

Cisplatin을 포함한 항암치료를 받은 소아에서 이독성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실, 중앙대학교 의과대학 소아과학교실*

장희진 · 조형래 · 이재희* · 배근욱 · 서종진 · 문형남 · 임호준

= Abstract =

Ototoxicity in children receiving cisplatin chemotherapy

Hee Jin Jang, M.D., Hyung Rae Cho, M.D., Jae Hee Lee, M.D.*, Kun Yuk Bae, M.D.

Jong Jin Seo, M.D., Hyung Nam Moon, M.D. and Ho Joon Im, M.D.

Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Department of Pediatrics*, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Cisplatin is highly effective for the treatment of solid tumors in children. However, the clinical use of cisplatin is limited by its ototoxicity. The aim of this study was to evaluate the ototoxicity in children treated with cisplatin.

Method: We performed a single institution retrospective analysis of pediatric oncology patients who received cisplatin therapy between January 2001 and January 2008. Thirty-seven patients with sufficient medical and audiologic data were included in this study.

Results: The median age at the time of diagnosis was 10.7 (range 3.8-16.7) years. There were 16 males and 21 females. The underlying diseases were osteosarcoma (15 cases), medulloblastoma (14 cases), germ cell tumors (7 cases), and hepatoblastoma (1 case). The median individual dose was 100 mg/m²/cycle (56-200). The median cumulative dose was 480 mg/m² (200-1,490). Sixteen patients (43%) received cranial radiotherapy. Of the 37 patients, 17 developed hearing loss, leading to an overall incidence of 46%. Logistic regression showed that age at treatment ($P=0.04$) and cumulative dose of cisplatin ($P=0.005$) were the significant risk factors in predicting hearing loss in children treated with cisplatin. In all the patients who had hearing loss, there was neither improvement nor aggravation during the follow-up (3-68 months).

Conclusion: The cumulative dose of cisplatin (>500 mg/m²) and younger age at treatment (<12 years) were 2 most important risk factors for ototoxicity in patients treated with cisplatin. Serial audiometric evaluations are needed in the patients with risk factors during and after cisplatin treatment. (Korean J Pediatr 2010;53:210-214)

Key Words: Cisplatin, Adverse effects, Hearing loss, Children, Adolescent

서 론

Cisplatin은 골육종, 생식세포종양, 그리고 신경모세포종 등의 소아 고형종양의 치료에 효과적으로 사용되는 항암제이다. 그러나 이독성의 발생으로 인해 cisplatin의 사용이 제한되고 있다. Cisplatin에 의해 발생하는 이독성은 비가역적 양측성 고주파수 영역의 감각신경성난청을 유발한다¹⁾. 특히 어린 연령의 환자에서 발생된 청력장애는 언어발달, 학업수행, 그리고 사회정서 발달 문제를 야기할 수도 있다^{2, 3)}. 소아에서 cisplatin 이독성의 발생빈

도는 26-90%이고, 치료 종료 후 난청이 진행되는 빈도는 15-20%정도인 것으로 보고 되고 있다³⁾. 이독성의 발생에 영향을 미치는 위험인자들에는 cisplatin의 누적량(cumulative dose)과 약물 투여시의 환자의 나이가 있으며, 그 외에 개별용량 (individual dose), 두개 방사선 조사(cranial irradiation), 기존 신기능 이상, 그리고 신독성 약물의 동시 사용 등이 연관이 된다⁴⁻⁶⁾. Cisplatin의 이독성을 최소화하는 범위의 치료 설계를 위해 cisplatin 투여와 이독성과의 상관관계에 대한 연구가 이루어 지고 있다.

아직까지 국내에서는 cisplatin에 의한 이독성과 관련된 임상 연구가 보고된 적은 없었다. 이에 저자들은 cisplatin을 투여 받은 소아 고형종양 환자에서 발생한 이독성의 특징과 관련 인자들을 알아보려고 하였다.

Received : 3 September 2009, Revised : 29 September 2009

Accepted : 19 October 2009

Address for correspondence : Ho Joon Im, M.D.

Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel : +82.2-3010-3371, Fax : +82.2-473-3725

E-mail : hojim@amc.seoul.kr

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2008년 1월까지 서울아산병원 소아청소년과에서 간모세포종(hepatoblastoma), 골육종(osteosarcoma), 생식세포종양(germ cell tumor), 그리고 수모세포종(medulloblastoma)으로 진단을 받고 cisplatin을 포함한 항암화학요법을 받았던 환아는 147명이었다. 이 중 carboplatin을 투여 받았거나, 항암화학요법 시행 전과 종료 후에 순음청력검사(pure tone audiometry)를 시행 받지 않았던 110명을 제외한 37명의 환아를 대상으로 의무기록을 이용한 후향적 조사를 하였다.

2. 방법

대상 환아들의 진단 시 나이, 성별, 진단명, 두개 방사선 조사 여부, 그리고 cisplatin의 개별용량 및 누적량을 조사하였다. 환아들의 이독성 여부의 평가는 순음청력검사를 이용하였다. 항암치료 전과 종료 후의 검사 결과를 사용하였다. 모든 검사는 서울아산병원에서 시행되었고 양측 귀에서 250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz 에서의 hearing threshold의 변화를 평가하였다. 양측의 결과가 다른 경우 더 좋은 쪽을 기준으로 하였다. 검사 평가 기준은 Brock's hearing loss grades⁷⁾를 이용하였다. Grade 0는 모든 frequency에서 40 dB 미만, Grade 1은 8 kHz에서 40 dB 이상, Grade 2는 4 kHz에서 40 dB 이상, Grade 3는 2 kHz에서 40 dB 이상, Grade 4는 1 kHz에서 40 dB 이상의 청력 소실을 보이는 경우이다.

3. 통계방법

이독성이 발생한 군과 발생하지 않은 군간의 범주형 변수 비교는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였다. 통계적으로 유의한 변수들은 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression)을 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계상 유의한 것으로 하였으며 통계분석은 SPSS for Windows (version 13.0, Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환아의 임상적 특성

37명 환아들의 진단 시 연령 분포는 3.8세부터 16.7세까지로 정중 연령은 10.7세이었다. 남아가 16명(43%), 여아는 21명(57%)이었다. 기저 질환은 골육종 15례(40%), 수모세포종 14례(38%), 생식세포종양 7례(19%), 그리고 간모세포종 1례(3%)이었다. 투여된 cisplatin의 정중 개별용량은 100 mg/m²/cycle (56-200), 그리고 정중 누적량은 480 mg/m² (200-

1,490)이었다. 16명(43%)의 환아가 두개 방사선 조사를 받았다(Table 1).

2. 대상 환아의 이독성과 관련인자

항암치료 종료로부터 첫 번째 순음청력검사가 시행된 정중기간은 1(0-45)개월이었다. 37명 환아들에서 항암치료 전에 시행한 청력검사는 모두 정상소견이었다. 종료 후 시행된 청력검사상 Brock's grade 0이 20명, grade 1이 9명, 그리고 grade 2가 8명으로 17명(46%)의 환아가 grade 1 이상의 청력장애를 보였다. 환아들이 치료 종료 후 순음청력검사를 시행 받은 횟수는 정중 2 (1-6)회이었으며, 2회 이상 검사한 환아들은 26명이었다. 치료 종료일로부터 마지막 순음청력검사를 시행한 날까지의 기간은 정중 22 (3-68)개월이었다. 청력검사 상 grade 1이 7명, 그리고 grade 2가 7명으로 14명(54%)에서 grade 1 이상의 청력장애를 보였으며 추적관찰기간 동안 환아들의 청력 장애는 호전되거나 악화되지 않았다.

Cisplatin에 의한 이독성에 영향을 미치는 관련인자를 알아보기 위해서 grade 0의 환아군과 grade 1 이상의 청력장애를 보인 환아군에서 관련인자를 분석하였다. 치료받을 때의 나이가 청력장애 발생에 유의한 관련인자이었다. 12세 미만의 26명의 환아 중 15명(57%)에서 청력장애가 발생하였으나, 12세 이상의 11명의 환아 중 2명(18%)에서만 청력장애를 보였다(*P*=0.04). Cisplatin의 누적량도 청력장애를 일으키는 위험인자이었다. 500 mg/m² 이상을 투여한 9명의 환아 중 8명(88%)에서 청력장애를 보였으나, 500 mg/m² 미만으로 투여 받은 28명의 환아 중 9명(32%)에서만 청력장애가 있었다(*P*=0.005). 그러나 환아의 성별, 두개 방사선 조사 유무, cisplatin의 개별용량은 이독성의 발생과 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 2).

이독성과 발생에 통계적으로 유의한 인자인 치료받을 때의 나

Table 1. Characteristics of the Patients (n=37)

	No (%)
Gender	
Male	16 (43)
Female	21 (57)
Median age at diagnosis (yr)	10.7 (range 3.8-16.7)
Diagnosis	
Osteosarcoma	15 (40)
Medulloblastoma	14 (38)
Germ cell tumor	7 (19)
Hepatoblastoma	1 (3)
Cranial radiation	
Yes	16 (43)
No	21 (57)
Individual dose of cisplatin (median mg/m ² /cycle)	100 (range 56-200)
Cumulative dose of cisplatin (median mg/m ²)	480 (range 200-1,490)

Table 2. Risk Factors of Hearing Loss Related to Cisplatin Therapy

Characteristic	No hearing loss (n=20)	Hearing loss (n=17)	P value
Gender			
Male	8	8	0.67
Female	12	9	
Age at treatment (years)			
<12	11	15	0.04
≥12	9	2	
Cranial radiation			
Yes	8	8	0.67
No	12	9	
Individual dose of cisplatin (mg/m ² /cycle)			
<120	10	11	0.37
≥120	10	6	
Cumulative dose of cisplatin (mg/m ²)			
<500	19	9	0.005
≥500	1	8	

이와 cisplatin의 누적량을 가지고 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 두 인자가 모두 청력발생의 위험을 증가시켰다. Cisplatin 누적량 500 mg/m² 이상을 투여 받은 환아는 500 mg/m² 미만으로 받았던 환아에 비해서 청력장애가 발생할 가능성이 25배 이상 높았다(95% confidence interval (CI): 1.8-349.6, P=0.005). 그리고 12세 미만의 환아는 12세 이상의 환아에 비해 청력장애의 위험도가 9.8배이었다(95% CI: 1.0-97.5, P=0.04).

고 찰

지난 30년간 소아암에 대한 항암화학요법, 방사선치료, 수술, 지지요법의 발전으로 생존율이 증가하였다⁸⁾. Cisplatin은 소아의 고형종양에서 유용하게 사용되는 항암약제이다. 하지만 이독성 등의 부작용으로 인해서 cisplatin의 사용이 제한되게 된다.

소아에서 발생하는 청력 소실은 언어발달, 교육, 사회성, 그리고 인격발달에 지대한 영향을 미칠 수 있다. Bess등⁹⁾은 정도의 감각신경성 난청이 있는 1,218명의 환아를 대상으로 한 연구에서 37%의 환아들이 한 학년 유급된 것을 보고하였으며, Tharped 등¹⁰⁾은 정도의 감각신경성 난청이 있는 학령기 아동은 사회성과 인격발달에 어려움을 겪고 있다고 발표하였다.

체내에 투여된 cisplatin은 와우 조직(cochlea tissue) 내에서 superoxide anion 등의 활성 산소종(reactive oxygen species)의 발생과 glutathione 및 항산화효소의 결핍을 유발하여 와우 조직 내 세포의 apoptosis가 일어나도록 한다. 이후 와우의 3가지 주조직인 Corti기관(organ of Corti), 척수 신경절 세포(spiral ganglion cell), 그리고 외벽의 수축을 일으키며, 결국 고주파수 영역의 청력소실을 발생시킨다¹¹⁻¹⁴⁾. Cisplatin에 의해 발생한 이독성은 주로 비가역적 양측성 고주파수 영역의 감각신경성난청이

특징이며 cisplatin의 누적농도가 증가할수록 이독성은 저주파수 영역으로 진행된다¹⁵⁾.

소아에서 cisplatin에 의한 이독성의 발생빈도는 26-90%까지 다양하게 보고되고 있다³⁾. 1983년에 McHaney 등¹⁵⁾은 cisplatin 투여 3주 후에 88%의 환아에서 고주파수 영역의 청력장애가 발생하였음을 보고하였다. Schell 등¹⁶⁾은 146명의 환아들을 1년 간 관찰한 결과 환아의 50%에서 고주파수 영역의 청력장애 그리고 11%의 환아에서 언어영역 주파수의 청력장애가 발생하는 것을 발표하였다. 본 연구에서는 37명의 대상 환아들 중 17명(46%)에서 청력장애가 발생하였다.

Cisplatin의 축적용량은 이독성 발생과 관련된 여러 연구에서 입증된 가장 주요한 인자 중 하나이다¹⁶⁻²⁰⁾. Cisplatin의 축적 용량이 300-400 mg/m² 보다 증가하였을 때에 이독성과의 발생이 유의하게 증가하였다^{3, 4, 6, 7)}. 본 연구에서는 cisplatin의 축적 용량이 500 mg/m² 보다 증가하였을 때에 이독성 발생 빈도가 유의하게 증가하였다.

Cisplatin을 투여 받았을 때의 나이가 어릴수록 이독성의 발생 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다^{19, 21)}. Li 등⁶⁾은 5세 미만의 환아는 15-20세 사이의 환아에 비해서 이독성 발생이 8배가 높다고 하였다. 일부 연구에서는 12세 내지는 15세 미만의 환아에서 이독성의 발생이 높다고 보고하였다^{3, 22)}. 나이가 어릴수록 이독성의 위험도가 증가하는 것은 와우세포의 미성숙과 관련된 것으로 알려져 있다²³⁾. 이번 연구에서는 12세 미만의 환아들이 12세 이상의 환아들보다 의미 있게 이독성 발생이 증가하였다. 그러나 최소 연령이 3.8세로 이전에 보고된 5세 미만의 환아들과 이독성 간의 연관성을 살피기에는 부족하며 향후 더 어린 연령에 대한 연구가 필요할 것으로 생각이 된다.

Bertolini 등²⁰⁾은 동일한 cisplatin 누적량을 받은 환아들 중 200 mg/m²의 개별용량을 투여 받은 환아군이 100 mg/m²의 군보다 이독성의 발생이 증가하였다고 보고하였다. Lewis 등⁷⁾은 동일한 누적량을 투여 받은 골육종 환아들에서 120 mg/m²의 개별용량을 일회 투여한 환아군이 60 mg/m²을 2일간 투여 받은 군보다 이독성의 발생이 유의하게 증가함을 보고하였다. 하지만 본 연구에서는 cisplatin의 개별용량과 이독성 발생간에 의미 있는 연관성을 보이지 않았다.

Shell 등¹⁶⁾은 이전 두개 방사선 조사와 뇌종양이 cisplatin 이독성의 악화인자로 작용한다고 보고하였고, Chen 등²⁴⁾은 48Gy 이상의 두개 방사선 조사는 감각신경성 난청을 유발할 수 있다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 두개 방사선 조사유무와 cisplatin의 이독성과의 연관성은 발견되지 않았다.

Cisplatin에 의해 발생하는 이독성은 치료 종결 후에도 호전되지 않거나 진행되는 것으로 알려져 있다. Knight 등³⁾은 이독성이 발생한 14명의 환아들을 치료 종료 후 44개월까지 관찰하였을 때에 이독성이 호전되지 않았으며 오히려 3명의 환아들은 더 악화된 것을 보고하였다. 또한 Bertolini 등²⁰⁾은 cisplatin 치료 종료 후 2년 이상의 장기간 관찰상 청력 소실군이 39% 증가함을

보고하였다. 본 연구에서도 22개월(3-68)간의 관찰에서 cisplatin에 의한 이독성은 호전되지 않았다.

Cisplatin의 이독성 기전에 대한 연구와 더불어서 이독성을 예방할 수 있는 방법들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Dihyldithiocarbamate, methylthiobenzoic acid, ebselen, N-acetylcystein, lipoic acid 그리고 amifostine 등의 항산화물질들이 동물연구 및 일부 임상실험에서 cisplatin에 의한 이독성을 예방하는 효과들이 입증되고 있다^{14, 25-31}). Fouladi 등³¹)은 수모세포종을 진단받고 cisplatin을 포함한 항암화학요법을 투여받은 환자를 대상으로 cisplatin투여 전과 투여 중에 amifostine을 함께 투여한 경우에 대조군과 비교하여 의미있는 이독성 예방효과가 있다는 연구 보고를 발표하였다.

본 연구는 cisplatin만 투여한 환아들을 대상으로 하였다. Carboplatin은 이독성의 발생이 적은 것으로 알려져 있다^{19, 32}). 항후 carboplatin단독 투여 및 cisplatin과의 병합 투여시에 이독성에 대한 위험도를 연구하는 것이 필요하다.

결론적으로 진단 시 12세 미만의 어린 나이와 cisplatin의 누적량이 500 mg/m² 이상인 환아에서는 cisplatin에 의한 이독성의 발생이 증가하였으며, 이는 치료 종료 후에도 호전되지 않았다. 이에 위험인자를 지닌 환아들의 주기적인 청력검사가 필요하며, 이독성 발생의 예방에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: Cisplatin은 소아 고형종양의 치료에 효과적으로 사용되는 항암제이다. 그러나 이독성의 발생은 cisplatin의 사용을 제한하고 있다. 이에 저자들은 cisplatin을 투여 받은 소아 고형종양 환아에서 발생한 이독성의 특징과 관련 인자들을 알아보고자 하였다.

방법: 2001년 1월부터 2008년 1월까지 서울아산병원 소아과에서 고형종양으로 cisplatin을 포함한 항암치료를 받았고, 청력검사를 시행 받은 37명의 환아를 대상으로 하였다. 대상 환아의 진단 시 나이, 성별, 진단명, 두개 방사선 조사 여부, 그리고 cisplatin의 개별용량 및 누적량을 조사하였다. 청력검사는 항암치료 전과 종료 후에 순음청력검사를 시행하였다.

결과: 37명 환아의 기저 질환은 골육종 15례, 수모세포종 14례, 생식세포종양 7례, 그리고 간모세포종 1례이었다. 진단 시 정중 연령은 10.7세(3.8-16.7)이었고 남아가 16명, 여아가 21명이었다. 투여된 cisplatin의 정중 개별용량은 100 mg/m²/cycle (56-200), 그리고 정중 누적량은 480 mg/m² (200-1,490)이었다. 16명(43%)의 환아가 두개 방사선 조사를 받았다. 치료 종료 후 시행한 청력검사서 청력장애를 보인 환아들은 17명(46%)이었다. 진단 시 나이가 12세 미만인 군($P=0.04$)과 cisplatin 누적량 500 mg/m² 이상인 군($P=0.005$)에서 이독성의 발생이 유의하게 증가하였다. 환아의 성별, 진단명, 두개 방사선 조사 여부, 그리고 cisplatin의 개별용량과 이독성의 발생과는 유의한 차

이는 없었다. 정중 22개월(3-68)의 추적관찰 기간 동안 청력장애를 보인 16명의 환아들은 장애가 호전되지 않았다.

결론: 진단 시 12세 미만과 누적량 500 mg/m² 이상의 cisplatin 투여받은 환아군에서 cisplatin에 의한 이독성의 빈도가 유의하게 증가하였으며 청력장애 발생 시에는 치료 종료 후에도 호전되지 않았다. 이에 위험인자를 지닌 환아들의 주기적인 청력검사가 필요하며, 이독성 발생의 예방에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

References

- Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today* 2005;10:1313-21.
- Davis JM, Elfenbein J, Schum R, Bentler RA. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. *J Speech Hear Disord* 1986;51:53-62.
- Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol* 2005;23:8588-96.
- Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:295-300.
- Parsons SK, Neault MW, Lehmann LE, Brennan LL, Eickhoff CE, Kretschmar CS, et al. Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:669-74.
- Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 2004;40:2445-51.
- Lewis MJ, DuBois SG, Fligor B, Li X, Goorin A, Grier HE. Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:387-91.
- Fujimoto T. Current status in treatment of childhood cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995;22:1295-301.
- Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear* 1998;19:339-54.
- Tharpe AM, Bess FH. Minimal, progressive, and fluctuating hearing losses in children. Characteristics, identification, and management. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:65-78.
- Clerici WJ, Hensley K, DiMartino DL, Butterfield DA. Direct detection of ototoxicant-induced reactive oxygen species generation in cochlear explants. *Hear Res* 1996;98:116-24.
- Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, de Groot H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:27-34.
- van Ruijven MW, de Groot JC, Klis SF, Smoorenburg GF. The cochlear targets of cisplatin: an electrophysiological and morphological time-sequence study. *Hear Res* 2005;205:241-8.
- Kopke RD, Liu W, Gabaizadeh R, Jacono A, Feghali J, Spray

- D, *et al.* Use of organotypic cultures of Corti's organ to study the protective effects of antioxidant molecules on cisplatin-induced damage of auditory hair cells. *Am J Otol* 1997;18:559-71.
- 15) McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA, Green AA. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *J Pediatr* 1983;102:314-7.
 - 16) Schell MJ, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M, *et al.* Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1989;7:754-60.
 - 17) Skinner R, Pearson AD, Amineddine HA, Mathias DB, Craft AW. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J Cancer* 1990;61:927-31.
 - 18) Pasic TR, Dobie RA. cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991;101:985-91.
 - 19) Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006;107:417-22.
 - 20) Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, *et al.* Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:649-55.
 - 21) Ilveskoski I, Saarinen UM, Wiklund T, Perkkio M, Salmi TT, Lanning M, *et al.* Ototoxicity in children with malignant brain tumors treated with the "8 in 1" chemotherapy protocol. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:26-31.
 - 22) Stohr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E, *et al.* Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Cancer Invest* 2005;23:201-7.
 - 23) Murakami T, Inoue S, Sasaki K, Fujimoto T. Studies on age-dependent plasma platinum pharmacokinetics and ototoxicity of cisplatin. *Sel Cancer Ther* 1990;6:145-51.
 - 24) Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister DG, Kraus DH, Hunt MA, *et al.* Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2006;106:820-9.
 - 25) Gabaizadeh R, Staecker H, Liu W, Kopke R, Malgrange B, Lefebvre PP, *et al.* Protection of both auditory hair cells and auditory neurons from cisplatin induced damage. *Acta Otolaryngol* 1997;117:232-8.
 - 26) Choe WT, Chinosornvatana N, Chang KW. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate. *Otol Neurotol* 2004;25:910-5.
 - 27) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Endo T, Shiga A, Iguchi F, *et al.* Role of reactive radicals in degeneration of the auditory system of mice following cisplatin treatment. *Acta Otolaryngol* 2004;124:1131-5.
 - 28) Whitworth CA, Ramkumar V, Jones B, Tsukasaki N, Rybak LP. Protection against cisplatin ototoxicity by adenosine agonists. *Biochem Pharmacol* 2004;67:1801-7.
 - 29) Lynch ED, Gu R, Pierce C, Kil J. Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen. *Hear Res* 2005;201:81-9.
 - 30) Lynch ED, Gu R, Pierce C, Kil J. Combined oral delivery of ebselen and allopurinol reduces multiple cisplatin toxicities in rat breast and ovarian cancer models while enhancing anti-tumor activity. *Anticancer Drugs* 2005;16:569-79.
 - 31) Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassall T, *et al.* Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3749-55.
 - 32) Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, King AA, Karzon R, Hayashi RJ. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:130-4.