

**A GYERMEKKORI MALIGNITÁSOK ÉS AZ INFEKCIÓS  
BETEGSÉGEK MINT LEHETSÉGES KOCKÁZATI  
TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA.  
AZ INFLUENZA MEGELŐZÉSI LEHETŐSÉGE  
KEMOTERÁPIA ALATT GYERMEKKORBAN.  
EPIDEMIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK.**

**DR. OTTÓFFY GÁBOR  
EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS**

**DOKTORI ISKOLA VEZETŐJE: PROF. DR. KOMOLY SÁMUEL**

**PROGRAMVEZETŐ: PROF. DR. MOLNÁR DÉNES**

**TÉMAVEZETŐK:  
PROF. DR. MOLNÁR DÉNES  
DR. NYÁRI TIBOR**

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

**2014.**

## TARTALOMJEGYZÉK

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Rövidítések magyarázata</b>                         | <b>3. oldal</b>  |
| <b>1.Háttér és előzmények</b>                          | <b>4. oldal</b>  |
| <b>2. Célkitűzések</b>                                 | <b>18. oldal</b> |
| <b>3. Anyag és módszerek</b>                           | <b>19. oldal</b> |
| <b>4. Eredmények</b>                                   | <b>26. oldal</b> |
| <b>5. Megbeszélés</b>                                  | <b>39. oldal</b> |
| <b>6. A témában elért új eredmények összefoglalása</b> | <b>49. oldal</b> |
| <b>7. Következtetések és további célkitűzések</b>      | <b>50. oldal</b> |
| <b>8. Közlemények és előadások jegyzéke</b>            | <b>51. oldal</b> |
| <b>9. Irodalmi hivatkozások</b>                        | <b>57. oldal</b> |
| <b>Köszönetnyilvánítás</b>                             |                  |

## **RÖVIDÍTÉSEK MAGYARÁZATA**

- ALL - akut limfoblasztos leukémia
- EDTA - etilén-diamin-tetraecetsav
- EPV - extra-Poisson variáció
- HAG - haemagglutináció-gátlás
- IgG - immunglobulin G
- IQR - interkvartilis terjedelem
- KI - konfidencia intervallum
- OEK - Országos Epidemiológiai Központ
- OR - odds ratio (esélyhányados)
- PW - Potthoff-Whittinghill módszer

# 1. Háttér és előzmények

Az influenza szó latin eredetű, jelentése hatás, befolyás. Dolgozatomban a környezeti hatásoknak, köztük a légúti megbetegedéseknek (beleértve az influenzát is) a leggyakoribb gyermekkori malignitás, az akut limfoblasztos leukémia (ALL) kialakulására gyakorolt hatását, illetve a kemoterápia alatt alkalmazott influenzavírus elleni, azon belül elsősorban a pandémiás H1N1 Sw törzs elleni oltás hatásosságának befolyásoló tényezőit vizsgáljuk.

Gyermekonkológusként gyakran teszik fel nekem szülők a kérdést, hogy miért alakult ki a betegség a gyermeküknél. Hogy a tudomány egyelőre nem találja a választ, de semmiféleképpen ne saját magukban keressék az okokat, egyfelől megnyugtatóan szolgál, másfelől nyitva hagyja a kérdést. Bennem is. A nem egyetlen okra visszavezethető, multifaktoriális eredet kutatása sziszifuszi munka, apró adalékok gyűjtése. Kajtár Pál, a PTE Gyermekgyógyászati Klinika Onkohematológiai Osztályának korábbi vezetője már évtizedekkel ezelőtt részt vett a Newcastle Egyetem és a Szegedi Tudományegyetem munkacsoportjaival közös kutatásban, melybe én is bekapcsolódhattam. Nyári Tibor vezetésével a környezeti tényezők (szezonális, fertőzések általánosan, illetve újabban a légúti megbetegedések, beleértve az influenzafertőzést) születés körüli térbeli eloszlásainak és az ALL kialakulásának összefüggéseit kerestük. A retrospektív vizsgálatba a szegedi és pécsi ALL miatt kezelt gyermekbetegeket vontuk be. 2012 szeptemberében a PTE PhD hallgatójaként ösztöndíjjal Newcastle-ben volt alkalmam a téma elismert szakértője, Richard McNally által vezetett intézetben az epidemiológiai vizsgálatokkal behatóbban megismerkedni. Dolgozatomban egyfelől ennek a munkának a bemutatása.

Az értekezés másik része egy klinikai vizsgálat kibontása. 2008-ban Berlinben részt vettem a SIOP (Nemzetközi Gyermekonkológiai Társaság) éves kongresszusán.

Egy poszteren a mi osztályunkhoz (PTE Gyermekgyógyászati Klinika, Onkohematológiai Osztály) hasonló méretű gyermekonkológiai centrum számolt be három, egyidőben bekövetkezett, influenza okozta halálesetről. Ezt követően fokozott figyelmet szenteltem az influenza-fertőzésnek. Javasoltam mind a szülők, mind a személyzetünk oltását, magam is példát mutatva. Amikor 2009-ben a pandémiás H1N1 törzs megjelent, komoly fejtörést okozott, hogy a korábbi óvintézkedések elégségesek-e. 2009 decemberében megjelent az Infektológiai Szakmai Kollégium ajánlása, miszerint az influenza elleni oltás a kemoterápia alatt álló betegeknél is szükséges, javasolt. Világos volt, hogy ne csak magunkat és a szülőket oltjuk be, hanem a beteg gyerekeket is. A kérdés már csak az maradt, vajon az oltás bennük mennyire hatásos. Megkeresésemre Jankovics István, az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) Légúti Vírus Osztályának vezetője nyitott volt az ilyen irányú kutatásra. A kutatási terv bemutatásra került Gyermekonkológiai Hálózat minden tagjának, a SOTE II. számú Gyermekgyógyászati Klinika csatlakozott is a vizsgálathoz. Dolgozatom másik része ezt a közös munkát mutatja be. Az értekezés ezen része, a klinikai terület, némileg bővebben kerül ki-fejtésre, mivel alapvetően klinikus vagyok.

## **1.1. Háttér és előzmények - epidemiológiai vizsgálatok**

### **1.1.1. A környezeti faktorok, mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermekkori ALL kialakulásában**

Egyes környezeti expozíciók, amelyek szóba jöhetnek a leggyakoribb gyermekkori malignitás, az akut limfoblasztos leukémia (ALL) lehetséges etiológiai tényezőjeként, földrajzi eltéréseket mutathatnak. Ilyenek például az ionizáló sugárzás, elektromágneses mezők, kémiai expozíciók, kontaminált ivóvíz és a fertőzések. Ha bármely az előbbiekből szerepet játszik az etiológiájában, akkor a gyermekkori ALL esetek el-

oszlása térbeli heterogenitást kell, hogy mutasson. Számos tanulmány egyértelműen szignifikáns térbeli halmozódást (klaszterképződést) igazolt a gyermekkori ALL megbetegedéseknél Európa, Ausztrália, Új-Zéland, Hong Kong bizonyos területein [1,2,52,61,74]. Ugyanakkor Észak-Nyugat Anglia, Németország, Franciaország és Svédország területén nem igazolódott klaszterképződés a gyermekkori ALL eseteinek vizsgálata során [6,46,62,82]. Vizsgálataink célja a dél-magyarországi populációra vonatkozó térbeli halmozódások feltérképezése, és a tartósan fennálló helyi környezeti hatások közötti esetleges összefüggés keresése volt. A munkacsoport Magyarországon elsőként végezte el gyermekkori ALL térbeli klaszter-analízisét. Mint azt a későbbiekben látni fogjuk, ezek a tanulmányok az ALL előfordulásának egyértelmű térbeli heterogenitását mutatták, így a későbbi vizsgálatok a környezeti hatásokon belül a különböző légúti megbetegedések és az adott betegség asszociációit keresték.

### **1.1.2. A légúti fertőzések mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermekkori ALL kialakulásában**

Korábbi tanulmányok felvetették környezeti tényezők, elsősorban fertőző betegségek szerepét néhány gyerekkori daganatos megbetegedés (leukémia, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin-kór) kialakulásában, aminek magyarázata három hipotézisben fogalmazódott meg. Kinlen [50] a születés körüli környezeti hatásokra (pl.: fertőzések-re) adott hibás immunválasz következményeként tekintett a gyerekkori ALL kialakulására. Kinlen hipotézisét követően számos publikáció jelent meg főleg a leukémia (ezen belül is az ALL) és a népesség-cserélődés (bevándorlók/"öslakosság" keveredés arány - angolul population mixing) között fennálló kapcsolat leírására, elsősorban az Egyesült Királyságban. Kiterjedtek a vizsgálatok a születés körül észlelt jelentésköteles fertőző

betegségek (kanyaró, influenza, bárányhimlő ...stb.) és egyes gyermekkori daganatos megbetegedések közötti lehetséges összefüggés feltárására is.

Greaves [38] 1988-ban felvetette, hogy a prekursor B sejtes altípusú ALL legalább két független mutáció eredményeként alakul ki. Az egyik a magzati életben vagy közvetlenül a születést követő időszakban történik, a második átlagosan 3-4 évvel később, amely részben magyarázná a gyermekkori ALL 2-6 éves életkor közötti leggyakoribb kialakulását.

Smith [84] 1997-ben módosította az előző hipotéziseket, és a gazdaságilag fejlettebb országokban kialakult 2-6 éves életkor közötti prekursor B-sejtes ALL megbetegedésekhez társította az elsődleges in utero fertőzést.

A fent leírt hipotézisek napvilágra kerülése előtt is feltételezték a fertőzéseket a gyermekkori leukémia etiológiai faktoraként. Már jóval korábbi publikációk szignifikáns összefüggésekre mutattak rá a gyermekkori leukémia és az anyai terhesség alatti infekciók között. Hakulinen és munkatársai [43] szignifikáns összefüggésekről számoltak be az 1957-es "Ázsiai" típusú influenza járvány és az azt követő időszakban jelentkező csecsemőkori leukémia esetek között. Újabb epidemiológiai vizsgálatok azt sugallják, hogy a pre- és perinatalis infekciós expozíciók mutathatnak összefüggést a gyermekkori ALL kockázatával, de az adatok ellentmondóak [9,21,50,55,60,79]. Bithell és munkatársai [9] egy gyermekkori rákregiszter (Oxford Survey of Childhood Cancers) adatainak retrospektív elemzése során szintén szignifikáns összefüggést találtak a terhesség alatti influenza fertőzés és a későbbi gyermekkori leukémiás megbetegedések előfordulása között. Ugyanakkor Randolph és kollégái [79], valamint Curnen munkacsoportja [21] nem találtak összefüggést a terhesség alatti influenza fertőzések és gyermekkori leukémia vonatkozásában. Másfelől Kwan és munkatársai [55] az ALL kockázatának emelkedését igazolták influenzával fertőzött anyák gyermekeinél.

Néhány tanulmány egyéb fertőzések (kanyaró, varicella, skarlát) és a gyermekkori malignitások közti összefüggéseket is kereste, de az adatok ezekben az esetekben is ellentmondóak. Míg Parodi és munkatársai [72] fordított kapcsolatot írtak le bizonyos gyermekkori fertőző betegségek (kanyaró, rubeola, varicella, mumps, pertussis és skarlát) előfordulása, és a leukémia valamint a non-Hodgkin limfómák között, addig Nyári és munkatársai [64] nem találtak hasonló összefüggéseket.

Általában, így Magyarországon is, az egyes légúti betegségek bejelentési aktivitása változó, viszont halálozás esetén pontosabb bejelentésre számíthatunk. Ebből következően a légúti megbetegedések ALL kialakulására vonatkozó hatásáról ilyen módon pontosabb képet kaphatunk. Ennek ismeretében vizsgáltuk a légúti infekciók okozta halálozás és a hét éves kor alatt jelentkező gyermekkori ALL közötti összefüggéseket epidemiológiai modellekkel Dél-Magyarországon.

## **1.2. Háttér és előzmények - klinikai vizsgálatok**

A szezonális influenzatörzsek és a pandémiás influenza A-vírus (2009 H1N1) okozta fertőzések világszerte szignifikáns morbiditással és mortalitással jártak. Az infekció a legtöbb betegben szövődménymentes influenza-szerű tünetekkel zajlik le. Malignus betegségben szenvedőknél a fertőzés a kemoterápia késését, illetve súlyos, akár halálos szövődményeket okozhat [15,31,41,48,58,76,91]. Az influenza elleni oltás a fertőzés és szövődményei elkerülésének egyik lehetséges módja.

### **1.2.1. A vakcináció lehetőségeiről napjainkban**

A vakcináció felfedezése és gyakorlatba helyezése óta igen sokféle ellenanyagot állítottak elő olyan kórokozók ellen, melyek gyakran visszatérő, hatalmas járványokat vagy gyógyíthatatlan, és a legtöbb esetben halálos kimenetelű fertőzéseket okoztak.



Ennek köszönhető, hogy mára alapvetően megváltozott az egyes fertőző betegségek előfordulási gyakorisága. Számos klasszikus gyermekkori infekció a fejlettebb országokban ma már irodalmi ritkaságnak számít. Csak egy példa erre a kanyaró (morbilli) előfordulásának alakulása Magyarországon. 1951-1960 között évente még több, mint 40.000 megbetegedést és 150 halálesetet regisztráltak, ám az 1990-es évektől, tehát a korszerű védőoltási stratégia bevezetésétől kezdve ez a szám lecsökkent évi 1-33 megbetegedésre, haláleset pedig azóta nem fordult elő [99]. 2001 óta csak behurcolt eseteket jelentettek, ez évi 0-2 alkalommal fordul elő [70].

A védőoltási rendszer segítségével sikerült visszaszorítani egyes kórokozókat, azonban még mindig léteznek és jelennek meg baktériumok és vírusok, melyeknél súlyos morbiditással és / vagy mortalitással kell számolnunk. Egyesek mutációk miatt alig kezelhető fertőzéseket okoznak, mások a rizikócsoportok terjedése miatt jelentenek veszélyt, megint mások évente változó antigéneket expresszálnak, és ezáltal nehezítik a védelem kialakítását. Az elsőre az MRSA –és ESBL-baktériumtörzsek, a másodikra a HIV vagy a B és a C-típusú hepatitis, míg az utolsóra az influenzavírus hozható fel példának.

### **1.2.2. Védőoltások a kemoterápia alatt**

Ha a fertőző ágens bejut egy immunológiailag egészséges szervezetbe, lezajlik az immunreakció, ami két lépésből áll. A kórokozóval való első találkozást a természetes immunválasz követi, ami neutrofil granulociták, monociták és makrofágok által mediált folyamat, majd a patogén szervezetbe jutása után 1-2 héttel alakul ki a fajlagos védelmet jelentő, jóval erőteljesebb, antitesteket igénylő adaptív immunválasz [34]. A szervezet aktív immunizálása során ezt a folyamatot használjuk ki, ugyanis a védőoltás

után néhány héttel megjelenő antitestek az adott kórokozó ellen nagyfokú és specifikus védelmet biztosítanak.

Ha az immunrendszer egy külső vagy belső okból kifolyólag károsodik, ez a reakció nem játszódik le. A daganatos gyermekekben ennek oka az alapbetegség és a kemoterápia okozta mieloszuppresszió és leukopénia. Ilyen helyzetben a károsodott immunrendszert védőoltásokkal stimuláljuk, azonban ennek időpontja döntő fontosságú a védettség kialakulása szempontjából. A revakcináció egyik fajtája, amikor a kezelések (és az esetleges csontvelőtranszplantáció) befejeztével, egyénre szabott módon újra kialakítjuk az elvesztett immunitást. Ez minden kötelező védőoltásra vonatkozik, hiszen a transzplantáció eredménye egy natív csontvelő, mely a gyógyulás után újra képes reagálni a stimuláló faktorokra. Ezen gyakorlat eredményességének megítélése érdekében világszerte több vizsgálatot is folytattak [14,81]. Összetettebb problémát jelent, ha a gyermekeket a kemoterápia alatt, tehát az immunológiailag legsebezhetőbb időszakban védőoltásokban részesítjük. Ebben az időszakban a gyermekek kizárólag elölt kórokozót tartalmazó vagy rekombináns oltóanyagot kaphatnak. Ha élő-attenuált kórokozót tartalmazó vakcinát kapnának, gyenge immunrendszerük miatt a fertőző ágens hamar visszanyerhetné virulenciáját, és egy végzetes fertőzés alakulhatna ki. Így ezen oltások immunológiai károsodás esetén kontraindikáltak [56].

### **1.2.3. Az influenzavírus fertőzésről, az altípusokról, a vakcináció lehetőségeiről**

Az influenza és a hasonló tüneteket okozó felső-és alsó légúti megbetegedések megjelenésére minden évben számítani kell. Alapvetően háromféle influenzavírust ismerünk, az A, a B és a C-típust. Közülük az A-vírus okozza a legtöbb és a legsúlyosabb megbetegedést. A B-vírus kevésbé gyakori, de hasonló tünetekkel járó fertőzést okoz, mint az A-vírus, míg a C-vírus felelős a legenyhébb tünetekkel jelentkező megbetege-

désért. A kórokozó emberről-emberre cseppfertőzés vagy közvetlen kontaktus révén tud terjedni. Az influenzavírus jellegzetessége, hogy felszínén speciális glikoprotein antigéneket, haemagglutinint és neuraminidázt hordoz. A haemagglutinin szerepe, hogy a vírus a fogékony sejthez kapcsolódhasson, a neuraminidáz pedig a víruspartikulumok sejtől történő kiszabadulásában és a virionok aggregációjának gátlásában vesz részt. Ezen fehérjék antigenitásbeli variációi alapján oszthatjuk a vírusokat szubtypusokba. Ez főleg az A-vírustörzseknél figyelhető meg, a B-törzsekre kevésbé, a C-törzsekre pedig egyáltalán nem jellemző. Ezeket a variánsokat a glikoprotein nevének rövidítéséből származó H-és N-betűk után írt számokkal jelöljük, így el tudjuk különíteni a különböző vírustörzseket. Például, az influenza A-vírusnak a leggyakoribb és jelenleg is keringő variánsai a H1N1, H3N2 és a H5N1 vírusok.

Ezek a glikoproteinek rendkívül változékonyak, így folyamatosan új törzsek tudnak kialakulni, melyek ellen a fertőzött szervezetben még nem képződtek ellenanyagok. Ez azt jelenti, hogy a betegség kialakulásának az immunrendszer nem szabhat gátat, ráadásul a sok fertőzésre hajlamos szervezet miatt a kórokozó igen könnyen elterjedhet, és járványt alakíthat ki. Ez a változás lehet kismértékű, ekkor „antigen drift”-ről beszélünk, mely a kódoló génekben létrejövő pontmutációk következménye, és csupán néhány aminosavat érint, de ez éppen elég ahhoz, hogy az új törzset ne ismerje fel a szervezet. Nagyobb fokú változást, új szubtypus kialakulását jelenti az „antigen shift”, mely úgy történhet meg, ha kétféle influenzatörzs egyszerre fertőzi meg a sejteket, és közöttük genetikai rekombináció jön létre [35].

Az influenza lefolyása az esetek többségében enyhe vagy közepesen súlyos. Gyakran izomfájdalmak vezetnek be, majd hirtelen kezdetű hidegrázás, rossz közérzet, levertség, magas, akár 39-40 °C-t is elérő láz jellemzi, amelyet követhet 3-4 napig tartó profúz könnyezés és orrváladékozás, de ez utóbbi nem minden esetben van jelen. A betegek

nagy része szövődménymentesen, 1-2 héten belül teljesen meggyógyul, de a rossz közérzet és a fáradtság még hetekig eltarthat. Károsodott immunrendszer esetén, így a kemoterápiában részesülő gyermekeknél is, a betegség sokkal súlyosabb lefolyást mutat, és nem ritkák a halálos kimenetelű szövődmények sem. Ezek közül leggyakrabban a primér virális (hemorrhágiás) pneumonia és a bakteriális felülfertőzések fordulnak elő. Ez utóbbiakért leggyakrabban a *Streptococcus pneumoniae*, a *Haemophilus influenzae* és a *Pseudomonas aeruginosa* tehető felelőssé. A legújabb kutatások szerint [49,71,87] ezek a baktériumok az influenza víruséhoz hasonló neuraminidázt termelnek, ami a nyálkahártyák szialsavtartalmának hasításával hozzájárul a biofilmképződéshez és a bakteriális kolonizációhoz. Ezenkívül a *Streptococcus pneumoniae* felszínén egy PspA (Pneumococcal surface protein A) nevű fehérje található, mely elősegíti a kórokozónak a légutak hámsejtjeibe való bejutását, és influenza fertőzés talaján a szekunder *Pneumococcus pneumonia* kialakulását [49].

Magyarországon az influenza elleni vakcina előlt teljes vírusokat tartalmaz. A védőoltás a szabadon választhatóak közé tartozik, de külföldön és Magyarországon is kiemelték azokat a rizikócsoportokat, melyeknek a fokozott fertőzésveszély és a gyakrabban előforduló komplikációk miatt célszerű az oltás felvételét évente megismételni, bár ennek hatékonysága nem minden csoport esetén bizonyított. Ezen rizikócsoportokba tartoznak a 65 évnél idősebbek, az egészségügyi dolgozók, krónikus tüdő-, szív- és metabolikus betegségben, veseelégtelenségben, hemoglobinopátiában szenvedő felnőttek és gyermekek, az immunszuppresszív kezelésben részesült betegek, a hosszantartó aszpirinterápiában részesülő, a fél és 18 év közötti gyermekek és a terhes nők [85]. Az említett csoportokban Magyarországon 20-40% az átoltottak aránya, és az egészségügyi dolgozók közül is csupán 25 % kapja meg a védőoltást. Az alacsony átoltottsági adatok mellett az influenzában megbetegedettek száma rendkívül magas, a teljes magyar né-

pesség körében évente 300-500 ezren fertőződnek a vírussal. Az oltás egészséges immunrendszer esetén 70-90 %-ban hatékony, és 1-2 évre biztosít védelmet [26, 45,85].

#### **1.2.4. Az influenza elleni védőoltás hatásossága a kemoterápia alatt gyermekekben – a korábbi vizsgálatok eredményeinek összefoglalása**

Az 1970-es évektől kezdve számos külföldi közlemény foglalkozott a kérdéssel, miszerint kialakítható-e megfelelő immunválasz a kemoterápia alatt álló daganatos gyermekekben. A kérdés fontosságát jelzi, hogy egy 2003-as felmérés szerint a közösségben szerzett légúti vírusok a legfőbb patogének, amelyek kapcsolatba hozhatók az immunológiailag károsodott, krónikusan beteg gyermekek morbiditásával és mortalitásával, valamint az ilyen gyermekek pneumoniájának 30-60 %-át az influenzavírus okozza [45]. Az immunszupprimált gyermekeknel egyértelműen gyakoribb az influenza megjelenése, hosszabb ideig tart a fertőzés, és súlyos, fatális esetek is gyakrabban fordulnak elő [48]. A nozokomiális transzmisszió is igen jelentős tényező, hiszen egy fertőzött gyermek 55-83 %-ban adja át a betegséget hasonlóan beteg, kemoterápia alatt álló társainak [25, 78]. Ez azt jelenti, hogy egy influenzával fertőzött gyermek onkohematológiai osztályon való kezelése nagy valószínűséggel a betegség gyors szétterjedéséhez, osztályos járványhoz vezetne.

A téma aktualitását az is mutatja, hogy a számos tanulmány elemzésére 2009-ben [36], majd 2013-ban [37] is a Cochrane Collaboration elvei mentén készítettek metaanalízist.

Az elemzés három kérdés köré szerveződik:

Kialakul-e védettség, megfelelő antitesttiter a vizsgálatban részt vevő gyermekeknel?

Klinikailag mutatnak-e védettséget a gyermekek, tehát az oltás ellenére fertőződnek-e influenza vírussal?

Milyen oltási reakciók, szövődmények alakulhatnak ki, összehasonlítva az egészséges gyermekek oltása során tapasztaltakkal?

A legtöbb tanulmány az immunológiai védettséggel foglalkozik, de az eredmények nem egységesek. Gross és munkatársai [39] 1978-ban bivalens oltóanyaggal oltottak daganatos gyermekeket. A kemoterápiában részesülő gyermekeknél 37%-ban, míg azoknál, akik már túl voltak a kezelésen, 92%-ban alakult ki protektív antitesttiter. Eredményeik alapján úgy tűnt, ha a fehérvérsejtszám 1G/l felett van, már nem befolyásolja a védelem kialakulását. Azt ajánlották, hogy a gyermekek a kemoterápia befejezése után minimum 1 hónappal legyenek beoltva, ha a fehérvérsejtszám több, mint 1G/l. Lange és munkatársai [57] bivalens vaccinával oltottak 22 kezelés alatt álló, 16 kezelést már befejezett és 50 egészséges gyermeket. Az intenzív kemoterápiában részesülő gyermekek jóval gyengébben reagáltak, mint a többi gyermek, akiknél szinte minden esetben kialakult a protektív antitesttiter. Steinherz és munkatársai [88] 1980-ban végeztek vizsgálatot, melyből azt a következtetést vonták le, hogy a kemoterápiában részesülő gyermekek nem képesek megfelelően reagálni az influenza elleni védőoltásra. Az oltást gyakran kellett egy influenzaszezonon belül megismételni, mert egyszeri oltás nem volt elegendő a védelem kialakításához. Ezen kívül felvetették annak a lehetőségét, hogy az életkor is befolyásoló tényező lehet, hiszen a vizsgált daganatos gyermekek átlagéletkora 3 évvel alacsonyabb volt, mint az egészséges gyermekeké. Hsieh és munkatársai [47] 2002-ben 65 gyermeket oltottak trivalens influenza elleni oltóanyaggal. Közülük 25-en kaptak kemoterápiát akut limfoblasztos leukémia ellen, 30-an remisszióban levő, ám súlyos asztmában szenvedtek, és 10-en voltak egészségesek. Az eredmények szerint a H1N1-törzsszel (szezonális) szemben a leukémiás gyermekek szerokonverziója elmaradt az asztmás gyermekekéhez képest, de a másik kettő törzsnél összehasonlítható védettség alakult ki a két csoport között. Az oltást biztonságosnak és

hasznosnak véleményezték mindkét betegcsoport esetében. Ugyanebben a cikkben vizsgálták azt is, hogy a vakcina beadási ideje a kemoterapiás blokk időpontjához képest befolyásolja-e a védettséget, de ebben a kérdésben nem találtak jelentős különbséget. 2001-2002-ben Crisholm és munkatársai [19] trivalens split influenza vírus-ellenes vakcinával oltottak 66, szolid tumor vagy limfóma miatt kemoterápiában részesülő, illetve a kezelések befejezése után álló gyermeket. Az első oltás után 30%-ban nem alakult ki védettség, és csupán egy gyermek lett védett mind a 3 influenzatörzssel szemben, de 30-50%-ban volt mérhető titeremelkedés. A 2. oltás hatására még 25 gyermeknél láttak minden vírustörzsre protektív antitesttitert, 12 gyermeknél pedig 1-2 törzssel szemben alakult ki védettség. Nem volt szignifikáns különbség a kezelések alatt és után álló gyermekek immunválasza között. Ezek alapján úgy vélték, érdemes évente oltani a kezelt gyermekeket. Yen és munkatársai [94] 2011-es publikációjukban a 2009-es pandemiát okozó H1N1-influenza vírus elleni oltás hatékonyságáról számolnak be. 25 onkohematológiai beteg gyermeket oltottak a monovalens oltóanyaggal, a 10 év alattiakat kétszer, a 10 év felettieket egyszer. Eredményeik szerint az oltás 32%-ban volt hatékony, és főleg azoknál a gyermekeknél alakult ki megfelelő immunválasz, akiknek 1,5G/l felett volt a fehérvérsejtszámuk.

Azt, hogy az influenza elleni védőoltásban részesült gyermekek klinikailag is mutatják-e a védettséget, tehát az oltás után előfordult-e megbetegedés, jóval kevesebben vizsgálták. Valószínű, hogy azok az antitestszintek, melyek egészséges egyének esetén protektívnek bizonyulnak, egy malignus alapteregségben szenvedő, és arra kemoterapiát kapó személynél már nem képesek megelőzni az influenzavírussal való fertőződést [80]. Matsuzaki és munkatársai [59] 2005-ös közleményükben említettek egy esetet, hogy az egyik kemoterápiában részesülő gyermek két influenza elleni védőoltást követően mégiscsak megfertőződött a vírussal. Más esetek, például influenza-

szerű megbetegedés, pneumonia vagy ezek miatti kórházi felvétel, esetleg intenzív terápiás kezelés szükségessége, halálozás vagy kemoterapiás késelem nem kerültek említésre.

A lehetséges oltási reakciók és szövődmények kialakulásának veszélye ellenérzéseket válthat ki a kemoterápia alatt álló daganatos gyermekek immunizálása során. Ugyanakkor az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy ezektől a mellékhatásoktól nem kell jobban tartanunk a beteg gyermekek oltása esetén, mint az egészségesekénél. Egy 1978-as publikációban [39] pedig azt a következtetést vonták le, hogy a beteg gyermekeknél kevésbé valószínű a mellékhatások fellépése. Néhány esetben említene enyhe lokális reakciókat, alacsony láz, hőemelkedés kialakulását az oltást követően [57,88]. Hsieh és munkatársainak már említett 2002-es közleményében [47] az olvasható, hogy a daganatos gyermekek gyakrabban lettek rossz közérzetűek és étvágytalanok az oltást követően, mint az asztmás gyermekek, az asztmásoknál pedig gyakrabban lépett fel helyi fájdalom és láz a vakcináció utáni napokban. Egy másik tanulmányban [17] a kemoterápia alatt álló gyermekek oltást követő rossz közérzetéről, étvágytalanságáról úgy vélekednek, hogy azt nem az oltás, hanem a kemoterápia okozza. Egy 2004-es tanulmány szerint [75] nincs különbség a kemoterápiában részesülő és az egészséges gyermekek oltása utáni mellékhatások mennyiségében.

#### **1.2.5. A pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok ellen egyidejűleg alkalmazott védőoltások hatásossága a kemoterápia alatt gyermekekben – a korábbi vizsgálatok eredményeinek összefoglalása**

A 2009-es influenza-pandémia olyan világméretű járvány, amelyet a H1N1/09 pandémikus vírus, egy A típusú, H1N1 altípusú, sertés eredetű új törzs okozott.



Az influenza pandémia veszélyének felismerését követően, 2009. április 30-án Magyarországon az országos tisztifőorvos elrendelte a pandémiás influenza-gyanús esetek – köztük a halálesetek – bejelentési kötelezettségét. Az adatok gyűjtését az OEK Járványügyi osztályán végezték. Minden gyanús esetnél kötelező volt még a beteg életében vett klinikai mintával vagy a halál beálltát követően a boncanyagból vett mintával elvégezni a virológiai vizsgálatot.

2010. január 15-ig 80 halálesetre vonatkozóan érkezett bejelentés az OEK Járványügyi osztályára. A betegek 52,5%-a férfi, 47,5%-a nő volt, a legfiatalabb beteg 10 éves, a legidősebb 93 éves volt (medián életkor 52 év). Az oltottsági állapotra vonatkozóan 78 beteg esetében álltak rendelkezésre adatok. A halálozással végződő megbetegedések közül három akkor kezdődött, mikor még nem volt az országban hozzáférhető a pandémiás influenza elleni vakcina. A védőoltási kampány megkezdése után meghalt 75 fő közül 68 (90,7%) nem részesült a megbetegedést megelőzően védőoltásban. Hét beteg (9,3%) kapott oltást a megbetegedés előtt, három a megbetegedést megelőző 14 napon belül, négy 16-44 nappal a tüneteket megelőzően, így náluk a vakcináció nem volt hatásos. A négy, utóbb említett beteg közül egy malignus betegségben, egy alkoholizmusban szenvedett, a harmadik pedig 93 éves volt [28].

2009 decemberében az Epiinfo-ban (az OEK epidemiológiai információs hetilapja) megjelent az Infektológiai Szakmai Kollégiumnak az Országos Epidemiológiai Intézet adatai alapján megfogalmazottajánlása, miszerint a kemoterápia alatt is javasolt az influenza vakcináció. Ez alapján kezdtük meg az oltást, és ahhoz tartozó vizsgálatainkat.

Bár a vizsgálat megkezdésének időpontjában a pandémiás H1N1 vírussal szemben a kemoterápiában részesülő gyermekek körében már megindulhatott a világ többi részén is az oltás, de ekkor még korábbi, a szakirodalomban megjelent eredményekről

nyilvánvalóan nem beszélhettünk. A célkitűzések későbbiekben következő rövid összefoglalása előtt néhány kérdést emeltem ki:

- Kimutatható-e különbség a kemoterápiában részesülő gyermekekben a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok ellen egyidejűleg alkalmazott védőoltások következtében létrejött szeroprotekciós változások és a szerokonverzió tekintetében?
- Mely tényezők befolyásolják az immunogenitást, és mutatnak-e különbséget a befolyásoló tényezők tekintetében az egyidejűleg alkalmazott, a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok elleni oltások?
- Milyen arányban alakul ki védettség a vizsgálatban részt vevő gyermekeknél?
- Klinikailag mutatnak-e védettséget a gyermekek, tehát az oltás ellenére fertőződnek-e influenza vírussal?
- Milyen oltási reakciók, szövődmények alakulhatnak ki, összehasonlítva az egyidejűleg alkalmazott, a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok elleni oltásokat egymással, illetve a szakirodalom alapján az egészséges gyermekek oltása során tapasztaltakkal?

## **2. Célkitűzések**

- Az öt év alatti (incidencia csúcsot (2–5 év) is tartalmazó) korosztályban a gyermekkori ALL térbeli halmozódásának vizsgálata Dél-Magyarországon az esetleges perzisztáló, helyi környezeti faktorok kockázati tényezőinek feltárására.
- Összefüggés keresése a légúti fertőző betegségek okozta populáció szintű halálozás és a 7 év alatti korosztályban a gyermekkori ALL kialakulásának kockázata között a Dél-Magyarországi populációban retrospektív epidemiológiai módszerekkel.

- Az immunogenicitás és az azt befolyásoló tényezők vizsgálata kemoterápiában részesülő gyermekekben a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok ellen egyidejűleg alkalmazott védőoltások következtében.

- A klinikai védettség és az oltás-biztonságosság (oltási reakciók, szövődmények) vizsgálata kemoterápiában részesülő gyermekekben a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok ellen egyidejűleg alkalmazott védőoltások esetén.

### **3. Anyag és módszerek**

#### **3.1. Anyag és módszer - epidemiológiai vizsgálatok**

##### **3.1.1.1. Az ALL térbeli klaszter (területi halmozódás) epidemiológiai vizsgálata - Betegek, vizsgálati minta**

A vizsgált terület a Pécsi Gyermekonkológiai Centrumhoz tartozó Dél-Dunántúl és a Szegedi Gyermekonkológiai Centrumhoz tartozó Dél-Alföld, összefoglalóan Dél-Magyarország volt. A vizsgálatba az 1981-2000 között született gyermekek adatait vontuk be. A születés és a betegségek diagnosztizálása a fent említett terület hat megyéjének valamelyikében történt. A vizsgálatba a Magyar Gyermekonkológiai Regiszter adatbázisa alapján azoknak az öt éves kor alatti gyermekeknek az adatai kerültek be, akiknél 2005. december 31-ig diagnosztizáltak akut limfoblasztos leukémiát. A vizsgálatához etikai engedélyre nem volt szükségünk.

Az ALL esetek regisztrációja a család lakóhelye szerint történt. A teljes terület kisebb településeire vonatkozó, a vizsgálat időszakára eső, éves szintű populációs adatokat a Központi Statisztikai Hivataltól kértük meg.

##### **3.1.1.2. Statisztikai módszerek**

A térbeli klaszter vizsgálatára a Potthoff-Whittinghill (PW) és a Moran I autokorrelációs módszert használtuk [77, 63]. A PW módszer alkalmazásához szükségünk volt a települések nemenkénti népességszámára.

Az elemzések területi bontásban történtek: megyék és települések szintjén. A hat megye lakosság száma megyénként átlagosan 233 650 és 528 418 fő között változott, nagyságuk négyzetkilométerben mérve 3 703,31 (Tolna) és 8 445,15 (Bács-Kiskun) közötti volt. Az adott területen 906 település helyezkedik el, a lakosság szám 73-tól 158.158-főig változott, a kiterjedés négyzetkilométerben 4,96-tól 280,84-ig terjedt.

A térbeli klaszterképződés mértékének megítélésére az extra-Poisson variációs együtt hatót ( $EPV(\hat{\beta})$ ) használtuk. Az EPV értéke nullával egyenlő, ha nincs területi halmazódás, és nagyobb, mint nulla, ha van. Mindemellett a térbeli autokorreláció kvantifikálására a Moran I statisztikát is alkalmaztuk, mely háromféle térbeli mintázat elkülönítésére alkalmas: uniform (szabályos), aggregált (csoportosult), random (véletlenszerű). A Moran I értéke -1 és +1 között változhat. Aggregált, azaz halmazódást mérhetünk, ha  $I > 0$  (pozitív), míg véletlenszerű (random), ha  $I = 0$  és szabályszerű (uniform), ha  $I < 0$  (negatív) esetben. A próba-statisztikák értékelésekor csak akkor jelenthetünk ki valamit a valószínűségi változó térbeli mintázatáról, ha azok szignifikánsak. Minden statisztikai próba eredményét szignifikánsnak akkor fogadtuk el, ha a p-érték kisebb volt, mint 0,05.

Mindkét módszernél a környezeti tényezőknek az ALL kialakulására gyakorolt hatását vizsgáltuk, amely akkor szignifikáns, ha az ALL földrajzi eloszlása halmazódást mutat. Külön figyelmet szenteltünk a csernobili katasztrófa időpontját (1986) követő időszak elemzésére, annak esetleges hatásait vizsgálандó. Így a vizsgálati időszakot 5 éves periódusokra osztottuk a következők szerint: 1981–1985, 1986–1990, 1991–1995 és 1996–2000. Az elemzéseket nemenként is elvégeztük. Az ALL esetek gyakoriságára az ún. személy/idő incidencia arányszámot más néven incidenciasűrűséget határoztuk meg. Ebben az esetben a nevezőben az érintett populáció átlagos száma helyett a személy/idő szerepel (személy/évek; személy/hónapok száma), ami azt mutatja meg, hogy

az adott egyén mennyi időt töltött betegségtől mentesen az adott populációban. Amennyiben elköltözik, esetté válik, vagy meghal, kikerül a megfigyelésből [100].

### **3.1.2. A légúti fertőzések mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermekkori ALL kialakulásában**

#### **3.1.2.1. Betegek, vizsgálati minta**

A vizsgált terület szintén a Dél-Dunántúl és a Dél-Alföld, azaz Dél-Magyarország volt. A vizsgálatba a Magyar Gyermekonkológiai Regiszter adatbázisa alapján azoknak a hét éves kor alatti gyermekeknek az adatai kerültek be, akiknél a 2008. év vége előtt újonnan diagnosztizáltak Szegeden vagy Pécsen akut limfoblasztos leukémiát. A vizsgálatba az 1981-2000 között született gyermekek adatait vontuk be.

Az ALL esetek regisztrációja a család lakóhelye szerint történt. A teljes, hatmegyéni terület kisebb településeire vonatkozó, a vizsgálat időszakára eső, éves szintű, nemekre bontott, minden élveszületésre vonatkozó populációs adatokat a Központi Statisztikai Hivaltól nyertük [92]. Így minden megye területére vonatkozóan minden lány- és fiúgyermek születés éves szinten került kiszámolásra.

Másfelől az éves halálozási adatok Magyarországon szintén megye szinten elérhetőek. Mivel az influenza okozta halálozás (ICD9: 487, ICD10: J10-J11) viszonylag ritka volt, a krónikus bronchitis okozta halálozást (ICD9: 490-496, ICD10 J41-J42) és a pneumonia okozta halálozást (ICD9: 480-486, ICD10 J12-J18) is figyelembe vettük. A hivatalosan publikált légúti megbetegedések okozta halálozási statisztikai adatokból [92] extrapoláltuk a megyénkénti eloszlásokat nemekre vonatkozóan. A légúti megbetegedésekben elhalálozott esetekkel becsültük a légúti fertőzések súlyosságát a populációban, mivel megbízható, közvetlen adatok a légúti megbetegedések morbiditására vonatkozóan nem álltak rendelkezésünkre.

### **3.1.2.2. Statisztikai módszerek**

Poisson regresszió analízist használtunk a malignus betegség kockázata és a becsült légúti infekciók közötti összefüggés vizsgálatára. Az elemzések megyei szinten történtek a teljes, illetve nemek szerinti populációs adatok felhasználásával. Az ALL esetek analízisét a következő életkori kategóriákba csoportosított adatokon végeztük el: 0-6 éves, 1 éves kor alatt, 1-5 éves kor között, 2-5 éves kor között (a gyermekkori ALL megbetegedési incidenciájának megfelelően). Az eredményeink megbízhatóságát teszteltük (szenzitivitási analízis) az 1-6 és a 2-6 év közötti korcsoportokban is a teljes vizsgálati időtartamra (1981-2000), illetve a korábbi vizsgálatainknál alkalmazott 1981-1998 közötti időszakra vonatkoztatva [65, 66, 67].

Minden statisztikai próba eredményét szignifikánsnak akkor fogadtunk el, ha a p-érték  $<0,05$  volt. Minden statisztikai vizsgálat a STATA statisztikai program (StataCorp LP, College Station, TX , USA) használatával történt.

## **3.2. Anyag és módszer - klinikai vizsgálatok**

### **3.2.1. A betegek**

A prospektív vizsgálatba a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikán, illetve a SOTE II. számú Gyermekgyógyászati Klinikán különböző malignus betegség miatt kemoterápia alatt álló, 1 és 18 éves kor közötti betegek kerültek. A gyermekek az adott oltási időszak (2010. és 2011. november - december) egymást követő betegei voltak a résztvevő centrumokban. A vizsgálatból kizárásra kerültek, akik nemrégiben részesültek a 2009 pandemiás Influenza A vírus elleni oltásban, illetve a vakcinálás előtt átestek pandemiás influenza A (2009 H1N1) vírusfertőzésen, valamint a tojás allergiában szenvedők és az adott időszakban más oltásban részesített betegek.

### 3.2.2. Az oltóanyag és a vizsgálati terv

A betegeket az Epinfo (az OEK epidemiológiai információs hetilapja) 2009. decemberi kiadásában közölt ajánlás alapján oltottuk be. Az Infektológiai Szakmai Kollégium ajánlása az Országos Epidemiológiai Intézet adatai alapján a következőképpen szólt: „A kemoterápia alatt is javasolt az influenza vakcináció, az oltás beadásának időpontjául az aktuális kezelési ciklus utáni 3-4. hét választandó, amikor az abszolút neutrophil- és lymphocytaszám meghaladja az 1G/l értéket.” „A vakcináció hatékonyságának mértéke haemagglutináció-gátlással vagy microneutralizációval mért, minimum 40 vagy a fölötti specifikus antitesttiter az oltás utáni 21. napon.” [27].

Mivel a vizsgálat a hivatalos ajánlás alapján történt, a helyi etikai bizottságok további engedélyezést nem tartottak szükségesnek, de az oltás és a vérvétel kizárólag a szülők részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatását és írásbeli beleegyezését követően történt meg.

A fenti körülmények fennállása esetén oltottuk a daganatos gyermekeket, és vizsgáltuk a védőoltás hatékonyságát. A gyermekeknek 2010-ben a hármas kombinációt (A-típusú H1N1, H3N2 és B-típusú influenzavírust, tehát a szezonális influenzatörzseket) tartalmazó, trivalens oltóanyagot (Fluval AB7 – Omninvest), valamint az „új típusú” H1N1 vírust tartalmazó, monovalens Fluval P (Omninvest) oltóanyagot adtuk be, mindegyik oltóanyag elölt kórokozót tartalmazott. 2011-ben egy, a fenti influenzatörzseket tartalmazó kombinált, polyvalens vaccinával oltottuk a gyermekeket [97,95]. A pandémiás H1N1 influenza vírustörzs elleni vakcina (A/California/07/2009 H1N1-like NYMC X-179A) egy A/California/7/2009 H1N1 vírusból lett kifejlesztve [98]. A vakcinációhoz a szezonális influenza törzsek (A/Brisbane/59/2007 H1N1-like; A/Brisbane/10/2007 H3N2-like; és B/Brisbane/60/2008-like törzsek) az adott évi Európai Unió ajánlásoknak [29] megfelelően lettek kiválasztva. Az oltóanyag törzsenként,

dózisonként 15 $\mu$ g haemagglutinint, valamint adjuvánsként alumínium foszfát gélt tartalmazott.

Az oltóanyagok törzskönyvezése által meghatározott életkori határvonal 10 év, ez alatt 2010-ben 0,25ml monovalens Fluval P - 0,25ml trivalens Fluval AB vakcinát, míg 10 éves kor felett 2010-ben 0,5 - 0,5ml ml oltóanyagot adtunk be mindkét felkarba, intramuscularisan. 2011-ben a kombinált vakcinából értelemszerűen 0,25ml, illetve 0,5ml került beadásra a bal felkarba. Az oltás beadása az aktuális kezelési ciklus utáni 3-4. héten történt, a következő ciklus előtt legalább két nap telt el.

### **3.2.3. A mintavétel és az immunogenitás vizsgálata**

A szülők írásbeli beleegyezését követően minden gyermektől az oltás előtt vért vettünk, melyet 21 nap múlva megismételtünk. Vizsgálatunkhoz ez a szérumpár szolgált alapul. A vért mindkét időpontban kettő, egy EDTA-s és két natív csőben fogtuk fel. Az EDTA-s csőben lévő vérből vérképvizsgálat történt, illetve flow-cytometria során állapították meg bizonyos immunológiai markereket (CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD3/45+RA és CD3/45+RO) expresszáló sejtek szintjét. (Az utóbbiak meghatározásának módszerei, illetve az eredményeinek részletes kifejtése nem képezi jelen dolgozat tárgyát. Az értékelésük későbbi céljaink közé tartoznak.) Az egyik natív csőben lévő vérből immunglobulin-szintek mérése történt, míg a másik natív csőből nyert szérumot -80°C-on, kóddal ellátva lefagyasztottuk. A fagyasztott szérumokból végezték el Budapesten, az Országos Epidemiológiai Központban a haemagglutináció- és neuraminidáz-gátlási, valamint a neutralizációs tesztet, melyekkel az influenzavírussal szemben kialakult védettséget állapíthatjuk meg.

A haemagglutináció-gátlás egy speciális vírusserológiai vizsgálat, melyet egyedi fehérjéket (haemagglutinineket) hordozó vírusok diagnosztikájában alkalmazhatunk. Az



influenzavírus tipikusan ilyen. Ha a vírust meghatározott fajok vérével keverjük össze, akkor felszíni fehérjei segítségével, megfelelő antitestek hiányában, akadály nélkül kötődik a vörösvértestekhez, és aggregátumok jönnek létre. Azonban, ha a szérumban jelen vannak ezek az ellenanyagok, akkor hozzákötődnek a hemagglutinin-fehérjékhez, és meggátolják a vírus és a vörösvértest kapcsolódását, majd ez utóbbiak leülepednek. A vizsgálatunk esetén ennek az ellenanyagnak a szintváltozása döntő fontosságú, mert ez jelzi a védőoltás hatékonyságát. Az eredményhez meg kell határozni a hemagglutinációs titert, a vírusoldatnak azt a legnagyobb hígítási értékét, melynél még létrejön az agglutináció, vagy a savónak azt a hígítási fokát, amely még gátolja az agglutináció kialakulását [101, 51].

A neuraminidáz-gátlás is egy ellenanyag, az anti-neuraminidáz antitest szintjének kimutatásán alapul, de itt fotometriás módszerrel határozzák meg az antitest-koncentrációt. A fotometriát elvégzik egy referenciasavónál és a vizsgálandó savónál is, és a kettő közötti arány fogja megmutatni a vírussal szembeni védettség szintjét [44,73]. Mindkét szerológiai módszer esetén szerokonverzió akkor mondható ki, ha négyszeres titeremelkedés látható az oltás napján vett savóhoz képest, vagy a mérhetően alacsony antitesttiter eléri a 40-es értéket. Szeroprotektív titerről mind az oltás előtt, mind pedig azután akkor beszélünk, ha az ellenanyag titer  $\geq 40$  [8, 19, 47, 59].

A neutralizációs teszt során a vírus infektivitásának elvesztését vizsgáljuk, miközben a speciális antitesteket tartalmazó szérummal reagáltatjuk. A vírus és a szérum keverékét sejtkultúrába, tojásba vagy állatokba inokuláljuk. A nem semlegesített vírusok mennyiségét hemabszorpcióval vagy hemagglutinációval mérhetjük [102].

Az eredmények értékelése során befolyásoló tényezőként figyelembe vettük a kemoterápia típusát, a daganat típusát, az életkort, a nemet, a vértranszfúziót, a 0. napi

fehérvérsejtszámot, azon belül a limfocitaszámot, továbbá a 0. napi immunglobulin G (IgG) szintet.

#### **3.2.4. Az oltási reakciók, szövődmények monitorozása, és az egyéb orvosi adatok rögzítése**

Az oltás napján (0. nap) alapadatok kerültek rögzítésre (beteg életkora, neme, orvosi anamnézise, alapbetegsége és annak kezelési terve, fizikális és laboratóriumi állapotfelmérése). Az alapbetegség kezeléséből kifolyólag a követési időszakban legalább hetente fizikális és laboratóriumi vizsgálat (vérkép) történt minden betegnél. Mindezek külön is dokumentálásra kerültek a 21. napig. Hasonlóképpen szűrtük a betegeket a lehetséges oltási reakciókra, illetve szövődményekre. A 21–28. napon összegeztük az elmúlt időszakra vonatkozóan a panaszokat és tüneteket, majd ismét fizikális vizsgálat következett a vérvétel előtt. Az oltás biztonságosságára vonatkozó adatokat külön összegyűjtöttük minden vizitről.

#### **3.2.5. Statisztikai elemzés**

Az adatok elemzéséhez varianciaanalízist, Student t-próbát, khi-négyzet próbát (vagy Fisher exakt-tesztet) használtunk. Majd egy általánosított lineáris (mixed) modellt alkalmaztuk az oltás immunológiai kimenetelének (szeroprotekció / szerokonverzió) és a mért egyéb tényezők (immunglobulin szint, limfocitaszám, életkor stb.) összefüggéseinek vizsgálatára.

Minden statisztikai próba eredményét szignifikánsnak akkor fogadtunk el, ha a p-érték <0.05 volt. Minden statisztikai vizsgálat a Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 20.0) használatával történt.

## 4. Eredmények

### 4.1. Eredmények – epidemiológiai vizsgálatok

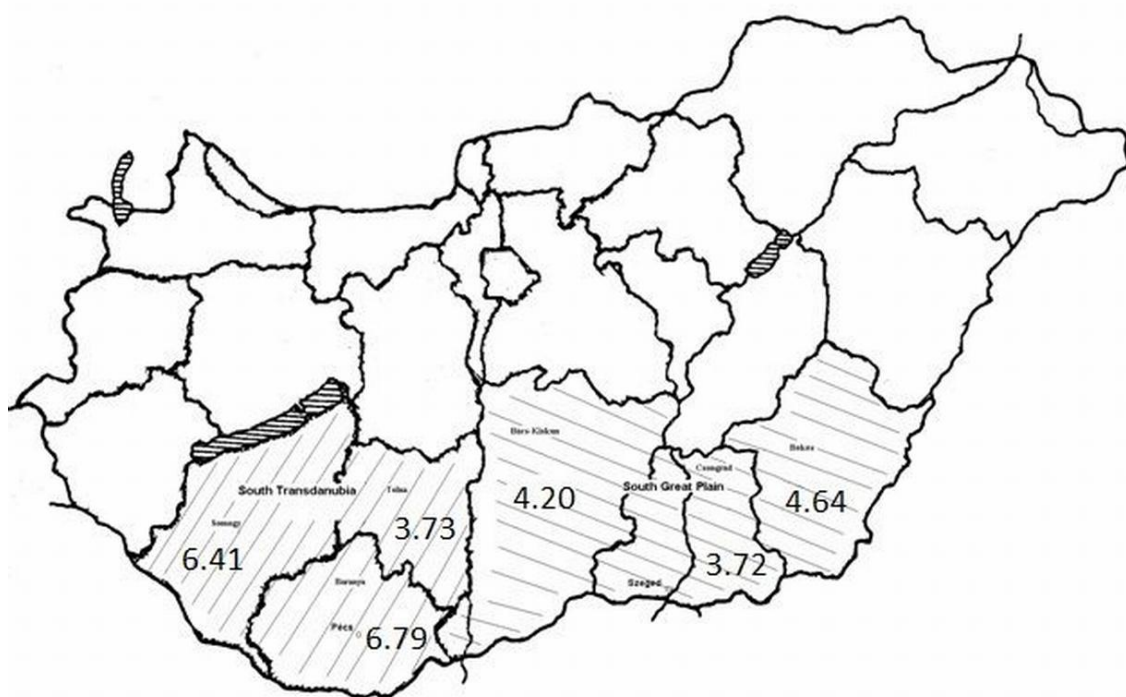
#### 4.1.1. A környezeti faktorok mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermekkori ALL kialakulásában

A vizsgálatba 134 ALL miatt kezelt, 0-4 éves kor közötti beteg (73 fiú /54,5 %/ és 61 lány /45,5 %/) került bevonásra Dél-Magyarországról (1. táblázat). Nyolc gyermeknél (öt fiú és három leány) egy éves kor alatt diagnosztizálták a betegséget. A vizsgált húsz év alatt, 1981 és 2000 között, 547 034 élveszületés történt az adott régióban. A 0-4 éves korosztályban az ALL teljes incidenciája aránya 4,90 / 100 000 személy/év volt. A legmagasabb incidenciát (6,79 / 100 000 személy/év és 6,41 / 100 000 személy/év) Dél-Magyarország nyugati megyéiben találtuk (1. ábra).

A településszintre vonatkoztatott legmagasabb ALL incidenciát arányt 1996 és 2000 között észleltük egy Baranya (6,29/1 000 személy) és egy Somogy (5,38/1 000 személy) megyei területen.

#### 1. táblázat A Dél-Magyarországon 1981 és 2000 között diagnosztizált ALL betegek korcsoportonkénti és nemek szerinti megoszlása

| <i>Életkor</i> | <i>Lányok</i> | <i>Fiúk</i> | <i>Gyermekek</i> |
|----------------|---------------|-------------|------------------|
| <1 éves        | 3             | 5           | 8                |
| 1 éves         | 9             | 14          | 23               |
| 2 éves         | 19            | 13          | 32               |
| 3 éves         | 15            | 22          | 37               |
| 4 éves         | 15            | 19          | 34               |
| Összesen       | 61            | 73          | 134              |



**1. ábra A gyermekkori ALL 100 000 személy/évre vonatkoztatott incidenciái Dél-Magyarországon**

A 2. táblázatban a populáció demográfiai jellemzőit és az ALL incidenciá arányait vetettük össze. A fiúk incidenciá aránya (5,21 / 100 000 személy/év) nem volt szignifikánsan magasabb a lányokéhoz képest (4,57 / 100 000 személy/év). Az egyes megyékben összehasonlítva az incidenciá arányt, a lányoknál 2,81 és 5,27 / 100 000 személy/év között, a fiúknál pedig 3,63 és 8,30 / 100 000 személy/év közötti értékeket találtunk.

**2. táblázat A Dél-Magyarországon született fiúk és leányok körében az ALL betegség szám, az élveszületések száma (1981–2000) és az ALL incidenciák (/100 000 személy/év)**

| Megye         | Születés-<br>szám | ALL<br>esetszám | Incidencia |
|---------------|-------------------|-----------------|------------|
| <b>Fiúk</b>   |                   |                 |            |
| Bács-Kiskun   | 65 546            | 12              | 3,66       |
| Baranya       | 48 198            | 20              | 8,30       |
| Békés         | 46 116            | 10              | 4,33       |
| Csongrád      | 49 642            | 9               | 3,63       |
| Somogy        | 40 132            | 15              | 7,47       |
| Tolna         | 30 453            | 7               | 4,60       |
| Össz.         | 280 087           | 73              | 5,21       |
| <b>Lányok</b> |                   |                 |            |
| Bács-Kiskun   | 63 061            | 15              | 4,76       |
| Baranya       | 46 094            | 12              | 5,21       |
| Békés         | 44 378            | 11              | 4,96       |
| Csongrád      | 47 018            | 9               | 3,83       |
| Somogy        | 37 927            | 10              | 5,27       |
| Tolna         | 28 469            | 4               | 2,81       |
| Össz.         | 266 947           | 61              | 4,57       |

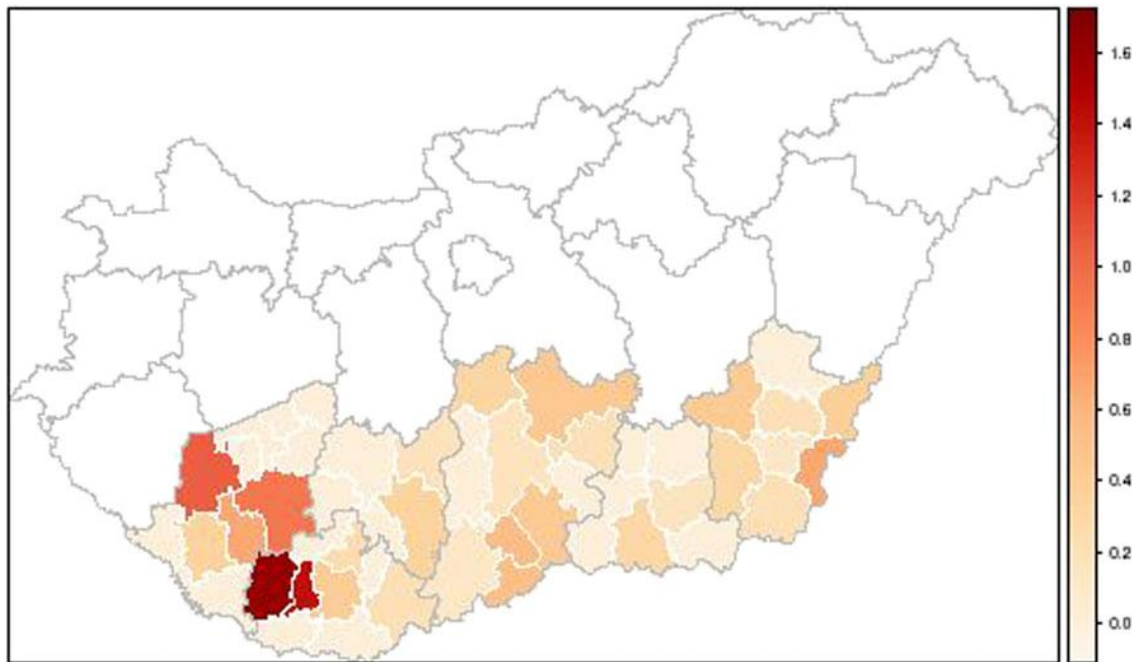
A 3. táblázatban a PW módszer település és megye szintű EPV eredményeit foglaltuk össze nemenkénti megoszlás szerint és a teljes (fiúk, lányok együttesen) populációban. A táblázatból jól látható, hogy a települések szintjén a teljes populációra vonatkozó szignifikáns térbeli ALL-halmozódás a fiúbetegeknél megfigyelhető volt, míg a lányoknál ez nem volt kimutatható.

A megyei szintű elemzéseknél a teljes populációra vonatkozó EPV együttható szignifikáns volt, de nemenkénti bontásban már nem találtunk ALL-halmozódást.

**3. táblázat A PW analízis eredményei**

| <b>Csoport</b>     | <b>EPV (<math>\hat{\beta}</math>)</b> | <b>P-érték</b> |
|--------------------|---------------------------------------|----------------|
| <b>Települések</b> |                                       |                |
| Fiúk               | $\hat{\beta} = 0,22$                  | $P = 0,003$    |
| Lányok             | $\hat{\beta} = 0,07$                  | $P = 0,20$     |
| Összes eset        | $\hat{\beta} = 0,68$                  | $P = 0,0003$   |
| <b>Megyék</b>      |                                       |                |
| Fiúk               | $\hat{\beta} = 0,02$                  | $P = 0,39$     |
| Lányok             | $\hat{\beta} = 0,38$                  | $P = 0,08$     |
| Összes eset        | $\hat{\beta} = 0,56$                  | $P = 0,04$     |

Az autokorrelációs vizsgálatok eredményei megerősítették a PW módszer eredményeit. Az összes ALL esetre vonatkozóan a teljes megfigyelési időszakban szignifikáns térbeli autokorrelációt találtunk ( $I=0,18$ ,  $p=0,0012$ ). A globális Moran ( $I=0,14$ ) statisztika fiúknál szignifikáns ( $p=0,028$ ) volt, lányoknál ( $I=0,04$ ,  $p=0,16$ ) nem. A Dél-Magyarországon diagnosztizált gyermekkori fiú ALL betegek 5 000 személyre vonatkoztatott kumulatív incidencia arányát a 2. ábra mutatja be.



**2. ábra A Dél-Magyarországon diagnosztizált gyermekkori ALL betegek 5000 személyre vonatkoztatott kumulatív incidencia aránya**

Mivel a vizsgált periódusba esett a csernobili baleset (1986. április), ezért ennek a hatását külön elemeztük. A katasztrófa előtti időszakban (1981-1985) nem találtunk szignifikáns autokorrelációt. Ugyanakkor szignifikáns autokorreláció igazolódott a balesetet követő 5 éves periódusban (1986–1990, global Moran  $I=0,1334$ ,  $p=0,005$ ). A lokális Moran statisztikai elemzés alapján a szignifikánsan emelkedett ALL esetszámok centruma Baranya megyében volt. Ezenkívül további szignifikáns autokorrelációt találtunk a következő időszakban is (1991–1995, global Moran  $I=0,054$ ,  $p=0,018$ ). 1995 után viszont nem volt szignifikáns autokorreláció. Ezen öt éves periódusokban nememlénti különbséget az autokorrelációs analízisekben nem találtunk.

#### **4.1.2. A légúti megbetegedések mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermekkori ALL kialakulásában – eredmények**

A vizsgált húsz éves periódusban Dél-Magyarországon bronchitis, pneumonia és influenzafertőzés következtében ugyanebben a sorrendben összesen 26 753, 5 649 és 770 haláleset fordult elő. A medián halálozási arány a krónikus légúti betegségek esetében 815,8 / 100,000 személy/év (Interkvartilis terjedelem (IQR): [511,5–1280,1]/ 100 000 személy/év), a pneumonia esetében 176,1/ 100 000 személy/év (IQR: [144,0–232,6 ] / 100 000 személy/év), és az influenza esetében 22,6 / 100 000 személy/év (IQR: [18,5–37,7] / 100 000 személy/év) volt.

A vizsgálatba Dél-Magyarországon 176 ALL-val diagnosztizált, 0-6 éves korú gyermek (92 fiú /52,3%/ és 84 lány /47,7%/) került bevonásra. Nyolc betegnél (öt fiú, három lány) a betegség egy éves kor alatt igazolódott. A húsz éves periódusban (1981-2000) a vizsgálati régióban 547 034 élve születés történt. Az ALL összesített incidencia aránya a 0-6 éves gyermekek körében 5,37 / 100 000 személy/év volt. Az ALL gyakoriságának életkori csúcsa a diagnózis időpontjában 2-5 éves kor között volt (4. táblázat).

**4. táblázat A gyermekkori ALL életkori megoszlása a teljes beteganyagban, illetve nemenkénti megosztásban**

|                           | Fiúk      | Lányok    | Összes     |
|---------------------------|-----------|-----------|------------|
| 1 éves kor alatt          | 5         | 3         | 8          |
| 1 éves ≤ életkor < 2 éves | 11        | 8         | 19         |
| 2 éves ≤ életkor < 3 éves | 15        | 19        | 34         |
| 3 éves ≤ életkor < 4 éves | 23        | 17        | 40         |
| 4 éves ≤ életkor < 5 éves | 21        | 19        | 40         |
| 5 éves ≤ életkor < 6 éves | 10        | 8         | 18         |
| 6 éves ≤ életkor < 7 éves | 7         | 10        | 17         |
| <b>Összes</b>             | <b>92</b> | <b>84</b> | <b>176</b> |



A gyermekkori ALL-előfordulás szignifikáns kockázatát figyeltük meg a krónikus légúti betegségek okozta halálózással összefüggésben a 2-5 éves korú gyermekek ( $p=0,035$ ) és a 2–6 éves korú gyermekek ( $p=0,033$ ) körében. Hasonlóképpen az ALL előfordulás kockázatának szignifikáns trendjét észleltük a pneumonia okozta halálózással összefüggésben a 2-5 éves korú gyermekek ( $p=0,010$ ) és a 2–6 éves korú gyermekek ( $p=0,025$ ) esetében (5. táblázat). Ugyanakkor a nemenkénti elemzéseknél ezek a trendek csak a lányoknál bizonyultak közel szignifikánsnak ( $p=0,08$ ), a fiúknál nem (6. táblázat).

Mindemellett az ALL csecsemőkori előfordulásának szignifikánsan emelkedett kockázatát igazoltuk azon gyermekek körében, akiknek lakóhelyén magas volt a mortalitása az influenzának (OR: 1,05; 95% KI [1,01 – 1,10];  $p=0,012$ ). Ezt a nagyobb kockázatot lányoknál észleltük (OR: 1,22; 95% KI [1,05 – 1,42];  $p=0,009$ ), fiúknál nem (OR=0,91; 95% KI [0,65 – 1,26];  $p=0,56$ ).

**5. táblázat Az ALL Poisson regresszióval becsült, teljes gyermek populációra vonatkoztatott kockázata, esélyhányados (OR) és 95% konfidencia intervallum (95% KI) a krónikus légúti és tüdőgyulladásban elhunytak arányának függvényében**

| Halálok                      | Életkor az ALL<br>diagnózisakor | OR    | 95% KI        |                | P-érték |
|------------------------------|---------------------------------|-------|---------------|----------------|---------|
|                              |                                 |       | Alsó<br>határ | Felső<br>határ |         |
| krónikus légúti megbetegedés |                                 |       |               |                |         |
|                              | 0-6 éves                        | 1,001 | 0,998         | 1,002          | 0,122   |
|                              | 2-5 éves                        | 1,002 | 1,0001        | 1,003          | 0,035   |
|                              | 2-6 éves                        | 1,002 | 1,0001        | 1,003          | 0,033   |
| Pneumonia                    |                                 |       |               |                |         |
|                              | 0-6 éves                        | 1,005 | 0,997         | 1,013          | 0,195   |
|                              | 2-5 éves                        | 1,013 | 1,003         | 1,023          | 0,010   |
|                              | 2-6 éves                        | 1,019 | 1,001         | 1,020          | 0,025   |

**6. táblázat Az ALL Poisson regresszióval becsült, fiú, illetve lány populációkra vonatkoztatott kockázata, esélyhányados (OR) és 95% konfidencia intervallum (95%KI) a krónikus légúti és tüdőgyulladásban elhunytak arányának függvényében**

| Halál oka                         | Életkor az ALL<br>diagnózisakor | OR    | 95% KI |       | P-érték |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------|--------|-------|---------|
|                                   |                                 |       | Alsó   | Felső |         |
| <b>Fiúk</b>                       |                                 |       |        |       |         |
| krónikus légúti meg-<br>betegedés | 0-6 éves                        | 1,002 | 0,998  | 1,005 | 0,312   |
|                                   | 2-5 éves                        | 1,002 | 0,998  | 1,006 | 0,276   |
|                                   | 2-6 éves                        | 1,002 | 0,998  | 1,006 | 0,194   |
| Pneumonia                         | 0-6 éves                        | 0,996 | 0,989  | 1,002 | 0,210   |
|                                   | 2-5 éves                        | 1,000 | 0,997  | 1,002 | 0,954   |
|                                   | 2-6 éves                        | 1,000 | 0,997  | 1,002 | 0,931   |
| <b>Lányok</b>                     |                                 |       |        |       |         |
| krónikus légúti meg-<br>betegedés | 0-6 éves                        | 1,004 | 0,998  | 1,006 | 0,327   |
|                                   | 2-5 éves                        | 1,004 | 0,999  | 1,008 | 0,080   |
|                                   | 2-6 éves                        | 1,003 | 0,998  | 1,007 | 0,174   |
| Pneumonia                         | 0-6 éves                        | 1,005 | 0,990  | 1,027 | 0,362   |
|                                   | 2-5 éves                        | 1,018 | 0,999  | 1,036 | 0,073   |
|                                   | 2-6 éves                        | 1,013 | 0,994  | 1,036 | 0,166   |

A modellek megbízhatóságának ellenőrzése, illetve az eredményeink korábbi eredményeinkkel történő összehasonlíthatósága céljából az 1981-1998 közötti időszakra vonatkozóan is elvégeztük a kontroll- elemzéseket (sensitivity analyses). Ebben az időszakban az ALL előfordulásának szintén szignifikánsan emelkedett kockázatát találtuk azon 2-5 éves korú gyermekek között, akiknek lakóhelyén magas volt a mortalitása a krónikus légúti betegségeknek (OR: 1,001; 95%KI [1,000 – 1,003]; p=0,08), illetve a pneumóniának (OR: 1,013; 95%KI [1,000-1,026]; p=0,049). Ráadásul a kontroll-elemzés során is a csecsemőkori-ALL előfordulásának szignifikánsan emelkedett kockázatát igazoltuk azon gyermekek között, akiknek lakóhelyén magas volt a mortalitása az influenzának (OR: 1,06; 95%KI [1,01– 1,12]; p= 0,017). Ezt a nagyobb kockázatot lányoknál észleltük (OR: 1,20; 95%KI [1,03– 1,41]; p=0,023), fiúknál nem (OR=0,96; 95%KI [0,74– 1,27]; p=0,797).

## **4.2. Eredmények - Az influenza megelőzési lehetősége kemoterápia alatt gyermekkorban – klinikai vizsgálatok**

### **4.2.1. A betegek jellemző adatai**

Huszonhét gyermekonkológiai betegség miatt kezelésben részesülő gyermeknél történt oltás. Közülük 19 gyermek a PTE Gyermekgyógyászati Klinikán, 8 beteg pedig a SOTE II. számú Gyermekgyógyászati Klinikán állt kemoterápia alatt. A vizsgálatban 15 fiú és 12 leány vett részt. A medián életkor 10,4 éves (2,83 – 18,16 éves korig terjedően) volt. Az alapbetegség leukémia (ALL) (10 beteg), lymphoma (2 beteg) és szolid tumor (15 beteg) volt. Tizennégy gyermek 10 évesnél fiatalabb volt, így 0,25 ml oltóanyag adásában részesült, míg a többi 13 beteg 0,5 ml-t kapott. Mind a 27 beteg az oltás előtt egy hónapon belül kemoterápiában részesült, és mindegyiküknél folytatták is a

tervezett kemoterápiát a vakcináció után. Fenntartó (per os) kezelés alatt öt beteg állt, a többi 22 gyermek intenzív citosztatikus kezelésben részesült. Utóbbi esetekben a kezelés folytatása az oltás utáni 3. napon következett (7. táblázat).

#### 7. táblázat –Betegek adatai

| Jellemző                           | Betegek aránya (%) |
|------------------------------------|--------------------|
| Nem                                |                    |
| Fiú                                | 15/27 (55,6)       |
| Leány                              | 12/27 (44,4)       |
| Életkor (év) / Vakcina mennyisége  |                    |
| ≤ 10 éves / 0.25ml                 | 13/27 (48,1)       |
| >10 éves / 0.5ml                   | 14/27 (51,9)       |
| Malignitás típusa                  |                    |
| Hematológiai                       | 12/27 (44,4)       |
| Szolid tumor                       | 15/27 (55,6)       |
| Kezelés típusa a vakcináció idején |                    |
| Intenzív                           | 22/27 (81,5)       |
| Fenntartó                          | 5/27 (18,5)        |
| Lymphocyta szám <sup>a</sup>       |                    |
| Lymphopeniás (≤ 1,0G/l)            | 6/26 (23,1)        |
| Nem lymphopeniás (> 1,0G/l)        | 20/26 (76,9)       |
| IgG szint <sup>b</sup>             |                    |
| ≤ életkornak megf. normál érték    | 5/19 (26,3)        |
| > életkornak megfelelő             | 14/19 (73,7)       |

<sup>a</sup> Lymphocyta szám hiányzott a 0. napon egy esetben

<sup>b</sup> IgG szint a 0. napon hiányzott 6 esetben

#### 4.2.2. A szeroprotektív és szerokonverziós arányok

Az oltás előtti és utáni szeroprotektív szinteket és a szerokonverziós arányokat a 8. táblázat mutatja be.

A prevakcinációs szeroprotektív arányok szignifikánsak magasabbak voltak a H1N1 és H3N2 szezonális influenzavírus törzsek esetében, mint a szezonális B és a pandémiás H1N1Swl (Fisher Exact  $p < 0,001$ ) törzseknél. Az oltás előtti és utáni szeroprotekciós arányok közötti különbség a szezonális B influenza törzsnél volt szignifikáns ( $p = 0,038$ ). Az oltás előtti és utáni szeroprotektív szintek között a többi influenza törzs esetén vizsgálatunkban nem mutatkozott szignifikáns eltérés (H1N1Swl

$p=0,064$ , H1N1  $p=0,277$ , H3N2  $p=0,160$ ). Minden egyes szezonális influenza törzs pre- és post-vakcinációs szeroprotekciós arány változását és a szerokonverziót párosított t-próbát alkalmazva hasonlítottuk össze a pandemiás H1N1Swl vírusával. A HAG eredményeket alapul véve sem a szeroprotekció változásban, sem a szerokonverzióban nem volt szignifikáns különbség a szezonális H1N1-H1N1Swl, szezonális H3N2-H1N1Swl, szezonális B-H1N1Swl párosításainak elemzése során.

Bináris logisztikus regressziót alkalmazva összehasonlítottuk minden egyes vírustörzsnek a szeroprotekciós változásokra, illetve a szerokonverzió kialakulására gyakorolt hatását, kombinálva az életkori kategóriával (10 éves kor alatt vagy felett). Ennek során nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes törzsek között sem a szeroprotekciós változásokra, sem a szerokonverzió kialakulására nézve, figyelembe véve az életkori kategóriát is. Az oltás időpontjában a limfocitaszám 0,44 G/l és 7,77 G/l (medián: 1,34 G/l) között volt. Az 1,0 G/l feletti limfocitaszám szignifikánsan korrelált a szerokonverzióval az influenza elleni vakcinációt követően ( $p=0,018$ ). Másfelől az 1,0G/l feletti limfocitaszám nem gyakorolt szignifikáns hatást az influenza elleni vakcinációt követően bekövetkezett szeroprotekciós változásokra. A fenti eredmények vírustörzs-függetlenek voltak. Az immunglobulin G (IgG) szintek az oltás időpontjában 4,27 g/l és 12,8g/l (medián: 7,32 g/l) voltak. A legtöbb vizsgált beteg (14/19) esetében a vakcináció időpontjában életkorspecifikus normálértéken belül volt az IgG szint. Ezeknél a betegeknél, vírustörzstől függetlenül szignifikáns korrelációt lehetett a szerokonverzióval kimutatni ( $p=0,01$ ). Ugyanakkor az életkorspecifikus normálértéken belüli IgG szint nem gyakorolt szignifikáns hatást az influenza elleni vakcinációt követően bekövetkezett szeroprotekciós változásokra ( $p=0,063$ ). Az alapbetegség típusa (szolid tumor vagy leukémia), a kemoterápia típusa (intenzív vagy fenntartó) nem mutatott szignifikáns hatást a szerokonverzió kialakulására, illetve a szeroprotekciós válto-

zásokra. A vizsgálati periódusban sem az oltott, sem az oltatlan betegek között nem alakult ki influenzafertőzés.

**8. táblázat A pre- és post-vakcinációs seroprotektivitások arányai, és szerokonverziós arányok a szezonális influenza vírus törzsekre és a pandémiás H1N1Swl törzsre vonatkozóan**

|                                     | H1N1       | H3N2        | B          | H1N1SWL    |
|-------------------------------------|------------|-------------|------------|------------|
| PRE-VAKINACIÓS SEROPROTEKTÍV ARÁNY  | 9 (33,33%) | 15 (55,55%) | 0 (0%)     | 4 (14,8%)  |
| POST-VAKINACIÓS SEROPROTEKTÍV ARÁNY | 13 (48%)   | 21 (77,78%) | 4 (14,8%)  | 10 (37%)   |
| POST-VAKINACIÓS SEROCONVERSIÓ ARÁNY | 6 (22,22%) | 10 (37%)    | 6 (22,22%) | 8 (29,62%) |

Szezonális influenza törzsek: H1N1, H3N2, B  
Pandémiás influenza törzs: H1N1Swl

#### **4.2.3. Oltási reakciók, szövődmények. Influenza megbetegedések**

Helyi reakciót (pl.: az injekció helyén induráció, gyulladás) nem észleltünk. Egy esetben (3.7%) rossz közérzetről számolt be a beteg az oltás napján, mely orvosi beavatkozást nem igényelt. Oltási szövődmény egyetlen esetben sem alakult ki.

Influenzára utaló megbetegedés egyik résztvevő centrumban sem alakult ki a vizsgált periódusban sem az oltott, sem az oltatlan betegek között.

## **5. Megbeszélés**

### **5.1. Epidemiológiai vizsgálatok**

#### **5.1.1. Térbeli klaszterképződés vizsgálata – megbeszélés**

Vizsgálatunkban a települések szintjén az összes gyermekkori ALL betegre vonatkozóan szignifikáns térbeli klaszterképződést igazoltunk, mely a fiúbetegeknél hasonló halmozódást mutatott. Az eredmény részben megerősítette korábbi vizsgálatunkat, melyben eltérő környezeti kockázatot írtunk le az ALL kialakulására vonatkozóan nek során az öt éves kor alatti fiúk és lányok között [65, 66]. A gyermekkori ALL koc-

kázata és a népességcsere („population mixing”) között fiúknál szignifikáns összefüggés volt, lányoknál nem [65]. A születéskori szezonális környezeti hatások mindkét nemnél összefüggést mutattak a gyermekkori ALL kialakulására, de különböző módon jelent meg a fiúknál és a lányoknál. Ezen vizsgálatok eredményeit az infekciós etiológia bizonyítékeként interpretáltuk. Mindemellett, a csernobili katasztrófa lehetséges hatása volt észlelhető a balesetet követő tíz éves periódusban a gyermekkori ALL incidenciáinak autokorreláció analízise során.

A vizsgált területen, Dél-Magyarországon az ország gyermekpopulációjának csaknem negyede él, így a terület nagysága alapján a magyar gyermekekről reprezentatív mintvételnek tekinthető. Eredményeink megbízhatóságát erősíti az is, hogy egy húsz éves periódust ölelt fel, amely nemzetközi szinten is jelentős. Bár elvi lehetősége fennállhat, hogy a gyermekeknél észlelt térbeli klaszterképződés felléphet véletlenszerűen is, az általunk alkalmazott klaszter-analízishez olyan optimális statisztikai módszert használtunk, mely alkalmas minden helyi esethalmazozódás előfordulásának kiszűrésére. Tudomásunk szerint a közlésünk időpontjában ez volt az első epidemiológiai vizsgálat, melyben a nemek szerint vizsgáltuk gyermekkori ALL eseteknél a térbeli klaszterképződést [67].

Az alábbiakban az imént részletezett eredményeinket a szakirodalom tükrébe állítva tárgyalom tovább. A gyermekkori ALL incidenciacsúcsa öt éves kor alatt van [18]. Smith [84]. feltételezte, hogy ez a korai incidenciacsúcs in utero infekciós expozícióval magyarázható. Az ekkor jelentkező ALL esetek túlnyomórészt a prekursor B-sejt szubtüpushoz tartoznak [60]. Vizsgálatunkban a környezeti faktorok gyermekkori ALL kifejlődésére gyakorolt hatásának vizsgálata térbeli klaszterképződés analízisével és Moran-féle autokorreláció módszerrel [63] történt. Ezek pozitívak lesznek, ha egy kis területen, helyi szinten egy etiológiai faktorként gyanúsítható környezeti expozíciónak



magas kockázata áll fenn, és negatívak, ha ugyanezen környezeti expozíció szempontjából alacsony kockázatú az adott terület [3, 10]. Számos statisztikai módszert fejlesztettek ki a térbeli klaszterképződés vizsgálatára. Alexander és Boyle [3] jónéhány térbeli klaszterképződést mérő módszert a valós, tapasztalatokon alapuló kivitelezhetőség szempontjából értékelték. Az értékelésbe bevonták Black és mtsai [10], Potthoff és Whittinghill [77], Cuzick és Edwards [20], Openshaw [69], Besag és Newell [7], Diggle és Chetwynd [23], Anderson és Titterington [4], valamint Oliver és mtsai [68] módszereit. Ötven szimulált adatsorozatot hoztak létre ezek tesztelésére. Összességében a Potthoff és Whittinghill módszer [77] bizonyult következetesen a leghatékonyabbnak a térbeli halmozódások, klaszterképződések észlelésére, és a Moran I módszer [63] alkalmazása az autokorreláció vizsgálatára.

Vizsgálatunkban az összes ALL esetre vonatkozóan a teljes megfigyelési időszakban (1981–2000) szignifikáns térbeli autokorrelációt találtunk (Moran  $I=0,18$ ,  $p<0,0012$ ), Bellec és munkatársaihoz [6] hasonlóan. Ugyanakkor ők a Potthoff és Whittinghill módszerrel Franciaországban nem találtak bizonyítékot a gyermekkori ALL incidenciájának térbeli heterogenitására. Vizsgálatunk a térbeli klaszterképződés kimutatására irányult, amely az esetek olyan irreguláris földrajzi eloszlásának kiszűrésére szolgál, mely nem korlátozódik egy bizonyos kicsiny területre vagy behatárolt időintervallumra. Ilyen klaszterképződés akkor jön létre, ha kis területeken az esetek nagyon magas incidenciával, vagy nagyobb területeken mérsékelt emelkedett incidenciával jelentkeznek hosszabb időn keresztül. Térbeli klaszterképződés akkor léphet fel, ha egy kis területen, helyi szinten egy etiológiai faktorként gyanúsítható környezeti expozíciónak magas kockázata áll fenn, és nem találunk klaszterképződést, ha ugyanezen környezeti expozíció szempontjából alacsony kockázatú az adott terület. A térbeli klaszterképződés akkor jön létre nagy valószínűséggel, ha a környezeti hatás

tartósan áll fenn [10,20,69]. Éppen ezért a gyermekkori ALL klaszterképződését Dél-Magyarországon egy húsz éves periódusban vizsgáltuk.

A klaszter-analízis olyan optimális statisztikai módszert használ, mely alkalmas minden helyi esethalmazódás előfordulásának észlelésére [7]. Egy olyan teszt, mely akkor működik igazán jól, ha nagyszámú klaszter van jelen [4,23,68,54].

A térbeli „klaszterezés” (klaszter-analízis) ugyanakkor önmagában nem arra szolgál, hogy az esethalmazódásokért felelőssé tehető környezeti faktort azonosítsa. Néhány környezeti faktort már a korábbi vizsgálatok is felvetettek.

Hakulinen és munkatársai [43] Finnországból tudósítottak az influenza epidémia és a gyermekkori ALL kapcsolatáról. Ugyanakkor Nyári és munkatársai [64] Észak-Angliában nem találtak erre bizonyítékokat. Az infekció, mint környezeti faktor azonosítását ez a vizsgálatunk tehát nem támasztotta alá, nem is ezt célozta. Nyilvánvaló volt, hogy további vizsgálatok szükségesek, mivel ezzel kapcsolatban ellentmondó adatok vannak a szakirodalomban.

A gyanúsítható környezeti faktorok közül a sugárzás is szóba jöhet. Egy Török [93] tollából Magyarországról megjelent közlemény a gyermekkori ALL incidenciájának szignifikáns emelkedéséről számolt be a csernobili baleset után. Dickinson és Parker [22] az apai prekonceptuális irradáció és a gyermekkori leukémia összefüggését írták le. Vizsgálatunkban szignifikáns autokorrelációt észleltünk a gyermekkori ALL incidenciájában a csernobili katasztrófát követő 10 éves periódusban, az azt megelőző 5 éves időszakhoz képest. Ugyanakkor ez lehet véletlen egybeesés is, mivel amint azt már említettük, a térbeli klaszter-analízis egy hosszabb időn keresztül fennálló környezeti hatás kimutatására szolgál.

Összefoglalva a gyermekkori ALL térbeli klaszterezésére irányuló kutatásainkat elmondhatjuk, hogy precíz statisztikai módszerekkel, magas minőségi elvárásoknak

megfelelő adatbázist alapul véve dolgoztunk. Magyarországon elsőként végeztük el a gyermekkori ALL térbeli klaszterképződésének felmérését. Eredményeink megerősítették a korábbiakat, melyek szerint a gyermekkori ALL kockázatának mintázata az öt éves kor alatti gyermekekben nemenként különböző. Bár szignifikáns autokorrelációt találtunk a csernobili katasztrófát követően a gyermekkori ALL incidenciájában, de ezt az eredményt fenntartással kezeljük, nem elvetve a véletlenszerűség lehetőségét. A gyermekkori ALL előfordulásában Magyarországon észlelt földrajzi különbségek magyarázatának pontosabb feltárása, és okainak megértése további vizsgálatok tárgyát képezi.

### **5.1.2. Az infekciók mint lehetséges etiológiai tényezők vizsgálata a gyermekkori ALL háttérében – megbeszélés**

Vizsgálatunk egy nagy mintán történt azáltal, hogy egy húsz éves periódust ölelt fel, illetve azáltal, hogy a terület nagysága megegyezett a korábbi vizsgálatéval (a két déli gyermekonkológiai centrumhoz (Szeged, Pécs) tartozó régiók), lefedve az ország gyermekpopulációjának csaknem negyedét. Az ALL incidencia csúcsának megfelelően [18] választottuk ki a vizsgálandó populációt. Ennek megfelelően a hét éves kor alatti gyermekeket választottuk az infekcióknak az ALL kifejlődésére gyakorolt hatásának vizsgálatára.

A gyermekkori ALL előfordulásának szignifikáns kockázatát figyeltük meg a krónikus légúti betegségek és a pneumonia okozta halálozással összefüggésben a 2-5 éves korú gyermekek körében. Ugyanakkor a nemenkénti elemzés során ezek a trendek csak a lányoknál bizonyultak szignifikánsnak. Továbbá, a csecsemőkori ALL előfordulás szignifikáns kockázatát figyeltük meg az influenza okozta halálozással összefüggésben. A trendek itt is csak a lányoknál bizonyultak szignifikánsnak. Az eredményeink az

ALL-előfordulás nemenkénti különbségeinek magyarázatához vihetnek közelebb. Vizsgálatunk értékelését számos tényező korlátozza. Nem rendelkezünk adatokkal egyéb fertőző betegségekről (kanyaró, bárányhimlő, adenovírus fertőzések), és a vizsgált légúti betegségek gyakoriságáról is indirekt adatokra (mortalitás) támaszkodtunk. Ezek ellenére a húsz éves periódust felölelő vizsgálat a gyermekkori ALL nemenkénti különbségeire vonatkozóan új bizonyítékokkal szolgált. A véletlenszerűség kivédésére kontroll (szenzitivitási) vizsgálatok történtek. Ezek az elsőként igazolt eredményeket erősítették meg. Másfelől, a gyermekkori ALL incidenciára vonatkozó eredményeink összhangban állnak a más szerzők által rögzítettekkel [22, 32, 46, 60, 69].

Korábbi vizsgálatunk során a fiúk és a lányok esetében különböző szezonális variációt igazoltunk az ALL incidencia-csúcsában Dél-Magyarországon: a születéskörüli környezeti hatások a fiúknál februárban, a lányoknál novemberben voltak leggyakrabban kimutathatóak [65]. A nemek közötti kockázati különbséget igazoltuk a népeség-cserélődés („population mixing”) vizsgálata során, ahol a nagyobb népeség-cserélődés csak a fiúknál mutatott nagyobb ALL kockázatot [66]. Amint azt az előző alfejezetben leírtuk, a klaszteranalízis is a nemek közötti különbségeket mutatta [67].

Az általunk alkalmazott modellt korábban Észak-Anglia egyik megyéjében, Cumbriában alkalmazták abból a célból, hogy a születés körüli közösségi infekciók és a gyermekkori malignitások közötti esetleges összefüggéseket elemezzék. A vizsgálat nem igazolt ilyen összefüggést a különböző infekciók (kanyaró, légúti és egyéb fertőzések) és a leukémia kockázata között [64].

Kroll és kollégái [53] a gyermekkori leukémia incidenciájának időbeli halmozódási trendjéről számoltak be Angliában, az 1974–2000 időszakra vonatkozóan. Feltették, hogy az incidenciában megfigyelt kisebb csúcsok influenza epidémiákkal függhetnek össze. Ezzel szemben Shore és munkatársai [83], valamint Dockerty és kollégái

[24] nem találtak összefüggést az influenza és a gyermekkori leukémia incidenciája között.

## **5.2. Megbeszélés - klinikai vizsgálatok**

A kemoterápiában részesülő gyermekeknek 2010-ben a hármas kombinációt (A-típusú H1N1, H3N2 és B-típusú influenzavírust, tehát a szezonális influenzatörzseket) tartalmazó, trivalens oltóanyagot (Fluval AB7 – Omninvest), valamint az „új típusú” H1N1 vírust tartalmazó, monovalens Fluval P (Omninvest) oltóanyagot adtuk be, mindegyik oltóanyag előtt kórokozókat tartalmazott. 2011-ben egy, a fenti influenzatörzseket tartalmazó kombinált, polyvalens vaccinával oltottuk a gyermekeket. Célunk a vakcináció hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata volt. Az oltóanyagok (H1N1A, H3N2A, B és a pandémiás H1N1Sw), mint azt már rögzítettük, nem okoztak gyakori és/vagy kifejezett szövődményeket, ugyanakkor mérsékelt szerokonverziót eredményeztek (fenti sorrendben: 22%, 37%, 22% és 30%). Eredményeink hasonlóak voltak a korábban közölt szezonális vírusokra vonatkozóakhoz [11,12,13,16,19,30,33,36,37,39,40,47,57,59,75,86,88,89,90] és a nemrégiben megjelent pandémiás influenza A vírussal tapasztaltakhoz [5,42,94].

Az oltás előtti szeroprotekciós arányok szignifikánsan magasabbak voltak a szezonális influenza H1N1A és H3N2A törzsek esetében, mint a szezonális B és a pandémiás H1N1Sw vírusoknál (8. táblázat). A jelenség egy lehetséges magyarázata, hogy viszonylag hosszú idő telt el az utolsó, régiókat érintő Influenza B epidémia (2004-2005) óta, míg a H1N1Sw pandémia éppen az oltás megkezdése előtt nemsokkal indult el. A 2011-ben észlelt négy, pandémiás H1N1Sw vírus ellen szeroprotektív titerrel rendelkező páciens mindegyike az előző évben már oltásban ré-

szesült. Másfelől a H3N2A törzs kifejezetten immunogén, a szezonális H1N1A törzsre pedig nagy cirkulációs tendencia jellemző.

Míthogy betegeink az oltás ideje alatt kemoterápiában részesültek, mérsékelt eredményeket vártunk mind az oltás előtti és utáni szeroprotekciós arányokban bekövetkező emelkedés, mind a szerokonverzió kialakulásának tekintetében. Különösen érvényesnek éreztük mindezt azért, mert az enyhébb immunszuppressziót okozó fenntartó kemoterápia alatt jobb immunválasz várható, a mi betegeink között pedig összesen öten részesültek ilyen kezelésben, a többiek intenzív, parenterális terápiát kaptak. Szakirodalmi adatok alapján [16,57,89] kemoterápiában részesülő gyermekekben az egyes vírustörzsekre vonatkozó szeroprotektív szint elérése oltást követően 29%–75% arányban fordult elő. Nemrégiben éppen ebben a populációban egy metaanalízist [37] végeztek az influenzaoltás immunológiai válasz alapján mért, kontrollcsoportokkal összehasonlított hatásosságának feltérképezésére. A kemoterápiában aktuálisan részesülő gyermekek immunválasza következetesen gyengébb volt (négyeszeres emelkedés 38% és 65% között), mint a kemoterápia befejezését követően (50% és 86% között), illetve egészséges gyermekekben (53% és 89% között). Magyarországon is vizsgáltak [96] egészséges gyermekekben egy olyan, prepandémiás influenza A (H5N1) elleni oltóanyag (Fluval-Omninvest) hatását, melyet ugyanazon módszerrel állítottak elő, mint a mi vizsgálatunkban alkalmazott vakcinát. A vakcináció utáni 21. napon mind a szerokonverziós, mind pedig a szeroprotekciós arány egyaránt 75% volt. Saját vizsgálatunk során a kemoterápiában részesülő gyermekekben vírustörzsenként különböző, 15 és 78% közötti arányban lehetett szeroprotekciót kimutatni. Ugyanakkor az oltás előtti és utáni szeroprotekciót vizsgálva szignifikáns eltérést a kettő között az influenza B vírus (pre-: 0% - postvakcinációs: 15 %,  $p=0.038$ ), csaknem szignifikáns emelkedést pedig a pandémiás H1N1Swl vírus (pre-: 14.8% -postvakcinációs: 37%,  $p=0.064$ ) ese-

tében igazoltunk. A kimutatható eltérést ezekben az esetekben nem a vakcina típusa, hanem az alacsony oltás előtti szeroprotekciós státusz magyarázhatja, melynek valószínűsíthető hátterét az előző oldalon már említettük. Vizsgálatunkban minden gyermek kemoterápiában részesült, a szerokonverziós arány pedig vírustörzsenként különböző, 22 és 37% között volt kimutatható. Sem az oltás utáni szeroprotekciós változásokban, sem a szerokonverzió bekövetkeztében nem volt szignifikáns különbség kimutatható az egyes szezonális törzsek és a pandémiás törzs között. Ez az eredmény megegyezett az ugyanezen oltóanyaggal, nagyszámú egészséges emberen végzett vizsgálatával [97].

A 10 éves kor alatti gyermekek az oltási ajánlásnak megfelelően a felnőtt dózis felét kapták. Vizsgálatunkban sem az oltóanyag típusa (trivalens szezonális és monovalens pandémiás H1N1Sw1 vakcina 2010-ben, illetve polivalens /szezonális + pandémiás/ vakcina 2011-ben), sem a betegek életkora nem befolyásolta a szerokonverzió bekövetkeztét, illetve a szeroprotekciós változásokat. A gyermekekben kemoterápia alatt alkalmazott influenza vakcináció során a szakirodalomban a limfocitaszám és a szérum IgG szint immunválaszt befolyásoló hatását vizsgálva ellentmondó adatok kerültek napvilágra [16,19,42,57,59,75,88]. Vizsgálatunk során demonstráltuk, hogy mind a szezonális vírustörzsek, mind a pandémiás H1N1 vírus esetében az oltás időpontjában mért 1,0 G/l feletti limfocitaszám és az életkorspecifikus normál érték tartományába eső IgG szint szignifikáns hatással van az immunválaszra. Bár az ajánlásban az oltás feltételeként szabták meg az 1,0 G/l feletti limfocita- és neutrofil granulocitaszámot, azonban egyes esetekben a kemoterápia halasztásának életet veszélyeztető kockázata, illetve a pandémiás időszakban az oltás elhagyásának rizikója miatt 1,0G/l alatti limfocitaszám esetén is történt vakcináció. Az így elkülönült két csoport analízise során találtuk a fenti eredményt. Kiemelendő, hogy az IgG szintet illetően a korábbi tanulmányok egyike sem a gyermekekben életkoronként igencsak különböző, korszpecifikus

normálértékeket, hanem a teljes oltott populáció medián értékét vagy egy meghatározott szintet vett alapul. Ilyen módon elemezve, betegeink többségénél normál tartományban volt az IgG szint. Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy a leukémiások fele már fenntartó kezelés alatt állt. Másik valószínűsíthető oka pedig az lehet, hogy az oltott betegek nagy része szolid tumor miatt állt kezelés alatt. Őnáluk az alapbetegség kevésbé befolyásolja az immunrendszert a diagnózis időpontjában, mint leukémia vagy limfóma esetében, másrészt kezelésük is gyakran kevésbé immunszuppresszív.

Számos tanulmányból az derül ki, hogy kemoterápia alatt álló onkológiai betegeknél a két egymást követő oltásból álló vakcinációs sorozat jobb immunválaszt eredményez, mint egy oltás [16,47,57,59,88,89]. Ugyanakkor egy nemrégiben lezajlott vizsgálat [42] a H1N1 vakcináció során összevetve az egy, illetve két oltást nem talált szignifikáns eltérést sem a szerokonverzióban, sem a szeroprotekcióban. Mivel az ajánlásnak megfelelően egy oltást alkalmaztunk, saját betegeink - egyébként nagyon hasonló - eredményeit csak más tanulmányokéval tudtuk összevetni.

Vizsgálatunk számos tekintetben hagy maga után kívánalmakat. A beteganyag meglehetősen heterogén volt mind az alapbetegséget, mind a citosztatikus kezelés jellegét illetően. A statisztikai értékelés szempontjából a minta nagysága viszonylag kicsi volt, kontrollcsoport nélkül. Ennek megfelelően eredményeinket óvatosan kell, hogy értékeljük. Ugyanakkor a betegek túlnyomó része parenterális kemoterápiában részesült, kizárólag 1% alatti p értékkel kerültek eredményeink publikálásra, és csaknem minden nem egyértelműen szignifikáns adatot ( $1\% < p < 5\%$ ) mellőztünk. Végezetül hangsúlyt helyeztünk a szakirodalmi adatokkal való egybevetést követően az azoktól nagyban eltérő eredmények különös körültekintéssel való kezelésére.



## **6. A témában elért új eredmények összefoglalása**

1. Dél-Magyarország területén a települések szintjén az összes gyermekkori ALL betegre vonatkozóan szignifikáns térbeli esethalmozódást igazoltunk, mely a fiúbetegeknél szintén kimutatható volt.
2. Tudomásunk szerint elsőként igazoltuk a gyermekkori ALL nemenkénti különbségeit a térbeli klaszterképződést illetően.
3. Autokorrelációs analízis alapján felvetettük a csernobili katasztrófa lehetséges etiológiai szerepét, a balesetet követő 10 évben Dél-Magyarországon a gyermekkori ALL incidenciájában észlelt változásokban.
4. Igazoltuk, hogy a 2-5 éves gyermekek között az ALL előfordulási gyakorisága és a krónikus légúti betegségek, illetve a pneumonia okozta populációs szinten mért mortalitás között pozitív kapcsolat áll fenn.
5. Epidemiológiai vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a csecsemőkori ALL előfordulásának nemek közötti különbsége és az influenza okozta populációs szinten mért mortalitás között összefüggés áll fenn.
6. Igazoltuk, hogy a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok ellen egyidejűleg alkalmazott védőoltások kemoterápiában részesülő gyermekekben is biztonságosak.
7. Igazoltuk, hogy a kemoterápiában részesülő gyermekekben az egyidejűleg alkalmazott védőoltások következtében létrejött szeroprotekciós változások és a szerokonverzió a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok tekintetében nem mutatnak különbséget.
8. Megerősítettük, hogy az oltás időpontjában a 1,0G/l feletti lymphocytaszám növeli a szeroprotekciós változások bekövetkezésének esélyét.
9. Igazoltuk, hogy az életkor szerinti normálérték alsó határát meghaladó immunglobulin G szintek előnyösen befolyásolják a szerokonverzió kialakulását

## **7. Következtetések és további célkitűzések**

1. További, kiterjedt epidemiológiai vizsgálatokkal a gyermekkori ALL Magyarországon észlelt földrajzi különbségeinek pontosabb feltárását és okainak megértését célozzuk.
2. Részletes anyai, perinatalis, csecsemő- és gyermekkori anamnesztikus adatok birtokában további utánkövetéses vizsgálatok közelebb hozhatnak a környezeti tényezőknek (pl. szociális- gazdasági viszonyok is), ezen belül elsősorban az infekcióknak, köztük az influenzának a gyermekkori ALL kifejlődésében és nemi különbségeiben betöltött szerepének tisztázásában.
3. Az influenza ellen már oltott betegeink szérumból az OEK-ban haemagglutinációgátlás mellett a neuraminidáz-gátlás, valamint a neutralizációs teszt elvégzését tervezzük. Egyes szakirodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy - főleg az utóbbi - a valós védettséggel jobban korrelál.
4. Az oltás időpontjában elvégzett flow-cytometriás vizsgálatok segítségével meghatároztunk bizonyos immunológiai markereket (CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD3/45+RA és CD3/45+RO) expresszáló sejtek szintjét. Az egyes limfocita szubpopulációk arányainak és a védettség kialakulásának összefüggéseit szándékozzuk elemezni a közeljövőben. Tudomásunk szerint ilyen irányú kutatásokról szóló közlemények még nem jelentek meg.

## 8. Közlemények és előadások jegyzéke

### Közlemények az értekezés tárgyköréből:

1. Nyári TA, Ottóffy G, Bartyik K, Thurzó L, Solymosi N, Cserni G, Parker L, McNally RJ. *Spatial clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary. Pathol Oncol Res.* 2013 Apr;19(2):297-302. **IF<sub>2012</sub>:1,555**
2. Ottóffy G, Horváth P, Muth L, Sólyom A, Garami M, Kovács G, Nyári T, Molnár D, Pauler G, Jankovics I. *Immunogenicity of a 2009 pandemic influenza virus A H1N1 vaccine, administered simultaneously with the seasonal influenza vaccine, in children receiving chemotherapy. Pediatr Blood Cancer.* . 2014 Jun;61(6):1013-6. doi: 10.1002/pbc.24893. Epub 2014 Jan 3 **IF<sub>2012</sub>:2,353**
3. Ottóffy G, Szigeti E, Bartyik K, Nyári Cs, Parker L, McNally RJQ, Nyári TA *Investigating the relationship between mortality from respiratory diseases and childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary. Pathol Oncol Res.* 2014 May 8. [Epub ahead of print] **IF<sub>2012</sub>: 1,555**

### Egyéb közlemények:

1. Pátri L, Szelestei T, Ottóffy G, Sulyok E *Bioimpedancia-vizsgálatok polycystás vesebeteggekben (ADPKD). Hypertonia és nephrologia 3: pp. 215-216. (1999)*
2. Adamovich K., Nád M., Szász M., Ottóffy G. *Opitz G-/BBB-szindróma Gyermekgyógyászat 53. 2002.január 69-72.*
3. Csernus K, Turai R, Ottóffy G, Kajtár P *Vállövi lágyrész terime érdekes esete Gyermekgyógyászat 57:(2) p. 210. (2006)*
4. Kovács A., Ottóffy G., Kajtár P. *Lymphadenomegalia differenciáldiagnosztikai problémái néhány érdekes esetünk kapcsán Gyermekgyógyászat: 2006. (57. évf.) 2. sz. 145-148. old.*
5. Vojcek Á., Ottóffy G., Kajtár P. *Ritka betegségek társulása: immundeficiencia, histiocytosis esetleg ALL? Gyermekgyógyászat: 2006. (57. évf.) 2. sz. 121-124. old.*
6. Rozsai B, Szasz M, Ottóffy G, Mohay G, Major A, Nemeth G, Adamovich K. *Mellékvesetályog különböző megjelenési formái két újszülöttben (Different clinical forms of adrenal abscess in two newborns) Orvosi Hetilap 2006 Aug 6;147(31):1455-8*

7. Rozsai B, Szasz M, Ottóffy G, Mohay G, Major A, Adamovich K. *A neonate with an abdominal mass. Acta Paediatr. 2006 Oct;95(10):1323-4;*  
**IF<sub>2006</sub>: 1.297**
8. Vojcek Á, Csernus K, Kajtár P, Ottóffy G. *Szöveti plazminogén aktivátor (tPA) alkalmazása gyermekeknél centrális vénás kanül okklúziója esetén Gyermekgyógyászat: 2008. (59. évf.) 4. sz. 219-223. old.*
9. Kiss Cs, Jakab Zs, Bakos-Tóth M, Bartyik K, Békési A, Galántai I, Garami M, Kriván G, Magyarosy E, Masát P, Nagy K, Oláh É, Ottóffy G, Péter Gy, Rényi I, Kajtár P, Kovács G *Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő gyermekbetegek komplex kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása Magyarországon Gyermekgyógyászat 59:(3) pp. 137-142. (2008)*
10. Straub P, Ottóffy G, Tornóczky T, Kajtár P, Pintér A *Multilokuláris cisztikus vesetumorkok Gyermekgyógyászat 59:(3) pp. 154-158. (2008)*
11. László R, Alpár D, Kajtár B, Lacza A, Ottóffy G, Kiss C, Bartyik K, Nagy K, Pajor L. *Detection of early precursors of t(12;21) positive pediatric acute lymphoblastic leukemia during follow-up. Pediatr Blood Cancer. 2010 Jan;54(1):158-60.*  
**IF<sub>2010</sub>: 1,948**
12. Hauser P., Jakab Zs., Kiss Cs., Szegedi I., Bárdi E., Bartyik K., Ottóffy G., Kajtár P., Szűcs R., Nagy K., Cservenák J., Masát P., Bálint K., Kordás M., Bognár L., Kocsis B., Vízkeleti J., Kriván G., Kállay K., Benyó G., Schuler D., Garami M. *Előzetes eredmények a medulloblastoma/primitív neuroektodermális tumor (PNET) kezelésében a magyar MBL 2004 kezelési sémával Magyar belorvosi archívum 2009. 62 (3): 196-201*
13. Baracsi M, Kovács G, Kiss Cs, Ottóffy G, Péter Gy, Bartyik K, Bárdi E *Non-Hodkin-lymphoma miatt kezelt, túlélő gyermekek hepatotoxicitási adatainak felmérése Hematológia-Transzfuzológia 43:(Klnsz) p. 4. (2010)*
14. Komlósi K, Polgár N, Hadzsiev K, Ottóffy G, Illés T, Dóczy T, Melegh B. *Az 1-es típusú neurofibromatosis ritka megjelenésű, tanulságos esetei (Unusual clinical manifestations of type 1 neurofibromatosis) Orv Hetil. 2011 Dec 4;152(49):1965-70.*
15. Tornóczky T, Bogner B, Krausz T, Ottóffy G, Szuhai K. *Angiomatoid fibrous histiocytoma: pleomorphic variant associated with multiplication of EWSR1-CREB1 fusion gene. Pathol Oncol Res. 2012 Apr;18(2):545-8. IF<sub>2012</sub>:1,555*

16. Bíró E, Pytel Á, Ottóffy G, Mohay G, Farkas A. *Priapismus - Ritka gyermek-urológiai kórkép Gyermekgyógyászat (ISSN: 0017-5900) 63: (5) pp. 251-256. (2012)*
17. Haltrich I, Csóka M, Kovács G, Török D, Alpár D, Ottóffy G, Fekete G. *Six cases of rare gene amplifications and multiple copy of fusion gene in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pathol Oncol Res. 2013 Jan;19(1):123-8 IF<sub>2012</sub>: 1,555*
18. Pajor G, Varga P, Horváth B, Vojcek Á, Ottóffy G, Pótó L, Mátics R, Szuhai K, Alpár D, Pajor L. *Gyermekkori akut lymphoblastos leukaemia /lymphoblastoma molekuláris stratifikációja –Hiperdiploid B-ALL: Mi van a felszín alatt? Hemat Transzf 2014; 47: 10–16.*
19. Alpár D, Pajor G, Varga P, Kajtár B, Pótó L, Mátics R, Vojcek A, Ottóffy G, Szuhai K, Pajor L. *Sequential and hierarchical chromosomal changes and chromosome instability are distinct features of high hyperdiploid pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2014 Dec;61(12):2208-14. doi: 10.1002/pbc.25217. Epub 2014 Aug 30. IF<sub>2012</sub>:2,353*

### **Egyéb citálható abstractok:**

1. Molnár E, Kajtár P, Ottóffy G, Tiringi I, Kállai J. *Illness representation as a predictor of psychological distress in parents of pediatric cancer patients Psychology and Health, 20 (Suppl. 1) 177 (2005) (IF<sub>2005</sub>:1.796)*
2. Ottóffy G., Vojcek Á., Cholnoky E., Kálmán E., Szalai G., Kajtár P. *First report about a toxic sialadenosis of the parotis during induction and re-intensification of acute lymphoblastic leukemia P029 Blood Reviews, Volume 21, Supplement 1, August 2007, Page S95 IF<sub>2007</sub>: 5.922*
3. Ottóffy G., Kajtár B., Kereskai L., Tornóczky T., Csernus K., Kajtár P. *Vacuolated alveolar rhabdomyosarcoma cells mimicking FAB L3 lymphoblasts in bone marrow P033 Blood Reviews, Volume 21, Supplement 1, August 2007, Pages S96-S97 IF<sub>2007</sub>: 5.922*
4. Hauser P, Jakab Zs, Kiss Cs, Szegedi I, Bárdi E, Bartyik K, Ottóffy G, Kajtár P, Szűcs R, Nagy K, Cservenák J, Masát P, Bálint K, Kordás M, Bognár L, Kocsis B, Vizkeleti J, Kriván G, Kállay K, Benyó G, Schuler D, Garami M *Preliminary results in the treatment of pediatric medulloblastoma/PNET with the Hungarian MBL2004 Protocol Pediatr Blood Cancer 53:(5) p. 834. (2009) (IF<sub>2010</sub>:2,134)*

5. Zámbo K, Ottóffy G, Szabó Zs, Szekeres S, Sarkadi M, Schmidt E *Absent cumulation of meta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) in histological verified neuroblastoma in childhood on the whole body and SPECT/CT scan Nuclear Medicine (2009)12(suppl 1): P3*
6. Hauser P, Jakab Zs, Bognár L, Markia B, Gyorsok Zs, Ottóffy G, Nagy K, Cservényák J, Masát P, Turányi E, Vizkeleti J, Kriván G, Kállay K, Schuler D, Garami M. *Outcome of pediatric CNS PNET on Hungary with the Hungarian MBL2004/2008 Brain Tumor Treatment Schedule MB-66 Neuro Oncol (2012) 14 (suppl 1): i82-i105. Page 98 doi: 10.1093/neuonc/nos093 Abstracts from the 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, June 24-27 2012 Toronto, Ontario, Canada* **IF<sub>2012</sub>: 6.180**
7. Alpar D, Szuhai K, Pajor G, Vojcek A, Ottóffy G, Kneif M, Poto L, Pajor L *Sub-clonal cytogenetic heterogeneity in high hyperdiploid acute lymphoblastic leukaemia Pediatr Blood Cancer:(6) p. 1034. 1 p. (2012)* **(IF<sub>2012</sub>:2,353)**
8. Pajor G, Alpar D, Szuhai K, Knief M, Poto L, Vojcek A, Ottóffy G, Pajor L *Novel Eight-target FISH Approach for Profiling Clonality of High-hyperdiploid Paediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (HHD-pALL) European Journal Of Cancer 48:(5) p. S212. 1 p. (2012)* **(IF<sub>2012</sub>:5,061)**

### **Poszter az értekezés tárgyköréből:**

1. Nyári T.A., Ottóffy G. *Childhood acute lymphoid in relation to infections in the community around the time of birth P208 34th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics 25-29 August 2013 in Munich, Germany*

### **Egyéb előadások és poszterek:**

1. Pongrácz K., Pátri L., Gallovics E., Shubail M. E., Ottóffy G. *Ritka parasitózisok gyermekkorban (toxocariasis, echinococcosis) Magyar Infektológiai Társaság 29. Kongresszus Szombathely 2001 okt.11-13. Poszter szekció*
2. Pongrácz K., Pátri L., Gallovics E., Shubail M. E., Ottóffy G. *Toxocariasis Komló térségében Magyar Gyermekorvosok Társasága 2001. évi Nagygyűlése Pécs, 2001 júni.15-16. Infektológia- poszter szekció*
3. Ottóffy G, Szűcs R., Kajtár P. *A lágyrész-sarcoma előfordulása, kezelése, prognózisa a Dél-Dunántúli Régióban, osztályunk 27 évének áttekintése alapján Magyar Gyermekorvosok Társasága 2003. évi Nagygyűlése Szeged, 2003.június 12-14.*

4. Ottóffy G. *Felvilágosítás a randomizálásról az ALL IC BFM 2002 study kapcsán. Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok Téli Ülése 2004.február*
5. Ottóffy G., Kopcsányi G., Török K., Kajtár P. *Szájüregi daganatos eseteink tanulságai Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-dunántúli Területi Szervezet Kongresszusa Mosdós, 2004. szeptember 24-25.*
6. Vojcek Á., Cholnoky E., Ottóffy G., Szűcs R., Kajtár P. *Csecsemőkori neuroblastoma Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-dunántúli Területi Szervezet Kongresszusa Mosdós, 2004. szeptember 24-25.*
7. Kajtár P., Ottóffy G., Cholnoky E. *Nephroblastomatosis Magyar Gyermekorvosok Társasága 2004. évi Nagygyűlése Debrecen, 2004 október 7-9.*
8. Kovács A., Ottóffy G., Kajtár P. *Lymphadenomegalia differenciáldiagnosztikai problémái néhány érdekes esetünk kapcsán Fialat gyermekorvosok Országos Találkozója Budapest, 2005.03.20-22.*
9. Vojcek Á., Ottóffy G., Kajtár P. *Ritka betegségek társulása: immundeficiencia, histiocytosis esetleg ALL? Fialat gyermekorvosok Országos Találkozója Budapest, 2005.03.20-22.*
10. Ottóffy G., Szűcs R., Kajtár P. *A gyermekkori acut lymphoblastos leukemia prognosztikai besorolása egy esetünk kapcsán Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-dunántúli Területi Szervezet Kongresszusa Siófok, 2005. szeptember 16-18.*
11. Molnár E, Kajtár P, Ottóffy G., Tiringner I, Kállai J *Illness representation as a predictor of psychological distress in parents of pediatric cancer patients 9th Annual Conference of the European Health Psychology Society. Galway, Ireland, 31 August – 03 September (2005)*
12. Molnár E, Kajtár P, Ottóffy G., Tiringner I, Kállai J *Illness representation and psychological well-being in parents of pediatric cancer patients The Alps-Adria Conference in Psychology. Zadar, June 2nd-4th (2005)*
13. Kovács A., Ottóffy G., Kajtár P. *Lymphadenomegalia differenciáldiagnosztikai problémái néhány érdekes esetünk kapcsán Magyar Gyermekorvosok Társasága 2005. évi Nagygyűlése Balatonszárszó, 2005.09.29-10.01. Előadás-szekció*
14. Vojcek Á., Ottóffy G., Kajtár P. *Ritka betegségek társulása: immundeficiencia, histiocytosis esetleg ALL? Magyar Gyermekorvosok Társasága 2005. évi Nagygyűlése Balatonszárszó, 2005.09.29-10.01. Poszter-szekció*
15. Nyul Z., Tóth G., Török V., Varga L., Ottóffy G. *EBV indukálta immun thrombocytopenia és eosinophilia Magyar Gyermekorvosok Társasága 2006. évi Nagygyűlése Siófok, 2006. október 6-7 Poszter szekció*
16. Vojcek Á., Ottóffy G., Kajtár P. *Hepatitis B elleni védőoltás oncohaematológiai osztályunkon Magyar Gyermekorvosok Társasága 2006. évi Nagygyűlése Siófok, 2006. október 6-7 Poszter szekció*
17. Ottóffy G., Kálmán E, Vojcek Á, Cholnoky E, Szalai G, Kajtár P *Acut lymphoblastos leukemia kezelése kapcsán jelentkező ritka mellékhatás Magyar Gyermekorvosok Társasága 2007. évi Nagygyűlése Székesfehérvár, 2007.05.24-26.*
18. Kovács N, Ottóffy G., Boglári G, Tornóczky T, Kajtár B, Kajtár P *Egy ritka, metasztatikus lágyszarcoma esetismertetése Fialat Gyermekgyógyászok Országos Konferenciája Miskolc 2007. március 23-25*

19. Csernus K, Kajtár B, Kereskai L, Ottóffy G, Kajtár P *Leukémiát utánzó malignus csontvelő-infiltráció Fialat Gyermekgyógyászok Országos Konferenciája Miskolc 2007. március 23-25*
20. Majorovics É, Weisenbach J, Mohay G, Kereskai L, Ottóffy G *Anaemia, thrombocytopenia és csontdysplasia együttes fennállása Fialat Gyermekgyógyászok Országos Konferenciája Miskolc 2007. március 23-25*
21. Weninger Cs. Nyúl Z., Sarlós P., Imre M., Ottóffy G, Pintér A. *Vesetrauma vagy bevérzett daganat. Hasi UH és CT vizsgálatok eltérő értelmezése 21. Soproni UH Napok 2007. október 4-7.*
22. Kovács G., Csóka M., Kriván G., Kállay K., Benyó G., Nagy K., Rényi I., Magyarosy E., Kajtár P., Ottóffy G, Barttyik K., Bárdi E., Szegedi I., Kiss Cs. *Hazai tapasztalatok monoklonalis ellenanyag (Rituximab) kezeléssel gyermekkorban A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXII. Kongresszusa. 2009. május 14-16. Szeged*
23. Kádár L., Nemes J., Ottóffy G, Horváth B., Györfy Á., Simon N., Subicz Á., Ujszászi É. *Transbronchialis tűbiopsziával (TBNA) diagnosztizált Hodgkin lymphoma 14 éves gyermekben A Magyar Tüdőgyógyász Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermektüdőgyógyász Szekciója 2009. november 12-14. Lillafüred*
24. Fónai F., Ottóffy G, Tárnok A. *Microcytaer anemia nyolc hónapos csecsemőben Fialat Gyermekgyógyászok VIII. Konferenciája Poszter Szekció 2009. április 3-5. Kőszeg*
25. Sólyom A., Rózsai B., Gyürüs É., Békési B., Ottóffy G, Boglári G. *Idiopathias hyperammonaemia egy leukemiás kisdobban Fialat Gyermekgyógyászok IX. Konferenciája 2010. február 12-14. Balatonvilágos*
26. Dóczi T., Vető F., Horváth Zs., Büki A., Ottóffy G, Kozári A., Kövér F. *Műtéti indikáció felállításának nehézségei intracranialis daganatokban és az „intraoperatív MRI” alkalmazása A Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság XXXIV. Kongresszusa Szeged 2010. május 27-29.*
27. Vető F., Horváth Zs., Kövér F., Ottóffy G *Neuronavigáció szerepe a kamradaganatok endoszkópos sebészetében A Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság XXXIV. Kongresszusa Szeged 2010. május 27-29.*
28. Vető F., Dóczi T., Ottóffy G, *Sinus sagittalis superior rekonstrukció parasagittalis tumor reszekciójánál. A Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság XXXIV. Kongresszusa Szeged 2010. május 27-29.*
29. Ottóffy G, Kajtár B, Kereskai L, Tornóczky T, Csernus K, Kajtár P *Vacuolated alveolar rhabdomyosarcoma cells mimicking FAB L<sub>3</sub> lymphoblasts in bone marrow International Society of Haematology, Congress of the European African Division 29 August- 2 September, 2007 Budapest, Hungary*
30. Ottóffy G, Vojcek Á, Cholnoky E, Kálmán E, Szalai G, Kajtár P *First report about a toxic sialadenosis of the parotis during induction and re-intensification of acute lymphoblastic leukemia International Society of Haematology, Congress of the European African Division 29 August- 2 September, 2007 Budapest, Hungary*
31. Vajda P, Oberritter Zs, Ottóffy G, Kelemen D, Tornóczky T: *"Solid and papillary epithelial neoplasm: report of four paediatric cases" 14th Congress of*



- the Hungarian Association of Paediatric Surgeons with International Participation, Sep 10-12, 2009, Balatonfüred, Hungary*
32. Ottóffy G., Tornóczky T. *Current results of Wilms tumor treatment in Hungary. Special emphasis on deceased patients. Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok Konferenciája Pécs 2009.05.29.*
  33. Zámbo K, Ottóffy G., Szabó Zs, Szekeres S, Sarkadi M, Schmidt E *Szövettanilag igazolt gyermekkori neuroblastoma meta-jodo-benzil-guanidin (MIBG) halmozásának hiánya egésztest és SPECT/CT vizsgálattal Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVI. Kongresszusa. Debrecen, 2009. július 2-4.*
  34. Sólyom A, Tóth G, Györke Zs, Ottóffy G., Bíró É, Csernus K, Katona B, Oberitter Zs, Farkas A: *Crohn betegség vagy hasi tumor? Differenciáldiagnosztikai nehézségek és kezelési szövődmények két eset kapcsán Fialat Gyermekgyógyászok IX. Konferenciája Balatonvilágos 2010. február 12-14.*
  35. Ottóffy G. és a Magyar Gyermekonkológiai és Gyermekhematológiai Társaság *A referenciapatólógia jelentősége a gyermekonkológiában 69. Patológus Kongresszus Siófok, 2010. szeptember 30 - október 2. Előadás és poszter*
  36. Ottóffy G., Heim I., Némethné Tóth Sz. *Az elmúlt három év palliatív kezelési gyakorlata osztályunk betegeinél az orvos, a nővér és a lelkigondozó szemével Segítő Szakemberek Konferenciája Pécs, 2013.04.18.*
  37. Ottóffy G.: *Onkológiai gyermekbetegek otthoni hospice kezelése – Az elmúlt (csaknem) négy év palliatív kezelési gyakorlata a PTE KK Gyermekklinika Oncohematológiai Osztály betegeinél II.Országos Hospice Symposium Pécs, 2013.10.05.*
  38. Hegyi J., Vojcek Á., Bíró Zs., Gaál V., Melegh B., Hadzsiev K., Komlósi K., Ottóffy G. „Vigyázz, kész, tűz”-retinoblastoma a családban (Poszter) *Fialat Gyermekgyógyászok XIII. Konferenciája Várgesztes 2014. szeptember 19-21*
  39. Simon G., Vojcek Á., Hegyi J. Tóth B., Kákóczki N., Major A., Ottóffy G. *Vírus fertőzés vagy leukémia?MGYT Dél-Dunántúli Szekciójának Kongresszusa 2014.09.12-13. Siófok*

## 9. Irodalmi hivatkozások

1. Alexander FE, Chan LC, Lam TH et al (1997) Clustering of childhood leukaemia in Hong Kong: association with the childhood peak and common acute lymphoblastic leukaemia and with population mixing. *Br J Cancer* 75:457–463
2. Alexander FE, Boyle P, Carli PM et al (1998) Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer* 77:818–824
3. Alexander FE, Boyle P (eds) (1996) *Methods for investigating localized clustering of disease.* IARC Scientific Publications No. 135, Lyon

4. Anderson NH, Titterton DM (1996) Some methods for investigating spatial clustering, with epidemiological applications. *J R Stat Soc Ser A* 160:87–105
5. Bate J, Yung CF, Hoschler K, Sheasby L, Morden J, Taj M, Heath PT, Miller E. Immunogenicity of pandemic (H1N1) 2009 vaccine in children with cancer in the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2010 Dec 15;51(12):e95-104. Epub 2010 Nov 10.
6. Bellec S, Hémon D, Rudant J, Goubin A, Clavel J (2006) Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer* 94:763–770
7. Besag J, Newell J (1991) The detection of clusters in rare diseases. *J R Stat Soc Ser A* 154:143–155
8. Beyer W.E., Palache A.M. et al.: Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? *Virus Res*. 2004 Jul;103(1-2):125-32
9. Bithell JF, Draper GJ, Gorbach PD (1973) Association between malignant disease in children and maternal virus infections. *Br Med J* 1(5855):706-708.
10. Black RJ, Sharp L, Urquhart JD (1991) An analysis of the geographical distribution of childhood leukaemia and non-Hodgkin lymphomas in Great Britain using areas of approximately equal population size. In: Draper GJ (ed) *The geographical epidemiology of childhood leukaemia and non-Hodgkin lymphoma in Great Britain 1966–1983*. HMSO, London, pp 61–68
11. Brown AE, Steinherz PG, Miller DR, Armstrong D, Kellick G, Gross PA, et al. Immunization against influenza in children with cancer: results of a three-dose trial. *Journal of Infectious Diseases* 1982;145(1):126.
12. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Jackowska T, Rudnicka H, Regnery H, Cox N. Kinetics of humoral response in children with acute lymphoblastic leukemia

immunized with influenza vaccine in 1993 in Poland. *Leukemia and Lymphoma* 1997;26(1-2):163–9.

13. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machala M, Jackowska T, Sikorska-Fic B. Immunogenicity of subunit trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998;17(2):125–9.

14. Calaminus G., Hense B., Laws H.J., Groeger M., MacKenzie C.R., Göbel U.: Diphtheria and tetanus antibody values in children with acute lymphoblastic leukaemia after treatment according to Co-ALL. *Klin Padiatr.*, 2007 Nov.-Dec.; 219(6):355-60

15. Caselli D, Carraro F, Castagnola E, et al. Morbidity of pandemic H1N1 influenza in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):226-8.

16. Chisholm JC, Devine T, Charlett A, et al. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. *Archives of Disease in Childhood* 2001;84(6):496–500.

17. Collins J., Byrnes M., Dunkel I., Lapin J., Nadel T., Thaler H. et al: The measurement of symptoms in children with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000;19(5):323-77.

18. Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ, Reid M, More L, Craft AW (2000) Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968–1995: a report from the Northern Region Young Persons' Malignant Disease Registry. *BrJ Cancer* 83:397–403

19. Crisholm J., Howe K., Taj M., Zambon M.: Influenza immunization in children with solid tumours. *Eur J Cancer* 2005 Oct; 41(15):2280-7. Epub 2005 Sep 6.

20. Cuzick J, Edwards R (1990) Spatial clustering for inhomogeneous populations (with discussion). *J Royal Stat Soc Ser B* 52:73–104

21. Curnen MG, Varma AA, Christine BW, Turgeon LR (1974) Childhood leukemia and maternal infectious diseases during pregnancy. *J Natl Cancer Inst* 53(4):943-7.

22. Dickinson HO, Parker L (2002) Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children of male Sellafield radiation workers. *Int J Cancer* 99:437–444
23. Diggle PJ, Chetwynd AG (1991) Second-order analysis of spatial clustering for inhomogeneous populations. *Biometrics* 47:1155–1163
24. Dockerty JD, Skegg DC, Elwood JM, Herbison GP, Becroft DM, Lewis ME (1999) Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 80:1483-9.
25. Dykewicz C.A.: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2001;7 Suppl:19S-22S.
26. Epiinfo (az OEK epidemiológiai információs hetilapja), 2008. okt. 3. 461-466.
27. Epiinfo (az OEK epidemiológiai információs hetilapja), 2009. dec. 04. 601-605.
28. Epiinfo (az OEK epidemiológiai információs hetilapja), 2010. jan. 15. 1-7. oldal
29. European Directorate for the Quality Medicines. *European Pharmacopoeia*, 5.8 CD, 7/2007. Strasbourg: European Directorate for the Quality Medicines, 2007: 3406–07.
30. Feery BJ, Matthews RN, Evered MG, Gallichio HA. Antibody responses to influenza virus vaccine in patients with acute lymphocytic leukaemia. *Australian Paediatric Journal* 1979;15(3): 177–80
31. Feldman S, Webster RG, Sugg M. Influenza in children and young adults with cancer: 20 cases. *Cancer*. 1977 Jan;39(1):350-3.
32. Feltbower RG, Pearce MS, Dickinson HO, Parker L, McKinney PA (2001). Seasonality of birth for cancer in Northern England, UK. *Paediatr Perinat Epidemiol* 15(4):338-45.
33. Ganz PA, Shanley JD, Cherry JD. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine. *Cancer* 1978;42(5): 2244–7.

34. Gergely János, Erdei Anna: Immunbiológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006. 56-61
35. Gergely Lajos: Orvosi mikrobiológia. Részletes virológia, Orthomyxovírusok. Alliter Kiadói és Oktatásfejlesztői Alapítvány, Budapest, 2003. (2. kiadás) 397-398.
36. Goossen G.M., Kremer L.C.M., van de Wetering M.D.: Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 2.
37. Goossen GM, Kremer LC, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 1;8:CD006484.
38. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 1988 Feb;2(2):120-5.
39. Gross P.A., Lee H., Wolff J.A., Hall C.B., Minnfore A.B., Lazicki M.E.: Influenza immunization in immunosuppressed children. J Pediatr. 1978 Jan;92(1):30-5.
40. Gross PA, Gould AL, Brown AE. Effect of chemotherapy on the immune response to influenza virus vaccine: review of published studies. Review of Infectious Diseases 1985;7(5):613–8.
41. Hajjar LA, Mauad T, Galas FR Severe novel influenza A (H1N1) infection in cancer patients. Ann Oncol. 2010 Dec;21(12):2333-41. Epub 2010 May 28.
42. Hakim H, Allison KJ, Van De Velde LA, Li Y, Flynn PM, McCullers JA. Immunogenicity and safety of inactivated monovalent 2009 H1N1 influenza A vaccine in immunocompromised children and young adults. Vaccine. 2012 Jan 20;30(5):879-85. Epub 2011 Dec 9.

43. Hakulinen T, Hovi L, Karkinen-Jääskeläinen PK, Saxén L (1973) Association between influenza during pregnancy and childhood leukaemia. *Br Med J* 4(5887):265–267
44. Hennessy AV, Davenport FM: Reproducibility of a neuraminidase inhibition test employed to measure anti-influenza neuraminidase antibody. *Applied Microbiology*, Apr. 1972. 827-828
45. Hicks K.L., Chemaly R.F., Kontoyiannis D.P.: Common respiratory viruses in patients with cancer: more than just „common colds”. *Cancer* 2003;97(10):2576-87.
46. Hjalmars U, Kulldorff M, Gustafsson G, Nagarwalla N (1996) Childhood leukaemia in Sweden: using GIS and a spatial scan statistic for cluster detection. *Stat Med* 15:707–715
47. Hsieh Y. C., Lu M. Y., Kao L. C., Chiang B. L., Lin D. T., Lin K. S., Huang L. M.: Response to influenza vaccine in children with leukaemia undergoing chemotherapy. *J Formos Med Assoc.*, 2002 Oct;101(10):700-4.
48. Kempe A., Hall C.B., MacDonald N.E. et al.: Influenza in children with cancer. *J Pediatr.* 1989 Jul;115(1):33-9
49. King Q.O., Lei B., Harmsen A.G.: Pneumococcal surface protein A contributes to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection after influenza virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 2009.Aug.15.; 200(4):537-45.
50. Kinlen LJ (1995) Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer.* 71:1-5
51. Klimov A, Cox N. Serologic diagnosis of influenza virus infections by hemagglutination inhibition. *Influenza Laboratory Course*, Atlanta: Centres for Disease Control, 2003.

52. Knox EG, Gilman E (1992) Leukaemia clusters in Great Britain. 2. Geographical concentrations. *J Epidemiol Community Health* 46:573–576
53. Kroll ME, Draper GJ, Stiller CA, Murphy MF (2006) Childhood leukemia incidence in Britain, 1974–2000: time trends and possible relation to influenza epidemics. *J Natl Cancer Inst* 98:417–20.
54. Kulldorff M, Nagarwall N (1995) Spatial disease clusters: disease and inference. *Stat Med* 14:799–810
55. Kwan ML, Metayer C, Crouse V, Buffler PA (2007). Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring. *Am J Epidemiol* 165(1):27–35.
56. Maródi László: Gyermekgyógyászat. I. Általános gyermekgyógyászat, 4. Preventív gyermekgyógyászat. Medicina Könyvkiadó Zrt., 2006. 32
57. Lange B., Shapiro S.A., Waldman M.T., Proctor E., Arbeter A.: Antibody responses to influenza immunization of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Infect Dis.* 1979 Sep;140(3):402–6.
58. Launes C, Rives S, Català A, et al. Pandemic influenza A (2009 H1N1) in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2010 Jun;149(6):874–8. Epub 2010 Mar 21.
59. Matsuzaki A., Suminoe A., Koga Y., Kinukawa N., Kusuhara K., Hara T.: Immune response after influenza vaccination in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 Nov; 45(6):831–7.
60. McNally RJQ, Eden TOB (2004) An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol* 127:243–263
61. McNally RJ, Alexander FE, Vincent TJ et al (2009) Spatial clustering of childhood cancer in Great Britain during the period 1969– 1993. *Int J Cancer* 124:932–936

62. McNally RJQ, Alston RD, Cairns DP, Eden OB, Birch JM (2003) Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol* 123:60
63. Moran PAP (1950) Notes on continuous stochastic phenomena. *Biometrika* 37(1):17–23. doi:10.2307/2332142
64. Nyari TA, Dickinson HO, Parker L (2003) Childhood cancer in relation to infections in the community during pregnancy and around the time of birth. *Int J Cancer* 104(6):772–777
65. Nyári TA, Kajtár P, Bartyik K, Thurzó L, McNally R, Parker L (2008) Seasonal variation of childhood acute lymphoblastic leukaemia is different between girls and boys. *Pathol Oncol Res* 14(4):423–428
66. Nyári TA, Kajtár P, Bartyik K, Thurzó L, Parker L (2006) Childhood acute lymphoblastic leukaemia in relation to population mixing around the time of birth in South Hungary. *Pediatr Blood Cancer* 47:944–948
67. Nyari TA, Ottóffy G, Bartyik K. et al (2013) Spatial clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary. *Pathol Oncol Res* 19:297-302.
68. Oliver MA, Muir KR, Webster R et al (1992) A geostatistical approach to the analysis of patterns of rare disease. *J Pub Health Med* 14:280–289
69. Openshaw S, Charlton M, Craft AW, Birch JM (1988) Investigation of leukaemia clusters by the use of a geographical analysis machine. *Lancet* I:272–273
70. Országos Epidemiológiai Központ kiadványa: Kérdések és válaszok a kanyaróról az Európában zajló kanyarójárvány kapcsán. 2010. 07. 27.
71. Parker D., Soong G., Planet P., Brower J., Ratner A.J., Prince A.: The NanA neuraminidase of *Streptococcus pneumoniae* is involved in biofilm formation. *Infect Immun.* 2009 Sep;77(9):3722-30. Epub 2009 Jun 29.



72. Parodi S, Santi I, Marani E, et al (2012) Infectious diseases and risk of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Leuk Res* 36:1354-1358.
73. Pedersen JC: Neuraminidase inhibition assay for the identification of Influenza A virus – Neuraminidase subtype or antibody specificity. *Avian influenza virus, Methods in molecular biology*. 2008, Volume 406, 67-75. DOI: 10.1007/978-1-59745-279-3\_9
74. Petridou E, Alexander FE, Trichopoulos D, Revinthi K, Dessypris N, Wray N et al (1997) Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes Control* 8:239–245
75. Porter C.C., Edwards K.M., Zhu Y., Frangoul H.: Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(1):36-40.
76. Potter MN, Foot AB, Oakhill A. Influenza A and the virus associated haemophagocytic syndrome: cluster of three cases in children with acute leukaemia. *J Clin Pathol*. 1991 Apr;44(4):297-9.
77. Potthoff RF, Whittinghill M (1966) Testing for homogeneity: II. The Poisson distribution. *Biometrika* 53:183–190
78. Raad I., Abbas J., Whimbey E.: Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. *American Journal of Medicine* 1997;102:48-52.
79. Randolph VL, Heath CW Jr (1974) Influenza during pregnancy in relation to subsequent childhood leukemia and lymphoma. *Am J Epidemiol* 100(5):399-409.
80. Ring A., Marx G., Steer C., Harper P.: Influenza vaccination and chemotherapy: a shot in the dark? *Support Care Cancer*. 2002 Sep;10(6):462-5. Epub 2002 Jan 31.

81. Sáhlua M, Volc, Maria T. A. Almeida, Márcia D. Abadi et al. :Measles and rubella antibody status in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Jornal de Pediatria*, 2006; 82(6):481-4
82. Schmiedel S, Blettner M, Kaatsch P, Schüz J (2010) Spatial clustering and space-time clusters of leukemia among children in Germany, 1987–2007. *Eur J Epidemiol* 25:627–633
83. Shore RE, Pasternack BS, Curnen MG (1976) Relating influenza epidemics to childhood leukemia in tumor registries without a defined population base: a critique with suggestions for improved methods. *Am J Epidemiol* 103(6):527-35.
84. Smith M (1997) Considerations on a possible viral etiology for B– precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunother* 20:89–100
85. Smith N.M, Bresee J.S., Shay D.K., Uyeki T.M., Cox N.J., Strikas R.A.: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee in Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006; 55:1-41
86. Smithson WA, Siem RA, Ritts RE, Gilchrist GS, Burgert EO, Ilstrup DM, et al. Response to influenza virus vaccine in children receiving chemotherapy for malignancy. *Journal of Pediatrics* 1978; 93(4):632–4.
87. Soong G., Muir A., Gomez M.I. et al.: Bacterial neuraminidase facilitates mucosal infection by participating in biofilm production. *J Clin Invest*, 2006 Aug;116(8):2297-2305.
88. Steinherz P.G., Brown A.E., Gross P.A., Braun D., Ghavimi F., Wollner N., Rosen G., Armstrong D., Miller D.R.: Influenza immunization of children with neoplastic diseases. *Cancer*. 1980 Feb 15;45(4):750-6.
89. Sumaya CV, Williams TE, Brunell PA. Bivalent influenza vaccine in children with cancer. *Journal of Infectious Diseases* 1977;136 Suppl:S656–60.

90. Sumaya CV, Williams TE. Persistence of antibody after the administration of influenza vaccine to children with cancer. *Pediatrics* 1982;69(2):226–9.
91. Tasian SK, Park JR, Martin ET, Englund JA. Influenza-associated morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 May;50(5):983-7.
92. The Hungarian Central Statistical Office. Demographic Yearbook, 1981 – 2001. Budapest, KSH.
93. Török S, Borgulya G, Lobmayer P, Jakab Z, Schuler D, Fekete G (2005) Childhood leukaemia incidence in Hungary, 1973–2002. Interpolation model for analysing the possible effects of the Chernobyl accident. *Eur J Epidemiol* 20:899–906
94. Yen T.Y., Jou S.T., Yang Y.L., Chang H.H., Lu M.Y., Lin D.T., Lin K.H., Huang L.M., Chang L.Y.: Immune response to 2009 pandemic H1N1 influenza virus A monovalent vaccine in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Mar 21. doi: 10.1002/pbc.23113.
95. Vajo Z, Kósa, L, Szilvásy I, et al. Yearly licensing studies from 1997 to 2007 of the inactivated whole virus seasonal influenza vaccine fluval—a useful approach to pandemic vaccine development even in less well developed countries? *Influenza Other Respir Viruses* 2008; 2: 211–18.
96. Vajo Z, Kosa L, Szilvasy I, Pauliny Z, Bartha K, Visontay I, Kis A, Tarjan I, Rozsa N, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a prepandemic influenza A (H5N1) vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Dec;27(12):1052-6.
97. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):49-55. Epub 2009 Dec 15.

98. WHO. Availability of a candidate reassortant vaccine virus for the novel influenza A (H1N1) vaccine development. June, 2009. [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/ivr153\\_20090608\\_en.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/ivr153_20090608_en.pdf) (accessed Oct 9, 2009).
99. [www.antsz.hu/portal/portal/mmrvedooltasok\\_409.html](http://www.antsz.hu/portal/portal/mmrvedooltasok_409.html)
100. [www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019\\_1A\\_Megelozo\\_orvostan\\_es\\_nepesegszegtan/ch07s02.html](http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_1A_Megelozo_orvostan_es_nepesegszegtan/ch07s02.html)
101. [www.virology-online.com/general/Test4.htm](http://www.virology-online.com/general/Test4.htm)
102. [www.virology-online.com/general/Test8.htm](http://www.virology-online.com/general/Test8.htm)

## **Köszönetnyilvánítás**

Az értekezés szerzőjeként köszönöm mindazoknak, akik ezt a munkát elősegítették:

Dr. Nyári Tibor, Richard Mc Nally

Dr. Horváth Petra

Prof. Dr. Schuler Dezső

Pauler Gábor

Dr. Jankovics István és az OEK Légúti Vírus Laboratórium dolgozói

Prof. Dr. Molnár Dénes, Prof. Dr. Kajtár Pál, Dr. Békési Bernadett, Dr. Csernus Katalin, Dr. Vojcek Ágnes és a PTE Gyermekgyógyászati Klinika Onkohematológiai Osztály dolgozói

Dr. Sólyom Alexander, Dr. Vajda Péter, Marosvölgyi Tamás, Dr. Muth Lajos

Dr. Kovács Gábor, Dr. Garami Miklós, Dr. Bartyik Katalin

Külön köszönöm az alábbi előbírálók hasznos javaslatait: Dr. Tóth Pál, Dr. Lányi Éva,

Dr. Kövesi Tamás