

عامل رگ ساز تومور

Tumor Angiogenesis Factor (TAF)

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۶، صفحه ۴۸۸-۴۸۴

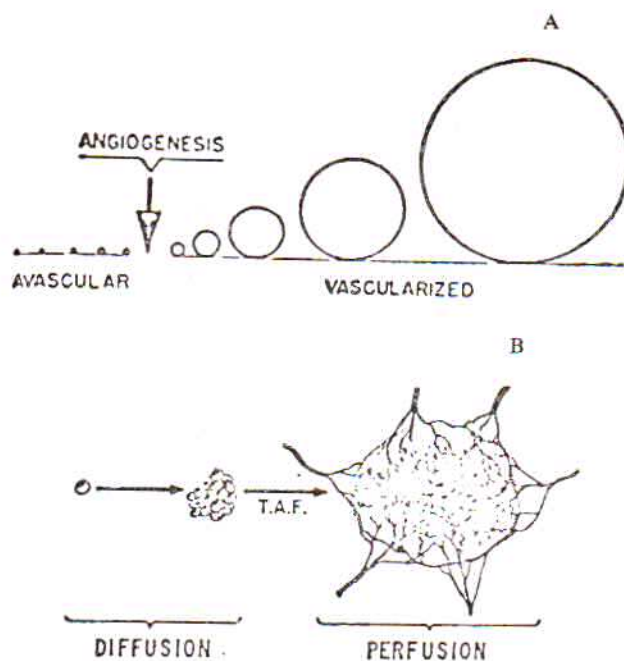
دکتر حمید علی صاحب اختیاری *

آمدن مویرگهای جدید از طرف میزبان میگردد، سپس این رگها کنترل کننده مهمی در رشد تومور میگردند بنابراین رگ سازی مهمترین عامل در ترمیم، رژنراسیون و رشد نسج میباشد و وقتی میزبان تشکیل رگهای جدید بامیزان رشد نسجی متناسب نباشد گردش خون لازم برقرار نشده و در نتیجه نکروز یا توقف رشد بوجود میآید (۲ و ۳ و ۱۵). گرین بلات (Greenblatt) و همکارانش (۱۳) ثابت کردند که تومورها میتوانند باعث ایجاد رگهای جدید شوند و این اولین مشاهده تجربی بود که نشان میداد یک عامل همومورال پنام عامل رگ ساز تومور (Tumor Angiogenesis Factor = TAF) ممکن است باعث افزایش مویرگی شود. گیمبرون (Gimbrone) و همکارانش (۱۱ و ۱۰ و ۹ و ۸) و بسیاری از محققین دیگر با تحقیقات خود این موضوع را بیشتر روشن کردند و نشان دادند که رشد تومور توپر یک رشد پیوسته و مداوم نیست بلکه در دو مرحله جداگانه یعنی مرحله بدون رگ (Avascular Phase) و مرحله رگ دار (Vascular Phase) انجام میگردد. در مرحله بدون رگ تومور در حال خفته (Dormant) باقی میماند و رشد بعدی وقتی میسر است که مرحله رگ دار بوجود آید (۱۰). این پدیده در مورد پیوند اعضا و بافتهای کوچک که عروق تغذیه کننده آنها بسیار کوچک بوده و امکان آناستوموز آنها موجود نیست نیز صادق است (۱۶ و ۱۷ و ۱۸). پیوند در این حالات وقتی عملی خواهد بود که نسج مربوط توانائی رگ سازی (Angiogenesis) و پرولیفراسیون عروقی را داشته باشد تا اینکه عروق جدید از محیطی که نسج در آن پیوند شده است جوانه زده و جریان خون نسج پیوند شده برقرار گردد (۵ و ۷).

سلولهای آندوتلیوم رگها بطور طبیعی فعالیت پر سازی (Proliferative) کمی دارند ولی در مواردیکه تحریک شده یا آسیب ببینند فعالیت پر سازی آنها بسرعت افزایش یافته و سلولهای جدید و رگهای تازه میسازند. این پدیده نوسازی آندوتلیوم در مورد ترمیم بافتها اهمیت فراوانی دارد و نمونه بارز آن تولید نسج گرانولاسیون (Granulation Tissue) در جوانه های گوشتی است. قدرت رگ سازی (Angiogenesis) نه فقط در مورد ترمیم بافتها دارای اهمیت است بلکه یک عامل اساسی در رشد نسج سرطانی نیز بشمار میرود و بدون آن، مجموعه سلول سرطانی قادر به رشد نخواهد بود (۵ و ۱۲ و ۱۵). نقش رگ سازی در تومور از قدیم مورد توجه بوده است و بخوبی میدانند که یک تومور خوش خیم بمراتب کمتر از یک تومور بدخیم همان بافت، قدرت رگ سازی دارد و نکروز نسج سرطانی تا حد زیادی مربوط به عدم فعالیت رگ سازی و ناتوانی در انتقال خون بآن ناحیه میباشد. تعداد زیاد و متراکم سلولها در داخل تومورهای توپر (Solid)، فقط باین علت میتوانند بزندگی ادامه دهند که خود محرک ایجاد مویرگهای جدیدی باشند. در ابتدا فکر میکردند که واکنش رگ سازی در اطراف نئوپلاسمهای توپر، ثانویه است و یا واکنشی نسبت به مواد زائد تومور میباشد ولی مطالعات اخیر نشان داده است که اگر فشرده سلولهای نئوپلازیک را بچوبانی تزریق کنند باعث تحریک سلولهای آندوتلیال شده، در نتیجه مویرگهای جدیدی ایجاد میگرددند (۸ و ۹ و ۱۰). این پدیده ارتباطی به مواد زائد تومور ندارد و عقیده بر اینست که رگ سازی تومور در نتیجه یک محرک مخصوص همومورال (Homoral) میباشد که بوسیله تومور ترشح شده، باعث بوجود

مرحله بدون رگ (Avascular Phase):

وجود این مرحله در رشد تومور مورد قبول عده‌ای از محققین نمی‌باشد زیرا در این مرحله تومورها اغلب از نظر اندازه میکرو-سکو پیک بوده و یا لااقل قابل لمس نمی‌باشند. بهر حال شواهد تجربی زیادی وجود دارد که وجود مرحله بدون رگ را ثابت مینماید. تومورهای کاشته شده در گوش خرگوش چندین روز قبل از وارد شدن عروق جدید در آنها بدون رگ باقی ماندند و تومورهای کاشته شده در قرنیه خرگوش بمدت دو ماه بدون رگ باقی ماندند و تومورهای کاشته شده در غشاء کوریوالاتوئیک جنین جوجه حتی وقتی تومور در مجاورت عروق کوریوالاتوئیک قرار داده شد، در حدود ۷۲ ساعت بدون رگ باقی ماندند (۸). در این تجربیات تومورهای پیوند شده تا قطر ۲ میلی‌متر، در مدت ۷۲ ساعت مرحله بدون رگ، تا قطر یک میلی‌متر کوچک شدند درحالیکه تومورهای پیوند شده بقطر نیم میلی‌متر یا کمتر، تا قطر یک میلی‌متر رشد نمودند سپس در این اندازه در مرحله بدون رگ باقی ماندند (۹). در مرحله بدون رگ تومورها از راه دیفوزیون (Diffusion) تغذیه کرده و هیچ گاه از حد معین بیشتر رشد نمی‌کنند درحالیکه در مرحله رگ دار از راه پرفوزیون (Perfusion) تغذیه نموده و سرعت رشد مینمایند (۱۸ و ۱۷) (شکل ۱).



شکل یک

A- نمایش دیگراماتیک مراحل بدون رگ و رگ دار.

B- تومورهای توپر در ابتدا بوسیله دیفوزیون ساده در محیط خارج رگی زندگی می‌کنند و برای رشد بیشتر به رگ سازی احتیاج دارند. تومور در این موقع بوسیله پرفوزیون به زندگی ادامه میدهد.

موارد بالینی مرحله بدون رگ را در کارسینومای «in situ» گردن رحم، ملانومای سطحی پوست و متاستازهای کوچک و متعدد سرطان تخمدان درصفاق میتوان نام برد (۱۹).

مرحله رگ دار (Vascular Phase):

قدرت رگ سازی (Angiogenesis) مربوط به وجود عامل رگ-ساز تومور (T.A.F) بوده و این قدرت در مورد نسوج مختلف متفاوت میباشد. مثلاً پوست و نسج مغز استخوان توانائی زیادی برای رگ سازی دارند و در مدت زمانی در حدود ۲۴ ساعت بعد از کاشته شدن، رگ دار میگردند درحالیکه نسوجی مثل کلیه و کبد برای چنین مطالعه‌ای مناسب نمی‌باشند چون در آنها نكروز از نوع انعقادی (Coagulative) ایجاد میشود. از طرف دیگر اگرچه نسج کاشته شده طحال قادر به رگ-سازی سریع نیست ولی در محل اکتوپیک بزنگی ادامه میدهد و بنا بر این نشان میدهد که تحمل نسوج مختلف نسبت به مرحله بدون رگ اولیه متفاوت است بنابراین بعد از پیوند یک تومور، در مدت زمانی که نسبت به دستگاه تومور-میزبان (Tumor - host System) متفاوت است مویرگهای جدید بدخل تومور نفوذ میکنند و رشد این رگها همیشه از طرف بافت میزبان بطرف سلولهای کاشته شده است. مثلاً در مورد غشاء کوریوالاتوئیک جوجه، مویرگهای جدید بعد از ۷۲ ساعت بدخل تومور پیوند شده نفوذ مینمایند درحالی که در تومورهائی که روی عنبیه (Iris) در اطاق قدامی چشم خرگوش کاشته شده بودند رگ سازی در روز چهارم یا پنجم اتفاق افتاد. در مورد کارسینومای کاشته شده روی قرنیه خرگوش نسبت به فاصله محل کاشته شدن تا لب (Limbus) یک تا هشت هفته برای رگ دار شدن وقت لازم بود (۹).

بعد از نفوذ مویرگها در تومور در مدت ۲۴ ساعت رشد سریع تومور شروع میگردد و در بعضی از تجربیات این رشد سریع بطور تصاعدی (Exponential) ادامه پیدا کرده، ممکن است تومور در مدت ۲ هفته، تا ۱۶۰۰۰ برابر حجم اولیه اش بزرگ شود. در محل ورود عروق در محیط تومور، سلولهای تومورال در گروههای استوانه‌ای شکل در اطراف مویرگ میتوز پیدا میکنند و این نشان میدهد که حد اکثر رشد تومور در مجاورت یک واحد مویرگی اتفاق می‌افتد سپس نكروز مرکزی مرحله بدون رگ از بین رفته و تومور در حال رشد سالم بنظر میرسد. وقتی تومور رگ دار بقطر در حدود ۳-۱ سانتی‌متر میرسد اغلب نكروز مرکزی دوباره ایجاد میگردد و مکانیسم احتمالی آن اینست که در این حالت فشار نسجی در مرکز تومور از فشار نسجی محیط بیشتر می‌شود و در نتیجه عروق مرکزی تومور تحت فشار قرار میگیرند.

در مقایسه مراحل دو گانه مذکور، در مرحله رگ‌دار خصوصیات بدخیمی يك تومور توپر جدا کثر وجود دارد و در واقع بعضی از خصوصیات بدخیمی ممکن است بستگی به وجود عروق جدید در تومور داشته باشند و اگر چه شواهد مستقیم وجود ندارد ولی میتوان این نظریه را بیان داشت که در تئوپلاسم‌های پر رگ بعلت افزایش فشار رنجی، با دسترسی تومور به مویر گها و از بین رفتن مویر گها در عمق تومور، ممکن است متاستاز سلولی تسهیل گردد.

تحريك مویر گها بوسیله تومور

همانطور که گفته شد در حیوان بالغ تحت شرایط طبیعی رشد مویر گی پدیده نادری است ولی در موارد التهاب، واکنش‌های ایمنی و یا ترمیم زخم میتوان رگ سازی را مشاهده نمود که مکانیسم آن با رگ سازی تومورها یا پیوند نسج بکلی متفاوت است.

کارالو (Cavallo) و همکارانش (۲) نشان دادند که بعد از کاشتن تومور در داخل قرنیه خرگوش بدون وجود واکنش التهابی و خیلی زودتر از موقعی که واکنش ایمنی ظاهر شود تحريك عروق جدید پدیدار میگردد و وقتی قطعات نکروتیک تومور (که بوسیله حرارت یا انجماد کشته شده بودند) در قرنیه کاشته شدند بهیچ وجه باعث بوجود آمدن عروق جدید نشدند (۲). برای رد این موضوع که زخم اطراف يك تومور کاشته شده ممکن است علت رگ سازی تومور باشد، کاشتن تومور داخل قرنیه کمک زیادی میکند یعنی اگر فاصله ۱-۲ میلی متر از لمب شکافی در قرنیه ایجاد شود باعث تحريك مویر گی جدید نمی شود مگر اینکه در آن محل تومور زنده کاشته شود. بنابراین میتوان اینطور نتیجه گرفت که رگ سازی تومور از سایر پدیده‌هایی که همراه با پر سازی مویر گی است کاملاً مجزا میباشد (۲ و ۱۴ و ۱۶).

فعالیت رگ سازی تومور در انتقالهای مکرر (۱۵ و ۱۶ و ۱۷):

بعد از کاشتن نسج مغز استخوان و قطعاتی از نسج طحال در نسج زیر جلدی شکم موش صحرایی مشاهده گردید که نسج مغز استخوان بعد از کاشتن باعث واکنش شدید عروق در اطراف خود میشود و در مدت ۲۴ ساعت جوانه‌های عروقی وارد نسج کاشته شده میشوند بطوریکه نمیتوان حد مشخصی را بین نسج کاشته شده و نسج اطراف آن تعیین نمود و بعد از ۳-۴ روز نسج کاشته شده شامل تعداد زیادی فیبروبلاست و مویر گ بود که از نظر شکل بافتی بصورت يك نسج گرانولاسیون در می‌آمد. در مراحل بعدی این نسج گرانولاسیون شروع به تشکیل يك ندول Hemopoietic نمود که بوسیله لایه‌ای از استخوان احاطه شده بود (ندول مغز استخوان). در مقایسه، نسج طحال کاشته شده يك واکنش آهسته عروقی را نشان میداد و بعد از ۴۸ ساعت هنوز جوانه‌های عروقی در آنها وارد نشده بود و بین نسج کاشته شده و محیط اطراف حد مشخصی وجود داشت و بسادگی

و بدون ایجاد خونریزی، نسج کاشته شده قابل برداشت بود. در این مدت باستثنای لایه محیطی، در بقیه نسج کاشته شده، نکروز ایجاد نگردید و اولین جوانه عروقی بعد از ۳-۴ روز در نسج کاشته شده دیده شد. در این موقع وقتی نسج کاشته شده برداشت میشد در نسج اطراف خونریزی پدید آمد و سپس لایه محیطی زنده برای برقراری ساختمان طحال در قسمت نکروزه نفوذ نمود و نتیجه انتهایی تشکیل يك ندول از نسج طحال بود که از نظر هیستولوژیک با نسج اولیه تفاوت مهمی نداشت و قابل تشخیص نبود.

با جدا کردن و کاشتن دوباره این نسج در نسج زیر جلدی طرف مقابل شکم موش صحرایی در زمانهای متفاوت (بعد از کاشتن اولیه) میتوان باین نتیجه رسید که این عمل سیر ادامه زندگی قطعات کاشته شده طحال را تغییر نمی‌دهد در حالی که در مورد مغز استخوان با جدا کردن و کاشتن دوباره در حین ۲۴ ساعت اول، بعد از کاشتن اولیه، میزان ادامه زندگی در آنها کاهش می‌یابد و این موضوع در ۱۲ ساعت اول بعد از کاشتن اولیه خیلی واضح میباشد و جدا کردن و کاشتن دوباره نسج مغز استخوان در طی این مدت از رتئوراسیون نسج کاشته شده جلوگیری نموده میزان ادامه زندگی را به حداقل کاهش میدهد.

بنابراین میتوان نتیجه گرفت که میزان تحمل نسج مختلف نسبت به مرحله بدون رگ اولیه متفاوت بوده و زمان بوجود آمدن مویر گهای جدید از طرف میزبان (دراثر تحريك نسج کاشته شده) متغیر میباشد.

رگ سازی (Angiogenesis) عامل کنترل کننده رشد تومور:

(۱۰۹ و ۱۱۰)

وقتی سلولهای تومورال وارد بدن حیوانات کردند سرعت (در مدت چند روز) واسکولاریزه میشوند یعنی مرحله بدون رگ، قابل مشاهده نخواهد بود و موقعی که تومور قابل لمس گردد مرحله بدون رگ سپری شده است. بهر حال تحت شرایط تجربی مخصوص میتوان زمان مرحله بدون رگ را طولانی نمود. در این حالت تومورها بیشتر از ۲-۱ میلی متر قطر رشد نخواهند کرد و بندرت تعداد سلولهای آنها از ۱۰۵ تا ۱۰۶ تجاوز مینماید. این تومورها توده‌های کوچکی هستند که مرکزی نکروتیک داشته و اطراف آنها را قشر سلولی در حال میتوز میپوشاند. با جلوگیری از رگ سازی میتوان رشد تومور را متوقف نمود و با تجربه‌ای که بر روی اطاق قدامی چشم خرگوش انجام شد صحت این نظریه بیشتر ثابت گردید یعنی سلولهای تومورال تزریق شده بداخل زلالیه اطاق قدامی چشم خرگوش فقط تا حد کره‌هایی باندازه تقریبی ۰/۹ میلی متر مکعب رشد نمودند ولی با وجود ادامه زندگی، بر حجم آنها بیشتر از این حد افزوده نشد و مویر گهای جدید از ایریس (Iris) بداخل زلالیه رشد

نکردند. این ندولها بمدت چند هفته بدون رگ بزندگی ادامه دادند در آزمون دیگر وقتی همین تومور را در مقابل عروق ایس قرار دادند بعد از ۴۵ روز واسکولاریزه گردید و حجم تومور تا بیش از ۱۶/۰۰۰ برابر حجم اولیه در مدت ۲ هفته افزایش یافت و منجر به تخریب کامل چشم گردید. کامل شدن مرحله بدون رگ و شروع مرحله رگ دار با تغییر شکل واضح منحنی رشد مشخص میگردد

۲- با نفوذ این مویرگها بداخل تومور رشد آن تومور به دو مرحله بدون رگ و رگ دار تقسیم میگردد. این تومورها در مرحله بدون رگ توسط دیفیوژن ساده (Simple diffusion) مواد غذایی و مواد زائد بزندگی ادامه میدهند، در حالیکه برای ادامه زندگی و رشد بیشتر احتیاج به نفو واسکولاریزاسیون دارند تا از طریق پرفوژن (Perfusion) بتوانند مواد غذایی دریافت کرده و مواد زائد را از محیط اطراف خود دور نمایند.

۳- در مرحله بدون رگ تومورهای مختلف نمیتوانند بیشتر از چند میلی متر رشد نمایند چون بالاخره دیفیوژن ساده مواد غذایی و مواد زائد در هر یک از مجموعه های سلولی متوقف خواهد گردید و وقتی رگ سازی (Angiogenesis) وجود نداشته باشد، به علت توقف دیفیوژن در حد معین، اگرچه تومور با قطر کم بزندگی ادامه خواهد داد ولی بدون فعالیت (Dormant) باقی میماند.

۴- رشد مویرگی ایجاد شده از طرف تومور از حوادثی که باعث نفو واسکولاریزاسیون در التهاب، ترمیم زخم و یا Delayed hypersensitivity میگردد مکانیسمی کاملاً متفاوت دارد.

۵- اگرچه مرحله رگ دار وابسته یا تاحدودی مسئول خصوصیات بدخیمی تومور میباشد با این وصف احتمال دارد که بتوان با طولانی کردن مرحله بدون رگ نتیجه درمانی خوبی بدست آورد.

۶- Anti - angiogenesis باین معنی است که با جلوگیری از «TAF» ممکن است بتوان از رشد تومورهای توپر بیشتر از ۳-۴ میلی متر جلوگیری نمود و با دست یافتن به Anti - angiogenesis میتوان از آن بعنوان یک روش درمانی مهم علاوه بر روش های موجود استفاده کرد. اخیراً با استفاده از غضروف نوزادان Neonatal Cartilage بدست آمده از استخوان کتف خرگوش توانسته اند از پراسازی مویرگی در اثر تومور جلوگیری نمایند.

با توجه به نتایج بالا، سئوالات زیر میتوانند مبنای مناسبی برای مطالعات آینده باشند:

- الف: آیا احتمال ساختن آنتی بادی برضد TAF وجود دارد؟
ب: اگر بتوان از رگ دار شدن یک تومور تازه جلوگیری نمود آیا میتوان از تشکیل متاستاز بوسیله آن جلوگیری کرد؟
پ: آیا یک تومور بدون رگ به شیمی درمانی حساس تر است؟

تومورهای کاشته شده که در ابتدا بیشتر از یک میلی متر (۱ تا ۲ میلی متر) قطر داشتند در همین مرحله بدون رگ تا قطر یک میلی متری کوچک میشدند در حالیکه آنهایی که نیم میلی متر یا کمتر قطر داشتند تا قطر یک میلی متر رشد مینمودند و این پدیده در مورد انواع مختلف تومورهای کاشته شده مشاهده میشود. علت اینکه چرا در هر یک از حالات بالا رشد تومور بدون رگ در قطر یکسان متوقف میگردد معلوم نیست. برای پسی بردن باین موضوع کورهائی از تومورهای بدون رگ «in vitro» در آگار رشد داده شد و برای اینکه در اثر فقدان مواد غذایی تازه از رشد تومور جلوگیری نشود محیط رشد تومورها هر روز تعویض گردید. در این تجربه مشاهده شد، در مواقعی که تعداد کوره های توموری زیاد بودند قطر متوسط آنها بطور معکوس با تعداد کوره ها در محیط رشد بستگی داشت ولی وقتی هر کوره توموری به تنهایی در حجم زیادی از محیط کشت رشد داده شد، رشد آن در قطر متوسطی در حدود ۳-۴ میلی متر متوقف گردید و تعداد سلولهای آن از ۱۰۶ تجاوز ننمود یعنی تعداد سلولهای جدید ایجاد شده در محیط این کوره ها متناسب با تعداد سلولهای بود که در اثر نفوذ مرکز کوره مربوط از بین میرفت. بنابراین میتوان اینطور نتیجه گرفت که وقتی سطح هر کوره برای دفع کاتابولیتها و جذب مواد غذایی بوسیله دیفیوژن ساده غیر کافی گردد کوره ها به قطر بدون فعالیت (Dormant Diameter) میرسند و هم چنین میتوان گفت که مرحله بدون رگ در in vivo نیز باید با چنین مکانیسمی عمل نماید.

نتیجه :

با توجه به مطالب ذکر شده میتوان چنین نتیجه گرفت که:

- ۱- تومورها یک محرك مخصوص هومورال - Tumor Angio

REFERENCES:

- 1- Brem H., Folkman J.: Inhibition of Tumor angiogenesis mediated by Cartilage. J. Exp. Med. 141: 427-439, 1975.
- 2- Cavallo T., Sade R., Folkman J. et al: Tumor angiogenesis: Rapid induction of endothelial mitosis demonstrated by autoradiography. J. Cell. Biol. 54: 408-420, 1972.
- 3- Folkman J.: Anti-angiogenesis: New Concept for therapy of Solid tumors. Ann. Surg. 175: 409-416, 1972.
- 4- Folkman J.: Tumor Angiogenesis: Therapeutic implications. N. Engl. J. Med. 18: 1182-1186, 1971.
- 5- Folkman J.: Tumor Angiogenesis Factor. Cancer Research. 34: 2109-2113, 1974.
- 6- Folkman J., Merler E., Abernathy C, et al. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J. Exp. Med. 133: 275 - 288, 1971.
- 7- Folkman J., Hochberg M.: Self - regulation of growth in three dimensions. J. Exp. Med. 138: 745-753, 1973.
- 8- Gimbrone MA. J., Catron RS., Leapman SB., et al : Tumor growth and neovascularization : an experimental model using the rabbit Cornea. J. Natl. Cancer. Inst. 52: 413 - 472, 1974.
- 9- Gimbrone MA. J., Leapman SB., Catron RS. et al: Tumor angiogenesis: iris neovascularization at a distance from experimental intraocular tumors. J. Natl. Cancer Inst. 60: 219 - 228, 1973.
- 10- Gimbrone MA. Jr, Leapman SB., Catron RS., et al: Tumor dormancy in vivo by Prevention of neovascularization. J. Exp. Med. 136: 261-276, 1972.
- 11- Gimbrone MA. Jr, Gullino PM.: Neovascularization induced by intraocular xenografts of normal, Preneoplastic and neoplastic mouse mammary tissues. (Abstract). Fed. Proc. 33: 396, 1974.
- 12- Goldacre RJ., Sylven B.: A rapid method for studying tumor blood supply using Systemic dyes. Nature (Lond.) 184, 63 -64, 1959.
- 13- Greenblatt M., Shubik P.: Tumor angiogenesis: Transfilter diffusion Studies in the hamster by the Transparent Chamber Technique. J. Natl. Cancer Inst. 41: 111-124, 1968.
- 14- Sidky IA., Averbach R., Lymphocyte-induced angiogenesis: a quantitative and Sensitive assay of the graft - VS - host reaction. J. Exp. Med. 141: 1084 -1100, 1975.
- 15- Tavassoli M., Crosby W. H.: Bone formation in heterotopic implants of Kidney Tissue. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 137: 641-644, 1971.
- 16- Tavassoli M., Crosby W. H.: The fate of fragments of liver implanted in ectopic sites. Anat. Rec. 166: 143 - 152, 1970.
- 17- Tavassoli M., Ratzan J., Crosby W. H.: Studies on regeneration of heterotopic Splenic autotransplants. Blood 51: 701 - 709, 1973.
- 18- Tavassoli M., Maniatis, Binder R. A., Crosby W. H.: Studies on marrow histogenesis. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 138: 868-870, 1971.
- 19- Wolf JE. Jr, Hobler WR. Jr: Tumor angiogenic factor and human skin tumors. Arch. Dermat. 111: 321 - 327, 1975.