

# 恶性肿瘤细胞的生物学特征

陈 瑞 铭

(中国科学院实验生物研究所)

肿瘤是一堆改变了原来性质、生长迅速的不正常的组织，其生长与正常组织不协调，在导致其改变的原初刺激消失之后，仍能以同样的生长速度和不协调方式继续发展。到目前为止，已发现的肿瘤虽有 300 多种，但不是所有的肿瘤都是危害生命的，因此病理学家根据肿瘤的生长特点、结构和功能的改变程度，将肿瘤分成良性瘤和恶性瘤。良性瘤生长缓慢，生长方式只是扩展和蔓延，瘤的周围常有包膜的局限，不能转移浸润，正常的结构和功能尚保留较多；这类瘤如果不是生长在重要的部位而造成阻塞和压迫，或生长在腺体内引起不需要的分泌物产生过多，一般说来，对生命的危害性不大。恶性瘤生长迅速，生长方式既有扩展，又有渗透，瘤的周围没有包膜的局限，能转移浸润，正常的结构消失(即所谓的“未分化”——anaplasia)，原有的功能逐渐失去；这类瘤由于生长迅速，又能转移，对于身体来说，不论生长在什么地方，危害性都很大，是肿瘤研究工作者的主要对象。医学上称来自上皮细胞的恶性瘤为癌，其他来源的为肉瘤，本文则总称两者为恶性肿瘤细胞。现拟就其主要的生物学特征，作一简略介绍。

## 一 形态方面的观察

恶性肿瘤细胞的特征之一，表现在形态的反常。在

普通的显微镜下观察，恶性肿瘤细胞比相应的正常细胞体积要大些，细胞核与细胞浆的比例大，有两个核或更多核的现象比较普遍，核仁显著而数目较多，核膜较厚，染色体数目差异悬殊，多倍体的现象较为常见，细胞浆里的线粒体和其他颗粒的形状、大小与数量都有变化。较近的组化化学方面的观察 (Sylvin, 1958) 指出，恶性肿瘤细胞含水量一般地增加，异染色质也增多。

随着新技术的发展，关于恶性肿瘤细胞的形态也获得了一些新的知识。如 Selby 等(1952) 用电子显微镜比较了离体培养的成体和胚胎的上皮细胞与上皮性的癌细胞里面的线粒体和嗜碱性颗粒，结果指出，上皮性癌细胞的线粒体数量比成体的少，而与胚胎的差不多，成体的和胚胎的上皮细胞中主要的是线度在  $170-270\text{m}\mu$  和  $140-280\text{m}\mu$  范围内的线粒体；而癌细胞中嗜碱性的小颗粒线度平均在  $80-150\text{m}\mu$  的数量却比成体的和胚胎的多一倍(图1—3)。在普通显微镜下，恶性肿瘤细胞膜与相应的正常细胞的膜虽然没有什么不同，但是根据两者在体外培养时的不同行为(如癌细胞普遍有吞噬现象并具有较强的促使培养基液化能力)，说明膜的实质上应有所不同。利用电子显微镜，Coman 和 Anderson (1955) 发现鳞状上皮细胞膜和鳞状上皮癌细胞膜有下列的不同：正常细胞膜呈现均匀

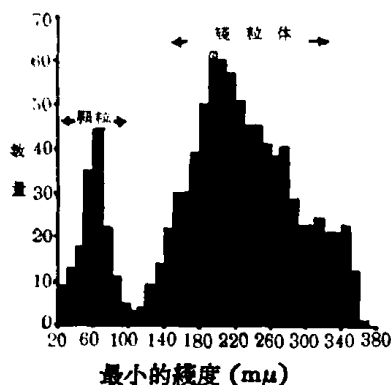


图1 离体培养的成体的上皮细胞  
测量总数为 916

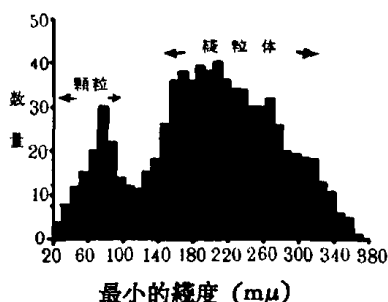


图2 离体培养的胚胎的上皮细胞  
测量总数为 796

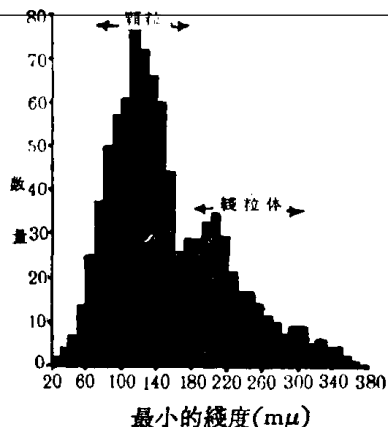


图3 离体培养的上皮性的癌细胞  
测量总数为 886

的亚显微结构，膜上带有許多整齐有規則的小突起，还有许多直径是 $30-60\text{Å}$ 的顆粒；癌細胞膜的許多小突起則是不完整的，膜上的顆粒大小很不均匀，顆粒直径是 $30-300\text{Å}$ ，整片的膜呈現高低不平的状态。

膜的結構和組成的不同，也表現为对 不同物質渗透性的异常。譬如 Shear (1935) 发现恶性肿瘤細胞的膨胀率高于正常的細胞，而無論在 体外 (Ludford, 1951) 或体内 (Duran-Reynals, 1939)，一些常用的活体染料如台盤藍、台盤紅及其他酸性活体染料，都不能进入恶性肿瘤細胞，只有一些脂溶性和水溶性的染料如苏丹 III、苏丹黑，才被恶性肿瘤細胞所吸取，这就表示多数的恶性肿瘤細胞的膜比相应的正常細胞膜含有較多的脂肪。关于膜的其他特性，后面还要提到。

恶性肿瘤細胞对一些物理因素刺激的反应，也不很正常，一般恶性肿瘤細胞对脫水作用、高温、强光、X-射綫和鐳射綫，都比正常的細胞敏感；对化学物質如酸性和硷性安尼林染料、防腐剂、輻射过的卵磷脂和胆硷，以及对胆固醇盐类，都比较敏感。

恶性肿瘤細胞与正常細胞的区别，虽然从形态、結構、理化各方面去研究的不少，但还没有找到区别的主要关键，而且許多的区别都只是相对的，尽管从电子显微鏡的观察获得了一些关于綫粒体和膜的綫索，但是否有普遍性，还是个問題。至于恶性肿瘤細胞的核体积大些，这一点在一些不是恶性肿瘤的細胞中也常見到。Caspersson 和 Santesson (1942) 认为恶性肿瘤細胞的异染色質多，往往是表現其功能过度亢进的現象，但类似的情况，也可以从其他在合成蛋白时的細胞中看到。Brachet (1957) 认为目前的研究技术水平，还不能显示出恶性肿瘤細胞的专一性的改变，以及与正常細胞基本上的区别，有待于今后更多利用新技术来发现两者的差异，就生物学來說，目前比較有希望的途径，是在恶性肿瘤細胞的膜的生理和物理性质的研究上。

## 二 分化与分裂之間的关系失調

恶性肿瘤細胞在动态方面的特征，主要表现在两方面：細胞本身的活动和与其他細胞之間的关系。細胞本身的活动包括两类：功能的完成与細胞的繁殖，也就是細胞的分化与分裂。

1. 功能的消失 一般的現象是恶性肿瘤細胞不能执行它們的正常母細胞所特有的功能，其程度在不同类型的恶性肿瘤而有所不同。有些恶性肿瘤細胞尚能同正常細胞一样工作，但是杂乱无章，例如纖維肉瘤細胞仍然形成一些纖維，但不一定是在需要纖維的地

方，也不一定是依照需要的数量进行；成骨肉瘤細胞也可能繼續形成一点骨片，但对身体組織來說完全没有实用意义；上皮細胞癌可能角化，但不是象正常的在表面形成一保护层，而在癌肿的中間成为一堆堆的角化中心；腎上腺髓部的恶性肿瘤細胞也可以分泌一些腎上腺素，但是不符合身体的需要；至于一些白血病，白血球也产生或存在相当多，但它們多属沒有正常功能的幼稚白血球。对于身体來說，恶性肿瘤細胞不能执行正常任务倒不見得是非常严重的，因为身体的各种組織細胞的数量，一般有很大的安全系数，減少一些，問題倒不大，严重的是这些轉變了的恶性肿瘤細胞不是靜止着，它們的活动妨碍它的隣居并且毁灭其他的細胞。由于正常功能的局部或全部消失，与之有关的形态、結構也随之而消失。由于功能与結構的消失造成的反分化，与細胞具有特殊結構而执行特有功能的分化状态是相对的。所以一般說来，恶性肿瘤細胞的分化程度很低，越是恶性的癌肿細胞其分化程度就越差。

2. 分裂无节制 恶性肿瘤細胞除了功能上不 与 身体各部統一协调外，最严重的是它的极度发展以致于妨碍和排斥別的細胞。恶性肿瘤細胞违反身体的正常控制，自主地进行分裂增生的現象，是众所周知的，但是增生的速度以及其不規則的程度，在各种不同恶性肿瘤也不尽相同。恶性肿瘤細胞分裂速度虽然很快，但并不比人的胚胎細胞在发育的某些时期更快，也不如生殖細胞繁殖最活跃时迅速。問題在于胚胎或生殖細胞的这种高速度分裂是接受身体中一定的控制的，而恶性肿瘤細胞則不受正常的生长的控制，或者是因正常控制不足而无限制的增生。

3. 分裂与分化之間的关系 胚胎发育是正常生长的复杂控制机制的最具体的表現。由一个受精卵分裂为两个細胞开始，一直到发育成为成体的整个过程，細胞分裂与細胞分化都是以极微妙的方式保持着应有的平衡，什么时候應該分裂，分裂到什么程度，都有一定的規律。至于已經成长了的个体，生长基本停止，許多細胞如神經細胞和橫紋肌就不再分裂，但是就全身細胞來說，經常有一些細胞在分裂。这些細胞不是任意出現在体内，而是在一定的組織、以一定的比例出現的，如消化道上皮、造血組織的細胞經常在分裂，而在那些分化了的組織器官如肝、腎以及許多腺体中，則可以看到很少細胞分裂。这是正常的情况，一旦有意外的刺激，譬如机体內的一些器官受到了损伤，因而有癒合再生，一般不分裂的組織細胞，可以重新分裂生长。这种分裂生长，也是受着一定控制

的，达到了恢复組織的原来正常情况或功能取得了代偿就停止，不会无限制地分裂下去。至于在組織培养情况下，細胞进入新的环境，一般都受了某种刺激，也可以重新分裂生长甚至分化。

恶性肿瘤細胞就好象缺乏这种节制，无止境地分裂增殖，在恶性变的过程中，細胞分裂增多，分化程度反而減退。在功能上如上面所說的有減退現象，在形态上也可以看得出来。例如就复层鳞状上皮細胞癌來說，其恶性程度可分为四級：1級一癌細胞象正常复层鳞状上皮的棘細胞层以上几层的細胞，趋向正常的分化状况，即有角化，細胞分裂較少；2級一癌細胞象棘細胞层的細胞，很少有角化現象，分裂不太多；3級一癌細胞的形态类似棘細胞层与生殖层之間的細胞，分化情况較差，无角化，細胞較小，核較大，分裂較多；4級一癌細胞大多属生殖层之类的未分化細胞，細胞小，核大而色深，常見分裂。总的說来，癌細胞的分化程度差，分裂多，也就表现出分化与分裂之間有一定的相互排斥的現象。

分化了的細胞，一般不再分裂，它們具有一定的功能，有一定的专一性的生命活动，也就是必然有一套足以完成这些活动的物质基础。如肝細胞和腎細胞在形态上不相同，生理功能不相同，就它們的物质基础來說，如蛋白、酶系、精細结构等等也不同，每种都有它特有的一些成分。另一方面，細胞分裂是由一个变成两个，也就是必需先有生长，一些基本的細胞組成部分要加倍以后，才能分为两个。有理由可以相信，这种生长的內容与分化时是不相同的，因为这是另外一种性质的生命活动。值得多想的是一个分化了的細胞既然在适当情况下仍可分裂，那么完成它在分化状态时所具功能的一套物质与完成分裂任务的一套物质，是否同时并存在一个細胞中，而由控制机制决定由那一套物质发挥作用，抑只是在某种控制机制影响下，有一种物质存在就成为分化了的細胞，在另一种情况下有另一种物质存在就有細胞分裂？一般人的看法是后者的可能性大，因为两者并存但又不是同时起作用，似乎是不經濟的，不論在原材料或空間上都要求两倍，而且一些观察也不支持这种看法。譬如肝脏經過切除一部分以后有再生現象，許多細胞重新分裂。由切除手术完毕到分裂开始，中間有一段間隔，这时候細胞明显地加大，也就是說有生长現象，这显然表示分裂之前有一段准备过程，亦即准备分裂所要求的物质条件。这些物质条件，具体來說大致有几类物质：首先，当然是核的主要組成部分的去氧核糖核酸(DNA)与核內的其他有关物质如核糖核酸(RNA)，硷

性蛋白等等；其次，是分裂的紡錘綫蛋白，这种蛋白曾由海胆分离出来，經過研究，是一种分子量一定、物化性质一定的特殊的蛋白，Mazia (1952, 1956) 統計这类蛋白占整个細胞质蛋白的12%，在其他細胞中可占10-30%；此外分裂时有特殊的細胞膜，也表示膜的蛋白成分有所增加；至于合成这些蛋白、核酸，当然还有一套特殊的酶系統。总的說来，这些物质条件要占細胞的总体积的一半。仅由数量上来看，这些物质在分化細胞中就存在着，也是不可想象的。那么，更可能的是分化細胞中沒有这些物质，在分化的細胞中，它們的合成受了抑制，不能进行，只有在受了某些因素的誘导或刺激之后才进行。这样就不难了解分化与分裂为什么有一定的排斥作用，因为它們之間在原材料和空間方面是有竞争的。

在正常控制之下，这两者的出現服从于全身活动的要求。至于所謂正常控制的因素到底是什么，目前是不明确的。下面試从几种性质不大相同的因素来看。

(1) 激素 許多激素可以刺激生长，是早已知道的事实，但是其作用仍然是不明白的。Swann (1958) 曾作过总结，他的看法是激素的作用可能有两种：一种是誘导細胞分裂，这时有一定的潜伏期，似乎是使生长的方向由分化轉向分裂所要求的，接着有大規模的分裂現象；另一种是根据 Bullough (1955) 在离体培养中所作的观察，认为某些激素刺激能量代謝，其引起的分裂現象規模較小，是立刻产生的一种間接作用。

(2) 再生現象 如上面所說的肝再生，在其他組織中也可以見到，这个現象也象是細胞受了誘导而轉換了生长方式，在一定准备阶段以后大規模分裂。关于誘导机制的性质，从不同組織的再生現象的研究，提供了一些証据：譬如腎脏与紅血球的再生，是由于一种刺激物质的存在，肝脏的再生，則由于一种分裂抑制物的缺乏。在这里，分裂与这些誘导机制之間能自动控制，相互調节。其他組織或器官如皮肤、消化道上皮，就不受这类机制的控制，体液的影响也很小，但是有一些証据指出，它們的再生是局部刺激因素存在的結果。其他因素如神經、抗原、机械磨擦，以及飢餓以后重新进食，都足以引起类似的誘导分裂的作用。

(3) 物理因素的影响 正常細胞的表面具有粘着性，这种性质無論在細胞移动、形成器官或組織、神經的通进器官，以及精虫与卵的相互接触上都表現其重要性。这种性质促使細胞紧密接触，在一定程度上影响了細胞的移动和分裂。一般說来，分裂着的細胞就不与隣近細胞粘着；在成体或胚胎中，細胞分裂常見于器官和組織的邊緣上。紧密接触与細胞分裂的关

系，在离体培养情况下有不少明显的例子，如一片成体的組織一般生长緩慢，生长潛伏期长，如果用胰蛋白酶加以处理，就可以縮短其潛伏期，很快就有細胞从組織片边缘长出。这主要是因为胰蛋白酶的作用足以破坏細胞之間的紧密接触。

以上所举的一些因素，說明控制分裂的正常机制是多样化的，恶性肿瘤細胞沒有受到正常控制是事实，問題是如何会失去这些控制而成为自主性的繁殖集团？可能有些类型的細胞的分裂，是依靠一种刺激来誘导，其轉为恶性肿瘤細胞，也許是因为它本身逐渐可以产生这种誘导物質，或者是以其他方式摆脱了对于这种物質的依靠。另一类型的細胞如肝脏，其控制就有賴抑制物的存在，因而情况就可能不同，可能是抑制物不足或者更可能的是細胞不再对抑制物起反应。关于这些可能性的实验証据不多，主要是由于对正常的誘导因素到底是什么，尙知道得很少。但有一点是肯定的，即这些控制的失效，是一个逐步的过程。Klein 和 Klein (1957)曾有过这样的报告：有一些腹水癌細胞本身原来是需要激素的，在移植很多次以后，可以表現完全自主性；不过，更有兴趣的是，这时如果用少量的細胞做移植，这些細胞又会表現对激素的需要。Klein 等认为这些細胞由于适应或变种的选择，逐渐能产生和利用內源物質作为原来所需要的外源刺激物質的替身。細胞数量太少时，这种产物可能在移植后稀释到浓度低于有效水平，因而使得細胞又重新依賴外源刺激。

恶性肿瘤細胞的分裂頻率高，并且需要有一些特殊物質来进行分裂，应该尽量利用这种特点，让具有抑制分裂的特效藥物乘机而入，阻止它們的分裂，以达到治疗的目的。

### 三 轉移与浸潤現象

恶性肿瘤細胞的动态的另一特征，即其易与其他細胞之間的关系失常，表現在它的浸潤和轉移行为。一般來說，原发癌侵犯到其他細胞所占有的領域中去而产生轉移癌的整个过程，首先是癌細胞脱离了原位而浸潤到隣近組織的空隙中去，停留在那里鋪开繁殖，繼以滲穿方式到达淋巴系統和血管，再随淋巴液或血液轉移到其他組織和器官而形成轉移癌。这种現象現在看来是与恶性肿瘤細胞膜的性質有关。

关于恶性肿瘤細胞膜，除了前面提到的外，还表現另外一些特征：它失去或減少象正常細胞所应有的粘着性，因此恶性肿瘤細胞不但是与机体的正常組織細胞沒有粘着，而且它們彼此之間也是易于分开的，并易于表

現变形虫式的行为。Coman (1953)认为这是导致恶性肿瘤細胞具有浸潤性的主要因素之一。

Coman 研究細胞膜的結果，认为恶性肿瘤細胞的膜上缺少鈣，因此粘着性差，至于为什么恶性肿瘤細胞膜不能結合正常数量的鈣，原因还不清楚，很可能是同膜的組成結構的特殊性有关。Coman (1954)利用肝組織做材料进行了分析：肝細胞的粘着性强，主要是依賴于細胞表面的分子排列，如同 Danielli (1954)所建議的細胞膜的化学結構图案一样（图4）。他把肝組織灌注一些絡合剂——如乙烯二氨四乙酸，就可以去掉肝細胞表面的鈣，結果肝細胞便失去粘着性而彼此分开，他推測細胞表面的鈣可能是与蛋白分子的羧基和类脂分子的磷酸根結合的。看来，恶性肿瘤細胞膜之所以少鈣，可能是由于沒有足够的羧基和磷酸根的关系。

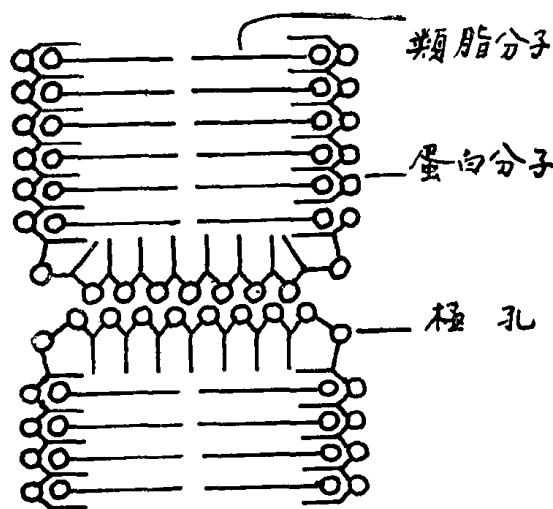


图 4

一层是蛋白分子，是与細胞表面成切面排列的，具有支持的作用；一层是类脂分子（磷脂类、固醇、脂肪），其厚度不超过 2—4 分子，是与細胞表面成垂直的长軸排列，有利于渗透作用。

从理化角度深入研究正常細胞膜和恶性肿瘤細胞膜的特点，有 Ambrose 等 (1956) 測量細胞膜上的电荷的工作，他們发现恶性肿瘤細胞的膜上的負电荷比正常細胞的膜約多两倍；Klein 等 (1958) 也发现，在不同株的肉瘤，其細胞膜表面的負电荷多少，与恶性变的程度有关，即越恶性的（分化程度越差的）細胞株，其細胞膜上的电荷也越多。Ambrose 和他的同工作者 (1958) 应用新的离心技术来研究一些酶对于生长在玻面上的恶性肿瘤細胞的粘着性的影响，他們发现使腹水癌細胞与玻面分离最有效的一些酶，是解脂酶、磷酸酶和弹性蛋白酶，使这些酶与脂类磷酸基团和蛋白发生作用，証明了恶性肿瘤細胞膜表面含有脂蛋白。从上面两方面的

观察,他们认为恶性肿瘤细胞表面的负电荷多,可能与磷脂中的磷酸基团多有关系。

关于恶性肿瘤细胞膜的这些特点对于浸润和转移现象的意义,由下面所举的一些研究观察明显看出。

Setälä (1958) 的实验表示,细胞膜的改变与恶性变有一定的关系,在发现有些能减低表面张力的“Tween”去垢剂可以助长致癌药物的作用之后,他以电子显微镜观察,经过这类物质处理的动物组织,发现细胞之间的接触有了显著的改变,细胞之间有許多空隙和小桥出现;更有兴趣的是那些不能助长致癌作用的去垢剂,则有抑制恶性肿瘤细胞繁殖的效用,并且增加细胞间的接触。

用鉴别率高的电子显微镜,可以观察到一些有关细胞接触的情况,如 Mercer (1958) 从电子显微镜的照片中,测出细胞膜的分层结构,有可能相当于 Danielli 所建议的细胞膜中介乎两蛋白层之间的类脂层,其厚度约为  $60 \text{ \AA}$ 。两个细胞的膜一般相距  $150-200 \text{ \AA}$ ,说明细胞与细胞之间存在着胶粘物质。至于分化差的恶性肿瘤细胞的细胞接触情况,经常表现与正常细胞有所不同,细胞表面往往是起皱的,只有很少的面积是相互接触的,比较象正常细胞在组织形成的早期阶段的情况。所以从电子显微镜的观察,说明恶性肿瘤细胞的表面性质与相应的正常细胞表面比较,确有所改变。

Abercrombie 等人 (1953, 1957) 对组织培养的一些观察,更进一步肯定了细胞膜的粘着性与浸润和转移的关系。他们利用相差干扰显微镜配合缩时电影,观察了恶性肿瘤细胞与相应的正常细胞培养在一起的行为。当正常成纤维细胞与正常成纤维细胞培养在同一玻面上,生长到一定的程度后,两者相遇并发生粘着现象,他们认为这种现象的发生是由于细胞膜在接触点附近的小规模活动停止了,因而停止了细胞继续在这方向前进,他们称这种现象为接触抑制现象 (contact inhibition), 这种现象的性质如何,尚未明了。但是,恶性肿瘤细胞与正常成纤维细胞在这点上就迥然不同,如果将恶性肿瘤细胞与正常成纤维细胞培养在同一玻面上,生长到一定的程度两者相遇后,恶性肿瘤细胞就浸润到正常成纤维细胞群中去,也就是说不受接触抑制现象的影响。恶性肿瘤细胞浸润到正常成纤维细胞的现像,就象是把后者当做任何其他非细胞的底物,而对正常成纤维细胞来说,其他的成纤维细胞不是简单的底物,而是阻止它们前进的障碍物。至于成纤维细胞朝向恶性肿瘤细胞前进时的行为与恶性肿瘤细胞朝向成纤维细胞前进时的行为,有所不同:成纤维细胞受恶性肿瘤细胞的抑制不能前进,好象是受了对方所放出来的一些

可扩散的物质的影响。他们还培养一些不同类型的恶性肿瘤细胞于同一玻面上,在这种情况下,两种恶性肿瘤细胞是相互浸润的。

以上所举的一些工作,指出了膜的性质改变与恶性肿瘤细胞的行为是有密切联系的。倘使关于恶性肿瘤细胞膜的这类观察具有一般性的话,那么是非常有意义的,因为根据这些膜的特性,应该有可能设计一定的药物,具有选择性地进入恶性肿瘤细胞的能力,以起破坏恶性肿瘤细胞而又不影响正常细胞的效果;另一方面,倘使充分了解恶性肿瘤细胞膜的特性及其与浸润和转移之间的确切关系,也应该有可能以药物来影响膜性质的改变,从而制止转移现象。这对临床治疗癌肿来说,将是很大的帮助。

#### 四 结 语

恶性肿瘤细胞的形成涉及两种基本程序,好象是没有什么疑问的。细胞必定是失去了正常的生长控制机制,并失去了正常的接触关系。仅仅是失去前者,有可能只是良性瘤,反之,失去后者的例子不易察觉。至于细胞形态的改变,应该是这两方面不正常的反映,而这两种反常之间有没有关系,是否有共同的原因,是值得令人思考的问题。上面虽曾提及细胞的正常接触可以限制细胞分裂,在一定程度上是联系了这两个特征,但是这不见得是问题的重要部分。关于控制细胞生长的机制和细胞的接触关系,在正常细胞中我们知道的也不多,要从而了解在这两方面的改变所导致恶性肿瘤细胞的自主性,就更困难。但是,尽管恶性变的机制不是一时可以澄清的,从恶性肿瘤细胞的生物学特征,特别是细胞膜的改变方面着手,设计如前面所讨论过的治疗方法,应该是有前途的。当然,为做到这一点,单从生物学方面去研究是不够的,还需要结合生理、生化方面共同协作,做更多的努力。

#### 主要参考文献

- [1] Ambrose, E. J., *Nature*, **182**: 1419, 1958.
- [2] Brachet, J., *Remarks on Cancer Cells*, *Biochemical Cytology*, Academic Press, 1957, p. 446.
- [3] Coman, D. R. and T. F. Anderson, *Cancer Res.*, **15**: 541, 1955.
- [4] Cowdry, E. V., *Cancer Cells*, W. B. Saunders, Company, 1955.
- [5] Selby, C. C. and R. E. Berger, *Cancer*, **5**: 770, 1952.
- [6] Steiner, P. E., *The Nature of Cancer*, *Canadian Cancer Conference*, Vol. I. Academic Press, 1955, p. 74.
- [7] Swann, M. M., *Cancer Res.*, **18**: 1118, 1958.
- [8] *The Biology of Cancer*, *Nature*, **180**: 830, 1957.