, amelyek biztosítani fognak és tesztelnek:

1. mobiltelefon-alapú egészségügyi applikációt endometriosisal küzdő nők számára,

2. három klinikai döntéshozatal-támogató rendszert egészségügyi szolgáltatók számára, és
3. valós idejű kiterjesztett valóság vezérelt endometriosissebészet számára digitális kép alapú szoftvert.

A mobiltelefonos egészségügyi applikáció, illetve a három klinikai döntéshozatal-támogató eszköz, a páciensek és egészségügyi dolgozók együttműködésével születik, amely biztosítja ezáltal a résztvevők kívánalmainak találkozását.

A SMOP segítségével az egészségügyi ellátók, a betegekkel közösen hozhatnak döntéseket, így növelhető a betegbiztonság, a tájékozott döntéshozatal lehetősége, és a személyre szóló kezelés beállításának aránya.

A 2. ábrán a FEMaLe-konzorcium organogramja látható.

1. munkacsomag (WP1): HATÁS: rugalmas, eredményorientált megközelítés.

A munkacsomag tartalmazza a FEMaLe által tervezett, fejlesztett egységesített megoldások „jövőbiztossá” tételét. A klinikai gyakorlat fejlesztésébe és a kutatási tevékenységbe az egészségügyi színtér valamennyi résztvevőjét bevonja.

2. munkacsomag (WP2): KODIFIKÁCIÓ: etika, gender, felelős kutatás és fejlesztés (Responsible Research and Innovation), hozzáférhető tudomány (Open Science)

A projekt keretében elvégzett tevékenységek figyelembe veszik az emberi élet egészére, a jólétre, a szocioökonómiára,

1. táblázat: A konzorcium partnereinek listája

Partner száma	Együttműködő partner neve	Hivatkozás	Ország
1 (szervező)	Aarhus Universitet	AU	Dánia
2	Aarhus Universitetshospital, Endometriosis Clinic	AUH	Dánia
3	Forskningssenheden for Almen Praksis Aarhus	FEAP	Dánia
4	European Society for Quality and Safety in General Practice	EQuIP	Dánia
5	Semmelweis Egyetem	SWU	Magyarország
6	The University of Oxford	UOXF	Egyesült Királyság
7	SurgAR	SURG	Franciaország
8	Rīgas Tehniskā Universitāte	RTU	Lettország
9	Kungliga Tekniska Högskolan	KTH	Svédország
10	İstanbul Avrupa Arařtırmaları Derneđi	IAAD	Törökország
11	PrecisionLife Ltd	PREL	Egyesült Királyság
12	Your Code Lab	YLK	Magyarország
13	The University of Aberdeen	UNAB	Egyesült Királyság
14	Correlate AS	CORR	Norvégia
15	Nemanja Todic Preduzetnik Web Bay Solutions	WBS	Szerbia
16	„Együtt Könnyebb” Női Egészségért Alapítvány	TIEF	Magyarország
17	The University of Edinburgh	UNED	Egyesült Királyság

az egészségtudományra, valamint a társadalomra gyakorolt hatásukat is. Mind a közösségek, mind az egészségügyi személyek számára azonos tudatosság és felelősségvállalás szükséges az endometriosisról nyert információk mindenki számára elérhetővé tétele, ezáltal az érintett nők támogatása céljából.

Nem- és beilleszkedési megfontolások: A „gender dimenzion”, a nemi dimenzió fogalma, az Európai Bizottság által alkotott fogalom, amelynek célja a szex- és gendervizsgálatok bevezetése a kutatásba.

A FEMaLe nemi szempontból semleges kezdeményezés, amely biztosítja, hogy a végrehajtott tevékenységek hozzájáruljanak a nemek közötti megkülönböztetés felszámolásához az egészségügyi környezetben.

A Nyitott Tudomány (Open Science) célja, a nyílt hozzáférés biztosítása, a publikációk és kutatási eredmények digitalizált, korlátozások nélküli, nyilvánosan elérhetővé tétele, a kutatások felgyorsításának céljából.

3. munkacsomag (WP3): FENOTÍPUS-MEGHATÁROZÁS: klinikai és pszichoszociális fenotípzálás

A betegségben érintett nők részletesebb klinikai és pszichoszociális fenotípzálása lehet az első lépés a jelentős diagnosztikus késedelem csökkentésére, a precízebb diagnosztikai eszközök kifejlesztésével.

Reproduktív életkorú nők nagy elemszámú, randomizált mintájából önbevallás alapján gyűjtött tünetcsoportok elemzése információt nyújthat a kismencedei fájdalom földrajzi megoszlásáról ebben a csoportban. Ha ezen adatokat összekapcsoljuk a már meglévő, nyilvántartott endometriosis-

kutatás területen szerzett eredményekkel, a „big data” megközelítés alkalmazásával lehetővé válik a diagnosztikus késedelem egészségügyi és társadalmi következményeinek becslése, valamint az endometriosisban szenvedő nők fenotípus-leírásának kidolgozása is, amely felhasználható lesz a korai diagnosztizálás céljából.

4. munkacsomag (WP4): OMICS: kockázati besorolás és altípusok

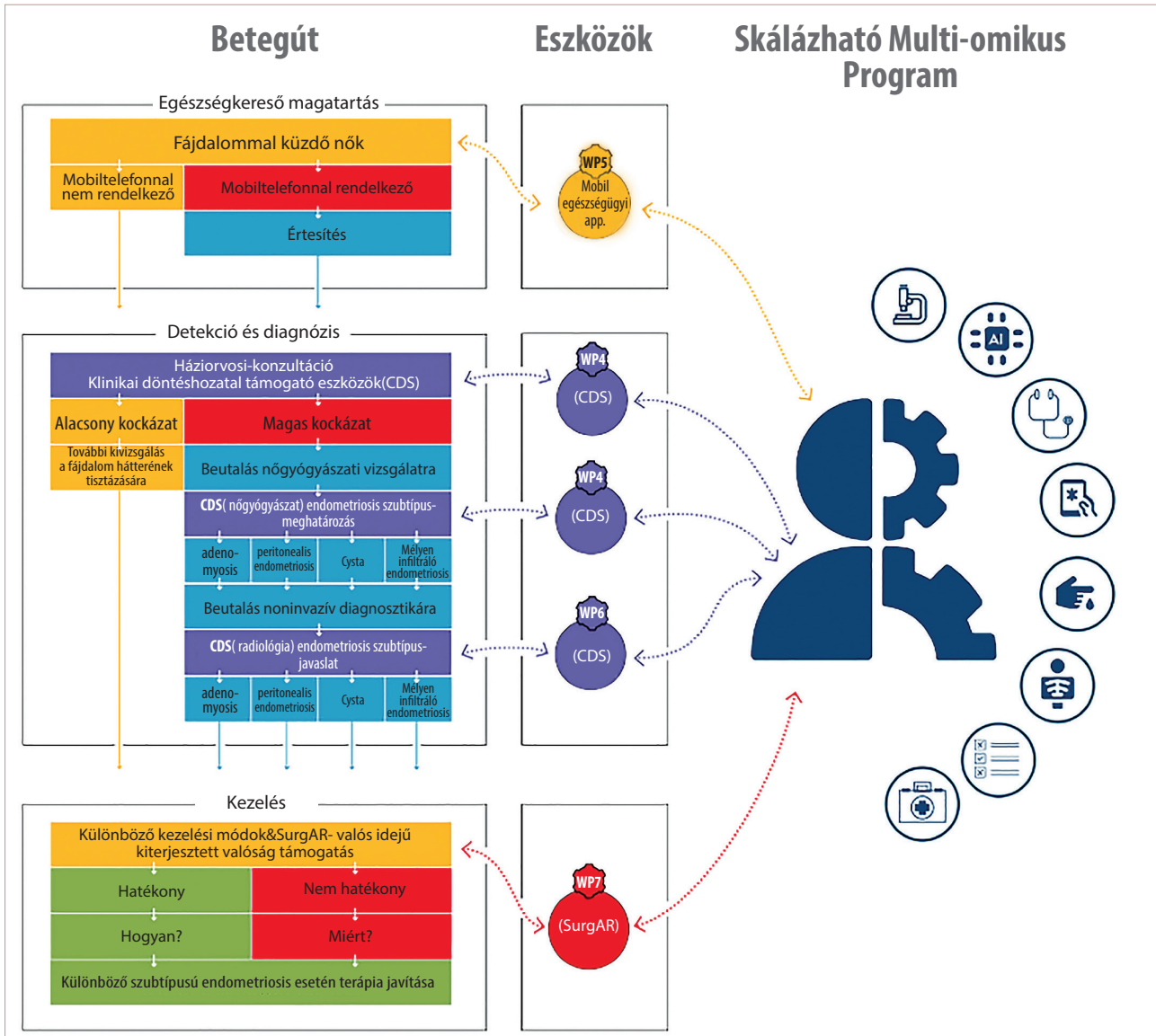
Ennek a munkacsomagnak a célja két klinikai döntéstámogató eszköz létrehozása:

1. génmeghatározás alapján a populáció alacsony vagy magas kockázati csoportba sorolása endometriosis-rizikó szempontjából, valamint
2. Scalable Multi-Omics Platform létrehozása, amely a multi-omikus adathalmazokat (genomikai, fenotípusos és klinikai adatok) betegségtérképekké alakítja. Minden betegségtérkép a komplex betegségek mechanizmusainak mélyebb megértését segíti.

5. munkacsomag (WP5): BIG DATA: digitális állapotmegfigyelés és a Lucy-applikáció

A munkacsomag célja egy prospektív adatbank létrehozása a meglévő Lucy-applikáció módosított verziójának felhasználásával. A Lucy App a cikluskövető naptárak új generációjához tartozik, amelyet egy magyar start-up vállalkozás fejlesztett ki 2019-ben, és még abban az évben elnyerte a nemzeti egészségügyi innovációs verseny fődíját.

A WP5 fő célja a betegprofilok és a strukturált klinikai adatok összegyűjtése és elemzése mesterséges intelligencia/gépi tanulás (Artificial Intelligence (AI)/Machine Learnig



2. ábra: A FEMaLe-konzorcium organogramja

(ML) alkalmazásával a tünetek, betegutak, társbetegségek, klinikai súlyosság és az életmód tényezői alapján. Az AI/ML-hátteret a stockholmi és rigai Műszaki Egyetem munkacsoportjai biztosítják.

A Semmelweis Egyetem munkacsoportja WP5-munkacsomag koordinációján kívül a WP3, WP4, WP6, WP7, WP8 vezetésében és megvalósításában vesz részt. A klinika munkacsoportját dr. Bokor Attila és prof. dr. Ács Nándor vezeti, és a jelen cikk szerzői vesznek részt a kutatásban.

Konzorciumi partnerként a klinikánk munkacsoportja vesz részt vagy irányítja a projekt legtöbb munkacsomagját.

Lucy-applikáció

A Lucy-applikáció segítségével lehetőség nyílik nyomonkövetni a felhasználók menstruációs ciklusát és egészségügyi állapotát, ugyanakkor „biztonsági hálót” is nyújt a szolgáltatott adatok elemzésével, valamint visszajelzés/értesítést küld súlyos nőgyógyászati betegség esélyének növekedése esetén, amely lehetőséget teremt a jelentős diag-

nosztikus kérés csökkentésére. A fejlesztési folyamat során a Lucy App fejlesztői 5 nőgyógyászati betegsége összpontosítottak: endometrioszis, PCOS, myoma, petefészkek-ciszta és kismencedeici gyulladás. Az applikáció biztonságosságának további javítása érdekében minden, a profilon megosztott információ titkosított.

Étrendi modul

Az egyik fontos kérdés, amelyre szeretnénk választ kapni, hogy van-e összefüggés az étrend és az endometrioszis kialakulása között. Egy fejlett AI-alapú képfelismerő modul alkalmazásával, kellően részletes betekintést tudunk kapni az étrend tekintetében.

Életmód modul

A fent részletezett étrendi modulon túl, életmódhoz kapcsolódó kérdések utánkövetését is tervezzük, amely az alkalmazott sporttevékenységekre, ezek gyakoriságára és intenzitására, relaxációs technikákra, munkakörnyezetre vonatkoznak.

Több európai országban 10 000 endometriosisal küzdő és 10 000 egészséges, kontrollcsoportba tartozó páciens vizsgálatát tervezzük, adataikat longitudinálisan követve, legfeljebb 3 évig. A nyomonkövetés során klinikai vizsgálatok eredményei és a betegek saját beszámolóján alapuló tünetek is rögzítésre kerülnek és AI/ML-alapú elemzésen esnek át.

6. munkacsomag (WP6): DIAGNÓZIS: automatikus műtéti fenotipizálás gépi tanulással

Az endometriosis diagnózisa magában foglalja a klinikai fenotipizálást (WP3), a biológiai elemzést (WP4), az MRI-vizsgálatot, a laparoszkópiát, amely a végleges szövettani vizsgálati eredményt is biztosítja. Az exploráció minősége azonban nagyban függ a beavatkozást végző sebész tapasztalatától. A megbízható standardizálás érdekében laparoszkópos képadatbázis létrehozását tervezzük Dániában az Aarhus Egyetemi Kórházban és Magyarországon, a Semmelweis Egyetemen.

A munkacsomag központi része a laparoszkópia során rögzített képek annotációja, amely lehetővé teszi a mesterséges intelligencia tanulási folyamatát. Az annotációban endometriosis specialisták, illetve rezidensek is részt fognak venni a műtétek során. Hozzávetőlegesen 50 000 kép vagy rövid videórészlet kerül annotálásra. Ezek a képek lehetővé teszik a gépi tanulás alkalmazását az endometriosis klasszifikáció (Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of endometriosis, r-ASRM) pontosítására.

7. munkacsomag (WP7): MEGJELENÍTÉS: laparoszkópos műtét a kibővített valóság alkalmazásával

A laparoszkópia jelentős előnyökkel jár a páciens számára: kisebb posztoperatív fájdalom, kevesebb szövődés, rövidebb gyógyulási idő, rövidebb kórházi tartózkodás, jobb esztétikai eredmények és alacsonyabb költségek (csökken a posztoperatív morbiditás és mortalitás). A laparoszkópia azonban olyan technikai nehézségeket vet fel, mint a szemközti koordináció kérdése, a 2D látás miatti perspektíva elvesztése, a csökkent látószög és a taktilis ingerek hiánya. A SurgAR kifejlesztett egy szoftvert, amely lehetővé teszi a kiterjesztett valóság alkalmazását a laparoszkópiában. Ezen technológiának köszönhetően a preoperatíven készült MRI- vagy CT-vizsgálaton nyert képanyag fuzionálható valós időben a laparoszkópia során látott műtéti területtel. A kiterjesztett valóság alkalmazásának főbb lépései:

- a szerv szegmentációja, 3D preoperatív modell készítése,
- regisztrációs fázis: a szerv pontos intraoperatív lokalizációja,
- fúzió: 3D preoperatív modell és a laparoszkópos kép „illesztése”.

Célunk egy nagy annotált és szegmentált laparoszkópos képekből álló adatbázis elkészítése. A FEMaLe-projekt áttörő fejlesztést igyekszik megvalósítani az endometriosis-

műtétek területén, amelynek fő célja, a minimálisan invazív műtétek biztonságosságának, pontosságának, valamint hatékonyságának növelése.

8. munkacsomag (WP8): DIGITÁLIS: önmenedzsment program

Ez a munkacsomag az endometriosisban érintett nők digitális önmenedzsment programját hivatott kidolgozni (MY-ENDO). A program alkalmazásával a betegek a saját betegségük szakértői lesznek, ami potenciálisan csökkenti az egészségügyi szolgáltatások igénybevételét.

A projekt céljai a következők: az endometriosisban szenvedő nők általános életminőségének javítása. Új, adaptív viselkedési módok oktatásával, a negatív fizikai, pszichológiai és szociális hatások által okozott krónikus kismencedei fájdalom kialakulásának csökkentése.

9. munkacsomag (WP9): KOMMUNIKÁCIÓ: információmegosztás, kommunikáció, együttműködés

Az információ széles körű megosztása, a kommunikáció és az együttműködés mind kiemelten fontos a céljaink elérése érdekében. A 9-es munkacsomag feladata ezen szempontok folyamatos szinten tartása és tudományos eredmények közzétételének előkészítése.

Következtetések

A FEMaLe-projekt az endometriosis alaposabb megismerésén túl a komplex betegségek mélyebb megértését célozza. Egészségügyi szolgáltatók szoros együttműködésével a diagnózis felállításának megkönnyítését, a személyre szabott terápia beállítását, illetve nagy betegpopuláció vizsgálatával multi-omikus és multifaktoriális AI/ML-vizsgálatok elvégzését teszi lehetővé.

IRODALOM

1. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, Viganò P, Wullschlegler M, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012; 27: 1292–9.
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020 Mar 26; 382(13): 1244–1256. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1552–1568.
3. Ferrero S, Arena E, Morando A, Remorgida V. Prevalence of newly diagnosed endometriosis in women attending the general practitioner. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 110: 203–7.
4. Nnoaham K. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility* 2011; 96: 366–373.
5. De Graaff, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013; 28: 2677–85.