

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

2559.

NOSZEK LÁSZLÓ

Urológia
című program

Programvezető: Dr. Nyirády Péter, egyetemi tanár

Konzulens: Dr. Riesz Péter, egyetemi adjunktus

Platina-alapú kemoterápia ototoxicitásának objektív audiológiai vizsgálata csírasejtes heredaganatos betegeken

Doktori értekezés

Dr. Noszek László

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Riesz Péter, PhD. egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Horváth Miklós, Ph.D., főorvos

Dr. Rubovszky Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus,
osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Romics Imre, DSc., professor emeritus

Tagok: Dr. Majoros Attila, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Kiss András Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2021

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	5
2. Bevezetés - Irodalmi háttér	6
2.1 A hallás	7
2.1.1 A belfül szerkezete és működése- a Corti- szerv és a szőrsejtek	9
2.2 Hallásvizsgálatok.....	11
2.2.1 Objektív hallásvizsgáló módszerek (kiváltott válasz audiometria)	13
2.2.1.1 Otoakusztikus emisszió (OAE).....	14
2.2.1.1.1 Az otoakusztikus emisszió típusai	15
2.2.1.1.1.1 Spontán Otoakusztikus Emisszió	16
2.2.1.1.1.2 A kiváltott otoakusztikus emisszió típusai	18
2.2.1.1.1.2.1 Stimulus frekvencia otoakusztikus emisszió (SFOAE).....	18
2.2.1.1.1.2.2 Tranziens Otoakusztikus Emisszió (TEOAE).....	19
2.2.1.1.1.2.3 Disztorziós produktum otoakusztikus emisszió (DPOAE)- Disztorziós kombinációs hangemisszió (1)	21
2.3 Ototoxicitás.....	24
2.3.1 Ototoxikus anyagok és hatásmechanizmusaik	25
2.3.1.1 Az ototoxicitás előfordulása	26
2.3.1.2 Az ototoxicitás vizsgálata	27
2.3.1.3 A korai és kései ototoxicitás	29
2.3.1.4 Az ototoxicitás prognózisa	30
2.3.1.5 Kezelési lehetőségek	31
2.3.2 Ototoxikus kemoterápiás szerek- a ciszplatin	32
2.3.2.1 A ciszplatin	32
2.3.2.2 A ciszplatin klinikai alkalmazása, hatásmechanizmusa	33
2.3.2.3 Mellékhatások	34
2.3.2.4 A ciszplatin ototoxicitása	35
2.4 A here rosszindulatú daganatai.....	37
2.4.1 Epidemiológia	37

2.4.2	Etiológia	38
2.4.3	Heredaganatok szövettani osztályozása.....	39
2.4.4	Prognosztikai faktork.....	40
2.4.5	A csírsejt eredetű tumorok tumorbiológiai és klinikai jellemzői.....	41
2.4.6	Heredaganatok kezelése	44
2.4.6.1	Sebészi kezelés.....	46
2.4.6.2	Sugárterápia	48
2.4.6.3	Kemoterápia	48
2.4.6.4	Csírsejt eredetű, nem seminoma típusú tumorok kezelése	49
2.4.6.5	Csírsejt eredetű, seminoma típusú heredaganatok kezelése	50
3.	Célkitűzéseink	52
3.2	Prospektív vizsgálatunk: Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegeink korai halláskárosodásának vizsgálata DPOAE-val	54
4.	Módszerek	56
4.1	TEOAE vizsgálatunk csírsejt tumoros betegeinknél, az általunk alkalmazott kemoterápiás protokoll mellett észlelünk-e korai halláskárosodást	56
4.1.1	Beteganyag és módszer	56
4.2	Prospektív DPOAE vizsgálatunk.....	58
4.2.1	Beteganyag és módszer	59
4.2.1.1	A vizsgálat részletes menete	60
5.	Eredmények.....	63
5.1	Eredményeink TEOAE vizsgálatunkkal.....	63
5.2	Eredményeink DPOAE vizsgálattal	64
6.	Megbeszélés	69
6.1	Megbeszélés TEOAE vizsgálat	69
6.2	Megbeszélés DPOAE vizsgálat.....	71
7.	Következtetések	76
8.	Összefoglalás.....	77
9.	Irodalomjegyzék.....	79
10.	Publikációk.....	96
11.	Köszönetnyilvánítás	99

1. Rövidítések jegyzéke

ABR	auditory brainstem response (agytörzsi kiváltott válasz)
AFP	α -fötóprotein
ASSR	auditory steady-state response (auditoros steady state válasz)
BEP	Bleomycin, Etoposide, Cisplatin
BOP	Bleomycin, Vincristine, Cisplatin
CDDP	cisz-diamino-dikloro-platina (II)
CR	complete response/remission (teljes remisszió)
CSF	cerebrospinal fluid (agy-gericvelői folyadék)
dB	decibel
DPOAE	disztorziós produktum otoakusztikus emisszió
EP	Etoposide, Cisplatin
ERK	extracelluláris szignál-regulált kinázok
G-CSF	granulocita kolónia-stimuláló faktor
HCG	humán koriogonadotropin
HL	hearing level (hallásküszöb)
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
IHC	inner hair cell (belső szőrsejt)
ITGCN	intratubular germ cell neoplasia (intratubularis csírarsejtes neoplázia)
JNK	c-Jun N-terminal kináz
MAPK	mitogén aktivált protein kináz
OAE	otoakusztikus emisszió
OHC	outer hair cell (külső szőrsejt)
PEB	Cisplatin, Etoposide, Bleomycin
ROS	reactive oxygen species (reakív oxigén szabadgyökök)
SOAE	spontán otoakusztikus emisszió
SPL	sound pressure level (hangnyomás szint)
TCS	testicular cancer survivors (heretumor túlélők)
TEOAE	transiens otoakusztikus emisszió
TIN	testicular intraepithelial neoplasia (intraepithelialis here neoplázia)

2. Bevezetés - Irodalmi háttér

Az orvosi tevékenységek kezdete óta alapvető célunk a betegek gyógyítása. Ennek gyakorlati megvalósulása során azonban előfordul, hogy a betegeink számára ismert, vagy ismeretlen módon károsodást is okozunk. A csírasejt eredetű heredaganatok a fiatal, 15 és 40 év közötti férfiak leggyakoribb rosszindulatú megbetegedései közé tartoznak. Az elmúlt 30 évben jelentős, az onkológiában is kiemelkedő eredményeket értünk el ezeknek a daganatoknak a gyógyításában. Még előrehaladott stádiumban is a gyógyulás jó esélyével kezeljük betegeinket, elsősorban kombinált, platina alapú kemoterápiával, különböző vegyületekkel, (leginkább a ciszplatinnal), melyek ototoxikus mellékhatása kezdetektől ismert. A kemoterápiás kezelések bevezetése óta eltelt évtizedekben a kezelések onkológiai hatékonysága fokozatosan nőtt, ugyanakkor jelentős mértékben csökkent, illetve kiküszöbölhetővé vált a mellékhatások nagy része, így a hányás, vesekárosító hatás, vagy a csontvelő károsító hatás is. Az elmúlt évtizedekben fokozatosan növekvő, napjainkban már 90 %-nál is magasabb 5 éves daganatmentes túlélési arány mellett, kiemelt jelentősége van a kemoterápiás kezelés következtében kialakuló hosszú távú mellékhatások, -köztük is elsősorban a halláskárosodás- vizsgálatának és sikeres megelőzésének. A legfontosabb cél, az életet veszélyeztető daganatos betegség túlélése és a teljes gyógyulás, jelenlegi terápiás lehetőségeink alapján leghatékonyabban a potenciálisan ototoxikus platina vegyületekkel érhető el. Ezért ma még a halláskárosodás szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeknél is korlátozottak a lehetőségeinek az ototoxikus mellékhatások elkerülésére, illetve még nem állnak rendelkezésünkre azok a módszerek, vagy gyógyszerek, melyek alkalmasak a már kialakult belsőfül károsodás gyógyítására. A here rosszindulatú daganataiból gyógyult emberek életminőségét a ciszplatin okozta, gyakran irreverzibilis halláskárosodás jelentősen ronthatja, mivel érzékszervi fogyatékoságot és kommunikációs nehézségeket okoz, megnehezíti a szociális kapcsolatok kiépítését és fenntartását, korlátozza a munkaerő-piaci lehetőségeiket is. Munkacsoportunk tevékenysége a kezdetektől a hallást károsító hatásoknak a vizsgálatát, feltárását, és az enyhítését, megoldását célozta, melynek előzményként az objektív hallásvizsgálatok alkalmazásának feltételeit teremtettük meg.

2.1 A hallás

A hallás folyamata az emberi kommunikáció egyik legfontosabb eleme, melynek során a hallószervünk a környezetünk rezgéseit érzékeli. Az emberi élet közege alapvetően a levegő, így leghatékonyabban, élettani ingerként a levegő longitudinális rezgései, a hangok stimulálják a hallószervünket. A hallórendszer feladata a hangok időben változó frekvenciaspektrumának és intenzitásának felfogása, feldolgozása, átalakítása és ennek a folyamatnak a végső fázisában a legfelsőbb központban, az agyban hangéretté alakítása. Ennek során a fizikai (akusztikus, mechanikus, hidrodinamikus) ingereket elektrofiziológiai ingerekké, majd az agyban az elektromos jeleket éretté alakítja (1). A hang intenzitása a hangosság érzetét, frekvenciája pedig a hangmagasság érzetét befolyásolja. A törzsfajlás során az emlősöktől kezdve már az emberéhez hasonló hallószerv, a fül alakul ki, mely külső-, közép- és belfülre osztható. A hallás folyamatában a külső- és középfül szerepe a hangok összegyűjtése a külvilágból, valamint továbbvezetése a belfül irányába. A belfülben található a csiga, mely a hallás perifériás végkészüléke, ezen belül találjuk a Corti- szeret, mely számos fontos alkotóelem mellett, a külső és belfül szőrsejtekből épül fel. A jelátalakító, vagy „transducer” feladatot a szőrsejtek végzik, melynek során a bejutó mechanikai energia elektromos energiává alakul (1). A folyamat végső fázisában a kódolást és dekódolást, mely a hangéretté kialakulásához vezet, a cochlea és az egész hallópálya, valamint az agykérgi központok látják el. Ebben a bonyolult rendszerben zajló folyamatoknak a megismeréséhez nagyban hozzájárult Békésy György magyar származású fizikus (2), akinek a tevékenységét 1961-ben Nobel-díjjal jutalmazták. Ugyanakkor a korábbi hallásemelések és a Békésy által leírt haladó hullám elmélet (3) nem magyarázták azt a nagyfokú érzékenységet és teljesítményt (szenzitivitást, specificitást és frekvenciadiskriminációt), mely az emberi hallószervet jellemzi. Így azt a képességünket, hogy 1%-nál kisebb frekvencia különbségeket is eltérő hangmagasságként érzékelünk, vagy 6-10 μ s időkülönbséggel meg tudunk különböztetni hangingereket, illetve az ismert intenzitás tartományban képesek vagyunk hangéretté alakítani. Gold már 1948-ban felvetette, hogy a passzív cochlea modellhez képest működni kell a belfülben egy erősítő rendszernek, és a cochlea egy pozitív visszacsatolással működő, aktív erősítő mechanizmusnak köszönhetően

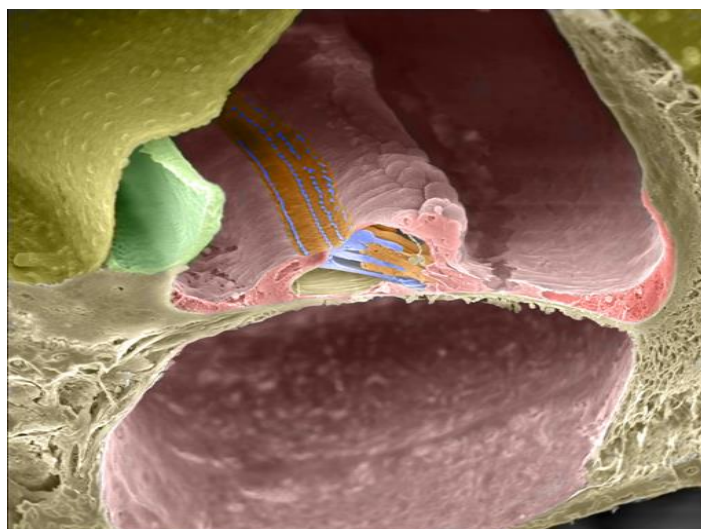
jól rezonál (4). Gold azt is előrevetítette, hogy elmélete alapján a hallás cochleában zajló szakaszában az elektromechanikus átalakulással ellentétesen, mechanikus energia is keletkezik, mely visszafelé a külvilág felé halad, és a külső hallójáratban felfogható. Ez közel 30 évvel előzte meg, a kezdetben állatkísérletes modelleken, majd embereken is igazolt jelenséget, melyet 1978-ban D. Kemp otoakusztikus emisszióknak nevezett el (5). Paradigmaváltást jelentett a passzív hallószerv modellekhez képest (3) a cochleában zajló aktív erősítő mechanizmus feltételezése, mely lokális, cochleáris energiatermeléssel magyarázza a membrana basilaris mozgásainak szelektív erősítését (6, 7). Ennek az aktív erősítő működésnek a helyszíne a csiga, fiziológiai alapjait a külső szőrsejtek, a membrana basilaris és a belső szőrsejtek adják, a perilympa által kialakított környezetben.

A csigával szoros kapcsolatban áll az alapjaiban hasonló szerkezetű, de más feladatokra specializálódott labirintus, mely az egyensúlyozás perifériás végkészüléke. A hallás- és egyensúlyérzékelés szoros szerkezeti és működési kapcsolata magyarázatul szolgál a különböző károsító hatások, így a vérkeringéscsavarok, zajártalom, vagy a belső fület károsító vegyszerek és gyógyszerek által kiváltott működészavarok változatos, de gyakran együtt jelentkező tünettanára (8, 9). A hallórendszer károsodásának, vagy funkciózavarának elhelyezkedése alapján a halláscsökkenések különböző típusait különítjük el. A hangvezető rendszer (külső hallójárat, középfül) károsításai vezetékes, a jelfelfogó és feldolgozó rendszer (belsőfül, hallópálya, agykéreg) működészavarai pedig szenzorineurális (percepciós) típusú halláscsökkenést okoznak. Természetesen a kétféle halláscsökkenés egyszerre, keverten is megjelenhet. Itt kell megemlítenünk a tinnitus (fülzúgás) jelenségét, mely szintén gyakran szerepel a tünetek között és ritkán jár objektivizálható halláscsökkenéssel, de jelentősen zavarhatja a hallást. Vizsgálataink során elsősorban olyan betegeket követtünk, akiknél az ototoxikus szerek hatásai és mellékhatásai által bizonyítottan nem érintett külső- és középfül egészséges volt, így vezetékes típusú halláscsökkenés nem befolyásolta objektív hallásvizsgálataink eredményeit.

2.1.1 A belsőfülszerkezete és működése- a Corti- szerv és a szőrsejtek

A dolgozat keretei nem teszik lehetővé a belsőfül felépítésének és működésének részletesebb tárgyalását, ezért csak a vizsgálmódszereink kiválasztásának megértését és eredményeink helyes interpretálását elősegítő részletességgel tesszük. A hallást károsító hatások- így például az ototoxikus antibiotikumok, vagy kemoterápiás szerek- legfontosabb támadáspontja a belsőfülben elhelyezkedő Corti-szerv, és ezen belül is a legérzékenyebbek a külső, illetve a belső szőrsejtek (10). Az átlagosnál nagyobb dózisú kezelések azonban a stria vascularis, vagy teljes Corti-szerv irreverzibilis károsodását is okozhatják, a szőrsejtek mellett (11).

A belsőfülben elhelyezkedő cochlea egy csigavonalban felcsavart csontos csőként jellemezhető, mely csontos és hártyás részekre osztható, amelyek folyadéktereket választanak el egymástól. A csiga folyadékterei három részből állnak: perilymphából, endolympphából és Corti- lymphából. A korábban említett csontos és hártyás struktúrák választják el őket és biztosítják a peri- és endolympfa összetétele közötti jelentős koncentrációkülönbség fennmaradását, nyugalmi helyzetben. Az ionok koncentrációkülönbségének eredményeként összességében 160 mV potenciálkülönbség mérhető például a szőrsejtek membránjának két oldalán. Ez a nagy potenciálkülönbség gyors és hatékony sejtszintű működést és energiafelhasználást tesz lehetővé a szőrsejteknél (1. ábra). (<https://blog.medel.pro/electrode-array-scala-vestibuli/>)



1. ábra A Corti- szerv a csigában

A csiga tengelyét a modiolus képezi, melynek bázisán lépnek be a N. cochlearis rostjai. A hallóideg végkészüléke a Corti szerv, mely a külső-, és belső szőrsejtekből, valamint a támasztósejtekből áll. A cochlea beidegzése sajátos arányokat mutat: az afferens rostok 85- 90 %-a a belső szőrsejteket, 10- 15%-a a külső szőrsejteket idegzi be. Az efferens rendszerben két descendáló pálya is található, melyek közül a legismertebb a cortico- cochlearis rendszer perifériás része, az olivo- cochlearis nyaláb. Ennek a mediális része a külső szőrsejteket, a laterális pedig a belső szőrsejteket idegzi be. Az efferens olivo- cochlearis nyaláb legfontosabb neurotranszmitterei az acetil- kolin és a gamma- aminovajsav. A cochlea a középfül és a belsőfül határán mozgó, az ovális ablakon keresztül kapcsolódó stapestalp által, a külvilágból vezetett mechanikai (hang) rezgéseket dolgozza fel és alakítja át elektrofiziológiai ingerré (12). A hallás jelenleg legelfogadottabb modellje szerint hallószervünk működésének és teljesítményének letéteményesei a cochleában elhelyezkedő külső szőrsejtek, melyek a cochleáris erősítés motorjai (13, 14). A hanginger rezgései által a perilymphában okozott nyomásváltozások hatására lejátszódik a már említett ingerátalakító folyamat, a mechanoelektrikus transzdukción, melyet a külső szőrsejtek aktív működésének segítségével a belső szőrsejtek végeznek (15). Ez gyors ionáramokat indít el és mind a külső, mind a belső szőrsejtek ingerületi állapotát okozza. A külső szőrsejteknek kiemelkedő szerepe van az emberi hallás dinamikájának, frekvenciafeldolgozó képességének és érzékenységének kialakításában, melyet az elmúlt évtizedekben felismert motilitási képességük alapoz meg (16), ugyanakkor az agy felé nem küldenek jelzést a bejövő hangokról. Ezt a működést elektromotilitásként is nevezhetjük, mely a külső szőrsejtek megnyúlása miatt az alattuk elhelyezkedő basilaris membrán mozgását erősíti (17), ez pedig a belső szőrsejtek stimulációját javítja, „pontosítja” és erősíti. Ennek a működésnek a „mellékterméke” az egészséges hallású füleken mérhető otoakusztikus emisszió (18). A mai ismereteink szerint a belső szőrsejtek a valódi receptorsejtek, melyek a külső szőrsejtek által modulált ingereket dolgozzák fel, végzik el a mechanikus hangenergia átalakítását elektromos jellé, és juttatják el az afferens beidegzésen, majd a hallóidegen keresztül az agyba.

2.2 Hallásvizsgálatok

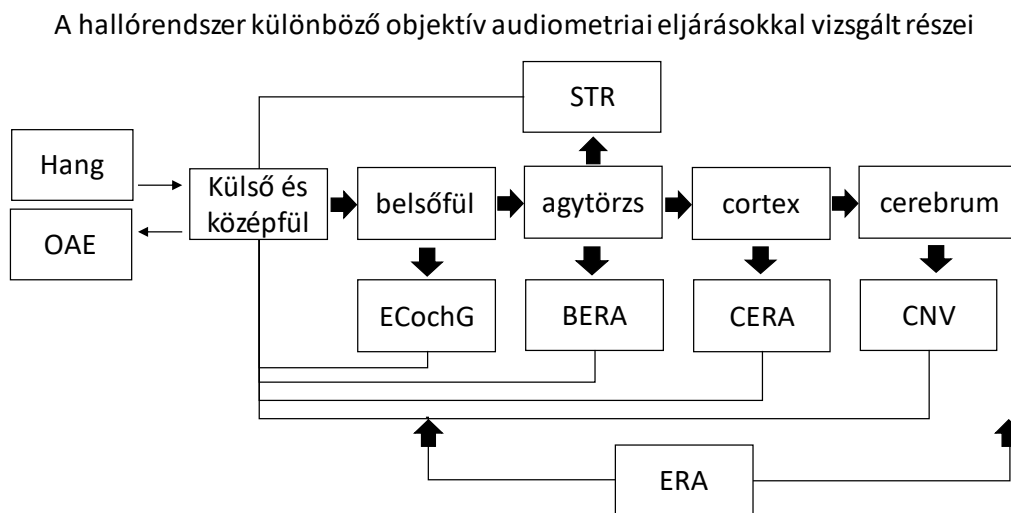
A hallásvizsgálatok célja elsősorban a hallás mérése, a halláskárosodás mértékének és helyének meghatározása, valamint a hallórendszerhez kapcsolódó szervek, képletek (egyensúlyszerv, halló- és egyensúlyozó ideg- N. VIII., arcideg- N. VII., központi idegrendszer) esetleges érintettségének felderítése. Napjainkban a halláskárosodás az az egyetlen érzékszervi fogyatékoságunk, melynek csaknem minden típusát kompromisszumokkal, de rehabilitálni tudjuk. Ennek feltétele az objektív diagnózis, valamint a károsodások mértékének és lehetséges helyének minél pontosabb meghatározása. A leghatékonyabb megoldás ugyanakkor a halláskárosodás megelőzése. Az ún. klasszikus hallásvizsgálatokat (beszédteszt, hangvillavizsgálatok stb.) nem tárgyaljuk részletesen, mert dolgozatunkban nincs relevanciájuk. A szűrő jellegű hallásvizsgálatokkal a populáció szintjén, illetve kiválasztott (életkorhoz, életkörülményekhez, munkához kötött), akár panaszmentes célcsoportoknál az esetleges károsodások, vagy a halláscsökkenés okozta hátrányok megelőzését célozzuk. Ezeket csak megfelelően szenzitív és specifikus vizsgálómódszerek birtokában, hatásos, eredményes terápia reményében van értelme végezni. A hallásvizsgálatokat szubjektív és objektív vizsgálatokra oszthatjuk. A szubjektív hallásvizsgálatok, közülük is leginkább a tisztahang küszöb audiometria (pure-tone threshold audiometry), valamint a magas frekvenciájú audiometria (high frequency audiometry) ma is fontos szerepet töltenek be az emberi hallás vizsgálatában, de a kivitelezésük hangizolált mérőhelységhez és szakképzett asszisztensekhez kötött. A legfontosabb hátrányuk pedig az, hogy a beteg visszajelzésén alapulnak, így az optimálistól eltérő együttműködés (aggraváció, disszimuláció) esetén, vagy együttműködésre nem képes betegek (újszülöttek, kisgyermekek vizsgálatakor nem valós eredményeket kapunk. Az ototoxicitás felismerésében és követésében, illetve az ototoxikus hatások monitorozásában az objektív vizsgálatok kerültek előtérbe. Ezek a vizsgálómódszerek a beteg együttműködése és visszajelzése nélkül, objektív módon, a belfül és a hallórendszer működéséről, vagy ennek változásáról szolgáltatnak információkat a vizsgálóknak.

1. táblázat Szubjektív és objektív vizsgálatok (19)

SZUBJEKTÍV VIZSGÁLATOK	OBJEKTÍV VIZSGÁLATOK
<i>szükséges a beteg aktív együttműködése</i>	<i>nem szükséges a beteg aktív együttműködése</i>
beszédhanggal történő vizsgálatok: súgott beszéd, társalgó beszéd	tympanometria multifrekvenciás tympanometria
hangvilla vizsgálatok: Weber, Rinné, Schwabach, Gellé	kiváltott reflex válasz – stapedius reflex, stapedius reflexfáradás
tisztahang hallásküszöb vizsgálat: légvezetéssel és csontvezetéssel	kiválasztott akusztikus válasz – otoakusztikus emisszió (OAE)
küszöb fölötti vizsgálatok: beszédaudiometria, Békésy audiometria, kellemetlenségi küszöb mérés, Short Increment Sensitivity Index (SISI), Fowler, Reger, Tone Decay Test (TDT)	kiválasztott elektromos válasz elektrocochleographia (ECoG), agytörzsi kiváltott válaszok (BERA, ASSR), közepes latenciaidejű válaszok (MLR), kérgi kiváltott válaszok (CERA)
tinnitometria	képkalkotók CT, MRI, MRA, fMRI, UH, CVD

2.2.1 Objektív hallásvizsgáló módszerek (kiváltott válasz audiometria)

Objektívnek akkor nevezünk egy hallásvizsgáló módszert, ha az egyén közreműködése nélkül nyerhetünk információt a hallásáról. A szubjektív audiometria a hallórendszer egészét, az egész ember hallását, az objektív hallásvizsgáló módszerek többnyire a hallórendszer egy- egy szűkebb területét (pl. belső fül, szőrsejtek, agykéreg, hallópálya stb.) vizsgálják. A vizsgálatok többségében hangot használunk ingerlésre, melynek hatására reflexes (pl. stapedius reflex), akusztikus (otoakusztikus emisszió), illetve elektromos (cochleáris-, agytörzsi, és kérgi kiváltott potenciál) válaszokat regisztrálhatunk. Ezért nevezzük ezeket kiváltott válasz audiometriai vizsgálatoknak is. Az objektív vizsgálatok elterjedését nagymértékben megkönnyítette a szükséges érzékelők, mikrofonok, elektródák, valamint a nagymennyiségű adat gyors feldolgozását lehetővé tevő számítógépes infrastruktúra fejlődése. Az objektív hallásvizsgáló módszerek közé tartoznak egyebek mellett az elektrocochleográfia, BERA, CERA, CNV, ASSR, OAE és ide sorolhatjuk a tympanometriát (impedancia audiometria), és a stapedius reflex vizsgálatot is (2. ábra).



2. ábra Objektív hallásvizsgálatok (1, 20)

A klinikai gyakorlatban ezek közül a módszerek közül leggyakrabban a középfül állapotának megismerésére is alkalmas tympanometriát (impedancia audiometriát) és stapedius reflex vizsgálatot, valamint a BERA (ABR), és ASSR vizsgálatokat, illetve a még egyszerűbben és gyorsabban elvégezhető, a belsőfül működését specifikusan és szenzitíven követő otoakusztikus emissziós hallásvizsgálatot (OAE) használjuk. A tudomány és a klinikai lehetőségeink (hallókészülékes rehabilitáció, műtéti megoldások, cochlearis implantáció stb.) fejlődése egyre inkább az objektív, ily módon egyértelmű és pontos mérést, valamint a károsodás helyének minél pontosabb meghatározását igénylik (21). Munkacsoportunk vizsgálatai során egyértelműen bebizonyosodott (22), hogy a halló végkészülék gyors funkcióváltozásainak klinikai követését, így például az ototoxikus hatások elemzését a legpontosabban objektív hallásvizsgálatokkal (23), s ezek közül is az OAE különböző típusaival (24) tudjuk elvégezni. Az audiológiai diagnosztika robbanásszerű fejlődése, mely az OAE megjelenésével közel egyidőben zajlott, egyebek mellett az ototoxicitás vizsgálatában hozott új eredményeket (25). Elsősorban a károsodás helyének pontos meghatározásában, azaz a topodiagnosztikában (26), valamint a belsőfül állapotának monitorozásában (27).

2.2.1.1 Otoakusztikus emisszió (OAE)

David Kemp 1978-ban írta le elsőként a hallójáratban mérhető, külső hanginger hatására a belső fül által generált, nagyon alacsony intenzitású hangot, melyet otoakusztikus emisszióknak nevezett el (5). Kezdetben Kemp-echonak nevezték a jelenséget a szakirodalomban is, de számos vizsgálat igazolta, hogy csak ép külső szőrsejtek és normális működésű cochlea mellett mérhetünk otoakusztikus emissziót, és ez a fiziológiás folyamat egyértelműen elkülöníthető a passzív fizikai jelenségtől, a visszhangtól (28). Ahogy korábban írtuk, az otoakusztikus emisszió valószínűségét már Gold, a cochlea aktív erősítő működését leíró vizsgálati eredményei is előrevetítették, 1948-ban. Mégis hosszú időn keresztül a kritikák keretében állt Kemp felfedezése, melyet a cochlea élettani működéseként, az akusztikus stimulus (input) aktív erősítése során létrejövő hangjelenségként (output) magyarázott, és már ekkor felvetette a motilitást lehetővé tevő aktív tartalmazó külső szőrsejtek szerepét is. Az otoakusztikus emisszió cochleáris eredete, az első gyakorlati igazolását követő 15-20 évben tudományos körökben elfogadottá vált (29-32). A felfedezést nagyban elősegítette a

megfelelő érzékenységgű és kellően kisméretű mikrofonok széles körű elérhetősége is. A klinikai gyakorlatban alkalmazott emissziós vizsgálatok során hangot használunk kiváltó ingerként, de kísérleti körülmények között elektromos ingerekkel is kiválthatunk otoakusztikus emissziót. A jelenség felismerését követően röviddel, kialakult a külső szőrsejtek működésének objektív követésére alkalmas hallásvizsgáló módszer és elkészült az eszköz, amely a cochleában elhelyezkedő külső szőrsejtek által generált, a hallócsont- láncolaton és a dobhártyán keresztül a külső hallójáratba jutó és ott érzékeny mikrofonnal, meghatározott időpontban mérhető akusztikus energia észlelését szolgálja és a klinikai gyakorlatban is alkalmazható (33). A módszer előnye, hogy egészséges egyéneknél, időben állandó, jól reprodukálható, egyedi mintázatot mutatnak az egyes frekvenciákon jelentkező amplitúdók, amelyek megváltozása kórjelző lehet. Ez lehetőséget teremt a cochlea fiziológias működésének jobb megismerésére, valamint klinikai vizsgálmódszerek kifejlesztésére is (22, 27). Az otoakusztikus emissziós hallásvizsgálat forradalmi előrelépést hozott az audiológiában, ezen belül különösen az objektív hallásvizsgálatokban, mert a korábbiaknál egyszerűbben, nem invazív módon, fájdalommentesen, gyorsan, hangizolált mérőhelyiség nélkül is elvégezhetjük a méréseinket és az eredmények a cochleáris károsodás mértékét és helyét pontosan meghatározzák (23, 24, 34). Ha nem tudunk emissziót mérni, az halláscsökkenést, vagy nem működő cochleát, illetve technikai hibát is jelezhet. Kitűnő és szelektív módszer a belsőfül károsodások felismerésére, követésére, monitorozására, így fizikális vizsgálat, tympanometria és ABR vizsgálat eredményével együtt topodiagnosztikai információt is szolgáltat (35, 36).

2.2.1.1.1 Az otoakusztikus emisszió típusai

Az otoakusztikus emissziót többféleképpen csoportosíthatjuk (pl. latencia, kiváltó ingerek stb.), de gyakorlati szempontból a kiváltás módja a legfontosabb. Ez alapján két csoportot különböztethetünk meg: spontán (SOAE), illetve kiváltott (SFOAE, TEOAE, DPOAE) formáit ismerjük. Spontán, ingerlés nélkül a hallójáratban regisztrált cochleáris eredetű hangot nevezzük SOAE- nak. A kiváltott formáknál akusztikus kiváltó inger alkalmazunk és a regisztrálható válasz is akusztikus. A mérések technikai kivitelezése általában egy készülékkel, azonos mérőfejjel megoldható, de különböző, az eltérő ingerek és a különböző regisztrációs paraméterek kezelésére alkalmas modulok szükségesek.

2. táblázat Az otoakusztikus emisszió (OAE) típusai (1)

I: Spontán OAE (SOAE)

II: Kiváltott OAE (Evoked OAE, EOAE)

1. Tranziens otoakusztikus emisszió (TEOAE)

2. Stimulus frekvencia otoakusztikus emisszió (SFOAE)

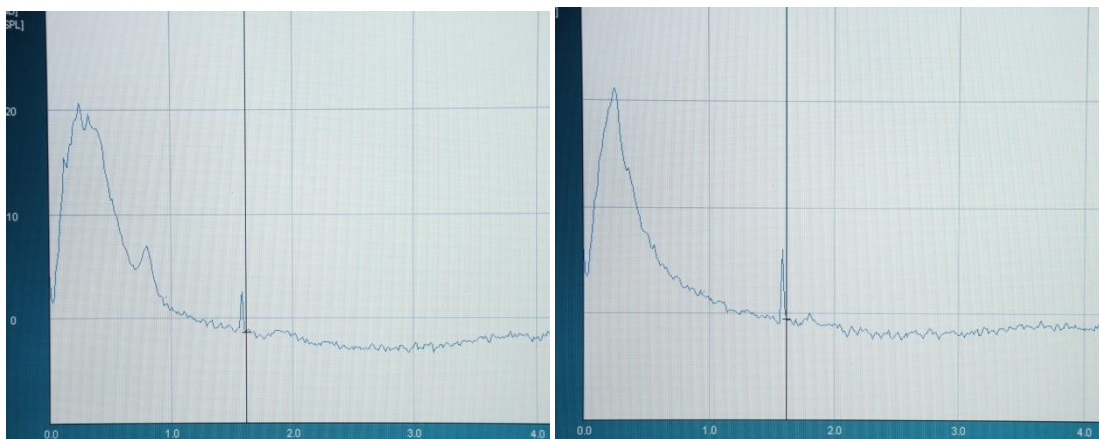
3. Disztorziós produktum otoakusztikus emisszió DPOAE)

Munkacsoportunk a spontán (SOAE) és a kiváltott emisszió két, klinikailag leggyakrabban alkalmazott formáját, a tranziens (TEOAE) és a disztorziós kombinációs (DPOAE) otoakusztikus emissziót alkalmazta és hasonlította össze az egyes vizsgálatok érzékenységét, hatékonyságát, használhatóságát az ototoxikus hatások követésében (37, 38). Minden kiváltott ototakusztikus emisszió jellemzője, hogy az amplitúdója nem nő arányosan az emelkedő ingererősséggel, és egy adott intenzitásnál „telítődik”, azaz nem lineárisan viselkedik.

2.2.1.1.1 Spontán Otoakusztikus Emisszió

Definíció: A külső hallójáratba helyezett megfelelő mérőeszközzel regisztrálható, alacsony intenzitású, keskeny frekvencia tartományú hang, mely külső hanginger nélkül, a cochleában alakul ki. Elsőként Kemp írta le, 1979-ben (39), majd Zurek számolt be nagyobb esetszámon végzett méréseiről (40). A spontán otoakusztikus emisszió (SOAE) ún. „place fixed emission”, a basilaris membrán egy bizonyos helyének körülírt aktivitása hozza létre. A körülírt aktivitások frekvenciaeloszlása egyénre jellemző és időben nagymértékű állandóságot mutat (3. ábra) (41, 42).

Amplitudó és frekvencia: A SOAE amplitúdója -10 és +20 dB SPL közé esik (43). Ennek az lehet a magyarázata, hogy valamilyen még nem ismert belső szabályozó mechanizmus megakadályozza, hogy nagy energiájú emisszió jöjjön létre. A SOAE csúcsok többsége 1 és 2,5 kHz között található felnőttekben, míg újszülöttekben 2 és 5 kHz között találjuk leggyakrabban, de 0,5 és 6 kHz között bárhol előfordulhat (44).

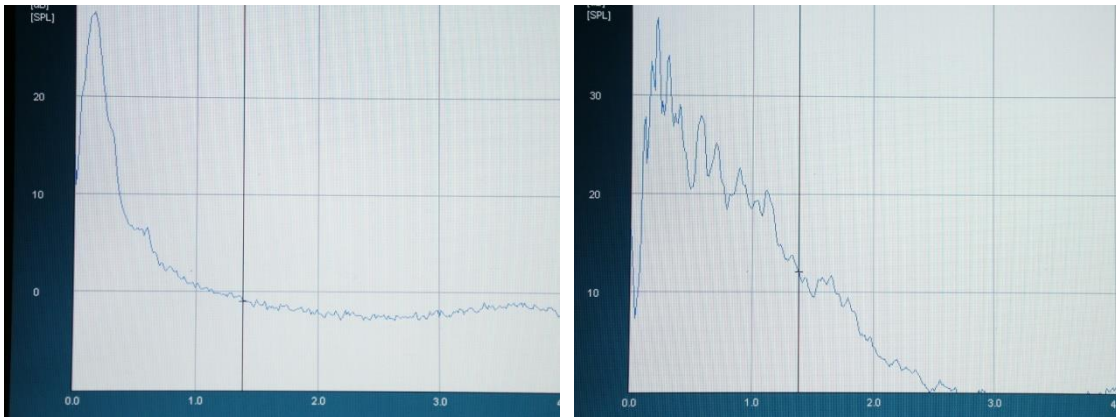


3. ábra SOAE görbék egy személyről, 3 hónapos időkülönbséggel (saját mérések)

Előfordulás: Az egészséges fülek 25-70%-ában mutatható ki (43, 45).

Klinikai alkalmazás: a SOAE intenzitása a kiváltott emissziókéénál lényegesen kisebb, ezért csak érzékenyebb és alacsonyabb zajszintű mikrofonokkal mérhető. Az utóbbi évek technikai fejlődése következtében az egészséges fülek mind nagyobb százalékában tudunk sikeresen SOAE-t mérni, így optimális vizsgálati feltételek mellett ez az arány elérte a 60- 70%-ot. Ugyanakkor megfigyelhetünk nemi különbségeket (nők között szignifikánsan nagyobb a prevalenciája, valamint nagyobb számban találunk csúcsokat a nőknél, mint a férfiaknál, ha jelen van a SOAE), aszimmetriát (jobb fülön gyakoribb, és ezen a fülön több csúcsot találunk), és az életkor is befolyásolja: újszülötteknél és csecsemőknél (85%) lényegesen gyakoribb, mint a felnőtteknél (30-70%) (42). Megnehezíti a klinikai alkalmazhatóságot a mérési eredmények interpretálásának bonyolultsága is, mivel számos bizonytalanság övezi a mért értékek jelentőségét. Mai elképzeléseink szerint a SOAE hiánya nem kóros, inkább a kimutathatósága utal a belsőfül nagyobb érzékenységére. A SOAE-ről is elmondható, hogy amennyiben kiváltható, akkor időben állandó, a csúcsok eloszlása egyénre jellemző.

Munkacsoportunk is végzett SOAE méréseket ciszplatin kemoterápiával kezelt betegeknél (4. ábra), és a kezeléseket követően jelentős, akut változásokat találtunk, már az első ciszplatin kemoterápiás ciklust követően, de a fentiek alapján még keressük a vizsgálat helyét a klinikai gyakorlatban.



4. ábra SOAE görbék, ciszplatin kemoterápiás kezelés előtt és után (saját mérések)

A spontán otoakusztikus emisszióval végzett vizsgálataink eredményei is felhívták a figyelmünket, hogy az otoakusztikus emissziós vizsgálatok érzékenysége megfelelő módszerekkel és vizsgálati protokollal alkalmazva igazolhatja az akut ototoxikus hatások kialakulását, már az első ciklus ciszplatin kemoterápiát követően. Ha kimutatható és biztonsággal regisztrálható a SOAE, alkalmas lehet a cochlea minimális működés-változásainak monitorozására és követésére, különös tekintettel az egyénre jellemző, időben stabil mintázatára (46-49).

2.2.1.1.1.2 A kiváltott otoakusztikus emisszió típusai

A különböző hangingerekkel eltérő módon kiváltott akusztikus választ kiváltott otoakusztikus emisszióknak (EOAE- evoked otoacoustic emission) nevezzük. Három típusát ismerjük: a stimulus frekvencia- (SFOAE), a tranziens- (TEOAE), és disztorziós kombinációs (DPOAE) hangemissziót.

2.2.1.1.1.2.1 Stimulus frekvencia otoakusztikus emisszió (SFOAE)

Definíció: folyamatos tisztahang hatására a cochleában keletkező és a külső hallójáratban mérhető otoakusztikus emisszió, mely a Corti- szerv egy adott helyéhez kötődve („place-fixed”) keletkezik. Először Kemp és Chum írták le, 1980-ban. A vizsgált fülek több, mint 90 százalékában sikerült regisztrálni (30, 50).

A SFOAE frekvenciák is egyénre jellemző, időben állandó eloszlást mutatnak. Elsősorban a kiváltás módja különbözik a többi emisszió típustól. A kiváltás módja és a regisztrálás is lényegesen bonyolultabb, és hosszabb időt vesz igénybe, mint a tranziens

emisszióval, és nem nyerhető több információ, így nem terjedt el a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor az utóbbi években is történnek vizsgálatok a lehetséges klinikai alkalmazásokkal, így a halláscsökkenések típusának és mértékének meghatározásával kapcsolatban is. A technikai lehetőségek fejlődése és az SFOAE-val kapcsolatos ismereteink bővülése lehetőséget nyithat a klinikai felhasználása előtt. Munkacsoportunk nem végzett klinikai körülmények között ilyen méréseket.

2.2.1.1.1.2.2 Tranziens Otoakusztikus Emisszió (TEOAE)

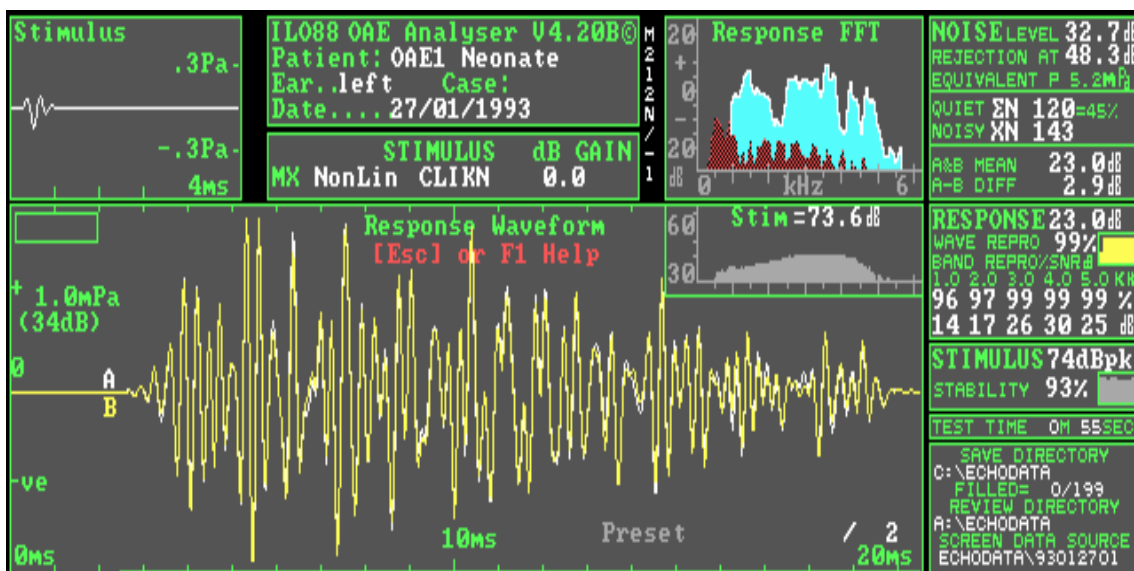
Definíció: egy rövid idejű, széles frekvencia tartományú click (csattanás) ingerrel kiváltott, a cochleában keletkező, alacsony intenzitású, az inger időtartamával nem azonos idejű, „múló” akusztikus válaszként a külső hallójáratban regisztrálható hangrezgés. Kemp írta le az otoakusztikus emisszóról szóló első közleményében, 1978-ban (5). Magyarországon elsőként Büki (22), Pytel (51, 52), valamint Lampé és Rácz (52) számoltak be az otoakusztikus emisszióval szerzett tapasztalataikról.

Amplitúdó és frekvencia: a TEOAE amplitúdója függ a stimulus intenzitásától, az adott cochlea sajátosságaitól, valamint a mérőműszertől is. Észlelési küszöbe alacsonyabb is lehet a megfelelő pszichoakusztikai küszöbnél, ami a biomechanikai, Corti- szerv eredetét erősíti (5, 33, 53).

A TEOAE frekvenciaspektrumát 500 és 4000 Hz között mérhetjük. Nagyobb mérési tartományt gyakorlati akadályok miatt nem tudunk elérni, mivel az 500 Hz-nél alacsonyabb frekvenciákat a légzéssel járó légúti, vezetett zörejek fedik el, a magasabb frekvenciák pedig olyan rövid idővel az inger után jelentkeznek, hogy nem különíthetők el annak rezgéseitől. A TEOAE vizsgálatok a stimulus spektruma meghatározó. A tranziens emisszió frekvencia eloszlása a szőrsejtek működését befolyásoló hatások nélkül egyénre jellemző és időben állandó, „ujjlenyomat szerű”. A cochlea nagy területének működéséről ad egyszerre, összesített információt, nem csak egy-egy, néhány frekvenciáért felelős tartományról. Percepció (szensorineurális) halláscsökkenés esetén a TEOAE kiválthatósági küszöbe annál nagyobb, minél nagyobb a hallásküszöb emelkedése, de már nem tudjuk kiváltani, ha az 1 kHz-es hallásküszöb 35-40 dB-nél magasabb, vagy az átlagos halláscsökkenés (500-4000 Hz-en vizsgálva) 45 dB-nél nagyobb. Ez egyben behatárolja a felhasználhatóságát is, mert például a társadalmi

szinten jelentős mértékű, a kor előrehaladtával fokozódó presbyacusicus számottevő mértékben csökkenti a mérés kivitelezhetőségét (53, 54).

Klinikai alkalmazása: a vizsgálati módszer tulajdonságai széles körű klinikai felhasználhatóságot biztosítanak, ugyanakkor néhány elvi korlát ezt akadályozza is (55). Alkalmatlan a cochlea funkciójának objektív felmérésére. Ép középfül működés esetén a szenzorineurális halláscsökkenés objektív, nem-invazív, és gyors megítélésére („ép- nem ép”) használhatjuk, de ezt korlátozza a már meglévő halláscsökkenés (30, 44). Alkalmatlan a cochlea funkciójának követésére. A cochleát érő károsító hatások (pl. zajártalom, ototoxikus szerek stb.) már azelőtt kimutathatók, mielőtt a hagyományos hallásvizsgáló módszerekkel (pszichofiziológiai mérések) ezeket felismernék. Jelentős előrelépést hozott az audiológiai diagnosztikában, elsősorban azért, mert szelektíven jelzi a belsőfül károsodását. A károsodás helyének meghatározásában, azaz a topodiagnosztikában is fontos szerepe van a TEOAE-nak. Egy objektív diagnosztikai vizsgálati sorba illesztve, más vizsgálatoknál korábban, több és pontosabb információt szerezhetünk a hallásról, mint a korábbi módszerekkel (37). A hallásszűrésre is alkalmas lehet, így elsősorban újszülötteken (5. ábra), vagy nem kooperáló betegeken használhatjuk a hallás objektív, nem-invazív szűrésére (24, 56).



5. ábra Tranziens otoakusztikus emisszió (saját mérés, ILO88 OAE készülékkel)

Egészséges fülek közel 100 %-ban regisztrálható, megfelelő technikai feltételek esetén. Amennyiben ép működésűnek feltételezett cochlea esetén nem regisztrálunk

TEOAE-t, akkor a berendezés hibájára, a külső hallójárat, vagy a középfül elváltozásaira, esetleg a mért személy által generált zajokra gondolhatunk.

Összességében elmondhatjuk, hogy a TEOAE gyors, egyszerűen kivitelezhető vizsgálat, de 35 dB-nél nagyobb hallásromlás esetén már nem kapunk emissziós választ.

2.2.1.1.2.3 Disztorziós produktum otoakusztikus emisszió (DPOAE)- Disztorziós kombinációs hangemisszió (1)

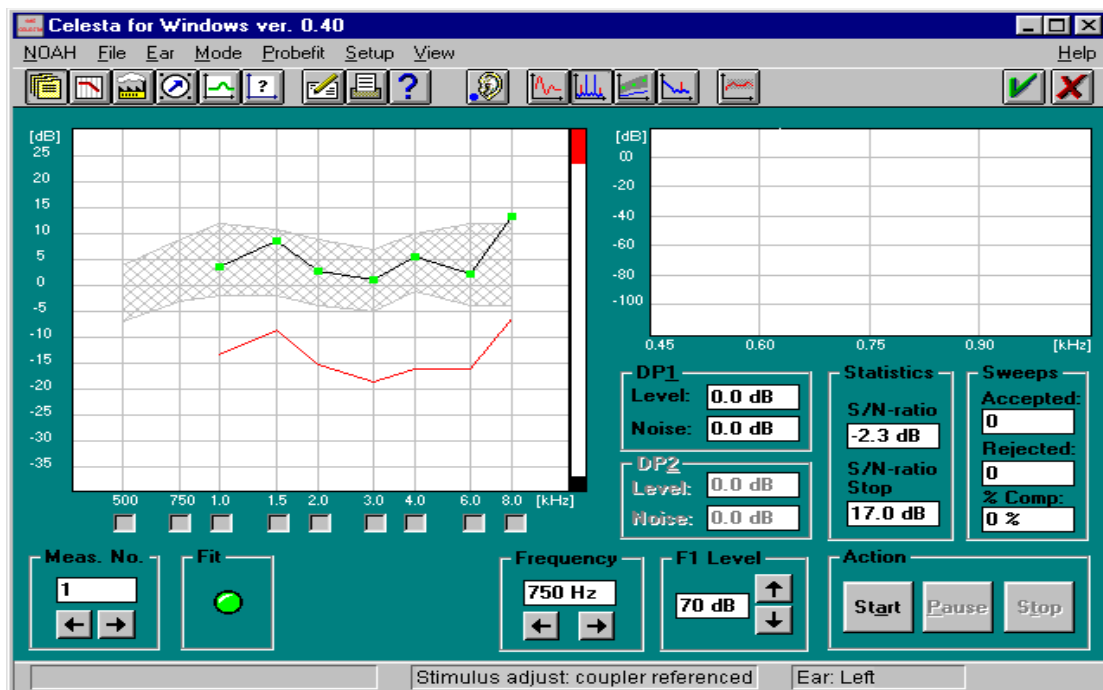
A disztorzió jelenségét, illetve az így keletkező hangokat a zeneelmélettel is foglalkozó Giuseppe Tartini olasz barokk zeneszerző, hegedűművész és hegedűtanár 1714-ben fedezte fel. Tartini-féle hangoknak nevezzük azokat a kombinációs hangokat, melyek két hang együtthangzásából erednek, és amelyek rezgésszáma vagy a két hang frekvenciájának összege, vagy azok különbsége (57). Az emberi hallórendszerben Helmholtz XIX. századi munkássága óta ismerjük a fogalmat (58), majd Békésy is leírta, de mindketten középfül-eredetűnek tartották. Goldstein 1967-ben (59) bizonyította, hogy a kombinációs torzulás keletkezési helye a belsőfül, és a cochlea működése- az élő rendszerekre általában jellemzően- nem lineáris, valamint az itt keletkező hang is nem lineárisan viselkedik.

Definíció: Elsőként 1979-ben Kemp regisztrált a külső hallójáratban olyan otoakusztikus emissziót, melyet két, egymáshoz közeli frekvenciájú, folyamatosan adott tisztahangnak a belsőfülben kialakuló kölcsönhatása eredményeként határozott meg. A létrejött harmadik hangot disztorziós kombinációs hangként írta le (39). A két elsődleges, egymáshoz közeli frekvenciájú hangot f_1 és f_2 -vel jelöljük, ahol f_1 mindig az alacsonyabb frekvencia, és a két hang kölcsönhatásának eredményeként létrejövő harmadik, vagy kombinációs hang frekvenciáját (F_{dp}) egy matematikai képlettel pontosan kiszámolhatjuk: $F_{dp} = 2 \times f_1 - f_2$. Több kombinációs hang is kialakul, adott frekvenciájú (f_1 és f_2) stimulus hangok hatására, de a legnagyobb amplitúdója a $2f_1 - f_2$ disztorziós kombinációs hangnak van, és a klinikai mérések is ezzel történnek.

A jelenség pontosabb elnevezése disztorziós kombinációs hangemisszió (1), de a disztorziós hangemisszió, vagy disztorziós otoakusztikus emisszió (DPOAE) a terminológiában elterjedtebb.

A DPOAE ún. „wave fixed” emisszió, vagyis minden frekvencián kiváltható (21).

Gyakorlati mérések: általában az 500-8000 Hz közé eső frekvenciatartományban mérhetünk DPOAE-t, de a különböző készülékek ettől eltérő (többnyire szűkebb) tartományokban mérhetnek. A legkifejezettebb disztorziós kombinációs emisszió akkor mutatható ki, ha a stimulus hangok frekvenciájának hányadosa $f_2: f_1=1,21$ és amplitúdójuk megegyezik. A méréseket a DPOAE amplitúdójával értékeljük, a stimulus hangok frekvenciájának függvényében. Gyakorlati tapasztalatok alapján ismert, hogy a DPOAE amplitúdója a stimulushangok frekvenciáján a cochleáris működéscsökkenés – azaz a hallásromlás- függvényében csökken (26), illetve 40- 50 dB HL hallásromlás felett már nem mérhető (60), így a frekvencia–amplitúdó grafikon a normálértékek ismeretében egyfajta objektív audiogramként is tekinthető (61) (6. ábra).



6. ábra Disztorziós produktum otoakusztikus emisszió (DPOAE, saját mérés)

Klinikai alkalmazás: Az otoakusztikus emissziók különböző típusai közül a TEOAE mellett a disztorziós otoakusztikus emisszióról is igazolódott, hogy gyakorlatilag minden egészséges cochleában kiváltható. A TEOAE- hoz hasonlóan alkalmazhatjuk a cochlea működésének vizsgálatára. A DPOAE- val ugyanakkor magasabb frekvenciákat (4000-8000 Hz) is meg tudunk mérni, és az eredmény frekvencia szerinti felbontása is részletesebb és pontosabb, mint a TEOAE-é. A DPOAE frekvenciaspecifitása azt a

lehetőséget vetítette előre, hogy segítségével objektív módon tisztahang- audiometriát végezhethünk, de az ezzel kapcsolatos remények csak korlátozott mértékben teljesültek eddig. A DPOAE mérés kissé hosszabb ideig tart, mint a TEOAE mérése. A DPOAE-t szélesebb frekvencia tartományban tudjuk vizsgálni, mint a TEOAE-t, ideális körülmények között 500 és 8000 Hz között mérhetjük, általában 40- 50 dB halláscsökkenésig regisztrálható (1). A vizsgálóberendezések érzékenysége és zajszintje, valamint a vizsgálat körülményei határozzák meg, hogy milyen intenzitásküszöbnél detektálhatjuk a DPOAE-t. A cochleáris működés károsodásának (zajártalom, ototoxicitás stb.) monitorozására, a szélesebb tartomány és a magasabb frekvenciák (max. 8000 Hz) vizsgálata miatt még alkalmasabb, mint a TEOAE (38). A mai DPOAE méréseket már objektív hallásszűrésben is a TEOAE-hez hasonló hatékonysággal alkalmazhatjuk.

2.3 Ototoxicitás

A VIII.-as agyideg, valamint a hallás és egyensúlyozás perifériás végkészülékeinek időleges, esetleg végleges működészavarát, vagy szöveti-, illetve sejt szintű károsodását eredményező helyi, vagy szisztémás hatásokat és anyagokat ototoxikusnak nevezzük (62). Sokszor nem teszünk különbséget a hallást (ototoxikus), illetve az egyensúlyt (veszibulotoxikus) károsító hatások között, hiszen gyakran párhuzamosan jelentkeznek és nehéz elkülöníteni a végkészülékek közelsége és hasonlósága miatt. A klinikai gyakorlatban számos gyógyszer ismert, melyeknek mellékhatásai, akár terápiás dózisban alkalmazva a belső fül, a csiga és a vestibularis rendszer károsodását, ezen keresztül halláskárosodást, fülzúgást és egyensúlyzavart okozhatnak. A központi idegrendszer magasabb szintjein, így az agytörzsben, törzsdúcokban, hallókéregben, vagy a hallóközpontban szintén előfordulnak, de lényegesen ritkábbak a sérülések vagy toxikus károsodások, melyek a hallás és az egyensúly romlását, elvesztését okozhatják (63).

Az elmúlt évtizedek vizsgálatai, melyek az ototoxicitást célozták, néhány, széles körben elfogadott és tudományos eredményekkel alátámasztott megállapításra jutottak (64, 65). Így elmondhatjuk, hogy a cochlea szöveteibe ototoxikus anyagok a vérkeringéssel, a CSF-en (liquor) keresztül (az aqueductus cochleae-n, vagy a meatus acusticus internuson) (66), vagy a középfülön, a kerek ablak membránján keresztül juthatnak (67, 68). Ototoxikus anyagok közvetlenül hathatnak a neuroszenzoros epitheliumot magába foglaló Corti szervre, és annak szöveteire, de közvetve is kifejthetik hatásukat, a cochlea és a Corti szerv élettani működését biztosító szövetekre (pl. stria vascularis) gyakorolt hatásukon keresztül, a Corti szervet indirekt módon befolyásolva. Az ototoxikus hatások következtében a Corti szervben kialakuló leggyakoribb anatómiai és fiziológiai változások a külső szőrsejtekben (OHC) történnek. A változások mértéke a sztereociliumok megváltozott anatómiájától a külső szőrsejtek teljes hiányáig terjedhet (69). A cochlea működésének és az OHC- károsodás megítélésének legmegfelelőbb módja az otoakusztikus emisszió mérése (30). A hallás szenzoros receptorai a belső szőrsejtek, melyek szinaptikus kapcsolatban vannak a központi idegrendszerrel. (I. típusú ganglion spirale). A külső szőrsejtek fő feladata a belső szőrsejteket érő akusztikus információ módosítása (70). Ugyanakkor csigától centrálisan elhelyezkedő területek, a hallóideg és a hallóközpont működésének vizsgálatára a legmegfelelőbb módszer az ABR vizsgálat.

Az emberi kommunikáció legfontosabb eszköze a beszéd, melynek alapja a hallás, így a hallást irreverzibilisen károsító hatások az emberek életében nem maradnak következmények nélkül. Az életminőséget alapvetően rontó, a halló világban való eligazodást és a beilleszkedést akadályozó halláskárosodás, vagy fülzúgás jelentősen korlátozza a kommunikációnkat és a szocializációnkat, az egyensúly romlása, vagy elvesztése pedig a fizikai teljesítményünket és önállóságunkat határolja be.

2.3.1 Ototoxikus anyagok és hatásmechanizmusaik

Az ototoxikus anyagok közé sorolhatunk számos, a betegellátásban használatos, mással nem, vagy korlátozottan helyettesíthető gyógyszert (71), mint például az aminoglikozid antibiotikumokat, egyes daganatellenes kemoterápiás szereket, malária elleni gyógyszereket, kacs- diuretikumokat, néhány makrolid antibiotikumot, nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID), így a jól ismert aszpirint is. De ilyen hatása lehet számos, a környezetünkben található anyagnak is, mint a higanynak, az ólomnak, szén-monoxidnak, vagy az arzénnek (72-75).

Az elmúlt években felgyorsult, sejtszintű kutatások alapján egyre több információ áll rendelkezésünkre az ototoxikus szerek hatásmechanizmusairól. Változatos módon, gyakran több támadásponton fejtenek ki káros hatásokat. Például a szalicilátok a szőrsejtekben kulcsszerepet betöltő presztin fehérjékhez kötődnek és akadályozzák a fehérje konformáció változását, így végeredményben a külső szőrsejtek motilitását korlátozzák. A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) túladagolásának gyakori első tünete a tinnitus és a mérsékelt fokú, szenzorineurális halláscsökkenés, melyek túlnyomórészt reverzibilisek. A tinnitus kialakulásának hátterében a cochleáris NMDA receptorok túlzott aktivitását és expresszióját, valamint ezzel párhuzamosan az agytörzsi, dorsalis nucleus cochlearis-, subcorticalis area- és hallókéreg neuronjainak abnormális ingerlékenységét feltételezik (71). Az egyik legtöbbször használt és vizsgált ototoxikus gyógyszer-csoport az aminoglikozid antibiotikumok. Belsőfül károsító hatásukat leginkább az oxidatív stressz kiváltása révén, a szőrsejtek sztereociliumainak deformálásával és degenerációjával, végeredményben (dózistól és anyagtól függően) a szőrsejtek halálát okozva fejtik ki. A belsőfülben a reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) aktiválásával a szőrsejtek apoptózisát indítják be, mely főként intrinsic úton megy végbe. A mitokondriumok membránjának fokozott

permeabilitása miatt felszabaduló citokrom c, Apaf1 fehérjekomplexeket képeznek, amelyek a caspas-9 enzimet aktiválva indítják el az apoptózist. Ezzel párhuzamosan, az extrinsic út a sejtek felszínén lévő halál- receptorok aktiválódásával kezdődik, a caspas-8, és -3 enzimeken keresztül indítja be a caspas-9-et. A p38, MAPK és JNK jelátviteli utak aktiválódása szintén az apoptotikus út aktiválásával vezetnek a szőrsejtek halálához. Állatkísérletek alapján a reaktív nitrogén gyökök is fontos szerepet tölthetnek be a halláskárosodás kialakulásában (76). A kinin volt az első szer, amiről leírták, hogy ototoxikus mellékhatása van. A szintén maláriaellenes klorokin (chloroquine) is hasonló, ototoxikus mellékhatással rendelkezik. Mindkettő, vazokonstriktív hatásainak következtében a belsőfül ischaemiás károsodását okozza (63). A kacsdiuretikumok elsősorban a stria vascularis anyagcseréjét befolyásolják, annak oedemáját okozzák, így megváltoztatva az endolympha ion összetételét. Az egyik legismertebb, széles körben alkalmazott ototoxikus szer, a ciszplatin hatásairól később részletesen írunk.

2.3.1.1 Az ototoxicitás előfordulása

A fent említett ototoxikus szerek bárkinél kialakíthatják a kedvezőtlen mellékhatást, de az ototoxicitás kifejlődésének valószínűsége nagymértékben függ az egyének adottságaitól, valamint attól, hogy melyik szert, mennyi ideig, milyen dózisban alkalmaztuk, illetve még számos egyéb tényezőtől (vesefunkció, gyógyszerkölcsonhatások stb.) (3. táblázat) (10).

Az aminoglikozid antibiotikumok alkalmazása után a felnőttek közel 33%-nál jelentkezhet ototoxicitás, 3%-nál állandósul számottevő mértékben, összességében körülbelül a kezelték 10%-át tekinthetjük érintettnek (77). Általánosságban a felnőttek körében lényegesen gyakoribb az ototoxicitás, mint az újszülötteknél, vagy a gyermekeknél (kb. 2%) (78).

A ciszplatin alapú daganatellenes kemoterápiával kezelt betegek 50%-nál találunk ototoxikus mellékhatást. Az arány és az ototoxicitás mértéke itt a gyermekek körében még magasabb, illetve a korábbi, fej- nyak régiót érintő sugárkezelés is hajlamosít a hallásromlásra, így a gyermekeknek közel 60%-a maradandó halláscsökkenést szenved el ilyen kezeléseket követően. Genetikai tényezők is jelentős mértékben fokozhatják a fogékonyságot (79).

3. táblázat Az ototoxicitás kockázatát növelő tényezők

- kemoterápia dózisa és időtartama
- életkor
- csökkent veseműködés
- a potenciális ototoxikus szerek (teljes életszakaszban alkalmazott) kumulatív dózisa
- genetikai fogékonyság (GST izoenzimek- ciszplatin, mt1555- aminoglikozidok stb.)
- egyéb ototoxikus gyógyszerekkel (kacs- diuretikumok, aminoglikozidok stb.) párhuzamos alkalmazás
- családi halmozódás- ototoxikus „fogékonyság”
- korábban meglévő, elsősorban szenzorieurális halláscsökkenés
- terhesség alatti kemoterápiás expozíció
- potenciálisan ototoxikus kemoterápia előtti fej- nyak régiót érintő sugárkezelés

A kacs- diuretikumok, így a furosemid és etakrin sav alkalmazása mellett az ototoxicitás incidenciája 6- 0,7%. Az aspirinnal kezelt betegek, elsősorban idősebb korban, közel 1%- a jelez halláskárosodást a kezeléshez kapcsolhatóan. Az aminoglikozid antibiotikumok alkalmazásának szorosabb kontrollja, az indikáció korlátozása, illetve vérszintjük monitorozásának lehetősége az ototoxikus mellékhatásuk előfordulásának visszaszorulásával járt, így a fejlett világban, illetve a nyugati orvoslás által alkalmazott szerek közül a legjelentősebb ototoxikus gyógyszerre a ciszplatin vált napjainkra.

2.3.1.2 Az ototoxicitás vizsgálata

Az ototoxicitás vizsgálata az objektív vizsgálatok elterjedéséig elsősorban a hagyományos hallásvizsgálatokkal (tisztahang küszöbaudiometria) történt. Így a ciszplatin ototoxicitását is széles körben vizsgálták a hagyományos módszerekkel (80) és ezekkel a mérésekkel is alátámasztották, az elsősorban fülzúgást és szenzorieurális halláscsökkenést panaszoló betegek állításait (81, 82). A kialakult halláscsökkenés dóziszfüggő, kumulatív, kétoldali és gyakran végleges (83, 84). Kezdetben a magas hangok területén jelentkeznek, majd a

mélyebbek felé progrediál (85). A hagyományos tisztahang küszöb vizsgálatok általában 8000 Hz-ig mérnek, így az ennél magasabb frekvencia tartományban jelentkező korai küszöbemelkedés gyakran elkerülte a vizsgálok figyelmét. A magas frekvenciás audiometriás vizsgálatok (high frequency audiometry), melyek 12000 Hz, vagy még magasabb frekvenciákon is mérnek, továbblépést jelentettek az ototoxicitás vizsgálatában, különösen a korai diagnosztikában (86).

Számos vizsgálat célozta a lehetséges kockázatok megismerését, hiszen jelentős különbségeket tapasztaltak a ciszplatin ototoxicitásával kapcsolatban. Az eredmények a beadás módjától, valamint az egyszeri és a kumulatív dózistól függő incidenciát mutattak, mely 11 és 91 % között mozog (87, 88). A szembetűnő egyéni különbségek azonos dózis mellett is jelentősek (89). Oldenburg és munkatársai kimutatták, hogy a ciszplatin detoxikáló glutation-S-transferáz (GST) enzim genetikai variabilitása szerepet játszhat a vegyület belsőfül károsító hatásában. A szerzők a GST toxikogenomikájának vizsgálata során azt találták, hogy számottevően rosszabb azoknak a betegeknek a hallása a ciszplatin kezelést követően, akik a GST GSTP1 105 A/G polimorfizmusa tekintetében, a vad típusú allélra nézve homo-, vagy heterozigóták (79). A már korábban említett, az emberi hallás pontosabb megértésében, és ezzel párhuzamosan az objektív audiológiában is végbemenő diagnosztikus „forradalom” az ototoxicitás megismerésében és monitorozásában is áttörést hozott. A szubjektív hallásvizsgálatok, így a tisztahang küszöbaudiometria nem vesztették el a jelentőségüket, de a korai audiológiai diagnosztikában, illetve a cochleát érintő halláskárosító hatások vizsgálatában, és a cochlea működésének követésében az új objektív módszerek (OAE, ABR) mögé szorultak. Plinkert és Kröber 1991-ben, majd Beck és munkatársai 1992-ben mutatták ki, hogy az OAE a belsőfül küszöbaudiometriával nem mérhető „kisfokú elváltozásait” észleli, ráadásul korábban és objektív módon, szemben a hagyományos tisztahang küszöb hallásvizsgálattal, vagy a magas frekvenciás hallásvizsgálattal (25, 90). Eredményeiket később számos kutatócsoport megerősítette (27, 91-95).

Az 1990-es évek végéig csaknem egyeduralkodóvá váltak az OAE vizsgálatok az ototoxicitás monitorozásában, mivel egy- egy közlemény kivételével (96) mindegyik az OAE vizsgálatok elsődlegességét állapította meg. Yardley és munkatársai, kisszámú betegnél végeztek TEOAE méréseket és küszöbaudiometriát, és azt találták, hogy a küszöbaudiometria korábban jelzi a hallás változását, mint az OAE. Ugyanakkor az OAE vizsgálatok alkalmazásának is vannak korlátai (20-30 dB-nél nagyobb halláscsökkenés

mellett nem tudunk emissziót mérni). Stavroulaki és munkatársai ciszplatinnal kezelt gyermekek halláskárosodását tanulmányozták, összehasonlítva a hagyományos küszöbaudiometriát, TEOAE-t, és DPOAE-t. Úgy találták, hogy a három módszer közül szűrővizsgálatként a DPOAE a legérzékenyebb (92). Munkacsoportunk tagja, Dr. Bíró Krisztina 2007-es Doktori értékezésében (97) 1991 és 2006 közötti időszakban a MEDLINE keresőjéből a „cisplatin” és az „otoacoustic emissions” címszavakat beírva 45 hivatkozást kapott. A hivatkozások között 26 állatkísérletet, 18 klinikai vizsgálatot és 1 összefoglalót talált, ahol a 18 humán vizsgálat közül 3 cikknek mindketten szerzői vagyunk, illetve további humán vizsgálati eredményeinkről is beszámoltunk. Ugyanezzel a szókapcsolattal keresve a közlemények száma 2006 óta több, mint kétszeresére (115) emelkedett, az elmúlt 10 évben 67 rekorddal, az utolsó 5 évben 28 rekorddal nőtt. A „cisplatin” és „ototoxicity” szókapcsolat esetén pedig 1000-nél is több a fellelhető publikációk száma. Ez jól mutatja, hogy a téma iránti érdeklődés töretlen. A közleményeket itt külön nem ismertetem, az ezekben közölt eredményeket dolgozatomban egyéb fejezeteiben írom le. Összességében saját méréseink és az irodalmi adatok alapján az alábbi következtetések vonhatók le:

- A belső fül működésének változásait az OAE érzékenyebben és korábbi fázisban jelzi, mint a hagyományos tisztahang küszöb audiometria.
- Az OAE objektív, gyors, nem invazív és nem fájdalmas vizsgálat, valamint nem igényel hangizolált mérőhelyiséget.
- Az OAE alkalmas az ototoxikus hatások monitorozására. Több vizsgálat, saját eredményeinkkel összhangban felvetette, hogy potenciálisan ototoxikus (pl. ciszplatin) szerrel kezelt betegek esetén az OAE-t rutinszerűen a szűrővizsgálat részévé kell tenni.
- Az OAE vizsgálatok elsősorban a fiatal (presbyacusis által nem veszélyeztetett), közel ép hallású betegpopulációk hallásvizsgálatára alkalmasak, kompromisszumok nélkül.

2.3.1.3 A korai és kései ototoxicitás

Az ototoxicitás kialakulásának ideje alapján megkülönböztetünk korai és kései formákat. Korai fázisban gyakran még a beteg sem ismeri fel, és a hagyományos, rutin diagnosztikai módszerekkel (tisztahang küszöb audiometria) sem diagnosztizálható egyértelműen (csak 10000 Hz felett, ún. „high frequency” audiometriával) mérhető, minimális küszöbemelkedést okoz stb.). Az esetek

többségében akkor kerül felismerésre, amikor a halláscsökkenés eléri a beszédfrekvenciákat, ugyanakkor ebben a fázisban már többnyire irreverzibilis a károsodás. A korai formák tehát már közvetlenül a kezelés megkezdése után is adnak tüneteket, és az első hetekben, 1-2 hónapban is megmaradnak. Munkacsoportunk vizsgálataiban során (23) ezt a jelenséget felismerve jutottunk el azoknak a módszereknek (TEOAE, DPOAE) az alkalmazásához (37, 38), melyek a hagyományos hallásvizsgáló eljárásoknál érzékenyebben, már kezdeti stádiumban is alkalmasak az ototoxikus hatások kimutatására (90). A kemoterápiás szerek okozta ototoxicitás általában súlyos fokú, szenzorineurális halláscsökkenést eredményez, irreverzibilis, a magas frekvenciákon kezdődik, de fokozatosan terjed a teljes hallástartományra, és gyakran mindkét fülön jelentkezik. A károsodás jelei akár közvetlenül az első kezelést követően, vagy 1-2 héttel utána, de sokszor csak 6 hónappal a kezelése után kerülnek felismerésre. A halláskárosodás mellett fülzúgásra (tinnitus), valamint egyensúlyzavarokra, a koordináció elvesztésére és forgó jellegű szédülésre (vertigo), azaz a vestibularis rendszer érintettségére is gyakran panaszkodnak a betegek. A 6. hónap után felismert halláscsökkenést és fülzúgást kései ototoxikus hatásként értékelünk (79).

2.3.1.4 Az ototoxicitás prognózisa

A különböző, ismert egyensúly- és halláskárosító mellékhatással rendelkező gyógyszerek alkalmazásakor a legtöbb esetben mérlegelnünk kell, hogy vállaljuk a nagy eséllyel bekövetkező mellékhatásokat, cserébe az életet veszélyeztető (fertőző-, gyulladáss-, vagy daganatos stb.) betegségek valószínű gyógyulását remélhetjük (62). A felépülés esélye nagymértékben függ az alkalmazott gyógyszertől és dózistól, valamint a kezelés időtartamától és ismétlési gyakoriságától. A ciszplatin és az aminoglikozidok többnyire irreverzibilis, a kinin származékok, vagy a szalicilátok inkább visszafordítható károsodásokat okoznak. A környezetben fellelhető kemikáliák, nehézfémek (higany, ólom, arzén, vas- kelátok stb.) általában irreverzibilis károkat okoznak a cochleában, a higany pedig állandósuló egyensúlyzavarokat is. Általánosságban elmondható, hogy minél korábban észleljük a a belsőfül károsodására utaló tüneteket, annál nagyobb a gyógyulás esélye, ugyanakkor az orvosi köztudatban is, de még inkább betegeink körében, csak akkor merül fel az ototoxicitás lehetősége, amikor már túl késő.

2.3.1.5 Kezelési lehetőségek

Jelenleg nem ismerünk az ototoxicitásra definitív megoldást jelentő kezelést. Ezt a kijelentést több, az utóbbi időben megjelent eredmény is árnyalja. Az aminoglikozidok belfül károsító hatását, mely a ciszplatinhoz hasonlóan az oxigén szabadgyök képződésen keresztül megy végbe, aspirin adagolásával hatékonyan lehetett csökkenteni (98). Ugyanakkor a ciszplatin esetében a COAST vizsgálat az aspirin adagolásának semmilyen pozitív hatását nem tudta bizonyítani (99).

Chirtes és Albu orvosi adatbázisokban 2004-14 között publikált, a ciszplatin ototoxicitás megelőzésével és kezelésével foglalkozó 43 közlemény szisztematikus vizsgálatával megállapította, hogy bár számos kísérleti anyag mutatott otoprotektív hatást állatkísérletekben, de a klinikai vizsgálatokban kizárólag az intratympanálisan alkalmazott dexamethasone eredményezett minimális javulást a károsodott belfül működésben. A szisztémás amifostine és intratympanális L-N-acetilcisztein nem védte ki az ototoxikus mellékhatást a klinikai vizsgálatok alapján. Új perspektívákat nyithat a vírusvektorokkal alkalmazott génterápia, valamint a ciszplatin ototoxicitásával szembeni egyéni fogékonyság pontosabb feltérképezése (100).

Kétoldali, teljes süketiséget, vagy süketiséggel határos nagyothallást okozó belfül károsodás esetén a cochleáris implantáció rendelkezésünkre áll, rendkívül költséges beavatkozás, és kockázatai is lehetnek. Az enyhébb formákban hallókészüléket javasolunk a rehabilitációra, de ezek a megoldások csak a hallásromás mértéket csökkentő, esetleg a teljes hallórendszer egy részének működését helyettesítő, javító kezelési lehetőségek. Ennek ismeretében erőfeszítéseket kell tennünk, hogy a lehető legnagyobb mértékben megelőzzük, és minél előbb kiküszöböljük a belfület károsító mellékhatásokat, illetve regeneráljuk a végkészülékek szőrsejtjeit. Jelenleg a prevenció alapvető fontosságú. Ennek a felismerésnek a jegyében próbáljuk évtizedek óta a ciszplatin által okozott ototoxicitást (23) minél korábban és minél pontosabban meghatározni munkacsoportunkkal, más kutatók mellett (21, 26, 38, 101). Jelenleg rendelkezésünkre álló lehetőség például, hogy a potenciálisan ototoxikus terápia alkalmazásakor folyamatos hallás- és egyensúly vizsgálatokat végzünk, különösen a fokozott kockázatnak kitett populációnál (ld. 3. táblázat), illetve a veseműködés rendszeres ellenőrzése is. Fontos szempont a terápiák megválasztásakor, hogy amikor csak lehetséges, kerüljük el az ototoxikus szerek

adását, különösen kombinációban (71). Kiemelt szerep jut tehát a megfelelő, tudatos betegkiválasztásnak, ami egyben terápiás szemlélet- és protokoll-változást is hozott. (pl.1, N0 heretumorok, stb). Ennek a szempontnak az érvényesülését jelzi, hogy az elmúlt 30 évben jelentős mértékben csökkent az egyes betegeknél alkalmazott ciszplatin mennyisége és a kezelési ciklusok száma. Még 20 éve is átlagosan 4 ciklust kaptak a betegek, ma pedig még a 2-t sem éri el az átlagos, betegenkénti ciklusszám.

Intenzív kutatások zajlanak napjainkban is a lehetséges ototoxikus szerek alkalmazását célozva (102), így antioxidáns anyagok, mint a taurin, vagy E vitamin, illetve piribedil, acetyl- cisztein, alkalmazását, valamint a programozott sejthalált, és a szabadgyök képződést akadályozó szerek is a célkeresztben vannak, csak úgy, mint a már feljebb említett génterápiás megoldások. Összességében a ciszplatin ototoxikus mellékhatásainak kivédésében az intratympanálisan alkalmazott génterápia tűnik a legígéretesebbnek a ma ismert lehetőségek között, de még számos kísérlet és klinikai vizsgálat szükséges a hatékonyság megállapításához.

2.3.2 Ototoxikus kemoterápiás szerek- a ciszplatin

Az elmúlt évtizedekben a különböző típusú daganatok kemoterápiájában az egyik leggyakrabban alkalmazott szer a ciszplatin lett. Az aminoglikozid antibakteriális szerek ototoxikus mellékhatásainak háttérbe szorulásával csaknem párhuzamosan, a ciszplatin egyre kiterjedtebb alkalmazásával mind a kockázatokat, mind pedig az összes ismert belsőfül károsodást tekintve a legjelentősebb ototoxikus gyógyszerre a ciszplatin vált (72, 73). Alkalmos az ototoxikus mellékhatású kemoterápiás szer modellezésére, kiemelkedő terápiás eredményessége, fontossága, valamint súlyos, életminőséget rontó lehetséges mellékhatásai miatt.

2.3.2.1 A ciszplatin

A ciszplatint az olasz származású kémikus, Michele Peyrone fedezte fel, még a XIX. század közepén (103). A mezőgazdaságban használták, emberi alkalmazását nem vizsgálták, csak közel 100 évvel később, egy véletlennek köszönhetően merült fel ez a lehetőség. Rosenberg és munkatársai 1964-ben a változó elektromos erőter Escherichia coli baktériumokra gyakorolt hatásait vizsgálták különböző kísérleti összeállításokban.

Megfigyelték, hogy amikor platina elektródot ammónium-klorid folyékony vezető közegben használnak, és ezen keresztül vezetnek áramot, a baktériumok osztódása megáll (104). A vizsgálatokat többször is elvégezve, megszületett a felismerés, hogy nem az áram okozza a sejtosztódás leállítását, hanem egy ilyenkor keletkező, ciszplatinnak elnevezett, cisz- diamino- dikloro platínium $[Pt (NH_3)_2Cl_2]$ összetételű, jelentős daganatellenes aktivitással is rendelkező, semleges komplex (105) melyet 1978-ban alkalmaztak először a klinikumban, az Egyesült Államokban. Klinikai bevezetését megelőzően, a biztonsági és hatásossági vizsgálatok során, már 1975-ben ismertté vált ototoxikus mellékhatása, melyet I.J.Piel mutatott ki (106). A ciszplatint követően több platina tartalmú vegyületet is kipróbáltak, így a carboplatin, vagy az oxaliplatin is a kemoterápiás eszköztárunk része lett. Ezeknek a vegyületeknek kisebb az ototoxikus potenciálja, ugyanakkor onkológiai hatékonyságuk is általában elmarad a ciszplatintól a heretumorok kezelésében (160, 167).

2.3.2.2 A ciszplatin klinikai alkalmazása, hatásmechanizmusa

A ciszplatin (cisz- diamino- dikloroplatinum), az elsőként alkalmazott platina vegyület, egy széles körben használt, DNS támadáspontú kemoterápiás szer. Számos daganattípus kezelési protokolljaiban jut szerephez. Laphám rákokban, a fej-nyak régió-, petefészek-, here-, méhnyak-, tüdő daganataiban, valamint a húgyhólyagrákok és gyermekkori neuroblastomák kezelésére is használjuk a vénásan bejuttatott ciszplatint. A csírasejt eredetű tumorokban kiemelkedő hatékonysággal alkalmazhatjuk (107). A kezelés során a vérkeringésbe kerül a ciszplatin, ahol a fiziológiás kloridion koncentráció elegendő ahhoz, hogy meggátolja más ligandok kapcsolódását a fémcentrumhoz (108). A sejtthártyához érve a komplexnek át kell jutnia a sejtmembránra, de ennek mechanizmusa ma sem ismert minden részletében. Így nem tudjuk, hogy az átjutás diffúzióval, aktív-, vagy passzív transzporttal valósul-e meg (109). Az intracelluláris térben a klorid koncentráció kisebb, mint a sejtet kívül, így lejátszódhat a fémkomplexben a kloridionok cseréje vízmolekulákra. Ennek eredményeként alkilezési reakcióra képes, hidratált platinakomplex képződik (monohydrated complex=MHC) (110, 111). Az így létrejött komplexek már eljuthatnak a sejtek DNS-éhez, vagy a mitokondriális DNS-lánchoz, ahol jelentős részük a DNS kettős spiráljához kapcsolódik. A platinakomplexek több támadásponton fejtik ki daganatellenes hatásukat, így a sejtek DNS-ének guanin bázisaihoz, N7 pozícióban kovalensen kapcsolódva,

keresztkötéseket alakítanak ki a polinukleotid láncok között. Ezen kívül több jelátviteli utat (MAPK, JNK, ERK) is aktiválva okozhatják a tumorsejtek halálát. A sejtek energiaellátását a Na-K ATP-áz működésén keresztül, illetve több mechanizmussal a mitokondriális funkciókat is károsítják. Az esszenciális aminosavak transzportját, valamint a Ca- ion csatornák működését is gátolják. A ciszplatin a veséken keresztül ürül, több mint 90%-ban, de nem elhanyagolható része felhalmozódik a szervezetben.

2.3.2.3 Mellékhatások

A ciszplatin kezelés számos korai és késői mellékhatással járhat, melyek jelentős részét az elmúlt évtizedekben sikeres védelmi stratégiákkal csökkentettük, vagy kivédtük. Ebben a fejezetben elsősorban a heretumorok kezelése során alkalmazott CDDP protokollok mellékhatásaival, illetve ezeknek a kezelésével, elhárításával foglalkozunk. A heretumoros betegek átlagosan 15-35 évesek, és a gyógyulást követően várható élettartamuk megegyezik kortársaikéval, így több évtized egészségben, vagy mellékhatásokat viselve eltöltendő életév vár rájuk. A kemoterápiás kezelés okozta késői komplikációk csökkentésével elkerülhető az életminőség romlása, a másodlagos morbiditások gyakoribbá válása és a késői toxicitások kezelésére költött források is csökkenthetők (80, 112). A hányás és hányinger, amely miatt kezdetben a betegek egy része visszautasította a kezelést, antiemetikumokkal (5 HT3 antagonisták) és dexamethasonnal kivédhető (113). A gyakori, súlyos akut nefrotoxicitást fokozott folyadékbevitellel és mannissal elkerülhetjük, ugyanakkor az ifoszamid fokozhatja a ciszplatin nefrotoxikus hatását (114). A mieloszupresszív mellékhatás kolóniastimuláló faktor adásával hatékonyan kezelhető. A mieloszupresszió VeIP kezelés mellett gyakrabban fordul elő, mint BEP kezelés esetén. Az anaemia is a gyakori mellékhatások közé tartozik, de ritkán teszi szükségessé transzfúzió adását (115). Súlyos thrombocytopenia elsődleges kezelésnél ritkábban, salvage kezelés esetén gyakrabban fordul elő. Másodlagos leukémia nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg, ha a betegek 2000 mg/m²-nél nagyobb etoposid kezelésben („high-dose” kezelés) részesültek. A terápia súlyosabb következményei közé tartozik a fertilitás csökkenése, ami spermakonzerválást tehet szükségessé. Ha már a betegség felismerésekor is hypofertilis volt a beteg, a kemoterápiát követő aspermia kockázata jelentősen nagyobb.

Az életminőségét befolyásoló késői szövődmények közé tartoznak a szív és érrendszeri szövődmények, anyagcsere és hormonális változások, neurológiai és érbetegségek (pl. Raynaud szindróma), vesefunkció károsodása, második daganat megjelenése, szexuális

zavarok, tüdőfibrózis és halláskárosodás (112, 116). A legfőbb prognosztikai tényező a késői toxicitás kialakulása szempontjából a ciszplatin kumulatív dózisa. 400 mg/m^2 kumulatív dózis felett az oto-, a neuro- és a gonadalis toxicitás gyakorisága egyaránt megnő, és a betegek állapotukat szubjektíven is rosszabbnak ítélik (80).

2.3.2.4 A ciszplatin ototoxicitása

Az előző fejezetben megismert, mára nagyrészt elkerülhető, vagy kezelhető toxikus hatások mellett a ciszplatin ototoxikus mellékhatása ma még nem védhető ki (117). Minden részletében nem ismerjük pontosan, hogy milyen anatómiai, élettani és biokémiai folyamatok játszanak szerepet a ciszplatin okozta halláskárosodásban, de sok információ áll rendelkezésünkre (118). Elsősorban állatkísérletes patomorfológiai vizsgálatok eredményeire támaszkodhatunk. Laurell és munkatársai különböző platina dózissal kezelt tengeri malacok cochleáján részletesen feltérképezték a morfológiai változásokat (119). A későbbiek során számos további állatkísérlet is történt a ciszplatin toxikus hatásainak vizsgálatára (120). A leggyakoribb szövettani eltérés, az alkalmazott dózistól függően, a külső szőrsejtek (OHC) degenerációja (4. táblázat).

4. táblázat A ciszplatin ototoxicitás lehetséges mechanizmusai

Sejtszintű mechanizmusok	Molekularis szintű mechanizmusok
---------------------------------	-----------------------------------------

(i) Külső szőrsejtek (OHC) károsodása	(i) Reaktív oxigén gyökök képződése
(ii) Támasztó sejtek károsodása	(ii) Az antioxidáns glutathione és regeneráló enzimeinek kimerülése
(iii) Stria vascularis széli sejteinek károsodása	(iii) A lipid peroxidáció arányának növekedése
(iv) Ligamentum spirale károsodás	(iv) Fehérjék oxidatív modifikációja
(v) Ganglion spirale sejteinek sérülése	(v) A caspase rendszer aktiválása okozta Nukleinsav károsodás
	(vi) A cochlearis fehérjék S-Nitrozilációja

Nagyobb dózisonál a belső szőrsejtek (IHC), végül a cochlea egyéb részei és a hozzájuk kapcsolódó neuronok degenerációja is megfigyelhető (121, 122), melyet valószínűleg elsősorban a feszültségérzékeny Ca-csatornák elzáródása okoz (123). A toxikus folyamat előrehaladásával sérül a stria vascularis (124), majd a ganglion spirale (125) és a membrana tectoria is, a dózistól függően (126).

A ciszplatin okozta, lehetséges kórfolyamatok között szerepel a cochleáris fehérjék S-nitrozilációja (127), illetve a ciszplatin indukálta programozott sejthalál is (128).

Már a ciszplatin egy nagyobb adagjának (200 mg ciszplatin, egy ciklusban) alkalmazása után is 4000 és 8000 Hz-en kaphatunk hallásküszöb emelkedést. Cevette és munkatársai, kisszámú betegen végzett vizsgálatai szerint ehhez a megváltozott magnézium-anyagcsere is hozzájárul (129).

A ciszplatin ototoxicitását elősegítő, lehetséges kockázati tényezők tekintetében egymásnak ellentmondó eredményeket ismerünk. Ennek háttérében, többek között az eltérő hallásvizsgálati módszerek állhatnak, így általában inkább nagyobb dózisok toxikus hatásait igazolták tisztahang küszöb audiometriával, mint „high frequency” audiometriával, vagy otoakusztikus emisszióval (86). Schaefer és munkatársai, ciszplatinnal kezelt fej-nyak tumoros betegeket vizsgálva, post mortem elektronmikroszkópos vizsgálatokat is végezve, azt tapasztalták, hogy a halláskárosodás első jelei 270 mg/m² kumulatív ciszplatin dózis felett észlelhetők, elsősorban a magasabb frekvenciákon (118).

Nagy dózisú platina adása után az endocochlearis DC potenciál csökkenése figyelhető meg, mely rövid idő (2-3 nap) elteltével, irreverzibilis, állandósuló, akut hallásromlással

jár (119). Ezzel szemben a többszöri kis dózisú ciszplatin elsősorban a külső szőrsejteket károsítja, melynek következményei lassabban alakulnak ki. Az ototoxikus hatás mértékében és megmaradásában fontos szerepet tölt be az adagolás módja, a dózisok elosztása és az összdózis is (88). Waters és munkatársai, tisztahang küszöb vizsgálatokkal megállapították, hogy az alacsony dózisú- rövid idejű ciszplatin kúra, akár havonta, vagy ciklusokra bontva, kevésbé károsította a hallást. Az összdózis növekedése az ototoxicitás mértékét növelte. A halláscsökkenés elsőként és legnagyobb mértékben a magas frekvenciákon jött létre. A legsúlyosabb ototoxicitás, mely fülzúgással és a beszédfrekvenciákat is elérő, szenzorineurális halláscsökkenéssel járt, a nagy dózisú, rövid idő alatt bejuttatott ciszplatin alkalmazás során alakult ki. Waters is megállapította, hogy az ototoxicitásra való fogékonyság jelentős egyéni különbségeket mutat, mely szükségessé teszi a kezelések során a betegek szisztematikus audiológiai szűrését. Kisebb napi ciszplatin dózis, azonos összdózis mellett is kisebb halláskárosodást okoz, mint a nagyobb napi dózis (89). A cisplatin erősen kötődik a fehérjék szulfhidrid csoportjaihoz és ily módon, csökkenti a belső fülben a glutathion rendszerhez tartozó antioxidánsok szintjét (130). Ez hozzájárul a sejtek pusztulásához, hiszen a glutathion rendszer antioxidánsain keresztül hivatott védeni a sejteket a peroxidációtól. Az intracelluláris antioxidánsok mennyisége az apikális és bazális sejtekben különböző, ami magyarázhatja az apikális és bazális sejtek pusztulásának mértéke közti különbséget (131).

2.4 A here rosszindulatú daganatai

2.4.1 Epidemiológia

A férfiak összes rosszindulatú daganatainak kb. 1%-a germinális (csírasejt) típusú heredaganat, de bizonyos kor- és népcsoportokban, így a fiatal (15-40 év közötti), kaukázusi férfiaknál a leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés. Az összes humán daganathoz viszonyítva a ritkábbak közé tartozik: 3-6 új eset/100.000 lakos, más adatok szerint a nyugati országokban előfordulása 6-8 eset/ 100.000 lakos (132). Előfordulási gyakorisága az elmúlt 50 évben világszerte több mint kétszeresére nőtt (133), Európában pedig még nagyobb mértékben. Fehér bőrűekben gyakoribb, afroamerikaiakban ritkábban fordul elő. Magyarországon évente 547 és 637 közé esett az újonnan felismert betegek száma 2010-2017 között a Nemzeti Rákregiszter alapján (5. táblázat).

5. táblázat Az újonnan felismert heretumoros betegek 2010- 2017

Év/ko r	0- 4	5- 9	10- 14	15- 19	20- 24	25- 29	30- 34	35- 39	40- 44	45- 49	50- 54	55- 59	60- 64	65- 69	70- 74	75- 79	80- 84	85- 89	Öss z
2010	1	0	2	19	63	93	130	79	63	42	33	14	10	7	9	6	4	2	563
2011	1	0	3	15	64	91	142	113	66	33	25	18	19	5	6	6	5	3	617
2012	0	1	2	19	46	85	119	118	80	42	27	39	21	15	12	5	4	5	637
2013	0	0	1	20	38	72	99	107	66	31	31	22	18	13	7	8	9	2	547
2014	1	0	3	25	55	77	119	100	75	40	39	27	16	13	9	9	3	6	614
2015	1	1	5	15	58	79	110	123	69	42	23	26	16	19	9	6	5	2	609
2016	3	0	3	19	57	74	92	134	90	37	29	22	21	16	10	9	2	0	618
2017	0	0	1	16	51	84	97	130	91	45	34	24	28	11	6	5	6	4	633
Össz	7	2	20	148	432	655	908	904	600	312	241	192	149	99	68	54	38	24	4853

A here malignus daganatainak túlnyomó része (mintegy 95%) csírasedes eredetű. A csírasedes tumorok többsége a herékben fordul elő, 35-45%-a seminoma, illetve 55-65% non- seminoma (134). Az esetek mintegy 5%-a extragonadális, a retroperitoneumból (valószínűleg extragenitalis tumor), a mediastinumból, a corpus pinealéból, a suprasellaris területből, a presacralis területből és egyéb szervekből, (prosztatata, vese, máj stb.-valódi extragenitalis csírasedes tumorok) indulhat.

2.4.2 Etiológia

A heretumorok kialakulásának okai és patomechanizmusa sem ismertek részleteiben. A veleszületett hajlamosító tényezők közül a cryptorchismus a legismertebb, mely bizonyítottan 3- 5- szörösré (más szerzők szerint 10-40 szeresre) növeli a daganat kialakulásának kockázatát (135). Genetikai tényezők szerepe is felvetődött a heredaganat régóta vizsgált és ismert, családon belüli, halmozott előfordulása miatt (136). Heredaganatos beteg testvérénél 8-10-szeres eséllyel alakul ki azonos szövettani típusú malignus daganat (137), daganatos apa fiánál heredaganat kialakulásának valószínűsége négyszeres (138). A betegek száma elsősorban az iparilag fejlett országokban emelkedik, ami a környezeti tényezők szerepére utal. További, a heretumorok kialakulásának kockázatát növelő tényezők közé sorolhatjuk még a magas anyai hormon szinteket, az orális fogamzásgátlók szedését a terhesség alatt, a meddőséget, a testicularis feminizációs szindrómát vagy bizonyos foglalkozási ártalmakat, melyek egyes mezőgazdasági-, bányászati-, és gépipari ágazatokban jelentkehetnek. A gonad dysgenesisről, a Klinefelter-

szindrómáról és az androgén-érzékenység szindrómáról szintén kimutatták, hogy a daganat kockázatát növelik (139). Magasabb életszínvonalú társadalmi rétegekben és fehér bőrűeknél gyakoribb a betegség előfordulása (140). Specifikus genetikai marker a germinális daganatok mindegyikében, illetve TIN esetén, a 12-es kromoszóma rövid karján levő isokromoszóma (i12p) (134).

2.4.3 Heredaganatok szövettani osztályozása

A WHO hisztológiai alapú klasszifikációja a legelterjedtebb, amely a tumorok szövettana alapján csoportosítja a heredaganatokat (6. táblázat). Az epidemiológiai vizsgálatok szerint, a primer heredaganatok túlnyomó többsége 90-95%-a csírasejtes (germinális) daganat (seminoma és nonseminoma (embrionális carcinoma) és 5-10%-a nem csírasejtes (Leydig sejtes-, Sertolli sejtes daganatok, gonadoblastomák stb.). A csírasejtes tumorokon belül két nagyobb csoportot különböztetünk meg: egykomponensű, illetve több szövettani mintázattal jellemezhető daganatokat. (6. táblázat). Megelőző, in situ állapotnak felel meg az intratubularis csírasejtes neoplázia (IGCNU). A legújabb WHO osztályozást az alábbi linken érhetjük el. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Testicular-Cancer-2021.pdf>

6. táblázat Heretumorok szövettani klasszifikációja (134)

▪ Csírasejt tumorok

Egykomponensű tumorok

- Seminoma,
Klasszikus (tipikus)
Seminoma syncytiotrophoblastokkal
Seminoma nagy mitotikus aktivitással (régebbi elnevezés: anaplasticus seminoma)
Seminoma korai carcinomás átalakulással (régebbi elnevezés: anaplasticus seminoma)
- Spermatoctás seminoma
- Embryonalis carcinoma
- Yolk- sac tumor (endodermalis sinus tumor)
- Teratoma
Érett (mature)
Éretlen (immature)
Érett és éretlen teratoma somaticus típusú malignus komponenssel

- Choriocarcinoma

Többkomponensű tumorok

Az egykomponensű tumoroknál felsoroltak összes kombinációja előfordulhat. Ezek közül a leggyakoribb, speciális kombináció:

- Teratoma+ embryonális carcinoma (teratocarcinoma)
- **Sex cord stroma (gonadalis stromatumorok)**
 - Leydig- sejtes tumor
 - Sertoli- sejtes tumor
 - Nagy sejtes kalcifikáló Sertoli- sejtes tumor
 - Granulosa sejtes tumor
 - Juvenilis granulosa sejtes tumor
 - Theca sejtes tumor
 - Kevert sex cord stroma tumor
 - Nem klasszifikálható sex cord stroma tumor
- **Csírasejtet és gonadalis stromaelemeket tartalmazó tumor**
 - Gonadoblastoma
- **Adnexalis és paratesticularis tumorok**
 - Mesothelioma
 - Lágyrész eredetű (*soft tissue*), pl. sarcoma
 - Adnexalis eredetű tumorok (pl. rete testis adenocarcinoma)
 - Ovarialis típusú hámtumorok (*tumors of ovarian- type epithelium, TOTES*)
- **Egyéb tumorok**
 - Lymphoma
 - Plasmocytoma
 - Leukémia
 - Cysta (epidermalis és dermalis cysták)

2.4.4 Prognosztikai faktorok

A csírasejt tumoros betegek két nagy csoportját (nem seminoma és seminoma) vizsgálva jó, közepes és rossz prognózisú csoportokba oszthatjuk őket. Azt, hogy egy adott beteg melyik csoportba sorolható, a daganat kiindulási helye, a stádium, a távoli áttétek jelenléte és elhelyezkedése, a paraaorticus nyirokcsomók érintettsége, valamint a tumor lokális kiterjedése (funiculus spermaticus, mellékhere, tunica vaginalis, rete testis, scrotum esetleges infiltrációja), illetve érbetörés jelenléte vagy

hiánya, a szövettani típus és a tumormarkerek határozzák meg. A szérumban tumormarkerei, mint a HCG, β -HCG, AFP, NSE nem elég specifikusak, de alkalmasak differenciáldiagnózisra, betegkövetésre, a terápia eredményességének megállapítására, valamint felhívhatják a figyelmet a képalkotó vizsgálatokkal nem kimutatható mikrometasztázisokra. (7. táblázat).

7. táblázat Az IGCCCG prognosztikai beosztása (134),

Jó prognózis	
Nem seminoma	Seminoma
primer testis/retroperitonealis kiindulású és csak pulmonalis áttét	bármely primer kiindulású hely és csak pulmonális áttét
jó markerek: mind	normális AFP
AFP <1000 ng/ml	bármekkora b-HCG
b-HCG <5000 IU/ml	bármekkora LDH
LDH <1,5 x N*	
Közepes prognózis	
primer testis/retroperitonealis eredetű csak pulmonalis áttét	bármilyen primer eredetű visceralis metasztázis (kivéve tüdő)
közepes szérumban markerszint: bármely	normális AFP
AFP 1000-10000 ng/ml és/vagy	bármekkora b-HCG
b-HCG 5000-50000 IU/ml és/vagy	bármekkora LDH
LDH 1,5-10 x N*	
Rossz prognózis	
primer mediastinalis kiindulású vagy nem pulmonalis visceralis áttét, vagy rossz szérumban markerszint: bármelyik	nincs
AFP >10000 ng/ml	
b-HCG >50000 IU/ml	
LDH > 10 x N*	

*A normális érték felső határa

2.4.5 A csírasejt eredetű tumorok tumorbiológiai és klinikai jellemzői

A csírasejtes daganatok a gonádok primitív csírasejtjeiből kiinduló, az embryogenesis különböző fokig rekapituláló tumorok, gyakran több komponens egyszerre, együtt van jelen (134). Citogenetikai vizsgálatokkal a heredaganatok sejtjei általában hyperdiploidok, gyakran triploidok vagy tetraploidok, és minimum egy X és egy Y kromoszómát tartalmaznak (141). Minden részletében feltárt genetikai eltéréseket nem

azonosítottak még, de nagyon gyakori kromoszóma-aberráció a 12-es kromoszóma rövid karjának isokromoszómája (i12p). Ezt tekinthetjük a heretumороk marker kromoszómájaként, mert az összes germinális daganattípusban, bármely primer helyről kiinduló, mindegyik szövettani szubtípusban (142), a szövetkulturák 80%-ában és TIN-ban is kimutatható. Ebből arra következtethetünk, hogy a 12-es kromoszóma rövid karján található gének kulcsfontosságúak a heredaganat kialakulása szempontjából (143). A csírasejtes heredaganatok korábban feltételezett génje (Xq27), nagy valószínűséggel nem az egyetlen heredaganat gén (136).

Klinikai szempontból a csírasejt típusú heredaganatokat két nagy szövettani csoportra, seminoma és non- seminoma típusú daganatokra osztjuk, mivel a kezelést és a prognózist egyaránt meghatározza szövettani természetük (ld. 8. táblázat). Mindkét csoport közel felét teszi ki a heredaganatoknak. Seminoma leginkább 35-50 éves kor között jelentkezik és nem társul marker (AFP) emelkedéssel. Időnként trophoblastos óriás sejteket tartalmaz, melyek HCG-t termelhetnek, így a HCG emelkedés nem zárja ki a diagnózist. Ritkább variáns a spermatocytás seminoma, mely főleg 45 évesnél idősebb férfiaknál jelentkezik és ritkán metasztatizál. Anaplastikus AFP és/vagy HCG emelkedéssel járó daganatok valószínűleg csírasejt eredetűek, a kemoterápiás kezelésre jól reagálnak. A seminoma sugár-, és kemoterápiára egyaránt jól reagál.

A non-seminomák - pl. embryonalis carcinoma, choriocarcinoma, Yolk- sac tumor, teratoma és kevert csírasejt tumor – az élet harmadik évtizedében a leggyakoribbak. Szemben az előző csoporttal, gyakran társulnak a szérumban a tumor marker szintek emelkedésével (AFP, HCG). Az esetek, több mint fele (62%) kevert csírasejtes daganat. Az úgynevezett „érett” (végre teljesen differenciálódott) teratoma ritkán képez metastaszt, kemoterápiára nem érzékeny, kezelése sebészeti, ugyanúgy, mint a lassan növekvő, „growing teratoma” (144, 145).

Az intratubularis csírasejt tumorról (ITGCN) általánosan elfogadott, hogy felnőttekben az invazív heredaganat prekursora mind seminomák, mind nonseminomák esetén. TIN jelenlétekor a heredaganat kialakulásának kumulatív valószínűsége 7 év alatt 70%. A CIS előfordulása magasabb (2-5%) cryptorchid herében, a korábban heredaganatos betegek ellenoldali heréjében, míg csökkent fertilitású férfiaknál az előfordulás 0,5%.

A sex cord és stromal sejtes tumorok előfordulása 4-6%, az áttétek kialakulása nem jellemző. Az UICC 2017-es ajánlása alapján a heredaganatok jelenleg érvényes TNM8 és stádiumbeosztását az alábbi táblázatokban láthatjuk (8. és 9. táblázat).

8. táblázat Heredaganatok TNM8 osztályozása (UICC, 2017)

<p>Primer tumor: pT</p> <p>pTX Primer tumor nem ítéhető meg.</p> <p>pT0 Primer tumor nem mutatható ki (pl. szövettanilag csak hegszövet a testisben).</p> <p>pTis Intratubularis csírarsejtes neoplázia (ITGCN/TIN): preinvasiv carcinoma (ca. in situ).</p> <p>pT1 A tumor a testisre és a mellékherékre terjed, és nincs vascularis - lymphaticus érinvasio.</p> <p>A tunica albugineát involválhatja, de a tunica vaginalist nem.</p> <p>pT2 A tumor csak a herére és mellékherére terjed, vascularis vagy lymphaticus érinvázióval vagy a tumor ráterjed a tunica albugineára és involválja a tunica vaginalist is.</p> <p>pT3 A tumor beszűri az ondózsínort, vascularis/lymphaticus érinvázióval vagy anélkül.</p> <p>pT4 A tumor a scrotumra terjed, vascularis-lymphaticus érinvázióval vagy anélkül.</p> <p>Nyirokcsomó (N)</p> <p>NX Regionális nyirokcsomók nem ítéletők meg.</p> <p>N0 Nincsenek környéki nyirokcsomóáttétek.</p> <p>N1 Egy 2 cm-es vagy kisebb nyirokcsomóáttét, kevesebb, mint 5 pozitív nyirokcsomóáttét, amelyek közül a legnagyobb átmérője <2 cm.</p> <p>N2 Egy 2 és 5 cm közötti, vagy több, mint 5 pozitív nyirokcsomó, amelyek mérete=/<5cm vagy bizonyított extranodális tumor terjedés.</p> <p>N3 5 cm-nél nagyobb nyirokcsomóáttét.</p> <p>A nyirokcsomók tekintetében legnagyobb jelentőséggel a méret, és nem a csomók száma bír!</p> <p>(ha kisebb, mint 2 cm, N1, ..., 5 cm-nél nagyobb- N3)</p> <p>Távoli áttétek (M)</p> <p>MX Nem ítéhető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt.</p> <p>M0 Nincs képalkotó/patológiai vizsgálatokkal kimutatható nyirokcsomóáttét.</p> <p>M1a Nem regionális (juxtaregionális) nyirokcsomó- vagy tüdőáttétek.</p> <p>M1b Távoli, nem regionális nyirokcsomóáttétek és tüdőáttét.</p>

9. táblázat Heredaganatok klinikai stádium beosztása – IGCCCG* - UICC 2017

0. Stádium	pTis	N0	M0	S0
-------------------	------	----	----	----

I/A Stádium	T1	pN0/N0	M0	S0
I/B Stádium	pT2-T3-T4	pN0/N0	M0	S0
I/S Stádium	bármely pT/TX	pN0/N0	M0	S1-3
II/A Stádium	bármely pT/TX	pN1/N1	M0	S
II/B Stádium	bármely pT/TX	pN2/N2	M0	S0/S1
II/C Stádium	bármely pT/TX	pN3/ N3	M0	S0/S1
III/A Stádium	bármely pT/TX	bármely N	M1a	S0/S1
III/B Stádium	bármely pT/TX	bármely N	M0/M1a	S2
III/C Stádium	bármely pT/TX	bármely N	M0/ M1a	S3
	bármely T/TX	bármely N	M1b	bármely S

2.4.6 Heredaganatok kezelése

A dolgozat terjedelmi korlátai és a heredaganatok epidemiológiai sajátosságai miatt kiemelten a here csírasejtes tumorainak kezelését tárgyaljuk. A here csírasejt eredetű daganatainak kezelését a primer daganat szövettani típusa, a felismeréskori klinikai stádiuma és a szérumban a tumormarker szintje határozza meg (134) - a terápiás stratégiát ezeknek az alapvető paramétereknek a segítségével állítjuk fel ma is.

10. táblázat Szérum tumormarker szintek a here csírasejt eredetű daganataiban (134)

S	LDH	β-HCG	AFP
SX	Szérum tumormarker adatok nem állnak rendelkezésre.		
S0	Szérum tumormarker értékek a normál tartományon belül.		
S1	<1,5 x N*	<5000	<1000
S2	1,5-10 x N*	5000- 50 000	1000-10000
S3	>10 x N*	>50000	>10000

AFP, alfa-fetoprotein; HCG, humán koriogonadotropin; S, szérum tumormarker szint;

LDH, laktát dehidrogenáz;

* normálérték felső határa

Ugyanakkor számos változás következett be a diagnosztikától, a stádiumbeosztáson keresztül, a kezelési lehetőségeken át- melyek összességében új távlatokat nyitottak a heredaganatban szenvedők számára (146). Az első, nagy horderejű változást a heredaganatok kezelésének eredményességében, az elmúlt négy évtizedben, a ciszplatin alapú kemoterápia bevezetése hozta, melynek eredményeként (147) a heredaganatos betegek gyógyulási esélyei és életkilátásai forradalmian javultak. Az utóbbi évtizedben további jelentős változások történtek, több alternatív kezelési mód áll rendelkezésünkre a korai stádiumok kezelésére, így összességében elmondható, hogy napjainkban a modern multidiszciplináris kezeléssel (148) a heredaganatok közel 95%-a meggyógyul, a szövődmények gyakoriságának és a mellékhatások súlyosságának a csökkenése mellett (149). Ma már az előrehaladott állapotú, kiterjedt áttétekkel rendelkező betegeknél is 70-80%-ban tartós, komplett remissziót érhetünk el 3, illetve 4 ciklus BEP kezeléssel (12. táblázat) (150). A kemoterápiás toxicitást, különösen az életminőségét alapvetően befolyásoló késői toxicitást jelentősen csökkentette a korábbi eredmények szisztematikus és részletes feldolgozását követő szemléletváltozás, mely a betegkiválasztás, illetve a stádiumbeosztás területén történt, és a kezelési lehetőségek racionális alkalmazásával párosult. A különböző centrumokban keletkezett eredmények, illetve nagyszámú betegen elvégzett vizsgálatok szisztematikus értékelése, a betegek gondos utánkövetése, az

„overtreatment” és „undertreatment” fogalmak figyelembevétele azt eredményezte, hogy bizonyos stádiumokban a korai, aktív kezeléssel megegyező túlélési esélyt biztosít a megfelelő együttműködést mutató betegek szoros követése. Így például randomizált klinikai vizsgálat alapján az I. stádiumú seminoma kezelésében a sugárkezeléssel azonos eredményt ad az egy sorozatban végzett monocarboplatin kemoterápia. Ugyanakkor kevesebb késői toxicitást, például második daganatképződést okoz, ezért a nemzetközi irányelvek I. stádiumú seminoma kezelésében jelenleg a monocarboplatin kemoterápiát javasolják, a sugárkezelést nem. Ilyen stratégia mellett, ebben a stádiumban a betegek 5 éves, hererákra specifikus túlélése 97-100% (134).

A személyre szabott orvoslás igénye egyre inkább ezen a területen is jelentkezik, így a mai modern kezelés alapja a beteg rizikótényezőinek megismerését követően alkalmazott „risk adapted” (kockázathoz igazított) kezelés, mellyel a mellékhatások száma és mértéke, a beteg életminőségének javulása mellett csökkenthető, mégpedig anélkül, hogy a gyógyulás esélye romlana (151, 152). A „kockázathoz igazított” kezelés a beteg kockázati tényezőinek megismerését követően a surveillance és a primer kemoterápia közötti választást jelenti, melyet klinikai vizsgálatokkal, valamint a kezelt betegek szoros követése során szerzett adatokkal támasztunk alá. Ennek a folyamatnak a részeként munkacsoportunk által végzett prospektív vizsgálat a ciszplatin alapú kemoterápia egyik fontos feltételezett mellékhatását, a korai ototoxicitást vizsgálta, melyben megállapítottuk, hogy már egy ciklus BEP kezelés a betegek 62 %-ban halláskárosodást okozott, közvetlenül a kezelés után (101). A platina alapú adjuváns kemoterápiák minden lehetséges közép-, és hosszútávú mellékhatását is folyamatosan elemzik, mely lehetőséget teremthet a XX. század egyik legnagyobb onkológiai sikeréhez kapcsolódó potenciális mellékhatások megelőzéséhez és elkerüléséhez, a kiemelkedő gyógyulási arányok megtartása mellett (153, 154).

2.4.6.1 Sebészi kezelés

A heredaganatok komplex kezelésének egyik, általában első, eleme a sebészi kezelés, mely a primer daganat és a nyirokcsomó áttétek sebészi kezelésére fókuszál. A sebészi megoldások, elsősorban a nyirokcsomó áttétek kezelésének indikációs területe, az előző fejezetben részletesebben említett okok miatt, különösen az elmúlt évtizedben jelentősen módosult, illetve bizonyos szempontból szűkült is. A jól ismert

és munkacsoportunk által is vizsgált mellékhatások kockázata miatt elméletileg a surveillance jelentheti a beteg számára a legkevésbé invazív kezelést, és ennek létjogosultságát az tény adja, hogy az I. stádiumú, nem seminomás betegek 60-70%-a nem hordoz metasztázist, így esetükben minden további beavatkozás túlkezelésnek („overtreatment”) számít. Alapvetés ma is, hogy a daganat gyanúja elegendő indok a here feltárására, és a feltárt daganatos here makroszkópos képe és a daganatra történő rá metszés egyértelművé teszi a diagnózist (134). Heredaganat megalapozott gyanúja esetén, a kezelés első lépése, csaknem kivétel nélkül, a primer daganat eltávolítása, melynek standard eljárása a radikális inguinalis semicastratio. Elsődleges szempont a beavatkozás minél rövidebb időn belüli elvégzése, mivel a csírarsejtes daganatok rendkívül gyorsan növekednek, duplikációs idejük 4-6 hét. A kórszövettani vizsgálat a beteg további sorsát alapvetően meghatározza, ezért olyan helyen szükséges a beavatkozást elvégezni, ahol biztosítható a megfelelő színvonalú műtéti megoldás és a műtéti preparátum előírás szerinti kórszövettani feldolgozása. A nemzetközi tapasztalatok alapján a legjobb gyógyulási eredmények a diagnosztika és a terápia minden korszerű eszközével rendelkező, a betegek szoros utánkövetését is hatékonyan biztosító centrumokban születnek. A műtétet csak abban az esetben halaszthatjuk, ha a klinikai tünetek egyértelműen a heredaganat mellett szólnak, és egyidejűleg az életet közvetlenül veszélyeztető áttétek is vannak (pl. légzési elégtelenség, vagy beékelődés veszélye, harántlézióval fenyegető csigolya-metastasis stb.). Ilyenkor haladéktalanul megkezdhető az ún. „up-front” kemoterápia. A beteg állapotának rendeződését követően végezzük el a semicastratiót, mivel ismert, hogy több ciklus kemoterápia után is aktív tumorszövet maradhat a herében. Az áttétek kezelésében, -különösen a ciszplatin előtti érában, kiemelt szerep jutott a **retroperitonealis lymphadenectomiának (RLA)**. Napjainkban csak a nem seminoma típusú heredaganatok rutinszerű kezelésére ajánlott, itt 99%-os gyógyulást eredményez. Ugyanakkor az RLA célja kettős: diagnosztikus (pontos stádiummegállapítás) és terápiai (az esetek kétharmadában gyógyulás érhető el). A ciszplatin előtti korszakban szerzett tapasztalataink alapján, II. stádiumban az RLA 67%-os gyógyulási rátát eredményez, de a relapszus valószínűsége 20-50 % közé esik, ugyanakkor szinte minden esetben a műtéti területen kívül, a mellkasban jelentkeznek, jól kontrollálható és kemoterápiával eredményesen kezelhető a kiújulás.

Az elmúlt években jelentősen változott az RLA indikációja, és megfigyelhető a primer RLA visszaszorulása, ezzel egyidejűleg a posztkemoterápiás RLA jelentősége felértékelődik. Összességében elmondhatjuk, hogy az elmúlt években, Európában a primer RLA háttérbe került a „kockázathoz igazított” stratégiához képest, az Egyesült Államokban is csökken a beavatkozások száma, bár szerepét megőrizte (134).

2.4.6.2 Sugárterápia

A csírasedjtumorról általánosságban elmondható, hogy rendkívül sugárérzékeny. A szövettani típus a sugárkezelés szempontjából is meghatározó, hiszen a seminoma típusú daganatok (35-45%) minden daganat közül a legsugárérzékenyebbek közé tartoznak. A sugárkezelést a castratiót követően végezzük. Történetileg a standard onkológiai kezelés korai stádiumokban (I, II/A és II/B) a paraaorticus és kismedencei nyirokcsomók 25-30 Gy sugárkezelése volt. Recidíva 2-3%-ban alakult ki, és az 5 éves, heretumorra specifikus gyógyulási ráta, salvage kezeléssel megközelítette a 100%-ot. A korábbi standard kezelés mellett a gastrointestinalis daganatok gyakoribb előfordulása miatt, napjainkban I stádiumú daganatban szűkebb a célterület, mely a paraaorticus nyirokcsomókat érinti (155), és a dózis 20 Gy, ami alacsonyabb toxicitás mellett hasonló eredményt ígér.

A nem seminoma típusú daganatok (55-65%) is sugárérzékenyek, de még szenzitívebbek a kemoterápiára, ezért a sugárkezelés nem része a standard onkológiai kezelésüknek (134).

A sugárkezelés korai (hasmenés, hányinger, rossz közérzet) és késői (bélösszenövés) mellékhatásai többnyire uralhatók, kezelhetők, különösen 20 Gy adásakor, és így a kockázat is 1% alatt marad. A második tumor kialakulásának relatív kockázata irradiációt követően 1,3-1,5%. Ezek leginkább a hasüregben (gyomor-, pancreas-, húgyhólyag daganatok) alakulnak ki, de emelkedik a leukémiák száma is.

2.4.6.3 Kemoterápia

Az elmúlt évtizedekben a forradalmian jó eredmények mellett, az összegyűlt tapasztalatok alapján számos olyan szabály született, mely jelentős mértékben csökkentette a kemoterápiás kezeléseket, különösen a platina alapúak korai és kései toxikus hatásait. A platina alapú kemoterápiás kezelés vénás infúzióban történik. A

kockázatokat csökkentő szabályok közé tartozik, hogy ciszplatint csak klorid ion tartalmú oldatban, NaCl-, vagy Rindex infúziókban szabad alkalmazni. Pre- és poszthidrállást kell végezni, mely 5%-os glükózzal, vagy Ringer- oldattal, diabetes esetén fiziológiás sóoldattal történik, az alkalmazott platina összdózisától függően 1500-3000 ml-rel. 40 mg/dózis feletti platina alkalmazás esetén mannitolt is adunk. Uromitexan és ifoszfamid adásakor az infúzió kezdetétől számolva az összdózis 20%-át adjuk 4 óránként, vagy 24 órás folyamatos infúzióban adjuk a teljes dózist. A betegeket 3-4 liter infúzióval hidráljuk a kemoterápia előtt és után, valamint a diuréziséket a kezelés alatt folyamatosan követni kell. Ifoszfamid adása után a vizelet pH-ját 7 felett kell tartani, 24 órán keresztül. VIP protokollt a bleomycin maximális dózisát meghaladó ciklusoknál, vagy a bleomycin kontraindikációja (tüdőfibrozis, emphysema, allergia) esetén alkalmazunk. Kis és közepes kiterjedésű, nem seminoma típusú daganatoknál a VPB és BEP terápia hatása egyenértékű, de előrehaladott stádiumban 15%-kal magasabb komplett remissziós rátát mutat az utóbbi. A két terápia mellékhatásában csak a vinblastin paraszimpatikus gasztrointesztinális hatásai jelentenek különbséget. Hosszútávú túlélésben, hematológiai mellékhatásokban a két kezelési protokoll között nincs szignifikáns különbség, így a VPB-t rutinszerűen már nem alkalmazzuk (134).

2.4.6.4 Csírasejt eredetű, nem seminoma típusú tumorok kezelése

I. stádiumban adjuváns kemoterápia (2 ciklus BEP) klinikai vizsgálatok alapján hatékonynak bizonyult, a relapszus ráta 2,7%, 7,9 év követési idő alatt. Relapszus esetén 3 ciklus BEP kezelés javasolt. Napjainkban, Magyarországon a nem seminoma típusú, csírasejt eredetű here tumorok I/B, II.-III. stádiumában, minden beteg ciszplatín alapú kemoterápiát kap, különböző sémák alapján a kezelési ciklusokban (11. táblázat).

11. táblázat Csírsejt daganatokban használt kemoterápiás kombinációk (134)

VPB (PVB) séma		
Vinblastin	6 mg/m ² iv.	1. és 2. nap
Cisplastin	20 mg/m ² iv.	1-5 nap
Bleomycin	30 mg/m ² iv.	2., 9., 16. nap
BEP séma		
Bleomycin	30 mg/m ² iv. vagy im.	2., 9., 16. nap
Etoposid (Vepesid)	100 mg/m ² inf.	1-5 nap
Cispaltin	20 mg/m ² inf.	1-5 nap
EP séma		
Etoposid (Vepesid)	100 mg/m ² inf.	1-5 nap
Cisplatin	20 mg/m ² inf.	1-5 nap
VeIP séma		
Vinblastin (Velban)	4,1 mg/m ² 0,11 mg/kg iv.	1., 2. nap
Ifosfamid	1,2 g/m ² vagy 40 mg/kg inf. (hidratálás,	1-5 nap
Cisplastin	vizeletalkalizálás + Uromitexan vagy Mesna)	1-5 nap
	20 mg/m ² inf.	
VIP séma		
Etoposid (Vepesid)	100 mg/m ² iv.	1., 2. nap
Ifosfamid	1,2 g/m ² vagy 40 mg/kg inf.	1-5 nap
Cisplastin	(hidratálás, vizeletalkalizálás + Uromitexan	1-5 nap
	vagy Mesna)	
	20 mg/m ² inf.	

A kemoterápiás ciklusokat 21 naponként ismételjük, a vérkép, a máj- és vesefunkciók ellenőrzése mellett. Az IGCCCS prognosztikai csoportok szerint a jó prognosztikai csoportba tartozóknak 3, a közepes, vagy rossz csoportba sorolt betegeknek 4 ciklus BEP kezelést adunk. A következő kezelést teljes dózissal, a tervezett időben célszerű folytatni akkor is, ha a betegnek lázzal járó, súlyos granulocytopéniája alakult ki, de ajánlott granulocytastimuláló faktort adni az első 5 nap után. Általánosságban érvényes, hogy a kemoterápiából ne alkalmazzunk csökkentett dózist.

2.4.6.5 Csírsejt eredetű, seminoma típusú heredaganatok kezelése

Az I. stádiumú seminoma esetében az 5 éves relapsus arány adjuvans radioterápia nélkül 15-20%, de ilyenkor a hatékony kemoterápia 95-98%-ban teljes gyógyulást eredményez (156). Az utóbbi időben a szoros követés (surveillance) került előtérbe, mert prospektív, nem randomizált vizsgálat alapján az össz relapszus ráta 16,8%, a daganatspecifikus

túlélés 97-100%. Előrehaladott seminoma esetén (>II/B, 5 cm-nél nagyobb retroperitonealis nyirokcsomók esetén) a kemoterápia a standard kezelés, az IGCCG osztályozás alapján jó prognózisú esetben 4 EP vagy 3 BEP, közepes prognózis esetén 4 BEP kezelés ajánlott (151).

Távoli áttét (elsősorban a supraclavicularis nyirokcsomó) 2-9%-ban fordul elő, a halálozás 2% (157). A daganat nagysága (<4 cm) és a rete testis érintettség az extratesticularis terjedés fontos prognosztikai paraméterei (158). A beteg szoros követése (surveillance, wait and see) egyre nagyobb mértékben terjed, de a betegkövetés a markerek hiánya miatt nehezebb és a relapsus évekkal a castratio után is előfordulhat. Ezzel együtt az elmúlt években egyre inkább elfogadottá vált a surveillance (159).

A seminoma kifejezett kemoterápiás érzékenysége miatt a primer kemoterápia (carboplatin monoterápia) az első randomizált vizsgálatok eredményei alapján a radioterápiával egyenértékű, de a követési idő alatt a kemoterápiás karon az ellenoldali heretumor gyakorisága jelentősen csökkent. A ciszplatin monoterápia a szoros követéssel szemben háttérbe szorult. Ha a beteg a szoros követésbe nem egyezik bele, ciszplatin monoterápia, vagy sugárkezelés mérlegelendő. Nagy rizikójú esetben 2 BEP kezelés elfogadott, különösen akkor, ha sugárkezelés egyéb okból nem alkalmazható (160).

3. Célkitűzéseink

Bevezetés

A Semmelweis Egyetem Fül- Orr- Gégészeti Klinikáján több mint 30 éve indult az objektív hallásvizsgáló módszerek (multifrekvenciás tympanometria, electrocochleographia, ABR) bevezetése a klinikai gyakorlatba, a hagyományos audiológiai vizsgálatok mellett. Ekkor kezdődtek munkacsoportunk vizsgálatai a halláskárosodást, illetve egyensúlyzavart eredményező szisztémás betegségek megismerésére és követésére is. Magam diákkörösként 1991-ben, az elsők között kapcsolódtam a munkacsoporthoz, így részt vehettem az otoakusztikus emissziós vizsgálat bevezetésében és a klinikai gyakorlatban betöltött szerepének, alkalmazhatóságának meghatározásában. Szakdolgozatomat ebből a témából írtam 1993-ban. Az otoakusztikus emisszió bevezetése, és a módszer szerepének meghatározása a hazánkban használt audiológiai topodiagnosztikai vizsgálatok között munkacsoportunkhoz is köthető (22, 24).

Először szubjektív és objektív hallásvizsgálat- sorozatokat végeztünk, hogy meghatározzuk az otoakusztikus emisszió helyét az objektív audiológiai topodiagnosztikai vizsgálatok között (24), és az ototoxicitás vizsgálatában. Célunk volt, hogy a Kemp- féle készülékkel egészséges egyéneken, valamint idegi típusú nagyothallásban szenvedőkön, felnőtteken, újszülötteken és koraszülötteken vizsgáljuk a tranziens otoakusztikus emisszió (TEOAE) tulajdonságait. A vizsgálati módszer előnyeit és hátrányait is megismertük. Megállapítottuk, hogy a korábbi objektív módszerekhez képest könnyebben alkalmazható, nem igényel hangizolált mérőhelyiséget („csendes szobát”), gyorsan elvégezhető, speciális tudás és képzettség sem szükséges kivitelezéséhez. A percepció nagyothallásban szenvedő betegeink audiogramjait és OAE méréseit összehasonlítva megállapítottuk, hogy a módszer alkalmas arra, hogy a hallásküszöb frekvencia szerinti alakulására következtessünk (5, 186). Megvizsgáltuk, hogy alkalmas-e az ototoxicitás megállapítására, valamint követésére a „betegágy melletti” klinikai gyakorlatban, illetve hatékonyabb-e ezen a területen, mint a korábban alkalmazott, klasszikus hallásvizsgálatok (161). Eredményeink alapján megfelelőnek bizonyult a belsőfül objektív monitorozására, így a művesekezéssel hallórendszerre gyakorolt hatásainak vizsgálatában, más módszerek mellett, ezt is alkalmaztuk. Szubjektív

hallásvizsgálatokkal korábban kimutatták, hogy hemodializált betegeken gyakori a halló végkészülék főleg a magas hangok tartományában jelentkező, krónikus toxikus károsodása. Felmerült, hogy a hallószerv krónikus funkcióromlása mellett a hemodialízis során akut károsodás jelentkezhet, mely összhangban lehet a betegek által gyakran panaszolt, kezelés utáni fülzúgás érzéssel, fülzúgással. A kérdés megválaszolását művesekezelés előtt és után végzett objektív hallásvizsgálatokkal (ABR, TEOAE) terveztük, ami lehetőséget biztosított a vizsgáló módszerek összehasonlítására is. ABR eredményeink alapján a művesekezelés nem okozott akut változást a centrális hallópálya működésében. Ugyanakkor betegeink egy részénél, panaszaikkal összhangban, a belsőfül akut károsodást szenvedett TEOAE vizsgálataink alapján. Eredményeink rámutattak, hogy elsősorban a hallórendszer perifériás végkészüléke, a belsőfül a legérzékenyebb a homeosztázis változására, a távolabbi, cranialis szakaszain nem mértünk eltéréseket. Méréseink megerősítették, hogy a TEOAE hallásvizsgálat alkalmas a halló végkészülék gyors funkcióváltozásainak klinikai követésére (161). A ciszplatin akut halláskárosító hatása mellett a krónikus ototoxicitást is többféle módon próbáltuk feltárni (38, 162). A bevezetésben részletesen ismertettük a ciszplatin szerepét az onkológiai betegségek kemoterápiájában és lehetséges mellékhatásait, így az ototoxicitást is. Mégis a ciszplatinnal kezelt betegek célzott és rendszeres audiológiai szűrése napjainkig sem megoldott (93, 163). Az okokat keresve azt találtuk, hogy a szubjektív audiológiai vizsgálatok (tisztahang küszöb-, illetve „high frequency” audiometria) komoly technikai felszereltséget (pl. „camera silenta”), képzett személyzetet, valamint sok időt igényelnek, és bár nem invazív, mégis megterhelik a kezeléstől frusztrált betegeket. A gyors, nem invazív és objektív hallásvizsgálatokkal ezeket a nehézségeket elkerülhetjük. Kutatásaink célja, hogy a ciszplatinnal kezelt heredaganatos betegeknél megismerjük az ototoxikus hatás gyakoriságát, jelentkezésének és időbeni lefolyásának jellemzőit, az alkalmazott kemoterápiás szerek dózisának szerepét, a halláskárosodás kialakulásának egyénekre jellemző sajátosságait és kockázati tényezőit. Ezzel onkológiailag hatékony, legkevesebb mellékhatással járó protokollok kidolgozásához járulhatunk hozzá. Megfelelő szűrés kialakításával, a kezelésre halláskárosodással reagáló rizikócsoport felismerését és kiválasztását segíthetjük elő.

Céljaink megvalósításához az alábbi vizsgálatokat végeztük.

3.1 Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek korai halláskárosodásának vizsgálata TEOAE-val

Vizsgálatunk célja az volt, hogy megállapítsuk, vajon ugyanakkora dózisu (100 mg/m²) ciszplatin 5 napra elosztva történő adagolása (napi 20 mg/m² ciszplatin, más daganatellenes szerekkel kombinálva) megváltoztatja-e a tranziens ototakusztikus emisszió amplitúdóját. Célunk volt, hogy az objektív hallásvizsgálatra alkalmas TEOAE készülékkel megvizsgáljuk, hogy heretumoros betegeinknél, az alkalmazott kemoterápiás protokoll mellett észlelünk-e korai, közvetlenül az első kezelés során kialakuló halláskárosodást. A vizsgálatban az akut ototoxicitás felmérése, valamint az alkalmazott dózis szerepének és az alkalmazás módjának elemzése is célunk volt.

3.2 Prospektív vizsgálatunk: Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegeink korai halláskárosodásának vizsgálata DPOAE-val

Kutatásunk célja volt annak vizsgálata, hogy disztorziós otoakusztikus emisszióval prospektív vizsgálati elrendezésben csírasejt tumoros betegeinknél az első ciszplatin kezelés előtt és alatt mérve találunk-e korai ototoxikus károsodást?

Munkacsoportunk távlati célként tűzte ki azt is, hogy a ciszplatin ototoxicitásával szemben mutatott egyéni különbségek magyarázatát keresse (164).

Állatkísérletes modellekben úgy találták, hogy az emlősök cochleájában expresszálandó glutation-S-transzferáz enzimes család (GST) védelmet nyújthat az ototoxicitás ellen. Az ototoxicitás kialakulásával párhuzamosan a glutation szintjének és a GST enzimek aktivitásának csökkenését figyelték meg. Emberben a GST enzimek közé tartozó GSTM1, GSTT1 és GSTP1 enzimeket kódoló gének polimorfizmusa ismert, mely többféle módon jelentkezhet (79). Deléciós polimorfizmus a GSTT1 és GSTM1 esetében ezek hiányához vezet. A GSTP1-re jellemző „single nucleotide polymorphism” (SNP) következtében az enzimműködés zavart szenved. Számos daganathoz társul ún. „funkcionális GST polimorfizmus”, mely befolyásolja a kezelésre adott választ és a kemoterápiához kapcsolható mellékhatásokat is (165). Terveink szerint a 3.2. vizsgálatunkban a DPOAE mérésekbe bevont 137 betegünk kezelés előtti és utáni klinikopatológiai jellemzőit, valamint audiológiai, laboratóriumi és genetikai vizsgálati eredményeit összegyűjtve, a glutation-S-transzferáz enzim polimorfizmusának, valamint a laboratóriumi és

audiológiai eredményeknek a kapcsolatát vizsgálva keressük, hogy prediktív tényezőként szerepelhetnek-e az ototoxicitás kialakulásában? Ennek a vizsgálatnak az eredményeit és következtetéseit dolgozatomban már nem tartalmazza, mert később fejeződött be.

A hallás vizsgálata és objektív, reprodukálható, összehasonlítható halláseredmények gyűjtése rendkívül összetett feladat. Ezért a mérési módszerek (szubjektív vizsgálóeljárások, ABR, OAE fajtái) összehasonlítását követően az objektív vizsgálatokat, ezen belül is az OAE különböző típusait választottuk, de a szubjektív, tisztahang küszöb audiometriát és a középfület objektíven vizsgáló tympanometriát is elvégeztük. Vizsgálataink során törekedtünk a statisztikai értékelést egyértelművé tevő betegszámok elérésére, valamint olyan betegcsoportok kialakítására, ahol a hallást befolyásoló, életkor előrehaladásával jelentkező tényezők (presbycusis) nem jelentkezhetnek, és a mérés eredményét, illetve az értékelést nem befolyásolják. A betegbeválasztás feltétele volt a kiindulási állapotban a különböző típusú (vezetési és percepciós) halláscsökkenések kizárása, így csak a kezelés során kialakult, objektív módszerekkel igazolt, belsőfül eredetű hallásváltozást vizsgáltuk. Az irodalom áttekintése után azt mondhatjuk, hogy összességében a legnagyobb betegszámot, valamint életkori (fiatal), nemi (férfi), diagnosztikai és a kiindulási hallásvizsgálati értékek megoszlását tekintve rendkívül homogén betegcsoportokat vizsgáltunk, mely az eredményeinkből levonható következtetések értékét növeli. Korábbi vizsgálatainak eredményeit és következtetéseinket több közleményben ismertettük, előadásokon is beszámoltunk, valamint dolgozatomban is idézek ezekből. Munkacsoportunk által végzett minden vizsgálatban személyesen részt vettem. Közös munkánk eredményeinek egy részét med. habil. Dr. Büki Béla kandidátusi értekezése (55), valamint habilitációs dolgozata és Dr. Bíró Krisztina PhD értekezése (97) tartalmazza.

4. Módszerek

4.1 TEOAE vizsgálatunk csírasejt tumoros betegeinknél, az általunk alkalmazott kemoterápiás protokoll mellett észlelünk-e korai halláskárosodást

Új lehetőséget kínált munkacsoportunk korábbi érdeklődési területének kiterjesztésére, hogy beillesztettük a vizsgálati protokollunkba a klinikailag könnyebben alkalmazható, különleges infrastruktúrát nem igénylő, objektív hallásvizsgáló módszert, a tranziens otoakusztikus emissziós hallásvizsgálatot (TEOAE), mellyel érzékenyen és hatékonyan követhetjük az ototoxicitást. Ez a módszer teremtett alapot arra a hosszú távú együttműködésre, mely 1992-ben kezdődött az Országos Onkológiai Intézet C. Belgyógyászati Osztályával, és az ott, ciszplatin alapú kemoterápiával kezelt here tumoros betegekkkel (23). A ciszplatin ototoxikus hatásáról, és ennek hagyományos audiológiai módszerekkel történő vizsgálatáról, mint a korábbi fejezetekben is leírtuk, számos irodalmi adat áll rendelkezésünkre (166, 167). Ezek a ciszplatin dóziszfüggő, tartós, a magas frekvenciákon jelentkező szenzorineurális halláscsökkenést okozó mellékhatását igazolták (166, 168). Ugyanakkor Plinkert és Kroeber 1991-ben az objektív tranziens otoakusztikus emisszióval vizsgált betegek 31%-nál (20 beteg) (90), Beck és munkatársai 1992-ben (25) a betegek 86%-nál (12 beteg) a TEOAE amplitúdójának jelentős csökkenését írták le. Az általuk vizsgált betegek 100 mg/m^2 egységnyi testfelületre jutó ciszplatint kaptak, a teljes dózist egy óra alatt, más daganatellenes szerekkel kombinálva. TEOAE mérés segítségével megvizsgáltuk, hogy heredaganatos betegeinknél ugyanakkora összdózisú ciszplatint (100 mg/m^2) adagolva, az általunk alkalmazott kemoterápiás protokoll mellett (5 napig, 20 mg/m^2 , naponta, más daganatellenes szerekkel kombinálva) megváltoztatja-e a TEOAE amplitúdóját, és észlelünk-e korai halláskárosodásra utaló változást.

4.1.1 Beteganyag és módszer

Normális hallásküszöbvel és reprodukálható tranziens otoakusztikus emisszióval (REPRO > 80%) rendelkező betegeket mértünk, előzetes szóbeli felvilágosítás után, belegegyezésük birtokában vizsgáltuk a résztvevőket. Méréseinket egy csendes, de nem hangszigetelt szobában végeztük. Beválasztási feltételként szabtuk a hallórendszer

egészséges anatómiáját és funkcióját. Ép morfológiájú, szabad külső hallójáratot vártunk el, melyet otoszkóppal vizsgáltunk. Vizsgálatainkba csak olyan személyeket vontunk be, akiknél nem állt fenn vezetéssel járó nagyothallás, és az elvégzett tympanometria „A” típusú tympanogramot mutatott. Tisztahang- küszöb audiometria során mind a légvezetést, mind a csontvezetést megmértük.

Betegeinket két csoportra osztottuk.

1. csoport: 10, ciszplatin tartalmú kemoterápiával kezelt, (különböző szövettani csoportba tartozó), heretumoros beteg (20 fül) felelt meg a beválasztási kritériumoknak. Életkoruk 22-39 év (átlag: 27 év). Betegeink közül senki sem számolt be a családjában előforduló süketiségről, jelentős, öröklődő hallásromlásról, fejsérülésről, vagy krónikus középfülgyulladásról. A vizsgálat előtt senkinek sem volt szubjektív, hallással, szédüléssel kapcsolatos panasza (halláscsökkenés, fülzúgás, szédülés stb.).

A fülészeti és audiológiai vizsgálatok után a betegek az Országos Onkológiai Intézet C. Belgyógyászati Osztályán öt napon keresztül ciszplatin tartalmú kemoterápiát kaptak. A vizsgálat idején (1996-ban), az alkalmazott kemoterápiás kezelések közül a VPB kombinációs terápia (6 mg vinblastin/m² testfelület, 20 mg ciszplatin/m² testfelület, 30 mg bleomycin/ttkg) adjuváns kemoterápia és a jó prognózisú betegek első vonalbeli kezelése volt. A BEP kombinációt a (napi 30 bleomycin/ttkg, 100 mg etoposid/m² testfelület, 20 mg ciszplatin/m² testfelület) közepes és rossz prognózisú betegek első vonalbeli kezelésére alkalmaztuk. (11. táblázat). A betegek mindkét kezelési protokollnál öt napon át, naponta 20 mg/m² ciszplatin kaptak (Σ dózis: 100 mg/m²). A kezelések során alkalmazott egyéb gyógyszereknek az irodalmi adatok alapján nincs ototoxikus hatása, így a kétféle protokoll értékelésénél nem tettünk különbséget.

2. vizsgálati csoport: 10 egészséges, nem kezelt kontroll személy. Az első csoport tagjaival életkorban és nemből azonos eloszlású, ép hallású és panaszmentes önkéntesek. Ez a csoport nem részesült (ototoxikus, illetve semmilyen) kezelésben.

A vizsgálat menete mindkét csoportban azonos volt. Az audiológiai méréseket a kemoterápiás kezelés első napján, azt megelőzően, illetve az utolsó kezelés után (5. napon) végeztük, a nem kezeltéknél pedig az első és 5. napon mértük. Jelentős hányást nem észleltünk, így a hányás fülkürtműködésre gyakorolt hatását kizárhattuk betegeink hallását és audiológiai méréseinket befolyásoló tényezők közül. A tympanometriát GSI Middle Ear Analyser-rel végeztük. A hallásküszöböt Peters 6 audiometerrel mértük. A

tranzienstikus emissziós mérésekhez az ILO88 (Otodynamics Limited, Hatfield, Herts, UK) készüléket használtuk, lineáris üzemmódban, 65-67 dB intenzitású click ingerrel. Az eredményeket statisztikai feldolgozás céljából Microsoft Excel táblázatkezelő programba rögzítettük. A statisztikai értékeléshez kétmintás t- próbát használtunk. A jobb, illetve bal fülek vizsgálatával nyert értékeket, más vizsgálatokhoz hasonlóan független adatként kezeltük.

4.2 Prospektív DPOAE vizsgálatunk

A csírasejt tumorok a férfiak leggyakoribb rosszindulatú daganatai a 15-44 éves korosztályban (169), melyeket napjainkban már az előrehaladott stádiumú daganatok esetében is sikeresen kezelhetünk kemoterápiás szerek kombinációival (170). Az elmúlt évtizedekben az öt éves daganatmentes túlélés fokozatosan javult, és mostanra a 90%-ot is meghaladta. A kombinált kemoterápiás protokollok egyik legfontosabb komponense a ciszplatin, melynek a leggyakoribb mellékhatásai közé tartozik az ototoxicitás (171).

A kemoterápiás szerekkel szemben támasztott egyik legfontosabb követelmény, hogy (172) hosszútávú túlélést biztosítson a betegek számára, amelyet jelenleg a potenciálisan ototoxikus platina vegyületek alkalmazásával érhetünk el. A klinikai gyakorlatban a ciszplatin kezelés esetében az ototoxicitás az egyik legfontosabb dózis- korlátozó mellékhatás (172). A ciszplatin ototoxicitásának észlelt és jelentett előfordulása 9 és 91% között változik, függően az alkalmazott kemoterápiás protokolloktól, a betegcsoportoktól, az ototoxicitás definíciójától, valamint a halláskárosodás értékelésében és osztályozásában tapasztalt eltérésektől és következtelenségektől (173). Ma még egyértelműen elmondhatjuk, hogy az ototoxicitás megelőzése kulcsfontosságú. Az ototoxikus mellékhatások elkerülésére jelenleg rendelkezésünkre álló módszereink korlátozottan eredményesek, még a veszélyeztetett betegek esetében is. Ilyen módszerek például, a kevésbé ototoxikus hatású platina vegyületek (általában carboplatin) használata (172), csökkentett ciszplatin dózis (174), otoprotektív gyógyszerek alkalmazása (175-178), vagy a betegek zajkerülése, zajvédelme (171). Számos folyamatban lévő klinikai vizsgálat foglalkozik ezzel a témával, így joggal feltételezhetjük, hogy hamarosan hatásos megelőző, vagy gyógyító kezelések állnak majd rendelkezésünkre (172).

Következésképpen kiemelkedően fontos azoknak a betegeknek az azonosítása, akiknél nagy a kockázata az ototoxicitás kialakulásának, ugyanakkor ez egy jelentős klinikai kihívás. A gyógyszerek okozta hallásvesztés kialakulásának kockázata leggyakrabban az adagolás függvénye, de ez az összefüggés nagyon variábilis. A halláskárosodásra való egyéni fogékonyságot számos összetett biokémiai, élettani és genetikai tényező befolyásolja (179). A nemzetközi irodalom eredményeit áttekintve (79, 180, 181) megállapíthatjuk, hogy a platina tartalmú gyógyszerek ototoxikus mellékhatásának megjelenését a ciszplatin metabolizmusában fontos szerepet betöltő glutation-S-transferáz (GST) enzimek bizonyos típusainak jelenléte, vagy hiánya is befolyásolja. Ezeket az idézett, korábbi vizsgálatokat retrospektíven végezték és szubjektív hallásvizsgáló módszereket, például küszöb audiometriát alkalmaztak a halláskárosodás megállapításához, ellentétben az általunk alkalmazott objektív hallásvizsgáló módszerekkel.

4.2.1 Beteganyag és módszer

A korábbi (lásd 3.2. pont) vizsgálataink eredményei csak részben magyarázták a klinikai tapasztalatainkat. Elsősorban azt a megfigyelést nem tudtuk alátámasztani, hogy az ototoxikus kemoterápiával kezelt betegek egy része- már az első kezelési ciklust követően, vagy alatt- halláscsökkenésről, fülzúgásról, szédülésről számol be, mely panaszok gyakran reverzibilisek. Ezért prospektív vizsgálati protokollt készítettünk az akut ototoxicitás vizsgálatára, és DPOAE méréssel, mely szélesebb frekvenciatartományban mér, frekvenciaspecifikusabb és szenzitívebb, mint a többi otoakusztikus emissziós vizsgálat, mértük ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek hallását, közvetlenül az első kezelés előtt és után. Az Országos Onkológiai Intézet „C” belgyógyászati osztályán, 2008 júniusa és 2012 novembere között végzett prospektív vizsgálatunk során már közvetlenül az első kezelés előtt és alatt mértük DPOAE-val betegek hallását. Az Intézetben a hagyományos betegutakon, egymást követően jelentkező, 137, heretumor miatt kezelt beteget vontunk be, közvetlenül első kemoterápiás kezelési ciklusuk megkezdése előtt. Betegek beválasztása során kizáró körülménynek számított az ismert presbyacsis, illetve az induló hallásküszöb 20 dB-nél nagyobb eltérése az átlagtól, 2-8 kHz tartományban, vagy a betegek adatainak felvételekor tapasztalt, egyéb betegségek okozta halláskárosodás, valamint

korábbi kemoterápia, vagy más ismert ototoxikus kezelés. A beválasztott, csírasejt tumoros betegeknek platina-alapú, kombinált kemoterápiát kaptak egy ciklusban, mely 20 mg/m² ciszplatin, 5 napon át, 100 mg/m² etoposidot, 5 napon át, és 3×30 egység bleomycint tartalmazott. A kutatási tervet és a vizsgálati protokollt az Országos Onkológiai Intézet Etikai Bizottsága jóváhagyta és minden, a vizsgálatba bevont beteg aláírásával igazolta, hogy részletes és kielégítő tájékoztatást követően beleegyezését adta a vizsgálathoz.

4.2.1.1 A vizsgálat részletes menete

Audiometria és a hallás értékelése

1. A kemoterápiás kezelés kezdete előtt közvetlenül (1. nap)

A vizsgálat menetének ismertetése a beteggel, beleegyezés kérése.

- Anamnézis felvétele.
- A külső hallójárat otoszkópos vizsgálata.
- A középfül vizsgálata tympanométerrel.
- Szubjektív audiometria (küszöbaudiometria) végzése.
- DPOAE vizsgálat.
- Az adatok számítógépben történő rögzítése (Excel táblázat).

2. A kemoterápia befejezésének napján, a kezelés után (5. nap)

- Beteg kikérdezése (szubjektív panaszok).
- A külső hallójárat vizsgálata otoszkóppal.
- A középfül vizsgálata tympanométerrel.
- Szubjektív audiometria (küszöbaudiometria) végzése.
- DPOAE vizsgálata.
- Az adatok rögzítése (Excel táblázat).

Beválasztási kritériumok:

- Az Országos Onkológiai Intézetben kezelt olyan heretumoros betegek, akik korábban kemoterápiás kezelést még nem kaptak.
 - 55 év alatti életkor (a presbycusis elkerülésére).
 - Szabad külső hallójárat, otoszkóppal vizsgálva.
 - „A” típusú tympanogram (ld. később).
- „megfelelő, egészséges” (l.d. később) kiindulási DPOAE értékek

A kezelés megkezdését megelőzően a következő klinikai adatokat gyűjtöttük össze a beválasztott betegektől: életkor, korábbi fül-orr-gégészeti betegségek, korábbi és jelenlegi halláspanaszok, fülzúgás, szédülés, dörejártalom, zajártalom, zajos környezetnek kitettség, dohányzási szokások, és halláskárosodáshoz vezető kockázati tényezők. A betegek szubjektív, hallással kapcsolatos panaszait, (fülzúgás, hallásvesztés, időszakos szédülés) melyeket észrevettek és jeleztek a kezelés alatt, vagy utána (még a következő kemoterápiás ciklus előtt) szintén feljegyeztük táblázatainkba.

Ezután otoszkópos vizsgálatot végeztünk a hallójárat és a dobhártya vizsgálatára, majd megmértük a dobüregi nyomást. A dobüregi nyomás normálistól való eltérése a beteg vizsgálatból való kizárását vonta maga után, amennyiben azt nem fülzsír jelenléte okozta. Ha a fülzsír eltávolítását követően megmért dobüregi nyomás normális értéket („A” típusú görbe) mutatott, a beteget tovább vizsgáltuk, ettől eltérő esetekben kizártuk. Az onkológia osztályon kialakított hangszigetelt hallásvizsgáló kabinban elvégeztük a szubjektív hallásküszöb mérését, majd DPOAE vizsgálatot végeztünk az OAE mérőkészülékkel (Madsen Capella; GN Otometrics, Taastrup, Dánia), mindkét fülön a kemoterápia előtt és után. Az f1 és f2 intenzitás az elsón 65 dB (SPL) hangnyomás szinten volt, a másodikon 55 dB SPL, az f2/f1 arány pedig 1.22 volt.

A kritériumok a DPOAE megléte esetén mindkét frekvenciára a következők voltak:

- A jel- zaj arány ≥ 6 dB SPL.
- A minimum amplitudókat, minden egyes mért frekvenciára specifikusan állapítottuk meg (tekintetbe véve a DPOAE eszköz sáv tartományát): 750 Hz: -4.2 dB; 1,000 Hz: -3.4 dB; 1,500 Hz: -3.3 dB; 2,000 Hz: -5.3 dB; 3,000 Hz: -6.2 dB; 4,000 Hz: -2.1 dB; 6,000 Hz: -5.6 dB; és 8,000 Hz: -5.6 dB.
- Az emissziós válaszokat a normálistól eltérőnek tekintettük, ha ezeknek a feltételeknek nem feleltek meg. Ezekben az esetekben megismételtük a vizsgálatot, hogy meg tudjuk erősíteni az eredményt.

A disztorziós otoakusztikus emissziót a betegeknek mind a jobb, mind a bal fülében megvizsgáltuk a kemoterápia első ciklusa előtt (E), és után (U), (1-2 órával az ötödik napi infúzió vége után). Pozitív különbségeket (E-U) szignifikáns ototoxikus klinikai

változásnak tekintettünk, ha nagyobb volt, mint 14 dB, 750 Hz esetén és/vagy nagyobb, mint 7 dB magasabb frekvenciáknál (182-185).

A szigorú beválasztási kritériumok alkalmazásával nagyszámú beteg alkotta, egynemű betegcsoport jött létre, mely a statisztikai feldolgozást nagymértékben segítette.

Adatainkat Microsoft Excel táblázatban rögzítettük. A DPOAE mérések eredményeit (E- (előtte) vs. U- (utána)), mindkét fülön, minden frekvencián két mintás t- próbával elemeztük, és a $P < 0.05$ eredményt statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Statisztikai vizsgálatainkat NCSS 2007 software-rel végeztük, (NCSS and PASS. Number Cruncher Statistical System, Kaysville, UT, www.ncss.com).

5. Eredmények

5.1 Eredményeink TEOAE vizsgálatunkkal

Eredményeinket a 12. számú táblázatban foglaltuk össze. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns, ototoxikus hatásra utaló különbséget ($p=0,32$) az emisszió amplitúdójában, sem a kezelés előtt és után, sem a pedig a betegek és a kontroll csoport összehasonlítása során. A fizikális vizsgálat sem igazolt eltérést.

12. táblázat A TEOAE amplitúdók ciszplatin kezelés előtt és után (I. csoport), illetve a kontroll csoportban (II. csoport) (23)

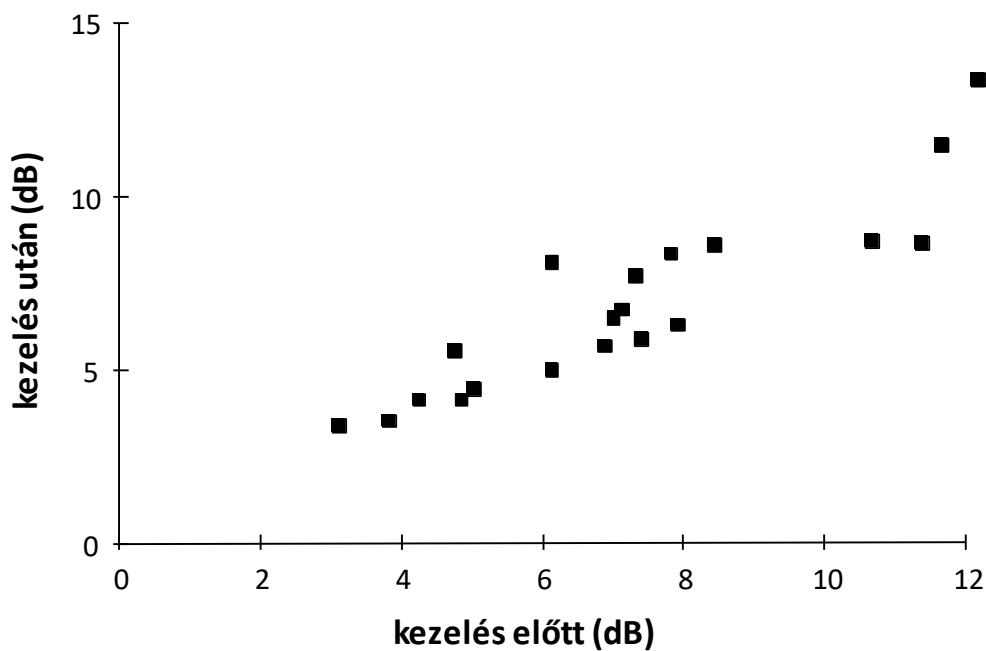
	Amplitúdó (dB)	
	Átlag \pm SD	
	Előtte	Utána
I. csoport (kezelt betegek)	7,0 \pm 2,9	6,6 \pm 3,1
II. csoport (kontroll)	8,1 \pm 3,2	7,9 \pm 3,1

A 7. ábra a kezelés előtti és utáni tranziens ototakusztikus emissziós görbék átlag amplitúdójának megoszlását mutatja. Az I. csoportban 2 betegnél az első vizsgálat során (valószínűleg zajártalom okozta) hallásküszöb- emelkedést találtunk a magas frekvenciákon, a tympanometria eredménye minden esetben normális volt. Nem változott a szubjektív tisztahang küszöb audiometria eredménye a kezelés után és betegeink sem számoltak be halláscsökkenésről, vagy fülzúgásról. A heretumoros és a kontroll csoport között sem a fizikális fülészeti vizsgálat, sem a tympanometria, sem pedig a konvencionális tisztahang- küszöb audiometria (küszöbérték változás kisebb, mint 10 dB) nem mutatott különbséget.

A tisztahang küszöb épnek mért hallású betegek mindegyikénél (100%) ki tudtunk váltani TEOAE-t. A szubjektív audiogram kezelés előtt és után nem mutatott különbséget. Az első csoportban annak a két betegnek, akinek halláscsökkenést észleltünk magasabb frekvenciákon a kiindulási állapotban, a kezelés után sem változott a hallása küszöbaudiometriával.

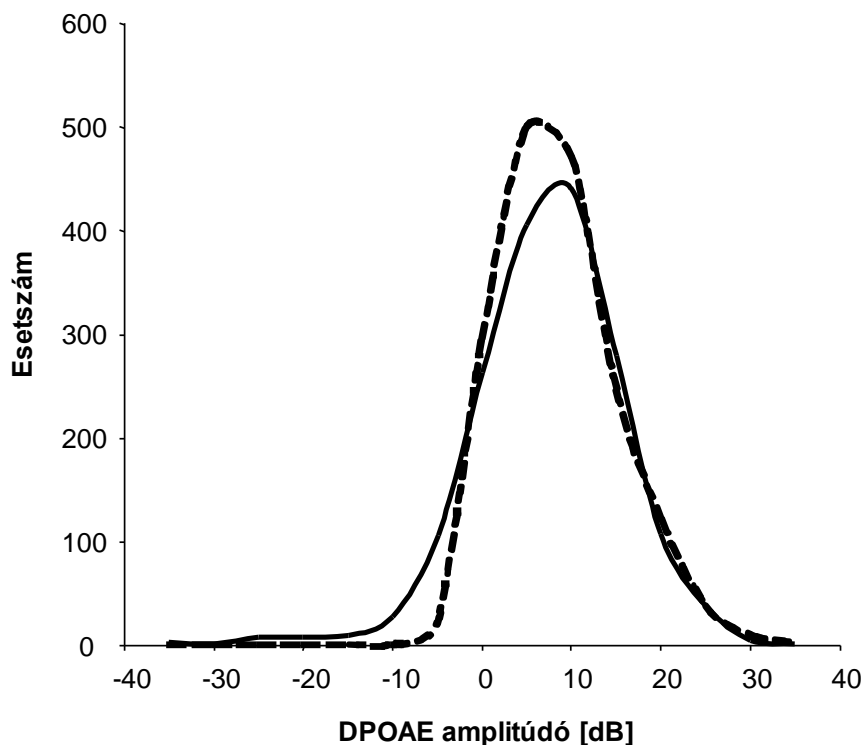
A heretumoros- és a kontroll csoport között sem a fülészeti fizikális vizsgálat, sem a tympanometria, sem a tisztahang küszöb audiometriai vizsgálat (küszöbérték változás kisebb, mint 10 dB) nem igazolt szignifikáns különbséget.

A sokkal érzékenyebbnek bizonyuló TEOAE vizsgálattal amplitúdó- értékekben nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket, sem a betegcsoport tagjainak kezelés előtti és utáni adatainak összevetésekor, sem a beteg-, illetve a kontroll csoport adatainak összehasonlításakor (7. ábra).



7. ábra A TEOAE amplitúdója ciszplatin kezelés előtt és után (23)

5.2 Eredményeink DPOAE vizsgálattal



8. ábra A platina alapú terápiával kezelt here tumoros betegek mindkét fülén, minden frekvencián mért, összesített DPOAE amplitúdó értékeinek eloszlása az első ciszplatin kezelés előtt (- -), és után (-) (101)

Az amplitúdók átlaga statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt az első kezelési ciklus után, a mért nyolcból három különböző frekvencián, így 750 Hz-nél, valamint 6- és 8 kHz-nél. Betegeink többségénél (96%) egy, vagy mindkét fülön jelentkezett pozitív változás (E-U). 85 esetében (62%) a pozitív változás (azaz a hallásromlásra jellemző amplitúdóváltozás) mértéke elérte, vagy meghaladta az ototoxicitás szintjét. Betegeink klinikopatológiai jellemzőit az 13. táblázat tartalmazza. A betegek által jelzett szubjektív halláspanaszok gyakorisága a ciszplatin kezelés első ciklusát követően szignifikánsan megnőtt a kezelés megkezdése előtti panaszokhoz képest. ($P < 0.003$).

13. táblázat Platina alapú kemoterápiával kezelt csírasejt tumoros betegek klinikopatológiai jellemzői és fülészeti anamnézise (101)

Paraméterek	N (%)
Átlagéletkor, év (tartomány)	32.8 (18-58)
Tumor stádium	
1a	26 (19)
1b	26 (19)
1s	4 (3)
2a	22 (16)
2b	35 (26)
2c	12 (9)
3a	5 (4)
3b	7 (5)
Szöveti típus	
Seminoma	34 (25)
Non-seminoma	103 (75)
Korábbi fülészeti probléma	
Nem	86 (63)
Igen	12 (9)
Ismeretlen	39 (28)
Zajártalom	
Nem	58 (42)
Igen	40 (29)
Ismeretlen	39 (28)
Zajszennyezés	
Nem	57 (42)
Igen	41 (30)
Ismeretlen	39 (28)
Hallásvesztési rizikófaktorok	
Nem	66 (48)
Igen	36 (26)
Ismeretlen	35 (26)
Dohányzás	
Nem	32 (23)
Igen	66 (48)
Ismeretlen	39 (28)
Halláspanasz	
Az első ciklus ciszplatin kezelés előtt	
Nem	91 (66)
Igen	3 (2)
Ismeretlen	43 (31)
Az első ciklus ciszplatin kezelés után	
Nem	81 (56)
Igen	15 (12)
Ismeretlen	44 (32)

A mért disztorziós érték az első ciklus ciszplatin előtt(E) és után(U), minden egyes frekvencián, a betegek jobb és bal fülében jelentős különbségeket mutatott (E-U) alacsony (750Hz) és magas frekvenciáknál (6000 és 8000 Hz) (14. táblázat). Mindkét fülön a 750- 1000 Hz tartományban, illetve 6000 és 8000 Hz-en az ototoxicitásra utaló amplitúdóértékek arányának növekedését találtuk. Az ototoxicitás megoszlása a jobb- és bal fülek között nem mutatott szignifikáns különbséget. Negyvenöt betegnél (33%) legalább az egyik fülben, négyenél (3%) pedig mindkét fülben jelentkezett ototoxikus amplitúdóváltozás kettő, vagy több frekvencián. Azoknál a betegeinknél, akiknél az ototoxicitás legalább két, vagy több frekvencián (14 eset) is kialakult, csak mintegy 29%-ban mértünk ototoxicitást, nem szomszédos frekvenciákon. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns kapcsolatot az ototoxicitás és a 13. táblázatban felsorolt bármely paraméter között.

A disztorziós otoakusztikus emissziót az első ciklus ciszplatin előtt (E), és közvetlenül utána (U) mérve, minden frekvencián jobb és bal fülön szignifikáns különbséget eredményezett (E-U) alacsonyabb (750 Hz) és magasabb frekvenciákon (6000 és 8000 Hz) egyaránt (14. táblázat).

14. táblázat Az első ciklus ciszplatin kezelés hatása disztorziós kombinációs otoakusztikus emisszióval mérve, csírasejt tumoros betegeknél (101)

	Frekvencia [kHz]							
	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8
Jobb fül								
E	4.45	6.49	6.90	3.47	3.04	7.39	7.80	8.64
U	2.64	5.79	6.29	2.72	2.04	6.40	5.96	5.62
Változás (E-U)	1.81	0.70	0.61	0.75	1.00	0.99	1.84	3.02
95% KI (E-U)	0.66-2.96	-0.46-1.87	-0.44-1.65	-0.26-1.76	-0.34-2.34	-0.39-2.37	0.56-3.11	1.63-4.42
P *	0.003	0.238	0.256	0.150	0.147	0.162	0.006	0.001
Bal fül								
E	4.27	6.22	6.29	3.24	2.58	7.17	8.11	9.93
U	2.56	6.48	6.47	3.19	2.71	7.59	6.92	5.81
Változás (E-U)	1.71	-0.26	-0.18	0.05	-0.13	-0.42	1.19	4.12
95% KI (E-U)	0.38-3.04	-1.51-1.00	-1.17-0.81	-0.94-1.04	-1.26-1.01	-1.39-0.54	-0.15-2.52	2.61-5.63
P *	0.013	0.687	0.499	0.915	0.828	0.387	0.085	0.001

E, ciszplatin kezelés előtt; KI, konfidencia intervallum, U, ciszplatin kezelés után

* kétmintás t-próba

A mért eredmények DPOAE átlag amplitúdó [dB] értéként számolva.

Az előtte (E) és utána (U) mért disztorziós emissziós amplitúdók megoszlása (minden frekvencián és mindkét fülön mért amplitúdó értékeket együttesen, egyszerre figyelembe véve) eltolódást mutat az alacsonyabb amplitúdó értékek irányába, ha az U (utána) értékeket hasonlítjuk az E (előtte) értékekhez (8. Ábra). Hasonló eltolódást figyelhetünk meg mindegyik frekvencián, mindkét fülön (az adatok itt nem szerepelnek). Abból a célból, hogy megállapítsuk a korán jelentkező hallásromlás (ototoxicitás) szintjét, a pozitív különbségeket (E-U) tovább elemeztük. A betegek többségénél (96%) jelentkezett pozitív változás egy, vagy mindkét fülön, és 85 (62%) esetben a pozitív különbségek elérték az ototoxicitásra jellemző szintet. 55 (40%), illetve 30 (22%) betegnél az ototoxicitás egy, vagy mindkét fülön, külön-külön is megjelent. Az ototoxicitásra jellemző amplitúdóváltozások szintjét elérő esetek megoszlását a 15. táblázatban részleteztük. Vizsgálataink során kimutattuk, hogy már az első ciklus ciszplatin (100 mg/m²) kezelés után is a betegek egy részénél irreverzibilis változás alakulhat ki a belsőfül működésben, mely a hallás romlását eredményezi.

15. táblázat Az első ciklus ciszplatin kezelés utáni ototoxikus* esetek eloszlása DPOAE mérés alapján csírasejt tumoros betegeknél (101)

	Frekvencia [kHz]								Minden frekvencián
	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	
	Küszöb [dB]								
	>14	>7	>7	>7	>7	>7	>7	>7	
Jobb fül	3	13	8	7	9	6	13	18	45
Bal fül	5	9	7	5	7	7	13	16	39
Egyoldali	7	21	15	12	15	12	23	27	40
Kétoldali	1	1	0	0	1	1	3	7	22

Az értékek %-ban vannak feltüntetve

* ahol a DPOAE amplitúdóváltozása meghaladta a küszöbértéket

6. Megbeszélés

6.1 Megbeszélés- TEOAE vizsgálat

Davis Kemp 1978-as felfedezését követően az otoakusztikus emisszió fokozatosan az egyik legfontosabb objektív hallásvizsgálati módszerré vált, mert a cochlea működését gyorsan, objektíven és nem invazívan tudjuk mérni segítségével. Az 1990-es évektől egyre elterjedtebbé vált, mivel a korábbi módszereknél lényegesen egyszerűbben alkalmazható, mert nem igényel sem hangizolált mérőhelységet, sem képzett személyzetet. A módszer különösen hasznos, ha hangizolált helység, vagy a betegek érdemi közreműködésének hiányában kell toxikus anyagok, gyógyszerek, vagy anyagcseretermékek cochleára gyakorolt hatását vizsgálnunk. Több kutatócsoport is kihasználta a TEOAE vizsgálatok ezen előnyeit a daganatellenes ciszplatin halláskárosító hatásának megismeréséhez. Plinkert és Kroebe (90) 100 mg/m^2 egyszeri, rövid idő alatt történő beadását követően, 20 betegnél a TEOAE amplitúdójának 30%-os csökkenését észlelték, a betegek 31%-nál anélkül, hogy a hagyományos audiogram változott volna. Beck és munkatársai ugyanekkor dózis hatására 12 betegnél 13%-os amplitúdó csökkenést regisztráltak (25). Ezek az eredmények azt támasztották alá, hogy a TEOAE mérés lehetővé teszi a ciszplatin ototoxikus hatásának dokumentálását a hagyományos szubjektív audiometriai vizsgálatoknál érzékenyebben, és időben korábban is. A maradandó hallásromlás tovább nehezíti a betegek életkörülményeit, ezért kiemelten fontos olyan kezelési protokollok kidolgozása, melyek még hatékonyan gátolják a daganatok növekedését, de minél kevésbé (oto)toxikusak. Általánosságban ismert, hogy az alacsony dózisú- hosszú ideig tartó kezelések kevésbé ototoxikusak, mint a nagy dózisú- rövid idejűek (88). Ezért célul tűztük ki azt is, hogy megállapítsuk, vajon napi 20 mg/m^2 ciszplatin 5 napig alkalmazva, (az összdózis 100 mg/m^2) közvetlenül az utolsó kezelés után visszamérve, megváltoztatja-e TEOAE amplitúdóját.

A ciszplatin belsőfület károsító hatása kezdetben a magasabb (8000 Hz feletti) frekvenciákon alakul ki (30, 73), így a TEOAE mérési spektrumában (500 és 4000 Hz között) nem jelentkezik azonnal és közvetlenül az ototoxikus hatás. Avan és munkatársai 1993-ban megjelent közleményük (186) szerint igazolták, hogy a TEOAE amplitúdója akkor is csökken, ha az emisszió frekvenciatartományánál magasabb frekvenciákon mutatható ki halláscsökkenés, annak ellenére, hogy ezek a frekvenciák nem is

reprezentáltak a tranziens otoakusztikus emisszió spektrumában. Erre alapoztuk azt a véleményünket, mely szerint a TEOAE alkalmas a ciszplatin magas frekvenciákon jelentkező halláskárosító hatásának vizsgálatára. Méréseinket lineáris üzemmódban, küszöb feletti ingerrel végeztük, mert korábbi vizsgálatainkkal szerzett tapasztalataink szerint ez a módszer érzékenyebb, mint a nonlinearis stimulus használata.

Eredményeink nem mutattak szignifikáns amplitúdó változást napi 20 mg/m^2 ciszplatin 5 nap alatt történő beadása esetén, amely 100 mg/m^2 egységnyi testfelületre jutó összdózisnak felel meg. Ez változatlan cochlea- működésre utal, ellentétben azzal, amit a fenti szerzők 100 mg/m^2 ciszplatin egyszeri, 1 óra alatt történő beadását követően találtak. Az eltérések okait keresve felmerült, hogy a különböző protokollok, illetve egyéb tényezők magyarázhatják ezeket. Plinkert és Kroeber kontroll vizsgálataikat 4 héttel a kezelés után végezték, mi pedig az 5. napon, így elképzelhető, hogy a mi méréseink megelőzték az általuk észlelt, szubakut, vagy későbbi ototoxikus hatás kialakulását. Az általunk vizsgált betegek fiatalok voltak (22-39 év, átlag: 27 év), Beck és munkatársai vizsgálatában pedig átlagosan 53 évesek, ami közel a duplája, tehát az életkor befolyása sem zárható ki. Mivel a gyógyszerkombinációkban használt egyéb daganatellenes szerek ototoxikus mellékhatására utaló adatok nem ismertek, ezért ezeket figyelmen kívül hagytuk. Mérési eredményeink eltérésének egyik lehetséges magyarázatát adhatta a már korábban is jelzett megfigyelés, hogy az azonos dózisú ciszplatin több napra elosztva kevésbé toxikus, mint amikor egy nap alatt adják be (88, 89). Feltételeztük, hogy a kisebb szérumszükséglet miatt az általunk alkalmazott protokoll, vagyis az ugyanakkora összdózisú ciszplatin, több napra elosztva, bizonyult kevésbé ototoxikusnak.

Az irodalmat áttekintve úgy találtuk, hogy a mi vizsgálatunk volt az első, amelyben TEOAE készülékkel a kezeléssel párhuzamosan, illetve közvetlenül a kezelés befejezését követően vizsgálták ciszplatinnal kezelt here tumoros betegek korai halláskárosodását. Adataink alapján az általunk alkalmazott kemoterápiás protokoll során nem találtunk szignifikáns változást betegeink belsőfül működésében. További vizsgálatokat terveztünk, melyek megerősíthették ezt a feltételezést, így lehetővé téve a ciszplatin kezelés ototoxikus mellékhatásainak csökkentését a korábbi, egy nap alatti protokoll megváltoztatásával. Végeredményben azt a lehetőséget vetettük fel, hogy hasonlóan effektív kezelések közül, különösen, ha a betegeink várható életkilátásai jók, azaz alacsony kockázatú betegcsoportba tartoznak, akkor az alacsonyabb napi ciszplatin dózist

tartalmazó protokollt szükséges alkalmazni. A tartós ciszplatin kezelés kései hatásainak vizsgálatát is tervbe vettük.

6.2 Megbeszélés- DPOAE vizsgálat

Ahogy a dolgozat első részében már részletesen leírtuk, a ciszplatin alapú daganatellenes kemoterápiával kezelt betegek megközelítőleg 50%-nál találunk ototoxikus mellékhatást. Az arány és az ototoxicitás mértéke például az életkor függvénye is, hiszen a gyermekek körében még magasabb az arány (60%). De más tényezők, így a kemoterápiát megelőző, fej-nyaki régiót érintő sugárkezelés is hajlamosít a hallásromlásra (10). Genetikai tényezők is jelentős mértékben fokozhatják a fogékonyságot (79).

A prospektív vizsgálati protokollunkra alapozva heretumoros betegeinknél, már az első ciklus ciszplatin kezelést követően a DPOAE amplitúdójának szignifikáns csökkenését találtuk. Ezek az eredményeink jól illeszkednek a szakirodalomban találtakhoz; noha, az irodalmi eredmények pontos összehasonlítás rendkívül nehéz, tekintettel a különböző mérési feltételekre és vizsgálati protokollokra (mint a betegek száma, életkora, nemi megoszlása, a ciszplatin dózisa, az egyes betegek saját, kiindulási mérési eredményei, vagy kontroll csoport használata referenciaként, statisztikai módszerek stb.) (16. táblázat)

16. táblázat Első vagy második ciklus ciszplatin kezelés hatása DPOAE-val mérve a különböző tanulmányok alapján

Hiv	N (kontroll)	Férfi [%]	Kor átlag [év]	Tumor típusa	Ciszplatin dózis/cikl [mg/m ²]	Vizsgált frekvenciák [kHz]	Mért frekvenciák [kHz]	Amplitudó változás [dB]	Alkalmazott statisztikai teszt	Statistikailag szignifikáns károsodás	Betegek aránya [%]
(22)	1	100	48	Pros	100	0.25-8	6-8	5-10	n.i.	igen*	100
(16)	33	58	62	Vált	50-100	0.8-8	3-5	>5*	ANOVA	igen*	91
(26)	6	100	56	FNY	100	0.5-8	0.5-8	0.6-4.9	Wilcoxon	igen*	n.i.
(19)	12	50	9	Vált	50	1-6	4-6	5-10	kétmintás t	igen ⁿ	50
(23)	16(44)	75(59)	2	Vált	80-120	1-6	4-6	n.i.	Fisher egzakt	igen*	50
(27)	13	54	13	OS	120	1-6	1-6	enyhe	ANOVA	nem*	n.i.
(20)	24	0	44	NGY	100-150	0.5-16	3,4,11	1.5-4.2	kétmintás t	igen ⁿ	n.i.
(17)	1	100	16	OS	120	0.25-8	3-5.5	5-10	n.i.	igen*	100
(24)	30	83	14-50	FNY	100	1-10	6-10	n.i.	Wilcoxon	igen*	63
(10)	26	54	13	Vált	60-120	1-8	3-4	>4*	n.i.	igen ⁿ	73
(14)	44	75	60	FNY	60-80	0.5-8	1-8	>7*	ANOVA	igen*	43
(25)	10	60	41	FNY	100	4-10	6-10	n.i.	χ ²	igen*	70
(15)	10	60	58	Vált	120	0.5-8	n.i.	>7*	MANOVA	nem*	0
JV	137	100	33	CHT	100	0.75-8	0.75,6,8	>7*	kétmintás t	igen ⁿ	62
(4)	104(40)	100(100)	36	CHT	100	0.75-8	1-2,4-8	0.6-3.1	kétmintás t	nem*	n.i.
(18)	9	n.i.	<18	Vált	120-160	1-6	3-6	7-12	kétmintás t	igen ⁿ	n.i.
(21)	18(32)	100(47)	58	n.i.	120-200	3.175	3.175	4.6	ANOVA	igen ⁿ	28

ckl, ciklus; CHT, csírasejtes heretumor; FNY, fej-nyak; Hiv, hivatkozás; JV, jelen vizsgálat; n.i., nincs információ; NGY, nőgyógyászati; OS, osteosarcoma; Pros, prosztata; Vált, változó;

* a károsodás mértéke növekedett (több frekvencián és/vagy mért amplitúdónövekedés) a következő ciszplatin kezelés után;

ⁿ további ciklusok eredményeiről nincs információ;

- összehasonlítás az alapértékhez képest (kivéve, ha egy kontrollcsoport jelen volt);

* - amplitudó változás küszöbértéke

A 16. táblázatban a ciszplatin ototoxikus hatását DPOAE-val vizsgáló közleményeket gyűjtöttünk össze és ezeket a publikációk időpontjai alapján állítottuk sorba. Néhány közleményben, a DPOAE vizsgálatok eredményeit az első ciszplatin ciklus után nem találjuk meg külön (vagy a ciklusok számát egyértelműen nem tudjuk meghatározni az alkalmazott kumulatív dózisból: valószínűleg leginkább 1–2 ciklus); ezért, ezeket az adatokat külön, a 16. táblázat aljára gyűjtöttük össze.

Ress és munkatársai (93) elsőként mérték a DPOAE-t egy követéses vizsgálatban és kimutatták, hogy az egy ciklus ciszplatin kapó betegek 91%-nak klinikailag megváltozott a hallása (a változás típusai: > 5 dB shift, 2 vagy több, egymást követő frekvencián; vagy magasabb frekvenciákon egy- egy kiugró érték, ami megmaradt, vagy tovább romlott a DPOAE mérési időszakok között) (27). Néhány vizsgálat kivételével, melyekben a ciszplatin monoterápiában alkalmazták, a vizsgálatok többségében, csakúgy, mint a miénkben, a ciszplatin más, nem ototoxikus daganatellenes szerekkel, vagy radioterápiával kombinálták (187). Csak néhány közleményt találtunk (91, 92, 187, 188), mely azt tűzte ki elsődlegesen céljaul, hogy megvizsgálja és meghatározza a ciszplatin ototoxicitását, már az első kezelési ciklust követően. Mindegyik statisztikailag szignifikáns DPOAE- amplitúdó shiftet talált; mindamelllett, csak két dolgozat közölte az ototoxicitás miatt érintett betegek arányát vagy számát (50% és 73%) (92, 188). Más szerzők a ciszplatin dózis szerepét vizsgálták, illetve folyamatosan monitorizálták a DPOAE válaszok amplitúdóját, a kezelés teljes időtartama alatt.

McMillan és munkatársai közleményükben (189) leírták a referencia intervallum becslés statisztikai alapjait olyan esetekben, amikor a sorozatban monitorizált betegek eredményeit hasonlították össze a statisztikailag illeszkedő referencia- népesség adataival. Ugyanakkor ők a DPOAE-t csak egy frekvencián mérték, így ennek megfelelően, az általuk igazolt ototoxikus esetek aránya (28%) volt a legalacsonyabb a táblázatunkban. Az ototoxikus esetek számát sajnálatosan nem minden vizsgálatban jelentették (69%). A megfigyelt ototoxikus esetek mediánja (átlag) (27, 91-93, 182, 184, 188-192) 63% (57%), mely érték nagyon hasonló az általunk találthoz (62%). Az ototoxicitás megállapításának kritériumai nem egységesek. Jelenleg nincs olyan egyetemesen, általánosan meghatározott és elfogadott kritérium rendszer, mely a DPOAE amplitúdó változásait alapul véve határozza meg a belsőfül károsodását. Mindazonáltal, az elmúlt 5 évben számos közlemény szerzői (182, 184, 188), beleértve a mi

vizsgálatunkat is, küszöbértéket használtak a DPOAE amplitúdó változások értékelésére, különösen a Beattie és munkatársai által javasolt módszer alapján (185).

Legfontosabb következtetésként megállapíthatjuk, hogy a fent idézett eredmények többsége és a saját, mostani vizsgálatunk alapján a ciszplatin ototoxikus hatása már az első ciklus után jelentkezik; csak a károsodás mértékében és az érintett betegek arányában találunk eltéréseket a különböző vizsgálatokban. Ennek magyarázatát a vizsgálatok során alkalmazott eltérő paraméterek és metodológiai különbségek (úgy mint a betegek életkora, a bejuttatott ciszplatin összdózisa és adagolása, mérési módszerek különbözőségei stb.) adják meg. Általánosságban ismert és a korábbi mérési eredmények is alátámasztották a ciszplatin okozta, belsőfül eredetű, szenzorineurális halláskárosodást, valamint mostani méréseink során is igazolódott, hogy túlnyomórészt a magasabb frekvenciák érintettek (184); ugyanakkor jelenlegi vizsgálatunk eredményei és néhány más közlemény (38, 184, 187, 193) szintén azt találta, hogy az amplitúdó csökkenés alacsonyabb frekvenciákon (pl. 1 kHz) is megjelent. Egy közlemény kivételével, ahol az adatokat nem részletezték, a 17-ből csak háromban figyeltek meg a DPOAE amplitúdó értékekben statisztikailag nem szignifikáns csökkenést az első ciklus után. Ugyanakkor, a további ciklusok során a ciszplatin ototoxicitása ezekben a vizsgálatokban is kimutatható volt (38, 182, 184, 194). Ráadásul mindegyik, a IV. Táblázatban felsorolt közleményben, amelyekben DPOAE-t mértek a második, illetve további ciszplatin ciklusok után, fokozódó hallásromlást regisztráltak. Hogy az első ciszplatin ciklust követően nem észleltek hallásromlást egyes vizsgálatokban, a saját jelenlegi vizsgálatunkkal összehasonlítva tapasztalt metodológiai különbségeknek is betudható:

- kontroll csoport vs. a kezelt betegek mérési adatai, ahogy korábbi vizsgálatunkban mi is mértünk (38),
- nem határoztak meg kizárási kritériumokat egyes DPOAE értékek megjelenéséhez (38, 182, 193),
- illetve nem állapítottak meg küszöbértéket az ototoxicitás meghatározásához (38, 193),
- eltérő statisztikai módszereket alkalmaztak (182, 193),
- különböző átlagéletkorú és nemi eloszlású betegcsoportokat vizsgáltak (182, 193).

Tudomásunk szerint vizsgálatunk az első prospektív, és eddig a legnagyobb elemszámú, ciszplatinnal kezelt, csírasejt eredetű heredaganatos betegeket követő vizsgálat, amiben közvetlenül az első ciklus előtt és után DPOAE-val mértük a hallást (korábbi (38) és jelenlegi vizsgálatainkon kívül minden közlemény kevesebb, mint 50 beteg eredményeiről számolt be). Betegcsoportunk mérete (137 beteg), homogenitása (nem, életkor), és a szigorú audiológiai beválasztási kritériumok (presbycusis kizárása, egyéb potenciális belsőfül károsító hatások kizárása) miatt statisztikailag erős következtetések vonhatók le. Ugyanakkor fel kell hívnunk a figyelmet közleményünk korlátaira is. Betegeink klinikopatológiai paramétereinek összefüggtek az ototoxicitás megjelenésével, de nem találtunk összefüggést a DPOAE shift szintjével. Más eredményekkel való összevetést nehezíti, hogy nem a Dille és munkatársai által, az ototoxikus kockázat becslésére kidolgozott, többváltozós modellt (195) alkalmaztuk. Elemeznünk kell további ciszplatin ciklusok hatását és bármely kapcsolatot az ototoxicitás és a részletesebb klinikopatológiai paraméterek (ideértve bizonyos genotípusokat (196)) között, hogy megtaláljuk az ototoxicitás egyénre jellemző markereit. Ezek a marker elősegíthetik, hogy a lehetséges védelmi stratégiákat alkalmazhassuk az érintett betegeknél. A szóba jöhető stratégiákat, így a helyileg, vagy szisztémásan alkalmazott gyógyszereket, egyéb szereket és az antioxidánsok lehetséges szerepét a ciszplatin-indukálta ototoxicitás molekuláris mechanizmusában, részletesen megtaláljuk az alábbi, releváns összefoglaló közleményekben (172, 196, 197). A személyre szabott terápiák néhány éve még utópiának tűntek, de a génterápiás módszerek fejlődése és az elmúlt 10 évben a természetben, illetve a COVID-19 pandémia során szerzett tapasztalatok (vírusvektorok) alapján remélhetjük, hogy egyre közelebb jutunk a belsőfül működését megújító és javító módszerekhez.

Fontos, eredményeinkből levonható következtetés, hogy a hangsúlyt azoknak a betegeknél az azonosítására kell fektetnünk, akik kis onkológiai kockázatú (I.a. stádium), csírasejt eredetű here daganatban szenvednek. Esetükben szoros követés mellett eltekinthetünk az adjuváns ciszplatin kemoterápiától, így onkológiai gyógyulás mellett nem várható mellékhatás. Eredményeinkkel nemcsak here-, hanem fej- nyak-, nőgyógyászati, vagy egyéb daganatok miatt ciszplatinnal kezelt betegek ototoxikus mellékhatásainak gyógyításához is hozzájárulhatunk.

7. Következtetések

1. Az általunk alkalmazott OAE vizsgálatok (TEOAE, DPOAE) alkalmasak az ototoxikus hatások (pl. ciszplatin kemoterápia) követésére és a betegek halláskárosodásának objektív szűrésére. Érzékenyebben, korábbi fázisban jelzik a cochlea funkcióváltozását, mint a hagyományos tisztahang küszöb audiometria.
2. OAE vizsgálatok elsősorban fiatal, jó általános állapotú, ép hallású, presbyacusistól nem szenvedő betegek hallásvizsgálatára alkalmazhatók, kompromisszumok nélkül.
3. Az ototoxikus kezelések során rendszeresen, akár naponta is vizsgálható a cochlea funkció az otoakusztikus emisszióval, így folyamatosan monitorozhatjuk, nyomon követhetjük az ototoxicitás alakulását. Potenciálisan ototoxikus szerrel (pl. ciszplatin) kezelt betegek esetén az OAE-t rutinszerűen a szűrővizsgálat részévé kell tenni.
4. Heredaganatos betegeinknél az általunk alkalmazott kemoterápiás kezelés során TEOAE vizsgálattal nem találtunk szignifikáns változást a belsőfül működésében a korban és nemben illesztett kontrollcsoporttal összehasonlítva, illetve a kezelés előtti és utáni értékeket összehasonlítva sem.
5. A ciszplatin ototoxikus mellékhatásai csökkenthetők az alacsonyabb napi dózissal (de azonos onkológiai hatásosságú) kemoterápiás protokollok használatával. TEOAE vizsgálattal az alacsonyabb napi dózissal (20 mg/m^2 , 5 napig alkalmazva), de azonos összdózissal (100 mg/m^2 testfelület) ciszplatin kemoterápia mellett nem mutattunk ki korai ototoxicitást, szemben azokkal a vizsgálatokkal, amelyek során ugyanezt a dózist egy nap alatt adták be.
6. Irodalmi adatok alapján az eddigi legnagyobb számú betegen végzett prospektív vizsgálatainkkal, közvetlenül az első ciszplatin kezelési ciklus után betegeink közel kétharmadánál (62%) korai ototoxikus változásokat találtunk DPOAE méréssel.
7. DPOAE vizsgálattal ezeket a betegeket túlnyomórészt még a halláskárosodás klinikai megjelenése előtt sikerült azonosítani, így lehetőség nyílt a betegek szűrésére és kockázati besorolására az irreverzibilis halláskárosodás előtt.
8. További vizsgálatok szükségesek, melyekkel pontosabban meghatározhatjuk azokat a prediktív biológiai markereket, amelyek előre jelezhetik egyes betegek fokozott kockázatát a kemoterápia következtében kialakuló irreverzibilis halláskárosodásra, így lehetővé téve a személyre szabott otoprotektív kezeléseket vagy a megelőzést.

8. Összefoglalás

Munkacsoportunk az elmúlt 30 évben a hallószerv működését károsító, ototoxikus hatásokat kutatta egy objektív hallásvizsgáló módszer, az otoakusztikus emisszió (OAE) segítségével, melynek bevezetéséről elsők között számoltunk be Magyarországon. Az OAE különböző fajtáit (SOAE, TEOAE, DPOAE) kutatási céllal is vizsgáltuk, és az ototoxicitás megjelenését, gyakoriságát követtük, illetve azt, hogy hogyan függ a hatás az alkalmazott dózistól és az adagolás módjától. Elsőként az OAE szerepét határoztuk meg az objektív audiológiai vizsgálati sorban. Majd a krónikus veseelégtelenség és a dialízis okozta változásokat követtük tranziens otoakusztikus emisszióval (TEOAE). Összehasonlítottuk az ABR és TEOAE alkalmazhatóságát az akut ototoxicitás vizsgálatában. Megállapítottuk, hogy a TEOAE egyszerűbben kivitelezhető és hatékonyabb akut belsőfül változások követésében, mint a hagyományos eljárások és az ABR. Így megszerzett tapasztalataink alapozták meg az együttműködést az Országos Onkológiai Intézettel a kemoterápiák mellékhatásának vizsgálatában. A heredaganat a 15-35 év közötti férfiak leggyakoribb rosszindulatú tumora, mely ciszplatin alapú kemoterápiával kezelhető. Bevezetése óta a heredaganatos betegek közel 90%-a meggyógyul. A kezelés számos mellékhatása (nefro-, neuro-, ototoxicitás) ismert, de a legtöbb ma már kivédhető. A ciszplatin ototoxikus hatását szubjektív hallásvizsgálatokkal a szer alkalmazásának kezdetén igazolták. Az OOI-ben ciszplatinnal kezelt csírsejtes heretumoros betegek TEOAE-ját mértük, de nem igazoltunk akut károsodást. Ugyanakkor számos esetet kezeltünk a Semmelweis Egyetem Fül- Orr- Gégészeti Klinikáján, akiknél már az első kemoterápiát követően halláspanaszok alakultak ki. Ezért a nagyobb frekvencia tartományban, magasabb frekvenciákat közvetlenül mérő, specifikusabb DPOAE-val, prospektíven, nagyszámú beteg bevonásával megvizsgáltuk az első kemoterápiás ciklus előtt és után betegeink DPOAE-ját. Igazoltuk, hogy már az első ciszplatin ciklus a betegek 62 %-ánál akut hallásromláshoz vezet. Ez felhívja a figyelmet a beteg kiválasztás jelentőségére, mivel kis onkológiai kockázatú (I.a. stádium) betegeknél, szoros követés mellett eltekinthetünk a ciszplatin használatától. Eredményeinkkel nemcsak here-, hanem fej- nyak-, nőgyógyászati, vagy egyéb daganatok miatt ciszplatinnal kezelt betegek ototoxikus mellékhatásainak kivédéshez is hozzájárulhatunk.

Summary

Over the past 30 years, our group has been investigating the ototoxic effects by using an objective hearing test method, otoacoustic emission (OAE). Our group have published among the first the introduction of OAE tests in Hungary. Different types of OAE, spontaneous (SOAE), transient evoked (TEOAE) and distortion product (DPOAE), were also investigated. The appearance and frequency of ototoxicity and how this effect depends on the dose and route of drug administration were also monitored. Firstly the role of OAE among the objective audiological test series have been determined, then the changes caused by chronic renal failure and dialysis were followed by TEOAE. We compared the applicability of auditory brainstem response (ABR) and TEOAE in acute ototoxicity. We found that TEOAE is easier to perform and more effective in tracking acute inner ear changes than traditional procedures and ABR, thus a cooperation with the National Institute of Oncology (NIO) was established in order to study the side effects of platinum-based chemotherapies. Testicular cancer is the most common malignancy in men aged 15-35 years and is treated by cisplatin-based drug combinations, which cures nearly 90% of the patients. The side effects of cisplatin (nephrotoxicity, neurotoxicity, ototoxicity) are well-known, and most of them are preventable. The ototoxic effect of cisplatin was demonstrated by subjective hearing tests at the start of drug use. TEOAE was measured in patients with germ cell tumors treated with cisplatin in the NIO, but no acute damage was confirmed. However, we treated several cases at the Department of Otolaryngology of the Semmelweis University, who complained of hearing problems after the first cycle of chemotherapy. Therefore, with DPOAE, which measures higher frequencies and a wider frequency range, we prospectively examined the patients before and after the first cycle of cisplatin. Involving a large number of patients it was demonstrated that the first cisplatin cycle impairs inner ear function in 62% of patients. Therefore selection of patients is important, as in patients with low oncology risk (stage Ia), cisplatin may be omitted under close patient monitoring. Our results may contribute to the prevention of ototoxic side effects of patients treated with cisplatin not only for testicular, but also for head and neck, gynecological or other tumors.

9. Irodalomjegyzék

1. Pytel J. Audiológia. Viktoria Kft, [Pécs], 1996: 1-432.
2. Von Békésy G. (1928) Zur Theorie des Hörens: Die Schwingungsform der Basilarmembran. *Phys Z*, 29: 793-810.
3. Von Békésy G, Wever EG. *Experiments in hearing*. McGraw-Hill, New York-Toronto-London, 1960: 1-754.
4. Gold T. (1948) Hearing. II. The physical basis of the action of the cochlea. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 135: 492-498.
5. Kemp DT. (1978) Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am*, 64: 1386-1391.
6. Dallos P. Cochlear neurobiology: some key experiments and concepts of the past two decades. In: Edelman GM, Gall EW, Cowan MW (szerk.), *Functions of the Auditory System*. John Wiley & Sons, New York, 1988: 153-188.
7. Dallos P, Fay RR. (szerk.) *The cochlea* Vol. 8. Springer Science & Business Media, New York, 2012: 1-551.
8. Ruedi L, Furrer W, Luthy F, Nager G, Tschirren B. (1952) Further observations concerning the toxic effects of streptomycin and quinine on the auditory organ of guinea pigs. *Laryngoscope*, 62: 333-351.
9. Hawkins JE. Drug Ototoxicity. In: Keidel WD, Neff WD (szerk.), *Auditory System: Clinical and Special Topics*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976: 707-748.
10. Wackym PA, Storper IS, Newman AN. Cochlear and vestibular ototoxicity. In: Canalis RP, Lampert PR (szerk.), *The Ear Comprehensive Otology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000: 571-585.
11. Laurell G, Bagger-Sjöbäck D. (1991) Dose-dependent inner ear changes after iv administration of cisplatin. *J Otolaryngol*, 20: 158-167.
12. Plinkert PK. Physiologie und pathophysiologie des Corti-Organs. In: Feldmann H, Ganzer U (szerk.), *Verhandlungsbericht 1995 der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Teil I: Referate* Vol. 1995/1. Springer, Berlin, 1995: 53-115.

13. Dallos P. The role of outer hair cells in the cochlea. In: Correia MJ, Perachio AA (szerk.), *Contemporary Sensory Neurobiology*. Alan R Liss, New York, 1985: 207-230.
14. Davis H. (1983) An active process in cochlear mechanics. *Hear Res*, 9: 79-90.
15. Pickles JO, Corey DP. (1992) Mechano-electrical transduction by hair cells. *Trends Neurosci*, 15: 254-259.
16. Zenner HP. (1986) Motile responses in outer hair cells. *Hear Res*, 22: 83-90.
17. Dallos P, Evans BN. (1995) High-frequency motility of outer hair cells and the cochlear amplifier. *Science*, 267: 2006-2009.
18. Kemp DT. (1980) Towards a model for the origin of cochlear echoes. *Hear Res*, 2: 533-548.
19. Gáborján A. *Audiológiai diagnosztika*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2018: 1-296.
20. Szabó LZ. *Tabularium otorhinolaryngologiae*. Melania Kiadói Kft, [Budapest], 2013: online.
21. Probst R, Hauser R. (1990) Distortion product otoacoustic emissions in normal and hearing-impaired ears. *Am J Otolaryngol*, 11: 236-243.
22. Büki B. (1992) Az otoakusztikus emissziós hallásvizsgálat jelentősége a klinikai audiológiában. *Fül-Orr-Gégegyógyászat*, 38: 17-22.
23. Noszek L, Rác T, Büki B, Ribari O, Jókuti L, Szécsényi S, Baki M, Biró K, Lampé I. (1997) Kemoterápiás szerek korai ototoxikus hatásának vizsgálata tranziens otoakusztikus emisszióval. *Fül-Orr-Gégegyógyászat*, 43: 119-123.
24. Büki B, Katona G, Noszek L, Jancsó G, Ribári O. (1992) Otoakusztikus emissziós hallásvizsgálat újszülött- és felnőttkorban. *Orv Hetil*, 133: 2967-2969.
25. Beck A, Maurer J, Welkoborsky HJ, Mann W. (1992) Changes in transitory evoked otoacoustic emissions in chemotherapy with cisplatin and 5FU. *HNO*, 40: 123-127.
26. Dhooge I, Dhooge C, Geukens S, De Clerck B, De Vel E, Vinck BM. (2006) Distortion product otoacoustic emissions: An objective technique for the screening of hearing loss in children treated with platin derivatives: Emisiones otoacústicas por productos de distorsión: Una técnica objetiva para el tamizaje de trastornos auditivos en niños tratados con derivados de cisplatino. *Int J Audiol*, 45: 337-343.
27. Ozturan O, Jerger J, Lew H, Lynch GR. (1996) Monitoring of cisplatin ototoxicity by distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx*, 23: 147-151.

28. Kemp DT, Chum R. (1980) Properties of the generator of stimulated acoustic emissions. *Hear Res*, 2: 213-232.
29. Wilson JP. (1980) Evidence for a cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine-structure and tonal tinnitus. *Hear Res*, 2: 233-252.
30. Probst R. (1990) Otoacoustic emissions: an overview. *Adv Otorhinolaryngol*, 44: 1-91.
31. Norton SJ. (1992) Cochlear function and otoacoustic emissions. *Semin Hear*, 13: 1-14.
32. Wit HP. Some fundamental aspects of otoacoustic emissions. In: 1st European Conference on Audiology, Cambridge, UK, 1992.
33. Probst R, Coats AC, Martin GK, Lonsbury-Martin BL. (1986) Spontaneous, click-, and toneburst-evoked otoacoustic emissions from normal ears. *Hear Res*, 21: 261-275.
34. Toral-Martiñón R, Shkurovich-Bialik P, Collado-Corona MA, Mora-Magaña I, Goldgrub-Listopad S, Shkurovich-Zaslavsky M. (2003) Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res*, 34: 205-208.
35. Bonfils P, Uziel A, Pujol R. (1988) Evoked oto-acoustic emissions from adults and infants: clinical applications. *Acta Otolaryngol*, 105: 445-449.
36. Bonfils P, Uziel A. (1988) Evoked otoacoustic emissions in patients with acoustic neuromas. *Am J Otol*, 9: 412-417.
37. Biro K, Baki M, Buki B, Noszek L, Jokuti L. (1997) Detection of early ototoxic effect in testicular-cancer patients treated with cisplatin by transiently evoked otoacoustic emission: A pilot study. *Oncology*, 54: 387-390.
38. Biro K, Noszek L, Prekopp P, Nagyivanyi K, Geczi L, Gaudi I, Bodrogi I. (2006) Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission. *Oncology*, 70: 177-184.
39. Kemp DT. (1979) Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol*, 224: 37-45.
40. Zurek PM. (1981) Spontaneous narrowband acoustic signals emitted by human ears. *J Acoust Soc Am*, 69: 514-523.

41. Kuroda T. (2007) Clinical investigation on spontaneous otoacoustic emission (SOAE) in 447 ears. *Auris Nasus Larynx*, 34: 29-38.
42. Lind O, Randa JS. (1990) Spontaneous otoacoustic emissions: incidence and short-time variability in normal ears. *J Otolaryngol*, 19: 252-259.
43. Penner MJ, Glotzbach L, Huang T. (1993) Spontaneous otoacoustic emissions: measurement and data. *Hear Res*, 68: 229-237.
44. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. (1991) A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*, 89: 2027-2067.
45. Penner MJ, Zhang T. (1997) Prevalence of spontaneous otoacoustic emissions in adults revisited. *Hear Res*, 103: 28-34.
46. Biro K, Noszek L, Prekopp P, Geczi L, Bodrogi I. (2004) Detection of late ototoxic effect in testicular cancer patients treated with cisplatin by distortion product otoacoustic emission (DPOAE) method. *Ann Oncol*, 15: 121-121.
47. Noszek L, Bíró K, Prekopp P, Nagyiványi K, Géczi L, Gaudi I, Büki B, Répássy G. Detection of ototoxic effects of cisplatin using different types of otoacoustic emissions. In: 2nd Shanghai International Conference on physiological biophysics-audition and vision, 2006. nov. 3-7., Shanghai, 2006.
48. Biro K, Noszek L, Prekopp P, Vehovszky K, Nemeth E, Nagyivanyi K, Geczi L, Gaudi I, Bodrogi I. (2007) Spontaneous otoacoustic emissions (SOAE) changes in testicular cancer patients treated with cisplatin: A pilot study of whether the acute ototoxic effect of cisplatin treatment can be detected. *J Clin Oncol*, 25: 15581-15581.
49. Abdala C, Luo P, Shera CA. (2017) Characterizing spontaneous otoacoustic emissions across the human lifespan. *J Acoust Soc Am*, 141: 1874-1886.
50. Lonsbury-Martin BL, Harris FP, Hawkins MD, Stagner BB, Martin GK. (1990) Distortion product emissions in humans: II. Relations to acoustic immittance and stimulus frequency and spontaneous otoacoustic emissions in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 99: 15-29.
51. Pytel J, Bauer M. (1992) Saját fejlesztésű rendszer otoakusztikus emisszió mérésére. *Fül-Orr-Gégegyógyászat*, 38: 9-16.
52. Lampé I, Rác T. (1992) Az otoakusztikus emisszió: normál hallókon szerzett első tapasztalataink II. *Fül- Orr- Gégegyógyászat*, 38: 6-8.

53. Bonfils P, Uziel A. (1989) Clinical applications of evoked acoustic emissions: results in normally hearing and hearing-impaired subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 98: 326-331.
54. Collet L, Gartner M, Moulin A, Kauffmann I, Disant F, Morgon A. (1989) Evoked otoacoustic emissions and sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 115: 1060-1062.
55. Büki B. Az otoakusztikus emisszió klinikai jelentősége (Kandidátusi értekezés). Semmelweis Egyetem, Budapest, 1993: 1-100.
56. Gáborján A, Küstel M, Bódis A, Kraxner H, Szőnyi M, Noszek L, Görbe E, Nobilis A, Szabó M, Somogyvári Z, Répássy G. (2011) Teljeskörű objektív újszülöttkori hallásszűrés a Semmelweis Egyetemen. *Fül-Orr-Gégegyógyászat*, 57: 124-124.
57. Tartini G. (2021.03.12.) Giuseppe Tartini – Wikipedia. Elérhető (2021.03.25.): https://en.wikipedia.org/wiki/Giuseppe_Tartini.
58. Von Helmholtz H, Ellis AJ. On the sensations of tone as a physiological basis for the theory of music, Third edition, doi:10.1017/CBO9780511701801. Cambridge University Press, Cambridge, 2009.
59. Goldstein JL. (1967) Auditory nonlinearity. *J Acoust Soc Am*, 41: 676-699.
60. Harris FP. (1990) Distortion-product otoacoustic emissions in humans with high frequency sensorineural hearing loss. *J Speech Lang Hear Res*, 33: 594-600.
61. Lonsbury-Martin BL, Harris FP, Hawkins MD, Stagner BB, Martin GK. (1990) Distortion product emissions in humans: I. Basic properties in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 99: 3-14.
62. Roland PS, Rutka JA. Ototoxicity. BC Decker Inc., Hamilton-London, 2004: 1-220.
63. Hawkins E. (1973) Ototoxic mechanisms: a working hypothesis. *Audiology*, 12: 383-393.
64. Wangeman P, Schacht J. Homeostatic mechanisms in the cochlea. In: Dallos P, Popper A, Fay RR (szerk.), *The cochlea*. Springer Verlag, New York, 1996: 151-153.
65. Moller AR. *Hearing: its physiology and pathophysiology*. Academic Press, San Diego, CA, 2000: 1-515.

66. Anson BJ, Donaldson JA, Warpeha RL, Winch TR. (1965) The vestibular and cochlear aqueducts: their variational anatomy in the adult human ear. *Laryngoscope*, 75: 1203-1223.
67. Anniko M, Wróblewski R. (1986) Ionic environment of cochlear hair cells. *Hear Res*, 22: 279-293.
68. Feldman AM. Cochlear biochemistry. In: Brown RD, Diagneault EA (szerk.), *Pharmacology of hearing: experimental and clinical bases*. Wiley, New York, 1981: 51-80.
69. Rybak LP, Ramkumar V. (2007) Ototoxicity. *Kidney Int*, 72: 931-935.
70. Dallos P. (1992) The active cochlea. *J Neurosci*, 12: 4575-4585.
71. Tabuchi K, Nishimura B, Nakamagoe M, Hayashi K, Nakayama M, Hara A. (2011) Ototoxicity: mechanisms of cochlear impairment and its prevention. *Curr Med Chem*, 18: 4866-4871.
72. Schweitzer VG. (1993) Cisplatin-induced ototoxicity: the effect of pigmentation and inhibitory agents. *Laryngoscope*, 103: 1-52.
73. Schweitzer VG. (1993) Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am*, 26: 759-789.
74. Gratton MA, Salvi RJ, Kamen BA, Saunders SS. (1990) Interaction of cisplatin and noise on the peripheral auditory system. *Hear Res*, 50: 211-223.
75. Igarashi Y, Suzuki J-I. (1985) Cochlear ototoxicity of chlorhexidine gluconate in cats. *Arch Otorhinolaryngol*, 242: 167-176.
76. Takumida M, Anniko M, Popa R, Zhang DM. (2001) Pharmacological models for inner ear therapy with emphasis on nitric oxide. *Acta Otolaryngol*, 121: 16-20.
77. Selimoglu E. (2007) Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Curr Pharm Des*, 13: 119-126.
78. Konrad-Martin D, Helt WJ, Reavis KM, Gordon JS, Coleman LL, Bratt GW, Fausti SA. (2005) Ototoxicity: Early detection and monitoring. *ASHA Lead*, 10: 1-14.
79. Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M, Lothe RA, Fossa SD. (2007) Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*, 25: 708-714.
80. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll H-J. (1996) Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol*, 14: 2923-2932.

81. Aguilar-Markulis NV, Beckley S, Priore R, Mettlin C. (1981) Auditory toxicity effects of long-term cis-dichlorodiammineplatinum II therapy in genitourinary cancer patients. *J Surg Oncol*, 16: 111-123.
82. Hallmark RJ, Snyder JM, Jusenius K, Tamimi HK. (1992) Factors influencing ototoxicity in ovarian cancer patients treated with Cis-platinum based chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol*, 13: 35-44.
83. Nagy JL, Adelstein DJ, Newman CW, Rybicki LA, Rice TW, Lavertu P. (1999) Cisplatin ototoxicity: the importance of baseline audiometry. *Am J Clin Oncol*, 22: 305-308.
84. Li Y, Womer RB, Silber JH. (2004) Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer*, 40: 2445-2451.
85. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kanz L. (1998) Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer*, 77: 1355.
86. Fausti SA, Schechter MA, Rappaport BZ, Frey RH, Mass RE. (1984) Early detection of cisplatin ototoxicity selected case reports. *Cancer*, 53: 224-231.
87. Oliveira JAA. *Audiovestibular toxicity of drugs Vol. I-II*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1989: 1-511.
88. Waters GS, Ahmad M, Katsarkas A, Stanimir G, McKay J. (1991) Ototoxicity due to cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of ovarian cancer: influence of dosage and schedule of administration. *Ear Hear*, 12: 91-102.
89. Laurell G, Jungnelius U. (1990) High-dose cisplatin treatment: hearing loss and plasma concentrations. *Laryngoscope*, 100: 724-734.
90. Plinkert PK, Kröber S. (1991) Early detection of cisplatin-induced ototoxicity using evoked otoacoustic emissions. *Laryngorhinootologie*, 70: 457-462.
91. Toral-Martiñón R, Poblano A, Collado-Corona MÁ, González R. (2003) Effects of cisplatin on auditory function in children with cancer. Otoacoustic emission evaluation. *Gac Med Mex*, 139: 529-534.
92. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, Adamopoulos G. (2001) Evoked otoacoustic emissions—an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 59: 47-57.

93. Ress BD, Sridhar KS, Balkany TJ, Waxman GM, Stagner BB, Lonsbury-Martin BL. (1999) Effects of cis-platinum chemotherapy on otoacoustic emissions: The development of an objective screening protocol. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 693-701.
94. Littman TA, Magruder A, Strothert DR. (1998) Monitoring and predicting ototoxic damage using distortion-product otoacoustic. *J Am Acad Audiol*, 9: 257-262.
95. Allen GC, Tiu C, Koike K, Ritchey AK, Kurs-Lasky M, Wax MK. (1998) Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 118: 584-588.
96. Yardley MPJ, Davies CM, Stevens JC. (1998) Use of transient evoked otoacoustic emissions to detect and monitor cochlear damage caused by platinum-containing drugs. *Br J Audiol*, 32: 305-316.
97. Bíró K. Heretumoros betegek halláskárosodásának vizsgálata otoakusztikus emissziós készülékkel (PhD értekezés). Semmelweis Egyetem, Budapest, 2009: 1-86.
98. Sha S-H, Qiu J-H, Schacht J. (2006) Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *N Engl J Med*, 354: 1856-1857.
99. Crabb SJ, Martin K, Abab J, Ratcliffe I, Thornton R, Lineton B, Ellis M, Moody R, Stanton L, Galanopoulou A. (2017) COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss. *Eur J Cancer*, 87: 75-83.
100. Chirtes F, Albu S. (2014) Prevention and restoration of hearing loss associated with the use of cisplatin. *Biomed Res Int*, 2014: 925485.
101. Noszek L, Budai B, Prekopp P, Szechenyi R, Szonyi M, Talpai S, Nagyivanyi K, Biro K, Geczi L. (2017) Early ototoxic changes in patients with germ cell tumor after first cycle of cisplatin-based therapy. *Laryngoscope*, 127: E277-E282.
102. Rybak LP, Whitworth CA. (2005) Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today*, 10: 1313-1321.
103. Kauffman GB, Pentimalli R, Hall MD. (2010) Michele Peyrone (1813-1883), Discoverer of Cisplatin. *Platin Met Rev*, 54: 250-256.

104. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. (1965) Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205: 698-699.
105. Rosenberg B, Vancamp L, Trosko JE, Mansour VH. (1969) Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*, 222: 385-386.
106. Piel IJ, Perlia CP. (1975) Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum (II)(NSC-119875) in combination with cyclophosphamide (NSC-26271) in the treatment of human malignancies. *Cancer Chemother Rep*, 59: 995-999.
107. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, Hill NO, Khan A, King JJ. (1975) Clinical studies of Platinum Coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep*, 59: 647-659.
108. Bodrogi J. Csírasejt típusú heredaganatok kemoterápiája. In: Jeney A, Kralovánszky J (szerk.), *Onkofarmakológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2005: 717-733.*
109. Gately DP, Howell SB. (1993) Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. *Br J Cancer*, 67: 1171-1176.
110. Reedijk J. Platinum-antitumor compounds: their chemistry in relation to the mechanism of action. In: Berthon G (szerk.), *Handbook of metal-ligand interactions in biological fluids Vol. I. Marcel Dekker, New York, 1995: 967-989.*
111. Reedijk J. (1996) Improved understanding in platinum antitumour chemistry. *Chem Commun (Camb)*: 801-806.
112. Strumberg D, Brügge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, Reiners C, Möckel C, Seeber S, Scheulen ME. (2002) Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol*, 13: 229-236.
113. Hartmann JT, Lipp H-P. (2003) Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother*, 4: 889-901.
114. Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. (1988) Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med*, 109: 540-546.
115. Albers P, Heicappell R, Schwaibold H, Wolff JM. (2001) Erythropoetin in urologic oncology. *Eur Urol*, 39: 1-8.

116. Robinson D, Møller H, Horwich A. (2007) Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer*, 96: 529-533.
117. Gonçalves MS, Silveira AF, Teixeira AR, Hyppolito MA. (2013) Mechanisms of cisplatin ototoxicity: theoretical review. *J Laryngol Otol*, 127: 536-541.
118. Schaefer SD, Post JD, Close LG, Wright CG. (1985) Ototoxicity of low-and moderate-dose cisplatin. *Cancer*, 56: 1934-1939.
119. Laurell G, Engström B. (1989) The ototoxic effect of cisplatin on guinea pigs in relation to dosage. *Hear Res*, 38: 27-33.
120. van Ruijven MWM, de Groot JCMJ, Hendriksen F, Smoorenburg GF. (2005) Immunohistochemical detection of platinated DNA in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hear Res*, 203: 112-121.
121. Hinojosa R, Riggs LC, Strauss M, Matz GJ. (1995) Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Am J Otol*, 16: 731-740.
122. Wright CG, Schaefer SD. (1982) Inner ear histopathology in patients treated with Cis-Platinum. *Laryngoscope*, 92: 1408-1413.
123. Komune S, Asakuma S, Snow Jr JB. (1981) Pathophysiology of the ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 89: 275-282.
124. Meech RP, Campbell KCM, Hughes LP, Rybak LP. (1998) A semiquantitative analysis of the effects of cisplatin on the rat stria vascularis. *Hear Res*, 124: 44-59.
125. Cardinaal RM, de Groot JCMJ, Huizing EH, Veldman JE, Smoorenburg GF. (2000) Dose-dependent effect of 8-day cisplatin administration upon the morphology of the albino guinea pig cochlea. *Hear Res*, 144: 135-146.
126. Estrem SA, Babin RW, Ryu JH, Moore KC. (1981) Cis-diamminedichloroplatinum (II) ototoxicity in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 89: 638-645.
127. Jamesdaniel S, Manohar S, Hinduja S. (2012) Is S-nitrosylation of cochlear proteins a critical factor in cisplatin-induced ototoxicity? *Antioxid Redox Signal*, 17: 929-933.
128. Alam SA, Ikeda K, Oshima T, Suzuki M, Kawase T, Kikuchi T, Takasaka T. (2000) Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea. *Hear Res*, 141: 28-38.
129. Cevette MJ, Drew D, Webb TM, Marion MS. (2000) Cisplatin ototoxicity, increased DPOAE amplitudes, and magnesium deficiency. *J Am Acad Audiol*, 11: 323-329.

130. Ravi R, Somani SM, Rybak LP. (1995) Mechanism of cisplatin ototoxicity: antioxidant system. *Pharmacol Toxicol*, 76: 386-394.
131. Sha S-H, Taylor R, Forge A, Schacht J. (2001) Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res*, 155: 1-8.
132. Østerlind A. (1986) Diverging trends in incidence and mortality of testicular cancer in Denmark, 1943-1982. *Br J Cancer*, 53: 501-505.
133. Hernes EH, Harstad K, Fosså SD. (1996) Changing incidence and delay of testicular cancer in southern Norway (1981-1992). *Eur Urol*, 30: 349-357.
134. Kásler M. (szerk.) *Az onkológia alapjai: egyetemi tankönyv. 2. jav., bőv. kiad. Medicina, Budapest, 2018: 1-1322.*
135. Batata MA, Chu FCH, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. (1982) Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer*, 49: 1023-1030.
136. Rapley EA, Crockford GP, Teare D, Biggs P, Seal S, Barfoot R, Edwards S, Hamoudi R, Heimdal K, Fosså SD, Tucker K, Donald J, Collins F, Friedlander M, Hogg D, Goss P, Heidenreich A, Ormiston W, Daly P, Forman D, Oliver T, Leahy M, Huddart R, Cooper C, Bodmer J, Easton D, Stratton M, Bishop D. (2000) Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat Genet*, 24: 197-200.
137. Heimdal K, Olsson H, Tretli S, Flodgren P, Børresen AL, Fosså SD. (1996) Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. *Br J Cancer*, 73: 964-969.
138. Klein FA, Pollack MS, Sogani PC, Whitmore Jr WF. (1983) Father-son testicular (teratocarcinoma) malignancy. *Urology*, 22: 281-283.
139. Kaprova-Pleskacova J, Stoop H, Brüggewirth H, Cools M, Wolffenbuttel KP, Drop SLS, Snajderova M, Lebl J, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. (2014) Complete androgen insensitivity syndrome: factors influencing gonadal histology including germ cell pathology. *Mod Pathol*, 27: 721-730.
140. Gori S, Porrozzì S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M. (2005) Germ cell tumours of the testis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 53: 141-164.
141. Chaganti RS, Rodriguez E, Bosl GJ. (1993) Cytogenetics of male germ-cell tumors. *Urol Clin North Am*, 20: 55-66.

142. Rodriguez E, Mathew S, Reuter V, Ilson DH, Bosl GJ, Chaganti RSK. (1992) Cytogenetic analysis of 124 prospectively ascertained male germ cell tumors. *Cancer Res*, 52: 2285-2291.
143. Mostert MMC, van de Pol M, Olde Weghuis D, Suijkerbuijk RF, Geurts van Kessel A, van Echten J, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. (1996) Comparative genomic hybridization of germ cell tumors of the adult testis: Confirmation of karyotypic findings and identification of a 12p-amplicon. *Cancer Genet Cytogenet*, 89: 146-152.
144. Bodrogi I, Ésik O, Géczi L, Kisbenedek L, Zalay Z. Heredaganatok. In: Kásler M (szerk.), *Onkoterápiás protokoll: Rosszindulatú daganatos megbetegedések komplex onkoterápiájának irányelvei és gyakorlata - Részletes diagnosztikus és terápiás menetrend és ajánlások*. Springer Hungarica, Budapest, 1994: 427-442.
145. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, Fossa SD, Skakkebaek NE, De Wit R, Fizazi K. (2004) European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*, 15: 1377-1399.
146. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V, Group EGW. (2013) Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24: vi125-vi132.
147. Einhorn LH, Donohue JP. (1977) Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol*, 117: 65-69.
148. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G. (2005) Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol*, 48: 885-894.
149. Einhorn EH. (1997) Testicular cancer: an oncological success story. *Clin Cancer Res*, 3: 2630-2632.
150. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. (1987) Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med*, 316: 1435-1440.
151. Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. (1999) Diagnosis and treatment of patients with testicular germ cell cancer. *Drugs*, 58: 257-281.

152. Gray PJ, Lin CC, Sineshaw H, Paly JJ, Jemal A, Efstathiou JA. (2015) Management trends in stage I testicular seminoma: Impact of race, insurance status, and treatment facility. *Cancer*, 121: 681-687.
153. Suarez-Ibarrola R, Abufaraj M, Shariat SF. (2018) Intermediate and long-term complications associated with adjuvant chemotherapy for stage I germ cell tumor patients. *Curr Opin Urol*, 28: 485-490.
154. Haugnes HS, Stenklev NC, Brydøy M, Dahl O, Wilsgaard T, Laukli E, Fosså SD. (2018) Hearing loss before and after cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer survivors: a longitudinal study. *Acta Oncol*, 57: 1075-1083.
155. van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Eliel MR, Van Kerkhoff EH, Delemarre JF, Somers R. (1993) Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol*, 11: 415-424.
156. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, Goodman P, Jewett MA. (1995) Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol*, 13: 2255-2262.
157. Zagars GK, Babaian RJ. (1987) Stage I testicular seminoma: rationale for postorchietomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13: 155-162.
158. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. (2002) Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 20: 4448-4452.
159. Martin J, Chung P, Warde P. (2006) Treatment options, prognostic factors and selection of treatment in stage I seminoma. *Onkologie*, 29: 592-598.
160. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJS, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP. (2005) Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*, 366: 293-300.
161. Büki B, Küstel M, Noszek L., Ribári O. (1993) Művesekezézés akut hatása a hallórendszer működésére. *Fül-Orr-Gégegyógyászat*, 39: 41-46.
162. Rác T, Tóth L, Lampé I, Noszek L, Büki B, Ribári O. (1998) Detection of long-term ototoxic effect of antitumour chemotherapy by transiently evoked otoemission: a pilot study (effect of cisplatin on the cochlea). *J Audio Med*, 7: 58-63.

163. Fausti SA, Wilmington DJ, Helt PV, Helt WJ, Konrad-Martin D. (2005) Hearing health and care: The need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *J Rehabil Res Dev*, 42: 45-62.
164. Peters U, Preisler-Adams S, Hebeisen A, Hahn M, Seifert E, Lanvers C, Heinecke A, Horst J, Jürgens H, Lamprecht-Dinnesen A. (2000) Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Drugs*, 11: 639-643.
165. Ateş NA, Tamer L, Ateş C, Ercan B, Elipek T, Ocal K, Camdeviren H. (2005) Glutathione S-transferase M1, T1, P1 genotypes and risk for development of colorectal cancer. *Biochem Genet*, 43: 149-163.
166. Laurell G. (1991) Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin. Clinical and experimental aspects. *Scand Audiol*, 20: 1-48.
167. Adams M, Kerby IJ, Rocker I, Evans A, Johansen K, Franks CR. (1989) A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. The Swons Gynaecological Cancer Group. *Acta Oncol*, 28: 57-60.
168. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, Bagby GC, Jr. (1993) High-frequency monitoring for early detection of cisplatin ototoxicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119: 661-666.
169. Ghazarian AA, Trabert B, Devesa SS, McGlynn KA. (2015) Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Andrology*, 3: 13-18.
170. Hanna NH, Einhorn LH. (2014) Testicular cancer--discoveries and updates. *N Engl J Med*, 371: 2005-2016.
171. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. (2016) Cisplatin-associated ototoxicity: a review for the health professional. *J Toxicol*, 2016: 1809394.
172. Callejo A, Sedó-Cabezón L, Juan I, Llorens J. (2015) Cisplatin-induced ototoxicity: effects, mechanisms and protection strategies. *Toxics*, 3: 268-293.
173. Dobie AR. (szerk.) *Medical-legal evaluation of hearing loss*, Third edition. Plural Publishing, San Diego, CA, 2015: 1-440.
174. Caballero M, Mackers P, Reig O, Buxo E, Navarrete P, Blanch JL, Grau JJ. (2017) The role of audiometry prior to high-dose cisplatin in patients with head and neck cancer. *Oncology*, 93: 75-82.

175. Gurney JG, Bass JK, Onar-Thomas A, Huang J, Chintagumpala M, Bouffet E, Hassall T, Gururangan S, Heath JA, Kellie S, Cohn R, Fisher MJ, Panandiker AP, Merchant TE, Srinivasan A, Wetmore C, Qaddoumi I, Stewart CF, Armstrong GT, Broniscer A, Gajjar A. (2014) Evaluation of amifostine for protection against cisplatin-induced serious hearing loss in children treated for average-risk or high-risk medulloblastoma. *Neuro Oncol*, 16: 848-855.
176. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, Xenidis N, Amarantidis K, Dimopoulos P, Danielides V. (2013) Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol*, 36: 1-6.
177. Scasso F, Sprio AE, Canobbio L, Scanarotti C, Manini G, Berta GN, Bassi AM. (2017) Dietary supplementation of coenzyme Q10 plus multivitamins to hamper the ROS mediated cisplatin ototoxicity in humans: A pilot study. *Heliyon*, 3: e00251.
178. Lin CY, Wu JL, Shih TS, Tsai PJ, Sun YM, Ma MC, Guo YL. (2010) N-Acetylcysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hear Res*, 269: 42-47.
179. Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D, Bratt GW, Konrad-Martin D. (2008) Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear Hear*, 29: 875-893.
180. Talach T, Rottenberg J, Gal B, Kostrica R, Jurajda M, Kocak I, Lakomy R, Vogazianos E. (2016) Genetic risk factors of cisplatin induced ototoxicity in adult patients. *Neoplasma*, 63: 263-268.
181. Choeprasert W, Sawangpanich R, Lertsukprasert K, Udomsubpayakul U, Songdej D, Unurathapan U, Pakakasama S, Hongeng S. (2013) Cisplatin-induced ototoxicity in pediatric solid tumors: the role of glutathione S-transferases and megalin genetic polymorphisms. *J Pediatr Hematol Oncol*, 35: e138-143.
182. Yu KK, Choi CH, An YH, Kwak MY, Gong SJ, Yoon SW, Shim HJ. (2014) Comparison of the effectiveness of monitoring Cisplatin-induced ototoxicity with extended high-frequency pure-tone audiometry or distortion-product otoacoustic emission. *Korean J Audiol*, 18: 58-68.
183. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. (2007) Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency

- audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol*, 25: 1190-1195.
184. Eiamprapai P, Yamamoto N, Hiraumi H, Ogino-Nishimura E, Kitamura M, Hirano S, Ito J. (2012) Effect of cisplatin on distortion product otoacoustic emissions in Japanese patients. *Laryngoscope*, 122: 1392-1396.
185. Beattie RC, Kenworthy OT, Luna CA. (2003) Immediate and short-term reliability of distortion-product otoacoustic emissions. *Int J Audiol*, 42: 348-354.
186. Avan P, Bonfils P, Loth D, Wit HP. (1993) Temporal patterns of transient-evoked otoacoustic emissions in normal and impaired cochleae. *Hear Res*, 70: 109-120.
187. Paz I, Codjambassis D, Pinto J. (2000) Otoacoustic emissions in the early detection of ototoxicity induced by cis-platinum. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*, 60: 7-13.
188. Al-Noury K. (2011) Distortion product otoacoustic emission for the screening of cochlear damage in children treated with cisplatin. *Laryngoscope*, 121: 1081-1084.
189. McMillan GP, Reavis KM, Konrad-Martin D, Dille MF. (2013) The statistical basis for serial monitoring in audiology. *Ear Hear*, 34: 610.
190. Truong MT, Winzelberg J, Chang KW. (2007) Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: a case report and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 71: 1631-1638.
191. Kristianti A, Madiadipoera T, Soeseno B. (2010) Effect of high-dose cisplatin in a decline in the function of the outer hair cells of the cochlea. *Oto Rhino Laryngol Indon*, 40: 83-88.
192. Barata RMK, Boesoirie MTS, Poerwana RAS. (2014) Peran Ginkgo biloba terhadap pencegahan gangguan dengar sensorineural pada terapi sisplatin penderita tumor ganas. *Oto Rhino Laryngol Indon*, 44: 96-103.
193. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. (2003) Audiological monitoring of cisplatin exposed patients. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 69: 215-221.
194. Sanchez-Garcia Ramos E, Cortes R, de Leon AR, Contreras-Jimenez E, Rodriguez-Quintero JH, Morales-Maza J, Aguilar-Frasco J, Irigoyen A, Reyes F, Alfaro-Goldaracena A. (2019) Esophageal schwannomas: A rarity beneath benign esophageal tumors a case report. *Int J Surg Case Rep*, 58: 220-223.

195. Dille MF, McMillan GP, Reavis KM, Jacobs P, Fausti SA, Konrad-Martin D. (2010) Ototoxicity risk assessment combining distortion product otoacoustic emissions with a cisplatin dose model. *J Acoust Soc Am*, 128: 1163-1174.
196. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. (2013) Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci*, 34: 458-469.
197. Karasawa T, Steyger PS. (2015) An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett*, 237: 219-227.

10. Publikációk

Az értekezésben felhasznált publikációk:

Noszek L, Budai B, Prekopp P, Széchenyi R, Szőnyi M, Talpai S, Nagyiványi K, Bíró K, Gécz L

Early ototoxic changes in patients with germ cell tumor after first cycle of cisplatin-based therapy

LARYNGOSCOPE 127: 8 pp. E277-E282. (2017) **IF: 2,442**

Biro K, **Noszek L**, Prekopp P, Nagyivanyi K, Geczi L, Gaudi I, Bodrogi I

Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission

ONCOLOGY 70: 3 pp. 177-184. (2006) **IF: 2,252**

Noszek L, Rác T, Büki B, Ribári O, Jókúti L, Széchenyi Sz, Baki M, Bíró K, Lampé I

Kemoterápiás szerek korai ototoxikus hatásának vizsgálata tranziens otoakusztikus emisszióval

FÜL-ORR-GÉGEGYÓGYÁSZAT 43: 2 pp. 119-123. (1997)

A halláskárosodás témájához kapcsolódó publikációk:

Budai B, Prekopp P, **Noszek L**, Kovács RE, Szőnyi M, Erdélyi JD, Bíró K, Gécz L
GSTM1 null and GSTT1 null: predictors of cisplatin-caused acute ototoxicity measured by DPOAEs

JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE 98:963–971 (2020) **IF:4,427**

Noszek L

Halláskárosodások - okok és az ellátás lehetősége: Mik az alapellátás feladatai, mit kezeljenek, és mikor küldjék tovább a beteget?

MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA 5: 2 pp. 19-22. (2012)

Rácz T, Toth L, Lampé I, **Noszek L**, Büki B, Ribári O

Detection of long-term ototoxic effect of antitumour chemotherapy by transiently evoked otoemission - A pilot study (effect of cisplatin on the cochlea)

JOURNAL OF AUDIOLOGICAL MEDICINE 7: 1 pp. 58-63. (1998)

Biro K, Baki M, Buki B, **Noszek L**, Jokuti L

Detection of early ototoxic effect in testicular-cancer patients treated with cisplatin by transiently evoked otoacoustic emission: A pilot study

ONCOLOGY 54: 5 pp. 387-390. (1997) **IF: 2,141**

Büki B, Küstel M, **Noszek L**, Ribári O

Művesekezézés akut hatása a hallórendszer működésére

FÜL-ORR-GÉGEGYÓGYÁSZAT 39: 1 pp. 41-46. (1993)

Büki B, Katona G, **Noszek L**, Jancsó G, Ribári O

Otoakusztikus emissziós hallásvizsgálat újszülött- és felnőttkorban

ORVOSI HETILAP 133 pp. 2967-2969. (1992)

Egyéb publikációk:

Nagyivanyi K, Budai B, Biró K, Gyergyay F, **Noszek L**, Küronya Z, Németh H, Nagy P, Geczi L

Synergistic Survival: A New Phenomenon Connected to Adverse Events of First-Line Sunitinib Treatment in Advanced Renal Cell Carcinoma

CLINICAL GENITOURINARY CANCER 14: 4 pp. 314-322. (2016) **IF: 2,535**

Noszek L

A cefuroxim szerepe a fül-orr-gégészeti bakteriális fertőzések kezelésében

HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 20: 8 pp. 522-525. (2015)

Noszek L

Antibiotikum-kezelés a fül-orr-gégészeti gyakorlatban

HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 15: 4 pp. 223-226. (2010)

Noszek L

Az obstruktív alvási apnoe szindróma fül-orr-gégészeti vonatkozásai, terápiás lehetőségek: (műtétek, intraorális eszközök)

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 61: 5 pp. 228-239. (2008)

Noszek L, Répássy G

Felső légúti megbetegedések

In: Strausz, János (szerk.) Fókuszban a légzőrendszer

Budapest, Magyarország: Melinda Kiadó, (2007) pp. 17-78. p.

Noszek L

Az akut bakteriális rhinosinusitis kezelésének modern szemlélete

MEDICUS ANONYMUS 12 pp. 8-10. (2004)

Noszek L, Répássy G

Lokális antibiotikum (fusafungine) hatása felső légúti fertőzésekben

HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 6: 1 pp. 52-54. (2001)

Hirschberg A, **Noszek L**

Pharyngitis – Tracheitis

PRAXIS: A MINŐSÉGI GYÓGYÍTÁS ELMÉLETE ÉS GYAKORLATA 9: 3 pp. 75-82. (2000)

Noszek L, Bencsik B

A Betahisztin dihidroklorid szerepe a vertigo-s betegek kezelésében

FÜL-ORR-GÉGEGYÓGYÁSZAT 43: 3 pp. 168-174. (1997)

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Ribári Ottó professzor úrnak, aki elindított a pályámon, és Büki Béla tanár úrnak, aki pályaválasztásomat és tudományos pályám ívét is befolyásolta.

Köszönöm barátomnak, diákkörös hallgatónak, kollégámnak, Dr. Prekopp Péternek, és diákkörös hallgatóimnak (23 fiatal, lelkes, elkötelezett orvostanhallgatónak), akik nélkül nem tudtuk volna elvégezni feladatainkat.

Köszönettel tartozom Dr. Gáborján Anitának, a Semmelweis Egyetem Fül- Orr- Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinikáján dolgozó kollégáimnak, valamint igazgatóimnak, Répássy Gábor és Tamás László professzor uraknak.

Hálás vagyok Dr. Budai Barnának a szakszerű, fáradhatatlan, kreatív és példamutatóan professzionális hozzáállásáért és segítségéért.

Köszönöm Dr. Bíró Krisztinának, Dr. Géczi Lajosnak és Dr. Nagyiványi Krisztiánnak a 3 évtizedes közös munkát, valamint a C. Belgyógyászati Osztályon dolgozó orvosok és nővérek, illetve Gaudi István matematikus segítségét.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Dinya Eleknek a statisztikai feldolgozásokban nyújtott segítségéért és atyai támogatásáért.

Köszönöm Dr. Vasas Líviának, hogy ráébresztett arra, mi a feladatom.

Köszönöm Berhidi Annának és Gere Barbarának a sok, áldozatos segítséget.

Köszönöm Nyírádi Péter professzor úrnak, Riesz Péter tanár úrnak, konzulensemnek, valamint a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának befogadó támogatását.

Köszönöm kollégáim segítségét a Szent Imre Egyetemi Oktatókórházból, kiemelten Horváth Heléna doktornőjét.

Köszönet barátaimnak, Dr. Braskó Máriának, Módos Mártonnak, Forrai Zsuzsinak és Komlós Péternek a következetes, támogató nyomásgyakorlásért.

Köszönöm Zerkowitz Judit segítségét az angol nyelvű fordításokban.

Köszönöm mindenkinek, aki 1991 óta közvetett vagy közvetlen módon segítette a tudományos munkámat és akiket a helyhiány miatt nem sorolhattam fel.

Köszönöm szüleimnek és családomnak, hogy feltétel nélkül támogattak és lehetővé tették, hogy idáig eljuthassak. Hálás vagyok Barnabás fiamnak, hogy megértette és értékelte, hogy nincs televíziónk, amíg nem fejezem be a feladataimat és támogattott a mielőbbi teljesítésben. Dolgozatomat édesanyámnak és Barnabás fiamnak ajánlom.

Táblázatok

1. táblázat Szubjektív és objektív vizsgálatok. (Gáborján: Audiol diagnosztika, 9. oldal 1.-1. táblázat) (19)	12
2. táblázat Az Otoakusztikus emisszió típusai Pytel: Audiológia, 198.o. (1)	16
3. táblázat Az ototoxicitás kockázatát növelő tényezők	27
4. táblázat A ciszplatin ototoxicitás lehetséges mechanizmusai	35
5. táblázat Az újonnan felismert heretumoros betegek 2010- 2017	38
6. táblázat Heretumorok szövettani klasszifikációja WHO, 2004. (134) Csírasejt (Germinális) daganatok	39
7. táblázat Az IGCCCG (Internal Germ Cancer Consensus Classification System) prognosztikai beosztása, Kásler: Onkológia alapjai, 700. o. (134)	41
8. táblázat Heredaganatok TNM8 osztályozása (UICC, 2017)	43
9. táblázat Heredaganatok klinikai stádium beosztása – IGCCCG* - UICC 2017 ..	43
10. táblázat Szérum tumormarker szintek a here csírasejt eredetű daganataiban (134)	45
11. táblázat Csírasejt daganatokban használt kemoterápiás kombinációk (Kásler, 708. o.) (134).....	50
12. táblázat A TEOAE amplitúdók ciszplatin kezelés előtt és után (I. csoport), illetve a kontroll csoportban (II. csoport)(23)	63
13. táblázat Platina alapú kemoterápiával kezelt csírasejt tumoros betegek klinikopatológiai jellemzői és fülészeti anamnézise(101)	66
14. táblázat Az első ciklus ciszplatin kezelés hatása disztorziós kombinációs otoakusztikus emisszióval mérve, csírasejt tumoros betegeknél(101)	67
15. táblázat Első ciklus ciszplatin kezelés utáni ototoxikus esetek eloszlása* disztorziós kombinációs otoakusztikus emisszióval mérve, csírasejt tumoros betegeknél(101)	68
16. táblázat Első ciklus, vagy az első-második ciklus ciszplatin kezelés hatása DPOAE-val mérve, különböző tanulmányok esetei alapján(101).....	71

Ábrák

1. ábra A Corti-szerv a csigában (https://blog.medel.pro/electrode-array-scala-vestibuli).....	10
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

2. ábra Objektív hallásvizsgálatok (1, 20).....	13
3. ábra SOAE görbék egy személyről, 3 hónapos időkülönbséggel (saját mérések)	17
4. ábra SOAE görbék, ciszplatin kemoterápiás kezelés előtt (A) és után (B) (saját mérések)	18
5. ábra Tranziens otoakusztikus emisszió (saját mérés, ILO88 OAE készülékkel) .	20
6. ábra Disztorziós otoakusztikus emisszió (DPOAE, saját mérés)	22
7. ábra A TEOAE amplitúdója ciszplatin kezelés előtt és után(23)	64
8. ábra A platina alapú terápiával kezelt here tumoros betegek mindkét fülén, minden frekvencián mért, összesített DPOAE amplitúdó értékeinek eloszlása az első ciszplatin kezelés előtt (- -), és után (-) (101)	65