

HERETUMOROS BETEGEK HALLÁSKÁROSODÁSÁNAK VIZSGÁLATA OTOAKUSZTIKUS EMISSZIÓS KÉSZÜLÉKKEL

Biró Krisztina

Semmelweis Egyetem Patológiai Tudományok Doktori Iskola, Budapest

A vizsgálat célja a cisplatinnal kezelt heretumoros betegek korai és késői halláskárosodásának detektálása OAE készülékkel, amely egy érzékeny, új, objektív módszer a gyógyszer okozta ototoxicitás mérésére. Másodlagos célunk az ototoxicitáshoz vezető kockázati tényezők elemzése volt. A korai halláskárosodás vizsgálatánál különböző szövettani csoportba tartozó 10 heretumoros beteget vizsgáltunk tranziens otoakusztikus emissziós (TOAE) készülékkel, az első ciklus kemoterápiás kezelés előtt és után. A betegek 100 mg/m² cisplatin kaptak 5 napra elosztva. A fenti csoporttal életkorban hasonló megoszlású egészséges hallású, nem beteg önkéntesen is elvégeztük a vizsgálatot. Statisztikai elemzésre kétmintás t-próbát és Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. Vizsgálatunk során a betegeknél a kezelés előtt és után nem találtunk különbséget sem az audiogram, sem a tympanometria, sem a TOAE tekintetében. Ugyanígy a betegek és a kontrollcsoport összehasonlítása során sem tapasztaltunk eltérést. A betegek nem számoltak be szubjektív panaszról a kezelés után. A késői halláskárosodás vizsgálatánál 223 gyógyult heretumoros betegnél végeztünk méréseket disztorziós otoakusztikus emissziós (DPOAE) készülékkel. A betegek 100 mg/m² cisplatin kaptak ciklusonként BEP, VPB, VeIP vagy VIP kemoterápiás protokoll részeként. A kontroll csoport 40 heretumoros betegből állt, akik nem kaptak kemoterápiás kezelést. Részletes beteg- és családi anamnézissel mértük fel az audiológiai rizikófaktorokat, valamint a hallással kapcsolatos panaszokat. A DOAE előtt elvégzett tympanometriával az esetleges középfül-eredetű halláskárosodást zártuk ki. DOAE-t 750 Hz-től 8000 Hz-ig 8 frekvencián mértünk. 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 találtunk amplitúdócsökkenést, hanem azokon a frekvenciákon is, melyek lényegesek a beszédértés szempontjából (1000–3000 Hz). A legrosszabb hallást azoknál a betegeknél mértük, akiknek hallással kapcsolatos panaszuk is volt. Szignifikáns rizikófaktor csak a cisplatin összdózisa és az életkor volt, sem a dohányzás, sem a korábbi zajterhelés nem bizonyult szignifikáns rizikófaktoroknak a kezelt csoportban. Mivel a heretumoros betegek várható életkora az esetek többségében megegyezik egészséges társaikkal, a késői mellékhatások vizsgálata igen fontos. Az OAE mérése az ototoxicitás detektálásának gyors és megbízható módszere. Eredményeink alapján törekedni kell arra, hogy a cisplatin összdózisát a gyógyuláshoz éppen szükséges minimális szinten tartsuk, melyet az egyéni kockázati tényezők alapján tudunk meghatározni. Magyar Onkológia 53: 279–283, 2009

Kulcsszavak: halláskárosodás, cisplatin, otoakusztikus emisszió, heredaganat

The aim of the research was to detect the acute and long-term ototoxic effect of cisplatin in testicular cancer patients, using OAE (otoacoustic emission), a highly sensitive new objective method, for detecting medication-related hearing loss. Secondary objective was to evaluate the risk factors that contribute to hearing loss. In the study for acute hearing loss ten males with different histological types of testicular germ cell tumor were examined with TOAE (transiently evoked otoacoustic emission), before the 1st and after the 5th day of their 1st cycle of cytostatic therapy. Patients received 100 mg/m² cisplatin per cycle (20 mg/m² for five days). Ten age-matched healthy volunteers of good hearing and without treatment were also examined with the same method. Wilcoxon and paired t-tests were used for statistical evaluation. In this acute phase study no differences were found either in otological physiological examination, in conventional audiometry, or in tympanometry. There were no statistically significant differences in amplitude either before and after therapy, or between patient and control group. No patient complained of hearing loss or tinnitus. In the long-term hearing loss study 223 cured patients were assessed by DPOAE (distorsion product otoacoustic emission). Patients received 100 mg/m² cisplatin per cycle, in EP, BEP, VeIP, VIP or VPB regimens. The control group consisted of 40 testicular cancer patients without chemotherapy. A detailed medical history of the patient and his family evaluated audiological

Levelezési cím:

Dr. Biró Krisztina
Országos Onkológiai
Intézet
Kemoterápia „C”
és Klinikai
Farmakológiai Osztály
1122 Budapest
Ráth György u. 7–9.
Telefon:
(06-1) 224-8600/1513
Fax: (06-1) 224-8620
E-mail: birok@oncol.hu

Témavezető:

Dr. Kopper László

risk factors and hearing complaints. Before DPOAE, otoscopic examination and tympanometry tests were used to exclude any conductive component. DPOAE was measured in eight frequencies from 750 to 8,000 Hz. Paired t-test, Mann-Whitney test and stepwise discriminant analysis were used for statistical evaluation. Symptomatic ototoxicity was observed in 20% of the patients. In patients receiving ≤ 300 mg/m² cisplatin, no amplitude changes were detected. Beyond this dose, hearing impairment proved to be dose-dependent. Contrary to the literature, not only high frequencies were affected. In patients receiving ≥ 400 mg/m², our method could also detect significant hearing impairment at lower frequencies that are important for speech perception (1000–3000 Hz). The lowest amplitudes were detected in those patients who had symptomatic ototoxicity. The only statistically significant risk factors were the cumulative dose of cisplatin and age; neither smoking nor previous noise exposure proved to be risk factors. As the life expectancy of testicular cancer patients matches in most cases the life expectancy of healthy males, studying long-term side effects is of great importance. OAE is a fast, noninvasive and reliable method in detecting ototoxicity in testicular cancer patients. Cisplatin dose regimens should be reduced to the minimum required for cure, based on a risk-adapted treatment. Biró K. Detection of ototoxic effect of cisplatin with otoacoustic emission in testicular cancer patients. Hungarian Oncology 53: 279–283, 2009

Keywords: hearing loss, cisplatin, otoacoustic emission, testicular cancer

BEVEZETÉS

A heredaganat a 15–35 év közötti férfiak leggyakoribb rosszindulatú szolid tumora. A hererákban használatos kombinált citosztatikus kezelés legfontosabb szere a cisplatin, melynek bevezetése óta a heredaganatok prognózisa alapvetően megváltozott. Jelenleg a kemoterápiával potenciálisan gyógyítható daganatok közé tartozik. Az osztályunkon kezelt heretumoros betegek több mint 80%-a meggyógyult, ezeket a betegeket élethosszig követjük. A cisplatin mellékhatásai közül vesetoxikus hatása megfelelő folyadékbevitellel, hidrálással kivédhető. Ismert a vegyület halláskárosító hatása is, keveset tudunk azonban arról, hogy ennek megjelenése, illetve mértéke hogyan függ a kezelés sajátosságaitól: például az alkalmazott dózistól, vagy a gyógyszerbevitel módjától.

Az utóbbi 25 évben számos jelentős eredmény született a halláskutatásban. Ezek közül az egyik legfontosabb az otoakusztikus emisszió (OAE) felfedezése volt, mely a cochlea vizsgálatának új irányait indította el. Az OAE használatával adatokhoz juthatunk a cochlea fiziológiás, illetve patológiás működésével kapcsolatban, és új klinikai vizsgáló- és szűrő módszerek kialakítására nyílik lehetőség.

Az OAE a külső hallójáratban detektálható, rendkívül alacsony intenzitású hangjelenség. A belső fülben, a külső szőrsejtek aktív működése során keletkezik és az ép hallócsontokon és dobhártyán keresztül – retrográd úton – a hallójáratba jut, ahol megfelelő műszerrel mérni lehet. Anatómiai és élettani bizonyítékok alapján igazolt, hogy a belső fül a hallórendszer legsérülékenyebb része, amit a klinikai gyakorlat is alátámaszt. Ischaemia, akusztikus trauma, anyagcserezavarok és bizonyos gyógyszerek elsősorban a belső fülben okozhatnak maradandó károsodásokat. Ezek a változások a hallás csökkenésében mutatkoznak meg, amit a mai terápiás lehetőségeinkkel visszafordítani, befolyásolni

nem tudunk, így definitív percepció jellegű halláscsökkenés alakul ki. A halláskárosodás igen gyakori, emberek millióit érintő megbetegedés. Oki terápiás lehetőség hiányában a jelenség megelőzésére és korai felismerésére kell hangsúlyt fordítani.

A belső fül működését objektíven és non-invazív módon otoakusztikus emissziós készülékkel vizsgálhatjuk. Előnye, hogy gyors, objektív, használatakor nem szükséges hangizolált mérőhelyiség (süketszoba), és a klinikai gyakorlatban könnyen és egyszerűen alkalmazható az ototoxikus szerek hatékony monitorozására.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy az audiológia újabb felfedezésének, az otoakusztikus emisszió (OAE) a felhasználásával jobban megismerjük a cisplatin halláskárosító hatásának valódi gyakoriságát, az ototoxikus hatás időbeni lefolyásának jellemzőit és a halláskárosodás kialakulásának kockázati tényezőit.

CÉLKITŰZÉSEK

Célunk volt hogy:

1. TOAE (tranzienst otoakusztikus emissziós) készülék használatával megvizsgáljuk, hogy heretumoros betegeinknél az általunk alkalmazott kemoterápiás protokoll mellett észlelünk-e korai halláskárosodást.
2. DPOAE (disztorziós otoakusztikus emissziós) készülékkel felmérjük a cisplatin okozta késői halláskárosodás előfordulását, ezen belül a halláskárosodás gyakoriságát, a károsodás alkalmazott kezeléssel, dózissal való kapcsolatát, illetve a halláskárosodást elősegítő kockázati tényezőket.
3. A kezelt és nem kezelt (kontroll) csoportban összehasonlítjuk a SOAE (spontán otoakusztikus emisszió) előfordulásának gyakoriságát.
4. Tanulmányozzuk, hogy szűrővizsgálati módszerként az OAE különböző típusainak milyen előnyei és hátrányai vannak.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Késői halláskárosodás vizsgálata

Korai halláskárosodás vizsgálata

Vizsgálati protokoll

Vizsgálati protokoll a kemoterápia beadása előtt (1. nap)

- a vizsgálat menetének ismertetése a beteggel, beleegyezés kérése
- anamnesis felvétele
- a külső hallójárat vizsgálata otoscoppal
- a középfül vizsgálata tympanométerrel
- szubjektív audiometria (küszöbaudiometria) végzése
- TOAE vizsgálata
- az adatok rögzítése statisztikai feldolgozás céljából

Vizsgálati protokoll a kemoterápia befejezése után (5. nap)

- beteg kikérdezése (szubjektív panaszok)
- a külső hallójárat vizsgálata otoscoppal
- a középfül vizsgálata tympanométerrel
- szubjektív audiometria (küszöbaudiometria) végzése
- TOAE vizsgálata
- az adatok rögzítése statisztikai feldolgozás céljából

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
- „A” típusú tympanogram
- normális küszöbaudiogram (a hallásküszöb 0,5 és 1,2 KHz-en kisebb, mint 20 dB)
- TOAE jelenléte (a két görbe egymáshoz viszonyított korrelációja: $\text{Repro} > 80\%$)
- azon betegek, akik felvilágosítás után önként beleegyeztek a vizsgálatba

Vizsgálati csoportok

10 (különböző szövettani csoportba tartozó) heretumoros beteg (20 fül) felelt meg a beválasztási kritériumoknak. Életkoruk 22–29 év (átlag: 27 év). Az első csoport tagjaival életkorban hasonló megoszlású, egészséges hallású, egészséges önkénteseken is elvégeztük a vizsgálatot. Ez a csoport nem részesült kezelésben. A vizsgálat menete mindkét csoportban azonos volt.

Statisztikai elemzés

Az elemzéshez az adatokat Excel táblázatban rögzítettük. Statisztikai elemzésre kétmintás t-próbát és Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. A szignifikanciaszintet $p=0,05$ -ben állapítottuk meg. A jobb és bal fül vizsgálataival nyert értékeket független adatként kezeltük.

- a vizsgálat menetének ismertetése a beteggel, beleegyezés kérése
- anamnesis felvétele
- a külső hallójárat vizsgálata otoscoppal
- a középfül vizsgálata tympanométerrel
- DPOAE vizsgálata
- SOAE mérése
- az adatok rögzítése statisztikai feldolgozás céljából

Beválasztási kritériumok

- az Országos Onkológiai Intézetben gondozott heretumoros betegek, akik korábban kemoterápiás kezelésben részesültek (kezelt csoport)
- kemoterápiás kezelésben nem részesült heretumoros betegek (kontroll csoport)
- a kezelésben részesült betegeknél az utolsó kezelés után legalább 6 hónap telt el
- 55 év alatti életkor (a presbycusis elkerülésére)
- szabad külső hallójárat
- „A” típusú tympanogram
- azon betegek, akik felvilágosítás után önként beleegyeztek a vizsgálatba

Vizsgálati csoportok

273, különböző szövettani csoportba tartozó heretumoros beteget vizsgáltunk, közülük 223-an feleltek meg a beválasztási kritériumoknak, így statisztikailag az ő adataikat értékeltük. Ezeknél a betegeknél az átlagos követési idő a kemoterápia befejezése után 4,27 év (0,5–20 év), az átlagéletkor 37 év (18–55 év) volt. A betegek ciklusonként 100 mg/m² cisplatin kaptak (napi 20 mg/m²-t 5 napon át) EP, BEP, VPB, VeIP vagy VIP protokoll szerint. A cisplatin 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. (A kontroll csoport kialakításakor 49 személynél végeztünk méréseket, de csak 40-en feleltek meg a beválasztási kritériumoknak). A betegek közül senki sem számolt be családi süketiségről, vagy krónikus középfülgyulladásról; 3 beteg említett korábbi fejsérülést.

Statisztikai elemzés

Az elemzéshez az adatokat Excel táblázatban rögzítettük. Statisztikai elemzéshez kétmintás t-próbát és Mann-Whitney-tesztet használtunk. Mivel az eredmények normáleloszlást 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 összehasonlí-

tást 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 ciszplatin kumulatív dózisa, dohányos-nem dohányos, zajterhelt-zajjal nem terhelt betegcsoportok alapján.

EREDMÉNYEK

Korai halláskárosodás vizsgálata

TOAE (tranzien otoakusztikus emisszió)

Az audiogrammal épnek mért hallású betegek 100%-ánál ki tudtunk váltani TOAE-t. A TOAE vizsgálat betegként körülbelül két percet vett igénybe. A heretumoros és a kontroll csoport között sem a fülészeti fizikális vizsgálat, sem a tympanometriai, sem a konvencionális audiometriai vizsgálat (küszöbérték-változás kisebb, mint 10 dB) szempontjából nem volt különbség. Az amplitúdóértékekben sem akkor nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket, amikor a betegcsoport tagjainak kezelés előtti és utáni adatait vetettük össze, sem akkor, amikor a beteg- illetve a kontroll csoport adatait hasonlítottuk össze. Az elemzést t-próbával és Wilcoxon-teszttel egyaránt elvégeztük. A kezelt csoportban a 20 fülből kettőnél az amplitúdó nem változott, 11-nél amplitúdócsökkenést, 7-nél amplitúdónövekedést észleltünk. A különbségek átlaga 0,25 dB volt. A változás nem volt statisztikailag szignifikáns (t-próbával $p=0,32$, Wilcoxon-próbával $p=0,33$). A kezelés előtti és kezelés utáni audiogram nem mutatott különbséget. Az első csoportban két betegnél (feltehetőleg zaj okozta) magas frekvenciájú halláscsökkenést észleltünk, mely a kezelés után sem változott. A betegek a kezelés után nem számoltak be sem szubjektív halláscsökkenésről, sem tinnitusról.

Késői halláskárosodás vizsgálata

DPOAE (disztorziós otoakusztikus emisszió)

Különböző dózisszinteken mért amplitúdóváltozások: Mivel a kezelt csoportnál nem állt rendelkezésre kezelés előtti hallásvizsgálat, ezért a kezelt csoport adatait minden dózisszinten a kemoterápiát nem kapott kontroll csoport adataival hasonlítottuk össze. Azoknál a betegeknél, akik legfeljebb 300 mg/m² összdózisú (1–3 ciklus) ciszplatin kaptak, nem észleltünk szignifikáns amplitúdóváltozást. Szignifikáns amplitúdócsökkenést észleltünk 400 mg/m² ciszplatin dózisonál 3000 Hz-en és 4000 Hz-en ($p=0,0105$; 0,0005), 500–600 mg/m² összdózisánál 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/m² illetve azt meghaladó összdózisánál 3000 Hz-en, 4000 Hz-en, 6000 Hz-en és 8000 Hz-en

($p=0,014$; 0,0046; 0,0004; 0,0007). A legrosszabb hallást annál a 44 betegnél mértük, akiknek hallással kapcsolatos panaszai is voltak. Ezeknél a betegeknél szignifikáns amplitúdócsökkenést észleltünk minden frekvencián 1000 Hz-től 8000 Hz-ig ($p=0,00$).

SOAE (spontán otoakusztikus emisszió)

Minden betegnél mértünk SOAE-t is. A SOAE előfordulási gyakorisága a kezelt és a kontroll csoport között nem különbözött szignifikánsan. Az előfordulás valamivel alacsonyabb volt, mint az irodalomban a férfiaknál talált átlag. A kontroll csoportnál az előfordulás 28,3%, az 1, 2 ill. 3 ciklust kapott betegeknél 25,9% és a 4, ill. annál több ciklust kapott betegeknél 24,6% volt.

Szubjektív tünetek

44 betegnek (20%) volt hallással kapcsolatos panasz. 32 beteg (15%) panaszkodott fülzúgásra és 7 beteg (3%) halláscsökkenésre. 5 betegnél (2%) mindkét tünet jelen volt. 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 ($p=0,25$).

Rizikótényezők

A kezelt csoportban az amplitúdóváltozás kialakulásához sem a dohányzás, sem a korábbi zajterhelés nem járult hozzá szignifikánsan. Mivel a dohányos és nem dohányos, illetve a zajterhelt és zajjal nem terhelt csoport tagjainál a ciszplatin összdózisában nem volt szignifikáns különbség, ezeket a csoportokat statisztikailag össze lehetett hasonlítani. Szignifikáns amplitúdókülönbséget egyik frekvencián sem találtunk e csoportok között. Elvégeztük ugyanezt az összehasonlítást a kontroll csoportban is. Itt a korábbi zajterhelés szignifikánsan rontotta a hallást, elsősorban – ahogy az várható volt – a magas frekvenciákon, 4000 Hz-en, 6000 Hz-en és 8000 Hz-en észleltünk különbséget a zajterheltek és zajjal nem terhelték között.

Lépésenkénti diszkriminanciaanalízist is végeztünk az életkorral, a ciszplatin összdózisával, a zajjal és a dohányzással. A vizsgálat azt mutatta, hogy csak az életkornak 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.

KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Mind a TOAE, mind a DPOAE gyors, objektív és megbízható módszer a heretumoros betegek halláskárosodásának szűrésére és követésére.

2. A TOAE előnye a gyorsaságában, a DPOAE előnye a frekvenciaspecifikusságában van, egyik módszer sem igényel sem süketszobát, sem szakszemélyzetet.
3. A SOAE klinikai használhatóságát jelen vizsgálatunkkal nem sikerült igazolni.
4. A korai halláskárosodás vizsgálatakor a betegeknél a kezelés előtt és után nem találtunk különbséget sem az audiogram, sem a tympanometria, sem a TOAE tekintetében. Ugyanígy a betegek és a kontrollcsoport összehasonlítása során sem tapasztaltunk eltérést. A betegek a kezelés után nem számoltak be hallásukat érintő szubjektív panaszokról.
5. Mivel betegeinknél napi 20 mg/m² ciszplatin 5 napon át történő alkalmazása mellett nem mutattunk ki korai halláskárosodást, ellentétben az irodalom azon vizsgálataival, amelyek során ugyanezt a dózist egy nap alatt adták be (100 mg/m² 1 nap alatt), felvetettük, hogy a hasonlóan effektív protokollok közül a kisebb napi dózist érdemes alkalmazni.
6. A késői halláskárosodást érintő vizsgálatainkban az irodalommal ellentétben azt találtuk, hogy nem csak a magas frekvenciák érintettek. Azoknál a betegeknél, akik legalább 400 mg/m² összdózist kaptak, az általunk használt módszer alacsonyabb, a beszédértéshez fontos frekvenciákon is (1000–3000 Hz) szignifikáns amplitúdócsökkenést mutatott ki.
7. Betegeink 20%-a (44 beteg) számolt be szubjektív panaszról (tinnitus és/vagy halláscsökkenés). A legrosszabb hallást ennél a 44 betegnél mértük.
8. Mivel a halláskárosodás tovább rontja a daganatos betegek amúgy is nehéz helyzetét, a kemoterápia alatt a heretumoros betegek hallását rendszeresen ellenőrizni kell. 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.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Kásler Miklós professzor úrnak, aki lehetővé tette, hogy az intézetben a betegellátást a kutatással összhangban végezhessem, és biztosította a kutatómunkámhoz szükséges feltételeket. Köszönettel tartozom Dr. Eckhardt Sándor professzor úrnak, akitől elsajátítottam a klinikai onkológia alapjait,

és aki dolgozatom megírásához fontos elméleti és gyakorlati tanácsokat adott. Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Kopper László professzor úrnak, hogy lehetővé tette számomra, hogy a Doktori Iskola Onkológiai Programjához csatlakozzam, elvállalta témavezetőmet és a dolgozatom kijavításával segítette munkámat. Köszönettel tartozom Dr. Bodrogi István professzor úrnak, aki biztatott a Ph.D. dolgozat megírására és biztosította a tudományos munka klinikai és technikai hátterét. Külön hálával tartozom Dr. Büki Bélának, Dr. Noszek Lászlónak és Dr. Prekopp Péternek az együtt végzett munkáért, és a sok-sok szakmai segítségért. Hálával tartozom rajtuk kívül Dr. Géczi Lajos kollégámnak, akinek állandó ösztönzése és segítése nélkül ez a dolgozat nem készült volna el. Hasonlóan köszönöm Dr. Gyergyay Fruzsina, Dr. Horti József főorvosok, Dr. Nagyiványi Krisztián és Dr. Ráthonyi Emese adjunktusok, valamint az osztályokon dolgozó, áldozatos munkát végző nővérek segítségét a klinikai tevékenységemben. Köszönetemet fejezem ki Gaudi István matematikusnak a statisztikai feldolgozásban végzett segítségével. Végül, de nem utolsó sorban hálás vagyok férjemnek és gyerekeimnek, akik elviselték, mikor helyettük a dolgozatom írásával voltam elfoglalva, lelkesen támogattak, és lehetővé tették számomra azt, hogy eljuthassak ideig.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A doktori értekezéshez kapcsolódó közlemények

1. Biro K, Baki M, Büki 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
2. Biro K, Noszek L, Prekopp P, et al. Characteristics and risk factors of cisplatin induced ototoxicity in testicular cancer patients, detected by distortion product otoacoustic emission. *Oncology* 70:177–184, 2006
3. Biro K, Noszek L, Prekopp P, et al. Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek késői halláskárosodásának vizsgálata diszorziós otoakusztikus emissziós (DOAE) készülékkel. *Magyar Onkológia* 50:329–335, 2006
4. Noszek L, Rác T, Büki B, et al. Kemoterápiás szerek korai ototoxikus hatásának vizsgálata tranziens otoakusztikus emisszióval. *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 43:119–123, 1997

A doktori értekezéstől független közlemény

1. Biró K, Pintér J, Besznyák I, Bodrogi I. Sikeres komplex Intron A + Vinblastin és többszörös sebészi terápia metasztatikus bilaterális vesetumor esetén. *Magyar Urológia* 4:381–383, 2001