

TORINO & MEDICA

RIVISTA MENSILE D'INFORMAZIONE MEDICA



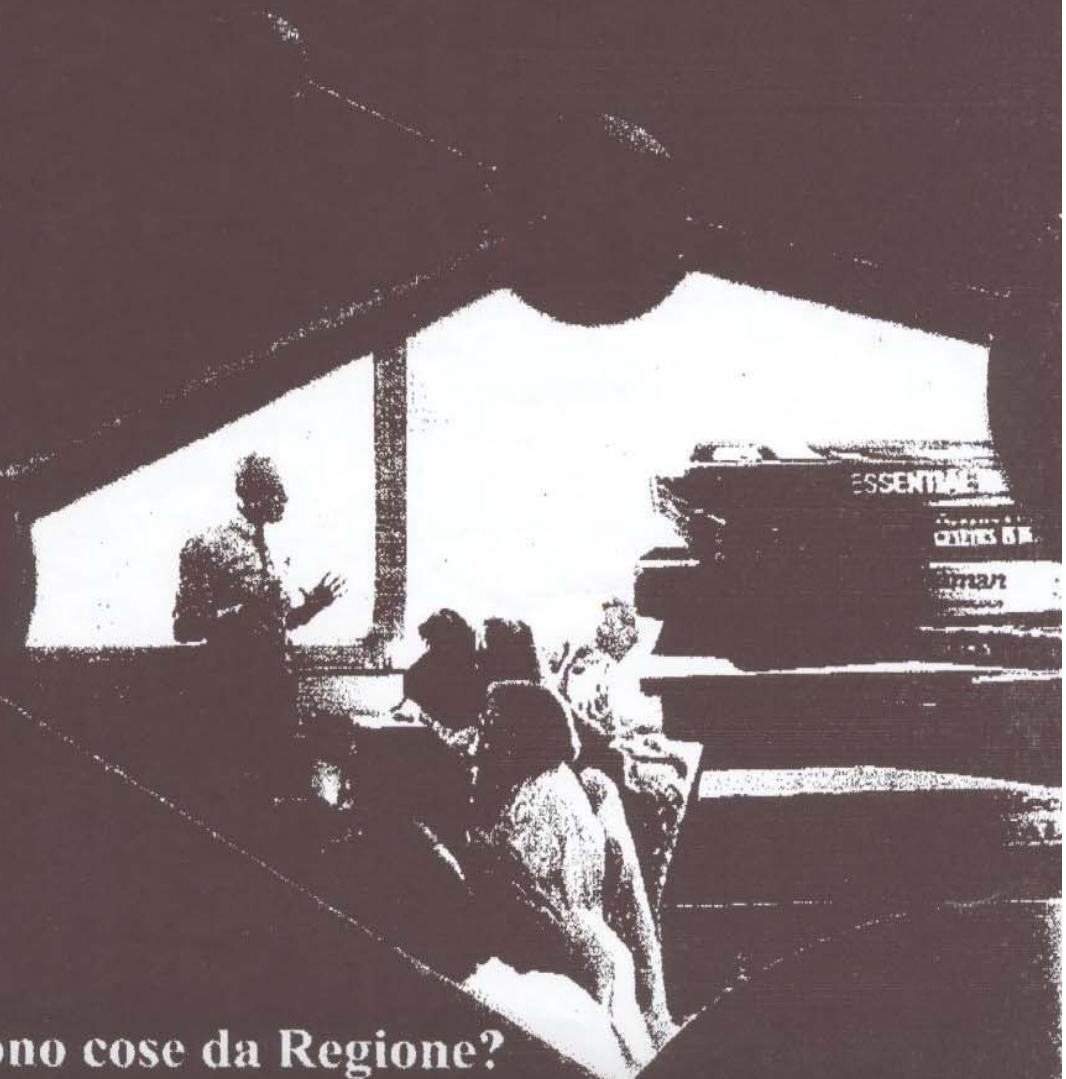
ANNO XIII - numero 5

MAGGIO 2002

Organo Ufficiale
dell'Ordine Provinciale
dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
di Torino

ECM

Sono cose da Regione?



LA REALTÀ VIRTUALE IN ONCOLOGIA

IMPIEGO DI UN MODELLO MATEMATICO PER LO STUDIO DELLE NEOPLASIE MALIGNI DELLA TESTA E DEL COLLO

Negli ultimi decenni molteplici sforzi sono stati intrapresi al fine di rendere possibile un'interfaccia tra le scienze biologiche e quelle fisiche per migliorare la interpretazione dei sistemi biologici. In conseguenza dell'avvento di tecnologie di calcolo ad elevate prestazioni (supercomputers), notevoli progressi sono stati ottenuti mediante lo sviluppo di modelli numerici, da affiancare a quelli analitici già esistenti. Il modello matematico trova la sua collocazione tra l'osservazione fenomenologica e la realtà fisica. Sebbene non sempre riesca a simulare con precisione la realtà, sicuramente riesce ad avvicinarsi con buona approssimazione e quindi consente di osservarla in modo più approfondito e di migliorarne la comprensione. Spesso il sistema da studiare è estremamente complesso ed inoltre è influenzato da un gran numero di parametri di difficile controllo. Con l'ausilio di un modello matematico è possibile scomporre la realtà in sottosistemi relativamente più semplici e valutarne separatamente gli effetti. Una efficiente modellizzazione inoltre, come dimostrato in molteplici applicazioni ingegneristiche, può costituire un'alternativa estremamente efficiente ed economica alle prove di laboratorio e fornire un valido supporto alla diagnostica ed al trattamento.

L'impiego di modelli di tipo matematico non è scevro da limiti e da difetti: è infatti indispensabile che i presupposti teorici oltre che essere semplificati siano essenzialmente corretti, altrimenti condurrebbero inevitabilmente a conclusioni errate. Pertanto è di vitale importanza un continuo confronto delle deduzioni teoriche con i dati sperimentali e clinici.

Nel caso particolare dello studio delle neoplasie maligne, sono state proposte diverse alternative, da semplici modelli concettuali e matematici a modelli di tipo "funzionale" che cercano di includere molteplici informazioni (la cinetica cellulare, l'interazione tra cellule, i fattori del microambiente circostante, etc.). Data la complessità del problema, è indispensabile lo sviluppo di un modello iniziale di crescita cellulare semplificato ed universale, che tenga in considerazione soltanto alcuni degli aspetti che regolano lo sviluppo cellulare. Solo in seguito sarà possibile introdurre gradi sempre maggiori di complessità e un numero sempre maggiore di parametri e valutare la risposta del modello a questi successivi miglioramenti nel tentativo di renderlo quanto più possibile realistico.

Un metodo che si rivela particolarmente efficiente a tale proposito, è il "Local Interaction Simulation Approach" (LISA), la cui utilità è già stata

dimostrata nello studio dell'evoluzione spazio-temporale di altri fenomeni, fra i quali la propagazione di onde ultrasoniche. Tale metodo è stato elaborato dall'equipe del professor Pier Paolo Del Santo del Dipartimento di Fisica del Politecnico di Torino ed è stato seguito nella sua applicazione alla clinica dal dottor Marco Scalerandi, ricercatore presso il Dipartimento di Fisica.

Al fine di un migliore inquadramento del problema sono utili alcune precisazioni elementari di tipo biologico. La neoplasia, nella sua proliferazione, viene considerata come un organismo limitato prevalentemente dalla disponibilità di nutrienti presenti nell'ambiente circostante. Per semplificare il complesso di meccanismi che regolano la crescita cellulare si considerano come fondamentali i seguenti processi (che possiamo definire come regole del gioco):

- tutte le cellule appartengono alla stessa specie e usano lo stesso sistema di "approvvigionamento" del nutriente;
- l'ambiente in cui le cellule neoplastiche si sviluppano ha un limitato apporto di nutrienti dipendente dalla circolazione sanguigna locale e cioè dal numero, dimensioni e stato funzionale (vasocostrizione e vasodilatazione) dei vasi locali;
- le cellule neoplastiche risentono inevitabilmente della presenza di barriere anatomiche, quali tendini, cartilagini o tessuto osseo, che possono interferire con le modalità di "espansione" della colonia cellulare;

Allo scopo di semplificare al massimo l'analisi, mantenendo però i meccanismi essenziali per riprodurre le caratteristiche principali dell'evoluzione di strutture tumorali, si è sviluppato un modello nel quale il tratto di tessuto interessato dalla neoplasia è assunto per semplicità come bi-dimensionale e rettangolare e viene trasformato in una griglia di punti. La vascolarizzazione del tessuto è simulata tramite un vaso sanguigno localizzato lungo un lato della griglia. Il flusso sanguigno viene considerato costante nel tempo ed omogeneo. Tale condizione può in ogni caso venire facilmente modificata, adattandosi così maggiormente alla realtà. Il tessuto descritto è stato inizialmente considerato omogeneo. Eventuali limitazioni alla crescita della neoplasia legate a caratteristiche anatomiche della area considerata, possono essere facilmente incluse, introducendo una dipendenza spaziale dei parametri.

In ogni nodo della "griglia" vengono posizionate diverse popolazioni cellulari, la cui densità evolve nel tempo secondo le specifiche "regole del gioco". Un numero minimo di popolazioni cellulari è stato considerato: cellule cancerogene, cellule sane, tessuto

necrotico e macrofagi. Oltre alle popolazioni cellulari, viene introdotta in ogni nodo la densità del nutriente, che mima l'irrorazione sanguigna del tessuto e che determina le condizioni di crescita della neoplasia. Il sistema utilizzato risulta particolarmente malleabile e pertanto altre popolazioni cellulari, agenti chimici terapeutici o nutrienti differenti, possono essere facilmente inclusi con un corrispondente aumento del tempo di calcolo.

L'introduzione formale di queste regole conduce ad un sistema di "equazioni iterative non lineari accoppiate", che qui omettiamo per brevità.

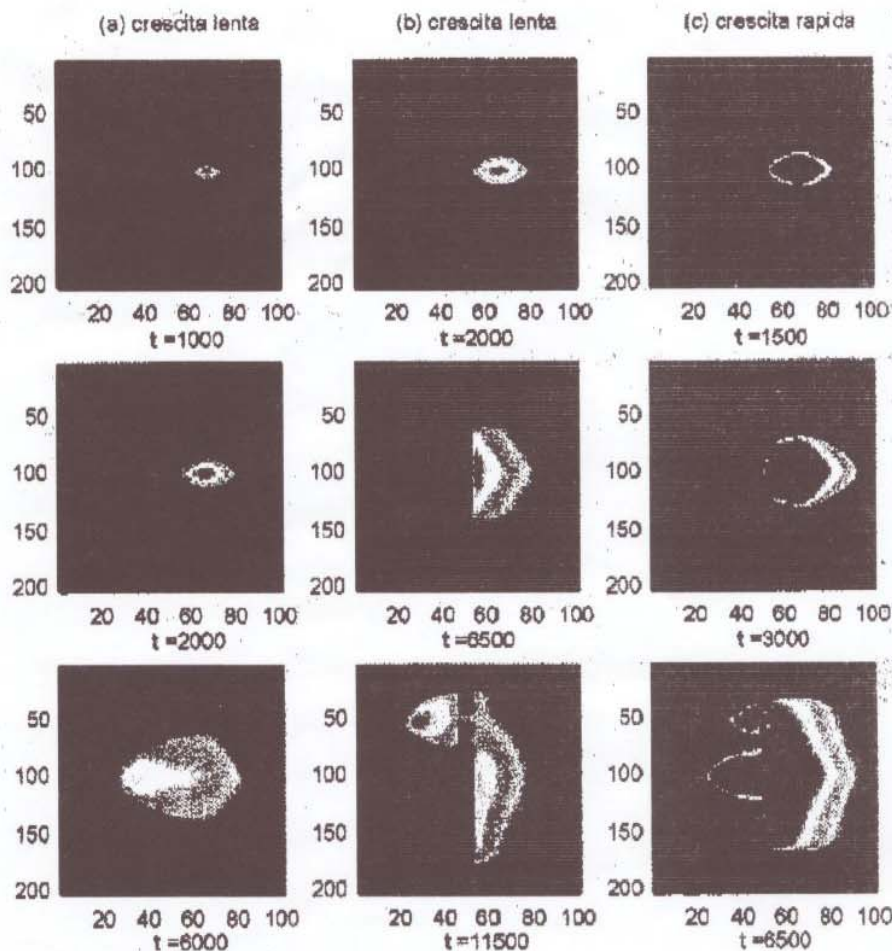
La formulazione ottenuta si presta in maniera ottimale alla utilizzazione di "architetture parallele". Si tratta di un numero elevato di processori (fino a qualche migliaio nel caso di architetture massivamente parallele) che possono lavorare contemporaneamente eseguendo differenti partizioni del lavoro e conducendo così ad una drastica riduzione del tempo di calcolo richiesto.

Nel nostro caso particolare, ogni processore può essere utilizzato per simulare l'evoluzione di una porzione del tessuto in esame. Con il modello descritto è possibile studiare mediante simulazioni le modalità di crescita delle neoplasie a seconda del valore dei parametri o di altri elementi del modello considerato. I risultati ottenuti possono essere confrontabili con quelli relativi a neoplasie sviluppatesi nell'ambito di tessuti molli o del parenchima cerebrale. Sono forme neoplastiche che presentano un accrescimento di tipo sferoidale con un centro necrotico. Nel caso vengano introdotte barriere nella simulazione, queste possono essere assimilate alla presenza di limitanti anatomiche, come osso o cartilagine, che ostacolano la crescita della neoplasia, come avviene nelle neoplasie maligne di certe sedi del distretto della testa e del collo.

Considerando l'evoluzione spazio-temporale di una neoplasia è possibile fotografare istante per

istante il suo sviluppo ed identificare i momenti cruciali della sua crescita e le variazioni di tipo volumetrico in una sezione trasversale. E' possibile verificare costantemente il rapporto fra cellule necrotiche e cellule vitali. Le figure riprodotte nel seguito rappresentano "istantanee" della evoluzione del sistema in assenza di barriere che limitano la evoluzione del tumore (figure nella prima colonna) e in presenza di limitanti anatomiche (figure delle due colonne successive). In particolare si osserva come il modello matematico ben si approssima alla realtà clinica, infatti in condizioni reali il tumore si "adagia" lungo la barriera anatomica che incontra lungo le vie di progressione, almeno sino ad un certo momento in cui per pressione oppure per la particolare aggressività della malattia è in grado di "sfondare" tale barriera.

Poste queste premesse sotto la guida dei ricercatori del Dipartimento di Fisica del Politecnico di Torino, è iniziato un vero e proprio gioco di squadra



con l'Istituto di Genetica della Facoltà di Medicina e Chirurgia e con la Divisione di Chirurgia Oncologica della Testa e del Collo dell'Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro (I.R.C.C.) di Candiolo. E' stato possibile adeguare questo modello matematico allo svilup-

po di alcune neoplasie maligne del distretto della testa e del collo: le basi razionali erano poste, si trattava di adeguarle alla clinica. Il "trait d'union" è stato fornito dalle tecniche di immagine ottenute mediante TAC o RMN, in collaborazione con il Reparto di Radiologia dell'Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro (I.R.C.C.) di Candiolo, di neoplasie maligne della laringe e del cavo orale. Sono state adeguate quelle "regole del

mente confermata la sua veridicità e versatilità, in situazioni e condizioni differenti, potrà effettivamente divenire un mezzo capace di ottimizzare la valutazione diagnostica della neoplasia in fase di studio e quindi la sua programmazione terapeutica. I presupposti di versatilità e di capacità di adattamento del modello in questione sono tali per cui sarà possibile valutare i risultati della terapia impiegata o da proporre, sia essa chirurgica, radioterapica o chemioterapica.

Potranno questi presupposti in futuro permettere di valutare il miglior trattamento per quel determinato tipo di tumore che si sta "simulando"? La risposta è possibilistica.

Mauro Magnano
Guido Bongioanni
 Divisione di Chirurgia oncologica
 della testa e del collo
 I.R.C.C. Candiolo

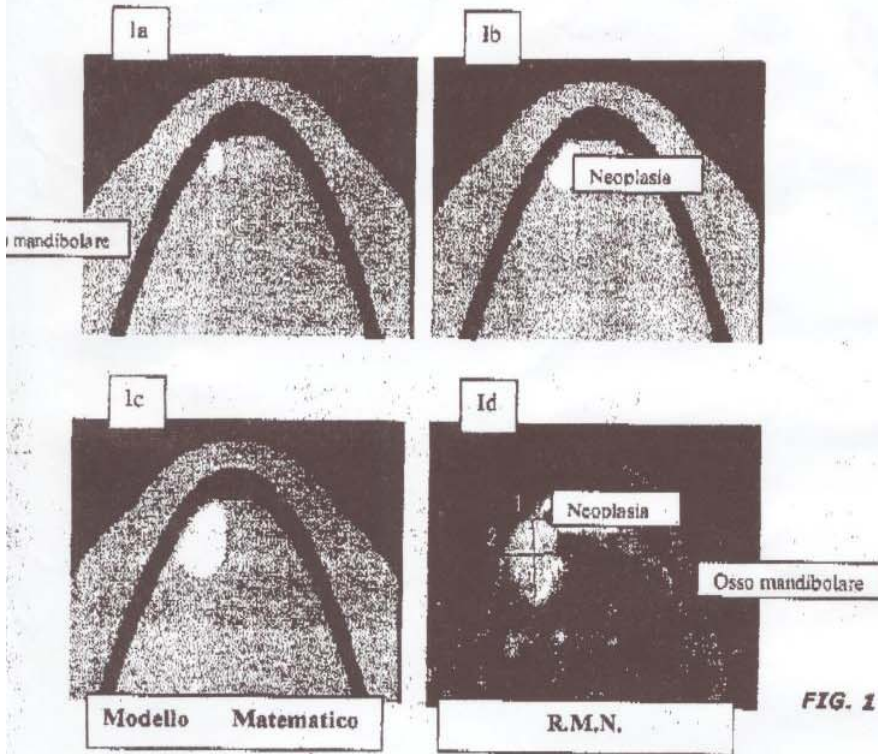


FIG. 1

gioco" che permettono al modello di avvicinarsi con buona approssimazione alla realtà, confrontando queste immagini con il modello matematico.

Le simulazioni che vengono di seguito proposte a scopo esemplificativo riguardano un tumore maligno del pavimento della bocca (fig. I) e uno che interessa le corde vocali (fig. II). In particolare nella prima simulazione è possibile seguire la progressione della neoplasia dal momento in cui è insorta sino al momento in cui è stata diagnosticata e "fotografata" con la RMN.

L'applicazione clinica del modello, una volta ripetuta-

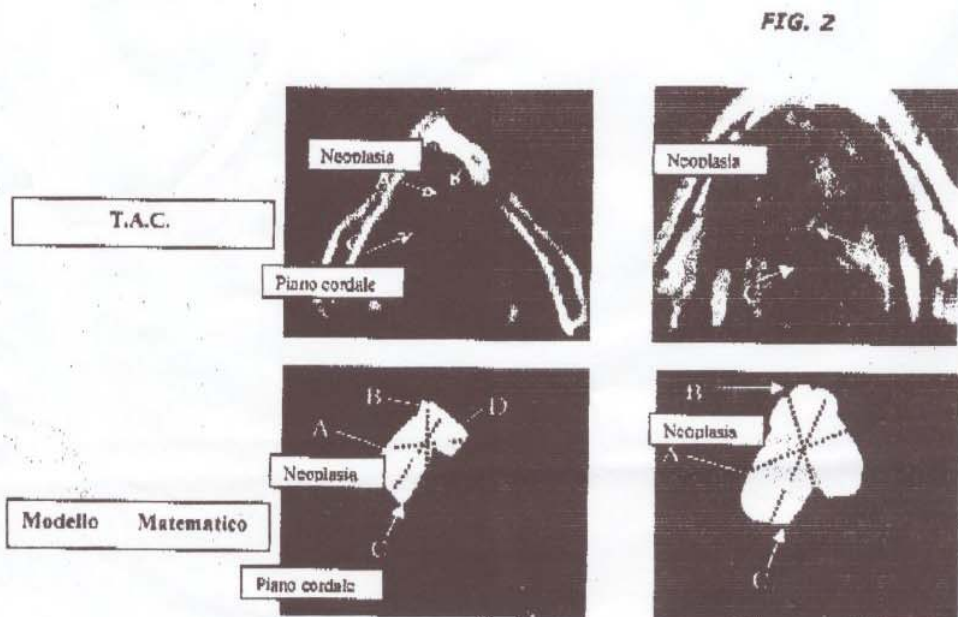


FIG. 2