

## DAGANATGÁTLÓ SZEREK HATÁSÁRA BEKÖVETKEZŐ CYTOMORPHOLOGIAI VÁLTOZÁSOK\*

KELLNER BÉLA  
akadémikus

Közlésre érkezett: 1974. VII. 4.

A század első évtizedében közölt nagyszámú serodiagnostikai reakciókat, melyek egy részében ismeretessé vált a lipoidok szerepe, megkísérelték alkalmazni a rosszindulatú daganatok diagnosztikájában és igazolni azok gyakorlati értékét. Feltételezték, hogy ezen rák-reakciók a szervezetben bekövetkező zsíryanycsere változással magyarázhatók. A histo- és biokémiai eljárások lehetővé tették a tumor zsírnemű anyagának tanulmányozását.

Nagyobb számú emberi tumoron 1929-ben kezdtem el a daganatok zsírmorphológiájának vizsgálatát (Kellner 1933, 1935). Vizsgálataim legfontosabb eredménye: a rosszindulatú daganatokban nagy mennyiségű, változatos összetételű zsír található, a jóindulatú tumorerő többségében zsír nem mutatható ki.

A morphologiai módszereknél megbízhatóbb kvalitatív és kvantitatív adatokhoz szükséges biokémiai vizsgálatokat Bécsben E. Freund intézetében végeztem, ahol elméleti megfontolások és kísérleti adatok alapján daganatos betegeket hosszabb ideig zsír- és szénhidrátmentes diétán tartottak, mely lényegében telítetlen zsírsavakból és caseinből állt. — A klinikai kísérletek kiértékelésére nem került sor.

A diétás kezelés hatásosságának bizonyítására ugyanezen étrenddel tápláltunk Ehrlich s. c. oltott egereket. Az eredmény: az állatok élettartama kétszeresére emelkedett, a tumorsúly egyötödére csökkent (Freund, Lusztig, Kellner 1932).

A tumorerő részletes kémiai feldolgozása miatt (Kellner, Lusztig 1932) minimális daganatszövet maradt szövettani és histokémiai vizsgálat céljaira, ennek ellenére megállapíthattam, hogy a tumor fő tömege elhalt, megtartott daganatsejtek csak a hám-kötőszövet határán és az erek mentén maradtak.

Dustin 1932-ben fedezte fel, hogy a Colchicum autumnale extractuma, ill. az abból előállított Colchicin metafázis blokkot hoz létre és az oszlási orsót elpusztítja. Experimentális chemotherápiás kísérleteiről 1934-ben számolt be.

\* Székfoglaló előadás: Elhangzott 1974. április 19-én.



Ezt követően más kutatók is próbálkoztak klinikai, ill. experimentális Colchicin terápiával.

Ezen adatok ismeretében 1941-ben kezdtem el Ehrlich—Putnoky-patkánytumor Colchicin kezelését azzal a céllal, hogy a daganatban és a szervekben bekövetkező szövettani, ill. cytológiai változásokat dinamikusan kövessem.

Megállapításom szerint a kezelés megkezdése után néhány perccel emelkedni kezd az osztódó alakok száma, 3—12 óra múlva érve el maximumát. A mitózis zavart pyknotikus sejtpusztulás követi, mely 24—96 óra között éri el tetőfokát. A daganat szélén és az erek mentén — éppúgy, mint a diétával kezelt Ehrlich-egértumorban — néhány megtartott struktúrával bíró sejt volt felfedezhető. Ezek meginduló burjánzása a daganat újbóli növekedéséhez vezet, ezenközben torz polyploid mitózisok és nagyszámú egy-, ill. többmagvú óriássejtek láthatók. Néhány állatban — melyeket a szer LD<sub>50</sub>, vagy annál nagyobb dóziséval kezeltem — a tumor megkisebbedett, majd kilökődött. A szervek közül legérzékenyebben a herét vizsgáltam, ahol is a spermiogenezis csökkent, a tubulushám nagyrészt elpusztult és többmagvú óriássejtek jelentek meg. — A bélben a sejtpusztulás dominált.

A kísérleteket 1948-ban kezdtem folytatni, kiegészítve az időközben megismert újabb cytostatikus szerekkel (Podophyllin, Mustárnitrogén).

Munkatársaimmal részletesen vizsgáltuk 150—200 grammos patkányok szerveit, összehasonlítva azokat a Guerin-tumorban bekövetkezett elváltozásokkal.

Az alkaloidák a beadást követően néhány perc múlva, a mustárnitrogén 3—6 órán belül okoz súlyos elváltozásokat a daganatban és a szervekben (Kellner, Matkó 1953; Holczinger, Kellner 1953; Sugár, Kellner 1953; Haraszti, Kellner 1955; Kellner 1956).

A Guerin-tumorról oltott patkányok — melyekben a daganat elérte a diónyi nagyságot — egy alkalommal LD<sub>50</sub> körüli dózisban kapták a vizsgált szereket. A daganatot legnagyobb átmérőjében ágyaztuk be. A necrosis kiterjedését, mely a kezeletlen tumor középső részén is megtalálható, csak becslészerűen lehet megállapítani, mert a centralis necrotikus részen kívül kisebb elszórt góccok és egyes sejtek is elhalnak. A pusztuló sejtek számát a szervekben sem lehet leolvasni. Az osztódó és óriássejtek száma ezer—kétezer sejtre vonatkoztatva leolvasható. A sejt- és magátmérőt okulár mikrométerrel mértük.

Vargha és mtsai által szintetizált 1,6-bis-(2-chlorethylamino)-1,6-dideoxy-D-mannitol-dihydrochlorid (BCM, Degranol, Mannomustin) volt az első hatásos új cytostatikum, melynek experimentális farmakológiai vizsgálatát intézetünkben végeztük (Kellner, Németh 1959). A klinikumban is alkalmazásra került új vegyületek között legnagyobb számban a cukoralkoholok mustár-, mesyl- és brómszármazékai szerepelnek (Németh, Kellner 1963; Kellner, Németh, Instítórisz, Horváth 1967; Sellei, Eckhardt, Németh 1960; Somfai, Németh, Gál, Kellner 1972). Szász és Jovanovits, valamint Tyihák kivonták,



majd átalakították a *Vinca rosea* alkaloidáit, melyek daganatgátló hatását és hatásmechanizmusát hosszú ideje vizsgáljuk (Németh, Döbrössy, Gál, Németh jr. 1965; Németh, Somfai, Gál, Kellner 1970; Somfai, Németh, Gál, Kellner 1972). Tyihák számos olyan nyers és tisztított növényi extractumot, legnagyobb részt alkaloidát állított elő, amelyek szövettényészetben kifejezett contact hatást mutattak, állatkísérletekben azonban érdemleges eredményt nem sikerült elérni (Pályi, Tyihák, Pályi 1965). Az ismert és általánosan használt szerekkel rendszeresen elvégeztük a dinamikus morfológiai vizsgálatokat (Actinomycin-D, Mercaptopurin, Mitomycin, Bleomycin stb.).

A hormonhatás kiértékelése nehézségekbe ütközik. Eddig nem találtunk olyan módszert, amely a gyakorlati igényeket mindenben kielégítené (Lapis, Stark 1960).

A szövettani, ill. cytológiai vizsgálat számos figyelemreméltó adatot szolgáltatott. A legtöbb hatásos cytosztatikum a sejt, a mag és a nucleolus megnagyobbodását hozza létre (Gáti, Inke, Bajtay, Gyárfás 1957; Gáti, Inke, Palkovits 1957).

A szerek mellékhatásáról a szervek vizsgálata értékes felvilágosítást nyújt. A legtöbb szervben a teljes restitutio korábban következik be, mint a daganatban. Az életfontosságú szerveket (máj, vese, szív, idegrendszer stb.) károsító vegyületek gyógyszerként nem jöhetnek számításba.

Szerveként különböznek a morfológiai elváltozások. Mitózis zavar legkorábban a duodenumban jelentkezik. A lekerekedett, cytoplasma szegéllyel körülvett chromatin részeket makrophagok kebelezik be. A sejtszétesés és a gömbsejtes beszűrődés következtében a nyálkahártya struktúrája szabálytalanná válik, egy-egy többmagvú sejt is képződik. A nyálkahártya szöveti felépítése két-három napon belül normalizálódik.

A csontvelőben a sejtszétesés dominál olyan mértékben, hogy alig található normális alakelem. A legsúlyosabb sejtártalom idején az erek sinus-szerűen tágultak és előtérbe lépnek a reticularis elemek. Kóros osztódás elvétve látható. (1. tábl.)

A lép Malpighi-tüszőiben kóros mitózis, sejtszétesés, majd reticulumsejt szaporulat jelzik a szerhatást. Emellett kiterjedt a sinusendothelsejt szétesés is. Egyes szerek hatására (pl. DBD) a reticulumsejtek fibroblast-szerűvé válnak.

A here károsodása egyes szerek beadása után nem mutatható ki; általában késik és legelőször a spermiogenesis elmaradása, majd a tubulushám súlyos károsodása figyelhető meg. A spermatogoniumok osztódása útján óriássejtek képződnek.

Solid tumorban — mint említettük — a sejtszétesés foka, súlyossága nem mérhető. Ascites tumorokban a folyadék képződés és a sejtszám csökken. Leszámolható az A és B sejtek aránya, az összsejt-volumen. A károsodott sejtek acridin-orange felvétele megváltozik, ami fluoreszcensmikroszkóppal könnyeb-

1. táblázat  
Cytomorphológiai változások

		K	15 P	30 P	1 6	2 6	3 6	6 6	12 6
Necrosis	I.	20	∅	∅	∅	∅	20	40	50
	II.	∅	40	40	40	40	40	40	40
Mitózis	I.	2	∅	∅	∅	∅	2	2	1
	II.	∅	3	5	10	13	17	29	35
Sejtátmérő	I.	10	∅	∅	∅	∅	12	10	14
	II.	∅	6	6	6	6	6	7	12
Óriássejt	I.	2	∅	∅	∅	∅	3	1	2
	II.	∅	1	2	1	1	1	1	7
Duodenum	I.	—	∅	∅	∅	∅	±	±	++
	II.	∅	±	+	++	++	+++	+++	+++
Csontvelő	I.	—	∅	∅	∅	∅	—	++	++
	II.	∅	—	—	±	++	++	+++	+++

I. Di-bróm-dulcit 500 mg/kg i.p. ( $LD_{50} = 500$  mg/kg i.p.)  
 II. Vincristin 1 mg/kg i.p. ( $LD_{50} = 1,2$  mg/kg i.p.)

ben értékelhető, mint toluidinkék vagy eosin-festődés alapján (Sugár, Gáti 1956; Sugár 1965, 1970) (1. ábra). (l. 218. old.)

Számos solid transplántált és indukált tumort ascites formában tartunk fenn. NK/Ly (Németh, Kellner 1961), Gál-féle myeloid és lymphoid leukémia (Somfai, Németh, Gál 1971; Gál, Somfai, Szentirmay 1973), Guerin asc. tumor (Somfai, Gál, Németh 1971). Az ascitificált myeloid leukémia sejtei nagy mennyiségű glycogént halmoznak (Holezinger, Gál 1974).

Szövettenyésztésben a sejtek morphológiai változása, majd pusztulása minimális anyagmennyiséggel kimutatható. A contact hatás növényi extraktumok, antibiotikumok, intermedier termékek vizsgálatakor nélkülözhetetlen. A mitochondriumok károsodásának jellege és súlyossága is explantatumban vizsgálható a legeredményesebben (Pályi 1966, 1967, 1969, 1972) (2. tábl.). (l. 219. old.)

A többmagvú sejtek képződése mikrokinematográfiával biztosan követhető. A sejtkanibalizmus kimutatására is ez a módszer bizonyult a legalkalmasabbnak (Pályi 1967). A károsodott sejtek rövid idő alatt elpusztulnak, az életképesek clonokat képeznek, amelyek leszámolhatók (cloning efficiency). A ciklus és a fázisok ( $G_1$ , S,  $G_2$ ?, M) időtartamának meghatározásához, továbbá a szinkronizálás egyes kérdéseinek tisztázásához a szövettenyésztési metodika nélkülözhetetlen.



## időbeli lefolyása

24 6	36 6	48 6	72 6	96 6	120 6	144 6	192 6	240 6	K
60	50	60	80	70	95	∅	∅	∅	30
70	∅	70	80	90	∅	80	80	80	40
5	8	10	20	18	15	∅	∅	∅	3
44	∅	4	4	4	∅	4	4	4	2
14	14	14	16	18	18	∅	∅	∅	10
11	∅	12	14	11	∅	11	11	10	10
3	14	50	70	30	50	∅	∅	∅	3
9	∅	43	40	17	∅	12	9	4	3
++	++	++	++	-	-	∅	∅	∅	-
+	∅	-	-	±	∅	-	-	-	-
++	++	++	++	++	-	∅	∅	∅	-
+++	∅	+++	+++	+++	∅	-	-	-	-

Necrosis (pyknomitózis) kiterjedése, a duodenum és csontvelő elváltozás súlyossági fokának megítélése becslésszerű.

A mitózis és óriássejt százalékos aránya 200–1000 sejt leszámolásával, a sejtátmérő meghatározása okulár mikrométerrel történt.

Az új vegyületek kipróbálása alkalmával intézetünkben rutinszerűen a következő vizsgálatokat végezzük:

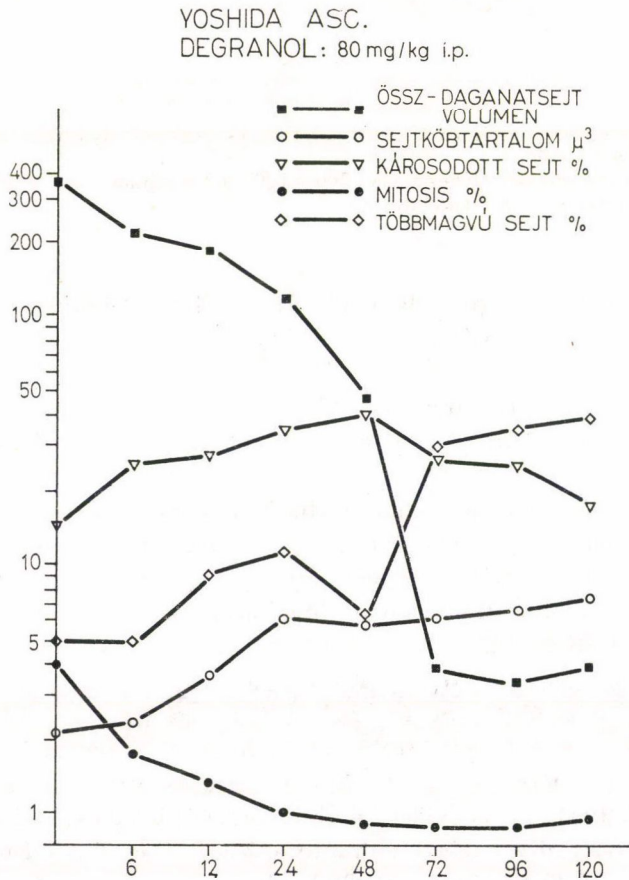
- a) toxicológiai,
- b) szövettenyészetre kifejtett hatás,
- c) előscreenelés három-négy egértörzsön; aspecifikus hatást mutató anyagoknál
- d) tumorspectrumon a daganatgátlás kvantitatív kiértékelése,
- e) dinamikus morfológiai vizsgálat; ezen kísérleti adatok birtokában kerül sor a klinikai kipróbálásra és egyidejűleg megkezdődik
- f) a tumorgátló hatás fokának meghatározása különböző dózissokkal (Kellner, Pályi, Gáti 1967),
- g) indukált egér- és patkánytumoron a növekedésgátlás és a morfológiai változások vizsgálata (Sugár 1964, 1966; Sugár, Kellner 1959).

Cytostatikus szerek kis dózisének chronikus adagolásával indukált rezisztencia hozható létre, melynek kimutatására ascites tumorok a legmegfelelőbbek (Gáti 1963). A vegyület kémiai szerkezetének és hatásának összefüggésére a keresztrezisztencia tanulmányozása értékes felvilágosítást nyújt (Gáti 1960, 1965, 1968) (2. ábra). (l. 220. old.)

A morfológiai változások dinamikájának ismeretében határozzuk meg

a schedule-t, az optimális szerkombinációt, a minimális efficiens és a maximális tolerált dózist (Holczinger, Kellner 1957) (3. ábra.). (1. 221. old.)

A morfológiai módszer számos kutatási irány alapját képezi, ezek közül legtöbb várakozással az elektronmikroszkópos vizsgálatok elé tekintettünk (Lapis, Mercer 1963; Lapis, Guba 1964). E módszerrel súlyos elváltozások mutathatók ki; legszembetűnőbb a mitochondriumok károsodása (crystolysis, vacuolisatio). Az endoplasmás reticulumról leválnak a ribosomaszemcsék, majd aggregálódnak polysomákat képeznek. Az ergastoplasma és a Golgi-apparátus vesiculosussá válik. A cytoplasmában gyakran megjelenő autophag vacuolumok a felszívódás zavarára utalnak. A szerhatás kezdetén, majd a restitutív szakban a lysosomák felszaporodása, a hatás maximuma idején azok eltűnése, ill. számuk csökkenése figyelhető meg. A maghártya pórusai kitágulnak, a perinuclearis rés szélesebbé válik. A chromatin egy része marginalizálódik, másik



I. ábra. Degranol hatása Yoshida ascites tumorra (dózis: 80 mg/kg i.p.)



része szabálytalan göbök alakjában tömörül. A nucleolus feltűnően megnagyobbodik, állománya segregálódik, a széli rész sötétebb, a középtáj világos. A cytoplasmából mély indentációk hatolnak a magba, melyek helyenként a nucleolusig követhetők. A restitutio idején gyakori a karéjózott mag és a többmagvú sejt. E kettő elég nehezen különböztethető meg. Kezelés hatására a latens állapotban jelenlevő vírusok a magban és a cytoplasmában egyaránt felismerhetővé válnak, azonban kórokozó szerepük nem tisztázható, ezért többnyire vírus-szerű testként (virus-like body) említik a szerzők. A sejthártya mucopolysaccharidjai alkotta szegély (coat) a malignus tumorokban kiszélesedik (Csuka, Sugár, Oláh 1972). Az ATP-ase mennyisége viszont ugyanitt csökken. Chemoterápiás szerek sejthártyára kifejtett hatásának vizsgálata folyamatban van (Sugár, Csuka, Tóth 1968).

A sejtosztódás zavarát már Dustin idejében az orsóképződés károsodásával magyarázták. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint az orsót nem vonalak, hanem 240 mikron átmérőjű csövecskék képezik, amelyeket radiomimetikus anyagok elpusztítanak, vagy azok képződését megakadályozzák. A cytoplasmában az actinhoz hasonló tubularis proteinek fedeztek fel,

## 2. táblázat

## Cytostatikumok által előidézett mitosis-zavarok

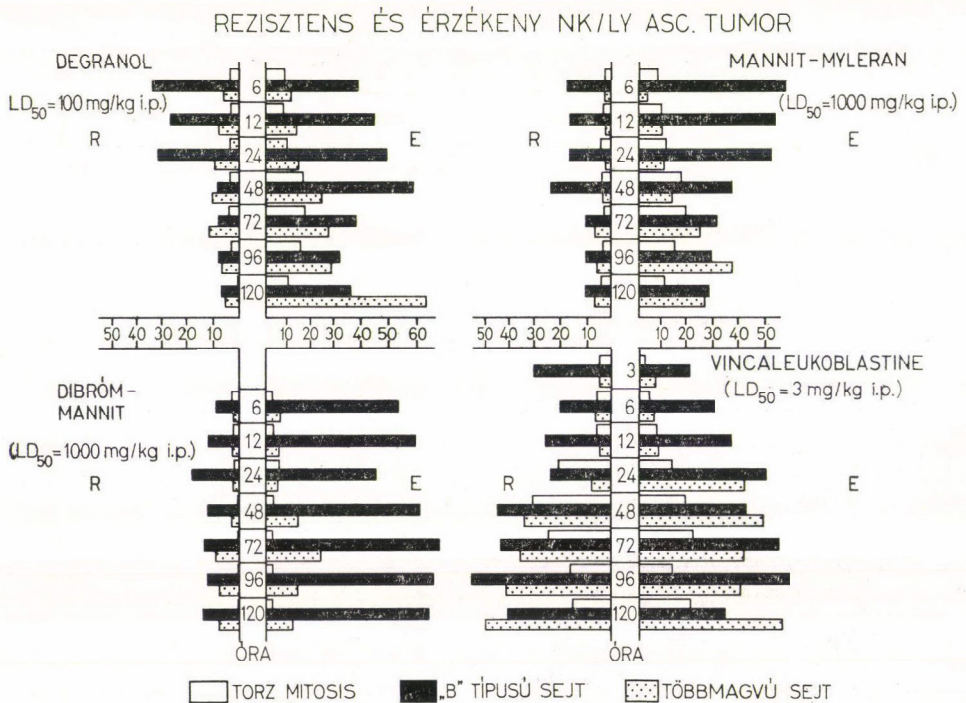
A mitosis-zavarok típusai	Alkaloidok	Alkylező szerek
Arretált metafázis		
a) Scattering	+++	—
b) Star metafázis	++	+
c) Ball(pykno)mitosis	+++	+
Trois groupes mitosis	++	++
Stickiness	—	+++
Lagging	—	+++
Bridge	—	+++
<i>Chromosoma aberratiók</i>		
Translocatio	—	+++
Break	—	+++
Acentrikus di- és multicentrikus, ring stb.	—	+++
Despiralisatio	+	—

melyekből számos struktúraelem képződik. Ilyenek vesznek részt az ideg-ingerület továbbításában, a phagocytált anyagok, mitochondriumok, lysosomák, secretiós granulák, melaninszemcsék továbbvitelében, a csillószőrös és a pseudopodialis mozgásban.

A tubularis protein a Vincristin hatására myoepithelialis sejtekben és a daganatsejtekben 30 Å periodicitást mutató microfilamentumokba, osztódó sejtekben viszont csövecskékbe rendeződik; Vincristin nagy dózisének hatására kristályosan kicsapódik. Megfelelő pH mellett alciankével festve a jellegzetes felépítésű kristályokat fénymikroszkóppal is ki lehet mutatni. Ilyenkor a cytocentrumok nem vándorolnak el a pólusok felé, microtubulusokkal, ill. chromosomákkal körülvéve a sejt közepe táján maradnak (Sugár, Csuka, Somosy, Pályi 1973).

Az S-ethyl-carbamoil-cystein (Somfai, Németh, Kellner, Bognár 1973) a solid tumor sejtjeit disszociálja, melyek felszínén magas protuberanciák, ill. microvillik láthatók.

Chemoterápiás hatásra a kettősfénytörés megváltozik. Az egy sejtre számított szárazanyag-tartalom emelkedik, koncentrációja azonban változat-



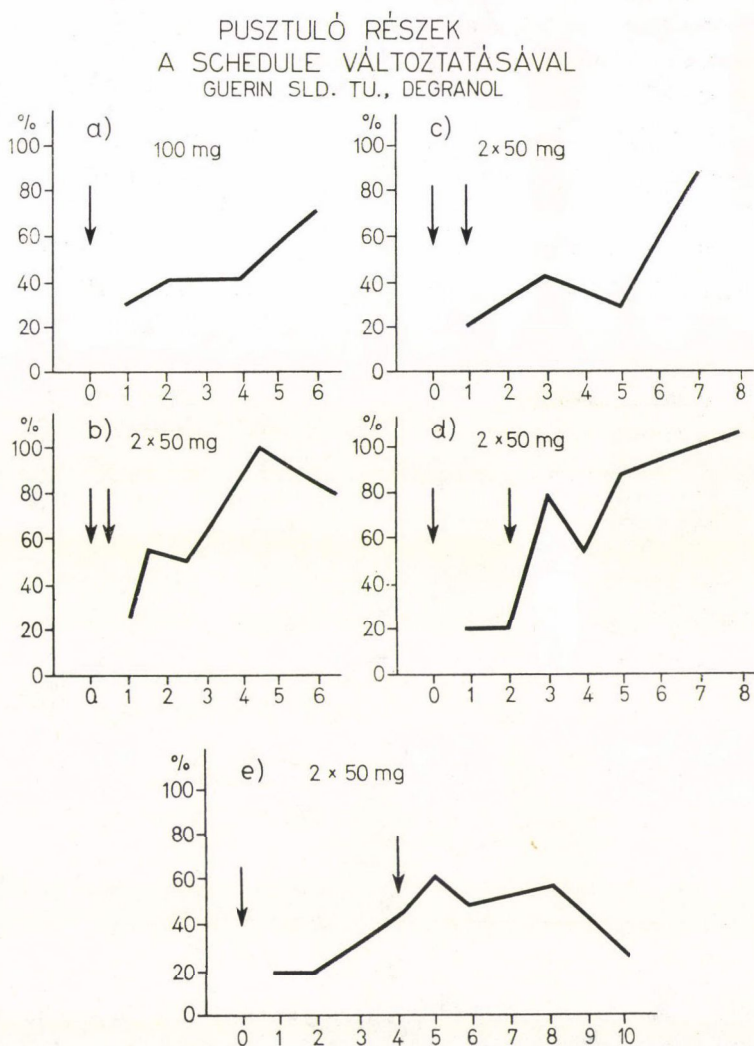
2. ábra. Degranol rezisztens (R), ill. érzékeny (É) NK/Ly asc. tumorsejtek cytomorphológiai változásai különböző szerek egyszeri nagy dózisének ( $LD_{50}$ ) hatására



lan marad (Sugár 1963, 1966; Sugár, Gáti 1963; Pályi, Gyeskó, Sugár 1969; Sugár, Pályi, Gyeskó 1971; Szentirmay, Gyeskó 1972) (4. ábra.). A chromosomákon változatos aberrációk jönnek létre (Pályi 1967, 1969; Pályi, Pályi 1969).

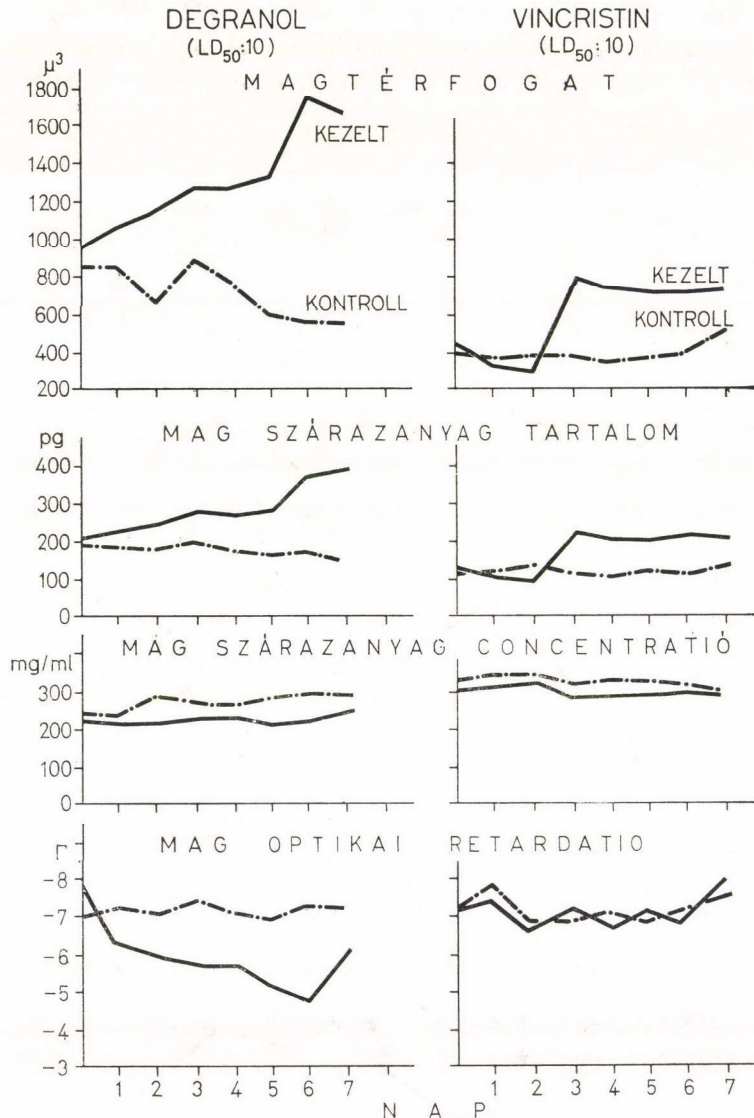
Zonális centrifugálással az ascites tumorokban különböző fajsúlyú frakciók mutathatók ki. A fajsúly és a biológiai viselkedés közötti összefüggés tisztázására kiterjedt vizsgálatok folynak (Holzinger 1972a, b).

I. v. transzplantált daganatsejtek a vérben csak percekig mutathatók ki, majd látszólag eltűnnek. A második héten erősen felszaporodnak (Döbrössy



3. ábra Degranol kezelés hatására Guerin sld. tumoron bekövetkező sejtpusztulás mértéke (Kezelés kezdete az átoltáskor  $1 \times 100$  ill.  $2 \times 50$  mg/kg dózissal, különböző időpontokban)

1966). Megtelepedésük a legtöbb daganat esetében a tüdőben várható, ahol a képződő csomók haematogén metastasisra emlékeztetnek, emiatt a sejtek i. v. transzplantációja a haematogén metastatizálás legjobb modelljének tekinthető. A megtelepedett, burjánzó tumorsejt-csoportok cytostatikumokkal szem-



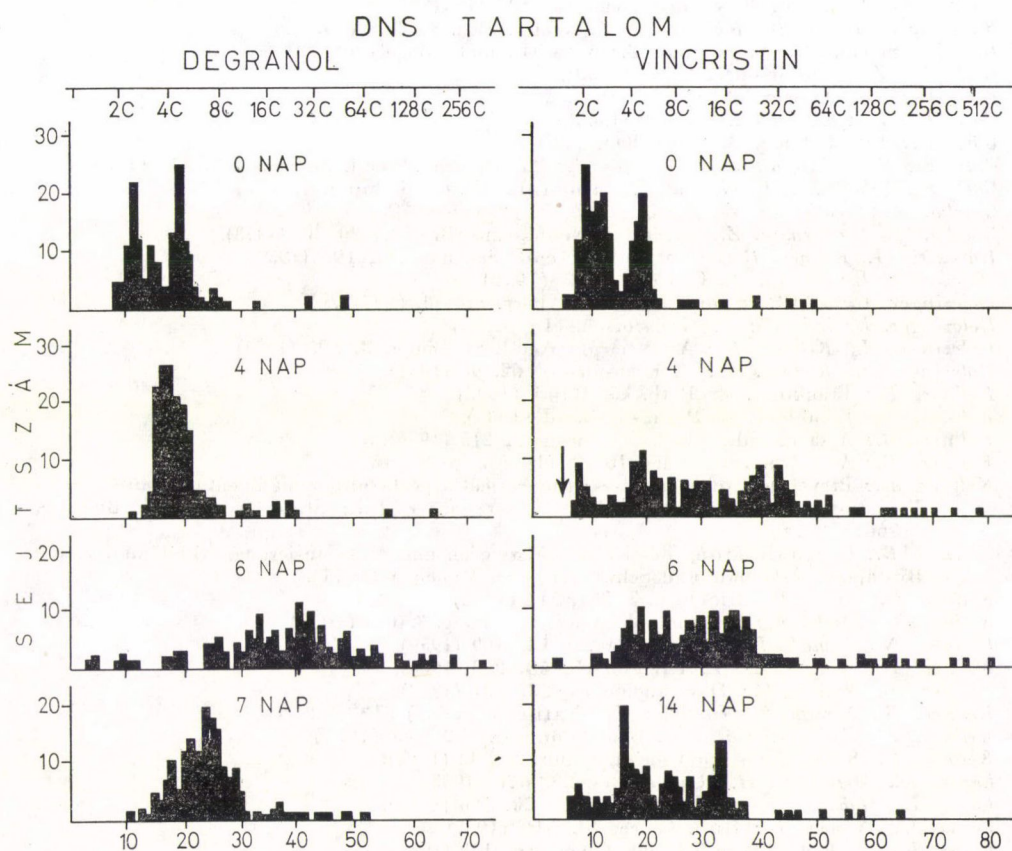
4. ábra Ascites tumorsejt-mag térfogatának, szárazanyag-tartalmának, ill. koncentrációjának és optikai retardációjának dinamikus változása cytostatikus kezelés hatására (Degranol — NK/Ly Vincristin — Ehrlich asc. Dózis: LD<sub>50</sub>/10) Meghatározás 200 sejten. Szárazanyag-tartalom és koncentráció Leitz interferencia mikroszkóppal; optikai retardáció Rivanol festés után Opton polarisációs mikroszkóppal Köhler kompenzátorral történt



ben rezisztensebbek az egyenként álló sejteknél. A sejtbevitellel egyidőben, vagy rövid idő múlva megkezdett kezelés gyakori gyógyulást eredményez (Lapis, Németh 1957; Kellner 1966, 1971; Kellner, Németh 1966, 1972).

A sejtek DNS, ill. bázikus protein-tartalma nemcsak a magelváltozásokról nyújt felvilágosítást, de alkalmas a ciklus meghatározására is (Sugár, Gyeskó 1970; Sugár, Pályi, Gyeskó 1971; Pályi, Oláh, Pályi 1971; Oláh, Pokorny 1972; Szentirmay, Gyeskó, Sugár 1972a, b). Az előbbi Feulgen, az utóbbi fast green festéssel határozható meg Barr—Stroud-cytofotométerrel (5. ábra.). Újabban heparin kezelés után a sejtek acridin-orange felvétele változásának vizsgálatával követjük a histonok mennyiségét, amely általában a DNS tartalommal párhuzamosan változik.

A ciklus meghatározására használtuk ezenkívül a filmezést (Pályi 1966),



5. ábra. DNS-tartalom meghatározása Feulgen festés után Barr—Stroud-microdensitometerrel. Az értékek arbitrárius egységben, normális leukocytákra vonatkoznak. (2C = diploid, 4C = tetraploid stb.)

a tríciummal jelzett thymidin incorporatióját (Pályi 1969), a Colchicin, Vincristin hatására az osztódó sejtek számának változását.

Szinkronizálással sem contact testben, sem állatkísérletben eddig nem sikerült megjavítani a szerkombinációval elérhető eredményeket.

A daganatgátló szerek okozta cytomorphologiai változások tanulmányozása munkaigényes, az eredmények kiértékeléséhez — annak minden fázisában — nagy gyakorlatra van szükség, azonban tapasztalataim szerint olyan adatokkal egészíti ki az experimentális módszereket, amelyek felhasználhatók a kliniko-farmakológiai vizsgálatok során.

#### IRODALOM

- Csuka, O., Sugár, J., Oláh, E.: EACR Symp. Budapest Abstr. pp. 65 (1972).  
 Döbrössy, L.: Fourth Hung. Conf. for Ther. and Pharm. Res. Budapest (1966).  
 Dustin, A. P.: Acad. Roy. Med. Belg. **14**, 487 (1934).  
 Freund, E., Lustig, B., Kellner, B.: Z. Krebsforsch. **37**, 355 (1932).  
 Gál, F., Somfai, Zs., Szentirmay, Z.: Acta Haemat. (Basel) **49**, 281 (1973).  
 Gáti, É.: Z. Krebsforsch. **63**, 372 (1960).  
 Gáti, É.: Bull. Cancer **50**, 455 (1963).  
 Gáti, É.: Z. Krebsforsch. **66**, 460 (1965).  
 Gáti, É.: Int. J. Canc. **3**, 260 (1968).  
 Gáti, É., Inke, G., Bajtai, A., Gyárfás, J.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **7**, 343 (1957).  
 Gáti, É., Inke, G., Palkovits, M.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **7**, 335 (1957).  
 Gyeskó, A., Szentirmay, Z., Sugár, J.: Z. Krebsforsch. **78**, 90 (1972).  
 Gyeskó, A., Szentirmay, Z., Sugár, J.: Neoplasma (Bratisl.) **20**, 37 (1973).  
 Haraszti, A., Kellner, B.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **5**, 191 (1955).  
 Holczinger, L.: Europ. J. Cancer **8**, 577 (1972).  
 Holczinger, L.: EACR. Symp. Budapest Abstr. pp. 40, (1972).  
 Holczinger, L., Gál, F.: Z. Krebsforsch. (In press.)  
 Holczinger, L., Kellner, B.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **3**, 305 (1953).  
 Holczinger, L., Kellner, B.: Z. Krebsforsch. **62**, 90 (1957).  
 Kellner, B.: Frankfurt. Z. Path. **45**, Band (1933).  
 Kellner, B.: Frankfurt. Z. Path. **47**, Band (1935).  
 Kellner, B.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **7**, 215 (1956).  
 Kellner, B.: Acta Un. int. Canc. **16**, 80 (1960).  
 Kellner, B.: Prevention of metastases; theoretical aspects and experimental results. — In: Twenty-five Years in the Fight Against Cancer. Ed.: State Oncol. Inst. Budapest (1966).  
 Kellner, B.: Die Ausbreitung des Krebses. Invasion und Metastasierung. Akadémiai Kiadó, Budapest — Urban und Schwarzenberg, München (1971).  
 Kellner, B., Lustig, B.: Biochem. Z. **254**, 214 (1932).  
 Kellner, B., Matkó, L.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **3**, 125 (1953).  
 Kellner, N., Németh, L.: Brit. J. Cancer **13**, 469 (1959).  
 Kellner, B., Németh, L.: Z. Krebsforsch. **68**, 250 (1966).  
 Kellner, B., Németh, L.: Orvostudomány **23**, 121 (1972).  
 Kellner, B., Németh, L., Instutóris, L.: Nature (London) **213**, 402 (1967).  
 Kellner, B., Pályi, I., Gáti, É.: Gann Monograph **2**, 105 (1967).  
 Kellner, B., Sugár, J.: Acta Un. int. Canc. **20**, 43 (1964).  
 Lapis, K., Mercer, E. H.: Cancer Res. **23**, 676 (1963).  
 Lapis, K., Guba, F.: Acta Un. int. Canc. **20**, 180 (1964).  
 Lapis, K., Németh, L.: Bull. Cancer **44**, 519 (1957).  
 Lapis, K., Stark, E.: Acta Un. int. Canc. **16**, 199 (1960).  
 Németh, L., Döbrössy, L., Gál, F., Németh, L. jr.: Neoplasma (Bratisl.) **12**, 357 (1965).  
 Németh, L., Kellner, B.: Neoplasma (Bratisl.) **8**, 337 (1961).  
 Németh, L., Kellner, B.: Neoplasma (Bratisl.) **10**, 149 (1963).  
 Németh, L., Somfai, Zs., Gál, F., Kellner, B.: Neoplasma (Bratisl.) **17**, 345 (1970).



- Oláh, E., Pokorný, É.: EACR Symp. Budapest, Abstr. pp. 68 (1972).
- Oláh, E., Pokorný, É., Somosy, Z., Sugár J.: *Magy. Onkol.* (In press.)
- Pályi, I.: Screening method for antineoplastic agents by tissue culture. — In: *Twenty-five Years in the Fight Against Cancer.* — Ed.: State Oncol. Inst. Budapest (1966).
- Pályi, I.: Phase cinémicrographic studies of the cytological effects of Degranol on HeLa cell cultures. — IV. Hung. Conf. pro Ther. and Pharm. Res. — Akad. Kiadó, Budapest (1968), pp. 307.
- Pályi, I.: *Neoplasma* (Bratisl.) **14**, 159 (1967).
- Pályi, I.: *Antibiotic News* **4**, 8 (1967).
- Pályi, I.: *Kand. ért. Budapest* (1969).
- Pályi, I.: *MTA. Biol. Oszt. Közl.* **12**, 125 (1969).
- Pályi, I.: EACR Symp. Budapest, 1972. Abstr. pp. 67.
- Pályi, I., Gyeskó, A., Sugár, J.: *Cancer Chemother. Rep.* **53**, 115 (1969).
- Pályi, I., Kellner, B.: *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **14**, 358 (1966).
- Pályi, I., Oláh, E., Pályi, V.: VII. Internat. Congr. of Chemother. Prague, 1971. Abstr. pp. B-5/7.
- Pályi, I., Pályi, V.: *Naturwiss.* **56**, 287 (1969).
- Pályi, I., Tyihák, E., Pályi, V.: *Naturwiss.* **52**, 209 (1965).
- Pokorný, É., Szentirmay, Z.: *Morph. és Ig. Orv. Szle.* (In press.)
- Sellei, C., Eckhardt, S., Németh, L.: *Chemotherapy of neoplastic diseases.* Akad. Kiadó, Budapest (1970).
- Somfai, Zs., Gál, F., Németh, L.: 5. Congr. of Hung. Haemat. Soc. Budapest, 1971. Abstr. pp. 86.
- Somfai, Zs., Németh, L., Gál, F.: VII. Internat. Congr. of Chemother. Prague, 1971. Abstr. B-2/6.
- Somfai, Zs., Németh, L., Gál, F., Kellner, B.: EACR. Symp. Budapest, 1972. Abstr. pp. 23.
- Somfai, Zs., Németh, L., Kellner, B., Bognár, R.: 8. Int. Congr. of Chemother. Athenes. Abstr. B. pp. 171 (1973).
- Sugár, J.: *Kand. ért. Budapest* (1956).
- Sugár, J.: *Acta histochem.* **16**, 382 (1963).
- Sugár, J.: IV. Hung. Conf. pro Ther. and Pharm. Res. — Akad. Kiadó, Budapest pp. 309 (1968).
- Sugár, J.: Effect of Degranol and Vincalokoblastine (Vr-8) on the birefringence and fluorescence of nucleic acids. *Twenty-five Years in the Fight Against Cancer.* — Ed.: State Oncol. Inst. Budapest (1966).
- Sugár, J.: *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **14**, 318 (1966).
- Sugár, J.: *Virchows Arch. path. Anat. Abt. B.* **5**, 209 (1970).
- Sugár, J., Csuka, O., Somosy, Z., Pályi, I.: *Magy. Pharm. Társ. Chemother. Sec. kiadványa* (1973).
- Sugár, J., Csuka, O., Tóth, J.: *J. Histochem. Cytochem.* **16**, 678 (1968).
- Sugár, J., Galbraith, W., Mayhew, E., Roe, E. M.: *Brit. J. Canc.* **17**, 738 (1964).
- Sugár, J., Gáti, É.: *Z. Krebsforsch.* **61**, 381 (1956).
- Sugár, J., Gáti, É.: *Z. Krebsforsch.* **65**, 551 (1963).
- Sugár, J., Gyeskó, A.: *Virchows Arch. path. Anat. Abt. B.* **5**, 70 (1970).
- Sugár, J., Kellner, B.: *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **3**, 233 (1953).
- Sugár, J., Kellner, B.: *Magy. Onkol. Suppl. I.* 36 (1959).
- Sugár, J., Pályi, I., Gyeskó, A.: V. Hung. Conf. for Ther. and Pharm. Res. Akad. Kiadó, Budapest pp. 517 (1971).
- Szentirmay, Z., Gyeskó, A., Sugár, J.: *Z. Krebsforsch.* **78**, 82 (1972).
- Szentirmay, Z., Gyeskó, A., Sugár, J.: *Neoplasma* (Bratisl.) **20**, 31 (1972).