

10. ZAKAŻENIA I WZROST NOWOTWORÓW PRZY IMMUNOSUPRESJI PO PRZESZCZEPIANIU NARZĄDÓW

10.1. Zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe

Stosowanie leków immunosupresyjnych dla zapobiegania odrzuceniu przeszczepów allogenicznych dało okazję do obserwacji doświadczalnych i klinicznych wpływu farmakologicznej immunosupresji na rozwój zakażeń. Leki immunosupresyjne, zapobiegając rozpoznaniu przeszczepu jako „obcego”, uniemożliwiają również rozpoznanie i niszczenie bakterii chorobotwórczych, grzybów i wirusów.

Statystyki dotyczące zakażeń (15) u chorych po przeszczepie nerek leczonych imuranem i sterydami wskazują, iż najczęstszym miejscem rozwoju zakażenia jest narząd oddechowy (42⁰/o), a następnie drogi moczowe (35⁰/o). Posocznice spotyka się w 25⁰/o przypadków przeszczepów, zakażenie skóry i oczu w 22⁰/o, zakażenie przyranne w 16⁰/o, przewodu pokarmowego w 12⁰/o, ośrodkowego układu nerwowego w 12⁰/o, uszu, nosa i gardła w 6⁰/o. Zakażenia bakteryjne obejmują 62⁰/o przypadków wszystkich zakażeń, wirusowe 26⁰/o, grzybicze 21⁰/o oraz zakażenia *Pneumocystis carinii* 5⁰/o. Mieszane zakażenia bakteryjno-grzybicze występują w około 30⁰/o przypadków. Z drobnoustrojów odpowiedzialnych najczęściej za rozwój zakażenia należy wymienić: *Staphylococcus aureus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*. Zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi są dwukrotnie częstsze niż bakteriami Gram-dodatnimi (21). Spośród grzybów należy wyliczyć przede wszystkim *Aspergillus* i *Candida*.

Śmiertelność biorców przeszczepów wywołana zakażeniem wynosi od 11 do 40⁰/o. Posocznice spotyka się u 13–38⁰/o chorych. Śmiertelność u chorych z rozpoznąną posocznicą waha się od 25 do 76⁰/o. Miejscem wniknięcia bakterii do krążenia jest w 60⁰/o przypadków przeszczepiona nerka i moczowód oraz łoża przeszczepu. Szczególnie często występuje to w przypadkach przetoki moczowej, zamknięcia moczowodu i krwiaka wokół przeszczepu. Drugim miejscem wnikania drobnoustrojów jest zakażona tkanka płucna, trzecim miejsca wprowadzenia cewników dożylnych. 58⁰/o przypadków bakteriemii rozwija się w pierwszych 3 mies. po przeszczepieniu, 91⁰/o w ciągu pierwszego roku.

Pierwotna choroba nerek, splenektomia, tymektomia, nefrektomia nie mają wpływu na częstość występowania zakażeń bakteryjnych (4). Stwierdzono także, iż tymektomia nie wpływa na częstość zakażeń grzybami i *Pneumocystis carinii*. Hipogammaglobulinemia, którą obserwuje się u biorców przeszczepu, nie wydaje się także zwiększać ryzyka zakażeń. Imuran wpływa hamująco na pierwotną i wtórną odpowiedź immunologiczną oraz reakcje komórkowe; wywołuje leukopenię. Jest trudne do wykazania, czy podawanie go chorym rzeczywiście zwiększa ryzyko zakażeń. Badania przeprowadzone na psach, którym przeszczepiano nerki i stosowano taki sam rodzaj

immunosupresji, jak u ludzi, wykazały taką samą częstość występowania zakażeń, jak w klinice. Wydaje się, iż jedynie wysokie dawki imuranu, powodujące supresję szpiku kostnego, zwiększają ryzyko zakażeń i częstość występowania zaburzeń hemostazy. Dawki w granicach 2 mg/kg zaś nie wpływają zasadniczo na częstość zakażeń. Natomiast leukopenia pojawiająca się w następstwie leczenia immunosupresyjnego wpływa zasadniczo na częstość występowania zakażeń. Ogromna większość chorych z leukopenią wykazuje istnienie aktywnych ognisk zakażenia. Niewydolność nerek również usposabia do rozwoju zakażenia. Wiadomo, iż u chorych z tego typu patologią stwierdza się zaburzenia czynności granulocytów obojętnochłonnych oraz upośledzenie odpowiedzi humoralnej i komórkowej.

Lekiem wyraźnie wpływającym na wzrost ryzyka zakażeń są sterydy nadnerczowe. Udowodniono wyraźny związek między długotrwałym podawaniem prednisonu w dawkach 40 mg/dzień i zakażeniem *Pseudocystis carinii* (27). Wiadomo, iż kortykosterydy obniżają odporność ustroju na czynniki zapalne, upośledzają odpowiedź komórkową, stabilizują błony lizosomalne i wywołują hiperglikemię. Ta ostatnia jest zwykle połączona z upośledzeniem funkcji leukocytów. Według badań Andersona (4) wysokie dawki prednisonu i hiperglikemia są zasadniczo odpowiedzialne za zakażenia u chorych z immunosupresją. W grupie chorych, którym podaje się po przeszczepieniu oprócz imuranu i sterydów surowicę antylimfocytarną, częstość zakażeń jest mniejsza. Jest to zapewne następstwem stosowania mniejszych dawek sterydów (28). Częstość występowania bakteriemii u biorców przeszczepów ze zwłok jest zdecydowanie większa niż u biorców od żywych nie spokrewnionych dawców i jeszcze wyższa niż u biorców od spokrewnionych dawców. W pierwszych dwu grupach ilość podawanych środków immunosupresyjnych jest znacznie większa niż w grupie ostatniej (21).

U chorych po przeszczepieniu serca miejscem najczęstszego zakażenia jest narząd oddechowy, dalej spotyka się bakterie we krwi, w skórze, ranie i drogach moczowych (26). Czynnikiem patogennym jest najczęściej cytomegalowirus, dalej *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Escherichia* i *Staphylococcus*.

Po przeszczepieniu wątroby typ i rodzaj zakażeń jest podobny jak po przeszczepieniu nerki, jednak przebieg procesu jest bardziej nasilony (16). Ostatnio zauważono, iż w ścianie dróg żółciowych przeszczepu rozwija się cytomegalowirus (30).

Przeszczep płuca jest szczególnie wrażliwy na zakażenie, ponieważ wystawiony jest na bezpośrednie zakażenie z powietrza przy bardzo osłabionej czynności obronnej dróg oddechowych.

Śród zakażeń wirusowych rozwijających się u leczonych środkami immunosupresyjnymi należy wyliczyć: wirusowe zapalenia wątroby, półpasiec, opryszczkę pospolitą, zakażenia wywołane przez cytomegalowirusy (23), wirusy *pyloma* (11). Zakażenie wirusem półpaśca należy do najczęstszych, wśród nich najwięcej obserwuje się zakażeń cytomegalowirusem (CMV). U 50—90% biorców nerek rozwija się zakażenie cytomegalowirusami w pierwszych 2 mies. po przeszczepieniu, co potwierdza się metodami serologicznymi, znajdując ciała wtrętowe w komórkach osadu moczu lub też wykazując istnienie wirusa w wymazie z gardła, we krwi i w moczu. Zakażenie CMV rozwija się częściej u chorych, którzy mieli przed przeszczepieniem przeciwciała przeciw temu wirusowi. Po rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego dochodzi więc do aktywacji zakażenia. Być może CMV jest przenoszony do chorego drogą przetaczanej krwi; po obfitych przetoczeniach obserwowano bo-

wiem przejściowe zapalenie wątroby i objawy podobne do mononukleozy. Wreszcie istnieje koncepcja, iż wirus zostaje przeniesiony z nerką dawcy. Wykazano, iż u 90% chorych, u których serologicznie potwierdzono zakażenie CMV w czasie przeszczepienia, w okresie immunosupresji, zwiększało się znacznie miano przeciwciał przeciw wirusowi lub też obserwowano wydalenie wirusów z moczem (13).

Herpes zoster rozwija się u około 9% chorych po przeszczepieniu. Niekiedy spotyka się przypadki rozsianego zakażenia oraz wirusowe zapalenie płuc. Obserwowano także rozsiane zakażenia wirusem brodawek ludzkich.

Rozwój zakażenia wirusowego przypada zwykle na okres stosowania zwiększonych dawek leków immunosupresyjnych. Istnieją dwa typy reakcji chorego z immunosupresją na rozwój zakażenia wirusowego. W pierwszym podwyższa się ciepłota i rozwija się zapalenie płuc. Nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciw wirusowi. Limfocyty chorego nie reagują na PHA i PMV. Przeszczep badany sekcyjnie nie wykazuje cech odrzucenia. W drugim typie chorzy mają gorączkę oraz objawy odrzucania. Można znaleźć wirusy w przeszczepie, limfocyty chorego reagują z CMV, chory wytwarza przeciwciała. Nie wyjaśniono dotychczas, czy istnieje związek między zakażeniem wirusowym a odrzuceniem przeszczepu (20).

Powikłania po leczeniu immunosupresyjnym i allogenicznym przeszczepach narządowych u zwierząt, jak pies i świnia, są podobne w swym przebiegu do obserwowanych u ludzi. W przypadku przeszczepu nerki chodzi tu o zakażenie rozwijające się w samym przeszczepie lub w jego łożu, w przypadku przeszczepu wątroby o zakażenie przebiegające pod postacią tzw. załazów septycznych oraz zakażenie dróg żółciowych.

Nie jest wyjaśnione do chwili obecnej, jaką drogą dochodzi do zakażenia przeszczepu wątroby. Czy dzieje się to drogą krwionośną, czy też jest to zakażenie wstępujące od światła przewodu pokarmowego do dróg żółciowych i mięszu wątroby?

W warunkach prawidłowych u psa i świni jedynie w sporadycznych przypadkach znajduje się drobnoustroje we krwi obwodowej, krwi wrotnej, żółci i pęcherzyku żółciowym. Są to zwykle *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Proteus*. W mięszu wątroby zwierząt spotyka się saprofitujące tam beztlenowce. W treści dwunastniczej obserwuje się najczęściej *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* i *Clostridia*. Po laparotomii, cholecystektomii i duodenotomii dochodzi u zwierząt do powstania bakteriemii oraz wzrostu bakterii w pęcherzyku żółciowym i wątrobie. Wyraźniej zaznacza się to po autotransplantacji wątroby. Po przeszczepieniu allogenicznym stwierdza się bakteriemie we wszystkich przypadkach, przy czym w około 50% te same bakterie co we krwi spotyka się w wątrobie, w 60% te same w wątrobie i w drogach żółciowych, w 80% w wątrobie i krwi wrotnej i podobnie w wątrobie i treści dwunastniczej (7). Liczba drobnoustrojów, którą znaleziono w gramie tkanki wątrobowej w grupie przeszczepów allogenicznych, wynosiła kilkanaście milionów w porównaniu z kilkunastu tysiącami w grupie przeszczepów autogenicznych (7). Tak więc wątroby poddane niedokrwieniu są miejscem szybkiego wzrostu drobnoustrojów, mimo iż przygotowane do przeszczepienia znajdują się w stanie hipotermii. W grupie przeszczepów autogenicznych zwierzęta przeżywają mimo wyraźnej bakteriemii.

W grupie przeszczepów allogenicznych przeszczepione wątroby stają się miejscem ataku drobnoustrojów, zanim jeszcze wystąpią wyraźne objawy odrzucania. Psy i świni mają wyraźne objawy posocznicy w okresie rozwi-

jającej się martwicy przeszczepu. Początkowo obserwuje się bakteriemię z obecnością bakterii Gram-dodatnich, a późniejszym okresie Gram-ujemnych. Na sekcji stwierdza się obecność tych samych bakterii w wątrobie, pęcherzyku żółciowym, górnym odcinku przewodu pokarmowego oraz w żyłe wrotnej. Podawanie zwiększonych dawek leków immunosupresyjnych w okresie odrzucania przedłuża przeżycie przeszczepu, nie ma jednak ochronnego działania przed rozwojem bakteriemii. Jedynie podawanie antybiotyków w dużych dawkach ogranicza rozwój bakteriemii.

Dla zapobiegania rozwojowi zakażenia po przeszczepieniu wątroby należy stosować antybiotyki działające na florę bakteryjną znajdującą się w górnym odcinku przewodu pokarmowego, przeciwdziałać długotrwałemu niedokrwieniu wątroby w okresie przeszczepienia oraz wykonywać zespolenia dróg żółciowych z przewodem pokarmowym metodami najbardziej fizjologicznymi ograniczającymi możliwość zakażenia wstępującego.

10.2. Immunosupresja a występowanie nowotworów po przeszczepieniu narządów

Stosowanie silnych środków immunosupresyjnych w transplantologii i immunologii klinicznej w ostatnim dziesięcioleciu stworzyło warunki do sprawdzenia, czy rozwój nowotworu może zależeć od osłabienia dozoru immunologicznego ustroju. Teoria taka została stworzona przez Thomasa (32) i rozwinięta przez Burneta (8). Statystycznie wyższa liczba nowotworów u biorców przeszczepów w porównaniu z normalną populacją wskazała na konieczność prowadzenia dokładnych badań u wszystkich osobników z przeszczepami narządowymi dla stwierdzenia, czy nie mieli nowotworu przed przeszczepianiem, czy nie przeniesiono im nowotworu w czasie przeszczepiania oraz czy nie ma u nich de novo powstałego nowotworu.

Ze statystyki Penna (32) wynika, iż w zgromadzonym przez niego materiale 366 biorców nerek obserwowanych przez 6 mies. do 9 i pół roku u 18 rozwinął de novo nowotwór, co stanowi 4,9% i jest zjawiskiem 80-krotnie częstszym niż w analogicznej grupie wieku chorych bez przeszczepu. Z 95 zebranych przez niego przypadków nowotworów u chorych z przeszczepami w 62% były to guzy nabłonkowe, a w 38% mezenchymalne. Najczęstszym nowotworem, występującym w 22%, był siatkowiakomięsak, dalej różne postacie raka skóry (21%), rak macicy in situ 8%, rak wargi (8%) oraz chłoniaki (7%). Zauważono szczególnie częste umiejscowienie siatkowiakomięsaka w ośrodkowym układzie nerwowym. Przeciętny wiek osobników z nowotworem nabłonkowym wynosił 36,5 roku, z mezenchymalnym 32 lata.

Przeciętny czas wystąpienia nowotworów nabłonkowych wyniósł 33 mies. po przeszczepieniu, a mezenchymalnych 22 mies. Chłoniaki rozwijające się w ośrodkowym układzie nerwowym pojawiały się przeciętnie po 14 mies. Wszyscy chorzy otrzymywali imuran i prednison, a jedynie 25 dodatkowo ALG.

U 35 chorych wykonano splenektomię, u 5 tymektomię, u 2 naświetlania grasicy, u 5 zewnętrzną przetokę przewodu piersiowego. Wszystkie te zabiegi wchodziły w program postępowania immunosupresyjnego po przeszczepieniu. Rokowanie co do życia było znacznie gorsze u chorych z siatkowiakomięsakami niż z nowotworami nabłonkowymi.

Statystyki z National Cancer Institute (18) wskazują, iż w grupie 6297 chorych po przeszczepieniu nerek występowanie chłoniaków było 35-krotnie częstsze niż w grupie kontrolnej i dotyczyło głównie siatkowiakomięsaka, którego występowanie było 350-krotnie częstsze niż w grupie kontrolnej. Niebezpieczeństwo pojawienia się chłoniaka wzrastało do maksimum w ciągu pierwszych miesięcy po przeszczepieniu i pozostawało na jednakowym wysokim poziomie przez 5 i więcej lat.

Raki skóry i wargi występowały 4-krotnie częściej niż w grupie kontrolnej, a inne postacie raka 2,5-krotnie częściej. Niebezpieczeństwo powstania raka wzrastało systematycznie z czasem obserwacji. Mimo iż immunosupresja i ilość przeszczepionego antygenu były wyższe u biorców kilku kolejnych nerek, częstość występowania chłoniaków nie była u nich większa.

W statystyce australijskiej stwierdzono 30 przypadków nowotworów złośliwych u 1000 biorców nerek (29). 150 chorych obok imuranu i prednisonu leczonych było po przeszczepieniu ALG. U żadnego z tych chorych dotychczas nie wykryto nowotworu.

Ogromna większość występujących przy leczeniu immunosupresyjnym nowotworów miała charakter nowotworu łitego. Jedynie u kilku chorych obserwowano przejściowe zmiany typu białaczkowego.

Przedstawione badania statystyczne wskazują, iż nowotwory typowe dla starszych grup wieku występują u chorych leczonych środkami immunosupresyjnymi w młodszych grupach wieku. Dotyczy to szczególnie takich nowotworów, jak rak wargi, który rzadko występuje poniżej 40 roku życia. Podobnie siatkowiakomięsaki występują u chorych z przeszczepami w młodszej grupie wieku.

Problemem u chorych z przeszczepami jest wczesne rozpoznanie nowotworu. Dla przykładu u chorych tych często spotyka się brodawki, które tworzą się w miejscu typowym dla występowania raka skóry. Należy wykonywać częste biopsje tych zmian. Podobnie należy badać każde owrzodzenie wargi u chorych z immunosupresją. Dysplazja nabłonka szyjki macicy występuje znacznie częściej u kobiet przyjmujących leki immunosupresyjne.

Rak skóry, wargi i szyjki macicy może być leczony u chorych z przeszczepami chirurgicznie lub radioterapią, bez zmiany schematu immunosupresji. Zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych nie wydaje się mieć hamującego wpływu na wzrost nowotworu. Antygenowość opisanych nowotworów jest zdecydowanie mała. Obniżenie dawki leków nie wpłynie więc na proces nowotworowy, natomiast z dużym prawdopodobieństwem ulegnie odrzuceniu przeszczep. W przypadku nowotworów o dużej złośliwości przerwanie leczenia immunosupresyjnego staje się koniecznością.

Wiadomo obecnie, że także zwierzęta doświadczalne poddawane długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu są znacznie wrażliwsze na czynniki i wirusy onkogenne. Ocena, w jaki sposób środki immunosupresyjne mogą wpływać na powstawanie nowotworów, jest niezwykle trudna, ponieważ sam lek może mieć właściwości onkogenne. Z drugiej strony fizyczne lub chemiczne środki karcynogenne mogą w jakiś sposób wpływać na mechanizm odpornościowy. Także takie rodzaje postępowania, jak naświetlanie promieniami X lub podawanie niektórych cytostatyków, mają działanie antyproliferacyjne, a więc przeciwnowotworowe. Utrudnia to znacznie badanie wpływu immunosupresorów na powstawanie i wzrost nowotworów.

Konwencjonalne leczenie immunosupresyjne, jak naświetlanie całego ciała promieniami X, podawanie środków alkilujących czy antymetabolitów, ma

działanie immunosupresyjne, antyproliferacyjne, a z drugiej strony karcyno- lub leukemogenne. Te nakładające się na siebie wpływy nie zawsze zmieniają wrażliwość na onkogenne czynniki wirusowe i chemiczne (6). Opisano na przykład, iż immunosupresja za pomocą metotreksatu zwiększa potencjał nowotworowy wirusa *papilloma* u królików.

Z innych doświadczeń wynika, iż imuran może zwiększać częstość występowania grasiczaków u myszy NZB (9). Niektórzy autorzy uważają, że onkogenne węglowodory działają immunosupresyjnie i tą drogą wpływają na powstawanie nowotworu. Do takich środków należy np. metylocholantren (24). Opisano szczep myszy, który jest niewrażliwy zarówno na leki immunosupresyjne, jak i na onkogenne działanie metylocholantrenu (31).

Wydaje się jednak, iż immunosupresyjne działanie metylocholantrenu jest zbyt słabe (co określono metodą przeszczepów allogenicznych skóry lub oceny zahamowania wytwarzania przeciwciał), aby tą drogą wpływał on na powstawanie nowotworu. Wpływ różnych rodzajów środków immunosupresyjnych na możliwości powstawania nowotworu pokazano w tabeli 10.1.

Tabela 10.1.

Wpływ różnych środków immunosupresyjnych na możliwość wystąpienia nowotworu (wg Balnera; 6)

Działanie środka immunosupresyjnego	Promienie X	Leki immunosupresyjne, sterydy	Tymektomia u noworodka	ALS	Chemiczne karcynogeny
Na odporność komórkową	+	+	++	+++	+
Onkogenne lub leukemogenne	++	(+)	—	—	+++
Antyproliferacyjne (przeciwnowotworowe)	++	++	—	—	—

W doświadczeniach udowodniono wpływ grasicy na rozwój białaczki pod działaniem napromieniania. Wykazano także zwiększoną wrażliwość na onkogenne wirusy po noworodkowej lub wczesnej tymektomii (2). Z niektórych doniesień wynika, iż zwierzęta, którym wykonano tymektomię, są wrażliwsze na chemiczne środki karcynogenne. Aczkolwiek później nie potwierdzono dokładnie tych obserwacji, to jednak jest pewne, iż niektóre typy nowotworów doświadczalnych są bardziej antygenowe u zwierząt po tymektomii (5).

Mimo kontrowersyjnych wyników badań wskutek stosowania różnych metod badawczych i szczepów zwierząt ustalono, iż po wczesnej tymektomii wzrasta wrażliwość na wirusy onkogenne i chemiczne środki rakotwórcze. Tymektomia nie wpływa na częstsze występowanie samoistnych nowotworów. Dzieje się tak być może wskutek bardzo niskiej antygenowości tego typu nowotworów.

W wielu pracach doświadczalnych wykazano, iż przewlekłe podawanie surowicy antylimfocytarnej zwiększa wrażliwość na wirusy onkogenne (3, 17, 19) oraz pozwala na łatwiejszy wzrost nowotworów przeszczepialnych.

Nie zauważono, aby przewlekłe leczenie za pomocą ALS samoistnie wpływało na częstsze występowanie nowotworów lub białaczek. Cerilli (10) i Rabbat (25) wykazali, iż surowica antylimfocytarna nie ma bezpośredniego wpływu ułatwiającego wzrost nowotworów działając na komórki nowotworowe. Mechanizm działania polega na wpływie na limfocyty. Po wyabsorbowaniu ALS komórkami nowotworowymi nie straciła ona swoich właściwości ułatwiających wzrost nowotworu, straciła je natomiast po wyabsorbowaniu limfocytami.

Obecnie uważa się, iż zwiększenie wrażliwości ustroju na czynniki rakotwórcze po przewlekłym podawaniu ALS jest jedynie następstwem immunosupresji, bez jakiegokolwiek bezpośredniego działania na nowotwór. Niektórzy badacze twierdzą, iż ALS działając pobudzająco na układ chłonno-siateczkowy może prowadzić do zwiększonej proliferacji elementów komórkowych chłonnych i ewentualnego nowotworu. Wydaje się jednak, że mechanizm hamujący komórkową odporność ustroju odgrywa tu zasadniczą rolę.

Nie wyjaśnione pozostaje zjawisko, dlaczego siatkowiakomięsak może rozwinąć się w miejscu wstrzyknięcia ALG u chorych leczonych równolegle imuranem i prednisonem (12, 14). Nie wiadomo, czy ALG nie zawierała w tych przypadkach wirusa onkogenego oraz czy ALG nie ułatwiła wirusowi rozwinięcia nowotworu. Badania w mikroskopie elektronowym guza nie wykazały obecności cząstek wirusa. Nie stwierdzono jego obecności również w surowicy. Jedną z koncepcji wyjaśniających rozwój nowotworu w miejscu wstrzyknięcia ALG głosi, iż jeśli wstrzyknięta do tkanki ALG pozostanie tam przez dłuższy czas nie wchłonięta, dopływające limfocyty ulegają stałej transformacji blastycznej, miejscowe stężenie dopełniacza ulega zmniejszeniu, nie ma lizy limfoblastów, proliferują one więc bez ograniczenia, co daje obraz chłoniaka (12).

Piśmiennictwo

- Allison A. C., Friedman R. M.: *J. nat. Cancer Inst.*, 1966, 39, 859. — 2. Allison A. C., Berman L. D., Levey R. H.: *Nature*, 1967, 215, 185. — 3. Allison A. C., Law L.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1968, 127, 207. — 4. Anderson R. J., Schafer L. A., Olian D. B., Eickhoff T. C.: *Amer. J. Med.*, 1973, 54, 453. — 5. Balner H., Dersjant H.: *J. nat. Cancer Inst.*, 1966, 36, 513. — 6. Balner H.: *Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol.*, 1970, 15, 599. — 7. Brettschneider L., Tong J. L., Boose D. S., Daloze P. M., Smith G. V., Huguette C., Blanchard H., Groth C. G., Starzl T. E.: *Arch. Surg.*, 1968, 97, 313. — 8. Burnet F. M.: *Brit. Med. J.*, 1965, 1, 338. — 9. Casey T. P.: *Clin. Exp. Immunol.*, 1968, 3, 305. — 10. Cerilli G. J., Treat R. C.: *Transplantation*, 1969, 8, 774. — 11. Coleman D. V., Gardner S. D., Field A. M.: *Brit. Med. J.*, 1973, 3, 371. — 12. Cotton J. R., Sarles H. E., Remmers A. R., Lindley J. D.: *Transplantation*, 1973, 16, 154. — 13. Craighead J. E., Hanshaw J. B., Crapenter C. B.: *J.A.M.A.*, 1967, 201, 725. — 14. Deodhar S. D., Kuklinca A. G., Vidt D. G., Robertson A. L.: *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 1104. — 15. Eickhoff T. C.: *Transpl. Proc.*, 1973, 5, 1233. — 16. Fulginiti V. A., Scribner R., Groth C. G., Putnam C. W., Brettschneider L., Starzl T. E.: *New Engl. J. Med.*, 1968, 279, 1968. — 17. Hirsch M. S., Murphy F. A.: *Lancet*, 1968, 2, 37. — 18. Hoover R., Fraumeni J. F.: *Lancet*, 1973, 2, 55. — 19. Law L., Ting R. C., Allison A. C.: *Nature*, 1968, 220, 611. — 20. Lopez C., Simmons R. L., Mauer M., Park B., Najarian J. S., Good R. A.: *Transpl. Proc.*, 1973, 5, 803. — 21. Myerowitz R. L., Medeiros A. A., O'Brien T. F.: *Amer. J. Med.*, 1972, 53, 308. — 22. Penn I., Starzl Th. E.: *Transpl. Proc.*, 1972, 4, 719. — 23. Pien F. D., Smith T. F., Anderson C. F., Webel M. L., Taswell H. F.: *Transplantation*, 1973, 16, 489. — 24. Prehn

- R. T.: J. nat. Cancer Inst., 1963, 31, 791. — 25. Rabbat A. G., Jeejeebhoy H. F.: Transplantation, 1970, 9, 164. — 26. Remington J. S., Gaines J. D., Griep R. B., Shumway N. E.: Transplantation Today. Grune i Stratton, New York 1972, 273. — 27. Rilkind D., Marchioro T. L., Schneck S. A., Hill R. B.: Ann. intern. Med., 1966, 65, 943. — 28. Sheil A. G., Mears D., Kelly G. E., Rogers J. H., Storey B. G.: Lancet, 1971, 2, 359. — 29. Sheil A. G. R.: Transpl. Proc., 1972, 4, 733. — 30. Starzl T. E., Corman J., Groth C. G., Halgrimson Ch. G., Penn I., Putnam Ch. W.: Transpl. Proc., 1972, 4, 759.
31. Stulman O.: Science, 1969, 166, 620. — 32. Thomas L.: w Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States. Lawrence, London 1959, 529.