

Патофизиология опухолевого роста

Кафедра патофизиологии
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова

Определение понятия

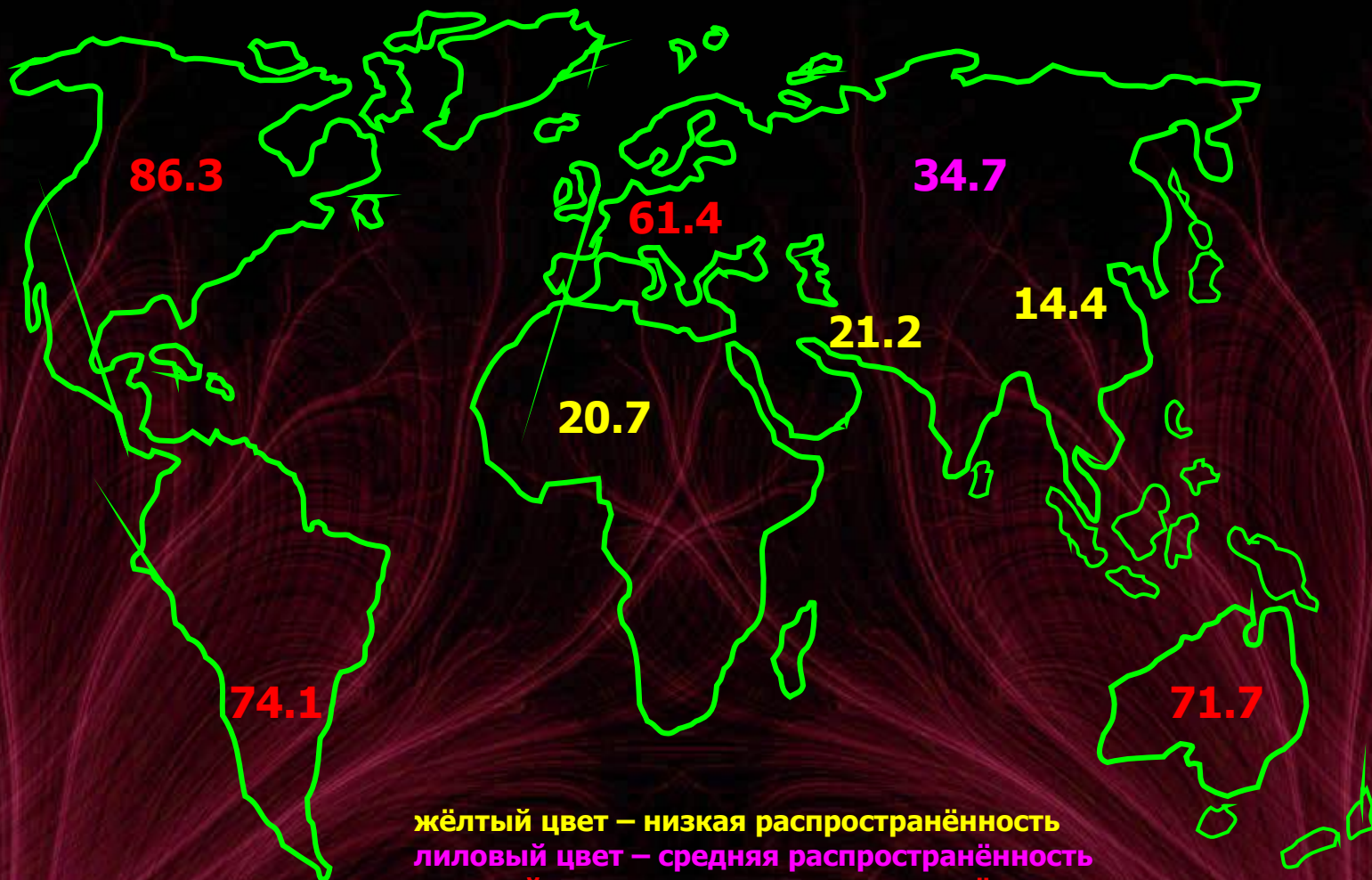
Опухоль – патологическое разрастание автономного характера с наследственно закрепленной способностью к неограниченному, неконтролируемому росту.

(А.Д.Адо 1994)

География злокачественных опухолей (1). Распространенность различных видов рака (по данным ВОЗ. 1997)



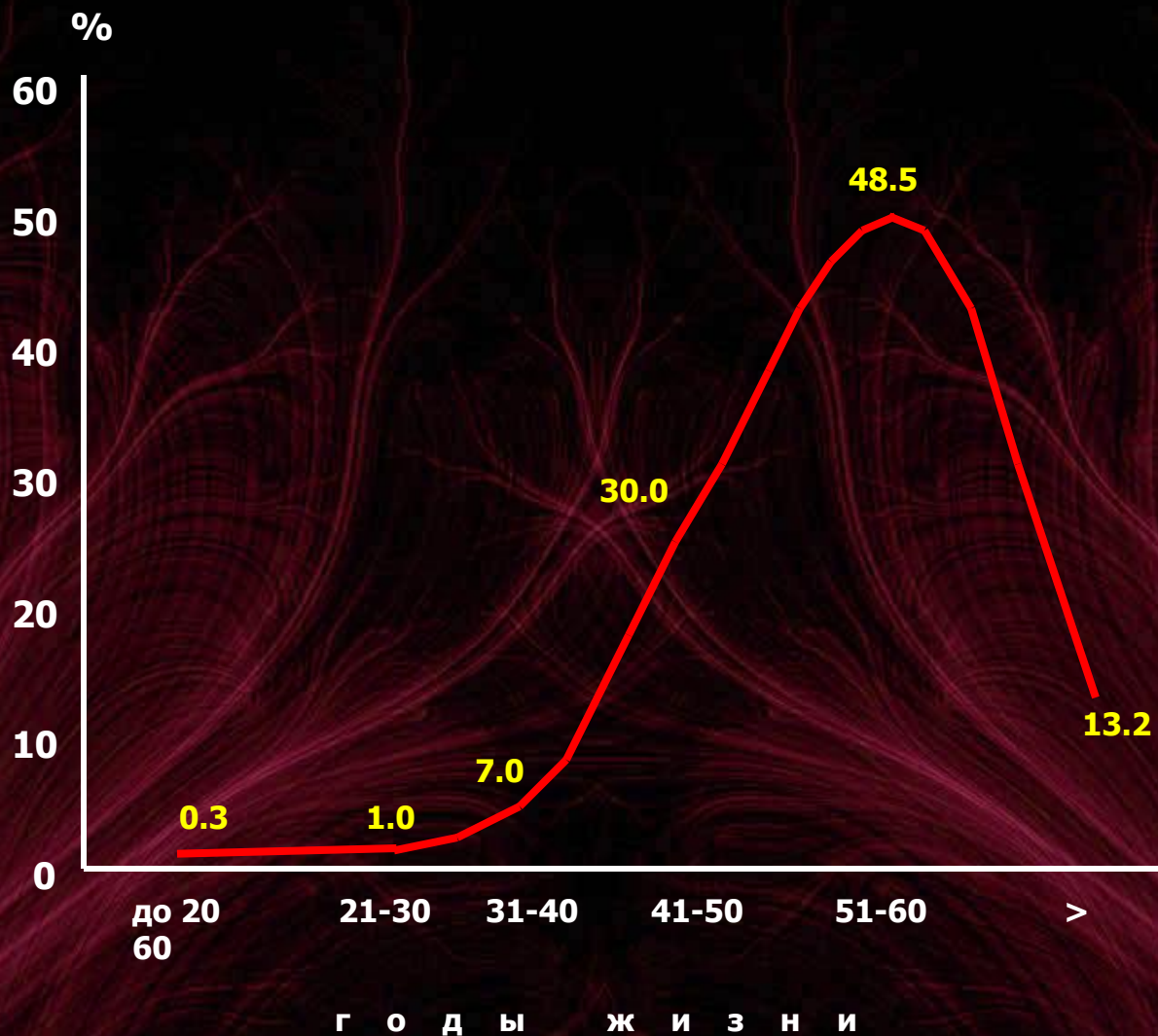
**География злокачественных опухолей (2). Распространенность
рака грудной железы на 100000 населения (по данным ВОЗ.
1997. Цит. по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)**



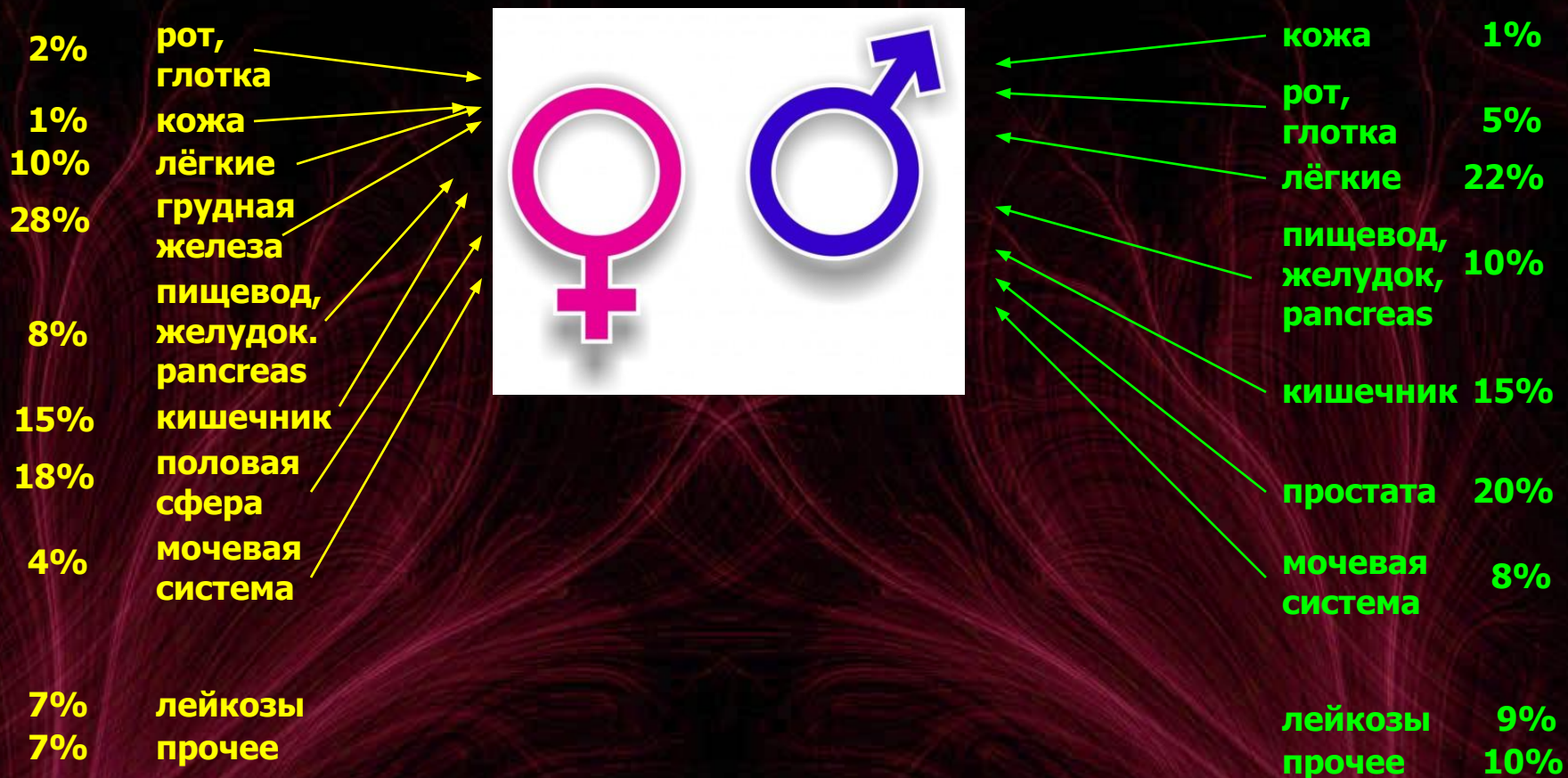
**жёлтый цвет – низкая распространённость
лиловый цвет – средняя распространённость
красный цвет – высокая распространённость**

Возраст человека и онкология (1)

(распределение больных раком по возрасту)



Частота заболеваемости раком различных органов тела (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



Виды тканевого роста

- **Физиологические**

1. Эмбриональный
2. Постнатальный
3. Физиологическая регенерация

- **Патологические**

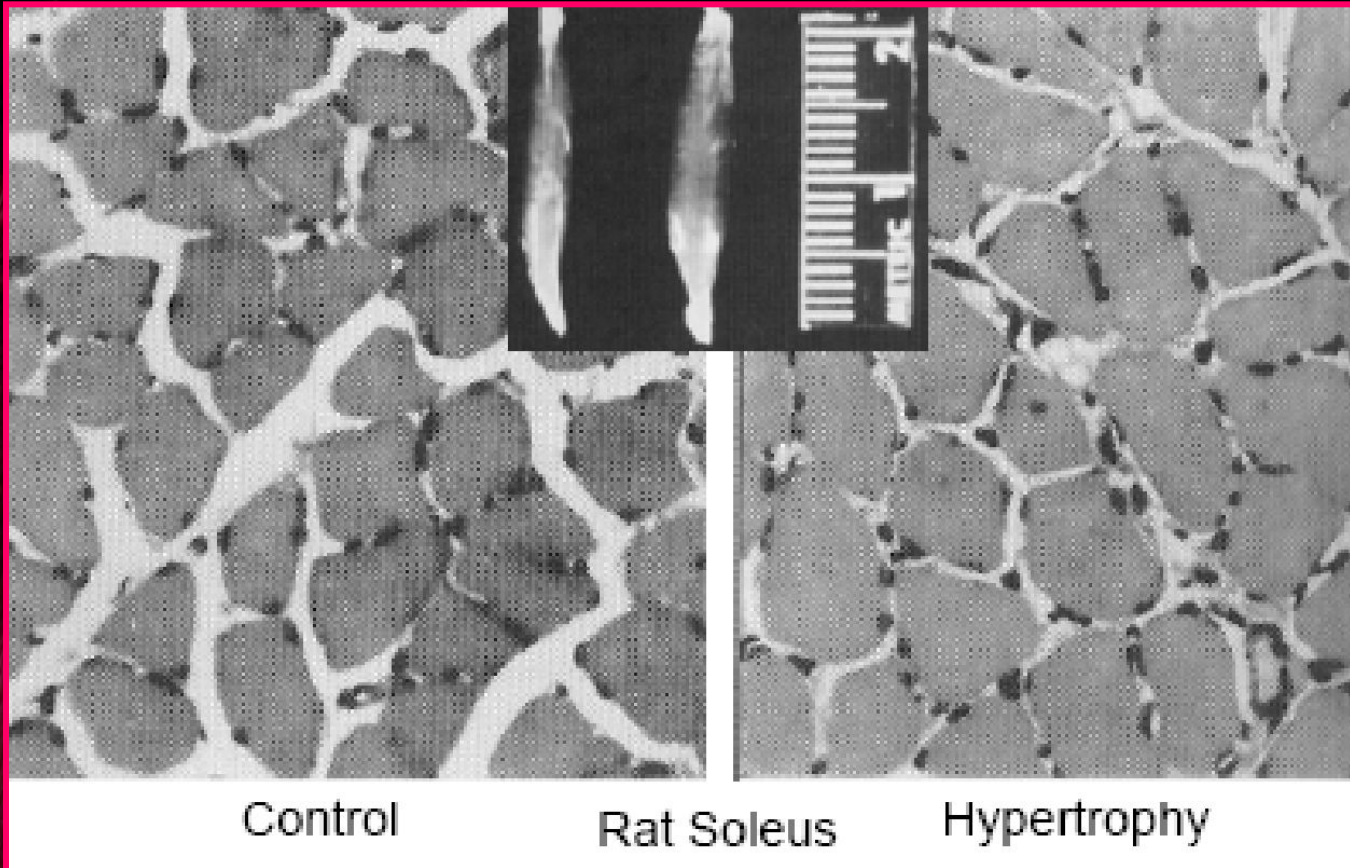
1. Гипертрофия
2. Гиперплазия
3. Патологическая регенерация
4. Опухоли

Гипертрофия – увеличение объема клеток за счет увеличения количества внутриклеточных структур

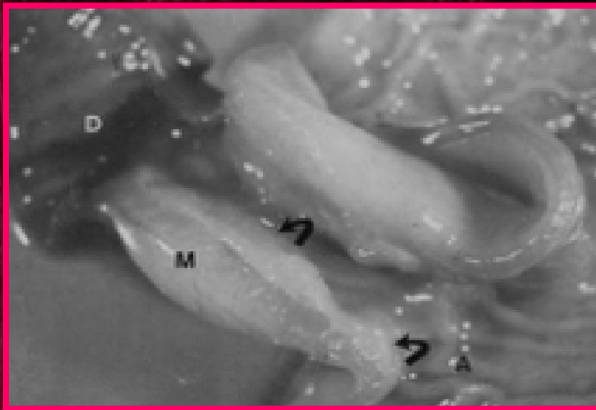
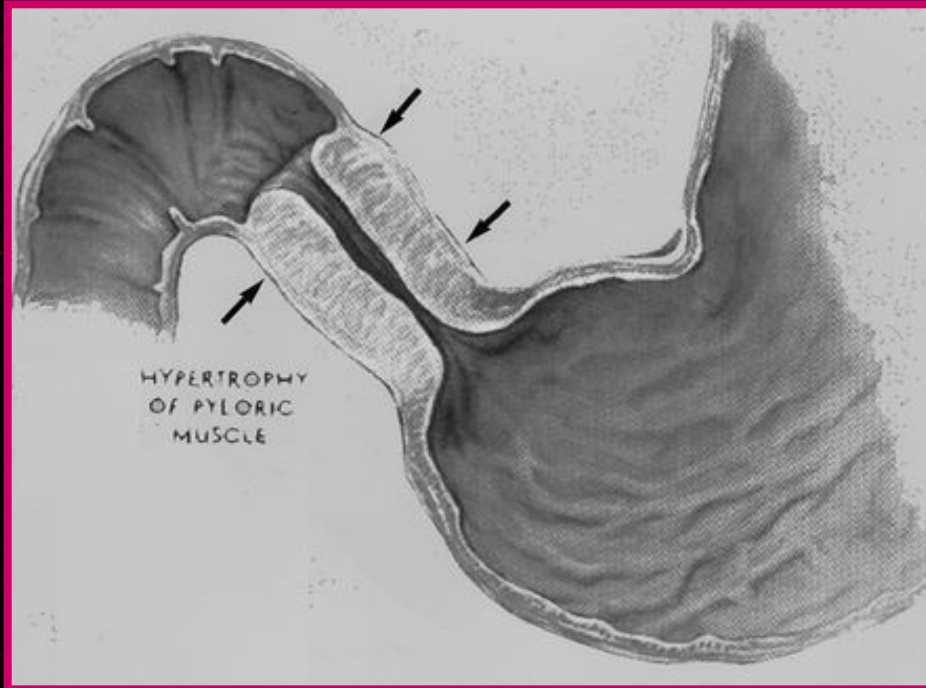
Виды гипертрофии:

- **Рабочая**
- **Компенсаторная**
- **Регенерационная**

Гипертрофия *m.soleus*

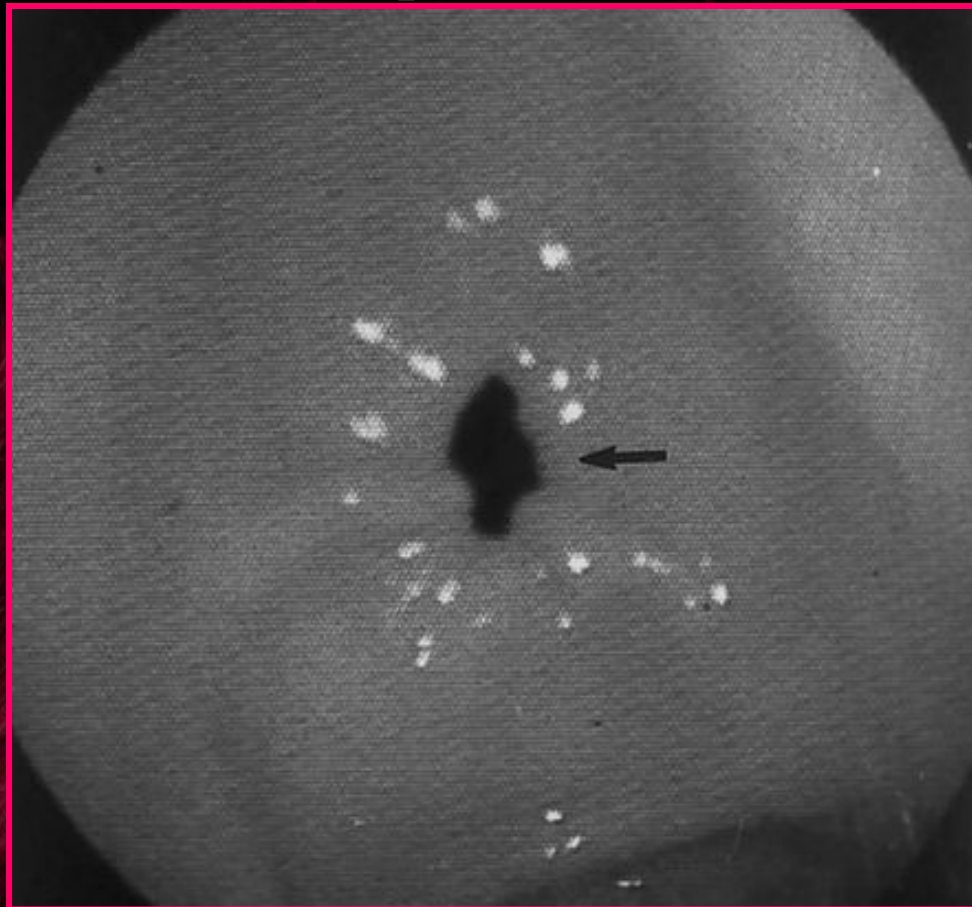


Гипертрофический стеноз привратника

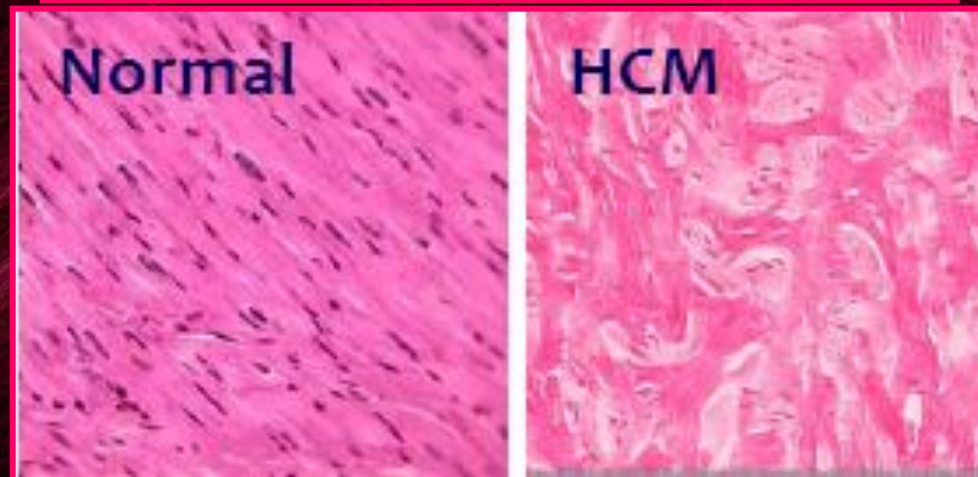
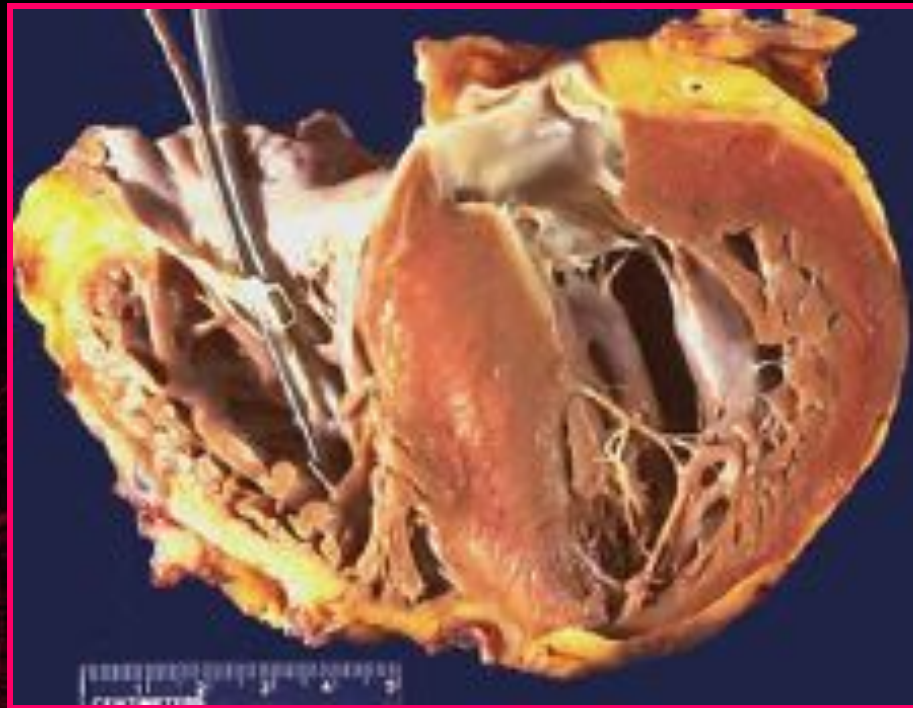


- Сужение просвета пилорического канала вследствие гипертрофии мышечных волокон
- Частота – 0,5-3 на 1000 новорожденных
- Клиника: рвота «фонтаном», истощение, электролитные изменения. Симптомы проявляются на 4-6 неделе жизни.
- Лечение оперативное

Врожденный гипертрофический пилоростеноз

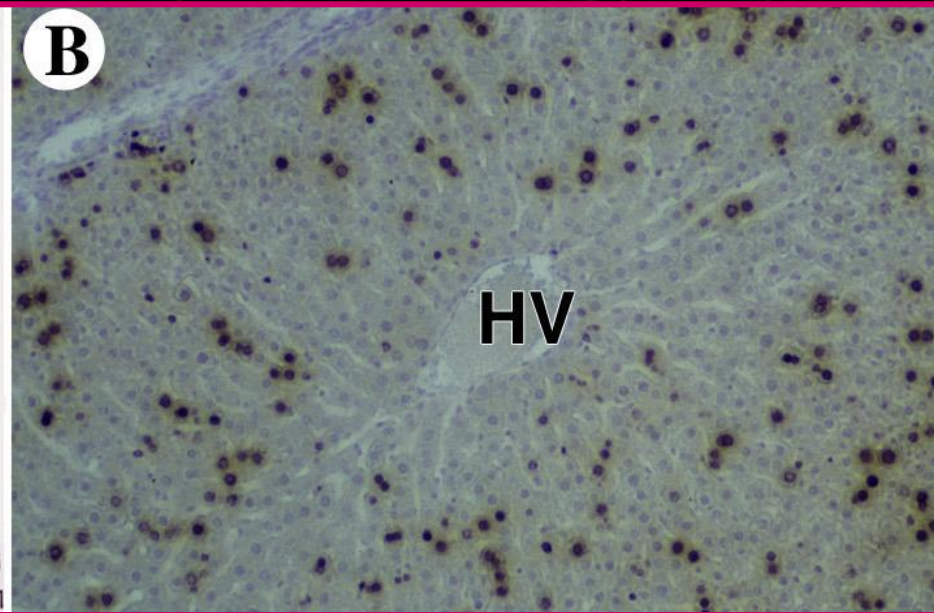


Гипертрофия миокарда



Гиперплазия – увеличение количества клеток в органе. Как правило, происходит параллельно с гипертрофией

Гиперплазия.

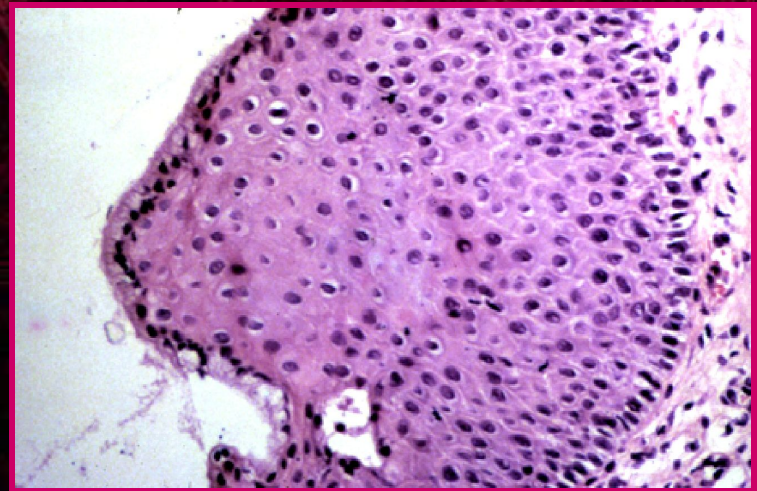
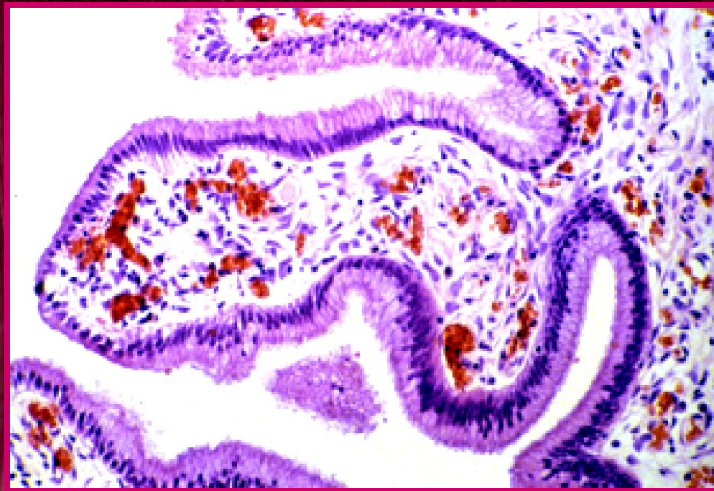


Номенклатура опухолевого роста

- Гиперплазия
- Метаплазия
- Дисплазия
- Неоплазия

Метаплазия

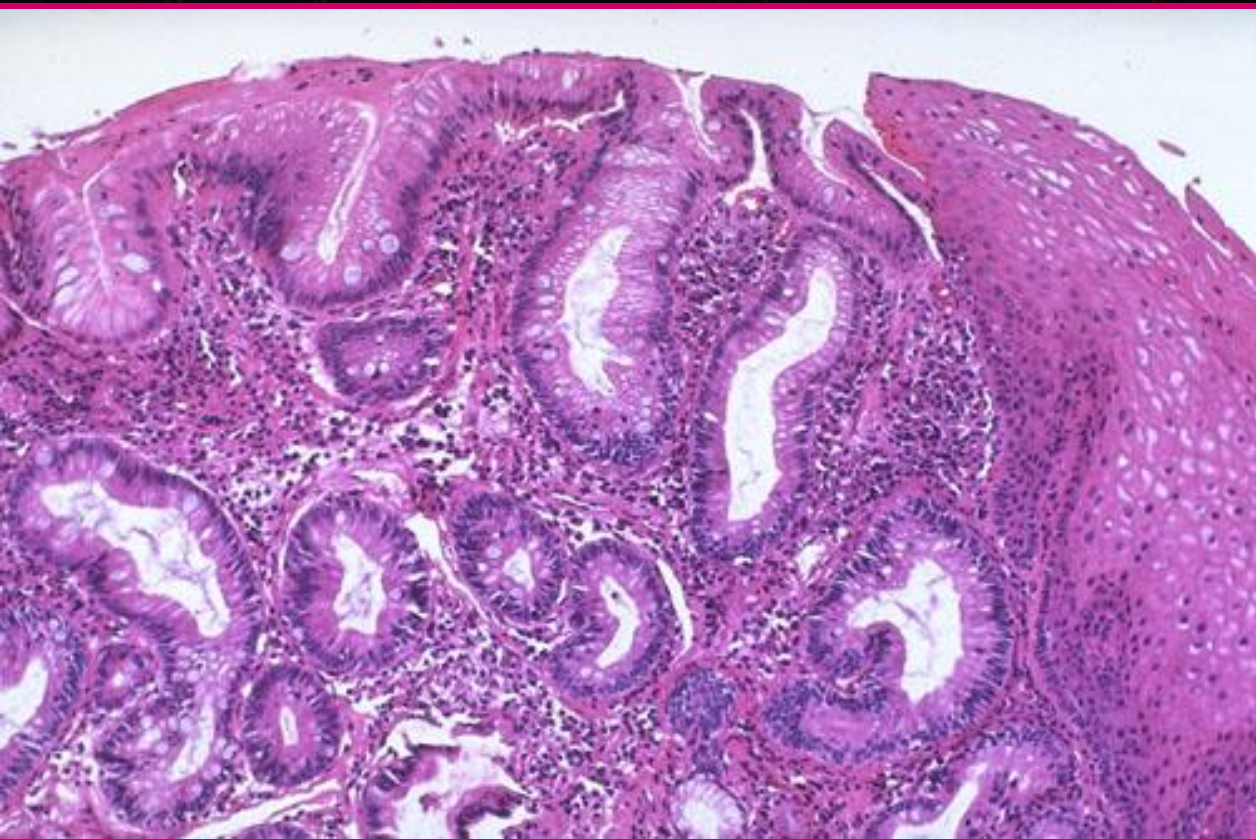
Метаплазия (от греч. *metaplássō* — преобразую, превращаю), стойкое превращение одной разновидности ткани в другую, отличную от первой морфологически и функционально при сохранении её основной видовой принадлежности. У животных и человека наблюдается М. только эпителиальной и соединительной тканей, например преобразование цилиндрического эпителия слизистых оболочек (дыхательных, пищеварительных путей, матки и др.) в многослойный плоский ороговевающий эпителий, подобный эпидермису кожи, а также волокнистой соединительной ткани — в жировую, хрящевую или костную; окостеневают соединительнотканые рубцовые спайки, капсулы вокруг творожистых туберкулёзных очагов в лёгком и т.д.



Метаплазия

GLANDULAR

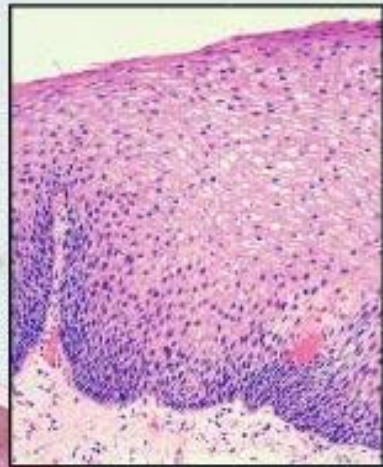
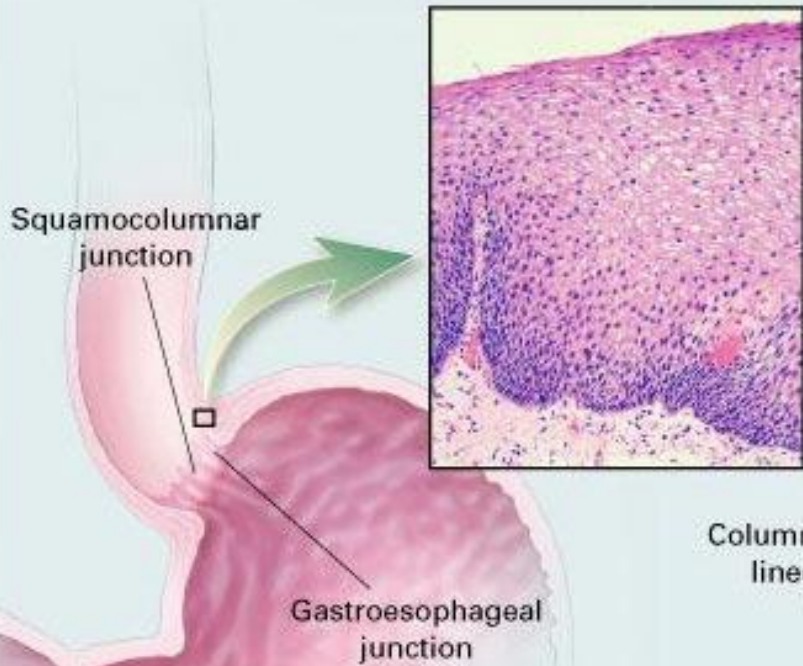
SQUAMOUS



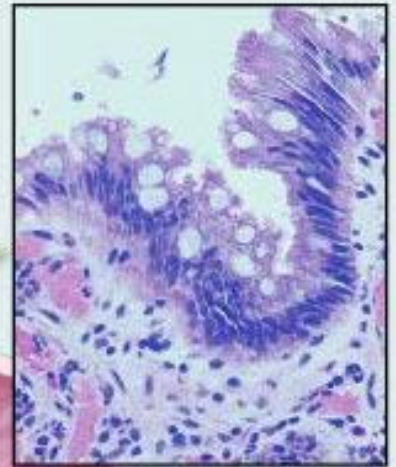
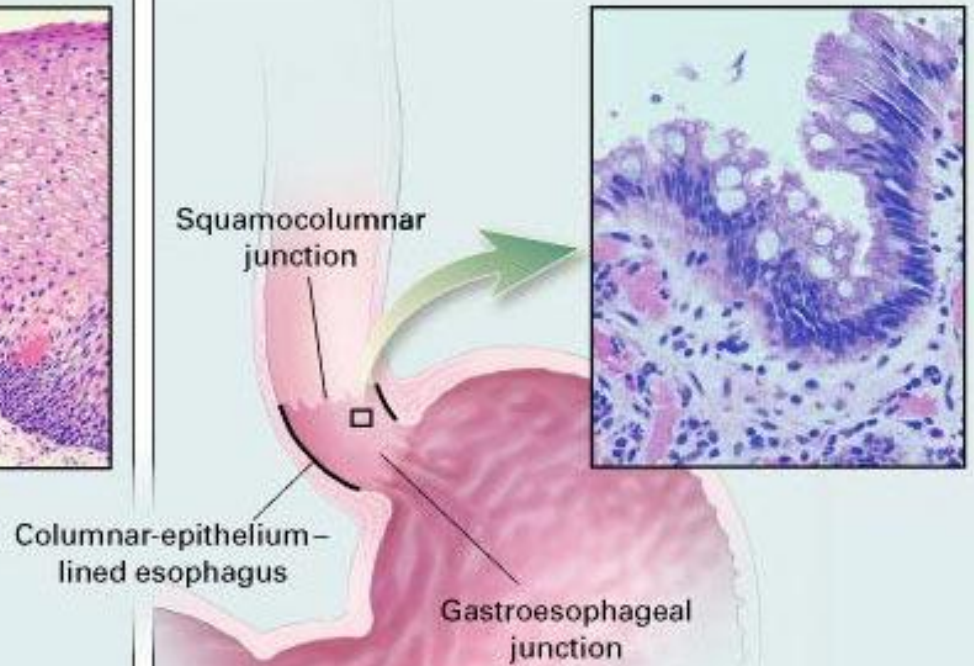
Пищевод Барретта



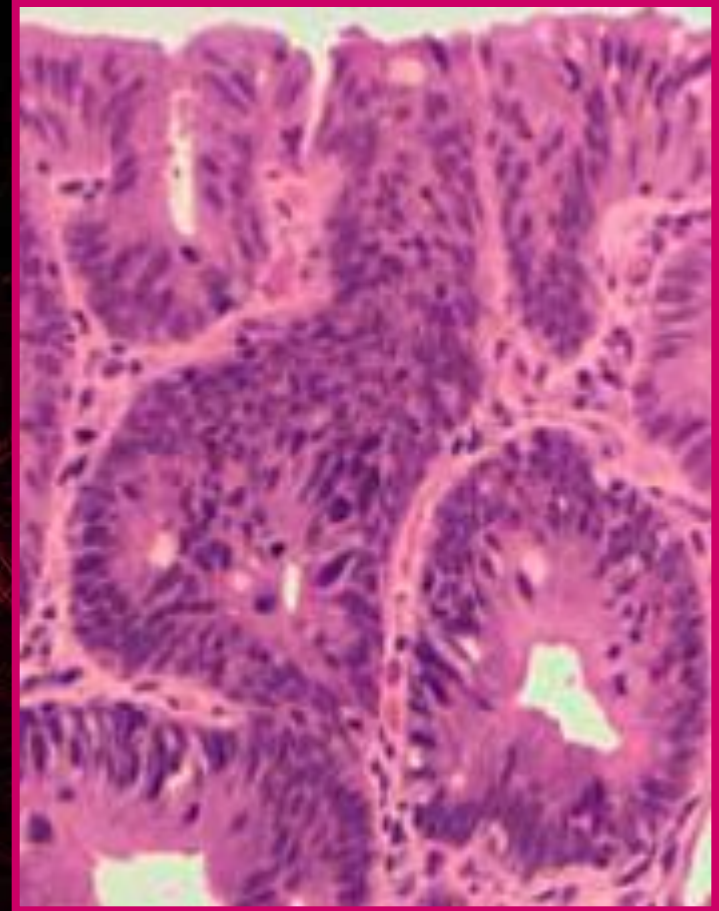
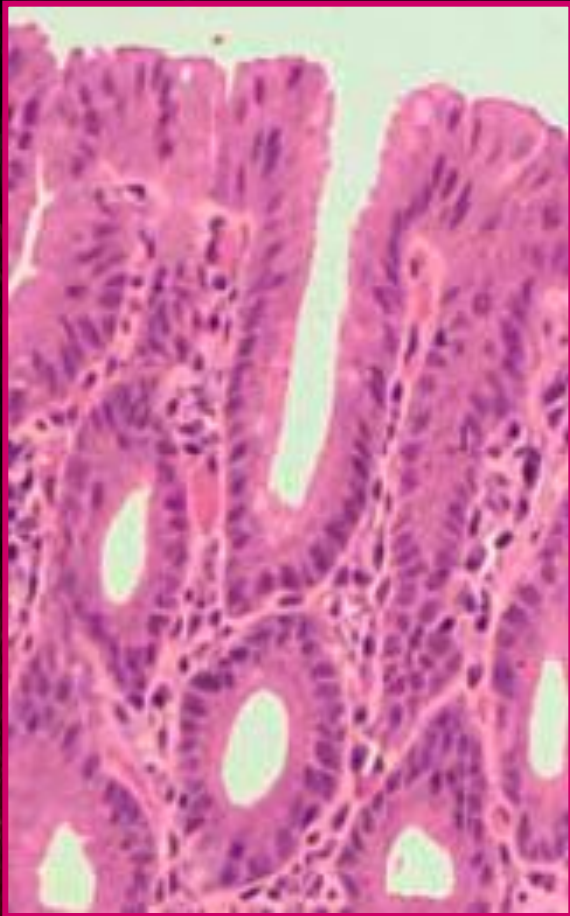
Normal esophagus



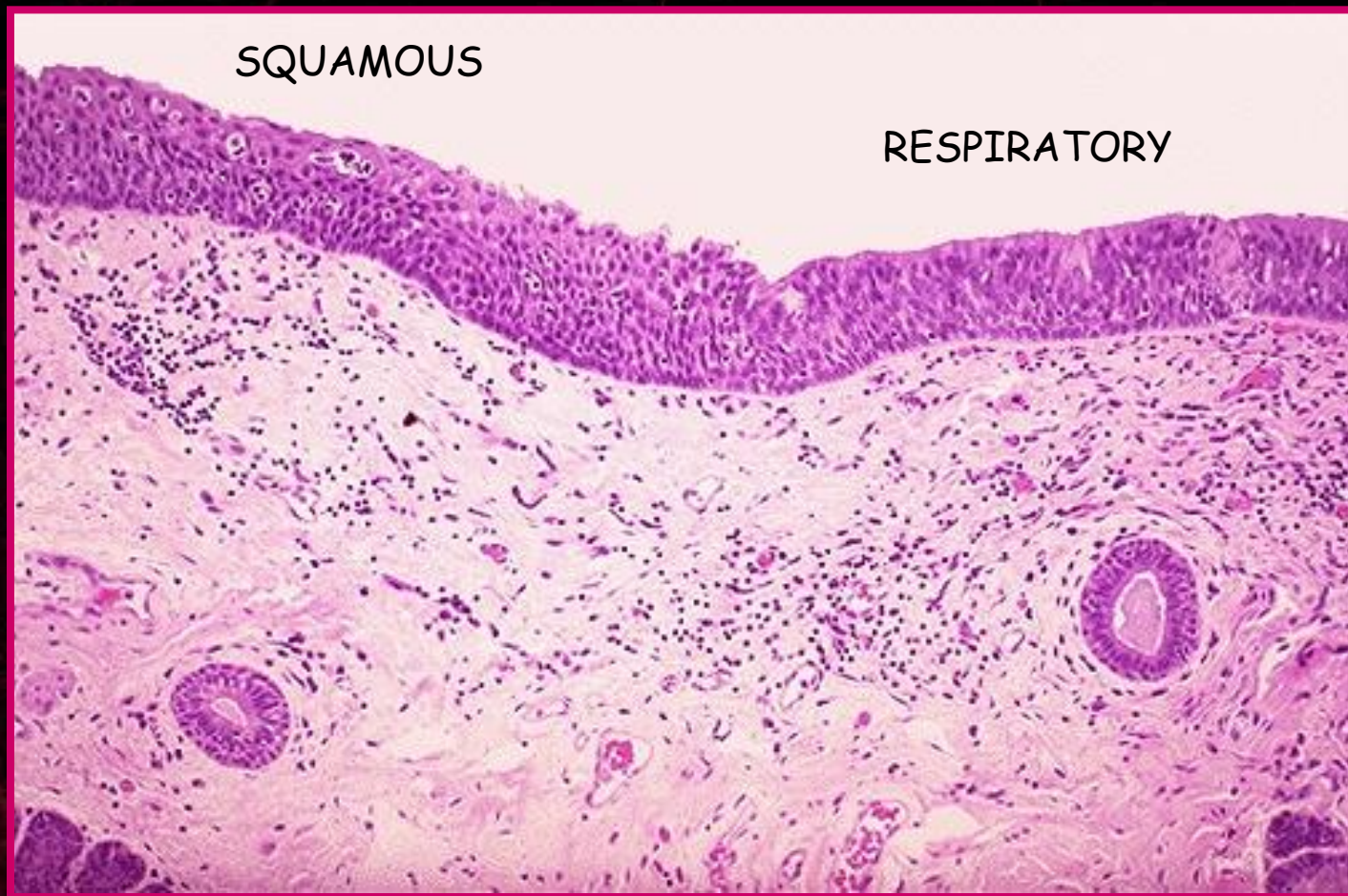
Barrett's esophagus



Пищевод Барретта → аденокарцинома



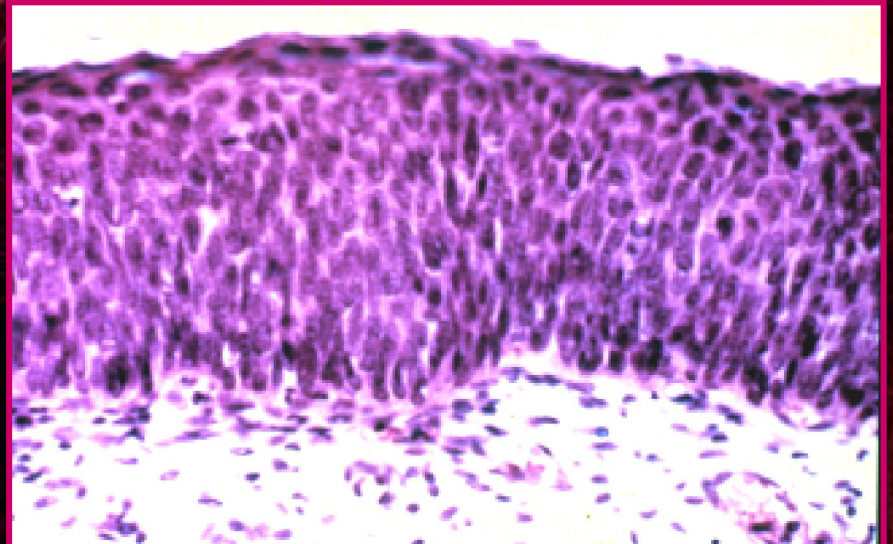
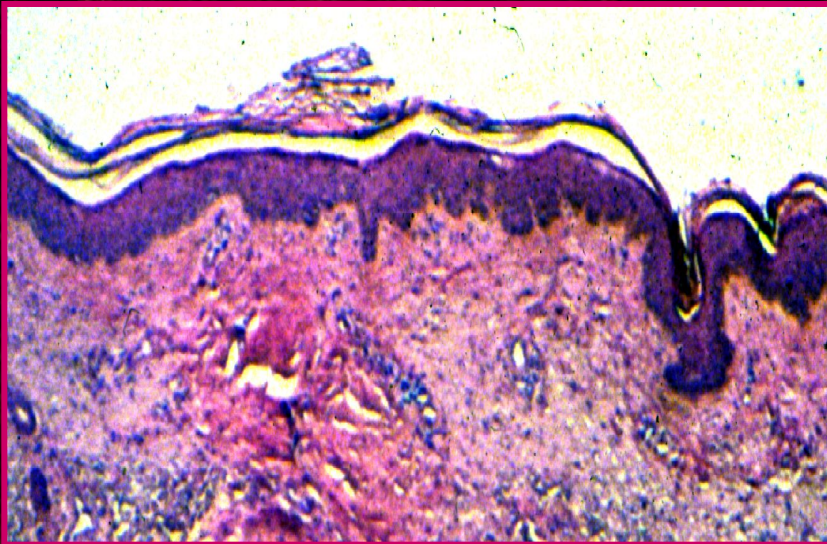
Метаплазия



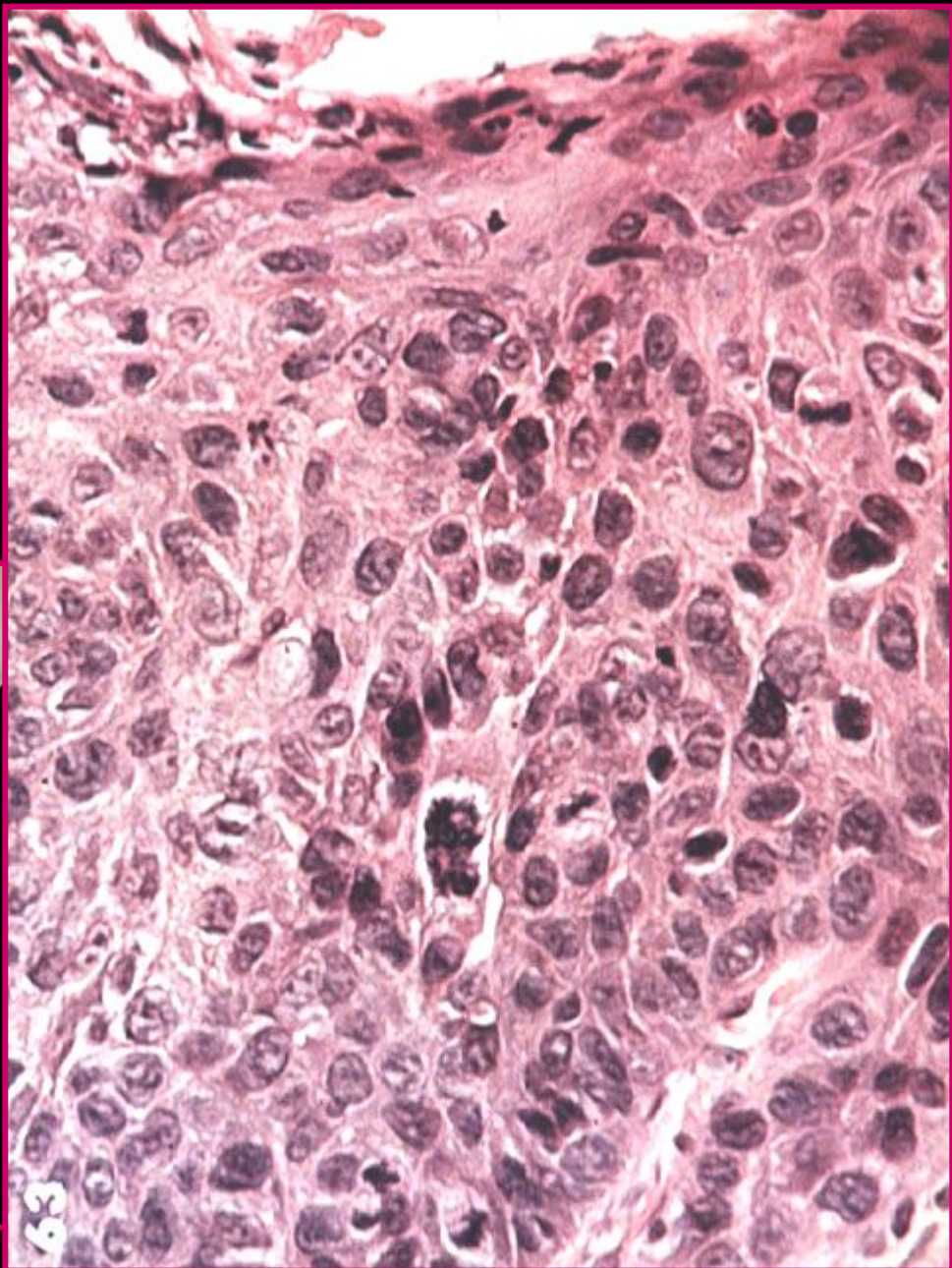
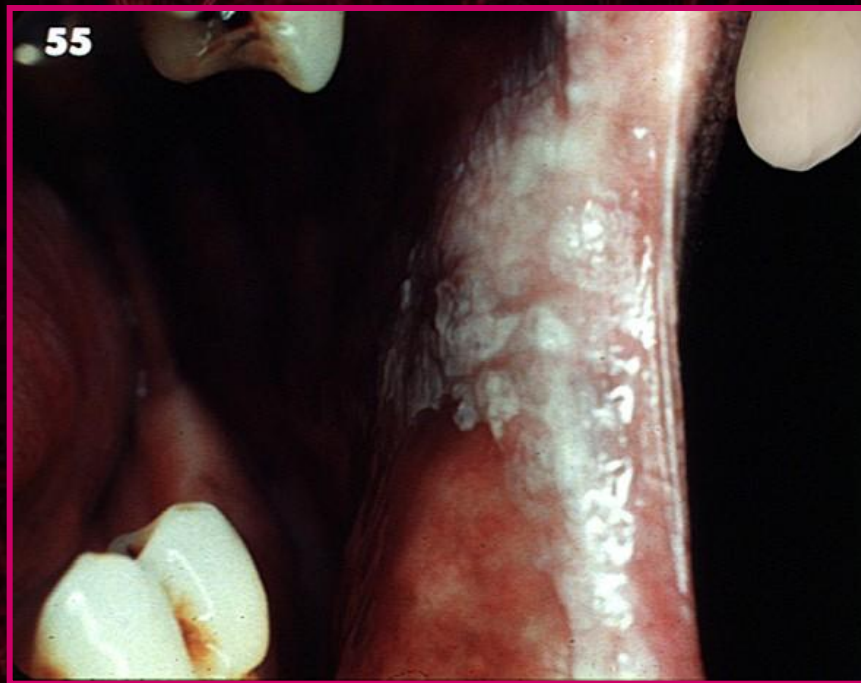
LARYNX:
Metaplasia
squamosa у
курильщиков

Дисплазия

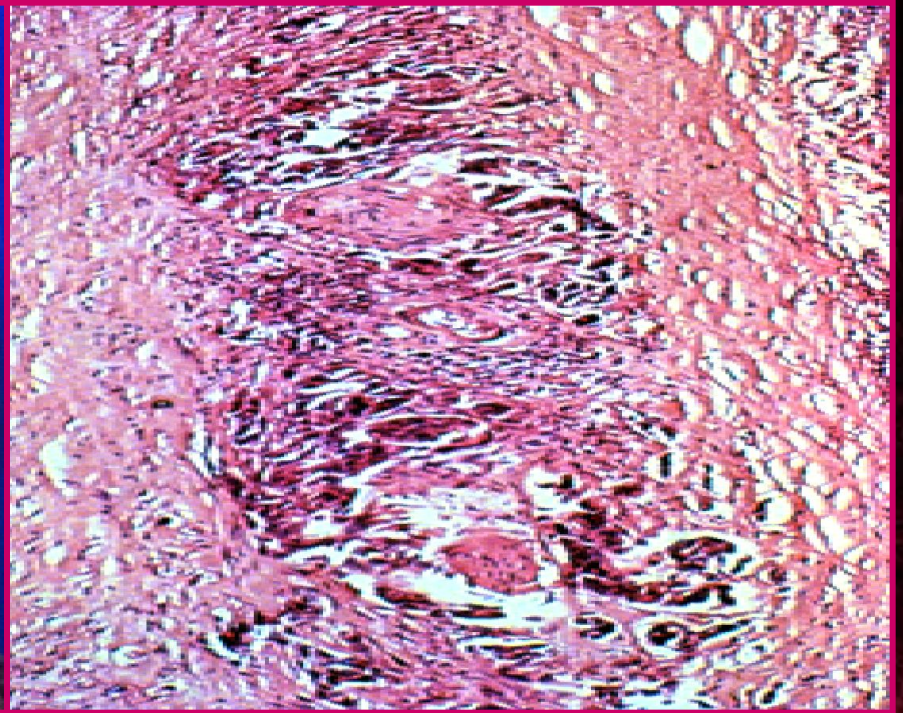
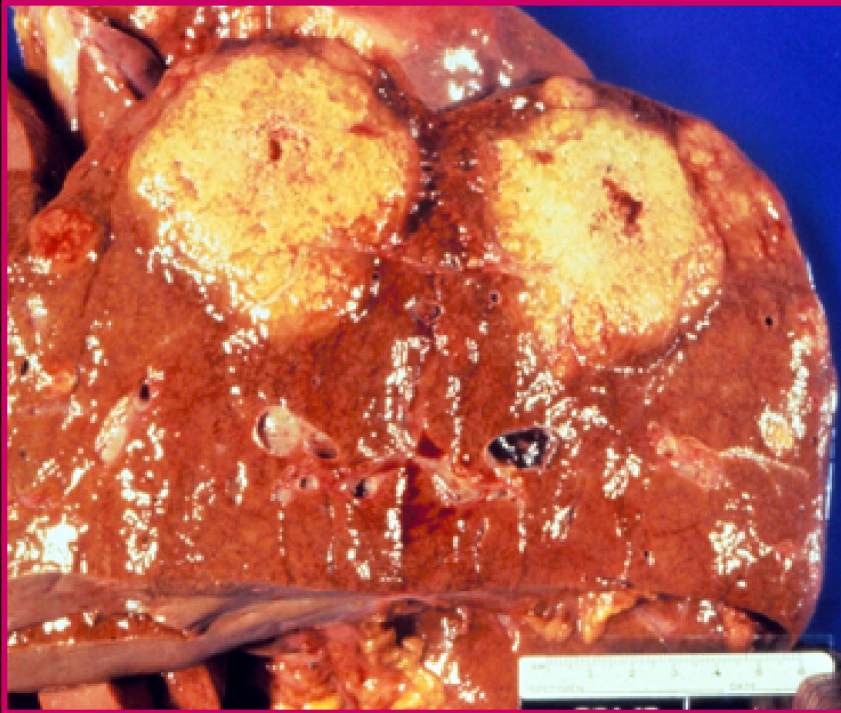
- клеточная атипия;
- нарушенная дифференцировка клеток;
- нарушение архитектоники ткани.
- Дисплазия не ограничивается только лишь появлением клеток с признаками клеточной атипии, а характеризуется отклонениями от нормальной структуры всего тканевого комплекса.
- В большинстве органов диспластический процесс развивается на фоне предшествующей гиперплазии (увеличения количества клеток), связанной с хроническим воспалением и дисрегенерацией



Дисплазия – лейкоплакия слизистой полости рта



Неоплазия (новообразование)



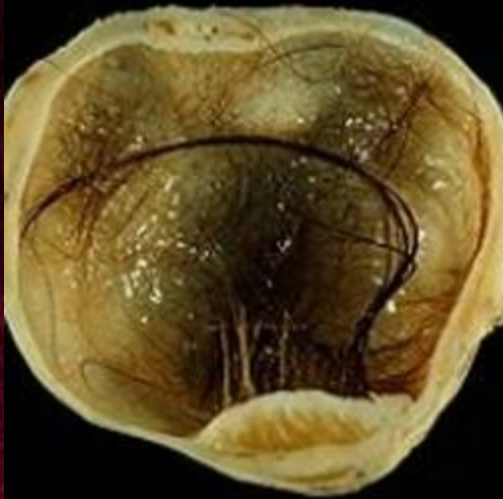
Особенности опухолевого роста

1. **Бесконтрольность (автономность)**
2. **Беспредельность (бессмертие опухолевого клона)**
3. **Опухолевая прогрессия (от моноклональной к поликлональной)**
4. **Атипизм (клеточный, тканевой, биохимический, антигенный, функциональный)**

Теории опухолевого роста

1. Физико-химическая теория. (Рудольф Вирхов)
2. Вирусная и вирусно-генетическая теория (Лев Зильбер)
3. Дизонтогенетическая теория (Конгейм)

4. — еска



Этиология опухолей

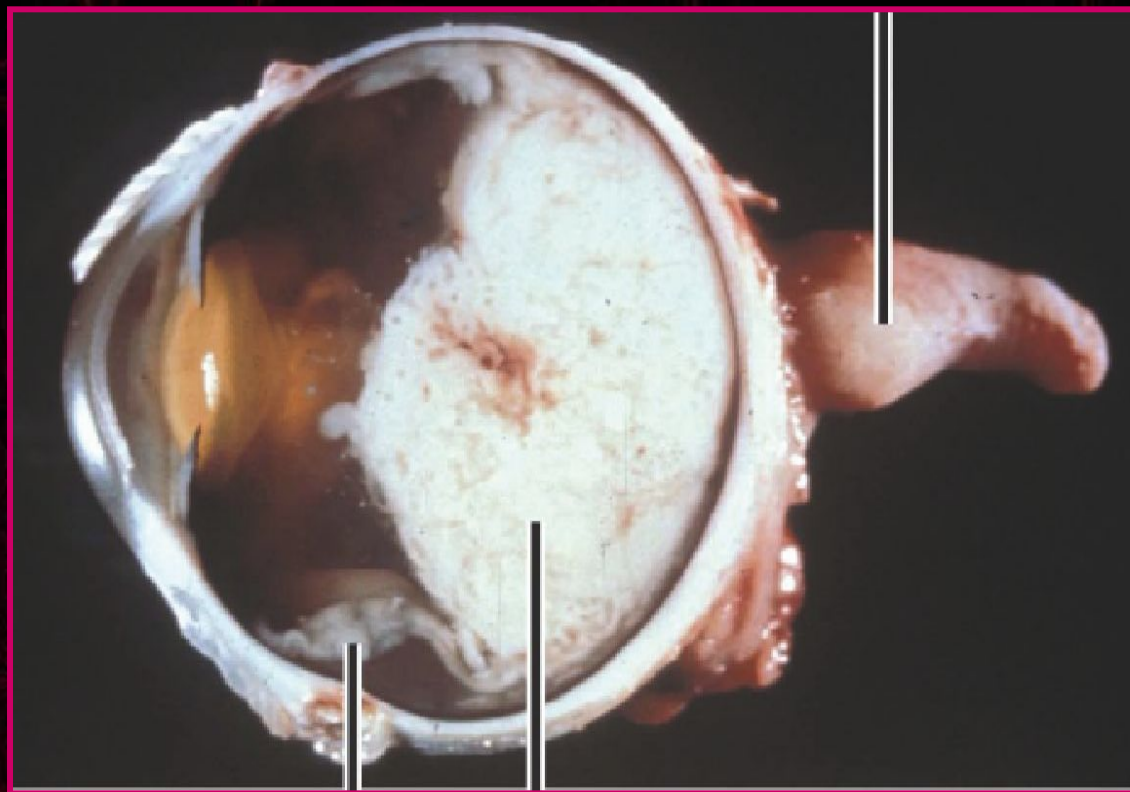
Роль наследственности (10% всех опухолей)

1. Опухоли с аутосомно-доминантным типом наследования:

- семейная ретинобластома
- семейный аденополипоз толстой кишки
- нейрофиброматоз
- множественная эндокринная неоплазия (МЭН)
- нефробластома (опухоль Вильмса)

Семейная ретинобластома

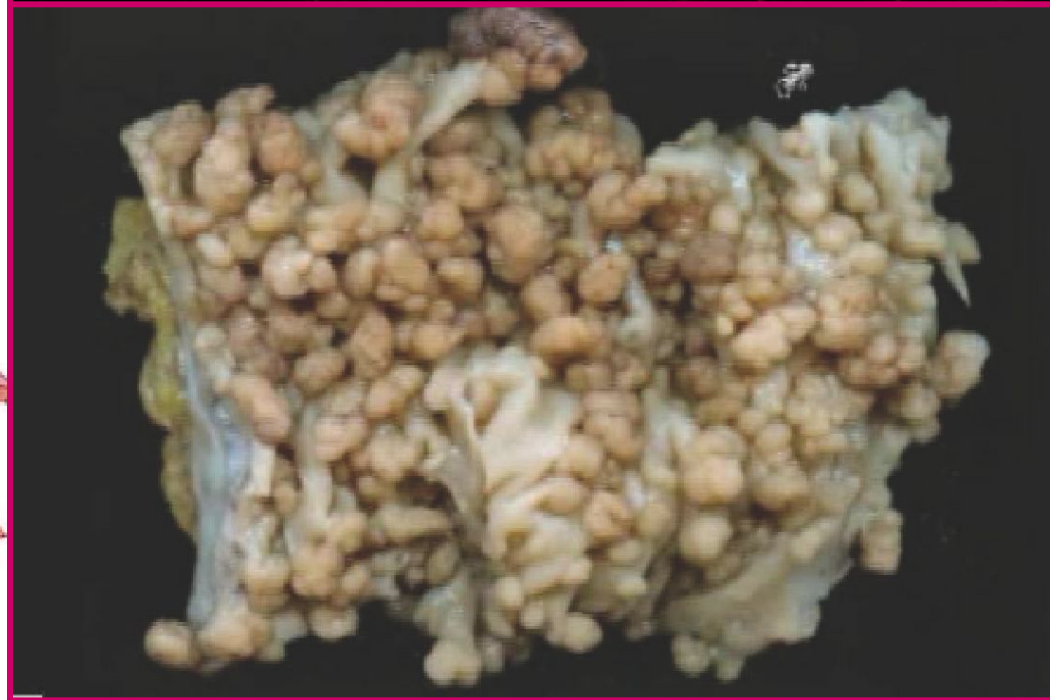
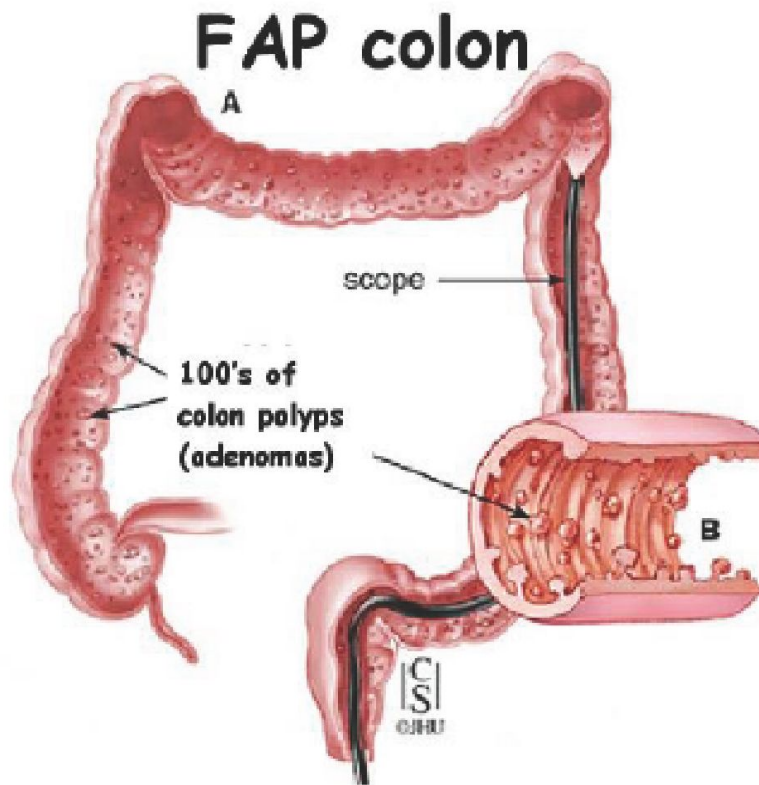
зрительный нерв



нормальная
ткань

ретинобластома

Семейный аденополипоз ТОЛСТОЙ КИШКИ



Семейный аденополипоз ТОЛСТОЙ КИШКИ



Норма

Аденополипоз

Этиология опухолей

2. Рецессивный тип наследования или наследование по типу неполного доминирования. К таким опухолям относятся:

- опухоли молочной железы (некоторые случаи)
- рак яичников
- рак толстой кишки
- рак желудка
- меланома кожи (наследуется по мужской линии)
- меланома глаза (наследуется по женской линии).

Этиология опухолей

3. Врожденная предрасположенность к развитию опухолей.

Существует ряд врожденных заболеваний, часто сопровождающихся развитием опухолей. К ним относятся:

- пигментная ксеродерма
- синдром Дауна
- врожденные иммунодефицитные состояния: атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Барр), анемия Фанкони, синдром Ди-Георге, болезнь Брутона и др.
- синдром Клайнфельтера.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОПУХОЛЕ

ПРИЧИН

А

* **КАНЦЕРОГЕНЫ:**

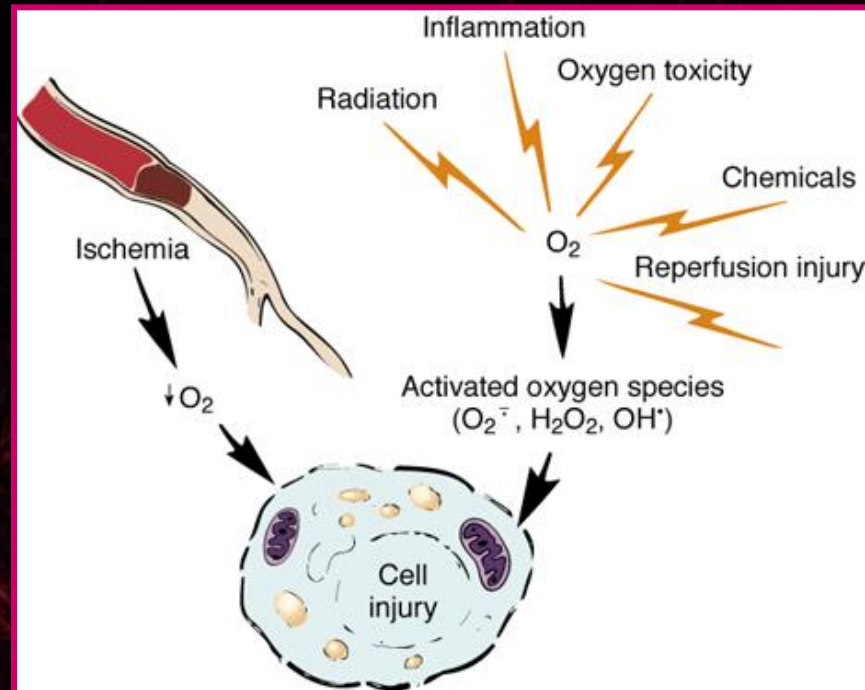
- ✓ химической
 - ✓ биологической
 - ✓ физической
- } природы

**УСЛОВИЕ
(ФАКТОР РИСКА)**

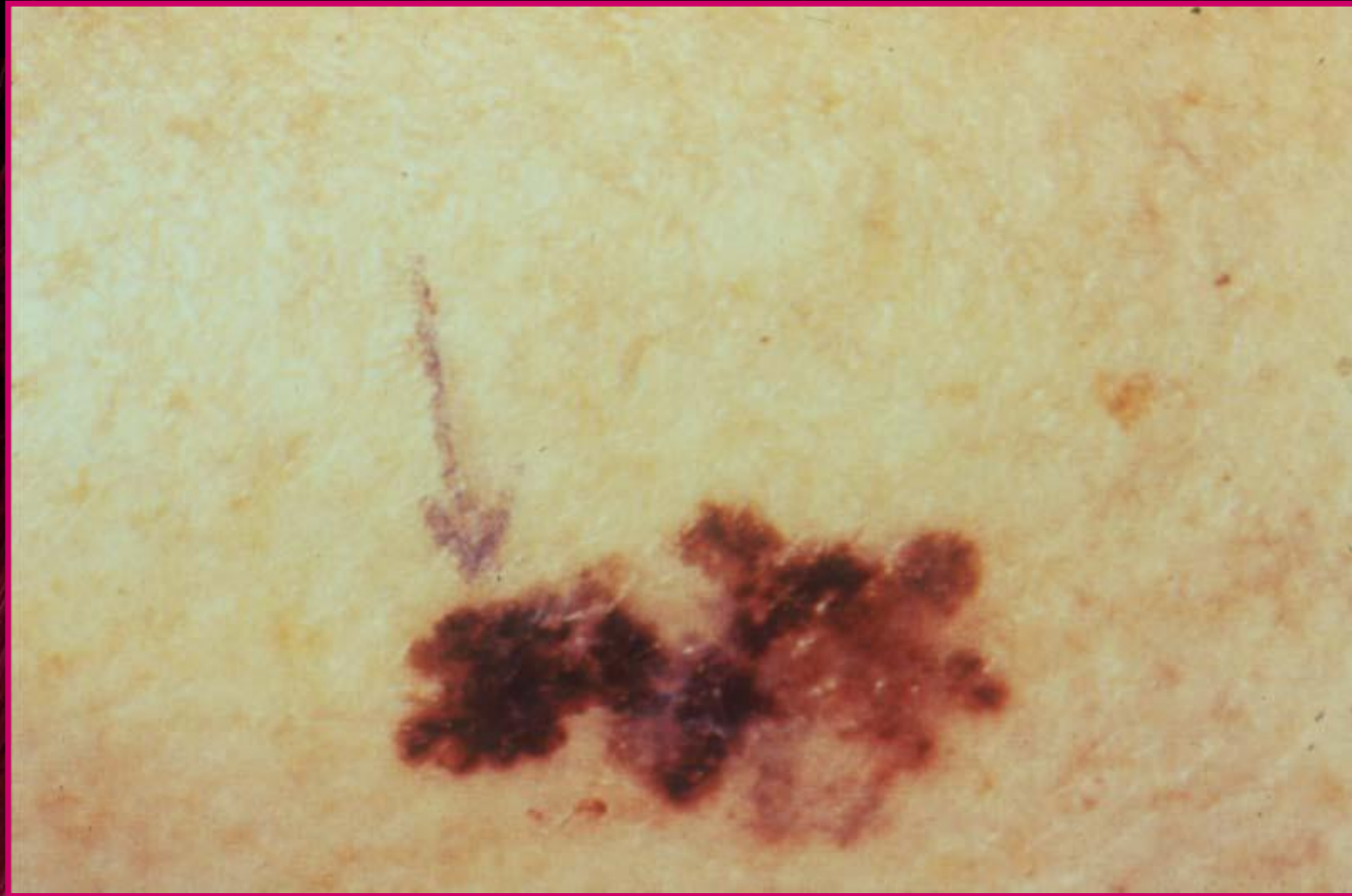
* **СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
АНТИКАНЦЕРОГЕННЫХ
МЕХАНИЗМОВ СИСТЕМЫ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА**

Роль внешних факторов в развитии опухолей

- **Физический канцерогенез:**
 1. **УФ-излучение (240-330 нм)**
 2. **Ионизирующее излучение (3% всех опухолей)**
 3. **Механические факторы (являются дополнительным условием)**



Меланома





ВИДЫ КАНЦЕРОГЕНОВ ПО ПРИРОДЕ

ХИМИЧЕСКИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ

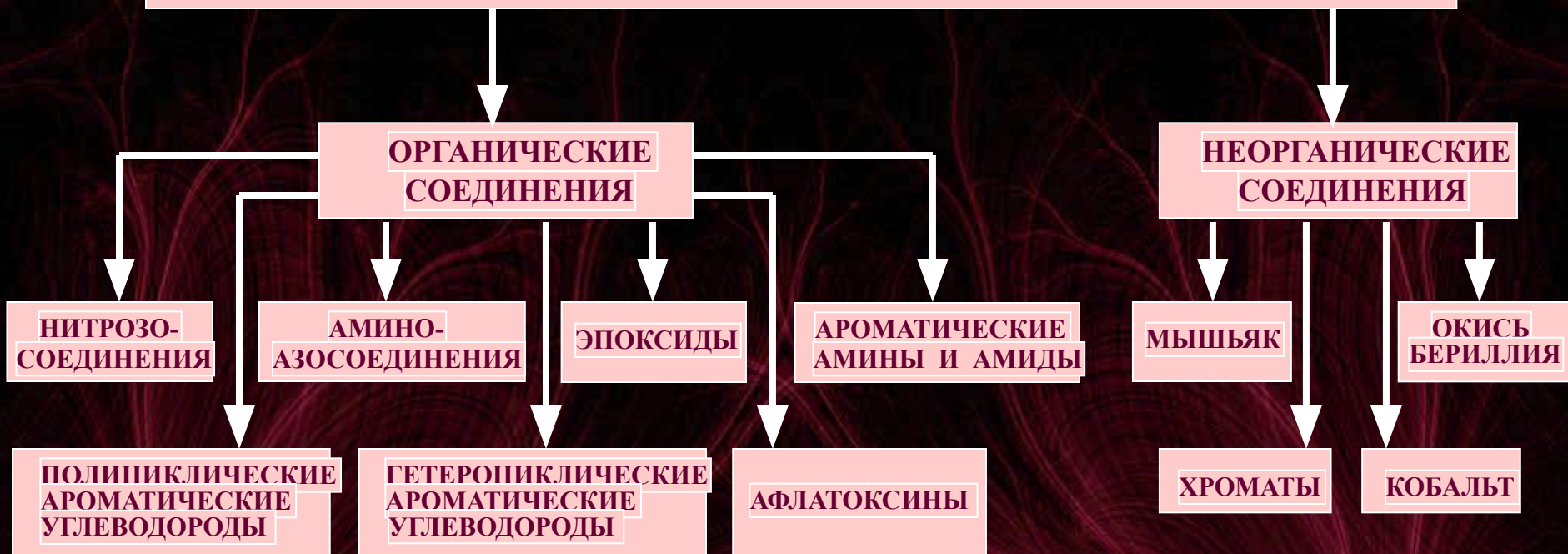
ФИЗИЧЕСКИЕ

*органически
е*

*неорганически
е*



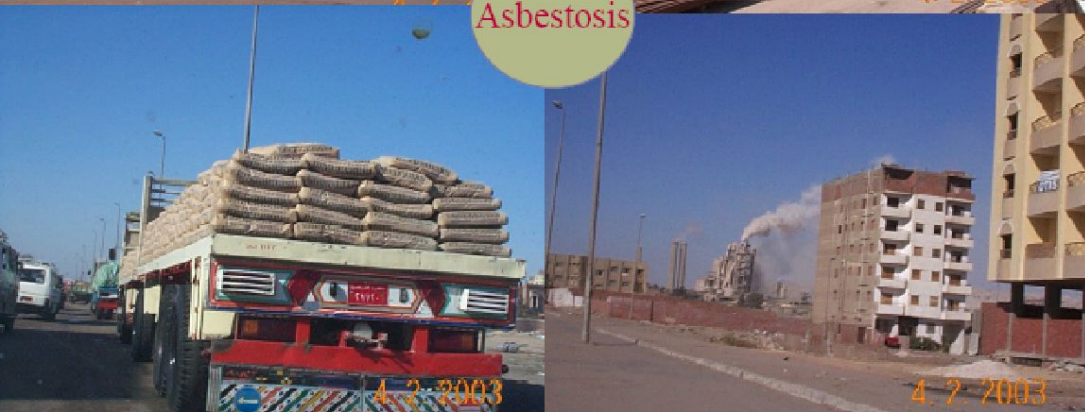
ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ХИМИЧЕСКИХ КАНЦЕРОГЕНОВ



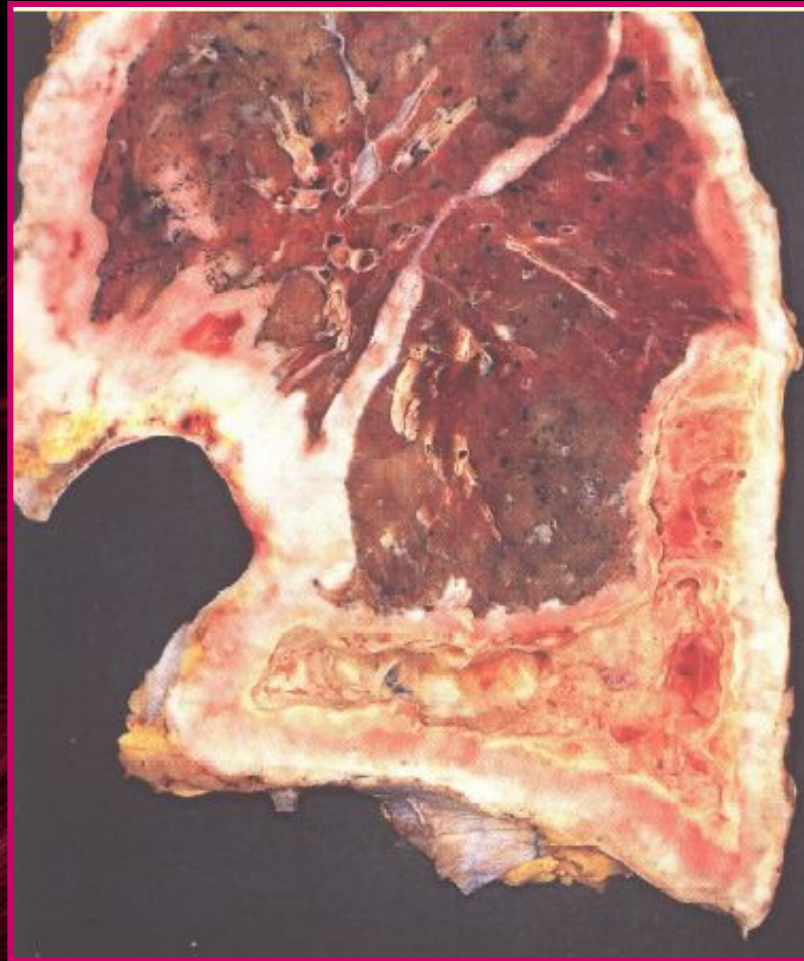
Асбест



Asbestosis



Мезотелиома



ТРАНСФОРМАЦИЯ И КАНЦЕРИГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

**ПРОКАНЦЕРОГЕН
(ПОТЕНЦИАЛЬНО
КАНЦЕРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА)**

↓
трансформация
в
организме

“ИСТИННЫЕ” (“КОНЕЧНЫЕ”) ХИМИЧЕСКИЕ КАЦЕРОГЕНЫ

- ↓
- алкилирующие агенты
 - эпоксиды, диолэпоксиды
 - свободнорадикальные формы веществ

**ГЕНОМ
КЛЕТКИ**

↓
**ОПУХОЛЕВАЯ
ТРАНСФОРМАЦИЯ КЛЕТКИ**

ВИДЫ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ

РНК- (онкорнавирусы)

- * вирус саркомы Рауса
(и др. сарком)
- * вирусы лейкозов

ДНК- (онкоднавирусы):

- * аденовирусы (в. Эпштейна-Барра)
- * паповавирусы (в. папиллом, полиом,
SW 40)
- * герпесвирусы (в. гепатита В, С)

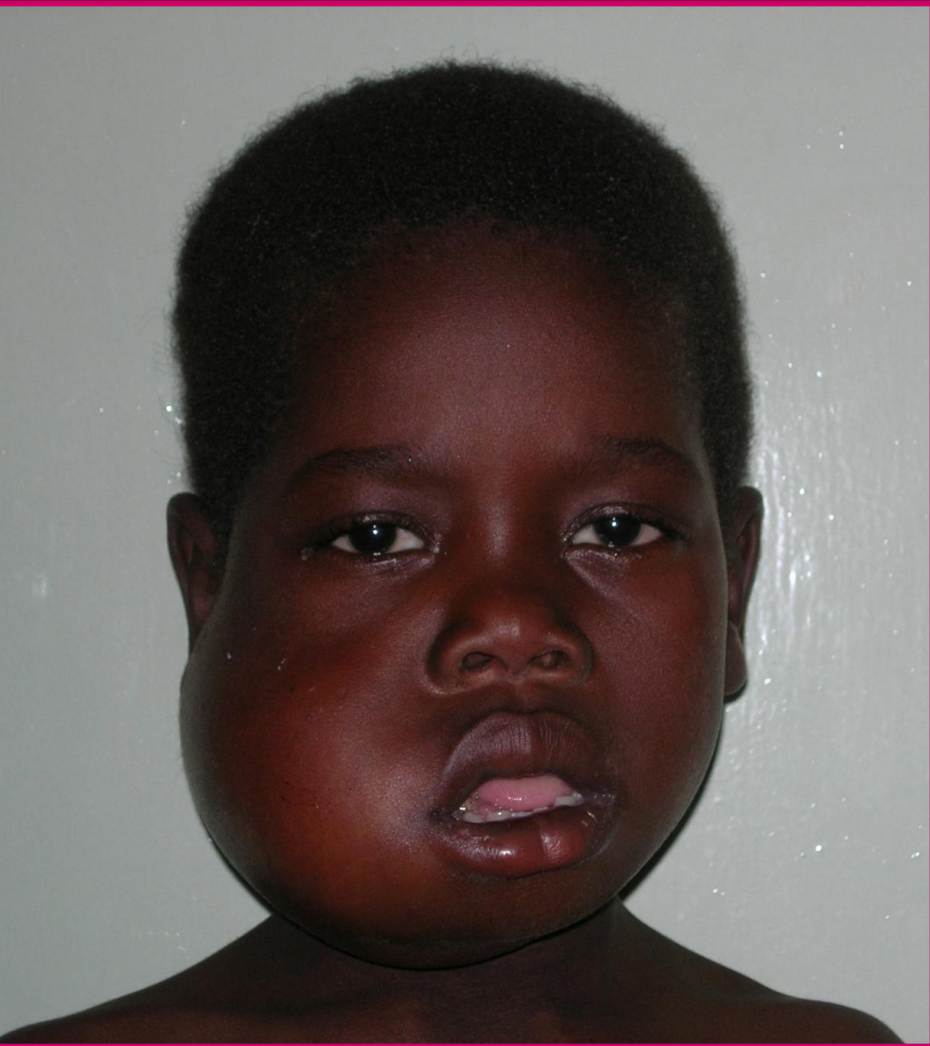
Вирусный канцерогенез

- **ДНК-содержащие вирусы.**
- **Вирус папилломы человека.** Известно больше 60 типов вирусов папилломы человека. Некоторые типы: 1, 2, 4, 7 - вызывают доброкачественную опухоль кожи - папиллому. Типы 16 и 18, реже 31, 33, 35, 51 являются причиной 85% карцином шейки матки, полового члена и прямой кишки. Однако, *in vitro* вирусное перерождение клетки не является полным. Таким образом, на развитие опухоли по-видимому, влияют и другие факторы, в частности другие вирусы (например вирус герпеса II типа).
- **Вирус герпеса II типа.** Считается одним из факторов, являющихся причиной развития рака шейки матки у человека. При этом в большинстве случаев предполагается синергическое действие вирусов папилломы и герпеса, приводящее к опухолевому перерождению клеток.
- **Цитомегаловирус.** Возможна его роль в развитии саркомы Капоши, однако, наиболее часто эта опухоль наблюдается при ВИЧ-инфекции, т.е. на фоне выраженного иммунодефицита, поэтому роль цитомегаловируса в механизме канцерогенеза не окончательно ясна.

Вирусный канцерогенез

- **Вирус Эпштейна -Барра.** Доказана роль этого вируса в развитии нескольких типов опухолей человека:
- лимфомы Беркитта (африканский тип)
- В-клеточной лимфомы в условиях иммунодефицита (часто развивается при ВИЧ-инфекции, трансплантации органов)
- назофарингеальная карцинома
- **Вирус гепатита В.** Этот вирус может являться причиной развития рака печени, причем вероятнее всего в сочетании с химическими канцерогенами, например афлатоксином. Поэтому связь этого вируса раком печени можно проследить лишь на Дальнем востоке и в Африке, что связано с высоким содержанием афлатоксина в пищевых продуктах в этих регионах.

Лимфома Беркитта



Особенности опухолевого роста

1. **Бесконтрольность (автономность)**
2. **Беспредельность (бессмертие опухолевого клона)**
3. **Опухолевая прогрессия (от моноклональной к поликлональной)**
4. **Атипизм (клеточный, тканевой, биохимический, антигенный, функциональный)**

Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- **Беспредельность роста.** Любая клетка способна делиться ограниченное количество раз (**клеточный лимит Хейфлика**). Опухолевая клетка не имеет лимита деления и популяция опухолевых клеток бессмертна. Кажущийся быстрый рост опухоли связан с отсутствием регуляции торможения пролиферации. Это приводит к тому, что происходит деление большого количества клеток (средняя скорость роста солидных опухолей от 1-й клетки до 1г – 90 дней)

Оварияльная опухоль

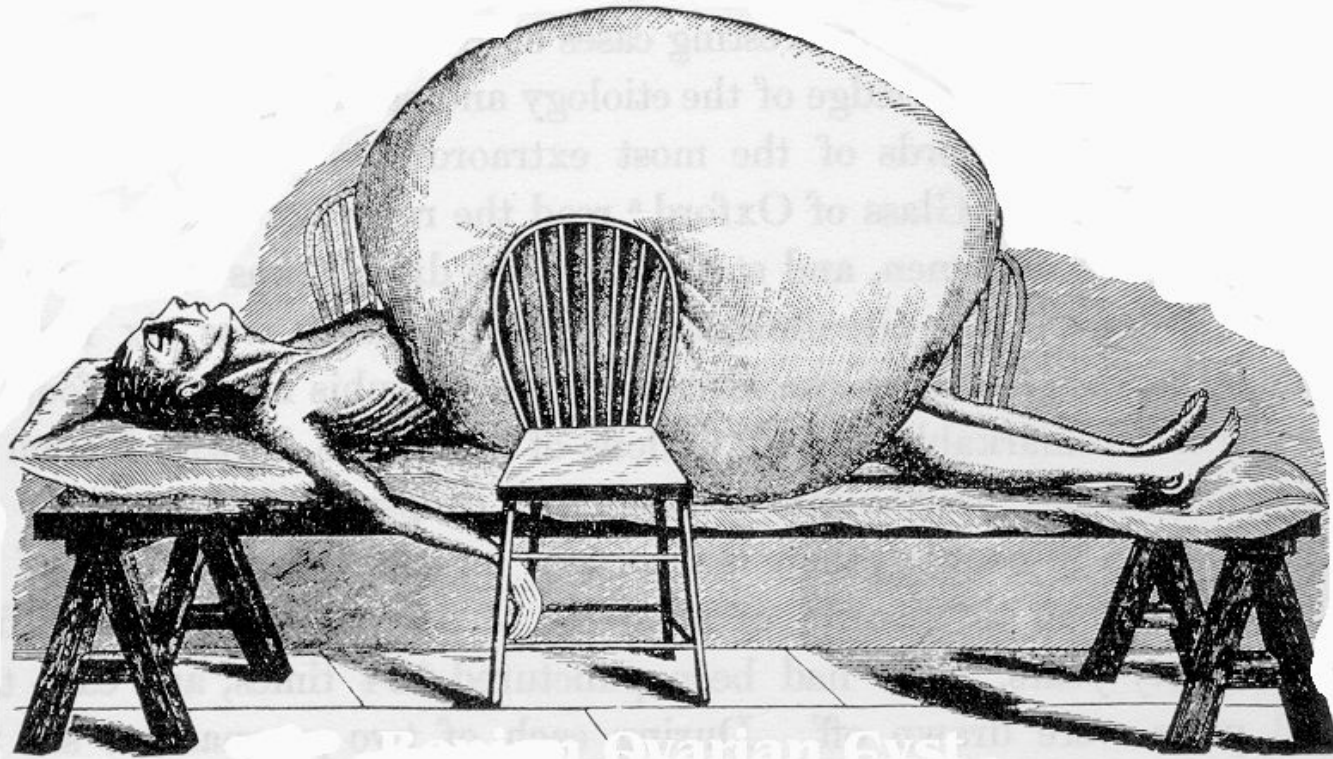


Illustration of an Ovarian Cyst

Опухоль селезенки



ВИДЫ ОПУХОЛЕВОГО АТИПИЗМА



ХАРАКТЕРИСТИКА АТИПИЗМА ОПУХОЛЕЙ



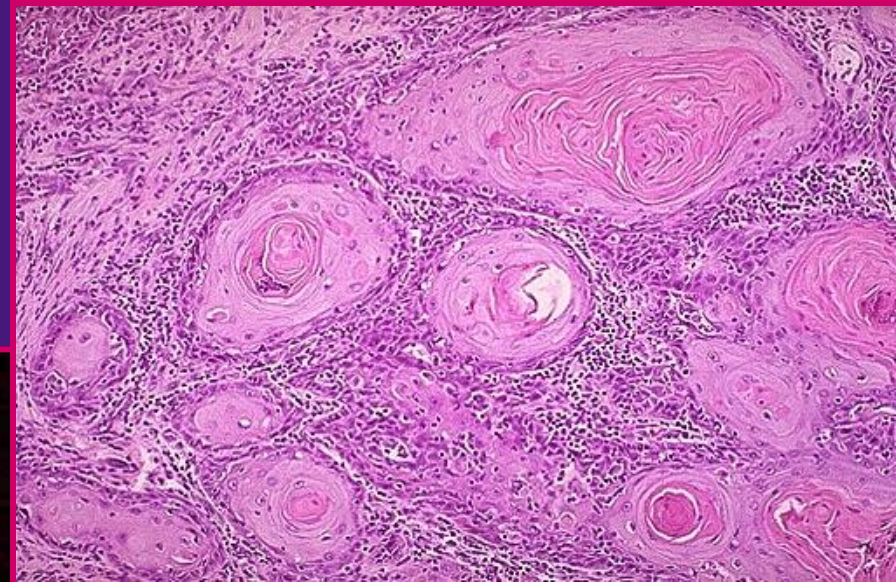
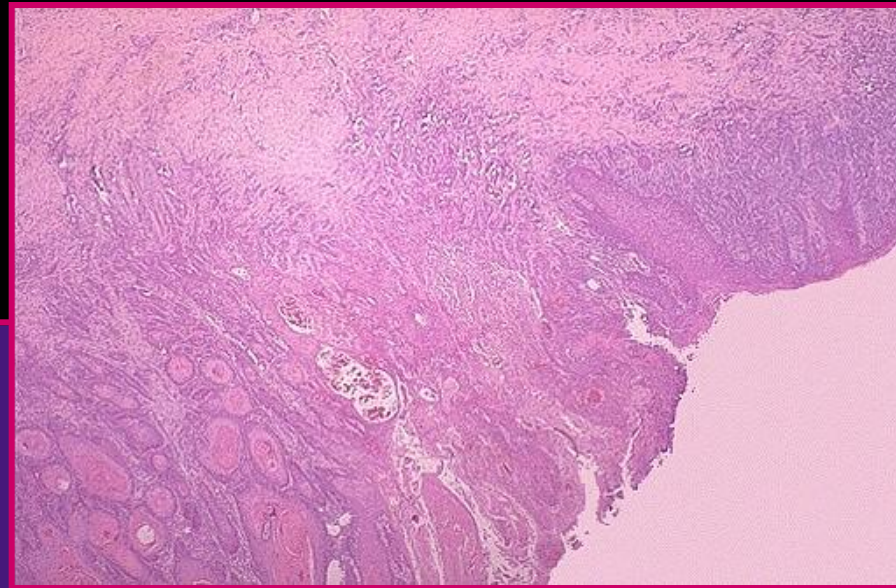
Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

Критерий	Доброкачественные	Злокачественные
Поверхность	Гладкая, в капсуле	Неровная, без капсулы
Размер	Любой	Не могут быть очень большими
Скорость роста	Низкая	Высокая
Степень дифференцировки	Более высокая	Более низкая
Сосуды	Нормальные	Многочисленные, дефективные
Наличие некроза	Редко	Часто, наличие кровоизлияний
Метастазы	Нет	Типичны

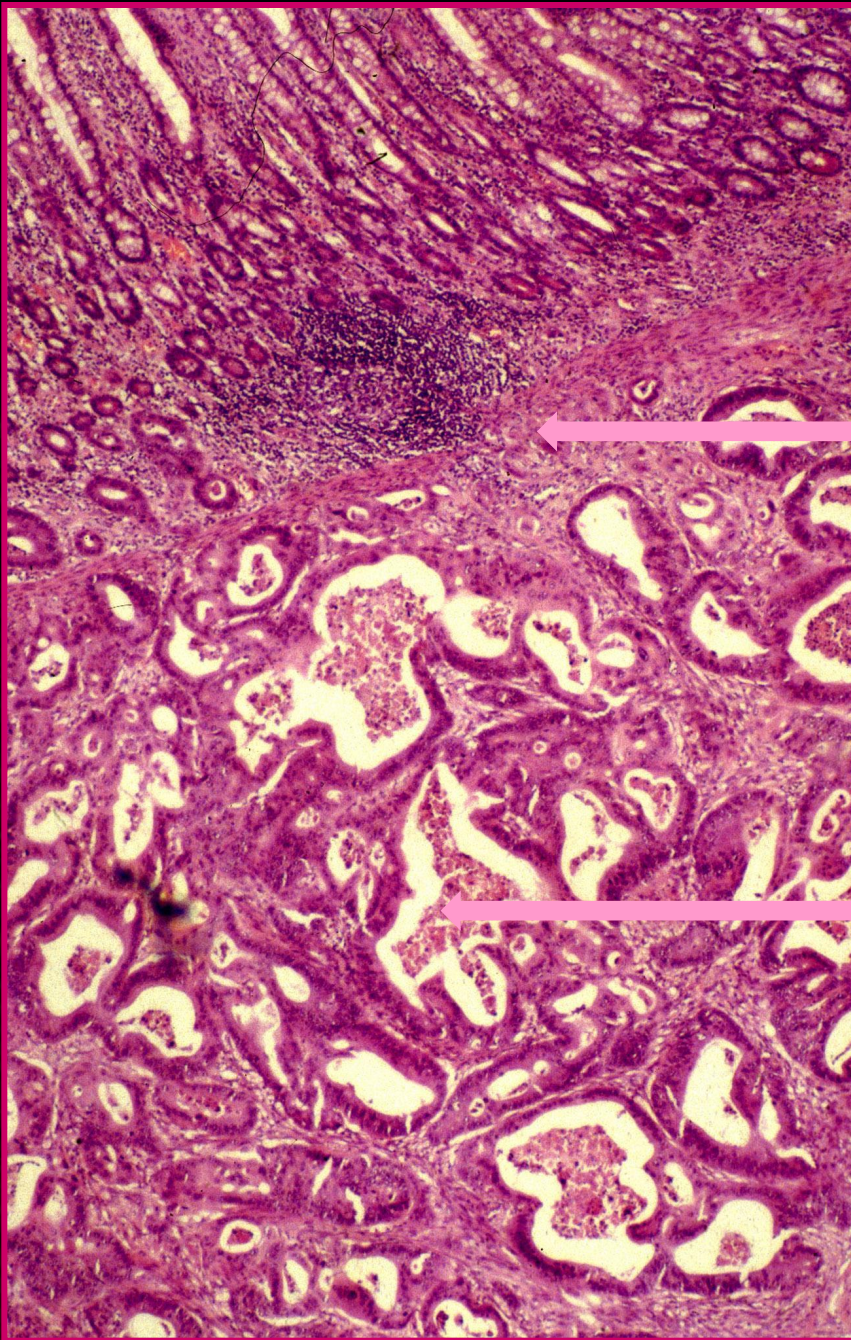
Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- **Инвазивный рост** (опухолевые клетки растут непосредственно разрушая и замещая окружающие ткани). Это свойство связано с выраженной ферментной активностью опухолевых клеток и недостаточно плотными межклеточными контактами, что позволяет клеткам легко отрываться от других клеток.

Карцинома шейки матки



Инвазия



Гладкомышечный
слой

Участки некроза

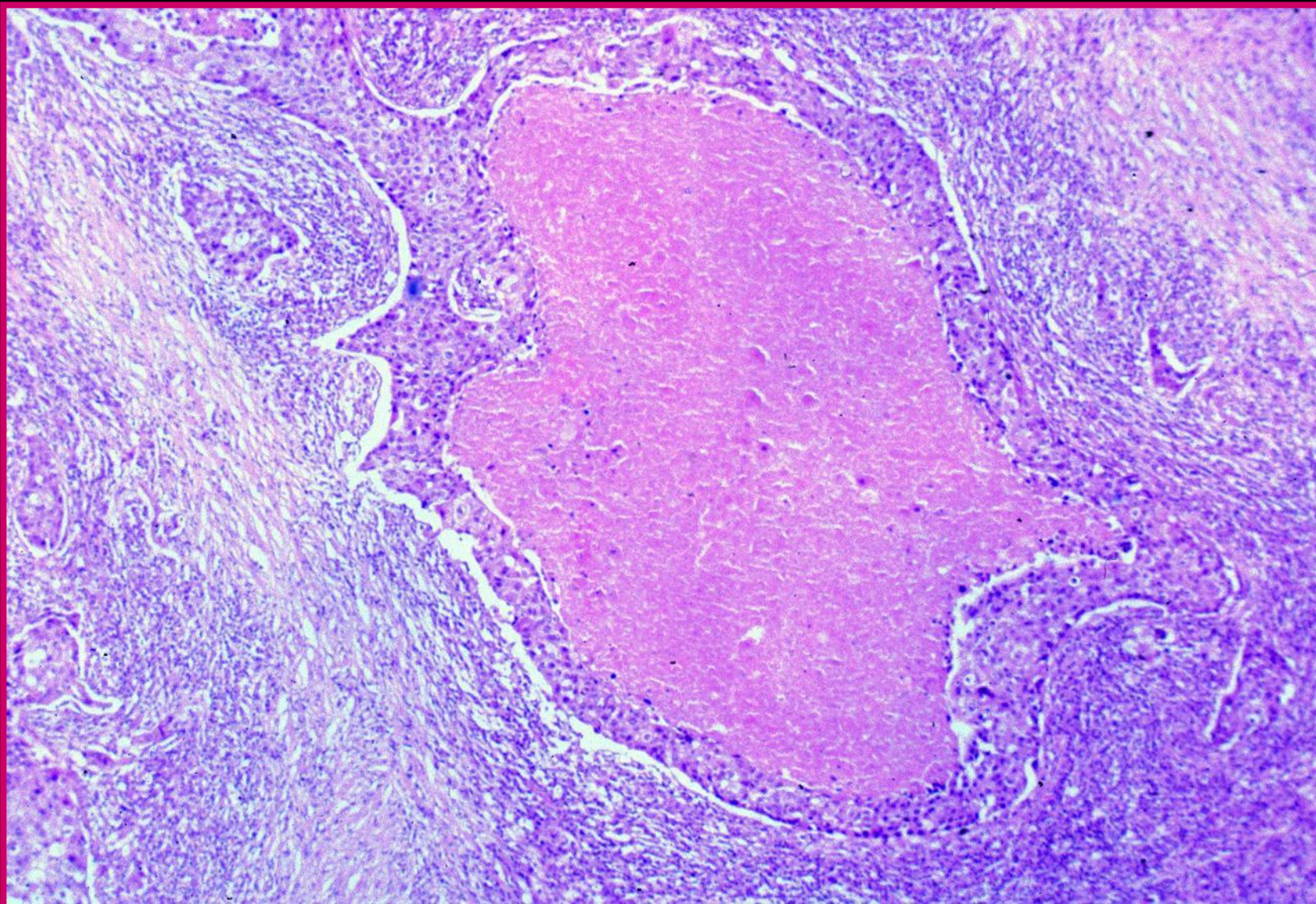
Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- **Атипизм**

1. **Структурный или тканевой атипизм**

- уменьшение объема стромальных элементов,
- увеличение соотношения «объем паренхимы/объем стромы»
- уменьшение количества крупных сосудов
- появление мелких сосудов капиллярного типа
- уменьшение содержания лимфатических капилляров и нервных окончаний

Тканевой атипизм при раке молочной железы



Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

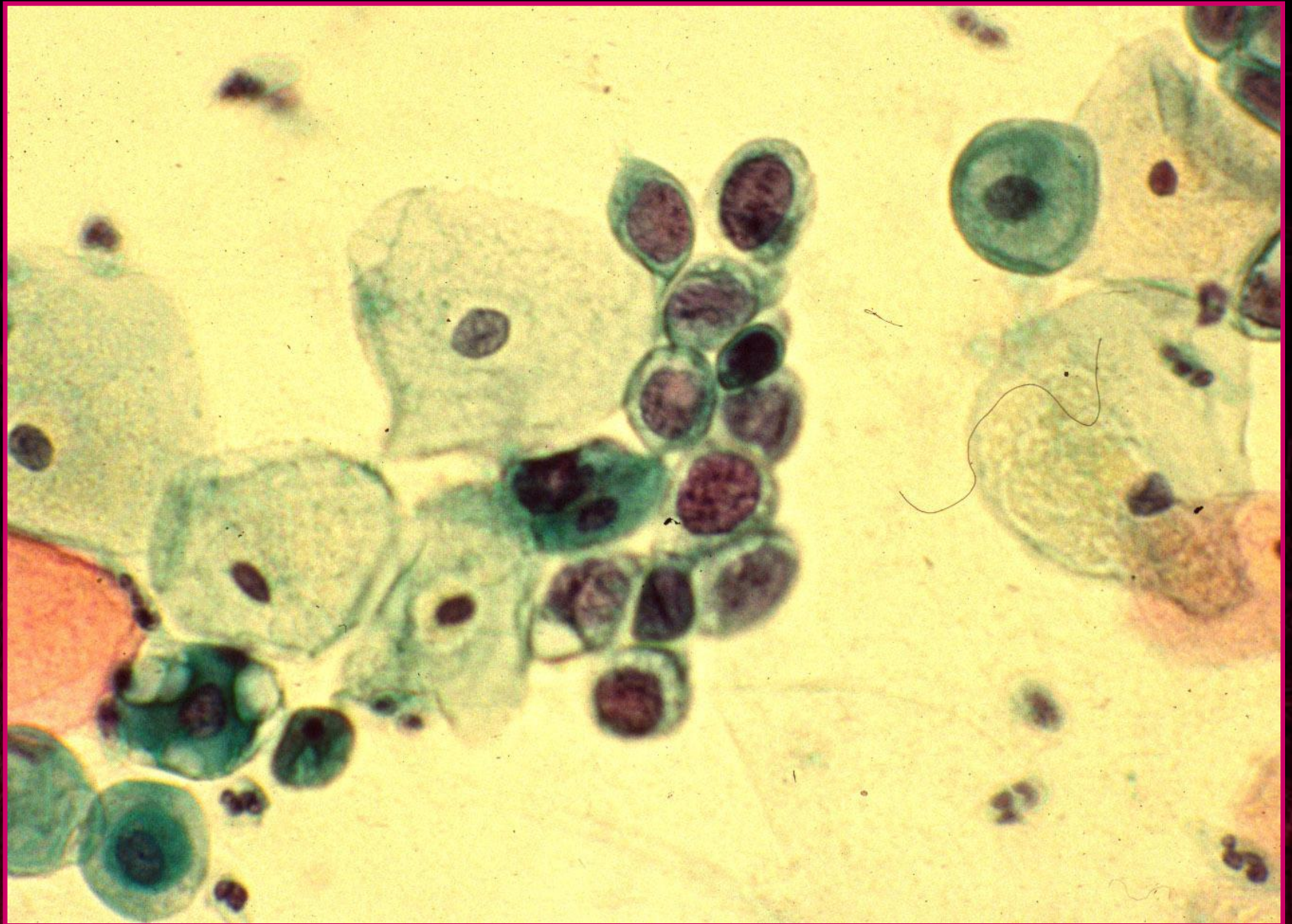
- **Атипизм**

2. Клеточный атипизм.

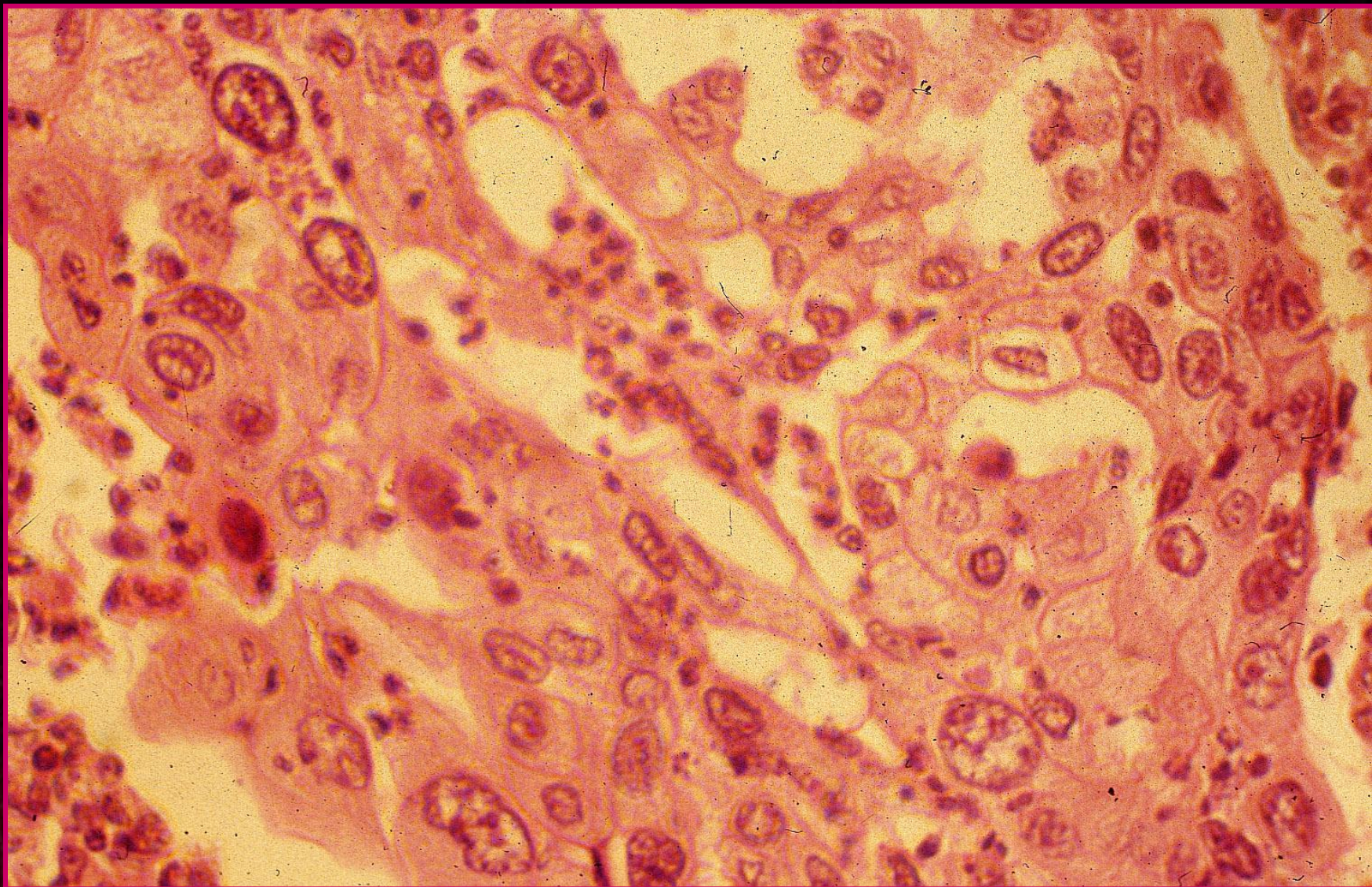
Клетка теряет морфологическую специфичность:

- упрощение структуры клеток (анаплазия)
- уменьшение клеточных контактов
- снижение содержания органелл
- относительное увеличение размеров ядра и ядрышек
- клеточный полиморфизм

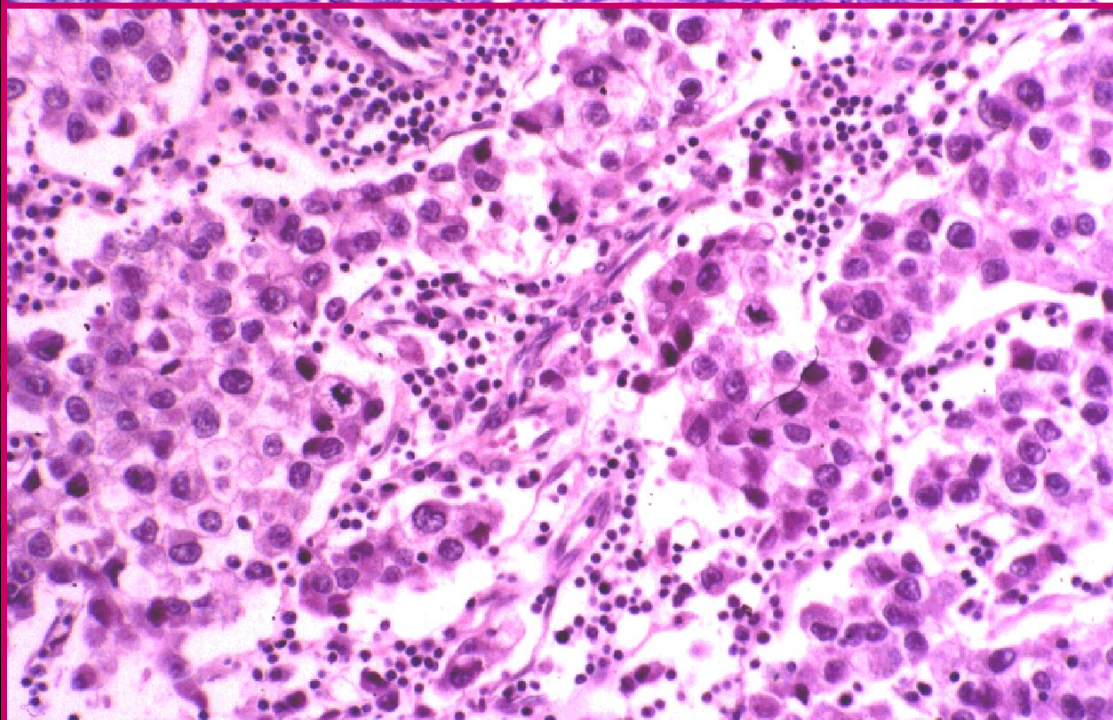
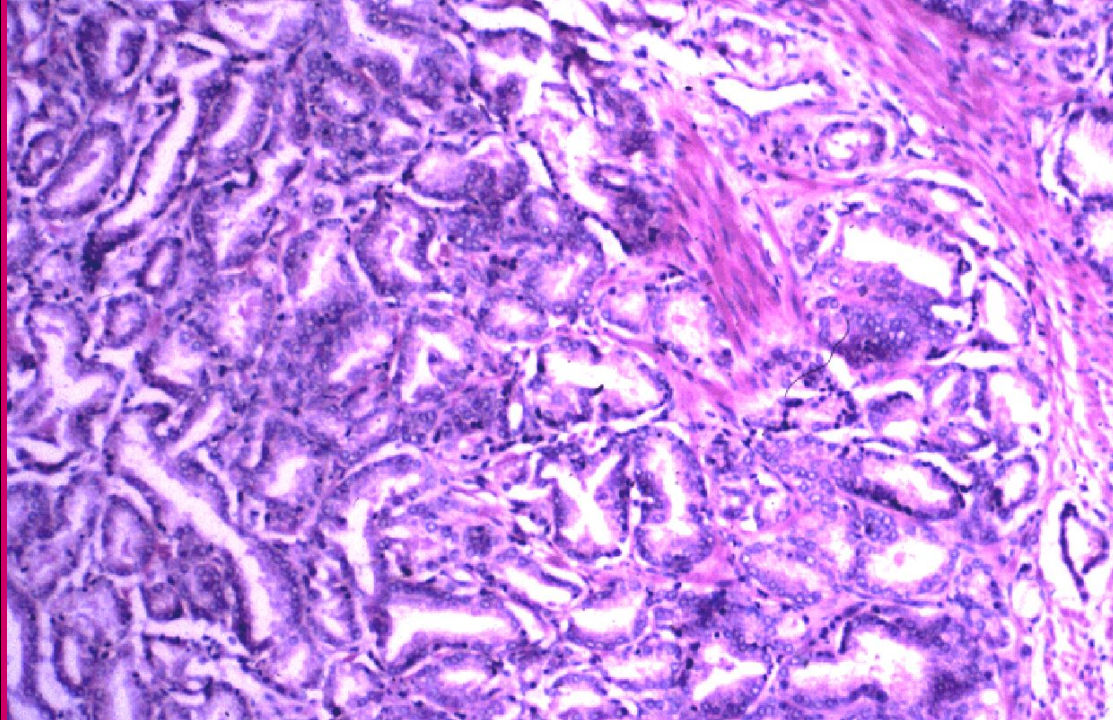
Увеличение размера ядра



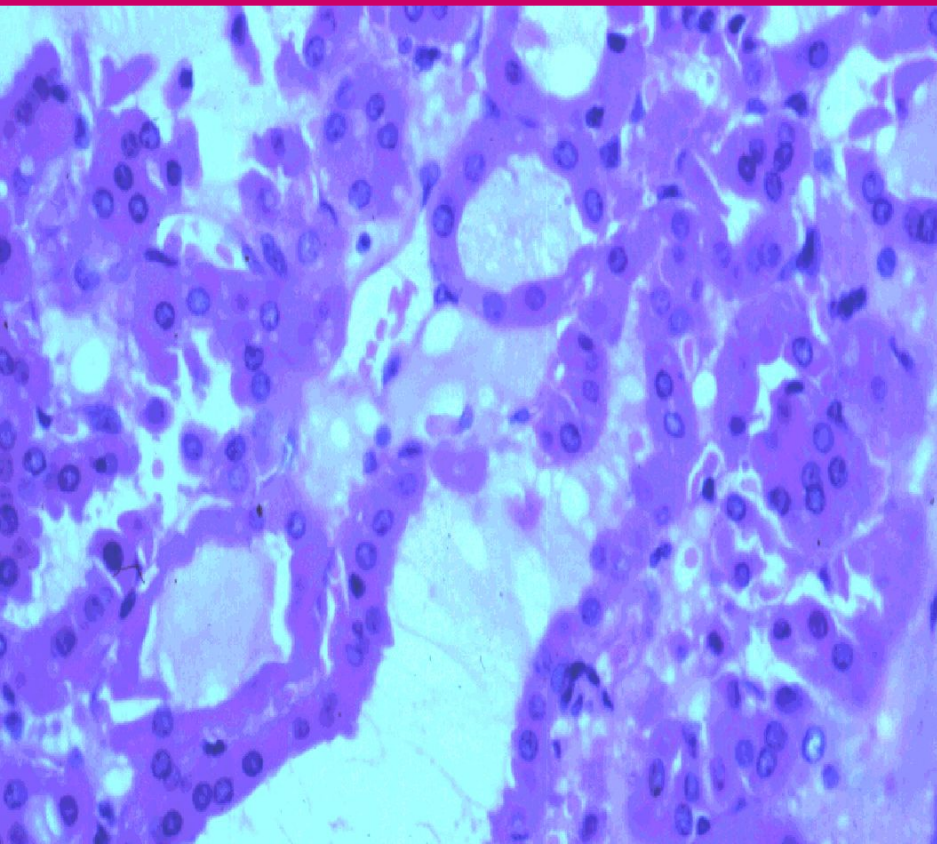
Клеточный полиморфизм



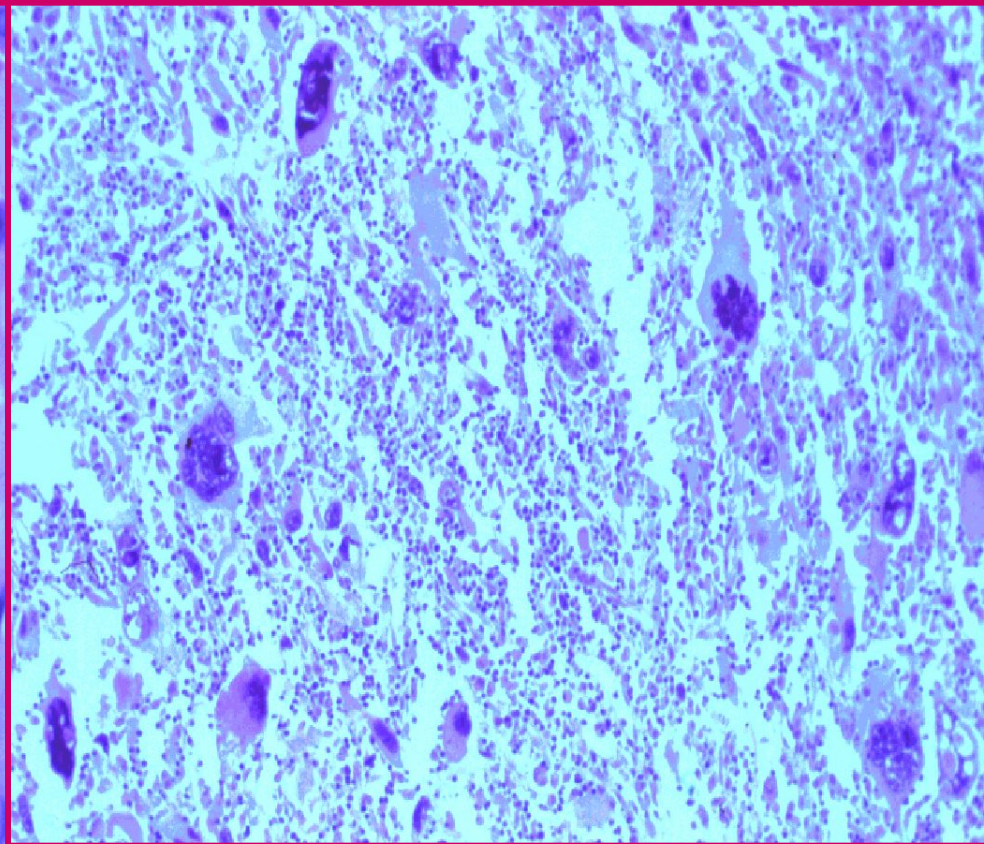
**Рак
предстательной
железы –
клеточный
атипизм**



Щитовидная железа



Норма



Анаплазия

Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- **Атипизм**

3. **Функциональный атипизм** – утрата опухолевой тканью ряда функций, присущих здоровой ткани

4. **Метаболический (биохимический) атипизм** - упрощение биохимических процессов, их унификация. Например, в опухолевых клетках печени нарушается механизм глюконеогенеза, специфичный для гепатоцитов, что связано с потерей опухолевой клеткой вырабатывать соответствующие ферменты. Нередко в малигнизированных клетках имеется повышенный синтез белка и нуклеиновых кислот, и соответственно опухолевая ткань усиленно потребляет аминокислоты. Резко повышено потребление опухолью глюкозы в анаэробном гликолизе с образованием молочной кислоты. Этот процесс нередко протекает в присутствии кислорода (отрицательный эффект Пастера).

Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

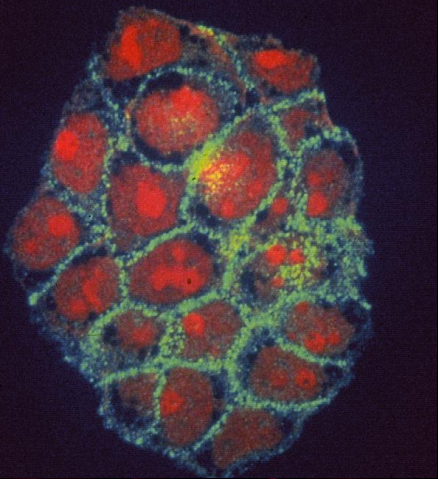
• Атипизм

5. Антигенный атипизм:

- а) Появление новых антигенов (Ag), не присущих данным клеткам, иногда упрощение или исчезновение Ag.
- б) Антигенная реверсия, т.е. появление эмбриональных антигенов. Так, типичными эмбриональными антигенами являются α -фетопротейн - (характерно его появление в крови при раке печени) — раково-эмбриональный Ag (часто появляется при опухолях желудочно-кишечного тракта).
- в) Антигенная дивергенция — появление антигенов, характерных для других тканей.

Отличие опухолевого роста от других видов тканевого роста

- Способность к **метастазированию**, т. е. образованию дочерних опухолей в других органах.
- Способность к **прогрессии**: по мере роста опухоль из моноклональной превращается в поликлональную, что сопровождается приобретением более злокачественных свойств.



Патогенез опухолевого роста

1. Гиперэкспрессия онкогенов
2. Дефицит антионкогенов
3. Нарушения регуляции апоптоза

Стадии опухолевого роста

Инициация

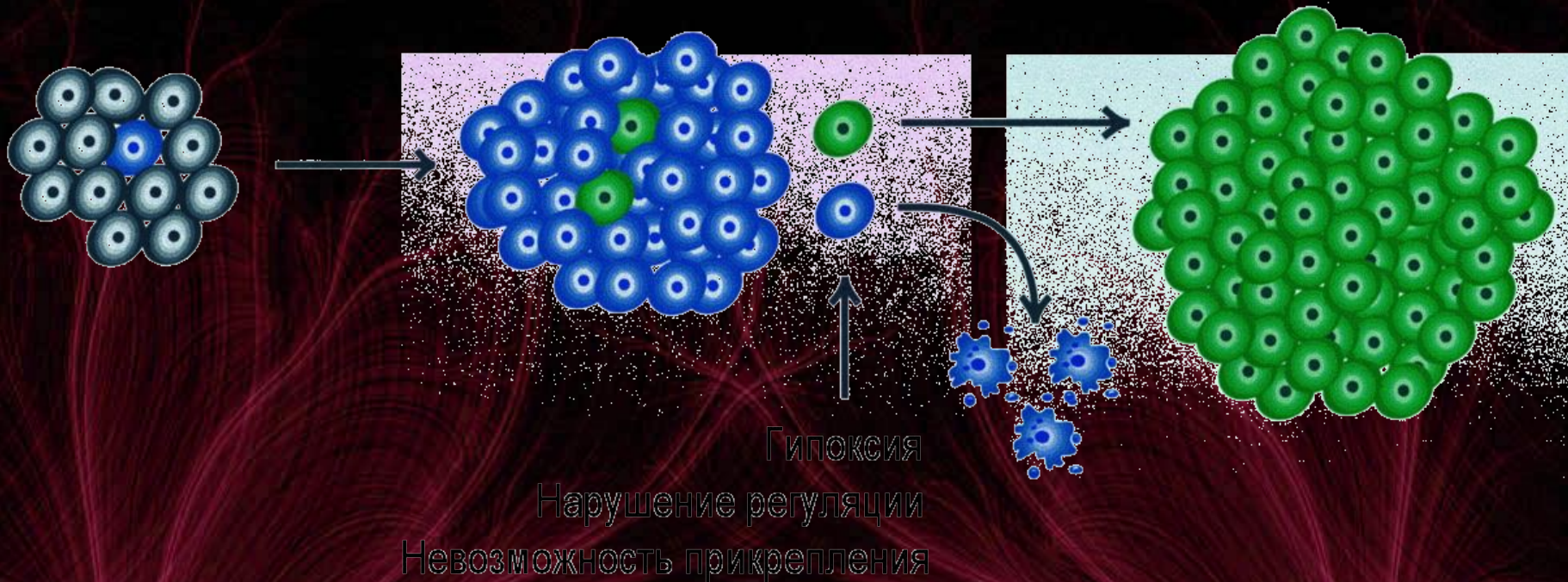
Промоция

Опухолевая прогрессия

Онкогенные
мутации

Фенотипические изменения
и начало роста

Естественный отбор
наиболее злокачественных клеток



Инициация - появление одной измененной клетки, способной пролиферировать (фенотипически клетка почти не отличается от нормальной).

Промоция - появление измененных и пролиферирующих клеток, возникших из предыдущей популяции. **Прогрессия** - приобретение способности к инвазии и метастазированию

Стадии опухолевого роста

- **Стадия инициации** - повреждение генома клетки без изменения ее фенотипических свойств. Инициация вызывается генотоксическими химическими канцерогенами, вирусами и физическими факторами. Клетка может находиться в этом состоянии любое время: от нескольких дней до десятков лет.

Стадии опухолевого роста

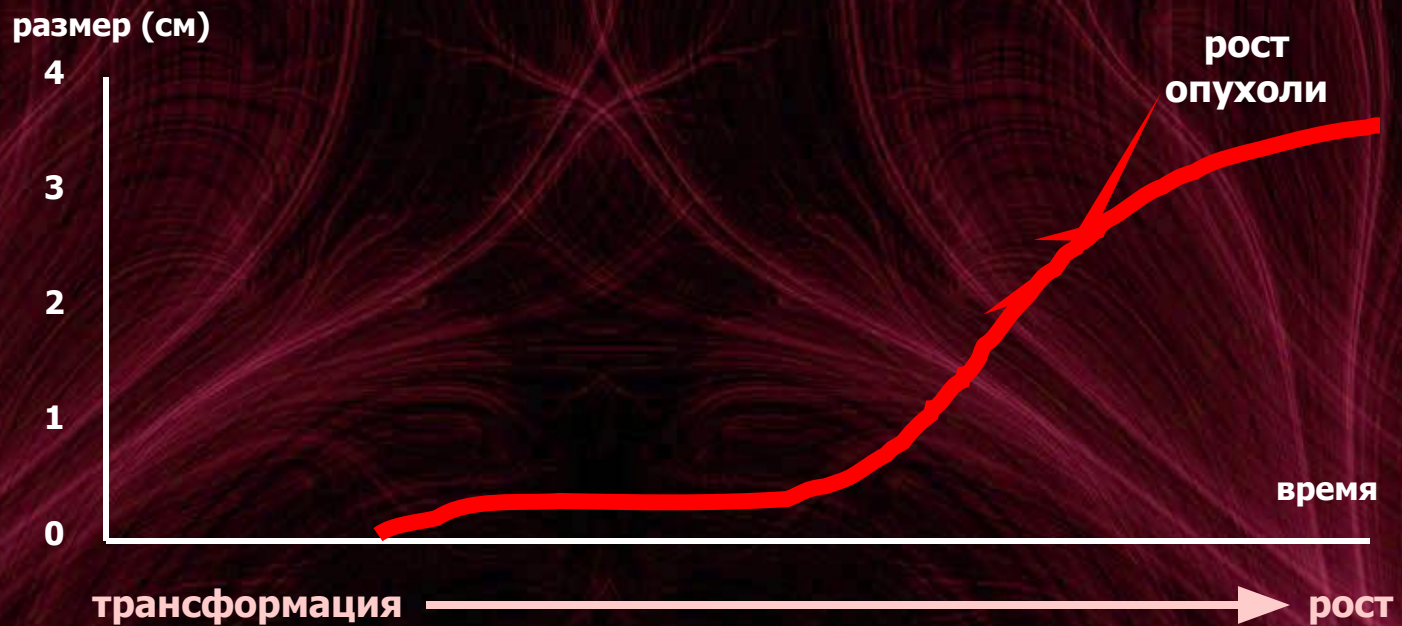
- **Стадия промоции** — изменение фенотипических свойств клетки. Эта стадия чаще всего вызывается химическими веществами - промоторами. Промоторами могут быть любые вещества, очень часто промоторами являются эндогенные канцерогены, химические вещества, относящиеся к возможным канцерогенам, а также вещества, стимулирующие деление клеток. Время действия промотора после инициатора не имеет большого значения.

Стадии опухолевого роста

- **Стадия опухолевой прогрессии** - рост одной или нескольких малигнизированных клеток до морфологически и клинически определяемой опухоли.

В зрелой опухоли делится только 20% или менее клеток. Так, для роста от 1-й клетки до опухоли массой 1 грамм требуется деление 30-ти поколений клеток (минимальный срок такого роста - 90 дней). Для роста от 1 грамма до 1 килограмма - всего 10 поколений. Таким образом,

Рост опухоли и её трансформация (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



Гены, участвующие в канцерогенезе

- Повреждение генома клетки происходит по 3-м классам регулирующих генов:
 - а) стимулирующих рост - протоонкогенов
 - б) ингибирующих рост - антионкогенов
 - в) отвечающих за апоптоз



Типы онкогенов

1. Факторы роста
2. Рецепторы к факторам роста
3. Белки внутриклеточной сигнализации
4. Регуляторные ядерные белки

1. Онкогены, кодирующие факторы роста

- **sis** в 22 паре хромосом (**s**imian **s**arcoma virus). Кодирует фактор роста тромбоцитов. Активация этого онкогена происходит при таких опухолях как астроцитомы, остеосаркома и некоторые другие.
- **hst-1** (**h**uman **s**tomach **c**ancers), **int-2** (mammary tumors virus **i**ntegration) - кодируют факторы роста фибробластов. Часто выявляются в геноме опухолевой клетки при раке желудка, молочной железы, меланомах.

2. Онкогены, кодирующие рецепторы к факторам роста - мембранным белкам с протеинкиназной активностью. Теория онкогенов предполагает выработку рецепторов с постоянной высокой активностью, т.е. не зависящих от стимуляции самим фактором роста.

- **erb-B** в 7 паре хромосом (avian **erythroblastosis virus**) - несколько онкогенов (B1, B2, B3). Кодируют синтез рецепторов к эпидермальному фактору роста. На здоровой клетке количество таких рецепторов $1,5 \cdot 10^5$, а при появлении этих онкогенов достигает до $70-90 \cdot 10^5$. Они обнаруживаются в клетках при плоскоклеточном раке легкого (erb-B1), раке молочной железы, желудка, легких, яичников (erb-B2, erb-B3).
- **fms** в 5 паре хромосом (**feline McDonough sarcoma virus**), кодирующий рецепторы к КСФ-М. Появляется при острых миелобластных лейкозах.

3. Онкогены, кодирующие передачу сигнала в клеточной цитоплазме.

а. Связанные с мембранными рецепторами и системой ГТФ и G-протеинов.

- **ras** (murine **sarcoma virus**) - группа онкогенов в различных хромосомах (6, 11, 12 парах хромосом). В норме уровень ГТФ, а следовательно и G-протеина ограничены активностью фермента ГТФ-азы, который в свою очередь регулируется ГТФ-азным активирующим протеином (GAP). Продукты **ras** - онкогенов являются белками, прочно связывающимися с GAP и таким образом угнетающими активность ГТФ-азы. Это приводит к тому, что в клетке повышается уровень ГТФ, а следовательно и G-протеина, что приводит к усиленной стимуляции пролиферации клеток. С этими онкогенами связано почти 30% всех опухолей легких, кишечника, поджелудочной железы, некоторые лейкозы. Очень часто химический канцерогенез связан с появлением именно **ras**- онкогенов.

б. Связанные с протеинкиназами, не зависящими от рецепторов на мембране клеток.

- **abl** (**Abelson murine leukemia**) в 9 паре хромосом, часто транслоцируется на 22 хромосому с одновременным нарушением регуляции. Наиболее часто активация этого онкогена выявляется при хроническом миелолейкозе.

4. Ядерные протеины, участвующие в транскрипции и репликации ДНК.

- **myc** в 8 паре хромосом (avian **myelocytomatosis virus**) осуществляет активацию транскрипции ДНК, особенно усиление активности генов, стимулирующих рост (**sis** - онкогена). Выявляется при мелкоклеточном раке легких, лимфоме Беркитта и др.

Антионкогены или гены супрессии опухолей.

- Было найдено, что многие наследственные опухоли связаны с мутациями некоторых генов, что приводило к потере их функции и возникновению опухолей. Такие гены были названы **«антионкогены»**. Свои названия антионкогены получили от заболевания, при котором они были впервые выявлены, либо по названию кодируемого ими белка.



Антионкогены (гены супрессии опухолевого роста)

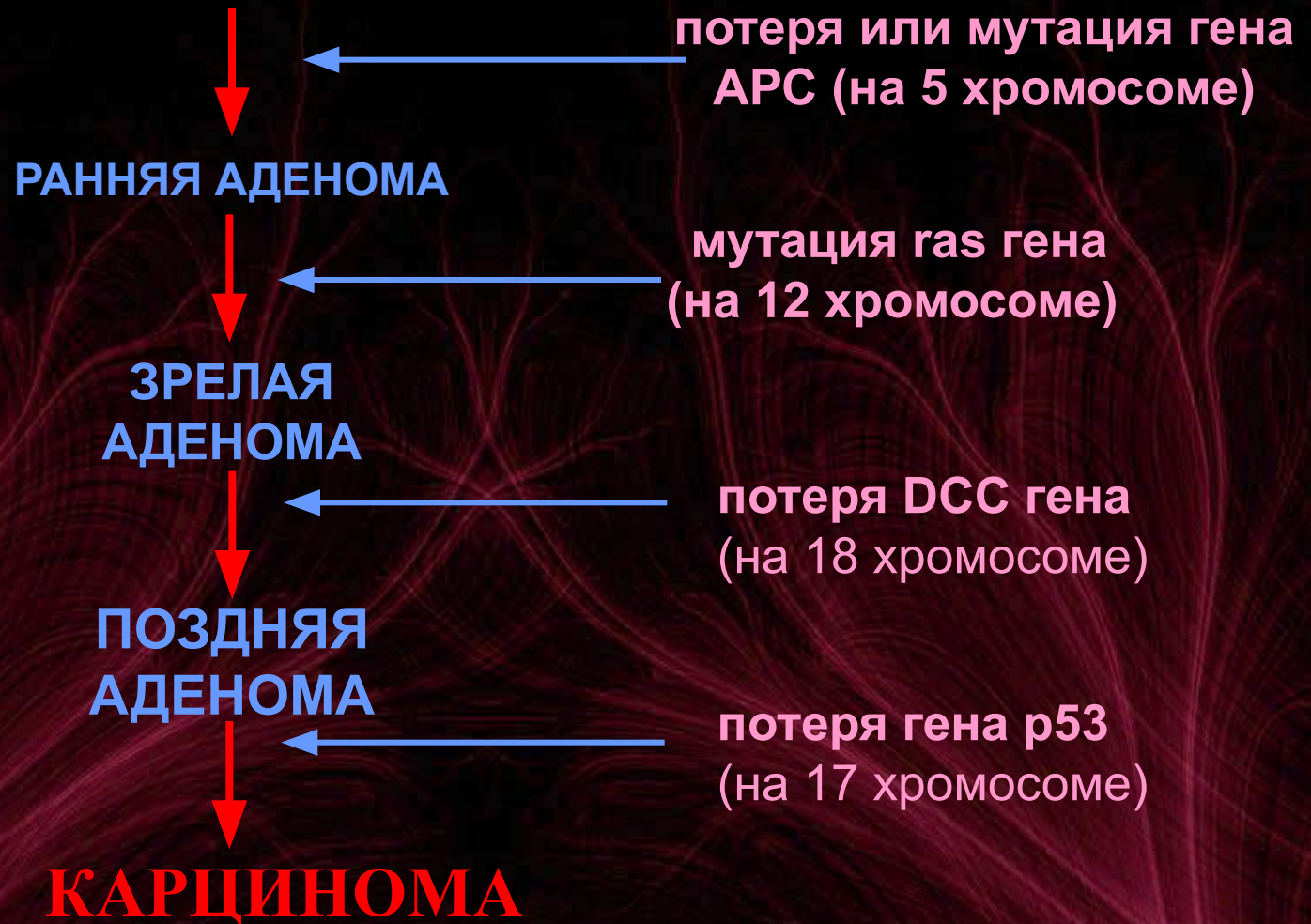
- Rb1 (Retinoblastoma) – белок, ингибирующий вступление клетки в S фазу
- NF-1 (Neurofibromatosis) – белок, активирующий ГТФазу
- DCC (Deleted in Colon Carcinoma) – белки, регулирующие межклеточные контакты (кадгерины)
- APC (Adenomatous Polyposis Coli) – белок, прикрепляющийся к β -катенину

Гены общего контроля

- BRCA-1, BRCA-2 (Breast Cancer) – контроль репарации двойных разрывов в ДНК
- p53 – ядерный фосфопротеин p53 (30 – 70% больных), стимулирует апоптоз
- p16 – контроль клеточного цикла (80% больных)

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ЭВОЛЮЦИИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

НОРМАЛЬНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ



МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

(греч. metastasis - перемещение)

- * перенос клетки опухоли на расстояние от основного (“материнского”) узла и**
- * развития опухоли того же гистологического строения**
- * в другой ткани или органе.**

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КЛЕТОК ОПУХОЛ И

**ЛИМФОГЕНН
ЫЙ**

*** чаще карциномы**

**ГЕМАТОГЕНН
ЫЙ**

*** чаще саркомы**

**ТКАНЕВО
(имплантационн
ый)**

ЭТАПЫ И УСЛОВИЯ ЛИМФО- И ГЕМАТОГЕННОГО ПУТЕЙ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОДЕЙ

ОТДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

ИНВАЗИЯ КЛЕТКИ В СТЕНКУ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ИЛИ КРОВЯНОГО СОСУДА (ИНТРАВАЗИЯ)

ЭМБОЛИЯ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ КЛЕТКИ НА СТЕНКЕ МИКРОСОСУДА

ИНВАЗИЯ КЛЕТКИ В СТЕНКУ СОСУДА И В ОКРУЖАЮЩУЮ ЕГО ТКАНЬ (ЭКСТРАВАЗИЯ)

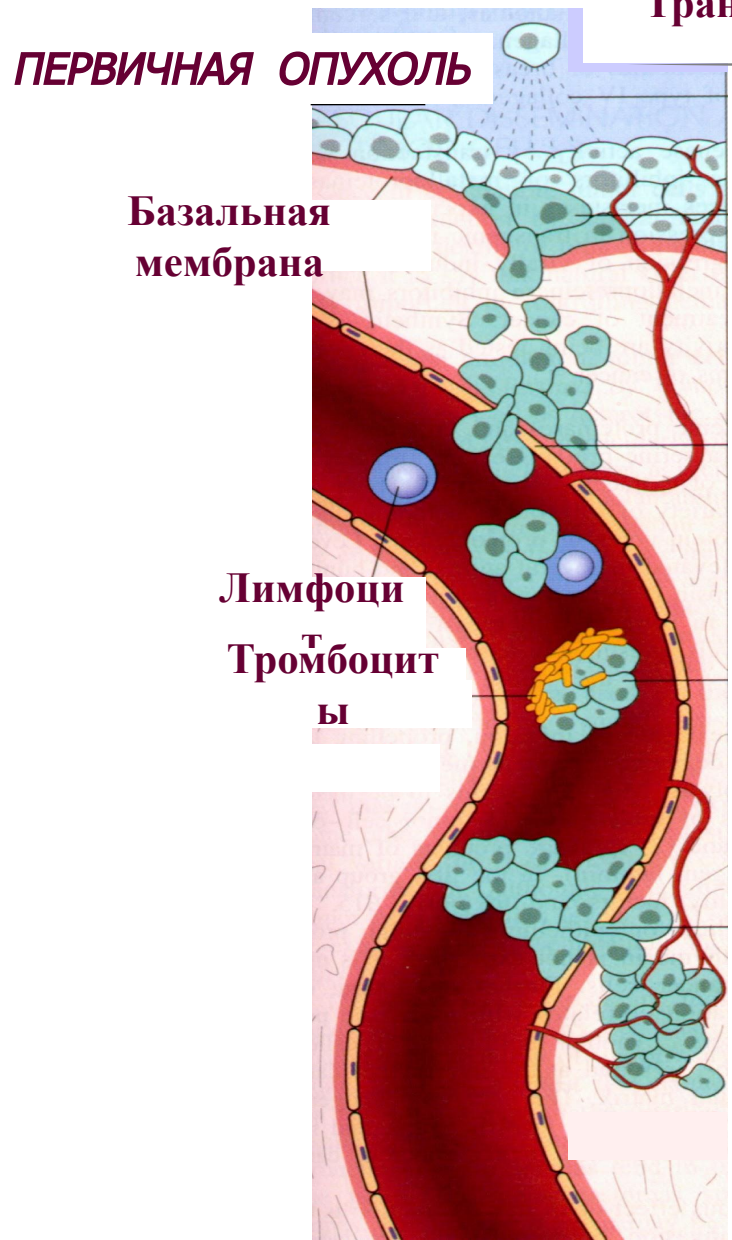
ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАСТАЗА

Услови
* Факторы инвазии

Услови
* Дефект антицеллюлярных механизмов
* Иммунное угнетение
* "Антигенное упрощение"

Услови
* Факторы дефицита местных факторов
* Факторы тканевой "тропности"

ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ("метастатический каскад")



- Трансформированные клетки
- Клональная
- Определяющая прогрессия
- Рост
- Ангиогенез
- Метастазирующий пул клеток
- ✓ Инвазия через базальную мембрану
- ✓ Проникновение через внеклеточный матрикс
- ✓ Интравазация
- ✓ Взаимодействие с лимфоцитами
- ✓ Эмбол опухолевых клеток
- ✓ Адгезия к базальной мембране сосуда
- ✓ Экстравазация
- ✓ МЕТАСТАЗ ОПУХОЛИ
- ✓ Ангиогенез