

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

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

**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**

**2015.**

Az influenza szó latin eredetű, jelentése hatás, befolyás. Értekezésemben 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 vizsgáltuk.

A PTE Gyermekgyógyászati Klinika Onkohematológiai Osztálya már évtizedekkel ezelőtt részt vett a Newcastle Egyetem és a Szegedi Tudományegyetem munkacsoportjaival közös kutatásban. Nyári Tibor vezetésével a környezeti tényezők (szezonális, infekciós általában, illetve újabban a légúti megbetegedések, beleértve az influenzafertőzést) születés körüli térbeli halmozódásainak és az ALL kialakulásának összefüggéseit kerestük. A retrospektív vizsgálatba a szegedi és pécsi ALL miatt kezelt gyermekbetegeket vontuk be. Értekezésem egyfelől ennek a munkának a bemutatása.

Az értekezés másik része egy klinikai vizsgálat kibontása. Amikor 2009-ben a pandémiás H1N1 influenzatörzs megjelent, felvetődött hogy a korábbi, osztályunkon bevezetett influenza ellenes óvintézkedéseink (szülők és személyzet oltása) elégségesek-e. 2009 decemberében megjelent az Infektológiai Szakmai Kollégium ajánlása, miszerint az influenza elleni oltás a kemoterápia alatt álló betegeknél is szükséges, javasolt. Kérdés volt azonban, hogy az oltás mennyire hatásos. A kutatási terv bemutatása után a SOTE II. számú Gyermekgyógyászati Klinika csatlakozott is a vizsgálatához. Értekezésem másik része ezt a közös munkát mutatja be.

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

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 eloszlása térbeli heterogenitást kell, hogy mutasson. Korábbi tanulmányokban különböző populációknál egyértelműen szignifikáns térbeli ALL halmozódást (klaszterképződést) igazoltak, de előfordultak olyan vizsgálatok is, ahol nem igazolódott klaszterképződés. Elsődleges vizsgálataink célja a délmagyarországi populációra vonatkozó térbeli halmozódások feltérképezése volt.

Újabb epidemiológiai vizsgálatok azt sugallják, hogy a pre- és perinatalis infekciós expozíciók mutathatnak összefüggést a gyermekkori ALL kockázatával, de az adatok ellentmondóak.

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.

## **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. Az elölt teljes vírusokat tartalmazó influenza elleni oltás a fertőzés és szövődményei elkerülésének egyik lehetséges módja.

Az 1970-es évektől kezdve számos külföldi közlemény foglalkozott a kérdéssel, miszerint kialakítható-e megfelelő immunválasz a kemoterápia alatt álló daganatos gyermekekben. Az immunszupprimált gyermekeknél egyértelműen gyakoribb az influenza megjelenése, hosszabb ideig tart a fertőzés, és súlyos, fatális esetek is gyakrabban fordulnak elő. A nozokomiális transzmisszió is igen jelentős tényező, hiszen egy fertőzött gyermek 55-83 %-ban adja át a betegséget hasonlóan beteg, kemoterápia alatt álló társainak. Ez azt jelenti, hogy egy influenzával fertőzött gyermek onkohematológiai osztályon való kezelése nagy valószínűséggel a betegség gyors szétterjedéséhez, osztályos járványhoz vezetne.

Szakirodalmi adatok alapján kemoterápiában részesülő gyermekekben az egyes vírustörzsek-re vonatkozó szeroprotektív szint elérése oltást követően 29%–75% arányban fordult elő.

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

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.

## **Célkitűzések**

- 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 gyermekkori ALL kialakulásának kockázata között a Dél-Magyarországi populációban retrospektív epidemiológiai módszerekkel.
- Az oltás-biztonságosság (oltási reakciók, szövődmények) vizsgálata kemoterápiában részesülő gyermekekben a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok ellen egyidejűleg alkalmazott védőoltások esetén.
- A kemoterápiában részesülő gyermekekben a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok ellen egyidejűleg alkalmazott védőoltások következtében létrejött szeroprotekciós változások és a szerokonverzió tekintetében az esetleges különbségek vizsgálata.
- Az immunogenitást befolyásoló tényezők, illetve az etekintetben esetlegesen fennálló különbségek vizsgálata az egyidejűleg alkalmazott, a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok elleni oltások során.
- A klinikai védettség fennállásának megállapítása, azaz az oltás ellenére esetlegesen jelentkező influenza fertőzések feltárása.

## **Anyag és módszerek**

### **I.1. Betegek, vizsgálati minta**

Első, a térbeli halmozódást kutató epidemiológiai vizsgálatunkban 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. 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.

## **I.2. Statisztikai módszerek**

A térbeli klaszter vizsgálatára a Potthoff-Whittinghill (PW) és a Moran I autokorrelációs módszert használtuk. A PW módszer alkalmazásához szükségünk volt a települések nemenkénti népességszámára. Az elemzések területi bontásban történtek: megyék és települések szintjén.

Mindkét módszernél a környezeti tényezőknek az ALL kialakulására gyakorolt hatását vizsgáltuk, amely akkor szignifikáns, ha az ALL földrajzi eloszlása halmazódást mutat. Az elemzéseket nemenként is elvégeztük. Az ALL esetek gyakoriságára az ún. személy/idő incidenciarányszámot 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.

## **II.1. Betegek, vizsgálati minta**

A légúti halálozások és a gyermekkori ALL asszociációját kutató másik epidemiológiai tanulmányunkat szintén dél-magyarországi populáción végeztük. 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 éves születésre vonatkozó populációs adatokat a Központi Statisztikai Hivaltól nyertük. 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 viszonylag ritka volt, a krónikus bronchitis okozta halálozást és a pneumonia okozta halálozást is figyelembe vettük. A hivatalosan publikált légúti megbetegedések okozta halálozási statisztikai adatokból 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.

## **II.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.

## **III.1. Betegek, vizsgálati minta**

Prospektív klinikai vizsgálatunkba 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.

## **III.2. Módszer**

### **Az oltóanyag és a vizsgálati terv**

A betegeket az Epiinfo 2009. decemberi kiadásában közölt ajánlás alapján oltottuk be. Az Infektológiai Szakmai Kollégium ajánlása 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 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 előtt kórokozókat tartalmazott. 2011-ben egy, a fenti influenzatörzseket tartalmazó kombinált, polyvalens vaccinával oltottuk a gyermekeket. Az oltás beadása az aktuális kezelési ciklus utáni 3-4. héten történt, a következő ciklus előtt legalább két nap telt el.

### **A mintavétel és az immunogenicitás 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 vérből immunglobulin-szintek mérése történt, illetve a szérumot lefagyasztottuk. A fagyasztott szérumokból végezték el az Országos Epidemiológiai Központban a haemagglutináció-gátlási tesztet, amellyel az influenzavírussal szemben kialakult védettséget állapíthatjuk meg.

Szerokonverzió akkor mondható ki, ha négyszeres titeremelkedés látható az oltás napján vett savóhoz képest, vagy a mérhetetlenül alacsony antitesttiter eléri a 40-es értéket. Szeroprotektív titerről mind az oltás előtt, mind pedig azután akkor beszélünk, ha az ellenanyag titer  $\geq 40$ .

Az eredmények értékelése során befolyásoló tényezőként figyelembe vettük a kemoterápia típusát, a daganat típusát, az életkort, a nemet, a 0. napi fehérvérsejtszámot, azon belül a limfocitaszámot, továbbá a 0. napi immunglobulin G (IgG) szintet.

#### **Az oltási reakciók, szövődmények monitorozása**

Az alapbetegség kezeléséből kifolyólag a követési időszakban legalább hetente fizikális és laboratóriumi vizsgálat (vérkép) történt minden betegnél. A 21–28. napon összegeztük az elmúlt időszakra vonatkozóan a panaszokat és tüneteket, majd ismét fizikális vizsgálat következett a vérvétel előtt.

#### **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.

## **Eredmények**

I. Az első, a térbeli halmazódást vizsgáló epidemiológiai 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 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.

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

A fiúk incidenciája (5,21 / 100 000 személy/év) nem volt szignifikánsan magasabb a lányokéhoz képest (4,57 / 100 000 személy/év). Az egyes megyékben összehasonlítva az incidenciát, 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.

A PW módszer település és megye szintű EPV eredményei alapján a települések szintjén a teljes populációra vonatkozó szignifikáns térbeli ALL-halmazódás ( $\beta = 0,68$   $p=0,0003$ ) a fiú-betegeknél megfigyelhető volt ( $\beta = 0,22$   $p=0,003$ ), míg a lányoknál ez nem volt kimutatható ( $\beta = 0,07$   $p=0,2$ ).

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.

II. Második epidemiológiai kutatásunk során 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 incidenciája 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.

A gyermekkori ALL-előfordulás szignifikáns kockázatát figyeltük meg a krónikus légúti betegségek okozta halálozással 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 halálozással összefüggésben a 2-5 éves korú gyermekek ( $p=0,010$ ) és a 2–6 éves korú gyermekek ( $p=0,025$ ) esetében. Ugyanakkor a nemenkénti elemzéseknél ezek a trendek csak a lányoknál bizonyultak közel szignifikánsnak ( $p=0,08$ ), a fiúknál nem.

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];  $p=0,56$ ).

III. Prospektív klinikai vizsgálatunk során huszonegy 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.

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 pandémiás 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 1,0 G/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 12,8 g/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 változásokra. A vizsgálati periódusban sem az oltott, sem az oltatlan betegek között nem alakult ki influenzafertőzés.

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.

## Megbeszélés

I. A térbeli klaszterképződést kutató első 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 az öt éves kor alatti fiúk és lányok között. A születés kori szezonális környezeti hatások mindkét nemnél összefüggést mutattak a gyermekkori ALL kialakulására, de különböző módon jelent meg a fiúknál és a lányoknál. Munkacsoportunk korábbi és ezen vizsgálatának eredményeit is az infekciós etiológia bizonyítékaként lehet interpretálni.

A vizsgált területen, Dél-Magyarországon az ország populációjának csaknem negyede él, amely országosan reprezentatív mintvételnak 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 esethalmozódás előfordulásának kiszűrésére. Tudomásunk szerint a közlésünk időpontjában ez volt az első epidemiológiai vizsgálat, melyben a nemek szerint vizsgáltuk gyermekkori ALL eseteknél a térbeli klaszterképződést.

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. A térbeli klaszterképződés akkor jön létre nagy valószínűséggel, ha a környezeti hatás tartósan áll fenn. Éppen ezért a gyermekkori ALL klaszterképződését Dél-Magyarországon egy húsz éves periódusban vizsgáltuk.

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

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 nemként különböző.

II. Második epidemiológiai vizsgálatunk szintén nagy mintán történt, mivel húsz éves periódust ölelt fel, illetve a terület nagysága megegyezett a korábbi vizsgálatával (Dél-Magyarország). 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.

III. Klinikai vizsgálatunkban 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 elölt kórokozókat tartalmazott. 2011-ben egy, a fenti influenzatörzseket

tartalmazó kombinált, polyvalens vaccinnával oltottuk a gyermekeket. Célunk a vakcináció hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata volt. Az oltóanyagok (H1N1A, H3N2A, B és a pandémiás H1N1Swl), mint azt már rögzítettük, nem okoztak gyakori és/vagy kifejezett szövődeményeket, ugyanakkor mérsékelt szerokonverziót eredményeztek (fenti sorrendben: 22%, 37%, 22% és 30%). Eredményeink hasonlóak voltak a korábban közölt szezonális vírusokra vonatkozóakhoz és a nemrégiben megjelent pandémiás influenza A vírussal tapasztal-takhoz.

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. A jelenség egy lehetséges magyarázata, hogy viszonylag hosszú idő telt el az utolsó, régióinkat érintő Influenza B epidémia (2004-2005) óta, míg a H1N1Swl pándémia éppen az oltás megkezdése előtt nemsokkal indult el. A 2011-ben észlelt négy, pándémiás H1N1Sw vírus ellen szeroprotektív titerrel rendelkező páciens mindegyike az előző évben már oltásban részesült. Másfelől a H3N2A törzs kifejezetten immunogén, a szezonális H1N1A törzsre pedig nagy cirkulációs tendencia jellemző.

Mínthogy 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. Szakirodalmi adatok alapján kemoterápiában részesülő gyermekekben az egyes vírustörzsekre vonatkozó szeroprotektív szint elérése oltást követően 29%–75% arányban fordult elő. Nemrégiben éppen ebben a populációban egy metaanalízist 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). 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%,  $p=0.064$ ) esetében igazoltunk. A kimutatható eltérést ezekben az esetekben nem a vakcina típusa, hanem az alacsony oltás előtti szeroprotekciós státusz magyarázhatja, melynek valószínűsíthető hátterét korábban már említettük. Vizsgálatunkban minden gyermek kemoterápiában részesült, a szerokonverziós arány pedig vírustörzsenként különböző, 22 és 37% között volt kimutatható. Sem az oltás utáni szeroprotekciós változá-

sokban, 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.

A gyermekekben kemoterápia alatt alkalmazott influenza vakcináció során a szakirodalomban a limfocitaszám és a szérum IgG szint immunválaszt befolyásoló hatását vizsgálva elmentendő adatok kerültek napvilágra. 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, korspecifikus 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. Önáluk 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. Ugyanakkor egy nemrégiben lezajlott vizsgálat 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.

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

1. Dél-Magyarország területén a települések szintjén az öt évesnél fiatalabb ALL betegekre 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. 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.
4. Nemek közötti különbséget találtunk a populációs szinten mért influenza mortalitásnak a csecsemőkori ALL kialakulás kockázatára vonatkozóan.
5. Igazoltuk, hogy a pandémiás H1N1 és a szezonális influenzavírusok ellen egyidejűleg alkalmazott védőoltások kemoterápiában részesülő gyermekekben is biztonságosak.
6. 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.
7. Megerősítettük, hogy az oltás időpontjában a 1,0G/l feletti lymphocytaszám növeli a szeroprotekciós változások bekövetkezésének esélyét.
8. Igazoltuk, hogy az életkor szerinti normálérték alsó határát meghaladó immunglobulin G szintek előnyösen befolyásolják a szerokonverzió kialakulását.

## **Köszönetnyilvánítás**

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

Elsősorban Nyári Tibornak, aki áldozatos munkával vezetett be az epidemiológiai vizsgálatok rejtjelmeibe. Hathatós segítségét köszönöm Horváth Petrának, prof. dr. Schuler Dezsőnek és Richard Mc Nally-nek. A klinikai vizsgálat statisztikai munkáit köszönöm Pauler Gábornak. A szerológiai vizsgálatok elvégzését köszönöm Jankovics Istvánnak és az OEK Légúti Vírus Laboratórium dolgozóinak. Köszönöm a támogatást prof. dr. Molnár Dénesnek, prof. dr. Kajtár Pálnak, prof. dr. Berki Tímeának, Békési Bernadettnek, Vajda Péternek, Csernus Katalinnak, Benedek Noéminek, Vojcek Ágnesnek és a PTE Gyermekgyógyászati Klinika Onkohematológiai Osztály dolgozóinak. A klinikai vizsgálatban nyújtott segítséget köszönöm a következő kollégáknak: Bartyik Katalin, Garami Miklós, Kovács Gábor, Marosvölgyi Tamás, Dr Muth Lajos, Sólyom Alexander.

Külön köszönöm az előbírálók, elsősorban Tóth Pál és Lányi Éva, valamint Kövesi Tamás hasznos javaslatait.

## 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**

### 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 közlemények:

1. Pátri L, Szelestei T, Ottóffy G, Sulyok E *Bioimpedancia-vizsgálatok polycystás vesebetegyekben (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. *Mel-lékvesetályog különböző megjelenési formái két újszülöttnél (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 vesetumorok 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, Dóczi T, Meleg 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 gyermekurologiai 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 sialadenitis 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, Vízkeleti 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, Cservenyák J, Masát P, Turányi E, Vízkeleti 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 In-*

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)

### Egyéb előadások és poszterek:

1. Pongrácz K., Pátri L., Gallovics E., Shubail M. E., Ottóffy G. *Ritka parasitosisok 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. *Szajüregi 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. és Magyar Gyermekorvosok Társasága 2005. évi Nagygyűlése Balatonszárszó, 2005.09.29-10.01. Előadás-szekció
9. Vojcek Á., Ottóffy G., Kajtár P. *Ritka betegségek társulása: immundeficiencia, histiocytosis esetleg ALL?* Fialat gyermekorvosok Országos Találkozója Budapest, 2005.03.20-22. és Magyar Gyermekorvosok Társasága 2005. évi Nagygyűlése Balatonszárszó, 2005.09.29-10.01. Poszter-szekció
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, Tiringer 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, Tiringer 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. 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*
14. 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*
15. 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.*
16. Kovács N, Ottóffy G, Boglári G, Tornóczky T, Kajtár B, Kajtár P *Egy ritka, metasztatikus lágyrészsarcoma esetismertetése Fialat Gyermekgyógyászok Országos Konferenciája Miskolc 2007. március 23-25*
17. Csernus K, Kajtár B, Kereskai L, Ottóffy G, Kajtár P *Leukémiát utánzó malignus csontvelő-infiltráció Fialat Gyermekgyógyászok Országos Konferenciája Miskolc 2007. március 23-25*
18. 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*
19. 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.*
20. Kovács G., Csóka M., Kriván G., Kállay K., Benyó G., Nagy K., Rényi I., Magyarosy E., Kajtár P., Ottóffy G., Bartyik K., Bárdi E., Szegedi I., Kiss Cs. *Hazai tapasztalatok monoklonális ellenanyag (Rituximab) kezeléssel gyermekkorban A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXII. Kongresszusa. 2009. május 14-16. Szeged*
21. Kádár L., Nemes J., Ottóffy G., Horváth B., Györfy Á., Simon N., Subicz Á., Ujszászi É. *Transbronchialis tübiopsziával (TBNA) diagnosztizált Hodgkin lymphoma 14 éves gyermekben A Magyar Tüdőgyógyász Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermektüdőgyógyász Szekciója 2009. november 12-14. Lillafüred*
22. Fónai F., Ottóffy G., Tárnok A. *Microcytaer anemia nyolc hónapos csecsemőben Fialat Gyermekgyógyászok VIII. Konferenciája Poszter Szekció 2009. április 3-5. Kőszeg*
23. Sólyom A., Rózsai B., Gyürüs É., Békési B., Ottóffy G., Boglári G. *Idiopathias hyperammonaemia egy leukemiás kisedben Fialat Gyermekgyógyászok IX. Konferenciája 2010. február 12-14. Balatonvilágos*
24. 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 Gyermekneuroológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság XXXIV. Kongresszusa Szeged 2010. május 27-29.*
25. Vető F., Horváth Zs., Kövér F., Ottóffy Gábor *Neuronavigáció szerepe a kamradaganatok endoszkópos sebészetében A Magyar Gyermekneuroológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság XXXIV. Kongresszusa Szeged 2010. május 27-29.*

26. Vető F., Dóczy 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.*
27. 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*
28. 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*
29. Vajda P, Oberitter Zs, Ottóffy G., Kelemen D, TornóczkyT: *"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*
30. 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.*
31. 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.*
32. Sólyom A, Tóth G, Györke Zs, Ottóffy G., Bíró É, Csernus K, Katona B, Oberitter Zs, Farkas A: *Crohn betegség vagy hasi tumor? Differenciál-diagnosztikai nehézségek és kezelési szövődmények két eset kapcsán Fialat Gyermekgyógyászok IX. Konferenciája Balatonvilágos 2010. február 12-14.*
33. Ottóffy G. és a Magyar Gyermekonkológiai és Gyermekhematológiai Társaság *A referenciapatológia jelentősége a gyermekonkológiában 69. Patológus Kongresszus Siófok, 2010. szeptember 30 - október 2. Előadás és poszter*
34. Ottóffy G., Heim I., Némethné Tóth Sz. *Az elmúlt három év palliatív kezelési gyakorlata osztályunk betegeinél az orvos, a nővér és a lelki gondozó szemével Segítő Szakemberek Konferenciája Pécs, 2013.04.18.*
35. 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.*
36. 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*
37. 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*