

*Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

*Bartosz Polski*

OCENA STANU NARZĄDU SŁUCHU U DZIECI  
PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU  
ZWOJAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO  
ORAZ POZACZASZKOWEGO GUZA GERMINALNEGO

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych  
z zakresu biologii medycznej



Promotor: *dr hab. n. med. Jarosław Szydłowski*

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej  
Katedry Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**POZNAŃ 2019**

### *PODZIĘKOWANIA*

*Promotorowi, Panu dr. hab. n. med. Jarosławowi Szydłowskiemu  
za okazaną życzliwość i możliwość rozwoju naukowego,  
za ukierunkowanie, przychylność i wsparcie,  
za poświęcony czas, cenne wskazówki  
oraz nieocenioną pomoc merytoryczną,  
które pozwoliły nadać odpowiedni kształt mojej pracy.*

*Najbliższym, Rodzinie za motywację, wyrozumiałość, poświęcenie i wsparcie.*

*Niniejszym składam serdeczne podziękowania.*

## **SPIS TREŚCI:**

1. WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY.....	6
2. WSTĘP.....	9
2.1. Wprowadzenie i aktualny stan wiedzy.....	11
2.2. Zachorowalność na nowotwory złośliwe wśród dzieci.....	12
2.2.1. Zwojak zarodkowy współczulny – neuroblastoma, NBL.....	14
2.2.2. Pozaczaskowy guz germinalny – germ cell tumor, GCT.....	20
2.3. Proces leczenia przeciwnowotworowego.....	23
2.3.1. Proces leczenia przeciwnowotworowego neuroblastoma.....	26
2.3.2. Proces leczenia przeciwnowotworowego guzów germinalnych.....	32
2.4. Odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego.....	34
2.5. Ototoksyczność.....	39
2.5.1. Ototoksyczność antybiotyków aminoglikozydowych.....	42
2.5.2. Ototoksyczność diuretyków pętlowych .....	47
2.5.3. Ototoksyczność leków cytostatycznych.....	50
2.6. Diagnostyka narządu słuchu.....	55
2.6.1. Ocena audiologiczna.....	55
2.6.2. Sposoby wyrażania niedosłuchu, skale oceny ototoksyczności.....	60
3. CEL NAUKOWY I ZAŁOŻENIA PRACY.....	67
4. MATERIAŁ.....	68
5. METODOLOGIA BADAŃ.....	76
6. WYNIKI.....	81
7. DYSKUSJA.....	105
8. WNIOSKI.....	155
9. STRESZCZENIE.....	156

10. SUMMARY.....	158
11. PIŚMIENNICTWO.....	160
12. SPIS RYCIN I TABEL.....	186
13. ANEKS.....	191

**SŁOWA KLUCZOWE:** *zwojak zarodkowy współczulny - neuroblastoma, pozaczaskowy guz germinalny, ototoksyczność, skale oceny ototoksyczności, badania słuchu, audiometria tonalna wysokoczęstotliwościowa, otoemisje akustyczne, sensoneuronalny niedosłuch wysokoczęstotliwościowy;*

**KEYWORDS:** *neuroblastoma, germ cell tumor, ototoxicity, ototoxicity grading scales, hearing loss diagnosis, high-frequency audiometry, otoacoustic emission, sensorineural high-frequency hearing loss;*

## **1. WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY**

ABK	Akronim schematu chemioterapii (adriamycyna, bleomycyna, karboplatyna)
ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i> – słuchowe odpowiedzi z pnia mózgu
AFP	<i>α-fetoproteina</i> – marker nowotworowy
AI	<i>Articulation Index</i> – współczynnik artykulacji
ANSI	<i>American National Standard Organization</i> – instytucja ustalająca normy techniczne obowiązujące w USA
ASHA	<i>American Speech-Language -Hearing Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie (na rzecz) Mowy i Słuchu
autoHSCT	<i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> – autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych
CADO	Akronim schematu chemioterapii (cyklofosfamid, adriamycyna, doksorubicyna, winkrystyna)
CAPD	<i>Central Auditory Processing Disorder</i> – centralne zaburzenia przetwarzania słuchowego
CBDCA	<i>CycloButaneDiCarboxylicAcid</i> – Karboplatyna <i>Cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum</i>
CDDP	<i>Cis-DiammineDichloroPlatinum</i> – Cisplatyna
CE	<i>Carcinoma Embryonale</i> – rak zarodkowy
CHL	<i>Conductive Hearing Loss</i> – niedosłuch przewodzeniowy
CI	<i>Cochlear Implant</i> – implant ślimakowy
COJEC	Schemat chemioterapii indukcyjnej w protokole leczenia neuroblastoma HR-NBL-1-ESIOP; obowiązujący od 2004 roku
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – wspólne/powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych
dB HL	<i>dB Hearing Level</i> – decybel poziomu słyszalności / jednostka określająca utratę słuchu w odniesieniu do normy
dB SPL	<i>dB Sound Pressure Level</i> – decybel poziomu ciśnienia akustycznego
DFCI	<i>Dana Farber Cancer Institute</i> w Bostonie, MA, USA

DPOAE	<i>Distortion Product Otoacoustic Emissions</i> – otoemisje akustyczne produktu zniekształceń nieliniowych
EAS	<i>Electro-Acoustic Stimulation</i> – stymulacja elektro-akustyczna
ECochG	<i>Electrocochleography (ECochG / ECOG)</i> – elektrokochleografia
EFS	<i>Event Free Survival</i> – przeżycie wolne od wznowy
GCT	<i>Germ Cell Tumor</i> – guz germinalny
( $\beta$ )HCG	<i><math>\beta</math>-gonadotropina kosmówkowa</i> – marker nowotworowy
(E)HFA	<i>(Extended) High Frequency Audiometry</i> – audiometria o poszerzonym górnym zakresie częstotliwości
HF-PTA	<i>High Frequency Pure Tone Audiometry</i> – audiometria tonalna wysokoczęstotliwościowa
HRG	<i>High Risk Group</i> – grupa wysokiego ryzyka
HR-NBL	<i>High Risk Neuroblastoma</i> – neuroblastoma wysokiego ryzyka
ICCC	<i>International Classification of Childhood Cancer</i> – międzynarodowa klasyfikacja nowotworów dziecięcych
IHC	<i>Inner Hair Cell</i> – wewnętrzna komórka słuchowa
INPC	<i>International Neuroblastoma Pathological Criteria</i> - międzynarodowa klasyfikacja patologiczna neuroblastoma
INRC	<i>International Neuroblastoma Response Criteria</i> – międzynarodowe kryteria odpowiedzi na leczenie
INSS	<i>International Neuroblastoma Staging System</i> – międzynarodowy system klasyfikacji stopnia zaawansowania neuroblastoma
ISO	<i>International Standard Organization</i> – Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna
M	<i>Mean</i> – średnia arytmetyczna (miara statystyczna)
Me	<i>Median</i> – mediana (miara statystyczna)
NBL	<i>Neuroblastoma</i> – zwojak zarodkowy współczulny
NCI	<i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Nowotworów, USA
NFZ	<i>Narodowy Fundusz Zdrowia</i>
N-myc	Onkogen ulegający amplifikacji w przypadku neuroblastoma (MYCN)
OAE	<i>Otoacoustic Emission</i> – otoemisje akustyczne
OHC	<i>Outer Hair Cell</i> – zewnętrzna komórka słuchowa

OS	<i>Overall survival</i> – całkowite przeżycie
PAE	<i>Post Antibiotic Effect</i> – efekt poantybiotykowy
PBSC	<i>Peripheral Blood Stem Cells</i> – macierzyste komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej
PPPBSuN	<i>Program Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków</i>
PTA	<i>Pure Tone Audiometry</i> – audiometria tonalna
$r_s$	Współczynnik korelacji porządku rang Spearmana
SA	<i>Static Admittance</i> – admitancja statyczna/podatność statyczna
SCT	<i>Stem Cells Transplantation</i> – przetoczenie komórek krwiotwórczych
SD	<i>Standard Deviation</i> – odchylenie standardowe (miara statystyczna)
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i> – skaningowy mikroskop elektronowy
SIOP	<i>The International Society of Pediatric Oncology</i> - Międzynarodowe Towarzystwo Pediatrii Onkologicznej
SIR	<i>Standardised Incidence Rate</i> – standaryzowany współczynnik zachorowalności
SNHL	<i>Sensorineural Hearing Loss (SNHL / SHL)</i> – niedosłuch sensoneuronalny
SRG	<i>Standard Risk Group</i> – grupa standardowego ryzyka
SRO	<i>Sensitive Range for Ototoxicity</i> – Zakres czuły na zjawisko ototoksyczności
TNM	<i>Tumor Nodus Metastasis</i> – klasyfikacja zaawansowania choroby nowotworowej
TOKIO	Schemat wielolekowej chemioterapii JANB-85
TPP	<i>Tympanic Peak Pressure</i> – szczytowe ciśnienie tympanometryczne
TVD	Akronim schematu chemioterapii (topotekan, winkrystyna, doksorubicyna)
VBP	Akronim schematu chemioterapii (winblastyna, bleomycyna, cisplatyna)
VIP	Akronim schematu chemioterapii (winblastyna, ifosfamid, cisplatyna)
VP-Carbo	Akronim schematu chemioterapii (etopozyd, karboplatyna)
QoL	<i>Quality of Life</i> – jakość życia
W	Współczynnik zgodności Kendalla
WHO	<i>World Health Organization</i> – światowa organizacja zdrowia
YST	<i>Yolk Sac Tumor</i> – guz pęcherzyka żółtkowego
13-cis RA	kwasy all-trans-retinowy



## **2. WSTĘP**

Identyfikacja odległych następstw w zakresie stanu zdrowia i jakości życia dzieci leczonych z powodu nowotworów złośliwych realizowana jest zgodnie z zaleceniami Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych oraz współistniejącego Programu Monitorowania Stanu Zdrowia Dzieci i Młodzieży po Zakończonym Leczeniu Przeciwnowotworowym, zainicjowanymi ustawą Ministerstwa Zdrowia z dnia 1 lipca 2005 roku. Dokument ten podkreśla konieczność monitorowania odległych konsekwencji leczenia w ściśle określonym postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym, w tym również implikacji dotyczących zmysłu słuchu. Wiąże się to z kluczowym znaczeniem monitorowania toksyczności stosowanych leków, głównie w przypadku najmłodszych dzieci i niemowląt, u których nawet niewielka wada słuchu może zakłócać prawidłowy rozwój mowy i w konsekwencji zaburzać ogólny rozwój psychomotoryczny [1][2]. Powyższe ryzyko toksyczności leczenia bezpośrednio wiąże się z faktem wykorzystania określonych grup leków, stosowanych w pediatrii w przypadku leczenia guzów litych, takich jak guzy mózgu, wątrobiaki zarodkowe (hepatoblastoma), zwojaki zarodkowe (neuroblastoma) czy guzy germinalne (germ cell tumor). Szacuje się, że w tej grupie neuroblastoma (NBL) stanowi około 7,1% nowotworów wieku dziecięcego (do 15. roku życia) i odpowiada za blisko 15% zgonów spowodowanych nowotworem złośliwym [3] [4]. Jest jednocześnie najczęstszym pozaczaszkowym guzem litym wieku dziecięcego. W Polsce każdego roku odnotowuje się ok. 60–70 nowych zachorowań. W kontekście tych danych szacuje się, że pozaczaszkowy guz germinalny stanowi jedynie 3% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego, stosunkowo rzadko prowadząc do zgonu pacjenta. Z definicji, wyleczenie pacjenta z choroby nowotworowej polega na utrzymaniu go przy życiu oraz całkowitym i trwałym usunięciu wszystkich komórek nowotworowych z jego organizmu. W niskich stadiach zaawansowania i w nowotworach o niskiej kinetyce rozwoju efekt taki można uzyskać poprzez chirurgiczne usunięcie tkanki nowotworowej. W zaawansowanych stadiach chorobowych u pacjentów dorosłych i niemal we wszystkich nowotworach występujących u dzieci, wyleczenie nowotworu złośliwego stało się możliwe dopiero po wprowadzeniu chemioterapii. Istotny postęp w leczeniu przeciwnowotworowym spowodował znaczący wzrost liczby dzieci wyleczonych -

szacowany aktualnie na poziomie 80% zachorowań. Przeżycie całkowite (overall survival, OS) w grupie leczonych z powodu pozaczaszkowego guza germinalnego wynosi ok. 80-95% oraz 70% w grupie leczonych z powodu zwojaka zarodkowego współczulnego. Analogicznie, 5-letnie przeżycie wolne od wznowy procesu chorobowego szacowane jest na poziomie 80-90% w grupie leczonych z powodu pozaczaszkowego guza germinalnego oraz 63% w grupie leczonych z powodu zwojaka zarodkowego współczulnego [5][6]. Oznacza to, że większość pacjentów z tej grupy pozytywnie zakończy terapię. Należy jednak pamiętać, że niezaprzeczalnym skutkiem ubocznym kompleksowego leczenia przeciwnowotworowego mogą być wielonarządowe uszkodzenia tkankowe. Jest to szczególnie istotne w okresie rozwoju organizmu, kiedy wszelkie odstępstwa od normy mogą prowadzić do zwiększonej śmiertelności lub pogorszenia jakości życia (np. niski wzrost, bezpłodność, problemy psychologiczne, socjalne czy zaburzenia neuropoznawcze – w tym zaburzenia słuchu). Mając przed sobą perspektywę wielu lat życia, coraz większa populacja ozdowieńców musi zmierzyć się z problemem niekorzystnego wpływu leczenia na ich dalsze funkcjonowanie. Na odległe wyniki leczenia może mieć wpływ zarówno wznowa choroby, jak również późne powikłania wielonarządowe, będące efektem stosowania wysokich dawek cytostatyków, przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych czy radioterapii [7]. Oeffinger podaje, że 62,3 % pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej demonstruje w późniejszym okresie przynajmniej jedno odległe następstwo [8]. Szacuje się, że prawie trzy czwarte osób leczonych z powodu pozaczaszkowego guza germinalnego rozwinię przynajmniej jedno przewlekłe schorzenie, z czego 30% w stopniu ciężkim lub zagrażającym życiu [9]. Jednocześnie z innych publikowanych badań wynika, że po zakończonym leczeniu neuroblastoma 16% pacjentów demonstruje więcej jak pięć, 29% więcej jak trzy, a 71% więcej jak jedno powikłanie długoterminowe. Co najmniej jedno odległe następstwo leczenia obserwowane jest u 95% pacjentów. W 62% przypadków, jest to niedosłuch, o charakterze sensoneuronalnym, wysokoczęstotliwościowym, który w ponad połowie przypadków upośledza zdolności rozumienia mowy i wymaga protezowania aparatami słuchowymi [10][11][12][13][14][15] lub implantem ślimakowym [16]. Dlatego istotne jest, aby znając potencjalne zagrożenia, zapewnić wyleczonym długoterminową, specjalistyczną opiekę, otwierając przed nimi szansę na lepszą kontrolę stanu zdrowia, wczesne wykrywanie i skuteczniejsze leczenie wszelkich patologii, a w konsekwencji poprawę jakości życia.

## **2.1. WPROWADZENIE I AKTUALNY STAN WIEDZY**

Wielofazowy proces leczenia nowotworów, składający się z etapów chemioterapii, radioterapii oraz leczenia chirurgicznego i hormonoterapii, cechuje się największym ryzykiem wywołania odległych następstw w dwóch pierwszych fazach [4][9][17]. O ile trwałe uszkodzenie ucha wewnętrznego prowadzące do nabytego niedosłuchu odbiorczego (włączając w to pojawienie się zjawiska szumów usznych) może być wywołane przez silne infekcje i zakażenia, związki toksyczne, hałas, udar czy uraz, o tyle znane jest również potencjalne ototoksyczne działanie ściśle określonych grup leków wykorzystywanych w leczeniu onko-hematologicznym [18][19][20][21]. Etiopatogeneza tego uszkodzenia jest różna w poszczególnych grupach leków i dotyczy głównie cytostatyków (cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, winkrystyna, winblastyna, etc.), aminoglikozydów (streptomycyna, neomycyna, gentamycyna, kanamycyna, netylmycyna, amikacyna, etc.) oraz diuretyków pętlowych (furosemid, kwas etakrynowy, bumetanid, etc.) [22]. Są one powszechnie wykorzystywane w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci, a o ich niepożądanym działaniu mówi się w kontekście stanu zdrowia przed zachorowaniem, wielkości dawki, czasu ekspozycji, współwystępowania czynników szkodliwych, współistnienia innych leków, narażenia na hałas, uwarunkowania genetycznego (polimorfizm genu p53, RB, BCRA, ATM), wieku zachorowania, płci, rasy, obrazu histopatologicznego, biologii i lokalizacji guza, rodzaju zastosowanego leczenia (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, megachemioterapia), odpowiedzi na leczenie, powikłań w trakcie leczenia, trybu życia, wydolności nerek oraz indywidualnej wrażliwości [7][22]. Aktualnie stosowane w Polsce protokoły leczenia farmakologicznego, przewidują stosowanie różnych kombinacji cisplatyny, karboplatyny, etopozydu, ifosfamidu, winblastyny, adriamycyny i bleomycyny. W tej sytuacji, pomimo, iż obecny stan wiedzy pozwala na dość dobre przewidywanie odległych skutków leczenia przeciwnowotworowego, dostępne w światowej literaturze dane potwierdzają, że u osób leczonych przeciwnowotworowo w dzieciństwie dochodzi do zaburzeń przede wszystkim funkcji gonad, nerek oraz zmysłu słuchu. Szczególnie ważne jest zatem, by podczas terapii przeciwnowotworowej, mając na uwadze nadrzędny cel jakim jest ratowanie życia dziecka, pamiętać również o istocie problemu jakim jest zachowanie odpowiedniej jakości życia po zakończonym leczeniu.

## **2.2. ZACHOROWALNOŚĆ NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE WŚRÓD DZIECI**

Choroby nowotworowe w wieku rozwojowym występują znacznie rzadziej niż w wieku dojrzałym czy starszym. Powodują ok. 1% (0,5-2%) wszystkich zachorowań na nowotwory występujące wśród ludzi [9][17][23] i stanowią trzecią w kolejności przyczynę (12%) zgonów wśród dzieci do 14 r.ż. [24]. Według szacunków Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Dziecięcej liczba nowych zachorowań w Polsce oscyluje w granicach 1100-1200 rocznie, tj. 130-145 nowych zachorowań na 1 mln dzieci do 14 r.ż. (wyrażonych, z uwagi na zróżnicowaną strukturę wiekową różnych populacji, w standaryzowanych współczynnikach zachorowalności dla tzw. standardowej populacji świata). Tym samym w przypadku większości krajów świata stwierdza się rocznie ok. 110-130 zachorowań na 1 mln dzieci. Mając jednak na uwadze zmniejszającą się w Polsce populację dzieci do 17 r.ż. (w roku 1990 - 11.043 mln, w 2000 – 9.333 mln, a w 2014 – 6.950 mln), wskaźnik zachorowań na 1 mln dzieci i młodzieży (0-17 lat) sukcesywnie wzrasta – dając obserwowany od wielu lat wynik na poziomie 130 nowych zachorowań na 1 mln mieszkańców. Jednak w związku z rozwojem szeroko pojętej opieki zdrowotnej i coraz lepszymi wynikami leczenia, odnotowuje się wzrost liczby pacjentów, którzy w przeszłości z powodzeniem byli leczeni z powodu choroby nowotworowej – szacując tą liczbę w Polsce na ponad 10 tysięcy. Obecne rokowania dotyczące wyleczenia w przebiegu choroby nowotworowej są szacowane wśród dzieci na poziomie ponad 60% przeżycia 5-letniego. Oznacza to, że wyleczeni zarówno jako dzieci, a później dorośli, będą wymagali kompleksowego monitorowania pod kątem ewentualnego nawrotu choroby, jak również tzw. odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego.

Nowotwory wieku dziecięcego wykazują bardzo duże zróżnicowanie typów histologicznych oraz umiejscowienia anatomicznego. Ich częstość występowania jest zdecydowanie inna niż u osób dorosłych, co oznacza, że nowotwory, które najczęściej występują w wieku późniejszym (tj. rak płuc, gruczołu sutkowego, żołądka, jelita grubego) są rzadkie u dzieci. O ile niektóre choroby nowotworowe występują częściej w poszczególnych przedziałach wiekowych (np. neuroblastoma w 1 r.ż.; białaczki pomiędzy 2-5 r.ż.; chłoniaki i guzy kości powyżej 10 r.ż.), o tyle nie obserwuje się istotnego wpływu płci na częstość występowania poszczególnych nowotworów (nieco częściej, w stosunku 4:3, u płci męskiej niż u żeńskiej). Wśród dzieci najczęściej odnotowuje się jednak

białaczki, stanowiące ~26-30% wszystkich nowotworów w tym okresie życia (tj. ok. 330 przypadków w Polsce rocznie), nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (~22%) i chłoniaki (~15%). Z uwagi na fakt, że wszystkie nowotwory wieku dziecięcego różnicowane są według rodzaju tkanki z jakiej powstały, klasyfikację nowotworów dziecięcych prowadzi się według International Classification of Childhood Cancer ver. 3 – ICC [25], w podziale na 12 grup. Rozkład standaryzowanych współczynników zachorowalności (SIR) przedstawia *Tabela 1* (opracowana na podstawie [9][23]).

*Tabela 1: Odsetek nowotworów złośliwych u dzieci - standaryzowane współczynniki zachorowalności (SIR) na 1 mln dzieci w Polsce w 2004 r.*

<b>Klasyfikacja nowotworów wg ICC</b>	<b>SIR</b>
Białaczki (ostra limfoblastyczna, ostra nieлимfoblastyczna, przewlekła szpikowa, inne bliżej nieokreślone)	35,4
Chłoniaki (choroba Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze)	21,2
Mózg i rdzeń kręgowy (ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, inne bliżej nieokreślone)	29,8
<b>Układ nerwowy współczulny (zwojak zarodkowy)</b>	<b>9,3</b>
Retinoblastoma	3,7
Nerki (guz Wilmsa, rak nerki)	7,4
Wątroba (hepatoblastoma, rak wątroby)	1,3
Kości (osteosarcoma, mięsak Ewinga)	6,0
Mięsaki tkanek miękkich (rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma, chondrosarcoma, sarcoma synoviale, inne bliżej nieokreślone )	10,6
<b>Gonady i nowotwory zarodkowe</b>	<b>6,3</b>
Nabłonkowe wyżej nie sklasyfikowane (rak nadnerczy, tarczycy, nosogardzieli, inne)	2,7
Inne	0,4

### **2.2.1. ZWOJAK ZARODKOWY WSPÓLCZULNY – NEUROBLASTOMA, NBL**

Zwojak zarodkowy współczulny (*neuroblastoma* - NBL), zwany czasem nerwiakiem płodowym - jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z wielokierunkowych prekursorowych komórek cewy nerwowej (listewki nerwowej; neuroblastów), z której w prawidłowych warunkach powstaje rdzeń nadnerczy i zwoje układu współczulnego [26][27]. Neuroblastoma może więc rozwijać się w niemal każdej części pnia współczulnego oraz w rdzeniu nadnerczy. Guz ten po raz pierwszy opisany został w 1864 przez Rudolfa Virchowa. Kolejne przypadki opisywano pod koniec XIX i na początku XX wieku, a dalszy postęp wiedzy dokonywał się w latach 1891 (Murchand), 1914 (Hexheimer), 1927 (Cushing, Wolbach), 1966 (Everson, Cole) i 1971 (D'Angio). Neuroblastoma jest najczęstszym pozaczaskowym guzem litym wieku dziecięcego, występującym u 9,3 (6-11) na 1 milion osób do 14 r.ż., (tj. stanowiąc ok. 7-8% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci [3][4][28][29]) i jednocześnie najczęstszym złośliwym guzem litym wśród niemowląt (ok. 30-50% wszystkich nowotworów występujących u noworodków [30]). Choć etiologicznie bezpośrednia przyczyna choroby nie jest dokładnie poznana, w Polsce rozpoznaje się rocznie dok. 60-70 nowych przypadków neuroblastoma. Szczyt zachorowalności przypadający na 2 rok życia powoduje, że 85-90% przypadków diagnozowanych jest u dzieci do 5 roku życia. W 55-60% u dzieci poniżej 2 roku życia i bardzo rzadko stwierdzany jest powyżej 10 roku życia. Ponadto szacuje się, że 1-2% przypadków zwojaka zarodkowego współczulnego ma pochodzenie rodzinne [31][32]. Etiopatogeneza neuroblastoma ściśle związana jest z komórkami macierzystymi, zwanymi neuroblastami, które pomiędzy 17 a 20 tygodniem życia zlokalizowane są w nadnerczach wszystkich prawidłowo rozwijających się płodów. W okresie okołoporodowym wszelkie drobne skupiska neuroblastów powinny zanikać, chociaż niejednokrotnie zdarza się, że w pierwszych kilku tygodniach po narodzinach nadal pozostają w korze nadnerczy, wymykając się spod kontroli bodźców fizjologicznych i mnożąc się w sposób niekontrolowany. Tym samym neuroblastoma może rozwijać się wszędzie tam, gdzie wciąż zlokalizowane są embrionalne komórki macierzyste części współczulnej układu autonomicznego. Najczęstszymi ogniskami pierwotnego umiejscowienia nowotworu są: okolica zaotrzewnowa - 80%, śródpiersie tylne - 15%, szyja - 2-5% oraz miednica - 2-5%. Ponadto szacuje się, że u blisko połowy (do nawet 2/3) chorych, nowotwór może, za

pośrednictwem układu krwionośnego i limfatycznego, naciekać okoliczne tkanki, dając przerzuty do węzłów chłonnych, wątroby, kości (szczególnie czaszki, oczodołów), skóry, szpiku kostnego, płuc oraz mózgu. Kliniczne objawy przebiegu neuroblastoma sprawiają, że zajmuje on szczególne miejsce w onkologii dziecięcej, co głównie wynika z różnej lokalizacji ogniska pierwotnego, zaburzeń metabolicznych w postaci nadmiernej produkcji (zdolności syntezy) amin katecholowych, zdolności do samoistnej regresji, wysokiej śmiertelności czy też z wielu niecharakterystycznych objawów spowodowanych przerzutami. Należą do nich najczęściej: utrata masy ciała, niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, bladeść i osłabienie, guzy przerzutowe, wybroczyny (charakterystyczne krwiaki okularowe) czy zespół Hornera. Na zróżnicowany przebieg choroby oraz różnorodność obrazów klinicznych wpływ mają ponadto zaburzenia cytogenetyczne [33][34], takie jak:

- amplifikacja protoonkogenu N-myc (oraz koamplifikacja DDX1), (najsilniejszy i najistotniejszy marker złego rokowania, zwielokrotnienie liczby kopii protoonkogenu N-myc łączy się z wielokrotnie wyższym ryzykiem wznowy i zgonu z powodu progresji; występuje u 30% chorych z zaawansowaną postacią NBL oraz w około 4% w stadiach zlokalizowanych i w około 8% w stadium IVS),
- delecja krótkiego ramienia chromosomu 1 (1p35-36), (niekorzystny czynnik rokowniczy; w około 80% przypadków, wiąże się z agresywnym przebiegiem choroby i złym rokowaniem),
- zaburzenia w ilości DNA (ploiddii) w komórkach guza (hiperploiddia, szczególnie u niemowląt z wstępnie zaawansowaną chorobą, łączy się z dobrą odpowiedzią na leczenie i lepszym rokowaniem),
- utrata heterozygotyczności długiego ramienia chromosomu 14, (stwierdzana w około 30-50% przypadków, nie jest utożsamiana ze złą prognozą),
- naddatek długiego ramienia chromosomu 17q, (gorsze rokowania aniżeli w przypadku utraty heterozygotyczności długiego ramienia chromosomu 14);

W normalnej sytuacji protoonkogen znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 2, podczas gdy w komórkach neuroblastoma stwierdza się bardzo małe fragmenty chromosomów (tzw. minipary; *double minutes*) oraz regiony z licznymi kopiami onkogenu (tzw. regiony o zatartej strukturze prążkowej; *homogenous staining regions* - HSR) w chromosomach 2, 4, 9 i 12. Amplifikacja N-myc występuje średnio w około 20%

guzów (kilkudziesięciokrotne, a nawet kilkusetne zwielfokrotnienie liczby kopii protoonkogenu N-myc stwierdza się w 30% przypadków chorych w III i IV stopniu INSS, w 8% w stopniu IV S oraz w 4% w stopniu I. i II.), a im więcej kopii onkogenu, tym gorsze rokowanie (prognostyk uwzględniony w najnowszej klasyfikacji nerwiaków płodowych INPC - *International Neuroblastoma Pathology Classification*) – Tabela 2.

*Tabela 2: Międzynarodowy system klasyfikacji neuroblastoma (INPC)*

<b>Stopień</b>	<b>Wiek</b>	<b>Typ wg Shimady</b>	<b>Amplifikacja N-Myc</b>	<b>Ploidia DNA</b>	<b>Grupa ryzyka</b>
1	każdy	każdy	każda	każda	niska
2a/2b	każdy	każdy	ujemna	każda	niska
	każdy	każdy	dodatnia	każda	wysoka
3	< 547 dni	każdy	ujemna	każda	średnia
	≥547 dni	korzystny	ujemna	każda	średnia
	każdy	każdy	dodatnia	każda	wysoka
	≥547 dni	niekorzystny	ujemna	każda	wysoka
4	< 365 dni	każdy	dodatnia	każda	wysoka
	< 365 dni	każdy	ujemna	każda	średnia
	365-547 dni	każdy	dodatnia	każda	wysoka
	365-547 dni	każdy	każda	diploidia	wysoka
	365-547 dni	niekorzystny	każda	każda	wysoka
	365-547 dni	korzystny	ujemna	hiperploidia	średnia
	≥547 dni	każdy	każda	każda	wysoka
4S	< 365 dni	korzystny	ujemna	hiperploidia	niska
	< 365 dni	każdy	ujemna	diploidia	średnia
	< 365 dni	niekorzystny	ujemna	każda	średnia
	< 365 dni	każdy	dodatnia	każda	wysoka



W oparciu o obraz histologiczny guza opracowano kilka klasyfikacji histologicznych (np. Shimady, Joshiego), cennych przy określaniu rokowania, które ostatecznie ewoluowały. Aktualnie do oceny klinicznej stopnia zaawansowania neuroblastoma przyjęto system autorstwa Audrey E. Evans - międzynarodowy system klasyfikacji zwojaków zarodkowych *International Neuroblastoma Staging System (INSS, 1999)*, który przyporządkowuje pacjentów do pięciu (sześciu: z podziałem na IIA i IIB) odmiennych stadiów (stopni) chorobowych [35][36][37][38]:

- *stopień I*: guz zlokalizowany, ograniczony do jednego narządu, możliwy do całkowitego usunięcia, bez cech mikroskopowych pozostałości; węzły chłonne nie wciągnięte w proces nowotworowy;
- *stopień IIA*: guz zlokalizowany, naciekający poza narząd z którego się rozwinął, lecz nieprzekraczający linii środkowej ciała; bez możliwości kompletnego usunięcia; węzły chłonne ipsilateralnie mikroskopowo bez zmian;
- *stopień IIB*: guz przekraczający środkową linię ciała, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych; usuwalny makroskopowo – radykalnie lub nie; węzły chłonne kontrlateralnie mikroskopowo bez zmian;
- *stopień III*: jednostronny nieoperacyjny guz, przekraczający linię środkową ciała bez zajęcia ipsilateralnych, regionalnych węzłów chłonnych; jednostronny guz zlokalizowany w linii środkowej z zajęciem kontrlateralnych węzłów chłonnych;
- *stopień IV*: każdy guz pierwotny z odległym przerzutem drogą krwi do odległych węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, wątroby, mózgu, tkanek miękkich i innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako stadium IVS);
- *stopień IVS*: zlokalizowany pierwotny guz nadnercza (jak w stadiach I, IIA i IIB) z rozsiewem do wątroby, skóry oraz szpiku kostnego (w którym nie może znaleźć się więcej jak 10% komórek nowotworowych) u dzieci poniżej 1 roku życia.

Histologiczny podział nowotworów wywodzących się z układu nerwowego współczulnego, wg klasyfikacji *International Neuroblastoma Pathology Committee (INPC)* wyróżnia trzy typy guzów [39]:

- *neuroblastoma* - jako guz ubogopodścieliskowy, składający się z neuroblastów o różnym stopniu zróżnicowania, bez różnicowania w kierunku zwojowym;
- *ganglioneuroblastoma* - jako guz bogatopodścieliskowym, zbudowany zarówno z komórek odpowiadających morfologicznie neuroblastom, z form pośrednich dojrzewających neuroblastów oraz w pełni dojrzałych komórek osłonkowych; z cechami różnicowania w kierunku zwojowym;
- *ganglioneuroma* - jako łagodny, wysoko dojrzały lub dojrzewający guz, zbudowany z dojrzałych lub dojrzewających komórek zwojowych, komórek osłonkowych i dojrzałych wypustek nerwowych;

Pomimo powszechnego użycia systemów INSS oraz INPC, International Neuroblastoma Risk Group prowadzi prace nad wprowadzeniem nowego systemu (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS*) charakteryzującego podział stopni zaawansowania Neuroblastoma na [40][41][42]:

- *stopień L1*: zlokalizowana choroba bez czynników ryzyka, guz ograniczony do jednej okolicy ciała: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej lub miednicy,
- *stopień L2*: zlokalizowana choroba z czynnikami ryzyka, guz może szerzyć się do przyległej okolicy po tej samej stronie linii środkowej (np. lewostronny guz jamy brzusznej z lewostronnym guzem klatki piersiowej),
- *stopień M*: rozsiana choroba (obecność przerzutów),
- *stopień MS*: rozsiana choroba, typ „specjalny” u dzieci < 18 m.ż. (odpowiada 4S);

Kliniczne rozpoznanie neuroblastoma następuje najczęściej w późnym III i IV stopniu [43], kiedy choroba jest już w bardzo zaawansowanym stadium. W tej sytuacji prognostycznie niekorzystnymi czynnikami są zarówno wiek pacjenta przekraczający 1 rok życia, wzrost osoczowego stężenia ferrytyny i enolazy swoistej dla neuronów oraz zaburzenia genetyczne (amplifikacja N-myc, hiperploidia DNA, delecja krótkiego ramienia chromosomu 1 i/lub ekspresję genu neurotropowego). Dlatego wyodrębnia się 3 grupy ryzyka: grupę ryzyka niskiego - stadium I i IIa w każdym wieku, stadium IIb i III poniżej 1 roku życia oraz stadium IV-s, grupę ryzyka średniego - stadium IIb i III w każdym wieku oraz IV u niemowląt oraz grupę ryzyka wysokiego - stadium III i IV z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi [44]. Ponadto należy zauważyć, że neuroblastoma jest jednym z niewielu nowotworów złośliwych, które mogą ulec samoistnej remisji. Tym samym ogólna przeżywalność szacowana jest obecnie na poziomie 55%. Uwzględniając stopień zaawansowania klinicznego wynosi odpowiednio: w stopniu I - prawie 100%, w II - ; 75%, w III - 43%, w IV - 15%, natomiast w stopniu IVS – 70-80%; Biorąc pod uwagę wiek chorego przeżywalność stanowi: 83% w przypadku noworodków, 55% dla dzieci z przedziału 1-5 i ok. 40% dla dzieci starszych niż 5 lat [38].

Do identyfikacji ogniska pierwotnego nowotworu oraz oceny stopnia zaawansowania choroby służą badania obrazowe (tj. RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, scyntygrafia, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny) oraz cytologiczna ocena szpiku kostnego (mielogram). Diagnoza stawiana jest na podstawie badania histopatologicznego guza, poziomu katecholamin oraz ich metabolitów w moczu, a także obecności w szpiku kostnym charakterystycznych komórek.

### **2.2.2. POZACZASZKOWY GUZ GERMINALNY – GERM CELL TUMOR, GCT**

Guzy germinalne (zarodkowe) wywodzą się z pierwotnej komórki płciowej (gonocyt), tworzącej się w pierwszych tygodniach embriogenezy w obrębie pęcherzyka żółtkowego [45]. Stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci, choć szacuje się, że częstość występowania potworniaków dojrzałych może być niedoszacowana ze względu na wcześnie rozpoczęte i sukcesywnie zakończone leczenie chirurgiczne, bez kontaktu z oddziałami onkologicznymi. Guzy germinalne mogą rozwijać się w gonadach, aczkolwiek częściej wykazują lokalizację pozagonadalną - czego wytłumaczenie można znaleźć w embriogenezie. Około 4 tygodnia życia płodowego, powstająca w endodermie pęcherzyka żółtkowego pierwotna komórka germinalna, zaczyna przemieszczać się do części ogonowej zarodka, do listewek płciowych, zasiedlając je około 6 tygodnia życia płodu. Gdzie w prawidłowym rozwoju, wnikają do grzebieni płciowych, dając sygnał do rozwoju gonad. Gonocyty osiedlają się wówczas w bliskim sąsiedztwie kręgosłupa w przestrzeni zaotrzewnowej, śródpiersiu czy okolicach szyszynki. Najczęstsze lokalizacje nowotworów zarodkowych to: okolice krzyżowo-ogonowe (~19-41%), jajniki (~29-30%), jądra (~7-17%), śródpiersie (~4-6%), wewnątrzczaszkowe (~4-6%), jama brzuszna (~5%), głowa i szyja (~5%). Proporcje wykrywalności wskazują na częstsze występowanie guzów germinalnych u płci żeńskiej, choć zróżnicowane jest to z podziałem na trzy szczyty zachorowalności: wśród pacjentów w pierwszych latach życia, do 2-3 r.ż., przeważają guzy diagnozowane u płci męskiej (głównie nowotwory okolicy krzyżowo-ogonowej oraz guzy jąder). Po 6 r.ż dominują nowotwory diagnozowane wśród płci żeńskiej (głównie guzy jajnika), przy czym sytuacja znów odwraca się po 12-14 r.ż. i wówczas więcej nowotworów rozpoznawanych jest u chłopców (guzy jąder) [46][47][48]. O ile etiopatogeneza tego rodzaju nowotworów nie została do końca poznana, wskazuje się głównie na udział czynników genetycznych [9][49], tj.:

- występowanie fenotypu żeńskiego przy kariotypie 46 XY (dysgeneza gonad),
- obecność onkogenu C-myc,
- współistnienie wrodzonych wad układu moczowo-płciowego bądź potworniaków okolicy krzyżowo-ogonowej,
- delecja lub duplikacja krótkiego ramienia chromosomu 12 (oporność na leczenie);

Biologicznymi markerami nowotworowymi (substancjami, których występowanie w określonych stężeniach jest charakterystyczne dla obecności guzów germinalnych) są: produkowane przez pęcherzyk żółtkowy i hepatocyty białko surowicy płodu AFP ( $\alpha$ -fetoproteina; charakterystyczne dla *yolk sac tumor*, *carcinoma embryonale* i *hepatoblastoma*) oraz HCG ( $\beta$ -gonadotropina kosmówkowa - podjednostka choriogonadotropiny pochodzenia nowotworowego, charakterystyczna dla guzów z elementami trofoblastu, jak np. *choriocarcinoma*). Histopatologicznie nowotwory zarodkowe dzielone są na:

- *carcinoma embryonale (CE)* – rak zarodkowy,
- *choriocarcinoma* – rzadki, bardzo złośliwy,
- *germinoma* – powstająca z pierwotnej komórki jajowej (*dysgerminoma*) lub nasiennej (*seminoma*), lokalizująca się w gonadach, śródpiersiu i czaszce,
- *gonadoblastoma* – rozrodczak zarodkowy;
- *teratoma* – głównie łagodna forma nowotworu, zawierająca struktury z 3 listków zarodkowych; w 80 % zlokalizowaną ogonowo – krzyżowo, w 10 % - szyjnie,
- *yolk sac tumor (YST)* – najczęstszy guz germinalny, przypominający struktury pierwotnego pęcherzyka żółtkowego,

Kliniczna klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów (TNM), odpowiadająca morfologicznemu podziałowi opartemu na kierunku różnicowania pierwotnej komórki płciowej, obejmuje:

- CS I – guzy < 5 cm, nie naciekające, bez zajęcia węzłów chłonnych, bez przerzutów, zbudowane z wczesnych etapów podziałowych gonocyta (rozrodczaki i nasieniaki - *dysgerminoma*, *gonadoblastoma*, *seminoma*),
- CS II – guzy > 5 cm, bez zajęcia węzłów chłonnych, bez przerzutów, zbudowane z dalszych etapów podziału gonocyta, różnicujących się w kierunku struktur zarodkowych (kosmówczak – *choriocarcinoma* i guzy pęcherzyka żółtkowego – *yolk sac tumor*, *tumor sinus endodermalis*),
- CS III a – guz o różnej wielkości z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych, j/w różnicujący się w kierunku struktur zarodkowych (rak zarodkowy – *carcinoma embryonale*, potworniaki złośliwe, niedojrzałe i dojrzałe – *teratoma*),

- CS III b – guz zajmujący otrzewną lub opłucną,
- CS IV – guz mieszany z przerzutami odległymi;

Ponadto, dla celów prowadzenia terapii przeciwnowotworowej, istotny jest podział chorych na dwie grupy terapeutyczne, tj. grupę ryzyka standardowego (ang. *standard risk group*, SRG) i grupę ryzyka wysokiego (ang. *high risk group*, HRG). W zależności od spostrzeganych w chwili rozpoznania czynników prognostycznych niekorzystnego rokowania, grupę wysokiego ryzyka determinuje obecność przerzutów odległych oraz stężenia alfafetoproteiny (AFP) powyżej 15000 ng/dl. Stopień zaawansowania klinicznego zależy również od wielkości guza, zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, progresji miejscowej i obecności przerzutów.

### **2.3. PROCES LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO**

Złożona strategia i wielofazowy proces leczenia przeciwnowotworowego u dzieci oparte są o podstawowe metody leczenia stosowane w onkologii i składają się z leczenia chirurgicznego, radioterapii, chemioterapii, czy etapu terapii celowanej. Przebiegają one różnorodnie w zależności od typu oraz stopnia zaawansowania nowotworu. Nowoczesne i coraz bardziej ulepszone metody diagnostyki, pozwalają na szybką ocenę stopnia zaawansowania choroby (włączając w to wywiad lekarski, badania fizykalne, badania hematologiczne, badania biochemiczne surowicy krwi, badania moczu, ocenę szpiku kostnego, badania obrazowe – USG, RTG, TK, MRI, scyntyografię izotopową oraz badania histopatologiczne guza czy badania genetyczne). Rosnąca wiedza na temat kinetyki nowotworów umożliwiła opracowanie indywidualnie dobranych i zróżnicowanych metod, protokołów terapeutycznych i programów leczenia. O ile w procesie leczenia białaczek czy chłoniaków podstawowymi metodami leczenia są skojarzone ze sobą chemio- i radioterapia, to w przypadku guzów litych strategia oparta jest głównie na chemioterapii wielolekowej, operacyjnym zabiegu usunięcia ogniska pierwotnego guza, chemioterapii uzupełniającej i/lub radioterapii (w zależności od typu histopatologicznego guza, jego chemiowrażliwości i promienioczułości, umiejscowienia, stopnia zaawansowania klinicznego, a także wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjenta).

Dzieląc powyższy proces leczenia na części składowe należy wspomnieć, że nie sposób wyróżnić najważniejszej metody, a zróżnicowane programy leczenia przeciwnowotworowego zawdzięczają swoją skuteczność właśnie skojarzonemu leczeniu. Tym nie mniej głównym założeniem i podstawowym celem chemioterapii onkologicznej i stosowanych w niej leków jest zahamowanie podziałów komórkowych, prowadzące do śmierci komórek nowotworowych. Racjonalna chemioterapia wymaga uwzględnienia wpływu leków cytostatycznych na cykl komórkowy, tj. okres od jednego do drugiego podziału komórki (faza G0 – komórki spoczynkowe, nieproliferujące, poza cyklem komórkowym, niewrażliwe na chemioterapię; G1 – faza wzrostu; S – faza aktywnej syntezy DNA; G2 – krótka faza wzrostu, specjalizacja białek, synteza RNA, produkcja wyspecjalizowanego DNA podziałowego; M – faza mitozy, czyli podziału komórki na dwie potomne). Tym samym leki przeciwnowotworowe podzielić można względem

budowy chemicznej, mechanizmu działania, czy wpływu na poszczególne fazy cyklu komórkowego. Wyróżniamy więc leki działające niezależnie od cyklu komórkowego (np. *encorton*), działające specyficznym w cyklu komórkowym, niezależnie od jego fazy (np. leki alikujące - *ifosfamid*, *cyklofosfamid*, antybiotyki przeciwnowotworowe oraz działające tylko w określonej fazie cyklu komórkowego (antymetabolity, antymitytyki, inhibitory polimerazy, kortykoidy). Ich cechą wspólną jest fakt, że wszystkie wpływają na procesy wewnątrzkomórkowe związane z replikacją DNA, transkrypcją mRNA, produkcją i działaniem białek biorących udział w podziałach komórkowych. Warunkiem powodzenia zastosowanej chemioterapii, oprócz prawidłowego doboru leków i ich dawek, jest odpowiedni rytm prowadzenia leczenia. Cytostatyki nie wykazują wybiórczości w swoim działaniu i niszczą w takim samym stopniu komórki nowotworowe jak i dzielące się komórki tkanek zdrowych. A zatem przerwy pomiędzy kolejnymi blokami leczenia powinny umożliwić odbudowę tkanek zdrowych i jednocześnie nie pozwolić na odbudowę komórek nowotworowych. W standardowym procesie leczenia guzów litych u dzieci stosuje się: chemioterapię indukcyjną (która, zastosowana przed wprowadzeniem radykalnego leczenia miejscowego, pozwala na zmniejszenie masy guza, uzyskanie jego operacyjności bez konieczność wykonywania zabiegów okaleczających, niszczy mikroskopijne ogniska rozsiewu, redukuje zdolność komórek nowotworowych do przerzutowania, spowalnia zjawisko wzrostu nowotworu i stwarza możliwość oceny skuteczności stosowanego leczenia *in vivo*), chemioterapię uzupełniającą (która, stosowana po radykalnym leczeniu chirurgicznym i radioterapeutycznym, zapobiega ujawnieniu się przerzutów i ewentualnych odrostów guza w przypadku mikroskopijnej nieradykalności) oraz chemioterapię paliatywną (poprawiającą komfort przeżycia).

Oprócz chemioterapii, równorzędnie podstawową metodę leczenia miejscowego nowotworów stanowi radioterapia, która dzięki współcześnie szerokiemu i nowoczesnemu zakresowi możliwości techniczno-fizykalno-radiologicznych, pozwala na koncentrację stosunkowo wysokiej dawki promieniowania w obrębie guza, przy jednoczesnej minimalizacji narażenia na ekspozycję zdrowych tkanek. Miarą powodzenia i sukcesu leczenia radioterapeutycznego jest zatem dokładne wyznaczenie pola napromieniania oraz ustalenie współczynnika terapeutycznego (tj. dawki promieniowania o największej skuteczności przeciwnowotworowej, a jednocześnie najmniejszej toksyczności). Niestety ten etap leczenia przeciwnowotworowego niesie ze sobą pewne ograniczenia, które mocno



zawężają możliwości wykorzystania radioterapii wśród najmłodszych pacjentów, albo wręcz stwarzają duże ryzyko późniejszych powikłań (hormonalnych, rozwojowych, rozrodczych, etc.)

Uzupełnieniem powyższych etapów leczenia przeciwnowotworowego jest, bez wątplenia najstarsza z metod stosowanych w leczeniu onkologicznym, chirurgia. Pełni ona zarówno funkcje narzędzia diagnostycznego, jak i stanowi sposób radykalnego leczenia. Zabieg operacyjny powinien być precyzyjnie zaplanowany, po określeniu stanu ogólnego chorego. Uwzględniając ocenę wyników badań obrazowych i biochemicznych oraz ocenę możliwości wykonania doszczętnego zabiegu operacyjnego. Z zachowaniem maksymalnej radykalności i możliwie jak najbardziej doszczętnej resekcji (R0 - operacja radykalna zarówno w ocenie chirurga – makroskopowo, jak i patologa - mikroskopowo). Warto zwrócić uwagę na fakt, że operacyjne leczenie nowotworów u dzieci, poza wyjątkowymi przypadkami i sytuacjami szczególnymi, nie powinno być prowadzone w trybie pilnym.

Warto wspomnieć również o najnowocześniejszych, często nowatorskich i będących wciąż w fazie badań klinicznych immunoterapiach celowanych – uważanych za przyszłość onkologii, stanowiących nową i obiecującą formę terapii onkologicznej. Terapia celowana molekularnie – spersonalizowana – przyczyniła się do ogromnego postępu w leczeniu nowotworów, jednak zastosowanie leku celowanego molekularnie wymaga określenia czy u pacjenta występuje zaburzenie, na które lek działa (tzw. cel molekularny). Jak na przykład w przypadku leczenia neuroblastoma, terapii celowanej anty- $G_{D2}$  przeciwko gangliozydowi zlokalizowanemu na powierzchni komórki. Celem immunoterapii przeciw gangliozydowi, przy użyciu chimerowych przeciwciał anty- $G_{D2}$ , jest uczulenie komórek immunologicznie kompetentnych z receptorem Fc (komórki NK, granulocyty, makrofagi) przeciw komórkom  $G_{D2}$ -pozytywnym i spowodowanie efektu przeciwnowotworowego. Możliwe stało się to dzięki badaniom wyjaśniającym jak zmiany w materiale genetycznym wpływają na zaburzenie reguł utrzymujących homeostazę komórkową, pozwalając na farmakologiczne, immunologiczne i genetyczne oddziaływanie na procesy odgrywające role w powstawaniu, przeżyciu i rozprzestrzenianiu się nowotworu. Jednak ze względu na odmienny charakter działania, terapia celowana może stanowić jedynie uzupełnienie podstawowej chemioterapii lub stać się alternatywą leczenia, wykorzystaną dopiero po niepowodzeniu standardowego leczenia.

### **2.3.1. PROCES LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO NEUROBLASTOMA**

Zasadniczą formą leczenia neuroblastoma u dzieci jest kompleksowa terapia oparta na wspomnianym powyżej leczeniu operacyjnym, chemioterapii i radioterapii, w sekwencjach zależnych od stadium zaawansowania oraz klasyfikacji histopatologicznej nowotworu. Intensywność leczenia zależy przede wszystkim od wieku dziecka, stopnia zaawansowania i cech biologicznych guza. Równocześnie z leczeniem przeciwnowotworowym prowadzona musi być zróżnicowana terapia wspomagająca. Najbardziej zaawansowane, skomplikowane i wieloetapowe leczenie przechodzą pacjenci w grupie wysokiego ryzyka, gdzie leczenie składa się kolejno z: wielolekowej chemioterapii indukcyjnej, leczenia chirurgicznego, terapii mieloablacyjnej z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych krwi obwodowej, radioterapii łoża guza i immunoterapii, mającej za zadanie eliminację choroby resztkowej, w której wykorzystuje się przeciwciała monoklonalne anti- $G_{D2}$  – skierowane przeciwko antygenom obecnym na komórkach zwojaka zarodkowego [50][51][52]. Z uwagi na fakt, że na neuroblastoma chorują głównie noworodki i niemowlęta, postępowanie terapeutyczne w tym wypadku zależy zarówno od stopnia zaawansowania choroby, możliwości leczenia chirurgicznego oraz od czynników genetyczno-molekularnych (przede wszystkim amplifikacji protoonkogenu N-myc). W przypadku pierwszego stopnia zaawansowania choroby, zarówno u pacjentów poniżej, jak i powyżej 1 r.ż., jako jedyną metodę, zaleca się chirurgiczne usunięcie guza. Tym bardziej, że obserwując u niemowląt głównie niższe stopnie zaawansowania choroby (1., 2. i 4S.) z reguły wrażliwe na chemioterapię, wiele przypadków wykazuje zdolność do spontanicznej regresji. Co więcej, podejmowane próby prowadzenia badań przesiewowych w kierunku neuroblastoma (w wieku 3 tygodni, 6 miesięcy i 1 roku życia) nie powodowały zmniejszenia częstości występowania przypadków z zaawansowanym stadium choroby. Nie zmniejszyły liczby zgonów, ale prowadziły do fałszywie dodatniego diagnozowania pacjentów u których nigdy nie wystąpiłyby objawy kliniczne. Większa wykrywalność łagodnych postaci nowotworu nie gwarantowała wcześniejszej i lepszej wykrywalności postaci z niekorzystnymi rokowaniami [53][54].

Dlatego w przypadku bezobjawowych nowotworów nadnerczy u najmłodszych dzieci, do 3 m.ż. zaleca się postępowanie ograniczone do obserwacji „watch and wait” (uwzględniającej badania obrazowe i biochemiczne) i ewentualne operacyjne usunięcie guza w przypadku wystąpienia niepokojących objawów, mogących świadczyć o progresji choroby. Również w przypadku nowotworów zdiagnozowanych w 2. i 3. stopniu zaawansowania, jednak bez amplifikacji protoonkogeny N-myc, wystarczająco skuteczne wydaje się być chirurgiczne usunięcie zmiany nowotworowej. Natomiast o ile nowotwory rozpoznane w 3. stopniu zaawansowania rzadko możliwe są do całkowitego usunięcia, to w procesie leczenia zaleca się przeprowadzenie dwulekowej chemioterapii CO (zawierającej cyklofosfamid i winkrystynę) oraz, w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie, wykonanie operacyjnej resekcji guza.

W przypadku niezadowolającej odpowiedzi na leczenie lub w przypadku progresji choroby wprowadza się bardziej agresywną chemioterapię VP-Carbo (zawierającą etopozyd i karboplatynę) lub CADO (zawierającą cyklofosfamid, dokсорubicynę i winkrystynę) i dopiero wówczas podejmuje próby operacyjnego usunięcia guza. Również w przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym powyżej 1 r.ż. nieoperacyjnym guzem w 2. i 3. stopniu zaawansowania, bez amplifikacji N-myc (grupa niskiego i pośredniego ryzyka) zaleca się naprzemienne stosowanie cykli chemioterapii VP-Carbo i CADO, z założeniem, że jeśli po dwóch cyklach nie uzyska się poprawy lub wystąpi progresja choroby, to należy zmienić rodzaj chemioterapii. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadza się kolejne dwa cykle chemioterapii i dopiero po nich dokonuje oceny stanu chorego, w celu kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego, kontynuowania chemioterapii lub zakończenia leczenia. Tym bardziej, że u dzieci starszych, w przypadku korzystnej charakterystyki biologicznej, nowotwór często dojrzewa do łagodnej postaci ganglioneuroma.

W przypadku niemowląt z chorobą rozpoznaną w stopniu zaawansowania 4 i 4S, bez zajęcia kości, opłucnej, płuc lub ośrodkowego układu nerwowego, sposób leczenia ustalany jest na podstawie wieku, obecności amplifikacji protoonkogenu N-myc oraz skali Philadelphia ( Tabela 3) [52]. Skala ta służy do wartościowania ciężkości objawów występujących u niemowląt, na podstawie oceny wydolności przewodu pokarmowego, układu oddechowego, drożności żyły dolnej głównej, nerek i wątroby. Indeks 0 pkt oznacza brak dysfunkcji, natomiast łączne uzyskane 10 pkt utożsamiane jest ze znacznym uszkodzeniem funkcji powyższych narządów.

*Tabela 3: Skala Philadelphia dla niemowląt z rozpoznany zwojakiem zarodkowym współczulnym (neuroblastoma) w stopniu 4 i 4S*

Oceniana funkcja narządu/układu	Stopień zaawansowania	Skala
Przewód pokarmowy: wymioty >10% objętości przewodu pokarmowego powtarzające się wymioty, niezbędne nawadnianie	łagodny ciężki	1 2
Układ oddechowy: >60 oddechów na minutę, niezbędna tlenoterapia potrzeba stosowania CPAP lub wentylacji mech.	umiarkowany ciężki	1 2
Status żylny: obrzęki kończyn dolnych obrzęki kończyn dolnych i okolic krzyżowych	łagodny ciężki	1 2
Nerki: skąpomocz < 2ml/kg na 1h skąpomocz z objawami niewydolności nerek	łagodny ciężki	1 2
Wątroba: małopłytkowość < 50 000/mm <sup>3</sup>	ciężki	2

Wczesne leczenie wymagane jest u noworodków z wskaźnikiem  $\geq 1$ . Niższy indeks pozwala ograniczyć leczenie do obserwacji (uwzględniającej badania obrazowe i biochemiczne) i ewentualnego podjęcia działań dopiero w przypadku wystąpienia niepokojących objawów mogących świadczyć o progresji choroby. U niemowląt do 1 r.ż., w przypadkach rozpoznanego 4. stopnia zaawansowania choroby bez amplifikacji protoonkogenu N-myc, jednak z zajęciem kości, płuc, opłucnej i ośrodkowego układu nerwowego leczenie rozpoczyna się od chemioterapii VP-Carbo, a ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadza się po drugim cyklu chemioterapii.

Dużo bardziej agresywne leczenie obejmuje pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Zalecany w całej Europie od 2004 roku protokół leczenia pacjentów z rozpoznaniem neuroblastoma wysokiego ryzyka (HR-NBL COJEC [55]) zakłada kilkietapowe leczenie oparte o krótkotrwałą intensywną chemioterapię indukcyjną, pobranie macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (PBSC), próbę całkowitej resekcji guza pierwotnego i terapię mieloablacyjną z następowym przetoczeniem komórek krwiotwórczych (SCT). Następnie napromieniowanie łoża guza pierwotnego, przeprowadzenie terapii choroby resztkowej samą izotretynoiną (pochodną witaminy A, kwas all-trans-retinowy, 13-cis RA) lub w połączeniu z immunoterapią przeciwciałami anti- $G_{D2}$  lub dodatkowo z interleukiną 2 (IL-2). Do grupy nowotworów wysokiego ryzyka, leczonych powyższym protokołem, kwalifikowani są zatem pacjenci z: *a)* 4. stopniem zaawansowania choroby wg INSS (w przypadku rozsiania choroby; 40-50% wszystkich pacjentów), mający powyżej 1 r.ż.; *b)* 2. lub 3. stopniem zaawansowania choroby wg INSS z amplifikacją protoonkogenu N-myc (ok. 3% wszystkich pacjentów) oraz *c)* noworodki spełniające określone kryteria (tzn. niemowlęta poniżej 12 m.ż. z rozpoznaniem neuroblastoma w 2., 3. i 4. stadium zaawansowania choroby wg INSS, z potwierdzoną amplifikacją protoonkogenu N-myc). Zakładając włączenie noworodków do protokołu leczenia dla grupy wysokiego ryzyka, stosowanego u dzieci powyżej 1. r.ż., zastrzega się, że: będą one leczone wyłącznie w ośrodkach o dużym doświadczeniu, dawki leków stosowanych w chemioterapii indukcyjnej u dzieci o niskiej masie ciała będą zredukowane do  $\frac{2}{3}$  wielkości dawki, w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie zastosowana zostanie chemioterapia TVD (topotekan, winkrystyna, daunorubicyna), selektywnie podawana będzie megachemioterapia BUMEL (busulfan, melfalan) oraz bardzo uważnie będzie monitorowana toksyczność leczenia (w tym częsta ocena stanu narządu słuchu).

Chemioterapia indukcyjna wg protokołu HR-NBL COJEC zakłada osiem (1-2 dobowych) cykli chemioterapeutycznych, realizowanych co 10 dni, opartych o winkrystynę, karboplatynę, etopozyd, cisplatynę oraz cyklofosfamid. Cykl A powtarzany 2-krotnie, cykl B powtarzany 4-krotnie i cykl C powtarzany 2-krotnie, realizowane są według schematu: A, B, C, B, A, B, C, B. W przypadku niezadowolającej odpowiedzi na leczenie indukcyjne zaleca się, przed pobraniem macierzystych komórek krwiotwórczych i zabiegiem operacyjnym, przeprowadzenie chemioterapii TVD.

Przed wprowadzeniem protokołu leczenia COJEC, stosowany był w Polsce tzw. protokół „japoński” vel „Tokio” (Japan for Advanced Neuroblastoma; JANB-85), który obowiązywał do 2003 roku [56][57][58]. Polski odpowiednik, wzorując się na protokole japońskim, składał się z 6 wstępnych cykli przedindukcyjnych (A1) realizowanych w 4 tygodniowych odstępach, zabiegu operacyjnego, a następnie 14 cykli poindukcyjnych (C i A2) realizowanych na przemian, co 4 tygodnie. Bazując na stosowanych: winkrystynie, endoksanie, adriamycynie, cisplatynie oraz dakarbazynie.

Leczenie choroby resztkowej sprowadza się do immunoterapii oraz różnicowania komórek nowotworowych, podczas którego pacjenci otrzymują 6 cykli 13-cis RA (np. *Roaccutane*, *Izotek*), w celu bezpośredniego zadziałania na komórki nerwiaka zarodkowego, a tym samym zaindukowania ich apoptozy. Immunoterapia celowana przeciw gangliozydowi ( $G_{D2}$ ) zlokalizowanemu na powierzchni komórek neuroblastoma (cyt. z Balwierz) „realizowana jest przy zastosowaniu chimerowych przeciwciał anti- $G_{D2}$  i ma na celu uczulenie komórek immunologicznie kompetentnych z receptorem Fc (granulocyty, makrofagi) przeciw komórkom  $G_{D2}$ -pozytywnym i przez to spowodowania efektu przeciwnowotworowego” [52]. Ponadto uważa się, że skojarzone leczenie przy użyciu Izotretynoiny (*13-cis Retinoic Acid*) i przeciwciał anti- $G_{D2}$  działa synergistycznie i pomaga skuteczniej zwalczać pozostałe komórki nowotworowe.

W przypadku neuroblastoma leczenie radioterapeutyczne zaleca się przeprowadzić u wszystkich pacjentów po megachemioterapii i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia choroby resztkowej. Równomiernie dostosowując całkowitą dawkę 21 Gy do obszaru odpowiadającego przedoperacyjnej rozległości guza.

Stosując międzynarodowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (INRC) szacuje się, że w ocenie trzyletniego przeżycia w grupie pacjentów niskiego i średniego ryzyka, zdiagnozowanych w 1., 2., 3. i 4.S stadium zaawansowania neuroblastoma, bez amplifikacji protoonkogenu N-myc, wolnych od choroby jest blisko 70-90% pacjentów. U dzieci poniżej 1 r.ż. zdiagnozowanych w stadium 3. przeżycie oscyluje w granicach 80-90%, a w stadium 4 – w granicach 60-70%. W grupie pacjentów powyżej 1 r.ż. przeżycie dla stadium 3. waha się od 50% do 70%, a dla stadium 4. osiąga już jedynie 4-15%. Optymistycznie rzecz biorąc, daje to średnio blisko 60%-owy odsetek wszystkich dzieci, które mogą zostać wyleczone. Rokowanie skuteczności leczenia w przypadku rozpoznania nerwiaka zarodkowego współczulnego zależy zatem nie tylko od wieku dziecka, ale również od innych czynników. Przede wszystkim te genetyczno-molekularne, jak obecność amplifikacji N-myc w stadium 3. i 4., łączą się nadal z bardzo złą prognozą. W przypadku obecności protoonkogenu N- myc u niemowląt w 2., 3. i 4. stopniu zaawansowania choroby (stanowiących niemal 50% wszystkich przypadków NBL) oraz u dzieci starszych niż 1 r.ż., w 2. i 3. stopniu zaawansowania choroby, rokowanie nadal jest niepomyślne. W tej grupie, pomimo uzyskania początkowo całkowitej remisji choroby (około 80% dzieci) szansę na całkowite wyleczenie ma jedynie tylko około 20-30% z nich [34][39][52].

### **2.3.2. PROCES LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO GUZÓW GERMINALNYCH**

Podobnie jak w przypadku leczenia zwojaka zarodkowego współczulnego, zasady leczenia złośliwych guzów germinalnych opierają się na podstawowych metodach leczenia: wielolekowej chemioterapii (opartej głównie na cisplatynie i karboplatynie) oraz chirurgii onkologicznej, z wykluczeniem - mało skutecznej w tym przypadku - radioterapii. Wybór strategii postępowania zależy od lokalizacji guza (w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub poza nim), budowy histopatologicznej nowotworu, obecności markerów nowotworowych, klinicznego stopnia zaawansowania oraz odpowiedzi nowotworu na zastosowane leczenie. Dla guzów umiejscowionych poza ośrodkowym układem nerwowym, takich jak potworniaki niedojrzałe niewydzielające (ok. 10% chorych), rozrodczaki (ok. 10% chorych) czy nowotwory nienasieniakowate niebędące potworniakami (ok. 80% chorych), zaleca się odrębne postępowanie. Obecnie rekomendowane i stosowane w Polsce zasady terapeutyczne dla leczenia nowotworów zarodkowych (a także nowotworów pęcherzyka żółtkowego, kosmówczaka złośliwego, guzów mieszanych o standardowym i wysokim stopniu zaawansowania) bazują na francuskim protokole leczenia guzów germinalnych u dzieci – TGM 95 [59][60][61]. Zawarta w nim strategia leczenia (kurs VIP, VBP i ABK) zależy zarówno od przed- i pooperacyjnego klinicznego stadium zaawansowania choroby (TNM), charakteru wydzielniczego lub niewydzielniczego guza, jego elementów histologicznych oraz stężenia markerów nowotworowych (alfa-fetoproteina AFP/ $\alpha$ FP, gonadotropina kosmówkowa  $\beta$ -HCG). Na tej podstawie określa się dwie grupy prognostyczne, do których odpowiednio dostosowuje się intensywność leczenia: grupę ryzyka standardowego (SRG) i grupę wysokiego ryzyka (HRG). W obu grupach, o ile istnieją warunki i możliwość do radykalnej resekcji guza, w pierwszej kolejności stosowane jest leczenie chirurgiczne – jako forma lecznicza prowadząca do całkowitego wycięcia zmiany nowotworowej. Ponadto w początkowej fazie leczenia, chirurgia może być zastosowana w celach diagnostycznych, jako biopsja dużego i nieoperacyjnego guza (przeciwwskazana w przypadku guzów jąder). W przypadkach takiego, pierwotnie nieoperacyjnego nowotworu, stosuje się chemioterapię wstępną, której zadaniem jest zmniejszenie rozmiarów guza i umożliwienie dalszego leczenia chirurgicznego. Dalsze leczenie prowadzone jest zależne od stężenia markerów wydzielanych przez komórki guza. W przypadku ich normalizacji



obowiązuje zrealizowanie kolejnych dwóch cykli chemioterapii i następnie zakończenie leczenia lub wykonanie zabiegu usunięcia guza resztkowego. Jeżeli pomimo prawidłowo wykonanego zabiegu chirurgicznego i chemioterapii pierwszego rzutu, nadal stwierdza się nieunormowane markery nowotworowe, konieczne jest zastosowanie chemioterapii drugiego rzutu (VIP lub ABK w zależności od leczenia I linii) i ewentualny powrót do leczenia chirurgicznego (jeśli na taką potrzebę wskazywać będą badania obrazowe).

W grupie standardowego ryzyka (SRG) leczenie rozpoczyna się od kursu VBP (winblastyna, bleomycyna, cisplatyna), monitorując stężenia AFP i  $\beta$ -HCG w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Po normalizacji markerów nowotworowych zaleca się zastosowanie dodatkowo dwóch cykli VBP. Przy braku remisji nowotworu lub w przypadku progresji choroby po 5 cyklach VBP należy zintensyfikować leczenie realizując cykle VIP (zawierające etopozyd, ifosfamid, cisplatyna).

W grupie wysokiego ryzyka (HRG) leczenie przeciwnowotworowe realizowane jest w oparciu o chemioterapię VIP (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna), monitorując stężenie markerów nowotworowych. Brak remisji lub progresja choroby kwalifikuje pacjenta do leczenia z zastosowaniem cyklu ABK (adriamycyna, bleomycyna, karboplatyna). W przypadku oporności na leczenie rekomendowanym postępowaniem jest przeprowadzenie megachemioterapii (protokół BUMEL – busulfan, melfalan) z następową autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych.

Skuteczność leczenia guzów germinalnych na podstawie protokołu TGM 95 szacuje się w grupie standardowego ryzyka na 93%, natomiast w grupie wysokiego ryzyka na 88%, co daje bardzo duże szanse na pozytywne zakończenie procesu terapeutycznego. Stosowane na świecie inne protokoły leczenia guzów germinalnych, dają bardzo zbliżone współczynniki ogólnego przeżycia i 5-letniego przeżycia bez wznowy. Realizowany w Wielkiej Brytanii protokół UKCCSG(JEB), bazujący na karboplatynie, etopozydzie i bleomycynie pozwala uzyskać 90,9% szans na całkowite przeżycie i 87,8% szans na 5-letnie przeżycie bez wznowy chorobowej. Z kolei w Niemczech, przy zastosowaniu protokołu MAKEI, opartego na stosowaniu zmodyfikowanej chemioterapii VBP, całkowite przeżycie dzieci wynosi ponad 80%. Podobne dane płyną również ze Stanów Zjednoczonych gdzie terapia składająca się z 4 do 6 cykli chemioterapii opartych na podawaniu cisplatyny, etopozydu i bleomycyny daje całkowite przeżycie na poziomie 86-91% oraz przeżycie wolne od wznowy na poziomie 80-86%.

## **2.4. ODLEGŁE NASTĘPSTWA LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO**

Chociaż w ostatnim półwieczu postęp w leczeniu choroby nowotworowej u dzieci spowodował istotny wzrost przeżywalności, zakończenie leczenia przeciwnowotworowego nie oznacza definitywnego zakończenia postępowania przeciwchorobowego oraz zaprzestania opieki nad osobami wyleczonymi. O ile z założenia najlepsze efekty leczenia należy osiągnąć jak najniższym kosztem działań niepożądanych, o tyle każda terapia, w tym również onkologiczna, może nieść ze sobą swoiste, długotrwałe powikłania i niechciane efekty uboczne. W grupie dzieci do 15 roku życia odsetek wyleczeń szacowany aktualnie na poziomie 80% sprawia, że każdego roku około 900-1000 z nich będzie musiało udźwignąć ciężar powikłań wielonarządowych indukowanych w trakcie skutecznie zakończonego leczenia przeciwnowotworowego. Jak wynika z wielośrodkowych badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych blisko 60% osób w grupie wyleczonych demonstruje co najmniej jedno odległe powikłanie, determinujące w konsekwencji narastający problem z zachowaniem niezakłóconego zdrowia somatycznego i psychosocjalnego. Wraz ze wzrostem intensywności leczenia, zastosowaniem terapii wielolekowej oraz skojarzonego leczenia opartego na zróżnicowanych metodach terapeutycznych, odnotowuje się coraz częstsze występowanie objawów ubocznych - zarówno w trakcie, jak i wiele lat po zakończeniu chemioterapii. Zwiększająca się populacja ozdowieńców boryka się zatem z innym problemem, jaki sprokurował fakt przebytej w dzieciństwie choroby nowotworowej. Tym samym pacjenci, którzy spełniają międzynarodowe kryteria bardzo dobrej lub wręcz całkowitej odpowiedzi na leczenie, nadal wymagają długotrwałej, wielospecjalistycznej obserwacji pod kątem ewentualnego wystąpienia nawrotu choroby, rozwoju tzw. „drugich nowotworów”, jak i ewentualnych odległych następstw i powikłań. Wszystkie dzieci, które szczęśliwie przeszły leczenie onkologiczne wymagają sukcesywnych badań i oceny funkcji: nerek, układu pokarmowego, układu oddechowego, diagnostyki endokrynologicznej i kardiologicznej, badań w kierunku zaburzeń wzrastania i zdolności rozrodczych, ale również – często pomijanej – diagnostyki narządu wzroku i słuchu [9][17][62][63][64][65][66][67][68][69]. O odległych następstwach leczenia przeciwnowotworowego mówi się zatem w pejoratywnym kontekście nieplanowanych, niechcianych efektów ubocznych. Część z wspomnianych powyżej powikłań nosi miano ciężkich lub zagrażających życiu

(wśród nich należałoby wymienić zastoinową niewydolność serca, chorobę wieńcową, udar mózgu, niewydolność płucną, niewydolność nerek), ale część z nich – wydawałoby się, że mało istotnych dla przeżycia – wpływa przede wszystkim na jakość dalszego życia, komunikację interpersonalną, socjalizację oraz rolę i pozycję społeczną.

Oprócz późnych powikłań hematologiczno-immunologicznych, skutkujących obniżoną odpornością oraz zmniejszoną rezerwą krwiotwórczą szpiku kostnego, do najpoważniejszych odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego należą tzw. drugie (wtórne) nowotwory. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia szacowane jest na 3%, a w 80% ujawniają się średnio w ciągu 10 lat od zakończenia leczenia choroby podstawowej i lokalizują się w polu uprzednio poddanemu radioterapii. Najczęściej pojawiają się u pacjentów pierwotnie leczonych z powodu guzów litych, po terapii siatkówczaka, rdzeniaka płodowego, zwojaka zarodkowego współczulnego, nerczaka zarodkowego oraz mięsaków tkanek miękkich. Należą do nich głównie guzy złośliwe mózgowia, nowotwory tarczycy, skóry, piersi, głowy i szyi, (szczególnie ślinianek i języka). Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia popromiennego tzw. drugiego nowotworu są: młody wiek dziecka w czasie napromieniania, wysoka dawka promieniowania, rodzaj źródła energii promieniowania, skojarzenie radioterapii z chemioterapią oraz predyspozycje genetyczne.

Odległe powikłania ze strony serca i układu krążenia powodowane leczeniem przeciwnowotworowym mogą ujawniać się zarówno w trakcie leczenia, bezpośrednio pod jego koniec, ale również wiele lat po zakończeniu terapii. Kardiotoxyczność wywołana jest najczęściej długotrwałą ekspozycją na antybiotyki antracyklinowe (w dawkach przekraczających 300 mg/m<sup>2</sup>) oraz radioterapię pól nadprzeponowych śródpiersia (w dawkach przekraczających 35 Gy). Obserwowanym skutkiem może być zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, włóknienie osierdzia, a także kardiomiopatia rozstrzeniowa/zastoinowa, choroba wieńcowa, uszkodzenie funkcji zastawek serca czy zaburzenia przewodnictwa.

Do powikłań ze strony układu oddechowego dochodzi na skutek uszkodzenia tkanki płucnej i opłucnej, szczególnie w sytuacji kiedy pierwotne ognisko nowotworu zlokalizowane jest w obrębie klatki piersiowej. Rozległe zabiegi operacyjne, pooperacyjne powikłania infekcyjne, chemioterapii i radioterapia (w dawkach przekraczających 15-20 Gy) powodują uboczne uszkodzenia pneumocytów typu II, komórek endotelialnych,

fibroblastów i makrofagów. Wśród chemioterapeutyków szczególnie toksycznych dla płuc wymienia się przede wszystkim bleomycynę (prowadzącą do wystąpienia obliteracyjnego zapalenia oskrzelików oraz śródmiąższowego zapalenia płuc z następowym włóknieniem), busulfan, cyklofosfamid, mitomycynę czy metotreksat. Pneumopatia może przebiegać łagodnie z objawami kaszlu, skróconego oddechu i stanami podgorączkowymi, w bardziej zaawansowanej postaci z odczuwaniem duszności, bólu w klatce piersiowej lub tej najcięższej, gdy dochodzi do niewydolności oddechowej z objawami „serca płucnego” i zgonu pacjenta.

Równie istotnym powikłaniem mogą być uszkodzenia układu moczowego, włączając w to ostrą niewydolność nerek w trakcie terapii. Chemioterapeutykiem szczególnie nefrotoksycznym jest przede wszystkim cisplatyna w dawkach przekraczających 200 mg/m<sup>2</sup>, uszkadzająca czynności kłębuszków oraz cewek nerkowych i prowadząca do ich niewydolności. Podobne niekorzystne działanie, prowadzące do kwasicy nerkowej i zespołu Fanconiego, obserwuje się w przypadku ifosfamid, szczególnie wówczas kiedy podawany jest wraz z cisplatyną albo karboplatiną. Nefrotoksyczność radioterapii obserwuje się przy dawkach przekraczających 20-30 Gy (lub 10-15 Gy, jeśli ekspozycja jest równoczesna z chemioterapią). Obserwuje się wówczas hipoplazję nerki, uszkodzenia naczyń nerkowych czy zespół nercycowy.

Złożone powikłania obserwuje się również ze strony układu pokarmowego, jamy ustnej, uzębienia, jelit, wątroby czy śledziony. Chemio- i radioterapia (w dawkach przekraczających 30 Gy) okolic głowy prowadzą do uszkodzeń błony śluzowej, gruczołów ślinowych, powstawania ubytków w uzębieniu, utraty zębów, uszkodzeń szkliwa, rozwoju próchnicy, choroby dziąseł, dysfunkcji stawów skroniowo-żuchwowych czy zaburzeń smaku. W obrębie jelit i wątroby obserwuje się zwiększone ryzyko występowania stanów zapalnych, zespołu złego wchłaniania, owrzodzeń, marskości czy zwłóknień.

Zmiany w układzie neuroendokrynnym, będące zarówno rezultatem pierwotnej lokalizacji nowotworu w CUN, jak i zabiegów neurochirurgicznych, radioterapii (w dawkach przekraczających 30 Gy) i – w mniejszym stopniu – chemioterapii, prowadzą do dysfunkcji w zakresie wydzielania hormonu wzrostu. Obserwuje się wówczas jego niedobór (*growth hormone deficiency, GHD*), przedwczesne lub opóźnione pokwitanie płciowe lub wielohormonalną niedoczynność przysadki. Szacuje się, że ponad 40% ozdrowieńców po leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie doświadcza zaburzeń

endokrynych związanych z chorobą zasadniczą, zabiegiem chirurgicznym, radio- i chemioterapią. Z kolei uszkodzenia funkcji tarczycy obserwuje się głównie w wyniku radioterapii w dawkach przekraczających 20 Gy.

Chemio- i radioterapia mogą być przyczyną zaburzeń płodności zarówno mężczyzn jak i kobiet. Nabłonek germinalny uszkodzają głównie leki alkilujące, takie jak cyklofosfamid  $>19 \text{ g/m}^2$ , ifosfamid  $>60 \text{ g/m}^2$ , prokarbazyna  $>4 \text{ g/m}^2$ , busulfan  $>600 \text{ mg/m}^2$ , melfalan  $>140 \text{ mg/m}^2$ , cisplatyna  $>600 \text{ mg/m}^2$ , ale również lomustyna czy karmustyna. Napromienianie pól brzusznych i miednicy, promieniowaniem skierowanym bezpośrednio na gonady i przekraczającym 1 Gy, może indukować przejściową oligospermię, natomiast dawki przekraczające 4–6 Gy – trwałą azospermię. U dziewcząt leczonych przed pokwitaniem dawką toksyczną dla gonady jest 12 Gy.

W perspektywie długoletniego przeżycia i powrotu pacjenta do prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie szczególnie istotne wydają się powikłania ze strony centralnego układu nerwowego – zaburzenia neuropoznawcze i neurologiczne, prowadzące do obniżenia ogólnej inteligencji, obniżenia współczynnika IQ, zaburzeń behawioralnych, postępującej degradacji umysłowej, dekoncentracji uwagi, spowolnienia rozwoju psychoruchowego oraz zaburzeń widzenia czy słuchu. Problem kontrolowania odległych następstw dotyczących zmysłu słuchu dotyczy nie tylko specjalistycznego leczenia klinicznego (w aspekcie onkologicznym), ale również dalszego postępowania w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej i medycyny rodzinnej. Na tym etapie opieki poonkologicznej należy również uwzględnić potencjalną możliwość spowodowania efektów ubocznych późniejszej farmakoterapii. Potencjalnie niebezpieczne dla ośrodkowego układu nerwowego są chemioterapia z udziałem wysokich dawek metotreksatu, karmustyny oraz cis- i karboplatyny oraz dawki radioterapii przekraczające 18 Gy. Z uwagi na fakt, że to właśnie wiek pacjenta i dawka całkowita napromieniowania najbardziej determinuje ryzyko wystąpienia odległych następstw leczenia, nie powinno się stosować radioterapii mózgowia w procesie leczenia dzieci poniżej 3 r.ż. Wspomnieć również należy, że przebyte leczenie przeciwnowotworowe może być przyczyną zaburzeń psychosocjalnych, psychospołecznych, zaburzeń funkcji poznawczych, trudności w koncentracji, nadpobudliwości, unikania przebywania w otoczeniu innych ludzi, labilności emocjonalnej, unikania uczestnictwa w życiu rodziny, zaburzeń snu, braku odpowiedzialności i wielu innych nieprawidłowości natury neuropsychologicznej [70][71].

Przez odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego w zakresie zmysłu słuchu rozumie się indukowany ototoksycznie niedosłuch, będący skutkiem uszkodzenia struktur narządu Cortiego w ślimaku ucha wewnętrznego oraz często współtowarzyszące mu zawroty głowy, jak i wystąpienie zjawiska szumów usznych (2%-36% [72]). Generalnie ocenia się, że około 50% (13-96% [72], 22-70% [73], 35-50% [74], 89% [75]) dzieci leczonych onkologicznie z wykorzystaniem pochodnych platyny wykazuje po zakończonym leczeniu niedosłuch czuciowo-nerwowy [10][71][74][75][76][77][78][79][80][81][82][83][84][85][86][87][88][89][90][91][92][93][94].

Odległe powikłania dotyczące zmysłu słuchu wydają się być istotne głównie w grupie najmłodszych pacjentów. Nieprawidłowe funkcjonowanie narządu słuchu w okresie nabywania umiejętności komunikacji werbalnej - w okresie rozwoju mowy, może prowadzić do zaburzeń komunikacyjnych, opóźnień w nauce, trudności w czytaniu, pisaniu i liczeniu, zaburzeń pamięci werbalnej i niewerbalnej, opóźnień ogólnego rozwoju, zaburzeń neuropoznawczych, problemów psychologicznych, a konsekwencji problemów socjalnych, psychomotorycznych i słabych wyników w nauce [75][78][86][95][96][97]. Niedosłuch indukowany w okresie późniejszym (pery- i postlingwalnym) może doprowadzić do pogorszenia jakości życia (QoL), problemów w komunikacji społecznej, nieporozumień dialogowych, narastającej frustracji, odizolowania, itp. Dlatego coraz częściej podkreśla się, że jatrogenne uszkodzenie słuchu to problem wielopłaszczyznowy. Zarówno ze strony medycznej (z uwagi na wzrastającą liczbę wskazań do zastosowań leków), prawny (z uwagi na konsekwencje prawno-finansowe), jak ekonomiczny (ze względu na stosunek kosztu produkcyjnego leku do jego bezpieczeństwa terapeutycznego) [18]. Ototoksycznego efektu ubocznego stosowanej farmakoterapii należy zatem wystrzegać się zarówno w trakcie terapii specjalistycznej (onkologicznej), jak i w trakcie planowania leczenia na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej. Należy zwrócić szczególną uwagę na opiekę post-terapeutyczną w grupie osób po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym (gdzie stosowane były leki potencjalnie ototoksyczne). Szczególnie, że zakończenie leczenia stanowi dopiero początek długoterminowego monitorowania stanu zdrowia pacjenta. Z jednej strony istnieje bowiem możliwość nawrotu choroby, a z drugiej nawarstwienie i uwypuklenie się odległych skutków terapii.

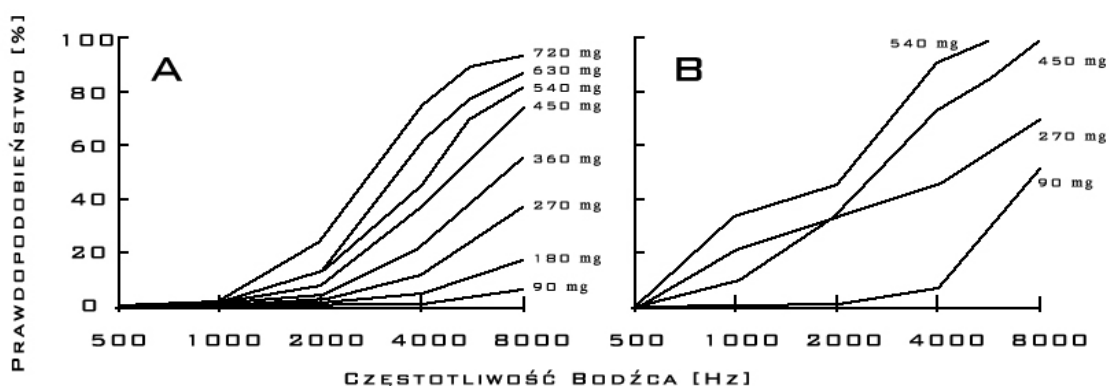
## **2.5. OTOTOKSYCZNOŚĆ**

Termin ototoksyczności sprowadza się do określenia ubocznych skutków leczenia na struktury ucha wewnętrznego, prowadzących do przejściowej lub permanentnej utraty słuchu [19][98]. Indukowanej zarówno chemioterapią, jak i radioterapią. Wspomnieć należy, że imponujący i prężny w ostatnich latach rozwój medycyny oraz współtworzącego jej osiągnięcia przemysłu farmaceutycznego, paradoksalnie stworzył nowe zagrożenia i problemy w szeroko pojętym procesie leczenia farmakologicznego. W pewnych przypadkach zastosowanie nowatorskich i zaawansowanych pod względem działania leków, może stanowić, nierozwalne z przebiegiem leczenia, zagrożenie pod postacią ototoksyczności [20][21][22][71][99].

Pierwsze doniesienia o ototoksyczności leków pochodzące z połowy XIX wieku, z roku 1951, definiowały ototoksyczność jako specyficzną właściwość niektórych leków i substancji chemicznych powodujących przejściowe zmiany lub permanentną degenerację komórkową i upośledzenie czynnościowe ucha wewnętrznego [100][101]. Obecnie doczekały się ponad 2100 publikacji na temat 'ototoksyczności' (wg przeglądu bazy danych PubMed - MEDLINE), z czego 29 obejmuje swoim tematem ototoksyczność stosowanych leków w przebiegu leczenia neuroblastoma i jedynie 12 w przebiegu leczenia guzów germinalnych. Pierwsze doniesienia odnośnie ototoksyczności cisplatyny opisał Hill i wsp. w 1971 roku [102]. O ile nie brakuje doniesień naukowych pokazujących odległe w czasie - charakterystyczne dla procesu leczenia przeciwnowotworowego - efekty uboczne (głównie w zakresie niewydolności oddechowej, zaburzeń neurologicznych, kardiologicznych czy dysfunkcji mięśniowo-szkieletowych), o tyle wciąż nie do końca poznany i w pewnym sensie „niedostrzegany” pozostaje problem uszkodzeń słuchu indukowanych leczeniem przeciwnowotworowym, opartym na radioterapii i chemioterapii.

W przypadku radioterapii za ototoksyczne uważa się dawki radiacyjne przekraczające 30-35 Gy. Napromienianie czaszki dawką przekraczającą 35 Gy może spowodować występowanie przewlekłych stanów zapalnych ucha środkowego i zewnętrznego (objawiające się suchością przewodów słuchowych zewnętrznych oraz ścieńczeniem lub perforacją błony bębenkowej). Może być również przyczyną zmian martwiczych lub zapalenia chrząstek małżowin usznych i przewodów słuchowych

zewnątrznych. Dawki przekraczające 30–40 Gy zaburzą wytwarzanie cerumenu (woskowiny), również sprzyjając rozwojowi stanu zapalnego uszu. Dawki przekraczające 40–50 Gy mogą spowodować sensoneuronalną utratę słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (dla komórek słuchowych zlokalizowanych w podstawnym zakręcie ślimaka) oraz wystąpienie zawrotów głowy [103][104][105][106][107]. W publikacjach naukowych podkreśla się fakt, że wewnętrzne struktury ślimaka są bardziej czułe na promieniowanie radiacyjne aniżeli mózg i nerwy słuchowe. Wskazuje się również na fakt, że skojarzone zastosowanie radioterapii, przed leczeniem cytostatykami, może spowodować istotne zwiększenie ryzyka ototoksyczności. Zachodzi to szczególnie w grupie pacjentów z ogniskami nowotworowymi zlokalizowanymi w głowie. W przypadku pierwotnego zastosowania radioterapii obserwuje się, że znacznie mniejsze dawki cytostatyków dają podobny efekt ototoksyczności, co większe dawki nie poprzedzone radioterapią – Rysunek 1 [108]. Poradiacyjna utrata słuchu może być obserwowalna zarówno krótko po ekspozycji, jak również wiele miesięcy czy nawet lat po zakończeniu leczenia [78][79][83][94][109][110][111].



Rysunek 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedosłuchu na poszczególnych częstotliwościach w zależności od kumulacyjnej dawki cisplatyny;

Legenda: po uprzednio zastosowanej radioterapii (B) oraz bez jej stosowania (A); zaczerpnięty z publikacji Schell M.J., McHaney V.A.[108]

O ile nabyty niedosłuch odbiorczy, tożsamy z trwałym uszkodzeniem ucha wewnętrznego, może być wywołany zarówno przez silne infekcje i zakażenia, choroby wirusowe, związki toksyczne, hałas, udar czy uraz, o tyle ototoksyczne działanie leków wiąże się z ogólnoustrojowym zastosowaniem któregoś z już ponad 100 sklasyfikowanych w ten sposób leków. Zalicza się do nich antybiotyki aminoglikozydowe (*amikacyna*,



kanamycyna, streptomycyna, neomycyna, gentamycyna, tobramycyna, netylmycyna azitromycyna), glikopeptydowe i makrolidy (wankomycyna, erytromycyna), diuretyki pętlowe (furosemid, kwas etakrynowy, iredamid, bumetanid, kripamin), leki przeciwmalaryczne (chinina), niesterydowe leki przeciwzapalne (salicylany - pochodne kwasu acetylosalicylowego/aspiryna, indometacyna) oraz leki cytostatyczne (cisplatyna, karboplatyna, nitrogranulogen, aminonikotynamid, winkrystyna i winblastyna, bisulfan, cyklofosfamid, lomustyna, alkeran, bleomycyna, aktynomycyna, rabiomycyna, fluorouracyl, merkaptopuryna i metinotexat) [112][113][114]. Choć ototoksyczne działanie gentamycyny znalazło swoje korzystne, pomocne i zasadne wykorzystane w leczeniu choroby Ménière'a, to niepożądane, jatrogenne uszkodzenie ucha wewnętrznego stanowi problem nawet przy miejscowym stosowaniu tego typu leków w chorobach przewodu słuchowego zewnętrznego, ucha środkowego, przy występowaniu perforacji błony bębenkowej lub obecności drenu wentylacyjnym.

Należy podkreślić również fakt, że potencjalnie jatrogenne działanie wyżej opisanych grup leków ma zróżnicowaną etiopatogenezę i, co jest wspólną cechą wszystkich grup leków, wprost proporcjonalnie zależy od wielkości dawki, czasu trwania terapii, stężenia leku w surowicy krwi, szybkości i drogi podania oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Wskazuje się również na współwystępowanie czynników szkodliwych, współzastosowanie innych leków (niezależnie od kombinacji łączne działanie dwóch lub większej liczby leków ototoksycznych nasila ich toksyczny wpływ na narząd słuchu), narażenie na hałas, uwarunkowanie genetyczne, w tym genetyczną nadwrażliwość na aminoglikozydy (mutacja A1555G w genie 12S rRNA). Istotne wydają się również wiek pacjenta w momencie zachorowania, płeć i rasa, tryb życia, wydolność nerek, a także indywidualna wrażliwość osobnicza. Wskazuje się nawet na wpływ koloru tęczy i powiązanie z pigmentacją skóry [83]. Z drugiej strony, w przypadku stosowania cisplatyny, udało się doświadczalnie wykazać pewne protekcyjne działanie niektórych substancji chemicznych, takich jak: amifostyna (WR-2721 Ethylol), dietyloditiokarbaminian (DDTC), preparaty wapnia, witamina E, kwas alfaiponowy, miłorząb japoński (Ginkgo Biloba) czy Ebselen. W stosunku do gentamycyny działanie protekcyjne wykazano dla: antyoksydantów, glutationu, związków chelatujących żelazo, salicylanów oraz glejowego czynnika neurotropowego (GDNF, *glial cell linederived neurotrophic factor*) [70][115][116][117].

### **2.5.1. OTOTOKSYCZNOŚĆ ANTYBIOTYKÓW AMINOGLIKOZYDOWYCH**

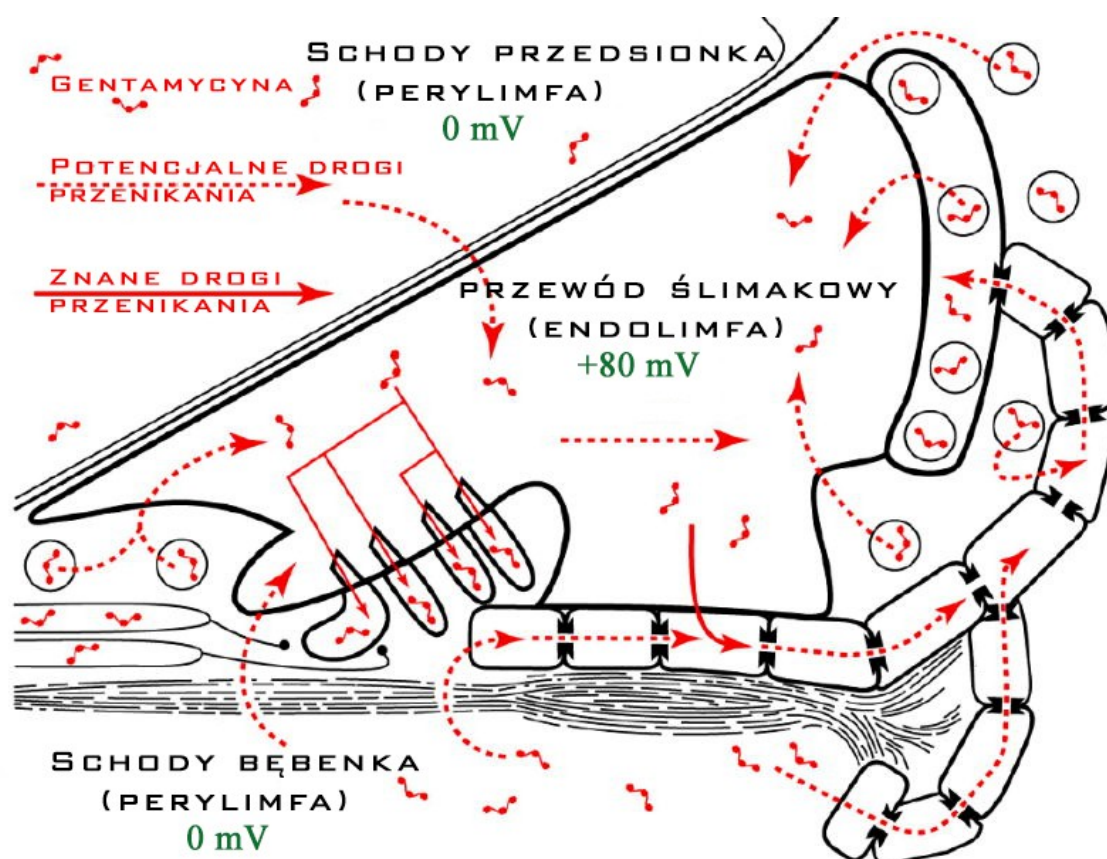
Antybiotyki aminoglikozydowe stanowią bardzo ważną pod względem klinicznym i stosunkowo liczną grupę leków bakteriobójczych. Charakteryzują się dużą aktywnością przeciwbakteryjną oraz szybkim działaniem. Wykazują szczególną skuteczność wobec bakterii Gram-ujemnych (m.in. *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella*, *Pasteurella*, *Haemophilus*), jak również niektórych gronkowców, paciorkowców i kwasoodpornych prątków gruźlicy – *Mycobacterium tuberculosis*. Pod względem chemicznym sklasyfikowane są jako glikosacharydy zasadowe. Rozróżnia się antybiotyki aminoglikozydowe naturalne – pozyskiwane z grzybów rodzaju *Streptomyces* lub *Microsporon* (tj. *streptomycyna*, *neomycyna*, *kanamycyna*, *gentamycyna*, *tobramycyna*), a także antybiotyki półsyntetyczne, które otrzymywane są w procesie chemicznych modyfikacji antybiotyków naturalnych (tj. *netilmycyna*, *amikacyna*) oraz antybiotyki aminoglikozydowe w pełni syntetyczne. W zależności od stopnia zaawansowania i skuteczności oraz spektrum przeciwbakteryjnego stosuje się również podział antybiotyków na generacje – od I do V. Podstawowym wskazaniem do stosowania aminoglikozydów są ostre uogólnione zakażenia wywołane przez pałeczki jelitowe i niektóre inne tlenowe pałeczki Gram-ujemne. Znajdują zastosowanie w leczeniu zapaleń wsierdza, infekcjach jamy brzusznej, skóry, dróg oddechowych, moczowych i żółciowych, zapalenia opon mózgowych, etc. Podawane mogą być doustnie i parenteralnie (pozajelitowo), domięśniowo, donaczyniowo, do jam stawów, kanału rdzenia kręgowego, otrzewnej, opłucnej, w postaci wziewnej, czy formie przepłukiwań; w postaci maści, zasypki lub kropli. Przeciwwskazaniem do stosowania antybiotyków aminoglikozydowych jest stwierdzona nadwrażliwość na lek, a także ostra niewydolność nerek i wątroby, niedrożność i zapalenie jelit, zespół złego wchłaniania, a także ciąża oraz znaczna dysfunkcja narządu słuchu.

Mechanizm działania antybiotyków aminoglikozydowych związany jest z energozależnym, aktywnym transportem do wnętrza komórki. Zachodzi przy udziale tlenu, więc ulega zatem zahamowaniu w warunkach beztlenowych i przy niskim pH. Polega na nieodwracalnym wiązaniu cząsteczki aminoglikozydu z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego, zaburzającym odczyt informacji genetycznej (zajmuje miejsce akceptora aminoacylowego i zakłóca interakcję kodonu mRNA z antykodonem tRNA w rybosomie),

co skutkuje zahamowaniem syntezy białek bakteryjnych, w tym tych, które wchodzą w skład błony komórkowej. Aktywność biologiczną aminoglikozydów determinują wolne grupy hydroksylowe i aminowe przy cząsteczkach aminocukrów. Upośledzając zdolności produkcji białka, uniemożliwiają rozwój komórkowy i pozbawiają komórkę budujących ją struktur. Uszkadzają błonę cytoplazmatyczną bakterii wrażliwych na ich działanie, tym samym niszcząc jej ochronną funkcję, która w konsekwencji staje się bardziej przepuszczalna. Pomimo, że obserwuje się wykształcanie bakteryjnej oporności na aminoglikozydy (polegającej na wytwarzaniu enzymów unieczyniających lek poprzez modyfikację i blokowanie wolnych grup -OH i -NH odpowiedzialnych za jego działanie lub zmianie sekwencji aminokwasowych bakteryjnych białek rybosomalnych) antybiotyki aminoglikozydowe cechuje istotna aktywność przeciwbakteryjna po zaprzestaniu podawania leku (tzw. efekt poantybiotykowy - PAE). Dzięki temu mogą być stosowane w dużych odstępach czasowych, mimo stosunkowo krótkiego okresu połowicznego rozpadu (ok. 2 - 2,5 godziny.) Jednak ze względu na niewchłanianie antybiotyków aminoglikozydowych z przewodu pokarmowego, w celu uzyskania ogólnego działania terapeutycznego podawane są najczęściej pozaustrojowo (domięśniowo i dożylnie).

Pomimo swoich bakteriobójczych właściwości cechują się jednak silnym i niepożądanym działaniem nefrotoksycznym, ototoksycznym oraz blokującym przewodzenie nerwowo-mięśniowe. Działanie nefrotoksyczne jest z reguły całkowicie odwracalne, a jego wystąpienie ściśle koreluje z wielkością dawki i czasem ekspozycji na lek, tj. czasem trwania kuracji. Tym bardziej, że dawki aminoglikozydów są ustalane proporcjonalnie do masy ciała. Działanie nefrotoksyczne polega na hamowaniu aktywności wewnątrzkomórkowych fosfolipaz w nabłonku bliższych kanalików nerkowych, w których wybiórczo gromadzą się aminoglikozydy i obserwuje się jego zwiększenie w terapii skojarzonej z cefalosporynami. Ototoksyczne działanie objawia się najczęściej upośledzeniem słuchu w zakresie wysokich częstotliwości oraz fantomową percepcją szumów usznych [118]. Pośrednio wpływając również na pogorszenie zrozumienia mowy. W przypadku zastosowania niektórych antybiotyków aminoglikozydowych obserwuje się zaburzenia przedsionkowe – zawroty głowy i zaburzenia równowagi [119]. Ototoksyczność występuje przy długotrwałym utrzymaniu się wysokiego poziomu stężenia aminoglikozydów w płynach ucha wewnętrznego (perylimfie). Nieodwracalne, głównie obustronne uszkodzenia komórek zmysłowych

ślimaka i przedsionka, spowodowane swoistym współzawodnictwem z jonami wapnia i magnezu w komórce oraz aktywnym, energozależnym transporcie aminoglikozydu do wnętrza komórki rzęsatej występuje u blisko 5-10% chorych leczonych aminoglikozydami. W izolowanych komórkach rzęsatej zewnętrznej narządu Cortiego aminoglikozyd doprowadza do blokady kanałów wapniowych, lecz nie wykazuje natychmiastowego efektu toksycznego. Ototoksyczność aminoglikozydu występuje jedynie wówczas, gdy jego cząsteczka dostanie się z endolimfy do wnętrza komórki rzęsatej zewnętrznej, zapoczątkowując nieodwracalne połączenie aminoglikozydu z difosforanem fosfatydyloinozytu (PIP2) [120] - *Rysunek 2*. Powoduje zarówno uszkodzenia błony komórkowej, jak i życiowych, metabolicznych procesów komórkowych – prowadzących do jej apoptotycznej śmierci. Przenikanie aminoglikozydu z perylimfy do endolimfy jest bardzo powolne, z wyjątkiem sytuacji, kiedy w leczeniu aminoglikozyd skojarzony jest z diuretykiem pętlowym, np. furosemidem. Penetracja aminoglikozydu do komórek rzęsatej zewnętrznych następuje z reguły w ciągu 24-72 godzin od podania leku [69].



*Rysunek 2. Schemat przedostawania się gentamycyny do przewodu ślimakowego oraz narządu Cortiego; zaczerpnięty z publikacji Li H., Steyger P. [120]*

Stopniowe pogarszanie się słuchu (proces umierania komórek słuchowych) obserwowany może być nawet do 4 tygodni po zakończeniu terapii antybiotykiem, aczkolwiek zauważalne pogorszenie słuchu obserwuje się przeważnie przed upływem 2 tygodni terapii. Z obserwacji klinicznych wynika, że w pierwszej kolejności uszkodzeniu ulegają komórki rzęstate zewnętrzne zakrętu podstawnego, potencjalnie rozszerzając się na wyższe zakręty w kierunku osklepka. Kolejno dochodzi do zmian w cytoarchitektonice ucha wewnętrznego i zaniku komórek rzęsatych szczególnie pierwszego rzędu, a w mniejszym stopniu rzędu drugiego i trzeciego [121]. Komórki rzęstate wewnętrzne są mniej dotknięte szkodliwym procesem ototoksyczności, który zaobserwować można dopiero w dalszej kolejności, w przebiegu długotrwałego procesu terapeutycznego. Następnie obserwuje się zmniejszenie populacji komórek zwoju ślimakowego oraz degenerację włókien i zakończeń nerwowych. W konsekwencji ototoksycznego mechanizmu ubocznego działania antybiotyków aminoglikozydowych obserwuje się sensoneuronalny niedosłuch o charakterze wysokoczęstotliwościowym, z poprzedzającym go wystąpieniem wysokotonowych szumów usznych [122][123][124]. Choć etiologiczna przyczyna ototoksyczności nie jest do końca poznana [125], zwraca się uwagę na fakt, że amikacyna, kanamycyna i neomycyna uszkadzają komórki narządu Cortiego, a streptomycyna i gentamycyna głównie komórki przedsionka. Ponadto, oprócz przedstawionego powyżej mechanizmu ototoksyczności aminoglikozydów, podkreśla się trzy inne procesy. Pierwszy, identyfikowany z powstawaniem na skutek działania antybiotyku aminoglikozydowego wolnych rodników. Drugi, związany z hamowaniem przez antybiotyk aktywności dekarboksylazy ornityny – kluczowego enzymu istotnie wpływającego na procesy regeneracji i stabilizacji komórek rzęsatych. Jak również trzeci, łączony z pobudzeniem przez aminoglikozydy receptora NMDA (glutaminergiczny n-metylo-d-asparginian) i utożsamiany z głównym patomechanizmem degeneracji nerwu słuchowego. Obserwuje się również, że uszkodzeniom narządu słuchu przez tę grupę antybiotyków sprzyja zwiększony poziom żelaza we krwi, jednoczesne zastosowanie diuretyków pętlowych oraz ekspozycja na hałas. Ponadto, na głębokość uszkodzenia ślimaka wpływa stan odżywienia organizmu; np. zauważa się, że dieta ubogo-białkowa zwiększa ototoksyczność. Z drugiej strony, podkreśla się, że ochronne działanie na narząd słuchu ma wysoki poziom glutationu (cykle biochemiczne przemiany glutationu należą do tzw. układów antyoksydacyjnych), obecność tzw. „zmiataczy” wolnych rodników – witamin A, E i C, jak również leczenie

dopasowane do kinetyki działania bakteriobójczego, dające wysokie aczkolwiek krótkotrwałe (trwające poniżej 7 dni) stężenie aminoglikozydów w surowicy krwi [69][126][127][128]. Zwraca się również uwagę na fakt, że przy wielokrotnej kuracji antybiotykami aminoglikozydowymi zachodzi zjawisko kumulacji leku w tkankach ucha wewnętrznego, a jego eliminacja może trwać nawet kilkanaście miesięcy. Ototoksyczne działanie aminoglikozydów, prowadzące do uszkodzeń ucha wewnętrznego i będące wynikiem tego wysokoczęstotliwościowego niedosłuchu, występuje w znacznej większości przypadków obustronnie i jest nieodwracalne. Topodiagnostyka indukowanego w ten sposób niedosłuchu wskazuje na lokalizację ślimakową o zróżnicowanej głębokości. Jedynie w ok. 10% przypadków obserwuje się tendencje powrotu uszkodzonego narządu słuchu do poprzedniej sprawności. Wewnątrzpopulacyjne zróżnicowane nasilenie zjawiska ototoksycznego i jego odwracalność przypisuje się niejednakowym czasom ekspozycji, zróżnicowanym dawkom leków, interakcjom z innymi lekami oraz indywidualnej wrażliwości osobniczej (ewentualnie modyfikowanej przez działanie czynników wewnętrznych, tj. hałas, niedotlenienie). Zmniejszenie nasilenia efektów ubocznych można uzyskać poprzez stosowanie witaminy K, zespołu witamin B, nikotynamidu, choliny, ATP, kwasu glukuronowego, cytochromu C, asparginianu, siarczanu chondroityny oraz kortykosteroidów. Z drugiej zaś strony, zwiększoną wrażliwość na aminoglikozydy obserwuje się w grupie wcześniaków z niską masą urodzeniową, jak również wśród pacjentów po 65 r.ż. Ponadto ostatnie badania wskazują, że znacząco większą wrażliwość i podatność na ototoksyczne działanie antybiotyków wykazują osoby z mutacją A1555G w genie mitochondrialnym 12s RNA oraz osoby cierpiące na zaburzenia słuchu jeszcze przed rozpoczęciem kuracji aminoglikozydami [129][130].

### **2.5.2. OTOTOKSYCZNOŚĆ DIURETYKÓW PĘTLOWYCH**

Diuretyki pętlowe, to grupa leków o najsilniejszym działaniu moczopędnym, tj. mającym sprawić zwiększenie objętości wydzielanego moczu (diurezy). Spośród wszystkich diuretyków wyróżniają się największą siłą działania – przekraczającą 15-20 % redukcji ładunku sodowego znajdującego się w przesączu pierwotnym. Stosowane są w stanach nagłych wymagających zredukowania w organizmie objętości krążących płynów; zarówno w celu uzyskania diurezy forsowanej, w przypadkach niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności krążenia (niewydolności serca), marskości wątroby, obrzęku płuc czy ciężkim nadciśnieniu tętniczym, bakteryjnych zakażeń dróg moczowych, jak i leczeniu zatruc [131]. Ich, modyfikujące funkcję nerek, stosowanie prowadzi do zwiększenia eliminacji sodu oraz utraty wody z organizmu. Działanie diuretyków opiera się na fakcie, że resorpcja wody w nerkach zachodzi poprzez wchłanianie jonów sodu. Efekt diuretyczny jest następstwem zarówno bezpośredniego działania diuretyku na komórki nefronu, jak i pośredniego, poprzez modyfikowanie czynników regulacyjnych w obrębie nefronu. Uzyskanie oczekiwanego efektu diuretycznego wymaga określonego działania w miejscach o największej resorpcji substancji rozpuszczonych w przesączu – w kanalikach krętych bliższym, ramieniu wstępującym pętli Henlego oraz kanalikach i cewkach zbiorczych. Diuretyk pętlowy wiąże się tam bezpośrednio (lub pośrednio, jak w przypadku kwasu etakrynowego, wiążącego się do postaci aktywnej z cysteiną) od strony kanalika, na odcinku grubościennym ramienia wstępującego pętli Henlego (w miejscu wiążącym jony chlorkowe) z błonowym białkiem nośnikowym – symportowym transporterem  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$ . W konsekwencji takiego wiązania, dochodzi do zahamowania czynności transportera i zwiększenia się ilości substancji rozpuszczonych docierających do kanalików końcowych. Następnie zwiększone ciśnienie osmotyczne wewnątrz kanalika upośledza resorpcję (wchłanianie) wody i wywołuje intensyfikację diurezy. Spadek stężenia jonów  $\text{Na}^+$  w komórkach nabłonka części zstępującej, powoduje obniżenie siły ssącej, a tym samym hamuje przedostawanie się wody do tych komórek. Z drugiej zaś strony, spowodowany działaniem diuretyków pętlowych, wzrost stężenia  $\text{Na}^+$  w świetle kanalików części wstępującej powoduje zwiększone gromadzenie się w nich wody, która następnie wydalana jest z moczem. Dzięki temu obniża się objętości płynów ustrojowych (w tym krwi),

zmniejsza się obciążenie wstępne i następcze serca, spada ciśnienie krwi i zmniejszają się obrzęki. Ponadto diuretyki pętlowe wykazują także działanie rozszerzające mięśniówkę gładkich naczyń żylnych.

W swoim terapeutycznym działaniu, hamującym resorpcję zwrotną jonu chlorkowego ( $\text{Cl}^-$ ) we wstępującym odcinku pętli Henlego, i w następstwie zahamowaną resorpcję zwrotną jonu sodowego ( $\text{Na}^+$ ), prowadzącą do zwiększonego wydalania wody oraz potasu ( $\text{K}^+$ ), w skrajnych sytuacjach tego procesu, diuretyki mogą doprowadzić do powstania zaburzeń elektrolitowych – powodując hipokaliemię, hipomagnezemię, hipochloremię. Wśród innych działań niepożądanych wymienia się hipowolemię (nadmierny spadek objętości płynów ustrojowych), hipotensję (nadmierny spadek ciśnienia), hiperglikemię (wzrost poziomu glukozy), hiperurykemię (podwyższenie poziomu mocznika i kwasu moczowego; mogących spowodować dnę moczanową) czy hiponartemię (niedobór sodu we krwi). Paradoksalnie, objawy uboczne obserwowane w trakcie leczenia diuretykami pętlowymi bezpośrednio wynikają z ich działania diuretycznego.

O ile diuretykom pętlowym zarzuca się głównie potęgowanie ototoksycznego działania aminoglikozydów [132], patomechanizm ototoksyczności w przypadku diuretyków pętlowych związany jest z uszkodzeniem prążka naczyniowego, doprowadzeniem do zaburzeń elektrolitowych w endo- i perylimfie oraz pośrednim wpływie na proces depolaryzacji, repolaryzacji i hyperpolaryzacji komórek rzęsatych. Zaburzenia elektrolitowe jonów wapnia ( $\text{Ca}^+$ ) i potasu ( $\text{K}^+$ ), biorących udział w generowaniu (przez komórki rzęstate zewnętrzne) potencjałów mikrofonicznych ślimaka, mogą doprowadzić do obniżenia czułości narządu słuchu oraz obniżenia produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka w pomiarze otoemisji akustycznych [133].

W przypadku diuretyków pętlowych (tj. *furosemid*, *torasemid*, *bumetanid*, *piretanid*), obserwuje się przejściowe (rzadziej trwałe) zaburzenia czynności innych struktur ucha wewnętrznego, poza komórkami zmysłowymi. Obserwowane upośledzenie funkcji narządu słuchu trwa z reguły od pół godziny do 24 godzin, charakteryzując się sensoneuronalnym (odbiorczym) niedosłuchem, związanym z obniżeniem czułości słuchu (podwyższeniem progów słuchowych) w paśmie wysokich częstotliwości. Niekiedy obserwuje się również towarzyszące mu, samoistnie ustępujące, odczuwanie zjawiska szumów usznych. Nieodwracalne uszkodzenia słuchu obserwowano jedynie u osób



leczonych *kwasem etaktynowym* (działanie ototoksyczne obserwuje się już przy średnich dawkach terapeutycznych, ok. 50-150 mg). Ototoksyczność w grupie osób zażywających diuretyki pętlowe szacowana jest na poziomie 6-7%, szczególnie w przypadku dawek przekraczających 240 mg/h. Co więcej, należy pamiętać, że podczas prowadzenia terapii cytostatykami z jednoczesną koniecznością stosowania diuretyków pętlowych, ototoksyczność tej grupy leków jest zależna od szybkości ich podawania.

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia ototoksyczności związanego z zastosowaniem diuretyków pętlowych zaleca się monitorowanie stężenia leku we krwi, unikanie szybkiego podawania dożylnego, zachowanie co najmniej 12-godzinnych przerw pomiędzy kolejnymi dawkami oraz unikanie leczenia skojarzonego z innymi lekami potencjalnie ototoksycznymi.

### **2.5.3. OTOTOKSYCZNOŚĆ LEKÓW CYTOSTATYCZNYCH**

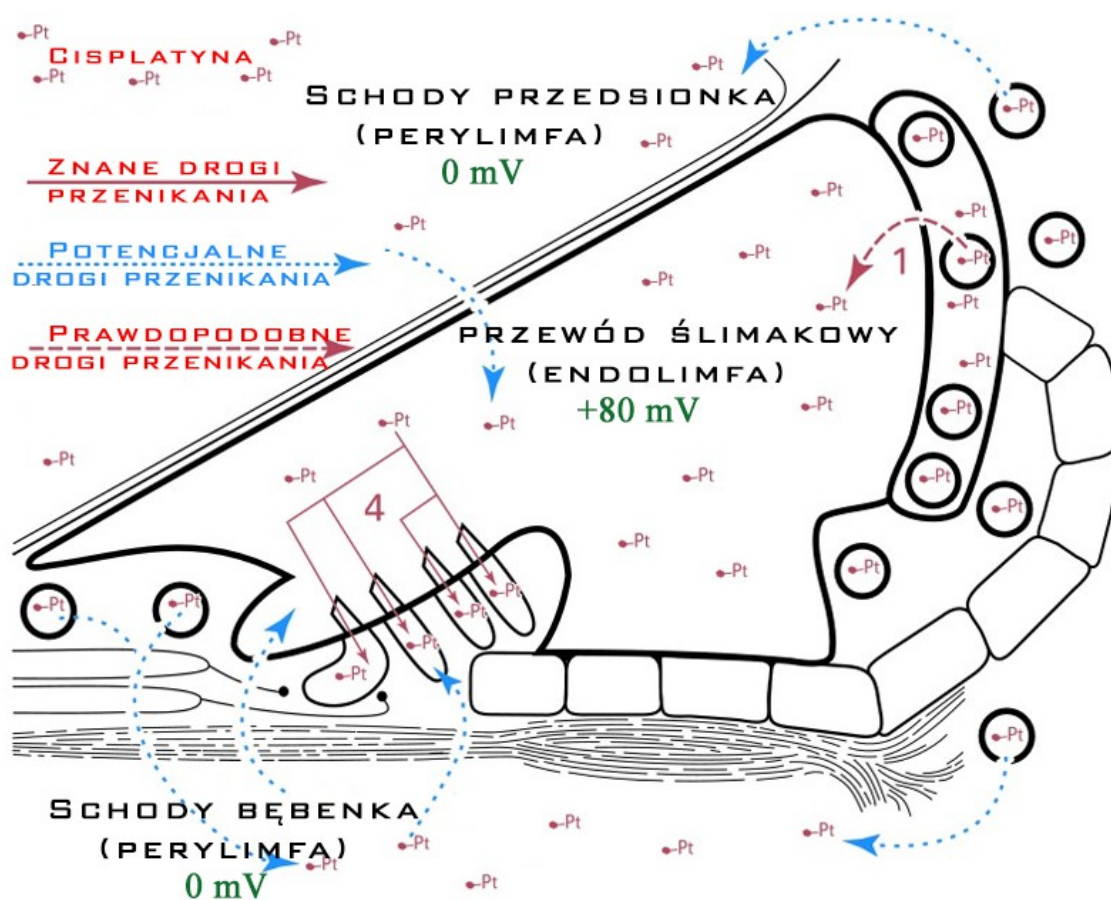
Leki cytostatyczne wykorzystywane w chemioterapii, to grupa naturalnych lub syntetycznych substancji silnie oddziałujących na charakterystycznie szybko-dzielące się komórki nowotworowe. W swojej ogólnej zasadzie działania wpływają na zaburzenia cyklu komórkowego, zahamowanie rozwoju i podziałów komórki, rozbicia cytoszkieletu komórki, a w konsekwencji także spowodowanie jej śmierci. Nie wykazują jednak wybiórczości w swoim działaniu, a zatem niszczą w takim samym stopniu komórki nowotworowe jak i szybko dzielące się komórki tkanek zdrowych (w tym komórki szpiku kostnego, czy nabłonka przewodu pokarmowego). Ponadto charakterystyczną cechą leków cytostatycznych jest najniższy współczynnik terapeutyczny ( $IT \sim 0,25$ ), tzn. najniższy stosunek pomiędzy dawką wywołującą objawy toksyczne  $LD_{50}$ , a dawką efektywnie terapeutyczną  $DE_{50}$ . Cytostatyki mogą tym samym spowodować zagrażające życiu powikłania i odległe efekty uboczne nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych. Dlatego warunkiem skutecznej chemioterapii, oprócz prawidłowego doboru leków i ich dawek, jest odpowiednie zaplanowanie i przeprowadzenia leczenia, z zachowaniem odpowiednich przerw między kolejnymi cyklami, umożliwiającymi autonaprawcze działania populacji komórek zdrowych w stosunku do populacji komórek nowotworowych. Z uwagi na możliwość szybkiego uodporniania się komórek nowotworowych na leki cytostatyczne podstawą współczesnej chemioterapii jest wykorzystanie skojarzonych metod i użycie kilku cytostatyków należących do różnych klas.

Do grupy leków cytostatycznych zalicza się: cytostatyki alkilujące (*cisplatyna, karboplatyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, ifosfamid, estramustyna, chlormetyna, melfalan, karmustyna, lomustyna, streptozocyna, oksaliplatyna, busulfan, dekarbazyna, prokarbazyna*), antymetabolity (*metotreksat, pemetreksed, fludarabina, merkaptopuryna, tioguanina, 5-fluorouracyl, gemcytabina, cytarabina, kapecytabina*), antybiotyki cytostatyczne (*doksorubicyna, epirubicyna, idarubicyna, daunorubicyna, bleomycyna, daktynomycyna, mitomycyna, mitoksantron*), pochodne podofilotoksynowe (*etopozyd, tenipozyd*), trucizny wrzeciona podziałowego (*winblastyna, winkrystyna, winorelbina, paklitaksel, docetaksel, topotekan, irynotekan*) i enzymy. Jedną z szczególnie najważniejszych w procesie leczenia guzów litych u dzieci jest grupa cytostatyków alikujących. Specyficzny mechanizm działania cytostatyków alikujących polega na

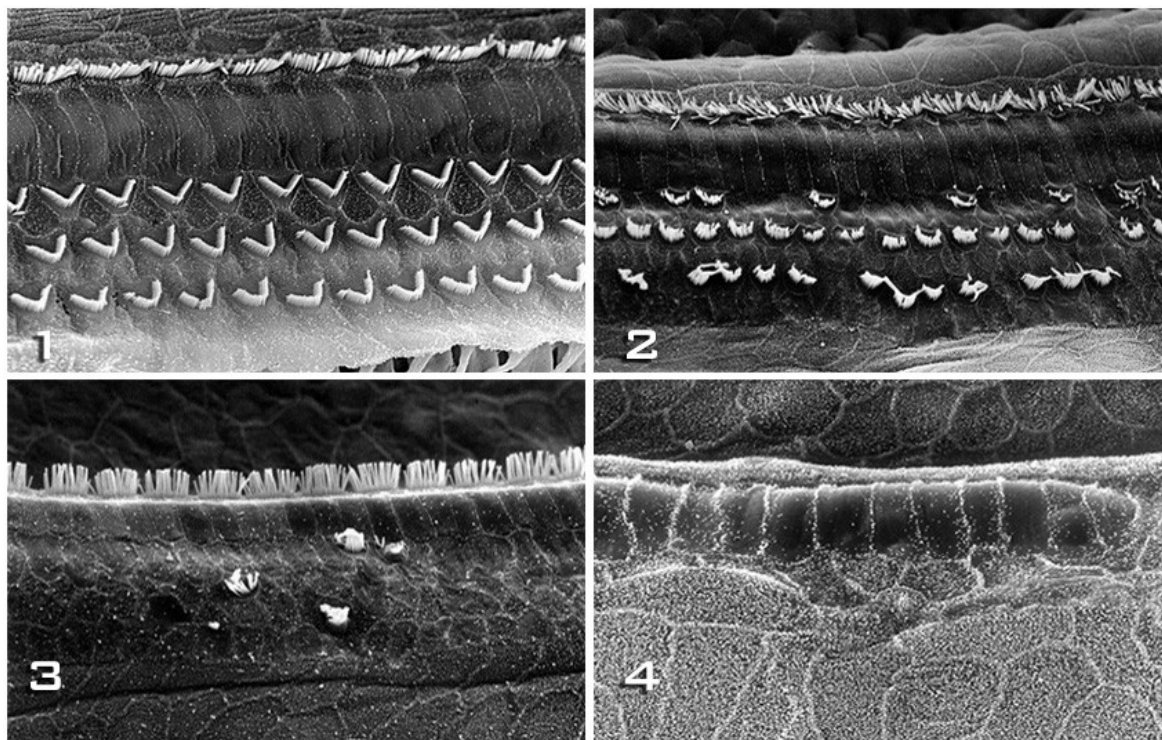
tworzeniu wiązań chemicznych z grupami funkcyjnymi cząsteczek istotnych dla prawidłowego funkcjonowania komórki nowotworowej (m.in. DNA, RNA, enzymów i hormonów o strukturze białkowej). Lek powoduje upośledzenie podstawowych procesów życiowych komórki nowotworowej, działając niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Hamuje syntezę DNA, tworząc w nim wewnątrz- i międzylańcuchowe połączenia. Po dożylnym podaniu cisplatyna ulega stosunkowo szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek organizmu. Największe stężenia platyny obserwuje się w wątrobie, gruczole krokowym, nerkach, a nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie. Czas połowicznej dystrybucji  $t_{1/2}$  wynosi 10–60 min., a czas połowicznej eliminacji  $t_{1/2}$  – ok. 2–5 dni. Reprezentującą tę grupę leków pochodne platyny – cisplatyna i karboplatyna, wykorzystywane są u dzieci w onkologicznym procesie leczenia zwojaka zarodkowego współczulnego (neuroblastoma), wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma), mięsaków kości (osteosarcoma), guzów germinalnych oraz guzów mózgu (medulloblastoma). To właśnie wśród wyleczonych przedstawicieli tych grup obserwuje się największy odsetek niedosłuchów odbiorczych indukowanych potencjalnie poprzez zastosowanie leków ototoksycznych [10][12][72][77][78][79][84][86][94][108][134][135][136][137][138][139][140][141][142][143][144][145][146][147][148][149][150][151].

Choć nadal słabo poznany jest patomechanizm oddziaływania leków cytostatycznych na komórki słuchowe, z całą pewnością stwierdzono, że do uszkodzeń dochodzi na poziomie narządu Cortiego w ślimaku ucha wewnętrznego, wskutek przedostania się cisplatyny do budujących jego strukturę komórek – *Rysunek 3* [152]. Niepożądane, ototoksyczne działanie cytostatyków, jakim jest uszkodzenie narządu słuchu dotyczy zarówno komórek słuchowych zewnętrznych jak i wewnętrznych, a także komórek zwoju spiralnego, prążka naczyniowego i nerwu słuchowego [153]. Podobnie jak w przypadku ototoksycznego działania aminoglikozydów, w pierwszej kolejności, wskazuje się na postępującą degradację i zmniejszenie liczby stereocilii komórek słuchowych zewnętrznych wchodzących w skład trzeciego rzędu w zakręcie podstawnym - *Rysunek 4*. Jednak dalsze uszkodzenia obserwuje się również w obrębie komórek podporowych Deitersa, wskazując na ich większą wrażliwość na ototoksyczne działanie cisplatyny [154][155]. Ponadto wskazuje się na istotny wpływ deficytu kationów magnezu oraz znaczenie stresu oksydacyjnego i powstawania wolnych rodników w procesie zniszczeń ucha wewnętrznego [156]. Istotną rolę w uszkodzeniach słuchu wywołanych

stosowaniem cisplatyny przypisuje się zaburzeniom ukrwienia narządu Cortiego. Mikroskopowe badania skaningowe potwierdzają, że zastosowanie dawek leku przekraczających stężenie 10 mg/ml w surowicy krwi powodują całkowitą degenerację komórek zmysłowych ucha wewnętrznego [157]. Ponadto, anatomicznie zamknięty system płynowy ślimaka, sprzyja akumulowaniu nadmiernego stężenia leku i uniemożliwia swobodne wypłukiwanie nadmiaru cisplatyny oraz produktów przemiany metabolicznej z wnętrza przewodu ślimakowego. W piśmiennictwie podkreśla się fakt, że pierwsze symptomy utraty słuchu obserwuje się już przy ekspozycji na cisplatynę w jednorazowych dawkach przekraczających 40 mg/m<sup>2</sup>/cykl (powyżej 5 dni) [158] lub 60 mg/m<sup>2</sup>/cykl (przez 2 tygodnie) [148] i że nieodwracalny niedosłuch odbiorczy występuje przy dawkach kumulacyjnych przekraczających 400 mg/m<sup>2</sup> [159][160]. Ponadto szacuje się, że 38% do 47% przypadków podatności na ototoksyczne działanie cisplatyny jest uwarunkowane genetycznie. Wyróżnia się przy tym 17 odrębnych mutacji w obrębie 26 różnych genów [161][162].

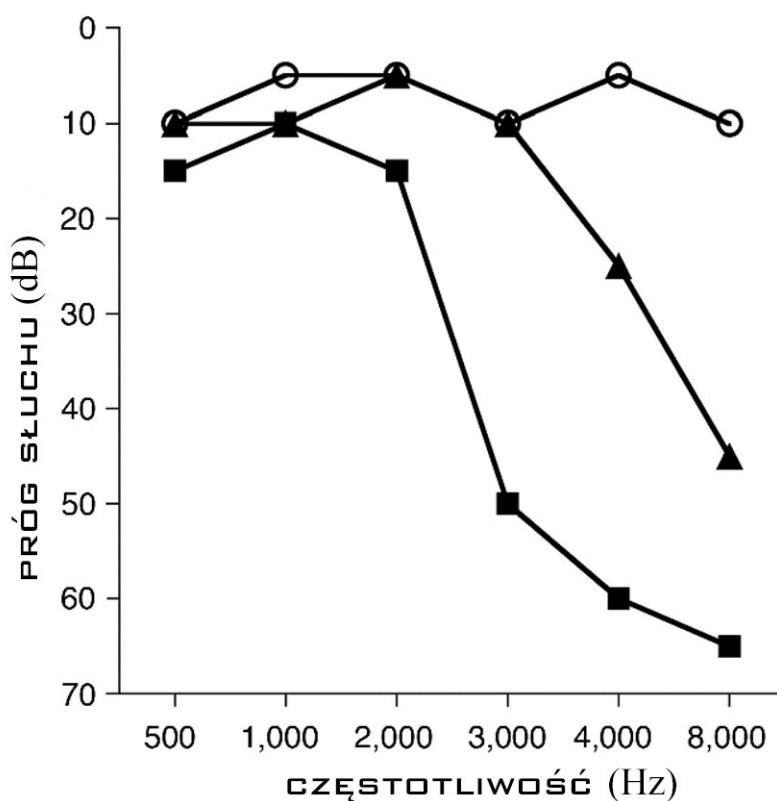


Rysunek 3. Schemat przedstawiania się cisplatyny do przewodu ślimakowego oraz narządu Cortiego; zaczerpnięty z publikacji Brock P.R., Knight K.R i wsp. [152]



*Rysunek 4. Proces degradacji komórek słuchowych zarejestrowany w SEM;  
(1-prawidłowa struktura budowy zakrętu podstawnego narządu Cortiego; 2 - niewielkie uszkodzenia OHC; 3 - duże uszkodzenia OHC; 4 - zanik OHC i IHC); M. Lehoir @ <http://www.cochlea.eu/en/pathology/surdites-neuro-sensorielles/ototoxicite>*

Karboplatyna, stosowana konwencjonalnie (tj. niemieloablacyjnie) nie wykazuje cech ototoksyczności [163][164][165]. Jednak wykorzystywana w dalszym procesie leczenia, w wysokich, mieloablacyjnych dawkach przygotowujących do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub w połączeniu z cislplatyną znacznie podnosi ryzyko wystąpienia, jak i pogłębienia się niedosłuchu ( Rysunek 5) [78][79][139]. Co więcej, odnotowuje się fakt, że w przeciwieństwie do cislplatyny uszkadzającej głównie zewnętrzne komórki słuchowe w narządzie Cortiego, karboplatyna oddziałuje na wewnętrzne komórki słuchowe [79][94][166]. Wskazuje się również na istotny wzrost ryzyka wystąpienia niedosłuchu w przypadku jednoczesnej konieczności stosowania cislplatyny oraz radioterapii napromieniowującej okolice narządu słuchu [167].



Rysunek 5. Przypadek pogłębiającego się niedosłuchu u 4-letniego chłopca z rozpoznaniem neuroblastoma.

Legenda: -○- audiogram wstępny, -▲- audiogram po drugim cyklu leczenia (400mg/m<sup>2</sup> cislplatyna), -■- audiogram po zakończeniu leczenia (400mg/m<sup>2</sup> cislplatyna + 1700 mg/m<sup>2</sup> karboplatyna); zaczerpnięte z publikacji Knight K.R., Kraemer D.F., Neuwelt E.A. [78]

## **2.6.      *DIAGNOSTYKA NARZĄDU SŁUCHU***

### **2.6.1.    *OCENA AUDIOLOGICZNA***

Z audiologicznego punktu widzenia, proces monitorowania potencjalnej ototoksyczności sprowadza się do zaleceń, by ocena stanu narządu słuchu opierała się w pierwszej kolejności o otoskopię oraz audiometrię impedancyjną ucha środkowego, mając na celu wyeliminowanie z diagnozy ewentualnej przewodzeniowej komponenty niedosłuchu. Jako istotę diagnostyki narządu słuchu wskazuje się wykonanie badań audiometrii tonalnej (PTA), a w miarę możliwości audiometrii tonalnej wysokich częstotliwości (HF-PTA) [168][169][170][171][172][173] oraz pomiar otoemisji akustycznych [174][175][176]. Jednocześnie protokół leczenia neuroblastoma – SIOPEN/HR-NBL-1 [55] zaleca by proces monitorowania odległych następstw audiologicznych opierał się o ocenę impedancyjną ucha środkowego, audiometrię tonalną, audiometrię tonalną wysokich częstotliwości, otoemisje akustyczne oraz badanie potencjałów słuchowych wywołanych z pnia mózgu.

Audiometria impedancyjna, obejmująca tympanometrię oraz pomiar odruchów z mięśni śródusznych, przez wzgląd na swój rutynowy, nieinwazyjny i obiektywny charakter, uważana jest za stosunkowo czułe i precyzyjne badanie audiologiczne, pozwalające na całościową ocenę funkcjonowania ucha środkowego. Chociaż wciąż mało przydatne w kontekście oceny subtelných, wysokoczęstotliwościowych uszkodzeń słuchu pochodzenia ototoksycznego. W perspektywie diagnostyki mającej wskazać na odbiorczy charakter niedosłuchu (spowodowanego ototoksycznym uszkodzeniem struktur ślimaka), z dalszej oceny wymagane jest wykluczenie ewentualnej przewodzeniowej komponenty niedosłuchu, wynikającej z różnorodnych dysfunkcji ucha środkowego. Dlatego już sam pomiar tympanometryczny daje odpowiedź na temat poprawności funkcjonowania przewodzeniowego mechanizmu ucha środkowego, wykluczając stany zapalne uszu, niedrożności trąbek słuchowych, wczesne infiltracje nowotworowe ucha czy inne schorzenia, niezwiązane bezpośrednio ze zjawiskiem ototoskyczności. Landier i wsp. przyjmują, że akceptowalne są tympanogramy typu A i C<sub>1</sub> (TPP w zakresie -250 do +300 daPa; SA w zakresie 0,2-1,2 mmho) [76]. Zwracają też uwagę, że wchodzący w skład

badania impedancyjnych i zalecany w protokołach leczenia przeciwnowotworowego, pomiar odruchów z mięśni śróduszných, odbywa się w standardowym zakresie częstotliwości, tj.: 0.5, 1, 2 i 4 kHz. Co w przypadku wysokotonowych niedosłuchów odbiorczych o pochodzeniu ototoksycznym, bywa niewystarczającym narzędziem diagnostycznym. Jednak uzyskanie lub brak rejestracji progów (w tym możliwy do obserwowania objaw wyrównania głośności Metz'a) odruchów strzemiączkowych w tym zakresie może wносить pewne przypuszczenia i podejrzenia do dalszej diagnostyki oraz wstępnie określać charakter i stopień niedosłuchu.

Ścisłe diagnostycznym badaniem potencjalnych uszkodzeń słuchu występujących w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego jest audiometria tonalna progowa (PTA), wykonywana w swoim konwencjonalnym, standardowym zakresie częstotliwości, od 125 Hz do 8 000 Hz oraz - w miarę możliwości - audiometria wysokich częstotliwości (HF-PTA / HFA) [142][169][170][171][177][178][179][180]. Badanie PTA/HF-PTA ma na celu bilateralne określenie progów słyszenia, zarówno na drodze przewodnictwa powietrznego, jak i kostnego. Zalecenia protokołów leczenia przeciwnowotworowego nakierowane są bowiem na pomiar czułości słuchu w zakresie 0.5kHz do 8 kHz, z zachowaniem dokładności pomiarów półoktawowych. Odpowiednio do wieku pacjenta, audiometria tonalna może przyjmować dystrakcyjne formy audiometrii obserwacyjnej (BOA; gdzie podczas badania obserwuje się zachowanie dziecka po podaniu bodźca dźwiękowego; reakcje dziecka powinny być adekwatne do wieku; prezentowane są bodźce ponadprogowe, dlatego też badanie to pozwala wykluczyć jedynie głębokie ubytki słuchu, bez możliwości dokładnej oceny progów słyszenia), audiometrii uwarunkowanej bodźcem wzrokowym (VRA; gdzie w trakcie badania ocena zdolności słyszenia wynika z odpowiedzi uwarunkowanej na bodziec wzrokowy) lub audiometrii zabawowej (CPA; polegającej na powiązaniu zabawy z pomiarowym sygnałem dźwiękowym; dziecko po usłyszeniu sygnału powinno wykonać umówioną wcześniej czynność tak by pozwoliło osobie badającej na wiarygodną ocenę prawidłowej reakcji na dźwięk). Mankamentem audiometrii tonalnej jest jej subiektywny charakter, a tym samym uzależnienie wyników od doświadczenia osoby badającej i poziomu współpracy pacjenta; na który wpływa wiek badanego, rozwój intelektualny, stopień zaawansowania choroby, ogólna otwartość i chęć udziału w badaniach. Dlatego wyjątkowo trudne jest uzyskanie powtarzalnych i wiarygodnych odpowiedzi audiometrycznych u dzieci poniżej 5 roku życia. Tym bardziej,



że w przypadku neuroblastoma, okres największej zachorowalności przypada istotnie poniżej tego wieku.

Audiometria wysokich częstotliwości (HF-PTA, HFA lub EHFA) obejmuje pomiary progów słyszenia spoza zakresu wykorzystywanego w konwencjonalnej audiometrii tonalnej, tj. powyżej 8 000 Hz (do 16 000 Hz lub 20 000 Hz). Wymaga jednak zastosowania specjalistycznej aparatury, pozwalającej na generowanie i emitowanie dźwięków powyżej częstotliwości 8 kHz. Wiąże się to również z koniecznością zastosowania specjalistycznych wysokoczęstotliwościowych słuchawek (np. Sennheiser HDA200 lub KossR80). Pomimo, że większość audiometrów o poszerzonym górnym zakresie częstotliwości generuje również sygnały 18 i 20 kHz, to w przypadku zastosowania słuchawek Sennheiser HDA200 nie ma określonej normy progu słyszenia dla tych częstotliwości, a tym samym pomiar czułości narządu słuchu przy wykorzystaniu powyższych słuchawek jest niejednoznaczny i diagnostycznie nieprecyzyjny [181][182]. Polskie normy PN-EN 60-645-1:2017-12 szczegółowo określają zakres wykonywania badań wysokoczęstotliwościowych od 8 kHz do 16 kHz co 1/6 oktawy, tj. dla 8 000, 9 000, 10 000, 11 200, 12 500, 14 000 i 16 000 Hz. Dla tych częstotliwości podany jest też unormowany poziom odniesienia osób prawidłowo słyszających (w wieku 20-30 lat). Dla słuchawek Sennheiser HDA200 wg normy PN-EN 389-5/2009. Te same normy określają również dynamikę audiometru, która powinna wynosić od -20dB HL do co najmniej 90 dB HL dla częstotliwości 8 000-11 200 Hz lub co najmniej 50 dB HL dla częstotliwości 12 500-16 000 Hz.

Zaznaczyć należy również, że pomiary audiometryczne mają na celu scharakteryzowanie funkcjonalnej czynności ucha środkowego oraz określenie wartości progowych czułości słuchu w funkcji częstotliwości – pozwalając na porównanie wyznaczonego progu słyszenia z przyjętą normą (PN-EN 60-645-1:2017-12) lub wynikiem badań sprzed leczenia. Zgodnie z wytycznymi protokołu leczenia neuroblastoma (SIOPEN/HR-NBL-1 Neuroblastoma Protocol, 2009) osoby podlegające monitorowaniu stanu narządu słuchu powinny zostać poddane badaniom w kilku ściśle określonych punktach czasowych, tj.: w momencie diagnozy, po czterech cyklach leczenia, po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej, po zabiegu autologicznej transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych (autoHSCT), przed rozpoczęciem terapii choroby resztkowej i przed zakończeniem leczenia („w 39 dniu leczenia, [...] w 100 dniu leczenia”,

[...] 2 miesiące po protokole CEM”). Nie mniej jednak nie można zapominać o konieczności monitorowania słuchu w okresie późniejszym, w kolejnych latach życia.

W przypadku najmłodszych, niewspółpracujących pacjentów lub znajdujących się w stanie zdrowia niepozwalającym na długotrwałe i psychicznie wyczerpujące badanie technikami dystrakcyjnymi, zaleca się stosowanie obiektywnych „badań słuchu”, tj. pomiarów otoemisji akustycznej wywołanej. Zarówno otoemisji produktu zniekształceń nieliniowych DPOAE, jak i transjentowej, wywołanej trzaskiem TEOAE. Należy pamiętać, że obie metody nie są typowym badaniem słuchu, a jedynie narzędziem pozwalającym na ocenę pewnych mechanizmów w funkcjonowaniu ślimaka. Nie mogą zastąpić rutynowych badań audiometrycznych, jednak są ich cennym uzupełnieniem. Otoemisje akustyczne, znane od 1978 roku z badań prowadzonych przez Kempa [183], są rejestracjami sygnałów akustycznych będących produktami prawidłowej aktywności ucha wewnętrznego, a ściślej rzecz biorąc zewnętrznych komórek słuchowych ślimaka. Właśnie te komórki są w największym stopniu narażone na uboczne, ototoksyczne skutki działania leków. Odpowiednio dobrane parametry badań otoemisji akustycznych wydają się być wydajnym i cennym narzędziem do pomiaru nawet najmniejszych zmian w aktywności komórek słuchowych, spowodowanych ototoksycznością. Związane jest to z faktem, że zmiany w zapisie DPOAE mogą być obserwowane jeszcze przed wystąpieniem pierwszych symptomów niedosłuchu w audiometrii tonalnej czy badaniu potencjałów słuchowych. Świadczy to o większej czułości otoemisji w stosunku do konwencjonalnych, subiektywnych testów oceny audiologicznej.

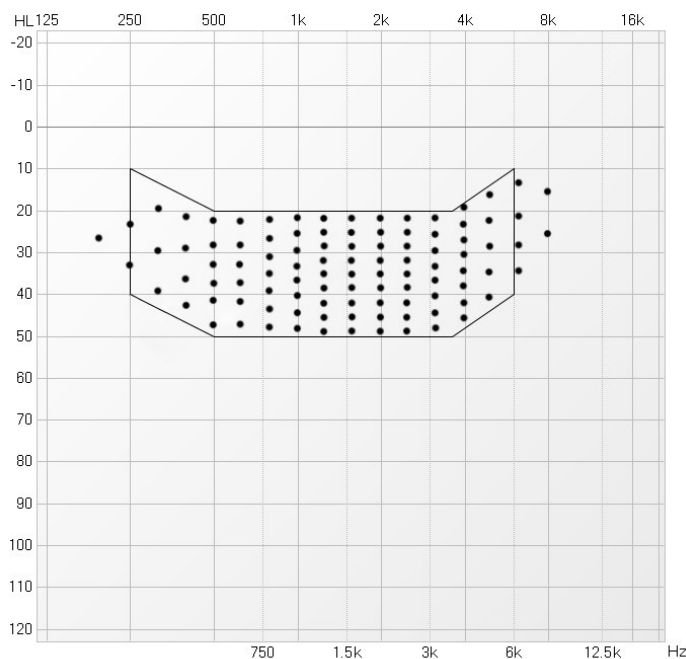
Innym, teoretycznie przydatnym, narzędziem do oceny ototoksyczności procesu leczenia farmakologicznego, jest pomiar słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu, ABR/BERA [114]. Elektrofizjologiczne badanie rejestruje zmiany czynności bioelektrycznej układu nerwowego zachodzące pod wpływem stymulacji akustycznej, określając funkcjonalności peryferyjnych elementów drogi słuchowej. Przydatne szczególnie w przypadku pacjentów, którzy nie są zdolni do współpracy w badaniach behawioralnych, a demonstrują subiektywnie odczuwalny niedosłuch, zauważalnie ograniczający pole słyszenia i zubażający zdolności rozumienia mowy. Przy wykorzystaniu klasycznego pobudzenia trzaskiem, BERA jest badaniem niespecyficznym częstotliwościowo, aczkolwiek wciąż stosunkowo czułym w swojej ocenie. Należy pamiętać, że badanie słuchowych potencjałów wywołanych nie określa i nie precyzuje

absolutnej czułości narządu słuchu, a jedynie swoistą integralność drogi słuchowej w rejonie pnia mózgu. Istnieje jednak silna korelacja progów odpowiedzi wywołanych z poziomu pnia mózgu z progami czułości słuchu, wyznaczonymi w badaniach behawioralnych. W tym celu jako stymulatora w badaniu BERA zaleca się stosowanie krótkich bodźców tonalnych (tzw. tone burst) jako najbardziej specyficznych częstotliwościowo [184].

Zastosowanie typowego bodźca typu click (trzask), dopuszczalne jest w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia badania dla krótkich bodźców tonalnych. Z uwagi na fakt, że w układzie słuchowym można zarejestrować kilkanaście różnych potencjałów słuchowych, specyficznych dla poszczególnych fragmentów drogi słuchowej, wyróżnikiem poszczególnych potencjałów jest latencja odpowiedzi, czyli czas upływający od podania bodźca do momentu rejestracji szczytu poszczególnych fal. Tym samym próg słuchu wyznaczony w badaniu BERA, powinien zostać określony jako najniższy poziom bodźca dla którego rejestrowana jest fala V, generowana w rejonie pnia mózgu. Jakakolwiek patologia w obrębie anatomicznych struktur drogi słuchowej spowoduje zmianę morfologii oraz parametrów czasowych i amplitudowych poszczególnych fal. Pozwala to na precyzyjną diagnostykę uszkodzenia słuchu, pod warunkiem, że znajduje się ono w zakresie częstotliwościowej specyficzności bodźca. Z uwagi na fakt, że większość niedosłuchów o podłożu ototoksycznym występuje dla wysokich częstotliwości, powyżej 4-6 kHz, możliwości zastosowania badania słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu jest ograniczona.

### 2.6.2. SPOSOBY WYRAŻANIA NIEDOSŁUCHU, SKALE OCENY OTOTOKSYCZNOŚCI

W celu określenia utraty słuchu, zgodnie z wytycznymi WHO, powszechnie przyjęto wyrażać ją jako wartość średnią liczoną dla czterech częstotliwości audiometrycznych: 500, 1000, 2000 i 4000 Hz [185]. Uzyskana wartość nie odzwierciedla jednak istoty zjawiska wysokotonowego niedosłuchu, który może mieć wpływ na zrozumienie mowy. Poza tym należy pamiętać, że metoda uśredniania wyników nie zawsze odwzorowuje faktyczną głębokość utraty słuchu dla poszczególnych częstotliwości oraz jej charakter i wpływ na zdolności komunikacyjne. Szczególnie w przypadku charakterystycznie opadających niedosłuchów odbiorczych, wywołanych ototoksycznością leków. Powiązanie danych audiometrycznych ze zrozumiałością mowy określa – bądź co bądź rzadko stosowany – współczynnik artykulacji (AI) [186][187][188][189]. W jego obliczaniu (na podstawie złożonego wzoru matematycznego) uwzględnia się charakterystyczny dla dźwięków mowy zakres częstotliwości, z uwzględnieniem wagi poszczególnych pasm częstotliwości oraz ich istotności dla procesu zrozumienia mowy. W praktyce sprowadza się to do zsumowania ilości kropek znajdujących się w zachowanym u pacjenta polu słyszenia, nałożonym na pole Fanta - Rysunek 6. Każda kropka odpowiada 1% wpływu na zrozumiałość mowy.



Rysunek 6. Wskaźnik artykulacji; na podstawie [187]

Tym nie mniej, zgodnie z kryteriami ANSI (*American National Standard Organization*) oraz ISO (*International Standard Organization*) ilościowy podział ubytków słuchu u dzieci oparty jest na ocenie wartości średniej ubytku oraz przypisaniu tej wartości odpowiedniego stopnia (*Tabela 4*) [1][190].

*Tabela 4: Ilościowy podział ubytków słuchu u dzieci, wg kryteriów ANSI i ISO*

-10 do 25 dB	Słuch w granicach normy ( <i>Normal/Slight</i> )
26 do 40 dB	Lekki ubytek ( <i>Mild</i> )
41 do 55 dB	Średni (umiarkowany) ubytek ( <i>Moderate</i> )
56 do 70 dB	Średnio nasilony ubytek ( <i>Moderately Severe</i> )
71 do 90 dB	Znaczny / ciężki ubytek ( <i>Severe</i> )
> 91 dB	Głęboki ubytek / resztki słuchowe ( <i>Profound</i> )

W przypadku ototoksyczności, ocena niedosłuchu powinna być obiektywna, czuła i niezawodna. Dotyczyć wyników uzyskanych w każdym wieku oraz być prosta w interdyscyplinarnym zrozumieniu. Tym bardziej dąży się do tego, by odzwierciedlała wpływ niedosłuchu na komunikacyjną wydolność pacjenta. Dla tego, rezygnując z obliczania wartości średnich audiogramu, przyjęto stosować modele uwzględniające charakterystyczne dla ototoksyczności zjawisko audiogramu opadającego w zakresie wysokich częstotliwości. Modele oparte na gradacyjnej skali odnoszącej stopień utraty słuchu do głębokość dysfunkcji narządu słuchu oraz zakresu częstotliwości w jakim występuje. Pierwsze próby podjęte były już w roku 1982 przez Khana, który zaproponował podział indukowanych ototoksycznie niedosłuchów w oparciu o 4-stopniową skalę. Obecnie w celu ustandaryzowania i ujednolicenia uzyskiwanych wyników badań oraz uproszczenia wniosków diagnostycznych, do oceny głębokości indukowanej w trakcie leczenia onkologicznego utraty słuchu przyjęto używać skal: ASHA '94 [78][191], NCI CTCAE [192][193], skali opracowanej przez P.R. Brock [80], a następnie zmodyfikowanej przez K.W. Changa [194][195] oraz skali SIOP [152][196][197][198] - *Tabela 5*. Dla precyzyjności należy jednak dodać, że w wolnym tłumaczeniu, powyższe przytoczone skale, określa się właściwie mianem skal oceny i klasyfikacji ototoksyczności (ang. *ototoxicity grading scales*).

Tabela 5: Skale oceny niedosłuchu indukowanego przez ototoksyczność leków

Stopień utraty słuchu	ASHA '94	NCICTCAE v. 4.03	P. R. Brock	K. W. Chang	SIOP
0	brak ototoksyczności	Brak w skali (w domyśle progi słuchowe < 15 dB)	<40 dB dla wszystkich częstotliwości w uchu lepiej słyszającym	≤ 20 dB HL @ 1, 2 i 4 kHz	≤ 20 dB HL dla wszystkich częstotliwości
1	brak ototoksyczności	Przesunięcie progu słyszenia w zakresie 15-25 dB w stosunku do normy (audiogramu wstępnego), uśrednione dla co najmniej 2 następujących częstotliwości; przynajmniej w jednym uchu; u dzieci <18 r.ż. <b>przesunięcie progu słyszenia ≥ 20 dB @ 8 kHz przynajmniej w jednym uchu</b>	<p>≥ 40 dB @ 8 kHz (tylko 8kHz, &lt;40 dla niższych częstotliwości) w uchu lepiej słyszającym</p>	<p>≥ 40 dB dla którejkolwiek częst. w zakresie 6-12 kHz w którymkolwiek uchu</p> <p>&gt;20 i &lt; 40 @ 4kHz w którymkolwiek uchu</p>	<p>&gt; 20 dB dla którejkolwiek częst. w którymkolwiek uchu</p>
2	Co najmniej jedno kryterium: (A) obniżenie progu słyszenia dla co najmniej jednej z częstotliwości o ≥ 20 dB, (B) obniżenie progu słyszenia dla dwóch sąsiadujących częstotliwości o ≥ 10 dB, (C) brak odpowiedzi dla trzech sąsiadujących częstotliwości dla których wykazano odpowiedź w badaniu wstępnym; badanie powtórzone w ciągu 24 h	Przesunięcie progu słyszenia >25 dB, uśrednione dla co najmniej 2 następujących częstotliwości; przynajmniej w jednym uchu; u dzieci <18 r.ż. <b>przesunięcie progu słyszenia ≥ 20 dB @ 4 kHz i powyżej, przynajmniej w jednym uchu</b>	<p>≥ 40 dB @ 4 kHz (tylko 4kHz, &lt;40 dla niższych częstotliwości) w uchu lepiej słyszającym</p>	<p>≥ 40 dB @ 4 kHz i powyżej w którymkolwiek uchu</p> <p>&gt;20 i &lt; 40 @ dla którejkolwiek częstotliwości poniżej 4 kHz w którymkolwiek uchu</p>	<p>&gt; 20 dB @ 4 kHz w którymkolwiek uchu</p>
3	Znaczny / ciężki (nasilony) SEVERE (71 do 90 dB HL)	Przesunięcie progu słyszenia >25 dB, uśrednione dla co najmniej 3 następujących częstotliwości przynajmniej w jednym uchu; w przypadku u dzieci <18 r.ż. <b>przesunięcie progu słyszenia ≥ 20 dB @ 3 kHz i powyżej, przynajmniej w jednym uchu + wyraźne wskazania do zastosowania protezy słuchowych i systemów wspomagania słyszenia</b>	<p>≥ 40 dB @ 2 kHz (tylko 2kHz, &lt;40 dla niższych częstotliwości) w uchu lepiej słyszającym</p>	<p>≥ 40 dB @ 2 lub 3 kHz i powyżej w którymkolwiek uchu</p>	<p>&gt; 20 dB @ 2 lub 3 kHz i powyżej w którymkolwiek uchu</p>
4	Bilateralne przesunięcie progu słyszenia powyżej 80 dB @ 2 kHz (nieosłuch głęboki); w przypadku dzieci <18 r.ż. <b>wyraźne wskazania do implantacji ślimakowej i zastosowania systemów wspomagania słyszenia</b>	<p>≥ 40 dB @ 1 kHz (tylko 1kHz, &lt;40 dla niższych częstotliwości) w uchu lepiej słyszającym</p>	<p>≥ 40 dB @ 1 kHz i powyżej w którymkolwiek uchu</p>	<p>&gt; 40 dB @ 2 kHz i powyżej w którymkolwiek uchu</p>	
5	Brak w skali (w domyśle nie powodujące zgrom)				

Skala ASHA (*American Speech-Language-Hearing Association*) z 1994 roku, definiuje ototoksyczność arbitralnie, jako bezwzględne zjawisko – przedstawiając je jako brak lub obecność utraty słuchu spowodowanej ototoksycznym wpływem leczenia. Bazuje na ocenie progów audiometrycznych uzyskanych dla przewodnictwa powietrznego, wyznaczonych w standardowym zakresie częstotliwości. Potencjalna utrata słuchu określana jest w stosunku do stanu słuchu sprzed leczenia (sprzed ekspozycji na ciplatynę). Wadą skali ASHA jest zatem konieczność uzyskania wyników badań słuchu przed rozpoczęciem leczenia, co nie zawsze jest możliwe ze względu na priorytet szybkiego rozpoczęcia procesu terapeutycznego, niski wiek pacjenta, niski poziom współpracy, etc. Co więcej, skala ASHA nie precyzuje zakresu częstotliwości w jakich należy prowadzić ocenę audiologiczną, nie stopniuje głębokości, ani progresji utraty słuchu i nie pozwala na wczesną identyfikację niedosłuchu.

Skala NCI CTCAEv4 (wersja 4.03, z 2010 r.) [192][193] jest połączeniem subiektywnej oraz obiektywnej oceny stanu narządu słuchu, bazującej na 4-5 stopniowej skali oceny skuteczności leczenia przeciwnowotworowego National Cancer Institute - Cancer Therapy Evaluation Program (NCI/CTEP) - określającym zjawiska towarzyszące leczeniu przeciwnowotworowemu od najłżejszych po zagrażające życiu. Do stopniowania głębokości uszkodzenia narządu słuchu wykorzystuje ocenę progów audiometrycznych uzyskanych dla przewodnictwa powietrznego w zakresie częstotliwości 1, 2, 3, 4, 6, i 8 kHz. Powyższa skala jest kontynuacją poprzedniej wersji NCI CTCAEv3.0, która zakładała rozpoznanie istotnego dla komunikacji werbalnej niedosłuchu (stopień 3 w skali CTCAEv3) już w przypadku pojawienia się przesunięć progów słyszenia powyżej 20 dB HL (bilateralnie) lub 30 dB HL (unilateralnie) w zakresie charakterystycznych częstotliwości mowy, tj. 500 - 4000 Hz. Koreponduje z niedosłuchami obejmującym częstotliwość 3 kHz, istotnie wpływającymi na proces rozumienia mowy i wymagającymi rehabilitacji z zastosowaniem aparatów słuchowych. Mankamentem skali jest konieczność uzyskania wstępnych wyników audiometrycznych przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego, które będą stanowić późniejszą podstawę do oceny ewentualnego wystąpienia zjawiska ototoksyczności. Słabym punktem tej skali jest również fakt, że dedykowana jest przede wszystkim dla pacjentów dorosłych. Ponadto w ramach trzeciego stopnia gradacji uwzględnia zarówno niewielkie, potencjalnie nieistotne dla zrozumienia i rozwoju mowy lekkie niedosłuchy (w granicach 30 dB HL), jak i głębokie niedosłuchy

istotnie zaburzające komunikację werbalną. Najwyższy, 4. stopień skali obejmuje przypadki niedosłuchu, na tyle głębokie, że nie rokują zysku z protezowania aparatami słuchowymi i kwalifikowane są do leczenia przy pomocy wszczepu ślimakowego [16].

Skale P.R.Brock [80] i K.W.Chang [194][195] stworzone zostały specjalnie na potrzeby oceny ototoksycznego wpływu leczenia cytostatykami - pochodnymi platyny, głównie cisplatyną. W swoim założeniu odchodzą od oceny zjawiska ototoksyczności uzależnionej od porównania audiogramów wykonanych po zakończeniu leczenia z audiogramem wstępnym, wykonanym przed rozpoczęciem leczenia. Skala K.W. Chang (2010) jest późniejszą modyfikacją skali P.R. Brock (1991), uwzględniającą częstotliwości półoktawowe i precyzyjniej charakteryzującą głębokość niedosłuchu oraz jego zakres w obrębie częstotliwości mowy. Obie skale determinują progresję niedosłuchu w zależności od jego występowania w zakresie od częstotliwości wyższych do niższych. Osiągają swój najwyższy, czwarty stopień dla ponadczterdziestodecybelowych niedosłuchów odbiorczych, upośledzających słuch już przy częstotliwości 1000 Hz. Kolejno degradując stopień skali przy niedosłuchu dla którego audiogram opada przy 2kHz, 4 kHz i 8kHz [55]. O ile skala P.R. Brock, podobnie jak dwie poprzednie, bazuje na ocenie progów słuchu uzyskanych w audiometrii tonalnej dla przewodnictwa powietrznego, w skali K.W. Chang preferowana jest ocena progów słuchowych dla przewodnictwa kostnego. Ewentualną ocenę progów słuchowych dla przewodnictwa powietrznego dopuszcza przy założeniu uzyskania prawidłowych tympanogramów. Tym samym podkreśla wagę badań impedancyjnych ucha środkowego w celu wyeliminowania z oceny ototoksyczności komponenty niedosłuchu przewodzeniowego. Dodatkowo przewagą czułości skali Chang nad skalą Brock jest uwzględnienie nawet minimalnych 20 dB-owych niedosłuchów w paśmie 6-12,5 kHz - co stanowi poprawia czułość i wczesną wykrywalność niedosłuchów. Mankamentem obu skal jest jednak założenie, że jeśli dla najwyższej testowanej częstotliwości próg słuchu jest mniejszy od 40 dB HL, to również progi słuchowe dla wszystkich częstotliwości powyżej niej są mniejsze od 40 dB. Co jednak nie wyklucza obecności lub choćby początkowej fazy ototoksycznego niedosłuchu w ogóle.

Skala SIOP (Boston) jest najnowszą skalą oceny stopnia niedosłuchu indukowanego przez ototoksyczność. Podstawą do stworzenia skali SIOP Boston była trzystopniowa Functional Hearing Loss Scale, wypracowana i wykorzystywana do oceny ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego w Pediatrycznym Szpitalu Klinicznym



w Bostonie MA, USA [152][195][196][198][199]. Skala faworyzowana z uwagi na swoją prostotę i obiektywność. Podobnie jak skala NCI CTCAEv4 miała zniwelować ograniczenia poprzedniej wersji skali CTCAEv3, tak SIOP Boston ma zapewnić jak największą specyficzność i czułość oceny słuchu w stosunku do poprzednich skal. Z założenia jest czuła na wysokoczęstotliwościowe niedosłuchy i może być stosowana u pacjentów już po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym, bez konieczności odnoszenia się do wyników badań wstępnych, wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia. Jest ona odpowiednia zarówno do monitorowania głębokości odległych następstw ototoksycznych leczenia przeciwnowotworowego, jak i wczesnej ich wykrywalności. Pierwotnik skali SIOP, Functional Hearing Loss Scale, stopniował ocenę stanu narządu słuchu pod względem jego komunikatywnej funkcjonalności, tj. I – brak utraty słuchu, II – lekki ubytek wpływający na percepcję muzyki, III – średni ubytek wpływający na zdolności edukacyjne oraz IV – głęboki ubytek wymagający protezowania słuchu. Skala SIOP łączy zatem w sobie prostotę i funkcjonalność powyższej skali, ale również najważniejsze atrybuty i najistotniejsze założenia poprzednich skal. Tym samym również dobrze z nimi koresponduje [80][152][194][196][198][199][200]. Podobnie do skali Chang, ocena ototoksyczności powadzona jest w oparciu wartości progowe słuchu uzyskane dla przewodnictwa kostnego (preferowane z wyboru dla wykluczenia komponenty przewodzeniowej) lub dla przewodnictwa powietrznego przy założeniu, że w badaniach impedancjach uzyskano prawidłowe tympanogramy.

Podstawowym założeniem każdej z powyższych skali oceny ototoksyczności jest możliwość wpływania na decyzje terapeutyczne, identyfikację ototoksyczności w możliwie najwcześniejszym okresie leczenia, jak również określenie częstości występowania i stopnia nasilenia nabytej utraty słuchu u dzieci po zakończonym leczeniu. Wykorzystanie powyższych skal do przedstawienia wyników badań słuchu ma zatem na celu ułatwienie interspecjalizacyjnej komunikacji i zrozumienie wyników badań audiologicznych w aspekcie klinicznych objawów ototoksyczności [201]. Przy tak określonych kryteriach, za normalnie funkcjonujący słuch, przyjmuje się zazwyczaj uzyskanie progów audiometrycznych nie przekraczających 40 dB HL w całym paśmie badanych częstotliwości. Choć w przypadku dzieci, wartość ta powinna nie przekraczać 25 dB HL. Do dokładniejszej diagnostyki ototoksycznych uszkodzeń słuchu posłużyć może rozszerzony zakres badań w audiometrii wysokoczęstotliwościowej, sięgającej zakresu

częstotliwości powyżej 8 kHz, do 12.5 kHz, 16 kHz, a nawet 20 kHz włącznie. Choć należy jednak zauważyć, że pomiary w tym zakresie częstotliwości nie są uwzględniane w powyższych skalach stopniowania niedosłuchu. Tym samym niezauważalne w standardowej audiometrii tonalnej ubytki słuchu, mogą mimo wszystko demonstrować swoją obecność i ujawniać się w badaniu wysokoczęstotliwościowym, dając charakterystyczny obraz ototoksycznego uszkodzenia słuchu.

### **3. CEL NAUKOWY I ZAŁOŻENIA PRACY**

Celem powyższej pracy jest retrospektywna analiza wyników badań słuchu u dzieci po przebytych leczeniu onkologicznym z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz pozaczaszkowego guza germinального, leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w latach 1998-2015, w kontekście oceny wystąpienia niedosłuchu odbiorczego, potencjalnie indukowanego w procesie leczenia przeciwnowotworowego. Dostępne dane literaturowe obejmujące swoją tematyką zagadnienia ototoksyczności wskazują na problem utraty słuchu w wyniku niepożądanego działania leków przeciwnowotworowych. O ile wytyczne ujęte w protokole leczenia neuroblastoma zalecają monitorowanie stanu narządu słuchu w trakcie leczenia, o tyle protokoły leczenia guza germinального w ogóle nie wskazują na taką konieczność, pomimo zastosowania w leczeniu tożsamyh leków ototoksycznych. Dlatego zasadniczym celem pracy jest określenie czy z perspektywy dalszego życia oraz socjalnej komunikacji werbalnej chorych, którzy przebyli skuteczne leczenie przeciwnowotworowe w dzieciństwie, potencjalnie indukowany w trakcie leczenia onkologicznego niedosłuch jest również istotny w obu grupach. Dotychczasowe obserwacje wskazują na często utajony charakter niedosłuchu, który obejmuje swoim zakresem wysokie częstotliwości i nie powoduje spadku socjalnej wydolności narządu słuchu oraz subiektywnego odczucia pogorszenia słuchu, a jednocześnie mogący pogłębiać się wraz z wiekiem. Tym samym celami szczegółowymi pracy są:

1. retrospektywna analiza wyników badań słuchu u dzieci po przebytych leczeniu onkologicznym z rozpoznaniem NBL i GCT,
2. określenie częstości występowania niedosłuchu w tych grupach oraz wskazanie potrzeby monitorowania słuchu u chorych leczonych z powodu pozaczaszkowego guza germinального,
3. ocena przydatności skali P.R.Brock i K.W.Chang w aspekcie wysokoczęstotliwościowego charakteru niedosłuchu indukowanego lekami ototoksycznymi i monitorowania stanu słuchu najmłodszych pacjentów;

#### **4. MATERIAL**

Materiał badawczy stanowi grupa 78 osób, rasy białej, leczonych w okresie dziecięcym w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu rozpoznania zwojaka zarodkowego współczulnego oraz pozaczaszkowego guza germinalnego. Z uwagi na przebyte leczenie preparatami potencjalnie ototoksycznymi, osoby te po zakończonym leczeniu pozostawały pod obserwacją i kontrolą Poradni Laryngologicznej i Audiologicznej, Kliniki Otolaryngologii Dziecięcej, Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu.

Doboru grup badanych dokonano w oparciu o podobieństwo schematów leczenia onkologicznego, zawierających pochodne platyny – głównie cisplatynę oraz karboplatynę, ale również z uwagi na fakt, że w postępowaniu terapeutycznym dotyczącym rozpoznania neuroblastoma problem monitorowania stanu narządu słuchu jest przedstawiony w sposób wyraźny i jednoznaczny, natomiast schemat postępowania z guzami germinalnymi nie uwzględnia konieczności monitorowania stanu narządu słuchu w ogóle. Co nie zmienia faktu, że w przypadku leczenia chorych z obu tych grup, potencjalnie może wystąpić zjawisko ototoksycznie indukowanego niedosłuchu. Tym samym, przez wzgląd na podstawowe rozpoznanie histopatologiczne zdiagnozowanego nowotworu, materiał badawczy przedstawiono w postaci dwóch podgrup, które kolejno stanowiło: 47 pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego (grupa I) oraz 31 pacjentów z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego (grupa II). Dodatkowo w badaniach uwzględniono grupę kontrolną, złożoną z 54 osób, przedstawicieli obojga płci, tożsamą wiekowo z grupami badanymi. Szczegółowy opis grup przedstawiono poniżej.

W podgrupie badanej wyłonionej przez rozpoznanie zwojaka zarodkowego współczulnego znalazło się 23 chłopców (48,9%) oraz 24 dziewczynki (51,1%) w wieku od 0 do 16 lat w momencie rozpoznania choroby. Średnia wieku wynosiła wówczas 2,42 roku (mediana: 1,31 roku; odchylenie standardowe: 3,16 roku). Średnia wieku w momencie przeprowadzenia diagnostyki audiologicznej wynosiła 9,78 roku (mediana 9,53 roku; odchylenie standardowe: 5,08 roku). Tym samym czas jaki upłynął od zakończenia leczenia do przeprowadzonych badań wynosił średnio 6,27 roku (mediana: 4,96 roku; odchylenie standardowe: 4,30 roku).

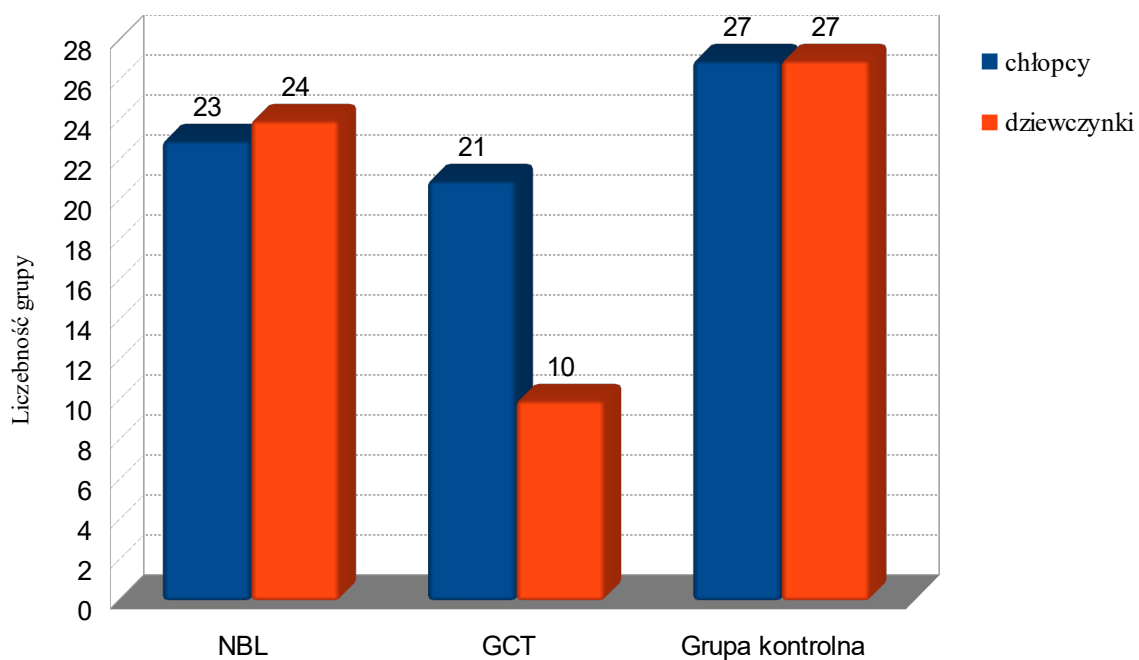
W podgrupie badanej wyłonionej przez rozpoznanie pozaczaszkowego guza germinального znalazło się 21 chłopców (67,7%) oraz 10 dziewczynek (32,3%), w wieku od 0 do 18 lat w momencie rozpoznania choroby. Średnia wieku wynosiła wówczas 10,30 roku (mediana: 13,38 roku; odchylenie standardowe: 7,11 roku). Średnia wieku w momencie przeprowadzenia diagnostyki audiologicznej wynosiła 15,78 roku (mediana 16,94 roku; odchylenie standardowe: 7,27 roku). Tym samym czas jaki upłynął od zakończenia leczenia do przeprowadzonych badań wynosił średnio 4,62 roku (mediana: 4,52 roku; odchylenie standardowe: 2,76 roku).

Grupę kontrolną stanowiło 27 chłopców (50,0%) i 27 dziewczynek (50,0%) w wieku od 4 do 17 lat w momencie przeprowadzonej diagnostyki audiologicznej, nigdy nie leczonych onkologicznie, nie zażywających leków potencjalnie ototoksycznych i w subiektywnej ocenie audiologicznej – socjalnie wydolnych słuchowo. Średnia wieku w momencie badania słuchu w tej grupie wynosiła 10,37 roku (mediana 10,33 roku; odchylenie standardowe: 3,70 roku). Grupę kontrolną dobrano z uwagi na fakt niesprecyzowanych norm audiometrycznych dla badań wysokoczęstotliwościowej audiometrii tonalnej wśród dzieci. Ich brak wymagał odniesienia wyników badań uzyskanych w grupie pacjentów z neuroblastoma i guzami germinalnymi, do wyników grupy kontrolnej.

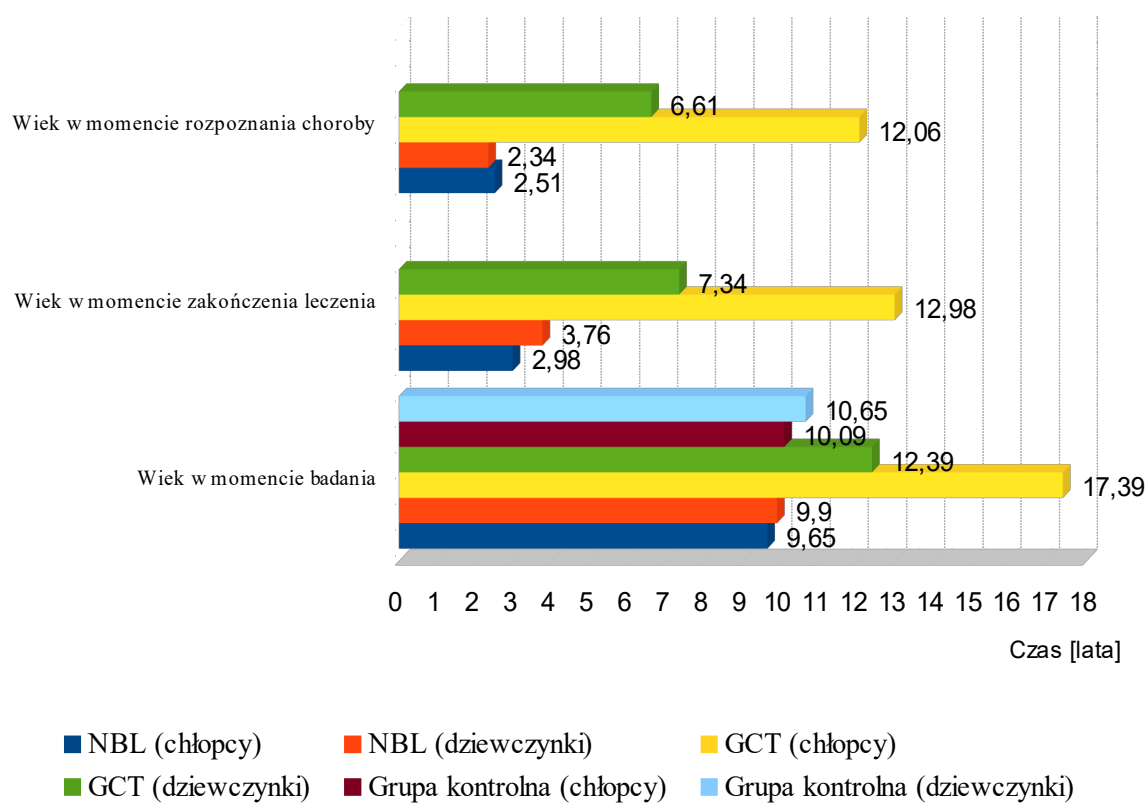
Szczegółową charakterystykę grupy badanej – rozkład płci oraz wieku – przedstawiono poniżej w *Tabeli 6* oraz graficznie na *Rysunku 7* oraz *Rysunku 8*.

Tabela 6: Charakterystyka grupy badanej (wiek)

	Grupa I – zwojak zarodkowy współczulny		Grupa II – pozaczaskowy guz germinalny		Grupa kontrolna	
	chłopcy	dziewczynki	chłopcy	dziewczynki	chłopcy	dziewczynki
<i>Płeć</i>	<b>23</b> (48,9%)	<b>24</b> (51,1%)	<b>21</b> (67,7%)	<b>10</b> (32,3%)	<b>27</b> (50,0%)	<b>27</b> (50,0%)
<i>Wiek w momencie badania [lata]</i>	<b>M: 9,78</b> (Me: 9,53; SD: 5,08)		<b>M: 15,78</b> (Me: 16,94; SD: 7,27)		<b>M: 10,37</b> (Me: 10,33; SD: 3,07)	
	<b>M: 9,65</b> Me: 9,12 SD: 5,07	<b>M: 9,90</b> Me: 10,20 SD: 5,20	<b>M: 17,39</b> Me: 20,16 SD: 7,77	<b>M: 12,39</b> Me: 13,56 SD: 4,81	<b>M: 10,09</b> Me: 10,29 SD: 4,13	<b>M: 10,65</b> Me: 10,89 SD: 3,26
<i>Wiek w momencie rozpoznania choroby [lata]</i>	<b>M: 2,42</b> (Me: 1,31; SD: 3,16)		<b>M: 10,30</b> (Me: 13,38; SD: 7,11)		-	
	<b>M: 2,51</b> Me: 1,14 SD: 3,57	<b>M: 2,34</b> Me: 1,49 SD: 2,78	<b>M: 12,06</b> Me: 16,02 SD: 7,18	<b>M: 6,61</b> Me: 6,23 SD: 5,61	-	-
<i>Wiek w momencie zakończenia leczenia [lata]</i>	<b>M: 3,39</b> (Me: 2,63; SD: 2,51)		<b>M: 11,16</b> (Me: 13,84; SD: 6,99)		-	
	<b>M: 2,98</b> Me: 2,67 SD: 1,56	<b>M: 3,76</b> Me: 2,44 SD: 3,13	<b>M: 12,98</b> Me: 16,58 SD: 7,09	<b>M: 7,34</b> Me: 7,13 SD: 5,22	-	-
<i>Czas leczenia [lata]</i>	<b>M: 1,50</b> (Me: 1,48; SD: 0,93)		<b>M: 0,86</b> (Me: 0,49; SD: 0,82)		-	
	<b>M: 1,39</b> Me: 1,54 SD: 0,78	<b>M: 1,59</b> Me: 1,42 SD: 1,05	<b>M: 0,92</b> Me: 0,71 SD: 0,75	<b>M: 0,73</b> Me: 0,45 SD: 0,99	-	-
<i>Czas od zakończenia leczenia do badania [lata]</i>	<b>M: 6,27</b> (Me: 4,96; SD: 4,30)		<b>M: 4,62</b> (Me: 4,52; SD: 2,76)		-	
	<b>M: 6,26</b> Me: 4,85 SD: 4,38	<b>M: 6,26</b> Me: 5,07 SD: 4,32	<b>M: 4,42</b> Me: 4,52 SD: 2,67	<b>M: 5,05</b> Me: 4,56 SD: 3,05	-	-



Rysunek 7. Charakterystyka grupy badanej (rozkład płci)



Rysunek 8. Charakterystyka grupy badanej (średni rozkład wiek)

W ocenie histopatologicznej grupę badaną podzielono na pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego (grupa I) oraz pozaczaszkowego guza germinalnego (grupa II).

W grupie I znalazło się 39 pacjentów (83,0%) z rozpoznaniem *neuroblastoma* (NBL) oraz 8 pacjentów (17,0%) z rozpoznaniem *ganglioneuroblastoma* (GNBL). W tym II stopień zaawansowania choroby odnotowano u 3 osób (6,4%), III stopień u 18 osób (38,3%), IV stopień charakteryzował 22 osoby (46,8%), a stopień IVs – 4 osoby (8,5%).

W grupie II odnotowano pojedyncze rozpoznanie rozrodczaka - *dysgerminoma* (3,2%), w trzech przypadkach rozpoznanie guza pęcherzyka żółtkowego - *yolk sac tumor* (9,7%), a w 6 przypadkach potworniaka – *teratoma* (19,4%). 17 rozpoznań (54,9%) stanowiły guzy mieszane (*mixed tumor*), na które składało się: jedno rozpoznanie guza pęcherzyka żółtkowego *yolk sac tumor* wraz z potworniakiem *teratoma* (3,2%) oraz jedno rozpoznanie guza pęcherzyka żółtkowego *yolk sac tumor* wraz z rozrodczakiem *dysgerminoma* (3,2%), dwa rozpoznania raka zarodkowego *carcinoma embrionale* wraz z nasieniakiem *seminoma* i kosmówczakiem *choriocarcinoma* (6,5%), dwa rozpoznania guza pęcherzyka żółtkowego *yolk sac tumor* wraz z rakiem zarodkowym *carcinoma embrionale* i potworniakiem *teratoma* (6,5%), dwa rozpoznania guza pęcherzyka żółtkowego *yolk sac tumor* wraz z rakiem zarodkowym *carcinoma embrionale* i nasieniakiem *seminoma* (6,5%), dwa rozpoznania guza pęcherzyka żółtkowego *yolk sac tumor* wraz z rakiem zarodkowym *carcinoma embrionale* i kosmówczakiem *choriocarcinoma* (6,5%) oraz 7 rozpoznań guza pęcherzyka żółtkowego *yolk sac tumor* wraz z rakiem zarodkowym *carcinoma embrionale* (22,6%). W czterech przypadkach o podjętym leczeniu decydowały podwyższone markery nowotworowe, bez wstępnie określonego rozpoznania histopatologicznego (12,9%). W I stopniu zaawansowania choroby (określonym na początku leczenia; z potencjalnymi wznowami wyższego stopnia) znajdowało się 8 pacjentów (25,8%), w II stopniu - 6 pacjentów (19,4%), w III stopniu - 3 chorych (9,7%), a IV stopień zaawansowania choroby odnotowano u 14 osób (45,1%).

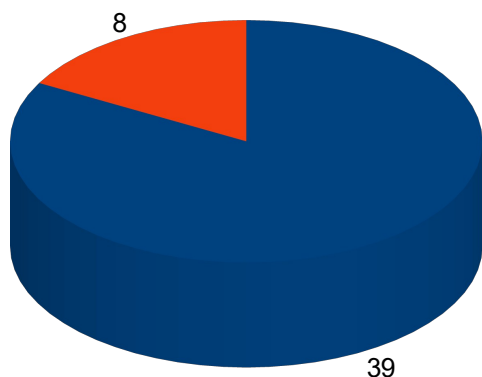
Charakterystykę grupy, pod względem rozpoznań histopatologicznych nowotworu, przedstawia *Tabela 7* oraz *Rysunek 9* i *Rysunek 10*.



Tabela 7: Charakterystyka grupy badanej (rozpoznanie histopatologiczne)

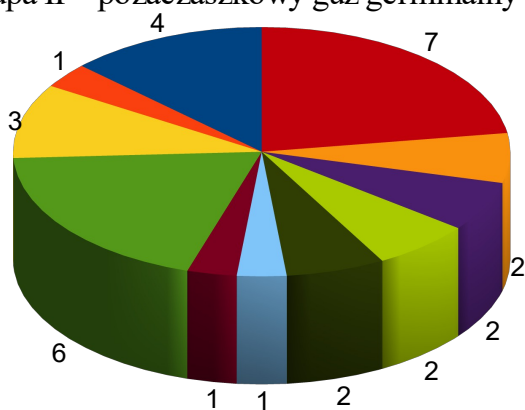
Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba osób [n=, %]
<b>Grupa I – zwojak zarodkowy współczulny</b>	
neuroblastoma ( <i>NBL</i> )	39 (83,0%)
genglioneuroblastoma ( <i>GNBL</i> )	8 (17,0%)
<b>Grupa II – pozaczaszkowy guz germinalny</b>	
rozrodczak, <i>dysgerminoma</i>	1 (3,2%)
guz pęcherzyka żółtkowego, <i>yolk sac tumor</i>	3 (9,7%)
potworniak, <i>teratoma</i>	6 (19,4%)
wstępnie nieokreślone (leczenie w oparciu o podwyższone markery nowotworowe)	4 (12,9%)
guzy mieszane:	
guza pęcherzyka żółtkowego + potworniak	1 (3,2%)
guza pęcherzyka żółtkowego + rozrodczak	1 (3,2%)
rak zarodkowy + nasieniak + kosmówczak	2 (6,5%)
guza pęcherzyka żółtkowego + rak zarodkowy + potworniak	2 (6,5%)
guza pęcherzyka żółtkowego + rak zarodkowy + nasieniak	2 (6,5%)
guza pęcherzyka żółtkowego + rak zarodkowy + kosmówczak	2 (6,5%)
guza pęcherzyka żółtkowego + rak zarodkowy	7 (22,6%)

Grupa I – zwojak zarodkowy współczulny



- NBL
- GNBL

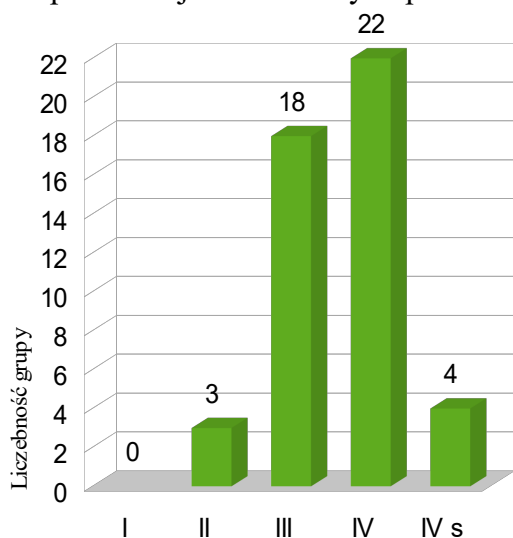
Grupa II – pozaczaskowy guz germinalny



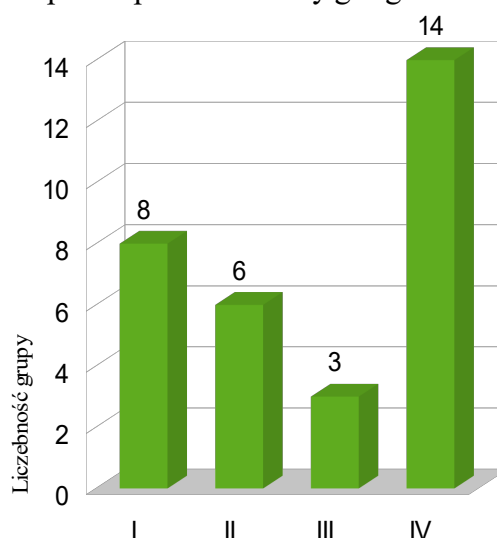
- nieokreślone
- rozrodczak
- YST
- potworniak
- YST + potworniak
- YST + rozrodczak
- CE + nasieniak + kosmówczak
- YST + CE + potworniak
- YST + CE + nasieniak
- YST + CE + kosmówczak
- YST + CE

Rysunek 9. Charakterystyka grupy badanej (rozpoznanie histopatologiczne)

Grupa I – zwojak zarodkowy współczulny

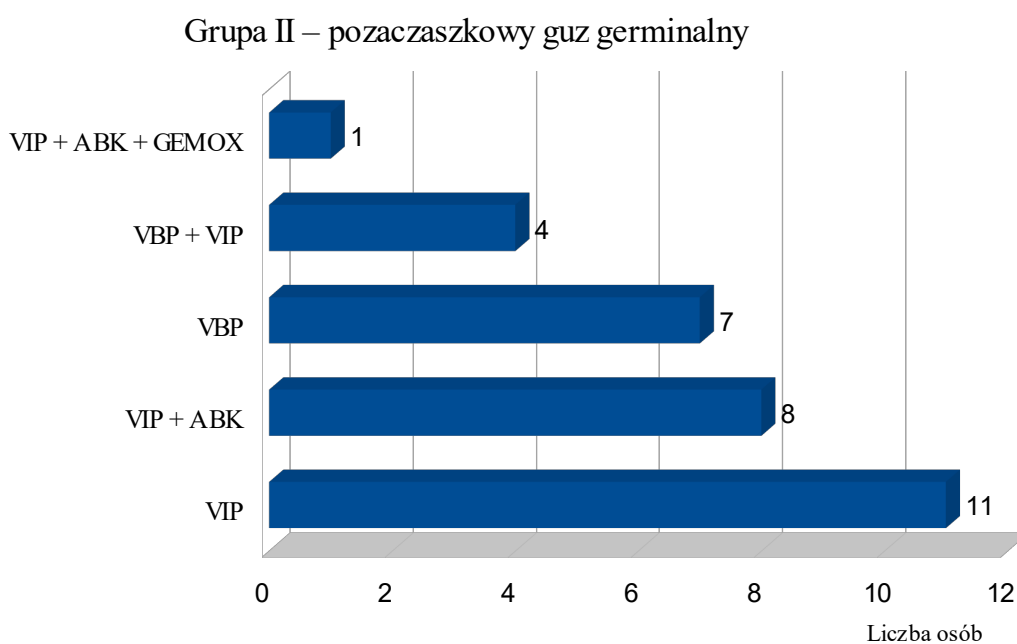
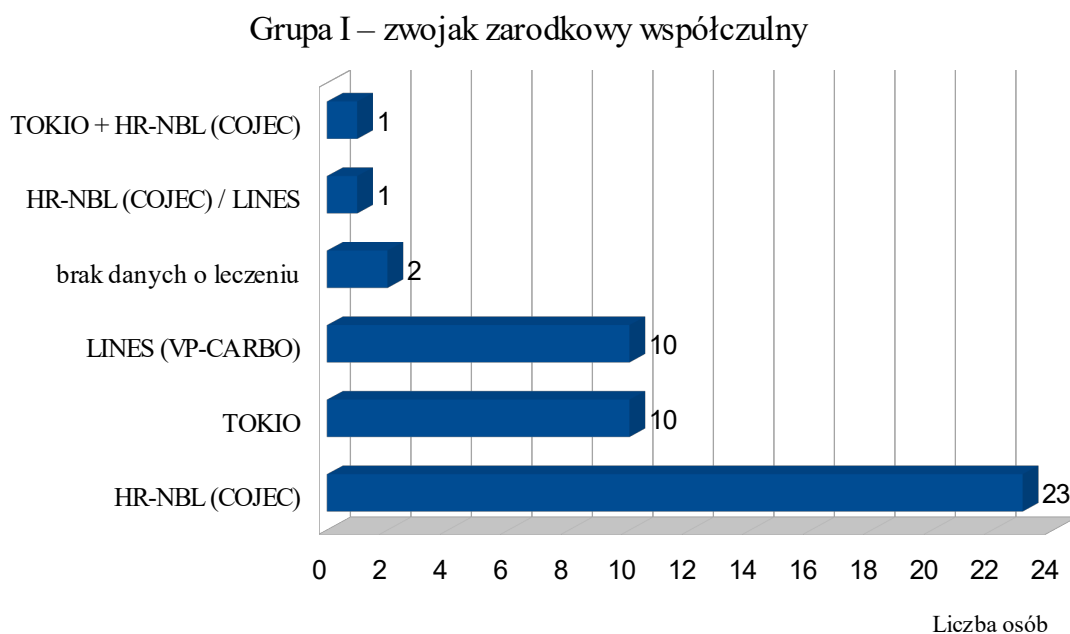


Grupa II – pozaczaskowy guz germinalny



Rysunek 10. Charakterystyka grupy badanej (stopnie zaawansowania choroby)

W tak scharakteryzowanej grupie badanej, określonej przez powyższe rozpoznania histopatologiczne i stopnie zaawansowania choroby, leczenie przeciwnowotworowe odbywało się w oparciu o bardzo różnorodne protokoły terapeutyczne. Ich dobór uzależniony był medycznym przyporządkowaniem i kwalifikacją do określonych grup terapeutycznych. Podział ten przedstawiono poniżej - *Rysunek 11*.



*Rysunek 11. Zastosowane leczenie i podział grup terapeutycznych*

## **5. METODOLOGIA BADAŃ**

Dla oceny potencjalnych uszkodzeń narządu słuchu, zaistniałych w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego dzieci ze zdiagnozowanym zwojakiem zarodkowym współczulnym – neuroblastoma (NBL) oraz pozaczaszkowym guzem germinalnym (GCT), w niniejszej pracy analizie poddano wyniki badań audiologicznych wykonanych w ciągu ostatnich lat u pacjentów zgłaszających się na okresowe kontrole stanu słuchu po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym. Analogicznie do prac Skinnera i wsp., przyjęto, że analizie poddane zostaną wyniki badań, wśród których znajdują się audiometria impedancyjna, otoemisje akustyczne, audiometria tonalna oraz audiometria tonalna wysokich częstotliwości (w zależności od możliwości intelektualnych oraz wieku, kontaktowości i poziomu współpracy pacjenta) [202].

Do przeprowadzenia diagnostyki audiologicznej na potrzeby powyższej pracy wykorzystano kliniczny audiometr impedancyjny firmy Otometrics, Madsen OtoFlex 100, kliniczny audiometr tonalny z poszerzonym górnym zakresem częstotliwości Otometrics, Madsen Astera ze słuchawkami Sennheiser HDA200 (umożliwiający prezentowanie prostych bodźców tonalnych w paśmie 125 Hz-20 000 Hz) oraz urządzenie do pomiaru otoemisji akustycznych Natus Bio-logic Scout Sport.

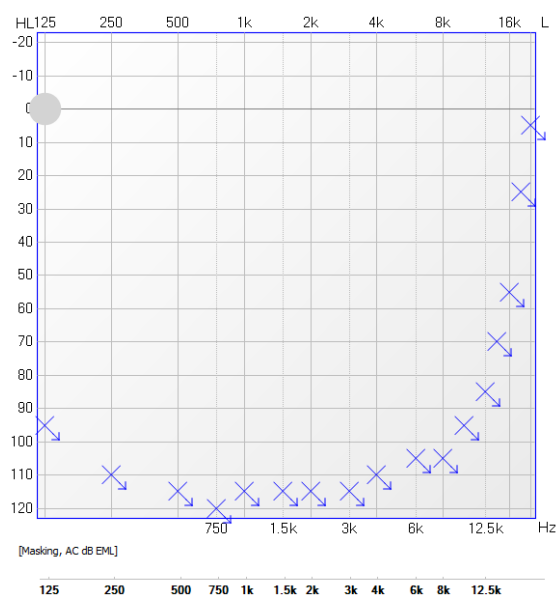
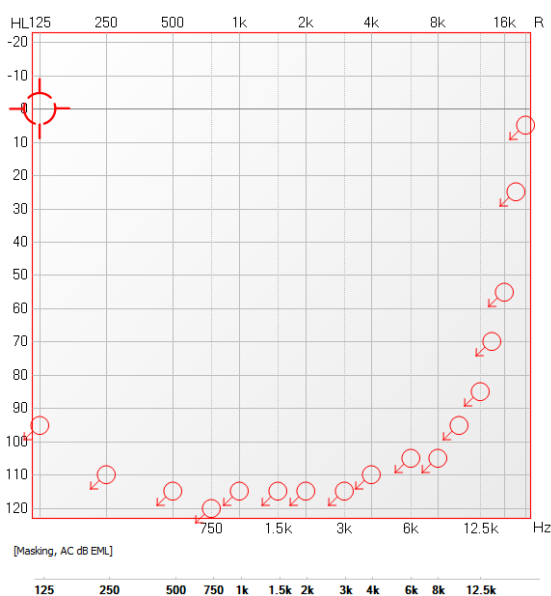
Analogicznie do wspomnianych wcześniej prac Landier i wsp., za prawidłowe wyniki pomiarów audiometrii impedancyjnej przyjęto uzyskanie tympanogramów typu A i C<sub>1</sub>, w zakresie od -200daPa do +50daPa [76].

Do wyznaczenia wartości progowej czułości słuchu, w badaniach audiometrii tonalnej PTA/HF-PTA wykorzystano proste bodźce tonalne w zakresie 125 Hz-16 000 Hz, z dokładnością pół oktawy w paśmie częstotliwości 500 Hz – 8 000 Hz oraz 1/4 oktawy w paśmie 8 000 Hz – 16 000 Hz. Wyniki wyznaczonego progu słyszenia odniesiono do obowiązującej polskiej normy oraz wyników uzyskanych dla grupy kontrolnej. Przy zachowaniu pełnej dynamiki audiometru nie zawsze jednak możliwe było określenie progu czułości słuchu. Uwzględniając normatywne przeliczniki dB HL na dB SPL, maksymalny poziom natężenia dźwięku w audiometrze osiąga bowiem graniczne wartości wyjściowe rzędu 120-130 dB SPL ( *Tabela 8*). Tym samym z uwagi na ograniczenia maksymalnych poziomów wyjściowych w audiometrze ( *Rysunek 12*), analogicznie do prac Landier i wsp.

oraz Reavis i wsp., w przypadku braku progowej odpowiedzi pacjenta spowodowanej ograniczeniami audiometru, do dalszych analiz arbitralnie przyjęto wartość 130 dB HL [76][203][204]. Dobierając ją celowo, dla podkreślenia nieautentyczności i fikcyjności tego parametru.

Tabela 8. Maksymalne poziomy wyjściowe dla używanego w badaniach audiometru Madsen Astera oraz korekta przeliczeniowa z dB HL na dB SPL

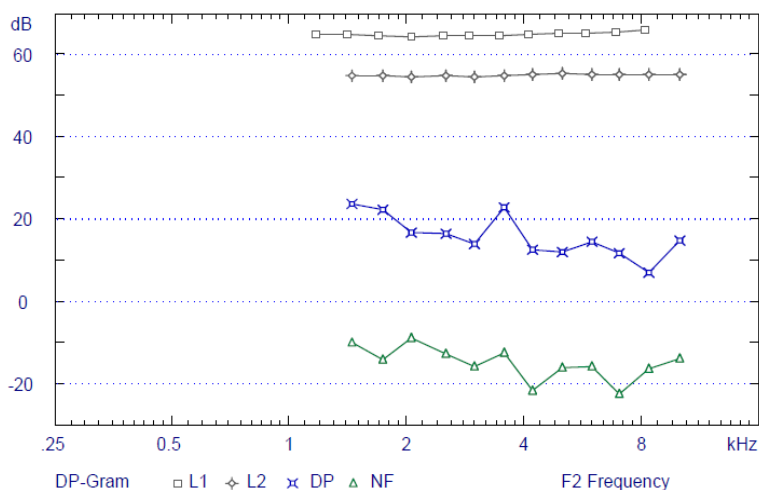
Korekta przeliczeniowa dB HL na dB SPL																	
Częstot. [Hz]	125	250	500	750	1k	1,5k	2k	3k	4k	6k	8k	10k	12,5k	14k	16k	18k	20k
Korekta [dB HL / dB SPL]	30,5	18,0	11,0	6,0	5,5	5,5	4,5	2,5	9,5	17,0	17,5	22,0	28,0	36,0	56,0	83,0	105,0
Max. poziom wyjśc. [dB HL]	95,0	110,0	115,0	120,0	115,0	115,0	115,0	115,0	110,0	105,0	105,0	95,0	85,0	70,0	55,0	25,0	5,0
Max. poziom wyjśc. [dB SPL]	125,5	128,0	126,0	126,0	120,5	120,5	119,5	117,5	119,5	122,0	122,5	117,0	113,0	106,0	111,0	87,0	110,0



Rysunek 12. Maksymalne poziomy bodźca (tonu) w badaniu (HF)PTA [dB HL] dla zastosowanego audiometru Madsen Astera i słuchawek powietrznych Sennheiser HDA200

Ponadto, w przypadku braku pomiarów PTA dla poszczególnych częstotliwości, (głównie w zakresie wysokich częstotliwości, np. 10 kHz, 14 kHz), wynik aproksymowano z punktu przecięcia audiogramu wyznaczonego dla sąsiadujących częstotliwości, zaokrąglając go w górę z dokładnością 5 dB. Przykład: brak pomiaru dla 14 kHz. PTA @ 12,5 kHz = 10 dB, PTA @16 kHz = 5 dB. Średnia aproksymowana z punktu przecięcia audiogramu dla 14 kHz = 7,5 dB; Przyjęto 10 dB.

Pomiary otoemisji akustycznych wykonano w oparciu o tzw. „test ototoksyczny”, realizowany dla 12 częstotliwości w zakresie 1 453 kHz– 10 031 Hz (wyrażonej dla  $f_2$ ), przy parametrach  $L_1 \approx 65$  dB,  $L_2 \approx 55$  dB,  $f_2 > f_1$ ,  $f_2/f_1 = 1,22$ . Przykładowy zapis przedstawia *Rysunek 13*. Jako kryterium testu dodatniego oceny DPOAE przyjęto:  $DP \geq -5$  dB SPL,  $DP-NF \geq 6$  dB SPL [136][205].



Left: 08-Feb-16: -: 1.5-10 kHz Ototoxic Test: 16B08D03.OAE

L1(dB)	L2(dB)	F1(Hz)	F2(Hz)	GM(Hz)	DP(dB)	NF(dB)	DP-NF(dB)
65.9	55.0	8203	10031	9071	14.7	-14.0	28.7
65.4	55.2	6891	8391	7604	6.9	-16.5	23.4
65.1	55.1	5766	7031	6367	11.7	-22.6	34.3
65.1	55.0	4922	6000	5434	14.4	-16.0	30.4
64.8	55.3	4125	5016	4549	12.0	-16.3	28.3
64.5	55.1	3469	4219	3825	12.5	-21.8	34.3
64.5	54.7	2906	3563	3218	22.7	-12.7	35.4
64.5	54.6	2484	3000	2730	14.0	-16.0	30.0
64.4	54.7	2063	2531	2285	16.4	-13.0	29.4
64.6	54.6	1688	2063	1866	16.6	-9.0	25.6
64.8	54.7	1406	1734	1562	22.1	-14.3	36.4
64.9	54.8	1172	1453	1305	23.5	-10.0	33.5

*Rysunek 13. Przykładowy DP-gram dla osoby z prawidłowym słuchem; w teście „ototoksycznym” dla zakresu bodźca w paśmie (wyrażonym dla  $f_2$ ) 1 453-10 000 Hz*

Przyjmując opisane powyższe metody diagnostyczne narządu słuchu, wyniki badań pacjentów po zakończonym leczeniu zwojaka zarodkowego współczulnego oraz pozaczaszkowego guza geminalnego przedstawiono przy pomocy powszechnie używanych skal ocen ototoksyczności oraz w postaci kilku zróżnicowanych średnich audiometrycznych: a) średniej określonej przez WHO (tj. dla częstotliwości 0.5-1-2-4 kHz), b) średniej niskotonowej <6kHz (tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie 0.5-6kHz), c) średniej wysokotonowej >6kHz (tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie 6-16kHz), d) średniej niskotonowej <8kHz (tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie 0.5-8kHz), e) średniej wysokotonowej >8kHz (tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie 8-16kHz) i f) średniej liczonej dla sześciu różnych (5-cio częstotliwościowych, sąsiadujących ze sobą) zakresów częstotliwości: 0.5-1-2-3-4 kHz, 1-2-3-4-6 kHz, 2-3-4-6-8 kHz, 3-4-6-8-10 kHz, 4-6-8-10-12.5 kHz i 8-10-12,5-14-16 kHz. Wyniki badań otoemisji skorelowano z pomiarami progów czułości słuchu uzyskanymi w audiometrii tonalnej. Zestawiając „częstotliwość odcięcia” (tj. częstotliwość w zapisie DPOAE dla której, zgodnie z przyjętymi kryteriami, nie zarejestrowano otoemisji; wyrażoną dla  $f_2$ ) z progiem słyszenia określonym dla najbliższej częstotliwości audiometrycznej większej od „częstotliwości odcięcia” DP-gramu.

Analiza statystyczna uzyskanych wyników została wykonana przy użyciu programów Statistica12 firmy StatSoft, PQStat firmy PQStatSoftware oraz StatXact firmy Cytel. Do analizy zgodności rozkładu danych z rozkładem normalnym zastosowano testy Lilleforsa oraz Shapiro-Wilka. Minimalny poziom istotności analizy przyjęto dla  $\alpha=0,05$ , a wynik istotny statystycznie przy  $p<\alpha$ . Do analiz zmiennych parametrycznych, mających rozkład zgodny z normalnym i równe wariancje, zastosowano test t-Studenta dla prób niepowiązanych. Do analizy zmiennych nieparametrycznych, mierzonych na skali porządkowej, nie mających rozkładu zgodnego z normalnym zastosowano test Manna-Whitneya z poprawką na ciągłość. Do analizy zmiennych parametrycznych, nie mających rozkładu zgodnego z normalnym zastosowano test kolejności par Wilcoxsona. Do zbadania zależności pomiędzy zmiennymi zmierzonymi na skali nominalnej zastosowano test  $\chi^2$  Pearsona,  $\chi^2$  z poprawką Yatesa oraz test dokładny Fishera i jego uogólnienie – test Fishera-Freemana-Haltona.

Analizę statystyczną przeprowadzono w odniesieniu do kilku zasadniczych pytań, które stanowiły o istocie problemu ototoksyczności stosowanego leczenia przeciwnowotworowego i sposobach jej wyrażania. Poszukiwano odpowiedzi na pytania: czy indukowany ototoksycznie niedosłuch jest symetryczny? Czy wiek pacjenta w momencie rozpoznania choroby, wiek w momencie zakończenia leczenia oraz czas leczenia mają wpływ na pojawienie się niedosłuchu? Czy płeć pacjentów ma wpływ na pojawienie się niedosłuchu? Czy stopień zaawansowania choroby lub rozpoznanie choroby mają wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia niedosłuchu? Czy w grupie osób leczonych z powodu rozpoznania pozaczaszkowego guza germinального (grupa II) niedosłuch jest równie powszechny i czy przybiera podobny charakter jak w grupie osób leczonych z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego (grupa I)? Czy nieprawidłowości rejestrowane w zapisie DPOAE korelują statystycznie z nieprawidłowościami obserwowanymi w badaniach audiometrycznych? Analiza statystyczna miała też odpowiedzieć na pytanie która z arbitralnych skal oceny niedosłuchu najlepiej koreluje ze parametryczną oceną jego głębokości, zarówno wyrażanym w postaci wartości średnich w poszczególnych pasmach częstotliwości, jak i poprzez ogólną informację pochodzącą z obserwacji wszelkich istotnych nieprawidłowości w badaniach słuchu. Ten ostatni parametr, na potrzeby oceny statystycznej, został przyjęty za „złoty standard” oceny jatrogenie indukowanego niedosłuchu, jako najbardziej restrykcyjny ze sposobów odnotowania faktu pojawienia się dysfunkcji narządu słuchu po zakończonym leczeniu zwojaka zarodkowego współczulnego oraz pozaczaszkowego guza germinального. Poszukiwano również odpowiedzi na pytanie, czy wskaźnik artykulacji (AI) może być dobrym miernikiem i wskaźnikiem do wyrażania ototoksycznie indukowanego niedosłuchu.



## **6. WYNIKI**

Ocenę stanu narządu słuchu przeprowadzono w oparciu o wyniki badań audiologicznych uzyskanych dla 43, spośród 47, osób leczonych z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz 30, spośród 31, osób leczonych z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego. Audiogramy określające wartości progowej czułości słuchu w funkcji częstotliwości odniesiono do obowiązującej polskiej normy wzorcowania aparatury audiometrycznej oraz wyników badań słuchu przeprowadzonych na pacjentach stanowiących grupę kontrolną. Z analiz konieczne było wykluczenie łącznie 5 pacjentów, którzy przechodzili ekstremalnie skomplikowany i złożony proces postępowania chemioterapeutycznego, wynikający z nakładających się kilku rozpoznań (np. dodatkowo zidentyfikowana białaczka u jednego pacjenta z rozpoznaniem GCT) oraz, ze względów etycznych, pacjentów którzy zmarli na skutek powikłań choroby nowotworowej. Były to osoby, u których pomimo rejestrowanych wyników badań słuchu, nie można było zebrać pełnych lub dostatecznie wiarygodnych danych. Dalszym wykluczeniom podlegali pacjenci, u których nie uzyskano wyników badań audiometrycznych, które stanowiły podstawę do określenia zarówno średnich wartości ubytku słuchu, jak i przyporządkowania oceny w którejkolwiek ze skal oceny ototoksyczności. W przeciwieństwie do pojedynczo brakujących wyników badań audiometrycznych, w całej grupie zarejestrowano pomiary otoemisji akustycznych (w paśmie 1,5-10 kHz) i wykorzystano je do wstępnej predykcji niedosłuchu. Z analizy wyników badań audiometrycznych i/lub pomiarów otoemisji akustycznych wyłaniał się obraz symptomatycznego niedosłuchu u 28 (spośród 47; 59,6%) pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz u 20 (spośród 31; 64,5%) pacjentów z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego. Przyjmując najbardziej restrykcyjne kryterium oceny niedosłuchu, gdzie o jego obecności przemawiają jakiejkolwiek nieprawidłowości w zapisie audiogramu lub DP-gramu.

Wśród wszystkich osób poddanych ostatecznej analizie stanu narządu słuchu, w oparciu o powyższą metodologię, wykluczono obecność przewodzeniowej komponenty niedosłuchu. O prawidłowym funkcjonowaniu ucha środkowego świadczyły tympanogramy typu A (141 uszu) oraz C<sub>1</sub> (4 uszu). W jednym przypadku otrzymany

tympnogram typu B, wymagał wykluczenia z dalszych analiz wyników uzyskanych dla jednego ucha. W ocenie otoskopowej i otolaryngologicznej nie obserwowano odstępstw od normy.

Z uwagi na brak badań słuchu (w zdecydowanej większości przypadków) sprzed rozpoczęcia leczenia choroby nowotworowej, ale w oparciu przeprowadzony wywiad oraz pozytywny wynik badania przesiewowego słuchu noworodków (u tych osób, które podlegały realizowanemu w Polsce od 2002 roku Powszechnemu Programowi Przesiewowych Badań słuchu u Noworodków; łącznie 39 osób, spośród 73) przyjęto arbitralnie, że wszyscy pacjenci mieli prawidłowy słuch w momencie rozpoczęcia leczenia onkologicznego.

Rodzaj pozyskanych wyników badań oraz ich rozkład w poszczególnych grupach przedstawia *Tabela 9*. Najmniejszą przydatność wykazały pojedynczo uzyskane wyniki badań słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu, których z uwagi na retrospektywny charakter prowadzonych badań, praktycznie nie odnotowano w diagnostyce pacjentów z grupy II (obejmującej rozpoznanie pozaczaszkowego guza germinalnego) oraz wśród pacjentów z grupy kontrolnej. Pojawiający się w tych grupach pacjenci, dobrze bowiem nawiązywali współpracę w psychoakustycznych i behawioralnych badaniach, wymagających koncentracji uwagi i nie wymagali diagnostyki obiektywnej w postaci rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu.

*Tabela 9: Pozyskane wyniki badań słuchu (odnotowane rejestracje pomiarów)*

	Grupa I – zwojak zarodkowy współczulny	Grupa II – pozaczaszkowy guz germinalny	Grupa kontrolna
<i>Audiometria tonalna w paśmie 0,5-8 kHz</i>	<b>40 binauralnie</b> (z grupy 47 osób)	<b>30 binauralnie*</b> (z grupy 31 osób)	<b>54 binauralnie</b> (z grupy 54 osób)
<i>Audiometria tonalna w paśmie 8-16 kHz</i>	<b>38 binauralnie</b> (z grupy 47 osób)	<b>30 binauralnie</b> (z grupy 31 osób)	<b>54 binauralnie</b> (z grupy 54 osób)
<i>Otoemisje akustyczne w paśmie 1-10kHz</i>	<b>47 binauralnie</b> (z grupy 47 osób)	<b>31 binauralnie</b> (z grupy 31 osób)	<b>54 binauralnie</b> (z grupy 54 osób)
<i>Słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu (ABR / BERA)</i>	<b>13 binauralnie</b> (z grupy 47 osób)	<b>0</b> (z grupy 31 osób)	<b>0</b> (z grupy 54 osób)

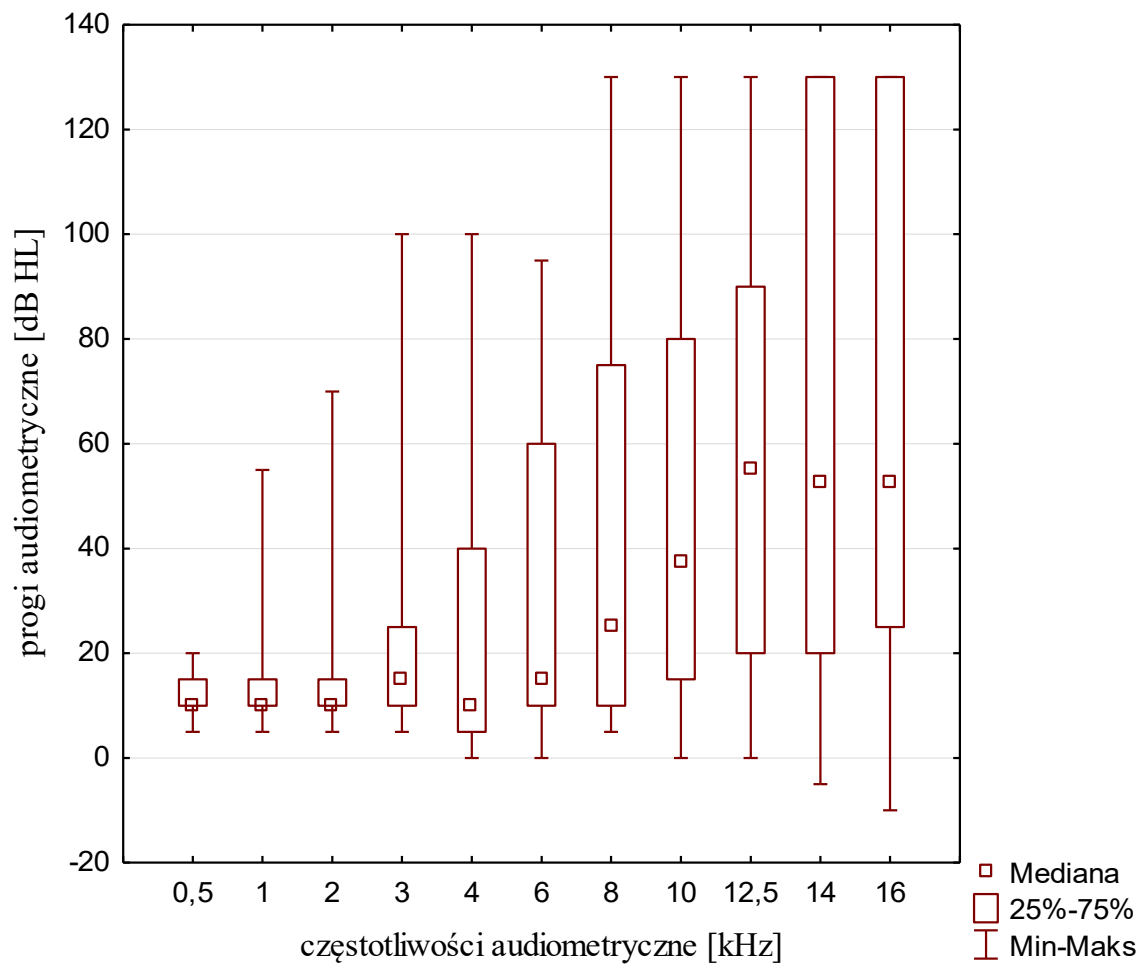
\* pomiar dla jednego ucha odrzucony z uwagi na nieprawidłowości w zapisie tympanometrycznym

Z uwagi na ilość niesionych informacji, podstawą do oceny audiologicznej stanu narządu słuchu w głównej mierze były wyniki badań uzyskanych na podstawie audiometrii tonalnej. Audiometrii, która jest jednym z najbardziej powszechnych, najbardziej wszechstronnych oraz najbardziej miarodajnych badań audiologicznych. Dla zobrazowania globalnego charakteru niedosłuchów spotykanych w przebiegu leczenia onkologicznego i związanych z potencjalnym narażeniem na zjawisko ototoksyczności, wyniki pozyskane w grupie badanej przedstawiono w formie audiogramów tonalnych uśrednionych dla wszystkich uszu badanych w całej grupie oraz w formie tabelaryzowanej. Procent osób z ubytkiem słuchu, określanym jako odstępstwo od wartości progowej przekraczające 25 dBHL, wyznaczonym dla poszczególnych częstotliwości, przedstawia *Tabela 10*. Wyniki uśrednionych audiogramów przedstawiono kolejno w podgrupie I (pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego - NBL; *Rysunek 14* i *Rysunek 15*), podgrupie II (pacjentów z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego - GCT; *Rysunek 16* i *Rysunek 17*) oraz grupie kontrolnej (*Rysunek 18* i *Rysunek 19*). Zarówno dla wszystkich uszu naraz oraz osobno dla ucha prawego i lewego.

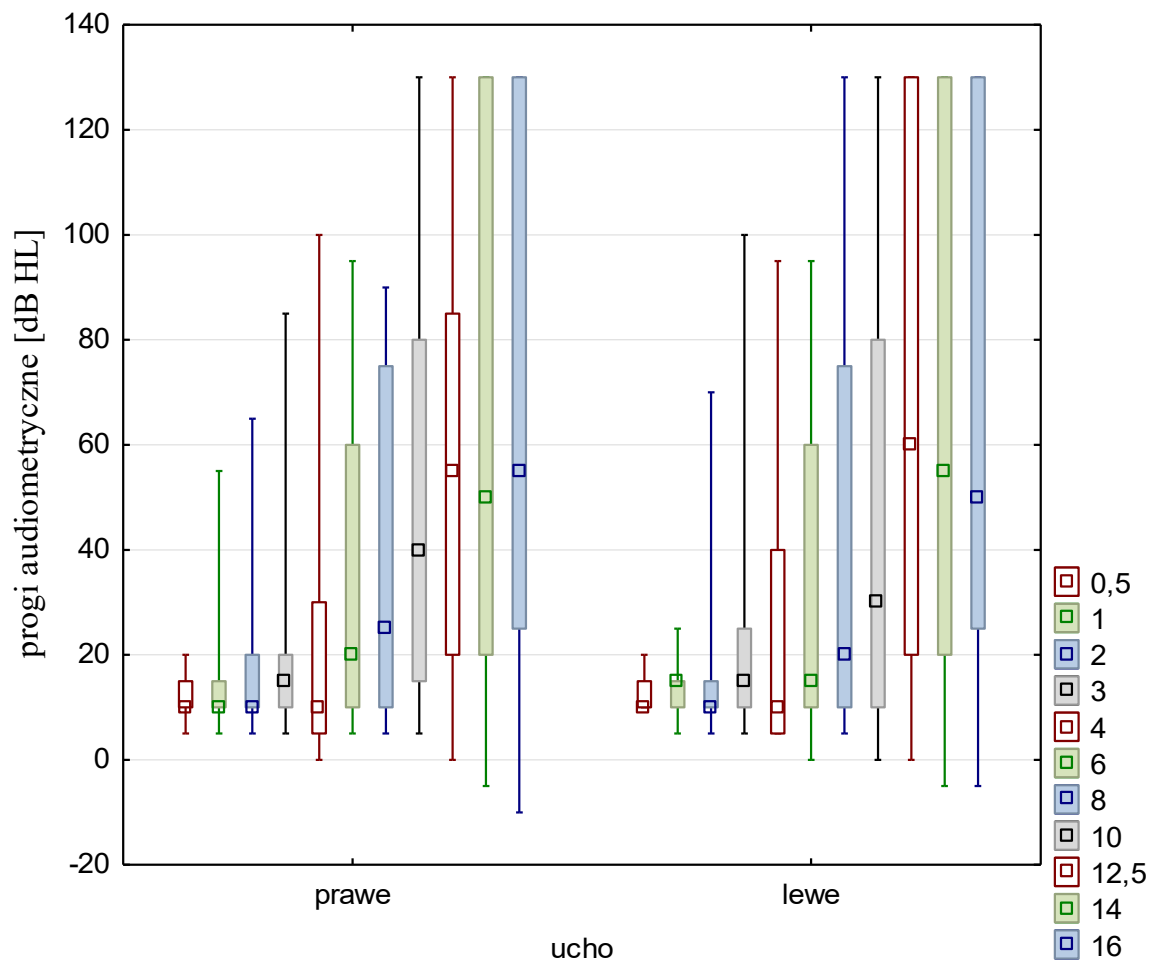
*Tabela 10: Procent osób z ubytkiem słuchu w poszczególnych częstotliwościach.*

Częstotliwość [kHz]	0,5	1	2	3	4	6	8	10	12,5	14	16
<b>Grupa I - NBL</b>											
<i>ucho prawe</i>	0,0%	5,4%	10,8%	21,6%	29,7%	45,9%	48,6%	54,1%	67,6%	64,9%	73,0%
<i>ucho lewe</i>	0,0%	0,0%	13,5%	21,6%	29,7%	43,2%	45,9%	51,4%	56,8%	64,9%	70,3%
<b>Grupa II - GCT</b>											
<i>ucho prawe</i>	0,0%	0,0%	13,8%	20,7%	20,7%	27,6%	44,8%	48,3%	65,5%	62,1%	69,0%
<i>ucho lewe</i>	6,9%	3,4%	10,3%	17,2%	20,7%	34,5%	48,3%	44,8%	58,6%	62,1%	75,9%
<b>Grupa kontrolna</b>											
<i>ucho prawe</i>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,8%	0,0%	1,8%
<i>ucho lewe</i>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,8%	1,8%

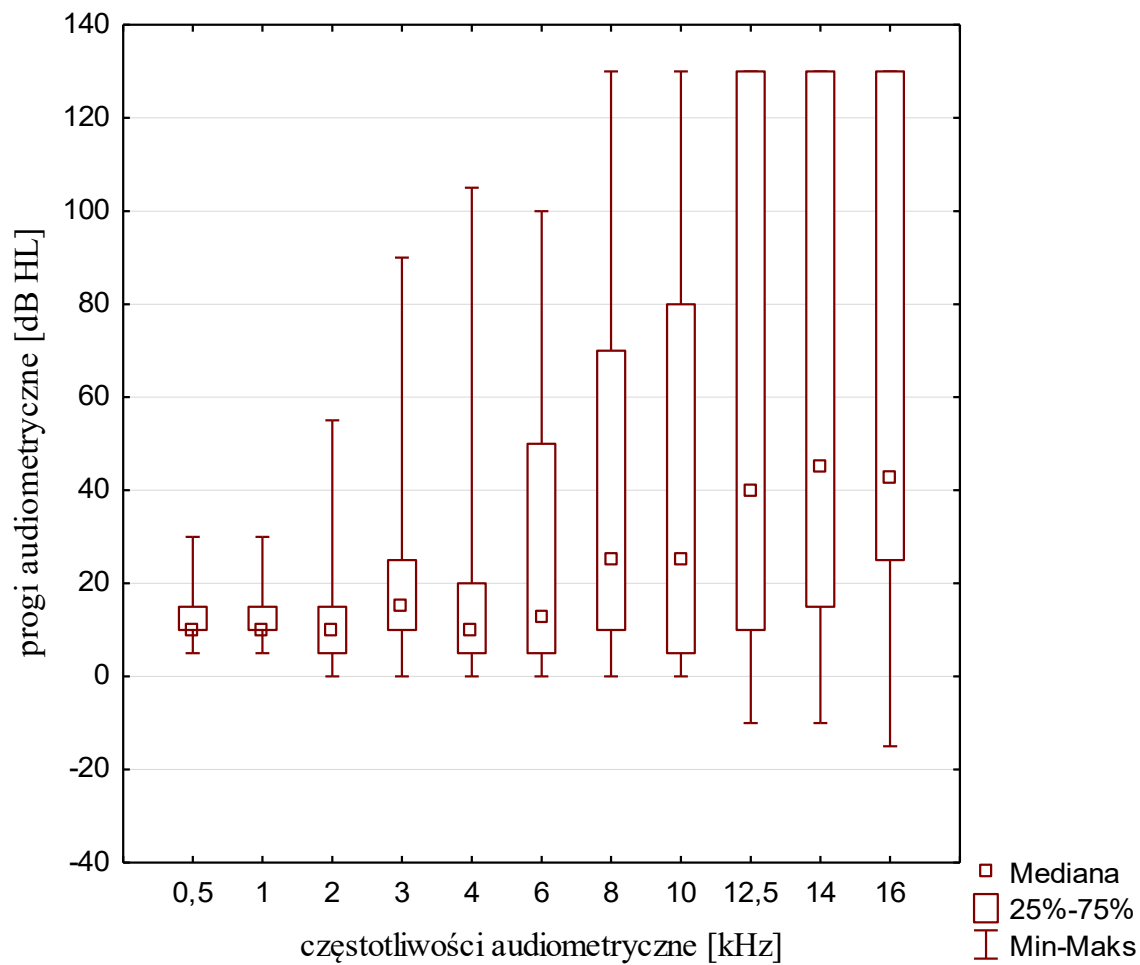
\* ubytek słuchu rozumiany jako przekroczenie progu 25 dB HL



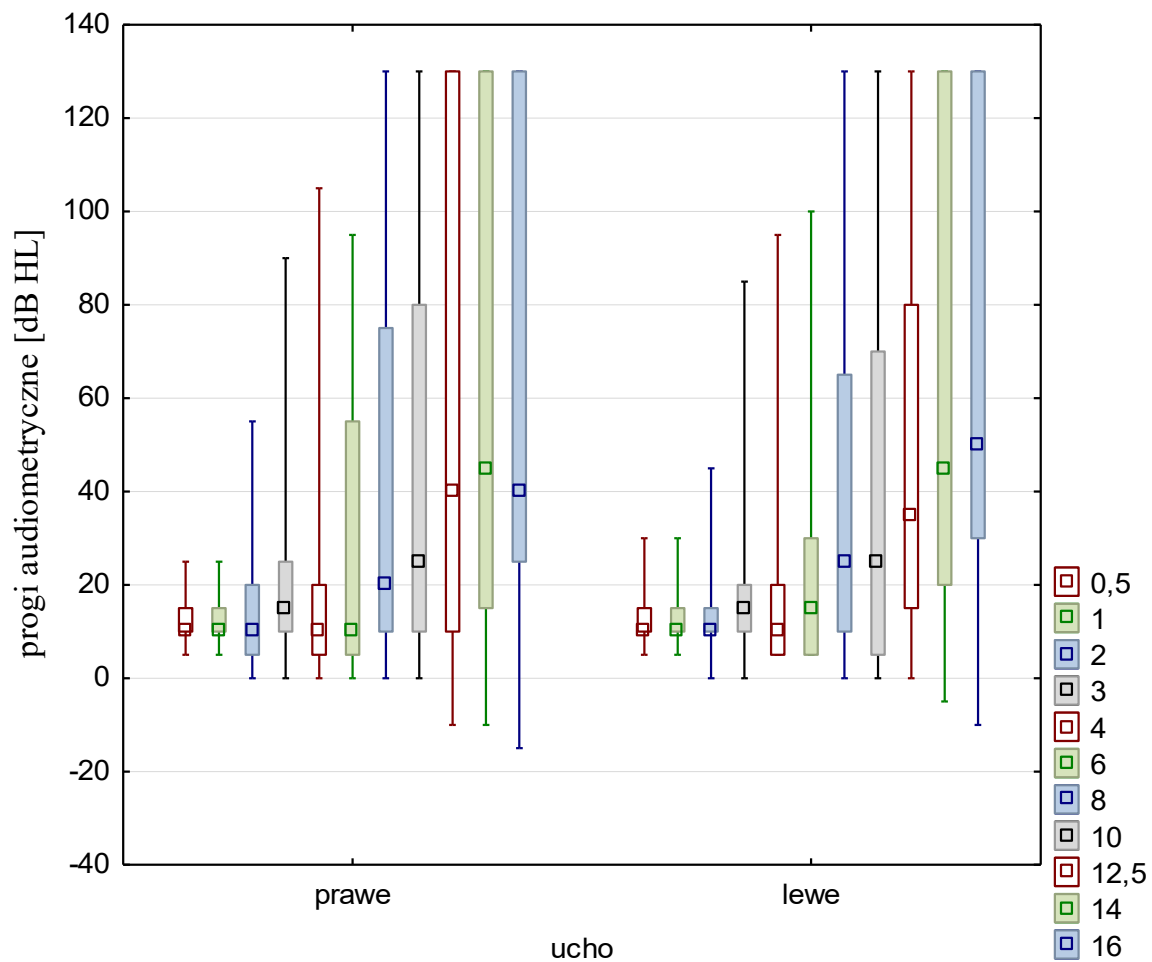
Rysunek 14. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie I – NBL (wszystkie uszy razem)



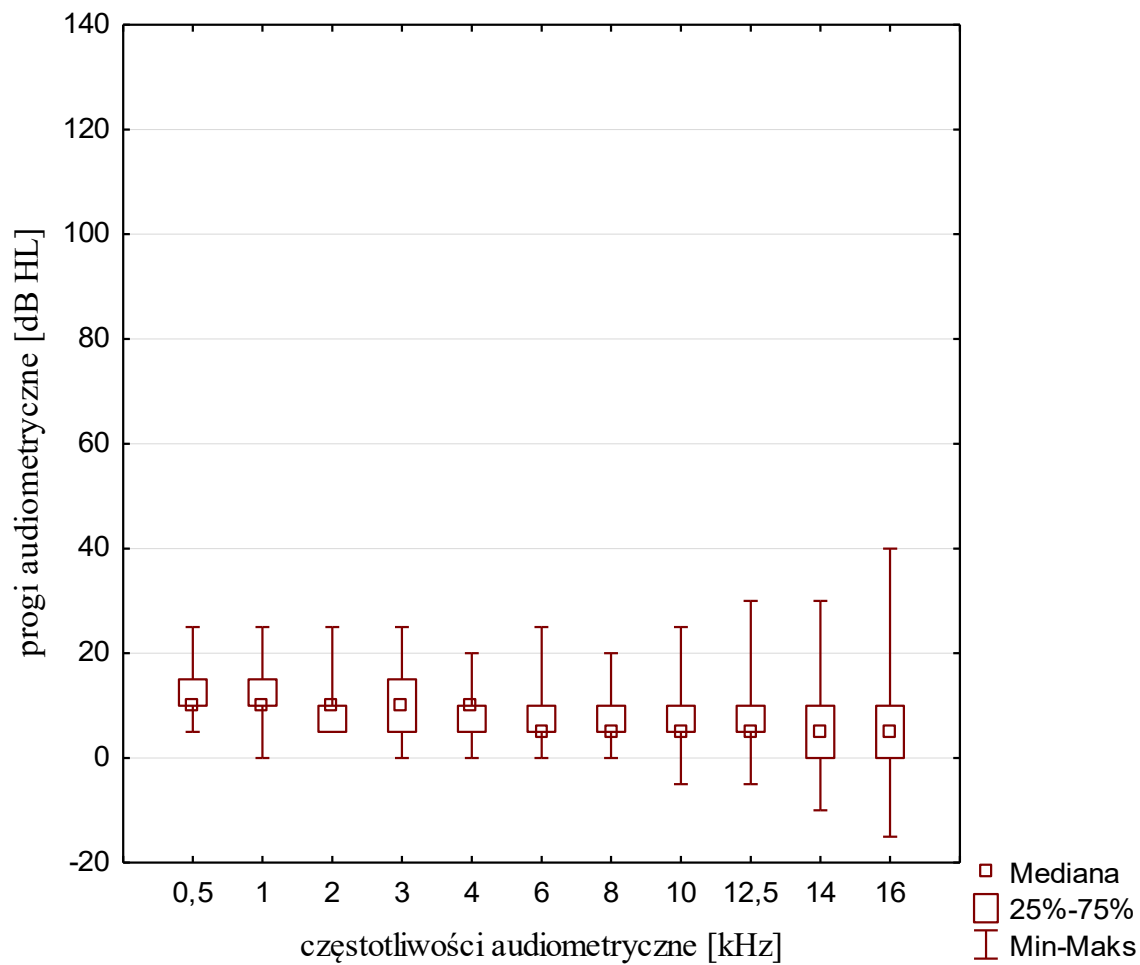
Rysunek 15. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie I – NBL (uszy prawe/lewe); legenda odzwierciedla kolejne częstotliwości audiometryczne [kHz];  
 □ – mediana; □ – 25%-75%; I – min-max



Rysunek 16. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie II – GCT (wszystkie uszy razem)

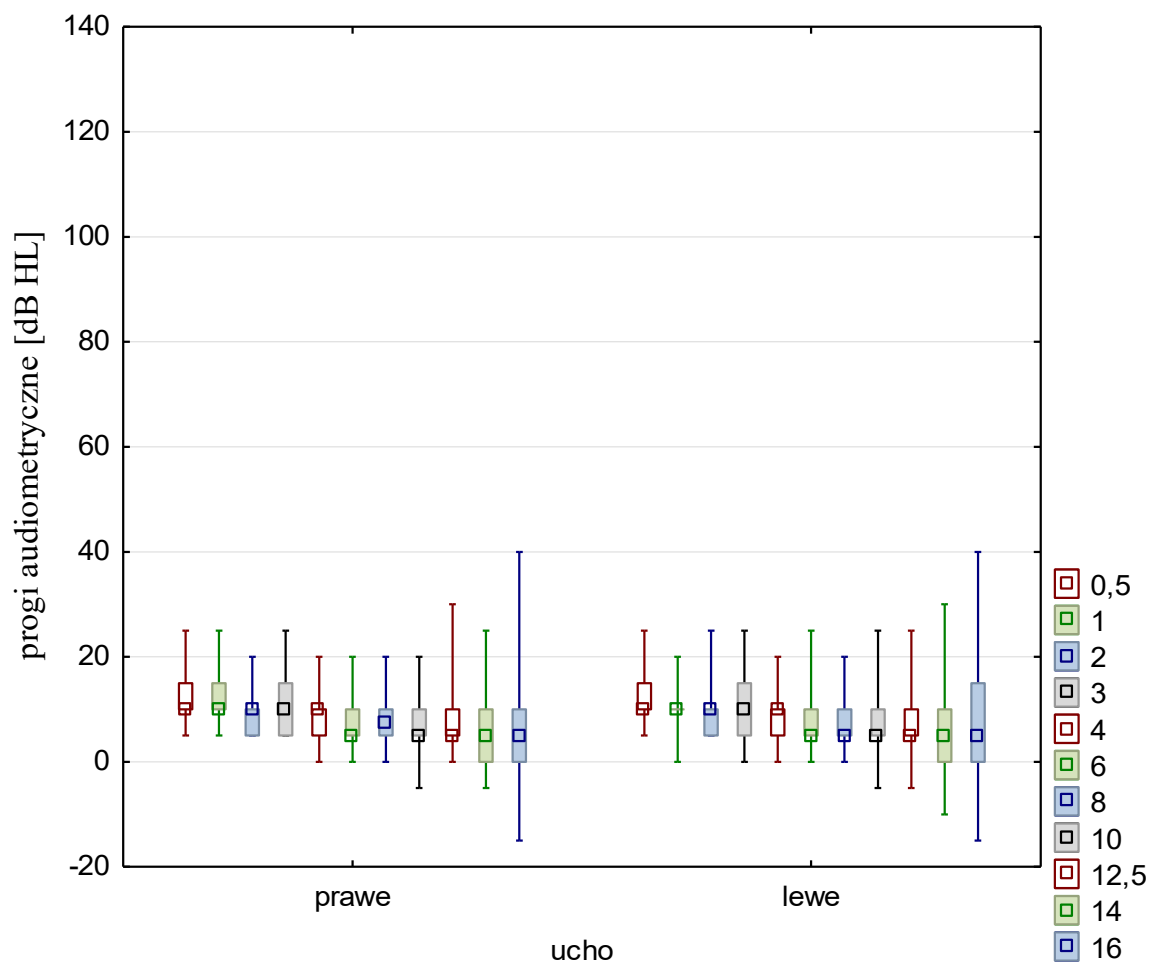


Rysunek 17. Usrednione wyniki badan audiometrycznych w grupie II – GCT (uszy prawe/lewe); legenda odzwierciedla kolejne czestotliwosci audiometryczne [kHz]; □ – mediana; □ – 25%-75%; I – min-max



Rysunek 18. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie kontrolnej (wszystkie uszy razem)





Rysunek 19. Usrednione wyniki badan audiometrycznych w grupie kontrolnej (uszy prawe/lewe); legenda odzwierciedla kolejne czestotliwosci audiometryczne [kHz]; □ – mediana; □ – 25%-75%; I – min-max

W kolejnym kroku, wyniki zarejestrowanych pomiarów audiometrycznych uzyskanych dla częstotliwości pół-oktawowych w paśmie 500 Hz – 16 kHz (tj.: 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12.5, 14, i 16 kHz) stabelaryzowano i określono kolejno:

- a) średni próg (ubytek) słuchu dla obojga uszu; wg standardów wyznaczonych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), tj. średnią dla 0.5-1-2-4 kHz,
- b) średni próg (ubytek) słuchu dla obojga uszu w paśmie < 6kHz, tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie 0.5-6kHz; przez co rozumie się średnią dla wszystkich częstotliwości pomiarowych @ 0.5, 1, 2, 3, 4 i 6 kHz (6 częstotliwości),
- c) średni próg (ubytek) słuchu dla obojga uszu w paśmie > 6 kHz, tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie 6-16kHz; przez co rozumie się średnią dla wszystkich częstotliwości pomiarowych @ 8, 10, 12.5, 14 i 16 kHz (5 częstotliwości),
- d) średni próg (ubytek) słuchu dla obojga uszu w paśmie < 8 kHz, tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie 0.5-8kHz; przez co rozumie się średnią dla wszystkich częstotliwości pomiarowych @ 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 i 8 kHz (7 częstotliwości),
- e) średni próg (ubytek) słuchu dla obojga uszu w paśmie > 8 kHz, tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie 8-16kHz; przez co rozumie się średnią dla wszystkich częstotliwości pomiarowych @ 10, 12.5, 14 i 16 kHz (4 częstotliwości),
- f) wartość średnią progu słyszenia obliczoną dla sześciu kolejnych zakresów częstotliwości, tj.: 0.5-1-2-3-4 kHz, 1-2-3-4-6 kHz, 2-3-4-6-8 kHz, 3-4-6-8-10 kHz, 4-6-8-10-12.5 kHz i 8-10-12,5-14-16 kHz; przy założeniu, że na każdą wartość średnią składa się wszystkie 5 kolejnych, sąsiadujących ze sobą częstotliwości,
- g) wskaźniki artykulacji.

Zestawienie powyższych danych zawierają: *Tabela 11 i Tabela 12 oraz Tabela 28, Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32, Tabela 33 i Tabela 34 (ANEKS).*

Tabela 11: Wykrywalność niedosłuchu przy zastosowaniu wartości średniej < 6kHz, >6kHz, <8kHz, >8kHz oraz wg WHO

Grupa badana	ucho	Liczba osób wykazujących niedosłuch* w kolejnych pasmach częstotliwości				
		WHO 0,5-4kHz	< 6kHz	< 8kHz	> 6kHz	> 8kHz
I – NBL (N: 37)	P	<b>7</b> (18,91%)	<b>8</b> (21,62%)	<b>14</b> (37,83%)	<b>24</b> (64,86%)	<b>24</b> (64,86%)
	L	<b>6</b> (16,21%)	<b>9</b> (24,32%)	<b>15</b> (40,54%)	<b>22</b> (59,45%)	<b>24</b> (64,86%)
II – GCT (N:29)	P	<b>4</b> (13,79%)	<b>6</b> (20,68%)	<b>8</b> (29,62%)	<b>18</b> (62,06%)	<b>20</b> (68,96%)
	L	<b>4</b> (13,79%)	<b>6</b> (20,68%)	<b>6</b> (20,68%)	<b>16</b> (55,17%)	<b>18</b> (62,06%)
Grupa kontrolna (N:54)	P	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)
	L	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)

\* niedosłuch identyfikowany dla wartości średniej większej niż 25 dB HL

Tabela 12: Wykrywalność niedosłuchu przy zastosowaniu wartości średniej z kolejnych sąsiadujących ze sobą pasm częstotliwości

Grupa badana	ucho	Liczba osób wykazujących niedosłuch* w kolejnych pasmach częstotliwości					
		0,5-4kHz	1-6kHz	2-8kHz	3-10kHz	4-12,5kHz	8-16kHz
I – NBL (N: 37)	P	<b>7</b> (18,91%)	<b>13</b> (35,13%)	<b>15</b> (40,54%)	<b>17</b> (45,94%)	<b>20</b> (54,05%)	<b>24</b> (64,86%)
	L	<b>8</b> (21,62%)	<b>11</b> (29,72%)	<b>16</b> (43,24%)	<b>16</b> (43,24%)	<b>19</b> (51,35%)	<b>22</b> (59,45%)
II – GCT (N:29)	P	<b>5</b> (17,24%)	<b>6</b> (20,68%)	<b>8</b> (27,58%)	<b>10</b> (34,48%)	<b>14</b> (48,27%)	<b>18</b> (62,06%)
	L	<b>5</b> (17,24%)	<b>6</b> (20,68%)	<b>7</b> (24,13%)	<b>11</b> (37,93%)	<b>13</b> (44,82%)	<b>16</b> (55,17%)
Grupa kontrolna (N:54)	P	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)
	L	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)	<b>0</b> (0,00%)

\* niedosłuch identyfikowany dla wartości średniej większej niż 25 dB HL

Powyższe wyniki oraz sposoby wyrażania ich wartości średniej, posłużyły następnie do określenia stopnia niedosłuchu u danego pacjenta. Zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami (kryteria ANSI; *Tabela 4* - ilościowy podział ubytków słuchu u dzieci) oceny głębokości niedosłuchu dokonywano w oparciu o wyniki uzyskane dla ucha „lepiej słyszającego”. Obrazuje to *Tabela 35, Tabela 36, Tabela 37 (ANEKS)*.

Równolegle do wyrażenia stopnia niedosłuchu w formie wartości średniej wynikającej z parametrów audiogramu, stopień potencjalnego niedosłuchu wyrażono w każdej z przyjętych skal oceny ototoksyczności (niedosłuchu): skali CTCAE v4.03, skali P.R.Brock, skali K.W.Chang oraz skali SIOP Boston. Wyniki przedstawiono w *Tabeli 38, Tabeli 39, Tabeli 40 (ANEKS)* oraz zbiorczo w *Tabeli 13*.

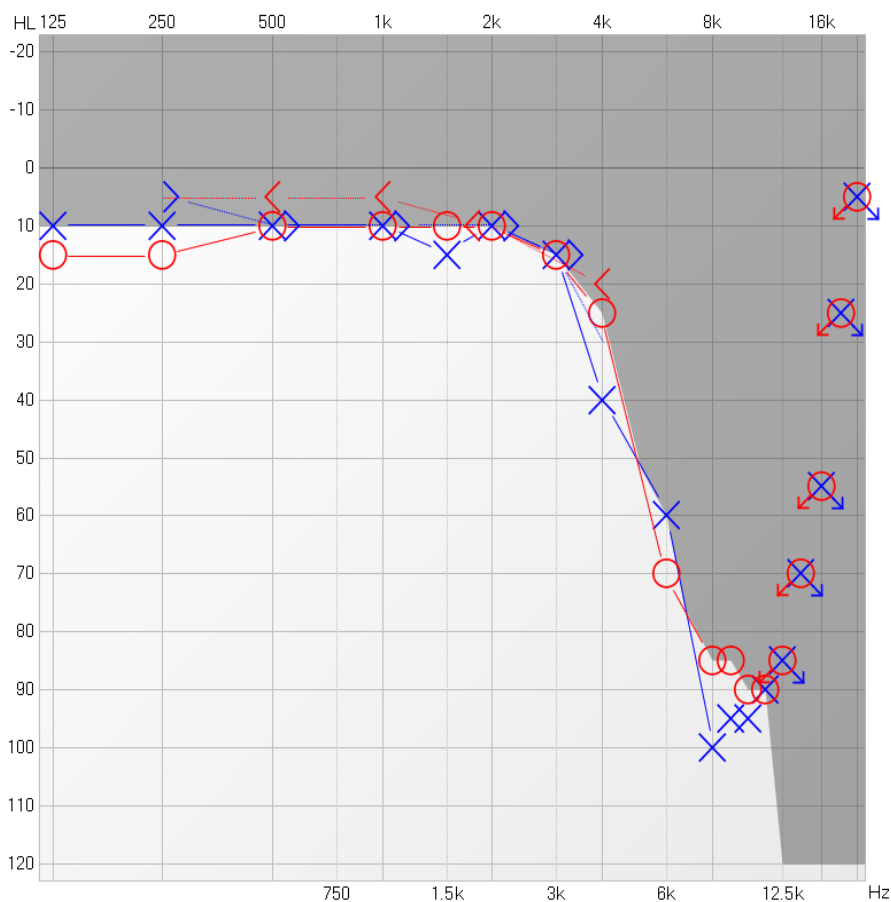
*Tabela 13: Skale oceny ototoksyczności – zestawienie wyników.*

Głębokość niedosłuchu w skali	Liczba osób uzyskujących dany stopień w skali			
	<i>CTCAE v4.03</i>	<i>P.R.Brock</i>	<i>K.W.Chang</i>	<i>SIOP Boston</i>
<b>Grupa I – NBL (N=37)</b>				
0	<b>19 (51,35%)</b>	<b>20 (54,05%)</b>	<b>16 (43,24%)</b>	<b>8 (21,62%)</b>
1*	<b>6 (16,22%)</b>	<b>8 (21,62%)</b>	<b>11 (29,73%)</b>	<b>18 (48,65%)</b>
2*	<b>4 (10,81%)</b>	<b>6 (16,22%)</b>	<b>7 (18,92%)</b>	<b>2 (5,41%)</b>
3	<b>8 (21,62%)</b>	<b>2 (5,41%)</b>	<b>2 (5,41%)</b>	<b>7 (18,92%)</b>
4	<b>0 (0,00%)</b>	<b>1 (2,70%)</b>	<b>1 (2,70%)</b>	<b>2 (5,41%)</b>
<b>Grupa II – GCT (N=29)</b>				
0	<b>17 (58,62%)</b>	<b>19 (62,52%)</b>	<b>16 (55,17%)</b>	<b>5 (17,24%)</b>
1*	<b>6 (20,69%)</b>	<b>5 (17,24%)</b>	<b>8 (27,59%)</b>	<b>18 (62,07%)</b>
2*	<b>1 (3,45%)</b>	<b>4 (13,79%)</b>	<b>3 (10,34%)</b>	<b>2 (6,90%)</b>
3	<b>5 (17,24%)</b>	<b>1 (3,45%)</b>	<b>2 (6,90%)</b>	<b>2 (6,90%)</b>
4	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (2,70%)</b>	<b>0 (2,70%)</b>	<b>2 (6,90%)</b>
<b>Grupa kontrolna (N=54)</b>				
0	<b>54 (100,00%)</b>	<b>54 (100,00%)</b>	<b>54 (100,00%)</b>	<b>52 (96,30%)</b>
1*	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>	<b>2 (3,70%)</b>
2*	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>
3	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>
4	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>	<b>0 (0,00%)</b>

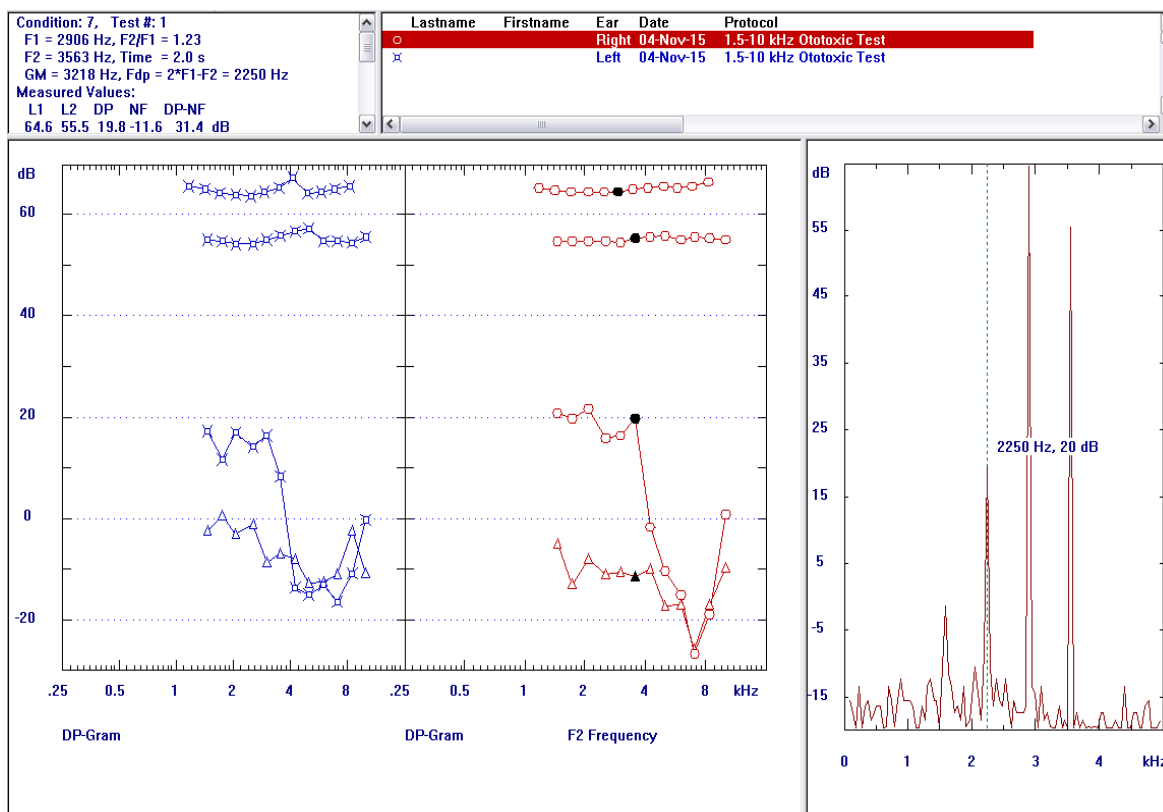
\* w skali *K.W.Chang*, łącznie 1a i 1b lub 2a i 2b

Mając na uwadze fakt, że nie u wszystkich pacjentów możliwe jest przeprowadzenie badań audiometrycznych i uzyskanie wiarygodnych odpowiedzi, istotnym elementem diagnostyki było uzyskanie przynajmniej rejestracji otoemisji akustycznych w zakresie jak najwyższych częstotliwości. Uzyskanie powszechnie znanej korelacji pomiędzy nieprawidłowościami w zapisie DP-OAE, a obniżeniem progu czułości słuchu w zapisie audiometrycznym, może nieść ze sobą ważny element diagnostyczny. Szczególnie u tych osób, u których otrzymanie audiogramów nie jest możliwe.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników badań audiometrii tonalnej i produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka dla jednego z pacjentów leczonych z powodu neuroblastoma - *Rysunek 20* oraz *Rysunek 21*. Charakterystycznym zjawiskiem, korelującym ze sobą na obu tych wykresach, jest stopniowe zanikanie produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka (DP) na DP-gramie, począwszy od częstotliwości dla której widać stopniowo obniżający się próg czułości słuchu, nakreślony na podstawie wyników badań audiometrii tonalnej.



*Rysunek 20. Przykładowy audiogram pacjenta (Z.N.) po zakończonym leczeniu onkologicznym neuroblastoma*



Rysunek 21. Przykładowy DP-gram pacjenta (Z.N.) po zakończonym leczeniu onkologicznym neuroblastoma

Uzyskane wyniki badań otoemisji akustycznych przedstawiono zatem w formie pojedynczej częstotliwości pomiarowej, powyżej której nie rejestrowano zapisu produktu zniekształcenia nieliniowego ślimaka – swoistej „częstotliwości odcięcia” DP-gramu. Parametr ten następnie skorelowano z pomiarami progów czułości słuchu uzyskanymi w audiometrii tonalnej, zestawiając „częstotliwość odcięcia” (tj. częstotliwość w zapisie DPOAE dla której, zgodnie z przyjętymi kryteriami, nie zarejestrowano otoemisji; wyrażoną dla  $f_2$ ) z progiem słyszenia określonym dla najbliższych częstotliwości audiometrycznych znajdujących się w obrębie „częstotliwości odcięcia” DP-gramu. I następnie wyrażonym jako średnia arytmetyczna dla tych wartości.

W grupie kontrolnej zarejestrowano prawidłowe DP-gramy w całym paśmie częstotliwości pomiarowych (1,5-10kHz).

Zestawienie pozostałych wyników przedstawia *Tabela 41 i Tabela 42 (ANEKS)*.

Poza wykluczonymi we wstępnych analizach pięcioma osobami, do celów analizy statystycznej konieczne było wykluczenie kolejnych 7 osób, u których nie było możliwe uzyskanie wiarygodnych wyników badań audiometrycznych. Tym samym, poza pacjentami, którzy przechodzili bardzo złożony proces postępowania chemioterapeutycznego oraz pacjentów którzy zmarli na skutek choroby nowotworowej, konieczne było wykluczenie tych osób, których wiek, poziom współpracy lub stan zdrowia, nie pozwalał na uzyskanie pełnych wyników badań audiometrycznych. Ich brak wykluczał bowiem możliwość ilościowej oceny niedosłuchu i wyrażenia go w postaci średniej wartości audiometrycznej czy stopnia w skali arbitralnej. Ostateczną ocenę stanu narządu słuchu przeprowadzono w oparciu o wyniki badań uzyskane dla 37, spośród 47, osób leczonych z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz 29, spośród 31, osób leczonych z rozpoznaniem pozaczaskowego guza germinального. Łącznie 66 osób.

W pierwszej kolejności, w całej grupie badanej, sprawdzono symetryczność pomiarów audiometrycznych dla ucha lewego oraz ucha prawego. Z powodu braku zgodności prawdopodobieństwa wyników z rozkładem normalnym Gaussa, do analiz zastosowano test kolejności par Wilcoxsona, będącego nieparametryczną alternatywą dla testu t-Studenta dla przypadku zmiennych powiązanych dających się połączyć w pary. Przy jego pomocy porównano w parach wyniki dla każdej częstotliwości audiometrycznej, średniej audiometrycznej wg WHO oraz w uśrednionych pasmach częstotliwości. Analizie podlegały jedynie te próbki, które różniły się między sobą wartością. Wyniki przedstawiono w *Tabeli 14*. Z tak przeprowadzonej analizy statystycznej uzyskano dane potwierdzające brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wynikami uzyskanymi dla ucha prawego i lewego. Wiele próbek było wręcz identycznych, a prawdopodobieństwo testowe w każdym przypadku próbek ważnych (różniących się między sobą) istotnie przewyższało założoną wartość  $p=0,05$ . Dając tym samym potwierdzenie przypuszczeń założenia, że indukowany w przebiegu leczenia onkologicznego niedosłuch jest zjawiskiem symetrycznym dla obojga uszu. Statystyczne potwierdzenie faktu, że indukowany ototoksycznie niedosłuch ma charakter obustronny i symetryczny, sprawia, że możemy traktować wyniki badań słuchu pojedynczego pacjenta jako parametry niepowiązane, ale tożsame. Jest to o tyle ważne, że do dalszych analiz możemy przyjąć wyniki tylko z jednego, „lepszego” ucha. Istotny jest bowiem symetryczny wpływ czułości słuchu na funkcje komunikacyjne i poznawcze, a nie sprawność każdego z uszu z osobna.

Tabela 14: Analiza statystyczna – ocena symetryczności niedosłuchu

Para zmiennych	Ilość próbek ważnych N	Prawdopodobieństwo testowe p
Audiogram 0,5 kHz; UP vs UL	20 (46 identycznych)	0,575
Audiogram 1 kHz; UP vs UL	18 (48 identycznych)	0,947
Audiogram 2 kHz; UP vs UL	35 (46 identycznych)	0,261
Audiogram 3 kHz; UP vs UL	45 (21 identycznych)	0,484
Audiogram 4 kHz; UP vs UL	42 (24 identycznych)	0,374
Audiogram 6 kHz; UP vs UL	40 (26 identycznych)	0,941
Audiogram 8 kHz; UP vs UL	44 (22 identycznych)	0,810
Audiogram 10 kHz; UP vs UL	43 (23 identycznych)	0,425
Audiogram 12,5 kHz; UP vs UL	39 (27 identycznych)	0,107
Audiogram 14 kHz; UP vs UL	37 (29 identycznych)	0,602
Audiogram 16 kHz; UP vs UL	34 (32 identycznych)	0,931
Średnia 0,5-4 kHz; UP vs UL	56 (10 identycznych)	0,400
Średnia 1-6 kHz; UP vs UL	58 (8 identycznych)	0,407
Średnia 3-10 kHz; UP vs UL	64 (2 identycznych)	0,705
Średnia 4-12,5 kHz; UP vs UL	65 (1 identycznych)	0,343
Średnia 8-16 kHz; UP vs UL	61 (5 identycznych)	0,146
Średnia WHO 0,5-1-2-4 kHz; UP vs UL	54 (12 identycznych)	0,669
Średnia < 8 kHz; UP vs UL	64 (2 identycznych)	0,533
Średnia > 8 kHz; UP vs UL	53 (13 identycznych)	0,200

\* minimalny poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$

Kolejnym przedmiotem analizy było określenie wpływu płci na częstość występowania niedosłuchu. W tym celu zastosowano test  $\chi^2$  Pearsona, test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa oraz jednostronny test dokładny Fishera. Bazując na obserwacji, że w grupie chłopców niedosłuch stwierdzono u 24 z nich (63,1%), a w grupie dziewczynek u 19 (67,9%), nie odnotowano statystycznie istotnych zależności wiążących niedosłuch z płcią pacjenta ( $\chi^2$ ,  $p=0,692$ ;  $\chi^2$  z poprawką Yatesa,  $p=0,892$ ; dokładny test Fishera,  $p=0,448$ ).

Przyjmując na potrzeby dalszych analiz „złoty standard”, którym było określenie występowania niedosłuchu w systemie zero-jedynkowym, wynikającym z oceny jakichkolwiek istotnych nieprawidłowości w zapisie PTA i/lub OAE (kolumna II w Tabeli 35, Tabeli 36 i Tabeli 37 / ANEKS), określono statystyczny wpływ wieku pacjenta na częstość występowania niedosłuchu. Zarówno wieku określonego w momencie rozpoznania choroby, wieku określonego w momencie zakończenia leczenia, jak i czasu



leczenia. Brak zgodności wyników z rozkładem normalnym Gaussa, uwarunkowywał dobór testu Manna-Whitney'a. Analiza wyników zebranych w *Tabeli 15* pokazuje, że w grupie osób ze zdiagnozowanym zwojakiem zarodkowym współczulnym nie ma istotnych statystycznie różnic obrazujących wpływ wieku na pojawienie się niedosłuchu. Jest on jednak dostrzegalny w grupie II (u osób ze zdiagnozowanym pozaczaskowym guzem germinalnym), szczególnie jeśli chodzi o wiek w momencie rozpoznania choroby i wiek w momencie zakończenia leczenia.

*Tabela 15: Analiza statystyczna – wpływ wieku i czasu leczenia na wystąpienie niedosłuchu.*

Zmienna	Prawdopodobieństwo testowe <b>p</b>	
	<i>Grupa I - NBL</i>	<i>Grupa II - GCT</i>
<i>Wiek w momencie rozpoznania choroby</i>	<i>0,331</i>	<b><i>0,021 (!)</i></b>
<i>Wiek w momencie zakończenia leczenia</i>	<i>0,147</i>	<b><i>0,032 (!)</i></b>
<i>Czas leczenia</i>	<i>0,192</i>	<i>0,190</i>

*\* minimalny poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$*

Tak przedstawiające się wyniki spowodowały konieczność dalszych analiz w podgrupach, pozwalając określić w jaki sposób wiek pacjenta wpływa na głębokość pojawiającego się niedosłuchu. W celu oceny głębokości niedosłuchu odwołano się do czterech średnich arytmetycznych, liczonych dla wszystkich częstotliwości audiometrycznych <6 kHz, wszystkich częstotliwości audiometrycznych >6 kHz, wszystkich częstotliwości audiometrycznych <8 kHz, wszystkich częstotliwości audiometrycznych >8 kHz, ujętych w *Tabeli 35* i *Tabeli 36 (ANEKS)*. Ponieważ przedstawiana w ten sposób głębokość niedosłuchu mierzona była w skalach porządkowych, w dalszej kolejności konieczne było posłużenie się współczynnikiem korelacji porządku rang ( $r_s$ ) Spearmana. Zestawienie wyników zawarto w *Tabeli 16*.

Tabela 16: Analiza statystyczna – wpływ wieku na głębokość niedosłuchu

Para zmiennych	Prawdopodobieństwo testowe p	
	Grupa I - NBL	Grupa II - GCT
Wiek w momencie rozpoznania vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	0,835 $r_s = 0,035$	<b>0,018 (!)</b> $r_s = -0,435$
Wiek w momencie rozpoznania vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	0,873 $r_s = 0,027$	<b>0,000 (!)</b> $r_s = -0,719$
Wiek w momencie rozpoznania vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	0,820 $r_s = 0,038$	<b>0,002 (!)</b> $r_s = -0,540$
Wiek w momencie rozpoznania vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	0,935 $r_s = 0,013$	<b>0,000 (!)</b> $r_s = -0,725$
Wiek w momencie zakończenia leczenia vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	0,172 $r_s = 0,229$	<b>0,007 (!)</b> $r_s = -0,487$
Wiek w momencie zakończenia leczenia vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	0,282 $r_s = 0,181$	<b>0,000 (!)</b> $r_s = -0,700$
Wiek w momencie zakończenia leczenia vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	0,340 $r_s = 0,161$	<b>0,000 (!)</b> $r_s = -0,581$
Wiek w momencie zakończenia leczenia vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	0,304 $r_s = 0,173$	<b>0,000 (!)</b> $r_s = -0,702$
Czas leczenia vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	<b>0,019 (!)</b> $r_s = 0,383$	0,430 $r_s = -0,152$
Czas leczenia vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	<b>0,038 (!)</b> $r_s = 0,341$	0,147 $r_s = 0,275$
Czas leczenia vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	0,085 $r_s = 0,286$	0,709 $r_s = -0,072$
Czas leczenia vs głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	<b>0,038 (!)</b> $r_s = 0,341$	0,127 $r_s = 0,289$

\* minimalny poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;  $r_s$  - współczynniki korelacji porządku rang Spearmana

Wychodząc z powyższych analiz sprawdzono również statystyczną różnicę występowania niedosłuchu w grupie I (pacjentów z rozpoznanym zwojakiem zarodkowym współczulnym) w stosunku do grupy II (pacjentów z rozpoznanym pozaczaszkowym guzem germinalnym). W tym celu zastosowano test  $\chi^2$  Pearsona, test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa oraz jednostronny test dokładny Fishera. Bazując na obserwacji, że w grupie I niedosłuch stwierdzono u 24 osób (64,8%), a w grupie II u 19 (65,5%), nie odnotowano statystycznie istotnych zależności wiążących niedosłuch z rozpoznaniem choroby ( $\chi^2$   $p=0,995$ ;  $\chi^2$  z poprawką Yatesa,  $p=0,837$ ; jednostronny dokładny test Fishera,  $p=0,582$ ). Można zatem przyjąć, że występowanie niedosłuchu jest równie powszechne w obu grupach chorych.

Osobnej analizie poddano również wpływ stopnia zaawansowania choroby, na częstość występowania niedosłuchu. Zastosowanie testu Fishera-Freemana-Haltona, zarówno w całej grupie badanej, jak i z podziałem na podgrupy, nie wykazało istotnych statystycznie różnic (w całej grupie  $p=0,783$ ; w grupie I, NBL  $p=0,551$ ; w grupie II, GCT  $p=0,667$ ).

W dalszej kolejności analizie statystycznej poddano informacje o tym czy zastosowanie jednego lub dwóch cytostatyków naraz istotnie wpływało na częstość występowania niedosłuchu. W tym celu zastosowano test  $\chi^2$  Pearsona, test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa oraz jednostronny test dokładny Fishera. Wychodząc z obserwacji, że w grupie osób, u których stwierdzono niedosłuch, 26 (60,5%) było leczonych tylko za pomocą jednego leku cytostatycznego (cisplatyny lub karboplatyny), a 17 osób (39,5%) otrzymało oba leki oraz informacji, że w grupie osób, u których nie stwierdzono niedosłuchu, 12 (52,2%) było leczonych tylko za pomocą jednego leku cytostatycznego (cisplatyny lub karboplatyny), a 11 osób (47,8%), uzyskało wyniki wskazujące na brak statystycznie istotnych zależności wiążących niedosłuch z zastosowaniem dwóch leków cytostatycznych u jednego pacjenta ( $\chi^2 p=0,516$ ;  $\chi^2$  z poprawką Yatesa,  $p=0,697$ ; jednostronny dokładny test Fishera,  $p=0,347$ ).

Kolejnym etapem analizy statystycznej było oszacowanie, która ze skal oceny niedosłuchu (CTCEA v4.03, P.R.Brock, K.W.Chang, SIOP Boston) najlepiej koreluje z przyjętym na potrzeby pracy „złotym standardem” oceniającym niedosłuch jako wystąpienie jakichkolwiek istotnych nieprawidłowości w zapisie PTA i/lub OAE. Przez wzgląd na porządkowy charakter skal oceny niedosłuchu przyjęto uproszczony podział ich gradacji, zakładając, że o wystąpieniu niedosłuchu decyduje przyjęcie któregośkolwiek stopnia głębokości niedosłuchu od 1-4. Zestawienie tych danych ze „złotym standardem” przedstawia *Tabela 17*. Wynika z niej fakt, że największą czułość w wykrywaniu wszelkich symptomów indukowanego jatrogenie niedosłuchu ototoksycznego ma skala SIOP Boston. Jednocześnie traci swoistość oceny, obejmując nawet te przypadki w których niedosłuch nie ma żadnego znaczenia dla komunikatywności. Z kolei skale CTCAE v4.03 oraz P.R.Brock, przy zachowaniu stu procentowej swoistości mogą przeoczyć blisko 1/3 przypadków niedosłuchu. Mając jednak na uwadze poprawność klasyfikacyjną niedosłuchów, najlepiej wypadają skale K.W.Chang oraz SIOP Boston. W celu oceny stopnia zgodności pomiarów tej samej zmiennej w różnych warunkach (z zastosowaniem

tw. „procedury sędziów kompetentnych” [206]) wyliczono nieważony współczynnik Kappa Cohena  $\kappa$ , wynoszący kolejno: dla skali CTCAE v4.03  $\kappa=0,616$  (przy asymptotycznym  $p<0,000001$ ), dla skali P.R.Brock  $\kappa=0,540$  (przy asymptotycznym  $p<0,000001$ ), dla skali KW.Chang  $\kappa=0,663$  (przy asymptotycznym  $p<0,000001$ ), dla skali SIOP Boston  $\kappa=0,628$  (przy asymptotycznym  $p<0,000001$ ). Przy jednoczesnym założeniu, że współczynnik  $\kappa>0,80$  daje bardzo dobrą ocenę zgodności,  $0,60-0,80$  dobrą, a  $\kappa<0,60$  zadowalającą ocenę zgodności.

*Tabela 17: Analiza statystyczna – korelacja skal oceny ototoksyczności w kontekście zdolności do poprawnego wykrycia niedosłuchu względem „złotego standardu”*

Skala oceny ototoksyczności	Czułość	Swoistość	Poprawność klasyfikacyjna
<i>CTCAE v4.03</i>	<i>69,77%</i>	<i><b>100,00%</b></i>	<i>80,30%</i>
<i>P.R.Brock</i>	<i>62,79%</i>	<i><b>100,00%</b></i>	<i>75,76%</i>
<i>K.W.Chang</i>	<i>76,74%</i>	<i>95,65%</i>	<i>83,33%</i>
<i>SIOP Boston</i>	<i><b>100,00%</b></i>	<i>56,52%</i>	<i><b>84,85%</b></i>

Z uwagi na wysoką korelację arbitralnych skal oceny niedosłuchu analizie statystycznej poddano również zgodność stosowanych skal oceny ototoksyczności w stosunku do przyjętych: wartości średniej niskotonowej  $<6\text{kHz}$  (tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie  $0.5-6\text{kHz}$ ), średniej wysokotonowej  $>6\text{kHz}$  (tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie  $6-16\text{kHz}$ ), średniej niskotonowej  $<8\text{kHz}$  (tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie  $0.5-8\text{kHz}$ ) oraz średniej wysokotonowej  $>8\text{kHz}$  (tj. średniej dla wszystkich sąsiadujących częstotliwości w paśmie  $8-16\text{kHz}$ ). W tym celu wyliczono współczynnik zgodności Kendalla oraz średni współczynnik korelacji Spearmana. Uzyskane wartości zestawiono w *Tabeli 18*.

Tabela 18: Analiza statystyczna – zgodność arbitralnych skal oceny niedosłuchu z średnimi wartościami audiometrycznymi

Zmienna	W	$\bar{r}_s$	p
<b>CTCAE v4.03</b>			
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	0,880	0,763	<b>0,00014</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	<b>0,943</b>	<b>0,887</b>	0,00002
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	0,927	0,854	0,00003
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	0,940	0,881	0,00002
<b>P.R.Brock</b>			
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	0,894	0,789	<b>0,00010</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	0,933	0,866	0,00003
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	<b>0,942</b>	<b>0,884</b>	0,00002
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	0,930	0,861	0,00003
<b>K.W.Chang</b>			
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	0,849	0,692	<b>0,00042</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	<b>0,941</b>	<b>0,882</b>	0,00002
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	0,888	0,777	0,00012
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	0,940	0,880	0,00002
<b>SIOP Boston</b>			
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	0,840	0,680	<b>0,00049</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	0,890	0,781	0,00011
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	0,877	0,755	0,00016
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	<b>0,892</b>	<b>0,785</b>	0,00010

W – współczynnik zgodności Kendalla

$\bar{r}_s$  - średni współczynnik korelacji Spearmana

W podobny sposób zestawiono ze sobą dane wskazujące na korelację arbitralnych skal oceny ototoksyczności z liczoną na podstawie audiogramu wskaźnikiem artykulacji. Do oceny korelacji przyjęto współczynnik porządku rang Spearmana ( $\bar{r}_s$ ). Dane zestawiono w Tabeli 19.

Tabela 19: Analiza statystyczna – zgodność oceny głębokości niedosłuchu oraz arbitralnych skal wyrażania ototoksyczności z wskaźnikiem artykulacji (AI)

Zmienna porównywana	$\bar{r}_s$	p
<b>ucho prawe, N=66</b>		
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	-0,683	<b>0,00000</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	-0,806	<b>0,00000</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	-0,771	<b>0,00000</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	-0,800	<b>0,00000</b>
CTCAE v4.03	-0,856	<b>0,00000</b>
P.R.Brock	-0,830	<b>0,00000</b>
K.W.Chang	-0,822	<b>0,00000</b>
SIOP Boston	-0,768	<b>0,00000</b>
<b>ucho lewe, N=66</b>		
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6 kHz	-0,709	<b>0,00000</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6 kHz	-0,857	<b>0,00000</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8 kHz	-0,805	<b>0,00000</b>
głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8 kHz	-0,854	<b>0,00000</b>
CTCAE v4.03	-0,879	<b>0,00000</b>
P.R.Brock	-0,866	<b>0,00000</b>
K.W.Chang	-0,864	<b>0,00000</b>
SIOP Boston	-0,778	<b>0,00000</b>

$\bar{r}_s$  - średni współczynnik korelacji Spearmana

Analogicznych narzędzi statystycznych użyto również do zestawienia ze sobą i porównania grup badanych oraz grupy kontrolnej. Z uwagi na brak zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym Gaussa, do analizy statystycznej wykorzystano test Manna-Whitneya z poprawką na ciągłość. Zarówno jeśli chodzi o wartości średnie pochodzące z określonych pasm audiometrycznych, jak również w odniesieniu do wskaźnika artykulacji. Wykazując w ten sposób istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. Dane zebrano w Tabeli 20.

*Tabela 20: Analiza statystyczna – ocena różnic audiometrycznych pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną*

Para zmiennych pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną	Prawdopodobieństwo testowe <b>p</b>
<i>Średnia 0,5-4 kHz; UP</i>	<i>0,00078</i>
<i>Średnia 1-6 kHz; UP</i>	<i>0,00004</i>
<i>Średnia 3-10 kHz; UP</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia 4-12,5 kHz; UP</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia 8-16 kHz; UP</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia WHO 0,5-1-2-4 kHz; UP</i>	<i>0,00098</i>
<i>Średnia &lt; 6 kHz; UP</i>	<i>0,00002</i>
<i>Średnia &gt; 6 kHz; UP</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia &lt; 8 kHz; UP</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia &gt; 8 kHz; UP</i>	<i>0,00000</i>
<i>Indeks artykulacji (AI); UP</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia 0,5-4 kHz; UL</i>	<i>0,00094</i>
<i>Średnia 1-6 kHz; UL</i>	<i>0,00002</i>
<i>Średnia 3-10 kHz; UL</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia 4-12,5 kHz; UL</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia 8-16 kHz; UL</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia WHO 0,5-1-2-4 kHz; UL</i>	<i>0,00106</i>
<i>Średnia &lt; 6 kHz; UL</i>	<i>0,00004</i>
<i>Średnia &gt; 6 kHz; UL</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia &lt; 8 kHz; UL</i>	<i>0,00000</i>
<i>Średnia &gt; 8 kHz; UL</i>	<i>0,00000</i>
<i>Indeks artykulacji (AI); UL</i>	<i>0,00000</i>

*\* minimalny poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$*

Analizie statystycznej poddano również ocenę przydatności pomiarów otoemisji akustycznej w relacji do wyników uzyskanych w badaniach audiometrycznych. Ścisłej rzecz biorąc oceniono czułość i swoistość zastosowania pomiarów DPOAE, jako narzędzia pozwalającego na wykrycie wszelkich istotnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu zmysłu słuchu, jako nieprawidłowości w zapisie produktów zniekształcenia nieliniowego ślimaka w relacji do jakichkolwiek nieprawidłowości zarejestrowanych w badaniach audiometrii tonalnej. Wyniki przedstawiono osobno dla grupy I (pacjentów ze zdiagnozowanym zwojakiem zarodkowym współczulnym) oraz grupy II (ze zdiagnozowanym pozaczaskowym guzem germinalnym). Wyłania się z nich spostrzeżenie, że pomiary otoemisji akustycznych DPOAE (w najszerszym możliwym do zbadania zakresie częstotliwości) są narzędziem bardzo dużej swoistości w oznaczaniu pacjentów bez istotnego komunikatywnie niedosłuchu. Zarejestrowanie prawidłowych otoemisji DPOAE w całym zakresie badanych częstotliwości może być utożsamiane z prawidłowym stanem narządu słuchu. Z uwagi na pewne ograniczenia techniczne, pomiary DPOAE nie są jednak badaniem najwyższej czułości, ponieważ pomijają przypadki wysokoczęstotliwościowych niedosłuchów, będących symptomem ototoksyczności, ale pojawiające się poza górną granicą bodźców wykorzystywanych w pomiarach DPOAE. Istotność statystyczną oparto o test istotności Kappa Cohena ( $\kappa$ ), wynoszącym kolejno: dla grupy I,  $\kappa=0,771$  (przy asymptotycznym  $p<0,000001$ ) i grupy II,  $\kappa=0,523$  (przy asymptotycznym  $p=0,000921$ ). Przy jednoczesnym założeniu, że współczynnik  $\kappa>0,80$  daje bardzo dobrą ocenę zgodności,  $0,60-0,80$  dobrą, a  $\kappa<0,60$  zadowalającą ocenę zgodności [206]. Wyniki zestawiono w Tabeli 21.

*Tabela 21: Analiza statystyczna – zdolność pomiarów DPOAE do poprawnego wykrywania niedosłuchu*

Grupa badana	Czułość	Swoistość	Poprawność klasyfikacyjna
<i>I - NBL</i>	80,00%	<b>96,00%</b>	88,89%
<i>II - GCT</i>	50,00%	<b>100,00%</b>	77,42%



## **7.       DYSKUSJA**

Zwracając uwagę na fakt, że na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat udało się osiągnąć ogromny postęp w medycynie, a tym samym ogromną poprawę przeżywalności dzieci cierpiących z powodu choroby nowotworowej, tym bardziej istotne jest zapewnienie im odpowiedniej opieki i poprawy jakości życia po zakończonym procesie terapeutycznym. Szacowana poprawa przeżywalności, określana jest na poziomie co najmniej 50% w stosunku do tej, która była odnotowywana w latach 70 ubiegłego stulecia. Jak podaje Brodner i Castleberry, w przypadku zachorowalności na zwojaka zarodkowego współczulnego, 5-letnie przeżycie (OS) dla dzieci do 1 roku życia wzrosło z 86% do 95%, a dla dzieci starszych niż 10-14 lat, uległo poprawie z 34% na 68% [29]. Wskazując na istotny w kontekście rokowań 5-letniego przeżycia, aspekt wieku pacjenta w momencie rozpoznania choroby oraz opisywaną przeżywalność na poziomie 68% w grupie dzieci do 4 r.ż. i 52% przeżywalność 5-9 latków, autorzy istotnie wskazują na konieczność monitorowania funkcji organizmu w dalszych latach życia [207]. Szczególnie tak istotnych jak pierwsze kilka lat, fundamentalnie wpływających na rozwój psychomotoryczny, poznawczy, emocjonalny, społeczny i intelektualny. Włączając w to rozwój mowy i komunikatywności. W świetle tak optymistycznych danych, należy pamiętać jednak, że straconego czasu nie da się nadgonić, a każdy pojedynczy przypadek zdiagnozowanej choroby należy traktować indywidualnie z uwagi na bardzo duże wahania objawów oraz zróżnicowane czynniki prognostyczne. Zarówno jeśli chodzi o samą skuteczność leczenia i odpowiedź na zastosowane formy terapii, przeżywalność, ale również w aspekcie ryzyka wystąpienia odległych w czasie negatywnych skutków leczenia, istotnie wpływających na dalsze życie i jego jakość. W tym potencjalny niedosłuch, istotnie zaburzający rozwój mowy i komunikacji werbalnej. Niedosłuch, prowadzący pośrednio do trudności w uczeniu się oraz nawiązywaniu kontaktów i relacji z rówieśnikami, pośrednio wymuszający dodatkową potrzebę wsparcia edukacyjnego w szkole i poza nią [78][96][208].

Rozważając wpływ leczenia onkologicznego na funkcjonowanie zmysłu słuchu w grupie dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej, należy podkreślić opisywany w literaturze negatywny wpływ zaburzeń słuchu na rozwój dziecka, na każdym etapie tego procesu. Jak podkreśla Pruszewicz i Obrębowski, dziecko z głębokim niedosłuchem lub

całkowitą głuchotą wykazuje nieprawidłowości w rozwoju mowy, języka, myślenia, jak również opóźnienia i odchylenia w rozwoju psychofizycznym [209]. Jego zdolności komunikacyjne i możliwości kontaktu z otoczeniem są znacznie bardziej ograniczone, niż w przypadku dziecka niedowidzącego lub niewidomego. Wskazują również, że zmysł słuchu jest najważniejszym kanałem informacyjnym dla międzyludzkiego porozumiewania się i komunikacji społecznej. Prawidłowo rozwinięty i funkcjonujący narząd słuchu jest niezbędny do tworzenia w ośrodkowym układzie nerwowym fizjologicznych procesów integrowania, abstrahowania oraz wykształcania mowy wewnętrznej. I to właśnie komunikatywnym stanem słuchu uwarunkowana jest jedna z jego najbardziej podstawowych funkcji społecznych, tj. mowa. Dlatego tak bardzo istotne jest jak najwcześniejsze wykrycie zaburzeń słuchu. Tym bardziej w okresie, kiedy mowa jest dopiero rozwijana, a wysokotonowy, często utajony, niedosłuch może być skutkiem ubocznym leczenia przeciwnowotworowego. W literaturze podkreśla się, że u najmłodszych pacjentów niedosłuch obejmujący zakres 2-4 kHz może powodować poważne konsekwencje w ogólnym rozwoju psychomotorycznym i osobowościowym. Niedosłuch w zakresie wysokich częstotliwości (powyżej 3 kHz) może być bezpośrednią przyczyną dyslalii (*dyslalia audiogenes*), a więc zaburzeń mowy polegających na niepoprawnej realizacji fonemów, w konsekwencji powodujących opóźnienie w przyswajaniu języka na skutek nieprawidłowego wykształcenia się struktur mózgowych (ośrodków Brocki i Wernickego). Ponadto upośledzenie słuchu pozbawia dziecko słuchowej samokontroli w zakresie wysokości, natężenia, rytmu i barwy tworzonego głosu, a tym samym uniemożliwia korekcję własnych błędów językowych. Przy małych niedosłuchach obserwuje się spowolnienie tempa mowy i monotonię. Przy średniego stopnia niedosłuchach dochodzi również do zaburzeń rytmu, melodii, dynamiki i tempa mowy, do nadmiernego akcentowania sylab akcentowanych i niewłaściwego dla danego języka stosowania akcentu. Tym samym przyjmuje się, że osoby dorosłe są mniej czułe i wrażliwe na wysokoczęstotliwościowy niedosłuch niż dzieci [78][79][96]. Niedosłuch rozwijający się w okresie pery- i postlingwalnym, choć nie powoduje tak drastycznych zaburzeń w rozwoju mowy, powoduje że dziecko staje się roztargnione, nie spełnia poleceń słownych nieopartych gestem, albo reaguje z opóźnieniem i niezrozumieniem. W okresie szkolnym obciążenie nawet lekkim niedosłuchem może skutkować trudnościami w opanowaniu czytania i pisania oraz nauki języków obcych. Może prowadzić też do

uwydatnienia się centralnych zaburzeń przetwarzania słuchowego (CAPD) [210]. Dziecko wydaje się być nieuważne, nie przyswaja materiału, ma słaby kontakt z nauczycielem i rówieśnikami; co błędnie może być interpretowane jako następstwo odchyłeń w rozwoju oraz przejaw niskiej inteligencji. Dlatego na niedosłuch należy spojrzeć nie tylko przez pryzmat „choroby uszu”, ale przede wszystkim w znacznie szerszym zakresie. Tym bardziej jeśli jest to jatrogeny niedosłuch spowodowany ubocznym działaniem leków stosowanych w postępowaniu medycznym.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że czułość narządu słuchu oraz zakres słyszalności zmieniają się wraz z wiekiem i starzeniem się organizmu. Jak podaje Trehub i wsp., początkowo kiedy słuch się rozwija, nie postrzegamy pełnego zakresu częstotliwości. W wieku 1,5 i 3 lat oraz 16 i 20 lat nie jesteśmy zdolni do postrzegania dźwięków o częstotliwości sięgających nawet do ~25 kHz. Jest to jednak zakres spostrzegany przez dzieci w wieku od 5 do 14 lat. Dla dźwięków o częstotliwości ~20 kHz progi słuchowe początkowo maleją (rośnie czułość słuchu) do ok. 8 roku życia, a następnie stopniowo rosną. W przypadku dźwięków ~10kHz, do wieku 5 lat, czułość słuchu stopniowo rośnie, a następnie progi słyszenia stabilizują się na poziomie obserwowanym również u 20-30 latków [211]. Northern i wsp. dowodzą, że osoby 20 i 30-letnie spostrzegają dźwięki o częstotliwości 18 kHz, przy czym progi słyszalności osób 20-letnich są niższe (bardziej czułe) niż u 30-latków [212]. Z kolei, jak podaje Beahan i wsp. w zakresie częstotliwości 8-16 kHz nie ma różnicy w progach słyszalności wśród dzieci w wieku od 7 do 13 lat [180]. Na podstawie tak zebranych i postrzeganych danych można się zatem spodziewać, że w grupie pacjentów od 5 do 25-30 r.ż. czułość narządu słuchu w paśmie wysokich częstotliwości powinna być zachowana w normie (na praktycznie jednakowym poziomie kilkunastu dB HL). Te doniesienia potwierdzają również Dreschler i wsp., oceniając, że do 20-30 roku życia progi słuchowe w zakresie wysokich częstotliwości zbliżone są do audiometrycznego 0 dB HL i nie jest konieczne odnoszenie wartości progowych audiogramów do zjawiska starzenia się słuchu oraz biologicznego pogarszania się jego czułości [213]. Autorzy podkreślają jednak fakt, że dla pozyskiwanych wyników badań audiometrycznych bardziej istotnym niż wpływ wieku pacjenta, jest sposób założenia słuchawek. Z jego poprawnością wiąże się bowiem zjawisko powstawania fali stojącej w przewodzie słuchowym zewnętrznym, istotnie wpływającej na stymulację błony bębenkowej i tym samym mogące zaburzyć wartości progowe słuchu.

Analiza danych uzyskanych w ramach badań prowadzonych na potrzeby powyższej pracy, pozwala zauważyć, że niedosłuch indukowany ototoksycznie w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego, charakteryzuje się obustronnym i symetrycznym, trwałym i nieodwracalnym, sensoneuronalnym (odbiorczym) ubytkiem słuchu, ze stromo opadającymi audiogramami w zakresie wysokich częstotliwości. Jednak w większości przypadków poza zakresem częstotliwości mających istotny wpływ na komunikatywność i prawidłowe rozumienie mowy. Ponadto, przyjęte w pracy założenie, że wszyscy pacjenci mieli prawidłowy słuch przed rozpoczęciem leczenia, oparte o uzyskanie prawidłowych wyników badań otoemisji akustycznych realizowanych zgodnie z zaleceniami Programu Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków może prowadzić do fałszywych przekonań i nieprawdziwych wniosków o stanie narządu słuchu sprzed rozpoczęcia leczenia onkologicznego. Po pierwsze z uwagi na fakt, że jedynie 53,4% (39 spośród 73) pacjentów miało wykonane przesiewowe badanie słuchu. A po drugie z uwagi na fakt, że podczas skryningu słuchu noworodków wykorzystywany jest pomiar otoemisji transjentowych (TEOAE). Badanie, którego ograniczony częstotliwościowo, a przy tym szerokopasmowy bodziec oraz zautomatyzowane algorytmy oceny poprawności wyników, mogą przeoczyć wrodzone niedosłuchu odbiorcze o charakterze zbliżonym do jatrogenie indukowanego niedosłuchu ototoksycznego. Tym bardziej wydaje się, że dobrą praktyką do monitorowania ototoksyczności byłoby, w miarę możliwości, pozyskiwanie wyników badań słuchu przed leczeniem onkologicznym. Tym nie mniej, pomimo braku badań sprzed leczenia onkologicznego i retrospektywny charakter analizowanych badań, w pracy przyjęto, że występowanie wrodzonego niedosłuchu odbiorczego w paśmie wysokich częstotliwości jest zjawiskiem niezwykle rzadkim, a wszyscy pacjenci w grupie badanej mieli prawidłowy słuch w chwili rozpoczęcia leczenia onkologicznego.

W analizowanej grupie badanej nieprawidłowe progi audiometryczne zarejestrowano u 10-13% osób przy 2kHz, u 20-30% osób przy 4kHz, u 45-50% osób przy 8 kHz, u 60-65% przy 12,5kHz oraz u 70-75% osób przy 16kHz. Bez istotnych statystycznie różnic międzyusznymi. A wręcz przy obserwacji wielu identycznych par parametrów. Taki stan rzeczy potwierdzają również inne badania i publikacje naukowe [78] [111][136][214][215], wskazując na proces stopniowego pogłębiania się niedosłuchu w kierunku niższych częstotliwości [202] oraz niejednokrotnie występowanie szumów usznych poprzedzających pojawienie się niedosłuchu [72]. Fausti i wsp. oraz Vaughan i

wsp. podają, że w blisko 90% uszkodzeń słuchu spowodowanych lekami cytostatycznymi i antybiotykami, pierwsze symptomy uszkodzenia słuchu występują w paśmie jednej oktawy, pomiędzy 10 kHz a 20 kHz. Zakres ten nazwany został przez nich „zakresem szczególnej czułości na ototoksyczość” (SRO, *Sensitive Range for Ototoxicity*) [216] [217]. Z uwagi na tonotopowe rozłożenie komórek słuchowych na błonie podstawnej ślimaka, zjawisko to jest identyfikowane z uszkodzeniem pierwszych rzędów komórek słuchowych zewnętrznych w obrębie zakrętu podstawnego [218], odpowiedzialnych za percepcję dźwięków w zakresie wysokich częstotliwości. Można spodziewać się, że zachowanie słuchu dla niższych częstotliwości jest spowodowane faktem, jak podaje Coth oraz Buser i Imbert, że w środkowym i szczytowym zakręcie ślimaka obserwuje się cztery lub nawet pięć rzędów komórek słuchowych zewnętrznych [219][220]. A co za tym idzie, zwiększone jest prawdopodobieństwo, że pozostałe rzędy komórek przejmą funkcje potencjalnie zniszczonych. Wystąpienie niedosłuchu jest najczęściej równoległe w czasie do przebiegu leczenia i ekspozycji na wysokie dawki leków cytostatycznych, choć niektórzy autorzy wskazują na ryzyko wystąpienia niedosłuchu nawet kilka lat po zakończeniu leczenia. Wg. Bertolini i wsp. do 136 miesięcy [94]. Wg Al-Khatib i wsp. 5% pacjentów wykazuje niedosłuch tuż pod koniec procesu terapeutycznego, 11% w niedługim okresie od zakończenia leczenia, a 44% w ciągu dwóch lat od terapii [79]. Również prace innych autorów wskazują na odległe w czasie pojawienie się niedosłuchu, obserwowane nawet 11 lat po zakończonym leczeniu. Liczni autorzy podkreślają wzrost raportowanych niedosłuchów z 11% odnotowywanych w ciągu dwóch lat od zakończenia leczenia, do 44% po upływie tego okresu [74][78][83][84][94][109][110][111][137][221]. W początkowym stadium uszkodzenie słuchu dotyczy jedynie wysokich częstotliwości (powyżej 8 kHz) i długo pozostaje niedostrzegane dla chorego. Rzadko pogłębia się po zakończeniu leczenia, ale hipotetycznie w kolejnym stadium może obejmować coraz niższe częstotliwości, niezbędne dla prawidłowego zrozumienia mowy. W sensie klinicznym odpowiadając objawom presbyacsis, tzw. „głuchoty starczej”, włączając w to zjawisko deprywacji słuchowej oraz trudności z rozumieniem mowy – na zasadzie „słyszę ale nie rozumiem” (nie rozróżniam fonemów). Jest to tym bardziej ważne, że zbliżonych charakterem do niedosłuchu ototoksycznego cech starzenia się narządu słuchu można spodziewać się już u pacjentów powyżej 25-30 r.ż. Należy zatem pamiętać, że obniżanie się czułości słuchu dla wysokich częstotliwości, postępujące w tempie 1-1,2 dB rocznie

(~10-15 dB/dekadę życia wśród mężczyzn oraz ~5-10 dB/dekadę życia wśród kobiet) i obejmujące coraz niższe częstotliwości jest charakterystyczne dla fizjologicznego procesu starzenia się organizmu. Nie powinno się zatem w szczególności dopuszczać do pogłębiania niedosłuchu związanego z wiekiem, choćby przez wzgląd na ryzyko towarzyszącej deprivacji słuchowej i pozaślimakowych cech niedosłuchu. W okresie postlingwalnym objawiających się nie tylko pogorszeniem samego słyszenia, ale również pośrednio zależącymi od tego trudnościami w zrozumieniu mowy. Dlatego zwraca się uwagę na fakt, że niedosłuch ototoksyczny indukowany jatrogenie w trakcie leczenia przeciwnowotworowego nie jest tylko problemem medycznym dotyczącym ucha, ale kolejno wpływa na rozwój mowy, komunikację werbalną, postępy edukacyjne oraz rozwój psychologiczny i socjoemocjonalne dorastanie w społeczeństwie [95][96][152].

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że 30-50% dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej cisplatyną i karboplatyną wykazuje cechy niedosłuchu, co najmniej w stopniu lekkim [74]. Spośród wielu doniesień naukowych na temat skutków ubocznych leczenia przeciwnowotworowego guzów litych, objawiających się niedosłuchem spowodowanym ototoksycznością zastosowanych leków, jedynie nieliczne prace dotyczą bezpośrednio populacji pediatrycznej, a tym bardziej przypadków neuroblastoma czy guzów germinalnych. Z prac Laverdière i Grewal wynika, że najczęściej diagnozowaną chorobą, w przebiegu leczenia której indukowany jest odbiorczy niedosłuch pochodzenia ototoksycznego, jest neuroblastoma. W drugiej kolejności są to osteosarcoma, guzy germinalne i medulloblastoma [10][86]. Jednak, w zależności od opracowań oraz przyjętych audiometrycznych kryteriów definiowania ototoksyczności, szacuje się wystąpienie jatrogennego niedosłuchu u dzieci poddanych leczeniu onkologicznemu z wykorzystaniem pochodnych platyny, na poziomie ok. 50-60% [202] (*varia*: 13-96% [72], 22-70% [73], 35-50% [74], 89% [75]). Definiując go jako niedosłuch czuciowo-nerwowy [10][71][75][74][76][77][78][79][80][81][82][83][84][85][86][87][88][89][90][91][92][93][94], który w 15-54% wkracza w zakres dźwięków mowy i istotnie upośledza komunikację werbalną [74][79][222]. Fetoni i wsp. szacują częstość występowania niedosłuchów w grupie dzieci leczonych z użyciem pochodnych platyny na 25%, z czego u 8,9% niedosłuch wykazywał cechy progresyjnego pogłębiania się [223]. W innych pracach autorzy wskazują, że nawet 70% pacjentów odczuwa subiektywnie niedosłuch, a 40-50% z nich wymaga protezowania aparatami słuchowymi [10][79][83][84][94].

Pierwsze doniesienia na temat ototoksyczności cisplatyny określały próg detekcji niedosłuchu odpowiednio na poziomie 20/15 dB (Dreschler) i 15/10 dB (Van der Hulset), uzyskiwany dla pomiarów którejkolwiek z pojedynczych częstotliwości lub co najmniej dwóch częstotliwości następujących po sobie [213]. Wychodząc ze zbliżonych założeń oraz zaproponowanej przez siebie skali oceny ototoksycznie indukowanego niedosłuchu, Brock i wsp. w badaniach klinicznych z 1991 roku wykazali upośledzenie słuchu aż u 50% dzieci leczonych cisplatyną i jej pochodnymi [78][18]. A następnie w kolejnych latach obserwacji i jednej z najistotniejszych prac poruszających zagadnienie indukowanego ototoksycznie niedosłuchu, uściślając wartość tą do 60% [152]. Wśród ciągle nielicznych prac na temat ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego, Laverdière i wsp. najlepiej dokumentują zjawisko wystąpienia niedosłuchu odbiorczego w grupie osób leczonych z powodu zdiagnozowanego zwojaka zarodkowego współczulnego. Z ich publikacji wynika, że 62% wyleczonych miało uszkodzony słuch. Z czego 32% w stopniu lekkim i średnim (w zakresie wysokich częstotliwości), a 30% w stopniu umiarkowanym i głębokim, upośledzającym zdolność rozumienia mowy. Tym nie mniej autorzy Ci wskazują, że nie znaleziono istotnej korelacji pomiędzy całkowitą dawką cisplatyny a indukcją niedosłuchu [10]. Analiza dużej grupy dzieci poniżej 5 roku życia, leczonych z powodu neuroblastoma, przeprowadzona przez Kushnera i wsp., ujawniła niedosłuch u co najmniej 25% pacjentów leczonych standardową dawką cisplatyny ( $400\text{mg}/\text{m}^2$ ). U 54% leczonych wysokimi dawkami cisplatyny ( $600\text{mg}/\text{m}^2$ ) oraz u 50% leczonych kombinacją cisplatyny i karboplastyny. Autorzy podają, że w zależności od przyjętego schematu leczenia neuroblastoma od 27% do 61% pacjentów demonstruje po zakończonym leczeniu głęboki niedosłuch. Średnie występowanie niedosłuchu ototoksycznego przedstawiają jednak na poziomie 40% całej badanej populacji, co każe przypuszczać, że zwiększone ryzyko wystąpienia niedosłuchu wiąże się z niskim wiekiem pacjentów [79]. Z tych samych badań wynika też, że 47% pacjentów miało zdiagnozowany niedosłuch w zakresie wysokich częstotliwości audiometrycznych [224]. Z opracowań Kaneko i wsp. oraz Moreno i wsp. niedosłuch potwierdzono kolejno u 21,6% oraz 49,1% pacjentów leczonych z powodu neuroblastoma [58][225]. Cohen i wsp. wskazują na pojawienie się niedosłuchu u 73% obserwowanych przez siebie pacjentów z neuroblastoma, zaznaczając, że jest to najczęstsze schorzenie stanowiące odległe następstwo leczenia przeciwnowotworowego [226]. Armstrong i wsp. podają, że spośród wszystkich obserwowanych przez nich

pacjentów, 89% demonstruje zauważalny niedosłuch, w większości przypadków wymagający protezowania aparatami słuchowymi [75]. Precyzyjniej wskazuje się również, że ok. 20-35% pacjentów nabywa niedosłuch w zakresie dźwięków mowy („250-4000Hz”), a ok. 20-64% nabywa niedosłuch w zakresie wysokich częstotliwości [74]. W badaniach omówionych przez Stefanowicz przedstawiono, że dwoje na siedmiu pacjentów z NBL miało zdiagnozowany niedosłuch [63]. W opracowaniach publikowanych przez Simon i wsp. niedosłuch zaobserwowano u 26,5% pacjentów z rozpoznaniem neuroblastoma (5% w stadium zaawansowania choroby I – III, 2 % w stadium IVS i 27% w stadium IV). Uzyskano w ten sposób korelację występującego niedosłuchu ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby [64]. Badania prowadzone przez Gurneya i wsp. wykazały, że blisko 30% pacjentów leczonych z powodu neuroblastoma wykazuje cechy niedosłuchu, istotnie wpływające na zdolności rozwoju mowy, umiejętności czytania i komunikacji [96][227]. Yancey i wsp. analizując wyniki badań słuchu 102 osób, zaobserwowali występowanie niedosłuchu u 42% z nich, wskazując w szczególności na 28%-owe występowanie niedosłuchów w stopniu co najmniej umiarkowanym do głębokiego. Jedynie u 5% z rozpoznaniem guza germinalnego, ale jednocześnie u 48% osób z rozpoznaniem neuroblastoma (w 24 przypadkach był to niedosłuch w stopniu  $\geq 3$  w skali Brock). Przy czym wskazywali też, że płeć męska, kumulacyjna dawka cisplatyny i niski wiek stanowią odrębne i niezależne czynniki ryzyka wystąpienia niedosłuchu [73]. Jedne z najnowszych doniesień Wei i Yuan identyfikują niedosłuch w grupie dzieci leczonych z rozpoznania neuroblastoma i hepatoblastoma na poziomie 23,7% [151]. Z kolei w grupie pacjentów zdiagnozowanych z powodu guza germinalnego, Hale i wsp. podają, że 58% grupy badanej demonstrowało cechy charakterystyczne dla nabytego niedosłuchu ototoksycznego [228]. W innych obserwacjach, Dubs i Jacky podają, że klinicznie potwierdzony niedosłuch odnotowali u wszystkich pacjentów leczonych wysokimi dawkami karboplatyny w połączeniu z etopozydem. Parsons i wsp. wykazali, że wśród wszystkich (n=11) osób z rozpoznaniem neuroblastoma zaobserwowali niedosłuch, który w 82% przypadków obejmował zakres częstotliwości charakterystycznych dla dźwięków mowy [139]. W większości przypadków oprócz charakterystycznego, wysokoczęstotliwościowego niedosłuchu odbiorczego, zwraca się ponadto uwagę na możliwość wystąpienia zjawiska szumów usznych [149].



Również dane zebrane podczas badań prowadzonych na potrzeby powyższej pracy wskazują, że w zależności od przyjętego sposobu definiowania i wyrażania niedosłuchu, w I grupie badanej - z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego, stwierdza się go u od 16,2% (przy najmniej restrykcyjnej ocenie, bazującej na wartości średniej audiogramu, określanej przez wytyczne WHO) do 64,8% (na podstawie najbardziej restrykcyjnej oceny, wynikającej z arbitralnej oceny wystąpienia jakichkolwiek istotnych nieprawidłowości w zapisie audiogramu lub DP-gramu). Analogicznie, niedosłuch stwierdza się u od 13,8% (przy najmniej restrykcyjnej ocenie bazującej ocenie wartości średniej audiogramu, określanej przez wytyczne WHO) do 65,5% pacjentów (na podstawie najbardziej restrykcyjnej oceny, wynikającej z arbitralnej oceny wystąpienia jakichkolwiek istotnych nieprawidłowości w zapisie audiometrycznym lub DP-gramie) w II grupie badanej, z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego. Podkreślając po raz pierwszy w tym miejscu fakt, że brak powszechnie przyjętego standardu wyrażającego dość subtelny charakter indukowanych ototoksycznie niedosłuchów, uniemożliwia jednoznaczny sposób wyrażania częstości ich występowania. Przyjmując inny sposób selekcjonowania osób z niedosłuchem, jakim było wyrażenie wartości średniej liczonej w sześciu różnych pasmach częstotliwości, niedosłuch identyfikowano od 18,9% do 64,8% osób w grupie pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz od 18,5% do 66,6% osób w grupie pacjentów z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego.

Z kolei przyjęcie do wyrażenia głębokości i częstości występowania niedosłuchu średnich wartości audiometrycznych (dane ujęte w *Tabeli 35*, *Tabeli 36* i *Tabeli 37*; *ANEKS*) liczonych dla wszystkich zmierzonych częstotliwości poniżej 6 kHz oraz wszystkich zmierzonych częstotliwości powyżej 6 kHz, niedosłuch stwierdzono u 29,7% do 62,1% w grupie pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz od 17,2% do 58,6% w grupie pacjentów z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego. Analogicznie, przyjęcie do wyrażenia głębokości i częstości występowania niedosłuchu średnich wartości audiometrycznych dla wszystkich zmierzonych częstotliwości poniżej 8 kHz oraz wszystkich zmierzonych częstotliwości powyżej 8 kHz, pozwoliło na określenie niedosłuchu u 40,5% do 62,1% pacjentów w grupie z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz od 20,6% do 62,0% pacjentów w grupie z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego.

Niezależnie od sposobu wyrażania wartości średniej niedosłuchu, zebrane i przedstawione powyżej wyniki badań audiologicznych oraz ich analiza statystyczna, wskazują na użyteczność, skuteczność i celowość wykorzystania audiometrii tonalnej do oceny skutków ubocznych leczenia przeciwnowotworowego, demonstrowanego w postaci indukowanego jatrogenie niedosłuchu. Mając na uwadze fakt, że nie zawsze możliwe jest określenie stanu narządu słuchu na podstawie dokładnej analizy przebiegu audiogramu, zachodzi konieczność uogólnienia uzyskanych wyników oraz ich uproszczony opis. Przyjęcie w tym celu różnorodnych sposobów wyrażania wartości średniej progów słyszenia, dają u tego samego pacjenta często skrajne wartości parametryczne, prowadząc do kompletnie odmiennej oceny. Wielokrotnie niedoszacowując istotności pojawiającej się dysfunkcji narządu słuchu, w kontekście pogorszenia funkcji komunikatywnych. Przyjęcie wartości średniej dla częstotliwości zalecanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) prowadzi bardzo często do przeoczenia niedosłuchu. Analiza wyników, które zawiera *Tabela 35* (dla pacjentów ze zdiagnozowanym zwojakiem zarodkowym współczulnym; ANEKS) i *Tabela 36* (dla grupy pacjentów ze zidentyfikowanym pozaczaszkowym guzem germinalnym; ANEKS) pokazuje, że jedynie 6 (16,2%) pacjentów z NBL i 4 (13,8%) pacjentów z GCT miałyby zdiagnozowany niedosłuch przy zastosowaniu wytycznych WHO. Przyjęcie najbardziej restrykcyjnej oceny, polegającej na uwzględnieniu jakichkolwiek istotnych nieprawidłowości w audiogramie lub DP-gramie, pozwala natomiast na zdiagnozowanie niedosłuchu już w grupie 24 (64,8%) pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz w grupie 19 (65,5%) osób z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego.

Podobnie sytuacja kształtuje się gdy do wyrażenia głębokości i częstości występowania niedosłuchu przyjmujemy skale arbitralne: CTCEA v4.03, P.R.Brock, K.W.Chang, SIOP Boston. Przyjmując za kryterium wystąpienia niedosłuchu, niezależnie od jego głębokości, osiągnięcie któregośkolwiek stopnia w skali, innego niż 0. Tym samym, w grupie pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego, niedosłuch zdiagnozowano u 45,9% (w skali P.R.Brock) do 78,4% osób (w skali SIOP Boston). I analogicznie, w grupie pacjentów z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego, niedosłuch zdiagnozowano u 34,5% (w skali P.R.Brock) do 82,7% osób (w skali SIOP Boston). Analiza literatury, pokazuje jednak, że również inni autorzy zwracają uwagę na duże rozbieżności w wykrywaniu indukowanych ototoksycznie niedosłuchów, w

zależności od przyjętych skal. Jak podaje Stenger i wsp. oraz Knight i wsp., na podstawie badań przeprowadzonych na grupie 284 pacjentów leczonych z wykorzystaniem cisplatyny, skala SIOP Boston pozwala na wykrycie większej ilości niedosłuchów niż jakakolwiek inna skala. Co więcej, pozwala też na precyzyjniejszą identyfikację ciężkich i głębokich niedosłuchów w stosunku do skali CTCAE oraz wcześniej prowadzi do identyfikacji jakichkolwiek pojawiających się niedosłuchów o potencjalnym podłożu ototoksycznym [200][229]. Z prac Knight i wsp. wynika, że spośród 40-56% osób ze zdiagnozowanym niedosłuchem, blisko 7-22% demonstruje jego głęboki stopień. Autorzy wskazują, że różnice te wynikają przede wszystkim z doboru odpowiedniej skali oceny ototoksyczności. W odniesieniu do skali P.R.Brock (40%), skali CTCAE (51%), SIOP Boston (55%) i ASHA (56%) są zdolne do wykrywania większej ilości niedosłuchów, w jakimkolwiek stadium i jakiegokolwiek głębokości. Autorzy wskazują również, że głębokie niedosłuchy rozpoznawane pod koniec terapii, identyfikowane są w 7% przy użyciu skali P.R.Brock, w 18% wg skali CTCAE i w 22% przy zastosowaniu skali SIOP Boston. Poza tym skala SIOP Boston pozwala na wcześniejszą detekcję niedosłuchów aniżeli pozostałe ze skal. Dlatego autorzy sygnalizują pewną nadrzędność skali SIOP Boston nad skalami ASHA, P.R.Brock i CTCAE. Jednakże podkreślają konieczność ciągłego udoskonalania skal oceny ototoksyczności, wskazując skalę SIOP Boston, jako punkt wyjścia do dalszych prac [229].

Biorąc pod uwagę pewne matematyczne niedoskonałości wynikające ze zróżnicowanych sposobów uśredniania pomiarów audiometrycznych (średnie arytmetyczne, średnie geometryczne, uśrednianie logarytmiczne) oraz trudności z precyzyjnym wyrażaniem w ten sposób głębokości niedosłuchu, jak również wytyczne National Cancer Institute - Cancer Therapy Evaluation Program (NCI/CTEP) nakazujące obiektywizację oceny stanu narządu słuchu dla potrzeb terapii przeciwnowotworowej (obiektywizację w postaci przyjęcia oceny wynikającej z gradacyjnej/stopniowanej skali oceny skuteczności leczenia przeciwnowotworowego), należy rozważyć zasadność i wskazać główny powód wprowadzenia powyższych skal. Wynika on bowiem z faktu, że specjalistyczny zapis różnorodnych wyników badań audiologicznych i zróżnicowane sposoby podawania wartości średniej nie zawsze pozwalają specjalistom różnych dziedzin na zorientowanie się w wadze problemu na jaki napotykają w kontekście zjawiska ototoksyczności. Nawet najlepiej uśredniony wynik, odniesiony do najbardziej

restrykcyjnej normy, często bywa niejednoznaczny w interpretacji dla nie-audiologów, tj. wszystkich innych specjalistów biorących udział w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowej, niż osoby biegłe w diagnostyce narządu słuchu. Tą kwestię porusza również Chang [195]. Z uwagi na powyższy aspekt oraz różnorodność i mnogość badań służących do oceny stanu narządu słuchu (odzwierciedlających indukowany ototoksycznie niedosłuch odbiorczy) przyjęto przedstawiać wyniki w odparciu o kilkustopniowe skale, odnosząc je do pomiarów uzyskanych dla „lepszego” ucha. W przeciwieństwie chociażby do prac Bass i wsp. którzy analizowali wyniku ucha gorszego [198]. Choć na przestrzeni ostatnich 25 lat powstało kilka takich skal, to ostatecznie wciąż brakuje tej jednej, optymalnej, ogólnie wypracowanej i powszechnie zalecanej do oceny zjawiska ototoksyczności. Zasadniczo funkcjonujące skale dzielą się na dwie grupy: na te, oceniające zmianę wartości audiometrycznych w stosunku do badania wstępnego, wykonanego przed rozpoczęciem leczenia oraz te, które oceniają absolutne, bezwzględne progi słuchowe uzyskane w danym momencie czasu. Mimo ich ciągłej ewolucji, modernizacji i udoskonalania, obecnie używane skale (CTCAE v4.03, ASHA, P.R.Brock oraz K.W.Chang) nie odnoszą się bezpośrednio do wpływu niedosłuchu na codzienne, życiowe sytuacje i niedoszacowują subtelnych wysokoczęstotliwościowych deficytów słyszenia. Nie są też wystarczająco przystępne by stać się źródłem informacji dla pacjenta. Dopiero zaproponowana przez Brock i Knighta w 2012 roku skala SIOP Boston wprowadza takie spojrzenie na problem ototoksyczności – łatwe do przekazania pacjentowi i jego rodzinie, stosunkowo łatwe w interpretacji przez innych specjalistów i odnoszące się do subiektywnego odczucia w codziennym życiu. Przynosząca zalecenia i wskazówki do dalszego ewentualnego postępowania. Pomimo niezaprzeczalnie słusznej idei wprowadzenia skal oceny ototoksyczności Gurney i wsp. podkreślają, że są one wciąż tylko szacunkowe, nieprecyzyjne i niedokładne w swoim zastosowaniu [196]. Skale przyjęte do oceny ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego mają istotne ograniczenia i wady, które mogą prowadzić do niedoszacowania niedosłuchu, tj. do niewystarczająco precyzyjnej oceny zjawiska ototoksyczności [78]. Zauważyć można, że jedynie skala K.W.Chang i SIOP Boston uwzględniają pomiary czułości słuchu powyżej standardowego zakresu częstotliwości audiometrycznych, tj. powyżej 8 kHz. Z drugiej strony swoistym mankamentem skali K.W.Chang jest dopuszczalne przyjęcie do oceny ototoksyczności pomiarów progów słyszenia uzyskanych dla badań przewodnictwa

kostnego. Co prawda jedynie w sytuacji uzyskania nieprawidłowych wyników pomiarów tympanometrycznych, ale w tym miejscu należy pamiętać o ograniczeniu pasma pomiarowego w badaniu przewodnictwa kostnego (zgodnie z obowiązującymi normami jedynie do częstotliwości 4 kHz), jak również o wysokoczęstotliwościowym charakterze niedosłuchów indukowanych ototoksycznie. O ile skala K.W.Chang uwzględnia badania przewodnictwa powietrznego i zakłada skalowanie niedosłuchu w oparciu o pomiary rejestrowane również dla częstotliwości powyżej 4 kHz, to przyjęcie do oceny ototoksyczności wyników badań przewodnictwa kostnego automatycznie wyłącza taką możliwość. Mimo wszystko publikacje pokazujące korelacje pomiędzy omawianymi skalami wskazują ich dużą zbieżność i zbliżoną czułość. Najczęściej wykorzystywane są skale CTCAE oraz P.R.Brock. Rzadziej ASHA i K.W.Chang. Najmniej doniesień odnosi się do będącej wciąż w fazie weryfikacji, skali SIOP Boston.

Również i w tej pracy zwrócono uwagę na skuteczność poszczególnych skal oceniających głębokość indukowanego ototoksycznie niedosłuchu: skali NCI CTCAE v4.03, P.R.Brock, K.W.Chang oraz SIOP Boston. Wyniki zebrane w *Tabeli 38*, *Tabeli 39* i *Tabeli 40* pokazują, że wykrywalność niedosłuchu przy zastosowaniu skali CTCAE v4.03 osiąga kolejno 48,6% (18 przypadków) w grupie osób z rozpoznaniem neroblastoma i 41,4% (12 przypadków) wśród osób z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego. Nie rozważając informacji o głębokości niedosłuchu (gradacji skali) należy zwrócić uwagę, że przyjęcie skali P.R.Brock, pozwoliło na zidentyfikowanie niedosłuchu, kolejno u 45,9% pacjentów (17 przypadków) w grupie osób z rozpoznaniem neuroblastoma i 34,5% pacjentów (10 przypadków) wśród osób z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego. Co należy interpretować jako spadek wykrywalności niedosłuchu względem skali CTCAE v.4.03. Poprawę wykrywalności dawało przyjęcie skali K.W.Chang, dzięki której niedosłuch zidentyfikowano u 56,7% osób (21 przypadków) w grupie osób z rozpoznaniem neuroblastoma i 44,8% osób (13 przypadków) wśród osób z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego. Najnowsza i najbardziej restrykcyjna ze skal SIOP Boston, pozwalała w analogicznych przypadkach na zidentyfikowanie niedosłuchu u 78,4% osób (29 przypadków) w grupie z rozpoznaniem neuroblastoma i 82,7% osób (24 przypadków) w grupie z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego. Również analiza statystyczna tych danych, w korelacji z przyjętym „złotym standardem” (wyrażającym fakt wystąpienia jakichkolwiek

istotnych nieprawidłowości w zapisie audiometrycznym lub DP-gramie), ujęta w Tabeli 17, pozwala wyciągnąć wnioski stanowiące o największej czułości skali SIOP Boston oraz największej swoistości skal CTCAE v4.03 i P.R.Brock. Należy przez to rozumieć, że przyjęcie do oceny stanu narządu słuchu skali SIOP Boston pozwala na wykrycie praktycznie wszystkich przypadków niedosłuchu indukowanego w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Nawet kosztem wywoływania „fałszywych alarmów”. Mankamentem tej skali jest jednak jej niska swoistość, świadcząca o tym, że w wielu przypadkach nieistotnych zmian w audiogramie, rozumianych chociażby jako niewielkie i nieznaczne odstępstwa od normy dla pojedynczych częstotliwości (wynikające np. z nieprawidłowo założonych słuchawek, generujących zjawisko fal stojących w przewodzie słuchowym zewnętrznym, niskiego poziomu wiarygodności odpowiedzi, znużenia badaniem, etc.), przypisuje pacjentowi wartości świadczące o potencjalnym niedosłuchu. Oba te zjawiska można tłumaczyć jednak wysoką restrykcyjnością oceny w skali SIOP Boston, która zawiera w sobie parametr, wymuszający ocenę jakichkolwiek odstępstw od normy, dla którejkolwiek częstotliwości audiometrycznej powyżej 4kHz. Z kolei porównywalne ze sobą skale CTCAE v4.03 oraz P.R.Brock, cechujące się wysoką swoistością, wykazywały niższą czułość, oscylującą na poziomie 60-70%. Ich duża swoistość, a więc zdolność do identyfikowania pacjentów zdrowych, wynika bowiem z przyjętego dość wysokiego progu identyfikującego niedosłuch (>40dB) oraz ograniczenia pola oceny audiogramu do 8kHz. Z tych samych powodów wynikać może niższa czułość obu skal, ponieważ wiele indukowanych ototoksycznie niedosłuchów występuje jedynie w zakresie wysokich częstotliwości (>8kHz) lub z uwagi na swój charakter – audiogramu opadającego wraz ze wzrostem częstotliwości – w paśmie konwencjonalnych częstotliwości audiometrycznych osiąga nie więcej jak 35-40 dB HL. W odniesieniu do powyższych skal, które osiągały 100% czułość lub swoistość oceny, w pewnym sensie najbardziej wiarygodnie wypada skala K.W.Chang, która z jednej strony osiągnęła 95% swoistości, a z drugiej strony 76% czułości. Spowodowane jest to faktem, że z jednej strony identyfikuje i różnicuje już 20-40 dB-owe odstępstwa od normy, a dodatkowo osobno rozważa nieprawidłowości w paśmie wysokich częstotliwości (6-12 kHz). Nie nadinterpretuje, nieistotnych dla rozumienia mowy, ubytków słuchu powyżej 12 kHz, a z drugiej strony może nie zauważać pierwszych symptomów ototoksycznego niedosłuchu pojawiających się poza tym zakresem.

Co więcej, posługując się narzędziami analizy statystycznej wykazano zgodność poszczególnych skal z czterema różnymi sposobami uśredniania wartości audiometrycznych: wartości średniej niskotonowej <6kHz, średniej wysokotonowej >6kHz, średniej niskotonowej <8kHz oraz średniej wysokotonowej >8kHz. Z analizy współczynników zgodności W.Kendalla oraz średniego współczynnika korelacji Spearmana można wnioskować o bardzo wysokiej zgodności gradacji wszystkich ze skal ze stopniowaniem niedosłuchów na podstawie powyższych wartości średnich. Niewielkie różnice współczynnika W.Kendalla, wskazują jednak, że skala P.R.Brock lepiej koreluje z wartością średnią obliczaną <8kHz, skala K.W.Chang lepiej koreluje z wartością średnią obliczaną >6 kHz, a skala SIOP Boston najlepiej koreluje z wartością średnią obliczaną >8 kHz. Na podstawie tego można wnioskować, że dwie najnowsze skale wyrażające ototoksyczność leczenia przeciwnowotworowego, K.W.Chang oraz SIOP Boston najlepiej odzwierciedlają wysokotonowy charakter niedosłuchów indukowanych w procesie leczenia przeciwnowotworowego i najlepiej korelują z głębokością niedosłuchu ocenianego właśnie w audiometrii wysokoczęstotliwościowej.

Odnosząc powyższe dane do doniesień literaturowych należy zauważyć, że z opublikowanych w 2014 przez Landier i wsp. badań wynika, iż przedstawiana w piśmiennictwie duża rozpiętość występowania indukowanego ototoksycznie niedosłuchu (oscylująca w grupie osób leczonych z powodu rozpoznania neuoblastoma w zakresie od 13% do 95%) spowodowana jest brakiem jednolitej i ogólnie przyjętej skali wyrażającej stopień utraty słuchu spowodowanej ototoksycznością leczenia [76]. Autorzy wskazują, że tak duża rozpiętość wyników, wynika nie tylko z zastosowania różnych skal, ale też ich schematycznego zróżnicowania. Podobne założenia w swoich pracach przedstawia również Chang. Zwracając uwagę na brak powszechnie przyjętego systemu oceny ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego, brak dobrze scharakteryzowanych protokołów audiologicznych oraz brak konsekwentnego systemu oceny stopnia niedosłuchu. Czego skutkiem jest z kolei brak wytycznych dla dalszego postępowania z pacjentem. Szczególnie w aspekcie charakteryzującym kliniczne znaczenie i funkcjonalną istotę ototoksyczności oraz jej wpływ na funkcje poznawcze zmysłu słuchu. Rozumiejąc przez to ogólne zalecenia medyczne, wskazania do zmiany sposobu leczenia, przyjęcia innych form terapii i rehabilitacji audiologicznej, preferowanego usadzenia w szkolnych ławkach czy wręcz konieczność interwencji w postaci aparatów słuchowych (23% obserwowanych

pacjentów), systemów FM (10% pacjentów) czy kwalifikacji do implantacji ślimakowej [195]. Landier i wsp. zestawili i porównali ze sobą powyższe skale, określając powszechność występowania i stopień głębokości indukowanego leczeniem przeciwnowotworowym niedosłuchu, jak również ich kompatybilność i zgodność między sobą [76]. Pierwszym wnioskiem płynącym z tego zestawienia jest stwierdzenie, że skala ASHA nie stopniuje głębokości niedosłuchu, a odnotowuje jedynie fakt jego wystąpienia. Ponieważ ocenia jedynie absolutną, bezwzględną utratę słuchu, obserwowaną w trakcie leczenia, może niedoszacowywać komunikatywnie istotnych deficytów słyszenia, bez uwzględnienia jego głębokości i charakteru. Jednocześnie może być to tzw. „fałszywy alarm” wynikający z niewielkiego niedosłuchu przewodzeniowego, jak i poważny niedosłuch odbiorczy w stopniu istotnie wpływającym na komunikatywność pacjenta. Tym samym nie bardzo można ją skorelować z innymi skalami. Wg Landier i wsp. zjawisko wystąpienia jakiegokolwiek niedosłuchu (w grupie pacjentów poddanych ekspozycji na kumulacyjną dawkę 400 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny) skala ASHA określa na poziomie 64%, skala P.R.Brock na poziomie 64%, NCI CTCAEv3 na poziomie 69% a skala K.W.Chang na poziomie 71%. W grupie pacjentów po ekspozycji na kumulacyjną dawkę 400 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny oraz 1700 mg/m<sup>2</sup> karboplatyny zjawisko wystąpienia jakiegokolwiek niedosłuchu skala ASHA określa na poziomie 87%, skala P.R.Brock na poziomie 87%, NCI CTCAEv3 na poziomie 86% a skala K.W.Chang na poziomie 90%. Daje to statystycznie bardzo wysoką zbieżność i wykrywalność niedosłuchu, rozumianego jako wszelkie odstępstwo od normy, w przypadku każdej ze skal. Nieco bardziej rozbieżnie wygląda to w kwestii stopniowania głębokości niedosłuchu w dwóch grupach pacjentów, różniących się stosowanym schematem leczenia. W pierwszej grupie pacjentów narażonych jedynie na cisplatynę, głęboki niedosłuch skala P.R.Brock określała na poziomie 8%, skala K.W.Chang na poziomie 32%, a CTCAEv3 na poziomie 47%. Analogicznie w drugiej grupie osób narażonych na cisplatynę oraz karboplatynę, głęboki niedosłuch potwierdzono u 30% (wg P.R.Brock), 59% (wg K.W.Chang) i 71% (wg NCI CTCAEv3). Zakładając, że z definicji głębokiego niedosłuchu, pacjenci wymagaliby protezowania przy pomocy aparatów słuchowych, konieczność ich stosowania demonstrowało 28,8% pacjentów w pierwszej grupie i 58,4% w drugiej grupie. Wynika z tego, że najbardziej trafną diagnozę, korelującą z uzasadnioną koniecznością stosowania aparatów słuchowych (będących odpowiednią formą terapii w przypadku osób z głębokim



niedosłuchu, utrudniającym komunikację werbalną) w najlepszym stopniu uzyskać można przy zastosowaniu skali K.W.Chang. Skala P.R.Brock niedoszacowuje głębokości niedosłuchów, a skala NCI CTCAEv3 jest z kolei zbyt restrykcyjna. Z przedstawionych przez Landier i wsp. badań wynika, że zgodność w wykrywaniu niedosłuchu pomiędzy skalami ASHA i P.R.Brock wynosi - 99,3%, pomiędzy ASHA i NCI CTCAEv3 - 100%, ASHA i K.W.Chang - 99,3%, P.R.Brock i NCI CTCAEv3 - 100%, P.R.Brock i K.W.Chang - 99,6% oraz K.W.Chang i NCI CTCAEv3 - 100%. Zgodność między skalami w wykrywaniu głębokiego niedosłuchu wynosiła 48,4% w zestawieniu P.R.Brock i NCI CTCAEv3, 52,8% w zestawieniu P.R.Brock i K.W.Chang oraz 89% w zestawieniu K.W.Chang i NCI CTCAEv3. W przypadku pacjentów funkcjonalnie wymagających protezowania aparatami słuchowymi, jedynie 49,1% miało określony niedosłuch wg skali P.R.Brock, w porównaniu do 91,3% wg skali K.W.Chang i 100% według skali NCI CTCAEv3. Z tak przedstawionych danych wynika, że choć skala K.W.Chang najlepiej odwzorowuje problem ototoksyczności, to pomiędzy skalami nie ma istotnych różnic w dyskryminowaniu przypadków ubytku słuchu oraz słuchu prawidłowego. Główne różnice w zgodności skal wynikają zatem choćby z uwagi na przyjętą wartość „odcicia”, tj. minimalną wartość poziomu natężenia dźwięku odpowiadającą czułości słuchu uznawanego za normę. Wartość ta określona poniżej 40 dB wg skali P.R.Brock, szczególnie w wąskim zakresie częstotliwości, powodowała niedoszacowanie występowania wielu niedosłuchów. Choć zaznaczyć należy także, że wartość 40 dB przyjęta została arbitralnie i to właśnie dlatego, że stanowiła wartość graniczną dla rozważań nad koniecznością stosowania aparatów słuchowych. Przyjęcie tej wartości poniżej 20 dB w skali K.W.Chang i NCI CTCAEv3 spowodowało zdecydowaną poprawę czułości i wykrywalności deficytów słuchu. Autorzy zwracają jednak uwagę na inny istotny fakt. Z uwagi na brak wyników badań sprzed rozpoczęcia leczenia (na co mógł mieć wpływ stan zaawansowania choroby, zbyt młody wiek pacjenta, niski poziom współpracy, etc.) w blisko 50% przypadków nie można było zastosować skali ASHA oraz w blisko 30% skali NCI CTCAEv3. Jest to poważne ograniczenie przydatności tych skal. W dużej mierze dyskwalifikuje je bowiem z użycia, na korzyść skal P.R.Brock i K.W.Chang, które to nie wymagają badań „wstępnych” sprzed rozpoczęcia leczenia. Z kolei wymagają dość dużej ilości danych. Jak zauważa Chang, w prawie połowie obserwowanych przez niego przypadków, brakuje pomiarów półoktawowych, dla 3 i 6

kHz, a ich brak uniemożliwia precyzyjne określenie ubytku słuchu w skali CTCAE [195]. Przy czym skala CTCAE nie precyzyje w jaki sposób aproksymować te wartości.

Z prac Bass i Huang z 2014 roku, wynika, że silna korelacja kształtuje się pomiędzy skalami K.W.Chang i SIOP Boston [198]. Autorzy podkreślają, że zaletą skali K.W.Chang jest wykrywalność nawet lekkich niedosłuchów, a podział stopni 1 i 2 na 1a i 1b, 2a i 2b pozwala na jeszcze dokładniejsze rozgraniczenie i stopniowanie subtelnych uszkodzeń narządu słuchu. Wskazują również, że uszczegółowienie skali SIOP Boston przez zaimplementowanie powyższego podziału oraz decyzja o globalnym wprowadzeniu skali SIOP Boston do praktyki klinicznej przyniosłaby jeszcze większe korzyści i możliwości w ocenie ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego. Podkreślają również inny aspekt supremacji skali SIOP, a mianowicie przyjęte w niej odniesienie oceny ototoksyczności do absolutnych progów słuchowych, zmierzonych u pacjenta w danym momencie. W przeciwieństwie do innych skal, które swoją ocenę uzależniają od relatywnych obserwacji pogarszania się zapisów audiometrycznych względem audiogramu wstępnego. Autorzy dokonali porównania oceny audiologicznej tej samej grupy pacjentów, przedstawionych zarówno w skali SIOP Boston i K.W.Chang, uzyskując bardzo silną korelację obu skal (współczynnik korelacji  $\sim 0,89$ ). Obserwowana na tej samej grupie badanej wykrywalność niedosłuchów wynosiła 66% wg skali K.W.Chang i 74% wg skali SIOP Boston, dając niewielką przewagę na korzyść SIOP Boston. Co bardziej istotne, skala SIOP Boston okazała się bardziej czuła w wykrywalności niedosłuchów, ponieważ aż 23% pacjentów skategoryzowanych w skali K.W.Chang na stopień 0 (tj. brak ototoksycznie indukowanego niedosłuchu) uzyskało stopień 1 w skali SIOP Boston. Mniej rozbieżności odnotowano dla tzw. „klinicznie istotnych niedosłuchów”, czyli ewidentnie spowodowanych ototoksycznością leczenia i potencjalnie mogących wpływać na proces zrozumienia mowy (kategoryzowanych co najmniej w stopniu 2). Według skali K.W.Chang wynik taki uzyskało 41%, a wg skali SIOP Boston 48% badanych. Z drugiej strony, aż 53% chorych zaklasyfikowanych do grupy 2 wg skali SIOP Boston, miało w skali K.W.Chang niższy stopień oceny niedosłuchu - było niedoszacowanych diagnostycznie. Nie wpływało to jednak istotnie niekorzystnie na wykrywalność owych „klinicznie istotnych niedosłuchów”. Skądinąd autorzy wskazują, że obie skale bardzo dobrze korelują ze sobą jeśli chodzi o wykrywalność głębokich niedosłuchów, wymagających protezowania aparatami słuchowymi. W przypadku obu skal oscylującą na

poziomie 35%. Jednak z uwagi na fakt, że 22% pacjentów sklasyfikowanych wg skali K.W.Chang w stopniu 3, uzyskało wyższy stopień wg skali SIOP Boston, to właśnie skala SIOP Boston uzyskała większą wykrywalność głębokich niedosłuchów. Podkreśla się tym samym, że to skala SIOP Boston jest bardziej czuła i precyzyjna w wykrywaniu najcięższych niedosłuchów. Podsumowując swoje obserwacje Bass i Huang wskazują na bardzo dobrą korelację obu skal, szczególnie w zakresie poważnych wad słuchu. Jedynym zastrzeżeniem jest pewna rozbieżność ich czułości w zakresie lekkich, wysokoczęstotliwościowych i nie istotnych klinicznie niedosłuchów; rozbieżność wypadająca na korzyść skali SIOP Boston. Za przyczynę tej różnicy wskazuje się przyjęty próg detekcji niedosłuchu, klasyfikujący pierwszy stopień skali SIOP Boston. Próg, niższy o 20 dB od minimalnego progu niedosłuchu przyjętego dla pierwszego stopnia skali K.W.Chang. Przez to korzystniej wpływający na czułość skali SIOP Boston w kontekście wykrywania najłżejszych niedosłuchów. Biorąc pod uwagę jednak fakt, że celem wszystkich skal jest przede wszystkim wykrywalność wysokoczęstotliwościowych niedosłuchów odbiorczych, charakterystycznych dla zjawiska ototoksyczności, szczególnie istotnych dla komunikacji werbalnej i procesu zrozumienia mowy, obie skale są równorzędne. Tym bardziej autorzy wskazują na szczególnie ważny fakt i wprowadzenie pojęcia niedosłuchu „istotnego klinicznie” - tożsamego z kategoryzacją co najmniej w stopniu 2. Bowiem to właśnie jego wykrycie jest priorytetową informacją dla lekarzy prowadzących leczenie przeciwnowotworowe i zarazem szczególnie ważne dla pacjenta z perspektywy potencjalnych trudności komunikacyjnych. Przez pojęcie „klinicznie istotnego” niedosłuchu powinno rozumieć się taki stopień dysfunkcji narządu słuchu, który nie koniecznie wymagałby jeszcze protezowania aparatami słuchowymi, ale może wymagać preferencyjnego usadzenia w klasie lekcyjnej, dodatkowych zajęć edukacyjnych czy zastosowania systemów wspomaganie słyszenia (np. systemów FM). Jednak Chang i wsp. wskazują, że wśród obserwowanych przez nich pacjentów, 23% wymagałoby protezowania słuchu za pomocą aparatów słuchowych, a 10% wymagałoby elektronicznych systemów wspomagających słyszenie. Według nich, wskazaniem do zastosowania systemów FM byłoby osiągnięcie stopnia 2a w skali oceny ototoksyczności. Osiągnięcie co najmniej stopnia 2b w skali oceny ototoksyczności jest wskazaniem do przymiarki aparatu słuchowego, a stopień 3 determinuje bezwzględną konieczność zaopatrzenia w aparat słuchowy [195]. Również analiza danych charakteryzujących

powyższą grupę badaną, w zależności od przyjętych kryteriów, pokazuje, że od 15,1% do 24,4% osób wymaga korygowania słuchu za pomocą aparatów słuchowych. Przyjmując w pierwszym przypadku (15,1%) za kryterium decyzyjne, wytyczne NFZ, precyzujące jako ubytek słuchu wymagający protezowania, deficyt przekraczający 25 dB HL w paśmie 0,5-4kHz. W drugim przypadku (24,4%) kryterium decyzyjne, definiowano jako niedosłuch wyrażony przez wartość średnią wszystkich częstotliwości audiometrycznych w paśmie poniżej 6 kHz, przekraczający 25 dB HL. W dwóch przypadkach, zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami implantacji (przytoczonymi również przez Ryu i wsp. [16]) należałoby również rozważyć możliwość założenia implantu ślimakowego (CI) lub zastosowanie hybrydowej stymulacji elektroakustycznej (EAS). Przyjmując jako kryterium zastosowania aparatu słuchowego, którąkolwiek z arbitralnych skal oceny ototoksyczności, szacować można, że protezowania wymaga od ok. 21,2% (wg P.R.Brock), 22,7% (wg K.W. Chang) do 25,7% (wg SIOP Boston) osób. Przyjmującej 3 stopień jako bezwzględną konieczność protezowania i co najmniej stopień 2/2b jako praktyczne wskazanie.

Należy jednak pamiętać, że nawet specjalnie stworzone do oceny ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego skale NCI CTCAE, P.R.Brock, K.W.Chang oraz SIOP Boston mogą mimo wszystko prowadzić do niedoszacowania niedosłuchu i opóźnień w jego wykryciu w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Ponieważ najnowsze skale dedykowane są do oceny post-terapeutycznej i nie uwzględniają potencjalnych zmian czułości słuchu w czasie leczenia – nie oddają zjawiska pogłębiania się niedosłuchu. Tym bardziej iż zwraca się uwagę na fakt, że niedosłuch często bywa utajony i odległy w czasie [98][150][203]. Jednocześnie podkreślając, że wytyczne dotyczące wykrywalności indukowanego ototoksycznie niedosłuchu zawarte w protokole terapeutycznym dla neuroblastoma pozostają dość konserwatywne, zachowawcze i kontrowersyjne. Co z pewnością warto podkreślić, to przekonanie iż w protokole terapeutycznym zaznacza się, że lepiej uzyskać fałszywie dodatni wynik potwierdzający możliwość wystąpienia niedosłuchu, niż zbyt późno go rozpoznać. Wskazuje się również konieczność zweryfikowania diagnozy przez powtórzenie badań i porównanie progów słyszenia dla poszczególnych częstotliwości. Dopiero w ten sposób można uzyskać pewność co do spadku czułości słuchu i to pod warunkiem, że odniesie się je do wartości progów słyszenia przed badaniem.

Pomimo istnienia licznych skal służących do oceny ototoksyczności, żadna z nich nadal nie jest idealna i w pełni nie odzwierciedla zjawiska indukowanych ototoksycznie niedosłuchów. Na ten fakt zwracają również uwagę Knight i wsp. [229]. W ich publikacji oraz wielu innych podkreśla się, że żadna z istniejących skal nie uwzględnia i nie opiera swoich wniosków o pomiary otoemisji akustycznych DPOAE. Większość ze skal dedykowanych jest dla pacjentów dorosłych, choć z pewnością ich założenia można zaimplementować również w grupie pacjentów pediatrycznych. W świetle obecnego stanu wiedzy, licznych publikacji na temat ototoksyczności oraz płynących z nich wniosków, wydaje się, że najbliższa ideałowi skala oceny ototoksyczności u dzieci powinna być prosta w użyciu, zrozumiała i sugestywna dla onkologów, stosunkowo czuła w aspekcie wczesnej wykrywalności dysfunkcji narządu słuchu oraz specyficzna w ocenie charakterystycznych cech niedosłuchu indukowanego przez zjawisko ototoksyczności. Co również podkreśla Chang, zwracając jednak uwagę na fakt, że nawet lekkie niedosłuchy w granicach 20-40 dB, obejmujące częstotliwości poniżej 4 kHz są bardziej istotne dla poprawności funkcjonowania słuchu niż średnie i średnio-głębokie niedosłuchy obejmujące częstotliwości powyżej 4 kHz [195]. Nie jest to jednak jednoznaczne dla wszystkich specjalistów biorących udział w terapii przeciwnowotworowej, którzy oczekują prostych i przejrzystych komunikatów o stanie słuchu pacjenta. Wymagają oni prostych przekazów oraz informacji, wyrażanych najlepiej w synonimizowanej, kilkupunktowej skali uwzględniającej powyższe spostrzeżenia audiologiczne i dalsze zalecenia. Chociażby, jak podaje Meyer, konieczność zredukowania dawek cytostatyków o połowę w przypadku osiągnięcia stopnia 2. skali P.R.Brock, wręcz do rezygnacji z leków ototoksycznych w przypadku oceny niedosłuchu na stopień 3. i 4. O ile jest to tylko możliwe przez wzgląd na skuteczność leczenia [74]. Ponadto, coraz częściej przyjmuje się, że najbardziej miarodajna skala oceny ototoksyczności powinna uwzględniać wyniki audiometrii wysokoczęstotliwościowej oraz pomiarów DPOAE. Abujamra i wsp. podają, że zastosowanie audiometrii tonalnej wysokoczęstotliwościowej (HF-PTA), w stosunku do pomiarów konwencjonalnych częstotliwości (PTA), podniosło wykrywalność niedosłuchu o 50% [179]. Dreschler i wsp. podają, że wykrywalność niedosłuchów z 9% przy zastosowaniu konwencjonalnego zakresu częstotliwości, osiąga 68% przy przeniesieniu pomiarów w pasmo 10-20 kHz [213]. Również i w tej pracy zaobserwowano wyższą wykrywalność niedosłuchów, gdy analizowano je w paśmie wysokich częstotliwości.

W tym miejscu należy podkreślić także fakt, że również w grupie osób stanowiącej materiał badawczy powyższej pracy, wśród 13 osób (spośród 37; 35,1%) w I grupie badanej oraz wśród 10 osób (spośród 29; 34,5%) w II grupie badanej nie odnotowano żadnego pogorszenia słuchu, mogącego bezpośrednio wynikać z ototoksyczności zastosowanego leczenia onkologicznego. Zarówno w badaniach audiometrycznych, ani tym bardziej w zapisie DPOAE. Tym samym można przyjąć, że prawidłowe wyniki badań DPOAE w dużej mierze gwarantują swoistość diagnostyczną, tj. identyfikację pacjentów bez ubytków słuchu. Powyższy stan rzeczy obrazują wyniki zebrane w *Tabeli 21*. Pamiętać należy jednak o potencjalnie niższej, od oczekiwanej, czułości badań DPOAE. Spadek czułości należy jednak tłumaczyć ograniczonym pasmem pomiarowym, w stosunku do częstotliwości audiometrycznych, które pozwalają na ocenę stanu narządu słuchu w wyższych rejestrach częstotliwości. O ile dla badań audiometrycznych PTA jest to z reguły (w zależności od stosowanego audiometru i dołączonych do niego słuchawek) 16-20 kHz, to w przypadku badaniach otoemisji akustycznych DPOAE, jest to najczęściej tylko 10-12 kHz. Co wynika przede wszystkim z ograniczeń sprzętowych i charakterystyki przeniesienia przetworników, wykorzystywanych przez producentów urządzeń do pomiarów otoemisji akustycznych. Mając na uwadze powyższe wnioski, tym bardziej na podkreślenie zasługuje fakt, że pomiary DPOAE powinny być uwzględniane w arbitralnej ocenie niedosłuchów oraz ujęte w budowaniu skal oceny ototoksyczności.

Na uwagę zasługuje również wykorzystanie audiometrii wysokich częstotliwości i przyjęcie do wyrażania głębokości niedosłuchu sposobów uwzględniających wartość średnią liczoną w paśmie „szkandarowych” (125Hz-8kHz) i „wysokich” (>8kHz) częstotliwości. Audiometria wysokoczęstotliwościowa (HF-PTA) podnosi wykrywalność uszkodzenia słuchu w sposób szczególnie istotny. Uwzględnienie wartości średniej audiogramu zarejestrowanego w paśmie wysokich częstotliwości, w stosunku do wartości średniej obejmującej wszystkie częstotliwości „standardowego” zakresu audiometrycznego, podnosi wykrywalność niedosłuchu z 35,1% na 62,1% w grupie osób z NBL oraz z 20,7% na 65,5% w grupie osób z GCT. Podobne obserwacje oraz wynikający z nich zysk z zastosowania badań wysokoczęstotliwościowych potwierdzają Abujamra i wsp. oraz Dreschler i wsp. [179][213]. Jak podają ci ostatni, zysk wykrywalności niedosłuchów rośnie ze skromnych 9%, przy zastosowaniu konwencjonalnego zakresu częstotliwości, do 68% przy przeniesieniu pomiarów wysokoczęstotliwościowych.

Ponadto Almeida i wsp. podkreślając, że obserwowane w ich badaniach niedosłuchy zaczynały się głównie w paśmie 6-8kHz, zaznaczając tym samym konieczność zastosowania audiometrii wysokoczęstotliwościowej, jako znacznie czulszego narzędzia diagnostycznego, aniżeli pomiary w konwencjonalnym zakresie częstotliwości audiometrycznych [230].

Pewien wzrost wykrywalności niedosłuchu, można zaobserwować również w sytuacji, gdy za granicę pomiędzy zakresem „standardowych” a „wysokich” częstotliwości audiometrycznych, przyjmie się nie 6 kHz (korelowane z najwyższymi składowymi spektrum dźwięków mowy i górną granicą pola Fanta), ale 8 kHz, które klasycznie definiuje górny zakres diagnostyczny w klasycznych badaniach audiometrycznych. Zgodnie z danymi zebranymi w *Tabeli 35 i 36*, tak subtelna różnica w określeniu górnej granicy „standardowego” pasma częstotliwości, powodowała zmianę wykrywalność niedosłuchu z 29,7% na 40,5% w przypadku osób ze zdiagnozowanym NBL oraz z 13,8% na 20,7% w grupie osób z rozpoznaniem GCT. O ile wykorzystanie w diagnostyce narządu słuchu pasma częstotliwości z górną granicą 6 kHz byłoby uzasadnione przez wzgląd na rozpiętość pola Fanta (a tym samym spektrum dźwięków mowy), o tyle analiza powyższych wyników może prowadzić do wniosków, że pomiary wartości średniej progów słyszenia w „standardowym” paśmie częstotliwości audiometrycznych, uwzględniających również 8 kHz, będzie skutkować nie tylko zwiększoną wykrywalnością niedosłuchu w grupie osób narażonych na zjawisko ototoksyczności, ale też restrykcyjną identyfikacją głębszych niedosłuchów. Zysk i skuteczność tego drobnego zabiegu matematycznego obrazują *Tabele: 22, 23, 24 oraz 25*. Zebrane dane pokazują, że już samo przesunięcie częstotliwości różnicującej „standardowy” zakres częstotliwości audiometrycznych od audiometrii wysokoczęstotliwościowej, z 6 kHz na 8 kHz, powoduje różnicowanie głębszych stopni niedosłuchu. W I grupie badanej - ze zdiagnozowanym NBL, przesunięcie pasma uśredniania i uwzględnienie 8 kHz do wartości średniej skutkuje diagnozowaniem głębszych niedosłuchów u 6 osób (16,2%) przy zastosowaniu średniej audiometrycznej w „standardowym” zakresie częstotliwości oraz u 2 osób (5,4%) przy zastosowaniu średniej audiometrycznej w zakresie wysokich częstotliwości. Analogicznie w II grupie badanej - ze zdiagnozowanym GCT, podnosi klasyfikacje niedosłuchów do wyższego stopnia u 3 osób (10,3%) przy zastosowaniu średniej audiometrycznej w „standardowym” zakresie częstotliwości oraz u 1 osoby (3,4%) przy zastosowaniu średniej

audiometrycznej w zakresie wysokich częstotliwości. Należy zatem zwrócić uwagę na fakt, że takie przesunięcie częstotliwości dzielącej standardowy zakres częstotliwości od audiometrii wysokoczęstotliwościowej nie tylko nie zmniejsza istotności i skuteczności badań wysokoczęstotliwościowych, ale wręcz podnosi restrykcyjność oceny.

Tabela 22: Wykrywalność stopni niedosłuchu w „standardowym” zakresie częstotliwości, przy zmianie częstotliwości granicznej z 6kHz na 8kHz - grupa NBL

Głębokość niedosłuchu na podstawie wartości średniej		< 8 kHz					SUMA KOŃCOWA
		0 – norma	1 – lekki	2 – umiarkowany	3 – znaczny	4 – głęboki	
< 6kHz	0 – norma	<b>22</b>	<b>4</b>	-	-	-	<b>26</b>
	1 – lekki	-	<b>6</b>	<b>2</b>	-	-	<b>8</b>
	2 – umiarkowany	-	-	<b>3</b>	-	-	<b>3</b>
	3 – znaczny	-	-	-	<b>0</b>	-	<b>0</b>
	4 – głęboki	-	-	-	-	<b>0</b>	<b>0</b>
	SUMA KOŃCOWA	<b>22</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>37</b>

Tabela 23: Wykrywalność stopni niedosłuchu w paśmie wysokich częstotliwości, przy zmianie częstotliwości granicznej z 6kHz na 8kHz - grupa NBL

Głębokość niedosłuchu na podstawie wartości średniej		> 8 kHz					SUMA KOŃCOWA
		0 – norma	1 – lekki	2 – umiarkowany	3 – znaczny	4 – głęboki	
> 6kHz	0 – norma	<b>14</b>		-	-		<b>14</b>
	1 – lekki	-	<b>3</b>	<b>1</b>	-	-	<b>4</b>
	2 – umiarkowany	-	-	<b>4</b>	-	-	<b>4</b>
	3 – znaczny	-	-	-	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
	4 – głęboki	-	-	-	-	<b>9</b>	<b>9</b>
	SUMA KOŃCOWA	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>37</b>



Tabela 24: Wykrywalność stopni niedosłuchu w „standardowym” zakresie częstotliwości, przy zmianie częstotliwości granicznej z 6kHz na 8kHz - grupa GCT

Głębokość niedosłuchu na podstawie wartości średniej		< 8 kHz					SUMA KOŃCOWA
		0 – norma	1 – lekki	2 – umiarkowany	3 – znaczny	4 – głęboki	
< 6kHz	0 – norma	<b>23</b>	<b>1</b>	-	-	-	<b>24</b>
	1 – lekki	-	<b>1</b>	<b>2</b>	-	-	<b>3</b>
	2 – umiarkowany	-	-	<b>2</b>	-	-	<b>2</b>
	3 – znaczny	-	-	-	<b>0</b>	-	<b>0</b>
	4 – głęboki	-	-	-	-	<b>0</b>	<b>0</b>
	SUMA KOŃCOWA	<b>23</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>29</b>

Tabela 25: Wykrywalność stopni niedosłuchu w paśmie wysokich częstotliwości, przy zmianie częstotliwości granicznej z 6kHz na 8kHz - grupa GCT

Głębokość niedosłuchu na podstawie wartości średniej		> 8 kHz					SUMA KOŃCOWA
		0 – norma	1 – lekki	2 – umiarkowany	3 – znaczny	4 – głęboki	
> 6kHz	0 – norma	<b>11</b>	-	-	-	-	<b>11</b>
	1 – lekki	-	<b>5</b>	-	-	-	<b>5</b>
	2 – umiarkowany	-	-	<b>4</b>	<b>1</b>	-	<b>5</b>
	3 – znaczny	-	-	-	<b>0</b>	-	<b>0</b>
	4 – głęboki	-	-	-	-	<b>8</b>	<b>8</b>
	SUMA KOŃCOWA	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>29</b>

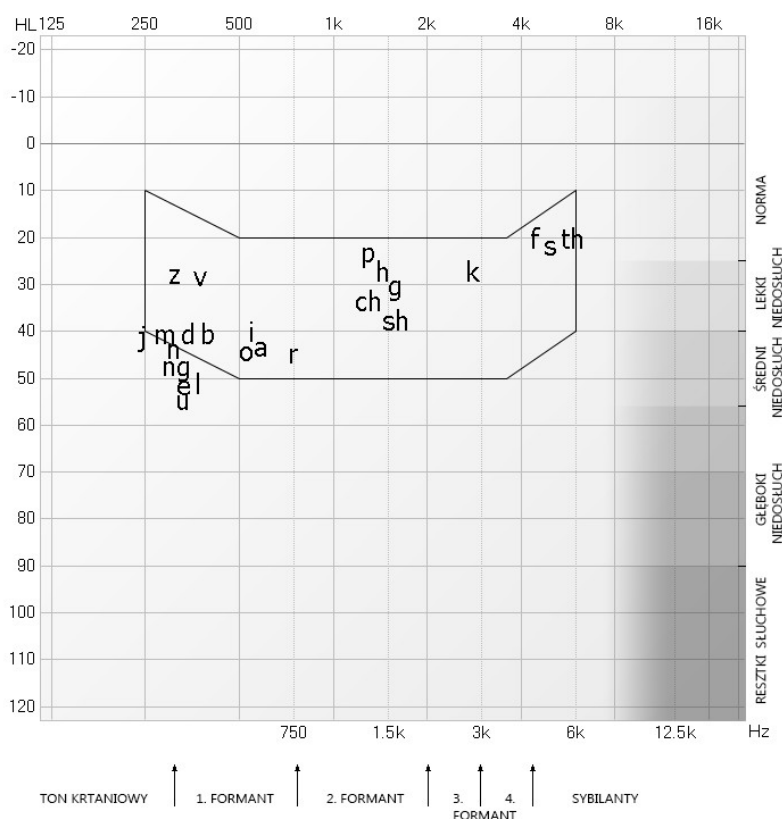
Odnosząc powyższe wyniki do badań przeprowadzonych w grupie kontrolnej, u osób nie narażonych na szkodliwe działanie leków potencjalnie ototoksycznych, zarówno średnie w zakresie „standardowych”, jak i wysokich częstotliwości nie odbiegały od normy i przyjętej granicy 25 dB HL. Niezależnie od przyjętej granicy pomiędzy „standardowymi”, a „wysokimi” częstotliwościami.

Analizując dalsze wyniki, należy również zwrócić uwagę na fakt, że do swoistego zobrazowania charakteru indukowanych ototoksycznie niedosłuchu wykorzystać można jeszcze bardziej dokładne i precyzyjne pomiary wartości średnich w kolejnych następujących po sobie pasmach częstotliwości, z przesunięciem częstotliwości granicznych, liczonych jako średnia kolejnych sześciu następujących po sobie częstotliwości w określonych granicach: tj.: 0.5-1-2-3-4 kHz, 1-2-3-4-6 kHz, 2-3-4-6-8- kHz, 3-4-6-8-10 kHz, 4-6-8-10-12.5 kHz i 8-10-12,5-14-16 kHz; Przy założeniu, że na każdą wartość średnią składa się wszystkie 5 kolejnych, sąsiadujących ze sobą częstotliwości. Wyniki zebrane w *Tabeli 31, 32 i 33* (ANEKS) oraz w sposób zbiorczy przedstawione w *Tabeli 11* (str. 91) pokazują, że wraz z przesuwaniem wartości średniej progów słuchowych o kolejną oktawę w stronę wysokich częstotliwości, istotnie rośnie wartość średniego ubytku słuchu. Tym samym zauważyć można, że wraz z przesuwaniem częstotliwości granicznych w kierunku wyższych wartości, coraz częściej przekraczana jest wartość decydująca o klasyfikacji progów słyszenia, jako odbiegających od normy. W I grupie pacjentów, z rozpoznaniem neuroblastoma, przyjęcie wartości średniej proggu słyszenia zawierającej się w paśmie 0.5-4kHz pozwoliło na zdiagnozowanie niedosłuchu jedynie u 8 (21,6%) pacjentów. Przyjęcie wartości średniej w paśmie 1-6kHz dało rezultaty na poziomie 13 (35,1%) rozpoznań. W paśmie 2-8 kHz identyfikowało 16 (43,2%) przypadków. Następnie, uśrednienie progów słyszenia w paśmie 3-10kHz pozwalało na detekcję 17 (45,9,2%) przypadków niedosłuchu, a ich analiza w paśmie 4-12.5kHz w 20 (54,0%) przypadkach. Przesunięcie wartości średniej do pasma 8-16kHz skutkowało wykrywalnością niedosłuchu w grupie 24 (64,9%) osób. Analogicznie wygląda sytuacja w II grupie osób, z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinального. Przyjęcie wartości średniej proggu słyszenia zawierającej się w paśmie 0.5-4kHz pozwoliło na zdiagnozowanie niedosłuchu 5 (17,2%) pacjentów. Przyjęcie wartości średniej w paśmie 1-6kHz dało rezultaty na poziomie 6 (22,2%) rozpoznań. Średnia w paśmie 2-8 kHz pozwalała na identyfikację 8 (29,6%) przypadków. Uśrednienie progów słyszenia w paśmie 3-10kHz pozwalało na zdiagnozowanie 11 (40,7%) przypadków niedosłuchu. Analiza pomiarów w paśmie 4-12.5kHz dawała w rezultacie rozpoznania w 17 (51,8%) przypadkach, a przesunięcie wartości średniej do pasma 8-16kHz skutkowało wykrywalnością niedosłuchu u 18 (66,6%) osób. Również i w tym przypadku, odnosząc wyniki do grupy kontrolnej, należy zwrócić uwagę na fakt, że wśród pacjentów nie poddawanych ekspozycji na leki

potencjalnie ototoksyczne, w każdym z pasm, uśrednione wyniki pomiarów progu słyszenia mieściły się w granicy 25 dB HL, co jest traktowane jako wynik prawidłowy.

Innym, równie istotnym, co równie często pomijanym parametrem wynikającym bezpośrednio z przebiegu audiogramu jest współczynnik artykulacji (AI). Współczynnik niejako ilościowo wyrażający utratę czułości narządu słuchu, ściśle korelując ją z podstawową funkcją tego zmysłu, jaką jest rozumie mowy. Prosty, parametryczny (procentowy) wskaźnik artykulacji, jest w tym wypadku mocno niedocenianym, ale przy tym niezwykle przydatnym narzędziem do wyrażenia stanu narządu słuchu u osób u których stwierdzono jego deficyt. Szczególnie w przypadku osób młodych, u których zaburzenie funkcji poznawczych zmysłu słuchu może istotnie wpływać na dalszy rozwój mowy i socjalnej komunikatywności. Szczególnie wtedy ważne jest określenie wpływu niedosłuchu na poznawcze i komunikatywne funkcje zmysłu. Zestawienie wyników z *Tabeli 34 (ANEKS)* pozwoliło określić średni współczynnik artykulacji w całej grupie badanej, na poziomie 85-90% (z odchyleniem standardowym rzędu 15-20%) Przy czym minimalna wartość AI, zarejestrowana w przypadku jednego z pacjentów z rozpoznaniem NBL, wynosiła skrajnie 24%. Pomimo, że te wciąż dość wysokie wartości wskaźników artykulacji mogą sugerować potencjalnie niewielki ubytek słuchu, należy zwrócić uwagę na fakt, że indukowany ototoksycznie ubytek słuchu może istotnie wpływać na zrozumienie mowy, poprzez ograniczenie percepcji dźwięków w paśmie wysokich częstotliwości. Wartość średnia współczynników artykulacji, wyznaczona w grupie badanej, tylko w oparciu o osoby, u których stwierdzono jakiegokolwiek istotne nieprawidłowości w zapisie audiometrycznym, kształtuje się już bowiem na poziomie 81% (UP) i 80% (UL) w grupie I - z rozpoznaniem NBL oraz na poziomie 84% (UP) i 85% (UL) w grupie II - z rozpoznaniem GCT. W tym miejscu należy podkreślić, że współczynnik artykulacji, osiągający wartość rzędu 80% w pewnym sensie można interpretować jako audiogram z odciętym zakresem częstotliwości powyżej 4kHz (tj. niedosłuchem przekraczającym wartość 50 dB dla wszystkich częstotliwości powyżej 3 kHz). Można interpretować to jako wynik, który odzwierciedla brak wystarczającej czułości narządu dla prawidłowego wychwycenia informacji akustyczno-fonetycznych związanych z czwartym formantem dźwięków mowy oraz sybilantami. Z drugiej strony, współczynniki artykulacji osiągające 100% wcale nie muszą być tożsame i jednoznaczne z niewystąpieniem niedosłuchu. Niedosłuch indukowany w związku z ototoksycznością

stosowanych w onkologii leków może ciągle jednak pozostawać utajony i obejmować jedynie wysokie częstotliwości, spoza pola Fanta. O ile niedosłuch nie wkracza tzw. „banan mowy” ( Rysunek 22), może nie wpływać na proces zrozumienia mowy i może być niezauważalny zarówno dla pacjenta, jak i jego najbliższego otoczenia. Blakely i wsp. zauważają jednak, że w blisko 90% obserwowanych przez nich przypadków niedosłuch pojawiał się w sposób utajony, albo bardzo późno. Przeoczenie tej obserwacji w trakcie podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia onkologicznego skutkowało faktem, że wśród 71% pacjentów ostateczna dysfunkcja narządu słuchu zaczynała obejmować również częstotliwości istotne dla zrozumienia mowy [222]. Dlatego tym bardziej podkreśla się konieczność wczesnej interwencji audiologicznej, szczególnie w grupie tych dzieci u których stwierdzono niedosłuch wkraczający w zakres dźwięków mowy. Ma to na celu przywrócić jak najbardziej naturalnego słyszenia oraz maksymalizację osiągnięć językowych, rozwój komunikacji werbalnej oraz funkcji poznawczo-językowych [75].



Rysunek 22. Pole G.Fanta – rozkład częstotliwości i pól formantowych w polu słuchowym

Przyjmując, że większość dźwięków charakterystycznych dla widma mowy żywej przypada na zakres od 200-250 Hz (ton krtaniowy) do 2-4 kHz [1], to jednak właśnie dzięki prawidłowej czułości narządu słuchu dla wysokich częstotliwości zachowujemy prawidłowe zdolności rozumienia mowy – w tym również mowy utrudnionej oraz mowy na tle szumu. Jest to tym bardziej istotne dla charakterystycznych w grupie języków słowiańskich - wysokoczęstotliwościowych, (zwarto-)szczelinowych szumiąco-sycząco-ciszących szeregów głosek „s”, „ś”, „sz”, „c”, „ć”, „cz”, „ż”, „ź”, „dź”, „ż”. Z prac Stelmachowicz nad analizą widmową głosek szczelinowych i zwarto-szczelinowych wynika, że największe różnice w widmie głoski „s” wypowiedzianej przez mężczyznę, kobietę oraz dziecko, przypadają na zakres częstotliwości od 5 do 9 kHz [13][181][182]. Dla języka angielskiego szacuje się, że 50% spółgłosek szczelinowych, frykacyjnych oraz dyftongów energetycznie leży w zakresie częstotliwości 4-8 kHz. Jeżeli indukowany ototosycycznie niedosłuch występuje w zakresie częstotliwości 3-go i 4-go formantu mowy, tj. 2-4 kHz, może dojść do nieprawidłowości w rozumieniu niskoredundantnych treści, a tym samym do zaburzeń typu „słyszę, ale nie rozumiem”. Choćby w przypadku wypowiedzianych przez kobietę lub dziecko dźwiękach „f”, „sh”, „th” i „k” różnice mogą być niewychwytywane dla umiarkowanych niedosłuchów w zakresie 2-4 kHz [78][86]. Również i w przypadku powyższych badań, analiza statystyczna wykazała istotny związek pomiędzy występowaniem niedosłuchu i jego głębokością a obniżającym się współczynnikiem artykulacji. Zestawienie ze sobą, uzyskanych dla każdego pacjenta, współczynników artykulacji oraz średnich wartości audiometrycznych w zakresie audiometrii „standardowej” i „wysokoczęstotliwościowej”, pokazuje bardzo silną korelację tych parametrów. Przyjęcie do analizy współczynnika porządku rang Spearmana ( $\bar{r}_s$ ), przy  $\bar{r}_s < 0$ , należy interpretować jako tożsame z faktem, że im większa głębokość niedosłuchu, tym niższy wskaźnik artykulacji.

Mając na uwadze fakt, że niski wiek pacjenta prowadzący do niewystarczającego poziomu współpracy czy chociażby jego kiepski stan zdrowia nie zawsze umożliwiają uzyskanie wiarygodnych wyników badań audiometrycznych, często jedynym przydatnym wynikiem w diagnostyce narządu słuchu okazują się rejestracje produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka DP-OAE. Zebrane w powyższej pracy wyniki, przedstawione w *Tabeli 41* i *Tabeli 42*, pokazują powszechnie znaną korelację spadku czułości narządu słuchu zarejestrowaną w badaniach audiometrycznych z obniżeniem rejestracji produktów

zniekształceń nieliniowych ślimaka DP-OAE. Zgodnie z przyjętymi kryteriami, nieprawidłowości w rejestracjach DP-OAE, odnotowano kolejno u 22 pacjentów (59,4%) z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego oraz u 15 pacjentów (51,7%) z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinального. Stabelaryzowane powyżej wartości częstotliwości „odcięcia DP-gramu”, tj. wartości dla których nie rejestrowano już produktu zniekształcenia nieliniowego ślimaka, pozwoliły na obliczenie średniej częstotliwości dla której zachodzi istotne obniżenie czułości narządu słuchu. Pomimo pewnych niewielkich różnic międzyusznymi, w grupie osób z rozpoznaniem zwojakiem zarodkowym współczulnym, wyznaczono ją, kolejno dla ucha prawego i ucha lewego, na: 4187 Hz (mediana: 4219 Hz; SD: 1769 Hz) i 4621 Hz (mediana: 4219 Hz, SD: 2471 Hz). W grupie osób z rozpoznaniem pozaczaszkowym guzem germinalnym, było to, kolejno dla ucha prawego i ucha lewego: 5513 Hz (mediana: 5016 Hz; SD: 3110 Hz) i 5409 Hz (mediana: 5016 Hz, SD: 2888 Hz). Następnie skorelowano te wartości z pomiarami progów czułości słuchu uzyskanymi w audiometrii tonalnej. Zestawiając „częstotliwość odcięcia” DP-gramu, tj. częstotliwość dla której, zgodnie z przyjętymi kryteriami, nie zarejestrowano otoemisji, z progiem słyszenia określonym dla najbliższych częstotliwości audiometrycznych znajdujących się w sąsiedztwie „częstotliwości odcięcia” DP-gramu wyrażonym jako średnia arytmetyczna dla tych wartości. Przykładowo, jeśli „częstotliwością odcięcia” DP-gramu było 5016 Hz (dla f2), to analizowana wartość średnia progu słyszenia pochodziła ze zmierzonych progów audiometrycznych dla 4 i 6 kHz. Kierując się tą zasadą, w grupie osób z rozpoznaniem zwojakiem zarodkowym współczulnym, określono kolejno średnią wartość progu audiometrycznego w okolicach „częstotliwości odcięcia DP-gramu” dla ucha prawego na 34 dB HL (mediana: 34 dB HL; SD: 13 dB HL) i ucha lewego na 37 dB HL (mediana: 38 dB HL, SD: 10 dB HL). W grupie osób z rozpoznaniem pozaczaszkowym guzem germinalnym, było to, kolejno dla ucha prawego: 33 dB HL (mediana: 35 dB HL; SD: 11 dB HL) i ucha lewego 31 dB HL (mediana: 30 dB HL, SD: 13 dB HL). Biorąc pod uwagę wartość mediany, można przyjąć, że średni ubytek słuchu zaczynał się w paśmie 4219-5016Hz i skutkowało obniżeniem progu słyszenia co najmniej do 30-35 dB HL, z odchyleniem standardowym na poziomie 10-13 dB HL. Znajomość tych wartości pozwala na wiarygodne szacowanie głębokości niedosłuchu, w miejscu „odcięcia DP-gramu”, szczególnie u tych osób, u których nie było możliwe zarejestrowanie audiogramu.

Prowadząc rozważania na temat ryzyka wystąpienia ototoksyczności w przebiegu leczenia onkologicznego dzieci, należy przypomnieć, że rozgranicza się uwarunkowania genetyczne oraz niegenetyczne. Do najistotniejszych, niegenetycznych czynników ryzyka zalicza się przede wszystkim kumulacyjną dawkę leku. Analiza wyników badań zebranych na potrzeby powyższej pracy nie obejmowała jednak wpływu stosowania któregokolwiek z leków cytostatycznych, na zwiększone ryzyko wystąpienia niedosłuchu. Niestety też niewiele informacji dostarczają wciąż nieliczne publikacje dotyczące powikłań po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego wśród dzieci. Istniejące prace wciąż wydają się być niewystarczającym źródłem informacji dla precyzyjnego określenia częstotliwości i stopnia nasilenia niedosłuchu, w odniesieniu do zastosowanych leków [83]. Występowanie ototoksyczności wciąż głównie korelowane jest z sumaryczną dawką leku i czasem ekspozycji, niejako zapominając o szeregu innych czynników, tj. ogólny stan zdrowia pacjenta, współzastosowanie innych leków, narażenie na hałas, uwarunkowanie genetyczne (np. genetyczną nadwrażliwość na aminoglikozydy), wiek w momencie zachorowania, płeć i rasa, tryb życia, wydolność nerek, czy indywidualna wrażliwość osobnicza. Pozostając jednak przy aspekcie dawkowania leków, coraz częściej wskazuje się na większą istotność wielkości pojedynczej (indywidualnej) dawki leków cytostatycznych w cyklu terapeutycznym, niż ich wartość sumaryczną. Wskazuje się więc na prawidłowość, że mniejsze dawki oraz rozciągnięcie terapii w czasie korzystnie wpływają na zmniejszenie ryzyka wystąpienia ototoksyczności. Analogicznie rzecz biorąc, duże dawki skumulowane w krótkim czasie istotnie zwiększają ryzyko uszkodzenia słuchu. Poza tym spostrzeżeniem, niektóre badania dodatkowo próbują powiązać ototoksyczność z innymi czynnikami, które mogłyby ją potęgować [78][231]. Cytując innych autorów, Grewal i wsp. podają, że średni stopień niedosłuchu obserwuje się u blisko 90%, a głęboki u ok. 25% pacjentów otrzymujących dawki przekraczające 400 do 600 mg/m<sup>2</sup> [86]. Skinner i wsp. przytaczają, że lekki niedosłuch (w którym progi słuchowe są nieznacznie przesunięte ponad 15-20 dB HL) w zakresie częstotliwości przekraczających 4 kHz występuje u 50- 70% pacjentów otrzymujących kumulacyjne dawki cisplatyny, przekraczające 450 - 600 mg/m<sup>2</sup> [232]. U 30% pacjentów otrzymujących dawki przekraczające 720 mg/m<sup>2</sup> obserwowali również podobny niedosłuch dla częstotliwość 2 kHz [175]. Podobne wyniki, kształtujące się na poziomie 58,2% niedosłuchów indukowanych cisplatyną w dawkach 200-360 mg/m<sup>2</sup> przedstawiają Yasui i wsp [221]. Li i wsp. podają, że charakterystyczny dla

leczenia przeciwnowotworowego niedosłuch zaobserwowano jedynie u 7% pacjentów leczonych kumulacyjnymi dawkami cisplatyny 100 - 300 mg/m<sup>2</sup> oraz 3- krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia lub pogorszenia się niedosłuchu przy dawkach kumulacyjnych zwiększonych do 700 - 1300 mg/m<sup>2</sup>. [224]. McHaney i wsp. zaobserwowali, że w przypadku dawek kumulacyjnych nie przekraczających 540 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny pacjenci nie doznają znaczących ubytków słuchu [77]. Laverdière i wsp. wykazali, że średnia dawka cisplatyny, stosowana w przypadku niemal wszystkich pacjentów u których odnotowano niedosłuch, wynosiła 502 mg/m<sup>2</sup> [10]. Stąd wielu autorów, jako potencjalnie indukujące niedosłuch, wskazuje dawki przekraczające 240 - 360 mg/m<sup>2</sup> [64][78][79][84][86][94][99][108][136][160][199][221][232][233]. Generalnie w przypadku dzieci, jako bezpieczną, niepowodującą komunikatywnie istotnych niedosłuchów, przyjmuje się kumulacyjną dawkę cisplatyny nie przekraczającą 400 mg/m<sup>2</sup>. Ponadto zwraca się uwagę na fakt, że choć zwiększenie kumulacyjnych dawek cisplatyny może nieść wzrost współczynników 2-letniego przeżycia (z 75% do 87% w przypadku leczenia guzów germinalnych), to w ten sam sposób podnosi się ryzyko wystąpienia niedosłuchu. Szczególnie w grupie najmłodszych pacjentów [224]. Szacuje się zatem, że ryzyko wystąpienia ototoksyczności rośnie średnio o 5-7% na każde dodatkowe 100 mg/m<sup>2</sup> dawki sumarycznej (kumulacyjnej) cisplatyny [72]. Nieco inne spojrzenie na stosowane dawki leków cytostatycznych przedstawiają Lewis i wsp. Podają oni, że pacjenci otrzymujący jednorazowo dawki przekraczające 120 mg/m<sup>2</sup> są 12-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie niedosłuchu niż pacjenci otrzymujący pojedyncze dawki nieprzekraczające 60 mg/m<sup>2</sup> przez 2 dni. Również Laurell i wsp. potwierdzają, że większe ryzyko ototoksyczności występuje przy podaniu pojedynczej dużej dawki niż przy kumulacji poszczególnych dawek mniejszych [234]. Yancey i wsp. podają, że pacjenci otrzymujący dawki 20 mg/m<sup>2</sup>/cykl cisplatyny przez 5 dni (w przebiegu leczenia guzów germinalnych) wykazywali po zakończonym leczeniu mniejszy odsetek niedosłuchów niż pacjenci otrzymujący jednorazowo dawkę 100 - 120 mg/m<sup>2</sup>/cykl (leczenie neuroblastoma) [73]. Li i wsp. podają, że spośród wszystkich pacjentów u których odnotowano niedosłuch co najmniej w stopniu średnim, 33% otrzymywało indywidualne dawki cisplatyny nieprzekraczające 100 mg/m<sup>2</sup>/cykl, 17% dawki pomiędzy 100 lub 120 mg/m<sup>2</sup>/cykl, i aż 50% dawki przekraczające 200 mg/m<sup>2</sup>/cykl [224]. Z kolei Kopelmann i wsp. podają, że z ich obserwacji u wszystkich pacjentów leczonych wysokimi jednorazowymi dawkami



cisplatyny (150 - 225 mg/m<sup>2</sup>/cykl) odnotowano wysokoczęstotliwościowy niedosłuch [235]. Podobne obserwacje dotyczą również karboplatyny, choć trzeba zauważyć, że w priorytetowym procesie skutecznego wyleczenia nowotworu (np. neuroblastoma) może dojść nawet do kilkukrotnego przekroczenia tej dawki [236].

Drugim, najbardziej podkreślanym w literaturze, niegenetycznym czynnikiem ryzyka jest młody wiek pacjenta [136][145][224][233]. Li i wsp. podają, że w grupie pacjentów leczonych średnimi dawkami sumarycznymi cisplatyny nie przekraczającymi 400 mg/m<sup>2</sup> u których wykryto niedosłuch w stopniu co najmniej średnim, 40% było w wieku nieprzekraczającym 5 lat, a jedynie 4% starszych jak 15 lat. W grupie dzieci u których wykryto lekki niedosłuch, 40% pacjentów było młodszych niż 5 lat i jedynie 20% starszych niż 15 [224]. W przeciwieństwie do tych doniesień, Berg i wsp. oraz Abujamra i wsp. nie zauważali istotnego wpływu wieku i kumulacyjnych dawek cisplatyny na ryzyko wystąpienia niedosłuchu [84][179]. Coradini i wsp. również nie wskazują na istotny statystycznie wpływ wieku oraz kumulacyjnych dawek cytostatyków na głębokość niedosłuchu [136]. Skinner i wsp. wykazali również, że takiego wpływu nie ma czas leczenia oraz wynikająca bezpośrednio z niego ekspozycja na potencjalnie ototoksyczne środki farmakologiczne [232]. Tym nie mniej szacuje, że dzieci poniżej 5 roku życia są 20-krotnie bardziej narażone na możliwość wystąpienia niedosłuchu indukowanego ototoksycznie, niż pacjenci w wieku 15-20 lat [72]. Z analizy danych zebranych na potrzeby powyższej pracy oraz przeprowadzonej analizy statystycznej zaobserwowano, że w grupie pacjentów ze zdiagnozowanym pozaczaszkowym guzem germinialnym istnieje statystyczna zależność pomiędzy wiekiem pacjenta w momencie rozpoznania choroby oraz częstością i stopniem występowania niedosłuchu. Podobne zależności obserwowano odnośnie wieku pacjenta w momencie zakończenia leczenia, w stosunku do głębokości diagnozowanego niedosłuchu (wyrażanego w formie wartości średniej dla „konwencjonalnych” i wysokoczęstotliwościowych pomiarów audiometrycznych). Ponieważ wyliczony współczynnik korelacji porządku rang Spearmana był mniejszy od 0 ( $r_s < 0$ ), prawdą jest, że im starszy pacjent w chwili rozpoznania choroby, tym mniejsze ryzyko potencjalnie występującego niedosłuch. Innymi słowy, im młodszy pacjent, tym istnieje większe ryzyko wystąpienia głębszego niedosłuchu jako efektu ubocznego leczenia. Analogicznie stwierdzono, że im starszy pacjent w chwili zakończenia leczenia, tym istniało mniejsze ryzyko wystąpienia niedosłuch. Innymi słowy, młodszy wiek

pacjenta w momencie zakończenia leczenia pozaczaszkowego guza germinального skutkował większym ryzykiem wystąpienia niedosłuchu i/lub jego wyższym stopniem. Podobne wnioski ze swoich prac wyciągali Yancey i wsp., wskazując że niższy wiek pacjenta stanowi istotny czynnik ryzyka do wystąpienia głębszych niedosłuchów [73]. Z analizy powyższych badań nie zaobserwowano jednak analogicznych relacji w grupie osób leczonych z powodu zwojaka zarodkowego współczulnego. Można to tłumaczyć różną etiopatogenezą tych nowotworów – tj. okresem największej zachorowalności. Zgodnie z charakterystyką grupy badanej, należy wskazać na istotny fakt, że średni wiek pacjentów z NBL w momencie rozpoznania choroby wynosił 2,42 roku życia (*Me: 1,31; SD: 3,16*) i był istotnie niższy niż średni wiek pacjentów z GCT w momencie rozpoznania choroby, który wynosił 10,30 lat (*Me: 13,38; SD: 7,11*). Średni wiek pacjentów z NBL w momencie zakończenia leczenia wynosił 3,39 lat (*Me: 2,63; SD: 2,51*) i był istotnie niższy niż średni wiek pacjentów z GCT w momencie zakończenia leczenia wynosił 11,16 (*Me: 13,84; SD: 6,99*). Istotne jest zatem, że wszyscy pacjenci w grupie NBL byli znacząco młodsi od pacjentów z grupy GCT, a rozrzut osobniczy tego parametru był bardzo mały. Istotną statystycznie różnicę w grupie pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego odnotowano z kolei w odniesieniu do czasu trwania leczenia. Ponieważ wyliczony współczynnik korelacji porządku rang Spearmana był większy od 0 ( $r_s > 0$ ), stwierdzono, że im dłuższy czas leczenia, tym większy indukowało to niedosłuch. Podobnego wpływu czasu leczenia nie odnotowano w II grupie badanej, z rozpoznaniem GCT. Tłumaczyć to może również charakterystyka grupy badanej, a mianowicie średni czas przebiegu leczenia. W statystycznie starszej grupie pacjentów z GCT, leczenie przebiegało krócej (0,86 roku; *Me: 0,49; SD: 0,82*) aniżeli w młodszej grupie pacjentów z NBL (1,50 roku; *Me: 1,48; SD: 0,93*). Dlatego należy podkreślić, że długie leczenie w młodym wieku może stanowić istotny czynnik ryzyka dla wystąpienia niedosłuchu jako efektu ubocznego leczenia przeciwnowotworowego. Również Cushing, Gupta i Li zwracają uwagę na fakt, że większość przypadków guzów germinalnych występuje u dzieci w późniejszym wieku, a główne ryzyko ototoksyczności wynika w tym przypadku z wieku pacjenta w momencie leczenia (ekspozycji na cisplatynę i/lub karboplatinę) i kumulacyjnych dawek leków cytostatycznych [60][140][224]. Kushner i wsp. podają, że w zależności od przyjętego schematu leczenia neuroblastoma wśród dzieci poniżej 5 roku życia, od 27% do 61% pacjentów demonstruje po zakończonym leczeniu głęboki

niedosłuch. Średnie występowanie niedosłuchu ototoksycznego przedstawiają jednak na poziomie 40% całej badanej populacji, co każe przypuszczać, że zwiększone ryzyko wystąpienia niedosłuchu wiąże się z niskim wiekiem pacjentów [79].

Jak wykazała analiza statystyczna i przedstawione powyżej wyniki, precyzujące iż w I badanej podgrupie (osób z rozpoznaniem NBL) niedosłuch stwierdzono u 24 osób (64,8%), a w II badanej podgrupie (ze zdiagnozowanym GCT) niedosłuch stwierdzono u 19 (65,5%), nie odnotowano statystycznie istotnych zależności wiążących niedosłuch z rozpoznaniem choroby. Można zatem przyjąć, że występowanie niedosłuchu jest równie powszechne w obu grupach chorych, a co więcej monitorowanie stanu narządu słuchu wśród osób z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego, choć nie jest wymagane i wskazywane w protokołach terapeutycznych, powinno być równie częstą praktyką jak w przypadku rozpoznania neuroblastoma. O ile w tym drugim przypadku konieczność monitorowania stanu narządu słuchu jest ujęta w protokołach terapeutycznych, to powyższe badania wykazują, że skutki uboczne leczenia, obserwowane pod postacią niedosłuchu są równie częstym zjawiskiem w obu grupach, niezależnie od zidentyfikowanej choroby podstawowej. Tym bardziej należy kłaść nacisk na konieczność monitorowania stanu narządu słuchu u dzieci po przebytych leczeniu przeciwnowotworowym zwojaka zarodkowego współczulnego jak i pozaczaszkowego guza germinalnego. Stosowane w obu tych przypadkach protokoły terapeutyczne, zawierające w sobie duże dawki leków cytostatycznych, mogą bowiem istotnie wpływać na pogorszenie stanu narządu słuchu. Szczególnie u najmłodszych pacjentów.

Choć w piśmiennictwie nie odnotowuje się istotnie znaczących różnic w częstości występowania neuroblastoma pod względem przynależności rasowej pacjenta, to odnotowuje się wyższą złośliwość neuroblastoma wśród przedstawicieli rasy czarnej. Tym samym gorszą odpowiedź na leczenie i gorsze rokowania. Podzielone są natomiast zdania co do wpływu płci. Z przeprowadzonych badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy występowaniem nowotworów u przedstawicieli obojga płci, obserwując niedosłuch u 24 chłopców (63,1%) i 19 (67,9%) dziewczynek. Potwierdza to również analiza literatury, najczęściej wskazująca na brak istotnego wpływu płci na dodatkowe ryzyko wystąpienia niedosłuchu [136][179]. Tym nie mniej pojawiają się również opinie wskazujące na nieznacznie większy współczynnik zachorowalności wśród chłopców aniżeli wśród dziewcząt – w stosunku 1,2 : 1 [237], aż do opinii stanowiących, że chłopcy

są narażeni na ototoksyczność blisko 4-krotnie bardziej od dziewczynek [72][73][224]. Zaznaczyć należy jednak, że Cohen i wsp. odnotowali istotnie większy odsetek chłopców niż dziewcząt w kontekście występowania głębokich niedosłuchów wymagających protezowania aparatami słuchowymi (w stosunku 3,6 : 1) [226].

Ponadto, wśród nie-genetycznych czynników ryzyka wystąpienia nasilonego efektu ototoksyczności, wymienia się zastosowanie złożonego leczenia (niektóre leki, tj. amikacyna, aspiryna, bumetanid, deforoksamina, erytromycyna, furosemid, gentamycyna, interferon, kanamycyna, karboplatyna, kwas etakrynowy, methotreksat, neomycyna, chinina, streptomycyna, steryna, wankomycyna, winkrystyna, itp. mogą spotencjalizować i wzmocnić ototoksyczność cisplatyny) oraz połączenie leczenia farmakologicznego i radioterapii (kombinacji dużych dawek leków cytostatycznych i napromieniowywania CUN). Zwraca się również uwagę na drogę podania leku (np. dożylnie/bolus), występujący wcześniej niedosłuch, niewydolność nerek, hipoalbuminemię czy anemię [72][143].

Kolejną ważną grupą czynników ryzyka niedosłuchu indukowanego ototoksycznością leków są tzw. czynniki genetyczne. Powszechnie wiadomo, że farmakologiczna skuteczność leku, jak również jego ewentualne działanie uboczne, związane jest z jego wchłanianiem, metabolizmem, wydalaniem i detoksykacją organizmu. To właśnie genetyczne uwarunkowania regulują powyższe procesy metaboliczne. Wśród nich wymienia się wpływ S-transferazy glutationu (GSTs), polimorfizmu megaliny, czy mutacji genetycznych A1555G, A3243G, A7445G w genie 12S rRNA. O ile wiadomo też, że 1-2% pacjentów z neuroblastoma posiada dodatni wywiad rodzinny i wówczas zazwyczaj choroba ujawnia się wówczas w młodszym wieku (diagnoza stawiana około 9 miesiąca życia), o tyle ryzyko wystąpienia wieloogniskowego nowotworu u dzieci ozdrowieńców szacowane jest na poziomie 50% [34].

Mając na uwadze istotę problemu, jakim jest indukowany ototoksycznie niedosłuch oraz jego konsekwencje, należy podkreślić że jego wykrywalność w procesie leczenia przeciwnowotworowego nie jest natychmiastowa. Pierwsze symptomy mogą być obserwowane dopiero po przeprowadzeniu kilku cykli chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny. Yasui i wsp. wykazują, że pierwsze symptomy niedosłuchu pojawiają się ok. 71 dnia po podaniu ostatniej dawki cisplatyny [221]. Z badań Knight i wsp. wynika, że istotne zmiany w progach audiometrycznych obserwuje się ok. 135 dnia od rozpoczęcia leczenia [78]. Ponadto, po tym czasie nie obserwuje się już poprawy czułości narządu

słuchu i można domniemywać, że utrata słuchu będzie miała stabilny i stały charakter po zakończeniu terapii [79][108][139]. Wytyczne amerykańskiego programu Children's Oncology Group (COG) zalecają ściśle monitorowanie stanu zmysłu słuchu wśród pacjentów z co najmniej dwu-letnim okresem przeżywalności, jako jednej z wytycznych dla monitorowania stanu zdrowia po zaleczonym leczeniu choroby nowotworowej [238].

W praktyce klinicznej, do oceny ototoksycznie indukowanych niedosłuchów, wskazuje się na konieczność stosowania szeregu badań, które – zgodnie z zasadą „cross check principle” Jergera – pozwolą na wczesną i wiarygodną diagnozę. W zaleceniach płynących z protokołu leczenia przeciwnowotworowego dla postępowania w przypadku neuroblastoma (wysokiego ryzyka) SIOPEN/HR-NBL-1 wskazuje się na przydatność pomiarów impedancyjnych ucha środkowego, pomiarów audiometrii tonalnej czy pomiarów otoemisji akustycznych wywołanych (TEOAE i DPOAE). Sporadycznie, w innych schematach terapeutycznych, znaleźć można również zalecenia do stosowania audiometrii mowy (słownej) oraz elektrokochleografii. Jednak podkreśla się fakt, że badania elektrokochleograficzne (ECochG) mają niewielką przydatność diagnostyczną z uwagi na swoją inwazyjność. Bowiem prawdą jest, że najbardziej czuła metoda pomiarów elektrokochleograficznych, wymaga inwazyjnego, transtympanalnego umieszczenia sondy pomiarowej wewnątrz jamy bębnekowej. Dlatego ECochG nie znajduje zastosowania w badaniach rutynowych. Ponadto, wymieniając inne metody badań dystrykcyjnych, wielu autorów wskazuje na trudności wynikające z niskiego wieku, ograniczonego poziomu współpracy czy stanu zdrowia pacjenta. Choćby wymieniana wśród nich audiometria słowna niesie ze sobą pewne trudności wynikające z jej subiektywnego charakteru, wymagającego dobrej współpracy ze strony pacjenta i konieczności stosowania specjalnych testów słownych. Dlatego minimalnym zestawem badań audiologicznych służących do oceny stanu narządu słuchu w perspektywie potencjalnego wystąpienia zjawiska ototoksyczności, jest zatem audiometria impedancyjna, audiometria tonalna (włączając w to pomiary w poszerzonym zakresie częstotliwości >8kHz) oraz pomiar otoemisji akustycznych produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka DPOAE. Choć niewielką, ale mimo wszystko przydatność wskazuje się również w badaniach słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu ABR/BERA, czy potencjałów stanu ustalonego ASSR. Podkreślając jednak konieczność zastosowania bodźców tonalnych o wysokich częstotliwościach, w alternatywie do klasycznego 'trzasku'. Akcentując tym samym częsty

problem w przeprowadzeniu badań dystrykcyjnych, behawioralnych, wymagających współpracy pacjenta oraz skupienia jego uwagi, możliwość wykorzystania metod elektrofizjologicznych może wydawać się jedynym skutecznym rozwiązaniem dla ilościowej oceny deficytu słyszenia. Tym nie mniej najmniejszą przydatność diagnostyczną przypisuje się pomiarom ABR dla bodźca typu trzask (klik). Chociaż i w nich można doszukać się pewnych przesłanek o wysoko tonowym charakterze niedosłuchu, obserwując nietypową morfologię szeregu natężeniowego z przesuniętą, „podwójną” falą V. Tym bardziej podkreśla się, że przydatne mogą być badania wykorzystujące bodźce typu tone-burst, o częstotliwości środkowej 8, 10, 12 i 14 kHz [184][239][240][241]. Choć z drugiej strony wymagają one wysokospecjalistycznej i zaawansowanej aparatury pomiarowej (nieprodukowanej komercyjnie) oraz dużej ilości czasu poświęconego na poszczególne pomiary. Stają się zatem zbyt czasochłonne, zbyt kosztowne i zbyt wymagające. Dlatego nie zyskały one przydatności klinicznej w procesie monitorowania stanu narządu słuchu w trakcie leczenia przeciwnowotworowego i związanego z nim potencjalnego ryzyka wystąpienia niedosłuchu. Chang i wsp. podają, że jedynie w 22% obserwowanych przez nich pomiarów, badanie ABR pozwalało na wiarygodną ocenę potencjalnie pojawiającego się niedosłuchu. I to tylko poprzez zastosowanie wieloczęstotliwościowego bodźca tonalnego (tone-burst). Bowiem w pozostałych przypadkach bodziec typu trzask nie różnicował niedosłuchów z uwagi na ich wysoko-tonowy charakter [195]. Berg i wsp. zwracają jednak uwagę, że nawet w zapisach ABR, charakteryzujących się prawidłowymi wartościami progowymi przy detekcji fali V w szeregu natężeniowym, obserwuje się wydłużenie latencji oraz interlatencji poszczególnych fal. Na zasadność oceny neurolatencji odpowiedzi słuchowych potencjałów wywołanych zwraca uwagę również Chang [195]. Wskazując przez to na istotną możliwość pojawienia się problemów w procesach przetwarzania słuchowego na wyższych piętrach drogi słuchowej [84].

W tak rozumianej diagnostyce audiologicznej należy pamiętać, że przede wszystkim niezbędne jest wykluczenie przewodzeniowej komponenty niedosłuchu. Jest to tożsame z uzyskaniem prawidłowych wyników w badaniu tympanometrycznym, dającym w rezultacie tympanogramy typu A lub C<sub>1</sub> (w zakresie -150 daPa do +200 daPa) o gradiencie (szerokości tympanogramu) mniejszym niż 160 daPa [55]. Pomiar odruchów strzemiączkowych w standardowym zestawie bodźców (0,5 – 1 – 2 – 4 kHz), choć może sugerować istotne zmiany w funkcjonowaniu drogi słuchowej, nie zawsze pozwala na

obiektywne potwierdzenie podejrzeń o niedosłuch [242]. Po pierwsze z uwagi na fakt, że wiele niedosłuchów ototoksycznych występuje dopiero powyżej częstotliwości 4-8 kHz, a tym samym odruchu strzemiączkowe w diagnozowanym standardowo paśmie 500Hz – 4000 Hz są rejestrowane prawidłowo. A po drugie z uwagi na ślimakowy charakter indukowanego ototoksycznie niedosłuchu i możliwość wystąpienia efektu wyrównania głośności. W przypadku dodatniego objawu wyrównania głośności (objaw Metza) możliwe jest zarejestrowanie prawidłowych, albo wręcz zaniżonych, progów odruchów strzemiączkowych. Nawet w przypadku potwierzonego uprzednio niedosłuchu odbiorczego. W tej sytuacji dopiero wysokoczęstotliwościowa audiometria tonalna (HF-PTA) i pomiar otoemisji akustycznych wywołanych (DP-OAE) pozwalają na wykrycie indukowanego ototoksycznie deficytu słyszenia [142][168][170][171][175][177][179][180][203][213][216][217][231][243][244]. Co więcej, zestaw badań, na który składa się wysokoczęstotliwościowa audiometria tonalna (HF-PTA) i pomiar otoemisji akustycznych wywołanych (DP-OAE) daje możliwość wcześniejszego zauważenia niedosłuchu, aniżeli byłoby to możliwe przy zastosowaniu audiometrii tonalnej w standardowym zakresie częstotliwości (125 Hz – 8 kHz). Jest to o tyle istotne, że wczesne wykrycie uszkodzenia w zakresie wysokich częstotliwości może być sygnałem ostrzegawczym o postępującym niedosłuchu, zanim obejmie on częstotliwości szczególnie istotne dla zrozumienia mowy [152][179][180][195][202][231][245][246][247]. Coradini i wsp. podają, że w grupie pacjentów leczonych cisplatyną, wysokoczęstotliwościowy niedosłuch odbiorczy zaobserwowany przy pomocy audiometrii tonalnej wśród 52% przypadków, potwierdzono za pomocą DPOAE już w 71%. Znajdując jednocześnie silne zależności pomiędzy nieprawidłowościami w zapisie DPOAE, a wynikami badań audiometrycznych [136]. Abujamra i wsp. dowodzą, że w tej samej grupie badanej, wykrywalność niedosłuchów wzrasta z 57%, uzyskanych w oparciu o konwencjonalne badania audiometrii tonalnej, do 64%, uzyskanych przy użyciu DPOAE i aż do 86% przy zastosowaniu audiometrii wysokoczęstotliwościowej [179]. Tak zestawione wyniki korelują również z obserwacjami poczynionymi na podstawie powyższych badań. Wzrost skuteczności stosowania DPOAE wynika przede wszystkim z faktu, że badania audiometryczne wymagają dobrej współpracy ze strony pacjenta i silnego skupienia uwagi, a pomiary otoemisji akustycznych nie wymagają takiego zaangażowania. Są bezinwazyjne i obiektywne. O ile możliwa jest jednak wiarygodna współpraca z pacjentem oraz utrzymanie dłużej

koncentracji, wysokoczęstotliwościowe badania audiometryczne zyskują na skuteczności. Podobne spojrzenie przedstawia Dhooge i wsp., którzy podkreślą, że choć pomiary audiometrii tonalnej (w tym wysokoczęstotliwościowej) są bardziej miarodajne z uwagi na fakt, że pozwalają na określenie głębokości niedosłuchu, to pomiary DPOAE są bardziej preferowane z uwagi na swój – obiektywny i niewymagający współpracy pacjenta – charakter [248]. Dlatego w powyższych i nowszych doniesieniach wyraźnie wskazuje się na przydatność badań obiektywnych, jakimi są pomiary otoemisji akustycznych wywołanych. Szczególnie otoemisji akustycznych produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka DPOAE, które są bardzo czułe na zmiany spowodowane ototoksyczą [136] [158][175][195][203][205][231][248][249][250][251][252][253][254][255][256][257] [258][259]. Z prac Boege i Jansena oraz Gorga i Neely wynika, że do oceny czułości zewnętrznych komórek słuchowych, odpowiedzialnych za percepcję wysokich częstotliwości, DPOAE jest lepszym i bardziej czułym narzędziem niż TEOAE [260][261]. Reavis i wsp. oceniają, że pomiary DPOAE wykrywają 78% niedosłuchów odbiorczych potwierdzonych w wysokoczęstotliwościowych badaniach audiometrycznych. Wskazują oni również na fakt, że na rejestracje otoemisji akustycznych wywołanych DPOAE mają wpływ progi słuchowe zmierzone behawioralnie w zakresie częstotliwości wyższych w stosunku do rejestrowanych emisji. Definiując tą różnicę w granicach jednej oktawy [203]. Również i inni autorzy podkreślają, że w pomiarach DPOAE obserwuje się charakterystyczne obniżenie amplitudy produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka (DP), które może sygnalizować początek i topodiagnostyczną lokalizację (ototoksycznego) uszkodzenia zmysłu słuchu. Obniżenie amplitudy DP koreluje zatem ze zmniejszeniem czułości słuchu, demonstrowanym poprzez podwyższenie progów audiometrycznych [248]. Badania naukowe dotyczące pomiaru otoemisji akustycznych w grupach osób ze słuchem normalnym oraz pacjentów dotkniętych niedosłuchem wykazują, że najlepszy pomiar produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka DPOAE uzyskuje się w sytuacji gdy progi audiometryczne są zachowane co najmniej w granicach 20-30 dB HL. Dając tym samym podstawy do założenia, że prawidłowe zarejestrowanie DPOAE utożsamiane może być z zachowaniem progów słuchowych na poziomie normy. A brak odpowiedzi z ucha wewnętrznego w postaci produktu zniekształcenia nieliniowego ślimaka DPOAE może być symptomem co najmniej 35-40 dB niedosłuchu [262][263]. Co potwierdzają również badania przeprowadzone na potrzeby powyższej pracy, definiując 30-35 dB obniżenie



progów słuchowych w miejscu, w którym nie obserwowano obecności produktów zniekształceń nieliniowych ślimaka DPOAE. Yu i wsp., wykazując wysoką korelację i blisko 40% wykrywalność wysokoczęstotliwościowych niedosłuchów ototoksycznych za pomocą pomiaru produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka DPOAE oraz wysokoczęstotliwościowej audiometrii tonalnej HF-PTA, zalecają stosowanie tych badań równocześnie i uzupełniająco. Zwraca się jednak uwagę na fakt, że nie istnieją powszechnie przyjęte i ustandaryzowane kryteria dla rejestracji produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka, pozwalające na uzyskanie „prawidłowych” wyników [243]. Tym bardziej nie istnieją wytyczne, ani parametry oceny DPOAE charakterystyczne dla zjawiska ototoksyczności i nie sposób na podstawie badań DPOAE określić stopień oceny ototoksyczności wg którejkolwiek ze skal [195][231]. Z uwagi na ograniczenia sprzętowe podkreśla się również fakt, że pomiary otoemisji akustycznych możliwe są jedynie w ograniczonym zakresie częstotliwości. Choć istnieją na rynku urządzenia pozwalające na detekcję DPOAE w zakresie do 16 kHz, to i tak górna granica pomiarowa definiowana jest głównie w zakresie 8-10 kHz. Rzadziej 12,5 kHz. Wynika to przede wszystkim z ograniczeń sprzętowych i charakterystyki przeniesienia przetworników, wykorzystywanych przez producentów urządzeń do pomiarów otoemisji akustycznych. Istnieją jednak prace, które potwierdzają wiarygodność i powtarzalność, a przede wszystkim przydatność i użyteczność diagnostyczną otoemisji akustycznych rejestrowanych w paśmie 10-16 kHz [264]. Z uwagi na swój obiektywny charakter, pomiary DPOAE są niezwykle czułym i istotnym narzędziem diagnostycznym. Jednak ich niewątpliwym ograniczeniem jest niemiarodajna możliwość zastosowania w przypadku szeroko pojętych nieprawidłowości w funkcjonowaniu ucha środkowego. Występowanie wszelkiego rodzaju zapaleń uszu istotnie redukuje przydatność DPOAE w diagnostyce funkcji ucha wewnętrznego. Pamiętać należy również, że wyniki pomiarów DPOAE nie są, sensu stricto, wynikiem badania słuchu. Jednak mimo wszystko brak rejestracji produktu zniekształcenia nieliniowego ślimaka można traktować jako potencjalny objaw pogorszenia się słuchu.

Charakteryzując cały wachlarz narzędzi do badań audiologicznych podkreśla się również fakt, że dobrą praktyką jest dokonanie oceny sprawności narządu słuchu przed rozpoczęciem leczenia [195]. O ile jest to możliwe, zaleca się wykonanie badań wstępnych co najmniej tydzień przed rozpoczęciem leczenia pochodnymi platyny i powtarzanie badań

24 godziny przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii wykorzystującej potencjalnie ototoksyczne leki. Brak badań wstępnych w grupie badanej objętej powyższą pracą tłumaczyć może jednak fakt bardzo niskiego wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia oraz zakończenia postępowania terapeutycznego. Przypadające średnio na 2,42 i 3,39 rok życia, kiedy wykonanie wiarygodnych badań audiometrycznych jest praktycznie niemożliwe przez wzgląd na ograniczony kontakt z pacjentem - niskim poziomem współpracy i mało wiarygodnym poziomem interakcji. Tym nie mniej zaleca się by po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego pierwsze badania kontrolne przeprowadzić w ciągu 6-12 tygodni od ekspozycji na ostatnią dawkę pochodnych platyny. Dalsza diagnostyka powinna być prowadzona przez dwa lata, co 6 miesięcy, a następnie przez kolejne trzy lata, przynajmniej raz w roku [72]. Vaughan i wsp. zalecają ponadto zastosowanie specjalnego protokołu diagnostycznego, nazwanego przez nich „rapid identification protocol”, który w alternatywnie do pełnej diagnostyki progowej, ma za zadanie skrócić czas diagnozy i maksymalnie ją uprościć. Ponadto procedura ta ma usprawnić określenie indywidualnego „zakresu szczególnej czułości na ototoksyczność” (SRO, *Sensitive Range for Ototoxicity*), który zgodnie z przyjętą przez autorów terminologią, rozumiany jest jako zakres częstotliwości audiometrycznych dla których ubytek słuchu ociąga 100 dB SPL oraz pasmo pięciu częstotliwości poniżej niej [216].

Reasumując doniesienia literaturowe, wskazuje się, że głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia ototoksycznego uszkodzenia słuchu w przebiegu leczenia chemioterapeutycznego z wykorzystaniem pochodnych platyny są niski wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, wysokie dawki leków cytostatycznych (dużo bardziej istotne w rozumieniu pojedynczych dawek w cyklach terapeutycznych niż perspektywie sumarycznej dawki kumulacyjnej) oraz jednoczesne stosowanie radioterapii OUN [73] [158][224]. Istnieją jednak prace, które wykazują brak istotnego wpływu radioterapii okolic głowy na dysfunkcje narządu słuchu [179]. Biorąc pod uwagę priorytet skutecznego wyleczenia choroby nowotworowej, uboczny efekt leczenia w postaci ototoksycznego uszkodzenia słuchu schodzi poniekąd na drugi plan. Choć w trakcie leczenia przeciwnowotworowego naturalnie dąży się do powstania jak najmniejszej liczby i jak najmniej uporczywych skutków ubocznych terapii, to przy aktualnych protokołach leczenia indukowany ototoksycznie niedosłuch może okazać się nieunikniony. Z uwagi na patogenezę neuroblastoma, dzieci głównie z tym rozpoznaniem cechują się dość dużym

ryzykiem wystąpienia postterapeutycznego niedosłuchu, z uwagi na swój niski wiek i agresywne leczenie cis- lub karboplatyną. Z tej samej perspektywy pacjenci z guzami germinalnymi są grupą niższego ryzyka w kontekście indukowanych zaburzeń słuchu [265]. Zarówno Cushing jak i Li wskazują dużo mniejszy odsetek pacjentów z niedosłuchem w przypadku zmniejszenia kumulacyjnej dawki pochodnych platyny z 800 mg/m<sup>2</sup> do 400 mg/m<sup>2</sup>, (14% niedosłuchów vs 0% niedosłuchów). Różnice są widoczne również w przypadku chorych leczonych dawkami nie przekraczającymi 400 mg/m<sup>2</sup> ale różniących się wiekiem (40% niedosłuchów poniżej 5 r.ż. vs 5% niedosłuchów powyżej 15 r.ż.) [10][224]. Wspomnieć jednak należy również o ryzyku związanym z jednoczesną ekspozycją na antybiotyki aminoglikozydowe czy diuretyki pętlowe, mogące potęgować zjawisko ototoksyczności. Tym bardziej, że towarzyszące leczeniu przeciwnowotworowemu zaburzenia funkcji nerek, opóźniające wydalanie toksycznych dla organizmu pozostałości po lekach ototoksycznych, mogą również potęgować to zjawisko. Zwraca się również uwagę na fakt, że stosowanie radioterapii przed leczeniem pochodnymi platyny istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia niedosłuchu. Skojarzone leczenie realizujące zarówno chemioterapię jak i radioterapię, niesie ze sobą dużo większe ryzyko niedosłuchu niż każda z tych form terapii osobno. Jak podaje Schell i wsp., prawdopodobieństwo wystąpienia wysokotonowego niedosłuchu odbiorczego wzrasta z 40% do 60% w przypadku osób leczonych radioterapeutycznie a następnie poddanych ekspozycji 270 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny oraz z 80% do 100% w przypadku zastosowania radioterapii i następnie 450 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny [74][108].

W przypadku wczesnego wykrycia ototoksycznie indukowanego niedosłuchu, jako rozwiązanie mające ustrzec przed dalszym pogłębianiem się uszkodzeń narządu słuchu wskazuje się na konieczność zmniejszenia dawek cisplatyny lub zastąpienie jej mniej ototoksycznym odpowiednikiem trzeciej generacji (np. karboplatyną lub oksaliplatyną, nedoplatyną, heptoplatyną, etc.) [74]. Sprzyjającą okazją do zmniejszenia ekspozycji na pochodne platyny, a tym samym na ryzyko wystąpienia ototoksyczności stały się niewątpliwie wytyczne protokołu SIOPEN/HR-NBL-1 z sierpnia 2012 roku. Dokonana na podstawie powyższego protokołu randomizacja pacjentów, kwalifikująca ich do megachemioterapii według dwóch różnych schematów BUMEL (tj. busulfan-melfalan) oraz CEM (tj. karboplatyna-etopozyd-melfalan) wykazała przewagę BUMEL nad CEM (wskazując na jego większą skuteczność oraz mniejszą toksyczność). Tym samym nie

stosuje się dużych dawek karboplatyny w leczeniu małych dzieci. Mimo wszystko zarejestrowanie ubytków słuchu w paśmie wysokich częstotliwości powinno być sygnałem ostrzegawczym, że dalszy proces leczenia przy użyciu potencjalnie ototoksycznych leków może objąć niższe częstotliwości pola słuchowego, bezsprzecznie najistotniejsze dla prawidłowej komunikacji werbalnej.

Wielu autorów podkreśla konieczność wieloletniej i regularnej kontroli narządu słuchu po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowego z wykorzystaniem leków potencjalnie ototoksycznych wraz z włączeniem audiometrycznych badań wysokoczęstotliwościowych oraz pomiarów otoemisji akustycznych [46][79][83][108][110][136][173][176][203][230][232][258][266]. Wykorzystanie rozszerzonego pasma częstotliwości umożliwia bowiem wykrycie potencjalnie indukowanego niedosłuchu już we wczesnym jego stadium, obejmującym częstotliwości audiometryczne spoza pasma dźwięków mowy, spoza 6-8 kHz. Zastosowanie pomiarów otoemisji akustycznych może przyczynić się do wykrywalności niedosłuchu szczególnie w tych przypadkach, gdzie wykonanie badań behawioralnych nie jest możliwe [202][203][248][258][267]. Jak wynika bowiem z powyższych badań, brak rejestracji DPOAE powinien być traktowany jako wyznacznik miejsca na audiogramie, w którym czułość narządu słuchu spada poniżej 30-35 dB, a tym samym osiąga kryterium pozwalające na diagnozowanie niedosłuchu. Liczne prace badawcze, korelujące ze sobą wyniki pomiarów DPOAE i PTA, również pokazują, że w miejscu w którym nie rejestruje się produktów zniekształcenia nieliniowego ślimaka, dochodzi również do istotnego obniżenia progów słuchowych. Są one identyfikowane jako trwałe ubytki słuchu.

Przeanalizowanie dostępnych danych literaturowych prowadzić może do przekonania, że wciąż nadal istnieje niewiele prac i badań naukowych, opisujących zjawisko ototoksyczności w grupie dzieci leczonych pochodnymi platyny. Niejednokrotnie zwraca się uwagę na fakt, że większość prac prowadzonych jest w stosunkowo małych grupach badawczych, retrospektywnie, albo jedynie w oparciu o pomiary audiometryczne, które często nie są odpowiednim narzędziem diagnostycznym w grupie najmłodszych pacjentów (np. są wykonywane w ograniczonym paśmie częstotliwości lub dostarczają niepewnych, mało wiarygodnych i pogładowych wyników). Tym bardziej, że nowotwory takie jak chociażby omawiana neuroblastoma, przypadają najczęściej na wiek, w którym wykonanie badań audiometrycznych może być praktycznie niemożliwe, albo przynajmniej

bardzo trudne. Brak możliwości prowadzenia badań audiometrycznych nie zwalnia jednak z obowiązku dokonywania diagnostyki audiologicznej w trakcie i po zakończonym leczeniu onkologicznym. Jej brak uniemożliwia jednak wyrażanie potencjalnie indukowanych niedosłuchów w, pożądanym przez onkologów, skalach oceny ototoksyczności. I choć powszechnie przyjęto używać do tego celu skale CTCEA v4.03, P.R.Brock, K.W.Chang, SIOP Boston, wciąż trwają prace nad kolejnymi skalami.

Oprócz powyższych, obecnie używanych, skal oceny ototoksyczności (NCI CTCAE, ASHA, P.R.Brock, K.W.Chang, SIOP Boston) istnieją również skale: Muenster Classification, Dana Farber Cancer Institute Scale czy skala „Tune”. Mimo, że wciąż nie uzyskały one powszechnego uznania i potwierdzonej przydatności, to wydają się obiecującą alternatywą do wyrażania stopnia indukowanego ototoksycznie niedosłuchu. Dwie ostatnie ze skal, to zarazem dwa najnowsze systemy oceny ototoksyczności, które wciąż wymagają walidacji i klinicznej weryfikacji. Zostały zaproponowane kolejno w roku 2009 przez Dana Farber Cancer Institute (DFCI) oraz w roku 2014 przez Theunissen i wsp. [199][268] Skala DFCI w bardzo prosty sposób klasyfikuje kolejne stopnie niedosłuchu, gdy ten przekracza 20 dB dla którejkolwiek częstotliwości powyżej 4 kHz (1 stopień), dla 4 kHz i którejkolwiek częstotliwości powyżej (2 stopień), dla 2 kHz i którejkolwiek częstotliwości powyżej (3 stopień) oraz gdy przekracza 40 dB dla 2 kHz i którejkolwiek częstotliwości powyżej (4 stopień). Sposób wręcz zbyt prosty, bo nie uwzględniający subtelności indukowanych niedosłuchów, ani też nie dający dalszych zaleceń. Z kolei metoda zaproponowana dla monitorowania stanu narządu słuchu przez Theunissen i wsp., przewidziana została dla osób dorosłych i wywodzi się z teorii towarzyszących wprowadzaniu współczynnika artykulacji (AI). System ten nazwany został przez autorów mianem: „TUNE”. Stało się tak z uwagi na swoisty tuning – modyfikację dotychczasowych systemów oceny ototoksyczności. Zakłada gradacyjną skalę oceny głębokości niedosłuchu ( *Tabela 26*) w oparciu o średnie audiometryczne liczone w dwóch zakresach: średnich częstotliwości pasma rozumienia mowy (tj. 1-2-4 kHz) oraz wysokich częstotliwości (8-10-12.5 kHz) [268]. Przyjmując, że średni niedosłuch przekraczający 35 dB w paśmie 1-2-4 kHz koreluje z 50% utratą zdolności rozumienia mowy prowadzonej na tzw. poziomie konwersacyjnym (50-65 dB). Jednocześnie 70 dB-owy niedosłuch w tym samym paśmie jest utożsamiany z głębokim stopniem niedosłuchu, który bezsprzecznie wymaga protezowania aparatami słuchowymi.

Tabela 26: Skala oceny ototoksyczności TUNE

Stopień 0	Brak utraty słuchu
Stopień 1 a	$\geq 10$ dB dla średniej z 8-10-12.5 kHz lub subiektywne pogorszenie czułości słuchu
Stopień 1 b	$\geq 10$ dB dla średniej z 1-2-4 kHz
Stopień 2 a	$\geq 20$ dB dla średniej z 8-10-12.5 kHz
Stopień 2 b	$\geq 20$ dB dla średniej z 1-2-4 kHz
Stopień 3	$\geq 35$ dB dla średniej z 1-2-4 kHz
Stopień 4	$\geq 70$ dB dla średniej z 1-2-4 kHz

Założeniem skali „Tune” jest swoiste „przetransponowanie” wyników uzyskanych wyłącznie z badań audiometrii tonalnej (tj. przy braku oceny na podstawie badań określających stopień zrozumienia mowy) na wnioski obserwowane w codziennych „zwykajnych” sytuacjach życiowych. Przede wszystkim oceniając słuch w zakresie częstotliwości szczególnie istotnych dla procesu rozumienia mowy. Podobne spostrzeżenia przedstawiał już również Simpson i wsp. [178]. Sugerowali oni, że przyjmowanie do oceny ototoksyczności kryterium pomiaru pojedynczych częstotliwości może prowadzić to tzw. „fałszywych alarmów ototoksyczności” i dopiero uśrednianie wyników w pewnych pasmach częstotliwości przynosi poprawę czułości i wiarygodności diagnozy. Zwraca się jednak uwagę na fakt, że największym mankamentem skali TUNE jest odnoszenie wyników badań do audiogramów wstępnych, uzyskanych przed zastosowaniem leczenia potencjalnie ototoksycznego (co nie zawsze jest możliwe wśród najmłodszych pacjentów, najbardziej chorych pacjentów, etc.) W założeniach przyjętych dla tej skali podkreśla się jednak konieczność uwzględniania wyników badań audiometrycznych wykonanych dla przewodnictwa powietrznego, a nie kostnego. Uzasadniając to faktem, że droga powietrzna reprezentuje „normalny” sposób działania słuchu. Pamiętać należy zatem, że w ocenie potencjalnie ototoksycznego niedosłuchu należy najpierw upewnić się, że nie mamy do czynienia z jego przewodzeniową komponentą. Jednocześnie autorzy skali TUNE dowodzą, że skuteczność oceny głębokości niedosłuchu indukowanego przy dużych dawkach leków cytostatycznych przy wykorzystaniu skali TUNE szacowana jest na

poziomie 80% (w porównaniu do skali NCI CTCAEv4 78% i ASHA 78%-88% w zależności od przyjętego zakresu częstotliwości). Przenosząc założenia powyższego systemu do oceny ototoksyczności leczenia neuroblastoma i guzów germinalnych wśród dzieci, można uzyskać równie cenne narzędzie diagnostyczne również w grupie najmłodszych pacjentów.

Opublikowana w 2007 roku, przez Schmidta, skala Muenster Classification (Tabela 27) oparta była na schemacie 20-decybelowych przeskoków progów audiometrycznych odpowiadających kolejnym stopniom klasyfikującym niedosłuch w zakresie niskich oraz wysokich częstotliwości [269]. Podobnie do późniejszej skali Changa, jej zaletą była duża czułość pozwalająca na wczesną wykrywalność nawet lekkich niedosłuchów. Mimo wszystko, uważana jest za zbyt skomplikowaną. Z kolei skala stworzona w Dana Farber Cancer Institute krytykowana jest za brak rozróżnienia niedosłuchów lekkich i średnich/umiarkowanych [72][199]. Mankamentem skali zaproponowanej przez Gurgela jest bazowanie na wynikach audiometrii słownej, która niezwykle rzadko jest włączana w podstawową ocenę audiologiczną [270]. Szczególnie w przypadku najmłodszych dzieci. Tym nie mniej nadal trwają prace nad stworzeniem kolejnych, jeszcze precyzyjnych skal.

*Tabela 27: Skala Muenster*

Ubytek słuchu	Odniesienie do wytycznych WHO / zalecenia	Stopień
<i>10 dB dla wszystkich częstotliwości</i>	<i>Brak ototoksyczności</i>	<i>0</i>
<i>10-20 dB dla wszystkich częstotliwości lub szum uszny</i>	<i>Wątpliwy początek niedosłuchu</i>	<i>1</i>
<i>Niedosłuch @ 4kHz: 20 dB - 40dB</i>	<i>Średni ubytek / wskazana obserwacja</i>	<i>2a</i>
<i>Niedosłuch @ 4kHz: 40 dB - 60dB</i>		<i>2b</i>
<i>Niedosłuch @4kHz: &gt;60 dB</i>		<i>2c</i>
<i>Niedosłuch poniżej 4kHz: 20 dB - 40dB</i>	<i>Wskazane zaopatrzenie w aparat słuchowy</i>	<i>3a</i>
<i>Niedosłuch poniżej 4kHz: 40 dB - 60dB</i>		<i>3b</i>
<i>Niedosłuch poniżej 4kHz: &gt;60 dB</i>		<i>3c</i>
<i>Średni ubytek poniżej 4kHz: &gt;80 dB</i>	<i>Zaburzenia komunikacyjne; wskazane zaopatrzenie w implant ślimakowy</i>	<i>4</i>

Mając na uwadze częstość występowania jatrogenie indukowanych niedosłuchów odbiorczych, będących skutkiem procesu ototoksycznego w obrębie ucha wewnętrznego oraz znając jego mechanizm, coraz bardziej istotna wydaje się zatem prewencja i próby zapobiegania zjawisku ototoksyczności leczenia. Pierwszą i najłatwiejszą strategią ochrony przed ototoksycznością cisplatyny (co również tyczy się innych leków) jest radykalne zmniejszenie dawek kumulacyjnych lub zastąpienie jej innym, mniej ototoksycznymi odpowiednikami. Jednak nie zawsze istnieje pewność, że wybrany zamiennik (karboplatyna, oksaliplatyna) będzie równie skuteczny w działaniu przeciwnowotworowym co cisplatyna. Z tego powodu bardziej możliwe wydaje się być zastosowanie środków otoprotekcyjnych. Idealny lek otoprotekcyjny powinien być nietoksyczny, szybko uzyskać odpowiednie stężenie w uchu wewnętrznym, nie wchodzić w interakcję z środkami przeciwnowotworowymi i nie powinien zwiększać żywotności komórek nowotworowych [72]. Otoprotekcyjne właściwości zaobserwowano *in vitro* w przypadku koreańskiego czerwonego żeń-szenia, ekstraktów miłorzębu japońskiego (ginkgo-biloba), purpurowej soli bambusowej, agonistycznych receptorów kannabinoidowych, czużycy (*curculigo orchoides*), apocyniny (inhibitor oksydazy), minocykliny czy resweratrolu. Choć obecnie nie ma dostępnego na rynku żadnego leku otoprotekcyjnego bezpiecznie zaapobowanego przez Food&Drug Administration (FDA) i European Medicines Agency (EMA), kamieniami milowymi w badaniach nad otoprotekcyjnością są testy prowadzone *in vivo*, których celem jest uzyskanie tzw. ochrony „upstream” (mającej zredukować zniszczenia struktur ucha wewnętrznego przez ochronę komórek słuchowych przed programowaną śmiercią) i „downstream” (mającej blokować szlaki proapoptotyczne). W pierwszej grupie analizowane są właściwości amifostyny, tiosiarczanu sodu, N-acetylocysteiny, L-metioniny, alfa-tokoferolu, acetylo-L-karnityny, etc. oraz ich możliwa interferencja z przeciwnowotworowymi właściwościami leku [271] [272][273]. W drugiej grupie rozważane są właściwości inhibitorów capase-3 (z-DEVD fmk), capase-9 (z-LEHD fmk), alfa-pifitryny p53 czy przenikalnych komórkowo peptydów D-JNK-1 oraz, niekolidujących z działaniem leków przeciwnowotworowych, dróg podania [72]. Najbardziej obiecujące w ostatnich latach są techniki bio-nanotechnologiczne, badania nad terapią genową czy przed-chemioterapeutyczne analizy genomowe.

Z uwagi na chronologię organogenezy zwraca się również uwagę na ototoksyczność leczenia przeciwnowotworowego u kobiet w ciąży. Szczególnie na



początku 4 tyg. ciąży, w okresie tworzenia się płytki słuchowej i kształtowanie narządu spiralnego Cortiego oraz części przedsionkowej ucha wewnętrznego (w okolicach 11–12 tygodnia ciąży). W głównej mierze groźne w tym okresie są: gentamycyna, wankomycyna i antybiotyki linkozamidowe. Z uwagi na fakt, że ototoksyczność w grupie aminoglikozydów dotyczy 2,4–13,9% chorych leczonych lekami z tej grupy i jest zwykle nieodwracalna, stosowanie aminoglikozydów powinno ograniczyć się do ciężkich zakażeń i tylko w leczeniu zamkniętym [114][274][275]. Niektóre badania wykazują, że ototoksyczność aminoglikozydów jest mniejsza w grupie niemowląt i dzieci niż w grupie dorosłych, aczkolwiek i tak szacowana jest na poziomie 2% [127]. Działania prewencyjne w przypadku ototoksyczności aminoglikozydów powinny sprowadzać się do monitorowania stężenia leku w surowicy krwi, monitorowania funkcji nerek, powadzenia bilansu płynów oraz monitorowania stanu słuchu przed, w trakcie i po leczeniu, przy jednoczesnym zaleceniu unikania hałasu przez okres co najmniej 6 miesięcy (z uwagi na długotrwałe zaleganie aminoglikozydu w endolimfie i komórkach słuchowych, potęgujące wrażliwości na urazy akustyczne).

Zauważalny od wielu lat problem ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego spowodował, że niektóre ze skal oceny indukowanego w trakcie leczenia niedosłuchu ewoluowały (np. NCI CTCAE v3.0 do NCI CTCAE v4.03), a inne zostały zmodernizowane i uszczegółowione dzięki pracom niezależnych ośrodków (np. skala P.R.Brock zmodernizowana przez K.W.Chang i N.Chinosornvatana). Pomimo tych zmian, jak również pomimo istnienia kilku nowszych skal służących do oceny tego zjawiska, wciąż istnieje silna potrzeba opracowania międzynarodowych kryteriów oceny indukowanego ototoksycznie niedosłuchu [71][76][221][276]. Nadal nierozwiązany pozostaje bowiem problem kategoryzowania ewidentnie zauważalnego niedosłuchu na podstawie niepełnych wyników badań, na przykład nie wykonanych przed leczeniem lub nie wykonanych z należytą dokładnością lub w niewystarczająco szerokim zakresie częstotliwości (choćby z uwagi na zły stan zdrowia pacjenta lub jego niski poziom współpracy). Dotychczas używane skale nie precyzują warunków oceny niedosłuchu w przypadku niesymetrycznych niedosłuchów – czy kategoryzację niedosłuchu należy oprzeć o wyniki średnie, wyniki dla ucha lepiej słyszającego czy też dla ucha gorszego. Niesprecyzowane są również możliwości wykorzystania badań obiektywnych, takich jak pomiar otoemisji akustycznych produktu zniekształceń nieliniowych ślimaka DPOAE czy

słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu dla bodźców wąskopasmowych. Uzasadnionym rozwiązaniem wydawałoby się choćby uwzględnienie w tych skalach informacji opartych o pomiar otoemisji akustycznych w paśmie do 10 kHz (a nawet 12,5 kHz). Wychodząc na przykład z założenia, że jakiegokolwiek zmiany w prawidłowym zapisie DPOAE w paśmie 1-10 kHz stanowią zasadny powód do przyjęcia pierwszego stopnia w skali, rozpoznającej niedosłuch indukowany przez ototokyczność stosowanych leków. Tym nie mniej brak odpowiedzi na powyższe pytania może prowadzić do nieprawidłowości w skalowaniu niedosłuchów, do różnorodności w interpretowaniu wyników, trudności w międy ośrodkowym porównywaniu odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego, a w najgorszym wypadku do mylącego wpływu na przebieg procesu leczenia, do zbyt restrykcyjnego modelowania programów terapeutycznych, jak również spadku skuteczności leczenia nowotworów wśród dzieci.

## **8. WNIOSKI**

W kontekście tak zebranych i przedstawionych danych, jak również w odniesieniu do stawianych celów naukowych powyższej pracy, najistotniejszymi wnioskami płynącymi z analizy powyższego materiału są stwierdzenia, iż:

1. Analiza wyników badań audiologicznych w grupie pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego (NBL) oraz pozaczaszkowego guza germinального (GCT) potwierdza obecność wysokotonowego niedosłuchu czuciowo-nerwowego w zbliżonym odsetku chorych, w obu tych grupach; w zależności od przyjętego sposobu wyrażania niedosłuchu od 16,2% do 64,8% w grupie NBL oraz od 13,8% do 65,5% pacjentów w grupie GCT;
2. Porównywalna wykrywalność niedosłuchów wśród pacjentów z rozpoznaniem GCT oraz pacjentów z rozpoznaniem NBL wskazuje na konieczność monitorowania stanu słuchu oraz wskazuje na potrzebę modyfikacji protokołu terapeutycznego dedykowanego terapii pozaczaszkowego guza germinального, celem wprowadzenia do niego wytycznych dotyczących monitorowania słuchu;
3. Zjawisko ototoksycznie indukowanego niedosłuchu w populacji wieku rozwojowego dobrze odzwierciedlają specjalne skale oceny ototoksyczności – P.R.Brock oraz K.W.Chang. Obowiązujące skale wymagają ciągłej modernizacji, czego dowodem jest wprowadzenie skali SIOP Boston;
4. Niezależnie od przyjętego sposobu wyrażania niedosłuchu, jako audiometrycznej wartości średniej w określonym paśmie częstotliwości, przypisanego stopnia w arbitralnej skali oceny ototoksyczności czy ogólnej analizy nieprawidłowości w zapisie audiogramów, niezwykle istotne i przydatne do oceny ototoksyczności są rejestracje otoemisji akustycznych. Obok audiometrii tonalnej, pomiary DPOAE są silnym, praktycznym i użytecznym narzędziem do monitorowania zjawiska ototoksycznie indukowanego niedosłuchu.

## **9. STRESZCZENIE**

**Wstęp:** Rozwój współczesnej medycyny spowodował istotny wzrost przeżywalności chorych leczonych z powodu choroby nowotworowej, jaką jest zwojak zarodkowy współczulny oraz pozaczaszkowy guz germinalny. Wielofazowy proces leczenia przeciwnowotworowego, na który składa się chemioterapia, radioterapia oraz leczenie chirurgiczne, w dwóch pierwszych fazach cechuje się największym ryzykiem wywołania odległych następstw w postaci indukowanego niedosłuchu odbiorczego. Niedosłuchu, który w istotny sposób może wpłynąć na rozwój komunikacji werbalnej, szczególnie wśród najmłodszych pacjentów, którzy dopiero nabywają umiejętności w tym procesie i rozwijają mowę, która stanowi podstawę do dalszego rozwoju psychomotorycznego i emocjonalnego.

**Cele:** Głównym celem powyższej pracy była retrospektywna analiza wyników badań słuchu dzieci leczonych z powodu zwojaka zarodkowego współczulnego oraz pozaczaszkowego guza germinalnego. Analiza, która miała wykazać odsetek ozdrowieńców, którzy po zakończonym leczeniu onkologicznym zostali dotknięci ubocznymi skutkami leczenia przeciwnowotworowego, w postaci sensoneuronalnego niedosłuchu. Cel pracy stanowiło również wskazanie i uzasadnienie konieczności monitorowania słuchu wśród różnych grup chorych. Ponadto zebranie, przedstawienie i zestawienie ze sobą różnych metod wyrażania stopnia niedosłuchu. Szczególnie obowiązujących skal oceny ototoksyczności. Przedstawiając je w sposób zrozumiały dla specjalistów różnych dziedzin, biorących udział w procesie terapeutycznym. Oceniając ich przydatności oraz skuteczności w rozpoznawaniu i klasyfikowaniu niedosłuchów.

**Material:** Grupę badaną stanowiło 78 pacjentów, z rozpoznaniem NBL (n:47) i GCT (n:31). W grupie NBL: 23 chłopców i 24 dziewczynki, w wieku od 0 do 16 lat. Średnia wieku w momencie rozpoznania choroby 2,42 roku (*Me: 1,31 roku; SD: 3,16 roku*). W grupie GCT: 21 chłopców oraz 10 dziewczynek, w wieku od 0 do 18 lat. Średnia wieku w momencie rozpoznania choroby 10,30 roku (*Me: 13,38 roku; SD: 7,11 roku*). Grupę kontrolną stanowiło 54 pacjentów nigdy nie leczonych onkologicznie, nie zażywających leków potencjalnie ototoksycznych i w subiektywnej ocenie audiologicznej – socjalnie wydolnych słuchowo. 27 chłopców i 27 dziewczynek w wieku od 4 do 17 lat w

momencie przeprowadzonej diagnostyki audiologicznej; średnia wieku 10,37 roku (*Me: 10,33 roku; SD: 3,70 roku*). Ostatecznej analizie poddano wyniki badań słuchu 66 spośród ozdrowieńców z grup NBL (n:37) i GCT (n:29).

**Metodologia:** W pracy oceniono wyniki badań audiometrycznych oraz zapis pomiarów otoemisji akustycznych DPOAE. U wszystkich osób, przy pomocy badań impedancjach, oceniono również stan ucha środkowego w celu wykluczenia możliwej przewodzeniowej komponenty niedosłuchu. Wyniki badań słuchu przedstawiono w formie różnorodnych średnich wartości audiometrycznych, w postaci wskaźników artykulacji oraz arbitralnych skal oceny ototoksyczności. Wyniki poddano analizie statystycznej.

**Wyniki:** Z przeprowadzonych analiz wynika, że w zależności od sposobu wyrażania indukowanego ototoksycznie niedosłuchu jego wykrywalność waha się od 13,8% do 65,5%. U 75,9% pacjentów stwierdza się ubytki słuchu w paśmie 16 kHz, a co najmniej 56,8% demonstruje je w paśmie powyżej 12,5 kHz. Istotne dla zrozumienia mowy niedosłuchy (wkraczające w pole Fanta) demonstruje już jednak ponad 40% dzieci leczonych z powodu NBL i GCT. Analiza statystyczna danych wykazała symetryczność (obuuszność) i wysokotonowy charakter obserwowanych niedosłuchów. Zastosowanie arbitralnych skal oceny ototoksyczności, w zależności od przyjętej skali, wykazało od 45,9% do 78,4% niedosłuchów w grupie NBL i od 34,% do 82,7% w grupie GCT. W pracy nie odnotowano istotnego wpływu płci na częstość i głębokość występującego niedosłuchu. Zaobserwowano jednak jego zależność od wieku pacjenta w momencie rozpoznania choroby i czasu leczenia.

**Wnioski:** Potwierdzając obecność niedosłuchu u blisko 65% przypadków, w obu grupach chorych, zwraca się szczególną uwagę na potrzebę monitorowania odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego, niezależnie od rozpoznania, u wszystkich chorych leczonych pochodnymi platyny. W zależności od przyjętego sposobu wyrażania niedosłuchu wykrywalność niedosłuchów uzyskuje duży rozrzut, co wskazuje na konieczność wypracowania oraz stosowania jednego, spójnego i jednoznacznego sposobu identyfikowania niedosłuchów. Swoją przydatność zyskują pomiary otoemisji akustycznych oraz przyjęcie, bazujących na audiogramie, wskaźników artykulacji czy arbitralnych skal oceny ototoksyczności, tj. skala P.R.Brock, K.W.Chang oraz SIOP Boston. Choć wszystkie one stale wymagają dopracowania oraz podniesienia ich czułości oraz specyficzności.

## **10. SUMMARY**

**Introduction:** The development of modern medicine caused a significant increase in the survival rate of patients treated for neoplastic disease, like neuroblastoma and extracranial germ cell tumor. The multiphase process of antineoplastic treatment, which consists of chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment is characterized in the first two phases with the highest risk of inducing long term side effects, in the form of induced hearing loss. Hearing loss, which can significantly affect the development of verbal communication, especially among the youngest patients who are just acquiring skills in this process and develop speech, which is the basis for further psychomotor and emotional development.

**Objectives:** The main purpose of the research was retrospective analyze of the hearing tests results in children treated for neuroblastoma and germ cell tumors. The analysis, which was supposed to show the percentage of survivors who after oncological treatment were developed the side effects of anti-cancer treatment, in the form of sensoneural hearing loss. The aim of the study was also to indicate and justify the need of hearing monitoring among different groups of patients. In addition, the purpose was presentation and comparison of different methods of expressing degree of hearing impairment. Specifically ototoxicity grading scales. Presenting them in a understandable way for all specialists involved in the therapeutic process. Evaluating their usefulness and effectiveness in diagnosing and classifying of the hearing loss.

**Material:** The study group consisted of 78 patients with diagnosis of NBL (n:47) and GCT (n:31). In the NBL group: 23 boys and 24 girls, aged from 0 to 16. Average age at the time of diagnosing the disease was 2.42 years (Me: 1.31 years, SD: 3.16 years). In the GCT group: 21 boys and 10 girls, aged from 0 to 18 years. Average age at the time of diagnosing the disease was 10.30 (Me: 13.38, SD: 7.11). The control group consisted of 54 patients who were never treated oncologically, who did not take potentially ototoxic drugs and in subjective audiological evaluation seems to be socially efficient. 27 boys and 27 girls, aged 4 to 17 years at the time of audiological diagnostics. With average age of 10.37 years (Me: 10.33 years, SD: 3.70 years). The final analysis was based on the results of hearing tests of 66 patients diagnosed with the NBL (n:37) and GCT (n:29).

**Methods:** The study evaluated the results of audiometric tests and DP - otoacoustic emission measurements. The middle ear conditions were also evaluated using impedance audiometry to exclude a possible conductive component of hearing loss. Hearing results are presented in the form of various audiometric mean values, in the form of articulation index and ototoxicity grading scales. The results were subjected to statistical analysis.

**Results:** The analysis shows that, depending on the way ototoxically induced hearing loss is diagnosed, it varies from 13.8% to 65.5%. In 75.9% of patients, hearing loss was found in the 16 kHz band, and at least 56.8% demonstrate it in the band above 12.5 kHz. Hearing impairments, important for understanding of the speech (entering the Fant's field), were demonstrated by over 40% of children treated for NBL and GCT. Statistical analysis of the data showed symmetric (binaural) and high-frequency character of the observed hearing loss. The use of arbitrary ototoxicity grading scales, depending on the scale adopted, showed from 45.9% to 78.4% of hearing loss in the NBL group and from 34% to 82.7% in the GCT group. There was no significant influence of sex on the frequency and depth of existing hearing loss in the study. However, there was a correlation between depth of existing hearing loss and the patient's age at the diagnosis and treatment time.

**Conclusions:** Confirming the presence of hearing loss in nearly 65% of cases, in both groups of patients, special attention is paid to the need to monitor the long-term side effects of anticancer treatment. Regardless of diagnosis, in all patients treated with platinum derivatives. Depending on the method used to express hearing loss, the detectability of hearing loss is markedly scattered, which indicates the need to develop and apply a single, coherent and unambiguous way to identify hearing impairment. The measurements of otoacoustic emissions and, based on the audiogram, articulation indexes or arbitrary scales of ototoxicity assessment (ie, P.R.Brock, K.W.Chang and SIOP Boston scales) gain their usefulness. Although all of them constantly require refinement to increase their sensitivity and specificity.

## **11. PIŚMIENNICTWO**

1. Pruszewicz A., Obrębowski A. (red.): *Audiologia kliniczna - Zarys*. Wyd. III, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2003; ISBN 83-88732-02-1.
2. Śliwińska-Kowalska M. (red.): *Audiologia kliniczna*. Wyd. I, Mediton, Łódź, 2005; ISBN 83-913433-8-3.
3. National Cancer Institute: *Surveillance, epidemiology and end results database*, <http://seer.cancer.gov>, dostęp 05.01.2015
4. Kubicka K., Kawalec W.: *Choroby nowotworowe u dzieci*. [w:] Radwańska U. (red.): *Pediatrics*. Warszawa, 2003, 459-461.
5. Horner M.J., Ries L.A., Krapcho M. i wsp.: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006*. National Cancer Institute, 2009; [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), dostęp 05.01.2015
6. Fendler W., Chałubińska J., Młynarski W.: *Techniki analizy przeżycia stosowane w onkologii - założenia, metodyka i typowe problemy interpretacyjne*. *Onkol. Prakt. Klin.*, 2011; 7(2): 89-101.
7. Krawczuk-Rybak M.: *Poprawa stanu zdrowia po leczeniu przeciwnowotworowym dzieci i młodzieży wyzwaniem dla lekarzy XXI wieku*. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2008; XII (4): 987-994.
8. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., Kawashima T., Hudson M.M. i wsp.: *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355(15): 1572-1582.
9. Krawczuk-Rybak M.: *Kompendium onkologii dziecięcej dla studentów VI roku wydziału lekarskiego AM. Białystok*, 2011.
10. Laverdière C., Cheung N.K., Kushner B.H. i wsp.: *Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma*. *Pediatr. Blood Cancer*, 2005; 45(3): 324-332.



11. Laverdière C., Gurney J.G., Sklar C.A.: Neuroblastoma - late effects of treatment. Springer, Berlin, 2005, 277–288.
12. Laverdière C., Liu Q., Yasui Y., Nathan P.C., Gurney J.G. i wsp.: Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009; 101(16): 1131-1140.
13. Stelmachowicz P.G., Pittman A.L., Hoover B.M., Lewis D.E., Moeller M.P.: The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2004; 130(5): 556-562.
14. Arslan E., Orzan E., Santarelli R.: Global problem of drug-induced hearing loss. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999; 884: 1-14.
15. Zakrzewska A., Kott E., Andrzejewski J. i wsp.: Wyniki trzyletniego monitorowania stanu słuchu dzieci leczonych chemioterapią z powodu chorób nowotworowych. *Otorynolaryngologia*, 2018; 17(3): 15
16. Ryu N., Moon I.J., Chang Y.S., i wsp.: Cochlear Implantation for Profound Hearing Loss After Multimodal Treatment for Neuroblastoma in Children. *Clin Exp Otorhinolaryngol.*, 2015; 8(4): 329–334.
17. Kowalczyk J.R.: Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej: skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej, Wydawnictwo Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011; 5-21, ISBN - 978-83-932766-7-7.
18. Narożny W., Siebert J., Kuczkowski J.: Ototoksyczność: niebezpieczeństwo farmakoterapii. *Forum Med. Rodz.*, 2008; 2(6): 445-453.
19. Goździk-Żołnierkiewicz T.: Ototoksyczność. [w:] Pruszewicz A., Obrebowski A. (red.): *Audiologia kliniczna – Zarys. Wyd III*, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2003; ISBN 83-88732-02-1.
20. Goździk-Żołnierkiewicz T.: Ototoksyczność leków. [w:] Janczewski G. (red.): *Otorynolaryngologia praktyczna. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Tom I*, Via Medica, Gdańsk, 2007, 175-180, ISBN 978-83-60072-75-2.
21. Gawęcki W.: Leki ototoksyczne. *Med. Dypl.*, 2015; 24(6): 42-46.

22. Gacia V.P., Martinez F.A., Agusti E.B., Mencía L.A., Asenjo V.P.: Ototoksyczne działanie leków: aktualny stan wiedzy. *Otolaryngologia.*, 2002; 1(1): 27-30. (przedruk z: *Drug-induced ototoxicity: current status. Acta Oto-Laryngologica.*, 2001; 121: 569-572.).
23. Kowalczyk J.R.: Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci. [w:] Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.): *Onkologia i hematologia dziecięca*. Wyd. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008., 3-7, ISBN : 9788320033342.
24. Gurney J.G., Bondy M.L.: *Epidemiology of Childhood Cancer*. [w:] Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Edycja V, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2006, 2-6.
25. Karmarowa E., Stiller C.A.: The international classification of childhood cancer. *Int. J. Cancer*, 1996; 68: 759-765.
26. Neuroblastomapolska.pl, <http://neuroblastomapolska.pl/>, dostęp 13.09.2015,
27. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015: Neuroblastoma*, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003125-pdf>, dostęp 13.09.2015,
28. Budny A., Litak J., Grochowski C.: Neuroma embryonic sympathetic -Neuroblastoma. Review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(4):504-513. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.556214><http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4406>
29. Brodeur G.M., Maris J.M.: Neuroblastoma. [w:] Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Wyd. V, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 933-970.
30. Balwierz W.: Nerwiak zarodkowy współczulny. [w:] Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.): *Onkologia i hematologia dziecięca*, Wyd. 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008, 3-7, ISBN : 9788320033342.
31. Perek D.: Choroby nowotworowe u dzieci. [w:] Kawalec W., Grenda R., Ziółkowska H. (red.): *Pediatrics*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2014; 624-630.

32. Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L.: Neuroblastoma. *Lancet*, 2007; 369: 9579: 2106-2120.
33. Bown N.: Neuroblastoma tumour genetics: clinical and biological aspects. *J. Clin. Pathol.*, 2001; 54: 897-910.
34. Adamkiewicz-Drożyńska E.: Czynniki prognostyczne i nowe możliwości leczenia neuroblastoma. *Współcz. Onkol.*, 2000; 4(2): 72-75.
35. Brodeur G.M., Seeger R.C., Barrett A. i wsp.: International criteria for diagnosis, staging, and response treatment in patients with neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.*, 1988; 6: 1874-1881.
36. Evans A.E., D'Angio G.J., Randolph J.: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Children's Cancer Study Ggroup. Cancer*, 1971; 27(2): 374-378.
37. Castel V., Garcia-Miguel P., Canete A., Melero C., Navajas A. i wsp.: Prospective evaluation of the International Neuroblastoma Staging System (INSS) and the International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) in a multicentre setting. *Eur. J. Cancer.*, 1999; 35(4): 606-611.
38. Lacayo N.J.: Pediatric neuroblastoma: treatment & management, <http://emedicine.medscape.com/article/988284-overview#a6>, dostęp 30.08.2015,
39. Klepacka T., Michalak E., Ptaszyński K., Szeliga M., Liebhart M.: Neuroblastoma: epidemiology, pathomorphological and molecular diagnosis, prognosis. *Przegl. Lek.*, 2003; 60(Supl. 5): 22-26.
40. Schmidt M.L., Lal A., Seeger R.C., Maris J.M., Shimada H. i wsp.: Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23(27): 6474-6780.
41. Cohn S.L., London W.B., Monclair T., Matthay K.K., Ambros P.F. i wsp.: Update on the development of the international neuroblastoma risk group (INRG) classification schema. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 25. 18S.
42. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B. i wsp.: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27(2): 289-297.

43. Armata J. i wsp.: Incidental Neuroblastoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2000; 17: 673-678.
44. Berthold F., Burdach S., Kremens B., Lampert F., Niethammer D. i wsp.: The role of chemotherapy in the treatment of children with neuroblastoma stage IV: the GPO (German Pediatric Oncology Society) experience. *Klin. Padiatr.*, 1990; 202: 262-269.
45. Korzon M., Popadiuk S.: Guzy zarodkowe. [w:] Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.): *Onkologia i hematologia dziecięca*. Wyd. 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008; 3-7, ISBN : 9788320033342.
46. Rescorla F.J.: Pediatric germ cell tumors. *Semin. Pediatr. Surg.*, 2012; 21(1): 51-60.
47. Olson T., Schneider D.T., Perlman E.J.: Germ Cell Tumors. [w:] Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Edycja 6, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2011, 1045–1067
48. Wachowiak-Szajdak K.: *Odległe wyniki terapii i stan zdrowia osób leczonych w dzieciństwie z powodu pozaczaskowego guza germinalnego (niepublikowana rozprawa doktorska)*, Poznań, 2017; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
49. Cushing B., Perlmann E.J., Marina N.M., Castleberry R.P.: Germ cell tumor. [w:] Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Wyd. V, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2006, 1116-1117.
50. Balwierz W.: Current strategy in neuroblastoma. *Ann. Diagn. Pediat. Pthol.*, 2004; 8(1-2): 33-38.
51. Balwierz W.: Strategia postępowania w nerwiaku zarodkowym. *Przegl. Lek.*, 2004; 61(supl. 2): 3-8.
52. Balwierz W.: Nerwiak zarodkowy współczulny. [w:] Krzakowski M. (red.): *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok*, Via Medica, Gdańsk, 2012, 827-843, p-ISBN: 978-83-7599-344-8.
53. Schilling F.H., Spix C., Berthold F., i wsp.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N. Engl. J. Med.* 346 (14): 1047-53, 2002.

54. Woods W.G., Gao R.N., Shuster J.J., i wsp.: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* 346 (14): 1041-6, 2002.
55. International Society of Pediatric Oncology: Amendment 4, SIOPEN/HR-NBL-1 Neuroblastoma Protocol, 2009.
56. Kaneko M., Nishihira H., Mugishima H., Ohnuma N., Nakada K. i wsp.: Stratification of treatment of stage 4 neuroblastoma patients based on N-myc amplification status. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma, Tokyo, Japan. *Med. Pediatr. Oncol.* 1998; 31: 1-7.
57. Sawaguchi S., Kaneko M., Uchino J., Takeda T., Iwafuchi M. i wsp.: Treatment of Advanced Neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. *Cancer*, 1990; 66: 1879-1887.
58. Kaneko M., Tsuchida Y., Uchino J. Takeda T., Iwafuchi M. i wsp.: Treatment results of advanced neuroblastoma with the first japanese study group protocol. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1999; 22(3): 190-197.
59. Popadiuk S., Korzon M.: Standardy postępowania w złośliwych guzach germinalnych. [w:] Krzakowski M. (red.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol. Prakt. Klin.*, 2007; 3 (supl. C, cz. II): 699-713.
60. Cushing B., Giller R., Cullen J.W. i wsp.: Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study. Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22: 2691-2700.
61. Popadiuk S. i wsp.: Program leczenia złośliwych guzów germinalnych i guzów sznurów płciowych u dzieci: wielośrodkowe badania prospektywne Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych w latach 1998-2004. *Med. Wieku Rozw.*, 2005; 9 (supl. do nr 2): 30-31.
62. Krawczyk-Rybak M.: Odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego w dzieciństwie - na podstawie przeglądu piśmiennictwa i doświadczeń własnych. *Dev. Period Med.*, 2013; 17(2): 130-136.

63. Stefanowicz J., Stachowicz-Stencel T., Sierota D., Adamkiewicz-Drożyńska E., Bień E. i wsp.: Z jakimi odległymi następstwami terapii przeciwnowotworowej można się spotkać u pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej? *Wsp. Onkol.*, 2009; nr 13(4): 206–211.
64. Simon T., Hero B., Dupuis W., Selle B., Berthold F.: The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin. Padiatr.*, 2002; 214(4): 149-152.
65. Stachowicz-Stencel J., Stefanowicz J., Balcerska A., Bień E.: Odległe następstwa leczenia nowotworów złośliwych u dzieci. *Forum Med. Rodz.*, 2009; 3(6): 485-493.
66. Sastry J., Kellie S.J.: Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2005; 22: 441–445.
67. Krawczuk-Rybak M., Panasiuk A., Muszyńska-Roslan K., Stachowicz-Stencel T., Drożyńska E., i wsp.: Stan zdrowia polskich dzieci i młodzieży po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym. *Onkol. Pol.*, 2012; 3: 96-102.
68. Dreyer Z.E., Blatt J., Bleyer A.: Late effects of childhood cancer and its treatment. [w:] Pizzo P., Poplack D. (red.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Wyd. IV, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, 1431–1462.
69. Polski B., Szydłowski J., Pucher B.: Przydatność badań audiologicznych w aspekcie oceny ototoksyczności leków przeciwnowotworowych. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2012; 3: 52-62; ISBN 978-83-7597-226-9.
70. Krawczuk-Rybak M.: Powikłania narządowe leczenia skojarzonego wczesne i odległe. [w:] Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.): *Onkologia i Hematologia Dziecięca*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, 1042–1062.
71. Castel V., Berlanga P.: Ototoxicity: a worrying problem for survivors of high-risk neuroblastoma. *Transl Cancer Res.* 2014; 3: 521-524.
72. Olgun Y.: Cisplatin ototoxicity: Where we are? *Int. Adv. Otol.* 2013; 9(3): 403-416.
73. Yancey A., Harris M.S., Egbelakin A., Gilbert J., Pisoni D.B. i wsp.: Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2012; 59(1): 144–148.

74. Meyer A.K., Young N.M.: Auditory late effects of chemotherapy. *Cancer. Treat. Res.*, 2009; 150: 195-213.
75. Armstrong A.E., Danner-Koptik K., Golden S., Schneiderman J., Kletzel M.: Late Effects in Pediatric High-risk Neuroblastoma Survivors After Intensive Induction Chemotherapy Followed by Myeloablative Consolidation Chemotherapy and Triple Autologous Stem Cell Transplants. *J Pediatr Hematol Oncol.*, 2018; 40(1): 31-35.
76. Landier W., Knight K., Wong L.F., Lee J., Thomas O.: Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors and concordance of grading scales -a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 2014; 32(6): 527–534.
77. McHaney V.A., Thibadoux G., Hayes F.A., Green A.A.: Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *J. Pediatr.*, 1983; 102(2): 314-317.
78. Knight K.R., Kraemer D.F., Neuwelt E.A.: Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 8588–8596.
79. Kushner B.H., Budnick A., Kramer K., Modak S., Cheung N.K.: Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer.*, 2006; 107: 417–422.
80. Brock P.R., Bellman S.C., Yeomans E.C., Pinkerton C.R., Pritchard J.: Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and Pediatric Oncology.*, 1991; 19: 295–300.
81. Brock P.R., Pritchard J., Bellman S., Pinkerton C.R.: Ototoxicity of high-dose cisplatin in children. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1988; 16: 368-369.
82. Langer T., Zehnhoff-Dinnesen A., Radtke S., Meitert J., Zolk O.: Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends in Pharmacological Sciences.*, 2013; 1059: 1-12.
83. Al-Khatib T., Cohen N., Carret A.S., Daniel S.: Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2010; 74(8): 913-919.
84. Berg A.L., Spitzer J.B., Garvin Jr. J.H.: Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope.*, 1999; 109(11): 1806-1814.

85. Hobbie W.L., Moshang T., Carlson C.A., Goldmuntz E., Sacks N. i wsp.: Late effects in survivors of tandem peripheral blood stem cell transplant for high-risk neuroblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2008; 51(5): 679–683.
86. Grewal S., Merchant T., Reymond R., McInerney M., Hodge C. i wsp.: Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics.*, 2010; 125(4): 938-950.
87. Mniszek J., Bielecki I., Sobol G.: Ocena słuchu u dzieci leczonych cisplatyną. *Pol. Merkur. Lekarski.*, 2009; 27(158): 105-108.
88. Polski B., Pucher B., Sroczyński J., Kotowski M., Szydłowski J.: Wysokoczęstotliwościowy niedosłuch odbiorczy jako odległe następstwo indukowane w procesie leczenia przeciwnowotworowego w grupie dzieci leczonych z powodu neuroblastoma. *Nowa Audiofonologia*, 2015; 4(1): 122.
89. Polski B., Woźnicki G., Szydłowski J., Skalska-Sadowska J.: Ocena odległych następstw audiologicznych u dzieci po zakończonym leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego. *Fam. Med.*, 2012; 14(2): 206-208.
90. Polski B., Szydłowski J., Pucher B., Wachowiak-Szajdak K.: Zaburzenia słuchu w przebiegu leczenia zwojaka zarodkowego współczulnego (neuroblastoma) u dzieci. [w:] Majchrzycki M., Gajewska E., Łączak-Trzaskowska M. (red.): *Dysfunkcje narządów ruchu: Interdyscyplinarne rozumienie problemów związanych z diagnostyką i terapią dziecka*. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2012, 62-69.
91. Polski B., Woźnicki G., Skalska-Sadowska J.: Ocena odległych następstw audiologicznych u dzieci po zakończonym leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego. *Post. Chir. Głowy i Szyi*, 2011; 10(1): 25.
92. Perwein T., Lackner H., Sovinz P., Benesch M., Schmidt S.: Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.*, 2011; 57(4): 629-635.
93. Fausti S.A., Helt W.J., Phillips D.S., Gordon J.S., Bratt G.W. i wsp.: Early detection of ototoxicity using 1/6th-octave steps. *J. Am. Acad. Audiol.*, 2003; 14(8): 444-450.



94. Bertolini P., Lassalle M., Mercier G.: Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2004; 26: 649–655.
95. Bess F.H., Dodd-Murphy J., Parker R.A.: Children with minimal sensorineural hearingloss: prevalence, educational performanceand functional status. *Ear Hear.*, 1998; 19(5): 339-354.
96. Gurney J.G., Tersak J.M., Ness K.K. i wsp.: Hearing loss, quality of life and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group., *Pediatrics*, 2007; 120(5): 1229-1236.
97. Tharp A.M.: Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives. *Trends Amplif.*, 2008; 12(1): 7-15.
98. Bisht M., Bist S.S.: Ototoxicity: the hidden menace. *Indian. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2011; 63(3): 255–259.
99. Rybak L.P. (red.): Ototoxicity. *ORL Clin. North Am.*, 1993; 26: 705–918.
100. Duncan G.G., Clancy C.F., Wolfgamot J.R., Beidleman B.: Neomycin: results of clinical use in ten cases. *J.A.M.A.*, 1951, 145-175.
101. Cheng A.G., Cunningham L.L., Rubel E.W.: Mechanisms of hair cell death and protection. *Curr .Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2005; 13(6): 343-348.
102. Hill J., Speer R., MacLellan A., Hill N.O.: Clinical experiance with cisplainous diamminedchloride. VII Congress of Chemiioterapy, Praga, 1971.
103. Merchant T.E., Gould C.J., Xiong X. i wsp.: Earlyneuro-otologic effects of three-dimensional irradiation in children with primary braintumors. *Int .J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004; 58(4): 1194 –1207.
104. Hua C., Bass J.K., Khan R. i wsp.: Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008; 72(3): 892–899.
105. Bhandare N., Antonelli P.J., Morris C.G. i wsp.: Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007; 67(2): 469–479.

106. Bohne B.A., Marks J.E., Glasgow G.P.: Delayed effects of ionizing radiation on the ear. *Laryngoscope*, 1985; 95(7): 818–828.
107. Fong R.S., Beste D.J., Murray K.J.: Pediatric sensorineural hearing loss after temporalbone radiation. *Am. J. Otol.*, 1995; 16(6): 793–796.
108. Schell M.J., McHaney V.A., Green A.A.: Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *Clin. Oncol.*, 1989; 7: 754–760.
109. Low W.K., Toh S.T., Wee J., Fook-Chong S.M., Wang D.Y.: Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 1904-1909.
110. Whelan K., Stratton K., Kawashima T., Leisenring W., Hayashi S. i wsp.: Auditory complications in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2011; 57: 126–134.
111. Einarsson E., Oskarsson T., Haraldsson A. i wsp.: Hearing impairment after platinum-based chemotherapy in childhood. *Pediatr. Blood Cancer*, 2011; 56: 631–637.
112. Cianfrone G. i wsp.: Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2011; 15(6): 601-636.
113. Chiodo A.A., Alberti P.W.: Experimental, clinical and preventive aspects of ototoxicity. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 1994; 251(7): 375-392.
114. Pośpiech L., Bochnia M., Dziewiszek W.: Uszkodzenia słuchu przez leki. [w:] Śliwińska-Kowalska M. (red.): *Audiologia kliniczna*, Wyd. I, Mediton, Łódź, 2005; ISBN 83-913433-8-3.
115. Rybak L.P.: Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2007; 15: 364-369.
116. Talaska A., Schacht J.: Współczesne spojrzenie na uszkodzenia słuchu spowodowane lekami. *Otorhinolaryngologia* ,2006; 5(1): 7–12.

117. Bas E., Van De Water T.R., Gupta C., Dinh J., Vu L.: Efficacy of three drugs for protecting against gentamicin-induced hair cell and hearing losses. *Br. J. Pharmacol.*, 2012; 166(6): 1888–1904.
118. Buszman E., Wrześniok D., Matusiński B: Ototoksyczność substancji leczniczych. Część I. Antybiotyki aminoglikozydowe. *Wiad. Lek.*, 2003; 56(5–6): 254–259.
119. Chen K.S., Bach A., Shoup A., Winick N.J.: Hearing loss and vestibular dysfunction among children with cancer after receiving aminoglycosides. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2013; 60(11): 1772-1777.
120. Li H., Steyger P.: Synergistic ototoxicity due to noise exposure and aminoglycoside antibiotics. *Noise Health.*, 2009; 11(42): 26–32.
121. Johnsson L.G., Hawkins Jr. J.E., Kingsley T.C., Black F.O., Matz G.J.: Aminoglycoside-induced cochlear pathology in man. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, 1981; 383: 1-19.
122. Fausti S.A., Henry J.A., Schaffer H.I., Olson D.J., Frey R.H. i wsp.: High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J. Infect. Dis.*, 1992; 165(6): 1026-1032.
123. Ryan W., Sachin D.: Drug induced ototoxicity. *Clin. Exp. Pharmacol.*, 2014; 4: 132.
124. Schacht J., Talaska A.E., Rybak L.P.: Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat. Rec.*, 2012; 295(11): 1837–1850.
125. Dobie R.A., Black F.O., Pezsnecker S.C., Stallings V.L.: Hearing loss in patients with vestibulotoxic reactions to gentamicin therapy. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery.*, 2006; 132(3): 253–257.
126. Lautermann J., McLaren J., Schacht J.: Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hear Res.* 1995; 86(1-2): 15-24.
127. Matz G.J.: Aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 1993; 26(5): 705-712.
128. Choeyprasert W., Sawangpanich R., Lertsukprasert K., Udomsubpayakul U., Songdej D., wsp.: Cisplatin-induced ototoxicity in pediatric solid tumors: the role of

- glutathione S-transferases and megalin genetic polymorphisms. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 35(4): 138-143
129. Selimoglu E.: Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Curr. Pharm. Des.*, 2007; 13(1): 119-126.
130. Gürtler N., Schmuziger N., Kim Y. i wsp.: Audiologic testing and molecular analysis of 12S rRNA in patientsreceiving aminoglycosides. *Laryngoscope*, 2005; 115: 640–644.
131. Grzešk G., El-Essa A. Kubica A. i wsp.: Współczesne diuretyki pętlowe. *Fol. Card. Exc.*, 2008; 3(6-7): 292-295.
132. Bates D.E., Beaumont S.J., Baylis B.W.: Ototoxicity induced by gentamicin and furosemide. *Ann. Pharmacother.*, 2002; 36: 446-451.
133. Wrześniok D., Buszman E., Matusiński B.: Ototoksyczność substancji leczniczych. Część II. Diuretyki petlowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwnowotworowe i przeciwmalaryczne. *Wiad. Lek.*, 2003; 56(7–8): 369–374.
134. Barr R.D., Chalmers D., De Pauw S., Furlong W., Weitzman S. i wsp.: Health-related quality of life in survivors of Wilms' tumor and advanced neuroblastoma: a cross-sectional study. *J. Clin. Oncol.*, 2000; 18(18): 3280-3287.
135. Nathan P.C., Furlong W., De Pauw S., Horsman J., Van Schaik C. i wsp.: Health status of young children during therapy for advanced neuroblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2004; 43(6): 659-667.
136. Coradini P.P., Cigana L., Selistre S.G., Rosito L.S., Brunetto A.L.: Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2007; 29(6): 355-360.
137. Kolinsky D.C., Hayashi S.S., Karzon R., Mao J., Hayashi R.J.: Late onset hearing loss: a significant complication of cancer survivors treated with Cisplatin containing chemotherapy regimens. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2010; 32(2): 119-123.
138. Ilveskoski I., Saarinen U.M., Wiklund T.: Ototoxicity in children with malignant brain tumors treated with the “8 in 1” chemotherapy protocol. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1996; 27: 26–31.

139. Parsons S.K., Neault M.W., Lehmann L.E. i wsp.: Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.*, 1998; 22: 669–674.
140. Gupta A.A., Capra M., Papaioannou V. i wsp.: Low incidence of ototoxicity with continuous infusion of cisplatin in the treatment of pediatric germ cell tumors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2006; 28: 91–94.
141. Brock P.R., Yeomans E.C., Bellman S.C., Pritchard J.: Cisplatin therapy in infants: short and long-term morbidity. *Br. J. Cancer Suppl.*, 1992; 18: S36–40.
142. Fausti S.A., Henry J.A., Schaffer H.I. i wsp.: High-frequency monitoring for early detection of cisplatin ototoxicity. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1993; 119(6): 661-666.
143. Durrant J.D., Rodgers G., Myers E.N., Johnson J.T.: Hearing loss - risk factor for cisplatin ototoxicity? Observations. *Am. J. Otol.*, 1990; 11(5): 375-377.
144. Blakley B.W., Myers S.F.: Patterns of hearing loss resulting from cis-platinum therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1993; 109(3 Pt 1): 385-391.
145. Weatherly R.A., Owens J.J., Catlin F.I., Mahoney D.H.: Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope*, 1991; 101(9): 917-924.
146. Goncalves M.S., Silveira A.F., Teixeira A.R., Hyppolito M.A.: Mechanisms of cisplatin ototoxicity: Theoretical review. *J. Laryngol. Otol.*, 2013; 127: 536-541.
147. Callejo A., Sedó-Cabezón L., Domènech Juan I.D., Llorens J.: Cisplatin-induced ototoxicity: effects, mechanisms and protection strategies. *Toxics*, 2015; 3: 268-293.
148. Rademaker-Lakhai J.M., Crul M., Zuur L., Baas P., Beijnen J.H. i wsp.: Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24(6): 918-924.
149. Dubs A., Jacky E., Stahel R., Taverna C., Honegger H.: Ototoxicity in patients with dose-intensive therapy for cisplatin-resistant germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22(6): 1158.
150. Brock P., Bellman S., Pritchard J.: Ototoxicity of Cisplatinum. *Br. J. Cancer*, 1991; 63: 159-161.

151. Wei M., Yuan X.: Cisplatin-induced Ototoxicity in Children With Solid Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; DOI: 10.1097/MPH.0000000000001282
152. Brock P.R., Knight K.R., Freyer D.R. i wsp.: Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 30(19): 2408-2417.
153. Rybak L.P., Ramkumar V.: Ototoxicity. *Kidney Int.*, 2007; 72(8): 931–935.
154. García-Berrocal J.R., Nevado J., Ramírez-Camacho R., Sanz R., González-García J. A. i wsp.: The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br. J. Pharmacol.*, 2007; 152(7): 1012 – 1020.
155. Barron S.E., Daigneault E.A.: Effect of cisplatin on hair cell morphology and lateral wall Na, K-ATPase activity. *Hear Res.*, 1987; 26(2): 131-137.
156. Rybak L.P., Whitworth C.A., Mukherjea D., Ramkumar V.: Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research*, 2007; 226(1-2): 157–167.
157. Pośpiech L., Bochnia M., Dziewiszek W.: Ototoksyczność substancji chemicznych i leków. [w:] Śliwińska-Kowalska M. (red.): *Audiologia kliniczna*. Mediton, Łódź, 2005; 65–73.
158. Gryczyńska D., Rychwalska M., Pekacka K., Krawczyński M., Bodalski J.: Evaluation of hearing in children with solid tumors treated by chemotherapy. *Otolaryngol. Pol.*, 2001; 55(2): 179-183.
159. Adamson P.C., Balis F.M., Berg S., Blaney S.M.: General principles of chemotherapy. [w:] Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Wyd. V, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2006, 315.
160. Schaefer S.D., Post J.D., Close L.G., Wright C.G.: Ototoxicity of low and moderate dose cisplatin. *Cancer*, 1985; 56(8): 1934-1939.
161. Dolan M.E., Newbold K.G., Nagasubramanian R. i wsp.: Heritability and linkage analysis of sensitivity to cisplatin-induced cytotoxicity. *Cancer Res.*, 2004; 64(12): 4353– 4356.

162. Huang R.S., Kistner E.O., Bleibel W.K., Shukla S.J., Dolan M.E.: Effect of population and gender on chemotherapeutic agent-induced cytotoxicity. *Mol. Cancer Ther.*, 2007; 6(1): 31–36.
163. Bergeron C., Dubourg L., Chastagner P. i wsp.: Long-term renal and hearing toxicity of carboplatin in infants treated for localized and unresectable neuroblastoma: results of the SFOP NBL90 study. *Pediatr. Blood Cancer*, 2010; 45(1): 32–36.
164. Dean J.B., Hayashi S.S., Albert C.M.: Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin containing regimens. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2008; 30(2): 130-134.
165. Smits C., Swen S.J., Theo-Goverts S.: Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42(4): 492–500.
166. Jehanne M., Lumbroso-Le Rouic L., Savignoni A., Aerts I., Mercier G. i wsp.: Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatr. Blood Cancer*, 2009; 52(5): 637-643.
167. Warriar R., Chauhan A., Davluri M. i wsp.: Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children. *Ochsner. J.*, 2012; 12(3): 191–196.
168. Tange R.A., Dreschler W.A., van der Hulst R.J.: The importance of high-tone audiometry in monitoring for ototoxicity. *Arch. Otorhinolaryngol.*, 1985; 242(1): 77-81.
169. Dreschler W.A., van der Hulst R.J., Tange R.A., Urbanus N.A.: Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity. II. Clinical Aspects. *Audiology.*, 1989; 28(4): 211-220.
170. Fausti S.A., Frey R.H.: High frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. *Jurnal of Rehabilitation Resaearch & Developement.*, 1993; 30: 333-339.
171. van der Hulst R.J., Dreschler W.A., Urbanus N.A.: High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1988; 97(2 Pt 1): 133-137.

172. Polski B., Sroczyński J., Pucher B., Kotowski M., Szydłowski J.: Zastosowanie audiometrii wysokoczęstotliwościowej i otoemisji akustycznych DPOAE do oceny ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego. *Nowa Audiofonologia*, 2015; 4(1): 121.
173. Arora S., Thaukur J.S., Azard R.K. i wsp.: Cisplatin-based chemotherapy: add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian J. Cancer*, 2009; 46: 311-317.
174. Stavroulaki P., Apostolopoulos N., Dinopoulou D. i wsp.: Otoacoustic emissions - an approach for monitoring aminoglycoside induced ototoxicity in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 1999; 50(3): 177-184.
175. Hotz M.A., Harris F.P., Probst R.: Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope*, 1994; 104: 1130–1134.
176. Polski B., Sroczyński J., Pucher B., Kotowski M., Szydłowski J.: Zastosowanie audiometrii wysokoczęstotliwościowej i otoemisji akustycznych DPOAE do oceny ototoksyczności leczenia przeciwnowotworowego. *Nowa Audiofonologia*, 2015; 4(1): 134-135.
177. Fausti S.A., Larson V.D., Noffsinger D. i wsp.: High frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear.*, 1994; 15: 232–239.
178. Simpson T.H., Schwan S.A., Rintelmann W.F.: Audiometric test criteria in the detection of cisplatin ototoxicity. *J. Am. Acad. Audiol.*, 1992, 3(3): 176-185.
179. Abujamra A.L., Escosteguy J.R., Dall'igna C., Manica D., Cigana L.F. i wsp.: The use of high frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer*, 2013; 60(3): 474-478.
180. Beahan N., Kei J., Driscoll C., Charles B., Khan A. i wsp.: High frequency pure-tone audiometry in children: a test–retest reliability study relative to ototoxic criteria. *Ear Hear.*, 2012; 33(1): 104–111.
181. Furmann A.: Audiometria wysokich częstotliwości. *Biuletyn PSPS*, 2013; 52(4): 18-25.



182. Furmann A.: Metody subiektywne badania słuchu. [w:] Hojan E. (red.): Protetyka słuchu, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, 2014, 205-210.
183. Kemp D.T.: Stimulated acoustic emission from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.*, 1978; 64: 1386-1391.
184. Fausti S.A., Frey R.H., Henry J.A., Olson D.J., Schaffer H.I.: Early detection of ototoxicity using high-frequency, tone-burst-evoked auditory brainstem responses. *J. Am. Acad. Audiol.*, 1992; 3(6): 397-404.
185. World Health Organisation: Report of first informal consultation on future programme developments for the prevention of deafness and hearing impairment. 1997.
186. Mueller H.G., Killion M.C.: An easy method for calculating the articulation index. *Hear Jour.*, 1990; 43(9): 14-17.
187. Killion M.C., Mueller H.G., Pavlovic C., Humes L.: A is for Audibility. *Hear J.*, 1993; 46(4): 29-32.
188. Killion M.C., Mueller H.G.: Twenty years later: A NEW Count-The-Dots method. *Hear J.*, 2010; 63(1): 10-17.
189. Hornsby B.W.Y.: The Speech Intelligibility Index: What is it and what's it good for? *Hear J.*, 2004; 57(10): 10-17.
190. Skarżyński H., Mueller-Malesińska M., Wojnarowska W.: Klasyfikacje zaburzeń słuchu. *Audiofonologia*, 1997; Tom X: 49-60
191. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. ASHA., 1994; 36(12): 11–19., <http://www.asha.org/policy/GL1994-00003/>; dostęp 29.10.2015,
192. American National Standards Institute. Common terminology criteria for adverse events, wersja 3.0, [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcaev3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf), dostęp 20.09.2015,
193. American National Standards Institute. Common terminology criteria for adverse events, wersja 4.0, [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40), dostęp 20.09.2015,

194. Chang K.W., Chinosornvatana N.: Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28(10): 1788-1795.
195. Chang K.W.: Clinically accurate assessment and grading of ototoxicity. *Laryngoscope*, 2011; 121(12): 2649-2657.
196. Gurney J.G., Bass J.K.: New International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity grading scale for pediatric oncology: still room for improvement. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 30(19): 2303-2306.
197. Castel V., Berlanga P.: Ototoxicity: a worrying problem for survivors of high-risk neuroblastoma. *Transl. Cancer Res.*, 2014; 3(6): 521-524.
198. Bass J.K., Huang J., Onar-Thomas A., Chang K.W., Bhagat S.P. i wsp.: Concordance between the Chang and the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) ototoxicity grading scales in patients treated with cisplatin for medulloblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2014; 61(4): 601-605.
199. Lewis M.J., DuBois S.G., Fligor B., Li X., Goorin A., Grier H.E.: Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2009; 52(3): 387-391.
200. Comparison of Scales for Assessing Cisplatin-Related Ototoxicity in Children, <http://www.ascopost.com/News/44251>, dostęp 14.10.2018,
201. The American Academy of Audiology: American Academy of Audiology's position statement and practice guidelines on ototoxicity monitoring
202. Skinner R.: Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur. J. Cancer*, 2004; 40: 2352-2354.
203. Reavis K.M., Phillips D.S., Fausti S.A., Gordon J.S., Helt W.J. i wsp.: Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear Hear.*, 2008; 29(6): 875-893.
204. Skarżyński H., Mueller-Malesińska M., Wojnarowska W.: Klasyfikacje zaburzeń słuchu. *Audiofonologia*, 1997; Tom X: 49-60
205. Reavis K.M.: The use of otoacoustic emissions to predict ototoxic-induced hearing changes. 2009; Scholar Archive. Paper 483; <http://digitalcommons.ohsu.edu/etd/483>.

206. Gorbaniuk O.: Wykorzystywanie procedury sędziów kompetentnych w naukach społecznych i możliwości jej oceny psychometrycznej za pomocą narzędzi dostępnych w Statistica, [https://media.statsoft.pl/pdf/czytelnia/wykorzystywanie\\_procedury\\_sedziow\\_kompetentnych.pdf](https://media.statsoft.pl/pdf/czytelnia/wykorzystywanie_procedury_sedziow_kompetentnych.pdf), dostęp 08.10.2018,
207. Horner M.J., Ries L.A., Krapcho M., i wsp.: SEER Cancer Statistics Review, 1975 - 2006. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2009.
208. Frankowska A.: Jakość życia dzieci i młodzieży z wadą słuchu (opublikowana rozprawa doktorska), Poznań, 2014; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; identyfikator OAI WBC: 382996; <http://www.wbc.poznan.pl/Content/382996/index.pdf>, dostęp 01.10.2018
209. Pruszewicz A., Obrębowski A.: Wpływ zaburzeń słuchu na rozwój dziecka [w:] Pruszewicz A., Obrebowski A. (red.): Audiologia kliniczna - Zarys. Wyd. III, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2003; ISBN 83-88732-02-1.
210. Skibska J. (red.): Dziecko z wadą słuchu oraz Centralnymi Zaburzeniami Przetwarzania Słuchowego (CAPD) - wybrane zagadnienia. Wydawnictwo LIBRON – Filip Lohner, Kraków, 2014; ISBN 978-83-64275-73-9
211. Trehub S.E., Schneider B.A., Morrongiello B.A., Thorpe L.A.: Developmental changes in high-frequency sensitivity. *Audiology*, 1989; 28(5): 241-249.
212. Northern J.L., Downs M.P.: Recommended high frequency audiometric threshold levels (8000-18000 Hz). *J. Acoust. Soc. Am.*, 1971; 52: 585-595.
213. Dreschler W.A., van der Hulst R.J., Tange R.A., Urbanus N.A.: The role of high-frequency audiometry in early detection of ototoxicity. *Audiology*, 1985; 24(6): 387-395
214. Landier W., Merchant T.E.: Adverse effects of cancer treatment on hearing. [w:] Schwartz C.L., Hobbie W.L., Constine L.S., Ruccionne K.S. i wsp. (red): *Survivors of childhood and adolescent cancer: a multidisciplinary approach*. Springer, Berlin, 2005, 109-123.

215. Zuur C.L., Simis Y.J.W., Lansdaal P.E.M., Rasch C.R.N., Tange R.A. i wsp.: Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer. *Audiol. Neurotol.*, 2006; 11: 318–330.
216. Vaughan N.E., Fausti S.A., Chelius S. i wsp.: An efficient test protocol for identification of a limited, sensitive frequency test range for early detection of ototoxicity. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 2002; 39(5): 567-574.
217. Fausti S.A., Henry J.A., Helt W.J., Phillips D.S., Frey R.H. i wsp.: An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear.*, 1999; 20(6): 497-505.
218. Nakai Y., Konishi K., Chang K.C. i wsp.: Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin: an experimental study. *Acta Otolaryngol.*, 1982; 93(3–4): 227–232.
219. Hoth S.: *Audiometry* [w:] Kramme R., Hoffmann K.P., Pozos R.S. (red.): Springer Handbook of Medical Technology, Springer Science & Business Media, 2011; ISBN 3540746587, 9783540746584.
220. Buser P.A., Imbert M.: *The Auditory Receptor System* [w:] Buser P.A., Imbert M. (red.): Audition, MIT Press, 1992; ISBN 0262023318, 9780262023313.
221. Yasui N., Adachi N., Kato M., Koh K., Asanuma S. i wsp.: Cisplatin-induced hearing loss: the need for a long-term evaluating system. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2014; 36(4): e241-245.
222. Blakely B.W., Myers S.F.: Patterns of hearing loss resulting from cis-platinum therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1993; 109: 385–391.
223. Fetoni A.R., Ruggiero A., Lucidi D., De Corso E., Sergi B., i wsp.: Audiological Monitoring in Children Treated with Platinum Chemotherapy. *Audiol Neurotol.* 2016; 21(4): 203-211.
224. Li Y., Womer R.B., Silber J.H.: Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur. J. Cancer.*, 2004; 40(16): 2445-2451.
225. Moreno L., Vaidya S.J., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Imeson J. i wsp.: Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2013; 60(7): 1135-1140.

226. Cohen L.E., Gordon J.H., Popovsky E.Y. Gunawardene S., Duffey-Lind E. i wsp.: Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: High incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant.*, 2014; 49(4): 502-508.
227. Brooks B., Knight K.: Ototoxicity monitoring in children treated with platinum chemotherapy. *Int J Audiol.* 2018; 57: 34-40.
228. Hale G.A., Marina N.M., Jones-Wallace D., Greenwald C.A., Jenkins J.J. i wsp.: Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1999; 21(2): 115-122.
229. Knight K.R., Chen L., Freyer D. i wsp.: Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.*, 2017; 35(4):440-445.
230. Almeida E.O., Umeoka W.G., Viera R.C. i wsp.: High frequency audiometric study in cancer-cured patients treated with cisplatin. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2008; 74: 382-390.
231. Knight K.R., Kraemer D.F., Winter C., Neuwelt E.A.: 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.*, 2007; 25(10): 1190-1195.
232. Skinner R., Pearson A.D., Amineddine H.A., Mathias D.B., Craft A.W.: Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br. J. Cancer.*, 1990; 61(6): 927-931.
233. Pasic T.R., Dobie R.A.: Cisplatin ototoxicity in children. *Laryngoscope*, 1991; 101(9): 985-991.
234. Laurell G., Jungnelius U.: High-dose cisplatin treatment: hearing loss and plasma concentrations. *Laryngoscope*, 1990; 100(7): 724-734.
235. Kopelman J., Budnick A.S., Sessions R.B., Kramer M.B., Wong G.Y.: Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *Laryngoscope*, 1988; 98(8 Pt 1): 858-864.

236. Kushner B.H., Kramer K., Modak S. i wsp.: Topotecan, thiotepa and carboplatin for neuroblastoma: failure to prevent relapse in the central nervous system. *Bone Marrow Transplant.*, 2006; 37(3): 271–276.
237. Henderson T.O., Bhatia S., Pinto N., i wsp.: Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 29(1):76-82, 2011.
238. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers, <http://www.survivorshipguidelines.org/>, dostęp 20.09.2015,
239. Fausti S.A., Rappaport B.Z., Frey R.H., Henry J.A., Phillips D.S., i wsp.: Reliability of evoked responses to high-frequency (8–14 kHz) tone bursts. *J Am Acad Audiol.* 1991; 2(2): 105–114.
240. Fausti S.A., Olson D.J., Frey R.H., Henry J.A., Schaffer H.I., Phillips D.S., i wsp.: High-frequency toneburst-evoked ABR latency-intensity functions in sensorineural hearing-impaired humans. *Scand Audiol.* 1995; 24(1): 19–25.
241. Mitchell C.R., Ellingson R.E., Henry J.A., Fausti S.A.: Use of auditory brainstem responses for the early detection of oto-toxicity from aminoglycosides or chemotherapeutic drugs. *J Rehabil Res Dev.* 2004; 41(3A): 373–82.
242. Park K.R.: The utility of acoustic reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear Hear*, 1996; 17(2): 107-115.
243. Yu K.K., Choi C.H., An Y.H., Kwak M.Y., Gong S.J. i wsp.: Comparison of the effectiveness of monitoring Cisplatin-induced ototoxicity with extended high-frequency pure-tone audiometry or distortion-product otoacoustic emission. *Korean J. Audiol.*, 2014; 18(2):58-68.
244. Sakamoto M., Kaga K., Kamio T.: Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2000; 122(6): 828-33.
245. Jacob L.C.B., Aguiar F.P., Tomiasi A.A. i wsp.: Auditory monitoring in ototoxicity. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, 2006; 72(6): 836-844.

246. Chauhan R.S., Saxena R.K., Varshey S.: The role of ultrahigh-frequency audiometry in the early detection of systemic drug-induced hearing loss. *Ear Nose Throat J.*, 2011; 90(5): 218-222.
247. Reavis K.M., McMillan G., Austin D., Gallun F., Fausti S.A.: Distortion product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. *Ear Hear.*, 2011; 32(1): 61-74.
248. Dhooge I., Dhooge C., Geukens S., De Clerck B., De Vel E. i wsp.: Distortion product otoacoustic emissions: an objective technique for the screening of hearing loss in children treated with platin derivatives. *Int. J. Audiol.*, 2006; 45(6): 337-343.
249. Allen G.C., Tiu C., Koike K., Ritchey A.K., Kurs-Lasky M.: Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head. Neck Surg.*, 1998; 118(5): 584-588.
250. Plinkert P.K., Kröber S.: Early detection of cisplatin-induced ototoxicity using evoked otoacoustic emissions. *Laryngorhinootologie*, 1991; 70(9): 457-462.
251. Beck A., Maurer J., Welkoborsky H.J., Mann W.: Changes in transitory evoked otoacoustic emissions in chemotherapy with cisplatin and 5FU. *HNO*, 1992; 40: 123-127.
252. Zorowka P.G., Schmitt H.J., Gutjahr P.: Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 1993; 25(1-3): 73-80.
253. Zorowka P.G.: Otoacoustic emissions: a new method to diagnose hearing impairment in children. *Eur. J. Pediatr.*, 1993; 152(8): 626-634.
254. Poling G., Lee J., Siegel J., Dhar S.: Clinical utilisation of high frequency DPOAEs. *ENT Audiol. News.*, 2012; 21(4): 91-92.
255. Ress B.D., Sridhar K.S., Balkany T.J., Waxman G.M., Stagner B.B. i wsp.: Effects of cis-platinum chemotherapy on otoacoustic emissions: the development of an objective screening protocol. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1999; 121(6): 693-701.
256. Littman T.A., Magruder A., Strother D.R.: Monitoring and predicting ototoxic damage using distortion-product otoacoustic emissions: pediatric case study. *J. Am. Acad. Audiol.*, 1998; 9(4): 257-262.

257. Ozturan O., Jerger J., Lew H., Lynch G.R.: Monitoring of cisplatin ototoxicity by distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx.*, 1996; 23: 147-151.
258. Stavroulaki P., Apostolopoulos N., Segas J., Tsakanikos M., Adamopoulos G.: Evoked otoacoustic emissions: an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2001; 31,59(1): 47-57.
259. Biro F.M., Lucky A.W., Simbartl L.A., Barton B.A., Daniels S.R. i wsp.: Pubertal maturation in girls and the relationship to anthropometric changes: pathways through puberty. *J. Pediatr.*, 2003; 142(6): 643-646.
260. Boege P., Janssen T.: Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears. *J. Acoust. Soc. Am.*, 2002; 111: 1810-1818.
261. Gorga M.P., Neely S.T., Dorn P.A., Hoover B.M.: Further efforts to predict pure-tone thresholds from distortion product otoacoustic emission input/output functions. *J. Acoust. Soc. Am.*, 2003; 113: 3275-3284.
262. Hussain D.M., Gorga M.P., Neely S.T., Keefe D.H., Peters J.: Transient evoked otoacoustic emissions in patients with normal hearing and in patients with hearing loss. *Ear Hear.*, 1998; 19(6): 434-449.
263. Gorga M.P., Neely S.T., Ohlrich B., Hoover B., Redner J., Peters J.: From laboratory to clinic: a large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss. *Ear Hear.*, 1997; 18(6): 440-455.
264. Piłka E., Jędrzejczak W.W., Trzaskowski B., Skarżyński H.: Variability of distortion product otoacoustic emissions at 10, 12 and 16 kHz: A preliminary study., *J. Hear. Sci.*; 4(4): 59-64.
265. Stern J.W., Bunin N.: Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2002; 39: 163-167.
266. Konrad-Martin D., Helt W.J., Reavis K.M., Gordon J.S. Coleman L.L., Bratt G.W. i wsp.: Ototoxicity: Early Detection and Monitoring. *The ASHA Leader*, 2005, 10: 1-14. doi:10.1044/leader.FTR1.10072005.1, <https://leader.pubs.asha.org/article.aspx?articleid=2278371>, dostęp 01.10.2018



267. Martinon R.T., Bialik P.S., Corona M.A.C, i wsp.: Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res.*, 2003; 34:205-208.
268. Theunissen E.A., Dreschler W.A., Latenstein M.N., Rasch C.R., van der Baan S. i wsp.: A new grading system for ototoxicity in adults. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2014; 123(10): 711-718.
269. Schmidt M.C., Batholomeous E., Deuster D. i wsp.: The "Muenther Classification" of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy. *HNO*, 2007; 55(4): 299-309.
270. Gurgel R.K., Jackler R.K., Dobie R.A., Popelka G.R.: A new standardized format for reporting hearing outcome in clinical trials. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2012; 147(5): 803-807.
271. Hensley M.L., Schuchter L.M., Lindley C., Meropol N.J., Cohen G.I. i wsp.: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *Journal of Clinical Oncology.*, 1999; 17:3333-3355.
272. Marina N., Chang K.W., Malogolowkin M., London W.B., Frazier A.L. i wsp.: Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: a Children's Oncology Group study. *Cancer.*, 2005; 104(4): 841-847.
273. Rybak L.P., Kelly T.: Ototoksyczność: mechanizmy bioprotekcyjne. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2004; 1(1): 13-18.
274. Szwedowicz P.: Ototoksyczność leków. *Słyszę*, 2000; 11(37): 6–8.
275. Buszman E., Wrześniok D., Matusiński B.: Ototoksyczność substancji leczniczych. Część I. Antybiotyki aminoglikozydowe. *Wiad. Lek.*, 2003; 56(5–6): 254–259.
276. Neuwelt E.A., Brock P.: Critical need for international consensus on ototoxicity assessment criteria. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28(10): 1630-1632.

## **12. SPIS RYCIN I TABEL**

### **RYCINY**

Rysunek 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedosłuchu na poszczególnych częstotliwościach w zależności od kumulacyjnej dawki cisplatyny;.....	40
Rysunek 2. Schemat przedostawania się gentamycyny do przewodu ślimakowego oraz narządu Cortiego; zaczerpnięty z publikacji Li H., Steyger P. [120].....	44
Rysunek 3. Schemat przedostawania się cisplatyny do przewodu ślimakowego oraz narządu Cortiego; zaczerpnięty z publikacji Brock P.R., Knight K.R i wsp. [152].....	52
Rysunek 4. Proces degradacji komórek słuchowych zarejestrowany w SEM; .....	53
Rysunek 5. Przypadek pogłębiającego się niedosłuchu u 4-letniego chłopca z rozpoznaniem neuroblastoma.....	54
Rysunek 6. Wskaźnik artykulacji; na podstawie [187].....	60
Rysunek 7. Charakterystyka grupy badanej (rozkład płci).....	71
Rysunek 8. Charakterystyka grupy badanej (średni rozkład wiek).....	71
Rysunek 9. Charakterystyka grupy badanej (rozpoznanie histopatologiczne).....	74
Rysunek 10. Charakterystyka grupy badanej (stopnie zaawansowania choroby).....	74
Rysunek 11. Zastosowane leczenie i podział grup terapeutycznych.....	75
Rysunek 12. Maksymalne poziomy bodźca (tonu) w badaniu (HF)PTA [dB HL] dla zastosowanego audiometru Madsen Astera i słuchawek powietrznych Sennheiser HDA200.....	77
Rysunek 13. Przykładowy DP-gram dla osoby z prawidłowym słuchem; w teście „ototoksycznym” dla zakresu bodźca w paśmie (wyrażonym dla f2) 1 453-10 000 Hz.....	78

Rysunek 14. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie I – NBL (wszystkie uszy razem).....	84
Rysunek 15. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie I – NBL (uszy prawe/lewe); legenda odzwierciedla kolejne częstotliwości audiometryczne [kHz];.....	85
Rysunek 16. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie II – GCT (wszystkie uszy razem).....	86
Rysunek 17. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie II – GCT (uszy prawe/lewe); legenda odzwierciedla kolejne częstotliwości audiometryczne [kHz];.....	87
Rysunek 18. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie kontrolnej (wszystkie uszy razem).....	88
Rysunek 19. Uśrednione wyniki badań audiometrycznych w grupie kontrolnej (uszy prawe/lewe); legenda odzwierciedla kolejne częstotliwości audiometryczne [kHz];.....	89
Rysunek 20. Przykładowy audiogram pacjenta (Z.N.) po zakończonym leczeniu onkologicznym neuroblastoma.....	93
Rysunek 21. Przykładowy DP-gram pacjenta (Z.N.) po zakończonym leczeniu onkologicznym neuroblastoma.....	94
Rysunek 22. Pole G.Fanta – rozkład częstotliwości i pól formantowych w polu słuchowym .....	132

## **TABELE**

Tabela 1: Odsetek nowotworów złośliwych u dzieci - standaryzowane współczynniki zachorowalności (SIR) na 1 mln dzieci w Polsce w 2004 r.....	13
Tabela 2: Międzynarodowy system klasyfikacji neuroblastoma (INPC).....	16
Tabela 3: Skala Philadelphia dla niemowląt z rozpoznaniem zwojakiem zarodkowym współczulnym (neuroblastoma) w stopniu 4 i 4S.....	28
Tabela 4: Ilościowy podział ubytków słuchu u dzieci, wg kryteriów ANSI i ISO.....	61
Tabela 5: Skale oceny niedosłuchu indukowanego przez ototoksyczność leków.....	62
Tabela 6: Charakterystyka grupy badanej (wiek).....	70
Tabela 7: Charakterystyka grupy badanej (rozpoznanie histopatologiczne).....	73
Tabela 8. Maksymalne poziomy wyjściowe dla używanego w badaniach audiometru Madsen Astera oraz korekta przeliczeniowa z dB HL na dB SPL.....	77
Tabela 9: Pozyskane wyniki badań słuchu (odnotowane rejestracje pomiarów).....	82
Tabela 10: Procent osób z ubytkiem słuchu w poszczególnych częstotliwościach.....	83
Tabela 11: Wykrywalność niedosłuchu przy zastosowaniu wartości średniej < 6kHz, >6kHz, <8kHz, >8kHz oraz wg WHO.....	91
Tabela 12: Wykrywalność niedosłuchu przy zastosowaniu wartości średniej z kolejnych sąsiadujących ze sobą pasm częstotliwości.....	91
Tabela 13: Skale oceny ototoksyczności – zestawienie wyników. ....	92
Tabela 14: Analiza statystyczna – ocena symetryczności niedosłuchu.....	96
Tabela 15: Analiza statystyczna – wpływ wieku i czasu leczenia na wystąpienie niedosłuchu.....	97
Tabela 16: Analiza statystyczna – wpływ wieku na głębokość niedosłuchu.....	98

Tabela 17: Analiza statystyczna – korelacja skal oceny ototoksyczności w kontekście zdolności do poprawnego wykrycia niedosłuchu względem „złotego standardu” .....	100
Tabela 18: Analiza statystyczna – zgodność arbitralnych skal oceny niedosłuchu z średnimi wartościami audiometrycznymi.....	101
Tabela 19: Analiza statystyczna – zgodność oceny głębokości niedosłuchu oraz arbitralnych skal wyrażania ototoksyczności z wskaźnikiem artykulacji (AI).....	102
Tabela 20: Analiza statystyczna – ocena różnic audiometrycznych pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.....	103
Tabela 21: Analiza statystyczna – zdolność pomiarów DPOAE do poprawnego wykrywania niedosłuchu .....	104
Tabela 22: Wykrywalność stopni niedosłuchu w „standardowym” zakresie częstotliwości, przy zmianie częstotliwości granicznej z 6Hz na 8kHz - grupa NBL.....	128
Tabela 23: Wykrywalność stopni niedosłuchu w paśmie wysokich częstotliwości, przy zmianie częstotliwości granicznej z 6kHz na 8kHz - grupa NBL.....	128
Tabela 24: Wykrywalność stopni niedosłuchu w „standardowym” zakresie częstotliwości, przy zmianie częstotliwości granicznej z 6Hz na 8kHz - grupa GCT.....	129
Tabela 25: Wykrywalność stopni niedosłuchu w paśmie wysokich częstotliwości, przy zmianie częstotliwości granicznej z 6kHz na 8kHz - grupa GCT.....	129
Tabela 26: Skala oceny ototoksyczności TUNE.....	150
Tabela 27: Skala Muenster.....	151
Tabela 28: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie I (NBL) – (a, b, c, d, e).....	191
Tabela 29: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie II (GCT) – (a, b, c, d, e).....	192
Tabela 30: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie kontrolnej – (a, b, c, d, e).....	193
Tabela 31: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie I (NBL) – (f).....	194
Tabela 32: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie II (GCT) - (f).....	195

Tabela 33: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie kontrolnej – (f).....	196
Tabela 34: Wskaźniki artykulacji – (g).....	197
Tabela 35: Stopień głębokości niedosłuchu w grupie I (NBL).....	198
Tabela 36: Stopień głębokości niedosłuchu w grupie II (GCT).....	199
Tabela 37: Stopień głębokości niedosłuchu w grupie kontrolnej.....	200
Tabela 38: Stopień oceny niedosłuchu - skala arbitralna w grupie I (NBL).....	201
Tabela 39: Stopień oceny niedosłuchu - skala arbitralna w grupie II (GCT).....	202
Tabela 40: Stopień oceny niedosłuchu - skala arbitralna w grupie kontrolnej.....	203
Tabela 41: Wyniki badań otoemisji akustycznych w grupie I (NBL).....	204
Tabela 42: Wyniki badań otoemisji akustycznych w grupie II (GCT).....	205

### 13. ANEKS

Tabela 28: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie I (NBL) – (a, b, c, d, e)

Pacjent	śr ubytek wg WHO - UP	śr ubytek wg WHO - UL	śr ubytek < 6 kHz - UP	śr ubytek < 6 kHz - UL	śr ubytek > 6 kHz - UP	śr ubytek > 6 kHz - UL	śr ubytek < 8 kHz - UP	śr ubytek < 8 kHz - UL	śr ubytek > 8 kHz - UP	śr ubytek > 8 kHz - UL
P1	13	13	10	11	20	18	10	11	23	20
P2	10	13	11	13	37	37	10	12	45	44
P3	18	16	25	25	99	89	31	33	106	91
P4	15	14	21	20	90	72	28	26	95	74
P5	8	6	12	7	80	72	18	9	86	85
P6	16	13	15	12	12	7	14	11	13	6
P7	10	9	10	9	30	25	10	9	35	29
P8	10	9	9	8	15	10	9	7	16	11
P9	41	40	57	56	113	130	61	66	119	130
P10	9	10	10	11	21	15	9	10	25	18
P11	54	46	63	58	114	124	66	64	120	130
P12	26	26	38	35	109	107	43	39	118	118
P13	11	10	10	9	11	9	11	9	10	9
P14	9	8	8	6	10	14	8	6	11	16
P15	11	16	14	23	83	111	21	31	88	120
P16	10	8	9	8	8	5	9	8	8	4
P17	14	13	14	13	21	16	14	13	23	18
P18	10	11	10	11	14	17	9	10	16	20
P19	10	10	12	12	62	60	14	14	71	69
P20	26	26	39	39	121	123	46	47	130	130
P21	18	16	23	23	72	69	30	29	73	69
P22	6	13	7	13	10	13	8	14	9	13
P23	10	6	11	7	18	16	11	7	19	18
P24	13	13	11	11	32	25	10	11	39	29
P25	20	19	25	27	82	82	30	31	88	88
P26	14	18	23	24	104	117	32	35	109	121
P27	10	10	12	12	34	27	12	12	39	30
P28	28	23	31	24	54	49	34	27	55	50
P29	8	8	8	8	13	51	8	13	14	54
P30	19	21	30	35	89	89	38	42	90	90
P31	15	15	21	21	109	107	29	28	118	116
P32	38	49	53	65	122	122	58	69	130	130
P33	10	11	10	10	32	20	12	10	34	23
P34	8	10	8	8	2	-1	9	8	-1	-3
P35	16	25	25	33	114	112	34	39	121	121
P36	28	33	38	43	113	111	44	47	121	120
P37	18	14	19	13	59	49	21	12	66	59
średnia	16	17	20	21	58	57	23	23	62	61
mediana	13	13	14	13	54	49	14	13	55	54

średni próg (ubytek) słuchu wyrażony w dBHL

Tabela 29: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie II (GCT) – (a, b, c, d, e)

Pacjent	śr ubytek wg WHO - UP	śr ubytek wg WHO - UL	śr ubytek < 6 kHz - UP	śr ubytek < 6 kHz - UL	śr ubytek > 6 kHz - UP	śr ubytek > 6 kHz - UL	śr ubytek < 8 kHz - UP	śr ubytek < 8 kHz - UL	śr ubytek > 8 kHz - UP	śr ubytek > 8 kHz - UL
P1	9	13	9	12	-7	9	8	10	-9	11
P2	5	10	4	11	5	18	5	13	4	16
P3	18	14	19	14	27	26	18	14	31	30
P4	11	30	18	37	112	123	26	45	120	130
P5	49	44	63	60	130	123	73	65	130	130
P6	11	14	13	16	68	58	21	21	68	59
P7	10	6	18	10	110	108	26	18	119	119
P8	8	9	8	9	20	15	10	9	20	16
P9	10	9	10	8	29	24	10	9	34	28
P10	33	23	49	38	130	130	61	51	130	130
P11	24	10	38	17	114	107	46	24	120	118
P12	14	13	14	13	7	5	14	11	6	5
P13	9	13	9	13	43	42	13	16	45	44
P14	9	9	8	8	29	30	6	8	36	36
P15	11	11	11	10	24	20	11	11	28	20
P16	16	10	16	13	70	59	19	18	79	63
P17	13	9	13	11	58	65	13	14	70	74
P18	35	38	48	49	112	114	54	56	118	119
P19	8	8	7	7	15	12	7	6	16	15
P20	6	6	7	6	9	-2	6	6	10	-4
P21	9	8	9	7	13	14	9	7	15	15
P22	21	20	32	28	111	95	39	34	118	101
P23	18	13	17	15	37	56	19	17	39	63
P24	29	30	35	35	122	120	43	41	130	130
P25	9	10	8	9	21	25	7	11	25	25
P26	13	10	13	9	12	11	11	9	14	13
P27	18	16	18	16	26	18	19	15	26	20
P28	5	6	7	9	51	76	10	16	56	81
P29	10	12	10	13	12	17	10	13	13	18
średnia	15	14	18	17	52	52	21	20	55	56
mediana	11	11	13	13	29	30	13	14	36	36

średni próg (ubytek) słuchu wyrażony w dBHL



Tabela 30: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie kontrolnej – (a, b, c, d, e)

Pacjent	śr ubytek, wg WHC UP	śr ubytek, wg WHC UL	śr ubytek < 6 kHz UP	śr ubytek < 6 kHz UL	śr ubytek > 6 kHz UP	śr ubytek > 6 kHz UL	śr ubytek < 8 kHz UP	śr ubytek < 8 kHz UL	śr ubytek > 8 kHz UP	śr ubytek > 8 kHz UL
P1	16	18	15	18	15	12	14	16	16	13
P2	19	19	18	18	13	14	19	18	11	14
P3	13	13	11	12	5	8	10	11	5	9
P4	11	9	11	10	10	19	11	11	9	19
P5	10	9	10	8	16	14	10	8	18	16
P6	10	11	10	11	6	6	10	11	5	5
P7	13	13	12	12	5	5	11	11	5	5
P8	15	14	14	13	10	6	14	12	10	5
P9	20	18	18	18	13	11	18	16	13	11
P10	9	8	8	6	-2	-2	7	5	-3	-3
P11	11	8	11	8	12	5	11	8	11	4
P12	9	9	10	9	11	6	11	10	10	4
P13	13	8	14	10	11	10	14	11	11	9
P14	10	9	9	8	7	1	9	7	8	1
P15	15	16	14	15	9	9	14	14	9	9
P16	14	15	14	15	9	11	14	14	9	11
P17	6	4	7	4	11	5	9	4	9	5
P18	14	9	15	11	11	9	14	10	11	10
P19	10	11	9	10	8	8	9	9	9	9
P20	14	15	13	13	5	5	11	12	5	5
P21	10	9	10	8	1	1	9	7	0	0
P22	15	15	14	15	21	23	14	15	23	25
P23	9	13	9	14	10	22	9	14	11	24
P24	10	8	9	6	4	1	9	5	4	1
P25	13	11	12	10	9	-1	11	9	10	-1
P26	13	9	12	8	5	2	11	7	5	3
P27	13	13	11	12	5	8	10	11	5	9
P28	4	9	4	8	1	2	4	7	0	1
P29	10	13	10	11	8	4	9	10	9	4
P30	10	10	9	9	7	9	9	9	6	9
P31	13	15	13	13	15	19	14	14	14	20
P32	6	11	7	10	6	12	6	10	6	13
P33	9	11	8	10	9	18	9	9	9	21
P34	10	9	8	8	4	3	8	7	4	3
P35	11	13	10	11	9	14	9	10	10	16
P36	8	6	7	6	1	7	7	6	-1	8
P37	5	13	5	14	18	20	6	15	19	20
P38	9	11	8	9	3	5	8	10	1	3
P39	8	8	9	8	3	2	9	8	1	0
P40	8	8	8	8	3	4	8	7	1	4
P41	10	11	10	12	9	17	11	12	8	18
P42	8	9	7	8	4	2	6	7	4	1
P43	10	10	10	12	13	9	11	12	13	8
P44	9	9	10	8	1	2	9	9	0	0
P45	5	5	4	4	-2	1	4	4	-3	0
P46	5	6	5	5	3	2	4	4	4	3
P47	8	8	7	7	2	1	7	6	0	0
P48	5	5	5	4	-1	7	4	4	-1	8
P49	8	8	8	8	2	3	6	7	3	3
P50	13	11	11	11	5	7	11	11	4	5
P51	8	8	8	7	1	-5	6	6	1	-6
P52	10	9	10	8	8	4	9	8	9	4
P53	8	10	7	10	-1	-1	6	9	-3	-3
P54	8	5	7	4	-2	-2	6	4	-4	-4
średnia	9	9	8	9	5	6	8	9	5	6
mediana	9	9	8	8	4	4	8	8	4	3

średni próg (ubytek) słuchu wyrażony w dBHL

Tabela 31: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie I (NBL) – (f)

Pacjent	ucho prawe						ucho lewe					
	śr. 0,5 kHz - 4 kHz	śr. 1 kHz-6 kHz	śr. 2 kHz - 8 kHz	śr. 3 kHz- 10 kHz	śr. 4 kHz-12,5 kHz	śr. 8 kHz-16 kHz	śr. 0,5 kHz - 4 kHz	śr. 1 kHz-6 kHz	śr. 2 kHz - 8 kHz	śr. 3 kHz- 10 kHz	śr. 4 kHz-12,5 kHz	śr. 8 kHz-16 kHz
P1	11	8	7	8	11	20	11	9	8	9	12	18
P2	9	10	9	16	26	37	12	12	11	12	21	37
P3	18	28	40	53	65	99	17	28	42	56	68	89
P4	14	22	33	48	64	90	13	21	31	44	59	72
P5	8	12	22	34	48	80	6	6	9	22	37	72
P6	16	15	14	13	13	12	12	11	10	11	10	7
P7	10	9	9	10	15	30	9	8	8	10	12	25
P8	10	9	9	10	12	15	8	7	6	5	5	10
P9	49	66	81	90	100	113	48	65	88	104	114	130
P10	10	10	9	10	13	21	10	11	10	10	10	15
P11	58	72	79	84	95	114	52	66	81	94	105	124
P12	32	43	56	66	81	109	31	40	51	60	76	107
P13	11	10	10	11	11	11	10	9	8	9	9	9
P14	9	8	7	6	6	10	7	5	4	5	7	14
P15	10	14	24	36	50	83	16	25	37	53	76	111
P16	10	8	8	8	8	8	8	7	7	6	6	5
P17	14	14	14	15	17	21	13	13	12	13	14	16
P18	10	10	9	8	8	14	11	11	10	10	13	17
P19	10	12	15	21	30	62	11	12	15	19	28	60
P20	34	45	59	81	94	121	33	45	61	84	98	123
P21	17	26	38	53	67	72	15	25	37	52	66	69
P22	6	6	7	8	10	10	14	14	14	15	14	13
P23	10	10	10	13	15	18	6	6	7	11	14	16
P24	12	10	8	9	16	32	12	10	9	8	11	25
P25	20	27	34	44	54	82	20	28	36	47	57	82
P26	14	26	41	57	71	104	17	27	45	62	85	117
P27	12	12	13	15	20	34	11	12	13	13	15	27
P28	28	34	38	42	49	54	23	25	29	34	41	49
P29	8	7	7	7	8	13	8	8	14	22	33	51
P30	21	34	49	63	72	89	27	40	55	70	76	89
P31	15	22	35	48	71	109	15	22	33	46	69	107
P32	47	62	78	93	102	122	59	76	90	102	108	122
P33	10	9	12	12	18	32	11	9	9	9	10	20
P34	8	8	9	10	8	2	9	7	6	4	3	-1
P35	18	27	42	59	80	114	27	36	48	64	83	112
P36	32	42	55	70	86	113	38	48	60	71	85	111
P37	18	19	22	25	32	59	14	12	11	10	16	49
średnia	18	22	27	34	42	58	18	22	28	34	42	57
mediana	12	14	15	21	30	54	13	12	14	19	28	49

średni próg (ubytek) słuchu wyrażony w dBHL

Tabela 32: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie II (GCT) - (f)

Pacjent	ucho prawe						ucho lewe					
	śr. 0,5 kHz - 4 kHz	śr. 1 kHz-6 kHz	śr. 2 kHz - 8 kHz	śr. 3 kHz- 10 kHz	śr. 4 kHz-12,5 kHz	śr. 8 kHz-16 kHz	śr. 0,5 kHz - 4 kHz	śr. 1 kHz-6 kHz	śr. 2 kHz - 8 kHz	śr. 3 kHz- 10 kHz	śr. 4 kHz-12,5 kHz	śr. 8 kHz-16 kHz
P1	10	9	7	6	1	-7	13	12	10	9	7	9
P2	4	3	4	5	6	5	10	11	14	18	19	18
P3	20	20	20	17	16	27	15	14	14	12	11	26
P4	10	17	29	47	72	112	29	38	51	71	92	123
P5	57	73	95	110	118	130	52	68	82	101	110	123
P6	11	12	24	36	49	68	15	16	25	33	42	58
P7	10	19	33	49	73	110	6	10	22	38	63	108
P8	9	8	11	11	12	20	10	9	10	9	7	15
P9	10	10	10	13	20	29	8	8	8	10	16	24
P10	40	57	81	101	113	130	27	43	67	90	107	130
P11	30	44	60	75	90	114	10	17	28	43	67	107
P12	15	14	13	11	7	7	13	13	12	8	6	5
P13	9	9	14	20	29	43	13	12	16	21	28	42
P14	9	7	5	7	13	29	9	8	7	9	14	30
P15	11	11	11	8	12	24	11	10	12	10	12	20
P16	16	15	18	26	38	70	10	13	20	29	42	59
P17	13	14	14	17	27	58	9	11	16	22	32	65
P18	39	54	69	76	91	112	42	57	73	81	95	114
P19	7	6	6	7	7	15	7	6	4	4	4	12
P20	7	7	7	7	6	9	6	6	6	4	3	-2
P21	9	9	8	8	8	13	7	6	6	5	7	14
P22	25	35	49	64	82	111	22	31	43	56	65	95
P23	19	17	21	23	26	37	15	16	20	22	25	56
P24	28	37	50	72	93	122	30	36	47	69	89	120
P25	9	7	5	8	12	21	10	9	11	13	17	25
P26	14	12	11	10	8	12	10	8	7	8	7	11
P27	18	17	19	20	22	26	16	16	15	15	15	18
P28	5	5	10	19	32	51	5	8	18	30	46	76
P29	10	9	9	9	8	12	13	12	12	13	12	17
średnia	16	19	25	30	38	52	15	18	23	29	37	52
mediana	11	12	14	17	22	29	11	12	15	18	19	30

średni próg (ubytek) słuchu wyrażony w dBHL

Tabela 33: Wyniki średnich audiometrycznych w grupie kontrolnej – (f)

Pacjent	ucho prawe						ucho lewe					
	śr. 0,5 kHz-4 kHz	śr. 1 kHz-6 kHz	śr. 2 kHz-8 kHz	śr. 3 kHz-10 kHz	śr. 4 kHz-12,5 kHz	śr. 8 kHz-16 kHz	śr. 0,5 kHz-4 kHz	śr. 1 kHz-6 kHz	śr. 2 kHz-8 kHz	śr. 3 kHz-10 kHz	śr. 4 kHz-12,5 kHz	śr. 8 kHz-16 kHz
P1	16	14	12	11	10	15	18	17	15	14	12	12
P2	19	17	17	17	15	13	19	17	17	17	15	14
P3	12	10	9	7	6	5	13	11	10	8	6	8
P4	11	11	11	11	11	10	9	10	12	14	14	19
P5	10	9	9	12	14	16	8	8	7	8	11	14
P6	10	10	10	9	8	6	12	10	10	9	7	6
P7	12	12	10	8	7	5	12	11	9	8	7	5
P8	15	14	13	12	11	10	13	12	11	9	8	6
P9	19	19	17	16	16	13	18	18	16	15	13	11
P10	9	8	6	3	1	-2	7	5	3	1	0	-2
P11	11	11	12	10	12	12	7	7	8	7	8	5
P12	9	10	11	12	13	11	8	9	10	10	10	6
P13	13	14	13	13	13	11	7	10	11	13	14	10
P14	10	9	8	7	5	7	9	8	6	4	2	1
P15	15	14	13	10	8	9	16	15	15	13	12	9
P16	15	14	13	12	10	9	16	14	13	12	10	11
P17	6	6	9	11	12	11	4	4	5	5	5	5
P18	16	16	15	14	10	11	12	11	10	10	7	9
P19	10	9	8	8	8	8	11	9	8	8	8	8
P20	14	12	10	8	6	5	15	13	10	8	6	5
P21	10	10	9	7	5	1	8	7	6	4	3	1
P22	14	14	14	14	14	21	15	15	15	16	16	23
P23	10	9	8	8	7	10	13	15	16	18	19	22
P24	10	9	8	7	5	4	7	5	3	3	2	1
P25	13	11	9	8	6	9	12	8	6	4	0	-1
P26	13	11	9	9	7	5	9	8	6	5	3	2
P27	12	10	9	7	6	5	13	11	10	8	6	8
P28	4	4	4	3	2	1	8	7	7	8	8	2
P29	11	10	8	8	7	8	12	10	8	7	6	4
P30	9	9	9	9	9	7	9	9	9	9	10	9
P31	13	14	16	15	15	15	14	13	13	13	15	19
P32	6	7	7	7	7	6	11	10	10	9	8	12
P33	9	8	8	8	7	9	11	9	8	8	11	18
P34	9	8	7	6	7	4	8	7	6	4	5	3
P35	11	9	8	7	8	9	12	10	9	8	10	14
P36	7	6	6	5	5	1	6	5	5	4	7	7
P37	5	5	7	8	13	18	14	14	15	17	18	20
P38	8	7	7	6	6	3	10	8	8	7	7	5
P39	8	9	9	9	8	3	7	7	7	7	7	2
P40	8	7	7	7	5	3	8	7	6	6	5	4
P41	10	10	11	11	11	9	12	11	12	14	14	17
P42	7	6	5	6	6	4	8	7	6	4	4	2
P43	9	9	10	11	12	13	10	11	12	13	13	9
P44	10	10	9	10	7	1	9	8	8	8	7	2
P45	5	3	2	1	0	-2	4	3	3	3	4	1
P46	5	5	4	4	5	3	6	4	3	2	3	2
P47	7	6	6	6	6	2	7	6	5	5	5	1
P48	5	5	4	4	3	-1	4	4	4	5	8	7
P49	8	7	5	5	4	2	7	7	6	6	6	3
P50	12	10	9	9	9	5	11	10	11	11	11	7
P51	8	7	6	5	4	1	7	6	4	3	2	-5
P52	11	10	9	9	7	8	9	8	7	6	5	4
P53	7	6	5	5	5	-1	10	10	9	8	7	-1
P54	7	6	5	4	3	-2	5	3	3	2	1	-2
średnia	9	8	7	7	7	5	9	8	8	7	7	6
mediana	9	8	8	7	7	4	9	8	7	7	7	4

średni próg (ubytek) słuchu wyrażony w dBHL

Tabela 34: Wskaźniki artykulacji – (g)

Pacjent	Grupa kontrolna		Grupa I (NBL)		Grupa II (GCT)	
	AI [%] - UP	AI [%] - UL	AI [%] - UP	AI [%] - UL	AI [%] - UP	AI [%] - UL
P1	98	97	100	100	100	99
P2	93	92	99	99	100	98
P3	100	100	85	87	91	100
P4	99	98	89	90	89	57
P5	100	100	94	99	50	52
P6	100	100	100	100	97	65
P7	100	100	100	100	89	94
P8	100	100	100	100	99	100
P9	96	99	58	53	100	100
P10	100	100	100	99	61	71
P11	99	100	24	37	68	91
P12	98	98	63	61	100	100
P13	99	97	99	100	98	98
P14	100	100	100	100	100	100
P15	100	98	94	87	100	98
P16	100	100	100	100	95	94
P17	100	100	98	100	99	97
P18	99	99	100	100	52	54
P19	100	100	98	98	100	100
P20	100	98	66	68	100	100
P21	100	100	81	83	100	100
P22	98	96	99	99	75	78
P23	100	97	98	100	89	96
P24	100	100	100	90	74	67
P25	100	100	91	88	100	99
P26	100	100	87	83	100	100
P27	100	100	99	98	98	95
P28	100	100	66	83	97	94
P29	100	100	10	98	100	99
P30	100	100	78	71		
P31	88	99	89	89		
P32	100	100	53	40		
P33	100	100	99	100		
P34	100	100	99	100		
P35	100	100	83	73		
P36	100	100	66	56		
P37	99	98	91	98		
P38	100	99				
P39	99	100				
P40	100	100				
P41	99	99				
P42	100	100				
P43	98	98				
P44	100	100				
P45	100	100				
P46	100	100				
P47	100	100				
P48	100	100				
P49	100	100				
P50	100	99				
P51	100	100				
P52	100	100				
P53	100	100				
P54	100	100				
średnia	99	99	85	87	90	90
mediana	100	100	94	98	98	98
SD	2	1	22	18	15	16

AI - wskaźnik artykulacji uzyskany na podstawie audiogramu [%]

Tabela 35: Stopień głębokości niedosłuchu w grupie I (NBL)

Pacjent	Ubytek słuchu wg jakichkolwiek zmian w AT i/lub OAE	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla wartości średniej wg WHO	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8kHz
P1	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P2	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	2 – umiarkowany
P3	Tak	0 – norma	1 – lekki	3 – znaczny	1 – lekki	3 – znaczny
P4	Tak	0 – norma	0 – norma	3 – znaczny	1 – lekki	3 – znaczny
P5	Tak	0 – norma	0 – norma	3 – znaczny	0 – norma	3 – znaczny
P6	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P7	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	1 – lekki
P8	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P9	Tak	1 – lekki	2 – umiarkowany	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P10	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P11	Tak	2 – umiarkowany	2 – umiarkowany	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P12	Tak	1 – lekki	1 – lekki	4 – głęboki	1 – lekki	4 – głęboki
P13	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P14	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P15	Tak	0 – norma	0 – norma	3 – znaczny	0 – norma	3 – znaczny
P16	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P17	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P18	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P19	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	0 – norma	2 – umiarkowany
P20	Tak	1 – lekki	1 – lekki	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P21	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	1 – lekki	2 – umiarkowany
P22	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P23	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P24	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	1 – lekki
P25	Tak	0 – norma	1 – lekki	3 – znaczny	1 – lekki	3 – znaczny
P26	Tak	0 – norma	0 – norma	4 – głęboki	1 – lekki	4 – głęboki
P27	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	1 – lekki
P28	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	1 – lekki	2 – umiarkowany
P29	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P30	Tak	0 – norma	1 – lekki	3 – znaczny	1 – lekki	4 – głęboki
P31	Tak	0 – norma	1 – lekki	4 – głęboki	1 – lekki	4 – głęboki
P32	Tak	1 – lekki	2 – umiarkowany	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P33	Tak	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P34	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P35	Tak	0 – norma	1 – lekki	4 – głęboki	1 – lekki	4 – głęboki
P36	Tak	1 – lekki	1 – lekki	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P37	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	0 – norma	2 – umiarkowany

Tabela 36: Stopień głębokości niedosłuchu w grupie II (GCT)

Pacjent	Ubytek słuchu wg jakichkolwiek zmian w AT i/lub OAE	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla wartości średniej wg WHO	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8kHz
P1	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P2	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P3	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	1 – lekki
P4	Tak	0 – norma	0 – norma	4 – głęboki	1 – lekki	4 – głęboki
P5	Tak	2 – umiarkowany	2 – umiarkowany	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P6	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	0 – norma	2 – umiarkowany
P7	Tak	0 – norma	0 – norma	4 – głęboki	0 – norma	4 – głęboki
P8	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P9	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	1 – lekki
P10	Tak	1 – lekki	1 – lekki	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P11	Tak	0 – norma	0 – norma	4 – głęboki	0 – norma	4 – głęboki
P12	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P13	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	0 – norma	2 – umiarkowany
P14	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	1 – lekki
P15	Tak	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P16	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	0 – norma	2 – umiarkowany
P17	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	0 – norma	3 – znaczny
P18	Tak	1 – lekki	2 – umiarkowany	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P19	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P20	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P21	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P22	Tak	0 – norma	1 – lekki	4 – głęboki	1 – lekki	4 – głęboki
P23	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	1 – lekki
P24	Tak	1 – lekki	1 – lekki	4 – głęboki	2 – umiarkowany	4 – głęboki
P25	Tak	0 – norma	0 – norma	1 – lekki	0 – norma	1 – lekki
P26	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P27	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P28	Tak	0 – norma	0 – norma	2 – umiarkowany	0 – norma	2 – umiarkowany
P29	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma

Tabela 37: Stopień głębokości niedosłuchu w grupie kontrolnej

Pacjent	Ubytek słuchu wg jakiegokolwiek zmian w AT i/lub OAE	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla wartości średniej wg WHO	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 6kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 6kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku < 8kHz	Głębokość niedosłuchu wg ANSI / ISO dla średniego ubytku > 8kHz
P1	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P2	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P3	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P4	Tak	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P5	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P6	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P7	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P8	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P9	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P10	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P11	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P12	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P13	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P14	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P15	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P16	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P17	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P18	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P19	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P20	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P21	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P22	Tak	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P23	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P24	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P25	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P26	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P27	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P28	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P29	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P30	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P31	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P32	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P33	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P34	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P35	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P36	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P37	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P38	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P39	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P40	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P41	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P42	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P43	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P44	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P45	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P46	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P47	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P48	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P49	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P50	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P51	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P52	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P53	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma
P54	Nie	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma	0 – norma



Tabela 38: Stopień oceny niedosłuchu - skala arbitralna w grupie I (NBL)

Pacjent	CTCAEv4	P.R. Brock	K.W. Chang	SIOP Boston
P1	0 *	0	0	1
P2	0 *	0	0	1
P3	2 *	1	1b	1
P4	1 *	1	1a	1
P5	1 *	1	1a	1
P6	0*	0	0	0
P7	0 *	0	1a	1
P8	0 *	0	0	0
P9	3 *	3	3	3
P10	0 *	0	0	1
P11	3 *	4	4	4
P12	3 *	2	2b	3
P13	0 *	0	0	0
P14	0 *	0	0	0
P15	1 *	1	1a	1
P16	0 *	0	0	0
P17	0 *	0	0	0
P18	0 *	0	0	1
P19	1 *	0	1a	1
P20	3 *	2	2b	3
P21	2 *	2	2a	2
P22	0 *	0	0	0
P23	0 *	0	0	1
P24	0 *	0	1a	1
P25	1 *	1	1a	1
P26	2 *	1	2b	2
P27	0 *	0	0	1
P28	2 *	1	1b	3
P29	0 *	0	1a	1
P30	3 *	2	2b	3
P31	1 *	1	1a	1
P32	3 *	3	3	4
P33	0 *	0	0	1
P34	0 *	0	0	0
P35	3 *	2	2b	3
P36	3 *	2	2b	3
P37	0 *	0	0	1

\* przy założeniu, że byłby wykonany audiogram wstępny; nieodbiegający od normy

Tabela 39: Stopień oceny niedosłuchu - skala arbitralna w grupie II (GCT)

Pacjent	CTCAEv4	P.R. Brock	K.W. Chang	SIOP Boston
P1	0 *	0	0	1
P2	0 *	0	0	0
P3	0 *	0	0	1
P4	1 *	1	1a	1
P5	3 *	2	2b	4
P6	1 *	1	1a	1
P7	1 *	1	1a	1
P8	0 *	0	0	1
P9	0 *	0	0	1
P10	3 *	2	2b	3
P11	2 *	1	2b	2
P12	0 *	0	0	0
P13	0 *	0	1a	1
P14	0 *	0	0	1
P15	0 *	0	0	1
P16	1 *	1	1a	1
P17	0 *	0	1a	1
P18	3 *	3	3	4
P19	0 *	0	0	1
P20	0 *	0	0	0
P21	0 *	0	0	1
P22	3 *	2	3	3
P23	1 *	0	0	1
P24	3 *	2	1b	2
P25	0 *	0	0	1
P26	0 *	0	0	0
P27	0 *	0	0	1
P28	1 *	0	1b	1
P29	0 *	0	0	0

\* przy założeniu, że byłby wykonany audiogram wstępny; nieodbiegający od normy

Tabela 40: Stopień oceny niedosłuchu - skala arbitralna w grupie kontrolnej

Pacjent	CTCAEv4	P.R. Brock	K.W. Chang	SIOP Boston
P1	0	0	0	0
P2	0	0	0	0
P3	0	0	0	0
P4	0	0	0	1
P5	0	0	0	0
P6	0	0	0	0
P7	0	0	0	0
P8	0	0	0	0
P9	0	0	0	0
P10	0	0	0	0
P11	0	0	0	0
P12	0	0	0	0
P13	0	0	0	0
P14	0	0	0	0
P15	0	0	0	0
P16	0	0	0	0
P17	0	0	0	0
P18	0	0	0	0
P19	0	0	0	0
P20	0	0	0	0
P21	0	0	0	0
P22	0	0	0	1
P23	0	0	0	0
P24	0	0	0	0
P25	0	0	0	0
P26	0	0	0	0
P27	0	0	0	0
P28	0	0	0	0
P29	0	0	0	0
P30	0	0	0	0
P31	0	0	0	0
P32	0	0	0	0
P33	0	0	0	0
P34	0	0	0	0
P35	0	0	0	0
P36	0	0	0	0
P37	0	0	0	0
P38	0	0	0	0
P39	0	0	0	0
P40	0	0	0	0
P41	0	0	0	0
P42	0	0	0	0
P43	0	0	0	0
P44	0	0	0	0
P45	0	0	0	0
P46	0	0	0	0
P47	0	0	0	0
P48	0	0	0	0
P49	0	0	0	0
P50	0	0	0	0
P51	0	0	0	0
P52	0	0	0	0
P53	0	0	0	0
P54	0	0	0	0

Tabela 41: Wyniki badań otoemisji akustycznych w grupie I (NBL)

Pacjent	OAE	ucho prawe		ucho lewe	
		Częstotliwość odcięcia DP* [Hz]	śr. wielkość ubytku słuchu dla częst. odcięcia [dB SPL]	Częstotliwość odcięcia DP* [Hz]	śr. wielkość ubytku słuchu dla częst. odcięcia [dB SPL]
P1	ok				
P2	ok				
P3	Brak >4 kHz	4219	25	4219	25
P4	Brak >6 kHz	6000	37,5	6000	35
P5	Brak > 8kHz w UP	7031	17,5		
P6	ok				
P7	ok				
P8	Brak >6 kHz	6000	brak audiogramu	6000	brak audiogramu
P9	ok				
P10	Brak >2 kHz	2531	32,5	2531	40
P11	ok				
P12	ok				
P13	Brak >2 kHz	2531	27,5	2063	32,5
P14	ok				
P15	ok				
P16	brak > 1 kHz	1453	60	1453	45
P17	Brak >2 kHz	2063	20	2531	22,5
P18	ok				
P19	ok				
P20	ok				
P21	Brak >5 kHz	6000	20	5016	42,5
P22	ok				
P23	ok				
P24	ok				
P25	Brak >6 kHz	7031	22,5	7031	20
P26	Brak >3 kHz	2531	62,5	2063	37,5
P27	Brak >6 kHz	5904	brak audiogramu	10028	brak audiogramu
P28	Brak >4 kHz	4219	50	5016	50
P29	ok				
P30	ok				
P31	Brak >3 kHz	3000	37,5	3563	35
P32	ok				
P33	Brak >3 kHz	3000	22,5	3000	22,5
P34	Brak >4 kHz	5016	47,5	4219	37,5
P35	ok				
P36	Brak >4 kHz	5016	35	8391	37,5
P37	ok				
P38	ok			10031	45
P39	Brak >4 kHz	4219	37,5	4216	55
P40	Brak >6 kHz	6000	35	5016	27,5
P41	ok				
P42	Brak >2 kHz	2063	32,5	2063	45
P43	ok				
P44	ok				
P45	Brak >3 kHz	4219	27,5	4219	42,5
P46	Brak >2 kHz	2063	35	3000	47,5
P47	ok				
	średnia	4187	34	4621	37
	mediana	4219	34	4219	38
	OS	1769	13	2471	10

\* „częstotliwość odcięcia DP” - opis w tekście;

Tabela 42: Wyniki badań otoemisji akustycznych w grupie II (GCT)

Pacjent	OAE	ucho prawe		ucho lewe	
		Częstotliwość odcięcia DP* [Hz]	śr. wielkość ubytku słuchu dla częst. odcięcia [dB SPL]	Częstotliwość odcięcia* [Hz]	śr. wielkość ubytku słuchu dla częst. odcięcia [dB SPL]
P1	ok				
P2	ok				
P3	ok				
P4	Brak >6 kHz	5016	30	brak rejestracji**	
P5	Brak >2 kHz	2063	37,5	2063	30
P6	Brak >6/8 kHz	7031	45	10031	52,5
P7	Brak >6 kHz	6000	37,5	6000	17,5
P8	ok				
P9	ok				
P10	Brak >2 kHz	1734	20	2531	30
P11	Brak >4/6 kHz	3563	57,5	7031	57,5
P12	ok				
P13	ok				
P14	Brak >8 kHz	10031	37,5	10031	22,5
P15	ok				
P16	ok				
P17	Brak >10 kHz	10031	45		
P18	Brak >6 kHz	8391	20	6000	25
P19	Brak >1,5 kHz	1453	30	1453	30
P20	ok				
P21	ok				
P22	Brak >6 kHz	4219	22,5	5016	22,5
P23	ok				
P24	Brak >2 kHz	2531	22,5	2531	17,5
P25	Brak w UP ~2 i 6 kHz	7031	17,5	5016	20
P26	Brak >3 kHz	3563	35	4219	37,5
P27	ok				
P28	ok				
P29	ok				
P30	Brak >8 kHz	10031	37,5	8391	42,5
P31	ok				
	średnia	5513	33	5409	31
	mediana	5016	35	5016	30
	SD	3110	11	2888	13

\* „częstotliwość odcięcia DP” - opis w tekście; \*\*brak rejestracji z uwagi na nieprawidłowości w zapisie tympanometrycznym

