

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL X**

ISAIC L. ALEXANDRU



TEZĂ DE DOCTORAT

**DEZVOLTAREA UNEI PLATFORME INFORMATICE
PENTRU INTEGRAREA DATELOR ȘI ÎMBUNĂTĂȚIREA
MANAGEMENTULUI PACIENȚILOR CU NEOPLASM
COLORECTAL**

R E Z U M A T

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. LAZĂR OCTAVIAN FULGER

**Timișoara
2019**

CUPRINS

I. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI	3
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	4
1. Material și metodă.....	4
1.1. Testarea fezabilității unei aplicații web ca instrument pentru colectarea datelor și evaluarea gradului de acceptare a tehnologiei în rândul personalului participant la un studiu experimental.	4
1.2. Dezvoltarea unei aplicații web și implementarea acesteia în uzul clinic pentru înregistrarea și urmărirea evoluției pacienților cu neoplazii colorectale. Un punct de plecare pentru registrul național de cancer colorectal.. ..	5
2. Rezultate	7
2.1. Studiul 1.....	7
2.2. Studiul 2.....	7
3. Concluzii și contribuții proprii	9

I. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Cancerul colo-rectal (CRC) reprezintă o problemă de sănătate la nivel mondial cu implicații puternice socioeconomice fiind una dintre principalele cauze ale mortalității și morbidității, ocupând locul patru în stratificarea mortalității în funcție de tipul de cancer, unii autori situând cancerul colo-rectal chiar pe primul loc din acest punct de vedere. În ceea ce privește incidența lui, CRC se situează pe locul trei în cadrul neoplaziilor ce afectează pacienții de sex masculin și pe locul doi în cazul femeilor.

În ultimele decenii s-a remarcat o creștere semnificativă a incidenței CRC, ajungându-se de la 783.000 de cazuri noi diagnosticate, în anul 1990, la 1.800.000 de cazuri noi diagnosticate în anul 2018. Această creștere a incidenței este mai pregnantă mai ales în țările industrializate, țări cu un indice de dezvoltare umană ridicat (HDI).

Având în vedere că prognosticul CRC se corelează în primul rând cu stadiul în care a fost diagnosticat după clasificarea TNM, în ciuda progreselor înregistrate de-a lungul timpului în diagnosticul, tratamentul și managementul acestor pacienți se observă totuși o variabilitate mare a rezultatelor terapeutice obținute în cadrul aceluiași grup stadial, fapt datorat unui cumul de factori biochimici, histopatologici, de mediu și a profilului genetic al tumorii.

Ținând cont de povara reprezentată de CRC din punct de vedere socio-economic, de provocările resimțite în acordarea îngrijirilor acestor pacienți precum și de variabilitatea rezultatelor terapeutice, se impune supravegherea și controlul evoluției acestei patologii prin politici de sănătate locale, regionale, naționale și internaționale, și în acest context o importanță deosebită revine registrelor de cancer.

Registrele de cancer reprezintă sisteme de colectare continuă și sistematică a datelor legate de cazurile de cancer dintr-o anumită populație, stocarea acestora, analiza lor și diseminarea rezultatelor, registrele reprezentând, astfel, o sursă fundamentală de date obiective legate de cancer. Deși rolul de bază al registrelor a rămas cuantificarea incidenței cancerului într-o populație, treptat, acestea și-au găsit aplicabilitate în tot mai multe domenii, astăzi ele având un rol cheie în prevenție, diagnostic, tratament, urmărirea la distanță a pacienților, îmbunătățirea îngrijirilor acordate acestora precum și în cercetare.

La nivel global există o preocupare deosebită în crearea, întreținerea și dezvoltarea de registre sau baze de date clinice ale pacienților cu neoplazii colorectale, majoritatea fiind active în Europa, și aflându-se sub tutela celor implicați în politicile de sănătate sau a societăților medicale de profil, cel mai adesea societăți chirurgicale. În țara noastră există câteva registre specializate de cancer precum Registrul de melanom malign sau de cancer la copii, o serie de registre regionale de cancer, acestea fiind registre populaționale, câteva registre de operații precum Registrul de neoplasm de cap de pancreas, dar nu există nici un registru specific pentru cancerul colorectal.

Câteva avantaje generale ale folosirii tehnologiei informatice în cancer sunt: monitorizarea ratei incidenței și mortalității, noi informații periodice despre povara cancerului la nivel local, național și internațional, planificarea priorităților, promovarea utilizării registrelor de cancer pentru controlul acestei boli, îmbunătățirea performanței în cercetare, ușurința utilizării informațiilor, regăsirea rapidă a datelor electronice, calcularea rapidă a indicatorilor de sănătate.

Totodată putem obține beneficii specifice considerabile, cum ar fi: colectarea informațiilor pe toată viața, crearea de înregistrări medicale, abilitarea pacientului și

scăderea costurilor și a erorilor medicale, eliminarea duplicării datelor, îmbunătățirea coordonării asistenței și a informațiilor între spitale, laboratoare, cabinete medicale și alți furnizori de îngrijiri ambulatorii printr-o infrastructură eficientă pentru schimbul sigur și autorizat de informații despre sănătate, dezvoltarea unui serviciu de sănătate centrat pe pacient, o documentare mai bună, acces rapid la informații relevante și cuprinzătoare necesare și îmbunătățirea calității serviciilor de sănătate.

Obiectivul principal al acestei lucrări este crearea unei aplicații web prin intermediul căreia să fie înregistrați și urmăriți pacienții cu neoplazii colorectale într-o bază de date accesibilă online, cu scopul ca aceasta să devină un punct de plecare pentru dezvoltarea Registrului Român pentru Cancerul Colorectal, cu acoperire națională, un proiect important al Societății Române de Coloproctologie. Ca obiectiv secundar am avut evaluarea compliancei registratorilor la implementarea unei platforme web în cadrul unui studiu experimental și evaluarea aplicabilității unui astfel de sistem în condițiile unui buget redus și perioadă de implementare scurtă. Un al doilea obiectiv secundar a fost reprezentat de testarea aplicației și a datelor obținute prin intermediul acesteia într-un studiu clinic realizat în Clinica 2 Chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara.

Am ales să abordez acest subiect în primul rând deoarece în țara noastră nu există un registru specific pentru cancerul colorectal, iar în al doilea rând datorită importanței pe care un registru de cancer o are atât în controlul acestei patologii, la nivel de tratament, urmărire și de îngrijiri acordate acestui grup de pacienți, precum și în domeniul cercetării atât din punct de vedere epidemiologic cât și clinic, cercetare cu potențial de a influența politicile de sănătate și de a îmbunătăți tratamentul și îngrijirile acordate.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

1. MATERIAL ȘI METODĂ

1.1 Testarea fezabilității unei aplicații web ca instrument pentru colectarea datelor și evaluarea gradului de acceptare a tehnologiei în rândul personalului participant la un studiu experimental.

Din punct de vedere al echipamentelor folosite am încercat simplificarea sistemului, în vederea reducerii costurilor, facilitării procesului de implementare și creării unui sistem robust. Am folosit un sistem PC de tip laptop, ca gazdă pentru serverul HTTP și pentru fișierele codului sursă al aplicației, pentru a beneficia de sursa proprie de energie a acestuia, în cazul în care sursa de la rețea suferea întreruperi, pentru a obține un „up-time” al serverului cât mai aproape de 100% fără a investi într-o sursă UPS. Conexiunea la internet a serverului am asigurat-o folosind un modem 4G, de asemenea, pentru a evita eventualele întreruperi de energie de la rețea sau lipsa conectivității rețelei locale.

Am ales să folosesc tehnologii web „open source” al căror cod sursă poate fi modificat și distribuit fără restricții sau cu restricții foarte lejere, acestea fiind de obicei gratuite, fapt foarte important pentru dezvoltarea platformei cu resurse financiare minime. Pentru aplicația care rulează pe partea de server am ales să folosesc PHP (PHP: Hypertext Preprocessor), acest limbaj fiind unul foarte popular, folosit în 79% din site-urile regăsite în

mediul world wide web, cu o comunitate foarte mare în rândul programatorilor, acesta fiind un motiv cheie în alegerea lui, datorită dezvoltării continue, sprijinul comunității vaste și a literaturii tehnice bogate. Pentru aplicația care rulează în browser, fiind interfața de lucru disponibilă utilizatorului am folosit HTML5, CSS (Cascading Style Sheets) și JavaScript pentru formatarea vizuală a paginilor în scopul obținerii unei experiențe a utilizatorului cât mai facilă și pentru afișarea diferențiată a aplicației în funcție de rezoluția dispozitivului. Sistemul de operare al stației server a fost Microsoft Windows 7 iar aplicația pentru server folosită a fost serverul HTTP Apache. Am folosit sistemul de management al bazelor de date relaționale MySQL care este, de asemenea, un software open-source.

Introducerea datelor s-a făcut fie de la stația server, fie de pe alte dispozitive fixe sau mobile, accesul fiind realizat prin intermediul browser-ului web, accesând adresa IP publică a serverului și a fost restricționat pentru utilizatorii înregistrați în aplicație în baza unui nume de utilizator și a parolei personale. În consecință, s-a modificat fișierul de configurare a serverului HTTP astfel încât să fie permis accesul de pe toate ip-urile interne sau externe.

Meniul aplicației a fost reprezentat de o listă de hyperlink-uri, fiecare accesând una din paginile aplicației precum:

- „Acasă” - au fost listați fiecare dintre subiecții studiului.
- „Contul meu” - utilizatorul își putea schimba parola.
- „Vizite” - afișarea datelor anterioare și colectarea valorii măsurate.
- „Analize” - pentru afișarea și introducerea noilor valori.
- „Exportă date” - salvarea datelor înregistrate în format ".csv"

Pentru o contorizare fidelă a timpului petrecut de fiecare utilizator pentru introducerea datelor în sistem, acesta a fost considerat timpul scurs (în format timestamp UNIX) de la accesarea paginii conținând formularul și până când a fost acționat butonul de salvare a datelor, dar doar în condițiile în care formularul a fost validat și salvarea datelor a fost realizată. Pentru a analiza timpul petrecut online de către stația server și a stabili momentele în care acesta nu a fost accesibil online, în command prompt a rulat un ping continuu către adresa google (google.ro) iar răspunsurile au fost înregistrate într-un fișier text.

Modelul animal a fost aplicat pe un număr de 15 șobolani din rasa Wistar iar pentru evaluarea gradului de acceptare al tehnologiei a fost evaluat personalul participant la studiu, constituit din medici primari, specialiști și rezidenți din Clinica 2 Chirurgie precum și studenți ai facultății de medicină aflați în anul IV de studiu. Pentru evaluarea gradului de acceptare al tehnologiei s-a folosit tehnica formularelor structurate, conform modelului TAM (Technology Acceptance Model). Chestionarul a cuprins 19 întrebări, grupate în 8 categorii, fiecare participant oferind o notă de la 1 la 5 conform situației care i se potrivește. Formularele au fost completate de participanți la încheierea studiului experimental.

1.2 Dezvoltarea unei aplicații web și implementarea acesteia în uzul clinic pentru înregistrarea și urmărirea evoluției pacienților cu neoplazii colorectale. Un punct de plecare pentru registrul național de cancer colorectal.

Obiectivul principal a fost dezvoltarea unei aplicații web capabilă să susțină capacitatea de lucru a Clinicii 2 Chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara, atât în ceea ce privește adresabilitatea pacienților cu neoplazii colorectale, cât și a personalului numeros implicat în oferirea serviciilor medicale. Al doilea

scop propus a fost acela de a analiza datele obținute prin înregistrarea pacienților în baza de date și urmărirea evoluției prin intermediul tehnologiei propuse.

Pentru instalarea PHP, a serverului HTTP și a MySQL am folosit WampServer. Datorită anvergurii preconizate a aplicației din studiul de față și a complexității tehnice a acesteia, pentru o productivitate sporită în cursul dezvoltării am optat pentru tehnologii de tip „framework”. Ca framework PHP am folosit Laravel, iar pentru aplicația ce rulează în browser, am ales să folosesc Vue.js ca framework JavaScript și Vuetify pentru interfața grafică oferită către utilizatori.

Stația server a fost constituită dintr-un sistem Desktop PC cu specificații tehnice medii cu două unități de stocare SSD de câte 1TB capacitate, una dintre unități a fost folosită doar ca sistem de stocare de rezervă.

Conexiunea la internet a server-ului am asigurat-o prin folosirea a două modem-uri LTE/4G+, fiecare dintre ele utilizând conexiune de la câte un operator diferit și au fost conectate la un dispozitiv Load Balancer (TP-Link TL-R480T+) într-un raport de 1:1. Astfel, am crescut stabilitatea conexiunii iar fiecare dintre cele două modem-uri a devenit sistem de rezervă pentru celălalt. Un sistem UPS de 1200W a asigurat alimentarea cu energie electrică în cazul întreruperilor din sistem. Ca stații de lucru am folosit sistemele Desktop PC aflate în dotarea clinicii, sistemele Desktop amplasate în Blocul Operator, precum și dispozitive mobile proprietate personală ale fiecărui membru participant la studiu. Toate calculatoarele au fost pregătite prin amplasarea unei scurtături pe Desktop care redirecționa către pagina de autentificare a aplicației afișată în browser.

Elaborarea protocolului de înregistrare a pacienților a fost discutat în cadrul ședințelor săptămânale prin lansarea de propuneri și simularea teoretică a acestora. Tema principală de discuție a fost scăderea gradului de interferență negativă cu buna desfășurare a activității clinice. Ca sistem de codificare pentru neoplasm am folosit sistemul CIM-O-3, iar pentru codificarea altor patologii asociate precum și a comorbidităților s-a folosit sistemul CIM-10. Fiecare echipă constituită din medicul curant și medicii rezidenți colaboratori ai acestuia au înregistrat pacienții cărora le-au acordat îngrijiri medicale. Intervenția chirurgicală a fost aleasă ca moment de referință pentru înregistrare. Un pacient eligibil pentru înregistrare a fost considerat un pacient operat în cadrul clinicii, fie pentru un diagnostic de cancer colorectal cunoscut fie pentru un caz diagnosticat intraoperator. Pentru stabilirea setului de variabile înregistrate s-au folosit ca referință recomandările internaționale prevăzute de IARC și registrele colorectale cunoscute la nivel mondial, în special registrele din țările nordice. Ca surse pentru colectarea datelor în registrul electronic au fost folosite foile de observație, registrele operatorii și buletinele histopatologice eliberate în spital sau în laboratoarele externe. Termenul maxim stabilit de introducere a datelor a fost ziua externării în cazul în care pacientul a fost internat sau ziua când pacientul s-a prezentat la medic pentru examinare în cadrul urmăririi. Am considerat ca fiind complicație postoperatorie orice eveniment care a dus la modificarea tratamentului standard sau a necesitat reintervenție chirurgicală în primele 30 de zile postoperator.

Pentru a analiza completitudinea registrului s-au analizat registrele operatorii și buletinele histopatologice, iar apoi s-au comparat cifrele cu cele introduse în registrul, iar în cazul în care s-au identificat pacienți în registrul operator sau registrul de buletine histopatologice care nu s-au regăsit în baza de date electronică, s-au analizat foile de observație pentru a constata dacă aceștia au semnat consimțământul informat sau nu. În cazul în care consimțământul informat nu s-a regăsit în foaia de observație am declarat cazul pierdut la înregistrare. Ca metodă pentru evaluarea validității datelor din registrul am

folosit reabstractizarea a 13 variabile la care răspunsul poate fi DA sau NU și am calculat gradul de concordanță între examinatori pentru fiecare din variabile și coeficientul Kappa pentru evaluarea gradului de consecvență între examinatori. Pentru evaluarea actualității datelor din registru s-a calculat timpul scurs de la data diagnosticului de tumoră până la data când a fost înregistrat pacientul în baza de date. Pentru a putea fi analizate, din punct de vedere clinic, datele introduse în registru pe perioada studiului, s-au folosit filtrele din serviciul de export al datelor.

2. REZULTATE

2.1 Studiul 1

Soluția aleasă pentru conexiunea stației server la internet s-a dovedit a fi una fiabilă, obținându-se un procent de 99,18% în care stația a fost conectată și disponibilă accesării online. Cu excepția unui eveniment major care a avut loc în zilele 281, 282, 283 ale desfășurării studiului și care a condus la absența conexiunii, în rest s-au constatat doar pierderi sporadice de conexiune, de ordinul secundelor sau minutelor.

După analiza momentelor de introducere a datelor în aplicație, am observat un tipar cu o suprapunere de 95,24% față de tiparul așteptat în corelație cu cronologia propusă de protocol - după modificarea acestuia - ținând cont de faptul că intervențiile chirurgicale pentru fiecare lot de șobolani nu s-au putut realiza într-o singură zi.

Accesarea aplicației pentru introducerea datelor s-a făcut în 85,71% din cazuri de pe dispozitivele mobile iar cel mai popular browser folosit a fost Safari pe dispozitivele mobile și Google Chrome pe calculatoarele tip desktop PC sau MAC.

Am obținut un timp mediu de 28,41 secunde pentru înregistrarea datelor într-un singur formular, cu o deviație standard de 12,64. Timpul mediu pentru înregistrarea unui formular a fost de 24,49 secunde pentru dispozitivele mobile (DS = 17,03) și de 38,73 secunde pentru sistemele fixe (DS = 9,30).

Am observat o corelație negativă între creșterea experienței în folosirea aplicației, odată cu avansarea cronologică a studiului și timpul de introducere a datelor. Am obținut un coeficient de corelație negativă de -0,815 ($\alpha = 0,05$).

2.2 Studiul 2

Am ghidat procesul înregistrării print intermediul aplicației, urmărind îndeplinirea pașilor în ordine. Inițierea procesului de înregistrare se face prin introducerea cnp-lui, acesta fiind verificat automat pentru validitate. După validarea cnp-ului, se verifică dacă acesta există deja înregistrat în baza de date. În cazul în care nu există o înregistrare cu cnp-ul respectiv, procesul de înregistrare continuă cu pașii necesari procesului de înregistrare inițială, altfel procesul este ghidat către înregistrarea uneia din cele 4 tipuri de vizite: reevaluare, intervenție, urgență, tratament.

Designul interfeței utilizatorului este unul prietenos din punct de vedere al afișării pe diferite tipuri de dispozitive: astfel, interfața și formularele sunt afișate diferit în funcție de dimensiunile ecranului.

Aplicația pe care am dezvoltat-o este una de tipul SPA (Single Page Application), format în care schimbul de informații între server și interfața utilizatorului nu necesită reîncărcarea în întregime a paginii.

În cadrul formularelor am creat, cu puține excepții, câmpuri selectabile și am pus accentul pe valori predefinite de tipul casetelor de bifat, meniuri derulante, câmpuri de selectare, câmpuri căutare-selectare, butoane „switch”, căsuțe „pop-up” și meniuri de alegere a datei calendaristice.

Pentru introducerea adreselor (locul nașterii și adresa de contact) am implementat serviciul Google Places, în cursul înregistrării datelor fiind necesară doar căutarea și selectarea adresei / localității, câmpurile necesare fiind completate automat.

Tot pentru reducerea gradului de eroare umană în cadrul înregistrării, am implementat un sistem de prevalidare a formularelor, astfel încât valorile introduse de către personal să fie cât mai apropiate de cele reale. Spre exemplu, câmpurile în care se așteaptă introducerea valorilor măsurate ale tensiunii arteriale pot conține doar cifre și pot avea o valoare minimă și o valoare maximă în limite fiziologice. Stilizarea câmpurilor din formular atenționează despre invaliditatea formularului, iar completarea invalidă a unui câmp face imposibilă înregistrarea datelor.

Câmpurile în care este așteptată introducerea valorilor numerice, pe dispozitivele mobile, conduc la afișarea din start a tastaturii numerice, nefiind necesară schimbarea modului tastaturii.

Pentru valorile selectabile ale stadializării TNM, ale scorului ASA și ale scorului de performanță OMS am afișat valori cu descrierea fiecăreia dintre ele în câmpul afișat.

Analizând completitudinea registrului, pe perioada desfășurării studiului am identificat un număr de 328 pacienți eligibili pentru înregistrare. Dintre aceștia, 1,82% (n=6) au refuzat să participe la studiu prin refuzul semnării consimțământului informat, iar în cazul a 10,67% (n=35) dintre ei înregistrarea nu s-a realizat din motive necunoscute. Am obținut un procent de înregistrare inițială de 87,5% (n=287). După reabstractizarea celor 50 de foi de observație, pentru analiza validității datelor, am obținut un procent general de concordanță de 95,69%. Timpul mediu pentru disponibilitatea datelor în registru de la diagnosticul care a avut loc preoperator în alte servicii a fost de 23,2 zile, cu o deviație standard de 8,7 zile și valoarea mediana de 26 de zile. Comparând variabilele care pot fi extrase din baza de date am obținut o concordanță de 100% cu setul de date recomandat de IARC pentru registrele de cancer. Tot un procent de 100% am obținut și din punct de vedere al comparării cu setul central de 45 variabile pentru cancerul colorectal conform analizei proiectului EURECCA. Un număr de variabile din perioada preoperatorie dar și intraoperatorie nu au fost susținute de către baza de date, dar aceste variabile nu sunt considerate ca făcând parte din setul central.

Am realizat analiza datelor din studiul clinic pe un lot de 257 de pacienți după ce 36 de pacienți fie nu au semnat consimțământul informat fie nu au putut fi urmăriți conform protocolului studiului.

3. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII

Problemele legate de cantitatea mare de informații, timpul de introducere al datelor, sistematizarea colectării, pregătirii pentru analiză a datelor și posibilității de diseminare a rezultatelor pot fi rezolvate facil cu o platforma informatică bazată pe tehnologiile web precum cea prezentată.

O platformă informatică online poate fi accesată de pe orice dispozitiv prin intermediul unui browser web modern, neinterferând cu drepturile de utilizare ale calculatorului, nesolicitând dreptul de folosire a serviciilor din sistemul de operare al dispozitivului așa cum fac aplicațiile instalate pe dispozitiv.

Consider că sistemul implementat a fost un succes ținând de faptul că majoritatea echipamentelor se află deja în dotarea clinicilor din România iar restul echipamentelor precum dispozitivele mobile de conectare la internet și sursa UPS au costuri modeste în comparație cu importanța lor în asigurarea disponibilității online a aplicației foarte aproape de 100% din timp, așa cum am obținut și la primul studiu, în care am studiat fiabilitatea sistemului.

Pentru a obține o comparabilitate bună de-a lungul timpului, datele înregistrate trebuie să fie influențate cât mai puțin de modificările în codificarea medicală sau de percepția codificatorilor, astfel încât am colectat datele în mod descriptiv, fiecare medic raportând în funcție de constatările clinice profitând de explicațiile oferite pentru fiecare variabilă în dreptul acestora.

Pentru a spori intuitivitatea folosirii aplicației am avut ca sursă de inspirație aplicațiile web ce oferă servicii de e-mail, aceste aplicații fiind printre cele mai populare servicii web folosite în rândul populației, cu aproximativ 3,9 miliarde adrese de e-mail active în 2019.

O altă metodă aleasă pentru reducerea efortului de introducere a datelor a fost folosirea câmpurilor contextuale. Aceste câmpuri sunt afișate progresiv condiționat de valorile câmpurilor precedente sau de combinația dintre ele. Astfel un formular care solicită date complexe se deschide afișând câteva câmpuri care creează imaginea de ansamblu a informațiilor solicitate după care, treptat, acesta devine tot mai complex fără ca cel care înregistrează datele să resimtă acest lucru, reducând stresul vizual.

Cu o medie de 23 de zile, actualitatea datelor din registru este cu mult sub media altor registre de cancer unde se vorbește de luni de zile pentru ca datele să fie disponibile pentru analiză.

În cazul lucrării de față datele colectate nu s-au externalizat dar pseudonimizarea s-a efectuat în scopul reducerii riscului pierderii de date personale, date care ar fi putut conduce la identificarea pacientului, în cazul apariției unei breșe în sistem. Varianta aleasă de mine ca proces de pseudonimizare a avut la bază acordarea de identificatori unici, pentru fiecare pacient, legătura fiind stabilită doar la nivel programatic relațional al bazelor de date, în afară de momentul înregistrării datele de identificare nemaiputând fi vizualizate în aplicație.

Un număr de 257 de pacienți au fost urmăriți prin această platformă, iar cantitatea de informații este covârșitoare.

În studiul clinic de față vârstele de apariție a cancerului colonului și rectului sunt diferite, cu apariția mai târzie la nivelul colonului cu aproape 5 ani, de asemenea neoplasmelor recidivate la 1 an apar la persoane mai tinere cu 4 ani în cazul neoplasmelor de colon, respectiv 3 ani la rect comparate cu pacienții ce nu au avut recidivă.

Procentajul de 72% al fumătorilor dintre pacienții incluși în studiul nostru este mult mai mare decât cel din populația generală a României.

Pacienții din studiul clinic au un IMC mai mare ca și populația generală din România, obezitatea fiind cunoscută ca și factor de risc pentru orice tip de cancer, iar cu un IMC mediu de 28.8 kg/mp se impun dificultăți de abordare chirurgicală suplimentare atât în laparoscopie, cât și în chirurgia clasică.

Majoritatea pacienților din studiul clinic au fost descoperiți în stadii avansate din cauza lipsei unui program de screening național.

Intervențiile chirurgicale din acest studiu au respectat intervențiile clasice propuse din chirurgia colorectală cum ar fi: colectomia dreaptă în procent de 41.42%, colectomia de transvers în procent de 3.89%, colectomia stângă în procent de 14%, sigmoidectomia în procent de 21.78%, intervenția Hartmann în procent de 8.56%.

Cel mai mare procent al procedurilor laparoscopice îl au colectomia dreaptă și sigmoidectomia, cu 21.69%, respectiv 39.28%.

Din punct de vedere oncologic sigmoidectomia are rezultatele cele mai bune în studiul de față cu un procent de doar 3.70% de recidivă a bolii local sau la distanță.

Metastazele hepatice și pulmonare au fost găsite semnificativ mai frecvent la pacienții cu CEA și CA 19-9 pozitivi.

Rezultatele acestui studiu au arătat că 12,3% dintre pacienții cu CRC, fără creșterea nivelului CEA, au avut cel puțin o dată un nivel crescut de CA 19-9 în timpul bolii.

Consider ca direcția pe care trebuie să o urmeze cercetarea abordată în lucrarea de față trebuie să fie către o implementare pe scară cât mai largă, treptat, la nivel local, regional și chiar național, astfel încât să cuprindă un procent cât mai mare al pacienților cu patologie malignă colorectală.

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT X**

ISAIC L. ALEXANDRU



PhD THESIS

**DEVELOPMENT OF A INFORMATION TECHNOLOGY
PLATFORM FOR DATA INTEGRATION AND
IMPROVEMENT OF COLORECTAL CANCER PATIENTS
MANAGEMENT.**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. LAZĂR OCTAVIAN FULGER

**Timișoara
2019**

TABLE OF CONTENTS

I. MOTIVATION FOR THE STUDY	3
II. PERSONAL CONTRIBUTIONS.....	4
1. Material and methods	4
1.1. Testing the feasibility of a web-based application as tool for collecting data and assessing technology acceptance among the personnel participating in an experimental study.	4
1.2. Developing and implementation in clinical use of a web-based application for patients with colorectal neoplasms registration and follow-up. A starting point for the national colorectal cancer registry.	5
2. Results	7
2.1. Study 1	7
2.2. Study 2	7
3. Conclusions and personal contribution	9

I. MOTIVATION FOR THE STUDY

Colo-rectal cancer (CRC) is a worldwide health problem with strong socioeconomic implications being one of the main causes of mortality and morbidity, ranking fourth in stratified mortality by cancer type, some authors placing it as the leading cause. In terms of its incidence, CRC ranks third in neoplasms affecting male patients and second in women.

In the last decades there has been a significant increase in the incidence of CRC, reaching from 783,000 new diagnosed cases in 1990, to 1,800,000 new diagnosed cases in 2018. This increase in incidence is more pronounced especially in the industrialized countries with high human development index (HDI).

Given that the prognosis of CRC correlates primarily with the stage at diagnosis using the TNM classification, despite the progress made over time in the diagnosis, treatment and management of these patients there is a great variability in the therapeutic results obtained within the same stage group, due to a combination of biochemical, histopathological, environmental and genetic profile of the tumor.

Taking into account the burden of CRC from a socioeconomic point of view, the challenges felt in the care of these patients, as well as the variability of the therapeutic results, it is necessary to monitor and control this pathology through local, regional, national and international health policies, and in this context, cancer registries are of particular importance.

Cancer registries represent systems of continuous and systematic collection of data related to cancer cases in a given population, their storage, analysis and dissemination of results, thus making them a fundamental source of objective cancer data. Although the basic role of registries has been to quantify the incidence of cancer in a population, gradually they have found their applicability in more and more areas, today having a key role in prevention, diagnosis, treatment, remote monitoring of patients, improvement of care given to them as well as in research.

All around the world there is a particular concern in the development and maintenance of registries or clinical databases of patients with colorectal cancer, most of them being active in Europe under the jurisdiction of those involved in health policies or medical societies, most often surgical ones. In our country there are several specialized cancer registries such as the Malignant or Childhood Cancer Registry, a number of regional cancer registries being population-based cancer registries, some surgical registries such as the Pancreatic Neoplasm Registry, but there is no specific registry for colorectal cancer.

Some general advantages of using information technology in cancer are monitoring the incidence and mortality rate, new periodic information on cancer burden at local, national and international level, planning priorities, promoting the use of cancer registries to control this disease, improving research performance, simplifying the use of information, rapid retrieval of electronic data, rapid calculation of health indicators.

At the same time we can obtain considerable specific benefits such as collecting life-long information, creating medical records, empowering the patient and reducing medical costs and errors, eliminating duplication of data, improving coordination of care and information sharing between hospitals, laboratories, medical offices and other outpatient care providers through an efficient infrastructure for the safe and authorized exchange of health information, the development of a patient-centered health service, better

documentation, quick access to relevant and comprehensive information needed, and improving the quality of health services.

The main objective of this paper is to create a web-based application through which patients with colorectal cancer can be registered in an online database, representing the starting point for the development of the Romanian Registry for Colorectal Cancer with national coverage, this being an important project of the Romanian Coloproctology Society. One of secondary objectives was to assess the registrars' acceptance with the implementation of a web platform in an experimental study, and the evaluation of the applicability of such a system under the conditions of a low budget and a short implementation time. Another objective was to test the application and the registered data in a clinical setting, study conducted in the 2nd Surgical Clinic of the Emergency County Hospital "Pius Brînzeu" Timișoara.

I chose to approach this subject firstly because in our country there is no specific registry for colorectal cancer, and secondly because of the importance that a cancer registry has both in colorectal cancer control at the level of treatment, follow-up and of the care given to this group of patients, as well as in the field of both epidemiological and clinical research, research with the potential to influence health policies and improve the treatment and care.

II. PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. MATERIAL AND METHODS

1.1 Testing the feasibility of a web-based application as tool for collecting data and assessing technology acceptance among the personnel participating in an experimental study.

Considering the equipment that was used we tried to simplify the system in order to reduce the costs, to facilitate the implementation process and to create a reliable system. I used a laptop PC system as the host for the HTTP server and for the source code files and to benefit from its own power source if the network power supply suffered interruptions to get a server up-time as close to 100% without investing in a UPS source. We have secured the internet connection of the server using a 4G modem, also in order to avoid any power outages from the network or lack of local network connectivity.

I chose to use "open source" web technologies whose source code can be modified and distributed without restrictions or with very slight restrictions. These solutions are usually free which is very important for the development of the platform with minimal financial resources. For the server-side application I chose to use PHP (PHP: Hypertext Preprocessor), this language being a very popular one, used in 79% of the sites found in the world wide web. The key reasons for this choice were the continuous development, the support of a large community of programmers and the rich technical resources available online. For the application running in the browser (the human-computer interaction interface available to the user) we used HTML5, CSS (Cascading Style Sheets) and JavaScript for the

visual formatting of the pages in order to obtain a user-friendly experience and to display the application according to the device resolution. The operating system of the server station was Microsoft Windows 7 and the server application used was the HTTP Apache server. We used the MySql relational database management system which is also an open source software.

Data entry was done either from the server station or from other fixed or mobile devices, access being achieved through the web browser, accessing the public IP address of the server and was restricted to users registered in the application based on a username and personal password. In order to allow access from remote devices the HTTP server configuration file has been modified to allow access from all internal or external ip addresses.

The application menu was represented by a list of hyperlinks, each accessing one of the pages of the application such as:

- Home - each of the study subjects was listed.
- "My account" - the user could change his password.
- "Visits" - displaying the previous data and collecting new values.
- "Tests"- for displaying and entering new values.
- "Export data" - saving the recorded data in ".csv" format

For accurate measurement of the time spent by each user for entering data into the system, I considered the elapsed time (in UNIX timestamp format) from accessing the page containing the form until the form was submitted, but only after the form was validated and the data was saved into the database. To analyze the time spent online by the server station and determine for how long it couldn't be reached, I ran a continuous ping in command prompt to the google address (google.ro) and the responses were recorded in a text file.

The animal model was represented by a number of 15 Wistar rats. The personnel participating in the study consisted of surgeons, surgical residents working in the 2nd Surgical Clinic as well as medical students in the fourth year of study. They were evaluated for technology acceptance using the technique of structured forms according to the TAM model (Technology Acceptance Model). The questionnaire consisted of 19 questions, grouped into 8 categories, each participant scoring each question from 1 to 5 according to the situation that suits them. The forms were completed by the participants at the conclusion of the experimental study.

1.2 Developing and implementation in clinical use of a web-based application for patients with colorectal neoplasms registration and follow-up. A starting point for the national colorectal cancer registry.

The main objective was the development of a web application capable of supporting the clinical load of the 2nd Surgical Clinic of the County Emergency Hospital "Pius Brînzeu" Timișoara, both in terms of addressability of patients with colorectal cancer, as well as of the numerous staff involved in providing the medical services. As a secondary objective I analyzed the data obtained by registering patients in the database and follow-up through the proposed technology.

For installing PHP, HTTP server software and MySql I used WampServer. Due to the expected scope of the application in the present study and its technical complexity, for a higher productivity during the development I opted for using programming language frameworks. As a PHP framework I used Laravel, and for the application running in the

browser I chose to use Vue.js as a JavaScript framework and Vuetify for the graphical interface provided to users.

The server station was made up of a Desktop PC system with medium technical specifications with two 1TB capacity SSD storage units, one of the units being used only as a backup storage system.

We have secured the internet connection of the server by using two LTE/4G+ modems, each using a connection from a different operator and being connected to a Load Balancer device (TP-Link TL-R480T +). in a ratio of 1:1. Thus we increased the stability of the connection and each of the two modems became a backup system for the other. A 1200W UPS system provided power supply in the event of system outages. As workstations we used the desktop PC systems provided by the clinic, the desktop systems located in the operating room as well as mobile devices owned by each member participating in the study. All computers have been prepared by placing a shortcut on the Desktop that redirects to the authentication page of the application displayed in the browser.

The protocol for patient registration was elaborated and discussed during weekly sessions by launching proposals and their theoretical simulation. The main topic of discussion was the decrease of the degree of negative interference with the good conduct of the clinical activity. As a coding system for neoplasm we used the ICD-O-3 system, and for the coding of other associated pathologies as well as comorbidities the ICD-10 system. Each team consisting of the attending physician and his residents registered the patients who received medical care. The surgical intervention was chosen as the reference moment for registration. A patient eligible for registration was considered a patient operated in the clinic, either for a known colorectal cancer diagnosis or for an intraoperative diagnosed case. For establishing the set of registered variables the international recommendations provided by the IARC and the known colorectal registries worldwide were used as reference, especially the registries from the Nordic countries. As sources for data collection in the electronic registry we used observation sheets, operating records and histopathological reports issued in the hospital or pathology offices. The maximum established date for entering the data was the day of discharge if the patient was admitted or the day the patient presented to the doctor for examination during the follow-up. We considered as post-operative complication any event that led to the alteration of standard treatment or that required surgery in the first 30 days postoperatively.

In order to analyze the completeness of the registry, the surgical interventions registries and histopathological bulletins were analyzed, and then the figures were compared with those entered in the registry. In case of discrepancies, we analyzed the observation sheets to find out whether the patients signed the informed consent or not. In case the informed consent was not found in the observation sheet I declared the case lost on registration. As a method for evaluating the validity of the data in the registry we used the reabstraction of 13 variables to which the answer can be YES or NO and we calculated the degree of agreement between examiners for each of the variables and the Kappa coefficient for assessing the degree of consistency between examiners. In order to evaluate data timeliness in the registry, the time elapsed from the date of the tumor diagnosis to the date when the patient was registered in the database was calculated. In order to be able to analyze, from a clinical point of view, the data entered in the registry during the study period, the filters from the data export service were used.

2. RESULTS

2.1 Study 1

The solution chosen for the server's internet connection proved to be reliable obtaining a 99.18% in which the station was connected and available for online access. Except for one major event that occurred on days 281, 282, 283 of the study and which led to the absence of the connection, the rest were only sporadic connection losses lasting for seconds or minutes.

After analyzing the moments of data entry in the application, we observed a pattern with a 95.24% overlap with the expected pattern in correlation with the proposed chronology of the protocol - after its modification - taking into account that the surgery for each batch of rats could not be performed on the same day.

Accessing the application for data entry was done in 85.71% of cases on mobile devices and the most popular browser used was Safari on mobile devices and Google Chrome on desktop PC or MAC computers.

We obtained an average time of 28.41 seconds for recording the data in a single form, with a standard deviation of 12.64. The average time for registering a form was 24.49 seconds for mobile devices (DS = 17.03) and 38.73 seconds for fixed systems (DS = 9.30).

I noticed a negative correlation between the increase of experience in using the application, with the chronological progress of the study and the time of data entry. We obtained a negative correlation coefficient of -0.815 ($\alpha = 0.05$).

2.2 Study 2

The registration process was guided through the application by following the steps in a proper order. The registration process is initiated by entering the national identification number, which is automatically verified for validity. After validating the national identification number, the application checked whether it is already a record in the database with same national identification number. If there is no record with the respective id, the registration continues with the steps required for the initial registration process, otherwise the process is guided to the registration of one of the 4 types of visits: reassessment, intervention, emergency, treatment.

The user interface has a user-friendly design for different types of devices thus, the interface and forms are displayed differently depending on the screen size.

The application I developed is a SPA one (Single Page Application) in which the exchange of information between the server and the user interface does not require the full reloading of the page.

Within the forms, with few exceptions, I designed selectable fields and focused on predefined values using a variety of field type like checkboxes, drop-down menus, selection fields, search-select fields, switch buttons, pop-up boxes and menus for choosing the calendar date.

In order to enter the addresses (place of birth and contact address) I implemented the Google Places service, and so during the registration of data it is only necessary to search and select the address / place and the remaining required fields being filled in automatically.

Also in order to reduce the degree of human error in the registration process, we implemented a system of prevalidation of the forms, so that the values introduced by the staff are as close as possible to the real ones. For example, the fields in which the measured

blood pressure values are expected to be entered may contain only numerical values and may have a minimum and a maximum value within physiological limits. The styling of the form fields warns about the invalidity of the form, and the invalid filling of a field makes it impossible to record the data.

The fields in which the numeric values are expected to be entered, on mobile devices, lead to the numeric keypad being displayed from the beginning, with no need to change the keyboard mode.

For selectable values of TNM staging, ASA score and WHO performance score we have displayed values with description of each of them in the displayed field.

Analyzing the completeness of the registry, during the period of the study we identified a number of 328 patients eligible for registration. Of these, 1.82% (n = 6) refused to participate in the study by refusing to sign the informed consent, and in the case of 10.67% (n = 35) of them the registration was not made for unknown reasons. We obtained an initial registration percentage of 87.5% (n = 287). After re-abstracting the 50 observation sheets, in order to analyze the validity of the data, we obtained a general agreement rate of 95.69%. The average time for the availability of data in the register from the diagnosis that took place preoperatively in other services was 23.2 days, with a standard deviation of 8.7 days and the median value of 26 days. Speaking of comparability of the variables extracted from the database, we obtained a 100% agreement with the data set recommended by IARC for cancer registries. We also obtained a percentage of 100% by comparison with the central set of 45 variables for colorectal cancer according to the analysis of the EURECCA project. A number of variables in the preoperative and intraoperative period were not supported by the database, but these variables are not considered as part of the central set.

We performed the analysis of the data from the clinical trial on a batch of 257 patients, after 36 patients either did not sign the informed consent or could not be followed according to the study protocol.

3. CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS

Problems regarding the large amount of information, time of data entry, systematization of data collection, preparation for data analysis and the possibility of dissemination of results can be easily solved with a web-based application such as the one presented here.

An online computer platform can be accessed from any device through a modern web browser, not interfering with the rights of use of the computer, without requesting the right to use the services in the operating system of the device as the applications installed on the device.

I believe that the implemented system was a success considering that most of the equipment is already in the Romanian clinics and the rest of the equipment such as mobile internet connection devices and the UPS source have low costs compared to their importance in ensuring the online availability of the application for almost 100% of the time, as I obtained in the first study, in which I studied the reliability of the system.

In order to obtain good comparability over time, the data recorded must be influenced as little as possible by changes in medical coding or by the perception of coders, so we collected the data descriptively, each doctor reporting according to the clinical findings taking advantage of the explanations given for each variable under them.

To increase the intuition of using the application, we used as an inspiration tool the web applications that offer e-mail services, these applications being among the most popular web services used among the population, with approximately 3.9 billion active e-mail addresses in 2019 .

Another method used in order to reduce the data entry effort was to use context fields. These fields are displayed progressively, depending on the values of the previous ones or their combination. Thus, a form that requests complex data is opened by displaying some fields that create the overview of the requested information and then, gradually, it becomes more complex without the data recorder feeling this, reducing the visual stress.

With an average of 23 days, the timeliness of the data in the registry is well below the average of other cancer registries in which at least several months are needed for the data to be available for analysis.

In the present work the collected data were not outsourced but the pseudonymization was done in order to reduce the risk of losing personal data, that could have led to the identification of the patient, in case of a breach in the system. The variant chosen by me as a pseudonymization process was based on granting of unique identifiers for each patient, the connection being established only at the relational programmatic level of the databases, and apart from the moment of registration the identification data could not be viewed in the application.

A total of 257 patients were followed-up through this platform, and the amount of information is overwhelming.

In the present clinical study the age of onset of colon and rectal cancer is different, with the occurrence of rectal cancer preceding that of colon cancer by almost 5 years, and also the 1 year recurrences of colon cancer were found in patients with 4 years younger than in the case of rectal cancer.

The percentage of 72% of smokers among the patients included in our study is much higher than that of the general population of Romania.

Patients in the clinical study have a higher BMI than the general population in Romania, obesity being known as a risk factor for any type of cancer, and with an average BMI of 28.8 kg / sqm, additional surgical approach difficulties are required in both laparoscopy. , as well as in classical surgery.

Most patients in the clinical trial were discovered at advanced stages due to the lack of a national screening program.

The surgical interventions in this study complied with the classical interventions proposed in colorectal surgery such as right colectomy in percentage of 41.42%, transverse colectomy in percentage of 3.89%, left colectomy in percentage of 14%, sigmoid colectomy in percentage of 21.78%, Hartmann's procedure by 8.56%.

The highest percentage of laparoscopic procedures was seen for right colectomies and sigmoid colectomies with 21.69%, respectively 39.28%.

From an oncological point of view sigmoid colectomy has the best results in the present study with a percentage of only 3.70% local and remote recurrence.

Hepatic and pulmonary metastases were found to be significantly more frequent in patients with CEA and CA 19-9 positive.

The results of this study showed that 12.3% of the patients with CRC, without the increase of the CEA level, had at least once an increased level of CA 19-9 during the evolution of the disease.

I believe that the direction to be followed by future research addressed in this paper should be towards a large-scale implementation, gradually, at local, regional and even national level, so as to include as many patients as possible with colorectal malignant pathology.