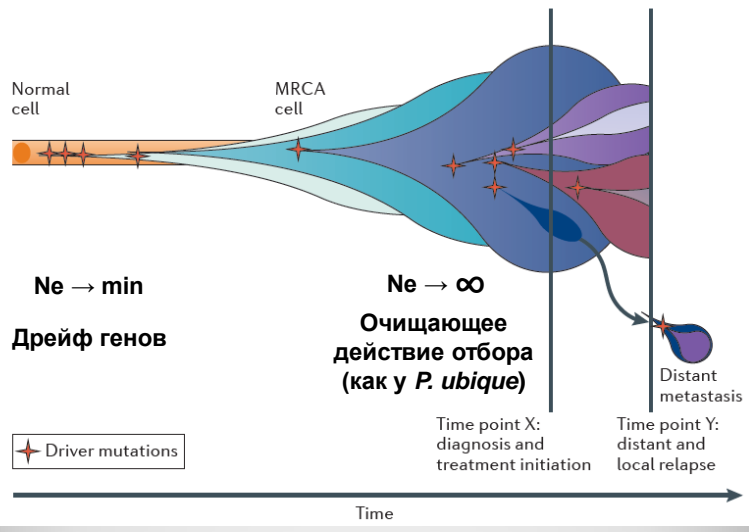




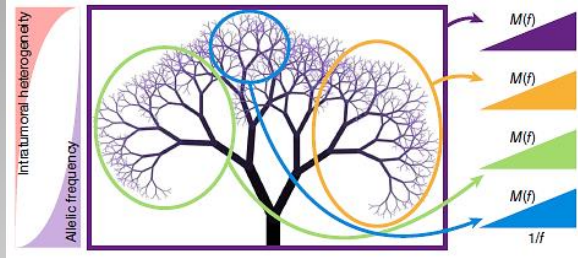
# Внутриопухолевая гетерогенность и клональная эволюция рака молочной железы

Савёлов Н.А.

2021



## Дарвиновский отбор

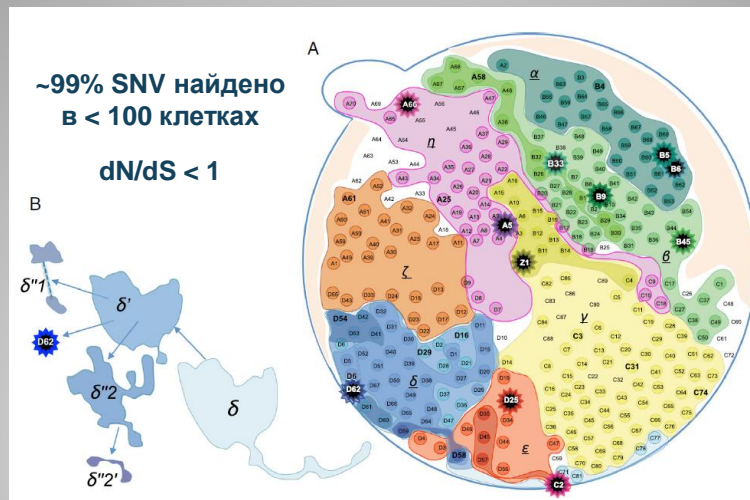


- Ключевая черта неदारвиновской модели – это быстрота, с которой появляются новые мутации. Даже микроскопические опухоли с  $< 10^5$  опухолевых клеток, которые обычно получают адъювантную терапию, могут иметь выраженную генетическую гетерогенность. Возможность выраженной внутриопухолевой гетерогенности даже в маленьких опухолях требует **пересмотра стратегий лечения**.

S Ling et al. *PNAS* 2016  
M Williams et al. *Nat Genet* 2016

### Недарвиновский отбор: солидные опухоли

М, 45 лет, HBV, цирроз, HCC G3, Ø 35 mm



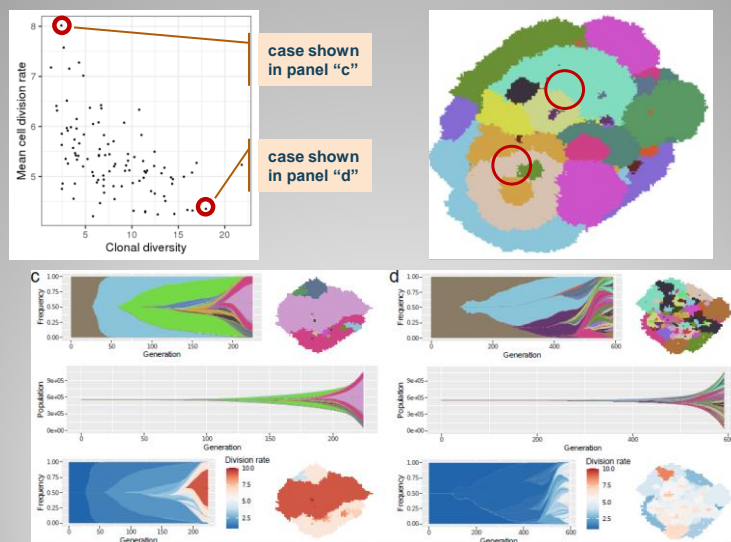
S Ling et al. *PNAS* 2016

### Недарвиновский отбор

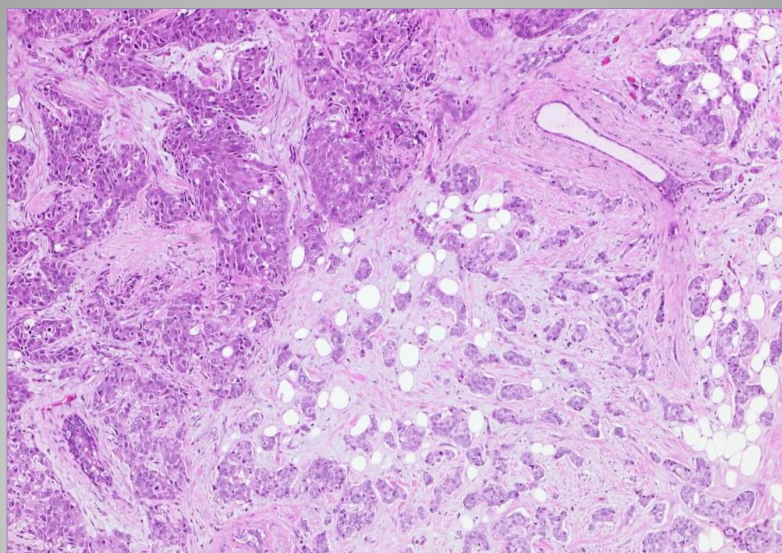
- В солидных опухолях клетки остаются вместе и не мигрируют, так что, когда выгодная мутация действительно возникает, клетки, несущие ее, **конкурируют** в основном **между собой**. Эти мутации могут давать преимущества в борьбе за место или за питательные вещества. Но клетки задушены их собственными преимуществами. В «жидких» опухолях типа лейкозов, клетки пространственно не ограничены и «стреловидная» селекция может действительно произойти.
- Выживаемость пациентов негативно коррелирует с уровнем генетической гетерогенности опухоли. Когда мутации обнаруживаются почти во всех кодирующих регионах, **резистентность** к большинству лекарств **очень вероятна**.

S Ling et al. *PNAS* 2016

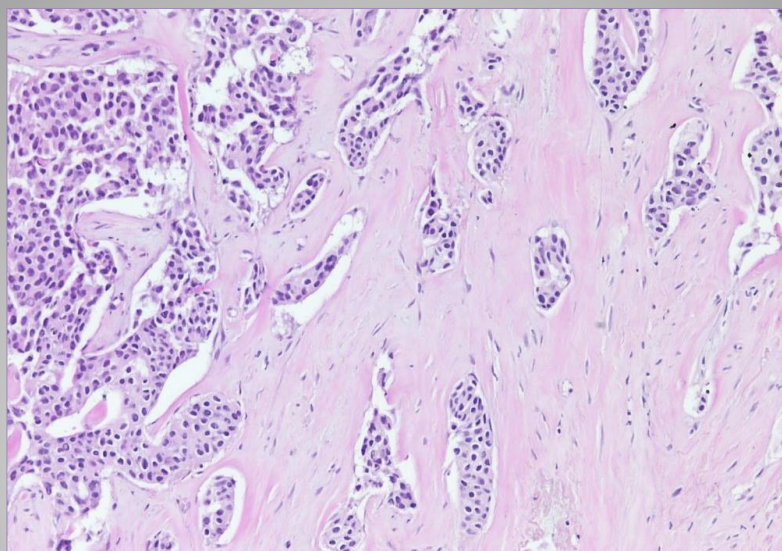
### Недарвиновский отбор: солидные опухоли

R Noble et al., 2019 <https://doi.org/10.1101/2019.12.17.879270>

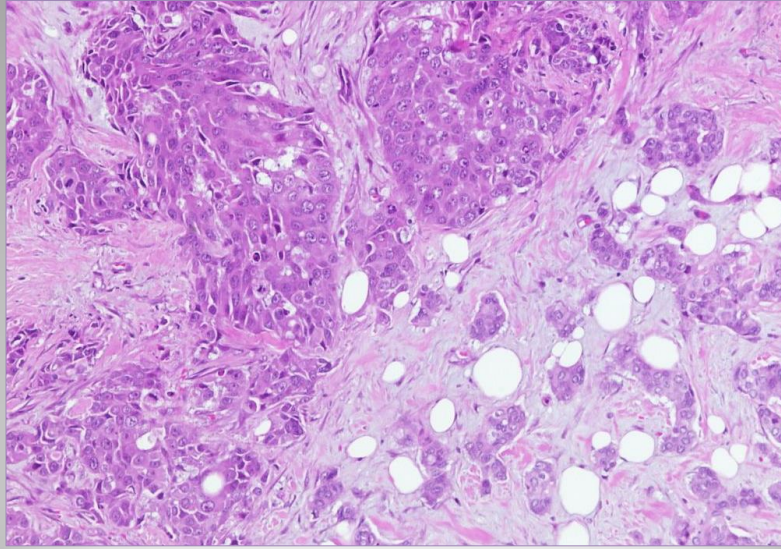
### Два типа отбора (мат. модель)



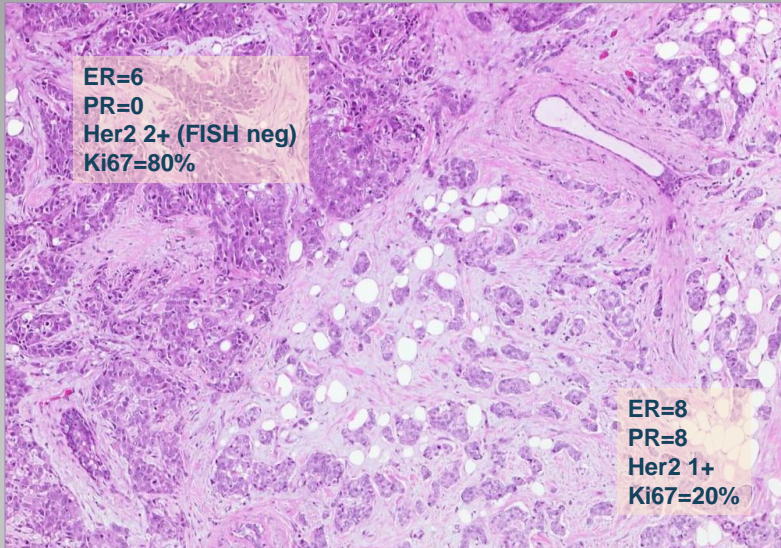
**Жен, 45 лет. pT2pN1cM0 (IIB)**



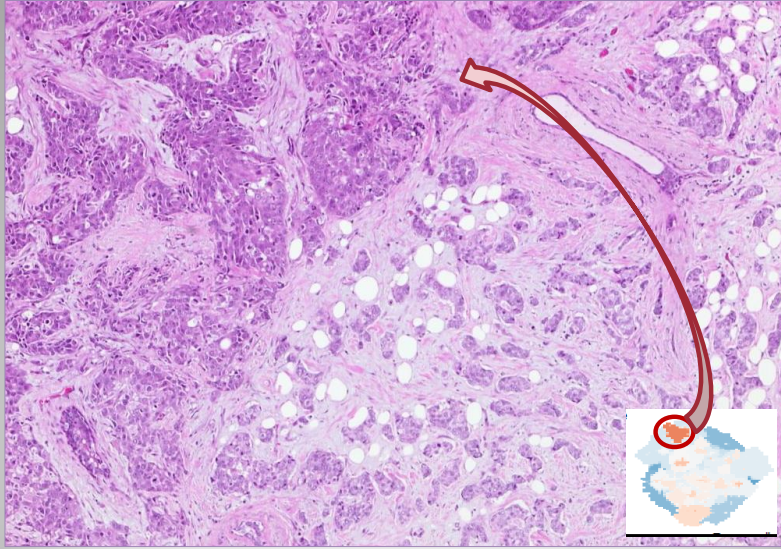
**Прототип люминального рака**



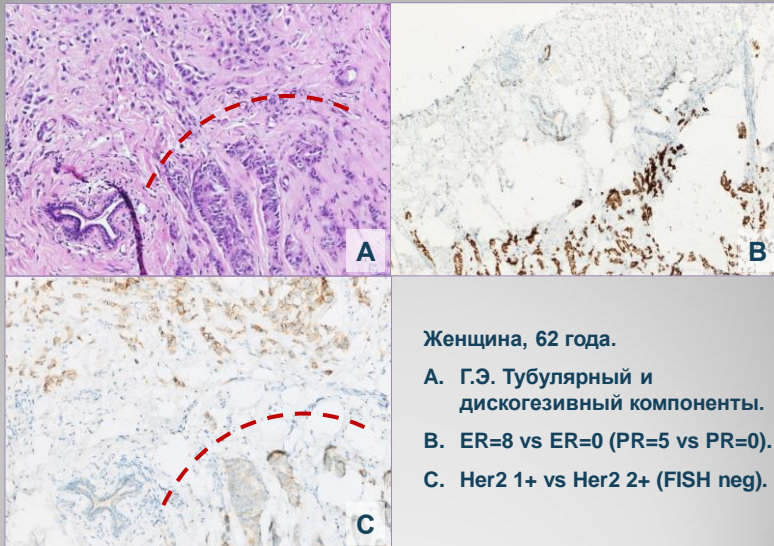
**Progression through grades**



**Жен, 45 лет. pT2pN1cM0 (IIB)**



**Жен, 45 лет. pT2pN1cM0 (IIB)**



**Женщина, 62 года.**

- A. Г.Э. Тубулярный и дискогезивный компоненты.**
- B. ER=8 vs ER=0 (PR=5 vs PR=0).**
- C. Her2 1+ vs Her2 2+ (FISH neg).**

**Жен, 62 года. cT3N1cM0 (IIIA)**

