

Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek késői halláskárosodásának vizsgálata disztorziós otoakusztikus emissziós (DOAE) készülékkel

Biró Krisztina¹, Noszek László², Prekopp Péter², Nagyiványi Krisztián¹, Géczy Lajos¹, Gaudi István¹, Bodrogi István¹

¹Országos Onkológiai Intézet, ²SE Fül-Orr-Gégészeti Klinika, Budapest

A vizsgálat célja a ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek késői halláskárosodásának detektálása DOAE készülékkel, amely egy érzékeny, új objektív módszer a gyógyszer okozta ototoxicitás mérésére. Másodlagos cél az ototoxicitáshoz vezető kockázati tényezők elemzése. 223 gyógyult heretumoros betegnél végeztünk méréseket, átlagéletkoruk 37 év (18–55 év), az átlagos követési idő 4,27 év (0,5–20 év) volt. A betegek 100 mg/m² ciszplatint kaptak ciklusonként BEP, VPB, VeIP vagy VIP kemoterápiás protokoll részeként. A kontroll csoport 40 heretumoros betegből állt, akik nem kaptak kemoterápiás kezelést, átlagéletkoruk 35 év (16–54 év) volt. Részletes beteg- és családi anamnézissel mértük fel az audiológiai rizikófaktorokat és a hallással kapcsolatos panaszokat. A DOAE előtt elvégzett tympanometriával az esetleges középfül-eredetű halláskárosodást zártuk ki. DOAE-t 8 frekvencián mértünk 750 Hz-től 8000 Hz-ig. Statisztikai elemzésre kétmintás t-próbát, Mann-Whitney-tesztet és lépésenkénti diszkriminanciaanalízist használtunk. A betegek 20%-ának volt valamilyen hallással kapcsolatos panasza (halláscsökkenés, fülzúgás, stb). 400 mg/m² alatt nem észleltünk szignifikáns amplitúdócsökkenést. E felett a dózis felett az irodalommal ellentétben nem csak a magas frekvenciákon alakult ki amplitúdócsökkenés, hanem azokon a frekvenciákon is, melyek lényegesek a beszédértés szempontjából. A beszédértés szempontjából fontos frekvenciák közül szignifikáns amplitúdócsökkenést detektáltunk 400 mg/m² ciszplatindózisonál 3000 Hz-en ($p=0,0105$), 500–600 mg/m² dózisonál 1500 Hz-en, 2000 Hz-en és 3000 Hz-en ($p=0,0045$; $0,0001$; $0,0002$). A legrosszabb hallást azoknál a betegeknél mértük, akiknek hallással kapcsolatos panaszuk is volt. Szignifikáns rizikófaktor csak a ciszplatín összdózisa és az életkor volt, sem a dohányzás, sem a korábbi zajterhelés nem bizonyult szignifikáns rizikófaktornak a kezelt csoportban. Mivel a heretumoros betegek várható életkora az esetek többségében megegyezik egészséges társaikéval, a késői mellékhatások vizsgálata fontos. A DOAE mérése gyors és megbízható módszer a késői ototoxicitás detektálására. Anyagunkban szignifikáns rizikófaktor a halláskárosodás kialakulásában a ciszplatín összdózisa és az életkor volt. A fentiek miatt törekedni kell arra, hogy a ciszplatín összdózisát a gyógyuláshoz éppen szükséges minimális szinten tartsuk, melyet az egyéni kockázati tényezők alapján tudunk meghatározni. *Magyar Onkológia* 50:329–335, 2006

Cisplatin-based chemotherapy results in high cure rate in testicular cancer. The issue of toxicity is of special concern in young men with a probability of cure of at least 70–80% even in disseminated disease. As the literature shows, the ototoxic side effects of cisplatin have been studied mostly by conventional method. The authors used distortion product otoacoustic emission to detect the long-term ototoxic effect of cisplatin in 223 patients with a median follow-up time of 4.27 years (range 0.5–20 years) and a median age of 37 years (range 18–55 years). Cisplatin (20 mg/m² body surface) was administered for five days per cycle, in combination with other antitumor drugs. The control group consisted of 40 testicular cancer patients who did not receive chemotherapy, with a median age of 35 years (range 16–54 years). A detailed medical history based on a standardized questionnaire evaluated hearing complaints and audiological risk factors, such as head injuries, chronic otitis media, previous noise exposure and familial hearing loss. DPOAE was measured at 8 frequencies from 750 to 8000 Hz. No amplitude changes were detected in patients receiving ≤ 300 mg/m² cisplatin. At higher doses, contrary to the literature, not only high frequencies were affected: our method could detect significant hearing impairment at lower frequencies important for speech perception in patients receiving at least

Közlésre érkezett: 2006. május 17.

Elfogadva: 2006. szeptember 5.

Levelezési cím: Dr. Biró Krisztina, Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia C Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Tel.: 1-224-8600/3159, fax: 1-224-8620, e-mail: birok@oncol.hu

A dolgozat angol változata megjelent: *Oncology* 70:177-184, 2006

400 mg/m² ciszplatin. The lower frequencies where significant amplitude changes were detected were 3000 Hz at 400 mg/m², and 1500, 2000 and 3000 Hz at 500–600 mg/m². We detected the worst hearing in the case of patients who had symptomatic ototoxicity. Age and the cumulative dose of cisplatin proved statistically significant risk factors, while smoking or noise exposure did not have predictive value. As a conclusion, DPOAE is a fast, noninvasive and reliable method for the detection of late ototoxicity in testicular cancer patients. In our study hearing loss correlated with the cumulative dose of cisplatin. Hearing impairment contributes to the already compromised situation of cancer patients. *Biró K, Noszek L, Prekopp P, Nagyiványi K, Géczi L, Gaudi I, Bodrogi I. Detection of late ototoxic side effect of cisplatin by distortion product otoacoustic emission (DPOAE). Hungarian Oncology 50:329–335, 2006*



Bevezetés

A heretumor a fiatal férfiak leggyakoribb szervből kiinduló daganatos betegsége, melynek előfordulása folyamatosan emelkedik (5). A ciszplatin 1977-es bevezetésével (Einhorn és Donahue) a betegség prognózisa drámaian megjavult. A ciszplatin az egyik leghatékonyabb kemoterápiás szerünk, mely a heretumor kezelésében különösen hatékony. Használatát csak a súlyos mellékhatások korlátozzák, melyek közül az akut mellékhatásokat, mint a hányás, vesetoxicitás, csontvelőkárosítás, ma már jól tudjuk uralni. Ezzel szemben a hosszú távú mellékhatások, mint a neurotoxicitás és az ototoxicitás, kumulatívák és a kezelés abbahagyásával csak részben reverzibilisek (9), így az utóbbi időkben ezek váltak a dózislimitáló toxicitássá.

A ciszplatin ototoxicitását széles körben vizsgálták hagyományos audiológiai vizsgálati módszerekkel (1, 8, 9, 14, 19, 20, 30), és azt találták, hogy elsősorban fülzúgást és szenzorineurális halláscsökkenést okoz. A kialakult halláscsökkenés dóziszfüggő, kumulatív, kétoldali, legtöbbször végleges és főleg kezdetben a magas frekvenciákat érinti (8).

A halláscsökkenés első jelei a kezelés 3-4. napján jelentkeznek (15-65 dB között). Korábbi cikkünkben rámutattunk arra, hogy a kisebb napi ciszplatin dózis azonos összdózis mellett is kisebb halláskárosodást okoz, mint a napi nagyobb dózis (6). Hasonló eredményre jutottak más tanulmányok is (18, 28, 31).

Egyelőre nem tudjuk pontosan, hogy milyen anatómiai, élettani és biokémiai folyamatok hozták létre a ciszplatin okozta halláskárosodást. A leggyakrabban talált szövettani eltérés a külső szőrsejtek degenerációja, melyet elsősorban a feszültségérzékeny kalciumcsatornák elzáródása hozhat létre (17). Néhány szerző szerint ezt a megváltozott magnézium-anyagcsere okozza (11). A kutatóknak régi vágya, hogy egy gyors és objektív módszerhez jussanak a ciszplatin okozta halláskárosodás korai észleléséhez, melynek se-

gítségével a definitív halláscsökkenés kialakulása előtt időben lehetne módosítani a kezelést.

Kemp kimutatta (16), hogy az egészséges cochleából származik egy akusztikus jel, amelyet néha akusztikus stimuláció nélkül is rögzíthetünk (spontán emisszió), de akusztikus stimulációval (akusztikusan kiváltott emisszió) vagy elektromos jellel (elektromosan kiváltott emisszió) is kiváltható. Ezek a jelek a külső szőrsejtek elektromechanikus működésének a melléktermékei. Az akusztikusan kiváltott otoakusztikus emisszió megléte a cochlearis erősítés megfelelő működésének az objektív jelzője. Kemp létrehozott egy egyszerű műszert az otoakusztikus emisszió mérésére, mely alkalmas a cochlea működésének szűrővizsgálatára, nem igényelve sem süketsozbát, sem a beteg együttműködését, ezen kívül a szűrővizsgálat objektív, gyors és egyszerű (25). Miután a ciszplatin elsősorban a külső szőrsejteket roncsolja a Corti-szervben, a károsodás elsősorban a kiváltott otoakusztikus emisszióval követhető, és mivel elsősorban a magas frekvenciák érintettek, a legmegfelelőbb ezen belül is a disztorziós otoakusztikus emisszió. Ress és munkatársai összehasonították ciszplatin okozta halláskárosodás követésében a hagyományos, az ultrahang frekvenciájú audiometriát (UHF), és a DOAE-t, és úgy találták, hogy mind az UHF, mind a DOAE jobb módszer a ciszplatin okozta halláskárosodás követésében, mint a hagyományos audiometria (26). Hasonló eredményre jutott Kashiwamura, és Ozturan és mtsai (15, 23).

Jelen vizsgálatunkban, az irodalomban először, DOAE készülékkel mértük a ciszplatin okozta halláskárosodást heretumoros betegeken, és azt vizsgáltuk, mely rizikófaktorok járulnak hozzá a halláskárosodás kialakulásához.

Betegek és módszerek

223 különböző szövettani csoportba tartozó heretumoros beteget vizsgáltunk DOAE készülékkel. Az átlagos követési idő a kemoterápia befejezése után 4,27 év (1,5-20 év), az átlagéletkor 37 év (18-55 év)

1. táblázat.

A kezelt betegek és a kontroll csoport életkor szerinti megoszlása. Az átlagdózis kiszámításánál csak a kezelt csoportot vettük figyelembe.

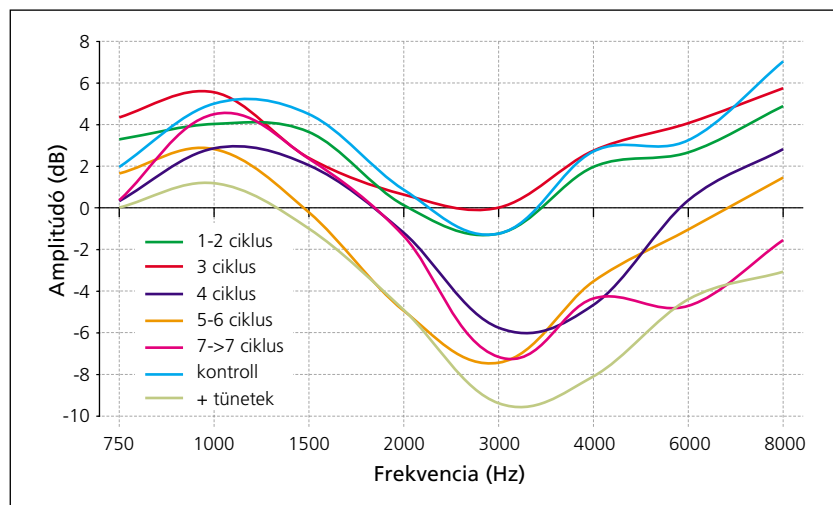
Dózis	0 (kontroll)	100-200 mg/m ²	300 mg/m ²	400 mg/m ²	500-600 mg/m ²	700 ->700 mg/m ²	Átlag (kezelt): 378 mg/m ² , SD: 312
Beteg N°	40	104	24	36	39	20	263 (223 kezelt+40 kontroll)
Átlagéletkor	35 év	36 év	37 év	38 év	40 év	36 év	kezelt: 37 év (18-55)
Tartomány	16-54	27-54	18-53	23-53	24-55	25-53	életkor (kezelt) SD: 8,87

1. ábra.

A ciszplatinnal kezelt betegek amplitúdóinak összehasonlítása a nem kezelt (kontroll) csoporttal, dózisszintenként. A legrosszabb hallást azoknál a betegnél mértük, akiknek hallással kapcsolatos panaszai is voltak.

volt. A betegek 100 mg/m² ciszplatint kaptak ciklusonként, EP, BEP, VPB, VeIP vagy VIP protokoll szerint. A ciszplatint 60 perc alatt adtuk be megfelelő pre- és poszthidrállással. A kontroll csoportban 40 olyan heretumoros beteg volt, akik nem kaptak kemoterápiás kezelést, átlagéletkoruk 35 év (16-54 év) volt (1. táblázat). A betegek beleegyezése után részletes anamnézissel tártuk fel a hallással kapcsolatos panaszokat (halláscsökkenés, fülzúgás) és rizikófaktorokat (fejsérülés, krónikus középfülgyulladás, zajterhelés és családi sükettség). A betegek közül senki sem számolt be családi süketiségről, illetve krónikus középfülgyulladásról, 3 beteg említett korábbi fejsérülést. Az anamnéziszfelvétel után otoszkóppal megvizsgáltuk a külső hallójáratot, ezt követően timpanométerrel ellenőriztük a középfül ép álla-

potát. DOAE-t 8 frekvencián mértünk 750 Hz-től 8000 Hz-ig. A méréseket csendes szobában, de nem süketkamrában végeztük. A mérésekhez Madsen-Capella (GN Otometrics Taastrup, Dánia) otoakusztikus emissziós készüléket használtunk. Stasztikai elemzéshez kétmintás t-próbát és Mann-Whitney-tesztet használtunk. Mivel az eredmények normáeloszlást mutattak, a kétmintás t-próba és a Mann-Whitney-teszt közel azonos eredményt adott, így az eredményekben csak a kétmintás t-próbával nyert értékeket adjuk meg. A szignifikanciaszintet p=0,01-ben határoztuk meg, mivel többszörös összehasonlítást végeztünk. A jobb és bal fül vizsgálatával nyert értékeket független adatként kezeltük. Lépésenkénti diszkriminanciaanalízist is végeztünk annak eldöntésére, hogy mely faktorok segítik elő a halláskárosodás kialakulását. A statisztikai analízishez alcsoportokat hoztunk létre a ciszplatín kumulatív dózisa, dohányos-nem dohányos, zajterhelt-zajjal nem terhelt betegcsoportok alapján.



Eredmények

Különböző dózisszinten mért amplitúdóváltozások

Minden dózisszinten összehasonlítottuk a kezelt csoportot a kemoterápiát nem kapott kontroll csoporttal. Az eredményeket az 1. ábrán és a 2. táblázatban foglaltuk össze. Azoknál a betegek-nél, akik legfeljebb 300 mg/m² összdózisú (1-3 ciklus) ciszplatint kaptak, nem észleltünk szignifikáns amplitúdóváltozást. Szignifikáns amplitúdócsökkenést észleltünk 400 mg/m² ciszplatindó-

2. táblázat. A ciszplatinnal kezelt és a kontroll csoport amplitúdóértékei szórással, és a szignifikanciaértékek a kontroll csoporttal összehasonlítva dózisszintenként. A szignifikáns értékeket kiemeltük. A szignifikanciaértékeket t-próbával számoltuk ki.

Amplitúdók (dB) (átlag ± 50)								
	750 Hz	1000 Hz	1500 Hz	2000 Hz	3000 Hz	4000 Hz	6000 Hz	8000 Hz
Kontroll	1,92 ± 8,41	4,97 ± 8,58	4,49 ± 9,00	0,97 ± 8,57	-1,17 ± 9,29	2,74 ± 9,86	3,30 ± 10,01	7,09 ± 12,09
1-2 ciklus	3,32 ± 7,07	4,03 ± 8,55	3,63 ± 9,91	0,184 ± 8,97	-1,137 ± 9,29	2,00 ± 10,67	2,74 ± 10,62	4,93 ± 11,86
3 ciklus	4,36 ± 5,78	5,51 ± 6,43	2,36 ± 9,08	0,68 ± 6,93	0,02 ± 9,94	2,68 ± 10,54	4,07 ± 8,98	5,83 ± 9,26
4 ciklus	0,25 ± 10,02	2,73 ± 8,72	2,04 ± 10,23	-1,18 ± 9,57	-5,79 ± 12,24	-4,59 ± 14,88	0,42 ± 12,25	2,86 ± 10,81
5-6 ciklus	1,54 ± 8,26	2,74 ± 10,20	-0,17 ± 11,02	-4,98 ± 10,74	-7,38 ± 11,36	-3,50 ± 12,33	-1,02 ± 12,19	1,50 ± 10,90
7,>7 ciklus	0,49 ± 8,38	4,49 ± 8,73	2,46 ± 10,31	-1,36 ± 12,73	-7,16 ± 13,44	-4,34 ± 13,33	-4,61 ± 11,52	-1,48 ± 12,73
Tünetek	0,09 ± 8,64	1,19 ± 9,47	-0,89 ± 12,22	-5,01 ± 11,39	-9,42 ± 13,47	-8,14 ± 14,45	-4,32 ± 10,83	-3,08 ± 9,05
Szignifikanciaértékek								
	750 Hz	1000 Hz	1500 Hz	2000 Hz	3000 Hz	4000 Hz	6000 Hz	8000 Hz
1-2 ciklus vs kontroll	0,18527	0,41109	0,48392	0,49397	0,97702	0,58142	0,67734	0,17613
3 ciklus vs kontroll	0,05389	0,68257	0,20158	0,83365	0,50223	0,97407	0,65751	0,50845
4 ciklus vs kontroll	0,27061	0,11411	0,12081	0,14826	0,01054	0,00058	0,11692	0,02414
5-6 ciklus vs kontroll	0,77887	0,14071	0,00456	0,00018	0,00028	0,00063	0,01629	0,00281
7,>7 ciklus vs kontroll	0,38333	0,77939	0,29918	0,30068	0,01413	0,00462	0,00043	0,00071
panaszosok vs kontroll	0,19152	0,00425	0,00049	0,00003	0,00001	0,00000	0,00000	0,00000

zisonál 3000 Hz-en és 4000 Hz-en ($p=0,0105$; $0,0005$), 500-600 mg/m^2 összdózisnál 1500 Hz-en, 2000 Hz-en 3000 Hz-en, 4000 Hz-en és 8000 Hz-en ($p=0,0045$; $0,0001$; $0,0002$; $0,0006$; $0,0028$), és 700 mg/m^2 illetve a feletti összdózisnál 4000 Hz-en, 6000 Hz-en és 8000 Hz-en ($p=0,0046$; $0,0004$; $0,0007$). A legrosszabb hallást annál a 46 betegnél mértük, akiknek hallással kapcsolatos panaszai is voltak. Ezeknél a betegeknél szignifikáns amplitúdócsökkenést észleltünk minden frekvencián 1000 Hz-től 8000 Hz-ig ($p=0,00$).

Szubjektív tünetek

44 betegnek (20%) volt a hallása kapcsolatos panasza. 32 beteg (15%) panaszkodott fülgúgásra és 7 beteg (3%) halláscsökkenésre. 5 betegnél (2%) jelen volt mindkét tünet. 177 betegnek nem voltak hallással kapcsolatos panaszai, két beteg pedig nem válaszolt a kérdéseinkre.

A panaszos betegek nagyobb dózisú ciszplatinkezelést kaptak, mint a tünetmentesek (4,21 ciklus vs. 3,67), de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($p=0,25$). Fossa és munkatársai egy nagy prospektív vizsgálatban azt igazolták, hogy egy év után a szubjektív halláspszorosok csökkennek (13), ezért a 3. táblázatban a betegeket a követési idő szerint kettéosztottuk egy évnél rövidebb, illetve hosszabb ideig követettek.

Rizikótényezők

A kezelt csoportban sem a dohányzás, sem a korábbi zajterhelés nem járult hozzá szignifikánsan az amplitúdóváltozás kialakulásához. Mivel a dohányos és nem dohányos csoportnál, valamint a zajterhelt és zajjal nem terhelt csoportnál a ciszplatin összdózisában nem volt szignifikáns különbség, ezeket a csoportokat statisztikailag össze lehetett hasonlítani, mivel csak a zajterhelésben, illetve a dohányzásban különböztek (3. táblázat). Szignifikáns amplitúdókülönbséget egyik frekvencián sem találtunk e csoportok között (4., 5. táblázat).

Elvégeztük ugyanezt az összehasonlítást a kontroll csoportban is (6. táblázat). Itt a korábbi zajterhelés szignifikánsan rontotta a hallást, elsősorban, ahogy az várható, a magas frekvenciákon, 4000 Hz-en, 6000 Hz-en és 8000 Hz-en észleltünk különbséget a zajterheltek és zajjal nem terheltek között.

Lépésenkénti diszkriminanciaanalízist is végeztünk az életkorral, a ciszplatin összdózisával, a zajjal és a dohányzással. A vizsgálat azt mutatta, hogy csak az életkorral és a ciszplatin összdózisának van prediktív szerepe a halláskárosodás kialakulásában. E két tényező kumulatív hatása is mindössze 62,9%. A zajnak és a dohányzásnak nincs prediktív értéke.

Megbeszélés

A germinális daganatok a fiatal férfiak leggyakoribb szervből kiinduló daganatai, melyek incidenciája 20 évente megduplázódik (27). Mivel ez a betegség még előrehaladott stádiumban is 70-80%-ban gyógyítható, különös jelentősége van a hosszú távú mellékhatások vizsgálatának. A here-daganat gyógyításában a legfőbb cél, hogy anélkül csökkentjük a mellékhatások előfordulását, hogy azzal csökkentenénk a kiváló gyógyulási esélyeket. Ez különösen igaz a korai stádiumú betegségekre, ahol fennáll a túlkezelés veszélye. A

3. táblázat.

Tünetek és rizikótényezők a kezelt csoportban

Tünetek és rizikótényezők	IGEN			NEM		Dózis különbség (szign.-érték)
	>1 éves követés	<1 éves követés	CDDP dózis (mg/m^2)	CDDP dózis (mg/m^2)		
Tünetek:	35	9	421	177	367	0,25
tinnitus	27	5				
hallásromlás	5	2				
mindkettő	3	2				
Dohányos		95	385	126	371	0,76
Zajterheltség		62	367	159	382	0,71

Követési idő szerint a betegeket kettéosztottuk 1 évnél hosszabb, illetve rövidebb ideig követettek.

4. táblázat. A kezelt dohányzó és nem dohányzó betegek értékei. A különbség egyik frekvencián sem szignifikáns.

Frekvencia	750 Hz	1000 Hz	1500 Hz	2000 Hz	3000 Hz	4000 Hz	6000 Hz	8000 Hz
Dohányos	2,63373	4,33016	2,342071	-1,06071	-3,29167	-0,03665	1,77032	3,81587
Nem dohányos	2,03583	2,9836	2,51344	-3,5492	-3,5492	-1,15053	0,42698	3,0893
p	0,44214	0,44214	0,86186	0,80725	0,80725	0,35355	0,22399	0,51974

5. táblázat. A kezelt csoporton belül a zajjal terhelt és nem terhelt betegek amplitúdóinak összehasonlítása. A különbség egyik frekvencián sem szignifikáns.

Frekvencia	750 Hz	1000 Hz	1500 Hz	2000 Hz	3000 Hz	4000 Hz	6000 Hz	8000 Hz
Nem terhelt	2,659425	3,777636	2,515434	0,76358	-2,90958	0,029808	1,392716	3,623642
Terhelt	1,68254	3,692969	2,16746	-1,89219	-4,62302	-1,84882	0,710156	3,215079
p	0,244047	0,924233	0,750999	0,297295	0,297295	0,155057	0,154475	0,723772

rövid távú mellékhatásokat, mint a hányás, vese-károsodás, ma már jól ki tudjuk védeni. Ezzel szemben a hosszú távú mellékhatásokkal szemben, mint a neurotoxicitás és a halláskárosodás, inkább tehetetlenek vagyunk.

A különböző vizsgálatokban a halláskárosodás előfordulását 28% és 77% között észlelték (8, 9). Rizikófaktorok tekintetében az irodalom ellentmondásos (7-9, 12, 31). Strumberg és munkatársai tiszta hang-audiometriával vizsgáltak 32 gyógyult heretumoros beteget, és elsősorban magas frekvenciákon, a fülek 47%-ánál találtak halláscsökkenést. Vizsgálatukban a halláskárosodás és a ciszplatin kumulatív dózisa között erős korrelációt találtak, a korábbi zajterhelés a halláskárosodás rizikóját háromszorosára emelte (8).

Saját vizsgálatunkban a ciszplatin összdózisán és az életkoron kívül nem találtunk olyan rizikófaktort, mely befolyásolta volna az amplitúdóváltozást. A kezelt csoportban sem a zajterhelés, sem a dohányzás nem bizonyult független rizikófaktornak. A kontroll csoportban ezzel ellentétben a korábbi zajterhelés az amplitúdóváltozás független rizikófaktora volt. Feltételezésünk szerint ez azzal magyarázható, hogy amikor a ciszplatin károsítja a külső szőrsejteket, azon már nem ront a további külső behatás. A külső szőrsejtek érzékenysége a toxikus hatásokra jól ismert. Mivel az otoakusztikus emissziót e sejtek mozgása hozza létre, feltehetőleg az OAE az ideális eszköz a külső szőrsejtek károsodásának szűrésére. Ahogy azt állatkísérletek és korábbi vizsgálatok kimutatták, az OAE érzékenyebben jelzi a ciszplatin okozta halláskárosodást, mint a küszöb-audiogramm. Plinkert és Klober 1991-ben, Beck és munkatársai 1992-ben mutatták ki, hogy az OAE a belső fül „minimális károsodását” előbb észleli, mint a hagyományos hallásvizsgálat (4, 24). Vizsgálataikat követően számos kutatócsoport megerősítette eredményeiket (2, 4, 30, 32). A ciszplatin okozta halláskárosodás kimutatására az OAE-n belül a DOAE a legalkalmasabb, mivel elsősorban a magas frekvenciák érintettek. Stavroulaki és munkatársai gyermekek ciszplatin okozta halláskárosodásában összehasonlították a hagyományos hallásvizsgálatot, a tranziens otoakusztikus emissziót (TOAE) és a DOAE-t, és úgy találták, hogy szűrővizsgálatként a DOAE érzékenyebb a hagyományos hallásvizsgálatnál és a TOAE-nál is (29).

Vizsgálatunkban 223 heretumoros betegnél vizsgáltuk a ciszplatin halláskárosító hatását DOAE készülékkel. Fontos megjegyezni hogy a betegek más (nem ototoxikus) citosztatikus szer-

rel együtt kapták a ciszplatin. A kezelt csoportot 40 kezeletlen heretumoros beteggel hasonlítottuk össze. A presbyacusis a fiatal betegcsoport miatt nem merült fel. A nagyszámú adat (526 fül) lehetővé tette, hogy statisztikailag elemezhessük a halláskárosodás mértékét és a kockázati tényezőket. Vizsgálatunk igazolta, hogy az amplitúdóváltozás erősen korrelál a ciszplatin összdózisával. Az irodalommal ellentétben azt találtuk, hogy nem csak a magas frekvenciák érintettek. Azoknál a betegeknél, akiknél az összdózis meghaladta a 300 mg/m²-t, az amplitúdóváltozás az alacsonyabb frekvenciákon is megjelent.

A magas frekvenciákat nem említve szignifikáns amplitúdócsökkenést detektáltunk 400 mg/m² ciszplatin dózisonál 3000 Hz-en, 500-600 mg/m² dózisonál 1500 Hz-en, 2000 Hz-en és 3000 Hz-en, 700 mg/m² és e feletti összdózisnál 3000 Hz-en. A legrosszabb hallást azoknál a betegnél mértük, akiknek hallással kapcsolatos panaszuk volt. Náluk szignifikáns amplitúdóváltozást észleltünk 1000 Hz-től 8000 Hz-ig minden frekvencián. Négy változóval, a betegek korával, a ciszplatin kumulatív dóziséval, a dohányzással és zajterheléssel lépésenkénti diszkriminanciaanalízist végeztünk, és azt találtuk, hogy az amplitúdóváltozás szempontjából csak a kor és a ciszplatin összdózisa tekinthető független rizikófaktornak. Ennek a kettőnek a kumulatív hatása sem haladja meg a 62,9%-ot, ami azt mutatja, hogy egyéb általunk nem vizsgált faktorok is szerepet játszanak a ciszplatin halláskárosító hatásának kialakulásában. Ezt erősíti meg az a megfigyelés, hogy azonos dózist kapó betegek között is jelentős interindividuais különbségek lehetnek. Ezzel kapcsolatban mutatták ki norvég kutatók, hogy a ciszplatin lebontó enzimmél kimutatható genetikai variabilitás fontos szerepet játszik a ciszplatin halláskárosító hatásának kialakulásában (21), de persze egyéb, még nem ismert tényezőknek is lehet szerepe.

Eredményeink megerősítik azokat a korábbi vizsgálatokat, melyek szerint a DOAE gyors, nem invazív és megbízható módszer a ciszplatin okozta késői halláskárosodás szűrésére. Mivel a vizsgálathoz nincs szükség süketszobára, a normál kontrollvizsgálat részévé is válhat. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az OAE érzékenyebben mutatja ki a cochlea károsodását, mint a hagyományos hallásvizsgálat. A küszöb-audiometriát, a TOAE-t és a DOAE-t összehasonlítva azt találták, hogy a DOAE érzékeli a változást, a leghamarabb, hamarabb, mint a másik két vizsgálat és még mielőtt a betegnél a halláscsökkenés tünetei jelentkeznek (15, 23, 29).

Azok a „normális hallású” betegek, akiknél objektíven detektálható DOAE-eltérés van, érzékenyebbek a további halláskárosító hatásokra, és éppen ezért folyamatos audiológiai gondozást igényelnek.

Az irodalmat áttekintve úgy találtuk, hogy a mi vizsgálatunk volt az első, ahol heretumoros betegek késői halláskárosodását DOAE-készülékkel szűrték.

6. táblázat.
Tünetek és rizikótényezők a nem kezelt (kontroll) csoportban

Tünetek és rizikótényezők	IGEN	NEM
Tünetek	6	30
tinnitus	5	
halláscsökkenés	0	
mindkettő	1	
Dohányos	15	21
Zajártalom	13	23

Következtetés

A DOAE gyors és megbízható módszer a heretumoros betegek késői halláskárosodásának kimutatására. Az irodalommal ellentétben nem csak a magas frekvenciák érintettek. Azoknál a betegeknél, akik legalább 400 mg/m² összdózist kaptak, az általunk használt módszer szignifikáns amplitúdócsökkenést mutatott ki alacsonyabb, a beszédértéshez fontos frekvenciákon is. Mivel a halláskárosodás tovább rontja a daganatos betegek eleve nehéz helyzetét, a kemoterápia alatt a heretumoros betegek hallását rendszeresen ellenőrizni kell. Súlyos halláskárosodás esetén szelektált betegeken meg lehet fontolni, hogy ciszplatin helyett carboplatinat adjunk (22). A carboplatin bár kevésbé hatékony, viszont toxicitása is kisebb (3, 10). Ahhoz, hogy a heretumoros betegek meggyógyuljanak, a ciszplatin megfelelő dózisban kell alkalmazni, de mivel a késői halláskárosodás az összdózissal korrelál, azt a minimális dózist kell alkalmazni, amely a gyógyuláshoz feltétlenül szükséges.

Irodalom

1. Aguilar-Markulis NV, Beckley S, Priore R, Mettlin C. Auditory toxicity effects of long-term cis-dichlorodiammineplatinum II therapy in genitourinary cancer patients. *J Surg Oncol* 16:111-123, 1981
2. Allen GC, Tiu C, Koike K, et al. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118:584-688, 1998
3. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 11:598-606, 1993
4. Beck A, Maurer J, Welkoborsky HJ, Mann W. Changes in transitory evoked otoacoustic emissions in chemotherapy with cisplatin and 5FU. *HNO* 40:123-127, 1992
5. Bergstrom R, Adami HO, Mohner M, et al. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 88:727-733, 1996
6. Biro K, Baki M, Buki B, et al. Detection of early ototoxic effect in testicular cancer patients treated with cisplatin by transiently evoked otoacoustic emission: a pilot study. *Oncology* 54:387-390, 1997
7. Blakley BW, Gupta AK, Myers SF, Schwan S. Risk factors for ototoxicity due to cisplatin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:541-546, 1994
8. Bokemeyer C, Berger CC, Hartman JT, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 77:1355-1362, 1998
9. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ.: Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 14:2923-2932, 1996
10. Bokemeyer C, Kohrmann O, Tischler J, et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 7:1015-1021, 1996
11. Cevette MJ, Drew D, Webb TM, Marion MS. Cisplatin ototoxicity, increased DPOAE amplitudes, and magnesium deficiency. Distorsion product otoacoustic emissions. *J Am Acad Audiol* 11:323-329, 2000
12. Durrant JD, Rodgers G, Myers EN, Johnson JT. Hearing loss - risk factor for cisplatin ototoxicity? Observations. *Am J Otol* 11:375-377, 1990
13. Fossa SD, de Wit R, Roberts JT, et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol* 21:1107-1118, 2003
14. Hallmark RJ, Snyder JM, Jusenius K, Tamimi HK. Factors influencing ototoxicity in ovarian cancer patients treated with Cis-platinum based chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 13:35-44, 1992
15. Kashiwamura M. Studies of the evaluation of cochlea function with distorsion product otoacoustic emission. *Hokkaido Igaku Zasshi* 73:641-662, 1998
16. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64:1386-1391, 1978
17. Komune S, Asakuma S, Snow JB Jr. Pathophysiology of the ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89:275-282, 1981
18. Laurell G. High-dose cisplatin treatment: hearing loss and plasma concentrations. *Laryngoscope* 100:724-734, 1990
19. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 40:2445-2451, 2004
20. Nagy JL, Adelstein DJ, Newman CW, et al. Cisplatin ototoxicity: the importance of baseline audiometry. *Am J Clin Oncol* 22:305-308, 1999
21. Oldenburg J, Kraggerud SM, Berg M, et al. Long-term ototoxicity in testicular cancer survivors (TCSs) after cisplatin-based chemotherapy: associations with Glutathione-S-Transferase (GST)-T1, -P1, and -M1 genotypes. *ASCO 2005 Annual Meeting Abstract No:4575*, 2005
22. Oliver RT. Testicular cancer. *Curr Opin Oncol* 13:191-198, 2001
23. Ozturan O, Jerger J, Lew H, Lynch GR. Monitoring of cisplatin ototoxicity by distorsion product otoacoustic emission. *Auris Nasus Larynx* 23:147-151, 1996
24. Plinkert PK, Krober S. Early detection of cisplatin-induced ototoxicity using evoked otoacoustic emissions. *Laryngorhinootologie* 70:457-462, 1991
25. Probst R, Harris FP, Hauser R. Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 27:85-90, 1993
26. Ress BD, Sridhar KS, Balkany TJ, et al. Effects of cisplatin chemotherapy on otoacoustic emissions: the development of an objective screening protocol. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121:693-701, 1999
27. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. 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, 2004
28. Stadnicki SW, Fleischman RW, Schaeppi U, Merriam P. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875): hearing loss and other toxic effects in rhesus monkeys. *Cancer Chemother Rep* 59:467-480, 1975
29. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, et al. Evoked otoacoustic emissions - an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 59:47-57, 2001
30. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 13:229-236, 2002
31. Waters GS, Ahmad M, Katsarkas A, et al. Ototoxicity due to cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of ovarian cancer: influence of dosage and schedule of administration. *Ear Hear* 12:91-102, 1991
32. Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 25:73-80, 1993