

Platina-alapú kemoterápia ototoxicitásának objektív audiológiai vizsgálata csírasejtes heredaganatos betegeken

Doktori tézisek

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., főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Romics Imre, egyetemi tanár, DSc., professor emeritus

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

Dr. Kiss András Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2021

1. Bevezetés

Az orvosi tevékenységek kezdete óta alapvető célunk a betegek gyógyítása. Ennek gyakorlati megvalósulása során azonban előfordul, hogy 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, kombinált, platina alapú kemoterápiával, (leginkább ciszplatinnal), melynek 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, - közöttük is elsősorban a halláskárosodás- vizsgálatának és 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. Ma még a halláskárosodás szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeknél is korlátozottak a lehetőségeink az ototoxikus mellékhatások elkerülésére, illetve nem állnak rendelkezésünkre azok a módszerek, vagy gyógyszerek, melyek alkalmasak a kialakult belsőfül károsodás gyógyítására. A here rosszindulatú daganataiból gyógyult emberek életminőségét a ciszplatin okozta, gyakran irreverzibilis halláskárosodás jelentősen ronthatja, mivel érzékszervi fogyatékosságot és kommunikációs nehézségeket okoz, megnehezíti a szociális kapcsolatok fenntartását, korlátozza a munkaerő-piaci lehetőségeiket is. Munkacsoportunk tevékenysége kezdetektől a hallást károsító hatásoknak a vizsgálatát, feltárását, és az enyhítését, megoldását célozta, melynek előzményként az objektív hallásvizsgálatok alkalmazásának feltételeit teremtettük meg.

2. Célkitűzés

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. Magam diákkörösként 1991-ben, az elsők között kapcsolódtam a munkacsoporthoz, így részt vehettem az akkor legújabb, 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. Először szubjektív és objektív hallásvizsgáló sorozatokat végeztünk, hogy meghatározzuk az otoakusztikus emisszió szerepét az objektív hallásvizsgáló vizsgálatok között, és az ototoxicitás vizsgálatában. Célunk volt, hogy a Kemp féle készülékkel egészséges egyéneken, valamint különböző fokú, idegi típusú nagyothallásban szenvedőkön, felnőtteken, illetve újszülötteken és koraszülötteken vizsgáljuk a tranziens otoakusztikus emisszió (TEOAE) tulajdonságait és meghatározzuk helyét az audiológiai topodiagnosztikai eljárások között. A 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. 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 hallásvizsgáló. Tapasztalataink alapján megfelelő módszernek bizonyult a belsőfül objektív

monitorozására, így a művesekezelés hallórendszere gyakorolt hatásainak vizsgálatában, más módszerek mellett, ezt is alkalmaztuk. Szubjektív hallásvizsgálatokkal korábban kimutatták, hogy hemodializált betegeken gyakori a halló végkészülék krónikus toxikus károsodása, mely főleg a magas hangok tartományában jelentkezik. Felmerült, hogy a hallószerv krónikus funkcióromlása mellett jelentkezhet a hemodialízis során akut károsodás, mely összhangban lehet a betegek által gyakran panaszolt, kezelés utáni füldugulás 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 hallópálya centrális részének működésében. Ugyanakkor betegeink egy részénél a belsőfül funkciója akut károsodást szenvedett TEOAE vizsgálatok alapján, panaszaikkal összhangban. Eredményeink is rámutattak, hogy elsősorban a hallórendszer perifériás végkészüléke, a belsőfül a legérzékenyebb a homeosztázis változására, a távolabbi, cranialis szakaszain nem mértünk eltéréseket. A ciszplatin akut halláskárosító hatása mellett a krónikus ototoxicitást is többféle módon próbáltuk feltárni. 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. Az okokat keresve azt találtuk, hogy a szubjektív audiológiai vizsgálatok (tisztahang küszöb-, illetve „high frequency” audiometria) komoly technikai felszereltséget (pl. „camera silenta”, hangizolált környezet), képzett személyzetet, valamint sok időt igényelnek, és bár nem invazívak, mégis megterhelik a kezeléstől frusztrált betegeket. A gyors, nem invazív és objektív hallásvizsgálatokkal ezeket a nehézségeket elkerülhetjük. Kutatásaink célja volt, hogy a ciszplatinnal kezelt heredaganatos betegeknél megismerjük az ototoxikus hatás gyakoriságát, jelentkezésének és időbeni lefolyásának jellemzőit, az alkalmazott kemoterápiás szerek dózísának 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 nagy valószínűséggel halláskárosodással reagáló rizikócsoport felismerését és kiválasztását segíthetjük elő. Céljaink megvalósításához az alábbi vizsgálatokat végeztük.

2.1. Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek korai halláskárosodásának vizsgálata TEOAE-val

Vizsgálatunk célja az volt, hogy megállapítsuk, vajon ugyanakkora dóziszú (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.

2.2. 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.

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. 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 dolgozatom 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. Munkacsoportunk által végzett minden vizsgálatban személyesen részt vettem. Közös munkánk eredményeinek egy részét med. habil. Dr. Büki Béla kandidátusi értekezése, valamint habilitációs dolgozata és Dr. Bíró Krisztina PhD értekezése tartalmazza.

3. Módszerek

3.1 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 betegekkal. A ciszplatin ototoxikus hatásáról, és ennek hagyományos audiológiai módszerekkel történő vizsgálatáról, mint a korábbi fejezetekben is leírtuk, számos irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Ezek a ciszplatin dózisfüggő, tartós, a magas frekvenciákon jelentkező szenzorineurális halláscsökkenést okozó mellékhatását igazolt. Ugyanakkor Plinkert és Kroeber 1991-ben az objektív tranziens otoakusztikus emisszióval vizsgált betegek 31%-nál (20 beteg), Beck és munkatársai 1992-ben a betegek 86%-nál (12 beteg) a TEOAE amplitúdójának jelentős csökkenését írták le. Az általuk vizsgált betegek 100 mg/m² 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/m²) adagolva, az általunk alkalmazott kemoterápiás protokoll mellett (5 napig, 20 mg/m², naponta, más daganatellenes szerekkel kombinálva) megváltoztatja-e a TEOAE amplitúdóját, és észlelünk-e korai halláskárosodásra utaló változást.

3.1.1 Beteganyag és módszer

Normális hallásküszöbvel és reprodukálható tranziens otoakusztikus emisszióval (REPRO > 80%) rendelkező betegeket mértünk, előzetes szóbeli felvilágosítás után, beleegyezésük 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 siketségéről, jelentős, öröklődő hallásromlásról, fejsérülésről, vagy krónikus középfülgulladásról. A vizsgálat előtt senkinek sem volt szubjektív, hallással, szédüléssel kapcsolatos panasa (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. 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 nemben 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 kezelteknél pedig az első és 5. napon mértünk. 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 tranziens otoakusztikus 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.

3.2 Prospektív DPOAE vizsgálatunk

A csírasejt tumorok a férfiak leggyakoribb rosszindulatú daganatai a 15-44 éves korosztályban, melyeket napjainkban már az előrehaladott stádiumú daganatok esetében is sikeresen kezelhetünk kemoterápiás szerek kombinációival. 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.

A kemoterápiás szerekkel szemben támasztott egyik legfontosabb követelmény, hogy 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 a fő dózis- korlátozó mellékhatás. 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. Az ototoxicitás megelőzése kulcsfontosságú, mert az ototoxikus mellékhatások elkerülésére rendelkezésünkre álló módszereink korlátozottan eredményesek a veszélyezett

betegek esetében is. Ilyen módszerek például, a kevésbé ototoxikus hatású platina vegyületek (általban carboplatin) használata, csökkentett ciszplatin dózis, otoprotektív gyógyszerek alkalmazása, vagy a betegek zajvédelme. Számos folyamatban lévő klinikai vizsgálat foglalkozik ezzel a témával, így joggal feltételezhetjük, hogy hamarosan hatásos megelőző, vagy gyógyító kezelések állnak majd rendelkezésünkre. 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. A nemzetközi irodalom eredményeit áttekintve 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.

3.2.1 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 ciszplattinnal 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

betegeink hallását. Az Intézetben a hagyományos betegutakon, egymást követően jelentkező, 137, heretumor miatt kezelt beteget vontunk be, közvetlenül első kemoterápiás kezelési ciklusuk megkezdése előtt. Betegeink 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 betegeink platina-alapú, kombinált kemoterápiát kaptak egy ciklusban, mely 20 mg/m² ciszplaint, 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.

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.

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 elsőkön 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 sávartományát): 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.

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).

4. Eredmények

4.1 Eredményeink TEOAE vizsgálatunkkal

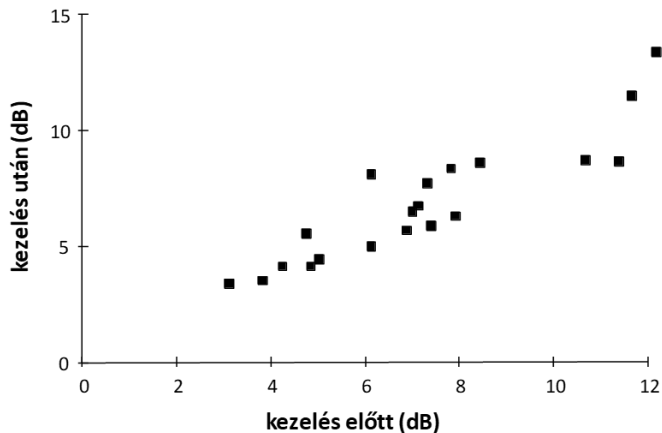
Eredményeinket a 12. számú táblázatban foglaltuk össze. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget ($p=0,32$) az emisszió amplitúdójában, sem a kezelés előtt és után, sem a pedig a betegek és a kontroll csoport összehasonlítása során. A fizikális vizsgálat sem igazolt eltérést. Az I. csoportban 2 betegnél az első vizsgálat során (valószínűleg zajártalom okozta) hallásküszöb- emelkedést találtunk a magas frekvenciákon mely a kezelés után sem változott., a tympanometria eredménye minden esetben normális volt. Nem változott a szubjektív 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.

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

	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

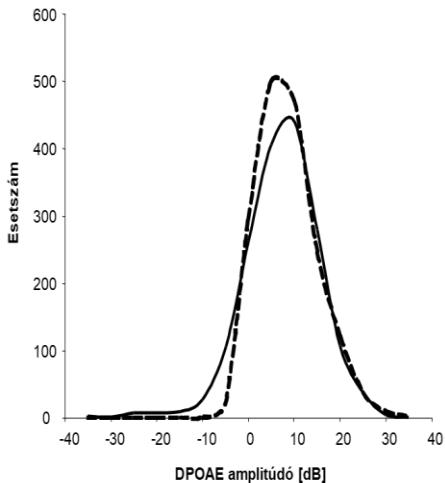
A kezelés előtti és kezelés utáni amplitúdó értékek között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a betegcsoporton belül, valamint a betegcsoport és a kontroll csoport között. A tisztahang küszöb épnek mért hallású betegek mindegyikénél (100%) ki tudtunk váltani TEOAE-t. A szubjektív audiogram kezelés előtt és után nem mutatott különbséget. 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 TEOAE amplitúdó- értékekben nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket, sem a betegcsoport 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

4.2. Eredményeink DPOAE vizsgálattal



1. 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 (-)

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. A betegek által jelzett szubjektív halláspanaszok gyakorisága a ciszplatin kezelés első ciklusát követően szignifikánsan megnőtt a kezelés megkezdése előtti panaszokhoz képest. ($P < 0.003$). 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 (750 Hz) 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%) 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 bármely paraméter között. A DPOAE-t 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. 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 és jelenlegi vizsgálatainkon kívül minden közlemény kevesebb, mint 50 beteg eredményeiről számolt be).

5. 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 az ototoxicitás alakulását. Potenciálisan ototoxikus szerrel (pl. ciszplatin) kezelt betegek esetén az OAE-t rutinszerűen a szűrővizsgálat részévé kell tenni.
4. Heredaganatos betegeinknél a kemoterápiás kezelés során TEOAE vizsgálattal nem találtunk szignifikáns változást a belsőfül működésében a korban és nemben illesztett kontrollcsoporttal, illetve a kezelés előtti és utáni értékeket összehasonlítva sem.
5. A ciszplatin ototoxikus mellékhatásai csökkenthetők az alacsonyabb napi dóziszú (de azonos onkológiai hatásosságú) kemoterápiás protokollok használatával. TEOAE vizsgálattal az alacsonyabb napi dóziszú (20 mg/m², 5 napig alkalmazva), de azonos összdóziszú (100 mg/m² testfelület) ciszplatin kemoterápia mellett nem mutattunk ki korai ototoxicitást, szemben azokkal a vizsgálatokkal, amelyek során ezt 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 betegek közel kétharmadánál (62%) korai ototoxikus változásokat találtunk DPOAE méréssel.
7. DPOAE vizsgálattal 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.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezésben felhasznált publikációk:

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

Noszek L, Rácz 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, Géczi 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)

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**

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
Művesekezéles 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, terápiai 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)