

# A rák életkorának matematikai modellje. Első lépés a paradigmaváltás felé?

Szántó Dezső dr.

*Ami matematikailag nem írható le, az nincs is.  
(Einstein)*

**Összefoglalás:** A Collins-törvény szerint a gyermekkori szolid tumorok minden esetben a gesztációs életkoron belül újulnak ki. A matematikai modell alapja a rák térbeli növekedése és a gesztációs időszak hosszúsága közötti összefüggés. A rák életkora a primer tumor eltávolítása és a helyi recidíva diagnózisa között eltelt idő, melyet újabban minden életkorban a Collins-törvény használatával számolnak ki. A szabály extrapolációja szerint az emlőrákokat 5-6, a tüdő és colorectalis tumorokat pedig 3-4 éves korukban diagnosztizálják.

## A MATHEMATICAL MODEL OF CANCER DURATION - THE FIRST STEP TO A PARADIGM CHANGE?

*According to Collins' law, the postoperative relapses of paediatric solid tumours always occur within gestational age. The mathematical model is based on the relationship between the spatial growth of the tumour and the length of the gestational period. The duration of cancer is defined as the time from the removal of the primary tumour to the diagnosis of its local recurrence, which is calculated lately by applying Collin's law to every age. A shown by the extrapolation of this rule, breast and colorectal cancers are diagnosed at the age of 5 to 6, and 3 to 4 years, respectively.*

## ELŐZMÉNYEK

Gyermekkorban a rosszindulatú daganatok 22-25%-a a vesében alakul ki.

Collins és mtsai (4) 1956-ban Wilms tumoros (adenomyosarcoma embryonale renis) gyerekek életkorát, a műtét és a kiújulás időpontját grafikonon ábrázolva, azt figyelték meg, hogy a recidíva minden esetben a gesztációs életkornál (életkor plusz 9 hónap) rövidebb időintervallumon belül jelentkezett. A műtét és a kiújulás felismerése között eltelt idő a daganat életkora.

A gondozás számára a megállapítás azt jelenti, hogy például egy 4 esztendő, sikerrel operált gyermeket legkorábban 8 évesen és 9 hónaposan tekinthetünk gyógyultnak.

Az összefüggést később más, szoliter embrionális daganatoknál is kimutatták (2,3,10/) és az észlelés Collins-törvény néven vonult be az onkopatológiába.

Biológiai informatika igénybevételével a kutatók napjainkban a rák növekedésének és terjedésének meghatározó, mikroszkopikus paramétereit (sejtadhézió, proliferáció, angiogenezis, apoptózis, nekrozis, hypoxya, tápanyaggrádiens) modellezik (1). Ezek a mikroszkopikus interakciók összetett bioinformatikai eszközökkel ábrázolható hálózati rendszert képeznek.

Az algoritmus alapú döntéshozatal nomogramokkal, online kockázatszámítással és géntérképezéssel korszerűsítette a makroszkopikus kapcsolati hálót, de bonyolultabbá tette a középpontban álló orvos-beteg kapcsolatot (9). A betegek általában egyszerűnek látszó kérdéseket tesznek fel, melyekre világos, könnyen érthető válaszokat várnak. A tájékoztatás ellentmondásai hosszú lefolyású daganatos betegségekben (például emlőrák), ahol az orvos-beteg találkozások száma nagy, könnyen okoznak zavarokat. Az egyszerűség és érthetőség egyre nyomatékosabb követelményeinek a biológiai matematika eszközeivel próbálnak eleget tenni.

## AZ ÉLETKOR BECSLÉS MATEMATIKAI MODELLE

Patrone és mtsai (7) vállalkoztak arra, hogy a makroszkopos kapcsolati hálót a Collins-törvény általános használatával egyszerűsítik. Elgondolásukat elhúzódó lefolyású, szolid felnőttkori rákok növekedési dinamikájának matematikai leírására építették. Emlő, tüdő és colorectalis carcinomák ellátását tárgyaló, válogatott pro és retrospektív tanulmányok adatait, egyenletes növekedést feltételező időgrafikonok és digitális ceruza alkalmazásával feldolgozva látták azt, hogy a primer tumor sebészi eltávolítása és a lokális regionális kiújulás (local regional

recurrence, LRF) között emlőrákoknál 2.7 év, tüdő és colorectalis neoplasmáknál 1.5 -1.5 esztendő telt el.

Az LRF időbeli megoszlása arra utalt, hogy a szolid tumorok életkora, a kialakulás és a felismerés között eltelt idő 2-6 év. A Collins-törvény extrapolálása alapján az emlőrákok életidejét 5-6 évre, a tüdő és colorectalis daganatokét 3-4 évre becsülték a diagnózis időpontjában.

## VÉLEMÉNYEK

A szabály általánosító használatával szemben a következő érveket hozták fel (1,5,6,10,11):

- az időgrafikonokat lineáris és exponenciális tumor növekedés feltételezésével idealizálja,
- nem veszi tekintetbe, hogy a biológiai dinamika inverz, a kis tumor gyorsabban, a nagy lassabban növekszik (Gompertzian-jelenség),
- nem számol a ráksejtek nyugalmi és a tumorok alvó állapotával,
- figyelmen kívül hagyja a preoperatív időszakban vérben keringő és a csontvelő kompartmentjeiben megtelepedett tumor sejteket, továbbá a nyirokcsomók állapotát,
- nincs tekintettel a daganatok egyes alcsoportjainak magasabb proliferációs rátájára,
- eltekint a preoperatív sugár és kemoterápia hatásaitól,
- feltételezéseket is általánosít,
- a rák életkorának becslése elősegíti gondatlansági műhiba perek indítását és az előjegyzések manipulálását,
- az eljárás túlságosan leegyszerűsítő.

Mi a PET/CT és a tumor viszonyával látunk analógiát. A biológiai képkalkotás szenzitivitása és specifitása nem tökéletes ugyan, de a daganat aktivitására utaló molekuláris képet biztosít (12).

A jogi természetű aggályokat sem látjuk életszerűnek. Úgy véljük, hogy a matematikai modell algoritmikus alkalmazása jelenleg nem vállalható, ezért visszaélésekre sem használható.

Az adatok extrapolálása az orvos-beteg kapcsolatban világossá teszi az időtényező racionalitását, átláthatóságra törekszik, ezért egyszerűsége nem primitívizmus.

A megítélés abban viszont elfogadó, hogy a Collins-törvény betekintést enged a tumor kinetikába, s feltárhatóvá teheti a növekedési dinamika, valamint a beteg neme, életkora, etnikuma és genotípusa között fennálló kapcsolatokat. Új paraméter megismerése a veszélyeztetett csoportok jellemzőihez alkalmazkodó szűrési protokoll kialakítását, a költségek optimalizálását segítheti elő és paradigma változtatáshoz is elvezethet (8). Úgy gondoljuk, hogy ez akkor válna időszerűvé, ha tisztázódna az áttétek primer tumorhoz viszonyított keletkezési ideje. Erre a biológiai matematika, kombinatorika és kriptográfia rohamos fejlődése következtében lehet esélyünk.

Fontos tapasztalat, hogy a matematikai modell alapját képező primer tumorok, főként az emlő és bronchus karcinómák áttétei csontkereső szövetmasszák, melyek többnyire a felnőtt korban is vörös csontvelőt tartalmazó proximális csontokban jelennek meg. A szelektivitás elmélet szerint distalis csontokban (kéz és láb kis csontjai, a tibia diaphysise) csak akkor alakulnak ki, ha a szekunder anaemia erythroblast reakció előidézésével ehhez kedvező körülményeket teremt. Ilyenkor az anaemia hypochrom, a vérlemezkék száma alacsony, a vörös és fehérvérsejtek éretlenek. A haemocytológiai károsodások foka és az áttét nagysága között nincs párhuzam /13/. Feltételezzük, hogy a matematikai modell ezen a területen is működhet, hiszen megtámadhatatlan csontunk nincs.

Minden ismeretet fel kell használnunk, hogy a rákot a diabeteshez és a HIV hordozáshoz hasonló, elviselhető életminőséggel járó, krónikus betegséggé tehesük.

## IRODALOM

1. *Bearer L. H., Lowengrub J. J., Frieboes H. B.*: Multiparameter computational modelling of tumor invasion. *Cancer Res.* 2009. 69. 4493-4501.
2. *Brown, W. D., Tavaré, C. J., Sobel, E. L., Gilles, F. H.*: The applicability of Collin's law to childhood brain tumors and its usefulness as a predictor of survival. *Neurosurg.* 1995.36.1093-1096.
3. *Brown W. D., Tavaré C. J., Sobel E. L., Gilles F. H.*: Medulloblastoma and Collin's law: a critical review of the concept of a period of risk for tumor recurrence and patient survival. *Neurosurg.* 1995.36. 691-697.
4. *Collins V. P., Loeffler R. K., Tivey H.*: Observations on growth rates of human tumors. *AJR,* 1956.76. 988-1000.
5. *Hermann P. C., Bhaskar S., Cioffi M., Heesch C.*: Cancer stem cells in solid tumors. *Semin. Cancer Biol.* 2010.20. 77-84.
6. *Pantel K., Alix-Panabieres C., Riethdorf S.*: Cancer micrometastases. *Nature Reviews.* 2009.6. 339-351.
7. *Patrone M. V., Hubbs J. L., Bailey J. E., Marks L. B.*: How long have I had my cancer, Doctor? *Oncology.* 2011.25. 64-84.
8. *Paulino A. C.*: Collin's law revisited can we reliably predict the time recurrence in common pediatric tumors? *Pediatr. Haematol. Oncol.* 2006. 23. 81-86.
9. *Retsky M.*: New concepts in breast cancer emerge from analyzing clinical data using numerical algorithms. *J. Environ Res. Public Health.* 2009.6.329-348.
10. *Sala F., Colarusso E., Mazza C.*: Brain tumors in children under 3 years of age. Recent experience (1987-1997) in 39 patients. *Pediatr. Neurosurg.* 1999.31.16-26.
11. *Schmidt C.*: The Gompertzian view: Norton honoured for role in establishing cancer treatment approach. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004.96.1492-1493.
12. *Szluha K., Lazányi K., Szabó I., Garai I.*: A PET/CT szerepe a sugárterápia tervezésében és kontrolljában. *Onkológia,* 2011.1.51-5
13. *Weinmann J. P., Sicher H.*: Bone and Bones. Mosby and Co., St. Louis, 1955.