

10010 og 10013

Hvilke hørselsfrekvenser blir mest affisert av kombinasjonsbehandling av Cisplatin kjemoterapi og stråleterapi til voksne kreftpasienter?

(Which hearing frequencies are most affected by the combination therapy of Cisplatin chemotherapy and radiation therapy for adult cancer patients?)

Bacheloroppgave i Audiologi

Veileder: Vibeke Bang-Larsen

Juni 2020

10010 og 10013

Hvilke hørselsfrekvenser blir mest affisert av kombinasjonsbehandling av Cisplatin kjemoterapi og stråleterapi til voksne kreftpasienter?

(Which hearing frequencies are most affected by the combination therapy of Cisplatin chemotherapy and radiation therapy for adult cancer patients?)

Bacheloroppgave i Audiologi
Veileder: Vibeke Bang-Larsen
Juni 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Denne bacheloroppgaven er skrevet ved avsluttende utdanning i audiologi ved Norges tekniske naturvitenskaplige universitet, NTNU ved campus Tunga. Kreftsykdom er en utfordrende og vanskelig diagnose som ofte innebærer omfattende medikamentell behandling. Denne kreftbehandlingen kan innebære store bivirkninger for helsestatusen for øvrig, inkludert hørselstap hos pasienten. Dette er et tema vi mener er viktig for oss som fremtidige audiografer, da vi bør ha fokus og kjennskap til monitorering av hørselsstatus hos kreftpasienter. For oss har denne oppgaven vært en svært nyttig og inspirerende læringsprosess som vi kan ta med oss videre i vårt audiologiske arbeid og vi håper den skaper interesse, lærdom og engasjement om dette tema hos leseren.

Vi vil takke vår veileder Vibeke Bang-Larsen, overlege Jakob Skalleberg og kirurg og ledende forsker ved Nederlands Kreft Institutt Charlotte L. Zuur. Vi har satt pris på deres tid, kunnskapsdeling og tilbakemelding. Disse faktorene har bidratt til et målrettet fokus, motivasjon og innsikt i denne tiden som vi har hatt mulighet til å følge for å skrive denne oppgaven på en presis og helhetlig måte. Dette har medvirket til et vellykket samarbeid internt i vår bachelorgruppe.

God lesning!

Trondheim, 1 mai 2020

Sammendrag

Problemstilling: “Hvilke hørselsfrekvenser blir mest affisert av kombinasjonsbehandling av Cisplatin kjemoterapi og stråleterapi til voksne kreftpasienter?”

Metode: For å kunne svare på problemstillingen har det blitt utført en litteraturstudie som tar for seg 10 kvantitative studier, hvor studiene inneholder rentoneaudiometri gjennomført ved konvensjonell audiometri (125 Hz-8000 Hz), samt at flere av de inkluderte studiene også utfører ultrahøy audiometri (9000 Hz-20.000 Hz).

Resultat: Funn fra studiene viste at det ble observert forhøyede høreterskler hos kreftpasienter etter kombinasjonsbehandling med Cisplatin- og stråleterapi. Det ble funnet størst terskelendring i de høyeste frekvensene, da spesielt ved de ultrahøye frekvensene, hvor de første endringene i høretersklene ble sett. På bakgrunn av de ulike studiene i denne oppgaven kommer det fram at ultrahøy audiometri er essensielt for tidlig oppdagelse av ototoksisitet, hvor studiene som ikke måler ultrahøye frekvenser ikke ser en endring i høretersklene før 8000 Hz. Det er også denne frekvensen i konvensjonell audiometri som blir mest affisert.

Konklusjon: Mengden kumulativ Cisplatindose med tilhørende mengde stråleterapi som kombinasjonsbehandling hadde stor innvirkning på hvor stor hørselsnedsettelse kreftpasientene ble utsatt for. På bakgrunn av Cisplatinens naturlige utvikling, ble denne hørselsnedsettelsen observert i de høyeste frekvensene som ble målt i de ulike studiene før den gradvis påvirket de lavere frekvensene. Tidlig oppdagelse av mulig begynnende ototoksisitet er nødvendig for god informasjon og oppfølging til de berørte pasientene.

Nøkkelord: *Kreft, Cisplatin, radioterapi, voksne, frekvensspesifikk, audiometri*

Abstract

Research question: “Which hearing frequencies are most affected by the combination therapy of Cisplatin chemotherapy and radiation therapy for adult cancer patients?”

Method: To answer the research question, a literature study has been conducted based on 10 quantitative studies, where the studies consists of puretone audiometry completed by conventional audiometry (125 Hz-8000 Hz), as well as several of the included studies have performed extended high frequency audiometry (9000 Hz-20.000 Hz).

Results: Study findings showed observed elevated hearing thresholds in cancer patients after a combination therapy of Cisplatin and radiation therapy. The greatest threshold change were seen in the highest frequencies, particularly at the extended high frequencies, where the first changes in hearing thresholds were observed. Based on the various studies in this thesis, it emerges that extended high frequency audiometry is essential for the early detection of ototoxicity, whereas the studies who do not measure extended high frequencies fail to see a change in the hearing thresholds beyond 8000 Hz. It is also this spesific frequency in conventional audiometry that is the most affected.

Conclusion: The amount of cumulative Cisplatin dose and the associated amount of radiation therapy as a combination therapy had a major impact on how much hearing loss the cancer patients were exposed to. Based on the natural evolution of Cisplatin, this hearing loss was observed at the highest frequencies measured in the various studies before gradually affecting the lower frequencies. Early detection of possible onset ototoxicity is necessary to provide good information and follow-up of the affected patients.

Keywords: *Cancer, Cisplatin, radiotherapy, adults, frequency specific, audiometry*

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	1
Abstract.....	2
1. Innledning	1
1.1 Bakgrunn for valgt tema.....	1
1.2 Avgrensing av tema	1
1.3 Begrepsavklaring	2
2.0 Problemstilling	2
3.0 Teori.....	2
3.1 Hørsel.....	2
3.2 Kreft og kreftbehandling.....	3
3.3 Ototoksisitet og hørselstap.....	4
3.4 Introduksjon av Cisplatin ototoksisitet	5
3.5 Mekanismene bak Cisplatin induisert hørselstap.....	6
3.6 Graderingssystem av ototoksisitet som følge av medikamentbruk	6
3.7 Audiologisk relevans	7
4.0 Metode	7
4.1 Valg av litteraturstudie.....	7
4.2 Inkluderingskriterier.....	8
4.3 Ekskluderingskriterier	9
4.4 Valg av søkemotorer, søkekriterier, søkeord og ordkombinasjoner	9
4.5 Refleksjon over de inkluderte artiklene	11
4.6 Ethiske overveielser.....	12
5.0 Resultat.....	13
6.0 Diskusjon.....	18
6.1 Definisjon av hørselstap forårsaket av ototoksisitet ved Cisplatinbehandling og gjennomføring av rentonetesting.....	18

6.2 Kan Cisplatinbehandling gi økt hørselstap til pasienter som er eldre eller som har et pre eksisterende hørselstap?	19
6.3 Rentoneaudiometri ved ultra høyfrekvensene og andre aktuelle audiologiske tester	20
6.4 Administrering av lav versus høy Cisplatindose	22
6.5 Kan strålebehandling påvirke hørselsfrekvensene og hvilken påvirkning har kombinasjonsbehandling av Cisplatin og stråling for hørselen og hørselsfrekvensene?	24
6.6 Kan Cisplatin indukert ototoksisitet medisinsk forebygges	25
6.7 Hvilke hørselsfrekvenser ble affisert etter endt Cisplatinbehandling?	26
7.0 Metodekritikk	27
7.1 Validitet og reliabilitet	27
8.0 Konklusjon	29
9.0 Kilder	31
Vedlegg I . Begrepsavklaring	43
Vedlegg II . Sammendrag av de inkluderte artiklene	45

1. Innledning

1.1 Bakgrunn for valgt tema

Tema for bachelor er audiologiske testfunn av voksne kreftpasienter som mottar cellegift og strålebehandling. Vi ønsker å observere om og hvor det kan være hørselsendringer ved de testede frekvensene som følge av legemidlets ototoksisitet vist på et rentoneaudiogram. Dette tema ble inspirert av den pasientkontakten vi hadde i praksis med aktuell pasientgruppe. Aktualitet av valgt tema ble belyst ved audiologikonferansen som ble holdt ved St. Olav i 2019, der overlege Jakob Skalleberg fra Øre Nese Hals-avdelingen ved Rikshospitalet presenterte deres forskning om ototoksiske senskader etter Cisplatin kjemoterapibehandling. Boulikas & Vougiouka (2004, s. 559) beskriver at Cisplatin er et kjemoterapeutisk legemiddel også kalt cellegift eller cytostatika som blir hyppig anvendt i behandling for å bekjempe ulike krefttyper. De krefttypene som kan benytte denne form for behandling kan være lokalisert i hode- og nakke, blære, lunge, testikkel, eggstokk og livmorhals hos voksne kreftpasienter. Ifølge Green, Kirwan, Tierney, Symonds, Fresco, Collingwood, & Williams (2001, s. 781) er Cisplatin kjemoterapi og stråleterapi som kombinasjonsbehandling en anerkjent kreftbehandling som blir hyppig anvendt til ulike krefttyper for å redusere progresjon av kreftsykdom, samt å øke antall pasienter som overlever kreftsykdommen. Huguenin, Beer, Allal, Rufibach, Friedli, Davis, ... & Bernier (2004, s. 4666) beskriver samtlige Cisplatin kjemoterapi- og strålebehandlinger som svært effektiv behandling for flere krefttyper deriblant hode- og nakkekraft.

1.2 Avgrensing av tema

Tidligere litteraturgjennomgang har hatt fokus på helsepersonellens tverrfaglige rolle og ansvar i tilnærmingen ved audiologisk monitorering hos kreftpasienter. Dette for å vurdere mulige reduserte høreterskler og livskvalitet hos pasienter som mottar Cisplatin behandling (Paken, Govender, Pillay & Sewram, 2019, s. 108-109). På bakgrunn av oppgavens omfang har vi valgt å avgrense oppgaven til de behandlingsformene pasientene mottok, som var Cisplatin- og strålebehandling, og ikke de spesifikke krefttypene som ble inkludert i studiene. Dette for å observere de hørselsfrekvensene som ble mest affisert med tanke på denne kombinasjonsbehandlingen. Det finnes mange ototoksiske symptomer forårsaket av medikamentell behandling som tinnitus, vertigo, ataxia eller svimmelhet (Bisht & Bist, 2011,

s. 256). På grunn av vår problemstilling vil vi ikke gå nærmere inn på disse symptomene i denne oppgaven.

1.3 Begrepsavklaring

Se vedlegg 1 for forklaring av de ulike begrepene som har blitt brukt i oppgaven.

2.0 Problemstilling

Vår problemstilling er som følgende:

“Hvilke hørselsfrekvenser blir mest affisert av kombinasjonsbehandling av Cisplatin kjemoterapi og stråleterapi til voksne kreftpasienter?”

3.0 Teori

I denne delen av oppgaven vil vi presentere relevant teori for den problemstillingen vi har valgt. Her har vi med teori som er knyttet til kreftbehandling og hvordan Cisplatin påvirker hørselen, samt det audiologiske perspektivet i behandlingen av pasienter som gjennomgår kombinasjonsbehandling for kreft.

3.1 Hørsel

Det finnes rundt 466 millioner mennesker med nedsatt hørsel på verdensbasis ifølge World Health Organization (WHO, 2019). Ved inngangen av 2050 antyder de at dette tallet vil stige til 900 millioner mennesker verden over med nedsatt hørsel. Som regel oppstår hørselstap progredierende og gradvis ved skade på hårcellene og/eller aldring (Gelfand, 2016, s. 136). Dermed er et hørselstap ikke alltid like lett å oppdage. Slike uoppdagede hørselstap koster 750 milliarder dollar på global basis. Å oppdage et hørselstap og forebygge det på et tidlig stadium blir ikke dermed bare kostnadseffektivt, men gir også store fordeler i livskvaliteten hos de berørte (WHO, 2019).

Hørseltapets type blir vurdert ut fra hørselstapets oppstart, grad, årsak og progresjon. Det finnes flere forskjellige typer hørselstap som kategoriseres etter hvor lokalisasjon av skade eller forstyrrelse befinner seg. Funn av patologi ved ytre-, mellom- og indre øret eller de

sentrale auditoriske hørselsbanene bidrar til å beskrive om hørselstapet er mekanisk, sensorineuralt, kombinert hørselstap eller av sentral opprinnelse (Tye-Murray, 2019, s. 12). Sensorineuralt hørselstap (SNHL) er en av de vanligste hørselstapene som er forårsaket av skade eller forstyrrelser lokalisert i cochlea eller hørselsnerven (Gelfand, 2016, s. 137). Presbycusis er en aldersrelatert hørselsnedsettelse som er et resultat av ulike typer fysiologiske nedsettelse som kommer av normal aldringsprosess (Gelfand, 2016, s. 169).

Hørselstapets grad blir vurdert ut fra et rentone gjennomsnitt (PTA) ved frekvensene 500 Hz, 1000 Hz og 2000 Hz og blir gradert til (<15 dB) normal, (16-25 dB) lett, (26-40 dB) mildt, (41-55 dB) moderat, (56-70 dB) moderat alvorlig, (71-90 dB) alvorlig og (>90 dB) døvhets (Gelfand, 2016, s. 122). PTA kan anvendes ved ulike frekvensområder fra lavfrekvens, midtfrekvens og ultrahøyfrekvens. PTA ved 500 Hz, 1000 Hz og 2000 Hz er lav frekvens området som er viktig for taleforståelse i stillere omgivelser. PTA ved 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz er midtfrekvens området som er relatert til taleforståelse i støy. PTA ved 8000 Hz, 10 000 Hz og 12 500 Hz er høyfrekvens området og er relatert til forståelse av høyfrekvente naturlyder eller musikk (Zuur, Simis, Lansdaal, Rasch, Tange, Balm & Dreschler, 2006, s. 320).

Hørselstap kan påvirke hørselsfunksjonen sosialt, i yrkeslivet eller dagliglivet svært forskjellig hos ulike personer som ellers har lik hørselstapsgrad som omfatter de samme frekvensene (Hull, 2019, s. 4). Hørselstap kan skape utfordringer for evnen til å kommunisere verbalt. Dette ved at personen opplever verbale kommunikasjonsbrudd som kan medføre en redusert evne for å etablere relasjoner med intimitet og vennskap, samt tap av kommunikasjon som inneholder viktig informasjon eller som fremmer livsmål (Tye-Murray, 2019, s. 4). Dette er viktige punkter å ha fokus på i hørselsrehabiliteringen for å kunne bedre livskvaliteten samt bidra til en lettere flyt i verbale samtaler (Tye-Murray, 2019, s. 20).

3.2 Kreft og kreftbehandling

Det finnes mange mennesker verden over som lever med kreft. Ifølge The International Agency for Research on Cancer (IARC, 2018) finnes det 18.1 millioner mennesker på verdensbasis som lever med en form for kreft. Kreft er også den nest største dødsårsaken i verden og stod bak 9.6 millioner dødsfall i 2018 (WHO, 2018). Blant alle krefttypene bidrar

hode - og nakkekraft signifikant til det globale kreft bildet, hvor den rangeres som den sjette største krefttypen verden over (WHO, 2014).

Majoriteten av hode - og nakkekraft kommer av plateepitelkarsinom (Squamous cell carcinoma) som kan utvikle seg i slimhinnen, munnen, tungen og de øvre luftveiene, hvor den derfra kan spre seg hyppig videre til de lokale lymfeknutene (Wagner, Klussmann & Brakenhoff, 2018, s. 37). På bakgrunn av dens naturlige evne til å oppstå på flere ulike steder kan prognose, optimal behandling og sannsynlighet for spredning variere. Derfor er det viktig å behandle denne type kreft ved å imøtekomme de fysiologiske strukturene og den anatomiske nærheten som er avgjørende for blant annet hørselen (Saunders, Coman & Guminski, 2014, s. 2). I otolaryngologi blir Cisplatin og strålebehandling anvendt for å bekjempe plateepitelkarsinom som er lokalisert i hode og nakke regionen. Cisplatin blir anvendt enten som induksjonskemoterapi eller som kombinasjonsterapi når de blir administrert sammen (Laurell & Pierre, 2015, s. 219).

3.3 Ototoksisitet og hørselstap

Det er mer enn 70 år siden den første identifiseringen av hørselstap som ble forårsaket av medikamentell bruk ble anerkjent. Denne oppdagelsen var i forbindelse med utviklingen av det antimikrobielle medikamentet streptomycin. Helt siden den gang har det blitt oppført over 150 medikamenter delt i to ulike klassifiseringer hvor en av bivirkningene er ototoksisk (Lanvers - Kaminsky, Zehnhoff - Dinnesen, Parfitt & Ciarimboli, 2016, s. 491).

Aminoglykosidantibiotika og platinabasert antineoplastiske medikamenter er livreddende medisiner for millioner av mennesker verden over, men som også kan resultere i hørselstap. Denne typen medikamenter affiserer viktige cellulære mål i det indre øret, da spesifikt spiral ganglion nevroner og sensoriske hørselsceller. Flere spørsmål står fremdeles ubesvart etter flere tiår med studier på ototoksisitet, deriblant molekylære og cellulære mekanismer som er med på å bestemme om spesifikt spiral ganglion nevroner og sensoriske hørselsceller vil overleve ved samhandling med ototoksiske utfordringer. Det har derimot i den senere tid blitt indikert at det finnes celletyper i det indre øret, som f. eks glia - liknende støtteceller, som spesifikt hjelper spiral ganglion nevroner og sensoriske hørselsceller til å overleve ototoksisitet. Støttecellene kan også være med på å promotere død av sensoriske hørselsceller og hemme ekspansjonen av nevralfibre. På samme måte kan makrofager som er til stede i vev aktivere signaler for enten overlevelse eller død, noe som igjen kan påvirke overlevelsen

hos sensoriske hørselsceller etter at de har blitt utsatt for ototoksisitet. Som i tilfellet med aminoglykosider er platinabasert antineoplastiske medikamenter, da særskilt Cisplatin ototoksisitet, assosiert med tap av ytre hårceller i en basal til apex grad i cochlea. Det er da spesielt den indre raden av ytre hårceller som blir affisert først, etterfulgt av den andre og tredje raden desto lengre skaden får utvikle seg (Schacht, Talaska & Rybak, 2012, s. 1840). Forebygging av ototoksisitet som følge av Cisplatin induerte skader, uten å påvirke legemidlets virkning på faste svulster, har vært et viktig mål innen forskning på emnet (Campbell & Fox, 2016, s. 142).

3.4 Introduksjon av Cisplatin ototoksisitet

Legemidlet Cisplatin ble oppdaget av Barnett Rosenberg som en form for antineoplastisk agent som kunne øke overlevelsestallet hos kreftpasienter i 1965. Hans oppdagelse av legemidlet viste at platinum dekkede elektroder som ble brukt under elektrofysiologiske studier, skapte felling av Cisplatin som i sin tur forebygget in vitro celledeling. Flere år med forskning fastslår en signifikant reduksjon i svulststørrelsen ved bruk av Cisplatinbehandling i tillegg til økt overlevelsestall hos forskning på mus (Rosenberg, Vancamp & Krigas, 1965, s. 698-699). Rosenberg sin oppdagelse medførte at antall overlevende økte opp mot 80- 90% hos kreftpasienter med faste svulster (Alderem, Hall & Hambley, 2006, s. 728-734). Dette var begynnelsen på en ny æra innen medisinsk onkologi som er like gjeldende i dagens kreftbehandling. Cisplatin er av første generasjons platinumbaserte antineoplastisk legemidler. Cisplatin var forgjenger for utviklingen av carboplatin og oxaliplatin som er andre og tredje generasjon av platinum medikamenter (Laurell & Pierre, 2015, s. 218-219).

Cisplatin induert ototoksisitet har blitt direkte relatert til skader av det Cortiske organ i histopatologiske studier utført på dyr og mennesker, og har vist seg å forårsake stor ødeleggelse av de ytre hårcellene i alle rekker av den basale svingen av cochlea (Kopelman, Budnick, Sessions, Kramer, & Wong, 1988, s. 858). Cisplatin ble først tatt i bruk i kliniske studier i 1971 (Taguchi, Nazneen, Abid & Razzaque, 2005, s. 107). I dag er Cisplatin en av de mest suksessfulle medikamentene i kreftbehandlingen. Cisplatin blir anvendt for å bekjempe kreft med faste svulster ved kreft i eggstokker, livmor, testikler, blære, lunge og hode og nakke (Boulikas, & Vougiouka, 2004, s. 559-560). Cisplatin kan derimot også gi alvorlige cytotoxiske skader (skader på levende celler) som affiserer cochlea-, nefro- og nerveceller. Disse toksiske skadene kan resultere i et induert bilateralt hørselstap, nyresvikt, kognitive

vansker og inflammasjon i munnhulen (Von Hoff, Schilsky, Reichert, Reddick, Rozenzweig, Young & Muggia, 1979, s. 1527-1529). De uheldige ototoksiske bivirkningene av Cisplatin-behandlingen ble først observert ved en klinisk studie i 1975 (Piel & Perlia, 1975, s. 995-999).

3.5 Mekanismene bak Cisplatin induisert hørselstap

Cisplatin HCl hydrolyse er et endogent system og ankommer cellekjernen hvor den bindes til DNA sitt Guanin med en høy affinitet (Baik, Friesner & Lippard, 2003, s. 14083). Cisplatin bundet DNA kan påvirke DNA-bindingsproteiner til enten å inducere cellereparasjon (Bierbach, Qu, Hambley, Peroutka, Nguyen, Doedee, & Farrell, 1999, s. 3542) eller forårsake apoptose hos cellen (McHugh, Spanswick & Hartley, 2001, s. 488). Ved Cisplatin induisert celledød kan det genereres overflødig mengde reaktive oksygenforbindelser (ROS) via NADPH-oxidase (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase) (NOX-enzym) (Casares, Ramirez-Camacho, Trinidad, Roldan, Jorge & Garcia-Berrocal, 2012, s. 2456). Disse ledningsveiene kan overvelde de endogene antioksidante ledningsveiene og dermed skade cellene (Rybak, Whitworth, Mukherjea & Ramkumar, 2007, s. 159). Indre øres farmakokinetikk og stress induserte ledningsveier som aktiveres ved anvendelse av Cisplatin behandling er blitt grundig beskrevet (Laurell, & Pierre, 2015, s. 217-241). Cisplatin induisert hørselstap har en tendens til å starte ved de høyere frekvensene på så tidlig som ved første behandlingsøkt og utvikler seg gradvis mot midtfrekvensene ved økte kumulative doser (Kopelman, et al., 1988, s. 861).

3.6 Graderingssystem av ototoksisitet som følge av medikamentbruk

Det finnes i dag over 15 ulike graderingsskalaer som har blitt utviklet for å tidlig kunne oppdage ototoksisitet etter medikamentbruk, der hovedformålet er å gradere bivirkninger i kliniske studier og rapporter (C.M., Campbell & Fox, 2016, s. 152). Monitoreringen av ototoksisitet inkluderer generelt bare rentone luftledning, hvor tersklene blir sammenliknet ved hver oppfølging mot oppstartsaudiogrammet. Hvis det ses en endring fra oppstartsaudiogrammet som tilfredsstillende kriteriene for gjenkjenning av ototoksisitet fra American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) og American Academy of Audiology (AAA), får pasienten en fullstendig audiologisk test for å undersøke om endringene er av mekanisk art (otitis media) eller sensorineuralt art (mulig ototoksisisk terksleskifte). Kriteriene for signifikante endringer må enten inneholde en 20 dB terskelendring ved hvilken som helst frekvens, tap av respons ved tre sammenhengende

frekvenser hvor respons ble initialt oppnådd ved oppstart eller 10 dB terskelendring ved to sammenhengende frekvenser. Hvis den fullstendige audiologiske testingen viser at det er sensorineuralt, og dermed mulig ototoksisk terskelskifte, blir størrelsen av terskelskiftet gradert i et graderingssystem. (C.M., Campbell & Fox, 2016, s.146-147). Ved kliniske undersøkelser hvor Cisplatin blir brukt i behandlingen, er Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) mye brukt, da denne er spesielt utviklet for kreftpasienter (C.M., Campbell & Fox, 2016, s. 153).

3.7 Audiologisk relevans

Når audiografen skal monitorere pasienter som mottar Cisplatinbehandling for ototoksisitet, må det tas i betraktning målsettinger for den enkelte pasient. I alle tilfeller burde det bli iverksatt en helhetlig hørselsvurdering ved oppstart før behandling. Ved å dokumentere og vurdere den nåværende hørselsstatusen før behandling gis det et valid sammenligningsgrunnlag ved senere hørselsmålinger. Derfor er hørselstesting ved oppstart essensielt for å etablere et klart forhold mellom hørselsendringer og administrasjonen av medikamentet. Hørselstesting ved oppstartsfasen sørger også for at audiografen kan diskutere mulighetene for at et ototoksisk hørselstap kan foreligge med pasienten og deres pårørende for å forsikre dem om at de kan få hjelp og bistand om et hørselstap utvikler seg (Campbell & Fox, 2016, s. 144).

4.0 Metode

I metodekapittelet vil vi beskrive hvilke framgangsmåter vi har benyttet for å finne aktuell forskning som kan besvare problemstillingen vår på best mulig måte. Videre diskuteres avgrensning av valgt tema. Avslutningsvis vil valg av søkemotor, søkekriterier, søkeord, nøkkelord (MESH), og ordkombinasjoner som vi har valgt å anvende beskrives. Dette for å kunne finne relevante artikler innen tema som tilfredsstillende våre ønskede inkludering- og ekskluderingskriterier.

4.1 Valg av litteraturstudie

I litteraturstudier er selve poenget å kunne diskutere på en god og grundig måte den nyeste forskningen som er blitt utført. Forskningskunnskapen kan være aktuelle erfaringer om

virkeligheten, som inneholder en viss kvalitet og holdbarhet til et eller flere tema. Dette kan gjøres ved å redegjøre for forskning der aktuell kunnskap er blitt alminnelig akseptert og ved den forskningen det er faglig uenighet om. Målet for forskeren som skal utføre litteraturstudier er å kunne dekke behovet for innhenting av den eksisterende kunnskapen ved å anvende skriftlige kilder på en oversiktlig måte for å kunne gi en kritisk gjennomgang og systematisering av forskningen (Magnus & Bakketeig, 2000, s. 37-40). Litteraturstudier blir også anvendt for å oppsummere litteratur som er blitt publisert og gjort tilgjengelig av det aktuelle temaet. Informasjonen blir forstått og en tilgjengelig analyse blir dannet. Den bakenforliggende tanken er at informasjonen skal bli mer tilgjengelig og oversiktlig for leseren. Ved å re-analyse resultatene kan et sammenligningsgrunnlag dannes med andre tilgjengelige resultater fra lignende studier på det spesifikke emnet. Dette kan utføres i detalj ved å kombinere de statistiske dataene fra et mangfold av mindre studier ved å re-analysere dem som om de skulle ha vært del av en større studie. Da kan leseren se hvor innvirkningen er størst, da resultater ut fra en studie ikke alene trenger å være signifikant, men at en sammenligning med flere studier på det aktuelle emnet som har lignende resultater, kan sammen være av betydning for forskningen. En annen fordel er at det også forenkler vurderingsprosessen om den aktuelle forskningen inneholder tilstrekkelig reliabilitet og valid informasjon. Ved å forenkle informasjonsinnhenting til helsepersonell eller andre interesserte lesere kan det istandgjøre vedkommende til å kunne iverksette aktuelle tiltak ut i praksis. (Aveyard, 2010, s. 6-11). Det er viktig at de vitenskapelige resultatene må kunne være etterprøvbare av andre faglige likemenn som ønsker å utføre samme forskningsforsøket med tilsvarende funn og resultater som den opprinnelige studien (Rognsaa, 2018, s. 31-33).

4.2 Inkluderingskriterier

Inkluderingskriteriene for de valgte artiklene var at de skulle være fagfellevurderte for å sikre at artiklene er i henhold til krav for etterprøvbarhet og validitet hos fagpersonell med tilsvarende faglig bakgrunn som en god forutsetning for å vurdere dette. Andre krav var at artiklene skulle være skrevet på engelsk for å unngå mulige feil i oversettelsene og gi grunnlaget for oppdaterte internasjonale forkunnskaper. Artiklene skulle være publisert i nyere tid for å sikre oppdatert faglig relevans. Det var ønskelig å inkludere forskningsartikler over hele verden for å gi et internasjonalt overblikk over temaet. Deltakerne skulle være voksne kreftpasienter som ble behandlet med kombinasjonsbehandlingen av Cisplatin- og stråleterapi som var første inklusjonskriteriet. Andre inkluderingskriteriet er at studiene

utførte rentoneaudiometri fra 500 til minst 8000 Hz ved oppstartsfase og etter endt behandling.

4.3 Ekskluderingskriterier

Studier som ble publisert på andre språk enn engelsk ble ekskludert. Ønsket for denne oppgaven var å vurdere kvantitativ data og derfor ble undersøkelsene som inneholdt selvrapporert hørselstap ekskludert fra artikkelvalgene våre. Dette fordi vi ønsket en kvalitetssikring på de hørselstestene som ble utført på deltakerne. Vi ønsket å begrense vår utvalgte deltakergruppe til voksne kreftpasienter i vårt forskningsutvalg. Vi ekskluderte artikler som ikke hadde sine egne forskningsresultater. Til slutt ekskluderte vi studier som hadde oppgitt pasienter med hørselssykdommer før oppstart av studiet.

4.4 Valg av søkemotorer, søkekriterier, søkeord og ordkombinasjoner

Tabell 1: Denne tabellen viser valgte søkeord og ordkombinasjoner, søkemotor og søkekriterier vi har stilt inn og tilhørende antall treff for hvert enkelt søk utført den 19.03.20. Av de 81 treffene ble de inkluderte **artiklene I, IV, VII og VIII** funnet.

Søkeord og ordkombinasjoner:	Søkemotor:	Søkekriterier:	Antall treff for hvert søk:
Cisplatin AND radiotherapy	Oria	Fagfellevurdert, artikkel, engelsk, 10 siste år og relevans	40 924
Cisplatin AND Radiotherapy AND Frequency	Oria	Fagfellevurdert, artikkel, engelsk, 10 siste år og relevans	10 318
Cisplatin AND Radiotherapy AND Frequency AND Ototoxicity	Oria	Fagfellevurdert, artikkel, engelsk, 10 siste år og relevans	338

Cisplatin AND Radiotherapy AND Frequency AND Ototoxicity AND Audiometry	Oria	Fagfelleurdert, artikkel, engelsk, 10 siste år og relevans	81
---	------	--	----

Tabell 2. I denne tabellen er også Oria som søkemotor brukt med tilhørende funn, men her har vi utvidet søkekriteriet for tidsperioden de siste 20 år for hvert enkelt søk. Ved siste søk fikk vi 37 tilhørende treff blant de var inkluderings **artiklene III, IX og X.**

Søkeord og ordkombinasjoner:	Søkemotor:	Søkekriterier:	Antall treff for hvert søk:
Cisplatin AND Chemoradiation	Oria	Engelsk, fulltekst, 20 siste år og relevans	13 669
Cisplatin AND Chemoradiation AND Frequency	Oria	Engelsk, fulltekst, 20 siste år og relevans	3 460
Cisplatin AND Chemoradiation AND Frequency AND Ototoxicity	Oria	Engelsk, fulltekst, 20 siste år og relevans	126
Cisplatin AND Chemoradiation AND Frequency AND Ototoxicity AND Audiometry	Oria	Engelsk, fulltekst, 20 siste år og relevans	37

Tabell 3. Denne tabellen viser søkeresultatene fra søkemotoren Google scholar med søkekriterier fra tidsperioden 2000 til 2020 med tilhørende funn for hvert enkelt søk. Ved siste søk fikk vi 278 treff deriblant fant vi de inkluderte **artiklene II, VI og V.**

Søkeord og ordkombinasjoner:	Søkemotor:	Søkekriterier:	Antall treff for hvert søk:
Cisplatin AND Chemoradiation	Google Scholar	Engelsk, fulltekst, tidsbegrensninger fra 2000 til 2020, relevans	25 600
Cisplatin AND Chemoradiation AND Frequency	Google Scholar	Engelsk, fulltekst, tidsbegrensninger fra 2000 til 2020, relevans	15 100
Cisplatin AND Chemoradiation AND Frequency AND Ototoxicity	Google Scholar	Engelsk, fulltekst, tidsbegrensninger fra 2000 til 2020, relevans	1 090
Cisplatin AND Chemoradiation AND Frequency AND Ototoxicity	Google Scholar	Utelukker: children AND sitater	534
Cisplatin AND Chemoradiation AND Frequency AND Ototoxicity AND Audiometry	Google Scholar	Utelukker: children AND sitater	278

4.5 Refleksjon over de inkluderte artiklene

Det ble utført en longitudinal studie av 82 pasienter under 65 år ved oppstart som hadde testikkelkreft og mottok Cisplatin behandling (Skalleberg, Småstuen, Oldenburg, Osnes, Fosså & Bunne, 2020, s.1-7). Opprinnelig var vi interessert i Skallebergs forskning ved å

kunne sammenligne pasientgrupper som var under 65 år, som hadde en spesifikk krefttype og som mottok Cisplatinbehandling med et likt administrasjon- og doseregime. Dette var for å kunne observere hørselstersklene ved de ulike frekvensene før og etter endt behandling, der risiko for å inkludere pasienter med presbyacusis var minimal, samt for å få et mer ensartet sammenligningsgrunnlag av pasientenes resultater. Imidlertid hadde vi valgt å øke publiseringsdatoen ytterligere hos de inkluderte artiklene, kunne det igjen medføre at vi inkluderte forskningsdata som var foreldet, særlig da allerede tre av de inkluderte artiklene er publisert noen år før 2010 for å oppfylle inkluderingskravene våre. Vi observerte også at flere tidligere litteraturstudier hadde sammenlignet pasienter med ulike krefttyper som mottok Cisplatin- og strålebehandling med forskjellig administrasjonsmåte og doseregime (Theunissen, Bosma, Zuur, Spijker, van der Baan, Dreschler., ... & Rasch, 2015, s. 282). Noe som også støttes av Schmitt & Page (2018, s. 50). Dette for å observere de mulige ototoksiske virkningene høreterskelene ble utsatt for ved de ulike hørselsfrekvensene av Cisplatin- og strålebehandling.

Noen faktorer vi har med i oppgaven vår som kan ha innvirkning på resultatene kan være at noen av studiene har inkludert eldre pasienter, noe som kan blant annet gi økt risiko for å inkludere pasienter med presbyacusis. Enkelte studier har ikke utdypet anvendt audiologisk utstyr, kalibrering og audiologisk evaluering av mellomørefunksjon i form av benledning eller tympanometri. Dette kan igjen ha innvirkning på etterprøvnbarhet og gi resultater som kan ha annet årsaksopphav enn antatt fra forskerens side, og dermed ikke klarer å sikre reliabilitet og valid informasjon.

4.6 Etiske overveielser

Etiske overveielser handler om å tenke gjennom hvilke etiske utfordringer oppgaven vår medfører, og hvordan vi kan gå fram for å løse disse (Dalland, 2012, s. 65). I artiklene våre kommer det opp at dette har det blitt tatt hensyn til, da alle pasientene inkludert i studiene har gitt skriftlig samtykke før oppstart. I tillegg har alle pasientene også blitt anonymisert. Forskningsetiske komiteer ble opprettet for å kunne ivareta enkeltindividets interesser innen forskning og har som oppgave å gi råd og veiledning ut fra etiske verdier og normer (Dalland, 2012, s. 236). Alle de valgte artiklene i oppgaven vår har blitt godkjent av etiske komiteer i de ulike landene studiene har blitt gjennomført i. Disse studiene har også blitt publisert i databaser og tidsskrift, som stiller en rekke krav til at studiene har blitt gjennomført etisk.

5.0 Resultat

Her vil vi gjengi et lite sammendrag av alle artiklene for å vise hvor og når artikkelen er publisert, hensikt, utførte audiologiske tester for det enkelte studie, antall deltakere og alder på deltagerne i studiet. Se vedlegg II for et mer utfyllende sammendrag av de inkluderte artiklene.

Tabell 4. Denne tabellen viser et lite sammendrag av de overnevnte punktene i de 10 ulike inkluderte artiklene ved hver studie.

Nr.	Artikkel	Forfattere	Publisert	Hensikt	Audiologiske tester utført	Deltakere
I	Auditory function and quality of life in patients receiving Cisplatin chemotherapy in the head and neck cancer: A case series follow up study	Kalyanam, B. et. al.	India, 2018. Journal of Cancer Research and Therapeutics	Undersøke de audiologiske funksjonene etter Cisplatin behandling	PTA ved frekvensene 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz Stemme-gafler	Antall: 59 Alder: 40 + år
II	Hearing loss due to concurrent daily low-dose cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer	Zuur, C. L. et. al.	Nederland, 2008. Radiotherapy and Oncology	Se på hørselsnedsettelsen etter lavdose Cisplatin behandling og deretter sammenligne resultatet med tidligere høydose Cisplatin behandling	PTA ved frekvensene 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000, 10.000, 11.200, 12.500 Hz	Antall: 60 Alder: 51 - 73 år
III	Audiometric patterns in ototoxicity of	Zuur, C. L. et. al.	Nederland, 2006. Audiology & Neuro-otology	Undersøke de audiologiske hørsels	PTA ved frekvensene 125, 250,	Antall: 146

	intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer			endringene ved de individuelle frekvensene etter Cisplatin behandling	500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 9000, 10.000, 11.200, 12.500, 14.000, 16.000 Hz	Alder: Median 54 år
IV	Cancer treatment in determination of hearing loss	Oliveira, P. F. D. et. al.	Brasil, 2016. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	Identifisere SNHL ved klager om tinnitus og lyttevansker ved bruk av forskjellig kjemoterapi	PTA ved frekvensene 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 og 8000 Hz	Antall: 58 Alder: 25 - 59 år
V	Hearing and tinnitus in head and neck cancer patients after chemoradiotherapy	Niemensivu, R. et. al.	Finland, 2015. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	Undersøke ototoksitet på hørselsfrekvensene ved lave Cisplatin doser	PTA ved frekvensene 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 og 8000 Hz	Antall: 22 Studiepasienter og 9 sammenligningspasienter Alder: 40 - 74 år og 41 - 81 år
VI	Long - Term Hearing Loss After Chemoradiation in Patients With Head and Neck Cancer	Theunissen, E. A. R. et. al.	Nederland, 2014. The Laryngoscope	Vurdere kombinasjonsbehandling av kjemostråleterapi (CCRT) kunne indusere hørselstap over tid.	PTA BC ved frekvensene 500, 1000 og 2000 og 1000, 2000 og 4000 Hz. PTA AC ved frekvensene	Antall: 158 Alder: 26 - 70 år

					500, 1000, 2000 og ved 1000, 2000 og 4000 Hz samt PTA ved frekvensene 8000, 10000 og 12500 Hz	
VII	Time course and clinical characterization of cisplatin-induced ototoxicity after treatment for nasopharyngeal carcinoma in a South East Asian population	Chan, S. L. et. al.	Singapore, 2017. Journal of the Sciences and Specialities of the Head and Neck	Hensikten med dette studiet var å karakterisere hørselstap og tilhørende kliniske faktorer som påvirker alvorlighetsgraden	PTA AC ved frekvensene 500, 1000, 2000, 4000 og 8000 Hz PTA BC ved frekvensene 500, 1000, 2000 og 4000 Hz	Antall: 142 Alder: 39 - 65 år
VIII	Audiometric findings in patients with head and neck chemoradiotherapy and radiotherapy: short - term outcomes	Rezaeyan, A. H. et. al.	Iran, 2019. International Journal of Radiation Research	Studiens formål var å vurdere forekomsten av SNHL ved 6 måneders oppfølging etter stråling og /eller samtidig behandling av Cisplatin.	PTA ved frekvensene 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 10.000 og 12.000 Hz Tympanometri	Antall: 60 Alder: 25 - 79 år
IX	Risk factors of ototoxicity after Cisplatin - based chemoradiation in patients with locally advanced	Zuur, C. L. et. al.	Nederland, 2007. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics	Formålet med studien var å fastslå risikofaktorer av ototoksitet grunnet	PTA AC ved frekvensene 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000,	Antall: 146 Alder: Median 54 år

	head - and - neck cancer: a multivariate analysis			intraarteriell høydose av Cisplatin kjemostråle terapi	8000, 9000, 10.000, 11.200, 12.500, 14.000 og 16.000 Hz PTA BC frekvensene 500, 1000, 2000 og 4000 Hz	
X	Short - term cohort study on sensori-neural hearing changes in head and neck radiotherapy	Cheraghi, S. et. al.	Iran, 2015. Medical Oncology	Studiets formål var å undersøke risikoen for SNHL og forholdet mellom SNHL og stråledose til cochlea.	PTA ved frekvensene 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 10.000 og 12.000 Hz	Antall: 29 Alder: 21- 80 år

Tabell 5. I denne tabellen oppsummeres resultatene etter utført rentoneaudiometri i hver av de 10 inkluderte artiklene.

Artikkel:	Audiometri:
I	Det ble observert et progressivt bilateralt symmetrisk sensorineuralt hørselstap etter hver behandlingsøkt av kjemoterapi som ble gitt. Det ble observert hørselstap etter både 2. og 3. Cisplatinbehandling ($p < 0,001$). 12 pasienter (22, 2 %) hadde signifikant hørselstap ved Fischer skala. Observert hørselstap var økende ved økt frekvens. 12 pasienter (22, 2 %) hadde hørselstap ved 4000 Hz. 18 pasienter (33, 3%) hadde hørselstap ved 6000 Hz. 28 pasienter (51, 8%) hadde hørselstap ved 8000 Hz. Av de 28 pasientene som hadde hørselstap ved 8000 Hz, hadde 3 pasienter sitt maksimum hørselstap etter endt 3. behandlingsøkt på 81 dB og 100 dB på begge ører.
II	Den totale forekomsten av ototoksisk hørselstap av lav dose Cisplatin ble uttrykt i CTCAEv3.0 der signifikant hørselstap var tilstede ved 31 % i audiogrammene opp til 8000 Hz, men ble økt og karakterisert der flere pasienter hadde større CTCAE grad. Statistisk signifikant ved økning under

	<p>behandling på ($p < 0,01$) i Wilcoxon test. Størst terskelskifte ble observert ved ultrahøye frekvenser på 9,9 dB ved 11 200 Hz og 9,5 dB ved 12 500 Hz. Forekomsten for ototoksitet for hørselstap på > 25 dB ved 2 eller flere frekvenser opp til 8000 Hz var 8 % (CTCAE ved 2. eller 3. grad).</p>
III	<p>Etter første infusjon av Cisplatin, ble det største terskelskiftet observert ved 10 000 Hz med en gjennomsnittlig nedsettelse på 5.4 dB. Etter fullført behandling ble det største terskelskiftet sett ved 8000 Hz på 27 dB, i tillegg til ved frekvensene 9000 Hz og 10 000 Hz på 23 dB ($p < 0.001$). Det største terskelskiftet ved alle (ultra) høye frekvenser ble observert etter den andre infusjonen av Cisplatin ($p < 0.03$).</p>
IV	<p>Hørselsnedsettelsene ble observert fra frekvens 4000 Hz med gjennomsnittlige terskler på 35 dB, og økte gradvis opp mot de høyere frekvensene ved 6000 Hz på 39 dB og 8000 Hz på 43 dB. Det ble funnet en signifikant korrelasjon mellom hørselstap assosiert med stråleterapi og kjemoterapi ($p = 0.035$).</p>
V	<p>Intet signifikant terskelskifte ved frekvensene 500 til 4000 Hz. Det ble derimot observert mindre forandringer ved de høyere frekvensene på 4000 Hz og 8000 Hz hvor hørselsnedsettelsen i dB lå på mellom 10 - 20 dB, der den største endringen på 20 dB ble sett ved frekvensen 8000 Hz.</p>
VI	<p>Ved sammenlikning mellom oppstartsaudiogrammet og langtidsaudiogrammet, var hørselsnedsettelsen i dB størst ved frekvensene 8000 Hz, 10 000 Hz og 12 500 Hz der den lå på rundt 25.8 dB og 26.6 dB i henholdsvis CCRT-IA gruppen og CCRT-IV gruppen ($p = 0.081$). Ved sammenlikning mellom korttidsaudiogrammet og langtidsaudiogrammet var denne forskjellen på de samme frekvensene på henholdsvis 4.4 dB for CCRT-IA gruppen og 5.0 dB for CCRT-IV gruppen ($p = 0.218$).</p>
VII	<p>Ved 8000 Hz resulterte Cisplatin i en signifikant økning i terskelskifte sammenliknet med oppstartsaudiogrammet hos både CRT kombinasjonsbehandling og induksjon CRT gruppene allerede ved første måned etter behandling ($p = 2.22 \times 10^{-5}$). Ved siste oppfølging var gjennomsnittlig hørselstap ved 8000 Hz på ca. 25 dB for induksjon CRT gruppen, 10 dB for CRT kombinasjonsbehandlings gruppen og 5 dB for RT gruppen. Fra 2000 Hz og over var det induksjon CRT gruppen som hadde det største terskelskifte.</p>
VIII	<p>SNHL ble observert i CRT gruppen hos 20 pasienter og hørselstap oppsto i 88% av ørene. Etter 1 dag med CRT ble hørselstap observert ved frekvensene 250 Hz, 500 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10 000 Hz og 12 000 Hz, og 6 måneder etter CRT oppstod hørselstap i alle frekvensene ($p < 0.05$). Den største forandringen ble sett mellom frekvensene 6000 Hz og 12 000 Hz med hørselstap på mellom 20 dB - 40 dB.</p>
IX	<p>Ved høye og ultrahøye frekvenser var de gjennomsnittlige terskelskiftene på henholdsvis 8 dB og 24 dB ($p < 0.0001$).</p>

X	SNHL ble observert hos 77% av pasientene som fikk Cisplatin. De største terskel forandringene ble sett mellom 6000 Hz og 10 000 Hz med en gjennomsnittsendring på 30 dB- 50 dB (p <0.001).
---	--

6.0 Diskusjon

I dette kapittelet vil vi diskutere alle de valgte artiklene våre, i tillegg til å sette de ulike artiklene opp mot hverandre for å se på de forskjellige delkapitlene som blir presentert. Vi vil først diskutere alle de ulike audiologiske testfunn observert i de inkluderte studiene. Deretter vil vi diskutere faktorer som kan påvirke resultatene. Dette blir gjort for å kunne besvare problemstillingen vår:

“Hvilke hørselsfrekvenser blir mest affisert av kombinasjonsbehandling av Cisplatin kjemoterapi og stråleterapi til voksne kreftpasienter?”

6.1 Definisjon av hørselstap forårsaket av ototoksisitet ved Cisplatinbehandling og gjennomføring av rentonetesting

I dette kapittelet vil vi gå gjennom alle de inkluderte studiene for å se nærmere på hvordan hver artikkel definerer hørselstap forårsaket av ototoksisitet som følge av Cisplatinbehandling. De fleste artiklene har valgt CTCAE som vurderingsgrunnlag for ototoksisitet, med unntak av et par artikler hvor de sammenligner pasientenes audiogram før og etter endt behandling. Deretter vil vi beskrive aktuelle utfordringer ved å kunne gjennomføre rentoneaudiometri noen av studiene hadde.

I **artikkel I** definerer de hørselstap fra ototoksisitet ved en økning i 10 dB fra oppstarts audiogrammet ved 500 Hz, 1000 Hz og 2000 Hz med en økning i 20 dB ved de høyere frekvensene. Det samme gjør **artikkel III** hvor de anser en økning i 10 dB som et hørselstap forårsaket av ototoksisitet. I tillegg hadde **artikkel V** et krav om en økning på 10 dB ved enten 4000 Hz eller 8000 Hz, eller i PTA. **Artikkel IX** bruker repeated measurement analysis i deres studie. **Artikkel IV** spesifiserer på den annen side ikke hva slags kriteriet de følger. De resterende **artiklene II, VI, VII, VIII og X**, bruker alle ulike versjoner av CTCAE (versjon 3.0, versjon 4 og versjon 4.03) som kriterium for hørselsnedsettelse (C.M., Campbell & Fox, 2016, s. 153). Selv om de fleste av artiklene i denne oppgaven følger CTCAE i deres monitorering av ototoksisk hørselstap, så er det ifølge C.M. et al (2016, s. 152) ingen

internasjonal standard for ototoksisitet. Dette vanskeliggjør sammenligninger på tvers av studiene, noe som støttes av Waissbluth, Peleva & Daniel (2017, s. 1194).

I **Artikkel II** ved 10 000 Hz ble bare 73% av ørene målt og ved 12 500 Hz ble kun 36% av ørene målt. Dette grunnet en redusert allmentilstand som var forårsaket av bivirkninger etter Cisplatinbehandling, hvor 4 pasienter måtte stoppe behandling og rentonetesting.

I **Artikkel III** var det kun 62% som gjennomførte rentonetesting etter endt behandling. I **Artikkel IX** gjennomførte 97% av pasientene rentone opp til 8000 Hz, men ved ultrahøye frekvenser var det flere rentoneaudiogram som ikke ble fullført grunnet redusert allmentilstand hos pasientene. McKeage (2000, s. 256) bekrefter at kreftpasienter ofte har bivirkninger som følge av Cisplatin- og strålekombinasjonsbehandling. Bivirkningene kan være kvalme, utmattelse, nedsatt fingerfølsomhet, reisebelastning og ustø gange, noe som kan påvirke antall pasienter som er i stand til å fullføre den audiologiske testingen.

Kalibrering av audiometeret ved hørselstesting er også essensielt for at testresultatene blir riktig. Ved å kalibrere audiometeret forsikres audiografen at instrumentet under hørselstesten presenterer lyden i det ønskede lydnivået og ved den ønskede frekvensen. På bakgrunn av dette finnes det i dag internasjonale og nasjonale standarder for lydkarakteristikk produsert av audiometeret (Gelfand, 2016, s. 94-95). Til tross for dette, har bare **artikkel X** og **artikkel IV** nevnt i deres metode at det ble utført kalibrering av audiometeret. **Artikkel III** brukte kun kalibreringsverdiene ved høreterskler over 8000 Hz. Mangelen på oppgitt kalibrering og bruk av forskjellig utstyr som følger forskjellige nasjonale standarder kan dermed forårsake usikkerhet rundt de oppgitte testresultatenes reliabilitet.

6.2 Kan Cisplatinbehandling gi økt hørselstap til pasienter som er eldre eller som har et pre eksisterende hørselstap?

I dette kapittelet vil vi diskutere resultatene ved audiometri ved de testede luftledningstersklene i inkluderingsartiklene. Dette gjøres ved å se på sammenhengen mellom hørselstap og alder, samt om Cisplatin induisert hørselstap påvirker de med pre eksisterende hørselstap.

Orimo, Ito, Suzuki, Araki, Hosoi & Sawabe (2006, s. 149) sier at eldre ofte defineres ved 65 års alderen eller eldre. I **artikkel IX** ble det observert at Cisplatin induisert hørselstap ga et

større hørselstap hos yngre pasienter som mottok Cisplatinbehandling enn hos de eldre pasientene som mottok Cisplatinbehandling ($p < 0,0001$). En aldersforskjell på 20 år yngre antydte 55% (36-77%) risiko for hørselstap ved oppstarts audiometri og hørselstap ved endt behandling i PTA ved 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz. De observerte en sammenheng mellom alder og hørselstap ved frekvensene 8000 Hz, 10 000 Hz og 12 500 Hz som var på 13% (5-22%). I **Artikkel X** fant forskerne imidlertid ut at sannsynligheten for sensorineuralt hørselstap økte fra 50 % hos pasienter under 45 år til 64% for eldre pasienter. I **artikkel VI** sammenlignet de pasientenes median alder tre ganger i løpet av studiet, hvor pasientene ved oppstart var 54 år, ved korttidsoppfølging (55 år) og ved langtidsoppfølging (60 år), men her kunne de ikke observere en sammenheng mellom hørselstap og alder i langtidsoppfølgingen. **Artikkel II** fant et signifikant forhold mellom alder og hørselstap ved 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz med en koeffisient på 0.219 ($p < 0,05$). Det var derimot ikke signifikant ved 8000 Hz, 10 000 Hz og 12 500 Hz når de sammenlignet alder og hørselstap. Resultatene fra Dreschler, Hulst, Tange, & Urbanus (1985, s. 394) viste imidlertid at økt alder var av betydning ved de høyeste ultrahøye frekvensene. Rademaker-Lakhai, Crul, Zuur, Baas, Beijnen, Simis., ... Schellens (2006, s. 922) fant også ut at hørselstap var mer alvorlig hos eldre pasienter enn hos yngre pasienter. Skalleberg, et al (2020, s.1) fant ikke progresjon av Cisplatin induert hørselstap etter behandling i langtidsoppfølgingen for frekvensene 125 Hz til 8000 Hz og ved utvidet oppfølging var pasientenes høreterskler tilnærmet de i den generelle populasjonen.

I **Artikkel I** undersøkte de om pasienter med pre. eksisterende hørselstap før behandling har en økt risiko for Cisplatin-og strålebehandlingsindusert hørselstap, men dette var det ingen klar konsensus om. I Kopelman, et al. (1988, s. 861-862) observerte de økt hørselstap hos de pasientene med pre eksisterende hørselstap før behandling fra 3000 Hz til 8000 Hz, men dette skyldes trolig den høye kumulative dosen på 450-700 mg/m² ved 4. behandlingsøkt. Olgun (2013, s. 407) kunne observere at pre eksisterende hørselstap var en risikofaktor for Cisplatin induert ototoksisitet.

6.3 Rentoneaudiometri ved ultra høyfrekvensene og andre aktuelle audiologiske tester

I dette kapitlet vil vi diskutere resultater fra rentone audiometrien ved de konvensjonelle frekvensene og ved de ultrahøye frekvensene i de ulike inkluderte artiklene. Deretter vil vi

forklare hvorfor monitorering av rentoneaudiometri ved de ultrahøye frekvensene er av betydning for hørselstap som følge av Cisplatinbehandling.

I oppgaven vår hadde **artiklene I, IV, V og VII** målt med kun konvensjonell audiometri. **Artikkel V** observerte ingen signifikant terskelskifte ved de lave frekvensene og bare mindre forandringer ved frekvensene 4000 Hz og 8000 Hz, der den største terskelendringen lå på 20 dB ved 8000 Hz. **Artiklene I, IV og VII** hadde ikke målt de ultrahøye frekvensene, der **artikkel I** beskriver at ultrahøye frekvenser affiseres først, men har selv begrenset seg til 125-8000 Hz uten videre beskrivelse. På bakgrunn av dette kan det virke som testing av ultrahøye frekvenser er et viktig verktøy for å kunne identifisere høyfrekvente hørselstap så tidlig som mulig.

Ved en standard konvensjonell hørselstest blir frekvensene fra 125 Hz til 8000 Hz undersøkt (Gelfand, 2016, s. 115). Menneskets øre har derimot en auditorisk rekkevidde som går lengre enn hva den konvensjonelle audiometrien tester. Disse frekvensene fra 9000-20 000 Hz blir kalt ultrahøye frekvenser og har flere bruksegenskaper i audiometrien, blant annet kan de brukes for å oppdage aminoglykosider- eller Cisplatin induisert ototoksisitet lenge før endringer i frekvensene på den konvensjonelle audiometrien kan observeres. Disse endringene kan ses tidligere da de fleste ototoksiske endringene påvirker de høyeste frekvensene først før den utvikler seg mot de lavere frekvensene (Campbell, 2004, s. 154). I **artikkel I** ble Fischers skala målt. Fischer skala er gjennomsnitt av desibelnivå ved 500 Hz, 1000 Hz og 2000 Hz som er viktig for taleforståelse i verbal kommunikasjon. Det ble observert et skifte i gjennomsnitts desibelnivå i begge ører ved Fischer-skala i oppstartsfasen til 12 (22,2 %) pasienter som ga et signifikant hørselstap i Fischer-skalaen. Sammenlignet med de 18 (33,3%) pasientene som hadde hørselstap ved 6000 Hz og de 28 (51,8%) pasientene med hørselstap ved 8000 Hz var det færre pasienter med hørselstap ved Fischers skala. Hørselstap ved Fischer skala kan derimot ha en mer negativ innvirkning på taleforståelsen enn hørselstap ved 6000 Hz, 8000 Hz eller andre ultrahøye frekvenser.

Det er ved monitorering av ototoksisitet fra medikamenter som Cisplatin at måling av ultrahøye frekvenser spiller en viktig rolle. Tidlig identifisering av SNHL i de høyeste frekvensene er essensielt før ototoksisiteten får tid til å utvikle seg i de konvensjonelle frekvensene. På grunn av Cisplatins naturlige forløp, kan hørselstersklene ved konvensjonell audiometri vise lite til ingen endring i begynnelsen av behandlingsforløpet. Dette støttes av

Valiente, Fidalgo, Villarreal & Berrocal (2015, s. 44) som sier at det kan være vanskelig å tidlig oppdage et oppstått hørselstap som følge av ototoksisitet før det blir utført ultrahøy frekvens audiometri. Fausti, Larson, Noffsinger, Wilson, Phillips & Fowler (1994, s. 235) fikk lignende resultater da de skulle evaluere Cisplatin induisert hørselstap. Ved å begrense testingen til vanlig rentoneaudiometri var det kun 35,7% av ørene som ble oppdaget med hørselstap, men ved måling av de ultrahøye frekvensene kunne de identifisere hørselstap ved 88,1% av ørene. Singh Chauhan, Kumar Saxena & Varshey (2011, s 219) beskrev hørselstap som mer vanlig ved 10 000 Hz til 20 000 Hz (70,1%) enn ved frekvensene 250 Hz til 8000 Hz (29,9%).

Ved første audiologiske evaluering bør en rekke tester bli gjennomført, inkludert tympanometri og otoakustiske emisjoner (OAE) for vurdering av eventuell mellomøreproblematikk. OAE har derimot en begrenset frekvensrekkevidde som generelt kun måler opp til 8000 Hz, i tillegg til at det i dag ikke finnes en universell verdi for kriteriene ved endringer som indikerer ototoksisitet (Paken et al., 2019, s. 117). På bakgrunn av dette ble ikke OAE en del av våre inkluderingskriterier, i tillegg til at vi la merke til at de fleste av artiklene våre ikke inkluderer denne type test i deres metode. **Artikkel V** var den eneste artikkelen som gjennomførte OAE både før og etter endt behandling. Samtidig kommenterer både **artikkel III** og **artikkel IX** at flere av pasientene ikke var i stand til å fullføre rentonetesting grunnet sykdomsstadiet hos disse pasientene. Dette støttes av Paken et al (2019, s. 114) som vektlegger at rentonetesting kan være vanskelig å gjennomføre hos pasienter som blir behandlet med Cisplatin, da denne type pasientgruppe lett kan bli utmattet og generelt har veldig dårlig almenntilstand. Ved slike tilfeller kunne derfor måling med objektive tester som tympanometri og OAE vært mer egnet for pasientene som har for dårlig helse til å fullføre den audiologiske testingen (Paken et al, 2019, s. 117).

6.4 Administrering av lav versus høy Cisplatindose

Høye doser Cisplatin blir ifølge Szturz et al (2019, s. 2) definert ved konvensjonell stråleterapi som Cisplatindoser på 100 mg/m² gitt til pasientene hver tredje til fjerde uke hvor den totale mengden blir på tre doser, og hvor lave doser Cisplatin er doser som ikke overstiger 50 mg/m² gitt i ukentlige intervaller for en total mengde på seks administrerte doser. I vår oppgave bruker **artiklene III, VI og IX** høye doser Cisplatin mens **artiklene II, VII, VIII og X** bruker lave doser Cisplatin. I tillegg bruker **artikkel I og IV** flere ulike mengder høye og

lave doser Cisplatin og **artikkel V** sammenlikner en gruppe pasienter med høy dose mot en gruppe pasienter med lav dose.

Historisk sett har det blitt observert individuelle forskjeller i ototoksiske påvirkninger av Cisplatinbehandling. Cisplatin induisert ototoksisitet ser ut til å være relatert til flere forskjellige faktorer som spiller en rolle for det ototoksiske skadeomfanget. Faktorene kan være administrasjonen av legemidlet, dosering per behandlingsøkt og den totale akkumulerte dosen for både Cisplatin- og strålebehandlingen. Ototoksisiteten var mer alvorlig jo høyere kumulative- og individuelle Cisplatindoser som ble administrert, da særlig markant hos de pasientene som mottok bolusinjeksjoner (Reddel, Kefford, Grant, Coates, Fox & Tattersall, 1982, s. 19-22). Bokemeyer, Berger, Hartmann, Kollmannsberger, Schmoll, Kuczyk, & Kanz. (1998, s. 1355) ønsket å undersøke om det var en sammenheng mellom behandling og hørselstap. De sammenlignet 2 grupper der gruppe 1 kun mottok strålebehandling og gruppe 2 mottok en kombinasjon av Cisplatin og stråleterapi. 42% av pasientenes høreterskler på audiogrammet var kompatible med Cisplatin induisert hørselstap, samt et høyere Cisplatin induisert hørselstap ved høyere kumulativ dose ($p < 0,0001$).

Hørselstap ved høyere frekvenser ble observert hyppigst og hadde andre tilleggs symptomer på ototoksisitet som døvhhet, otalgia, tinnitus og recruitment (Reddel, Kefford, Grant, Coates, Fox & Tattersall, 1982, s. 19-22). Høyfrekvent hørselstap kan observeres først, men hørselstapet vil progrediere til de lavere frekvensene grunnet kumulative doser over kroppsoverflaten av $>100 \text{ mg/m}^2$ (Kopelman, et al., 1988, s. 858-861). Vedvarende ototoksisitet ble observert ved tilnærmet 50% av pasientene som mottok $> 400 \text{ mg/m}^2$ kumulativ Cisplatindose. Permanente hørselstap kan avhenge av krefttype da det påvirker Cisplatindose regimet og hørselstap vil være sterkt korrelert med doseringsmengde og lengden på Cisplatinbehandling (Bokemeyer, Berger, Hartmann, Kollmannsberger, Schmoll, Kuczyk & Kanz, 1998, s.1355).

En ting som er verdt å merke seg er at selv om majoriteten av artiklene våre i oppgaven følger graderingssystemet CTCAE og ASHA, har et par av artiklene valgt å følge andre måter å evaluere ototoksisitet på, som **artikkel I** og **artikkel V** hvor et $>10 \text{ dB}$ terskelskifte ble vurdert som ototoksisk. Da det ikke finnes en internasjonal standard for ototoksisitet, kan det være problematisk å sammenlikne de valgte artiklene våre med hverandre ved at de ulike graderingssystemene som finnes opererer med forskjellige inkluderingskriterier som

frekvenser, antall grader og kriteriene for terskelskifte (C.M et al., 2016, s. 153), (Zuur et al., 2007, s. 1320) og (Niemensivu et al., 2015, s. 2512). Dette løste vi ved å ikke se etter hvor stor grad av ototoksisitet som har blitt oppdaget etter endt behandling hos pasientene i problemstillingen vår, men heller se på hvilke frekvenser som blir mest påvirket og hvor stor hørselsnedsettelse i dB dette forårsaker.

6.5 Kan strålebehandling påvirke hørselsfrekvensene og hvilken påvirkning har kombinasjonsbehandling av Cisplatin og stråling for hørselen og hørselsfrekvensene?

Dette kapittelet omhandler hvilke stråledoser de inkluderte artiklene har anvendt og hvordan kombinasjonsbehandlingen kan påvirke høretersklene hos kreftpasientene.

I dag er den internasjonale standarden for behandling med intensiv stråleterapi hos pasienter med hode-og nakkekraft på 70 Gy gitt i daglige fraksjoner på 2 Gy over 7 uker, selv om det også har blitt tatt i bruk behandling med andre mengder fraksjoner, da spesielt ved kombinasjon av kjemostrålebehandling (Ho et al., 2009, s. 431). I følge Suh et al (2013, s. 537) er stråledoser på < 60 Gy regnet som standard dose og alt over > 60 Gy blir sett på som høye doser. I oppgaven vår har **artiklene I og X** lave stråledoser, mens **artiklene II, III, VI, VII, VIII og IX** høye doser. I tillegg har **artiklene IV, V og VIII** både lave og høye doser i studiene sine, da **artikkel V** sammenlikner to pasientgrupper. **Artikkel IV** har ulike krefttyper hos sine pasienter og dermed ulike stråledoser. **Artikkel VIII** sammenlikner ulike cellegift medikamenter for å se hvilken som er mest ototoksisk. I **artikkel IX** ga den kumulative stråledosen økt hørselstap hovedsakelig ved frekvensene 500 Hz, 1000 Hz og 2000 Hz. Forfatterne observerte at en økning i 15 Gy var relatert til en økning i hørselstap på 18% ved de lave frekvensene ($p < 0.0001$).

I Hitchcock, Tward, Szabo, Bentz & Shrieve (2009, s. 781-782) sammenlignet de to grupper kreftpasienter der første gruppe mottok strålebehandling og andre gruppe mottok en kombinasjon av kjemo- og strålebehandling. Målet var å se mulige endringer i høretersklene fra oppstart til post-stråleaudiogrammet for å undersøke hvor mye av hørselsendringen var oppstått grunnet stråledosen og/ eller kjemoterapidosen. Når kun stråleterapi ble anvendt ble ikke stråledosene assosiert med endringer i høretersklene uavhengig av stråledose og heller ingen doserelatert trend ble observert. Dermed fikk kun strålebehandlingen ingen klinisk

signifikant sammenheng med hørselstap. Derimot ble det funnet en assosiasjon med hørselstap i de høyere frekvensene til den andre gruppen som mottok kombinasjonsbehandling av kjemostråleterapi. Gruppen som mottok kjemostråleterapi ble delt inn i to undergrupper etter høy Cisplatindosering (100 mg/m²) eller lav Cisplatindosering (≤ 40 mg/m²). Lav Cisplatindosering (≤ 40 mg/m²) som ble kombinert med stråling forårsaket klinisk signifikant høyfrekvent hørselstap ved cochleær stråledose på omtrent 10 Gy. Høy dosering av Cisplatin (100 mg/m²) ble observert å forårsake klinisk signifikant hørselsnedsettelse alene, uavhengig av stråledosen. Det ble funnet en sterk korrelasjon mellom stråledose og Cisplatin ($p < 0.0001$) i tillegg til at stråledosen kan ha en innvirkning på effekten av Cisplatin, da effekten av en stråledose på 40 Gy hadde dobbelt så stor effekt som en stråledose på 10 Gy. Dette kunne ses i **artikkel IV** som fant en positiv bivariat korrelasjon mellom hørselstap og kombinasjonsbehandling av kjemoterapi og stråleterapi ($p = 0,035$), samt en korrelasjonskoeffisient $R = 0,196$. Ingen signifikante forhold ble observert ved en av behandlingsformene isolert.

6.6 Kan Cisplatin induisert ototoksisitet medisinsk forebygges?

I dette kapittelet vil vi diskutere hvilke av de inkluderte artiklene som har benyttet det ototoksiske forebyggende medikamentet natriumtiosulfat, og hva medikamentet kan bidra med. Deretter beskrives det om forebygging av Cisplatin induisert ototoksisitet med natriumtiosulfat blir rutinemessig anbefalt per dags dato.

I **artiklene III, VI og IX** ble det anvendt Natriumtiosulfat for å forsøke å forebygge ototoksisitet, men det er uklart hvor effektivt dette tiltaket var på de ulike frekvensene.

Cisplatin er en kjemoterapeutisk agent som er effektiv mot faste tumorer, samtidig skaper Cisplatin mange alvorlige bivirkninger som bilateralt, progressivt, irreversibelt hørselstap. Så langt indikerer evidens at Cisplatin trigger økt produksjon av reaktive oksygen arter som angriper vev i det indre øre. Et omfang av agenter som beskytter mot Cisplatin induisert ototoksisitet har blitt suksessfullt testet i cellekultur og i dyremodeller. Den store ulempen er at mange av medikamentene forstyrrer den terapeutiske effekten av Cisplatin og passer derfor ikke for systemisk administrasjon i klinisk praksis. Som følge av dette har det blitt forsøkt med lokale administrasjonsstrategier som intratympanisk administrasjon for å oppnå en otobeskyttende effekt som ikke reduserer antitumor effekten av Cisplatinbehandling.

Platinum induert toksisitet, deriblant Cisplatin, antas å være regulert delvis av frie radikale skader. Natriumtiosulfat er en agent tiltenkt å være kjemobeskyttende da den kan etterligne aktiviteten av endogen antioksidant glutathione som kan beskytte mot frie radikale skader (Doolittle, Muldoon, Culp & Neuwelt, 2014, s. 226). Det foreligger mye pre klinisk informasjon. Først nå er klinisk data av behandling for å forebygge Cisplatins ototoksitet kommet på banen for aktuelle medisinske forebyggingsstrategier (Callejo, Sedó-Cabezón, Juan, & Llorens, 2015, s. 268). Wimmer, Mees, Stumpf, Welsch, Reichel & Suckfüll (2004, s. 35) kunne ikke observere noen signifikant otobeskyttende effekt ved bruk av natriumtiosulfat. Det er for tiden ingen otobeskyttende agent som blir rutinemessig anbefalt for å forebygge Cisplatin induert ototoksitet (Paken et al., 2019, s. 108). Dette er et felt som kreves mer forskning på for å kunne gi klare evidensbaserte bevis på hvilke forebyggende medikamenter som kan anvendes mot ototoksitet med signifikant forebyggende effekt.

6.7 Hvilke hørselsfrekvenser ble affisert etter endt Cisplatinbehandling?

I dette kapitlet vil vi diskutere hvilke hørselsfrekvenser som ble affisert i dB etter endt Cisplatin-og strålebehandling i de ulike inkluderte artiklene. Deretter vil vi undersøke om funnene samsvarer med hverandre.

I **artikkel I** observerte de et hørselstap som var av progressiv, symmetrisk og bilateral karakter etter hver behandlingsøkt og en signifikant forverring i høretersklene etter både endt 2. og 3. behandlingsøkt av Cisplatin-og strålebehandling ($p < 0.001$). De fant også en økning i gjennomsnitts høretersklene i dB fra oppstartsaudiogrammet til audiogrammet ved endt behandling ved de testede frekvensene der høyre øret hadde maksimum 18.5 dB hørselsendring ved 8000 Hz. I **artikkel II** observerte de at det største terskelskiftet oppstod ved de ultrahøye frekvensene på 9.9 dB ved 11 200 Hz og 9.5 dB ved 12 500 Hz. **Artikkel III** fant også størst terskelskifte ved de høyeste og ultrahøye frekvensene, hvor etter endt kjemostråleterapi var det totale terskelskiftet kalkulert til å være på 27 dB ved 8000 Hz og 23 dB ved 9000 og 10 000 Hz. I **artikkel IV** derimot, hadde de delt pasientene inn i to grupper for sammenlikning, hvor gruppe 1 hadde normale høreterskler og gruppe 2 hadde hørselstap. Gruppe 1 endte med 12.62 dB hørselsendring ved 8000 Hz og gruppe 2 endte med 43.00 dB hørselsendring ved samme frekvens. Frekvens 8000 Hz var også den som ble mest påvirket i **artikkel V** der den største hørselsendringen lå på 20 dB. I **artikkel VI** kunne forskerne ved korttidsoppfølgingen observere en hørselsnedsettelse på 21.6 dB sammenliknet med

oppstartsaudiogrammet til pasientene ved 8000 Hz-10 000 Hz-12 500 Hz. Ved langtidsoppfølgningen ble denne hørselsnedsettelsen ytterligere økt med 5 dB ved de samme frekvensene. **Artikkel VI** ved langtidsoppfølgningen ble det observert 5 dB forverring i høretersklene når de ble sammenlignet med høretersklene fra korttidsoppfølgningen. **Artikkel VII** hadde i likhet med **artikkel IV** delt pasientene sine i grupper. Gruppe 1 bestod av pasienter som fikk induksjon CRT, gruppe 2 fikk CRT kombinasjonsbehandling og gruppe 3 fikk kun stråleterapi. Alle gruppene fikk et anslagsvis hørselstap ved 8000 Hz, der gruppe 1 fikk en 25 dB hørselsnedsettelse, gruppe 2 fikk en 10 dB hørselsnedsettelse og gruppe 3 fikk en 5 dB hørselsnedsettelse. I **artikkel VIII** ble den største hørselsnedsettelsen observert ved de lavere frekvensene i tillegg, hvor den startet fra 6000 Hz og endte på 12 000 Hz der hørselstapet lå på mellom 20-40 dB. **Artikkel IX** viser de samme resultatene, hvor de høye frekvensene var de som ble mest påvirket med et gjennomsnitt på 8 dB ved de høye frekvensene og 24 dB ved de ultrahøye frekvensene. Til slutt hadde **artikkel X** også størst terskel endringer mellom 6000 Hz og 10 000 Hz, hvor gjennomsnittets endringen lå på mellom 30-50 dB. **Artikkel X** observerte at høretersklene ved flere frekvenser økte til 40 dB. Den største økte terskelendringen var fra 8000 Hz til 12 000 Hz sammenlignet med lavfrekvensene fra 1000 Hz til 3000 Hz, men også ved sammenligning med høretersklene i midtfrekvensene fra 3000 Hz til 6000 Hz. Ettersom **artiklene I, IV, V og VII** ikke har testet ultrahøye frekvenser blir det dermed usikkert å vurdere om hørselstap er tilstede i de ultrahøye frekvensene og om dette hørseltapet kan utvikle seg videre til de konvensjonelle frekvensene. Guo, Chai, Li & Sun (2019, s. 19) støtter disse funnene da de bekrefter at ved konvensjonell audiometri blir 8000 Hz den frekvensen som først påvirkes og derfor hyppigst utsatt for å bli mest affisert. Glendenning et al (2009, s. 2326) hadde også lignende resultater der de største endringene i høretersklene også ble observert ved 8000 Hz og var relatert til høyere Cisplatindoser.

7.0 Metodekritikk

7.1 Validitet og reliabilitet

Det positivistiske naturvitenskapelige synet henviser til to kilder for kunnskap, det første er det vi kan observere og det andre er det vi kan regne ut med våre logiske sanser (Dalland, 2007, s. 48). Kunnskapen skal prøves ut empirisk og vurderinger og bedømmelser erstattes av målinger. Det er etablert anerkjente vitenskapelige metoderegler og kunnskapskrav. Metodene

følges for å kunne gi troverdig kunnskap, noe som betyr at kravene til validitet og reliabilitet må være fulgt. Validitet brukes for å sikre relevans og gyldighet i det som måles for det problemet som undersøkes. Reliabilitet brukes for pålitelighet ved at målinger er utført korrekt og eventuelle aktuelle feilmarginer tas høyde for. Forklaringer som kan gis i term av årsak-virkning og kunnskap skal uttrykkes i mest mulig enkel form der forskeren skal være mest mulig objektiv og uten å la seg påvirke av vurderinger som ikke er vitenskapelige (Wallèn, 1993, s. 25).

Vi har vurdert alle de 10 artiklene og satt hver enkelt av dem opp mot hvor relevante de er for den valgte problemstillingen vår. Alle artiklene er i hovedsak av relevans for å kunne besvare problemstillingen, men vi ønsket å se nærmere på validiteten i hver studie. Vi har vektlagt både objektiv og subjektiv relevans. Studiene ble rangert subjektivt ved å se på inkludering- og ekskluderingskriteriene, inklusjon av pasienter med pre eksisterende hørselstap og eldre pasienter, etterprøvnbarhet, antall deltakere, rentoneaudiometri før og etter endt behandling og måling av ultrahøye frekvenser. For den objektive rangeringen valgte vi å bruke evidensbasert praksis, adaptert fra ASHA 2004a, p.2, som presenterer nivåene av evidens i form av kredibilitet og kvalitet fra optimal til minst optimal (Tye-Murray, 2015, s. 23-24). Mer detaljert beskrivelse av hva vi har vurdert som styrker og svakheter i de ulike studiene kan ses i sammendragene i vedlegg II.

Tabell 6: Tabellen viser objektive vurderingskriterier etter ASHA 2004a, p.2, samt våre subjektive vurderingskriterier for de utvalgte artiklene. Karakter 6 viser høyest relevans og karakter 1 viser lavest relevans for vår problemstilling.

Artikkel	Tittel	Relevans
I	Auditory function and quality of life in patients receiving Cisplatin chemotherapy in the head and neck cancer: A case series follow up study	Objektiv: III Kasusstudie Subjektiv: 3
II	Hearing loss due to concurrent daily low-dose cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer	Objektiv: IIb Kohortstudie Subjektiv: 5
III	Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer	Objektiv: IIb Kohortstudie Subjektiv: 5
IV	Cancer treatment in determination of hearing loss	Objektiv: IIb Kohortstudie

		Subjektiv: 3
V	Hearing and tinnitus in head and neck cancer patients after chemoradiotherapy	Objektiv: IIb Kohortstudie Subjektiv: 3
VI	Long - Term Hearing Loss After Chemoradiation in Patients With Head and Neck Cancer	Objektiv: IIa Kontrollert Klinisk Studie Subjektiv: 5
VII	Time course and clinical characterization of cisplatin-induced ototoxicity after treatment for nasopharyngeal carcinoma in a South East Asian population	Objektiv: III Korrelasjon Studie Subjektiv: 4
VIII	Audiometric findings in patients with head and neck chemoradiotherapy	Objektiv: IIb Kohortstudie Subjektiv: 5
IX	Risk factors of ototoxicity after Cisplatin - based chemoradiation in patients with locally advanced head - and - neck cancer: a multivariate analysis	Objektiv: IIb Multivariat Kohortstudie Subjektiv: 4
X	Short - term cohort study on sensorineural hearing changes in head and neck radiotherapy	Objektiv: IIb Kohortstudie Subjektiv: 3

8.0 Konklusjon

Vi har i oppgaven vår sett på hvilke hørselsfrekvenser som blir mest affisert etter Cisplatin- og strålebehandling hos voksne kreftpasienter. For å besvare denne problemstillingen har vi gått gjennom de 10 inkluderte studiene og sett på pasientenes reduserte høreterskler i dB etter endt behandling ved de ulike hørselsfrekvensene og analysert funnene opp mot hverandre.

Vi har kunne konkludere med at 8000 Hz er den hørselsfrekvensen som blir mest affisert i de valgte artiklene ved de konvensjonelle frekvensene 125 Hz-8000 Hz. I de artiklene som kun bruker konvensjonell audiometri, kan det i tillegg observeres at 6000 Hz også påvirkes i større grad enn de andre frekvensene. Bakgrunnen for dette er testresultatene fra hørselsmålingene i de ulike studiene, der det kommer fram at frekvensene blir mer affisert jo høyere opp i hørselsfrekvensene som blir audiologisk testet. Det kommer også fram at de ultrahøye frekvensene 9000-20 000 Hz også blir affisert. Her ble det observert at 10 000 Hz var den frekvensen som ble mest affisert av de testede ultrahøye frekvensene. I artiklene som

inneholder måling av ultrahøye frekvenser, viser rentonerresultatene at disse frekvensene kan initialt være mer utsatt for hørselsnedsettelse enn 8000 Hz. Det finnes derimot lite forskningsdata på dette emnet da det i dag ikke utføres bred audiologisk testing ved ultrahøye frekvenser av pasienter som gjennomgår Cisplatin- og strålebehandling.

På grunn av Cisplatinens natur, affiseres først de høyeste hørselsfrekvensene og da spesielt de ultrahøye frekvensene som ikke blir målt ved konvensjonell audiometri. Dette kan forårsake at ototoksisitet forblir uoppdaget mens den progredierer til de lavere hørselsfrekvensene. Resultatet ses dermed til slutt når effektene av Cisplatin har hatt tid på seg til å utvikle seg så langt ned i hørselsfrekvensene at ototoksisitet blir oppdaget ved konvensjonell audiometri ved 8000 Hz. I vår forskning har ikke alle testet de ultrahøye frekvensene og i de artiklene som har utført denne målingen, er det flere pasienter som ikke klarte å gjennomføre testene grunnet helse forverring som følge av kreftsykdommen. Det ble også sett en sammenheng mellom Cisplatindosen og stråledosen, og graden på hørselstapet. Ved økt alder og pre-eksisterende hørselstap var ikke resultatene enstydige, men en sammenheng mellom økt alder og hørselstap ved 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz ble observert. Høye Cisplatindoser med sammenhengende høye stråledoser ga økt risiko for et merkbart hørselstap etter endt behandling og ble vanligvis karakterisert som et progressivt, bilateralt og irreversibelt høyfrekvent hørselstap. Dette ble sett i mindre grad hos de pasientene som mottok lave Cisplatin- og stråledoser. Som fremtidige audiografer er det svært viktig å ha kjennskap til monitorering av kreftpasientenes hørselsstatus ved konvensjonell audiometri, men flere pasienter kunne fått oppdaget sitt hørselstap på et tidligere tidspunkt ved en tidlig moderering av Cisplatin- og stråledosen dersom måling med høyfrekvent audiometri ble en del av standard prosedyre.

9.0 Kilder

Alderen, R., Hall, M. & Hambley, T. (2006). The discovery and development of cisplatin.

Journal of Chemical Education, 83(5), 728-734.

<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ed083p728>

Aveyard, H. (2010). *Doing a literature review in health and social care* (2. utg.).

England: McGraw-Hill Education.

Baik, M. H., Friesner, R. A. & Lippard, S. J. (2003). Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: why does cisplatin prefer guanine over adenine? *Journal of the*

American Chemical Society, 125(46), 14082-14092.

<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja036960d>

Bisht, M. & Bist, S. S. (2011). Ototoxicity: the hidden menace. *Indian Journal of*

Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 63(3), 255-259.

doi: 10.1007/s12070-011-0151-8

Bokemeyer, C., Berger, C. C., Hartmann, J. T., Kollmannsberger, C., Schmoll, H. J., Kuczyk,

M. A. & Kanz, L. (1998). Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *British journal of cancer*, 77(8), 1355-1362.

<https://doi.org/10.1038/bjc.1998.226>

Boulikas, T. & Vougiouka, M. (2004). Recent clinical trials using cisplatin, carboplatin and their combination chemotherapy drugs (review). *Oncology Reports*, 11(3), 559-595.

<https://www.spandidos-publications.com/or/11/3/559>

Bierbach, U., Qu, Y., Hambley, T. W., Peroutka, J., Nguyen, H. L., Doedee, M. & Farrell, N. (1999). Synthesis, structure, biological activity, and DNA binding of platinum (II)

complexes of the type trans- [PtCl₂ (NH₃) L] (L= planar nitrogen base). Effect of L and cis/trans isomerism on sequence specificity and unwinding properties observed in globally platinated DNA. *Inorganic chemistry*, 38(15), 3535-3542.

<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ic981181x>

- Bubici, C., Papa, S., Dean, K. & Franzoso, G. (2006). Mutual cross-talk between reactive oxygen species and nuclear factor-kappa B: molecular basis and biological significance. *Oncogene*, 25(51), 6731-6748.
<https://www.nature.com/articles/1209936.pdf>
- Buckleton, J. S., Bright, J. & Taylor, D. (2016). *Forensic DNA Evidence Interpretation* (2. utg). Boca Raton: Taylor & Francis Group
- Casares, C., Ramirez-Camacho, R., Trinidad, A., Roldan, A., Jorge, E. & Garcia-Berrocal, J. (2012). Reactive oxygen species in apoptosis induced by cisplatin: Review of physiopathological mechanisms in animal models. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 269, 2455-2459.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00405-012-2029-0.pdf>
- Callejo, A., Sedó-Cabezón, L., Juan, I. D. & Llorens, J. (2015). Cisplatin-Induced Ototoxicity: Effects, Mechanisms and Protection Strategies. *Toxics*, 3(3), 268-293.
<https://doi.org/10.3390/toxics3030268>
- Celik, T. A. (2018). *Cytotoxicity*. London: IntechOpen.
- Chan, S. L., Ng, L. S., Goh, X., Siow, C. H., Goh, H. L., Goh, B. C., ... & Brunham, L. R. (2018). Time course and clinical characterization of cisplatin-induced ototoxicity after treatment for nasopharyngeal carcinoma in a South East Asian population. *Head & neck*, 40(7), 1425-1433.
<https://doi.org/10.1002/hed.25112>
- Cheraghi, S., Nikoofar, P., Fadavi, P., Bakhshandeh, M., Khoie, S., Gharehbagh, E. J., ... & Nikoofar, A. (2015). Short-term cohort study on sensorineural hearing changes in head and neck radiotherapy. *Medical Oncology*, 32(7), 1-7.
<https://doi.org/10.1007/s12032-015-0646-3>
- C. M, K., Campbell, Fox, D. J. (2016). Cisplatin-Induced Hearing Loss: Ototoxicity

- Definition and Grading Scales. I Le Prell, C. G., Lobarinas, E., Popper, A. N. & Fay, R. R (Red.), *Translational Research in Audiology, Neurotology, and the Hearing Sciences* (s. 152-165). Sveits: Springer International Publishing.
- C. M, K., Campbell, Fox, D. J. (2016). Cisplatin-Induced Hearing Loss: Audiological Monitoring Procedures. I Le Prell, C. G., Lobarinas, E., Popper, A. N. & Fay, R. R (Red.), *Translational Research in Audiology, Neurotology, and the Hearing Sciences* (s. 144-165). Sveits: Springer International Publishing.
- Dalland, O. (2007). *Metode og oppgaveskriving for studenter* (4. utg.). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Dalland, O. (2012). *Metode og oppgaveskriving* (5. utg.). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Doolittle, N. D., Muldoon, L. L., Culp, A. Y. & Neuwelt, E. A. (2014). *Delivery of chemotherapeutics across the blood-brain barrier: challenges and advances. Advances in Pharmacology.*
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2014.06.002>
- Dreschler, W. A., von der Hulst, R. J., Tange, R. A. & Urbanus, N. A. (1985). The Role of High-Frequency Audiometry in Early Detection of Ototoxicity. *International Journal of Audiology*, 24(6), 387-395.
doi: 10.3109/00206098509078358
- Fausti, S. A., Larson, V. D., Noffsinger, D., Wilson, R. H., Phillips, D. S. & Fowler, C. G. (1994). High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear and hearing*, 15(3), 232-239.
doi: 10.1097/00003446-199406000-00004
- Gelfand, S.A. (2016). *Essentials of Audiology* (4. utg.). New York: Thieme Medical Publishers, Inc.
- Glendenning, J. L., Barbachano, Y., Norman, A. R., Dearnaley, D. P., Horwich, A. &

- Huddart, R. A. (2009). Long-Term Neurologic and Peripheral Vascular Toxicity After Chemotherapy Treatment of Testicular Cancer. *American Cancer Society*, 116, 2322-2331.
doi: 10.1002/cncr.24981
- Green, J. A., Kirwan, J. M., Tierney, J. F., Symonds, P., Fresco, L., Collingwood, M. & Williams, C. J. (2001). Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 358(9284), 781-786.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05965-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05965-7)
- Grunberg, S., Sonka, S. & Stevenson, L. (1989). Progressive paresthesias after cessation of therapy with very high-dose cisplatin. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 2, 62-64.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00694340.pdf>
- Guo, J., Chai, R., Li, H. & Sun, S. (2019). Protection of Hair Cells from Ototoxic Drug-Induced Hearing Loss: Definitions of Ototoxic Drugs. I L. Huawei & C. Renjie (Red.), *Hearing Loss: Mechanisms, Prevention and Cure* (s. 17-37). Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd
- Habif, T. P. (2016). *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy* (6. utg.). Philadelphia: Elsevier
- Helsedirektoratet. (2008, november). Aktivitetshåndboken Fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Hentet fra
https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/aktivitetshandboken/Aktivitetshandboken%20%20Fysisk%20aktivitet%20i%20forebygging%20og%20behandling.pdf/_/attachment/inline/e7710401-9ac5-4619-916d-ff15a9edb3d4:380162e0f16eef64d00906fc472987340fbcc711/Aktivitetshandboken%20-%20Fysisk%20aktivitet%20i%20forebygging%20og%20behandling.pdf
- Hitchcock, Y. J., Tward, J. D., Szabo, A., Bentz, B. G. & Shrieve, D. C. (2009). Relative

contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 73(3), 779-788.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.05.040>

Ho, K. F., Fowler, J. F., Sykes, A. J., Yap, B. K., Lee, L. W. & Slevin, N. J. (2009). IMRT dose fractionation for head and neck cancer: Variation in current approaches will make standardisation difficult. *Acta Oncologica*, 48(3), 431-439.

<https://doi.org/10.1080/02841860802372272>

Huguenin, P., Beer, K. T., Allal, A., Rufibach, K., Friedli, C., Davis, J. B., ... & Bernier, J. (2004). Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *Journal of clinical oncology*, 22(23), 4665-4673.

doi: 10.1200/JCO.2004.12.193

Hull, R. H. (Red.). (2019). *Introduction to Aural Rehabilitation: Serving Children and Adults with Hearing Loss* (3. utg.). San Diego: Plural Publishing, Inc.

Kalyanam, B., Sarala, N., Azeem Mohiyuddin, S. & Diwakar, R. (2018). Auditory function and quality of life in patients receiving cisplatin chemotherapy in head and neck cancer: A case series follow-up study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14(5), 1099-1104.

<http://www.cancerjournal.net/text.asp?2018/14/5/1099/188426>

Kelland, L. R. & Farrell, N. P. (2000). *Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy*. New York: Springer Science

Kopelman, J., Budnick, A. S., Sessions, R. B., Kramer, M. B. & Wong, G. Y. (1988). Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *The Laryngoscope*, 98(8), 858-864.

<https://doi.org/10.1288/00005537-198808000-00014>

Lanvers - Kaminsky, C., Zehnhoff - Dinnesen, AG., Parfitt, R. & Ciarimboli, G. (2016).

- Drug- Induced Ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and Protective Strategies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(4), 491-500.
<https://doi.org/10.1002/cpt.603>
- Laurell, G. & Pierre, P. V. (2015). Hearing Loss After Cisplatin: Oxidative Stress Pathways and Potential for Protection. I Miller, J., Le Prell, C. & Rybak, L. (Red.), *Free Radicals in ENT Pathology* (s. 217-241). Sveits: Springer International Publishing.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118-126.
doi: [10.4103/0973-7847.70902](https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902)
- Magnus, P., & Bakketeig, L, S. (2000). *Prosjektarbeid i helsefagene*. Oslo: Gyldendal Akademisk Forlag AS.
- Mandal, A. (2019, 18. mai). What is oncology? Hentet fra
<https://www.news-medical.net/health/What-is-Oncology.aspx>
- McKeage, M. J. (2000). Clinical toxicology of platinum-based cancer chemotherapeutic agents. I Kelland, L. R. & Farrell, N. P (Red.), *Platinum-based drugs in cancer therapy* (s. 251-276). New york: Humana Press, Inc
- McHugh, P., Spanswick, V. & Hartley, J. (2001). Repair of DNA interstrand crosslinks: Molecular mechanisms and clinical relevance. *The Lancet Oncology*, 2(8), 483-490.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204501004545>
- Niemensivu, Saarilahti, Ylikoski, Aarnisalo, & Mäkitie. (2015). Hearing and tinnitus in head and neck cancer patients after chemoradiotherapy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(9), 2509-2514.
<https://doi.org/10.1007/s00405-015-3857-5>
- Nursing Procedures*. (2009). Philadelphia.
- Olgun, Y. (2013). Cisplatin ototoxicity: where we are? *Journal of International Advanced*

Otology, 9(3), 403-416.

<https://www.advancedotology.org/content/files/sayilar/80/buyuk/403-416.pdf>

Oliveira, P. F. D., Oliveira, C. S., Andrade, J. S., Santos, T. F. D. C. & Oliveira-Barreto, A. C. D. (2016). Cancer treatment in determination of hearing loss. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 82(1), 65-69.

<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.12.010>

Orimo, H., Ito, H., Suzuki, T., Araki, A., Hosoi, T., & Sawabe, M. (2006). Reviewing the definition of “elderly”. *Geriatrics & gerontology international*, 6(3), 149-158.

<https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x>

Paik, Y. H., Iwaisako, K., Seki, E., Inokuchi, S., Schnabl, B., Österreicher, C. H., ... Brenner, D. A. (2011). The nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX) homologues NOX1 and NOX2/gp91phox mediate hepatic fibrosis in mice. *Hepatology*, 53(5), 1730-1741.

doi: 10.1002/hep.24281.

Paken, J., Govender, C., Pillay, M., & Sewram, V. (2019). A Review of Cisplatin-Associated Ototoxicity. *Seminars in Hearing*, 40(02), 108-121.

doi: 10.1055/s-0039-1684041

Penta, J. S., Muggia, F. M. & Rozenzweig, M. (1983). Cisplatin in cancer therapy: Optimization of treatment regimens and toxicity protection. I McGuire, W. L. & Muggia, F. M (Red.), *Cancer Treatment and Research: Cancer Chemotherapy 1* (s. 149-171). Haag: Martinus Nijhoff Publishers.

Persvold, A. Z. (2020, 26.februar). Store Norske leksikon. Hentet fra

<https://snl.no/affisere>

Piel, I. J. & Perlia, C. P. (1975). Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) in combination with cyclophosphamide (NSC-26271) in the treatment of human malignancies. *Cancer chemotherapy reports*, 59(5), 995-999.

<https://europepmc.org/article/med/1106849>

Rademaker-Lakhai, J. M., Crul, M., Zuur, L., Baas, P., Beijnen, J. H., Simis, Y. J. W., ... Schellens, J. H. M. (2006). Relationship Between Cisplatin Administration and the Development of Ototoxicity. *Journal of Clinical Oncology*, 24(6), 918-924. doi: 10.1200/jco.2006.10.077

Reddel, R. R., Kefford, R. F., Grant, J. M., Coates, A. S., Fox, R. M. & Tattersall, M. H. (1982). Ototoxicity in patients receiving cisplatin: Importance of Dose and method of Drug Administration. *Cancer treatment reports*, 1 (66). Hentet fra https://books.google.no/books?hl=no&lr=&id=IN5GAQAAMAAJ&oi=fnd&pg=PA19&dq=Reddel,+R.+R.,+Kefford,+R.+F.,+Grant,+J.+M.,+Coates,+A.+S.,+Fox,+R.+M.,+%26+Tattersall,+M.+H.+Ototoxicity+in+patients+receiving+cisplatin.+importance+of+dose+and+method+of+drug+administration,+1982,+66.&ots=KUvK8kvA5D&sig=1KLnZOXJjy8guLyUZ6Txbl-E8s&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

Rezaeyan, A. H., Ghaffari, H., Mahdavi, S. R., Nikoofar, A. R., Najafi, M., Koosha, F. & Cheraghi, S. C. (2019). Audiometric findings in patients with head and neck chemoradiotherapy and radiotherapy: short-term outcomes. *International Journal of Radiation Research*, 17(4), 633-641. <http://dx.doi.org/10.18869/acadpub.ijrr.17.3.633>

Rognsaa, A. (2018). *Bacheloroppgaven*. Oslo: Universitetsforlaget AS.

Roland, P. S & Rutka, J. A. (2004). *Ototoxicity*. London: BC Decker Inc.

Rosenberg, B., Vancamp, L. & Krigas, T. (1965). Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205, 698-699. <https://www.nature.com/articles/205698a0>

Rybak, L. P., Whitworth, C. A., Mukherjea, D. & Ramkumar, V. (2007). Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing research*, 226(1-2), 157-167. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378595506002723>

Saunders, A. N., Coman, W. B. & Guminski, A. D. (2014). Cancer of the head and neck. I E. C. Ward & C. A (Red.), *Head and Neck Cancer: Treatment, Rehabilitation, and*

Outcomes (utg. 2, s. 2). San Diego: Plural Publishing Inc.

Schacht, J., Talaska, A. E. & Rybak, L. P. (2012). Cisplatin and Aminoglycoside Antibiotics: Hearing Loss and Its Prevention. *The Anatomical Record*, 295(11), 1837-1850.

<https://doi.org/10.1002/ar.22578>

Schmitt, N. C. & Page, B. R. (2018). Chemoradiation-induced hearing loss remains a major concern for head and neck cancer patients. *International journal of audiology*, 57(4), 48-53.

<https://doi.org/10.1080/14992027.2017.1353710>

Singh Chauhan, R., Kumar Saxena, R. & Varshey, S. (2011). The Role of Ultrahigh-Frequency Audiometry in the Early Detection of Systemic Drug-Induced Hearing Loss. *Ear, Nose & Throat Journal*, 90(5), 218-222.

<https://doi.org/10.1177/0145561311109000506>

Skalleberg, J., Småstuen, M. C., Oldenburg, J., Osnes, T., Fosså, S. D. & Bunne, M. (2020). The Relationship Between Cisplatin-related and Age-related Hearing Loss During an Extended Follow-up. *The Laryngoscope*, 1-7.

<https://doi.org/10.1002/lary.28543>

Suh, Y., Lee, I. J., Koom, W. S., Cha, J., Lee, J. Y., Kim, S. K. & Lee, C. G. (2013). High-dose Versus Standard-dose Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy in Stages II-III Esophageal Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 44(6), 534-540.

<https://doi:10.1093/jjco/hyu047>

Szturz, P., Wouters, K., Kiyota, N., Tahara, M., Prabhash, K., . . . Noronha, V. (2019). Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. *Frontiers in oncology*, 9(86), 1-39.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00086>

Taguchi, T., Nazneen, A., Abid, M., & Razzaque, M. (2005). Cisplatin associated nephrotoxicity and pathological events. *Contributions to Nephrology*, 148, 107-121.

<http://pdfs.semanticscholar.org/edb0/a78f03ba6c96ce97a90639d9b26f1e78ce65.pdf>

The International Agency for Research on Cancer. (2018). New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. Hentet fra

<https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>

Theunissen, E. A., Bosma, S. C., Zuur, C. L., Spijker, R., van der Baan, S., Dreschler, W. A., ... & Rasch, C. R. (2015). Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head & neck*, 37(2), 281-292.

<https://doi.org/10.1002/hed.23551>

Theunissen, E., Zuur, C., Bosma, S., Lopez-Yurda, M., Hauptmann, M., Baan, S., . . . Balm, A. (2014). Long-term hearing loss after chemoradiation in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 124(12), 2720-2725.

<https://doi.org/10.1002/lary.24802>

Tye-Murray, N. (2019). *Foundation of Aural rehabilitation: Children, Adults, and Their Family Members* (5. utg.). San Diego, California: Plural Publishers, Inc.

Tye-Murray, N. (2015). *Foundation of Aural rehabilitation: Children, Adults, and Their Family Members* (4. utg.). San Diego, California: Plural Publishers, Inc.

Valiente, A. R., Fidalgo, A. R., Villarreal, I. M. & Berrocal, J. G. (2015). Extended High-frequency Audiometry (9000-20 000 Hz). Usefulness in Audiological Diagnosis. *Acta Otorrinolaringologica*, 67(1), 40-44.

<https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2015.02.001>

Von Hoff, D. D., Schilsky, R., Reichert, C. M., Reddick, R. L., Rozenzweig, M., Young, R. C. & Muggia, F. M. (1979). Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer treatment reports*, 63(9-10), 1527-1529.

Wagner, S., Klussmann, J. P. & Brakenhoff, R. H. (2018). The Genomic Landscape of

HNSCC. I A. Argiris, R. L. Ferris & D. I. Rosenthal (Red.), *Head and Neck Cancers: Evidence-Based Treatment* (s. 37 - 53). New York: Springer Publishing Company.

Wallèn, G. (1993) *Vetenskapsteori och forskningsmetodik*. Lund: Studentlitteratur.

Waissbluth, S., Peleva, E. & Daniel, S. J. (2017). Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274 (3), 1187-1196.
<https://doi.org/10.1007/s00405-016-4117-z>

Watson, J. D., Berry, A. & Davies, K. (2017). *DNA: The story of the genetic revolution* (2. utg.). London: Knopf Publishing Group.

Wimmer, C., Mees, K., Stumpf, P., Welsch, U., Reichel, O. & Suckfüll, M. (2004). Round window application of D-methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor-2 in cisplatin-induced ototoxicity. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 25(1), 33-40.
doi: 10.1097/00129492-200401000-00007

World health organization. (2019). Deafness and hearing loss. Hentet fra
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

Zuur, C. L., Simis, Y. J., Verkaik, R. S., Schornagel, J. H., Balm, A. J., Dreschler, W. A. & Rasch, C. R. (2008). Hearing loss due to concurrent daily low-dose cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology*, 89(1), 38-43.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.06.003>

Zuur, C. L., Simis, Y. J. W., Lansdaal, P. E. M., Rasch, C. R. N., Tange, R. A., Balm, A. J. M. & Dreschler, W. A. (2006). Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer. *Audiology and Neurotology*, 11(5), 318-330.
<https://doi.org/10.1159/000095818>

Zuur, C., Simis, Y., Lansdaal, P., Hart, A., Rasch, C., Schornagel, J., . . . Balm, A. (2007). Risk Factors of Ototoxicity After Cisplatin-Based Chemo-Irradiation in Patients With Locally Advanced Head-and-Neck Cancer: A Multivariate Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(5), 1320-1325.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.042>

Vedlegg I. Begrepsavklaring

Tabell 1: Begrepsforklaring av ord og begrep anvendt i vår oppgave.

AC	Forkortelse for air conduction (luftledning rentoneaudiometri)
Administrasjonsmåter av Cisplatin	Cisplatin kan gis på forskjellige måter til pasienten, som for eksempel intravenøst eller intraarterielt. Spesielt intraarteriell administrasjon har vist seg å gi forbedret effekt ved hodekreft (Penta, Muggia & Salem, 1983, s. 150).
Affisert	Betyr å innvirke på eller gjøre inntrykk på noe. For eksempel kan søvnløshet affiserer arbeidsevnen dagen etterpå (Persvold, 2020).
Apoptose	Programmert celledød. En metode hvor cellen utfører kontrollerte mekanismer hvor sluttresultatet er at cellen dør (Celik, 2018, s. 92).
BC	Forkortelse for bone conduction (benlednings rentoneaudiometri)
Behandlingsøkt	Et behandlingsforløp kan beskrive antall ganger pasientene skal ha angitt dose. For eksempel kan første behandlingsøkt være den 1. av de totale 3 behandlingsøkter av den aktuelle medisinen pasienten er forskrevet. (Helsedirektoratet, 2008, s. 261)
Bolusinjeksjoner	Blir brukt for å øke konsentrasjonen av et legemiddel i blodet (Nursing Procedures, 2009, s. 320).
Cytotoksisk	Betyr celledødelig. Brukes når en kjemisk stimulus eller fysiske/miljømessige forhold skader en celle (Celik, 2018, s. 3).
dB	Forkortelse for deibel
DNA	En forkortelse for Deoksyribonukleinsyre. Et arvestoff som er tilstede i alle celler (Buckleton, Bright & Taylor, 2016, s. 2).
Fischer skala	Graderingssystem som kalkulerer dB gjennomsnitt ved 500, 1000 og 2000 Hz som er viktige for taleforståelsen (Kalyanam et al., 2018, s. 1101).
Frie radikaler	Frie radikaleren en type av ustabile molekyler som dannes under normal celle metabolisme. Økt mengde frie radikaler kan forårsake skade til andre molekyler slik som DNA, lipider og proteiner. Denne skaden kan øke risikoen for kreft og andre sykdommer (Lobo, Patil, Phatak & Chandra, 2010, s. 118).
Guanin	En av de fire nitrogenbasene som bygger opp et DNA (Watson, Berry & Davies, 2017, s. 48).
Hørselsrehabilitering	Er informasjon, råd og hørselstekniske tiltak og kommunikasjonsstrategier som kan være til hjelp i samtaler for personer med hørselsvansker og deres samtalepartnere (Tye-Murray, 2019, s. 19- 21).
Induksjon	Induksjon betyr igangsetting, frembringelse eller stimulering (Persvold, 2020).
Kumulativ	Kumulativ vil si å bygge videre på noe, for eksempel ved kumulativ forskning observeres forskning som alt er gjennomført og det er etablert tillit til (Dalland, 2007, s. 91).

n	Antall deltakere i en studie
Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX)	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX) er et multikomponent enzym som medierer elektronoverføring fra nicotinamide adenine dinucleotide fosfat til molekylært oksygen (Paik, Iwaisako, Seki, Inokuchi, Schnabl, Österreicher, ... Brenner, 2011, s. 1730).
Onkologi	Onkologi er den forgreningen av medisin som spesialiserer på både diagnostisering og behandling av kreft (Mandal, 2019).
Plateepitelkarsinom	Ondartet svulst som oppstår fra friske plateepitelceller ved blant annet slimhinner, hud, strupehodet og bihulene (Habif, 2016, s. 830).
PTA	Forkortelse for pure tone average (rentonegjennomsnitt).
Reactive oxygen species (ROS)	Reactive oxygen species (ROS) fungerer som en nøkkel effektor ved signal transduksjon, der rollen til ROS er viktig i ledningsveiene som leder til at cellen kan oppnå apoptose (Bubici, Papa, Dean& Franzoso, 2006, s. 6731).
SNHL	En forkortelse for sensorineural hearing loss (sensorineuralt hørselstap).

Vedlegg II. Sammendrag av de inkluderte artiklene

Artikkel: I

“Auditory function and quality of life in patients receiving Cisplatin chemotherapy in the head and neck cancer: A case series follow up study”

Forfattere: Kalyanam, B., Sarala, N., Mohiyuddin, S. A. & Diwakar, R.

Publisert: Journal of cancer research and therapeutics, 2018

Hensikt: Dette studiet ville evaluere effekten av Cisplatin-behandlingen hadde på hørselen til den indiske landlige populasjon

Deltagere: 59 pasienter med plateepitelkarsinom i hode og nakke som mottok kjemoterapi ble rekruttert til dette studiet derav 54 som fullførte studiet. Deltagernes gjennomsnittsalder var $54,94 \pm 8,11$ år.

Metode: Forsøkspersonene ble initialt testet med stemmegaffel for å undersøke hørselsstatus. Cisplatins ototoksiske effekt ble vurdert av rentone audiometri ved frekvensene fra 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz og 8000 Hz før behandlingsoppstart og 2 uker etter hver behandlingsøkt av totale 3 Cisplatin-behandlingsøkt. 56 pasienter fikk bare cisplatin. 3 pasienter fikk cisplatin med 5-fluorouracil. Cisplatindose som ble administrert per behandlingsøkt var 40 mg, 50 mg, 60 mg og 70 mg. I tillegg fikk deltakerne 3 behandlingsøkt med stråleterapi med dose på 15 (Gy) med et minimums gap på 1 uke før de startet kjemoterapi.

Resultat: Det var observert et skift i gjennomsnitt desibelnivå i begge ører i Fischer-skala ved oppstartsfase 12 (22,2%) pasienter hadde signifikant hørselstap i Fischer-skalaen. De hadde også signifikant hørselstap ved 4000 Hz, 6000 Hz og 8000 Hz. Blant 28 pasienter som hadde hørselstap ved 8000 Hz hadde 3 av de maksimum hørselstap og deres hørsels terskler etter 3 behandlingsøkt som var mellom 81 dB og 100 dB i begge ører.

Diskusjon: I studiet ble det funnet ut at Cisplatin induisert ototoksisitet begynner ved høy-frekvensene og deretter involverer lav-frekvensene. Hørselstapet var bilateral, symmetrisk og sensorineuralt. Det er hyppigst observert først ved de ultrahøye-frekvensene (9000 Hz-16000 Hz), men denne studien har kun testet deltakerne sine opp til 8000 Hz.

Styrker: Studien har ekskludert deltagere med aldersrelatert presbycusis. Lengden av studie var 1 ½ år som er viktig for observasjon av mulige hørsels endringer. Deltakerne ble fulgt opp eller første, andre og tredje behandlingsøkt og rentone ble testet før oppstart, underveis og etter endt Cisplatin-behandling.

Svakheter: Initialt tok de stemmegaffel-test, men de har ikke utført benledning-terskler hos deltakerne.

Artikkel: II

“Hearing loss due to concurrent daily dose low-dose cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer”

Forfattere: Zuur, C. L., Simis, Y. J., Verkaik, R. S., Schornagel, J. H., Balm, A. J., Dreschler, W. A. & Rasch, C. R.

Publisert: Radiotherapy and oncology, 2008

Hensikt: Cisplatin- basert og stråle kombinasjonsbehandling (CRT) er økende anvendt behandling med tanke på hode og nakke plateepitelkarsinomer (HNSCC). Studien hadde som mål å vurdere hørselsnedsettelsen grunnet lav-dose Cisplatin kjemostrålebehandling for å sammenligne det observerte hørselstap med hørselstap fra tidligere beskrevet høy-dose Cisplatin CRT kohortstudier.

Deltagere: En prospektiv analyse av hørselsterskler ved lav og ultra høye frekvenser ble innhentet før og etter behandling til 60 pasienter med gjennomsnittsalder var 61 år.

Metode: I denne artikkelen var det størst terskel skifte ble sett ved de ultra høye frekvenser: 9,9 dB ved 11200 Hz og 9,5 dB ved 12500 Hz. Gjennomsnittlig hørselstap ved tale-frekvensene var 2,6 dB og 2,3 dB. Studien sammenlikner også hørselstapet mellom lav dosering av Cisplatin versus stor dosering av Cisplatin. Cisplatin kjemostrålebehandling for hode og nakke plateepitelkarsinom er relativ trygg behandlingsprotokoll med tanke på ototoksisitet da forekomsten av hørselstap er > 25 dB ved 2 eller mer frekvenser opp til 8000 Hz var 8% CTCAE grad 2 eller 3 og 5 % av ørene kvalifiserte for HA etter endt behandling.

Diskusjon: Ved dette studiet var den totale forekomsten av hørselstap uttrykt i CTCAEv 3.0 kriteriene var det 31% i audiogram som gikk opp til 8000 Hz, men det var økt karakterisert med en redistribusjon av pasienter mot en høyere grad av CTCAE 3.0 når de anvendte disse kriteriene til de ultrahøye frekvensene, som hadde en total forekomst på 47 %. Dette var ikke uventet resultat da gjennomsnittlig hørselstap av PTA ved 8000 Hz, 10000 Hz og 12000 Hz var større enn 5,6 dB enn gjennomsnittets høyfrekvens hørselstap ved PTA ved 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz var 3,6 dB. Disse prosentene var relativt høye sammenlignet med 5 % av pasientene som led CTC grad 2 eller 4 hørselstap, De mottok stråling til en kumulativ dose av

69,9 Gy og mottok cisplatin 40 mg/m² i kombinasjonsbehandlinger ukentlig i fase 1/11 forsøket av studien. Forskjellen kan være grunnet bruk av annen rentone frekvensområde da CTCAEv 3.0 manglet spesifikk frekvens definisjon

Styrker: Studiet beskriver ototoksisitet uttrykt i CTCAEv 3.0 og graderingen av terskelskiftet de følger var fra 1 til 4. I dette studiet sammenligner de pasienter som mottok lav dose cisplatin versus pasienter som mottok høy dose av cisplatin.

Svakheter: Studiet beskriver luftbeingap for 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz til pasienter med svulster ved cavum oris, oropharynx, hypopharynx og nakke, men beskriver lite om ekskluderingskriterier til pasientene etter forundersøkelse som kan gi andre mellomøre lidelser som også kan danne et luftbeingap.

Artikkel: III

“Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer.”

Forfattere: Zuur, C. L., Simis, Y. J. W., Lansdaal, P. E. M., Rasch, C. R. N., Tange, R. A., Balm, A. J. M. & Dreschler, W. A.

Publisert: Audiology and Neurotology, 2006

Hensikt: Dette studiet de audiologiske mønstre av ototoksisitet i en påfølgende serie av pasienter som ble behandlet med høydose Cisplatin kjemostrålebehandling for avansert hode og nakke kreft.

Deltagere: 146 pasienter med median alder på 54 år som hadde lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og nakke.

Metode: Pasientene ble behandlet med kjemostråling i henhold til protokoll av intra arteriell infusjon av høy Cisplatindose 150 mg/m² i 4 behandlingsforløp på dag 1, 8, 15 og 22 som ble administrert i næringsarterien til karsinomet med en samtidig strålebehandling med stråledose på 70 Gy i 35 daglige økter på 2 Gy per gang. Simultant mottok pasientene intraarteriell infusjon med natriumsulfat 9 g/m²/ 30 minutter, etterfulgt av 12 g/m²/ 2 timer i 4 behandlingsøkter som hadde i hensikt å nøytralisere den toksiske effekten av Cisplatin. Rentone benledning for 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz. Luftledningsterskler ble målt ved 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 5000 Hz, 6000 Hz og 8000 Hz, hørselsterskler ble målt ved ultrahøye frekvensene ved 9000 Hz, 10000 Hz, 11000 Hz, 12500 Hz, 14000 og 16000 Hz.

Resultat: Det audiometriske mønstre ble karakterisert ved et maksimum terskelskifte etter 2. infusjon av Cisplatin og et maksimum totale terskelskifte ved 8000 Hz hos alle pasientene uansett alder, kjønn, pre-behandling SNHL eller subjektive klager under terapi. En hørsels forverring gradient var observert fra ultrahøy frekvensene til lav frekvensene ved økt pre-eksisterende SNHL og med økt kumulativ dose med Cisplatin kjemostrålebehandling. Cisplatin induisert hørselstap virket å ha et platå lokalisert ved høyere nivå (75-80 dB HL) for frekvensene over 8000 Hz sammenlignet med frekvenser opp til 8000 Hz (45-60 dB HL). Et interessant funn var at reversibilitet av SNHL ved talefrekvensene (PTA 1000 Hz, 2000 Hz,

4000 Hz) ble observert etter endt behandling til 27 ører som hadde et omfattende hørselstap ved disse frekvensene under behandling.

Diskusjon: De sammenligner mot deres tidligere studie (Zuur et. al, 2006) der deres funn tydet på at pasienter med god pre-behandling hørsel var mer mottakelig for hørselstap. Samt at pre-behandling hørselskapasitet er en uavhengig prediktiv variabel for hørselsnedsettelse grunnet kjemoterapi, derimot i dette studiet fant de en statistisk signifikant hørselsnedsettelse av hele populasjonen som ble funnet ved frekvenser mellom 4000 Hz og 14000 Hz etter den 1. Cisplatin-dose ble gitt ($p < 0,001$ Wilcoxon test).

Styrker: Omfattende beskrivelser over anvendt rentone utstyr og hvilken kalibreringsstandard som er benyttet i dette studiet med Madsen Electronics orbiter 922/2 klinisk audiometer i lydtett rom med TDH 39 (luftledning) og Sennheiser TDH 200 (luftledning ved ultrahøye frekvenser) kalibrert etter ISO/TR 318-1 ved bruk av Brüel & Kjær's øres-simulator (IEC 60318-1 Coupler). Denne ryddige beskrivelsen vil kunne hjelpe å sikre etterprøvnbarhet av høy kvalitet. Dette for at andre fagfolk innen emnet kan undergå en slik forsøksstudie med samme kriterier ville kunne få lignende resultater.

Svakheter: De inkluderte pasienter som hadde SNHL og støy-indusert hørselstap (9 deltakere) og pasienter med subjektiv tinnitus (38 deltakere), men årsaken for å inkludere de var for å kunne sammenligne deres audiogrammer med de som var normalt hørende før behandlingsoppstart.

Artikkel: IV

“Cancer treatment in determination of hearing loss”

Forfattere: Oliveira, P. F. D., Oliveira, C. S., Andrade, J. S., Santos, T. F. D. C. & Oliveira-Barreto, A. C. D.

Publisert: Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2016.

Hensikt: Denne studien ønsket å identifisere SNHL der det var klager om tinnitus og vansker med tale-forståelse, for å undersøke og se på deres forhold til forskjellig administrert kjemoterapi og stråleterapi som pasientene mottok.

Deltagere: 58 pasienter behandlet på offentlig sykehus i Sergipe med alder fra 25 til 59 år som var diagnostisert med neoplasia herunder brystkreft (69 %), livmorhalskreft (8,6 %) og livmorkreft (5,2%).

Metode: Studien var kryss-seksjonal klinisk observasjon historisk kohort studie. Data som ble innhentet var anamnese, konvensjonell benledning og luftledning rentoneaudiometri og vurdering av taleforståelse terskler i form av spørreskjema. Cytostatika som ble anvendt til de ulike pasientene var Carboplatin (n=2), Cisplatin (n=6), Doxorubin (n=6), Epirubin (n=9), Farmarubicin (n=1), Vincristine (n=1), Actinomycin (n=1), Gemcitabine (n=6), Oxaliplatin (n=3), Flurouracil (n=17) og Cyclophosphamide (n=18). Deltakerne ble delt inn i 2 grupper. Gruppe 1 hadde normale audiologiske terskler og gruppe 2 inkluderte ører med hørselstap.

Resultat: Av de 116 ørene som deltok var 25,9% presentert med SNHL karakterisert med forandringer i høy frekvensene. Det var en positiv korrelasjon mellom hørselstap og assosiasjon av kjemoterapi og stråleterapi ($p=0,035$; $R=0,196$). De audiologiske klage analysene viste at de fleste av deltakerne hadde tinnitus og taleforståelses vansker selv ved normale audiologiske terskler. I den audiometriske analysen ble høreterskler forverret ved og over 4000 Hz. Blant de mest påvirkede frekvensene var endringer ved 6000 Hz og 8000 Hz.

Diskusjon: I denne studien der de sammenlignet ti kjemoterapeutiske agenter, deriblant Cisplatin fant de ut at cyclophosphamide var mer signifikant assosiert med endring i de

auditoriske tersklene. Det var ingen korrelasjon mellom vanskeligheter med å lytte og de som fikk et hørselstap, dette funnet kan bli forklart ved det faktum at de mest affiserte frekvensene var høy-frekvensene og at klagen var mer hyppig når hørselstapet rammet talefrekvensområdet. Med tanke på kreftbehandlingen var gjennomsnittets stråleterapi og kjemoterapi-økter lignende for begge gruppe 1 og 2. Litteraturen rapporterer at det er nødvendig å vurdere tiden legemidlet er i kroppen som kan forårsake større ototoksiske påvirkninger, men det vil være individuelle forskjeller på respons til toksiske agenter og variabler som muliggjør ototoksisitet.

Styrker: Ryddig forklaring av utstyr og kalibreringsstandard som er benyttet for sikring av etterprøvbarehet samt at de har sammenlignet ti forskjellige cytostatika ototoksiske egenskaper.

Svakheter: Studiet hadde en stort kvinnelig pre-dominans (93%) på grunn av de nevnte kreftdiagnosene som gjør at det blir en forskjell i hørselsevnen pre-behandlingsstart. I dette studiet var det bare 6 pasienter som ble behandlet med Cisplatin som utgjør en liten gruppe, men dette ble gjort for å danne et sammenligningsgrunnlag av den ototoksiske effekten Cisplatin og andre cytostatiska medikamenter har på hørselsevnen.

Artikkel: V

“Hearing and tinnitus in head and neck cancer patients after chemotherapy”

Forfattere: Niemensivu, R., Saarilahti, K., Ylikoski, J., Aarnisalo, A. & Mäkitie, A. A.

Publisert: European Archives of Otolaryngology, 2015

Hensikt: Målet med denne studien var å evaluere muligheten for ototoksisitet hos pasienter som får lave doser Cisplatin og stråling i kombinasjonsbehandling.

Deltakere: Studien inneholdt 29 pasienter med lokalt hode – og nakkekraft som ble gitt 40 mg/m² og samtidig IMRT. 22 pasienter endte opp med å fullføre studien. For sammenlikning ble retrospektive data fra 9 hode – og nakkekraft pasienter som ble gitt 100 mg/m²

Cisplatinbasert CRT. Aldersmessig var deltaker gruppen på 40 - 74 år.

Sammenligningsgruppen var på 41 - 81 år.

Metode: Det ble utført rentoneaudiometri på frekvensene 125 - 8000 Hz og utregning av PTA. I tillegg ble TEOAE tatt og THI gjennomgått. Audiogrammene ble analysert før og etter endt behandling.

Resultat: Gruppen med lave Cisplatin doser med IMRT i kombinasjonsbehandling ble godt tolerert. Ingen signifikante terskelskifte i PTA ble funnet, og bare mindre endringer ble sett ved 4000 og 8000 Hz der maksimum terskelskifte var på 20 dB ved 8000 Hz. Median audiologisk oppfølging fra tiden mellom første audiogram og audiogram etter endt behandling var på 8 måneder. I gruppen med høye Cisplatin doser og stråling i kombinasjonsbehandling ble dette ikke like godt tolerert, hvor 7 ut av 9 pasienter utviklet hørselstap i høyfrekvensene hvorav 4 av dem hadde signifikante endringer i PTA.

Diskusjon: Studien viser at ototoksiske bivirkninger fra Cisplatin er avhengig av størrelsen på doseringen, hvor høye doser gir en signifikant risiko for å utvikle hørselsnedsettelse i de høyere frekvensene og at lavere doser Cisplatin reduserer denne risikoen. TEOAE viste seg å ikke være nyttig ved måling av ototoksisitet.

Styrker: Både objektive og subjektive målinger. Utførte rentoneaudiometri før og etter behandling for sammenlikning. De tok i tillegg TEOAE før og etter behandling og svarte på THI spørreskjema.

Svakheter: Det var bare 22 pasienter som fullførte undersøkelsen. I tillegg valgte forskerne å sammenligne pasientene opp mot en tidligere kohort som bare inneholdt 9 pasienter. Denne studien kunne derfor inkludert flere mennesker for å være mer pålitelig.

Artikkel: VI

“Long - Term Hearing Loss After Chemoradiation in Patients With Head and Neck Cancer”

Forfattere: Theunissen, E. A. R., Zuur, C. L., Bosma, S. C. J., Lopez-Yurda, M., Hauptmann, M., Baan, S., Boer, J., Molen, L., Rasch, C. R. N., Dreschler, W. A. & Balm, A. J. M.

Publisert: The Laryngoscope, 2014

Hensikt: Dette var en langsiktig oppfølgingsstudie. Hensikten med denne studien var å finne ut om Cisplatin og stråle kombinasjonsbehandling induserte hørselstap er progressivt over tid eller ikke.

Deltakere: Denne undersøkelsen inneholdt 158 pasienter med avansert hode - og nakke plateepitel svulst behandlet med CRT i kombinasjonsbehandling. De ble tilfeldig delt i 2 grupper. Gruppe 1: 80 pasienter fikk intravenøst administrert Cisplatin. Gruppe 2: 78 pasienter fikk intraarterielt administrert Cisplatin. Alle pasientene fikk i tillegg stråleterapi på 70 Gy. Ved oppstart av behandlingen og i den kortsiktige analysen var pasientene mellom 26 - 70 år. Ved langtids analysen var de mellom 33-75 år.

Metode: Behandlingen foregikk mellom 1999 til 2004. Rentoneaudiometri ble utført før behandling, kortsiktig etter behandling og langsiktig etter behandling. Evaluering av forskjellene i hørselen ble brukt ved å ta i bruk en multivariabel lineær regresjonsanalyse som tar hensyn til aldring effektene.

Resultat: Audiometri etter den langsiktige perioden (median 4.5 år) var tilgjengelig hos 67 pasienter. Det ble sett en forverring på 21.6 dB ved den kortsiktige oppfølgingen sammenliknet med oppstart audiogrammet ved PTA 8000 - 10000 - 12.500 Hz. Denne hørselsverring hadde økt med 5 dB ved den langsiktige oppfølgingen (P = 0.005). Det var bare hos gruppe 1 at det ble sett et signifikant progressivt behandlingsindusert hørselstap, dette ved PTA 8000 - 10000 - 12.500 Hz (P = 0.005), PTA benledning ved 500 Hz- 1000 - 2000 Hz (P = 0.045) og PTA luftledning 1000 - 2000 - 4000 Hz (P = 0.014).

Diskusjon: Studien viser at CCRT - induisert hørselsnedsettelse var progressivt over tid, da spesielt i de høyere frekvensene 8000 - 10000 - 12.500 Hz og ble bare sett hos CCRT - IV gruppen, der det ble notert en liten forverring på 5 dB 4.5 år etter endt behandling.

Styrker: Studiet strekker seg over en lengre periode og ser på progresjon av hørselstap. I tillegg har undersøkelsen tatt for seg en gruppe med mange pasienter og delt de i to grupper med ca. like mange pasienter i hver gruppe for sammenligning. Audiometri tatt før, kortsiktig og langsiktig etter endt behandling.

Svakheter: Tympanometri og otoskopi ble ikke tatt ved den langsiktige oppfølgingen, noe som resulterte i at forskerne ikke hadde en forklaring på hvorfor noen av pasientene hadde et luft-beingap. En begrensning er i tillegg at T og N klassifiseringen avvek signifikant mellom gruppene, hvor sistnevnte inneholdt flere T4 og N+.

Artikkel: VII

“Time course and clinical characterization of cisplatin-induced ototoxicity after treatment for nasopharyngeal carcinoma in a South East Asian population”

Forfattere: Chan, S. L., Ng, L. S., Goh, X., Siow, C. H., Goh, H. L., Goh, B. C., Cheo, T., Loh, K. S. & Brunham, L. R.

Publisert: Journal of the sciences and specialities of the head and neck, 2018

Hensikt: Målet med denne studien var å karakterisere den kliniske retningen av Cisplatin induert ototoksisitet hos pasienter med karsinom i nesesvelget ved å sammenlikne de som enten bare har fått stråleterapi eller stråleterapi med Cisplatin, og for å fastslå de kliniske faktorene som påvirker alvorlighetsgraden av hørselstapet.

Deltakere: Denne studien inneholdt to kohorter, den første ble rekruttert mellom 2008 og 2012, den andre mellom 2013 og 2014. Begge kohortene kom fra samme klinikk. Til sammen 142 pasienter, hvorav 31 pasienter ble behandlet med bare stråleterapi, 65 pasienter ble behandlet med stråleterapi og Cisplatin og 46 pasienter ble behandlet med induksjon stråleterapi og Cisplatin. Gjennomsnittsalder på stråleterapigruppen: 56.8, stråleterapi med Cisplatin: 49.6 og induksjon stråleterapi og Cisplatin: 52.5.

Metode: Rentoneaudiometri før og etter behandling ved frekvensene 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz og 8000 Hz. Benledningstersklene ble tatt om luftledningstersklene mellom 500 og 4000 Hz var på > 25 dB.

Resultat: I begge gruppene som inneholdt både stråleterapi og Cisplatin var terskelskiftene signifikant høyere 1 måned etter endt behandling ved 8000 Hz og nådde platå etter 3 måneder. Ved 4000 Hz var økningen litt forsinket til rundt 3 måneder etter endt behandling og nådde platå etter 6 måneder. Dette ble ikke sett innen 2 år etter endt behandling hos stråleterapi gruppen. CTCAE graderingene var dårligere hos gruppene med Cisplatin enn stråleterapi gruppen (64.9% versus 29.0%).

Diskusjon: Konsistent med tidligere undersøkelser av Cisplatin induisert ototoksisitet, viser også denne studien at det største hørselstapet oppstår ved 8000 Hz og 4000 Hz. Forskerne fant også ut at Cisplatin er den største bidragsyteren til hørselstap innen 2 år etter endt behandling og resultatene viste en klart større grad av hørselstap i gruppen med induksjon stråleterapi og Cisplatin sammenliknet med gruppen med stråleterapi og Cisplatin.

Styrker: Denne studien har mange deltakere spredt på alle 3 gruppene. De har også tatt rentoneaudiometri både før og etter behandling i tillegg til at de ekskluderte pasienter som manglet audiologisk informasjon.

Svakheter: Antall pasienter i stråleterapi gruppen var, sammenliknet med Cisplatin gruppene, relativt liten. En annen begrensning er at pasientene i Cisplatin gruppene hadde mer avanserte svulster enn pasientene i stråleterapi gruppen. I tillegg kan tilstedeværelsen av otitis media bidra til hørselstapet hos pasienter med karsinom i nesesevelget.

Artikkel: VIII

“Audiometric findings in patients with head and neck chemoradiotherapy and radiotherapy: short - term outcomes”

Forfattere: Rezaeyan, A. H., Ghaffari, H., Mahdavi, S. R., Nikoofar, A. R., Najafi, M., Koosha, F. & Cheraghi, S.

Publisert: International Journal of Radiation Research, 2019

Hensikt: Målet med denne studien var å vurdere forekomsten av sensorineuralt hørselstap ved 6 måneder oppfølging etter stråleterapi og/eller ved kombinasjonsbehandlinger med Cisplatin.

Deltakere: Denne studien inneholdt 60 pasienter med hode - og nakke maligniteter som deltok i undersøkelsen mellom 2014 og 2015. Av disse ble 35 pasienter behandlet med bare stråleterapi og 25 pasienter ble behandlet med kjemostråleterapi. Pasientenes alder var på mellom 25 - 79 år med en median på 61 år.

Metode: Rentoneaudiometri ved frekvensene 250 - 12 000 Hz før behandling og 1 dag etter behandling. Deretter 1, 3 og 6 måneder etter endt behandling. Mellomørefunksjonen ble evaluert ved bruk av tympanometri og stapediusedrefleksjonen ved frekvensene 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz målt i bilaterale, ipsilaterale og kontralaterale reflekser. I tillegg ble taleaudiometri tatt, inkludert SRT og MCL. stråleterapi gruppen fikk stråledoser på mellom 60 og 72 Gy ved 1.8 - 2 Gy/fraksjon over 5 sammenhengende dager per uke. Cisplatin gruppen fikk i tillegg Cisplatin 40 mg/m² en gang ukentlig i 6 uker, i minst 5 behandlingsøkter.

Resultat: Hos 18 pasienter ble sensorineuralt hørselstap observert i RT gruppen og hørselstap oppsto i 47% av ørene. Sensorineuralt hørselstap ble oppdaget hos 20 pasienter i kjemostråleterapigruppen og hørselstap oppsto i 88% av ørene. I RT gruppen ble det sett et hørselstap ved frekvensene 250 Hz, 10000 og 12000 Hz dagen etter påbegynt behandling, og 6 måneder senere ble det sett et hørselstap i alle frekvensene bortsett fra 4000 Hz. I CRT gruppen ble det påvist en signifikant forskjell i alle frekvensene ved oppfølging sammenliknet med før behandling. Dagen etter påbegynt behandling ble det notert et

hørselstap ved frekvensene 250 Hz, 500 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10 000 Hz og 12 000 Hz, hvor det etter 6 måneder ble observert et hørselstap i alle frekvensene. Forskjellene var størst i de høyere frekvensene etter behandling.

Diskusjon: Denne studien viser at funnene fra nåværende undersøkelse og tidligere studier demonstrerer at Cisplatin basert CRT vil øke forekomsten av SNHL mer enn RT alene. Denne studien viste også at den største endringen lå på mellom 6000 Hz og 12 000 Hz i CRT gruppen og 3000 Hz og 12 000 Hz i RT gruppen. Ut fra resultatene kan det bli sett en assosiasjon mellom gjennomsnittsdosen mot cochlea og forekomsten av SNHL, dette i tråd med flere andre studier.

Styrker: Utfører flere ulike typer audiologiske tester, inkludert en grundig forundersøkelse av hørselsstatus før påbegynt behandling. Rentoneaudiometri tok også for seg ultrahøye frekvenser. Studien hadde også flere ekskluderingskriterier blant annet utelukke metastaser eller kreftsvulster noe annet sted i det auditoriske systemet, tidligere bruk av ototoksiske medikamenter eller stråling eller lignende, dette for å sikre at data ikke skulle bli påvirket av tidligere behandling.

Svakheter: Studien kunne inkludert flere pasienter for å være mer pålitelig, da dette kan påvirke resultatet.

Artikkel: IX

“Risk factors of ototoxicity after Cisplatin - based chemoradiation in patients with locally advanced head - and - neck cancer: a multivariate analysis”

Forfattere: Zuur, C. L., Simis, Y. J., Lansdaal, P. E., Hart, A. A., Rasch, C. R., Schornagel, J. H., Dreschler, W. A. & Balm, A. J.

Publisert: International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics, 2007.

Hensikt: Målet med denne undersøkelsen var å fastslå risikofaktorene av ototoksisitet som følge av høye doser med intraarteriell Cisplatin kjemostrålebehandling.

Deltakere: Mellom 1997 og 2003 ble 146 pasienter behandlet for lokalt avansert stadie III/IV plateepitelkarsinom i hode og nakke. Av disse var 112 menn og 34 kvinner med en median alder på 54 år.

Metode: Deltakerne ble behandlet med intraarteriell infusjon 150 mg/m² Cisplatin i 4 runder på dag 1, 8, 15 og 22 i tillegg til stråleterapi på 70 Gy. Natriumtiosulfat administrert intravenøst for å nøytralisere Cisplatin. Audiometri ble utført før behandling, etter hver infusjon av Cisplatin og median 7.5 uker etter endt behandling. Luftledning ble tatt ved frekvensene 125 Hz - 16 000 Hz i tillegg til beinterskler ved 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz og 4000 Hz.

Resultat: De største terskelskiftene ved (ultra) høye frekvenser 3000 Hz – 16000 Hz ble sett etter den andre og tredje Cisplatin infusjonen. De største terskelskiftene ved lave frekvenser (125 – 1000 Hz) ble observert etter behandling på grunn av en økning i luft – bein gap: 16 av 73 pasienter (22%) (målt ved både luftledning og beinledning 500, 1000 og 2 000 Hz) utviklet en økning i luft – bein gap > 10 dB, hovedsakelig etter behandling. Ved høye frekvenser og ultrahøye frekvenser var de totale terskelskiftene gjennomsnittlig på henholdsvis 8 dB og 24 dB.

Diskusjon: Denne studien viser at høye doser med Cisplatin ga større hørselstap ved økende frekvenser og ingen effekt på PTA (500 - 2000 Hz). Derimot viste den kumulative

strålebehandling dosen et økende hørselstap ved lavere frekvenser, hovedsakelig ved 500 Hz-2000 Hz.

Styrker: De har fokus på middelaldrende mennesker som ofte kan få påvist hode og nakkekraft, samt et større antall pasienter i studien. Målte ultrahøye frekvenser opp til 16 000 Hz.

Svakheter: Stor skjevfordeling i kjønn med 112 menn og bare 34 kvinner, noe som gjør at det blir en ulikhet i hørselsevnen før behandling i favør kvinner sammenliknet med menn.

Artikkel: X

“Short - term cohort study on sensorineural hearing changes in head and neck radiotherapy”

Forfattere: Cheraghi, S., Nikoofar, P., Fadavi, P., Bakhshandeh, M., Khoie, S., Gharehbagh, E. J., Farahani, S., Mohebbi, A., Vasheghani, M., Zare, M., Nikoofar, A. & Mahdavi, S. R. M.

Publisert: Medical Oncology, 2015

Hensikt: Studiens mål var å undersøke risikoen for sensorineuralt hørselstap og forholdet mellom SNHL og stråledosen til cochlea, og frekvens rekkevidden til hørselstapet hos pasienter med hode- og nakkekreft.

Deltakere: Denne undersøkelsen inkluderte prospektive analyser av 29 pasienter. Aldersspenn lå på mellom 21 år til 80 år, med 42 år som median alder.

Metode: Alle pasientene fikk stråleterapi med en total stråledose på 5000 - 7000 cGy, hvor dosene ble ordinert til planlagte målvolument på 1.8 - 2 Gy/fraksjoner i 5 påfølgende dager per uke. Pasientene tok også rentoneaudiometri før behandling, midt under stråleterapien, rett etter stråleterapien og 3 og 6 måneder etter stråleterapien. Audiometrien ble tatt ved frekvensene 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 10.000 og 12.000 Hz. Alle pasientene fikk også 40 mg/m² intravenøst Cisplatin i ukene 1 - 6 av strålebehandlingen.

Resultat: Sensorineuralt hørselstap ble observert hos 15 pasienter (51%) og dette tallet økte til 77% hos pasienter som fikk minst fem av Cisplatin kombinasjonsbehandlinger i ulike behandlingsøkter. I tillegg ble det sett en økt risiko for SNHL hos pasientene som fikk en gjennomsnittsdose på 5000 cGy sammenliknet med de som fikk < 5000 cGy. SNHL var mer alvorlig ved høyere frekvenser, hvor den største endringen ble observert mellom 6000 og 10.000 Hz.

Diskusjon: Denne studien viste at pasienter med hode- og nakkekreft som gjennomgår Cisplatin og stråle kombinasjonsbehandlinger opplever større Sensorineurale hørselstap sammenliknet med pasienter som bare blir behandlet med stråleterapi. Dette vises spesielt ved de høyere frekvensene.

Styrker: Studien målte ultrahøye frekvenser opp til 12.000 Hz.

Svakheter: Få antall pasienter i denne studien på bare 29 pasienter. Dette kan påvirke validiteten av resultatene. Litt svake ekskluderingskriterier.

