Chirurgia (2011) 106: 17-22
Nr. 1, Ianuarie - Februarie
Copyright© Celsius

Probleme de chirurgie oncologică

1. Modele teoretice în oncologie și implicațiile lor în tratamentul chirurgical

C. Vasilescu

Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București

Rezumat

Biologia cancerului se dovedește a fi mult mai complicată decât se credea acum 20 de ani. Mijloacele terapeutice utilizate actualmente în oncologie sunt eficiente în multe forme de boli maligne, dar au toate limite. În tratamentul multor forme de tumori s-au înregistrat progrese importante, ca în cancerul mamar sau cancerele de colon și rect, dar aceste progrese sunt puse de mulți autori mai degrabă pe seama depistării precoce decât direct pe seama progreselor terapeutice. În alte tipuri de tumori (cancer pulmonar, melanom, hepato și colangiocarcinom) mortalitatea a crescut semnificativ. Cancerul este văzut ca boala cel mai puțin controlată de medicina modernă, mai ales prin comparație cu bolile cardio-vasculare. Evoluția tumorilor maligne este un proces dificil de înțeles în ciuda marelui volum de date de biologie celulară și genetică acumulat. Integrarea acestor informații se poate face prin realizarea unor modele teoretice care să descrie fenomenele biologice. Apelarea la instrumente matematice adecvate poate aduce o lumină nouă asupra problemei. Modelele matematice pot fi aplicate în programe de simulare *in silico* a evoluției tumorilor maligne sau a răspunsului la tratament. Calitatea modelelor este dată de validarea lor de către datele clinice și experimentale. Predicțiile teoretice și simulările lor pot optimiza protocoalele experimentale și conduce la identificarea unor noi direcții de cercetare. Este evident că deciziile chirurgicale în cancere sunt guvernate de ipotezele teoretice asupra evoluției locale și asupra diseminării tumorilor maligne. Cu 60 de ani în urmă cancerul era văzut ca evoluând dintr-un prim focar din care disemina către stațiile ganglionare cele mai apropiate și, ulterior, în alte viscere. Această teorie este cunoscută ca "teoria Virchow-Halsted". După 1954 a fost formulată de către B. Fischer o teorie alternativă în care cancerul de sân era văzut ca o boală sistemică de la debut. Consecința practică a acestei teorii a fost promovarea mijloacelor terapeutice sistemice (chimio-terapia și hormono-terapia). În 1994 S. Hellman a lansat o teorie eclectică cunoscută ca "teoria spectrului". El s-a întemeiat pe observația că există stadii intermediare între leziunile strict localizate și cele care au metastazat. Aceste situații clinice nu sunt încadrabile nici în teoria diseminării centrifuge Virchow-Halsted nici în teoria sistemică. Teoria spectrului susține eficacitatea mijloacelor terapeutice loco-regionale (chirurgie și radioterapie). Se vede deci limpede că amploarea actului operator și locul chirurgiei în arsenalul terapeutic oncologic sunt consecințele directe ale modului în care înțelegem teoretic boala malignă. Heterogenia genetică, histologică și clinică a cancerelor sugerează utilizarea în modelare a unor metode matematice moderne, ca teoria haosului și fractalii.

Cuvinte cheie: oncologie, modele teoretice, in silico, fractali, teoria haosului

Corespondență: Conf. Dr. Cătălin Vasilescu
Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București
E-mail: catvasilescu@gmail.com

Abstract

Current problems in surgical oncology
I. Theoretical models in oncology and their implications in surgical therapy

Cancer biology has proven to be far more complex than

imagined twenty years ago. While current treatment strategies (i.e., surgery, chemotherapy, and radiation) are successful in many cancers, they all have limitations. In some types of solid tumors some survival progress has been recorded, such in the case of breast and colorectal cancer, but these improvements are probably mainly due to screening programmes and earlier detection than to more-effective treatment. In other tumor types the mortality certainly increased: the death rate from lung cancer rose from 43 to 53 per 100,000 people from 1975 to 2005, the death rate from melanoma has risen nearly 30 percent, and death rate from liver and bile-duct cancer almost doubled, from 2.8 to 5.3 per 100,000. Cancer is commonly viewed as minimally controlled by modern medicine, especially when compared with other major diseases (Sharon Begley, 2008). Either directly from the phenomenological observation or through the biological model, mathematicians and biologists can generate mathematical models aimed at describing the biological phenomenon. The analysis of the solution properties by mathematical methods will give a description of the dynamics resulting in a deeper insight into the problem. The models can be implemented numerically to give rise to *in silico* models. The quality of the modeling process can be tested, validating the results of the simulations with experiments and clinical data. The theoretical predictions generated from the models may optimize the experimental protocol by identifying the most promising candidates for further clinical investigation. The speed with which large numbers of simulations can be performed may reduce the number of animal experiments and identify new experimental programmes and optimal cancer therapy schedules. However, it is clear that surgical decisions in cancer therapy are strongly driven by the theoretical hypotheses of local tumor evolution and malignant cells dissemination. For 60 years cancer was seen as a disease that arose in one location and spread through the lymphatic system first to nearby lymph nodes and subsequently to other organs. This theory of "contiguous" development of metastases has become known as the Virchow-Halsted theory. After 1954 an alternative theory was formulated by B. Fisher stating "that breast cancer is a systemic disease“. Following the therapeutic implications of this "systemic theory," the disease has been attacked in recent years by chemotherapy and hormone therapy to the whole body. In 1994 S. Hellman stated the case for what he calls the "spectrum theory." He observed that there are intermediate tumor states between purely localized lesions and widely metastatic. Such clinical circumstances are not accounted for by either the contiguous (Halsted theory) or the systemic (systemic theory) hypotheses and supports the idea that loco-regional therapies (surgery and radiotherapy) may be useful in some cases. So, it is obvious that the extent and the role of cancer surgery are direct consequences of our theoretical understanding of cancer natural history. The genetical, pathological and clinical heterogeneity of cancers suggest new theoretical approaches based on chaos and fractal theory.

Key words: oncology, theoretical models, *in silico*, fractal, chaos theory

Introducere

De ce sunt necesare modelele teoretice în oncologie?

Progresele de supraviețuire înregistrate în domeniul tumorilor solide maligne nu pot fi ignorate. Ele par a fi, însă, în principal, efectul eforturilor de depistare precoce și în mai mică măsură consecința progreselor metodelor terapeutice. În tratamentul cancerului colorectal, în anii 1974-1976, supraviețuirea globală la 5 ani a fost de 50%; după un deceniu (1980 - 1982), a ajuns la 55%; creșterea nu a devenit statistic semnificativă decât în perioada 1989 - 1995 (62%) și asta pe seama aplicării unor programe de depistare precoce a polipilor colorectali și nu prin noi și spectaculoase soluții chirurgicale, chimio- sau radio-terapeutice (1,2).

O analiză critică a rezultatelor terapeutice în cancerul pancreatic estimează că, în 65 de ani de chirurgie rezecțională au fost comunicate cca 80000 de rezecții (3,4). Numărul de supraviețuitori la 5 ani este de cca 300, dintre care la 10% nu s-a efectuat rezecția!

Mai mult, aparentele “succese” terapeutice sunt adesea expresia unor evoluții naturale de lungă durata. Observația grevează orice serie terapeutică și aruncă o îndoială asupra rezultatelor optimiste. Cele mai bune dovezi sunt date de surprizele evoluției naturale a cancerului mamar. La un subgrup de paciente cu boala localizată, care, din diverse motive, au refuzat tratamentul, s-a înregistrat o supraviețuire la 5 ani de 70% (5). Din cancerele de sân depistate mamografic, dar nepalpabile, 70 % nu devin niciodata semnificative clinic (6,7). A fost comunicat și cazul unei femei de 38 ani cu un cancer confirmat histologic, care a refuzat intervenția chirurgicală timp de 20 de ani (5).

Observații asemănătoare s-au înregistrat și în cazul cancerelor digestive. Doar 51% dintre pacienții cu cancer gastric precoce, care au refuzat orice formă de terapie, dezvoltă în 10 ani un cancer gastric avansat (8). Este demonstrat că un număr de pacienți, care au refuzat tratamentul din diverse motive, ajung să decedeze din alte cauze decât cancerul gastric, înainte ca acesta sa devină o problemă clinică. Probabil că există subtipuri de cancer gastric precoce, care nu evoluează sau care progresează foarte lent, înainte de a deveni invazive.

Asemenea evoluții lente au fost comunicate și la unele cancere de prostată, care rămân în faza dormantă pentru perioade lungi de timp. Chiar unele melanoame pot avea un comportament similar (9). Cancerele de col uterin “in situ” pot adesea să nu progreseze (10).

Progresul terapeutic în oncologie este dificil de demonstrat (pentru a-l demonstra este nevoie de un aparat statistic complicat, de multe ori discutabil).

În fața unei boli grave, cum este cancerul, metodele terapeutice sunt și ele agresive: chirurgia este uneori mutilantă, cu mari riscuri de morbiditate și mortalitate, chimio și radio-terapia au adesea o toxicitate de temut.

Se impune deci o riguroasa selecție a cazurilor și o adaptare individuală a terapiei oncologice, cu evaluarea pentru fiecare caz în parte a balanței risc/beneficiu.

Rezultatele terapeutice slabe sunt consecința directă a

înțelegerii incomplete a fenomenului "cancer".

Mai mult decât în alte domenii, în oncologie domneşte un grad de neclaritate, care îngreunează mult decizia terapeutică.

Este categoric un impas al înțelegerii fenomenului cancer, impas care se transferă în confuzie terapeutică. Într-adevăr, putem și noi să spunem, după un excelent capitol de oncologie generală, că "gesturile terapeutice sunt consecința directă a ideilor noastre despre mecanismele de producere a bolii" (5).

Informațiile analitice care se acumulează într-un ritm impresionant trebuie asimilate, incorporate rapid în modele teoretice care să deschidă noi perspective de ameliorare a supraviețuirii sau a calității vieții. În oncologie numărul de opțiuni posibile este extrem de mare, astfel că el ne poate covârşi dacă nu găsim o cale de a simula protocoalele de tratament înainte de aplicarea lor în practica medicală.

Ce este un model? De ce sunt necesare modelele în biologie și medicină?

Lumea vie este de o infinită complexitate, are resorturi subtile şi legi de funcționare puține şi dificil de formalizat. Pentru a o putea înțelege, pentru a-i descifra structura şi funcțiile, mintea omenească este adesea nevoită să apeleze la aproximări, la reprezentări simplificate şi, mai ales, la analogii (11-14). Este, cu alte cuvinte, nevoită să construiască modele teoretice cu ajutorul cărora să poată fi studiate indirect proprietățile şi transformările altui sistem, mai complex, cu care primul sistem prezintă o asemănare (15-17).

Modelele sunt dictate și de capacitatea noastra mentală dar și de preferința noastră de a descrie concepte noi în termeni familiari, în forme care pot fi comunicate (18).

Modelele bune sunt cele care aruncă o nouă lumină asupra problemelor și ne fac lumea vie inteligibilă (19,20). Ele permit generarea și testarea de ipoteze noi și sunt larg acceptate de lumea științei. Trecerea de la un model la altul poate reprezenta o revoluție științifică, o "schimbare de paradigmă", în sensul lui Thomas Kuhn (21).

Despre terminologie: modelare, simulare și imitație în biologie

Problematica simulării în biologie trebuie abordată cu o anumită precauție. Brenner (22), citându-l pe von Neumann, arată că modelarea comportamentelor biologice complexe trebuie realizată doar prin folosirea algoritmilor care duc în lumea reală la generarea lor şi că este crucială calea pe care se realizează simularea acelui comportament (cu alte cuvinte modelul care generază simularea este decisiv). Aceasta nu trebuie să fie pur şi simplu o altă cale de a descrie fenomenul biologic. Autorul dă exemplul sugestiv al mişcării unui grup de viermi pe display-ul unui computer. Imaginea "viermuielii" este relativ uşor de realizat din punct de vedere al programării. La o examinare a programului se va vedea însă că el este bazat pe un mare număr de calcule trigonometrice şi că nu are nimic de-a face cu celulele nervoase sau fibrele musculare, cele care generează în realitate mişcarea. Un astfel de program este o imitare şi nicidecum o simulare. El pune în mişcare imaginea viermilor şi, de fapt, se interesează numai de această imagine şi nu de viermi ca organisme. Se cuvine să menționăm că şi celebrul test Turing[1], de discriminare între o maşină de calcul şi ființă umană este şi el un test de imitare.

O simulare reuşită va permite realizarea de predicții prin rularea a diverse scenarii şi calcularea a ceea ce s-ar putea întâmpla. Pentru a atinge acest obiectiv avem nevoie doar de a cunoaşte alfabetul biologic ci şi de gramatica sistemului biologic. Fără îndoială, părți ale sistemelor biologice pot fi explicate în contextul teoriilor fizice. Spre exemplu, trecerea ionilor prin canalele membranare sau fluxul sângelui prin vase. Acestea sunt fenomene fizice care se petrec în organismul nostru şi nu în sisteme artificiale (23-25).

Se poate spune deci că modelarea se întemeiază pe legea care guvernează fenomenul iar simularea pune la lucru modelul şi îi dă prilejul de a se verifica prin raportarea predicțiilor generate a priori la realitatea experimentală. Imitarea generează aparența fenomenului fără a se întemeia pe mecanismele de producere a fenomenului real.

Dificultăți ale modelării în oncologie

Evident, există o diferență de poziție între medic şi omul de ştiință. Medicul este interesant de "acest" pacient, de cum ar putea să-l vindece, dacă este posibil, sau să-i amelioreze suferința, "vindecarea este mai presus de posibilitățile lui". Este deci o "problemă de bine". Pentru omul de stiință, pentru biolog, interesantă este cauzalitatea, demonstrată prin metode obiective, măsurabile, reproductibile. Pentru el, este deci prioritar o "problemă de adevăr". Evident însă că "binele" medicului îşi caută întemeierea în "adevărul" naturalistului (26).

În privința modelării, lucrurile sunt în medicină şi mai complicate, dacă una ca asta este cu putință. Medicul este antrenat să ia decizii rapide în condiții de incertitudine şi informație incompletă, să construiască pe nisipuri mişcătoare şi în acelaşi timp să-şi asume consecințele grave şi directe ale deciziilor sale: indicarea unei explorări invazive sau a unui tratament care are anumite riscuri. Şi modelele în medicină se înscriu în clasele prezentate mai sus. Pot fi modele orientate teoretic, către progresul de cunoaştere, modele care "împachetează" anumite cunoştințe într-o formă sintetică, mai uşor de manevrat şi de inclus în alte construcții teoretice (fiziopatologie, biologie moleculară, etc). Sau sunt modele de tip practic, care pot "simula" realitatea şi pot genera predicții verificabile ulterior experimental.

Nu încape discuție asupra utilității aplicării instrumentelor matematice în oncologie. Abordarea unui astfel de domeniu de cercetare presupune însă o reflexie de ambele părți asupra sensului cuvântului "interdisciplinar". Eforturile fiecărui cercetător de a înțelege bazele teoretice ale celuilalt domeniu, cel în care nu este la el acasă, trebuie să fie neîncetate. Problematica pusă de biologie a dus şi va duce, fără îndoială,

---

[1] *Testul Turing este o modalitate de a alege între o mașină de calcul și o ființă umană pe baza răspunsurilor date la un set de întrebări*

la dezvoltarea unor noi domenii ale matematicii, de interes larg. Modelarea matematică în biologie pleacă însă de la o realitate biologică bine înțeleasă în subtilitățile ei şi trebuie să aibă drept obiectiv întotdeauna relevanța biologică, o mai bună înțelegere a fenomenului biologic sau a implicațiilor medicale. Ea pleacă din biologie şi se întoarce în biologie. Dacă biologia nu este luată decât ca pretext, aşa-zisul model rămâne în aer. Până la urmă el stă sau cade cu sporul de înțelegere a fenomenului biologic pe care îl poate livra. Iar matematicianul este format intelectual şi posedă instrumentele tehnice şi limbajul care facilitează acest spor de cunoaştere.

Modele teoretice în oncologie

Teoria Virchow - Halsted

La sfârșitul secolului XIX au apărut perspectivele unei terapii eficiente a cancerului: cea chirurgicală. William Stewart Halsted, figură ilustră a chirurgiei, a fost cel care a impus în practică prima intervenție chirurgicală oncologică radicală: mastectomia cu rezecția mușchilor pectorali și evidarea limfoganglionară axilară. S-a considerat în epocă a fi un salt spectaculos în prelungirea vieții acestor bolnave. La 3 ani, Halsted a comunicat o rată de recidivă scăzută pentru acea vreme (6% locală și 14% regională)(5). Impactul acestui tip de abord chirurgical a fost extrem de mare; au urmat alte intervenții radicale pentru cancere: amputația de rect (Moynihan) și limfo-colpohisterectomia totală pentru cancerul colului uterin (Wertheim). Și asta, pentru că bazele teoretice ale chirurgiei radicale, așa cum au fost ele formulate de Halsted, sunt de o simplitate logică seducătoare. Teoria fusese lansată de Virchow pe la 1840 și era o consecință a progreselor revoluționare ale microscopiei. Ea sugerează că boala debutează într-un focar unic, din care evoluează ulterior pe cale limfatică, din aproape în aproape; celulele maligne ocupă sistematic, progresiv, de o manieră regulată stațiile ganglionare (progresie prin contiguitate). Ganglionii limfatici acționează ca niște filtre, care la un moment dat sunt "încărcate" de celule maligne și devin focare secundare de diseminare neoplazică. Halsted a stabilit că obiectivul actului chirurgical este ridicarea completă a țesutului tumoral. Dezideratul se realizeaza prin excizia tumorii evidente macroscopic în întregime, cu o limită (margine de siguranță), care să pună la adapost de riscul abandonării unor focare microscopice care s-ar putea afla, uneori, la distanță de limita vizibilă (sau palpabilă) a tumorii. Actul chirurgical cuprinde ca piesă centrală ridicarea cât mai largă a teritoriului de drenaj limfatic al organului afectat. Și asta cu acelaşi obiectiv, acela de a minimiza riscul lăsării pe loc a unor celule neoplazice, care ar putea ocupa deja ganglionii. De altminteri, chiar de atunci Moynihan preciza: "chirurgia cancerului nu este a organelor; este anatomia sistemului limfatic".

Analiza ulterioară a seriilor operate de Halsted, analizate cu instrumentele statistice mai riguroase ale anilor '30, a pus sub semnul îndoielii durata reală a supraviețuirii la 10 ani comunicate inițial; supraviețuirea la 10 ani a fost de doar 23%; beneficiile par a fi fost cu mult mai mici decât au părut ele în contemporaneitate. S-a considerat imediat că intervenția nu este suficient de radicală și s-au introdus operații supraradicale sau s-a asociat radioterapia. Totuși, 30% din pacientele cu ganglioni axilari negativi și 75% din cele cu ganglioni axilari pozitivi au decedat în primii 10 ani. Paradigma halstediană era deci în impas (27).

Cancerul, boală sistemică de la bun început

În anii '60, Bernard Fischer a propus o alternativă teoretică, conform căreia cancerul este o "boală sistemică de la început"; el disemineaza, chiar înainte de a deveni clinic sau radiologic aparent, mai ales pe cale sanguină. Ideea a dus la concentrarea eforturilor terapeutice în direcția tratamentului sistemic (chimioterapie) și nu a celui locoregional (chirurgie radicală, radioterapie), deoarece "eforturile în direcția unui tratament loco-regional este improbabil să amelioreze substanțial supraviețuirea". Consecvent cu acest model, cancerul a fost atacat în ultimele decenii prin chimioterapie și hormonoterapie; el constituie suportul teoretic al chirurgiei conservatoare a cancerului mamar. Se consideră că așa-zisul "control loco-regional" (chirurgie și/sau radioterapie regională) are drept obiectiv evitarea efectelor locale (recidivă) și nu prevenirea metastazelor. Modelul sistemic, popularizat de Bernard Fischer, sugerează că, la momentul diagnosticului clinic (prin palpare) sau mamografic, metastazele există deja. Impactul acestor idei a fost foarte mare. Atât de mare, încât ulterior rezultate care le-au contrazis au fost întâmpinate cu rezistență. Între acestea din urmă, de mare însemnătate sunt cele care au demonstrat un beneficiu de supraviețuire la bolnavele, la care s-a efectuat radioterapie după mastectomie. S-a constatat nu numai reducerea ratei recidivelor locale, dar și o creștere a ratei de supraviețuire globală la 10 ani de 9 - 10 % (28,29). Un tratament local mai agresiv nu este deci complet ineficient în creșterea ratei de supraviețuire (5). Există deci date, care nu se încadrează în modelul sistemic. Faptele par a nu putea fi explicate de un model unic:

Tabelul 1. *Exemple de modele în oncologie și implicațiile lor chirurgicale*

Model	**Intemeierea teoretică**	**Consecințe chirurgicale**
Halsted-Virchow	Cancerul debutează într-un unic focar și disemineză ordonat, centripet, pe stațiile limfatice	Chirurgia radicală a cancerelor (ulterior și cu radioterapie)
Fischer	Cancerul, boală sistemică de la început	Chimioterapia este principala metodă terapeutică
Hellman	Teoria spectrului; heterogenia tumorilor maligne	Selecția cazurilor cu indicație de chirurugie radicală și radioterapie

1) controlul regional mai bun, cu iradiere după mastectomie, duce, la unele paciente, la o supraviețuire mai bună; argument în favoarea teoriei Halsted;
2) controlul diseminării sistemice cu chimioterapie sau tamoxifen duce, la unele paciente, la creșterea supraviețuirii; argument în sprijinul teoriei sistemice.

O teorie combinată - cancerul este o boală eterogenă

Ca întotdeauna în istoria științei, faptele neexplicate de un model constituie punctul de pornire pentru o noua construcție teoretică. În anii '90, Samuel Hellman lansează o viziune proprie asupra istoriei naturale a cancerului, denumită teoria spectrului (30). Cancerul ar cuprinde o diversitate de comportamente biologice, un spectru larg de tendințe evolutive, de la tumori care au o evoluție exclusiv locală la forme la care diseminarea sistemică este prezentă de la început, chiar din momentul unui diagnostic precoce, al unei tumori mici. Ganglionii limfatici au semnificație prognostică nu doar pentru că indică o biologie mai agresivă a tumorii, dar și deoarece focarele neoplazice din ganglioni sunt surse secundare de diseminare. Persistența locală sau regională a malignității poate genera metastaze; în consecință, terapia loco-regională este importantă. Hellman susține deci că îndepărtarea inadecvată a țesutului tumoral crește semnificativ probabilitatea metastazelor. Există, după el, "tumori maligne destinate să rămână localizate", altele la care "probabilitatea metastazării este o funcție de mărimea tumorii" și, în fine, unele care "au diseminat ocult la momentul diagnosticului, deoarece tratamentul loco-regional nu este universal eficient în prevenirea metastazelor".

Lui Hellmann, ambele teorii, atât cea a lui Halsted, cât și cea sistemică, îi par prea restrictive. Ipoteza sa ("a treia teorie") sugerează că "metastazele sunt o funcție de mărimea tumorii; ea reprezintă o sinteză a celorlalte două teorii: cea a diseminării prin contiguitate și cea a bolii sistemice de la debut (Hellman). "Ambele conțin adevăr, dar fiecare dintre ele izolată este o explicație insuficientă. Sinteza lor explică ambele situații și le include într-un continuum: în cazul tumorilor mici boala este de obicei limitată la tumoră sau la un număr limitat de ganglioni regionali, iar în cazul tumorilor de mari dimensiuni este mai probabilă afectarea sistemică, chiar de la momentul diagnosticului". Principala sugestie a analizei lui Hellman este că ambele modele dogmatice sunt prea restrictive; un model mai flexibil pare a furniza o mai bună aproximare a adevărului. Într-adevăr, teoria spectrului ia în considerare un aspect de netăgăduit: și anume că biologia cancerului este factorul determinant al evoluției bolii.

Un distins oncolog american notează inspirat:

"Biologia este regele
Selecția este regina
Tehnicile chirurgicale sunt prințul și prințesa
Uneori prințul și prințesa încearcă să uzurpe tronul; dar ele reușesc rareori să se impună în fața puterii regelui și a reginei" (31).

Implicațiile terapeutice ale teoriei spectrului sunt evidente. Determinările maligne ganglionare au importanță prognostică nu numai pentru că indică o tumoră cu o malignitate mai ridicată, dar și deoarece ele pot constitui surse secundare de diseminare. Tratamentul loco-regional (chirurgia, radioterapia) este deci rațional. Modelul spectrului sugerează că primul obstacol este stratificarea pacienților, găsirea acelor caracteristici ale tumorii maligne, care să permită o încadrare a bolnavului în una din cele două clase cu istorie naturală atât de diferită. Aceasta ar permite o abordare terapeutică "adaptată la caz" ("tailored surgery").

Pentru unii bolnavi, un efort chirurgical mare (cu riscurile aferente) ar fi deci justificat, pe când la alții, chiar cu tumori incipiente, terapia sistemică este cea care oferă o speranță de viață mai bună. Problema este de a identifica subgrupele de pacienți. În mod cert, criteriile operante la ora actuală (dimensiuni, localizare, tip histologic etc.) nu mai sunt, ele singure, suficiente.

Perspectivele modelării în oncologie: analiza sistemelor complexe, teoria haosului, geometria fractală

Probabil că o abordare clasică, liniară, este depășită și beneficiile de cunoaștere ar fi mai mari de la o abordate non-liniară, cu mijloace matematice mai rafinate, ca analiza sistemelor complexe și teoria haosului (32).

Teoria haosului și geometria fractală au devenit de o importanță crescândă în ultimii ani și au câștigat teren și în medicină (33). Non-liniaritatea a fost demonstrată în unele boli, iar unele tumori prezintă interesante proprietăți fractale ale formei și conturului (34,35). Teoria haosului pare într-adevăr capabilă să ofere explicații sistemelor complexe și să fie aplicată în studiul cancerului.

S-au identificat, pe criterii de analiză fractală, subgrupe de pacienți cu cancer gastric cu biologie de agresivitate diferită (35). Au fost elaborate și câteva abordări matematice, care încearcă să explice ritmicitatea diseminării cancerului mamar, prin modelarea angiogenezei tumorale ca sistem haotic. Extrem de interesant acesta din urmă furnizează o modalitate de monitorizare a răspunsului la tratament. Prin integrarea diferitelor date de imagistică, într-un sistem non-liniar, aproximează mai convenabil istoria naturală a bolii (5). Astfel de abordări pot precede studiile clinice, constituind adevărate experimente *"in silico"* și pot accelera progresele terapiei cancerului. Se speră că ele să ofere un mijloc de a discerne cazurile încă limitate, la care un efort terapeutic cu țintă loco-regională (chirurgie, radioterapie) pot fi utile, de cele la care, chiar dacă tumora nu este încă de dimensiuni mari, afectarea sistemică certă impune ca principal efort terapeutic chimioterapia.

*

Nu putem decât să încheiem cu o trimitere la vorba cea bună a filosofului, la care medicul trebuie neapărat să se întoarcă: "am încercat să înțeleg" (Alexandru Dragomir). Probabil că aceasta este poziția sănătoasă, generatoare de progres.

Notă

Fragmente din conținutul acestui articol au fost publicate în *Vasilescu C., Trifan B. Diseminarea tumorilor solide maligne. Limitele biologice ale chirurgiei oncologice. Medicina modernă. 2005;12(4):193-196.* Ele au fost preluate cu aprobarea scrisă a redacției Revistei Medicina Modernă.

Bibliografie

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin. 2000;50:7-33.
2. Begley S. We fought cancer.... And cancer won. Newsweek. 2008.
3. Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. J Am Coll Surg. 1995;181:483-503.
4. Beger HG. Survival statistics and the definition of treatment endpoints in cancer surgery. Langenbecks Arch Surg 2003; 388:207-8.
5. Baum M, Chaplain MA, Anderson AR, Douek M, Vaidya JS. Does breast cancer exist in a state of chaos? Eur J Cancer. 1999;35:886-91.
6. Schmidt JG. The epidemiology of mass breast cancer screening - a plea for a valid measure of benefit. J Clin Epidemiol. 1990; 43:215-25.
7. Axon A. Natural history of early gastric cancer. Gut. 2000; 47:609.
8. Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. Gut. 2000;47:618-21.
9. Burton RC. Analysis of public education and the implications with regard to nonprogressive thin melanomas. Curr Opin Oncol. 1995;7:170-4.
10. Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? Lancet. 1995; 345:1469-73.
11. Jovin GH, Vasilescu C, Popescu I, Cizmas P. The causal diagnosis of obstructive jaundice. A Bayesian approach. Med Interne. 1988;26:213-20.
12. Tasca C, Vasilescu C, Stefaneanu L. Morphometry of the small intramyocardial arteries in long term diabetic rats. Acta Stereologica. 1985;4:47-54.
13. Tasca C, Vasilescu C,Cizmas P. Application of symbolic logic to the morphometry of the intramyocardial arteries in diabetes. Proceedings of the first international symposium for Science of Form. 1985.
14. Vasilescu C, Buttenschoen K, Olteanu M, Flondor P. Severe acute pancreatitis between systemic inflammatory response syndrome and sepsis: insights from a mathematical model of endotoxin tolerance. Am J Surg 2007;194:S33-S38.
15. Cohen JE. Mathematics is biology's next microscope, only better; biology is mathematics' next physics, only better. PLoS Biol 2004;2:e439.
16. Levi S. Microstates to macrodynamics: a new mathematics of biology. www princeton edu/~slevin/PDF/darpa_narrative pdf. 2007.
17. May RM. Uses and abuses of mathematics in biology. Science. 2004;303:790-3.
18. Vasilescu C, Jovin GH, Popescu I, Esanu C. Decision analysis in the clinical and imaging diagnosis of acute cholecystitis. Med Interne. 1990;28:329-40.
19. Rew DA. Modelling in tumour biology part 1: modelling concepts and structures. Eur J Surg Oncol. 2000;26:87-94.
20. Tasca C, Stefaneanu L, Vasilescu C. The myocardial microangiopathy in human and experimental diabetes mellitus. (A microscopic, ultrastructural, morphometric and computer-assisted symbolic-logic analysis). Endocrinologie. 1986;24:59-69.
21. Thomas S Kuhn. Structura revolutiilor stiintifice. Bucuresti: Editura Humanitas; 1999.
22. Brenner S. Theoretical biology in the third millennium. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999;354:1963-5.
23. Vasilescu C, Herlea V, Buttenschoen K, Beger HG. Endotoxin translocation in two models of experimental acute pancreatitis. J Cell Mol Med. 2003;7:417-24.
24. Vasilescu C, Berger D, Buttenschon K, Seidelmann M, Beger HG. Endotoxin-induced release of interleukin 6 and interleukin 1 beta in human blood is independent of tumor necrosis factor alpha. Eur Surg Res. 1996;28:55-62.
25. Berger D, Boelke E, Stanescu A, Buttenschoen K, Vasilescu C, Seidelmann M et al. Endotoxemia and mediator release during colonoscopy. Endoscopy. 1995;27:671-5.
26. Vasilescu C, Trifan B. Diseminarea tumorilor solide maligne. Limitele biologice ale chirurgiei oncologice. Medicina Moderna. 2005;12:193-6.
27. Lazar L. The role of lymph node dissection in cancer patients. Rom J Surg Oncol. 2002;1:211-4.
28. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med. 1997;337:949-55.
29. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med. 1997;337:956-62.
30. Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. J Clin Oncol. 1994;12:2229-34.
31. Cady B. Basic principles in surgical oncology. Arch Surg. 1997;132:338-46.
32. Calin GA, Vasilescu C, Negrini M, Barbanti-Brodano G. Genetic chaos and antichaos in human cancers. Med Hypotheses. 2003;60:258-62.
33. Crisan DA, Lesaru M, Dobrescu R, Vasilescu C. Fractal analysis in the diagnosis of breast tumors. Chirurgia (Bucur). 2007;102:27-30.
34. Sedivy R. Chaodynamic loss of complexity and self-similarity in cancer. Med Hypotheses. 1999;52:271-4.
35. Vasilescu C, Herlea V, Ivanov B, Talos F. Differences between intestinal and diffuse type of gastric carcinoma: a fractal analysis. În: Dobrescu R, Vasilescu C, editors. Interdisciplinary applications of fractal and chaos theory. București: Editura Academiei Române; 2004.