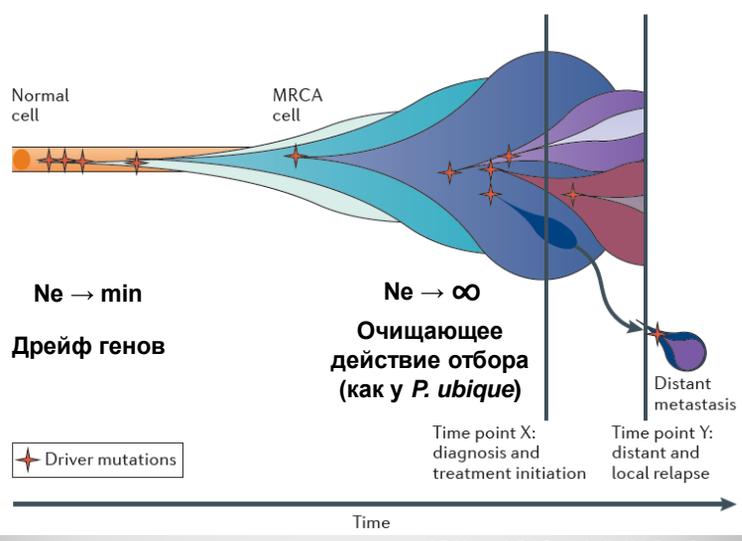




Внутриопухолевая гетерогенность и клональная эволюция рака молочной железы

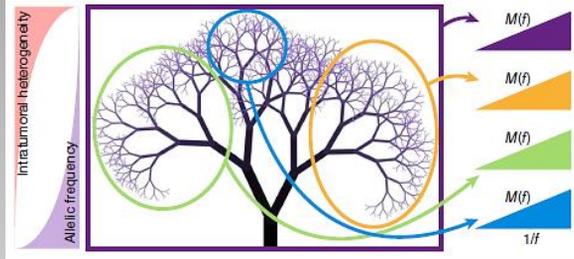
Савёлов Н.А.

2021



LR Yates & PJ Campbell. *Nat Rev Genet.* 2012

Дарвиновский отбор

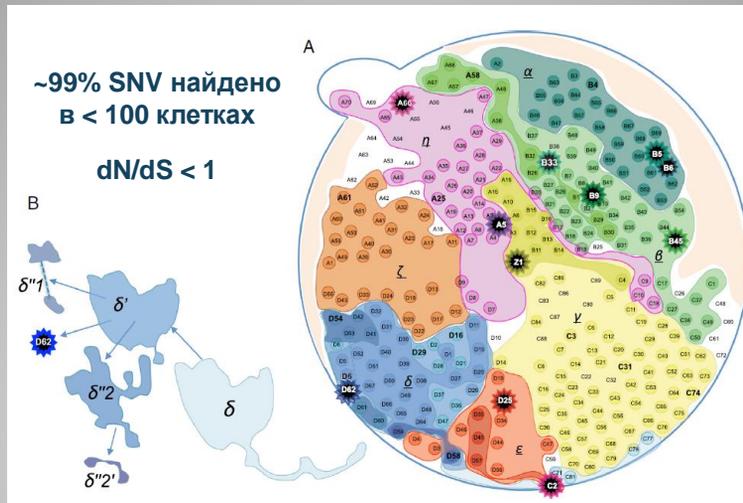


• Ключевая черта неदारвиновской модели – это быстрота, с которой появляются новые мутации. Даже микроскопические опухоли с $< 10^5$ опухолевых клеток, которые обычно получают адъювантную терапию, могут иметь выраженную генетическую гетерогенность. Возможность выраженной внутриопухолевой гетерогенности 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



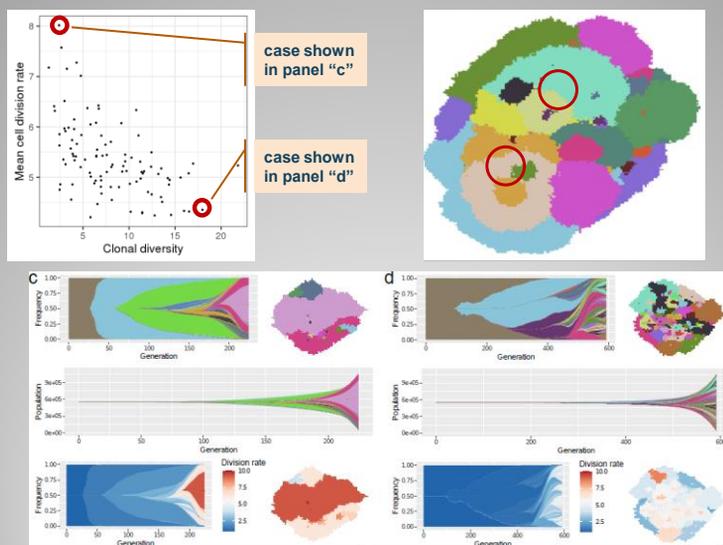
S Ling et al. *PNAS* 2016

Недарвиновский отбор

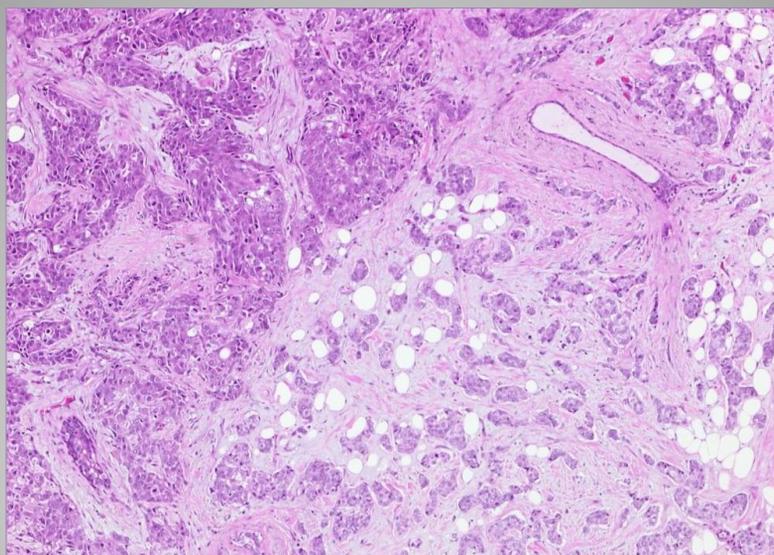
- В солидных опухолях клетки остаются вместе и не мигрируют, так что, когда выгодная мутация действительно возникает, клетки, несущие ее, **конкурируют** в основном **между собой**. Эти мутации могут давать преимущества в борьбе за место или за питательные вещества. Но клетки задушены их собственными 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

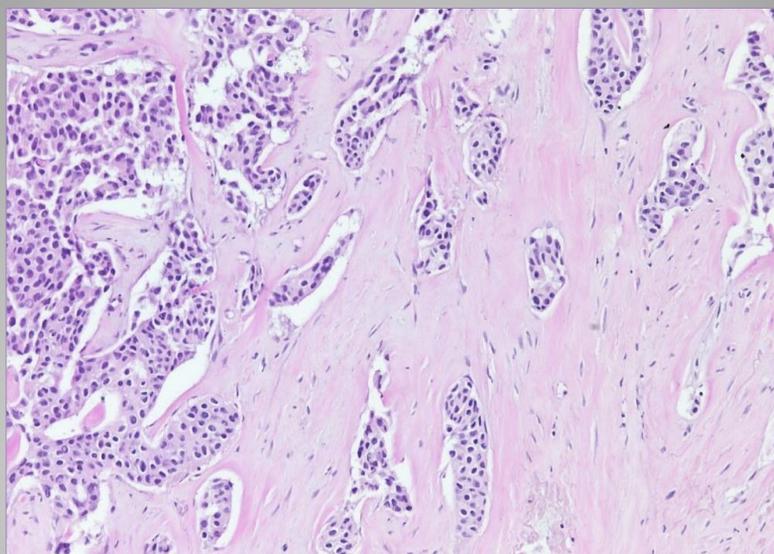
Недарвиновский отбор: солидные опухоли

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

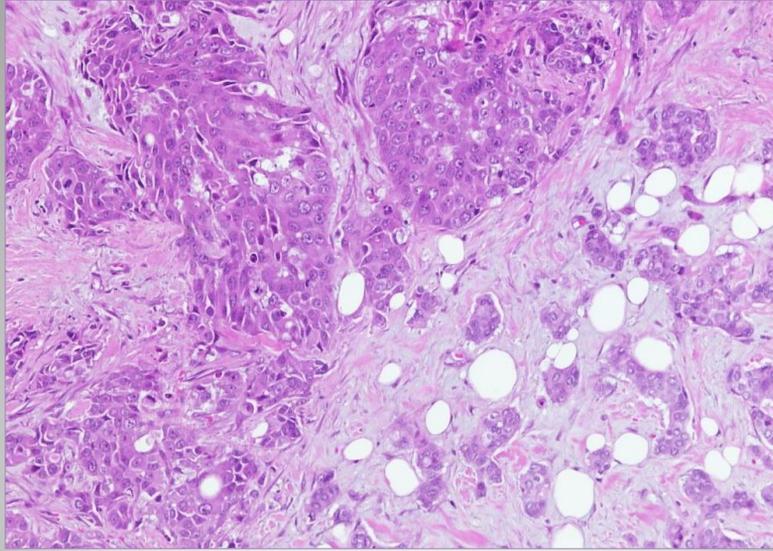
Два типа отбора (мат. модель)



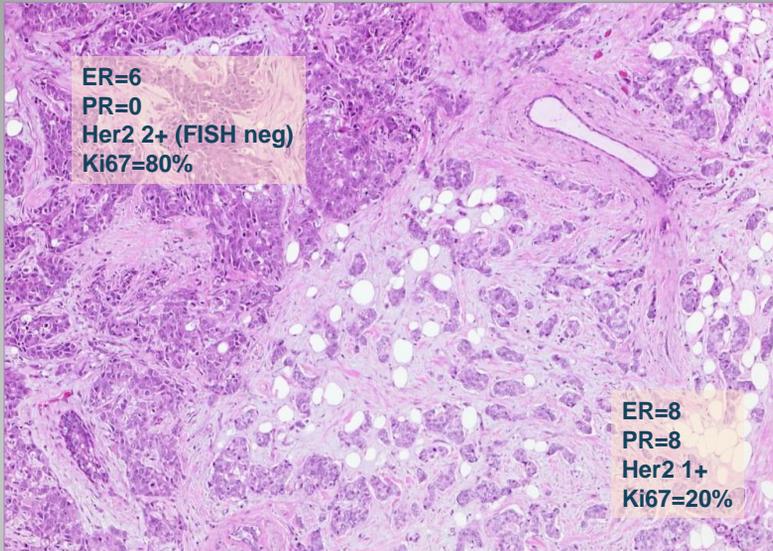
Жен, 45 лет. pT2pN1cM0 (IIB)



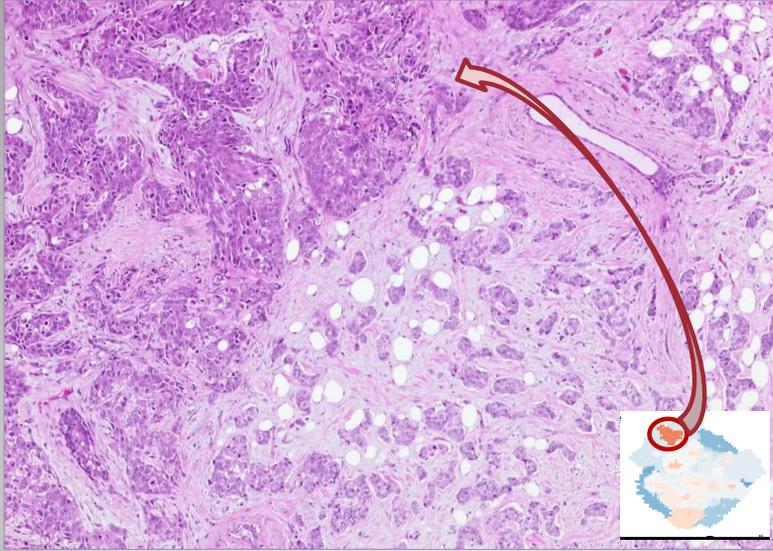
Прототип люминального рака



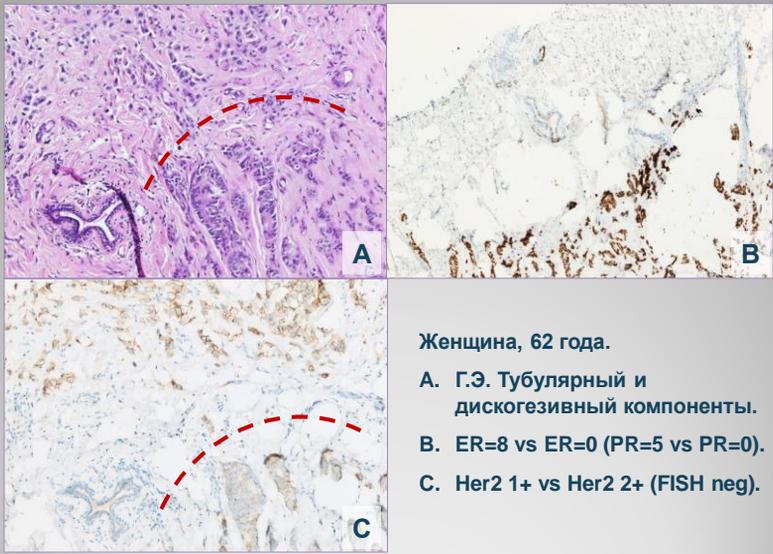
Progression through grades



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)

