



Politechnika Łódzka



Instytut
Centrum Zdrowia
Matki Polki

MDDB MEDICAL DATA BANK

Wirtualna platforma danych medycznych
oraz nowoczesnej diagnostyki



Fundusze
Europejskie
Polska Cyfrowa



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejski Fundusz
Rozwoju Regionalnego





Politechnika Łódzka



Instytut
Centrum Zdrowia
Matki Polki

MDB MEDICAL DATA BANK

Wirtualna platforma danych medycznych
oraz nowoczesnej diagnostyki

pod redakcją Łukasza Szymańskiego

Politechnika Łódzka
Wydział Elektrotechniki, Elektroniki, Informatyki i Automatyki
21 listopada 2023 r.

ISBN: 978-83-927875-7-0

Monografię przygotowano w ramach projektu „Wirtualna platforma danych medycznych oraz nowoczesnej diagnostyki MDB - MEDICAL DATA BANK” (POPC.02.03.01-00-0091/19-00 z późniejszymi zmianami finansowymi). Jest ona współfinansowana przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Polska Cyfrowa na lata 2014-2020.



KOMITET NAUKOWY:

prof. dr hab. inż. Sławomir Wiak – przewodniczący Komitetu Naukowego
dr hab. inż. Łukasz Szymański, prof. PŁ
dr hab. n. med. Iwona Maroszyńska, prof. ICZMP
dr hab. Dariusz Trzmielak
prof. dr hab. inż. Beata Kolesińska
prof. dr hab. Hanna Romanowicz
prof. dr hab. Beata Smolarz

KOMITET ORGANIZACYJNY:

dr inż. Anna Firyeh-Nowacka
dr inż. Krzysztof Smółka
dr inż. Małgorzata Walczak
mgr inż. Katarzyna Wojtera

SKŁAD I PROJEKT OKŁADKI:

Katarzyna Matuszewska-Skalczyńska

RECENZENCI:

dr hab. inż. Zbigniew Gmyrek, prof. PŁ
dr inż. Joanna Waśko

© Copyright by Lodz University of Technology 2023

WYDAWNICTWO POLITECHNIKI ŁÓDZKIEJ

90-924 Łódź, ul. Wólczańska 223
tel. 42-631-20-87, 42-631-29-52
www.wydawnictwo.p.lodz.pl

ISBN online: 978-83-927875-7-0

WYDRUK: Drukarnia Quick-Druk, 90-562 Łódź, ul. Łąkowa 11

SPIS TREŚCI

WSTĘP 5

MEDICAL DATA BANK 7

*Sławomir Wiak, Łukasz Szymański, Iwona Maroszyńska,
Dariusz Trzmielak, Beata Kolesińska, Justyna Frączyk*

ZASTOSOWANIE TECHNIK ŁĄCZONYCH 11
WYKORZYSTUJĄCYCH SPEKTROMETRIĘ MAS
Z BIOOBRAZOWANIEM W POSZUKIWANIU
BIOMARKERÓW NOWOTWORÓW

*Joanna Waśko, Dariusz Zieliński, Justyna Frączyk,
Łukasz Szymański, Beata Kolesińska*

MEDICAL DATA BANK: 19
KOMPLEKSOWE ŹRÓDŁO DANYCH
HISTOPATOLOGICZNYCH

Bogumił Zięba, Piotr Anuszczyk, Tomasz Łanowy

MDB - WYZWANIA W OBSZARZE..... 23
CYFRYZACJI USŁUG MEDYCZNYCH
(WYBRANE ZAGADNIENIA)

*Sławomir Wiak, Dariusz Trzmielak, Łukasz Szymański,
Beata Kolesińska, Justyna Frączyk, Hubert Gęsiarz*

PODZIĘKOWANIE 31

WSTĘP

W dniu 21 listopada 2023 roku na Wydziale Elektrotechniki, Elektroniki, Informatyki i Automatyki Politechniki Łódzkiej odbyła się konferencja MDB - Medical Data Bank dotyczące prezentacji wyników projektu „Wirtualna platforma danych medycznych oraz nowoczesnej diagnostyki MDB - MEDICAL DATA BANK” (POPC.02.03.01-00-0091/19-00). Był on współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Polska Cyfrowa na lata 2014-2020. Celem konferencji było upowszechnienie wyników badań poprzez demonstrację platformy MDB – systemu do przechowywania i udostępnienia w postaci cyfrowej danych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki oraz Politechniki Łódzkiej.

W zrealizowanym projekcie udowodniono, że możliwe jest wytworzenie systemu do przechowywania i udostępnienia w postaci cyfrowej danych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki oraz Politechniki Łódzkiej. Dane zostały poddane digitalizacji, animizacji, normalizacji i standaryzacji w celu udostępnienia ich za pomocą strony WWW i dedykowanego API. Użytkownicy systemu mają możliwość przeglądania oraz pobierania danych bez potrzeby zakładania konta i bez potrzeby podawania swoich danych.

Łukasz Szymański

MEDICAL DATA BANK

**Sławomir Wiak¹, Łukasz Szymański^{2,*}, Iwona Maroszyńska³,
Dariusz Trzmielak⁴, Beata Kolesińska⁵, Justyna Frączyk⁶**

¹*Politechnika Łódzka, Instytut Mechatroniki i Systemów Informatycznych
ul. B. Stefanowskiego 22, 90-537 Łódź
<https://orcid.org/0000-0001-9622-9341>*

²*Politechnika Łódzka, Instytut Mechatroniki i Systemów Informatycznych
ul. B. Stefanowskiego 22, 90-537 Łódź
<https://orcid.org/0000-0002-8053-2896>*

³*Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
<https://orcid.org/0000-0003-4061-4843>*

⁴*Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
<https://orcid.org/0000-0002-4455-8845>*

⁵*Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
<https://orcid.org/0000-0002-4581-947X>*

⁶*Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
justyna.fraczyk@p.lodz.pl*

**E-mail: lukasz.szymanski@p.lodz.pl*

Streszczenie

Polska ma jeden z najwyższych wskaźników umieralności z powodu raka wśród krajów OECD. Do nowotworów, w których diagnostyce i leczeniu mamy najwięcej do nadrobienia, należą m.in. rak piersi i prostaty, rak płuc oraz jelita grubego – wynika z raportu „Health at a Glance 2021”. Stworzenie bazy i szeroko pojęta dostępność do próbek ma możliwość zmiany tak niekomfortowej sytuacji.

Projekty naukowe oparte o technologie BIG DATA są bardzo popularne i ilość rozwiązań wykorzystujących ich zdobycze z roku na rok będzie rosła. Oprócz projektów naukowych opartych o banki danych BIG DATA, udostępnienie danych pozwoli na intensywny rozwój nauki w obszarze medycyny, ale również dyscyplin, które mają na nią bezpośredni wpływ: chemii, biochemii, fizyki. Możliwe będzie uzyskanie wzrostu współpracy, tym samym interdyscyplinarności prowadzonych badań naukowych. Oprócz wspomnianych obszarów badawczych, kluczowy będzie również udział nauk informatycznych, pozwalających na przeszukiwanie zbiorów zdeponowanych danych, jak również selekcji danych niezbędnych dla nowych projektów B+R.

Słowa kluczowe: medyczne banki danych, sztuczna inteligencja w medycynie

I. WPROWADZENIE

Projekt „MDB - Medical Data Bank” ułatwia dostęp oraz poprawia jakość zdigitalizowanych, zanonimizowanych, pogrupowanych, uporządkowanych i opisanych metadanymi danych, zasilając bazę danych informacji sektora publicznego

oraz umożliwiając zainteresowanym, ponowne wykorzystanie komplementarnych zasobów nauki. Dzięki takiemu podejściu cyfrowa technologia kształtuje na nowo standardy pracy specjalistów. Dzięki projektowi możliwe stało się udostępnienie danych do analiz biometrycznych, pracy dydaktycznej, samokształcenia lekarzy, tworzenia statystyk, a dodatkowo stanowi

ona unikalne źródło informacji popularno-naukowej dla społeczeństwa. Dzięki wykorzystaniu zasobów partnerów projektu – Politechniki Łódzkiej (PŁ) oraz Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP) przygotowane rozwiązanie posłuży rozwojowi diagnostyki onkologicznej, poprzez dalsze badania nad jednostkami chorobowymi. Zaprezentowany system jest odpowiedzią na zdiagnozowany problem utrudnionego bądź wręcz niemożliwego cyfrowego dostępu do atrakcyjnych i unikatowych danych medycznych (dotyczących histopatologii), które w obecnej rozproszonej, niezintegrowanej, analogowej postaci, znacznie opóźniają powstanie innowacji czy nowych technologii, niezbędnych do postępu w medycynie, spowalniają prace badawczo-naukowe, podnoszenie kompetencji i edukację lekarzy specjalistów, kadry naukowej. System integruje wszystkie źródła danych posiadanych i pozyskiwanych przez partnerów w taki sposób, że stało się możliwe udostępnianie zgromadzonych informacji z zachowaniem odpowiedniego poziomu bezpieczeństwa. Połączenie potencjału know-how renomowanej uczelni technicznej z potężną bazą danych medycznych jednej z najbardziej specjalistycznych placówek medycznych w Polsce o najwyższym stopniu referencyjności pozwoliło na stworzenie użytecznej i zaawansowanej technologicznie wirtualnej platformy o objętości ponad 1 mln danych medycznych. Projekt, a również powstała w wyniku jego realizacji aplikacja, jest odpowiedzią m.in. na problemy z zakresu obecnego sposobu gromadzenia danych (rozproszone dane elektroniczne oraz dokumenty papierowe), które utrudniają ponowne wykorzystanie zgromadzonych informacji nie tylko pracownikom Partnerów projektu, ale również innym stronom, którym dostęp do Informacji Sektora Publicznego ISP jest zagwarantowany prawem oraz pozostałym zainteresowanym podmiotom.

Istotą projektu była zmiana powyższej sytuacji poprzez wprowadzenie usprawnień w procesie gromadzenia i przechowywania danych medycznych poprzez budowę Systemu, który będzie integrował wszystkie źródła danych posiadanych i pozyskiwanych przez partnerów w taki sposób, aby możliwe stało się udostępnianie zgromadzonych informacji z zachowaniem odpowiedniego poziomu bezpieczeństwa.

II. ZAKRES PREPARATÓW UŻYTYCH DO BADAŃ

Wczesna diagnoza onkologiczna pozwala na identyfikację objawów raka na najwcześniejszym możliwym etapie w porównaniu do badań przesiewowych, które mają na celu poszukiwanie zmian nowotworowych, które nie dają jeszcze objawów. Tak więc, poprawa zdolności wczesnego diagnozowania jest ważną strategią kontroli chorób nowotworowych we wszystkich przypadkach, wzmacniającą systemy opieki zdrowotnej. Każdego roku u ponad 14 milionów ludzi diagnozowana jest choroba nowotworowa z czego większość dotyczy mieszkańców krajów o niskim i średnim dochodzie (*LMIC*) [1]. W 2015 r. zmarło 8,8 miliona ludzi z powodu chorób nowotworowych [2]. W 2018 roku na choroby nowotworowe zachorowało 18,1 miliona osób z czego 9,6 miliona osób umarło z powodu nowotworów (dane *International Agency for Research on Cancer, IARC*). Dane z *GLOBOCAN 2018 online* (<http://gco.iarc.fr/>), bazy danych przygotowanych przez IARC Global Cancer Observatory, dotyczą zachorowalności i śmiertelności w 185 krajach dla 36 rodzajów nowotworów.

Wzrastające obciążenie chorobami nowotworowymi wynika z kilku czynników: rośnie liczba ludności, społeczeństwo się starzeje, zmienia się częstość występowania niektórych przyczyn nowotworów związanych z rozwojem społecznym

i gospodarczym. W szczególności dotyczy to szybko rozwijających się gospodarek, gdzie maleje częstość nowotworów związanych z ubóstwem i infekcjami, natomiast rośnie liczba zachorowań kojarzących się ze stylem życia typowym dla krajów uprzemysłowionych.

Skuteczne działania profilaktyczne mogą tłumaczyć spadek częstości występowania nowotworów, takich jak rak płuca (np. mężczyzn w północnej Europie i Ameryce Północnej) oraz raka szyjki macicy (w większości regionów z wyjątkiem Afryki Subsaharyjskiej). Jednak nowe dane wskazują, że większość krajów wciąż boryka się ze wzrostem bezwzględnej liczby diagnozowanych przypadków wymagających leczenia i opieki. Jak wynika z globalnych oszacowań, niemal połowa nowych przypadków i ponad połowa zgonów na całym świecie dotyczy mieszkańców Azji, częściowo dlatego, że region ten zamieszkuje niemal 60 proc. światowej populacji. Na Europę przypada 23,4 proc. globalnej liczby zachorowań oraz 20,3 proc. zgonów z tego powodu, choć stanowi tylko 9 proc. światowej populacji. Obie Ameryki (13,3 proc. światowej populacji) to 21 proc. zachorowań i 14,4 proc. śmiertelności. W przeciwieństwie do innych regionów świata, proporcje zgonów w Azji i Afryce (odpowiednio 57,3 proc. i 7,3 proc.) są wyższe niż odsetek zachorowań (odpowiednio 48,4 proc. i 5,8 proc.), ponieważ w tych regionach wyższa jest częstotliwość niektórych gorzej rokujących nowotworów, a w wielu krajach dostęp do właściwej diagnostyki i leczenia jest ograniczony.

Zatem znaczenie badań histopatologicznych jest ogromne. Na podstawie tych badań diagnozuje się między innymi choroby nowotworowe. Oprócz tego, badania histopatologiczne pozwalają na podjęcie decyzji, o wyborze sposobu leczenia. Na podstawie wyników lekarze mogą na przykład podjąć decyzję dotyczącą tego, jak rozległy zabieg chirurgiczny należy wykonać, aby pozbyć się chorych tkanek. Obraz badania histopatologicznego pozwala również na określenie rodzaju nowotworu i jego złośliwości.

W okresie realizacji projektu MDB została przygotowana platforma WWW, udostępniająca w sposób przejrzysty i dostosowany dla wielu grup odbiorców zanonimizowane Informacje Sektora Publicznego (ISP) z zakresu danych medycznych. Partnerzy projektu udostępnili w ramach projektu następujące zbiory danych medycznych:

- 1) preparaty histopatologiczne wraz z opisami,
- 2) wyniki badań proteomiczno-metabolicznych.

W ramach prac ICZMP oraz PŁ przygotowała duży zbiór danych w tym z badań metabolomicznych, proteomicznych uzyskanych technikami LC-MS/MS oraz GC-MS/MS. Dane te powstały w wyniku analizy próbek moczu oraz krwi, przekazanych do wspólnie realizowanych badań przez jednostki badawcze w kraju. W wyniku realizacji projektu udostępnione zostało ponad 1 000 000 danych medycznych posiadanych przez Partnerów. Ponadto, zasilenie projektu danymi histopatologicznymi Partnera pozwoliło zintensyfikować po stronie PŁ proces badań nad próbkami na poziomie molekularnym.

III. INTERESARIUSZE PROJEKTU

Obecnie jednostki rządowe odpowiedzialne za służbę zdrowia, dostrzegają ogromną potrzebę cyfryzacji. W tym celu realizowane są bardzo ambitne działania związane m.in. z: e-receptami, e-skierowaniami, wdrożeniami nowych funkcjonalności na Internetowym Koncie Pacjenta (pacjent.gov.pl) oraz przygotowaniem do wymiany elektronicznej dokumentacji medycznej. Aktualnie włączane są do systemu e-zdrowie

wszystkie gabinety, przychodnie, szpitale i izby przyjęć, czyli miejsca, gdzie będą wystawiane e-recepty, tak aby wszyscy lekarze mogli już wystawiać je pacjentom. Przedstawione w projekcie rozwiązanie polepszy zatem jakość pracy lekarzy, pracowników medycznych, jednostek świadczących usługi zdrowotne poprzez zapewnienie bezpłatnego i łatwego dostępu do danych, które pomogą skupić się na osiągnięciu lepszych rezultatów w leczeniu z pominięciem niezwykle uciążliwej dziś biurokracji. Wśród grupy interesariuszy projektu wymienić można: studentów medycyny (aktualnie w Polsce liczba studentów nauk medycznych jest bliska 200 000), lekarzy patomorfologów (aktualnie w Polsce ich liczba to około 600), lekarzy innych specjalizacji niż patomorfolodzy, firmy informatyczne i doradcz.

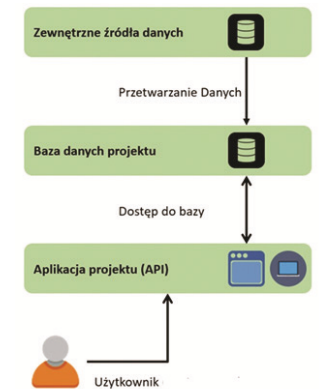
IV. ROZWIĄZANIE SPRZĘTOWE I PROGRAMISTYCZNE

Celem projektu było utworzenie systemu do przechowywania i udostępnienia w postaci cyfrowej danych ICZMP oraz PŁ. Dane zostały poddane digitalizacji, anonimizacji, normalizacji i standaryzacji w celu udostępnienia ich za pomocą strony WWW i dedykowanego API. Użytkownicy mają możliwość przeglądania oraz pobierania danych bez potrzeby zakładania konta i bez potrzeby podawania swoich danych.

System zaprojektowany w ramach projektu, składa się z następujących elementów:

- **Źródła danych:** należą do nich serwery danych partnerów: Politechniki Łódzkiej oraz Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki.
- **Hurtownia/magazyn danych:** główny system zajmujący się przetwarzaniem i składowaniem danych otrzymanych z procesu digitalizacji oraz ich udostępnianiem dla aplikacji.
- **Serwery dostępne** (ang. *Jumphost*): serwer nadający dostęp do powyższych systemów osobom pełniącym role moderatorów lub administratorów systemu.
- Hurtownia będzie na żądanie lub cyklicznie w sposób automatyczny wykonuje operacje przetwarzania i zapisywania danych (ang. *ETL process*):
 - **Pobranie** (ang. *Extract*): pobranie kopii danych z ICZMP oraz PŁ, które nie zostały umieszczone w Hurtowni Danych.
 - **Przetworzenie** (ang. *Transform*): poddanie pobranych standaryzacji, normalizacji i anonimizacji.
 - **Załadowanie** (ang. *Load*): załadowanie/utrwalenie przepracowanych danych w bazie danych Hurtowni i udostępnieniu ich aplikacji.

Schemat aplikacji przedstawiono na Rys. 1.



Rys. 1. Schemat działania systemu MDB

W ramach prac związanych z digitalizacją, anonimizacją, normalizacją i standaryzacją danych wykorzystano przemysłowy, wysokowydajny skaner próbek przedstawiony na Rys. 2.



Rys. 2. Przemysłowy skaner próbek w ICZMP

Dodatkowo po stronie PŁ wykorzystano Spektrometr MS (Rys. 3), urządzenie, które pozwala zarówno na oznaczanie struktury różnorodnych związków techniką MS z wykorzystaniem jonizacji MALDI, ale również na badanie składu ilościowego i jakościowego różnorodnych związków w preparatach tkankowych.



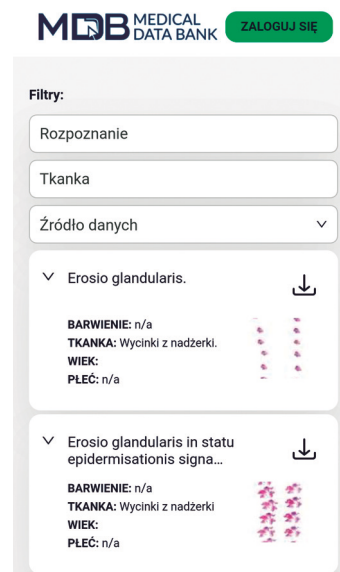
Rys. 3. Spektrometr MS w PŁ

Efektom prac tych urządzeń są przygotowane wysokorozdzielcze obrazy preparatów tkankowych komórek nowotworowych guzów różnego typu, które zasiliły hurtownię danych projektu MDB.

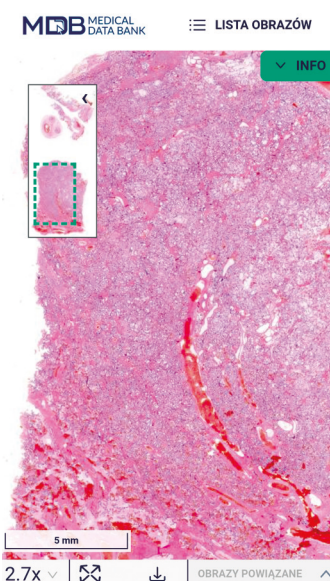
Przedstawione powyżej rozwiązanie sprzętowe pozwoliło na realizację celu oraz zaproponowanie optycznie ciekawej i zgodnej z wymaganiami WCAG 2.1 aplikacji, której zrzut ekranu przedstawiono na Rys. 4, Rys. 5 i Rys. 6.



Rys. 4. Wygląd okna głównego aplikacji



Rys. 5. Wygląd listy próbek



Rys. 6. Wygląd próbki w bazie danych aplikacji

V. KORZYŚCI Z REALIZACJI PROJEKTU

Kompletne podejście do problematyki budowy aplikacji w istotny sposób wprowadza przede wszystkim w oszczędności finansowej i czasowej, dzięki platformie danych medycznych przyspieszeniu uległo odnajdywanie danych służących m.in. do cyklicznych raportów, zestawień czy po prostu źródeł danych do dalszych analiz i prac naukowych. W ramach korzyści naukowo-badawczych powstała otwarta platformy danych medycznych. Uszczegóławiając wypracowane korzyści edukacyjno-dydaktyczne dla środowiska naukowego to: przyspieszenie dostępu do wyników badań przez personel medyczny, naukowy, jednostki administracji państwowej i przedsiębiorstwa, zwiększenie potencjału badawczego polskich uczelni, obniżenie kosztów prowadzenia prac badawczo rozwojowych, badań podstawowych, możliwość prowadzenia badań nad skutecznością leków w odniesieniu do populacji polskiej, rozwój diagnostyki onkologicznej, aktywizacja środowiska naukowego do inicjowania projektów B+R, z uwagi na pojawienie się legalnego, wiarygodnego, otwartego źródła bezpłatnego dostępu danych medycznych. W ramach korzyści z zakresu rozwoju medycyny projekt przysłuży się do wzrost trafności diagnozowania, a co za tym idzie szybsze podjęcie działań terapeutycznych oraz przyspieszenie procesu badawczo-rozwojowego nowego produktu leczniczego w laboratoriach chemicznych, przyczyni się do znaczącego postępu w rozwoju nowych narzędzi w diagnozowaniu stanów chorobowych.

PODZIĘKOWANIA

Artykuł przygotowano w ramach projektu „Wirtualna platforma danych medycznych oraz nowoczesnej diagnostyki MDB - MEDICAL DATA BANK” (POPC.02.03.01-00-0091/19-00 z późniejszymi zmianami finansowymi). Jest on współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Polska Cyfrowa na lata 2014-2020.

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- [2] Global health observatory: the data repository [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/gho/database/en>, accessed 30 January 2017).

ZASTOSOWANIE TECHNIK ŁĄCZONYCH WYKORZYSTUJĄCYCH SPEKTROMETRIĘ MAS Z BIOOBRAZOWANIEM W POSZUKIWANIU BIOMARKERÓW NOWOTWORÓW

Joanna Waśko¹, Dariusz Zieliński², Justyna Frączyk², Łukasz Szymański³, Beata Kolesińska^{4,*}

¹Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
<https://orcid.org/0000-0002-5210-2290>

²Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
dariusz.zielinski@dokt.p.lodz.pl, justyna.fraczyk@p.lodz.pl

³Politechnika Łódzka, Wydział Elektrotechniki, Elektroniki i Automatyki
ul. B. Stefanowskiego 22, 90-537 Łódź
<https://orcid.org/0000-0002-8053-2896>

⁴Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
<https://orcid.org/0000-0002-4581-947X>

*E-mail: beata.kolesinska@p.lodz.pl

Streszczenie

Na świecie, co szósty zgon spowodowany jest chorobami nowotworowymi, co czyni ją drugą najczęstszą przyczyną śmierci (zaraz po chorobach sercowo-naczyniowej). Postęp w walce z wieloma innymi przyczynami zgonów z jednoczesnymi czynnikami demograficznymi, oczekiwaną długością życia oraz starzejącymi się populacjami oznacza, że całkowita liczba zgonów z powodu raka stale rośnie. Bezdyskusyjnie są dane wskazujące, jak ważne z punktu widzenia zahamowania epidemii chorób nowotworowych jest wczesne i poprawne diagnozowanie. Niniejsza praca stanowi przegląd wskazujący, na co raz szersze wykorzystanie technik proteomicznych w diagnozowaniu chorób nowotworowych oraz w poszukiwaniu nowych biomarkerów. Szczególnym rozwiązaniem jest zastosowanie technik łączonych wykorzystujących spektrometrię mas z bioobrazowaniem, gdyż rozwiązanie takie pozwala nie tylko na potwierdzanie obecności znanych już biomarkerów, ale też poszukiwanie nowych z jednoczesnym stwierdzeniem gdzie dany biomarek zlokalizowany jest w tkance nowotworowej. Dodatkową zaletą metody MALDI-MSI (ang. *Mass Spectrometry Imaging*) jest też ocena ilościowa biomarkera.

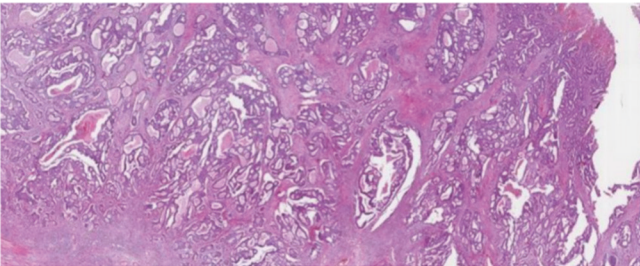
Słowa kluczowe: choroby nowotworowe, diagnostyka medyczna, biomarkery, proteomika, spektrometria mas, bioobrazowanie

I. WPROWADZENIE

Rak jelita grubego jest drugim po raku piersi najczęściej występującym nowotworem. W ostatnich latach nastąpił wzrost zachorowalności na raka jelita grubego u osób w wieku poniżej 50 lat [1]. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na ten rodzaj nowotworu zalicza się: dziedziczną

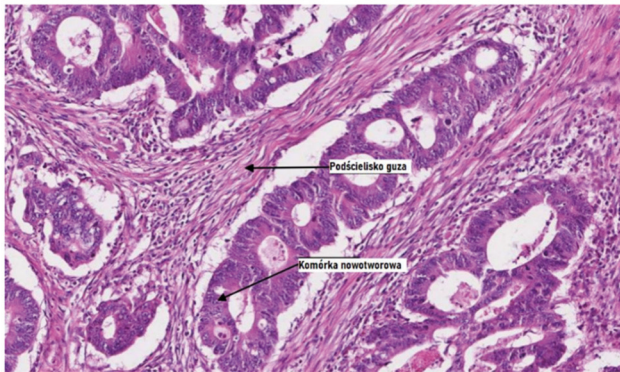
predyspozycję, wpływ środowiska oraz wywołane nim zmiany somatyczne i genetyczne [2]. Rozwój raka oraz innych chorób jelit wiązany jest z nieprawidłową mikrobiotą przewodu pokarmowego [3]. Rak jelita grubego dotyczy najczęściej okrężnicy lub odbytnicy. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego wynosi około 5%. Natomiast około 45% osób zdiagnozowanych umiera w wyniku choroby pomimo leczenia [4].

Tkanka nowotworowa raka jelita grubego składa się z komórek nowotworowych, które szybko się namnażają i nie ulegają apoptozie. Ze względu na ich zmienność, tkanki nowotworowe cechuje swoista nieregularność (Rys. 1). Ta heterogeniczność jest wynikiem nabywania przez komórki nowotworowe licznych mutacji, które zapewniają im przewagę wzrostu i/lub przeżycia. Komórki nowotworowe dzielą się w sposób niekontrolowany, co prowadzi do nadmiarowego rozrostu tkanki, utraty jej prawidłowej architektury oraz zmniejszenia adhezji i finalnie może stanowić drogę do przerzutów [5].



Rys. 1. Wycinek gruczolakoraka jelita grubego (<https://www.proteinatlas.org/learn/dictionary/pathology/colorectal+cancer#Colorectal-cancer-1,-adenocarcinoma>)

Kluczowe znaczenie dla przetrwania i rozwoju nowotworu ma podścielisko guza (Rys. 2). Składa się ono z macierzy pozakomórkowej wytwarzanej przez zdrowe komórki (np. fibroblasty), tętnic doprowadzających składniki odżywcze do guza oraz adaptacyjnych komórek odpornościowych, tłumiących odpowiedź immunologiczną. Rak jelita grubego charakteryzuje się szybkim postępem choroby, inwazyjnością i dużą odpornością na leczenie. Jego rozpoznanie na wczesnym etapie nie jest łatwe, ponieważ często choroba przebiega bezobjawowo. Obecnie metody badań przesiewowych raka jelita grubego oraz łatwiejszy dostęp do endoskopowego usuwania polipów gruczolakowatych przyczyniły się do poprawy wczesnej diagnostyki i zmniejszenia śmiertelności.



Rys. 1. Podścielisko guza i komórka nowotworowa na wycinku gruczolakoraka jelita grubego (<https://www.proteinatlas.org/learn/dictionary/pathology/colorectal+cancer#Colorectal-cancer-1,-adenocarcinoma>)

Niestety nadal bardzo duża ilość nowotworów wykrywana jest w późnym stadium, kiedy rokowanie jest złe. Technologie proteomiczne oferują czułe i specyficzne metody pozwalające na odróżnienie osób zdrowych od chorych i mogą znacząco poprawić systemy wczesnego wykrywania i klasyfikacji raka jelita grubego [6].

II. DIAGNOSTYKA NOWOTWORÓW JELITA GRUBEGO

Zachorowalność oraz śmiertelność na raka jelita grubego można zmniejszyć poprzez wykrywanie i usuwanie zmian prekursorowych na wczesnym etapie. Wczesne wykrycie pozwala na mniej inwazyjne leczenie, co zmniejsza ilość powikłań i zgonów, a także wpływa na obniżenie kosztów leczenia. Nieinwazyjne metody diagnostyczne obejmują test immunochemiczny (FIT) oraz gwałakowy (gFOBT) polegające na wykrywaniu tzw. krwi utajonej w stolcu. Natomiast test DNA kału pozwala na znalezienie nieprawidłowych fragmentów DNA z komórek nowotworowych lub polipów wraz z krwią utajoną. Są to proste badanie, które wykonywane są często jako pierwsze. Krew kałowa jest niespecyficznym wskaźnikiem raka jelita grubego, ponieważ może pochodzić nie tylko ze zmian nowotworowych, ale także z polipów. Do inwazyjnych metod diagnostycznych zaliczamy klasyczną endoskopię (rektoskopię, sigmoidoskopię, kolonoskopię), endoskopię kapsułkową oraz kolonografię TK. Metody endoskopowe pozwalają na zobrazowanie jelita oraz pobór próbek (biopsji). Endoskopia jest niezmiernie przydatną metodą diagnostyczną, umożliwiającą nie tylko wykonanie docelowej biopsji i analizy histopatologicznej, ale również usunięcie mniejszych zmian nowotworowych [7]. Jako badanie inwazyjne wiąże się z niedogodnościami dla pacjentów oraz może prowadzić do powikłań takich jak krwawienie, dyskomfort, a w skrajnych przypadkach przerwanie ciągłości jelita. Endoskopia kapsułkowa oraz kolonografia TK są dwiema najnowszymi technikami obrazowania. Endoskopia kapsułkowa jest metodą, która wytwarza obraz błony śluzowej przy użyciu połykanej kapsułki zaopatrzonej w mikrokamerę. Kolonografia TK zwana wirtualną kolonoskopią, jest badaniem obrazowym przebiegającym w ten sposób, że po wprowadzeniu do jelita gazu rozszerzającego, możliwe jest wykonanie badania obrazowego skanerem (tomografem komputerowym), dając obraz dwuwymiarowy i trójwymiarowy. Czułość diagnostyczna badania w przypadku zaawansowanej neoplazji o wielkości ≥ 10 mm wynosi 88%. Jednakże, w przypadku polipów mniejszych niż 10 mm czułość jest niższa. Podstawową wadą badań obrazowych jest wysoki koszt aparatury diagnostycznej.

Oznaczanie biomarkerów o strukturze DNA, RNA i białek w kale i/lub krwi należy do najnowszych testów nieinwazyjnych. Oznaczenia biomarkerów powinno pozwolić na zidentyfikowanie osób o podwyższonym ryzyku neoplazji, które powinny mieć wykonaną kolonoskopię [8].

III. BIOMARKERY NOWOTWOROWE

Biomarkerem jest każda z cech, którą można wiarygodnie zbadać i ocenić jako wskaźnik procesu fizjologicznego lub patologicznego, a także znacznik odpowiedzi farmakologicznej na interwencję terapeutyczną. Szczególnym rodzajem biomarkerów są biomarkery molekularne. Są to specyficzne modyfikacje molekularne komórki na poziomie DNA, RNA, metabolitu lub białka. Biomarkery molekularne można podzielić na trzy główne rodzaje:

- biomarkery śledzące postęp choroby w czasie,
- biomarkery wykrywające działanie leku,
- biomarkery służące jako zastępcze punkty końcowe w badaniach klinicznych.

Zastępcze punkty końcowe to biomarkery, które są wykorzystywane do zastąpienia klinicznie istotnych punktów końcowych i mają za zadanie przewidzieć wyniki interwencji terapeutycznej. Kliniczny punkt końcowy jest wymiernym wskaźnikiem tego jak pacjent się czuje i funkcjonuje [9]. Biomarkerami nowotworowymi są biomarkery molekularne. Są one przydatne do diagnozowania, monitorowania progresji nowotworu, przewidywania nawrotu choroby oraz oceny skuteczności leczenia. Wszystkie elementy ciała, w tym płyny ustrojowe i tkanki zawierają biomarkery. Większość klinicznych badań laboratoryjnych przeprowadza się na płynach ustrojowych, takich jak krew i mocz, a także na tkankach ciała lub podczas badań obrazowych. Biomarkery można znaleźć również w wydychanym powietrzu. Do identyfikacji biomarkerów stosuje się różne metody, a obecnie dostępnych jest wiele testów [10]. Identyfikacja biomarkerów różnych chorób wspomaga leczenie poprzez:

- 1) lepsze zrozumienie etiologii chorób,
- 2) stosowanie badań przesiewowych w celu wykrycia choroby we wczesnym stadium,
- 3) ustalenie jednoznacznej diagnozy i szczegółowego opisu choroby,
- 4) zwiększenie dokładności określania rokowań,
- 5) stworzenie podstaw do rozwoju leczenia i monitorowania efektów terapeutycznych w chorobie,
- 6) identyfikację pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem,
- 7) monitorowanie pacjentów po leczeniu w celu wczesnego wykrycia nawrotu, postępu choroby lub innych problemów,
- 8) medycynę spersonalizowaną, czyli przewidywanie reakcji na określaną terapię i odpowiedni wybór leku, który z największym prawdopodobieństwem przyniesie optymalne rezultaty u konkretnego pacjenta,
- 9) połączenie diagnostyki i terapii z tym samym biomarkerem [11].

Biomarker jest uważny za diagnostycznie istotny tylko wtedy, gdy spełnia następujące kryteria:

- 1) jest mierzony w systemie badawczym o dobrze ustalonej charakterystyce działania,
- 2) istnieją dowody na jego znaczenie kliniczne [12].

Do biomarkerów molekularnych zaliczamy zarówno stonkowo proste cząsteczki organiczne, takie jak metabolity, węglowodany, hormony, lipidy, jak i bardziej skomplikowane strukturalnie peptydy i białka. Najbardziej złożoną grupą biomarkerów są autoprzeciwciała i komórki takie jak płytki krwi i limfocyty T [13].

IV. BIOMARKERY NOWOTWORÓW JELITA GRUBEGO

Wykrywanie biomarkerów jelita grubego może pomóc we wczesnym wykrywaniu bezobjawowych zmian przednowotworowych, diagnozowaniu, prognozowaniu rokowań oraz leczeniu nowotworu (Tab. 1). Biomarkery są obecne w tkance guza łitego, węzłach chłonnych, szpiku kostnym krwi obwodowej i innych próbkach biologicznych (mocz, stolec). W raku jelita grubego do celów predykcyjnych wykorzystuje się markery molekularne (np. mutacje w genach KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA) i immunohistochemiczne (np.

białka TS, P21, PTEN). Markery molekularne w raku jelita grubego można podzielić na mutacje somatyczne i niestabilność mikrosatelitarną (MSI) [14].

Tabela 1. Biomarkery nowotworów jelita grubego

Rodzaj Biomarkerów Nowotworowych	Skrót	Źródło Literaturowe
Mutacje w genach	KRAS, SMAD4, BRIP, CHEK2, MUTYH, NF1A, XPC, NRAS, BRAF, PIK3CA	[22]
Syntaza Tymidylanowa	TS	[23]
Inhibitor Kinazy Zależnej od Cykliny-1A, CDKN1A lub CIP1	P21	[24]
Homolog Fosfatazy i Tensyny z Delecją na Chromosomie 10	PTEN	[25]
Antygen Nowotworowy	CA 19-9	[16]
Antygen Rakowo-Płodowy	CEA	[16]
Swoisty Antygen Polipeptydowy Tkanki	TPS	[16]
Glikoproteina-72 Związana z Nowotworem	TAG-72	[16]
Hematopoetyczne Czynniki Wzrostu	HGF-s	[16]
Białko Szoku Ciepłego	HSP27, HSP60	[17, 18, 19]
Białko 1 Podobne do Chitinazy 3	CHI3L1	[20]
Białko Wiążące Insulinopodobny Czynniki Wzrostu 2	I GFBP-2	[26]

Do oceny stopnia zaawansowania oraz monitorowania przebiegu leczenia i nawrotu chorób nowotworowych wykorzystuje się CA 19-9 (antygen nowotworowy) oraz CEA (antygen rakowo-płodowy) [15]. CEA, CA 19-9 oraz TPS (swoisty 13 antygen polipeptydowy tkanki), TAG-72 (glikoproteina-72 związana z nowotworem) i HGF-s (hematopoetyczne czynniki wzrostu) są uznane i akceptowane w rutynowej praktyce klinicznej [16]. Ze złym rokowaniem terapii raka jelita grubego i kilku innych rodzajów nowotworów, związane są białka szoku ciepłego (HSP), a szczególnie HSP27 (białko szoku ciepłego o masie 27 kDa). Z drugiej strony HSP mogą być wykorzystane jako cele dla chemoterapeutyków antynowotworowych, jak również jako cel dla układu odpornościowego. Wytwarzanie dużej ilości HSP w następstwie leczenia cytotoksycznego powoduje rozległą martwicę komórek nowotworowych, co może przyczyniać się do przeciwnowotworowych odpowiedzi immunologicznych mediowanych poprzez limfocyty T CD8+ [17]. Wysoka ekspresja HSP27 koreluje z nieodpowiednimi marginesami resekcji. Podwyższenie HSP27 jest również związane z niższą szansą na przeżycie [18]. Kolejnym biomarkerem z rodziny białek szoku ciepłego jest HSP60, którego poziom jest skorelowany ze stopniem zaawansowania choroby oraz występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych. HSP60 w surowicy może być stosowany jako biomarker występowania przerzutów o czułości zbliżonej do CEA i lepszej niż CA19-9 [19]. CHI3L1 (Białko 1 podobne do Chitinazy 3), znane też jako YKL-40 to glikoproteina o ciężarze 40 kDa wytwarzana przez komórki nowotworowe. Stężenie CHI3L1 w surowicy uważa się za biomarker

raka jelita grubego. Wysokie stężenie CHI3L1 w surowicy krwi jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka i śmierci. Ponadto, podwyższony poziom CHI3L1 w surowicy przed i po operacji raka jelita grubego, jest niezależnym wskaźnikiem krótkiego przeżycia [20].

IGFBP-2 (białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 2) jest białkiem zewnątrzkomórkowym, które wiąże zarówno IGF-2, jak i IGF-1, jednak z mniejszym powinowactwem. U osób zdrowych głównym białkiem wiążącym jest IGFBP-3, zaś u chorych na raka jelita grubego ekspresja IGFBP-2 może stać się dominująca. IGFBP-2 odgrywa ważną rolę w progresji i przerzutach raka, w których pośredniczy białko szoku cieplnego 27 (HSP27). Poziomy IGFBP-2 w surowicy są znacznie podwyższone u pacjentów z rakiem jelita grubego i kilku innych. Niestety IGFBP-2 ma mniejszą czułość niż CEA, ale podobną do CA19-9. HSP60 i IGFBP-2 mogą odgrywać istotną rolę we wzroście i rozprzestrzenianiu się raka jelita grubego. Poziomy HSP60 i IGFBP-2 są czynnikiem prognostycznym, który odpowiada ogólnemu stanowi zdrowia [21].

V. PROTEOMIKA

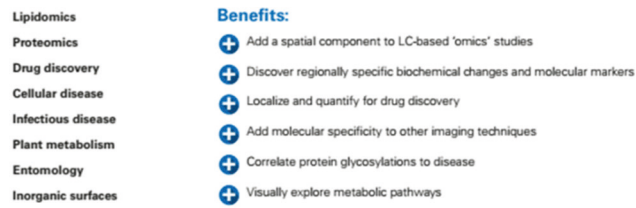
Proteomika to dziedzina nauki zajmująca się identyfikacją białek pod względem struktury, funkcji oraz zależności między strukturą i funkcją [27]. Analiza różnicowej ekspresji białek może być wykorzystana do porównania tkanki nowotworowej z prawidłową, co pozwala na poszukiwanie markerów białkowych związanych z chorobą. Wyselekcjonowanie potencjalnych biomarkerów jest pierwszym krokiem na drodze do opracowania klinicznych testów diagnostycznych [28]. Jednym z najważniejszych obszarów badawczych proteomiki jest onkologia, zaś obszar proteomiki zajmujący się patologią, diagnostyką i terapią chorób nowotworowych jest określana jako onkoproteomika [29]. Spektrometria mas (MS) jest jedną z najważniejszych technik w proteomice. Niezależnie od konstrukcji we wszystkich spektrometrach mas występują następujące elementy: źródło jonów w którym następuje jonizacja cząsteczek; analizator mas – w którym wcześniej powstałe jony ulegają rozdzielaniu na podstawie stosunku ich masy do ładunku; detektor – urządzenie „zliczające” jony napływające z analizatora. Najpowszechniej stosowana metoda jonizacji to jonizacja elektronami (*Electron Ionisation, EI*), elektrorozpylanie (*Electrospray, ESI*) oraz desorpcja laserowa z udziałem matrycy (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation, MALDI*).

Bardzo często ze spektrometrami MALDI sprzężone są analizatory mas oparte na analizie czasu przelotu (ang. *Time of Flight, TOF*). Prędkość jonów, a tym samym czas potrzebny na przebycie przez rurę przelotu do detektora, zależy od ich wartości m/z. Zakłada, że wszystkie jony rozpoczynają swoją wędrówkę w tym samym momencie lub w wystarczająco krótkim odstępie czasu, wobec tego lżejsze jony docierają do detektora wcześniej niż cięższe.

VI. OBRAZOWANIE METODĄ MSI - MASS SPECTROMETRY IMAGING

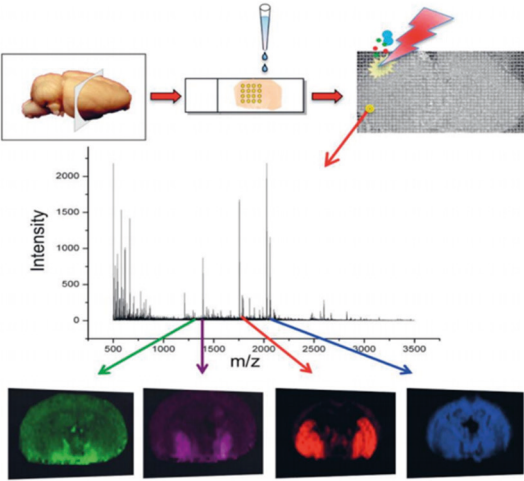
MSI obecnie jest niezwykle użytecznym narzędziem do obrazowania molekularnego (bez konieczności stosowania znaczników) oraz do odkrywania biomarkerów lub ukierunkowanego monitorowania ich poziomu i rozmieszczenia w organizmie (Rys. 3) [30]. Technika ta pozwala na badanie

dystrybucji związków na poziomie molekularnym w skali komórkowej i znalazła już zastosowanie w wielu różnych dziedzinach badań.



Rys. 3. Potencjał aplikacyjny techniki MSI - Mass Spectrometry Imaging

Spektrometria mas MALDI-MSI (ang. *Mass Spectrometry Imaging*) umożliwia obrazowanie preparatów tkankowych poprzez detekcję związków chemicznych obecnych w tkankach z jednoczesnym zachowaniem ich orientacji przestrzennej (Rys. 4). MALDI-MSI umożliwia ocenę lokalizacji specyficznych białek bezpośrednio na wycinkach tkankowych [31].

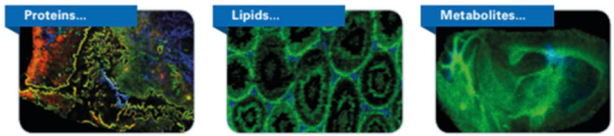


Rys. 4. Schemat obrazowania MALDI [32]

Zamrożone próbki tkanek są cięte, a następnie rozmrażane i umieszczane na szkiełkach przewodzących. Następnie napyłana jest matryca MALDI i przeprowadzany jest pomiar MALDI-MSI. Obrazy generowane są przez zbieranie danych (wartości m/z) z poszczególnych „okienek” wirtualnej siatki nałożonej na powierzchnię próbki. Otrzymane widma pozwalają na trójwymiarową wizualizację rozkładu pików masowych. Technologia MALDI-MSI umożliwia zdefiniowanie obszaru pomiarowego i rozdzielczość bezpośrednio przy użyciu cyfrowego obrazu próbki. Proteomika tkanki nowotworowej zakłada bezpośrednie pobranie tkanki i zastosowanie obrazowania MALDI do molekularnej oceny białek ulegających ekspresji. Analiza cienkich wycinków tkanek pozwala na wizualizację 500-1000 pojedynczych sygnałów białkowych w zakresie masy cząsteczkowej od 2000 do >200 000. Obrazowanie dystrybucji białek za pomocą MALDI-MSI w próbkach tkanek pochodzących z biopsji i wyciętych guzów nowotworowych jest niezwykle pomocne w zrozumieniu szlaków zaangażowanych w proces kancerogenezy. W przeciwieństwie do profilowania białek w homogenatach tkankowych lub lizatach komórkowych, MALDI-MSI dostarcza danych o względnym stężeniu białek z zachowaniem informacji o ich położeniu w danym miejscu próbki [33].

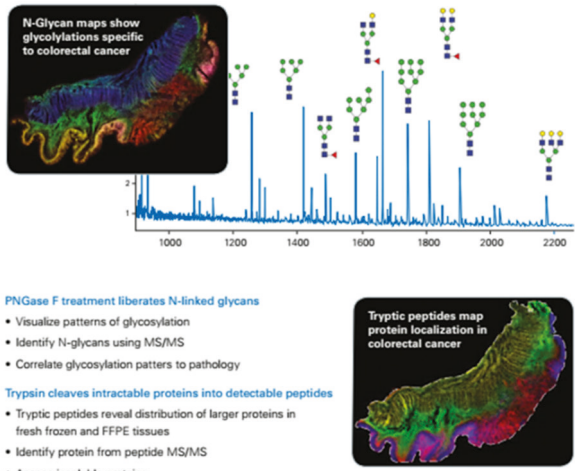
Dla skuteczności leczenia nowotworów kluczowe jest usunięcie nowotworu wraz z odpowiednim marginesem tkanekowym, który obejmuje komórki sąsiadujące z guzem o prawidłowej histologii, ale ze zmianami molekularnymi charakterystycznymi dla komórek nowotworowych. Technika MALDI-MSI jest najbardziej obiecującą, zaawansowaną metodą proteomiki, umożliwiającą zdefiniowanie właściwości molekularnych oraz obszaru marginesów guza nowotworowego. Otwiera to drogę do pełniejszej wiedzy o procesach biologicznych zachodzących na granicy guz-normalna tkanka, które mają wpływ na ekspansję guza na otaczające tkanki [34].

W chwili obecnej w diagnostyce medycznej już nie wystarczy znaleźć różnice molekularnych (stwierdzić obecność biomarkerów), ale kluczowe staje się ich dokładne umiejscowienie oraz zdefiniowanie ich pochodzenia. Próbkę homogenizowaną analizowaną metodami LC-MS/MS (narzędzia badań metabolomicznych i proteomicznych) nie zawierają informacji o lokalizacji. Jednak nie można przekreślić użyteczności tych metod, gdyż pozwalają na badanie obecności zróżnicowanych strukturalnie biomarkerów na poziomie molekularnym (komórkowym). Jednak z powodu braku wspomnianej lokalizacji biomarkerów, ich użyteczność w precyzyjnym diagnozowaniu zmian, a co za tym idzie odpowiednim doborze terapii cechuje się niższą użytecznością. Obrazowanie MSI pozwala na jednoczesne mapowanie setek różnych związków (w tym również biomarkerów) w małym regionie lub w dużych kohortach próbek (Rys. 5).



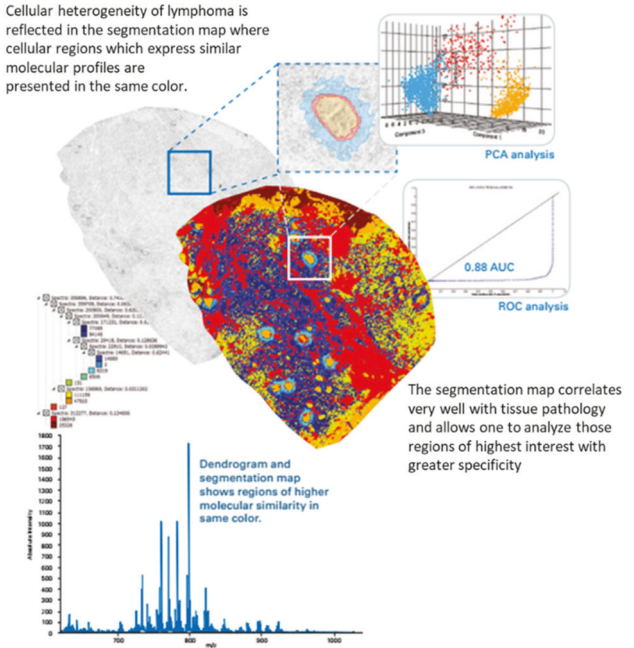
Rys. 5. Przykładowe wykorzystanie techniki MSI - Mass Spectrometry Imaging w proteomice, lipidomice oraz metabolomice

Wykorzystanie obrazowania MSI pozwala również na określenie zróżnicowaniami jakościowego i ilościowego glikanów przyłączonych do białek. Odmienne w stanach chorobowych glikozylowanie białek (Rys. 6) jest podstawą najczulszych i najbardziej specyficznych metod pozwalających na badanie zmian chorobowych wywołanych przez proces nowotworzenia (nawet w bardzo wczesnym stadium).



Rys. 6. Oznaczanie mapy N-glikanów techniką obrazowania MSI

Zastosowanie wysokosprawnych MSI systemów pozwala na identyfikację biomarkerów z jednoczesnym definiowaniem ich usytuowania w organizmie. Pozwala to na wychwytywanie różnic w składzie jakościowym i ilościowym związków na poziomie komórkowym (Rys. 7).

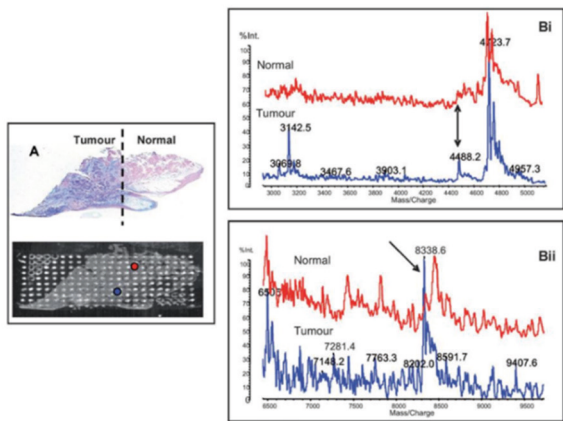


Rys. 7. Wykorzystanie wysokosprawnego MSI systemu w identyfikacji biomarkerów w organizmie

VII. WYBRANE PRZYKŁADY ZASTOSOWANIA METODY MSI

MSI system (MALDI-MSI) stosowany jest do badania zmian w dystrybucji peptydów w modelach chorób neurodegeneracyjnych. W przypadku choroby Parkinsona [35], na podstawie intensywności otrzymanych sygnałów stwierdzono, iż u osobników charakteryzujących się wysokim poziomem dyskinezy, występuje znaczne większe stężenie ilości peptydów opioidowych – dynorfiny B oraz α -neoendorfiny w obszarze mózgu zniszczonym chorobą Parkinsona, w porównaniu do osobników o małym poziomie dyskinezy oraz grupie kontrolnej. Szczególnie interesującym kierunkiem badań w zakresie obrazowania jest wykorzystanie MSI do wykrycia markerów nowotworowych [36]. W pracach Widłaka i współpracowników, MSI wykorzystano do analizy oraz identyfikacji peptydów oraz białek, występujących w surowicy pochodzącej od pacjentów cierpiących na nowotwór kolczystokomórkowy głowy i karku, nowotwór jelita grubego oraz niedrobnokomórkowy rak płuc [37, 38].

Porównywanie widm pochodzących z obszarów objętych nowotworem oraz obszarów zdrowych pozwoliło na zidentyfikowanie odmiennego i unikalnego sygnału ok. 4,5 kDa oraz 8,3 kDa, nie występujące na obszarze zdrowym (Rys. 8).



Rys. 8. Połączone techniki MSI i LC-MS/MS w identyfikowaniu biomarkerów

MSI system (MALDI-MSI) stosowany jest również do badania dystrybucji biomarkerów białkowych oraz niskocząsteczkowych metabolitów.

PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana w ramach projektu „Wirtualna platforma danych medycznych oraz nowoczesnej diagnostyki MDB - MEDICAL DATA BANK” nr POPC.02.03.01-00-0091/19-00.

BIBLIOGRAFIA

[1] C. C. Murphy, K. Wallace, R. S. Sandler, J. A. and Baron, „Racial disparities in incidence of young-onset colorectal cancer and patient survival”, *Gastroenterology*, vol. 156, pp. 958–965, 2019.

[2] K. K. Jain „Biomarkers of Cancer”, *Applications of Biotechnology in Oncology*, Humana Press, New York, 2014, pp.87–237.

[3] C. Cueva, M. Silva, I. Pinillos, B. Bartolomé, and M. V. Moreno-Arribas „Interplay between dietary polyphenols and oral and gut microbiota in the development of colorectal cancer”, *Nutrients*, vol. 12, pp. 625, 2020.

[4] E. H. Schreuders, A. Ruco, L. Rabeneck, R. E. Schoen, J. J. Y. Sung, G. P. Young, and E. J. Kuipers, „Colorectal cancer screening: A global overview of existing programmes” *Gut*, vol. 64, pp. 1637–1649, 2015.

[5] The human protein atlas, <https://www.proteinatlas.org/learn/dictionary/pathology/colorectal+cancer#Colorectal+cancer-1,-adenocarcinoma> (dostęp 5.01.2022).

[6] K. K. Jain „Oncoproteomics”, *Applications of Biotechnology in Oncology*, Humana Press, New York, 2014, pp. 63–85.

[7] W. Jelski, and B. Mroczko, “Biochemical markers of colorectal cancer – present and future”, *Cancer Manag. Res.*, vol. 12, pp. 4789–4797, 2020.

[8] E. P. Whitlock, J. S. Lin, E. Liles, T. L. Beil, and R. Fu., „Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force”, *Ann. Intern. Med.*, vol. 149, pp. 638, 2008.

[9] K. K. Jain, „Introduction”, *The Handbook of Biomarkers*, Humana Press, New York, 2017, pp. 1–26.

[10] K. K. Jain, „Technologies for Discovery of Biomarkers”, *The Handbook of Biomarkers*, Humana Press, New York, 2017, pp. 27–96.

[11] K. K. Jain, „Role of Biomarkers in Healthcare”, *The Handbook of Biomarkers*, Humana Press, New York, 2017, pp. 147–175.

[12] M. S. Abu-Asab, M. Chaouchi, S. Alesci, S. Galli, M. Laassri, A. K. Cheema, F. Atouf, J. Vanmeter, and H. Amri, „Biomarkers in the age of omics: Time for a systems biology approach”, *OMICS A J. Integr. Biol.*, vol. 15, pp. 105–112, 2011.

[13] K. Dhama, S. K. Latheef, M. Dadar, H. A. Samad, A. Munjal, R. Khandia, K. Karthik, R. Tiwari, M. I. Yattoo, P. Bhatt, S. Chakraborty, K. P., Singh, H. M. N. Iqbal, W. Chaicumpa, and S. K. Joshi, „Biomarkers in stress related diseases/disorders: Diagnostic, prognostic, and therapeutic values”, *Front. Mol. Biosci.*, vol. 6, pp. 91, 2019.

[14] M. Łukaszewicz-Zajac, B. Mroczko, „Circulating Biomarkers of Colorectal Cancer (CRC) -Their Utility in Diagnosis and Prognosis”, *J. Clin. Med.*, vol. 10, pp. 2391, 2021.

[15] M. Pietrowska, „Markery nowotworowe badane metodami proteomiki w osoczu i surowicy krwi”, *Biotechnologia*, vol. 2, pp. 39–53, 2009.

[16] M. Świdarska, B. Choromańska, E. Dąbrowska, E. Konarzewska-Duchnowska, K. Choromańska, G. Szczurko, P. Myśliwiec, J. Dadan, J. R. Ładny, and K. Zwierz, „The diagnostics of colorectal cancer”, *Współczesna Onkologia*, vol. 18, pp. 1–6, 2014.

[17] A. Vidyasagar, N. A. Wilson, and A. Djamali, „Heat shock protein 27 (HSP27): biomarker of disease and therapeutic target”, *Fibrogenesis Tissue Repair*, vol. 5, pp. 7, 2012.

[18] E. M. Tweedle, I. Khattak, C. W. Ang, T. Nedjadi, R. Jenkins, B. K. Park, H. Kalirai, A. Dodson, B. Azadeh, M. Terlizzo, H. Grabsch, W. Mueller, S. Myint, P. Clark, H. Wong, W. Greenhalf, J. P. Neoptolemos, P. S. Rooney, and E. Costello, „Low molecular weight heat shock protein HSP27 is a prognostic indicator in rectal cancer but not colon cancer”, *Gut*, vol. 59, pp. 1501–1510, 2010.

[19] F. Cappello, S. David, F. Rappa, F. Bucchieri, L. Marasà, T. E. Bartolotta, F. Farina, and G. Zummo, „The expression of HSP60 and HSP10 in large bowel carcinomas with lymph node metastase”, *BMC Cancer*, vol. 28, pp. 139, 2005.

[20] J. S. Johansen, N. A. Schultz, and B. V. Jensen, „Plasma YKL-40: A potential new cancer biomarker?”, *Future Oncol.*, vol. 5, pp. 139, 2019.

[21] M. Vocka, D. Langer, V. Fryba, J. Petrtyl, T. Hanus, M. Kalousova, T. Zima, and L. Petruzzelka, „Novel serum markers HSP60, CHI3L1, and IGFBP-2 in metastatic colorectal cancer”, *Oncol. Lett.*, vol. 18, pp. 6284–6292, 2019.

[22] L. Martin-Morales, P. Rofes, E. Diaz-Rubio, P. Llovet, V. Llorca, I. Bando, P. Perez-Segura, M. de la Hoya, P. Garre, V. Garcia-Barberan, and T. Caldes, „Novel genetic mutations detected by multigene panel are associated with hereditary colorectal cancer predisposition”, *PLoS ONE*, vol. 13, pp. e0203885, 2018.

[23] T. Nakagawa, M. Shimada, N. Kurita, T. Iwata, M. Nishioka, K. Yoshikawa, J. Higashijima, and T. Utsunomiya, „Thymidylate synthase (TS) protein expression as a prognostic factor in advanced colorectal cancer: a comparison with TS mRNA expression”, *Hepatogastroenterology*, vol. 59, pp. 1059–106, 2012.

[24] S. Ogino, K. Nosho, K. Shima, Y. Baba, N. Irahara, G. J. Kirkner, A. Hazra, I. De Vivo, E. L. Giovannucci, J. A. Meyerhardt, and C. S. Fuchs, „p21 expression in colon cancer and modifying effects of patient age and body mass index on prognosis”, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 18, pp. 2513–2521, 2009.

[25] L. Salvatore, M. A. Calegari, F. Loupakis, M. Fassan, B. di Stefano, M. Bensi, E. Bria, and G. Tortora, „PTEN in colorectal cancer: Shedding light on its role as predictor and target”, *Cancers*, vol. 11, pp. 1765, 2019.

[26] J.-M. Liou, C.-T. Shun, J.-T. Liang, H.-M. Chiu, M.-J. Chen, C. Chen, C. C. Chen, H. P. Wang, M. S. Wu, and J.-T. Lin, „Plasma Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-2 Levels as Diagnostic and Prognostic Biomarker of Colorectal Cancer”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, pp. 1717–1725, 2010.

[27] H. Zhu, M. Bilgin, and M. Snyder, „Proteomics” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 72, pp. 783–812, 2003.

[28] C. A. Granville, and P. A. Dennis, „An overview of lung cancer genomics and proteomics”, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, vol. 32, pp. 169–176, 2005.

[29] K. K. Jain, „Innovations, challenges and future prospects of oncoproteomics”, *Mol. Oncol.*, vol. 2, pp. 153–160, 2008.

[30] M. A. Rodrigo, O. Zitka, S. Krizkova, A. Moullick, V. Adam, and R. Kizek, „MALDI-TOF MS as evolving cancer diagnostic tool: a review”, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 95, pp. 245–552, 2014.

[31] D. S. Cornett, J. A. Mobley, E. C. Dias, M. Andersson, C. L. Arteaga, M. E. Sanders, and R. M. Caprioli, „A novel histology directed strategy for MALDI-MS tissue profiling that improves throughput and cellular specificity in human breast cancer”, *Mol. Cell Proteomics*, vol. 5, pp. 1975–1983, 2006.

[32] J. Hanrieder, „Cerebrum Illuminans. Mass Spectrometric Analysis of Protein and Peptide Dynamics in Neurological Diseases” *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertation form the Faculty of Science and Technology* 713 2010.

[33] E. C. C. Yang, J. Guo, G. Diehl, L. DeSouza, M. J. Rodrigues, A. D. Romaschin, T. J. Colgan, and K. W. M. Siu, „Protein expression profiling of endometrial malignancies reveals a new tumor marker: chaperonin 10”, *J. Proteome Res.*, vol. 3, pp. 636–643, 2004.

[34] M. Kalinowska-Herok, M. Roś, and P. Widlak, „Molekularne marginesy guza nowotworowego”, *Nowotwory. J. Oncol.*, vol. 63, pp. 28–34, 2013.

[35] A. Ljungdahl, J. Hanrieder, M. Fälth, J. Bergquist, and M. Andersson, „Imaging Mass Spectrometry Reveals Elevated Nigral Levels of

Dynorphin Neuropeptides in L-DOPA-Induced Dyskinesia in Rat Model of Parkinson's Disease”, *PLoS ONE*, vol. 6, pp. e25653, 2011.

[36] S. A. Patel, A. Barnes, N. Loftus, R. Martin, P. Sloan, N. Thakker, and R. Goodacre, „Imaging mass spectrometry using chemical inkjet printing reveals differential protein expression in human oral squamous cell carcinoma”, *Analyst*, vol. 134, pp. 301–307, 2009.

[37] M. Pietrowska, J. Polańska, R. Suwiński, M. Wideł, T. Rutkowski, M. Marczyk, L. Domińczyk, L. Ponge, Ł. Marczak, A. Polański, and P. Widlak, „Comparison of peptide cancer signatures identified by mass spectrometry in serum of patients with head and neck, lung colorectal cancers: Association with tumor progression”, *Int. J. Oncol.*, vol. 40, pp. 148–156, 2012.

[38] M. Pietrowska, J. Polańska, A. Walaszczyk, A. Wygoda, T. Rutkowski, K. Składowski, Ł. Marczak, M. Stobiecki, M. Marczyk, A. Polański, and P. Widlak, „Association between plasma proteome profiles analysed by mass spectrometry, a lymphocyte-based DNA-break repair assay and radiotherapy-induced acute mucosal reaction in head and neck cancer patients”, *Int. J., Radiat. Biol.*, vol. 87, pp. 711–719, 2011.

MEDICAL DATA BANK: KOMPLEKSOWE ŹRÓDŁO DANYCH HISTOPATOLOGICZNYCH

Bogumił Zięba¹, Piotr Anuszczyk^{2,*}, Tomasz Łanowy³

¹Inovatica
ul. Kościuszki 80/82 Łódź
bzieba@inovatica.com

²Inovatica
ul. Kościuszki 80/82 Łódź
panuszczyk@inovatica.com

³Inovatica
ul. Kościuszki 80/82 Łódź
tlanowy@inovatica.com

*E-mail: panuszczyk@inovatica.com

Streszczenie

W artykule przedstawiamy szczegóły projektu Medical Data Bank, innowacyjnej bazy danych medycznych, opracowanej przez Politechnikę Łódzką we współpracy z Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, z udziałem firmy Inovatica. Baza ta zawiera ponad milion cyfrowo zdigitalizowanych i zanonimizowanych próbek histopatologicznych, stanowiących cenne źródło informacji dla pracowników naukowych i specjalistów medycznych. Nowa platforma umożliwia łatwe i intuicyjne przeglądanie danych w formacie DICOM, bez konieczności instalowania dodatkowego oprogramowania, dzięki technice „kaflowania”. W projekcie ważną rolę odegrało także zapewnienie bezpieczeństwa danych medycznych i przygotowanie ich do wykorzystania w projektach z udziałem sztucznej inteligencji. Baza Medical Data Bank stanowi obecnie ważne źródło danych dla naukowców, lekarzy i badaczy, umożliwiając jednocześnie rozwój innowacji w dziedzinie medycyny.

Słowa kluczowe: baza danych, MDB, histopatologia, DICOM, AI, analityka

I. WPROWADZENIE

Gromadzenie, zarządzanie i dostęp do danych medycznych stanowi kluczowy element postępu w dziedzinie diagnostyki i leczenia. W artykule przedstawiono Medical Data Bank, unikalną bazę danych medycznych zawierającą informacje na temat histopatologii, która stanowi ważne narzędzie dla pracowników uczelni wyższych i specjalistów z branży medycznej. W szczególności warte uwagi są możliwości wykorzystania zebranych danych przez sztuczną inteligencję. Personel medyczny doceni zapewne również niezwykłą łatwość przeglądania próbek histopatologicznych.

W obliczu dynamicznego postępu w dziedzinie medycyny potrzeba dostępu do danych histopatologicznych staje się coraz bardziej istotna. To właśnie w odpowiedzi na to zapotrzebowanie powstał projekt Medical Data Bank, innowacyjna baza danych medycznych, która stanowi wynik współ-

pracy Politechniki Łódzkiej, Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi i softwarehouse Inovatica.

W trakcie trwania projektu, baza danych została wzbogacona o ponad 1 000 000 próbek. Zebrane dane są zdigitalizowane, zanonimizowane, starannie uporządkowane i opisane metadanymi. Co równie istotne, baza ta jest systematycznie uzupełniana na podstawie kolejnych badań histopatologicznych, co sprawia, że stanowi ona źródło wiedzy stale rosnące i aktualizowane.

II. DOSTĘPNE DICOM-Y

Po stronie zespołu Inovatica stało przede wszystkim zrealizowanie wyzwania jakim było udostępnienie w wygodny i intuicyjny sposób ogromnego zbioru próbek histopatologicznych. Dotychczas dane DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) przeglądano bezpośrednio na

urządzeniach obrazujących (aparaty TK, MRT, cyfrowe angiografy i aparaty RTG) w stacjonarnych komputerach na stanowiskach opisowych lub otrzymywano je nagrane na płytach CD/DVD. Do ich przeglądania konieczne było korzystanie z dodatkowego oprogramowania. Nowa platforma umożliwia przeglądanie DICOM-ów, zgromadzony na serwerach, bezpośrednio w przeglądarce internetowej bez konieczności instalowania dodatkowych wtyczek etc. Oznacza to, że można je przeglądać w wygodny sposób również na komputerach o mniejszej mocy obliczeniowej, laptopach czy tabletach.

Ponieważ pojedynczy obraz DICOM może mieć wielkość nawet kilkuset GB to zapewnienie jego płynnego przeglądania stanowiło realną trudność. Rozwiązano to za pomocą tzw. „kaflowania”. DICOM-y są przetwarzane na serwerze na obrazy w formacie gotowym do wyświetlania przez przeglądarki www. Następnie dzielone są na dziesiątki, a nierzadko setki i tysiące mniejszych obrazów tzw. kaflów. Użytkownikom przeglądającym bazę lub konkretny wpis prezentowane są wyłącznie te części obrazu, które aktualnie wyświetla na ekranie. Dzięki temu aby wykonać maksymalne przybliżenie dla danej próbki nie trzeba od razu pobierać z serwera dużej ilości danych. Wystarczy przesłać wyłącznie te odpowiadające za obszar wybrany do powiększenia. Takie rozwiązanie znacząco przyspiesza pracę z bazą, obniża ilość przesyłanych danych i pozytywnie wpływa na szybkość oraz wygodę korzystania z MDB. Kluczowe korzyści dla użytkowników platformy to:

- Zapewnienie dostępu do platformy przez różne urządzenia i przeglądarki internetowe, co może wymagać dostosowania interfejsu użytkownika do różnych rozmiarów ekranów.

- Utrzymanie platformy zgodnie z najnowszymi standardami bezpieczeństwa i technologii, aby zapewnić stabilność i dostępność.

Kolejne wartości zaznaczenia zrealizowane zadania to zaprojektowanie logiki platformy, wykonanie interfejsu spełniającego wymagania funkcjonalne wraz z otwartością na realizację wymagań dodatkowych. Można tu wyszczególnić następujące prace:

- Zaprojektowanie logiki platformy, w tym struktury baz danych, modułów aplikacji i interfejsów programistycznych (API).

- Analiza wymagań funkcjonalnych i technicznych platformy, w tym sposobu przechowywania i dostępu do danych medycznych.

- Implementacja interfejsu użytkownika, który spełnia wymagania funkcjonalne, umożliwiając użytkownikom przeglądanie i pobieranie danych medycznych.

- Otwartość na realizację wymagań dodatkowych, co oznacza, że platforma jest elastyczna i gotowa do rozszerzenia o nowe funkcje w przyszłości.

- Integracja z zewnętrzną bazą (storage'em) danych, co pozwala na składowanie i zarządzanie danymi medycznymi w bezpieczny i efektywny sposób.

Realizacja projektu „MDB - Medical Data Bank” była możliwa dzięki bardzo dobrej współpracy między zespołem projektowym zamawiającego (PŁ i ICZMP) oraz zespołami programistycznym i graficznym softwarehouse Inovatica.

Rolę integrującą i kierującą pracami sprawowali eksperci Politechniki Łódzkiej. Pozytywny efekt końcowy to również zasługa regularnych testów, oceny jakości i testów bezpieczeństwa w celu dostosowania platformy do potrzeb odbiorców. Równolegle z należytą starannością dbano o spełnienie wymogów związanych z ochroną danych medycznych, zgodnością z przepisami prawnymi dotyczącymi ochrony prywatności i bezpieczeństwa informacji medycznych.

III. ROZBUDOWANA BAZA DANYCH WYKORZYSTYWANA PRZEZ LEKARZY I SYSTEMY SZTUCZNEJ INTELIGENCJI

Baza Medical Data Bank to obecnie jedno z najważniejszych źródeł danych histopatologicznych. Zawiera ona ponad milion zdigitalizowanych próbek, co stanowi bezcenne źródło informacji dla naukowców, lekarzy i badaczy. Każda próbka jest starannie zanonimizowana i opisana metadanymi. Połączenie rozproszonych i niezintegrowanych danych w jedną spójną bazę to warunek niezbędny dla wykorzystania jej w kolejnych projektach. Łatwe łączenie wyników badań histopatologicznych z opisem badania już teraz znacząco usprawnia procesy diagnostyczne oraz daje ogromne możliwości wykorzystania anonimowych przykładów w edukacji. Baza MDB została również przygotowana z myślą o wykorzystaniu jej do uczenia maszynowego i wyzwań powierzchni sztucznej inteligencji. Umożliwia to interfejs wymiany danych (API), dzięki czemu możliwe będzie „wytrenowanie” systemów AI w wielu interesujących obszarach.

IV. ZABEZPIECZENIE DANYCH

Bezpieczeństwo danych medycznych jest priorytetem projektu Medical Data Bank. Obejmuje ono ściśle zabezpieczenia, uwzględniające aktualne standardy i protokoły bezpieczeństwa, aby zapewnić poufność i integralność przechowywanych informacji. Wszystkie dane medyczne w bazie są całkowicie anonimowe.

W kontekście Polski i Europy, zbieranie i przetwarzanie danych medycznych staje się coraz bardziej istotne, ponieważ pozwala na poprawę ogólnych standardów opieki zdrowotnej, skrócenie czasu oczekiwania na diagnozy i leczenie, a także na optymalizację kosztów. Dane medyczne stają się kluczowym narzędziem w dziedzinie medycyny opartej na dowodach (ang. *evidence-based medicine*) oraz wspierają postęp w badaniach naukowych i innowacjach medycznych.

V. TERAŹNIEJSZOŚĆ I PRZYSZŁOŚĆ DIGITALIZACJI DANYCH MEDYCZNYCH

Poniżej opisano proces wykorzystania danych zgromadzonych w MDB na potrzeby projektów realizowanych z wykorzystaniem sztucznej inteligencji. Przede wszystkim dostęp do MDB jest monitorowany i będzie można go uzyskać w precyzyjnie określonych przypadkach np. do analizy biometrycznej, w pracach badawczo-naukowych, w pracach dydaktycznych, do samokształcenia lekarzy, do rozwoju diagnostyki medycznej, do powstawania nowych technologii i innowacji, do badań statystycznych, analizy biometrycznej i badań komercyjnych.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiamy kolejne kroki, w jaki sposób od strony technicznej, zewnętrzne podmioty będą korzystały z zebranych danych ze wsparciem AI.

4.1. Selekcja danych

Sieci neuronowe, na których bazuje to co nazywamy potocznie sztuczną inteligencją, wymagają odpowiednio dużych zbiorów do skutecznego treningu. Czynniki jakościowymi, decydującymi o przydatności danych do wykorzystania przez AI są:

- **Ilość danych.** Im jest więcej rekordów zawiera baza tym łatwiej o poprawne wytrenowanie AI i jednocześnie pozostawienie odpowiednio dużego zbioru danych do walidacji opracowanego rozwiązania.

- **Źródnicowanie danych.** Im bardziej źródnicowane są dane treningowe, tym szybciej model sieci neuronowej może nauczyć się ogólnych wzorców.

- **Jakość danych:** Wysoka jakość danych jest kluczowa. Czyste, dobrze oznaczone dane są bardziej efektywne. Anotowanie danych ma więc kluczowe znaczenie dla powodzenia projektów z AI.

Należy pamiętać, że nie zawsze ważna jest ilość danych, ale również ich jakość i reprezentatywność w kontekście konkretnej aplikacji. Wszystkie te wymogi są spełniane przez MDB. Umieszczone w bazie próbki są anotowane, zachowane są metadane przypadku (bez danych pacjenta) i dodatkowo wskazane są powiązania między rekordami pozwalające selekcjonować podobne rekordy.

4.2. Transfer i wstępna obróbka danych

Kolejny krok to transfer danych przez istniejące API i wykonanie następujących czynności:

- **Augmentacja danych.** Zaawansowane techniki augmentacji dla poprawy jakości danych treningowych.

- **Optymalizacja.** Użycie narzędzia do optymalizacji modelu pod kątem rozmiaru i szybkości.

- **Wstępna obróbka danych.** Czyszczenie, normalizacja oraz podział zbioru na dane treningowe, walidacyjne i testowe.

- **Wybór architektury modelu.** Ustalenie, która architektura CNN (ang. *Convolutional Neural Network*) – rodzaj sztucznej sieci neuronowej, który jest wysoce skuteczny w analizie i przetwarzaniu obrazów) jest najbardziej odpowiednia dla danego problemu powierzonego AI.

4.3. Gotowość do uczenia maszynowego AI

Końcowo można przystąpić do efektywnego uczenia modelu przy użyciu zbioru treningowego. Po wytrenowaniu model jest sprawdzany przy użyciu zbioru testowego, aby ocenić jego ogólną skuteczność. Jeśli działanie modelu AI

np. wspierającego decyzję diagnostyczną przejdzie pozytywnie rygorystyczne testy i walidacje to końcowym krokiem jest zazwyczaj przygotowanie dokumentacji opisującej opracowany model. Pozwala to zaoszczędzić czas innym zespołom badaczy i wykorzystać opracowane rozwiązanie do kolejnych innowacyjnych projektów.

PODSUMOWANIE

Baza Medical Data Bank stanowi cenne źródło informacji dla naukowców, lekarzy i badaczy. Dostarcza różnicowane i zanonimizowane próbki histopatologiczne, które mogą być wykorzystane w badaniach naukowych i szkoleniach medycznych. Dodatkowo, umożliwia wykorzystanie danych w projektach z wykorzystaniem sztucznej inteligencji, co może przyczynić się do przyspieszenia diagnoz medycznych i rozwoju innowacji w dziedzinie medycyny. Baza jest starannie zabezpieczona, aby zapewnić poufność i integralność danych medycznych.

Nowa platforma umożliwia przeglądanie tych danych medycznych w formacie DICOM bez potrzeby instalowania dodatkowego oprogramowania. Dzięki technice „kaflowania” dane DICOM są przetwarzane w mniejsze obrazy, które mogą być wyświetlane w przeglądarce internetowej. To znacząco ułatwia dostęp do tych danych na różnych urządzeniach i przeglądarkach.

W kontekście medycyny opartej na dowodach i postępu w badaniach naukowych, dostęp do tak dużej i różnicowanej bazy danych ma kluczowe znaczenie. Platforma Medical Data Bank jest elastyczna i gotowa do rozszerzenia o nowe funkcje w przyszłości.

PODZIĘKOWANIA

Artykuł przygotowano w ramach projektu „Wirtualna platforma danych medycznych oraz nowoczesnej diagnostyki MDB - MEDICAL DATA BANK” (POPC.02.03.01-00-0091/19-00 z późniejszymi zmianami finansowymi). Jest on współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Polska Cyfrowa na lata 2014-2020.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Francisco Maestre, Ana Paula Sorrell Meriño, Christian Mata Miquel, Miguel Cabrer, „DICOM Metadata - A Useful Resource for Big Data Analytics”, Health Management, vol. 22, Issue 4, 2022.
- [2] Charles E. Kahn Jr, John A. Carrino, Michael J. Flynn, Donald J. Peck, Steven C. Horii „DICOM and Radiology: Past, Present, and Future”, Journal of the American College of Radiology, vol. 4, Issue 9, September 2007
- [3] W. Dean Bidgood, Steven C.Horii, Fred W. Prior, Donald E. Van Syckle „Understanding and Using DICOM, the Data Interchange Standard for Biomedical Imaging”, Journal of the American Medical Informatics Association, vol. 4, Issue 3, pp. 199–212, May 1997.

MDB - WYZWANIA W OBSZARZE CYFRYZACJI USŁUG MEDYCZNYCH (WYBRANE ZAGADNIENIA)

**Sławomir Wiak¹, Dariusz Trzmielak², Łukasz Szymański^{3,*},
Beata Kolesińska⁴, Justyna Fraczyk⁵, Hubert Gęsiarz⁶**

¹*Politechnika Łódzka, Instytut Mechatroniki i Systemów Informatycznych
ul. B. Stefanowskiego 22, 90-537 Łódź
<https://orcid.org/0000-0001-9622-9341>*

²*Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska , 93-338 Łódź
Uniwersytet Łódzki, ul. Matejki 22/26, 90-237
<https://orcid.org/0000-0002-4455-8845>*

³*Politechnika Łódzka, Instytut Mechatroniki i Systemów Informatycznych
ul. B. Stefanowskiego 22, 90-537 Łódź
<https://orcid.org/0000-0002-8053-2896>*

⁴*Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
<https://orcid.org/0000-0002-4581-947X>*

⁵*Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
justyna.fraczyk@p.lodz.pl*

⁶*Politechnika Łódzka, Centrum Obsługi Projektów
ul. 90-924, Łódź, ul. Żeromskiego 116
hubert.gesiarz@p.lodz.pl*

**E-mail: lukasz.szymanski@p.lodz.pl*

Streszczenie

Wdrażanie technologii cyfrowych w opiece zdrowotnej stwarza nowe możliwości w zakresie świadczenia usług medycznych wraz z jednoczesnym zwiększeniem odpowiedzialności za zdrowie pacjenta. Rozwiązania takie nie tylko ułatwiają pracę personelu medycznego, ale przede wszystkim przyczyniają się do poprawy efektywności leczenia i bezpieczeństwa pacjentów. Dzięki wdrażaniu nowoczesnych rozwiązań technologicznych, w tym także telemedycznych, wiele procesów związanych z realizacją świadczeń medycznych przenosi się do świata cyfrowego.

Wirtualna platforma danych medycznych oraz nowoczesnej diagnostyki „MDB - MEDICAL DATA BANK” to wspólny projekt Politechniki Łódzkiej i Centrum Zdrowia Matki Polki. Projekt został zrealizowany w ramach programu: Program Operacyjny Polska Cyfrowa. Projekt stanowi odpowiedź na zdiagnozowany problem utrudnionego bądź wręcz niemożliwego cyfrowego dostępu do atrakcyjnych i unikatowych danych medycznych.

Projekt „MDB - Medical Data Bank” ma na celu ułatwienie dostępu, poprawę jakości danych (przed udostępnieniem dane zostaną zdigitalizowane, zanonimizowane, pogrupowane, uporządkowane, opisane metadanymi), zasilenie

bazy danych informacji sektora publicznego oraz umożliwienie zainteresowanym ponownego wykorzystania komplementarnych zasobów nauki.

Słowa kluczowe: technologie informatyczne, bazy danych, sztuczna inteligencja, zarządzanie danymi, przetwarzanie chmurowe, interfejsy, medycyna, cyfryzacja usług medycznych

I. GŁÓWNE WYZWANIA ZWIĄZANE Z CYFRYZACJĄ USŁUG OPIEKI ZDROWOTNEJ

Transformacja cyfrowa polega nie tylko na wdrażaniu nowych technologii, ale również na dostosowaniu istniejących procesów organizacyjnych i operacyjnych do technologii cyfrowych w celu zwiększenia wydajności i skuteczności działań. Transformacja cyfrowa musi zatem uwzględniać zmiany we wszystkich kluczowych obszarach działalności instytucji. Cyfryzacja w medycynie będzie interpretowana jako ta, która obejmuje wykorzystanie technologii informacyjnych i telekomunikacyjnych do wspomagania działań związanych z ochroną zdrowia np. wdrożenie Elektronicznej Dokumentacji Medycznej (EDM); wdrożenie e-recepty; wdrożenie e-skierowania [18], wprowadzenie informatycznych narzędzi obsługi pacjenta, którymi są: Internetowe Konto Pacjenta, Aplikacja moje IKP, E-rejestracja [20], specjalistyczne medyczne bazy danych [8] oraz rozwój świadczeń opieki medycznej i usług z wykorzystaniem systemów i narzędzi informatycznych.

Cyfryzacja w opiece zdrowotnej znacząco zmienia świadczenie opieki i zaangażowanie pacjentów w proces świadczenia usług. Wdrażanie nowych rozwiązań w opiece zdrowotnej i innowacje cyfrowe stwarzają możliwości współtworzenia wartości organizacji świadczącej usługi zdrowotne i zwiększenie odpowiedzialności za zdrowie pacjenta. Na przykład telemedycyna, która stała się istotnym elementem cyfryzacji usług, oferując zdalne usługi zdrowotne [17]. Za sprawą nowocześniejszych rozwiązań technologicznych, w tym także telemedycznych, wiele procesów związanych z realizacją świadczeń medycznych przenosi się do świata cyfrowego. Rozwiązania takie nie tylko ułatwiają pracę personelu medycznego: lekarzom, pielęgniarkom i położnym, ale przede wszystkim przyczyniają się do poprawy efektywności leczenia i bezpieczeństwa pacjentów. Pomimo znaczących początkowych nakładów inwestycyjnych związanych z zakupem i wdrożeniem rozwiązań informatycznych, w dłuższej perspektywie możliwe jest zmniejszenie kosztów i oszczędności środków. Cyfryzacja usług medycznych pozwala tworzenie dużych zbiorów danych, ich eksplorację i analizę, przez co staje się coraz ważniejsza w opracowywaniu, planowaniu, organizowaniu opieki zdrowotnej [4].

Cyfryzacja medycyny objęła gromadzenie, przesyłanie i wymianę informacji zdrowotnych dla zapewnienia lepszego zarządzania i ewaluacji opieki nad pacjentem. Przynosi ona przede wszystkim korzyści pacjentowi, świadczeniodawcom podstawowej oraz specjalistycznej opieki zdrowotnej i powiązanym z nimi specjalistom, wspierając w ten sposób również domową opieką medyczną. Technologie informacyjne mogą wykorzystywać spektrum systemów komunikacyjnych, takich jak Internet, sieć bezprzewodowa, mikrofalowa, komórkowa i satelitarna, systemy telefoniczny i portale internetowe wraz z różnymi urządzeniami, platformami audio-wideo opartymi na chmurze, połączonymi w jedną platformę do koordynacji i ciągłości opieki [2].

Główne wyzwania, które możemy zidentyfikować w cyfryzacji opieki zdrowotnej to: rozwój i wdrożenie technologii

cyfrowych, gromadzenie, wymiana danych i tworzenie informacji zdrowotnych, niezakłócona działalność operacyjna podmiotów w sektorze zdrowia, zrównoważony rozwój podmiotów opieki zdrowotnej.

Rozwój i wdrożenia nowych technologii cyfrowych dla sektora medycznego zależą od wielu czynników. Jednym z nich jest sam sektor, w którym powstają nowe rozwiązania. Już w latach osiemdziesiątych Roberts i Hauptman [13] analizując transfer technologii w sektorze medycznym do nowo powstałych firm, wskazywali specyficzne cechy procesu wdrożeniowego. Możemy wskazać trzy podstawowe czynniki:

- 1) Źródłem nowych technologii i produktów są przede wszystkim szpitale, uczelnie medyczne oraz lekarze.
- 2) Proces rozwoju technologii i produktów dla sektora medycznego jest bardziej skomplikowany niż w wypadku organizacji spoza sektora.
- 3) Technologie i produkty dla sektora medycznego mają służyć ochronie życia lub zdrowia.

Finkelstein et al. [6] dodają, że medyczne zastosowania są znacznie wolniej adoptowane niż technologie w innych sektorach oraz rozwój nowych technologii i produktów jest zdecydowanie droższy w sektorze medycznym. Zaawansowanie procesu rozwoju technologii w organizacjach działających na rynku technologii i produktów dla medycyny potwierdzają „tajemniczy mistrzowie” analizowani przez Simona i Dietla [16]. Nasilenie prac B+R w firmach badanych przez Simona i Dietla należy do największych w porównaniu z innymi firmami w innych sektorach. Wdrożenia technologii cyfrowych w sektorze medycznych wymaga znacznie wyższych przyjętych standardów, procedur dopuszczających technologie lub urządzeń do rynku [19].

Najbardziej złożonymi siłami napędowymi w ewolucji świadczenia opieki zdrowotnej są lekarze. Jedną z największych barier w cyfryzacji jest niechęć do zmian zarówno lekarzy jak i pacjentów. Lekarze mogą być przyzwyczajeni do swoich tradycyjnych sposobów pracy z pacjentem i niechętni do wprowadzenia nowych technologii, które mogą ukazać rutynę w ich postępowaniu [3]. Opór lub gotowość do zaakceptowania innego sposobu praktykowania medycyny ma zasadniczy wpływ na proces rozwoju technologii i produktów medycznych. Usługi online mogą zdepersonalizować relację pacjent-lekarz, a przy podstawowym celu usług medycznych jakim jest ochrona zdrowia lub życia pacjentów, zdeprecjonuje to korzyści cyfryzacji. W połączeniu z brakiem informacji zwykle uzyskiwanych podczas bezpośredniej oceny klinicznej, pozbawić to może lekarzy niektórych ważnych czynników decyzyjnych w procesie diagnostycznym.

Gromadzenie, wymiana danych i tworzenie informacji zdrowotnych ma za zadanie uzupełnić i zapewnić odpowiednią, niezbędną i skuteczną opiekę nad pacjentem. Cyfrowe dane ułatwiają ostrzeganie lekarzy o pewnych zdarzeniach, takich jak niebezpieczne zdarzenia medyczne, np. przepisanie leku, który wchodzi w niekorzystne interakcje z innym przepisany lekiem. Powiadomienie o uzyskanych wynikach, często może mieć kluczowe znaczenie na przebieg zabiegu

i jego następstwa. Cyfryzacja zastępująca systemy papierowe ma na celu osiągnięcie konkretnych celów, takich jak zmniejszenie błędnej interpretacji odręcznych lub ustnych zleceń.

Krytyczne informacje zdrowotne muszą być dostarczone we właściwym czasie i we właściwym miejscu w jednostce opieki zdrowotnej. Ostatnie dwa zadania podkreślają też kluczowe znaczenie niezakłóconej działalności operacyjnej podmiotów w sektorze zdrowia.

Cyfryzacja przynosi też wiele zagrożeń. Jednym z nich to zagrożenia cybernetyczne. W opiece zdrowotnej głównymi lukami są wycieki z punktów końcowych, braki w uwierzytelnianiu użytkowników i nadmierne uprawnienia użytkowników. Dodatkowo „Internet rzeczy medycznych IRM” sprawił, że systemy zarządzania danymi stały się bardziej podatne na ataki. Urządzenia IRM stanowią zagrożenie pod względem naruszenia bezpieczeństwa i prywatności danych. Te wymienione czynniki są powszechne i narażają opiekę zdrowotną na ryzyko naruszenia bezpieczeństwa i również niezakłóconą działalność operacyjną. Podkreśla to główną kwestię cyfryzacji, którymi są utrzymanie i zapewnienie prywatności i obaw związanych z bezpieczeństwem. Integracja technologii cyfrowych w opiece zdrowotnej jest niewątpliwą zaletą. Technologie cyfrowe poprzez sztuczną inteligencję zrewolucjonizowały cały proces opieki nad pacjentem.

Zarządzania danymi medycznymi pozwala lekarzom uzyskać istotne informacje, aby poprawić wyniki medyczne pacjentów [15].

Dzięki technologiom cyfrowym i cyfryzacji opieki zdrowotnej może być zapewniony zrównoważony rozwój podmiotów medycznych zapewniając im bogaty zestaw danych do oceny zdrowia pacjentów oraz analizy danych, dający wgląd w kwestie zdrowotne populacji. W ten sposób na każdym poziomie interwencji (podstawowej, specjalistycznej, lokalnej, centralnej) następuje skupienie się na skutecznych interwencjach medycznych. Jednakże zarządzanie danymi medycznymi i współpraca cyfrowa między np. jednostkami wewnętrznymi lub podmiotami niezależnymi wymaga reorganizacji systemu usług zdrowotnych [14], np. standaryzacji, aby usunąć niepotrzebne opóźnienia w transferze danych [12].

Zakres cyfryzacji w świadczeniach opieki zdrowotnej i związane z nim kluczowe zadania można scharakteryzować w kategoriach: poprawy jakości usług zdrowotnych, redukcji kosztów, redukcji gotowości lekarzy do zmian, gotowości pacjentów do zmian, zastosowania technologii wspomagających funkcjonowanie jednostek służby zdrowia pracę lekarzy oraz postępu w medycynie [7]. Cyfryzacja bardziej niż kiedykolwiek wcześniej, spowodowała, że środowisko pracy w służbie zdrowia wymaga komfortu i znajomości systemów informatycznych. Zależność od technologii i aplikacji stwarza nowe wyzwania w miejscu pracy, gdyż technologie cyfrowe nie zawsze działają optymalnie.

II. CYFRYZACJA A JAKOŚĆ I POZIOM USŁUG MEDYCZNYCH W WYBRANYCH OBSZARACH KLINICZNYCH

Medycyna cyfrowa poprzez wysoką jakość sprzętu cyfrowego i jego oprogramowanie wspiera badania nad zdrowiem i jakością życia, szeroko pojętą praktykę lekarską, w tym leczenie i powrót do zdrowia pacjentów, profilaktykę, promocję zdrowia w społeczeństwie [5]. Stąd postęp technologiczny w opiece zdrowotnej będzie nadal stymulowany przez rosnące wymagania pacjentów. Dotycząc one zarówno opieki zdro-

wotnej i polepszenia jakości życia, ale i zwiększenia przejrzystości i możliwości zarządzania danymi w całym spektrum opieki.

Digitalizacja w jednostkach intensywnej terapii przynosi najwięcej korzyści ze wszystkich obszarów medycyny klinicznej w zmniejszaniu śmiertelności i zachorowalności. Cyfryzacja dla oddziałów intensywnej opieki medycznej jest szczególnie istotna w dużych organizacjach opieki zdrowotnej, wśród tych, które zajmują się dziećmi jak i osobami starszymi. Z jednej strony pozwala na zwiększenie przeżywalności noworodków z porodów przedwczesnych, ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała (poniżej 1000 g), noworodków w stanach zagrożenia życia z powodu zaburzeń oddychania, krążenia, wrodzonych wad rozwojowych, konfliktu serologicznego oraz innych zaburzeń, wymagających intensywnego nadzoru. Cyfryzacja pozwala na zastosowania coraz to bardziej wysokospecjalistycznych procedur medycznych i większe wykorzystanie wysokiego poziomu wiedzy medycznej wśród lekarzy intensywnej terapii pediatrycznych.

Poziom opieki medycznej i zaawansowanej wiedzy w zakresie leczenia w pediatrycznej opiece krytycznej stale wzrasta, co powoduje pilne zapotrzebowanie na szybką analizę danych aby zapewnić bezpieczeństwo pacjentów i wysoką jakość krytycznej opieki pediatrycznej. Zapewnić to mogą technologie cyfrowe wykorzystujące algorytmy ułatwiające decyzje w krytycznych sytuacjach ratowania życia [11].

Wraz ze wzrostem populacji osób starszych wzrasta zapotrzebowanie na intensywną opiekę medyczną osób starszych. Istnieje jednak znaczny niedobór lekarzy opiekujących się tymi pacjentami. Cyfryzacja ułatwia dostęp do lekarzy i ciągły monitoring pacjentów a telemedycyna umożliwia poprawę opieki krytycznej [9]. Korzystanie ze zdalnego monitorowania pacjentów umożliwia specjalistom medycznym opiekę pacjentów nawet wtedy, gdy nie są oni fizycznie na miejscu. Technologie cyfrowe mają pozytywny wpływ na wyniki pacjentów, a także krótszy czas reakcji i niższe koszty opieki w dłuższej perspektywie. Technologie do zdalnego monitorowania są komplementarne, ponieważ zmniejszają obciążenie starszych pacjentów związane z podróżowaniem i chronią ich, w szczególności w nieoczekiwanym pogorszeniu się choroby [15].

Zaletą cyfryzacji w leczeniu chorób rzadkich jest możliwość szybkiego i dokładnego przetwarzania i analizowania dużej ilości danych. Może to prowadzić do bardziej precyzyjnej diagnozy i planów leczenia pacjentów, w tym wykrycie chorób rzadkich. Może ona również poprawić wyniki pacjentów, identyfikując wzorce w danych, których lekarze mogą nie być w stanie dostrzec.

Wsparcie decyzji klinicznych poprzez wbudowane wytyczne kliniczne, sugestie dotyczące alternatywnej terapii, zwiększając bezpieczeństwo pacjentów poprzez ostrzeganie lekarzy o pewnych zdarzeniach takich jak niebezpieczne zlecenie, np. przepisanie leku, na który pacjent jest uczulony lub przepisanie leku, który wchodzi w niekorzystne interakcje z innym przepisany lekiem.

Kontrolowanie badań mammografii wspomaganej sztuczną inteligencją, zmniejsza obciążenie pracą związaną z odczytywaniem ekranu w porównaniu z odczytem bez wspomagania. Sztuczna inteligencja przyczyniła się do postępu w medycynie molekularnej oraz udoskonaliła narzędzia diagnostyczne stosowane w terenie. Automatyzacja analizy danych, identyfikacja kandydatów na leki nowej generacji przyspiesza badania kliniczne, co zwiększa skuteczność i efektywność wprowadzania nowych terapii w medycynie.

Generowanie epikryz z wykorzystaniem sztucznej inteligencji zmniejsza obciążenie administracyjne pracowników służby zdrowia, zwalniając czas na wizyty u pacjentów. Sztuczna inteligencja najlepiej sprawdza się w dobrze zdefiniowanych zadaniach i gdy modele terapeutyczne mogą z łatwością wspomagać, a nie zastępować ludzką ocenę.

W podstawowej opiece zdrowotnej telekonsultacje, telediagnozyka i teledukacja stosowane w sposób zintegrowany, ewentualnie powiązane z narzędziami takimi jak systemy wspomagania decyzji, mogą poprawić jakość opieki nad *chorobami układu krążenia*, zwłaszcza nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków, niewydolnością serca i ostrym zapaleniem mięśnia sercowego. Cyfryzacja przynosi też specjalistyczne usługi medyczne do podstawowej opieki zdrowotna, która może przyjmować pacjentów z ostrymi chorobami sercowo-naczyniowymi w warunkach ambulatoryjnych. Dlatego telekardiologia może poprawić jakość opieki nie tylko w przypadku chorób przewlekłych w specjalistycznych jednostkach, ale także może wspierać telekardiologię w podstawowej opiece zdrowotnej [10].

Dodatkowo integracja systemów cyfrowych w podstawowej opiece zdrowotnej i specjalistycznej, korzystanie ze wspólnych platform z danymi pacjentów powoduje usprawnienie leczenia kardiologicznego. Pacjent może przezwlekle choroby kardiologiczne leczyć w podstawowej opiece zdrowotnej, która jest blisko jego miejsca zamieszkania, przy jednoczesnej kontroli specjalistycznej przez platformę monitorującą stan pacjenta.

Cyfryzacja ma bardzo duży wpływ na personalizację usług medycznych. *Personalizacja usług medycznych* odgrywa istotną rolę przy kształtowaniu technologii i produktów medycznych, w zastosowanie które angażowany jest pacjent. Jednym z największych wyzwań tworzenia cyfrowych produktów w obszarze ochrony zdrowia jest końcowy pomiar efektywności personalizacji usług medycznych oraz wpływ zaangażowania pacjenta w proces leczenia. Zaangażowanie pacjenta przyczynia się w do profilaktyki zdrowotnej, która powinna przyczynić się do obniżenia wysokich kosztów leczenia i długotrwałych konsekwencji chorób przewlekłych. Personalizacja występuje również wtedy, gdy jednostka opieki zdrowotnej może szybko i skutecznie zaproponować leczenie dla konkretnej osoby.

Cyfryzacja umożliwia personalizację opieki onkologicznej poprzez wykorzystanie baz danych o pacjentach onkologicznych na podstawie, których można prognozować przebieg choroby onkologicznej, a co za tym idzie podjąć spersonalizowaną opiekę.

III. WIRTUALNA PLATFORMA DANYCH MEDYCZNYCH ORAZ NOWOCZESNEJ DIAGNOSTYKI „MDB-MEDICAL DATA BANK”

Wirtualna platforma danych medycznych oraz nowoczesnej diagnostyki „MDB-MEDICAL DATA BANK” to wspólny projekt Politechniki Łódzkiej i Centrum Zdrowia Matki Polki. Projekt był realizowany w ramach programu: „*Program Operacyjny Polska Cyfrowa*”, Oś priorytetowa II E-administracja i otwarty rząd; Działanie 2.3 – Cyfrowa dostępność i użyteczność informacji sektora publicznego; Poddziałanie 2.3.1 – Cyfrowe udostępnienie informacji sektora publicznego ze źródeł administracyjnych i zasobów nauki.

Projekt „MDB - Medical Data Bank” ma na celu ułatwić dostęp, poprawić jakość danych (przed udostępnieniem dane zostały zdigitalizowane, zanonimizowane, pogrupowane,

uporządkowane, opisane metadanymi), zasilić bazę danych informacji sektora publicznego oraz umożliwić zainteresowanym, ponowne wykorzystanie komplementarnych zasobów nauki.

Dzięki projektowi możliwe jest udostępnienie ich do analiz biometrycznych, pracy dydaktycznej, samokształcenia lekarzy, statystyk oraz jako unikalne źródło informacji popularno-naukowej dla społeczeństwa. Dzięki wykorzystaniu zasobów Partnerów, projekt posłużył rozwojowi diagnostyki onkologicznej, poprzez dalsze badania nad jednostkami chorobowymi.

Projekt stanowi odpowiedź na zdiagnozowany problem utrudnionego bądź wręcz niemożliwego cyfrowego dostępu do atrakcyjnych i unikatowych danych medycznych (dotyczących histopatologii), które w obecnej rozproszonej, niezintegrowanej, analogowej postaci, znacznie opóźniają powstanie innowacji czy nowych technologii, niezbędnych do postępu w medycynie, spowalniają prace badawczo-wdrożeniowe, podnoszenie kompetencji i edukację lekarzy specjalistów, kadry naukowej.

Istotą projektu była zmiana powyższej sytuacji poprzez wprowadzenie usprawnień w procesie gromadzenia i przechowywania danych medycznych poprzez budowę systemu informatycznego, który będzie integrował wszystkie źródła danych posiadanych i pozyskiwanych przez partnerów w taki sposób, aby możliwe było udostępnienie zgromadzonych informacji z zachowaniem odpowiedniego poziomu bezpieczeństwa. Połączenie potencjału know-how renomowanej uczelni technicznej (PŁ) z potężną bazą danych medycznych jednej z najbardziej specjalistycznych placówek medycznych (ICZMP) w Polsce o najwyższym stopniu referencyjności pozwoliło stworzyć użyteczną i zaawansowaną technologicznie wirtualną platformę. *W wyniku realizacji projektu ponad 1 000 400 danych medycznych zostało zdigitalizowanych i udostępnionych.*

Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” (ICZMP) jest unikalnym w skali kraju ośrodkiem badawczym świadczącym profesjonalną pomoc medyczną na obszarze dwóch kompleksów szpitalnych: ginekologiczno-położniczego i pediatricznego, oferującym szeroki zakres usług diagnostycznych.

Potencjał leczniczy i naukowo-badawczy Instytutu zapewnia unikalne w skali kraju możliwości prowadzenia badań naukowych. ICZMP od 1997 r. prowadzi działalność naukową i badawczo-rozwojową w dziedzinie nauk medycznych (kategoria A od 2018 r.).

Projekt wpisuje się w cel szczegółowy **nr 4 POPC, którym jest Cyfrowa dostępność i użyteczność ISP**, mierzona Liczbą pobrań/odtworzeń dokumentów zawierających ISP (**Informacje Sektora Publicznego**). Cel ten został zrealizowany poprzez działania spójne z POPC: opracowanie standardów dotyczących otwartego, elektronicznego i powszechnego udostępniania ISP, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi, takich jak interfejsy programistyczne (API) i repozytoria online, opracowanie spójnego systemu metadanych dla ISP wraz z opisaniem poszczególnych zbiorów ISP metadanymi.

Realizacja projektu zbieżna jest z celami szczegółowymi wynikającymi z POPC dla działania 2.3. Są to:

- zwiększenie dostępności zasobów cyfrowych ISP oraz poprawa ich jakości a także zwiększenie możliwości ich ponownego wykorzystania;
- poprawa dostępności i możliwości ponownego wykorzystania cyfrowych zasobów nauki;

- zwiększenie liczby podmiotów udostępniających zasoby, a w konsekwencji zwiększenie ilości udostępnionych cyfrowo obiektów nauki, Upowszechnienie informacji na temat potencjału cyfrowych zasobów, nauki oraz korzyści wynikających z ich otwierania;

- wzrost liczby zdigitalizowanych oraz udostępnionych on-line dokumentów zawierających informacje sektora publicznego;

- zwiększenie atrakcyjności dokumentów zawierających informacje sektora publicznego udostępnianych za pośrednictwem spójnego i przejrzystego interfejsu.

Usunięcie barier po stronie podaży ISP zrealizowano poprzez zaplanowanie funkcjonalności w zakresie:

- a) stosowanie standardów interoperacyjności oraz dostępności;
- b) opatrywania danych metadanymi;
- c) dostępność interfejsów programistycznych (API);
- d) koordynacja przedsięwzięć eliminująca wielokrotne digitalizowanie tych samych zasobów;
- e) dane udostępnione zostaną w sposób otwarty, nieodpłatnie i przy jak najmniejszych barierach dla ich ponownego wykorzystania, oraz przy zapewnieniu interoperacyjności z krajowymi i zagranicznymi systemami centralnymi, będącymi repozytoriami danych publicznych.

Celem głównym projektu była poprawa jakości danych, udostępnienie informacji sektora publicznego oraz umożliwienie ponownego wykorzystania komplementarnych zasobów nauki będących w posiadaniu Partnerów. Aby osiągnąć ten cel, utworzenie system do przechowywania tych zbiorów. Dane zostały poddane normalizacji, standaryzacji oraz anonimizacji w celu udostępnienia ich za pomocą strony WWW i dedykowanych API. Ponadto, realizacja projektu miała na celu:

- zwiększenie dostępności cyfrowych zasobów medycznych (dane dostępne on-line, bezpłatnie);

- długotrwałe, bezpieczne oraz trwałe przechowywanie zasobów (zaprojektowany system oraz infrastruktura u Partnerów zapewnią bezpieczeństwo i magazynowanie danych);

- upowszechnienie wiedzy o dostępnych cyfrowych zasobach, zwiększenie liczby odsłon/ pobrań (promocja produktów i korzyści wynikających z projektu);

- wsparcie diagnostyki onkologicznej w dłuższej perspektywie czasu (znaczenie udostępnionych zasobów, dalsza ich analiza jako źródło cennej, dostępnej wiedzy do prac naukowo-badawczych;

- zoptymalizowanie kosztów dotyczących przyszłych inwestycji związanych z platformami udostępniającymi cyfrowe zasoby medyczne oraz wsparcie i rozwój tych już dostępnych (funkcjonalności systemu będą w pełni interoperacyjne, jego interfejsy funkcjonować będą w pełnej zgodności tak, aby współpracować z innymi produktami lub systemami, które istnieją lub będą istnieć w przyszłości, bez ograniczenia dostępu lub możliwości

implementacji, w tym z powszechnie stosowanymi standardami w ochronie zdrowia (np. HL7, DICOM, HL7 CDA);

- wsparcie mniejszych instytucji, podmiotów, lekarzy dla których przechowywanie, utrzymanie czy udostępnianie posiadanych zasobów jest szczególnie trudne lub wręcz niemożliwe (korzystanie z produktów Projektu dostępne będzie bezpłatnie dla każdego, z każdego urządzenia dzięki technice Responsive Web Design, do aplikacji Użytkownik będzie mógł korzystać dowolne przeglądarki stron korzystających z HTML5).

Partnerzy projektu udostępnili w ramach projektu następujące zbiory danych medycznych:

1) Preparaty histopatologiczne wraz z opisami dla następujących zakresów (dane w pełni niezdigitalizowane):

- nowotwory szyjki macicy;

- nowotwory trzonu macicy;

- nowotwory jajników;

- nowotwory piersi;

- preparaty histopatologiczne przygotowane z materiałów endoskopowych pobranych z następujących narządów: żołądek, jelito, skóra, nerki (zarówno chorobowo zmienionych jak i prawidłowych);

- nowotwory mózgu oraz rdzenia kręgowego;

- materiały histologiczne pochodzące z badania cytologicznego (zarówno zmienione chorobowo jak i prawidłowe);

- preparaty z badań DNA HPV.

2) Wyniki badań proteomiczno-metabolicznych. Politechnika Łódzka, zasiliła bazę ponad 400 danymi z badań metabolomicznych, proteomicznych uzyskanych technikami LC-MS/MS oraz GC-MS/MS. Dane te powstały w wyniku analizy próbek moczu oraz krwi, przekazanych do wspólnie realizowanych badań przez jednostki badawcze w kraju (przychodnie, szpitale). W wyniku analizy GC-MS/MS oraz LC-MS/MS uzyskuje się zbiór zawierający sygnały m/z pochodzące od związków obecnych w próbkach. Pozwala to na określanie obecności biomarkera (metabolomika/proteomika celowana) lub poszukiwanie nowych biomarkerów (metabolomika/proteomika niecelowana. Dotychczasowy sposób realizacji procesów polegał na przekazaniu próbki do badań w laboratorium Politechniki Łódzkiej, wykonaniu analizy GC/MS-MS lub LC-MS/MS. W przypadku badań proteomicznych, próbka krwi zawierająca liczne białka poddawana była trawieniu enzymatycznemu do peptydów. W wyniku analizy MS-MS uzyskane dane MRM (ang. *Multiple reaction monitoring*, lub SRM – ang. *Selected reaction monitoring*) pozwalają na określenie struktury białek z uzyskanych fragmentów peptydowych.

W wyniku realizacji projektu udostępnionych zostało ponad 1 000 400 danych medycznych posiadanych przez Partnerów. Ponadto, zasilenie danymi histopatologicznymi systemu pozwoliło zintensyfikować po stronie PŁ proces badań nad próbkami na poziomie molekularnym. W wyniku analiz prognozuje się możliwość udostępnienia ok. 10 000 kolejnych danych, mających ogromne znaczenie w diagnostyce onkologicznej.

Grupę docelową w projekcie stanowi szeroko pojęte środowisko naukowo-badawcze, medyczne jak i jednostki komercyjne z branż medycznych, informatycznych czy doradczych. Dzięki udostępnieniu tak szerokiego zasobu danych medycznych wraz z opisami każdej próbki, znacząco zwiększa się atrakcyjność udostępnianych w ramach MDB danych:

- 1) **W przypadku studentów medycyny** – najważniejszą częścią udostępnionych danych jest opis miejsca zmienionego chorobowo lub prawidłowego. To właśnie diagnoza daje możliwość samodzielnego nauczania się jak wyglądają zmiany w histopatologicznym obrazie danego schorzenia. Bez opisu oraz diagnozy obrazu z samego badania nie są istotnym materiałem naukowym dla tej grupy interesariuszy.
- 2) **Lekarze innych specjalizacji niż patomorfologowie** – w przypadku lekarzy innych specjalności opis jest najważniejszą częścią udostępnianych danych. To właśnie na opis przypadku czeka się najdłużej (bardzo mała ilość czynnych zawodowo patomorfologów) i wartością jest możliwość wyszukania badania oraz opisu na potwierdzenie swoich przypuszczeń.
- 3) **Firmy z sektora informatycznego** – coraz większa popularność programów zajmujących się analizą obrazu wskazuje na większe zainteresowanie danymi obrazowymi. Jednak każdą sztuczną inteligencję trzeba nauczyć tego, czego ma szukać. W przypadku udostępnienia bazy wraz z opisem będzie to gotowy wsad do uczenia maszynowego – oznacza to niższe koszty dla firm informatycznych (w przypadku udostępnienia samych danych doszłyby koszty opisanego każdego przypadku oraz ustrukturyzowania opisu i przypasowania do próbki) oraz w konsekwencji wyższą skuteczność maszyny (krótszy czas na realizację projektów z zakresu AI, możliwość przeznaczenia tych samych środków, które w przypadku obrazów nieopisanych przypadłyby na opis, na zakup kolejnych obrazów) a w ostatecznym rezultacie większe bezpieczeństwo pacjentów.
- 4) **Firmy doradcze** – grupa ta także zainteresowana jest danymi ustrukturyzowanymi. Często firmy doradcze zajmują się przygotowywaniem projektów z zakresu AI w medycynie a jedynie dane ustrukturyzowane i opisane mogą służyć temu celowi.

W projekcie zostały przeprowadzone działania mające wpływ na jakość, zakres i poziom otwartości udostępnianych danych administracji. W szczególności w ramach projektu zostały wypracowane standardy otwartości danych publicznych w 3 wymiarach: regulacji prawnych, bezpieczeństwa i technicznym, prowadzone będą także działania szkoleniowe, informacyjno-promocyjne mające na celu upowszechnienie standardów, uświadomienie zainteresowanym istnienie bazy, oraz korzyści płynących z otwierania danych tam zawartych

oraz poprawę ich wykorzystania w prowadzonej działalności. Równolegle w projekcie udostępniono przez API bazy danych, istotne z punktu widzenia zakładanych interesariuszy/odbiorców: jednostek naukowych, lekarzy, firm z branż farmaceutycznych, ubezpieczeniowych, naukowców.

W projekcie stworzono narzędzia ułatwiające korzystanie z bazy danych różnym grupom odbiorców, m.in. stworzono narzędzia konwertujące dane do dogodnych i bardziej otwartych formatów, ułatwiające wyszukiwanie i korzystanie z danych. Działania te miały na celu zwiększenie łatwości wyszukiwania, użyteczności i wykorzystania danych medycznych.

System składa się z następujących elementów:

- **Źródła danych:** należą do nich serwery danych Politechniki Łódzkiej oraz Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki.
- **Hurtownia danych:** główny system zajmujący się przetwarzaniem i składowaniem danych otrzymanych z procesu digitalizacji oraz ich udostępnianie dla aplikacji.
- **Serwery dostępne** (ang. *Jumphost*): serwer nadający dostęp do powyższych systemów osobom pełniącym rolę moderatorów lub administratorów systemu. Hurtownia będzie na żądanie lub cyklicznie w sposób automatyczny wykonywać operacje przetwarzania i zapisywania danych (ang. *ETL process*).
- **Pobranie** (ang. *Extract*): pobranie kopii danych z ICZMP oraz PŁ, które nie zostały umieszczone w Hurtowni Danych.
- **Przetworzenie** (ang. *Transform*): poddanie pobranych standaryzacji, normalizacji i w zależności od rodzaju danych anonimizacji.
- **Ładowanie** (ang. *Load*): ładowanie/utrwalenie przetworzonych danych w bazie danych Hurtowni i udostępnieniu ich aplikacji.

Cały proces jest monitorowany oraz jego logi są zapisywane do plików, aby w razie awarii bądź błędów mieć możliwość prześledzenia całego procesu i lokalizacji ewentualnych awarii.

Konfiguracja oparta została o dwie lokalizacje Uczelniane Centrum Informatyczne (UCI) PŁ oraz ICZMP, każda z lokalizacji wyposażona została w grupę serwerów wraz z infrastrukturą połączonych w klastery, stanowiący autonomiczną jednostkę przewożenia dla każdej z lokalizacji.

Strona WWW została udostępniona użytkownikom bezpłatnie. Jest dostępna z każdego urządzenia z dostępem do Internetu (strona została opracowana w sposób responsywny z zastosowaniem technik RWD). System spełnia Krajowe Ramy Interoperacyjności. System informatyczny wykorzystany w niniejszym projekcie umożliwia wymianę danych z innymi systemami teleinformatycznymi za pomocą protokołów komunikacyjnych i udostępnia API umożliwiające dostęp do otwartych i łatwo przetwarzalnych struktury danych takich jak CSV, JSON, XML.

Do określenia systemu komunikacji w ramach niniejszego rozwiązania zastosowano wytyczne znajdujące się w *Request For Comments* (RFC) (<https://www.rfceditor.org/>). Aby zapewnić zadowalający stopień użyteczności serwisu internetowego zostały spełnione normy użyteczności oraz zasady projektowania zorientowanego na użytkownika (ang. *UCD, User-Centered Design*)

Dodatkowo elementy poprawiające użyteczność zorientowaną na użytkownika wykorzystane w zaprojektowanym przez Politechnikę Łódzką systemie skupiają się na aspektach dotyczących nawigacji i organizacji strony.

IV. MDB – PERSPEKTYWY ROZWOJU

W zakresie kontynuacji i rozwoju projektu MDB na szczególną uwagę zasługuje program operacyjny FERC (Fundusze Europejskie Na Rozwój Cyfrowy 2021-2027). W ramach tego programu są zdefiniowane dwa działania, które mogą pozwolić nam na rozwój MDB:

- 1) **2.3: Cyfrowa dostępność i ponowne wykorzystanie informacji.** Projekty będą zgodne z aktem w sprawie zarządzania danymi (Rozporządzenie UE 2022/868) oraz/lub Dyrektywą w sprawie otwartych danych (UE 2019/1024). Cyfrowa dostępność ISP Interwencja obejmie projekty, których priorytetem jest zwiększenie ilości i jakości ISP dostępnych do ponownego wykorzystania, w szczególności danych o wysokiej wartości i danych dynamicznych. Większa dostępność i promocja wykorzystania ISP oraz budowa narzędzi analitycznych posłuży m.in. efektywnemu zarządzaniu w administracji publicznej. Program zakłada działania zwiększające otwartość i poziom ponownego wykorzystania danych z zasobów kultury (w tym niebędących ISP), nauki i administracji.
- 2) **2.4: Współpraca międzysektorowa na rzecz cyfrowych rozwiązań problemów społeczno-gospodarczych.** Wsparcie obejmie projekty dostarczające skalowalne rozwiązania problemów społeczno-gospodarczych w różnych obszarach, w tym w transporcie, zdrowiu, energetyce, ochronie środowiska, przedsiębiorczości, rolnictwie, gospodarce morskiej przy zastosowaniu nowoczesnych rozwiązań cyfrowych we współpracy międzysektorowej, obejmującej szczególności administrację publiczną, przedsiębiorców, uczelnie i podmioty nauki. Wdrożone platformy (np. digital twin czy smart city) oraz usług usprawniania życia obywateli i działanie administracji [1].

Poniżej przedstawiono kilka możliwych opcji finansowania projektu MDB w celu jego kontynuacji:

- 1) Agencja Badań Medycznych – Centra Medycyny Cyfrowej – <https://blog.osoz.pl/abm-utworzy-centra-medycyny-cyfrowej/> [21]. Rozstrzygnięto pierwszy konkurs, którego beneficjentami z Regionu Łódzkiego są Uniwersytet Medyczny w Łodzi i Szpital im. M. Kopernika w Łodzi.
- 2) FERC – https://www.polskacyfrowa.gov.pl/media/112417/FERC_25112022.pdf [22]. Kontynuacji projektów polegających na udostępnianiu otwartych danych.
- 3) FENG – https://www.poir.gov.pl/media/113708/harmonogram_naboru_wnioskow_FENG_11012023.pdf [23]. Określono harmonogram naborów dla FENG – strumień finansowania to 8 mld Euro. Wymagania konkursu – udział prywatnych partnerów do rozwinięcia projektu. Baza danych medycznych wygenerowanych w ramach projektu może stanowić początek np. do rozwoju usług ulepszonej diagnostyki.

- 4) EIT Health – <https://eithealth.eu/wp-content/uploads/2022/06/Description-of-EIT-Health-Flagships.pdf> [24].

Wizja dalszej wspólnej działalności winna być nakierowana na budowę systemu informatycznego wspartego AI w zakresie zautomatyzowanej diagnostyki obrazów i sygnałów medycznych. Z aplikacji będą korzystać znajdujące się w sieci szpitale i zespoły naukowe, dzięki wykorzystaniu zautomatyzowanych narzędzi analitycznych uzyskując wsparcie (wstępną diagnozę) dla zespołów lekarskich.

PODZIĘKOWANIA

Artykuł przygotowany w ramach projektu „Wirtualna platforma danych medycznych oraz nowoczesnej diagnostyki MDB - MEDICAL DATA BANK” (POPC.02.03.01-00-0091/19-00 z późniejszymi zmianami finansowymi). Jest on współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Polska Cyfrowa na lata 2014-2020.

BIBLIOGRAFIA

- [1] AI in medicine: creating a safe and equitable future, The Lancet, Vol. 402, Issue 10401, p. 503, August 12, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01668-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01668-9).
- [2] Alverson D. C., Telemedicine and Health Information Exchange: An Opportunity for Integration, [w:] Telemedicine, Telehealth, Telepresence. Principles, Strategies, Applications, and New Directions, red. Latifi R., Doarn Ch., Merrell R. C., SpringerNature Switzerland, 2021, ss. 63-76.
- [3] Bolerion A., AI in Healthcare. The Future of Savings Lives, Amazon 2023.
- [4] Buchbinder S. B., Shanks N. J., Kite B. J., Introduction to Health Care Management, Jones & Bartlett Learning Burlington 2021, pp. 180-182.
- [5] Coravos A., Goldsack D. R., Nebeker C., Perakslis E., Zimmerman N., Erb M. K., Digital Medicine Measurement, S, Karger Publisher Ltd., Oxford 2020.
- [6] Finkelstein S. N., Levy R. I., Moskowitz J., Roberts E. B., Sondik E. J., Biomedical innovation: The challenge and the practice, MIT Sloan School of Management, Cambridge 1981, June, pp. 1-22 (working paper).
- [7] Helman D. A., Addeo E. J., Santoso N. I., Walters D. W., Helman G. T., delivering eHealth: Opportunities and Challenges, [w:] Telehealth and Mobile Health, red. Eren H., Webster J. G., CRC Press., Boca Raton 2017, pp. 331-362.
- [8] Kralewski D., Systemy informatyczne w opiece zdrowotnej [w:] Uwarunkowania digitalizacji usług zdrowotnych, red. J. Waśniewski, J. Strumiłło, Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 2020, ss. 117-146.
- [9] Latifi R., Osdmani K., Telemedicine for Intensive Care, [w:] Telemedicine, Telehealth, Telepresence. Principles, Strategies, Applications, and New Directions, red. Latifi R., Doarn Ch., Merrell R. C., SpringerNature Switzerland, 2021, pp. 321-332
- [10] Marcolino M. S., Alkmim M. B. M., e Silva M. V. R. S., Figueira R. M., de Resende R. E., Silva L. B., Ribiro A. L., Telecardiology [w:] Telehealth and Mobile Health, red. Eren H., Webster J. G., CRC Press., Boca Raton 2017, pp. 379-400.
- [11] Nadar M., Jouvett Ph, Tucci M., Toledano B., Cyr, Sicotte C., The implementation of a synchronous telemedicine platform linking off-site pediatric intensivists and on-site fellows in a pediatric intensive care unit: A feasibility study, International Journal of Medical Informatics, Volume 129, September 2019, pp. 219-225.
- [12] Nguyen T. Gosine R., A review of the role of digitalization in health risk management in extractive industries – a study motivated by COVID-19, Journal of Engineering, Design and Technology, Vol. 20 No. 2, 2022, pp. 475-496. DOI 10.1108/JEDT-03-2021-0129.
- [13] Roberts E. B., Hauptman O., The process of technology transfer to new biomedical and pharmaceutical firm, MIT Sloan School of Management, Cambridge 1985, May, s. 1-34 (working paper).

[14] ParlakI, i Tolga A. C., Health Informatics, [w:] Operations Research Applications in Health Care Management, red. Kahraman C., Topcu Y. I., Springer, Switzeland 2018, s. 423-460.

[15] Paul M., Maglaras L., Ferragd M. A., Almomanic I., Digitization of healthcare sector: A study on privacy and security concerns, ICT Express 9 (2023), pp. 571–588.

[16] Simon H., Dietl M., Tajemniczy mistrzowie XXI wieku. Strategie sukcesu nieznanych liderów na światowych rynkach, Diffin, Warszawa 2009, s. 197–231.

[17] Swan E. L., James W. Peltier, A. J. Dahl, Artificial intelligence in healthcare: the value co-creation process and influence of other digital health transformations, Journal of Research in Interactive Marketing, 01 Aug 2023, DOI 10.1108/JRIM-09-2022-0293

[18] Szajczyk M., Cyfryzacja w sektorze ochrony zdrowia w Polsce, [w:] Innowacje i cyfryzacja gospodarki, red. Cisek M., 2019, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, pp. 45-59.

[19] Trzmielak D. M., Komercjalizacja wiedzy i technologii - determinanty i strategie, Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź 2013.

[20] Winiarski J., Informatyczne narzędzia obsługi pacjenta oferowane przez NFZ [w:] Uwarunkowania digitalizacji usług zdrowotnych, red. J. Waśniewski, J. Strumiłło, Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 2020,149-177.

[21] <https://blog.osoz.pl/abm-utworzy-centra-medycyny-cyfrowej/>

[22] https://www.polskacyfrowa.gov.pl/media/112417/FERC_25112022.pdf

[23] https://www.poir.gov.pl/media/113708/harmonogram_naboru_wnioskow_FENG_11012023.pdf

[24] <https://eithealth.eu/wp-content/uploads/2022/06/Description-of-EIT-Health-Flagships.pdf>

PODZIĘKOWANIE

Nie byłoby możliwości realizacji tak multidyscyplinarnego projektu bez specjalistycznej wiedzy osób reprezentującej różne dziedziny. Osoby szczególnie zaangażowane, którym należą się podziękowania to: *Paweł Adamczyk, Maciej Banach, Krystian Bendinger, Iga Bernaciak, Karolina Biernacka, Piotr Cichecki, Anna Firych-Nowacka, Agnieszka Fiszer, Sylwia Florczak, Wojciech Gabryjelski, Piotr Galecki, Hubert Gęsiarz, Mieczysław Gołębiewski, Małgorzata Gralewicz, Rafał Grzybowski, Anna Gusta-Telus, Ewa Hajzer, Joanna Junak, Tomasz Kamiński, Viktor Karpushkin, Beata Kolesińska, Przemysław Kosiorowski, Rafał Kotas, Juliusz Kruszyński, Paula Leśniewska, Dawid Lewandowski, Tomasz Łanowy, Katarzyna Matuszewska-Skalczyńska, Iwona Maroszyńska, Marta Nowacka, Bartłomiej Palka, Sebastian Pierzgalski, Hanna Romanowicz, Monika Rozenberg, Bartosz Sakowicz, Seweryn Sitarski, Agnieszka Siwocha, Beata Smolarz, Krzysztof Smółka, Adam Stawiński, Konrad Stefański, Jacek Szulakowski, Rafał Szymczak, Paulina Tomczak, Przemysław Trzeciak, Joanna Waśko, Łukasz Wąs, Sławomir Wiak, Katarzyna Wojtera, Renata Woźniak, Marcin Wójtowski, Agnieszka Zalewska, Dariusz Zieliński, Bogumił Zięba.*

© Copyright by Lodz University of Technology 2023

WYDAWNICTWO POLITECHNIKI ŁÓDZKIEJ

90-924 Łódź, ul. Wólczańska 223

tel. 42-631-20-87, 42-631-29-52

www.wydawnictwo.p.lodz.pl

ISBN online: 978-83-927875-7-0



www.app.mdb.p.lodz.pl



www.mdb.p.lodz.pl

