



Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В. И. Кулакова МЗ РФ
Институт онкогинекологии и маммологии



**Рак молочной железы.
Универсальная модель
канцерогенеза и её слабые
звенья.**

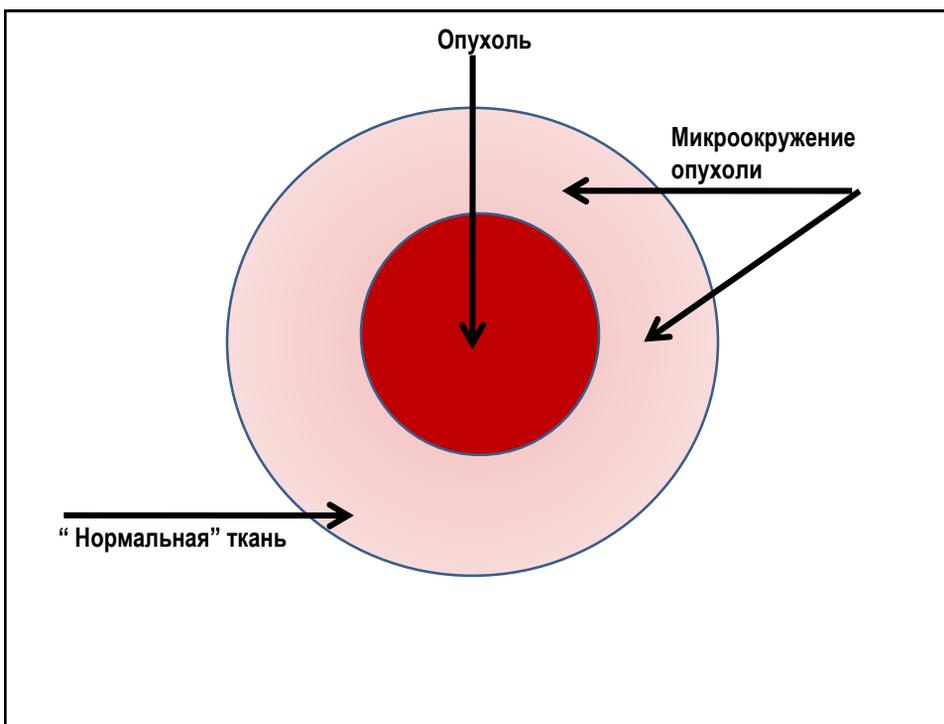
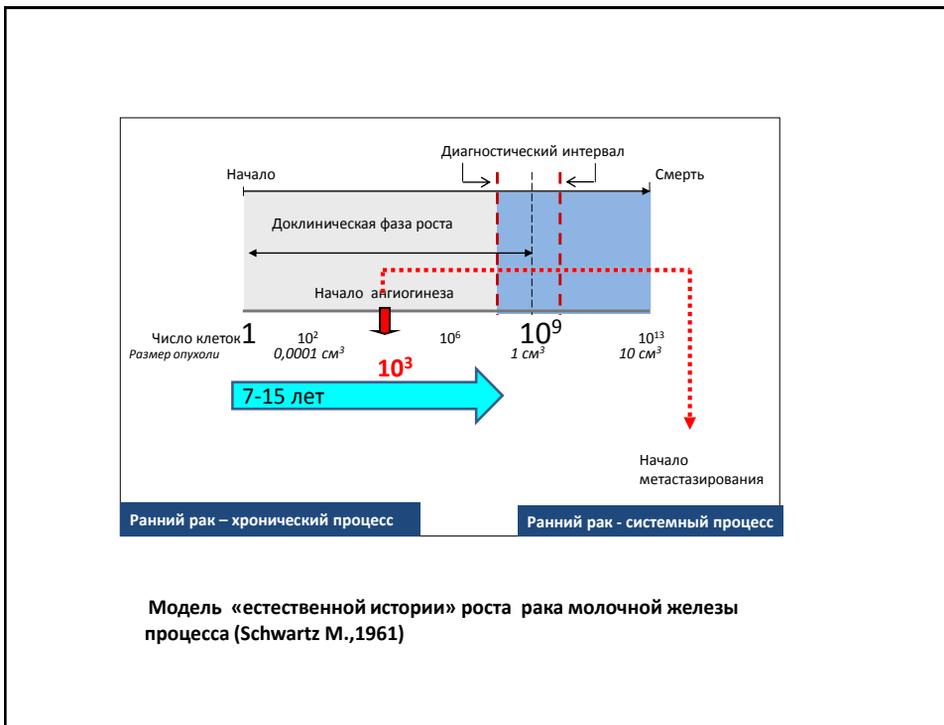
Л.А.Ашрафян

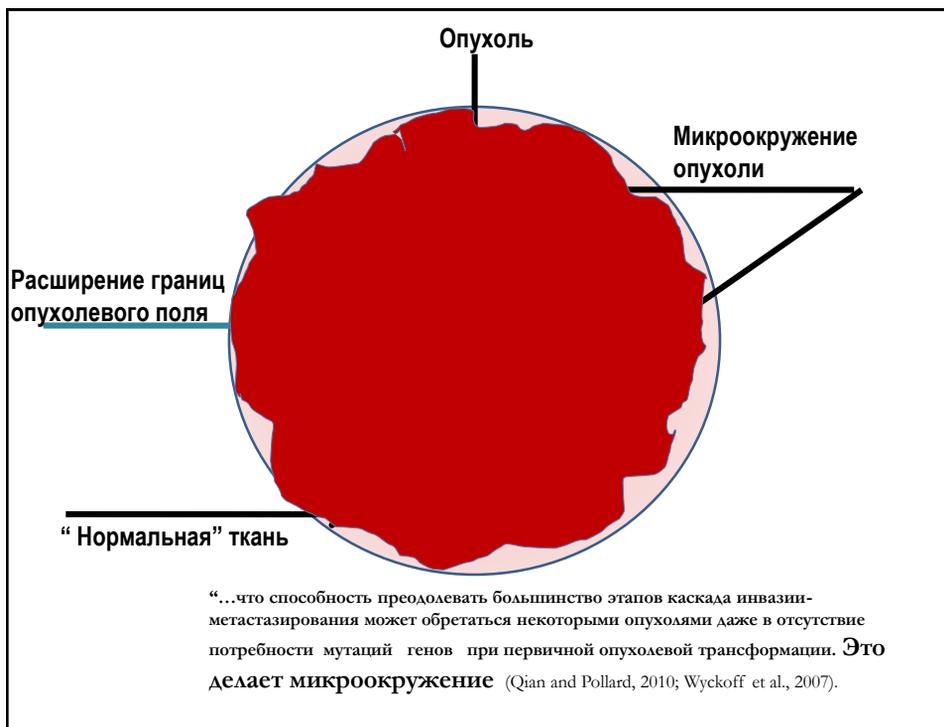
Москва, 2017

**Среднее время удвоения опухолевой
клетки - 100 дней**

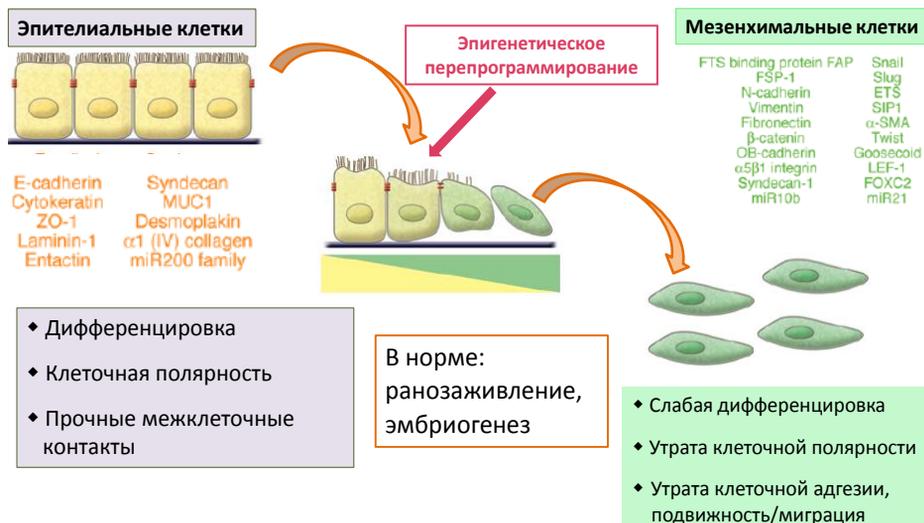
**Средний диаметр опухолевой клетки
10 мкм**

- Опухоль диаметром **1-2 мм** развивается в течении **5-10 лет** – 20 удвоений
- Опухоль диаметром **1 см** развивается в течении **10-15 лет**



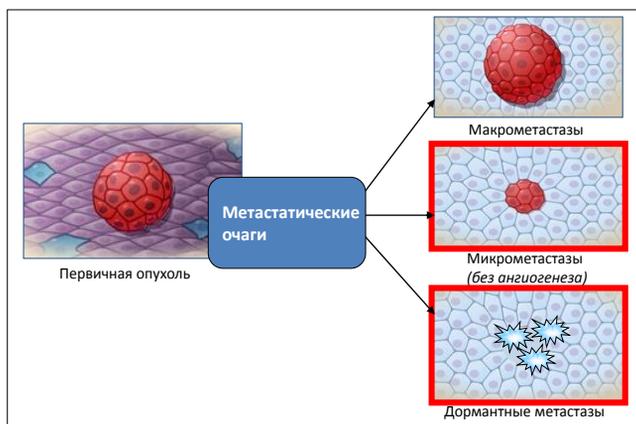


Эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) – обратимый процесс эпигенетического перепрограммирования



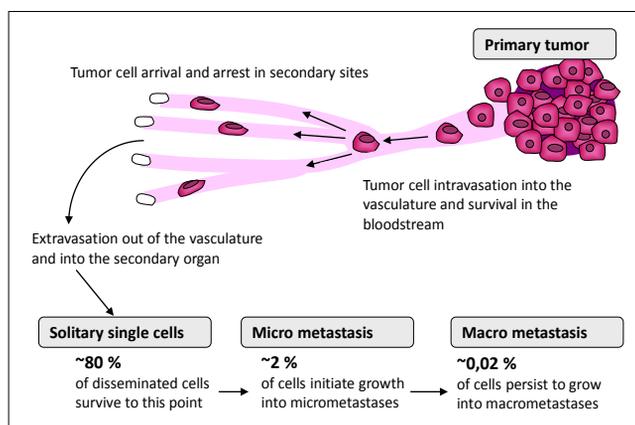
Kalluri R et al (2009) The basics of epithelial-mesenchymal transition. J Clin Invest.,119, 1420-28

Развитие метастатической «болезни»



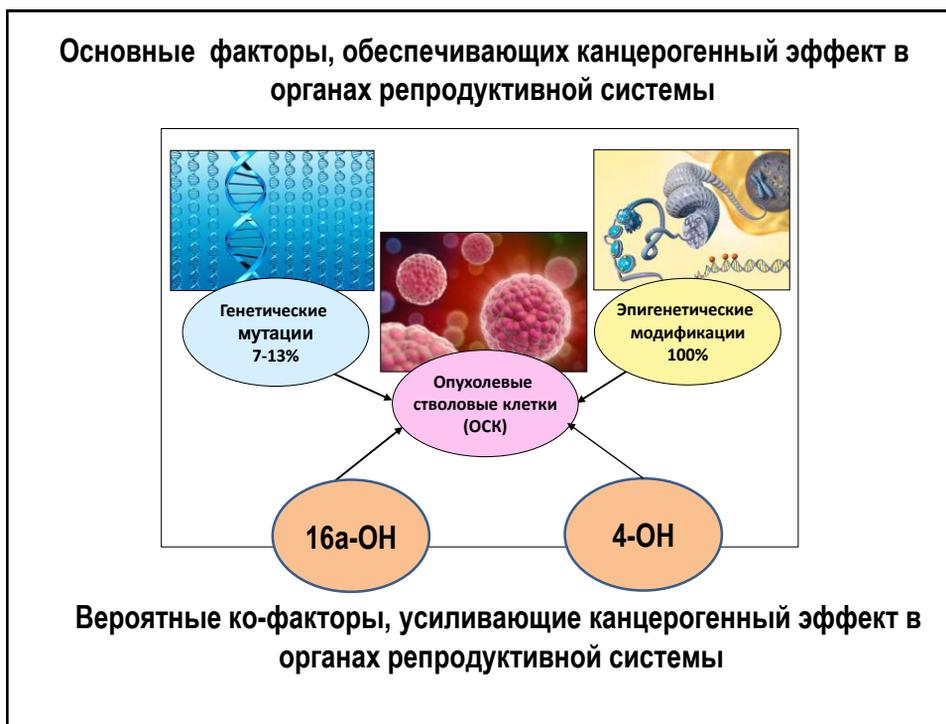
Варианты развития метастазов

Развитие метастатической «болезни»



Метастазирование – неэффективный процесс

(Allan A.L., Vantghem S.A. et al. (2006) Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. Breast Disease 26(1), 87–98)



2006-2014гг.  The Cancer Genome Atlas (TCGA)

Ledford, H. (2015) End of cancer-genome project prompts rethink, Nature, 517, 128-149

10 000 геномов опухоли

10 000 000 мутаций, ассоциированных с раком

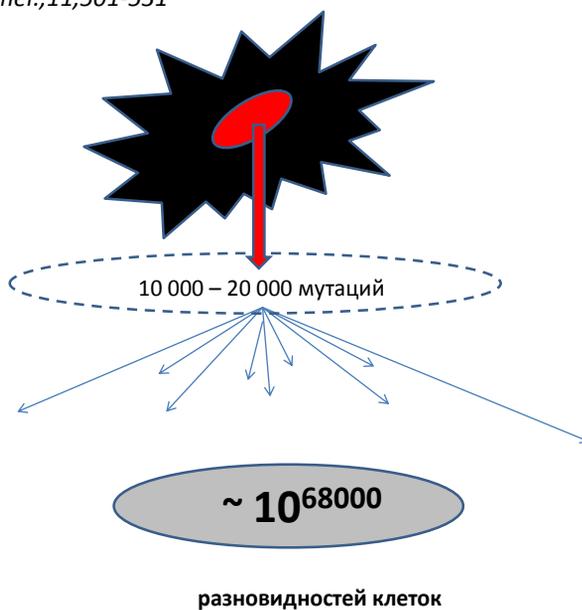
140-200 - драйверные мутации

Все остальное - случайные («пассажирские») мутации

Окружающая среда («завербованное микроокружение»)

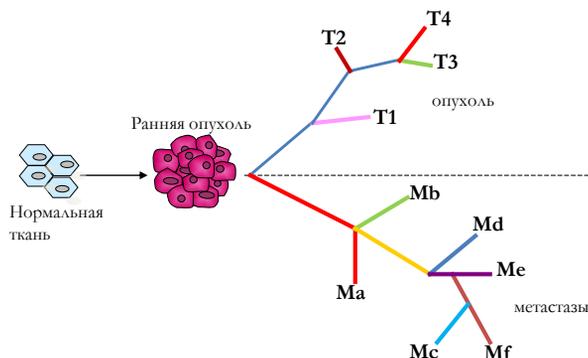
Sverdlov, E.D. (2011) Genetic surgery – a right strategy to attack cancer.

Curr. Gene Ther., 11, 501-531



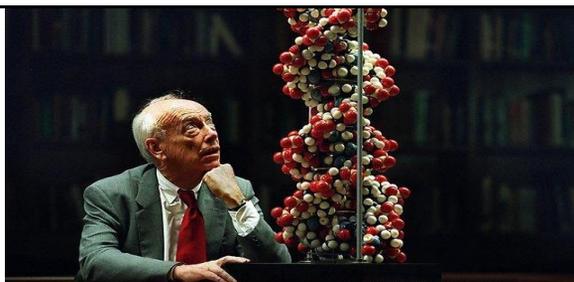
ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДЕРЕВО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ МЕТАСТАЗОВ

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2012. V. 366. P. 883–892.



1. Только 30–37% мутаций оказались общими для всех секвенированных проб
2. Генетическая дивергенция
3. Фенотипическая конвергенция

James Dewey Watson



...для того, чтобы излечить больного от рака, нужно убить все раковые клетки и заблокировать множество сигнальных систем, определяющих поведение опухоли.
Современные препараты не способны это сделать.

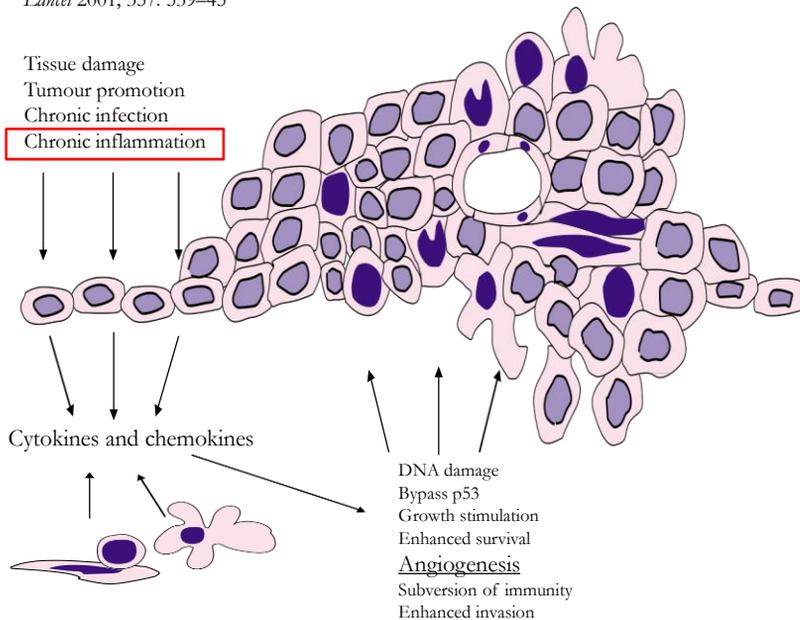
Мы убедились, что нынешний подход не работает. Пришло время изменить стратегию.

И далее, ... обещание понять рак и разработать эффективные методы лечения путем секвенирования тысяч геномов раковых клеток осталось неосуществленным. Мутации в специфических раковых клетках, онкогенах и генах-супрессорах опухолей оказались крайне гетерогенными как внутри одного типа рака, так и между видами... Не пришло ли время для нового подхода к пониманию причин, чтобы понять, чем можно излечить рак?

(Wagstaff, A. (2013) James Watson: DNA revealed the causes, it may never reveal a cure, *Cancer World*, 56, 4-11)

Хроническое воспаление, как ко-фактор канцерогенеза

(**Inflammation and cancer: back to Virchow?** Fran Balkwill, Alberto Mantovani. REVIEW, *Lancet* 2001; 357: 539–45)



Ниша опухолевых стволовых клеток

Ниша ОСК – это другие клетки (опухолевые, иммунные, эндотелиальные, фибробласты, мезенхимальные СК)
+ пул провоспалительных молекул
 (цитокины, хемокины, факторы роста, ферменты)
+ особая микросреда (гипоксия, пищевая депривация, pH)

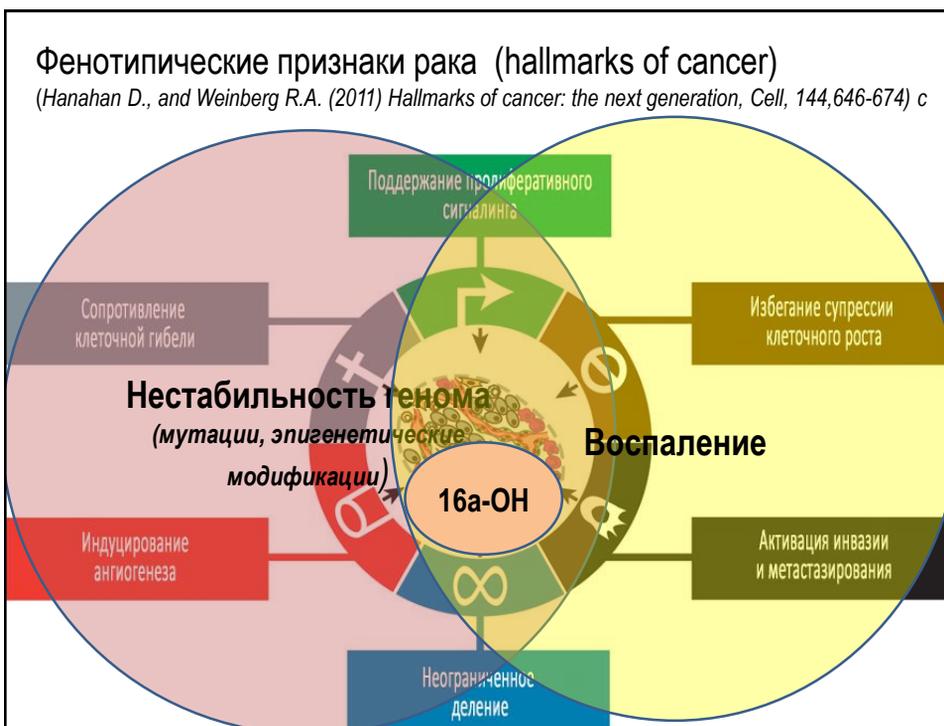
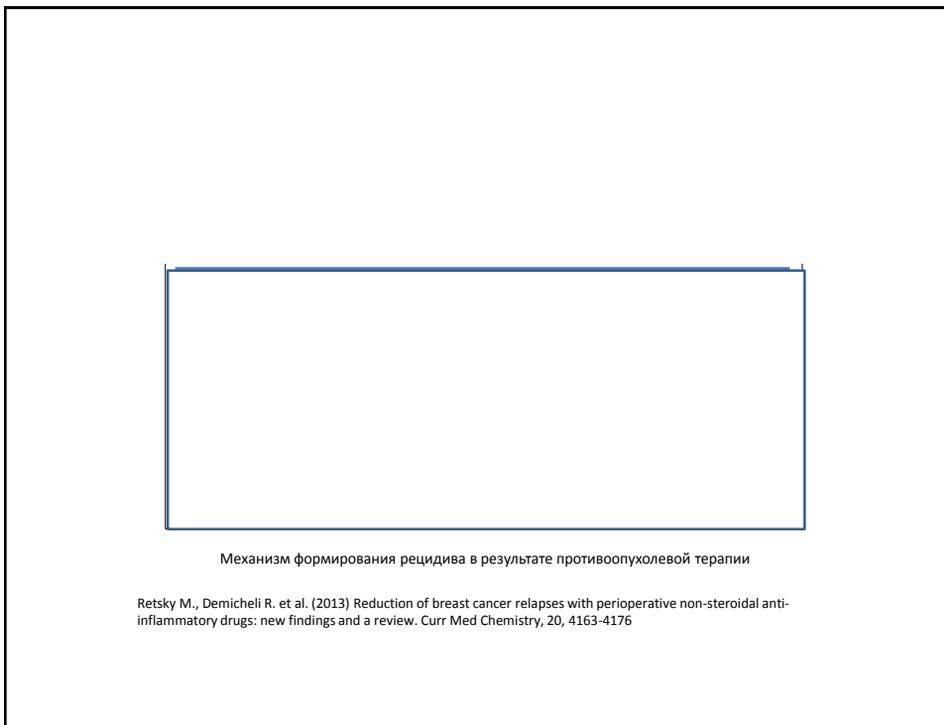
Воспаление –
это

дрова, брошенные
в костер
канцерогенеза

(Alberto Mantovani, 2001)

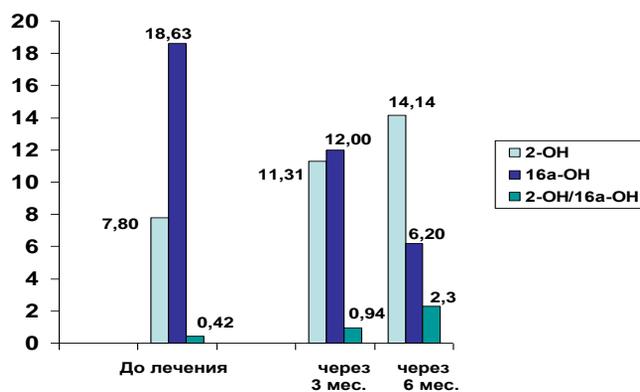


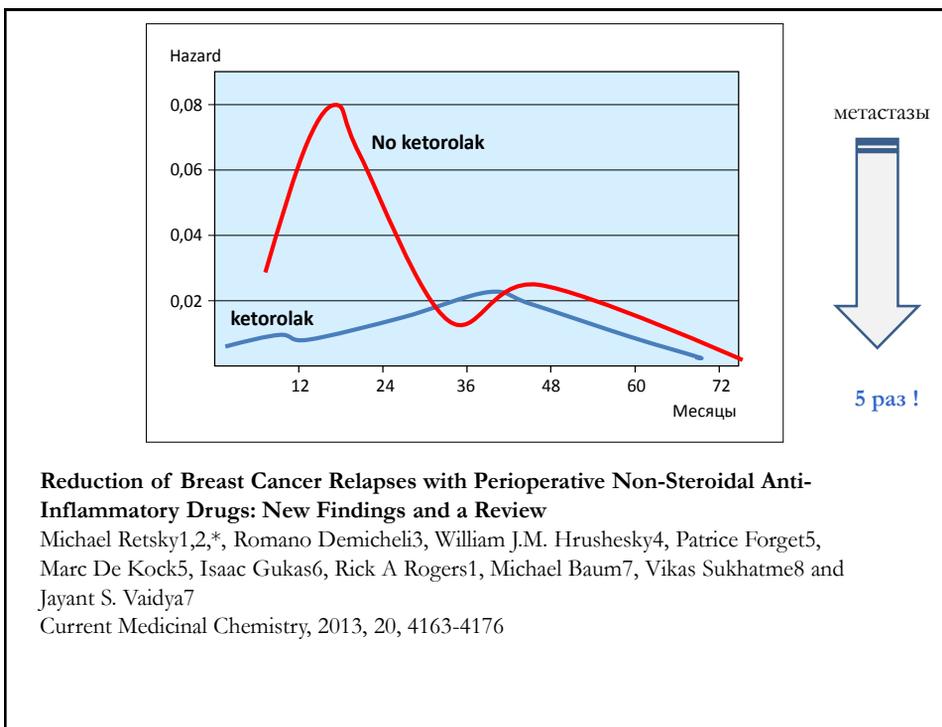
Ниша ОСК – это провоспалительная среда!



Можно говорить о системном, мультитаргетном противоопухолевом эффекте, затрагивающем ключевые механизмы канцерогенеза.

Средний уровень и соотношение метаболитов у больных раком молочной железы при приеме индинола в динамике (РНЦРР)

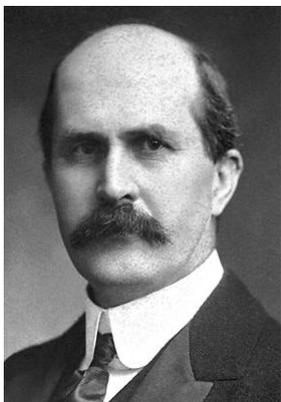
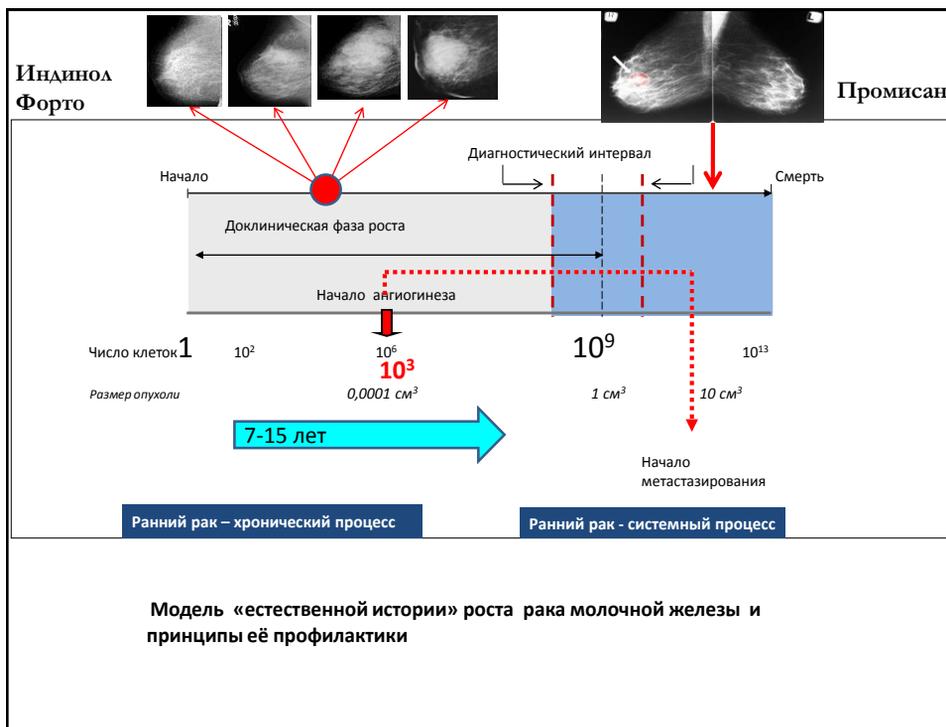




Рак *in situ* можно найти в молочной железе у 39% женщин в возрасте 40-50 лет (постмортальные исследования - причины смерти не связаны с раком) хотя только у 1% женщин рак молочной железы диагностируется клинически в этом возрастном диапазоне

У 48% мужчин в возрасте 55-65 лет (постмортальные исследования) обнаружен рак предстательной железы *in situ*

Black WC, Welch HG (1993) *Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy*. N Engl J Med, 328(17), 1237-1243



Уильям Генри Брэгг

1862-1942

Занимаясь наукой, важно уметь не столько добывать новые факты, сколько изобретать новые способы осмысления их.

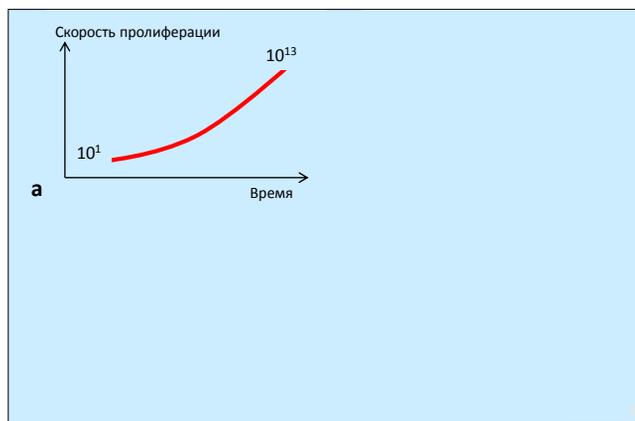
Благодарю за внимание!



Marcel Proust.
1871-1922

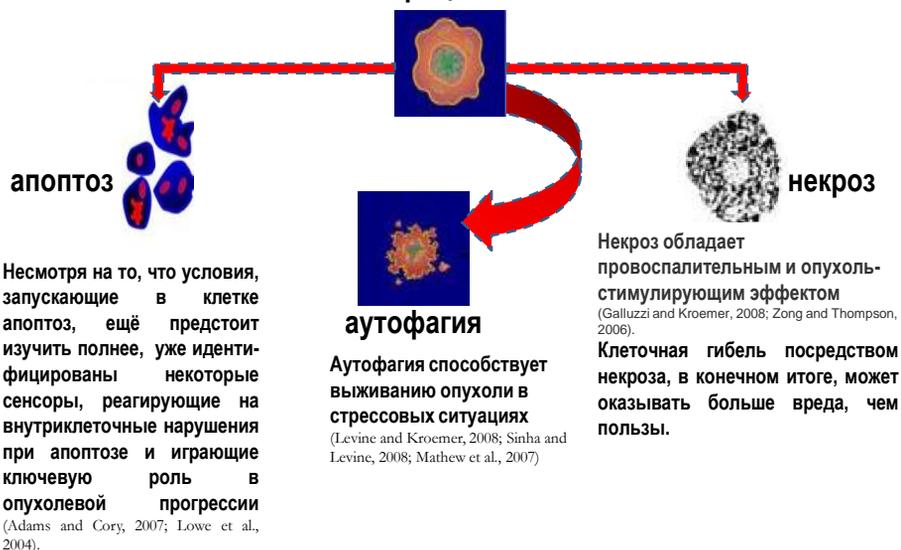
Медицина это сборник следующих друг за другом и противоречащих друг другу ошибок практикующих врачей. Когда мы призываем на помощь лучших из них, велика вероятность того, что мы полагаемся на научную истину, ошибочность которой будет признана через несколько лет.

Модели роста опухоли

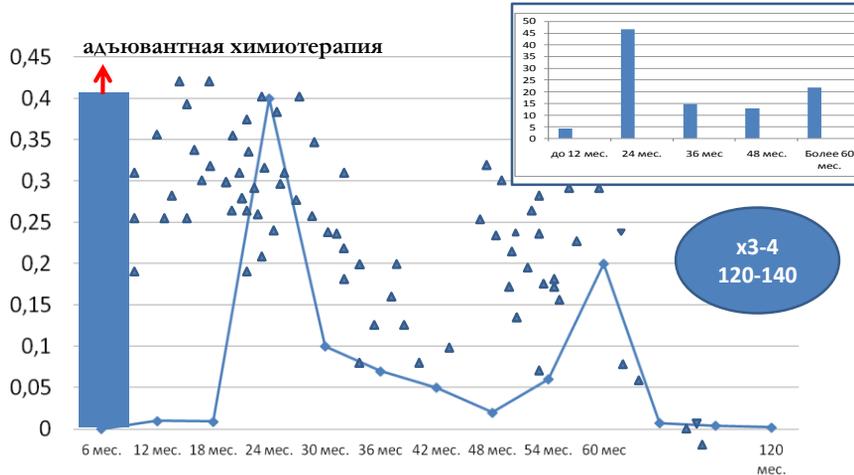


а – экспоненциальная,

Варианты уменьшения клеточной массы при злокачественном процессе



Динамика метастатической болезни при раке молочной железы I-II стадий



Michael R., Romano D., William J.M. //Reduction of Breast Cancer Relapses with Perioperative Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: New Findings and a Review.
Current Medicinal Chemistry, 2013, 20, 4163-4176