

MODELAREA DECIZIILOR PRIVIND PRACTICA ONCOLOGICĂ ÎN CONDIȚII DE RISC – UN EXEMPLU PENTRU CANCERUL DE COLON

Oliver Daniel SCHREINER, Student doctorand, Institutul Regional de oncologie, Iasi, România

Marius PISLARU*, Prof. dr. ing., Departamentul de inginerie si Management, Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași, România

Valentin BEJAN, As. dr., Clinica Chirurgie, Spitalul "Sf. Spiridon" Iași, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași, România

*Autor corespondent

Marius Pislaru, Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași, Bulevardul Profesor Dimitrie Mangeron 67, Iași 700050, marius.pislaru@academic.tuiasi.ro, 0740208953

INTRODUCERE

Deciziile luate în condiții de risc sunt foarte des întâlnite, în acest caz decidentul cunoaște toate alternativele decizionale, iar consecințele acestora le sunt asociate estimări probabilistice. În acest caz, o alternativă poate avea cel puțin două consecințe, decidentul trebuind să calculeze pe baza experiențelor precedente probabilitatea de producere a fiecăreia dintre acestea.

Teoria deciziei și cercetările aferente se concentrează pe selecția celei mai bune opțiuni dintr-un set de soluții care conțin două sau mai multe opțiuni. Recomandările clinice în condiții de risc pot fi prezentate sub formă de arbori de decizie, cu scopul de a identifica cea mai bună opțiune dintr-o serie de opțiuni predefinite, stabilite pe baza parametrilor luați în considerare. Atunci când sunt luate în considerare mai multe opțiuni, screening-ul este important pentru că reduce volumul de muncă în luarea deciziei, dar și riscul de a face o alegere greșită. Utilizarea abordărilor structurate ale luării deciziilor care implică mai multe criterii poate oferi o perspectivă asupra scopului final al deciziilor. Un exemplu pentru o astfel de abordare este metodologia consensului obiectiv. Aici, modul în care sunt cântărite criteriile este influențat de cadrul de asistență medicală, de pregătirea individuală a medicului, precum și de comportamentul pacientului.

Entitatea unei tumori și stadiul tumorii joacă un rol important în procesul decizional. Tratamentul se bazează în mare măsură pe stadiul/extensia cancerului. Tratamentele și recomandările pentru tumorile localizate sunt diferite de cele pentru bolile mai avansate sau tumorile metastazate. Poziția unui singur ganglion limfatic poate determina operabilitatea. Caracteristicile biologice și testele specifice pot susține foarte bine luarea deciziilor (de exemplu, metilarea genei care codifică MGMT în glioblastom prezice factorul de supraviețuire la pacienții cu glioblastom supuși chimioterapiei cu agenți alchilanți; pentru sub-populația în vârstă, la studii de fază III s-a demonstrat că supra-

CONTEXT: Deciziile luate în condiții de risc sunt foarte des întâlnite, în acest caz decidentul cunoscând toate alternativele decizionale, iar consecințele acestora le sunt asociate estimări probabilistice. În acest caz, o alternativă poate avea cel puțin două consecințe, decidentul trebuind să calculeze pe baza experiențelor clinice precedente probabilitatea de producere a fiecăreia dintre acestea.

METODA folosită: Modelul cel mai potrivit în cazul deciziilor specifice în condiții de risc în domeniul oncologic se bazează pe Metoda arborelui decizional, deoarece situațiile decizionale sunt complexe, putând fi descompuse într-un șir de decizii înlănțuite și momente în care intervine imprecizibilul. Strategia constă în stabilirea unei valori a fiecărei variabile de decizie, condiționată de trecutul acesteia (istoricul clinic). În absența unui tablou clinic cert al pacientului, valorile atribuite în prima etapă pentru testarea arborelui de decizie au fost generate conform modelului Hurwicz.

REZULTATE: S-a realizat un arbore de decizie privind practica oncologică în condiții de risc pentru cancerul de colon, bazat pe cele mai noi ghiduri de practică clinică, evaluându-se valoarea utilității maxime așteptate până la vindecare. S-a remarcat faptul că, în ciuda calculului aproximativ efectuat în cadrul arborelui de decizie, au rezultat pentru șansele de supraviețuire a celor trei tipare de tumori (pentru cancerul de colon) valori foarte apropiate de cele statistic demonstrate în literatura de specialitate, ceea ce face ca metodologia abordată să fie credibilă, și cu șanse de a fi dezvoltată mai departe.

CONCLUZII: Studiul realizat pentru analiza modului de luare a deciziilor în condiții de risc este relevant pentru abordarea sintetică a arborelui decizional în completarea arborelui clinic rezultat din ghidurile de practică medicală.

Cuvinte cheie: Modelarea deciziilor, Practica oncologică, Condiții de risc, Arbori de decizie, Cancer de colon

viețuirea globală la pacienții metilați a fost mai bună dacă se aplică tratamentul cu temozolomida, în timp ce la pacienții nemetilați radioterapia a fost mult mai eficientă). Un alt exemplu este utilizarea unui Onco-Test de tip DX, care a fost asociat cu o schimbare semnificativă a deciziilor de tratament, cu o reducere generală a utilizării chimioterapiei. De asemenea, indicele Ki-67 este un marker utilizat în practica clinică și poate îmbunătăți în mod independent predicția răspunsului la tratament și prognosticul la pacienții cu cancer de sân care primesc tratament neoadjuvant.

Dar, de multe ori, decizia asupra scopului unui tratament devine o problemă. Pentru cancerul colorectal, de exemplu, nu este clar dacă dorim să îmbunătățim supraviețuirea fără progresie, terapia pe timp scurt, sau supraviețuirea generală, chiar independent de nivelul de efecte secundare pe care pacientul este dispus să le riște.

Medicul poate folosi unele tratamente pentru a încetini, opri sau elimina cancerul. Îngrijirile paliative și de susținere vor fi, de asemenea, utilizate pentru a gestiona simptomele și efectele secundare. De exemplu, dacă un tratament pentru cancer provoacă greață, există mai multe moduri diferite de a evita sau de a reduce greața, cum ar fi un simplu medicament pe bază de rețetă. Este important să înțelegem corect obiectivele fiecărei etape de tratament din planul de tratament. Tratamentele împotriva cancerului au două scopuri generale: să vindece cancerul, sau să controleze cancerul, [1]. Atunci când terapiile sunt folosite pentru a elimina cancerul, ele sunt numite „tratamente curative pentru cancer”. Un program de tratament care are scopul de a vindeca cancerul va include, de

asemenea, îngrijire paliativă și de susținere pentru a gestiona simptomele și efectele secundare.

Uneori, un remediu pentru cancer nu este posibil. Acest lucru nu înseamnă că nu poate fi tratat și controlat cancerul pentru o perioadă de timp. Tratamentele pentru cancer care sunt folosite pentru a controla neoplasmul sunt numite „tratamente paliative pentru cancer”. Acest lucru se datorează faptului că tratamentele ajută la ameliorarea simptomelor și a efectelor secundare cât mai mult posibil. Scopul tratamentului paliativ al cancerului este de a ajuta pacientul să supraviețuiască cât mai bine posibil, cât mai mult timp posibil.

Cancerul de colon afectează de obicei adulții peste 50 de ani, deși boala poate apărea la orice vârstă. De obicei, se manifestă inițial prin grupuri mici de celule necanceroase numite polipi (excrescențe mici, benigne) care se formează în interiorul colonului. În timp, unii dintre acești polipi pot deveni maligni. Medicii recomandă teste de screening pentru a ajuta la prevenirea cancerului de colon prin identificarea și îndepărtarea polipilor înainte ca aceștia să devină maligni. În stadiile incipiente, cancerul de colon este asimptomatic. Odată cu creșterea tumorii și evoluția locală, apoi la distanță, cancerul de colon generează simptome, în unele cazuri destul de agresive. Localizarea tumorii în intestin este un factor important care influențează tabloul clinic simptomatic.

Față de abordarea oncologică clasică, oncologia de precizie câștigă teren în tratamentul cancerului de colon, ca urmare a faptului că terapia este aleasă pe baza proprietăților moleculare ale tumorii date, și a unui studiu genetic.

După cum s-a descris mai sus, cancerul colorectal este clasificat în nemetastatic (stadiile I-III) și boala metastatică (stadiul IV sau metastaze metacrone). Tratamentul pacienților cu boală non-metastatică constă în tratament neoadjuvant pentru o minoritate de pacienți (în principal cancer rectal) și intervenția chirurgicală a tumorii primare. Un subgrup de pacienți cu cancer de colon este eligibil pentru chimioterapie adjuvantă, în funcție de stadiul tumorii (stadiul II și stadiul III cu risc crescut). Pentru pacienții cu cancer metastazat, sunt integrate diferite modalități de tratament, cum ar fi terapia sistemică (chimioterapia, terapia țintită și imunoterapia pentru un subgrup de pacienți) și tratamentul local al metastazelor, în funcție de rezecabilitatea metastazelor, [2-7].

Dar, după cum se poate observa, doar enumerarea aspectelor legate de etape, localizare și management nu oferă soluția optimă în elaborarea unui plan de tratament adecvat, motiv pentru care sunt necesare ghiduri de practică clinică. Ghidurile de practică clinică sunt elaborate pentru a facilita aplicarea medicinei bazate pe metode de diagnostic, pentru a optimiza calitatea îngrijirilor și pentru a reduce variațiile terapierilor, dintre care multe sunt nejustificate în practica clinică. Numărul, lungimea și complexitatea ghidurilor disponibile în oncologie au crescut rapid în ultimele două decenii, dar în mod clar, istoricul bolii și factorii specifici pacientului influențează aplicarea recomandărilor ghidului.

Interpretarea ghidurilor de practică clinică este o operațiune care necesită timp, ceea ce complică aplicarea lor în practica clinică, [8 – 12]. Astfel încât simplificarea ghidurilor, în sensul transformării ghidurilor în arbori de decizie, care pot transforma ghidul într-un sistem interactiv de implementare, pentru a facilita interpretarea ghidului, poate

genera decizii pentru o strategie de tratament viabilă. Arborii de decizie sunt algoritmi structurați în jurul nodurilor de decizie, care reprezintă elemente de date, valori ale datelor (reprezentând diferite rezultate) și, respectiv, ramuri care conduc la recomandări (de tratament). Cu toate acestea, puține studii sunt cunoscute despre procesul de dezvoltare, validare, implementare și evaluare a arborilor de decizie în practica clinică.

Pentru cancerul colorectal, unul dintre cele mai răspândite tipuri de cancer, s-a demonstrat utilizarea suboptimă a recomandărilor ghidurilor – care sunt prea complexe și pot duce la decizii confuze, dar și variația substanțială a practicii medicale actuale.

Este evident că o conversie cu succes a ghidurilor în arbori de decizie trebuie să cuantifice corect variabilele necesare pentru luarea deciziilor și astfel să crească credibilitatea aplicabilității ghidurilor în practica clinică, ceea ce va contribui în cele din urmă la optimizarea calității îngrijirii pacientului cu cancer de colon, [13 – 16].

Arborii de decizie ar trebui să fie separați pentru cancerul de colon și rectal și pentru setarea metastatică versus non-metastatică. În plus, îngrijirea cancerului de colon trebuie să fie subdivizată în: diagnostic, stadializare, tratament primar, tratament adjuvant și urmărirea în timpul și după tratament. Pe de altă parte, arborii de decizie ar trebui cuantificați numai după o cooperare cu un panel multidisciplinar format din specialiști în: oncologie medicală, chirurgie, patologie, radiologie, oncologie radioterapie și specialiști în informatică clinică.

METODA FOLOSITĂ

Dacă se cunosc alternativele problemei, stările naturii, rezultatele estimate precum și probabilitățile de apariție ale stărilor naturii, se poate calcula speranța matematică, mărimea riscului și coeficientul de risc, pentru care decizia să se poată adopta în cunoștință de cauză. În luarea deciziilor în mai multe etape cu probabilități imprecise, se studiază problemele în care există o succesiune a deciziilor condiționate de evenimente.

Modelul cel mai potrivit în cazul deciziilor specifice în domeniul oncologic se bazează pe Metoda arborelui decizional. Metoda arborelui decizional este folosită atunci când situațiile decizionale sunt complexe, putând fi descompuse într-un șir de decizii înlănțuite și momente în care intervine imprevizibilul. Cu ajutorul acestei metode sunt reprezentate deciziile și evenimentele aleatoare așa cum sunt ele percepute de către decidenți. Pentru fiecare eveniment viitor probabil este prevăzută acțiunea ce poate fi adoptată de către decident, rezultând o structură arborescentă, cuantificabilă.

Strategia constă în stabilirea unei valori a fiecărei variabile de decizie, condiționată de trecutul acesteia. În cercetarea clinică, istoricul clinic este determinant în luarea unei decizii ulterioare, ceea ce face ca metoda să fie deosebit de utilă mai ales în domeniul oncologic sau al bolilor cronice/neurodegenerative etc. Formalismul arborilor de decizie oferă o reprezentare simplă și explicită a unei probleme de decizie secvențială, sub risc. Se poate alcătui un arbore cu două tipuri de noduri: noduri de decizie/acțiune (reprezentate prin pătrate) și noduri de trecere/definire eveniment în bază – stările naturii (reprezentate prin cercuri). Un nod de decizie (respectiv nod de șansă)

poate fi văzut ca o variabilă de decizie (respectiv variabilă aleatoare), al cărei domeniu corespunde etichetelor ramurilor pornind de la acel nod. Din aceste noduri pleacă ramuri ce reprezintă variantele sau alternativele posibile. Nodurile de decizie sunt punctele în care trebuie făcută alegerea deciziei între alternative, pe baza estimărilor și a calculului efectului anticipat al tratamentului. Pe ramurile care pleacă din nodurile de trecere sunt cunoscute probabilități de apariție a evenimentelor. În aceste noduri se calculează valorile sperate ale rezultatelor, pe baza modelului matematic ales, [17].

Un nod de decizie poate consta într-o caracteristică clinică (de exemplu comorbiditate), topografică (de exemplu colon sau rect), patologică (de exemplu gradul de diferențiere a tumorii), sau moleculară. O ramură care provine dintr-un nod de decizie ar putea duce la un nod de decizie ulterior, o recomandare sau o recomandare în combinație cu o legătură către un alt arbore de decizie (de exemplu, recomandare: efectuarea unei excizii totale mezorectale și o legătură către următorul arbore de decizie: stadializare patologică după rezecția tumorii primare).

Prin analiza arborelui de decizie, decidentul poate să evalueze din punct de vedere cantitativ riscul asociat fiecărei decizii, mai ales în condiții de incertitudine, și astfel se poate cumula conceptual analiza strategiilor medicale care sunt afectate simultan de risc și de incertitudine într-un mod care le crește relevanța clinică.

În cazul mai sus menționat, realizarea unei acțiuni bazate pe un eveniment viitor poate implica adoptarea uneia sau mai multor căi de urmat. Rezolvarea unui arbore de decizie înseamnă găsirea unei strategii optime conform unui criteriu de decizie dat (aici s-a preferat Hurwicz). Din păcate, numărul de strategii potențiale poate crește exponențial cu dimensiunea arborelui de decizie, adică cu numărul de noduri de decizie.

Arborii decizionali pot veni în sprijinul deciziilor medicale și sunt reprezentări coerente ale deciziilor și ale consecințelor acestora. Prin conectarea mai multor elemente dintr-un punct de plecare se poate construi un arbore de decizie prin adăugarea de opțiuni posibile ca ramuri. Recomandările (sau acțiunile) sunt situate la capătul ramurilor, nodurile reprezentând parametrii predefiniți (noduri de diagnostic). De exemplu, parametrul „gen” poate reprezenta de două ramuri: „masculin” sau „feminin” și „vârsta” de ex. prin „<60 ani” sau „>60 ani”. Pentru explorare pot fi definite criterii aleatorii simple (de exemplu colonoscopie, teste imagistice, histologie). Pentru a include diferite tipuri și intervale de date se pot genera valori numerice cu un interval (vârsta: 0–100 de ani), boolean (vizibilitate imagistica: adevărat/fals), sau categoriale (histologie: benign/malign). Acești parametri pot fi combinați aleatoriu pentru a crea arbori de decizie diferiți, de complexitate diferită. Pentru a oferi recomandări de modificare a tratamentului, de exemplu: „radioterapie”, „operație”, „medicament-x” etc. pot fi repartizate deciziile aleatorii în nodurile arborelui de decizie. Pentru orice combinație dată de parametri, fiecare arbore poate fi urmărit de la nodul de pornire (partea stângă în figuri) până la recomandarea finală. Chiar dacă nu sunt utilizați parametri comuni, orice combinație de parametri poate fi testată. De exemplu, când se utilizează situația „Vizibil = Da și Histologie = malign”, arborele poate recomanda de exemplu fie „Operație”, fie

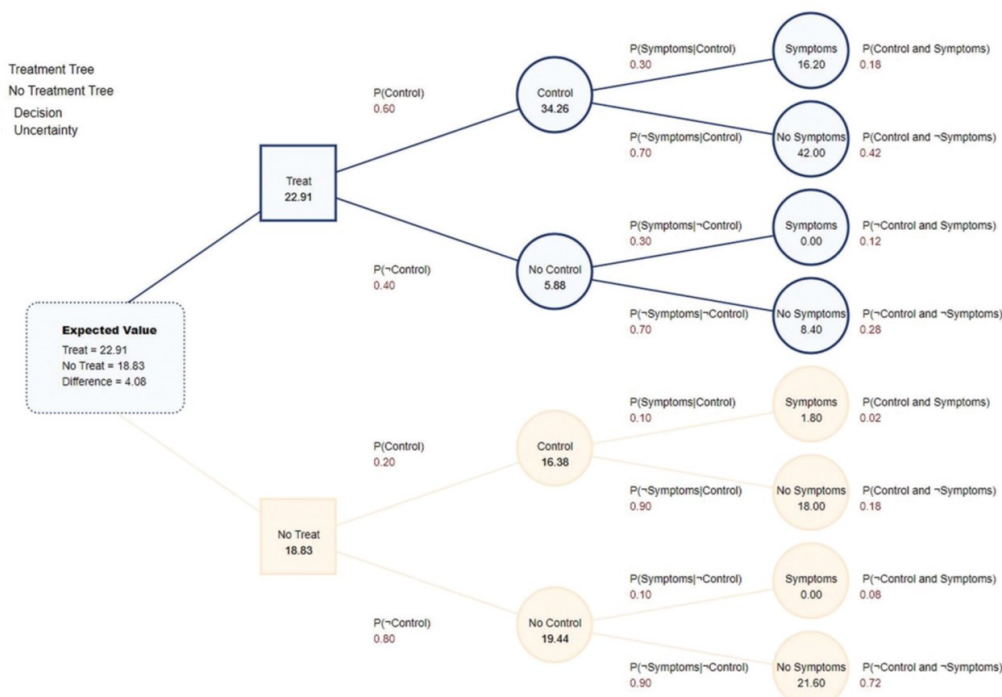
„Radioterapie”. În mod analog acestei proceduri, recomandările pot fi evaluate luând în considerare fiecare combinație posibilă de parametri a fiecărei ramuri a arborelui de decizie.

Arborii de decizie pot fi apoi analizați pentru a se determina cele mai comune recomandări pentru fiecare combinație posibilă de parametri, și pe baza acestora, se poate determina cea mai bună recomandare medicală de ansamblu. Acest arbore de decizie poate fi apoi verificat interactiv în raport cu scenariile clinice, și cu orice combinație posibilă de parametri. Parametrii trebuie definiți în mod clar și conveniți de către toate părțile participante, cel puțin prin relația medic-pacient. Implementarea tuturor parametrilor în cadrul unui arbore de recomandare nu este obligatorie. În rutina clinică, pot fi parametri de utilitate redusă, care pot fi ignorați. Datorită structurii inerente a unui arbore de decizie, nici ordinea parametrilor nu este relevantă atâta timp cât combinațiile de parametri conduc la aceeași recomandare. De aici se vede necesitatea aplicării criteriului legat de incertitudine. Zonele de controversă și consens pot fi reprezentate în mod egal. Completitudinea arborelui de decizie poate oferi utilizatorilor îndrumări acolo unde metodologiile sau ghidurile clinice tradiționale rămân neconcludente.

Dificultatea în implementarea acestei metodologii poate rezulta din efortul necesar pentru a produce un arbore de recomandare medicală care să acopere toate eventualitățile clinice. În practica clinică, permutările (eventualitățile) selectate pot fi foarte rare și este posibil ca medicul să nu trebuiască niciodată să decidă asupra unei astfel de probleme. Când recomandările sunt colectate în format tip arbore de decizie, utilizatorii trebuie să ofere o recomandare pentru toate aceste situații (deoarece toate permutările ar trebui acoperite), fie să decidă în mod conștient că nu pot ajunge la o concluzie. De exemplu, dacă un arbore de decizie include recomandarea „operație” și apoi recomandări suplimentare bazate pe modul în care a funcționat acest tratament, gen: „urmărire” după „rezecția totală”, sau „radioterapia adjuvantă” după „rezecția subtotală”, ar putea apărea inconsecvențe. În funcție de complexitate, o abordare potențială ar putea fi definirea unui arbore de decizie până la recomandare (de exemplu, „operație”) și altul cu această recomandare ca punct de plecare. Dacă criteriile de decizie implementate sunt identice cu criteriile utilizate în ghidurile clinice publicate, ar fi posibilă o comparație a unui arbore de decizie cu aceste ghiduri. Dacă acesta este scopul, parametrii ar trebui definiți prospectiv, deoarece este posibil să fie utilizate criterii suplimentare în arborii individuali care nu sunt luate în considerare în ghidurile publicate.

De menționat că ghidurile clinice și arborii de decizie bazați pe acestea sunt standardizate și limitează aplicarea deciziilor personale în dezvoltarea schemelor de tratament. Pe de altă parte, din cauza eterogenității majore în analiza și managementul simptomatologiei bolnavilor de cancer, nu poate exista un model unitar de bună practică în managementul simptomelor în oncologie bazat exclusiv pe arbori de decizie și, prin urmare, este absolut necesar dezvoltarea unor modele pentru procesele de adoptare a unor decizii clinice specifice bazate pe simptome, istoricul personal al pacientului și factorii de risc, cu personalizarea arborilor de decizie și includerea terapiei aplicabile unui anumit pacient.

Figura 1. Exemplu de arbore de decizie [18]

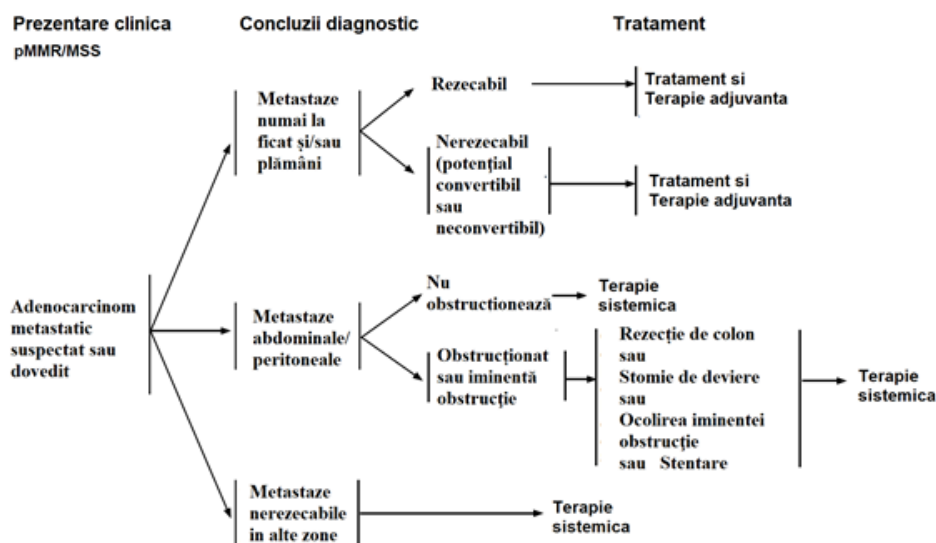


demersului clinic este inutilă și inoportună (deoarece de exemplu un cancer nu poate fi lăsat fără tratament). Includerea diferenței rezultate între cele două cazuri este total discutabilă în opinia noastră, mai ales în contextul incertitudinii deciziei, analizată mai sus, și al mortalității ridicate în anumite cazuri de cancer, sau în anumite stadii ale bolii (Figura 1). Este evident faptul că abordarea arborilor de decizie în domeniul oncologic trebuie realizată profesionist, în condiții de analiză atât a incertitudinii, cât și a riscului, risc care este legat de tipul de cancer, stadiile bolii, comorbidități și variantele de tratament.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Formalismul arborilor de decizie oferă o reprezentare simplă și explicită a unei decizii secvențiale în condiții de risc. Un arbore poate fi creat cu două tipuri de noduri: noduri de decizie/acțiune (reprezentate prin pătrate) și noduri de definiție de tranziție/ eveniment la bază – stările naturii (reprezentate prin cercuri). Un nod de decizie (sau nod întâmplător) poate fi văzut ca o variabilă de decizie (sau variabilă aleatoare), al cărei domeniu corespunde etichetelor ramurilor care pornesc de la acel nod. Ramurile care reprezintă variantele sau alternativele posibile pleacă de la aceste noduri. Nodurile de decizie sunt punctele în care trebuie făcută alegerea deciziei între alternative, pe baza estimărilor și calculului efectului anticipat al tratamentului. Probabilitățile de apariție a evenimentelor sunt cunoscute pe

Figura 2. Exemple de arbori de decizie în tratamentul cancerului de colon



Tabelul 1. Coeficienții de corecție Hurwicz

| Criteriu | Factor p_i |
|---|--------------|
| Simptome legate de boală | 0,95 |
| Biomarkeri, valori de laborator | 0,90 |
| Caracteristici morfologice/histologice ale cancerului | |
| Stadiul tumorii | 0,95 |
| Conformitatea tratamentului | 1 |
| Toxicitatea tratamentului | 0,90 |
| Marja de timp | 0,95 |

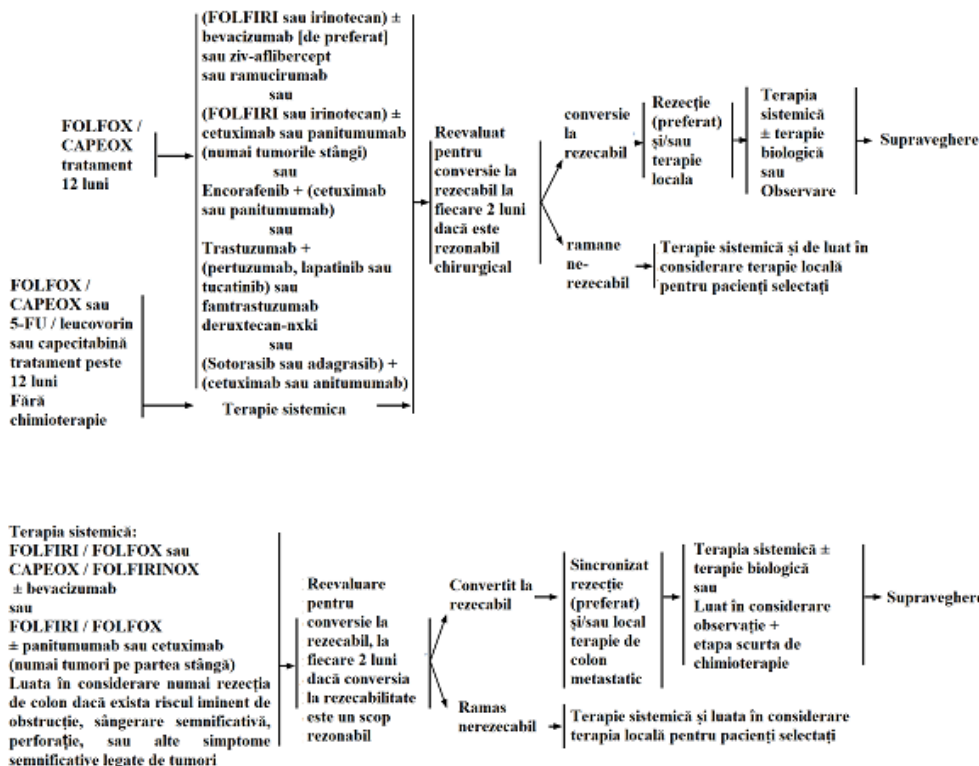
Un astfel de exemplu de arbore de decizie, care se bazează doar parțial pe ghiduri medicale, în fapt foarte simplist și realizat doar în scop didactic, apare în bibliografia recentă [18], și din păcate doar analizează în mod generic relația fără tratament - cu tratament, care în cazul concret al

ramurile care pleacă din nodurile de trecere. În aceste noduri se calculează valorile așteptate ale rezultatelor, pe baza modelului matematic ales, [17].

Se propune o procedură operațională pentru a determina o strategie optimă conform criteriului Hurwicz într-un arbore de decizie, prin calcularea unei limite superioare a valorii unei strategii cu determinarea utilității maxime așteptate, a se vedea Tabelul 1.

Se pleacă de la arborele clinic al adenocarcinomului metastatic stadiul III-IV, și se evaluează pacientul în funcție de evoluția ulterioară și de metoda de tratament. Exemplele de arbori de decizie care sunt prezentați în continuare sunt conformi celor mai noi ghiduri internaționale, de exemplu: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Colon Cancer, Versiunea 4.2023 - 16 noiembrie 2023, [19], (Figura 2).

Figura 3 Arborele de decizie privind practica oncologică în condiții de risc



În absența unui tablou clinic cert al pacientului, valori subiective vor fi atribuite în prima etapă coeficienților Hurwicz pentru testarea arborelui de decizie, pornind de la ipoteza că avem de-a face cu un tratament conform, demonstrat anterior, cu probabilitate 1. Importanța coeficienților Hurwicz aplicați, de exemplu, probabilităților de apariție a metastazelor este relevantă în evaluarea șanselor pacientului de a face tratament, deoarece, de exemplu, toxicitatea tratamentului scade șansele, la fel ca și agravarea valorilor testelor de laborator (probabilitatea este înmulțită cu o valoare mai mică). În acest context elementele de probabilitate pentru: Stadiul tumorii - se aplică tumorii nerezecabile; Marja de timp – se aplică în cazul conversiei la tratament rezecabil; Toxicitatea tratamentului - se aplică în funcție de restricțiile de dozare a unui citostatic etc. În baza metodologiei prezentate, se realizează arborele de decizie privind practica oncologică în condiții de risc din Figura 3.

Analiza arborelui de decizie:

- apariția metastazelor (AM) la ficat/plămân are probabilitate de 35% (M P/F), și nu sunt direct rezecabile – chiar dacă pot fi diferențiate ca rezecabil - 80% (R) și nerezecabil - 20% (NR). De aceea se impune evaluarea suplimentară și supunerea pacientului la o etapă de tratament preparatoriu (T TA), mai întâi la sistemul cu citostatice (C), sau fără citostatice (FC) dar sistemic (TS), după caz. La ramura cu citostatic se aplică toxicitatea de 0,9. În ambele cazuri se trece la reevaluare pentru rezecție (Ev). Ramura pentru rezecție, cu procent de 80%,

este analizată clinic – stadiul tumorii – cu probabilitate 0,95, apoi urmează faza chirurgicală (Rez) și reevaluarea (Ev). În proporție de 80% cancerul este tratabil și intră pe linia de tratament (T TA) – cu toxicitate 0,9 și apoi în etapa de supraveghere (S). Rezecția parțială, în proporție de 20%, reintră în circuitul de pregătire pentru o nouă operație (reîntoarcere la bucla T TA).

- apariția metastazelor abdominale are probabilitate de 60% (M Abd), și pot fi rezecabile imediat dacă obstrucționează (O) – se aplică coeficient de 0,95 pentru complexitatea tumorii și ulterior rezecției (Rez) se face evaluarea caracteristicilor morfologice/histologice cu coeficient 0,9. În ambele cazuri (rezecabil post-operator și nerezecabil) se trece la terapia sistemică (TS), după care urmează etapa de reevaluare (Ev). După reevaluare se reia ciclul operator dacă este cazul de recidivă, dacă nu - se trece la faza de tratament și supraveghere. Practic se reintră în circuitul discutat anterior la metastazele de la ficat/plămân dacă este cazul de recidivă.

- apariția metastazelor localizate în alte zone are probabilitate mai mică, de 5% (M Nz), și sunt afectate de coeficientul de 0,9 – stadiul tumorii. Ele urmează circuitul de tratament sistemic înainte de etapa de reevaluare (Ev). După reevaluare este posibil ca tumora să poată fi rezecată (R), și se trece la etapa chirurgicală. Abordarea ulterioară urmează cursul descris anterior la ramura metastazelor de la ficat/plămân (rezecție și/sau fără recidivă). În cazul nerezecabil (NR) cu probabilitate 0,2 este necesară o nouă etapă care impune reluarea terapiei sistemice (TS) și o nouă reevaluare (bucla de întoarcere de jos), cu coeficient de plecare de 0,95 dat de marja de timp.

Determinarea utilității maxime așteptate până la vindecare

- ramura metastazelor la ficat/plămân

$$UMA_1 = 0,35 * (0,8 + 0,2 * 0,95) [(0,9 * 0,8 * 0,95 * 0,8 * 0,9) + (0,9 * 0,8 * 0,95)^2 * 0,2 * 0,9] = 0,198$$

- ramura metastazelor abdominale

$$UMA_2 = 0,60 * (0,2 * 0,95 * 0,9 * 0,8 * 0,95 * 0,8 * 0,9 + 0,8 * 0,95 * 0,9 * 0,9 * 0,8 * 0,95 * 0,8 * 0,9 + 0,2 * 0,95 * 0,9 * 0,2 * 0,95 * 0,9) = 0,276$$

- ramura metastazelor delocalizate

$$UMA_3 = 0,05 * (0,9 * 0,9 * 0,8 * 0,95 * 0,8 * 0,9 + 0,9 * 0,9 * 0,2 * 0,95 * 0,9 * 0,8 * 0,95 * 0,8 * 0,9) = 0,026$$

$$UMA = 0,500$$

O primă observație ar fi aceea că utilitatea tratamentului în baza schemei propusă de ghid, afectată de risc, pentru un pacient cu adenocarcinom metastatic - stadiul III-IV, la care se adaugă incertitudinile calculate în baza coeficienților Hurwicz, este în proporție de 50%, indiferent de localizarea tumorii.

Dacă ar fi să interpretăm arborele de decizie din punct de vedere al șansei de supraviețuire, în sensul că tipul de tumori este deja determinat prin analize de laborator/imagistice, atunci s-ar putea ignora proporția de apariție a celor trei tipare tumorale, și șansele se calculează pentru fiecare în parte.

- metastaze la ficat/plămân
 $SS_1 = UMA1 / 0,35 = 0,566$ - aprox. 57%
- metastaze abdominale
 $SS_2 = UMA2 / 0,6 = 0,926$ - aprox. 93%
- metastaze delocalizate
 $SS_3 = UMA3 / 0,05 = 0,52$ - aprox. 52%

Trebuie remarcat faptul că, în ciuda calculului aproximativ efectuat în cadrul arborelui de decizie exemplificat mai sus, au rezultat pentru șansele de supraviețuire a celor trei tipare de tumori valori foarte apropiate de cele statistic demonstrate în literatura de specialitate [20, 21], ceea ce face ca metodologia abordată să fie credibilă, și cu șanse de a fi dezvoltată mai departe.

CONCLUZII

Studiul realizat pentru analiza modului de luare a deciziilor în condiții de risc este relevant pentru abordarea sintetică a arborelui decizional în completarea arborelui clinic rezultat din ghidurile de practică medicală. Astfel, se asigură o legătură reală cu mai mulți arbori clinici succesivi și se integrează abordarea deciziei, inclusiv cu coeficienți conform criteriului Hurwicz (de exemplu, recomandare: efectuați o excizie totală și o legătură cu următorii arbori de decizie: stadializare patologică după rezecție a tumorii primare, cu terapie sistemică sau adjuvantă).

Limitările studiului, care vor face obiectul cercetărilor viitoare, sunt legate de imposibilitatea validării modelului în acest moment. Obiectivul viitor este personalizarea coeficienților în funcție de criteriul Hurwicz în raport cu istoricul de caz al unui anumit pacient, deoarece momentan nu au fost introduse date concrete cu privire la datele analizelor și testele efectuate cu privire la diferitele faze ale bolii pacienților, respectiv cursul bolii înainte de tratamentul primar după diagnostic, rezultatul tratamentului adjuvant, recidiva/progresia bolii după tratamentul chirurgical și/sau sistemic sau opțiunile de tratament pentru boala metastatică. Pe de altă parte, datele pacientului, cum ar fi sex, vârstă, comorbidități etc. și caracteristicile bolii, respectiv concluziile și recomandările anterioare de tratament, nu au fost luate în considerare. Un astfel de studiu va necesita elemente de inteligență artificială pentru dezvoltarea unui algoritm sensibil la date, bazat desigur pe structura arborelui prezentat anterior, și validarea modelului cu date preliminare în anumite condiții clinice, pe baza unor decizii clinice deja luate, practic o validare în contextul unei baze de date clinice pre-validate. După aceea, va fi posibilă introducerea directă a datelor noului pacient, iar modelul va emite decizii pe baza bibliotecii de date, care poate fi operată de către medicul oncolog. Acest lucru va necesita însă aprobări din partea Comitetului de Etică al Institutului Oncologic, acordul pacientului, acces la date clasificate etc., ceea ce necesită o marjă mai mare de timp, aceste aspecte urmând să fie abordate în etapa următoare.

Bibliografie

1. Tomlinson, D., Robinson, P., Gibson, P., Beauchemin, M., Grimes, A., Dadzie, G. Creating and adapting an infection management care pathway in pediatric oncology, *Support Care Cancer*, 2022, 30 (10), 7923-7934. DOI: 10.1007/s00520-022-07216-x
2. DeVita, V., Hellman, S., Rosenberg, T. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, V. Kluver NY, Ed. 11, 2018
3. Bierbaum, M., Rapport, F., Arnolda, G., Delaney, G., Liauw, W., Olver, I. Clinical practice guideline adherence in oncology: a qualitative study of insights from clinicians in Australia, *PLoS ONE*, 2022, 17 (12), e0279116.
4. <https://www.spitalulmonza.ro/info-pacienti/ghidul-pacientului-oncologic/>
5. Miron, L. *Oncologie Generală*, UMF Iași, Ed. 3., 2016
6. <https://www.esmo.org/>
7. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_colon.pdf
8. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management. Version 2.2023. Plymouth Meeting, Pa: National Comprehensive Cancer Network, 2022.
9. Correa, V., Lugo-Agudelo, L., Aguirre-Acevedo, D., Contreras, J., Borrero, A., Patino-Lugo, D. Individual, health system, and contextual barriers and facilitators for the implementation of clinical practice guidelines: a systematic metareview, *Health Res. Policy Syst.*, 2020, 18 (1), 74.
10. Keikes, L. et al. Conversion of a colorectal cancer guideline into clinical decision trees with assessment of validity, *International Journal for Quality in Health Care*, 2021, 33 (2), mzab051, DOI: 10.1093/intqhc/mzab051
11. DeFelice, F., et al. Decision tree algorithm in locally advanced rectal cancer: an example of over-interpretation and misuse of a machine learning approach, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2020, 146 (3), 761-765, DOI: 10.1007/s00432-019-03102-y
12. Tarawneh, O. et al. Breast Cancer Classification using Decision Tree Algorithms, *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, 2022, 13 (4), DOI: 10.14569/IJACSA.2022.0130478
13. Hahlweg, P., et al. How are decisions made in cancer care? A qualitative study using participant observation of current practice, *BMJ Open*, 2017, DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016360
14. Vettese E., et al. Symptom management care pathway adaptation process and specific adaptation decisions, *BMC Cancer*, 2023, 23 (350), DOI: 10.1186/s12885-023-10835-0
15. Josfeld, L. et al. Cancer patients' perspective on shared decision-making and decision aids in oncology, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2021, 147, 1725-1732, DOI: 10.1007/s00432-021-03579-6
16. Herrera, D.J. et al. Mixed-Method Systematic Review and Meta-Analysis of Shared Decision-Making Tools for Cancer Screening, *Cancers*, 2023, 15, 3867, DOI: 10.3390/cancers15153867
17. Pîslaru M. *Cercetare Operațională, Performantica*, Iași, ISBN 97606-685-232-6, 2015
18. https://cdn.agilitycms.com/applied-radiation-oncology/PDFs/issues/ARO_06-22_ParkROC.pdf
19. <https://decisionpoint.medscape.com/oncology?ctype=Gastrointestinal%20Cancers&ttype=Colorectal%20Cancer>
20. https://cdn.agilitycms.com/applied-radiation-oncology/PDFs/issues/ARO_06-22_ParkROC.pdf
21. <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics#:~:text=If%20the%20cancer%20is%20diagnosed,relative%20survival%20rate%20is%2013%25>