

# Principi di cinetica cellulare: frazione di accrescimento, crescita gompertziana, ipotesi di Goldie-Coldman, ipotesi di Norton-Simon

Sara Verganti

Medico Veterinario, Libero professionista

Clinica Veterinaria Brugherio

e-mail [sakli@libero.it](mailto:sakli@libero.it)

La crescita neoplastica è un processo molto complesso. Scoprire i meccanismi alla base di tale sviluppo è uno dei problemi più intricati nel campo della biologia neoplastica e una delle sue maggiori sfide. Per l'oncologo medico la conoscenza delle curve di crescita tumorali è fondamentale per capire fenomeni quali l'insorgenza di farmacoresistenza, il fallimento di un protocollo chemioterapico, come migliorare le strategie di trattamento, nonché predire il comportamento di una neoplasia e lo sviluppo di eventuali metastasi.

## Modello di Skipper-Schabel-Wilcox

Il primo modello di crescita neoplastica e regressione terapeutica fu sviluppato da Skipper a partire dal 1964. Nonostante la sua natura semplicistica, ancora oggi è alla base di molti dei principi di chemioterapia applicati quotidianamente.

Da studi condotti su cellule di leucemia murina L1210 Skipper formulò le seguenti osservazioni:

- ***Le cellule neoplastiche mostrano una crescita di tipo esponenziale con tempo di raddoppiamento costante.***

Es. Se a  $10^2$  cellule sono necessarie 10 h per diventare  $2 \times 10^2$  cellule, allo stesso modo  $10^7$  cellule impiegano 10 h per diventare  $2 \times 10^7$  cellule. (Fig. A)

Crescita esponenziale e tempo di raddoppiamento hanno un'importante rilevanza clinica: istotipi neoplastici differenti hanno un'elevata variabilità di tempi di raddoppiamento e, di conseguenza, di chemiosensibilità.

- Secondo il **modello log kill** (o principio di distruzione cellulare frazionata), considerando un ipotetico tumore a crescita esponenziale e con sensibilità omogenea ad un chemioterapico, ***ad ogni ciclo di farmaco viene eliminata una percentuale costante di cellule e non un numero costante, indipendentemente dal volume tumorale iniziale.***

Es. Se una dose di farmaco riduce una massa neoplastica da  $10^7$  a  $10^6$  cellule, la stessa terapia applicata a  $10^4$  cellule le ridurrà a  $10^3$  (1 log kill).

Inoltre, è stato dimostrato che per molti farmaci i log kill aumentano all'aumentare della dose. Sono quindi necessari diversi cicli di chemioterapia per ottenere una guarigione completa e sono altrettanto necessarie dosi maggiori di farmaco per eradicare neoplasie di grandi dimensioni (**concetto di intensità di dose**). In aggiunta, se due o più farmaci sono usati in contemporanea i loro log kill si sommano (**concetto di chemioterapia combinata**).

Da questo si deduce che se si somministra una quantità di farmaco sufficiente per neoplasie di piccole dimensioni (come si può verificare in corso di chemioterapia adiuvante per il controllo delle micrometastasi) il numero di cellule rimaste dopo il trattamento dovrebbe essere  $<1$ , ossia il tumore dovrebbe essere eradicato.

Il modello proposto da Skipper mostra evidenti limiti quando applicato alla clinica. Ad esempio la crescita di tipo esponenziale può essere applicata solo alla componente in attiva proliferazione di una neoplasia che, soprattutto per quanto riguarda i tumori solidi, rappresenta solo una parte della componente totale. Inoltre, secondo il modello di log kill una chemioterapia combinata e aggressiva dovrebbe curare neoplasie di piccole dimensioni. Tuttavia, diversi trial clinici condotti in umana non hanno confermato queste previsioni ottimistiche. Skipper e colleghi erano consapevoli delle divergenze tra la loro teoria e l'esperienza reale, per questo ipotizzarono che alcune cellule tumorali

dovevano essere refrattarie ai farmaci usati alle dosi impiegate, introducendo così il concetto di resistenza al farmaco.

### **Ipotesi di Goldie-Coldman**

Per cercare di capire il momento in cui si sviluppa resistenza durante la crescita neoplastica e se è possibile identificare un tumore quando è ancora curabile, nel 1979 Goldie e Coldman hanno applicato a tumori umani modelli quantitativi sviluppati in campo batteriologico da Luria e Delbruck nel 1943.

Secondo l'ipotesi di Goldie-Coldman lo sviluppo di mutazioni spontanee verso chemioresistenza all'interno di una neoplasia è in rapporto al numero di mitosi (circa 1 ogni  $10^5$  cellule), per cui in neoplasie di grosse dimensioni la percentuale di cellule chemioresistenti è sicuramente maggiore rispetto a tumori di piccole dimensioni. In particolare, un incremento di volume tumorale  $> 2 \log$  ( $100 \times$ ) può trasformare una neoplasia chemiosensibile ( $10^5$  cellule), in una chemio resistente ( $10^7$  cellule). Inoltre, secondo il modello, una neoplasia che origina da una singola cellula maligna sensibile ai farmaci ha il 90% di possibilità di essere curata quando è costituita da  $10^5$  cellule, ma diventerà sicuramente non curabile quando raggiungerà la dimensione di  $10^7$  cellule.

Per questo, la miglior strategia chemioterapica è trattare il tumore delle dimensioni minori possibili ed il prima possibile, usando peraltro il maggior numero di farmaci possibili, per prevenire che cellule già resistenti ad un farmaco mutino e sviluppino resistenza verso altri farmaci.

L'esclusività dei principi di questo modello riguarda il concetto di sviluppo di resistenza durante il trattamento (e non prima) e l'utilizzo di farmaci in rigida sequenza alternata nel momento in cui non possono essere usati in contemporanea a buoni livelli terapeutici per eccessiva tossicità (**concetto di chemioterapia alternata**). Tuttavia, un limite evidente risiede nel fatto che tale principio è di difficile applicazione nella pratica clinica dal momento che spesso la diagnosi è tardiva (un tumore è solitamente considerato diagnostico quando è costituito da circa  $10^9$  cellule) e, anche nelle fasi precoci, è difficile individuare il momento in cui si sviluppa farmacoresistenza.

### **Crescita gompertziana**

Nella realtà, solo alcuni tumori in situazioni particolari sembrano effettivamente seguire il modello di crescita esponenziale.

Nel 1825 il matematico Benjamin Gompertz ha descritto un modello di crescita di tipo sigmoideale a cui sottosta la maggior parte dei tumori solidi. La differenza fondamentale con il modello di Skipper è che la **frazione di accrescimento tumorale non è costante ma decresce nel tempo** (Fig. B).

Osservando il grafico si evidenziano tre fasi:

#### **1. Fase "lag"**

Durante le primissime fasi di sviluppo una neoplasia è caratterizzata da elevata frazione di accrescimento ma l'aumento di volume neoplastico è minimo perché la nascita di nuove cellule è controbilanciata da un'elevata morte, fino al momento in cui le cellule sopravvissute sono in grado di acquisire caratteristiche tali da permettere loro un ulteriore sviluppo (es. maggior adattabilità a nutrienti, capacità invasiva, produzione di fattori angiogenici).

#### **2. Fase logaritmica**

All'inizio di questa fase la neoplasia è ancora di piccole dimensioni ma, accanto ad elevata frazione di accrescimento, si ha diminuzione del tasso di morte cellulare (crescita di tipo esponenziale). Tutto questo indicherebbe una maggior adattabilità delle cellule neoplastiche e la concomitante acquisizione da parte delle stesse della capacità di produrre fattori angiogenici. In questa fase i tumori, di medie dimensioni, hanno massima crescita assoluta.

#### **3. Fase di plateau**

Ad un certo punto la crescita tumorale rallenta e, nella parte terminale, la curva diventa asintotica: le neoplasie raggiungono grosse dimensioni ma hanno tasso di crescita basso e minima frazione di accrescimento. Infatti, con l'aumentare del volume tumorale, la

vascolarizzazione diventa inadeguata soprattutto al centro della neoplasia, con conseguente ipossia e morte cellulare.

Il modello gompertziano prevede quindi che le cellule si trovino in fasi diverse del ciclo cellulare. Ad esempio, in tumori di grandi dimensioni, quelle poste alla periferia o adiacenti ai vasi sanguigni risulteranno più chemioresponsive rispetto a quelle presenti al centro della neoformazione, vicine a zone necrotiche o ipossiche. In generale, osservando il grafico, neoplasie di grosse dimensioni hanno bassa frazione di accrescimento e quindi bassa frazione di cellule uccise dal trattamento chemioterapico, mentre neoplasie microscopiche (esempio micrometastasi non rilevabili) hanno massima frazione di accrescimento e, nonostante il numero totale di cellule che vengono eliminate è piccolo, la frazione di cellule uccise è decisamente maggiore.

Tuttavia, l'idea che una neoplasia una volta raggiunte certe dimensioni non sia più in grado di crescere in maniera esponenziale per mancanza di nutrienti è ormai superata da prove evidenti. Un nuovo concetto prevede l'interazione della neoplasia con il microambiente e spiega questo meccanismo ricorrendo alla geometria dei frattali.

### **Ipotesi di Norton-Simon**

Norton e Simon hanno rivoluzionato la visione convenzionale di regressione tumorale in seguito a trattamento chemioterapico che si basava sul modello log kill, costruendo la loro teoria sul modello di crescita gompertziano.

Nella crescita esponenziale, il tasso di crescita è sempre proporzionale alle dimensioni neoplastiche: se un tumore  $x$  cresce a tasso  $y$ , lo stesso tumore  $2x$  crescerà a tasso  $2y$ . Su scala logaritmica, il tasso di crescita in funzione della dimensione tumorale è lo stesso in entrambi i casi ( $y/x$ ). Allo stesso modo il tasso di regressione è proporzionale al tasso di crescita e quindi alle dimensioni neoplastiche e determina una regressione proporzionale costante (log-kill). Ad esempio un tumore  $x$  raggiunge dimensioni  $x/2$  a tasso  $z$  in 1 settimana; lo stesso tumore  $2x$  trattato con la stessa chemioterapia diminuirà di volume a tasso  $2z$  per diventare  $x$  in 1 settimana. Ossia, il volume assoluto sarà  $x/2$  nel primo caso e  $x$  nel secondo caso ma in entrambi casi la riduzione proporzionale sarà di  $1/2$ .

Secondo Norton e Simon il tasso di crescita di un tumore imperturbato è sempre variabile. Quindi, se una neoplasia  $x$  cresce a tasso  $y$ , lo stesso tumore di dimensioni  $2x$  crescerà con tasso  $<2y$  e di conseguenza il tasso di regressione in relazione a dimensione neoplastica e con stesso trattamento sarà maggiore per  $x$  rispetto a  $2x$ , quindi il log kill è maggiore per tumori di piccole dimensioni ed è minore per tumori di grosse dimensioni.

Considerando l'eterogeneità delle neoplasie sulla base del modello gompertziano, la componente in attiva proliferazione tenderà a regredire più velocemente rispetto alla componente a più lenta replicazione. Secondo Norton e Simon, il miglior modo per trattare una popolazione neoplastica eterogenea è quindi quello di iniziare a trattare nel miglior modo possibile la componente dominante, a rapida crescita, per poi trattare la componente numericamente inferiore e a crescita più lenta il più efficacemente possibile. La strategia migliore è somministrare la maggior quantità di farmaco possibile nel minor tempo possibile (**concetto di chemioterapia dose-densa**) e secondo un regime sequenziale piuttosto che alternato (**concetto di chemioterapia sequenziale**).

*“I limiti delle curve di crescita nel descrivere la biologia neoplastica sottolineano la sua complessità ma al contempo illustrano l'utilità dei modelli nel sintetizzare osservazioni empiriche e motivare gli esperimenti. I modelli non spiegano mai i fenomeni; li descrivono semplicemente in un linguaggio matematico”*

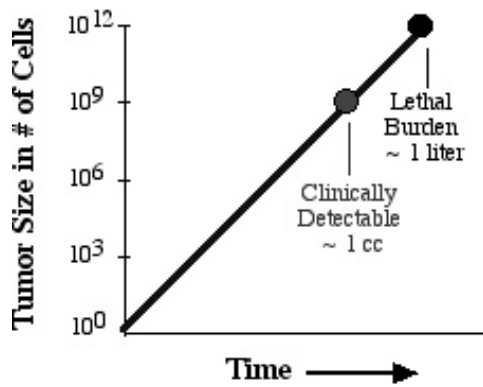


Fig. A. Modello di crescita esponenziale

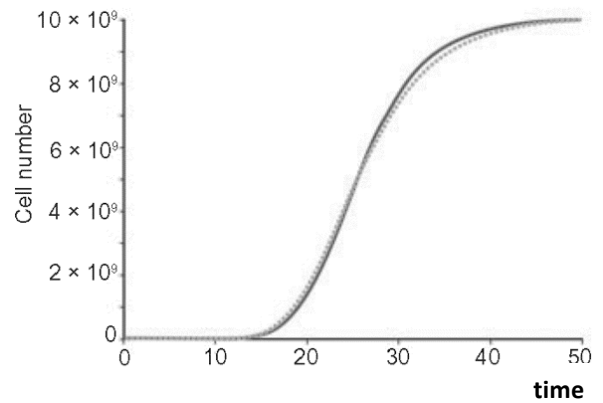


Fig. B. Modello di crescita gompertziana

1. Holland JF, Frei E (2000). Cancer medicine. 5<sup>th</sup> ed., BC Decker Inc, Hamilton, London, 511-538.
2. Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (2008). Cancer: principles & practice of oncology. 8<sup>th</sup> ed., Wolters Kluwer – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 337-349.
3. Marconato L (2009). Principi di chemioterapia in oncologia. Poletto Editore, Milano, 16-31.
4. Tannock IF, Hill RP, Bristow RG, Harrington L (2005). The basic science of oncology. 4<sup>th</sup> ed., The MacGraw-Hill Companies, USA.
5. Norton L (2005). Conceptual and practical implications of breast tissue geometry: toward a more effective, less toxic therapy. *The Oncologist*, 10:370–381.