

# مطالعه شاخص‌های بیولوژیک و شیوع تومور خودبخود پستان در موش رازی: مدل آزمایشگاهی سرطان پستان، نژاد ایرانی

فاطمه توده دهقان<sup>۱\*</sup> محمدحسن متدین<sup>۱</sup> محمدرضا غلامی<sup>۲</sup>

۱) بخش تحقیق و پرورش حیوانات آزمایشگاهی موسسه تحقیقات واکنس و سرم‌سازی رازی کرج، کرج - ایران.

۲) بخش پاتولوژی موسسه تحقیقات واکنس و سرم‌سازی رازی کرج، کرج - ایران.

(دریافت مقاله: ۱ شهریور ماه ۱۳۸۴، پذیرش نهایی: ۱۰ اسفند ماه ۱۳۸۵)

## چکیده

موش رازی اولین موش آزمایشگاهی ایرانی است که در موسسه رازی ایجاد شده و مستعد به تومور خودبخود پستان می‌باشد. در این مطالعه میزان وسن ابتلا به تومور، عوامل دخیل در بروز آن و برخی از پارامترهای خونی در این نژاد بررسی گردید. میزان بروز سرطان در موش‌های رازی ماده بکر در مقایسه با ماده‌های مولد در یافت کننده هورمون اختلاف معنی‌داری نشان داد ( $p < 0.05$ ) ولی با موش‌های نژاد NMRI ماده بکر که از بدو تولد از مادران رازی شیر خورده بودند اختلافی نداشت. میزان ابتلا در موش‌های رازی که از بدو تولد از مادران NMRI شیر خورده بودند بسیار کمتر از سه گروه دیگر بود. میزان اریتروسیت، لکوسیت، PCV، نوتروفیل، منوسیت و لنفوسیت در موش‌های رازی بدون تومور و دارای تومور در  $p < 0.05$  اختلافی نداشتند. این تومور فقط در ماده‌های بالغ دیده می‌شود و نوع آن آدنوکارسینوم تشخیص داده شد. به نظر می‌رسد فاکتور شیر بیش از عوامل ژنتیک و تحریکات هورمونی در بروز آن نقش داشته باشد. با توجه به نتایج بدست آمده می‌توان موش رازی را بعنوان مدلی مناسب برای استفاده در مطالعات مربوط به تومور پستان و داروهای ضد سرطان معرفی نمود.

واژه‌های کلیدی: موش، تومور خودبخود پستان، هماتولوژی، پاتولوژی. لاینسترنول.

شناسنامه علمی و معرفی آن بعنوان یک مدل آزمایشگاهی، کارهای زیادی در قالب طرح تحقیقاتی از سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۰ انجام گردید در طی این تحقیق پنج ساله کلنی موش افزایش داده شد و از نسل نهم تا نسل چهاردهم به روش همخونی تکثیر گردید. سپس موش‌های بدست آمده، به گروه‌های آزمایشی تقسیم شدند و مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند.

## مواد و روش کار

**الف) گروه بندی حیوانات:** موش‌های مورد مطالعه به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم بندی شدند:

**گروه اول:** تعداد ۱۰۰ سر موش ماده بالغ رازی بصورت یک سرنزبه همراه ۴ سر ماده جفت اندازی شدند. ماده‌هایی که زایمان کردند به همراه نوزادان خود به قفس‌های انفرادی منتقل گردیدند.

**گروه دوم:** ۵۴ سر موش ماده بالغ جوان رازی به صورت چهارتایی در داخل قفس، بدون جفت اندازی نگهداری شدند.

**گروه سوم:** تعداد ۱۴ ماده بالغ جوان رازی به طور معمول جفت اندازی شدند و از روز اول پس از زایمان روزانه به مدت ۲۱ روز (طی دوران شیرواری) به میزان ۱۸/۵ mg/kg از هورمون لاینسترنول (lynestermol) با لوله معدی دریافت کردند.

**گروه چهارم:** تعداد ۴۷ سر از موش‌های NMRI که از روز اول تولد از مادران رازی شیر خوردند و همچنین تعداد ۴۳ سر موش رازی که از روز اول تولد توسط مادران NMRI شیر داده شدند.

## مقدمه

بروز سرطان پستان در موش تحت تاثیر فاکتورهای مختلف مانند ویروس (۶، ۲، ۳، ۴)، محرک‌های شیمیایی (۲، ۷، ۱۳)، هورمون (۲، ۳، ۱۷) و عوامل ایمنو لوژیک، تغذیه و ژنتیک (۴، ۱۲، ۱۶، ۱۷) می‌باشد. میزان ابتلا به تومور پستان در نژادهای مختلف متفاوت است (۱۱، ۱۰). قدیمی‌ترین نژاد موش مستعد به تومور پستان موش DBA می‌باشد که در سال ۱۹۰۹ توسط دکتر لیتل تولید شده است و سپس در سال ۱۹۲۰ موش‌های C3H با میزان بروز ۲۸ درصد سرطان و CBA که از موش DBA گرفته شده‌اند، معرفی گردیدند (۱۰). از دیگر نژادهای مستعد به تومور پستان می‌توان موش‌های DD با ۲۷/۵ درصد (۱۰) و Balb/c-p53<sup>+</sup> با ۵۵ درصد (۱۱) بروز سرطان پستان را ذکر کرد. موش رازی یکی از موش‌های آزمایشگاهی است که مستعد به سرطان خود بخود پستان می‌باشد. تاریخچه پیدایش این موش مربوط به سال ۱۳۵۴ است که موش‌های وحشی نروماده به رنگ پشت قهوه‌ای - زیر شکم سفید، جهت اهلی کردن از منطقه حصارک کرج به آزمایشگاه بخش پرورش حیوانات آزمایشگاهی موسسه رازی منتقل شدند. پس از ۹ نسل جفت اندازی بصورت همخونی، موشی به رنگ سیاه به دست آمد که در اندیکس بین المللی سال ۱۹۸۷ به نام رازی (Razi/A) به عنوان موش نیمه همخونی (partial inbred) ثبت گردید. با این حال به علت عدم اطلاع کافی از خصوصیات بیولوژیک، ژنتیک، تولید مثلی و ویژگی‌های خاص آن، مورد استفاده محققین قرار نگرفت. از این رو برای شناخت بیشتر حیوان و کسب اطلاعات لازم برای تهیه



جدول ۱- میزان شیوع سرطان پستان در موش آزمایشگاهی رازی.

ردیف	نام گروه	میزان شیوع (درصد)	سن ابتلا (ماه)	توضیحات
۱	موش رازی مولد	۳۱	۱۲/۷۶±۲/۶	-
۲	بکر رازی	۱۸/۵	۱۳/۴±۰/۴۸	در دوران شیرخوارگی فقط از مادران خودشان (رازی) شیر خورده‌اند
۳	مولد رازی و دریافت کننده هورمون	۳۶	۱۶±۳	در طی ۲۱ روز دوره شیرواری خود، روزانه به مقدار نیم میلی‌گرم از هورمون ضد بارداری Lynesternol به صورت خوراکی دریافت کردند
۴	بکر رازی	۳/۲	۱۶	در دوران شیرخوارگی صرفاً از مادران NMRI شیر خورده‌اند
	بکر NMRI	۱۹	۱۳/۱±۰/۸۳	در دوران شیرخوارگی صرفاً از مادران رازی شیر خورده‌اند
۵	موش NMRI مولد	-	صفر	مدت ۲/۵ سال در گروه کنترل (n=۳۰) تومور مشاهده نگردید

جدول ۲- مقادیر فاکتورهای خون در موش آزمایشگاهی رازی.

ردیف	نام گروه	گلبول قرمز $10^3/mm^3$	گلبول سفید $10^3/mm^3$	PCV (درصد)	نوتروفیل (درصد)	منوسیت (درصد)	لنفوسیت (درصد)	آنوزینوفیل (درصد)
۱	ماده بالغ بدون سرطان	۹/۴±۰/۹۵ (۶/۳-۱۰/۷)	۶/۸±۱/۸ (۳/۶-۱۱/۵)	۴۴/۶±۰/۹ (۴۳-۵۱)	۲۶/۹±۵/۱ (۲۰-۳۹)	۱/۰۷±۰/۹۷ (۰-۳)	۷۴±۰/۶ (۵۸-۸۵)	صفر
۲	ماده بالغ سرطانی	۹/۳±۳/۱ (۴/۵-۱۵/۳)	۷/۸±۳/۲ (۴/۵-۱۵/۸)	۴۱±۰/۸ (۳۶-۵۶)	۲۶/۱±۱/۲ (۱۲-۴۹)	۱/۴۶±۰/۲ (۰-۴)	۷۱/۵±۱/۲ (۴۹-۸۷)	صفر

توضیح: اعداد داخل پرانتزها دامنه تغییرات را نشان می‌دهند. PCV=Packed Cell Volume.

## نتایج

بررسی میزان و زمان بروز تومور پستان موش‌های پنج گروه تحت

آزمایش با معاینه پستان (mammary palpation) مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج ذیل بدست آمد:

**گروه اول:** از ۱۰۰ سر حیوان مولد، (n=۳۱) ۳۱ درصد از ماده‌ها مبتلا به تومور خودبخود پستان شدند (تصویر ۱ و ۲)، که ۶۱/۳ درصد آنها در میانگین سنی ۱۲/۳ (بین ۷-۱۳) ماهگی و ۲۸/۷ درصد بقیه در حدود ۱۷/۳ (بین ۲۰-۱۶) ماهگی مبتلا به تومور پستان شدند.

**گروه دوم:** از ۵۴ سر حیوان بکر (n=۱۰) ۱۸/۵ درصد حدود سن ۱۳/۴ ماهگی مبتلا به تومور پستان شدند.

**گروه سوم (دریافت کننده هورمون lynesternol):** از ۱۴ سر مولد رازی دریافت کننده هورمون ۳۶-۳۵/۷۱ (n=۵) درصد از حیوانات مبتلا به تومور پستان شدند. سن ابتلا حدود ۱۶/۲ ماهگی (بین ۲۰-۱۲) تعیین گردید.

**گروه چهارم:** از ۴۲ سر موش‌های NMRI که از مادران رازی شیر خورده بودند، (n=۸) ۱۹ درصد در سن ۱۲/۵ (بین ۱۴-۱۲) ماهگی مبتلا به تومور شدند. و از ۴۳ سر موش رازی که از مادران NMRI شیر خوردند فقط در (n=۱) ۲/۳ درصد آنها تومور پستان مشاهده گردید (جدول ۱).

**گروه پنجم:** در ۳۰ سر موش‌های NMRI ماده مولد در مدت ۲/۵ سال هیچ‌گونه توموری مشاهده نگردید.

به طور کلی ۷۲/۳ درصد از تومورها یک طرفه (unilateral) و ۲۷/۷ درصد دو طرفه (bilateral) بودند و مدت زنده ماندن حیوان پس از ابتلا به سرطان، بین ۴-۲ ماه مشخص گردید. در یک مورد از گروه دوم، حیوان مبتلا پس از شش ماه تلف شد.

**مطالعه آسیب شناسی:** پس از تعیین وجود تومور پستان به طریق mammary palpation در موش‌های مورد مطالعه، بافت تومور در حیوانات مبتلا در دو مرحله اولیه و پیشرفته مورد مطالعه قرار گرفت. در آزمایش‌های میکروسکوپی نوع تومور آدنوکارسینوم (adenocarcinoma) تشخیص داده شد. در برش‌های متعدد تهیه شده از نسج پستان، در بعضی قسمت‌ها اشکال غده‌ای کاملاً واضح ولی شکل و اندازه آسیننی به صورت یکنواخت نبوده،

**گروه پنجم:** تعداد ۳۰ سر موش‌های NMRI مولد که بصورت یک سر نر به همراه ۴ سر ماده جفت اندازی شدند. ماده‌هایی که زایمان کردند به همراه نوزادان خود به قفس‌های انفرادی منتقل گردیدند.

در هر پنج گروه، سن وقوع سرطان پستان، درصد ابتلا به سرطان و موقعیت تولید مثلی حیوان در هنگام ابتلا به سرطان مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت.

موش‌های تحت آزمایش در شرایط متعارف، در دمای ۲۲±۲ درجه سانتیگراد، رطوبت ۵۵±۵ درصد، نسبت روشنایی/ تاریکی ۱۴/۱۰ ساعت، در قفس‌های استیل و پلی‌کربنات با بستر پوشال چوب استریل نگهداری شدند. تغذیه آنها با استفاده از پلت تهیه شده در موسسه رازی انجام گرفت و آب تازه همواره در اختیار حیوانات قرار داشت.

**ب) اندازه‌گیری فاکتورهای خون:** پس از اتمام دوره آزمایش، از تعداد ۲۶ موش فاقد تومور و تعداد ۱۴ حیوان دارای تومور پستان از طریق پونکسیون قلب خونگیری انجام گرفت و فاکتورهای خون شامل، اریتروسیت، لکوسیت، PCV، نوتروفیل، لنفوسیت و منوسیت به روش Harrison و همکاران در سال ۱۹۷۸ اندازه‌گیری شد.

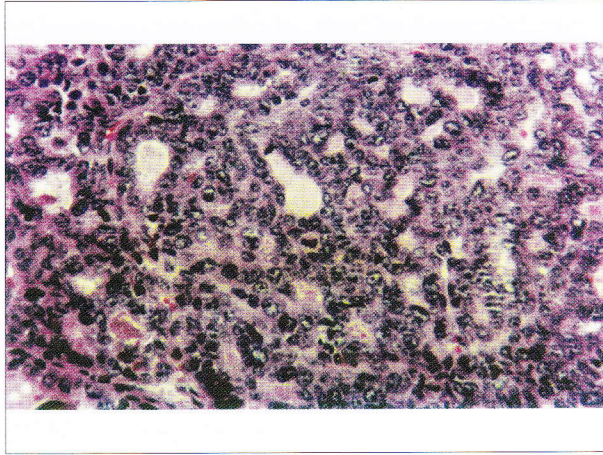
**ج) مطالعه آسیب شناسی:** پس از انجام خونگیری، موش‌های مبتلا به تومور راقطع نخاع کرده و در دو مرحله اولیه و پیشرفته بیماری، از بافت تومور نمونه‌گیری شد. بافت‌ها با استفاده از تیغ جراحی جدا، و در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت گردید و پس از مراحل آماده‌سازی به روش Heston و همکاران در سال ۱۹۶۳ بلوک‌های پارافینی بافت‌ها به ضخامت ۵ میکرون بریده شد و به روش هماتوکسیلین - اتوزین (H&E) رنگ آمیزی گردید.

**د) کاربوتاییپینگ:** شمارش کروموزومی و G-Banding با استفاده از روش مغز استخوان انجام گرفت.

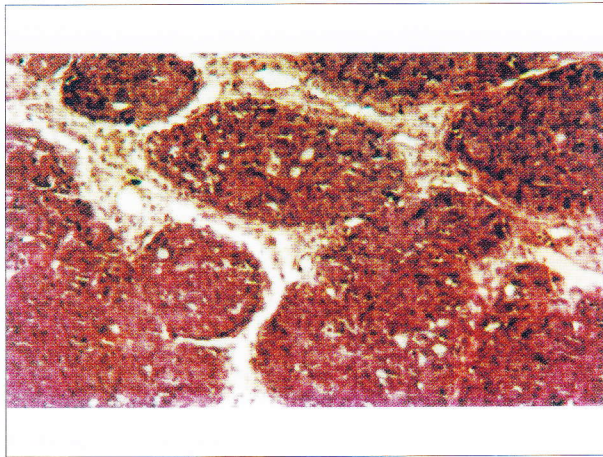
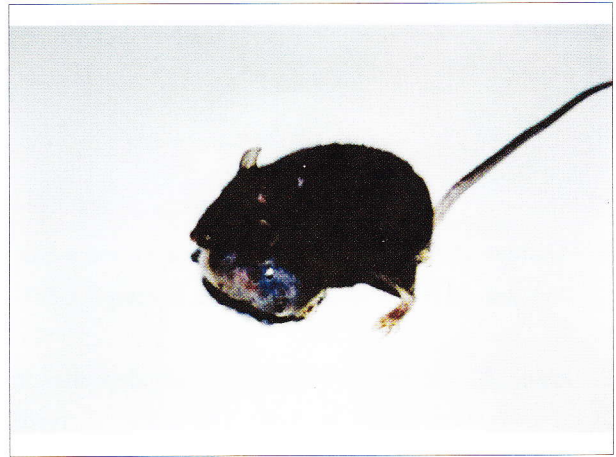
**ن) آنالیز داده‌ها:** نتایج به دست آمده در این تحقیق با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و در  $p < 0.05$  مقایسه گردید.





تصویر ۴- سلول های توموری غده پستان همراه تقسیم میتوز  $\times 400$  H&E.

تصویر ۱- موش آزمایشگاهی رازی واجد سرطان پستان (مرحله اولیه).

تصویر ۵- سلول های توموری و استرومای اطراف آن  $\times 100$  H&E.

تصویر ۲- موش آزمایشگاهی رازی واجد سرطان پستان (مرحله پیشرفته).

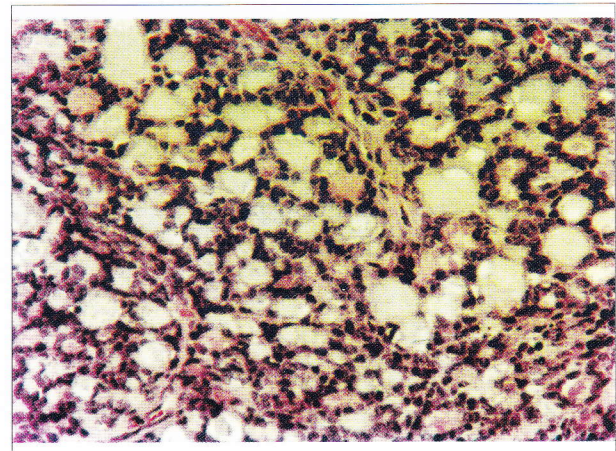
بعضی نواحی ساختار سلولی به علت بدخیمی شدید از فرم غده ای خارج شده و به صورت سلول های یکنواخت درآمده و اطراف آن را استرومای بافت همبندی احاطه نموده است (تصویر ۵).

مطالعه فاکتورهای خون: فاکتورهای خون در موش های بالغ رازی دارای تومور پستان اندازه گیری و با گروه کنترل مقایسه گردید که نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است.

کار یوتاپیننگ: شمارش کروموزومی انجام گرفت و تعداد کروموزوم های آن ( $2n$ ) چهل عدد تعیین گردید.

### بحث

موش رازی به عنوان اولین موش آزمایشگاهی ایران (۱)، از جمله نژادهای موجود در کلنی موش های موسسه رازی کرج می باشد. عدم وجود اطلاعات کافی در مورد فاکتورهای حیاتی و شاخص های بیولوژیک این حیوان عامل بل القوه ای برای ناشناخته ماندن این نژاد موش آزمایشگاهی ارزشمند در کارهای پژوهشی بوده است. بدین منظور مطالعه حاضر جهت

تصویر ۳- آسینی های پستان با اندازه های مختلف و نامنظم بودن سلول های اپیتلیال  $\times 200$  H&E.

سلول های جدار اپیتلیال هیپرکروماتیک با اندازه های مختلف و در بعضی نواحی به علت تقسیم شدید بصورت چند ردیف درآمده (تصویر ۳) که با درشت نمایی بزرگتر تقسیم های میتوزی کاملاً مشهود بود (تصویر ۴). در





می‌کند و شیوع آن در موش‌های جفت خورده (مولد) ۳۱ درصد و جفت نخورده (بکر) بالغ ۱۸/۵ درصد می‌باشد از این رو این نژاد موش را در ردیف موش‌های حساس به سرطان پستان با درجه متوسط قرار می‌دهند (۷). این عارضه فقط در موش‌های رازی ماده دیده شد و به نظر می‌رسد بروز سرطان این نژاد وابسته به هورمون (۲،۳،۱۷)، فاکتور شیر (۱،۱۷) و تحت تاثیر عوامل ژنتیک (۴،۱۶) باشد با این حال فاکتور شیر با میزان ۱۹ درصد مهمترین عامل بروز بیماری می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

از آقایان دکتر تهرانی و دکتر زرنانی از پژوهشکده ابن سینای تهران به جهت نظرات اصلاحی ارزشمندشان و همچنین از تمامی پرسنل قسمت پرورش موش و آزمایشگاه بخش پرورش حیوانات آزمایشگاهی موسسه رازی که در انجام این کار علمی کمک و مساعدت نموده‌اند کمال تشکر و قدردانی را می‌نماید.

### References

1. Akhbarzadeh, J.(1979) First laboratory mouse of Iran, named RAZI:Razi,Iranian Vet. Society J.1-2:3-5.
2. Akio, M., Tadashi, S.(1974) Pregnancy dependence of mammary tumor in strain DD mice. J. Natl. Cancer Inst. 52:449-456
3. Bahauddin, M., Arafah, Hu,H,M.F., Janes,R., Andrea, M.and Olof, H.P.(1982) Hormone dependency in N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumor. Endo. 584-588.
4. Bentvelzen, P., Brinkhof, J., Haaijonan,J.J.(1978) Genetic control of endogenous murine mammary tumour viruses. Reinvestigated. Eroup. J. Cancer. 14:1137-1147.
5. Francesco, S.M.D., Maria, B.M.D.(1977) Bioactivity of C3H and RLLi mammary tumor viruses in virgin female Balb/c mice. Brief communication J. Natl Cancer Inst. 58:1845- 1847.
6. Frank, F.(1987) Veterinary Virology. Chapter. 31:552-558.
7. Gilbert, H.S., Robert, J.P., Susan, H.S. and Medina , D.(1978) Chemical carcinogenesis in C3H/StWi mice, A worthwhile experimental model for breast cancer. Cancer Res. 38:4504-4509.
8. Golovkina, T.V.(2000) A novel mechanism of

معرفی بیشتر این حیوان انجام گرفت. نتایج حاصل از اندازه‌گیری فاکتورهای خون موش‌های رازی بدون تومور پستان و دارای تومور نشان می‌دهند، که هیچگونه اختلاف معنی‌داری در بین آنها وجود ندارد. این فاکتورها در مقایسه با نژاد B6D2F1 (۹) بالغ به جز در مورد گلبول‌های سفید خون اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهند ( $p < 0.05$ ). نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که تومور پستان به طور خود به خود فقط در جنس ماده دیده می‌شود. مطالعه آسیب‌شناسی این نوع سرطان را آدنوکارسینوم آدنوکارسینوم تعیین نمود (۱،۱۰). نتایج حاصل از آزمایش بر روی موش‌ها نشان می‌دهد که بروز سرطان در گروه اول ۳۱ درصد است که در میانگین سنی  $12/76 \pm 2/6$  ماهگی دیده می‌شود. این مقدار در مطالعه قبلی (۱) ۹۱ درصد گزارش شده است که به عبارت دیگر این موش‌ها از درجه حد بالای حساسیت به سرطان پستان به حد متوسط کاهش یافته‌اند این موضوع با گزارش‌های منتشر شده در مورد موش C3H/StWi که به میزان ۲۸ درصد در میانگین سنی  $7/8$  ماهگی مستعد به سرطان پستان ناشی از ویروس MMTV می‌باشد، همخوانی دارد که در آن پس از گذشت بیست سال، درجه ابتلا به سرطان از حد بالا به حد پایین کاهش یافته است (۷). این کاهش درصد ابتلا می‌تواند ناشی از افزایش درجه همخونی آنها از نسل نهم تا نسل چهاردهم باشد. میزان ابتلای خود به خودی به سرطان در گروه اول، با میزان سرطان القایی در موش‌های C57BL/6 که با داروی (12-dimethylbenz  $\pm$  anthracene) انجام می‌گیرد (۳۲ درصد در سن ۲۰ ماهگی) مطابقت داشته (۱۳) و DMBA اختلاف معنی‌داری ندارد ( $p < 0.05$ ). میزان سرطان در گروه دوم (بکر رازی) ۱۸/۵ درصد است که در میانگین سنی ۱۳/۴ ماهگی بروز می‌کند. این مقدار کمتر از میزان بروز سرطان در موش‌های رازی مولد می‌باشد ولی با میزان بروز سرطان در موش‌های بکر نژاد BALB/CFR II که برابر ۱۴/۶ درصد (بروز در ۲۰ ماهگی) می‌باشد همخوانی نسبی دارد (۵). این امر می‌تواند بدلیل تاثیر زایمان (۲) و تغییرات هورمونی (۳) در موش‌های مولد باشد. میزان سرطان در گروه سوم که دریافت کننده هورمون ضد بارداری بودند، ۳۶ درصد در میانگین سنی ۱۶ ماهگی می‌باشد. این موضوع بیانگر آن است که این سرطان به نظر می‌رسد از نوع وابسته به هورمون (۲،۳،۱۷) باشد و سهم آن حدود ۵ درصد مشخص شد. از عوامل مهم دیگری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت فاکتور شیر می‌باشد که ۱۹ درصد بود و یک عامل مهم در انتقال تومور پستان در موش‌ها محسوب می‌گردد (۴،۶). این امر با استفاده از مادران رضاعی بررسی و مورد تایید قرار گرفت. به طوری که نتایج نشان می‌دهند، ۱۹ درصد موش‌های NMRI که از بدو تولد از شیر موش رازی مادر تغذیه کرده بودند پس از سن ۱۲ ماهگی به تومور مبتلا شدند، که این میزان با درصد ابتلا گروه دوم (۱۸/۵ درصد) اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهد ( $p < 0.05$ ). حال آنکه فقط ۳/۲ درصد از موش‌های رازی که از مادران NMRI از بدو تولد شیر خورده بودند مبتلا به سرطان پستان شدند (جدول ۲) که نشانگر تاثیر عامل ژنتیک در بروز بیماری می‌باشد. به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که موش رازی مستعد به سرطان خود به خود پستان می‌باشد که پس از ۱۱ ماهگی بروز



- resistance to mouse mammary tumor virus infection..  
J.Viro, 74: 2752 - 2759.
9. Harrison, S.D.J., Burdeshaw, J.A., Crosby, R.G., Cusic, A.M. and Denine, E.P.(1978) Hematology and clinical chemistry reference values for C57BL/6 DBA/2F , mice. Cancer Res. 38:2636-2639.
  10. Heston, W.E., George, V. T., Subura, Y.(1963) Strain DD , new mammary tumor strain and comparison of DD with strain C3H. J. Natl Cancer inst. 23: 237 - 251.
  11. Kuperwasser, C., Hurlbut, G.D., Kittrell, F.S., Dickinson, E. S., Laucirica, R., Medina, D., Naber, S.P. and Jerry, D.J.(2000) Development of spontaneous mammary tumors in Balb/c *p53* heterozygous mice. Am J. Path. 157:2151 - 2159.
  12. Mcpherson, K., Steel, C.M., Dixon, J.M.(2000) Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. Bio. Med. J. 321: 624 - 628. 2000.
  13. Medina, D.(1974) Mammary tumorigenesis in chemical carcinogen - treated mice. J. Natl Cancer Inst. 53: 213-221.
  14. Medina, D.(1982) Mammary tumors. In the mouse in biomedical research. by Foster H.L et al. Academic press NY , London. 4 :373-391.
  15. Michael, F.W.(1987) Festing. International index of laboratory animals. Fifth ed. oxford , England .pp.47.
  16. Mose, A.R., Hegge, L.F., Cardiff, R.D.(2001) Genetic background affects susceptibility to mammary hyperplasias and carcinomas in APC<sup>Min/+</sup> Mice.
  17. Nandi, S., McGrath, C, S.(1973) Mammary neoplastic in mice. Adv. Cancer Res. 17: 353-414.

