

Lidia B. BrydakKrajowy Ośrodek ds. Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH w Warszawie
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Profilaktyka grypy w wybranej populacji chorych na nowotwory

Influenza prophylaxis in a chosen population of cancer patients

Adres do korespondencji:prof. dr hab. Lidia B. Brydak
Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Narodowy
Instytut Zdrowia Publicznego PZH
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
Tel./faks: (+48 22) 542 13 13
Tel. (+48 22) 542 12 74
e-mail: lbrydak@pzh.gov.pl**STRESZCZENIE**

Obecnie nowotwory często stanowią przyczynę zgonów na całym świecie. W Polsce choroba ta jest drugą (po schorzeniach układu krążenia) najczęstszą przyczyną zgonów. Profesor J. Oxford powiedział: „Można zaprzestać uprawiania seksu, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się HIV, ale nie można przestać oddychać”. Chorzy na nowotwory wymagają specjalnej troski, gdyż ich układ immunologiczny jest osłabiony. Każdego roku zgodnie danymi Światowej Organizacji Zdrowia zachorowania z powodu grypy dotyczą 330–1575 milionów ludzi, a śmierć wskutek tej choroby ponosi 0,5–1 miliona osób. Istnieją wysoko oczyszczone szczepionki przeciwko grypie oraz leki antygrypowe nowej generacji (tzw. inhibitory neuraminidazy). Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych oraz wiele towarzystw naukowych, w tym również Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne, rekomendują szczepienia przeciwko grypie, zwłaszcza wśród osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na tę chorobę. W niniejszym artykule przedstawiono wyniki badań, którymi objęto onkologicznie chorych szczepionych przeciwko grypie. Wykazano, że szczepienia przeciwko grypie w tej grupie pacjentów niezależnie od protokołu leczenia są bezpieczne, efektywne i dobrze tolerowane. Można wnioskować, że powinno się rekomendować szczepienia przeciwko grypie w indywidualnych przypadkach.

Słowa kluczowe: nowotwór, grypa, profilaktyka, szczepienie przeciw grypie, grupa podwyższonego ryzyka

ABSTRACT

At present cancer is one of the most frequent causes of deaths not only in Poland but all over the world. In our country cancer is now the second most important cause of deaths preceded by circulatory diseases. Professor John Oxford once said: “You can stop having sex to prevent AIDS from spreading. But you can't stop breathing”. Cancer patients need special care because their immunological system is weak. According to World Health Organisation data, every year 330–1,575 million people are infected by the influenza virus, and 0.5–1 million people die. Currently chromatographically pure inactivated vaccines against influenza and new generation anti-influenza drugs, ie neuraminidase inhibitors are available on the market. Vaccinations against influenza are recommended for people at high risk groups not only by Advisory Committee on Immunization Practise but also by many scientific societies all over the world, including the American Cancer Society. This article presents the results of investigations in a selected population of cancer patients vaccinated with inactivated influenza vaccines. The author concludes that vaccinations against influenza in these groups of patients treated with different protocols are safe, effective and well tolerated. These results suggest that vaccinations can be recommended for cancer patients, depending on individual cases.

Key words: cancer, influenza, prophylaxis, influenza vaccine, high risk groups

Onkol. Prak. Klin. 2008; 6: 203–212

Obecnie nowotwory często stanowią przyczynę zgonów na całym świecie. Jest to trzecia (po chorobach zakaźnych i schorzeniach układu krążenia) najczęstsza przyczyna zgonów. W Polsce choroba ta jest drugą (po schorzeniach układu krążenia) najczęstszą ich przyczyną. Aktualnie istnieje jedynie kilka szczepionek przeciw chorobom nowotworowym.

Od wielu lat wiadomo, że niektóre wirusy powodują powstawanie nowotworów. Przewlekłe zakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B, C i D może doprowadzić do nowotworów wątroby (m.in. gruczolakoraka). Niektóre typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) są odpowiedzialne za rozwój raka szyjki macicy, prącia, krtani i migdałków podniebiennych. Wirus Epsteina-Barr może doprowadzić do rozwoju chłoniaka Burkitta, zaś wirus ludzki herpes wirus typu 8 (HHV-8, *human herpes virus 8*) do rozwoju mięsaka Kaposiego. Uważa się, że wirus opryszczki płciowej indukuje nowotwory macicy i pochwy.

W przypadku nowotworów działanie szczepionek oraz prace nad nimi można rozpatrywać dwukierunkowo. Szczepionki stosowane w celu profilaktycznym mają zapobiegać infekcjom spowodowanym przez wirusy onkogenne oraz pojawieniu się nowotworu (np. szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, przeciw HPV). Szczepionki stosowane w celu terapeutycznym mają redukować, a następnie eliminować istniejące zmiany nowotworowe poprzez stymulację układu odpornościowego gospodarza, rozpoznawanie antygeny komórek nowotworowych i w konsekwencji niszczyć zmiany neoplastyczne (np. szczepionka BCG stosowana w leczeniu procesów nowotworowych układu moczowego) [1].

Na całym świecie prowadzi się liczne badania, których celem jest opracowanie coraz skuteczniejszych szczepionek przeciwnowotworowych zawierających: wektory wirusowe i DNA, całe komórki nowotworowe, komórki dendrytyczne, przeciwciała idiotypowe. Szczepionki, podobnie jak w wypadku klasycznej wakcynologii, niejednokrotnie uzupełnia się o różnego rodzaju adjuwanty oraz antygen nowotworowy [1–4].

Obecnie w Polsce istnieją dwa rodzaje szczepionki przeciwko wirusom HPV: szczepionka skierowana przeciwko wirusom HPV16 i HPV18 wywołującym raka szyjki macicy oraz szczepionka, w której znajdują się dodatkowo antygeny wirusów HPV6 i HPV11, powodujących powstawanie brodawek narządów płciowych oraz brodawczakowości krtani.

Zasadniczo celem działania profilaktycznego szczepionek jest wywołanie w zdrowym organizmie odporności na patogen odpowiedzialny za rozwój choroby, a w przypadku wirusów onkogennych na patogen powodujący rozwój nowotworu. Wybitny wirusolog, profesor John Oxford z *Queen Mary's College* w Londynie, na jednej z konferencji międzynarodowych powiedział: „Można zaprzestać uprawiania seksu, aby zapobiec rozprzestrze-

nianiu się HIV, ale nie można przestać oddychać. Tak więc o ile nie staniesz się pustelnikiem żyjącym gdzieś w odosobnieniu, wirusy oddechowe zawsze będą stanowić zagrożenie. Ponieważ jest nas coraz więcej, coraz więcej ludzi mieszka w miastach i w coraz większym stopniu kontaktujemy się wzajemnie i mamy kontakt z naszym oddechem i kaszlem, te wirusy i bakterie, które rozprzestrzeniają się w aerozolu, mają fantastyczną szansę i ją wykorzystują” [5].

Mając świadomość, że chorzy na nowotwory wymagają specjalnej troski, gdyż ich układ immunologiczny jest osłabiony, a ludzie ci nie żyją w odosobnieniu, należy odpowiedzieć na pytanie: jak można ochronić ich przed groźnym patogenem, jakim jest wirus grypy?

Zakażenie spowodowane wirusem grypy wywołuje zachorowania, powikłania pogrypowe oraz zgony na całym świecie, niezależnie od wieku chorych. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) zachorowania z powodu grypy dotyczą 330–1575 miliona ludzi, natomiast 0,5–1 miliona osób umiera z tego powodu [6, 7]. Infekcja grypową jest szczególnie niebezpieczna dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na tę chorobę.

Obecnie istnieją wysoko oczyszczone szczepionki przeciwko grypie oraz leki antygrypowe nowej generacji (tzw. inhibitory neuraminidazy) [5]. Wiele towarzystw naukowych między innymi Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*) lub Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ACS, *American Cancer Society*) rekomendują szczepienia przeciwko grypie dla różnych grup podwyższonego ryzyka, co przedstawiono w tabeli 1 [6, 7].

W 2008 r. ACIP zalecał szczepionki jedynie inaktywowane przeciwko grypie typu *split* (z rozszczepionym wirionem) lub *subunit* (podjednostkowe, czyli zawierające podjednostki hemaglutyninę i neuraminidazę) oraz „żywą szczepionkę”, czyli atenuowaną przygotowaną z *cold adapted* wirusów [6].

Zastosowanie żywych szczepionek przeciwko grypie zaleca się tylko w wybranej populacji i w Polsce nie zarejestrowano tego rodzaju szczepionki. Dostępnych w piśmiennictwie danych oceniających efektywność szczepień przeciwko grypie w różnych grupach onkologicznie chorych jest niewiele w porównaniu z danymi dotyczącymi innych grup ryzyka. Pacjenci z chorobami onkologicznymi, u których występuje defekt odpowiedzi nie tylko humoralnej, ale i komórkowej, są bardzo podatni na różnego rodzaju zakażenia, zwłaszcza spowodowane przez wirus grypy [5]. Wiadomo, że infekcja spowodowana przez wirus grypy wywołuje zaostrzenie choroby już istniejącej, powstanie nowej, powikłania, a w wielu przypadkach, szczególnie w grupach podwyższonego ryzyka, również zgon. W tej sytuacji należy odpowiedzieć na pytanie, jak można tych pacjentów zabezpieczyć nie tylko w aspekcie sezonowej

Tabela 1. Towarzystwa naukowe zalecające szczepienia przeciwko grypie**Table 1. Scientific societies recommending influenza prophylaxis**

<i>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i>
<i>American Academy of Pediatrics (AAP)</i>
<i>American Academy of Family Practice (AAFP)</i>
<i>American Academy of Family Physicians US (AAFP)</i>
<i>Preventive Services Task Force (USPSTF US)</i>
<i>American College of Physicians (ACP)</i>
<i>American Society of Internal Medicine (ASIM)</i>
<i>Infectious Diseases Society of America (IDSA)</i>
<i>Canadian Task Force on the Periodic Health Examination</i>
<i>American Cancer Society (ACS)</i>
<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)</i>
<i>Chief Medical Officer of the Department of Health (UK)</i>
<i>American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)</i>
<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</i>
<i>Global Initiative for Asthma (GINA)</i>

grypy, ale również pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia pandemii grypy [5]. Chorych na nowotwory, zgodnie z rekomendacjami ACIP oraz ACS, można szczepić przeciwko grypie jedynie inaktywowanymi szczepionkami typu *split* lub *subunit* [6, 7]. Nie można postawić znaku równości pomiędzy replikującym się wirusem krążącym podczas sezonu epidemicznego, gdzie dochodzi do zakażenia pacjenta od pacjenta a wysoce oczyszczonym fragmentem inaktywowanego wirusa grypy, który nie jest zdolny do namnażania się w organizmie i wywołania choroby. W ostatnim sezonie epidemicznym 2007/2008 w Polsce zaszczepiło się jedynie 5,6% społeczeństwa [5]. Na podstawie tych danych można przypuszczać, że zaszczepiono przeciwko grypie pewien odsetek chorych na nowotwory.

Według Centrum Kontroli i Profilaktyki Chorób (CDC, *Center for Disease Control and Prevention*) w 2005 roku zaszczepiono przeciwko grypie mniej niż 30% osób z grupy podwyższonego ryzyka, w tym osoby z chorobą nowotworową, co przedstawiono w tabeli 2.

Istnieje wiele przyczyn zaistniałej sytuacji. Do najczęstszych z nich należą: niedostateczna wiedza o powikłaniach pogrypowych oraz rodzajach szczepionki przeciwko grypie i kosztach powikłań (nie tylko w indywidualnych przypadkach, ale i w skali całego kraju), lęk przed niepożądanymi odczynami poszczepiennymi, oczekiwania pacjentów, że szczepienie powinno zabezpieczyć przed wszystkimi infekcjami dróg oddechowych (co jest niemożliwe, zważywszy na fakt, iż samych wirusów dróg oddechowych jest około 200).

Tabela 2. Wymagania *Commission of the European Communities* oraz *Committee for Proprietary Medicinal Products* dla szczepień przeciw grypie. Na podstawie: Brydak L.B., 1998**Table 2. Requirements of Commission of the European Communities and Committee for Proprietary Medicinal Products for influenza vaccination**

	Osoby w wieku 18–60 lat	Osoby powyżej 60. roku życia
Indeks przyrostu (<i>conversion rate</i>)	≥ 2,5	≥ 2,0
Poziom ochronny (<i>protection rate</i>)	≥ 70%	≥ 60%
Współczynnik odpowiedzi (<i>response rate</i>)	≥ 40%	≥ 30%

Zgodnie z międzynarodowymi wymogami odpowiedź humoralną dla poszczególnych typów/podtypów hemaglutyniny szczepów wirusa grypy (hemaglutyniny podtypu H1, hemaglutyniny podtypu H3 i hemaglutyniny typu HB) oceniano na podstawie ujednoliconych parametrów, obliczonych na podstawie poziomów przeciwciał przeciwko hemaglutyninie (anty-HA). Według kryteriów *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) z *European Agency for the Evaluation of Medi-*

cinal Products (EMA) oraz *Commission of the European Communities* dotyczących ujednolicenia wymagań odnośnie szczepień przeciwko grypie przy ocenie odpowiedzi serologicznej na to szczepienie należy uwzględnić takie parametry, jak:

- średni wzrost mian (MFI, *mean fold antibody increase*) przeciwciał anty-HA, czyli stosunek średniej geometrycznej miana (GMT, *geometric mean titer*) przeciwciał po szczepieniu do GMT przeciwciał przed szczepieniem;
- współczynnik ochronny, czyli odsetek osób, u których poziom przeciwciał wynosi $\geq 1:40$ przed szczepieniem i po nim;
- współczynnik odpowiedzi, czyli odsetek osób, u których wykazano przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu mierzony około 3 i/lub 6 tygodni po szczepieniu [5]. W zależności od wieku pacjenta wartości te są różne. Przedstawiono je w tabeli 3.

W piśmiennictwie pojawiają się dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej na szczepienia przeciwko grypie. Niejednokrotnie są to nieliczne grupy pacjentów, co jest zrozumiałe ze względów logistycznych.

Steinherz i wsp. w 1976 r. w Stanach Zjednoczonych przeprowadzili badania zgodnie z zaleceniami Komitetu Chorób Zakaźnych Amerykańskiej Akademii Pediatrii, który rekomendował i rekomenduje szczepienia przeciwko grypie dla dzieci z chorobą nowotworową. Badania te przeprowadzono w ramach programu *National Influenza Immunization Program*. Dotyczyły one działania inaktywowanej dwuskładnikowej szczepionki podjednostkowej przeciw grypie, którą zastosowano w grupie 147 dzieci z chorobami nowotworowymi [8, 9]. Byli to pacjenci z ostrymi białaczkami, chłoniakami i różnymi guzami litymi. Uzyskane wartości po szczepieniu w przypadku współczynnika odpowiedzi oraz poziomu ochronnego zależały od antygeny zawartego w szczepionce bivalentnej i wzrastały po drugiej dawce szczepionki. W rezultacie po upływie miesiąca od chemioterapii wartość wskaźników immunologicznych była zbliżona do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej [8].

Ortbals i wsp. w 1977 r. przeprowadzili bardzo interesujące badania dotyczące inaktywowanej szczepionki zawierającej cały wirus, którą podano chorym będącym w trakcie leczenia cytostatycznego. Badaniem objęto 21 chorych z nowotworami układu chłonnego i 21 chorych z guzami litymi [10]. W badaniach tych stwierdzono słabszą odpowiedź immunologiczną w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej, jednak odpowiedź była i tak zdecydowanie lepsza niż podawana przez uznane wskaźniki międzynarodowe. Ortballs i wsp. nie obserwowali powiązania pomiędzy odpowiedzią humoralną na szczepienia a płcią, wiekiem pacjenta, rodzajem nowotworu i stopniem jego zaawansowa-

nia, bezwzględną liczbą limfocytów lub rodzajem stosowanej chemioterapii. Na podstawie uzyskanych badań Ortballs zalecał szczepienia przeciwko grypie w indywidualnych przypadkach, gdzie chorych dorosłych z chorobami nowotworowymi powinno się szczepić pomiędzy kursami podawania chemioterapii (współczynnik odpowiedzi — 93% vs. 50%) [10].

Ganz i wsp. w 1978 r. przeprowadzili badania obejmujące 17 pacjentów z różnymi rodzajami chorób nowotworowych: 6 pacjentów z nowotworami płuc, 5 pacjentów z nowotworem głowy i szyi, 2 pacjentów z czerniakiem, 2 pacjentów z chłoniakiem, 1 pacjenta z nowotworem sutka [11]. Pacjentów zaszczepiono inaktywowaną dwuskładnikową szczepionką przeciw grypie typu *split*, gdyż taka była wówczas dostępna (szczepionki trójskładnikowe pojawiły się później). Mimo że pacjentów leczono immunosupresyjnie lub byli oni w trakcie chemioterapii, to uzyskane wartości odpowiedzi humoralnej były satysfakcjonujące.

Gross i wsp. na podstawie własnych badań oraz prac innych autorów sugerują, iż szczepienia przeciwko grypie pełnią u chorych na nowotwory funkcję ochronną [12]. Shildt i wsp. w 1979 r. przeprowadzili badania, które obejmowały grupę 82 pacjentów z guzami litymi i chłoniakami, szczepionych przeciwko grypie trójskładnikową inaktywowaną szczepionką [14]. Część chorych leczono chemioterapią, część radioterapią, a części nie leczono. Wśród pacjentów występowały nowotwory sutka, płuc, jąder, czerniaki, raka pęcherza moczowego, nowotwory głowy i szyi, okrężnicy, nerki, mięsaki Ewinga, chłoniaki, białaczki limfoblastyczne. Nie stwierdzono znacznej różnicy pod względem odpowiedzi humoralnej na szczepienie pomiędzy grupą chorych z guzami litymi a grupą kontrolną. Natomiast w grupie chorych z chłoniakami odnotowano wyraźnie słabszą odpowiedź. Autorzy badań stwierdzili, że chorzy na nowotwory powinni być szczepieni przeciwko grypie [14]. W metaanalizie skuteczności immunologicznej szczepionek *split* i *subunit* przeprowadzonej znacznie później niż przedstawione w 1998 r. badania Beyera i wsp. wykazano równorzędność immunologiczną tych szczepionek [15].

Na szczególną uwagę zasługują badania serokonwersji po szczepieniu przeciw grypie, przeprowadzone w 1999 r. przez Anderson i wsp. [16], które jako jedne z nielicznych oprócz badań własnych przeprowadzonych w Polsce uwzględniały monitoring wirusologiczny stosowany w badanych grupach w przypadku podejrzenia infekcji grypowej. U 78% spośród 41 pacjentów odnotowano pełną odpowiedź na wszystkie antygeny zawarte w szczepionce (H1N1, H3N2 i B). Współczynnik odpowiedzi był porównywalny z odpowiedzią uzyskaną u zdrowych wolontariuszy. Badania nad nowymi terapiami dla pacjentów z nowotworem płuc obejmują między innymi terapię szczepionką przeciwnowotworową.

Tabela 3. Odsetek osób zaszczepionych^a w grupach docelowych w sezonach epidemicznych 2005/2006 oraz 2006/2007 w Stanach Zjednoczonych według badań ankietowych *National Health Interview Survey* (NHIS) z lat 2006 i 2007 oraz *National Immunization Survey* (NIS) z 2006 roku. Na podstawie: ACIP, Medycyna Praktyczna 2008; 8: wydanie specjalne

Table 2. Influenza vaccination^a coverage levels for the 2005–06 and 2006–07 influenza seasons, among population groups — National Health Interview Survey (NHIS), United States, 2006 and 2007, and National Immunization Survey (NIS), 2006

Grupa docelowa	Sezon 2005/2006		Sezon 2006/2007	
	Liczebność próby (ogólna) ^b	Odsetek zaszczepionych przeciwko grypie (95% CI)	Liczebność próby (ogólna) ^b	Odsetek zaszczepionych przeciwko grypie (95% CI)
Osoby szczepione ze względu na wiek				
W wieku 6–23 miesięcy (NIS ^c)	13 546	32,2% (30,9–33,5)	ND	ND
W wieku 2–4 lat	611	26,4% (22,2–31,0)	853	37,9% (34,2–41,7)
W wieku 50–64 lat	2 843	31,6% (29,5–33,8)	3 746	36,0% (34,0–38,0)
W wieku ≥ 65 lat	2 328	64,5% (62,6–66,8)	3 086	65,6% (63,3–67,9)
Osoby z grup dużego ryzyka^d				
W wieku 5–17 lat	376	22,1% (17,1–28,2)	387	33,0% (26,2–40,7)
W wieku 18–49 lat	937	23,4% (20,2–26,9)	1 186	25,5% (22,4–28,9)
W wieku 50–64 lat	878	44,3% (40,2–48,5)	1 117	46,1% (42,8–49,4)
W wieku 18–64 lat	1 815	33,4% (30,5–36,5)	2 303	35,3% (33,0–37,7)
Osoby spoza grup dużego ryzyka				
W wieku 5–17 lat	2 679	12,4% (10,9–14,1)	3 307	17,5% (15,9–19,2)
W wieku 18–49 lat	6 275	13,4% (12,4–14,6)	7 905	15,3% (14,2–16,4)
W wieku 50–64 lat	1 956	26,0% (23,7–28,4)	2 619	31,8% (29,5–34,1)
Kobiety w ciąży^e	126	12,3% (7,2–20,4)	177	13,4% (8,5–20,5)
Pracownicy^f służby zdrowia	833	41,8% (37,4–46,3)	ND	ND ND
Mieszkający z osobami z grup dużego ryzyka (w tym z dziećmi w wieku < 5 lat)^h				
W wieku 5–17 lat	840	16,3% (13,4–19,7)	449	26,0% (21,5–31,1)
W wieku 18–49 lat	1 621	14,4% (12,5–16,5)	2 038	17,0% (15,0–19,4)

^aosoby, które podczas wywiadu przeprowadzonego osobiście w którymkolwiek dniu pomiędzy marcem a sierpniem odpowiedziały twierdząco na pytanie: „Czy w ciągu ostatnich 12 miesięcy podano Panu (Pani) szczepionkę przeciwko grypie w zastrzyku (lub rozpylaczu do nosa)?” oraz odpowiedziały na pytanie: „W którym miesiącu i roku po raz ostatni podano Panu (Pani) szczepionkę w zastrzyku lub rozpylaczu?”; ^bliczebność poszczególnych populacji wraz z podgrupami jest dostępna na stronie <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/pdf/targetpopchart.pdf>; ^cw badaniu NIS w celu uściślenia szacunków fakt szczepienia potwierdzano przez świadczeniodawcę. Szacunkowe informacje NIS dla sezonu 2006/2007 będą dostępne latem lub jesienią 2007 roku. Szacunkowe informacje NHIS dotyczące odsetka osób zaszczepionych opierające się na informacji od rodziców wyniosły 39,5% (95% CI: 32,8–46,7; n = 295) w sezonie 2005/2006 oraz 46,4% (95% CI: 39,7–53,2; n = 368) w sezonie 2006/2007; ^ddo grupy dużego ryzyka powikłań grypy kwalifikowano osoby dorosłe, które zgłosiły jedno z następujących zdarzeń: 1. zostały kiedykolwiek poinformowane przez lekarza, że chorują na cukrzycę, rozedmę płuc, chorobę wieńcową, dławicę piersiową, zawał serca lub inną chorobę serca; 2. w ciągu poprzedzających 12 miesięcy ustalono u nich rozpoznanie nowotworu złośliwego (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak) lub w ciągu poprzedzających 12 miesięcy zostały poinformowane przez lekarza, że chorują na chłoniaka, białaczkę lub inny nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego; 3. zostały poinformowane przez lekarza, że chorują na przewlekłe zapalenie oskrzeli lub występuje u nich choroba nerek lub niewydolność nerek; 4. zgłosiły wystąpienie epizodu lub napadu astmy w poprzedzających 12 miesiącach. W przypadku dzieci w wieku < 18 lat do grupy ryzyka kwalifikowano te, których rodzice lub opiekunowie zostali kiedykolwiek poinformowani przez lekarza, że dziecko choruje na cukrzycę, mukowiscydozę, niedokrwistość sierpowatokrwinkową, wrodzoną wadę serca, inną chorobę serca, chorobę układu nerwowego lub mięśniowego (drgawki, porażenie mózgowe dziecięce, dystrofię mięśniową) lub dzieci, u których w poprzedzających 12 miesiącach wystąpił epizod lub napad astmy; ^ekobiety w wieku 18–44 lat, będące w ciąży w chwili przeprowadzania ankiety, niechorujące na choroby związane z dużym ryzykiem powikłań grypy; ^faktualnie zatrudnieni w placówkach lub przedsiębiorstwach związanych z ochroną zdrowia zgodnie z kategoriami zatrudnienia według CDC *National Center for Health Statistics*; CI (confidence interval) — przedział ufności; ND (no data) — dane niedostępne

Uwzględniając fakt, że u chorych na nowotwory płuc możliwe jest uzyskanie poziomu ochronnego na szczepionkę przeciwko grypie, pomimo zastosowania chemioterapii i kortykosteroidów, można wnioskować, że badania nad tą problematyką mogą przynieść korzystne rezultaty. We wspomnianym badaniu leczenie steroidami, krótki okres czasu od chemioterapii lub pobieranie wycinków płuc do badań histopatologicznych nie wydawało się wpływać na wartości ochronne po szczepieniu przeciwko grypie. Na podstawie danych WHO i innych naukowych towarzystw medycznych, jak również Krajowych Ośrodków ds. Grypy na świecie, mniej niż 50% pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka szczepi się przeciw grypie z różnych powodów [17]. Lekarze leczący pacjentów chorych na raka płuca sugerują efektywność szczepienia przeciwko grypie [18]. Norday i wsp. w 2002 r. u chorych szczepionych przeciwko grypie w trakcie chemioterapii uzyskali podobne rezultaty. Znacznie wyższe miano ochronne uzyskano w przypadku chorych z guzami litymi (81%) niż chłoniakami (38%) [19]. Ponadto nie zarejestrowano negatywnego wpływu wieku chorych, czasu trwania chemioterapii ani jej intensywności na odpowiedź na szczepienia trójskładnikową inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie [19].

W 2002 r. Ramanthan i wsp. u osób z nowotworami przeprowadzili szczepienia trójskładnikową szczepionką przeciwko grypie typu *split* [20]. W celu poprawy odpowiedzi humoralnej na szczepienie w tym samym czasie pacjentom podawano czynnik wzrostu kolonii granulocytno-makrofagowych. W badanych grupach nie zarejestrowano istotnej różnicy w odpowiedzi humoralnej mierzonej współczynnikiem odpowiedzi. W badaniach przeprowadzonych w 2005 r. przez Chisholm i wsp. oceniono odpowiedź na szczepienie trójskładnikową szczepionką przeciwko grypie typu *split* u dzieci z nowotworem złośliwym niebędącym białaczką [21]. Na podstawie tych badań oraz wcześniejszych danych uzyskanych u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) potwierdzono, że powinno się raz do roku zaszczepić wszystkie dzieci leczone chemioterapią przeciwnowotworową oraz te, które terapię taką ukończyły nie później niż po 6 miesiącach [22]. Pacjenci, a zwłaszcza dzieci z chorobami nowotworowymi, bez względu na rodzaj nowotworu są szczególnie wrażliwi na infekcje wywołane przez wirus grypy. Autorzy uważają, że powinno się przestrzegać krajowych zaleceń dotyczących dawki szczepionki i liczby szczepień.

W 2006 r. Vilar-Compte i wsp. analizowali odpowiedź immunologiczną na szczepienie przeciwko grypie trójskładnikową szczepionką typu *split* u 146 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie nowotworem sutka, których leczono chemioterapią [23]. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że szczepionka prze-

ciwko grypie jest bezpieczna i dobrze tolerowana w tej grupie chorych. U pacjentów leczonych chemioterapią odpowiedź immunologiczna na szczepienie była obniżona. Badacze ci stwierdzili, iż pomimo leczenia onkologicznego powinno się rekomendować szczepienia przeciwko grypie u wszystkich pacjentów z nowotworem sutka [23].

Według danych CDC w 2005 r. zaszczepiono przeciwko grypie mniej niż 30% pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, w tym osoby z chorobą nowotworową [7]. Uwzględniając te dane, należy ustalić, czy w indywidualnych przypadkach nie powinno się rekomendować szczepienia przeciwko grypie większej grupie chorych na nowotwory, zarówno leczonych napromienianiem, jak i chemioterapią, co pozostaje w zgodności z zaleceniami ACIP i ACS [6, 7]. Jednakże w każdym przypadku o szczepieniu przeciwko grypie decyduje prowadzący lekarz onkolog lub lekarz pierwszego kontaktu.

W Krajowym Ośrodku ds. Grypy przy współpracy z klinicystami przeprowadzono badania, w których dokonano oceny odpowiedzi humoralnej na szczepienie przeciwko grypie wraz wirusologicznym monitoringiem zakażeń spowodowanych przez wirus grypy. W grupie pacjentów podwyższonego ryzyka przeprowadzono 24 badania, których wyniki opublikowano w indeksowanych czasopismach międzynarodowych, w tym w 5 badaniach uczestniczyli chorzy na nowotwory [24]. Liczebność osób szczepionych w poszczególnych grupach była różna z powodu obiektywnych trudności (nie zawsze można było pobrać materiał do badań immunologicznych z powodu np. niestawienia się na pobranie lub zgonu pacjenta).

Wszystkich badanych szczepiono trójskładnikowymi szczepionkami inaktywowanymi typu *split* lub *subunit*, rekomendowanymi przez ACIP na dany sezon epidemiczny. Prowadzono również monitoring wirusologiczny ewentualnych podejrzeń infekcji grypowej. U osób szczepionych oceniano odpowiedź humoralną na szczepienie przeciw grypie oraz monitorowano niepożądane odczyny poszczepienne.

W większości badań wykonanych w Polsce oznaczano zarówno poziom przeciwciał antyhemaglutyninowych (anty-HA), jak również antyneuraminidazowych (anty-NA). W badaniach nad przebiegiem klinicznym grypy i jego związkiem z poziomem przeciwciał wykazano, że najwięcej zachorowań występuje u osób z minimalnym poziomem przeciwciał w stosunku do wirusa epidemicznego. Za ochronny poziom przeciwciał antyhemaglutyninowych zabezpieczających przed infekcją przyjmuje się miano $\geq 1:40$. Przeciwciała skierowane przeciwko hemaglutyninie nie neutralizują zakaźności wirusa i nie zapobiegają zakażeniu. Hamują jednak uwalnianie potomnych wirionów z zakażonych komórek. Redukuje to rozprzestrzenianie się wirusa i łago-

dzi przebieg infekcji, a nawet zmniejsza częstość występowania zachorowań. Analizowano kinetykę powstawania przeciwciał anti-HA i anti-NA u pacjentów szczepionych w dwóch kolejnych sezonach, szczepionych po raz pierwszy w danym sezonie oraz w różnym okresie od zakończenia leczenia onkologicznego. W przypadku przeciwciał anti-NA posługiwano się wartościami GMT oraz średnim wzrostem poziomu przeciwciał (MFI, *mean fold antibody increase*). Większość autorów nie wykonuje oznaczeń przeciwciał anti-NA ze względu na bardzo pracochłonne badania.

W grupie nowotworów układu limfatycznego, a mianowicie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną przeprowadzono ocenę immunologiczną skuteczności szczepień przeciwko grypie trójskładnikową szczepionką typu *subunit*. Pacjentów szczepiono w różnych wariantach i różnych sezonach epidemicznych 1993/1994–1996/1997. Badania wykonywano we współpracy z Katedrą i Kliniką Pediatrii Hematologii i Onkologii Akademii Medycznej w Warszawie oraz CDC w Atlancie. Dzieci chore na ALL leczono chemioterapią skojarzoną z napromieniowaniem ośrodkowego układu nerwowego według programów BFM i *New York*. Okres od zakończenia leczenia do wykonania szczepienia wynosił od 6 miesięcy do 3 lat. W zależności od sezonu epidemicznego liczba badanych była różna i wynosiła 10–51 pacjentów (25–31). Wiek pacjentów wahał się w granicach 4–20 lat. Uzyskane wartości odpowiedzi humoralnej zależały od badanego sezonu, rodzaju antygeny, częstości szczepień oraz analizowanego czasu, jaki upłynął od szczepienia. Odsetek dzieci z poziomem ochronnym przeciwciał anti-HA w sezonie epidemicznym 1993/1994 po upływie 6 miesięcy od szczepienia wynosił 60–90%, w sezonie epidemicznym 1996/1997 po upływie 3 miesięcy — 90–100%, a po 6 miesiącach — 68–100%, zaś odsetek ten w sezonach epidemicznych 1993/94 i w 1996/97 po upływie 6 miesięcy wynosił 90–100%. Współczynnik odpowiedzi po szczepieniu wynosił odpowiednio 39–47%, 80–100% oraz 90–100%. Odsetek dzieci z poziomem ochronnym przeciwciał oraz współczynnik odpowiedzi po szczepieniu świadczył o skuteczności immunologicznej szczepionki, którą zastosowano w grupie podwyższonego ryzyka. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wniosek, iż szczepienia przeciwko grypie są bezpieczne i dobrze tolerowane przez dzieci chore na białaczkę, zarówno w okresie leczenia podtrzymującego, jak i po zakończeniu leczenia. Uzyskano duże wartości parametrów odpowiedzi humoralnej dla przeciwciał anti-HA. Wartości średniego wzrostu poziomu przeciwciał anti-NA były również duże (25–31). Drugą grupę badanych stanowiło 20 dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną w wieku 22–84 lat. Pacjentów, będących w trakcie leczenia różnym połączeniem leków cytostatycznych,

szczepiono trójskładnikową szczepionką typu *split* w sezonie epidemicznym 1995/1996 [32]. Uzyskane wartości zarówno poziomu ochronnego, jak i współczynnika odpowiedzi były mniejsze od wymaganych, jednakże należy podkreślić, iż w badanym sezonie epidemicznym w Toruniu rejestrowano epidemię lokalną. Żaden z zaszczepionych pacjentów nie zachorował na grypę.

W grupie guzów litych badaniami objęto dorosłych pacjentów z nowotworem tarczycy oraz sutka. Badania wykonano we współpracy ze Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach [33, 34].

W sezonie epidemicznym 1999/2000 szczepiono przeciwko grypie trójskładnikową szczepionką typu *subunit* pacjentów, u których wycięto tarczycę z powodu nowotworu tego gruczołu i których leczono z zastosowaniem jodu radioaktywnego (^{131}I). Badaną grupę stanowiło 13 pacjentów z nowotworem tarczycy [33]. Wszyscy pacjenci przebyli zabieg całkowitego wycięcia tarczycy i byli przed leczeniem ^{131}I . Nie otrzymywali substytucji hormonalnej. Po podaniu ^{131}I zastosowano już hormony tarczycy. Chorych zaszczepiono miesiąc po podaniu ^{131}I . Żaden pacjent nie był nigdy wcześniej szczepiony przeciw grypie. Drugą grupę badaną stanowiły osoby zdrowe. Zarówno wartość poziomu ochronnego, jak i współczynnika odpowiedzi u pacjentów z nowotworem tarczycy miesiąc po szczepieniu, w zależności od antygeny, była duża i wynosiła odpowiednio 62–100% oraz 62–85%. Natomiast poziom przeciwciał antyneuraminidazowych było prawie identyczne z wynikiem uzyskanym w grupie osób zdrowych [33].

W przypadku pacjentek z nowotworem sutka analizowano ocenę odpowiedzi humoralnej na szczepienie przeciw grypie trójskładnikową szczepionką typu *subunit* w sezonie epidemicznym 1998/1999 i 1999/2000. Badaniem objęto kobiety, u których zdiagnozowano raka piersi. Protokoły leczenia były różne ze względu na zaawansowanie choroby zasadniczej (chore leczono chemioterapią i chirurgicznie lub tylko chirurgicznie) [34]. Wstępnymi badaniami pilotażowymi objęto małą grupę chorych i uzyskano obiecujące wyniki, dlatego w sezonie epidemicznym 1999/2000 szczepienia przeprowadzono w większej liczbie grupie. Badaniami tymi objęto 67 pacjentek Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, u których zdiagnozowano raka sutka. Grupę kontrolną stanowiły 83 zdrowe kobiety, u których nie stwierdzono żadnej choroby nowotworowej. Wszystkie kobiety w obu grupach zaszczepiono przeciw grypie trójwalentną, inaktywowaną szczepionką podjednostkową. W zależności od protokołu leczenia grupę badaną podzielono na podgrupy:

- pacjentki leczone chirurgicznie (mastektomia);
- chore, u których nie stosowano chemioterapii, ewentualnie leczone też tamoksyfenem;

- pacjentki leczone chirurgicznie (mastektomia), chemioterapią wstępną i uzupełniającą oraz uzupełniającą, ewentualnie leczone też tamoksyfenem;
- pacjentki leczone chirurgicznie (mastektomia), chemioterapią uzupełniającą, ewentualnie leczone też tamoksyfenem;
- pacjentki leczone chirurgicznie (mastektomia), leczone chemioterapią wstępną i uzupełniającą, ewentualnie leczone też tamoksyfenem.

Kinetyka reakcji przeciwciał antyhemaglutyninowych mierzona jako poziom ochronny miesiąc po szczepieniu u pacjentek z nowotworem piersi wynosiła 31,3–79,1%. Były to wartości podobne do uzyskanych w grupie zdrowych badanych. Współczynnik odpowiedzi w zależności od antygenu wynosił 35,8–90,1% i był nieco niższy niż w grupie kontrolnej. Natomiast 6 miesięcy po szczepieniu obserwowano częściowy spadek poziomu przeciwciał antyhemaglutyninowych. W analizowanych okresach stwierdzono, iż średni wzrost poziomu przeciwciał antyneuraminidazowych był podobny w badanych podgrupach. Świadczy to o dobrej odpowiedzi immunologicznej pacjentów, która jednak była nieco słabsza w porównaniu z grupą zdrowych kobiet (publikacja w przygotowaniu).

W obu grupach nie zaobserwowano ani niepożądanych odczynów poszczepiennych, ani infekcji grypowych. Wykazano, że szczepienie przeciw grypie u pacjentek z rakiem sutka z różnym protokołem leczenia jest bezpieczne, efektywne, dobrze tolerowane i powinno się je zalecać tej grupie chorych.

Następną grupę badanych stanowili dorośli, u których stwierdzono nowotwory układu chłonnego — niezarłanicze chłoniaki złośliwe (NHL, *non Hodgkin's lymphoma*). Badania przeprowadzono we współpracy z Kliniką Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Oddziałem Chorób Rozrostowych Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi, Kliniką Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kliniką Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii w Warszawie i Kliniką Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Stanowiły one przedmiot rozprawy doktorskiej lek. Piotra Centkowskiego [35]. Grupę 122 pacjentów z NHL, których leczono w wymienionych ośrodkach i nie leczono immunosupresyjnie, zaszczepiono trójskładnikową szczepionką typu *subunit* w sezonie epidemicznym 2003/2004 i 2004/2005 [36–45]. W sezonie 2003/2004 zaszczepiono 61 pacjentów w wieku 36–82 lat i 45 osób z grupy kontrolnej w wieku 12–76 lat. W sezonie epidemicznym 2004/2005 zaszczepiono 102 chorych z NHL (w wieku 20–84 lat), w tym 41 pacjentów szczepiono również w sezonie 2003/2004. Grupę kontrolną stanowiło 47 pacjentów. Należy jednakże dodać, że nie wszyscy pacjenci w badanych grupach zgłosili się na następne pobrania krwi, czyli po upływie miesiąca i 6 miesięcy. Nie było więc możli-

we uzyskanie wyników 3-krotnego pobrania w grupie o niezmienniej liczbie pacjentów. Wyniki uzyskane w grupach kontrolnych pochodziły z zasobów Krajowego Ośrodka ds. Grypy. W badanych sezonach dokonano podziału na chorych nieleczonych przed szczepieniami lekami cytostatycznymi oraz tych, którzy wcześniej otrzymywali cytostatyki. W sezonie epidemicznym 2003/2004 miesiąc po szczepieniu poziom ochronny w grupie chorych z NHL leczonych immunosupresyjnie wynosił 72,7–86,4%, a w grupie pacjentów nieleczonych immunosupresyjnie 70,0–100%. Natomiast 6 miesięcy po szczepieniu obserwowano zmniejszenie poziomu ochronnego w obu grupach chorych z NHL, jednakże był on zdecydowanie wyższy niż przed szczepieniem. Współczynnik odpowiedzi w badanych grupach pacjentów z NHL miesiąc po szczepieniu wynosił odpowiednio 59,1–81,8% oraz 70,0–90,0%, zaś 6 miesięcy po szczepieniu 22,7–40,9%. W przypadku przeciwciał antyneuraminidazowych w obu grupach chorych z NHL 6 miesięcy po szczepieniu zarejestrowano zmniejszenie wartości MFI w porównaniu ze stanem odnotowanym po upływie miesiąca, ale były one zdecydowanie wyższe niż przed szczepieniem.

W sezonie epidemicznym 2004/2005 również analizowano skuteczność szczepień przeciwko grypie w analogicznych grupach (chorych nieleczonych przed szczepieniem lekami cytostatycznymi oraz tych, którzy wcześniej otrzymywali cytostatyki). W analizowanym sezonie uzyskano podobne wyniki do odnotowanych w sezonie epidemicznym 2003/2004 zarówno w przypadku wartości poziomu ochronnego i współczynnika odpowiedzi w przypadku przeciwciał antyhemaglutyninowych, jak i wartości MFI w przypadku przeciwciał antyneuraminidazowych.

Odpowiedź humoralna na szczepienia przeciw grypie w obu badanych sezonach epidemicznych była podobna u chorych z NHL leczonych i nieleczonych cytostatycznie. W badanych sezonach zarówno MFI, poziom ochronny i współczynnik odpowiedzi spełniały wymogi *Committee for Proprietary Medical Products* dla przeciwciał antyhemaglutyninowych, co świadczy o wysokiej immunogenności szczepionki w badanej populacji. Zastosowana chemioterapia u chorych na chłoniaki niezarłanicze przed szczepieniem trójskładnikową szczepionką przeciw grypie typu *subunit* nie miała wpływu na jej immunogenność. Zarejestrowano także różnice pod względem wzrostu mian przeciwciał anty-HA i anty-NA w badanych sezonach epidemicznych w zależności od podtypu hemaglutyniny i neuraminidazy, ponieważ różniły się one składem antygenowym użytej szczepionki, nie miało to jednak wpływu na odpowiedź humoralną.

Celem niniejszego opracowania było przedstawienie skuteczności szczepień przeciwko grypie mierzonej zarówno u osób z grup podwyższonego ryzyka, jak i osób

zdrowych (grupa kontrolna) poprzez ocenę odpowiedzi humoralnej dla antygenów hemaglutyniny i neuraminidazy przedstawioną z użyciem międzynarodowych parametrów odpowiedzi serologicznej. W przypadku przeciwciał anti-NA obecnie brakuje określonych kryteriów, dlatego też uzyskane wartości odpowiedzi przedstawia się jako indeksy przyrostu mian przeciwciał po szczepieniu.

Z pewnością przedstawienie konkretnych przykładów będzie pomocne w krzewieniu profilaktyki i zachęci pracowników służby zdrowia do ochrony nie tylko pacjentów, ale również swoich bliskich.

Nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do szczepień przeciwko grypie ze wskazań medycznych. Jednakże w przypadku potwierdzonego laboratoryjnie zakażenia wirusem grypy istnieją leki antygrypowe nowej generacji (zanamivir i oseltamivir) [46].

Podsumowanie

Na podstawie przeglądu badań dotyczących skuteczności szczepień przeciwko grypie w wybranej populacji chorych onkologicznie można postawić następujące wnioski:

1. Sugeruje się rolę ochronną szczepień przeciwko grypie u chorych onkologicznie.
2. Odpowiedź humoralna na szczepienia przeciwko grypie (*split* lub *subunit*) u pacjentów z chorobami nowotworowymi, bez względu na rodzaj inaktywowanej szczepionki, nie różni się istotnie w przypadku chorych z guzami łagodnymi w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną w grupie kontrolnej. Natomiast u chorych z chłoniakami odpowiedź na leczenie jest słabsza.
3. Przy zastosowaniu szczepionki trójskładnikowej u chorych z chłoniakami obserwowano lepszą odpowiedź humoralną w zakresie analizowanych parametrów niż przy użyciu szczepionki dwuskładnikowej.
4. Nie odnotowano korelacji odpowiedzi humoralnej na szczepienia z płcią, wiekiem pacjenta, rodzajem nowotworu i stopniem jego zaawansowania, bezwzględną liczbą limfocytów lub rodzajem stosowanej chemioterapii.
5. Mimo że pacjentów leczono immunosupresyjnie lub z zastosowaniem chemioterapii, to uzyskane wartości odpowiedzi humoralnej były satysfakcjonujące.
6. Dorosłych chorych na nowotwory powinno się szczepić pomiędzy kursami chemioterapii.
7. Szczepienia przeciwko grypie rekomenduje się w indywidualnych przypadkach chorych na nowotwory jedynie szczepionkami inaktywowanymi typu *split* lub *subunit*.
8. Chemioterapia stosowana u chorych na chłoniaki nieziarnicze przed szczepieniem nie ma wpływu na immunogenność szczepionki.
9. W badaniach nie rejestrowano niepożądanych odczynów poszczepiennych ani negatywnego wpływu szczepienia przeciwko grypie na przebieg podstawowej choroby.
10. W badaniach uwzględniających monitoring wirusologiczny u osób szczepionych nie stwierdzono zakażenia wirusem grypy.

Piśmiennictwo

1. Steciwko A.F., Raksa D. Wakcynologia w walce z nowotworami. Przewodnik Lekarza 2008; 1: 11–18.
2. Parmiani G., Castelli C., Dalerba P. i wsp. Cancer immunotherapy with peptide-based vaccines: what have we achieved? Where are we going? J. Natl. Cancer Inst. 2002; 94: 805–818.
3. Paschen A., Eichmüller S., Schadendorf D. Identification of tumor antigens and T cell epitopes, and its clinical application. Cancer Immunol. Immunother. 2004; 53: 196–203.
4. Parmiani G., Pilla L., Castelli C., Rivoltini L. Vaccination of patients with solid tumors. Ann. Oncol. 2003; 14: 817–824.
5. Brydak L.B. Grypa, pandemia grypy mit czy realne zagrożenie? Rytm, Warszawa 2008: 1–496.
6. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report 2008; 57: 1–60.
7. Center for Disease Control and Prevention. Dostępne na: www.cdc.gov/cancer.
8. Steinherz P.G., Brown A.E., Gross P.A. i wsp. Influenza immunization of children with neoplastic diseases. Am. Cancer Soc. 1980; 45: 750–756.
9. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics. Immunization of children at high risk from influenza infection. Morbidity and Mortality Weekly Report 1976; 25: 285–286.
10. Ortals D.W., Liebhafner H., Presant C.A., Van Amburg A.L. 3rd, Lee J.Y. Influenza immunization of adults patients with malignant diseases. Ann. Intern. Med. 1977; 87: 552–557.
11. Ganz P.A., Stanley J.D., Cherry J.D. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine. Cancer 1978; 42: 2244–2247.
12. Gross P.A., Lawrence G., Brown A.E. Effect of Cancer Chemotherapy on the Immune Response to Influenza Virus Vaccine: Review of Published Studies. Rev. Infect. Dis. 1985; 7: 613–618.
13. Stiver H.G., Weinerman B.H. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in cancer patients. Can. Med. Assoc. J. 1973; 119: 733–735.
14. Shildt R.A., Luedke D.W., Kasai G., El-Beheri S., Laham M.N. Antibody response to influenza immunization in adult patients with malignant diseases. Cancer 1979; 44: 1629–1635.
15. Beyer W.E., van der Logt J.T., van Beek R., Masurel N. Immunoglobulin G, A, and M response to influenza vaccination in different age groups: effects of priming and boosting. J. Hyg. (Lond.) 1986; 96: 513–522.
16. Anderson H., Petrie K., Berrisford C., Charlett A., Thatcher N., Zambon M. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. Br. J. Cancer 1999; 80: 219–220.
17. Watkins J. Effectiveness of influenza vaccination policy at targeting patients at high risk of complications during Winter 1994–95: Cross Sectional Survey. BMJ 1997; 315: 1069–1070.
18. Uptake of vaccine in high risk patients. Commun. Dis. Rep. Weekly 1997; 7: 407.
19. Norday T., Aaberge I.S., Husebekk A. i wsp. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against virus and Streptococcus pneumoniae. Med. Oncol. 2002; 19: 71–78.
20. Ramanathan R.K., Douglas M.P., Belani Ch.P. i wsp. Randomized trial of influenza vaccine with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or placebo in cancer patients. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 4313–4318.

21. Chisholm J., Howe K., Taj M., Zambon M. Influenza immunization in children with solid tumors. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 2280–2287.
22. Chisholm J.C., Denvine T., Charlett A., Pinkerton C.R., Zambon M. response to influenza immunization during treatment for cancer. *Arch. Dis. Child* 2001; 84: 496–500.
23. Vilar-Compte D., Cornejo P., Valle-Salinas A. i wsp. Influenza vaccination in patients with breast cancer: A case-series analysis. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12: CR332–336.
24. Brydak L.B. Profilaktyka i skutki ekonomiczne grypy. W: Brydak L.B. Grypa, pandemia grypy mit czy realne zagrożenie? Rytm, Warszawa 2008: 283–418.
25. Brydak L.B., 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: 163–169.
26. Brydak L., Rokicka-Milewska R., Jackowska T., Machała M. Immune response to influenza vaccination in previously vaccinated children with acute lymphoblastic leukemia. *Med. Ped. Oncol.* 1997; 29: 151.
27. Brydak L.B., Rokicka-Milewska R., Machała M., Jackowska T., Sikorska-Fic B. Immunogenicity of subunit trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ped. Infect. Dis. J.* 1998; 17: 125–129.
28. Brydak L.B., Rokicka-Milewska R., Machała M., Jackowska T. Studies on the humoral immune response to hemagglutinin and neuraminidase of influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Detection & Prevention* 1998; 22 (supl. 1): 600.
29. Brydak L.B., Rokicka-Milewska R., Jackowska T., Machała M. Immunogenicity of influenza vaccine in previously vaccinated patients with acute lymphoblastic leukemia. *Med. Ped. Oncol.* 1998; 31: 4.
30. Rokicka-Milewska R., Brydak L.B., Machała M., Jackowska T. Antibody response to neuraminidase of the influenza virus in children with acute lymphoblastic leukemia vaccinated against influenza after chemotherapy. *Ann. Hematol.* 1999; 78 (supl. II): 146.
31. Brydak L.B., Rokicka-Milewska R., Machała M., Jackowska T. Studies on the humoral immune response to hemagglutinin of influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy treatment. *Intern. J. Ped. Hematol./Oncol.* 2000; 7: 29–40.
32. Brydak L.B., Calbecka M. Immunogenicity of influenza vaccine in patients with Hemato-oncological disorders. *Leukemia and Lymphoma* 1999; 32: 369–374.
33. Brydak L.B., Kowalska, Machała M., Guzy J. Antibody response to influenza vaccinat in patients with thyroid carcinoma. Options for the Control of Influenza IV. Abstract Book 2000; 108: P1–85.
34. Brydak L.B., Guzy J., Starzyk J., Machała M., Góźdz S. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer* 2001; 9: 65–68.
35. Centkowski P. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Warszawa 2006.
36. Centkowski P., Brydak L.B., Machała M. i wsp. Evaluation of humoral response to trivalent influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma previously treated or untreated with chemotherapy. *Blood* 2004; 104: 218b, 4537.
37. Warzocha K., Centkowski P., Brydak L.B. i wsp. Evaluation of humoral response to trivalent influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) previously treated or untreated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl. 1): 588.
38. Centkowski P., Sawczuk-Chabin J., Brydak L. i wsp. Antibody response to influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Acta Hematol. Pol.* 2005; 36 (supl. 1): 209.
39. Centkowski P., Sawczuk-Chabin J., Brydak L. i wsp. Immunogenność szczepionki przeciw grypie u chorych na niezłośliwe chłoniaki. *Acta Hematol. Pol.* 2005; 36 (supl. 2): 94.
40. Centkowski P., Sawczuk-Chabin J., Brydak L. i wsp. Good but variable humoral response to trivalent influenza vaccination in patients with non-Hodgkin`s lymphoma — two seasons experience. *Blood* 2005; 16: 106.
41. Centkowski P., Sawczuk-Chabin J., Brydak L. i wsp. Antibody response to influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (supl. 5).
42. Centkowski P., Brydak L.B., Machała M. i wsp. Humoral response to influenza vaccine in non-Hodgkin lymphoma patients — the final report. *Acta Hematol. Pol.* 2006; 37 (supl. 1): 252–253.
43. Brydak L.B., Machała M., Centkowski P., Warzocha K., Biliński P. Humoral response to hemagglutinin components of influenza vaccine in patients with non-Hodgkin malignant lymphoma. *Vaccine* 2006; 24: 6620–6623.
44. Centkowski P., Brydak L.B., Machała M. i wsp. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with Non-Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27: 339–346.
45. Romanowska M., Brydak L.B., Centkowski P., Biliński P., Warzocha K. Antibody Response to influenza vaccine in patients with non-Hodgkin lymphoma vaccinated In two consecutive epidemic seasons. Options for the Control of Influenza VI. Toronto, Canada, June 17–23 2007.
46. Brydak L.B. Leki antygrypowe., Brydak L.B. Grypa, pandemia grypy mit czy realne zagrożenie? Rytm, Warszawa 2008: 253–282.