

Debreceni Orvostudományi Egyetem,
I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Petrányi Gyula dr.)

Cytogenetikai vizsgálatok chronicus myeloid leukaemiában

Balázs Csaba dr., Bobory Júlia dr.,
Nagy György dr. és Petrányi Gyula dr.

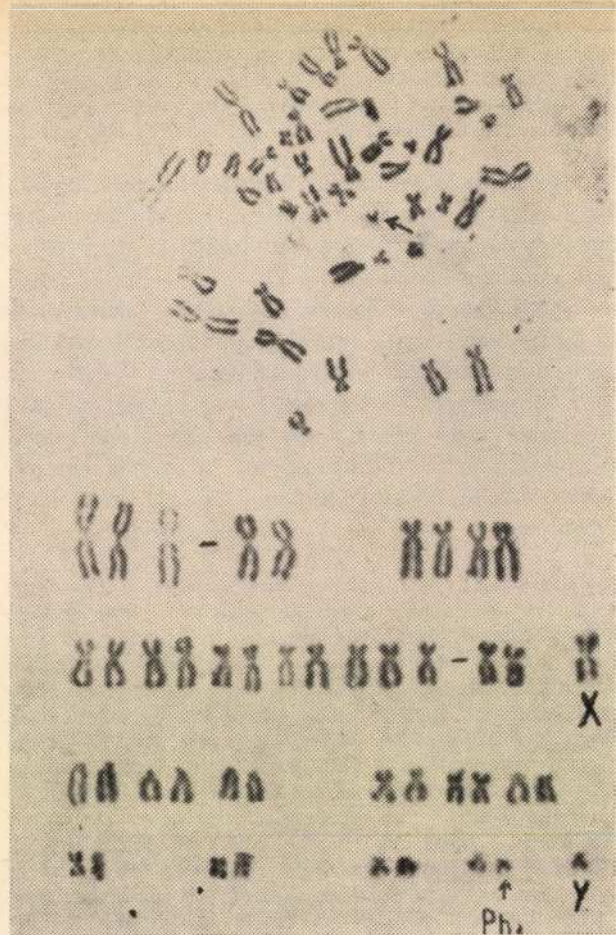
Nowell és Hungerford 1960-ban írták le chronicus myeloid leukaemiában (CML) az ún. „minute” chromosomát (1, 2). Az 1966-ban Chicagóban rendezett konferencia nevezte el ezt a chromosomát a felfedezés helyéről Philadelphia chromosomának (Ph_1).

Ennek a morfológiai aberrációnak a lényege: az egyik autosomális kis acrocentricus chromosoma hosszú karjának a deletiója (1. ábra).

Korábban úgy vélték, hogy a G21-es megrövidülése eredményezi e „marker” chromosomát. Az autoradiographiás és fluorescens vizsgálatok azonban eldöntötték, hogy a Ph_1 chromosoma a G22-es aberrációjának a következménye (3, 4). A Ph_1 a myeloid elemekben, erythrocyta és megakaryocyt praecursorokban, s valószínűleg a myeloid őssejtben is megtalálható (41, 42, 43, 44). A Ph_1 chromosoma diagnosztikus értékű, mert a CML-es betegek többségében kimutatható. Az egyes szerzőknél a kimutathatóság mértéke különböző. Néhány szerző erre vonatkozó adatát az 1. táblázatban foglaltuk össze. Ismeretessé váltak olyan CML-es esetek is, amelyekben 1-nél több Ph_1 chromosomát találtak (5, 6). A Ph_1 pozitív clon diagnosztikus jelentőségét mutatják a cytogenetikai szűrővizsgálatok eredményei is. Fitzgerald és Canellos közölte olyan klinikailag és haematológiailag egészségesnek tartott eseteket, akiknek Ph_1 chromosomája volt és a cytogenetikai abnormalitás fennállása után néhány évvel később jelentkeztek a CML tünetei (8, 9).

A Ph_1 chromosoma eredete nem tisztázott. Elfogadott, hogy szerzett abnormalitás; ugyanis egy-

Jelenlegi munkahely: Bobory Júlia dr. (Simmelweis OTE, II. Belgyógyászati Klinika), Nagy György dr. (Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálat), Petrányi Gyula dr. (Simmelweis OTE, II. Belgyógyászati Klinika).



1. ábra.

petéjű ikreknek csak az egyikében párosult a Ph_1 pozitivitás a CML tüneteivel. A myeloid sejtek tenyésztéssel végzett kísérletek megmutatták, hogy e már megszerzett sajátossága a myeloid sejteknek tovább öröklődik az oszlások során (12). A fluorescens módszer segítségével sikerült kimutatni, hogy a Ph_1 a G22-ről a C9-re történő translocáció következménye (14, 15, 16, 70). Az is kiderült, hogy a C9-nek nincs ebben a vonatkozásban kitüntetett szerepe, mert néha az A2-re translocálódik a G22 distalis része (17).

A fentiekből látható, hogy a CML korszerű diagnosztikája, terapiája, ill. pathogenesisének kérdése elválaszthatatlan a cytogenetikai vizsgálatoktól. Erre rámutattak azok az összefoglaló referátumok, amelyek hazai lapokban is megjelentek (27, 28, 29, 30).

Klinikánkon régóta foglalkozunk a CML-ás betegek gondozásával, újabban a chromosomavizsgálatokat is rutinszerűen végezzük. A következőkben eddigi eredményeinkről kívánunk beszámolni.

Módszer

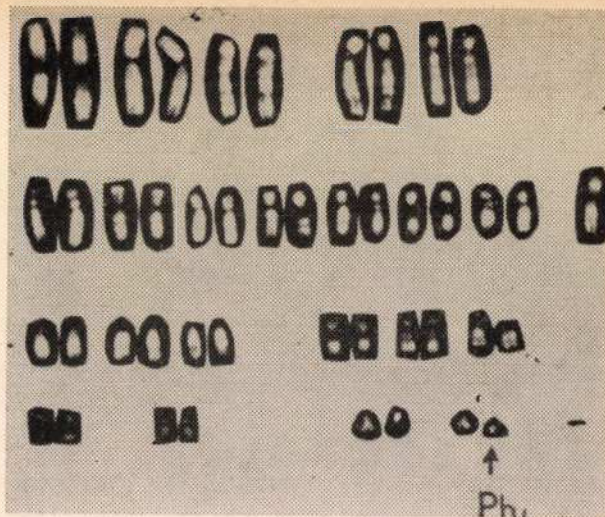
38 malignus haematológiai megbetegedésre gyanús esetben végeztünk chromosoma-analízist. 19 beteg bizonyult klinikailag és haematológiailag CML-nak. 12 esetben ismételt is végeztünk chromosoma-vizsgálatot: a terapia megkezdése előtt és remissióban. A

1. táblázat

Szerzők	Időpont	A vizsgált betegek száma	Ph ₁ + betegek száma
Nowell.....	1960	7	7
Touch.....	1963	27	25
Speed.....	1964	24	22
Kiossoglou....	1966	25	24
Tjio.....	1966	73	60
Elves.....	1967	11	11
Woodliff.....	1969	36	36
Chervenik.....	1971	7	7
Lobb.....	1972	64	62

betegek egy része korábban már cytostatikus kezelésben részesült. Ezen betegeken a remissióban a terapia befejezése után is 6–8 héttel végeztük a vizsgálatot.

A vizsgálatokat rutinszerűen peripheriás vér tenyészetéből Moorhead ismert módszerével végeztük (18, 19, 20). Általában 50, problematikus esetben 100 modális oszlást értékeltünk. A sternumpunctióval egy időben — az esetek egy részében — direkt chromosoma-vizsgálat is történt (21, 22, 23, 24). Tekintettel az Y chromosoma nagyfokú polymorphizmusára és a malignus betegségekben újabban felvetett szerepére, a fluorescens módszert is alkalmaztuk (25, 26). A granulocyták alkalikus phosphatase (GAP) aktivitását Kaplow módszere szerint mértük (32).



2. ábra.

Eredmények

A vizsgált 19 CML-s beteg közül 10 férfi és 9 nő. Az átlagos életkoruk 42 év, a legfiatalabb 15 éves, a legidősebb 78 éves. 5 beteg meghalt blastos crisisben, adataikat a 2. táblázaton tüntetjük fel. Látható, hogy a Ph₁ chromosomát 18 betegből tudtuk kimutatni. A Ph₁ kimutatathóságának mértéke különbözött a betegség remissió és

2. táblázat

Sorszám	Név	Kor (év)	Nem	Exacerbatiók	Remissiók ideje (hó)			Alk. phosphatase	Therápia	Ph ₁ %-ban		Egyéb chromosoma aberratio
					átlag	legrövidebb	leghosszabb			Remissióban	Exacerbatióban	
1.	F. I.	39	ffi	4	7	5	9	CS.	DBM.	20	60	Y-C-
2.	A. J.	24	nő	4	6	2,5	10	CS.	DBM.	5	90	t (Ph ₁ /G)
3.	M. F.	49	nő	5	3,3	1	6	CS.	PR. DBM. Leupurin	—	25	Ep-C-
4.	B. J.	51	ffi.	4	8,2	6	14	CS.	DBM.	10	70	Y-C-
5.	H. B.	78	ffi.	5	7,2	2	14	CS.	DBM.	20	90	Ph ₁ Ph ₁
6.	D. K.	15	ffi.	1	—	—	6	CS.	DBM.	10	90	C-A-
7.	P. I.	23	ffi.	1	—	—	7	CS.	DBM.	—	90	C-
8.	C. S.	63	nő	5	8,4	1	14	CS.	DBM. 5HU. MYI. Zito.	—	90	C-
9.	C. A.	55	nő	6	2	1	3	CS.	DBM. MYI. Zito.	—	90	C-
10.	L.M.	39	nő	8	6,6	3	14	CS.	DBM.	10	50	C-B-
11.	Sz. J.	61	nő	1	—	—	5	CS.	DBM.	10	66	B-
12.	A. J.	41	nő	3	4,7	3	6	CS.	DBM.	—	90	E-
13.	N. J.	34	ffi.	8	4,5	1,5	8,5	CS.	DBM. MYL.	5	58	C-
14.	K. J.	53	ffi.	2	9	8	10	FOK	DBM.	10	60	End.
15.	Sz. J.	55	nő	4	6	3	11	CS.	DBM.	10	80	C-
16.	P. S.	66	ffi.	4	4,7	3	7	CS.	DBM. MYL.	5	58	C-
17.	T. E.	38	ffi.	1	—	—	4	CS.	MYL.	—	80	A-
18.	Ny. G.	39	ffi.	3	3	1,5	4,5	N.	DBM.	Neg.	Neg.	C-A-
19.	K. A.	22	nő	1	—	—	6	CS.	DBM.	—	66	C-

JELMAGYARÁZAT:

CS. = csökkent FOK. = fokozott N. = normál Neg. = negatív DBM. = Myelobromol
MYL. = Myleran ZITO. = Zitostop PR. = prednisolon 5HU. = 5 hydroxy-urea

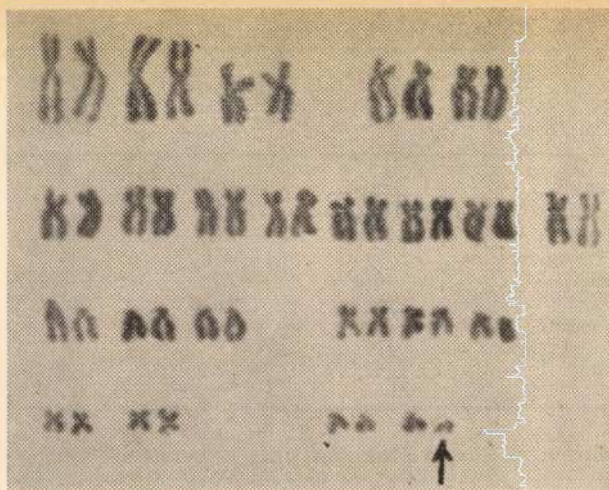


3. ábra.

exacerbatiós stádiumában. Remissióban átlagosan 10,5%-ban, exacerbatióban 72%-ban lehetett verifikálni.

A 2. sz. betegben a Ph₁-et a G chromosomával centricus fusióban észleltük a mitosisok 20 százalékában.

Az 5. sz. betegben kettős Ph₁ chromosomát találtunk nagyfokú aneuploiditással. A betegben a chromosoma-analízis időpontjában még klinikai és haematológiai remissio volt. 2 hónappal később a Ph₁ kimutathatósága 20%-ról 90%-ra emelkedett és blastos crisisben meghalt. 2 betegben (1. sz., 4. sz.) az átlagnál magasabb százalékban volt kimutatható az Y chromosoma hiánya (20–40%) (2. ábra). Ez a 2 eset kitűnik az alapbetegség viszonylagos jóindulatú lefolyásával. Feltűnő volt a nagyfokú aneuploiditas, elsősorban a C csoport chromosomáinak hiánya. Egy betegben (14. sz.) endoreduplicatio fordult elő gyakorisággal, a Ph₁ endoreduplicatióban is kimutatható volt (3. ábra). A granulocita alkalikus phosphatase (GAP) értékei általában csökkentek voltak. Normális GAP értéket kaptunk a 18. sz. betegben, aki Ph₁ negatív volt. Ebben a vonatkozásban is érdekesnek bizonyult a 14. sz. beteg, akinek a kórképe kezdetben myelofibrosisnak tűnt. A sternumpunctio ismételt eredménytelen volt. A hepatosplenomegalia emelkedett GAP értékekkel, 23 000-es fehérvérsejtszámmal és balra tolt vérképpel társult. A Ph₁ pozitív clon aránya 60%-os volt a peripheriás vérben. Néhány hét múlva a fehérvérsejtszám tovább emelkedett és a csont-biopsia szövettani lelete is valószínűsítette a CML diagnózisát. Megjegyzendő,



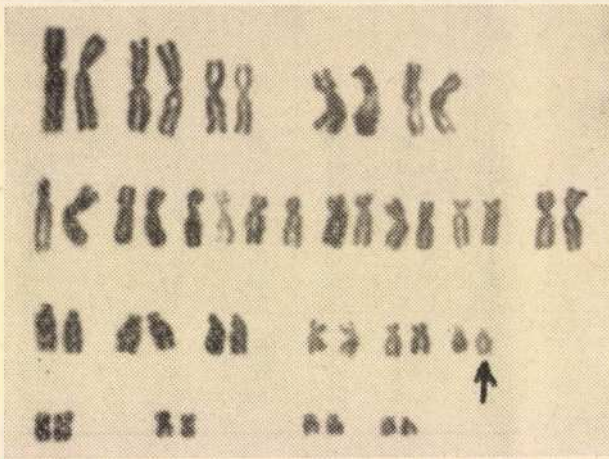
4/a. ábra.

a) M. F.-né, 47 éves. Dg.: SLE. CML 46,XX Ph₁ neg.

hogy a fél év múlva végzett GAP értékei már alacsonyok voltak.

A 3. sz. beteg éveken át részesült SLE miatt kezelésben (steroid, Leupurin). Az autoimmun kórkép fennállása után 6 év múlva jelentkeztek a CML klinikai és haematológiai tünetei. A cytogenetikai vizsgálat időpontjában a CML exacerbatióban volt, de az autoimmun betegség aktivitására utaló jel nem volt észlelhető. A Ph₁-et 25%-ban, az E csoport (18-as) rövid karjának deletióját 20%-ban találtuk. A mitosisok felében normális clon volt jelen. A terminalis blastos crisis közvetlenül megelőzően a Ph₁ pozitív clon százalékos aránya 90%-ra emelkedett (4. ábra).

Egy betegünknek nem voltak CML tünetei, mégis 50%-ban észleltünk Ph₁-et kifejezett aneuploiditas kíséretében. A beteg legfontosabb adatai a következők: Z. B., 52 éves férfi. Anamnesis: hetek óta fennálló bizonytalan hasi fájdalmak, gyengeség, étvágytalanság. Felvételkor a nyálkahártyák kp. vérteltek, a lép elérhető, nyirokcsomók nem tapinthatók, vörösvérsejtszám: 3,8 millió, fehérvérsejtszám: 16 000, kvalitatív vérkép: j.: 16, st.: 20, se.: 50, eo.: 2, ly.: 12%. Csontvelő sejtdús, myeloid túlsúly, norm. myeloblast-szám, mérsékelt eosinophilia. GAP: norm. A megfigyelési idő 1½ éve



4/b. ábra.

b) M. F.-né, 47 éves. Dg.: SLE. CML 46,XX Ep- Ph₁ neg.

Robébi



gyógytápszer

500g

A ROBÉBI „A” tápszer az anyatej teljes hiánya esetén annak pótlására, illetve csökkent tejelválasztás esetén az anyatej kiegészítésére adható az első 3 élet-hónapban, illetve a 4,5 kg (maximum 5 kg) testsúly elérésig.

A tápszer jellemzője a fiatal csecsemő fehérjeszükségletének megfelelő fehérjekoncentráció, amely — 150 ml/kg ROBÉBI „A” tápszeroldat-fogyasztást feltételezve — 3 g/kg fehérjeellátást biztosít.

Kalóriaértéke lényegileg azonos az anyatejével. (71 kalória/100 ml).

Társadalombiztosítás terhére történő rendelhetősége tekintetében a gyógytápszerekre vonatkozó általános rendelkezések az irányadók.

ÁRA: 30,90 FT

Egyt

**GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR
BUDAPEST**



**E
GY
T**

Robébi

gyógytápszer



500g

A ROBÉBI „B” tápszer a mesterségesen táplált, 4,5–5 kilogrammnál nagyobb testsúlyú csecsemők tartós táplálására alkalmas tejporkészítmény. Fehérjetartalma (100 ml tápszeroldat 1,70 g-ot tartalmaz) kisebb, mint a ROBÉBI „A”-nak, mivel az idősebb csecsemő fehérjeszükséglete már csekélyebb, ezzel szemben a ROBÉBI „B” nagyobb zsírtartalma megfelel az idősebb csecsemők zsírigényének (kalóriaértéke 74,6/100 ml).

Társadalombiztosítás terhére történő rendelhetősége tekintetében a gyógytápszerekre vonatkozó általános rendelkezések az irányadók.

ÁRA: 33,— FT,

Egyt

**GYÓGYSZERVEGYSZETI GYÁR
BUDAPEST**



alatt a beteg cytostatikus terapiát nem kapott, a fehérvérsejtszáma 6000 és 14 000 között ingadozott, a kvalitatív vérképe normális volt. Mint feltehetően praeleukaemiás stádiumban levőt rendszeresen ellenőrizzük.

Megbeszélés

A Ph_1 chromosoma eredetét és diagnosztikus jelentőségét értékelő irodalmi adatok tükrében valószínű, hogy a G22-es deletiója nem azonos a leukaemiás folyamattal, hanem a leukaemogen agens (vírus?) következménye, s mintegy megjelzi a beteg clont (10). A leukaemiás sejtek ez a szerzett tulajdonsága állandó. Remissióban a CML-s betegek granulocytáinak funkcionális sajátosságai (phagocytá-aktivitás, alacsony alkalikus phosphatase értékek, a granulocyták kiáramlása a csontvelőből a bacteriumok toxinjainak hatására stb.) lényegében normalizálódnak. Jelen ismereteink szerint egyedül a Ph_1 az a jellegzetesség, amely arra utal, hogy a leukaemiás clon remissióban is jelen van. Az a megfigyelésünk, hogy a Ph_1 pozitív clon arányának emelkedése hetekkel megelőzheti az exacerbatiót, prognosztikus jelentőségű és összhangban van az irodalmi adatokkal (13).

A non-disjunctio fokozódásával magyarázható a multiplex Ph_1 chromosomák keletkezése és az alapbetegség rossz prognózisa (45, 46, 47, 69). Esetünkben a kettős Ph_1 jelentkezése a közelgő blastos crisis hírnöke volt.

Az irodalmi adatok alapján a Ph_1 pozitív CML általában jobb prognózisú. *Baserga* szerint a Ph_1 negatív esetek többsége gyorsabb lefolyású (7, 67). Mi egy esetből következtetést levonni **nem tudunk**. Megjegyzendő azonban, hogy a Ph_1 pozitív betegek átlagos remissió idői hosszabbak voltak, mint a Ph_1 negatív betegé.

Az utóbbi időben kapcsolat merült fel a CML relative jóindulatú lefolyása és az Y chromosoma hiánya között. *Sandberg és mtsai* szerint az Y hiánya a betegség benignus voltát jelzi, mert ezekben az esetekben nem észleltek blastos crisisbe való átmenetet (48, 49, 50, 51, 52). *Vass és Sellyei* 44 leukaemiást (5 chronicus myeloid, 13 acut myeloid és 26 chronicus lymphoid leukaemiást) vizsgált és Y chromatin pozitivitást talált. Mi 2 (60 évnél fiatalabb) beteg Y chromosoma hiányát észleltük. Mind a két eset kitént az alapbetegség viszonylagos jóindulatú voltaival. A blastos crisisbe való átmenet kérdésében nyilatkozni még nem tudunk.

A granulocytá alkalikus phosphatase (GAP) a CML diagnosztikájában az évek során jól használható módszernek bizonyult (67). E módszer a granulocyták ún. specifikus granulumaiban található alkalikus phosphatase aktivitását méri. Ezek kb. 500 m μ nagyságú vacuolumok, amelyek főként a myelocytá stádiumban képződnek, s a Golgi-apparatus külső felszínéről származnak (39). A myeloid sejtek korai érési fázisában elsődlegesen azurofil granulomok láthatók, amelyek alkalikus phosphataset nem tartalmaznak. Így érthető, hogy minél fiatalabb a myeloid populatio, annál alacsonyabb az alkalikus phosphatase tartalma is. Ki-

derült a leukaemiás sejtek vizsgálata során, hogy az alacsony GAP érték a sejt tökéletlenségének, éretlenségének csak egyik tünete. A leukaemiás sejtek a csökkent GAP értékekkel párhuzamosan abnormis a phagocytáló képessége, csökken az adhaesivitása, nő az intravascularis élettartama, csökken a bactericid képessége stb. (34, 35, 36, 37, 38, 40). A therapia hatására a GAP értékei általában emelkednek (34, 35). Paradox módon azonban blastos crisisben és a CML egyes eseteiben a GAP értékei nem csökkennek, sőt néha emelkedést mutatnak. Egy betegben mi is emelkedett, egy betegben pedig normális értékeket kaptunk. Ez a jelenség úgy magyarázható, hogy a granulocytá-raktárból érett sejtek lökődnek ki a peripheriára, s elfedik a sejtek egy részének a GAP hiányát.

A Ph_1 chromosoma mellett számos cytogenetikai elváltozást írtak le haematológiai betegségekben. A lymphoproliferatív megbetegedések egy részében (54, 55, 57, 58) és SLE-ben (56) az E18-as rövid karjának hiányát találták. Bár az irodalom ezen elváltozás állandóságának kérdésében nem egységes, mégis érdekesnek véljük 3. sz. betegünket ebből a szempontból. A betegben a 3 clon (normális: Ph_1 pozitív és a Ph_1 negatív Ep-) egy időben perzisztált. A beteg blastos crisis tünete között halt meg; az SLE-re utaló klinikai és laboratóriumi jel már nem volt kimutatható.

A praeleukaemiás fázis tisztázása szempontjából a cytogenetikai szűrővizsgálatok sok értékes adatot szolgáltatottak. Kiderült, hogy a Ph_1 pozitív clon jelenléte előbb-utóbb a CML tüneteinek jelentkezéséhez vezet. Egyetlen esetet kivéve (59) napjainkban még nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a már felbukkant Ph_1 pozitív clon spon-tán eltűnt volna. Ebből a szempontból is érdekes ismertettet betegünk, akinek a Ph_1 pozitív clonja konzekvensen kimutatható, s így a beteg praeleukaemiásnak tekinthető. Meglepő, de az irodalomban nem egyedülálló, hogy a Ph_1 pozitív s később CML-s beteg praeleukaemiás stádiumában az emelkedett fehérvérsejtszám cytostaticus kezelés nélkül is átmenetileg normalizálódott (8).

Az éveken át perzisztáló Ph_1 clonnal kapcsolatban joggal vetődik fel, hogy lennie kell valamilyen cofaktornak, amelynek hatására a stigmatizált clon tumoros burjánzásba kezd. Ez a járulékos tényező az egészséges érett granulocytákból a tápfolyadékba jutó, a sejtoszlást gátló, ún. granulocytá „chalone” hiányával lehet azonos (60, 61). A leukaemiás sejt extractuma az egészségesekéhez hasonlóan gátolja az ép granulocytá DNA szintézisét. Ha azonban a leukaemiás sejt membránját előzőleg nem roncsolták, akkor ez a gátló hatás elmaradt. Így az látszik valószínűnek, hogy nem a „chalone” termelése sérül, hanem a sejtől való kiáramlása válik akadályozottá (10, 62). Bonyolítja a kérdést azok az eredmények, amelyek az ún. kolonia-stimuláló faktorról (CSF) kapcsolatosak (63, 64, 65). Kiderült, hogy ez kémiailag glycoprotein, s szükséges a granulocytá képzéséhez és a leukaemiás betegek szérumában fokozott koncentrációban van jelen. Ezen faktorok szerepének tisztázása a jövő feladata.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton mondunk köszönetet Szívós Erzsébet asszisztensnőnek áldozatkész munkájáért.

Összefoglalás. Szerzők 19 chronicus myeloid leukaemiás beteg cytogenetikai vizsgálatával a Ph₁ chromosomát 18 esetben tudták kimutatni. Exacerbációban a Ph₁ pozitív clon százalékos arányának emelkedését észlelték. Egy betegben kettős Ph₁-et találtak. Két — viszonylag jóindulatú lefolyást mutató — esetben az Y chromosoma hiányát mutatták ki. Egy nem leukaemiás — feltehetően praeleukaemiás stádiumban levő — esetben Ph₁-et találtak. Elemezték a cytogenetikai vizsgálat diagnosztikus, pathogenetikai és prognosztikus jelentőségét CML-ban.

IRODALOM: 1. Nowell, P. C., Hungerford, D. A.: J. Nat. Cancer Institute. 1960, 25, 85. — 2. Nowell, P. C., Hungerford, D. A.: Science. 1960, 132, 1497. — 3. Haines, P. P.: Nature. 1965, 207, 552. — 4. Sofuni, T., Kikuchi, Y., Sandberg, A. A.: J. Nat. Canc. Inst. 1967, 38, 141. — 5. Kiossoglou, K. A., Mitus, W. J., Dameshek, W.: Lancet. 1966, 2, 665. — 6. Tjio, J. H., Carbone, P. P., Whang, J., Frei, F.: J. Nat. Canc. Inst. 1966, 36, 567. — 7. Baserga, A., Castoldi, G. L.: Biomedicine. 1973, 18, 90. — 8. Canellos, G. P.: Lancet. 1972, 2, 1227. — 9. Fitzgerald, P. M.: Brit. J. Haemat. 1971, 21, 473. — 10. Pedersen, B.: Human Genetics. 1971. 166. (Proceeding of the Fourth International Congress of Human Genetics) — 11. Fialkow, P. J., Thomas, E. D., Bryant, J. I., Neiman, P. E.: Lancet. 1971, 6, 215. — 12. Chervenik, P. A.: Science. 1972, 174, 1134. — 13. Speed, D. E., Lawler, S. D.: Lancet. 1964, 1, 403. — 14. Rowley, J. D.: Nature. 1973, 243, 290. — 15. Rowley, J. D.: New Engl. J. Med. 1973, 289, 220. — 16. Dinuer, M. C.: Lancet. 1973, 1, 971. — 17. Hayata, I., Kakati, S., Sandberg, A. A.: Lancet. 1973, 1, 1385. — 18. Moorhead, P. S., Nowel, P. C., Mellmann, W. J.: Exp. Cell. Res. 1960, 619, 20. — 19. Sellyei M.: MTA Biol. Tud. Oszt. Közl. 1970, 13, 1. — 20. Sellyei M.: Orv. Hetil. 1971, 112, 2962. — 21. Schuller D.: Orv. Hetil. 1965, 106, 2366. — 22. Sandberg, A. A.: Cancer. Res. 1961, 21, 678. — 23. Tjio, J. H., Whang, J.: Stain Technology. 1962, 37, 17. — 24. Tjio, J. H., Whang, J.: Human Chromosome Methodology. New York Acad. Press. 1965. — 25. Schendl, W.: Wien. Klin. Wschr. 1972, 84, 389. — 26. László J., Gaál M.: Orv. Hetil. 1972, 113, 806. — 27. Fleischmann, T.: Orv. Hetil. 1968, 109, 2866. — 28. Fleischmann T.: Orv. Hetil. 1971, 112, 1623. — 29. Fekete Gy., Dobos M., Schuller D., Fischer J.: Orv. Hetil. 1973, 114, 2359. —

30. Nagy S.: Haemat. Hung. 1963, 3, 247. — 31. Hayata, I., Kakati, S., Sandberg, A. A.: Lancet. 1973, 1, 1385. — 32. Kaplow, L. S.: Amer. J. Clin. Path. 1963, 39, 439. — 33. Alter, A., Dobkin, G., Pourter, M., Rosner, F., Lee, S. L.: Lancet 1963, 1, 506. — 34. Bainton, D. F., Farquhar, M. G.: J. Cell. Biol. 1966, 31, 8. — 35. Bessis, M.: Proceeding of the International Conference on Laukaemia-Lymphoma. 1968. p. 281. — 36. Brandt, L.: Scand. J. Haemat. Suppl. 1967, 2, 44. — 37. Brandt, L.: Scand. J. Haemat. 1965, 2, 126. — 38. Brandt, L., Schnell, L.: Scand. J. Haemat. 1969, 6, 65. — 39. Phagocytic Mechanism in Health and Diseases. Ed. R. C. Williams jr. and H. H. Fudenberg. Stuttgart, 1972. — 40. Pedersen, B.: British J. Haemat. 1971, 21, 251. — 41. Baikie, A. G.: Acta Haemat. 1966, 36, 157. — 42. Rastrick, J. K., Fitzgerald, P. M., Cunz, F.: Brit. Med. J. 1968, 1, 96. — 43. Reisman, L. E., Mitani, M., Zuesler, W. E.: New Engl. J. Med. 1964, 270, 591. — 44. Clein, G. O., Flemans, R. J.: Brit. J. Haemat. 1966, 12, 754. — 45. Woodliff, H. J., Dougou, L.: Lancet. 1966, 1, 771. — 46. Dewall, C. P., Carbone, P. P., Bell, W. R., Whang, J., Tjio, J. H., Perry, S.: Blood. 1967, 29, 652. — 47. Knospe, W. H., Klatt, R. W., Bergin, J. W., Jacobson, C. B., Conrad, M. E.: Amer. J. med. Sci. 1967, 254, 816. — 48. Sandberg, A. A., Sakurai, M.: Lancet. 1973, 1, 375. — 49. O'Riordan, M. L., Berry, E. W., Tough, M.: Brit. J. Haemat. 1970, 19, 83. — 50. Sakurai, M.: Acta Haemat. Jap. 1970, 33, 127. — 51. Pierre, R. V., Hoagland, H. C.: Cancer. 1972, 30, 889. — 52. Grozdea, J.: Lancet. 1973, 1, 506. — 53. Vass L., Sellyei M.: Lancet. 1973, 1, 550. — 54. Funderberg, H. H.: Med. Clin. Amer. 1965, 49, 1533. — 55. Fialkow, P. J.: Amer. J. Hum. Genet. 1966, 18, 93. — 56. Hoshino, T., Kawasaki, S.: The Role of Lymphocyte and Macrophages in the Immunobiological Response. 1971. — 57. Spiers, A. S., Baikie, A. G.: Lancet. 1966, 1, 506. — 58. Spiers, A. S., Baikie, A. G.: Cancer. 1968, 22, 193. — 59. Verhest, A., Schoubroeck, F.: Lancet. 1973, 1, 1386. — 60. Rytomaa, T., Kiviniemi, K.: Cell. Tiss. Kinet. 1968, 1, 329. — 61. Bolding, W. H., Laurence, E. B.: European J. Biochem. 1968, 5, 191. — 62. Pedersen, B.: The Cytological Basis of Progression in Chronic Myeloid Leukaemia. Chapter 7. 153. University of Cambridge. — 63. Golde, D. W., Chive, M. J.: J. Clin. Invest. 1972, 51, 2981. — 64. Chervenick, P. A., Lobuglio, A. F.: Science. 1972, 178, 164. — 65. Stanley, E. R.: Symposium on in vitro culture of hemopoietic cells. 1971. Rijswijk. — 66. Wintrobe, M. M.: Clinical Hematology. Lea and Febiger. Philadelphia. 1971. 988. — 67. Pedersen, B., Hayhoe, F. G.: Brit. J. Haemat. 1971, 21, 251. — 68. De Grouchy, J., De Nova, C., Feingold, J., Bilski-Pasquier, C., Bousser, J.: Europ. J. Cancer. 1968, 4, 481. — 69. Jurgutis, R. P.: Gematologia i perelivanyije krovi. 1968. no. 779. — 70. Raposa T., Natavajan, A. T.: Orv. Hetil. 1974, 115, 1575.

„Az emberek mindig nagyobbak látszanak olyankor, amikor a körülmények emelik fel őket, mint amikor mindent a maguk tehetségének köszönhetnek”.

Rey