

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.02.008

# 铂类药物所致实体肿瘤患儿听力损伤

## Acoustic Injury Induced by Platinum in Children with Solid Tumors

童楚鸿<sup>1</sup> 白杰<sup>2</sup> 刘晶<sup>1</sup> 赵文<sup>1</sup> 段超<sup>1</sup> 王希思<sup>1</sup> 金眉<sup>1</sup> 马晓莉<sup>1</sup> 苏雁<sup>1#</sup> 刘海红<sup>2#</sup>

TONG Chu-hong, BAI Jie, LIU Jing, ZHAO Wen, DUAN Chao, WANG Xi-si, JIN Mei, MA Xiao-li, SU Yan, LIU Hai-hong

**【摘要】目的** 探究顺铂、卡铂与儿童实体肿瘤应用铂类药物与发生听力损伤的关系。**方法** 选取2020年1月~2023年12月于首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤内科应用卡铂和/或顺铂的实体肿瘤患儿进行听力监测,运用R语言进行统计学分析。**结果** 共纳入622例患儿,其中72例(11.6%)发生听力损伤,出现听力损伤的中位时间为开始应用铂类药物的第12个月(1~124个月)。多因素分析显示,顺铂、顺铂合用卡铂、颅脑放疗、清髓剂量卡铂治疗、顺铂同时应用速尿与听力损伤相关( $P<0.05$ )。顺铂累积剂量与听力损伤之间呈非线性关系,当顺铂累积剂量大于680 mg/m<sup>2</sup>时,顺铂累积剂量每增加100 mg/m<sup>2</sup>,发生听力损伤的风险增加50%。卡铂与听力损伤关系不确定( $P>0.05$ )。**结论** 顺铂与实体肿瘤患儿听力损伤风险相关,当顺铂累积剂量超过680 mg/m<sup>2</sup>时,患儿听力损伤的风险明显升高。

**【关键词】** 儿童;实体肿瘤;抗肿瘤治疗;顺铂;卡铂;耳毒性

**【中图分类号】** R764.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-4933(2025)02-0140-05

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between cisplatin and carboplatin and hearing loss caused by platinum drugs in solid tumors in children. **Methods** From January 2020 to December 2023, children with solid tumors who used carboplatin and/or cisplatin in the Department of Medical Oncology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, were enrolled for hearing monitoring and statistical analysis using R language. **Results** 622 children were included in this study, of which 72 (11.6%) developed hearing loss, and the median time of hearing loss was 12 months (1-124 months) after the initiation of platinum drugs. Multivariate analysis showed that cisplatin, cisplatin combined with carboplatin, cranial radiotherapy, and cisplatin with furosemide were associated with hearing loss ( $P<0.05$ ). There was a nonlinear relationship between the cumulative cisplatin dose and hearing loss, with a 50% increase in the risk of hearing loss for every 100 mg/m<sup>2</sup> increase in cisplatin when the cumulative cisplatin dose was greater than 680 mg/m<sup>2</sup>. The relationship between carboplatin and hearing loss was uncertain ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Cisplatin is associated with the risk of hearing loss in children with solid tumors. When the cumulative dose of cisplatin exceeds 680 mg/m<sup>2</sup>, the risk of hearing loss is significantly increased.

**【Key words】** Children; Solid tumors; Anti-tumor therapy; Cisplatin; Carboplatin; Ototoxicity

## 1 引言

铂类药物作为细胞周期非特异性细胞毒药物广泛应用于实体肿瘤儿童的治疗。由于结构和理化性质上存在差异,表现出不同的毒副作用<sup>[1]</sup>。其中顺铂和卡铂为儿童实体肿瘤常用的铂类药物,以耳毒性多见。铂类药物通过多种途径进入毛细胞,增加X蛋白的表达和钙离子通道阻滞剂的生成,二者共同作用使毛细胞凋亡从而发生

听力损伤<sup>[2,3]</sup>。听力损伤主要表现在高频听力损失,影响患儿对辅音的辨别能力,干扰语音清晰度的识别,对患儿教育和社会情感发展造成负面影响<sup>[4,5]</sup>。顺铂与肿瘤患者发生听力损伤相关,但是对于顺铂累积剂量与听力损伤的关系存在差异<sup>[6-9]</sup>。卡铂与听力损伤的关系研究结果差异较大<sup>[8,10-12]</sup>。本研究针对应用顺铂和卡铂的儿童实体肿瘤患者,探讨应用顺铂及卡铂与听力损伤的关系

基金项目:国家自然科学基金“儿童神经母细胞瘤和肝母细胞瘤防控新策略研究”(82293660/82293665);国家重点研发计划资助“以数据驱动的儿童重大疾病临床用药规范和监管科学研究”(2023YFC2706100/2023YFC2706101)

作者单位:1 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤内科/儿童肿瘤中心/儿童肿瘤国家临床重点专科/首都医科大学基础-临床联合实验室(儿童肿瘤发病机制与创新药物研究实验室)/儿科重大疾病研究教育部重点实验室 北京 100045

2 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科/儿童耳鼻咽喉头颈外科疾病北京重点实验室 北京 100045

作者简介:童楚鸿 硕士 住院医师;研究方向:儿童实体肿瘤

通讯作者:苏雁, E-mail: suyuanbch@sina.com; 刘海红, E-mail: liuhaihong@bch.com.cn

#为共同通讯作者

及相关危险因素,为铂类药物在临床中的应用提供凭证,为优化治疗方案、减少听力损伤风险提供数据支持。

## 2 材料与方法

### 2.1 研究对象

选取应用卡铂和/或顺铂的实体肿瘤儿童,定期进行听力监测。本研究已征得患儿家长/监护人同意并签署知情同意书。

纳入标准:①2020年1月~2023年12月于首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤内科明确诊断的新发实体肿瘤患儿,应用卡铂和/或顺铂治疗。②在应用卡铂和/或顺铂治疗前完成听力检测,结果为正常,在治疗中及停药后定期进行听力评估。

排除标准:①非本院初诊;②接受卡铂和/或顺铂治疗前未行听力检测或检测结果异常;③有影响听力的既往史及手术史;④无法获得完整病历资料及听力结果;⑤未进行听力随访检查;⑥患儿或家长拒绝参加本研究或拒绝签署知情同意书。

### 2.2 实体肿瘤的诊断及治疗

2.2.1 诊断 所有入组患儿均根据肿瘤病理学、肿瘤标志物和影像学进行诊断、分期分组。

2.2.2 治疗 根据诊断及分期分组,采用外科手术、化疗和/或放疗相结合的多学科联合治疗模式。依据北京儿童医院肿瘤内科实体瘤专业诊疗规范选择以下方案。

含有顺铂的方案:①CVP方案:应用于高危神经母细胞瘤,顺铂 50 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 4 天;②CSV(D)方案:应用于肝母细胞瘤,顺铂 90 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 1 天;③PEB方案:应用于颅外生殖细胞瘤,顺铂 20 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 5 天。

含有卡铂的方案:①CBVP方案:应用于中低危神经母细胞瘤,卡铂 200 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 3 天;②VEC方案:应用于视网膜母细胞瘤,卡铂 560 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 1 天;③VC方案:应用于视路胶质瘤,卡铂 560 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 1 天;④清髓剂量卡铂预处理方案:卡铂 300 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 4 天。

### 2.3 听力检测<sup>[13]</sup>

2.3.1 听力检测频率 在应用铂类药物前、化疗过程中每 2 个疗程、停止治疗时、停药后随访过程中每年检测听力 1 次。

2.3.2 听力检测方法 ①纯音测听:5 岁以上可配合患儿进行纯音测听,直观反映受试患儿的听力情况。②行为听力检测:3 岁以上可配合及 5 岁以上不能完全配合纯音测听的患儿进行行为听力检测。通过给予被测试者声刺激,观察行为反应了解其听力水平。③听性脑干反应

阈值:3 岁以下无法配合及 3~5 岁不能配合行为听力检测的患儿进行听性脑干反应测听。以 V 波的反应阈值进行听力水平的客观评估。

### 2.4 听力损伤

2.4.1 定义 按照国际儿科肿瘤学会(international society of paediatric oncology, SIOP)量表<sup>[14]</sup>标准,≥2 级即有听力损伤(表 1)。

表 1 SIOP 听力损伤量表

等级	阈值(dB)	频率
0	≤20*	所有频率
1	>20*	>4000 Hz(6000 或 8000 Hz)*
2	>20*	≥4000 Hz*
3	>20*	≥2000 Hz 或 3000 Hz*
4	>40*	≥2000 Hz*

注:\*包括 2000~8000 Hz 频率

2.4.2 听力损伤频率:①高频听力损伤:听阈频率>2000 Hz 时出现的听力损伤;②低频听力损伤:听阈频率<2000 Hz 时出现的听力损伤。

### 2.5 统计分析

本研究定量资料符合正态分布采用均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验;不符合正态分布采用中位数(范围)表示,比较采用非参数检验。定性资料采用例数(%)表示。用单因素 Logistic 回归分析各危险因素暴露对听力检测结果的影响。使用多因素 Logistic 回归模型评估听力损伤直接候选危险因素。通过拟合曲线得到铂类药物累积剂量与听力损伤的剂量-反应关系,确定拐点后,使用两段线性回归模型检验阈值和饱和效应。以上统计学检测均使用 R(3.6.3 版),*P*<0.05 为结果具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 患儿基本临床特征

纳入研究的 622 例患儿,中位诊断年龄为 33 月(1~208 月)。360 例(57.9%)为神经母细胞瘤,74 例(11.9%)肝母细胞瘤,72 例(11.6%)视网膜母细胞瘤,60 例(9.6%)生殖细胞瘤,15 例(2.4%)横纹肌肉瘤,11 例(1.8%)视路胶质瘤和 30 例(4.8%)其他肿瘤。622 例患儿在接受铂类药物药物治疗中,291 例(46.8%)患儿单用顺铂治疗,394 例(63.3%)患儿单用卡铂治疗,63 例(10.1%)患儿接受顺铂和卡铂治疗。126 例(20.3%)患儿接受过颅脑手术,46 例(7.4%)患儿接受过颅脑放疗,25 例(4.1%)患儿接受过清髓剂量卡铂治疗,7 例(1.1%)患儿接受过脑室腹腔分流术。207 例(33.3%)患儿联合应用顺铂和速尿,24 例(3.9%)患

儿联合应用顺铂和万古霉素(表2)。

3.2 应用铂类药物后发生听力损伤分析

3.2.1 应用铂类药物后出现听力损伤的时间 622例患儿听力监测的中位随访时间为32个月(6~124个月),其中72例(11.6%)患儿在随访期间出现了听力损伤,其中高频听力损伤占71例(98.6%),低频听力损伤仅有1例(1.4%)。出现听力损伤的中位时间为铂类药物开始治疗后12个月(1~124个月)。291例单用顺铂的患儿有60例(41.7%)发生听力损伤,394例单用卡铂的患儿中30例(25%)发生听力损伤,63例合并使用顺铂和卡铂的患儿中有18例(83.3%)发生听力损伤。

3.2.2 单因素及多因素 Logistic 回归分析 单因素 Logistic 回归分析发现,顺铂、卡铂、顺铂及卡铂、性别、颅脑放疗、清髓剂量卡铂治疗、脑室腹腔分流术、合并应用速尿、万古霉素与听力损伤相关( $P<0.05$ )(表2)。多因素 Logistic 回归分析显示,顺铂、顺铂及卡铂、性别、清髓剂量卡铂治疗、颅脑放疗、同时应用速尿与听力损伤相关( $P<0.05$ ),而卡铂、脑室腹腔分流术、顺铂同时应用万古霉

素与听力损伤不相关( $P>0.05$ )。

3.3 顺铂与听力损伤的相关性分析

接受顺铂治疗的291例患儿中228例(78.4%)单用顺铂治疗,63例(21.6%)合并应用卡铂。共有60例(20.6%)患儿发生听力损伤,231例(79.4%)患儿未发生听力损伤。顺铂中位累积剂量为540 mg/m<sup>2</sup>(75~1400 mg/m<sup>2</sup>)。对接受顺铂治疗的291例患儿进行单因素及多因素 Logistic 回归分析,单因素 Logistic 回归分析显示,性别、顺铂累积剂量、颅脑放疗、清髓剂量卡铂治疗、合并应用速尿与听力损伤相关( $P<0.05$ )。年龄、同时应用卡铂、颅脑手术、是否接受脑室腹腔分流术及是否合并应用万古霉素与顺铂治疗患儿听力损伤不相关( $P>0.05$ )(表3)。多因素 Logistic 回归分析中,顺铂累积剂量、颅脑放疗、清髓剂量卡铂治疗、同时应用速尿与听力损伤相关( $P<0.05$ ),性别与听力损伤不相关( $P>0.05$ )。

运用R语言对顺铂累积剂量与听力损伤进行曲线拟合分析,结果提示顺铂的累积剂量与听力损伤之间呈非线性关系,曲线中存在一个拐点,在拐点前,顺铂累积剂

表2 622例患儿基本临床特征及单因素分析

	总人群(%) n=622	发生听力损伤(%) n=72	未发生听力损伤(%) n=550	单因素分析	
				OR (95%CI)	P
性别					
女	302 (48.6)	21 (29.2)	281 (51.1)	1.0	<0.001*
男	320 (51.4)	51 (70.8)	269 (48.9)	2.5 (1.5, 4.3)	
年龄					
<3岁	476 (76.5)	51 (70.8)	425 (77.3)	1.0	0.227
≥3岁	146 (23.5)	21 (29.2)	125 (22.7)	1.4 (0.8, 2.4)	
肿瘤类型					
神经母细胞瘤	360 (57.9)	46 (63.9)	314 (57.1)		
肝母细胞瘤	74 (11.9)	11 (15.3)	63 (11.5)		
视网膜母细胞瘤	72 (11.6)	2 (2.8)	70 (12.7)		
生殖细胞肿瘤	60 (9.6)	3 (4.2)	57 (10.4)		
横纹肌肉瘤	15 (2.4)	2 (2.8)	13 (2.4)		
视路胶质瘤	11 (1.8)	1 (1.4)	10 (1.8)		
其他 <sup>#</sup>	30 (4.8)	7 (9.7)	23 (4.2)		
接受铂类药物种类					
顺铂	291 (46.8)	60 (83.3)	231 (42.0)	6.9 (3.6, 13.1)	<0.001*
卡铂	394 (63.3)	30 (41.7)	364 (66.2)	0.4 (0.2, 0.6)	<0.001*
顺铂+卡铂	63 (10.1)	18 (25.0)	45 (8.2)	7.1 (3.8, 15.2)	<0.001*
颅脑手术	126 (20.3)	14 (19.4)	112 (20.4)	0.9 (0.5, 1.8)	0.855
颅脑放疗	46 (7.4)	15 (20.8)	31 (5.6)	4.4 (2.2, 8.6)	<0.001*
清髓剂量卡铂治疗	25 (4.0)	10 (13.9)	15 (2.7)	5.8 (2.5, 13.4)	<0.001*
脑室腹腔分流术	7 (1.1)	3 (4.2)	4 (0.7)	5.9 (1.3, 27.1)	0.021*
合并用药					
速尿	207 (33.3)	52 (72.2)	155 (28.2)	6.6 (3.8, 11.4)	<0.001*
万古霉素	24 (3.9)	7 (9.7)	17 (3.1)	3.4 (1.3, 8.4)	0.009*

注: #其他类型肿瘤包括髓母细胞瘤6例、星形细胞瘤6例、胰母细胞瘤4例、纵膈淋巴上皮瘤样癌4例、脉络丛乳头状癌3例、鼻咽癌2例、横纹肌样瘤2例、尤文肉瘤1例、上皮样肉瘤1例、肾上腺皮质癌1例; \*表示 $P<0.05$ ,下同

表3 291例应用顺铂患儿的临床特征及单因素分析

		总人群(%) n=291	发生听力损伤(%) n=60	未发生听力损伤(%) n=231	单因素分析	
					OR (95%CI)	P
性别	女	130 (44.7)	18 (30.0)	112 (48.5)	1.0	0.011*
	男	161 (55.3)	42 (70.0)	119 (51.5)	2.2 (1.2, 4.0)	
年龄	<3岁	205 (70.4)	34 (56.7)	134 (58.0)	1.0	0.932
	≥3岁	86 (29.6)	26 (43.3)	97 (42.0)	1.0 (0.6, 1.9)	
顺铂累积剂量		291 (100)			1.3 (1.1, 1.5)	0.011*
同时应用卡铂		63 (21.6)	18 (30.0)	45 (19.5)	1.8 (0.9, 3.4)	0.080
颅脑手术		29 (10.0)	7 (11.7)	22 (9.5)	1.3 (0.5, 3.1)	0.622
颅脑放疗		30 (89.7)	12 (20.0)	18 (7.8)	3.0 (1.3, 6.5)	0.007*
清髓剂量卡铂治疗		25 (8.6)	10 (16.7)	15 (6.5)	2.9 (1.2, 6.8)	0.016*
脑室腹腔分流术		5 (1.7)	2 (3.3)	3 (1.3)	2.6 (0.4, 16.1)	0.297
合并用药	速尿	190 (65.3)	51 (85.0)	139 (60.2)	3.8 (1.8, 8.0)	<0.001*
	万古霉素	22 (7.6)	7 (11.7)	15 (6.5)	1.9 (0.7, 4.9)	0.183

量与听力损伤无相关性,在拐点后,二者之间的关系近似于线性关系(图1)。为了确定拐点,运用R语言进一步进行阈值效应分析,确定曲线拐点为680 mg/m<sup>2</sup>,当顺铂累积剂量小于680 mg/m<sup>2</sup>时,提示顺铂累积剂量与听力损伤无相关性;当顺铂累积剂量大于680 mg/m<sup>2</sup>时,顺铂累积剂量每增加100 mg/m<sup>2</sup>,发生听力损伤的风险增加50%(表4)。

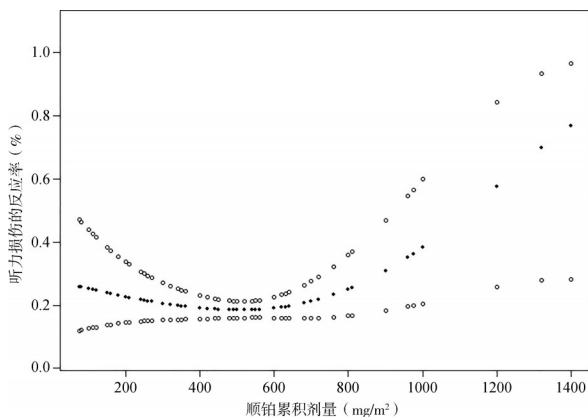


图1 顺铂累积剂量与听力损伤的剂量-反应关系  
注:中间曲线为剂量-反应关系曲线,上下2条曲线为95%置信区间曲线

表4 顺铂累积剂量与听力损伤风险的阈值效应分析

	N(%)	OR (95%CI)	P
拐点		680 mg/m <sup>2</sup>	
<680 mg/m <sup>2</sup>	258 (88.7)	0.9 (0.8, 1.1)	0.470
≥680 mg/m <sup>2</sup>	33 (11.3)	1.5 (1.1, 2.2)	0.015*

### 3.4 卡铂与听力损伤的相关性分析

卡铂与听力损伤的关系无统计学意义(P=0.261)。为进一步探究两者关系,对不同危险因素下卡铂与听力损伤的关系进行分析。单独使用卡铂的394例患儿中30例(7.6%)发生听力损伤,卡铂中位累积剂量为1680 mg/

m<sup>2</sup>(100~8400 mg/m<sup>2</sup>)。单因素Logistic回归分析显示,性别、年龄、瘤种、颅脑手术、颅脑放疗、脑室腹腔分流术、合并应用卡铂和速尿及万古霉素,均与听力损伤无相关性(P>0.05)。进一步对卡铂累积剂量与听力损伤的相关性进行曲线拟合分析,结果显示两条95%置信区间曲线趋势不一致且有重合部分,提示无统计学关联,即卡铂累积剂量与听力损伤无相关性(图2)。

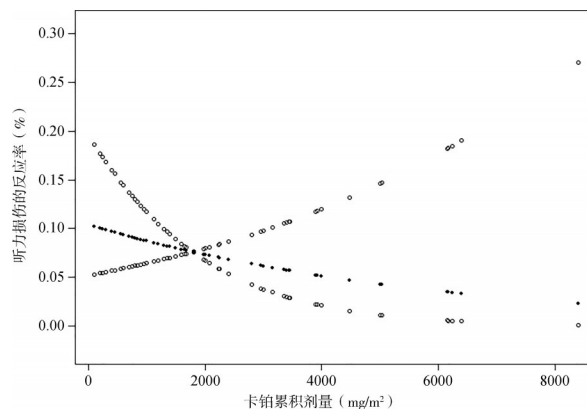


图2 卡铂累积剂量与听力损伤的风险的剂量-反应关系  
注:中间曲线为剂量-反应关系曲线,上下2条曲线为95%置信区间曲线,95%置信区间曲线趋势不一致且有重合部分,提示无相关性

## 4 讨论

顺铂已被证实是听力损伤风险最大的铂类药物<sup>[15]</sup>。本研究通过R语言进行曲线拟合分析发现,顺铂累积剂量与听力损伤的风险呈非线性关系,当顺铂累积剂量小于680 mg/m<sup>2</sup>时,顺铂累积剂量与听力损伤无关;当累积剂量大于680 mg/m<sup>2</sup>时,剂量每增加100 mg/m<sup>2</sup>,发生听力损伤的风险增加50%。因此,对于实体肿瘤患儿,当顺铂累积剂量大于680 mg/m<sup>2</sup>,须密切关注听力损伤。这与其

他研究结果一致,当顺铂累积剂量在较小范围内,其与听力损伤未提示显著相关性,当累积剂量增加到一定范围后,顺铂累积剂量与听力损伤的风险提示呈线性关系,因此提示当顺铂累积剂量与听力损伤可能呈非线性关系<sup>[3,8,16]</sup>。在一项针对儿童及成人实体肿瘤的研究中<sup>[7]</sup>,顺铂累积剂量每增加100 mg/m<sup>2</sup>,听力损伤的风险增加10%~20%。在针对生殖细胞瘤和儿童血液肿瘤疾病的研究中也得出了相似的结论<sup>[6,16]</sup>,均表明顺铂累积剂量与听力损伤呈线性正相关关系,与本研究的结果不同,这可能由于种族不同,瘤种不同以及治疗方案不一造成的偏倚,且这些研究是基于线性关系的统计学方法进行分析,因此得到的结果也不尽相同。未来需设计前瞻性研究进一步确定顺铂累积剂量与听力损伤之间的非线性关系与阈值拐点。在不同类型、危险程度、用药方案的肿瘤患者中寻找与听力损伤相关的危险因素,并探寻铂类药物与其之间的关联。

除顺铂累积剂量外,本研究提示颅脑放疗、清髓剂量卡铂预处理治疗、合并应用速尿是应用顺铂患儿发生听力损伤的危险因素。与此前的相关研究一致<sup>[5-9,15,17]</sup>。因此,在实体肿瘤患儿接受顺铂治疗同时接受以上危险因素治疗时,需加强对听力的监测。本研究患儿年龄、脑室腹腔分流术、合并应用万古霉素未发现与听力损伤相关,与既往研究不一致<sup>[3,6,7,18]</sup>。本研究应用脑室腹腔分流术、合并应用万古霉素的人数少,因此不排除由于数量偏倚造成,未来需要更大规模、设计良好的前瞻性研究揭示结果。

既往的研究卡铂与听力损伤的关系有不同结果。一项头颈部肿瘤研究显示<sup>[9]</sup>,卡铂累积剂量每增加1000 mg/m<sup>2</sup>,听力损伤风险增加40%,且随着时间的增长,听力损伤发生率每年增长约20%,该研究中卡铂中位累积剂量为2125 mg/m<sup>2</sup>。另一项应用铂类药物治疗实体肿瘤的研究显示<sup>[7]</sup>,在顺铂的基础上应用卡铂与患儿发生听力损伤相关。但在其他研究中<sup>[11,12,16]</sup>,卡铂与听力损伤的关系并未被证实。本研究对应用铂类药物治疗的人群进行多因素分析研究提示,单用卡铂与听力损伤的关系无统计学意义。为进一步探究卡铂与听力损伤的原因,本研究对不同条件下二者的关系进行探索,发现均不相关,也在调节其他危险因素后对卡铂累积剂量与听力损伤的关系进行探索,结果亦不相关。提示在本研究中单用卡铂与听力损伤不相关。虽然以上两篇文献均提示卡铂与听力损伤相关,但是其中一项研究是在头颈部放疗基础上应用卡铂,而另一项研究则是在顺铂基础上加用卡铂。本研究提示联合应用顺铂与卡铂与听力损伤相关。因此,关于单用卡铂是否为听力损伤的危险因素还需要进一步研

究,在其他与铂类药物耳毒性相关的危险因素上应用卡铂可能与听力损伤相关。

## 5 结论

本研究中顺铂的应用与患儿听力损伤的风险存在相关性,当顺铂累积剂量超过680 mg/m<sup>2</sup>时,听力损伤的风险急剧上升,且随着剂量增加,听力损伤的风险发生率亦随之攀升。在顺铂治疗过程中,接受颅脑放疗、清髓剂量卡铂预处理治疗以及同时应用速尿,会增加听力损伤的风险,临床医师需加以关注。

## 参考文献

- [1] Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists[J]. Dalton Trans, 2018,47(19):6645-6653.
- [2] Strelb S, Baust K, Grabow D, et al. Auditory complications among childhood cancer survivors and health-related quality of life: a PanCareLIFE study[J]. J Cancer Surviv, 2025, 19(1):162-173.
- [3] Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose[J]. Eur J Cancer, 2004,40(16):2445-2451.
- [4] Neuwelt EA, Brummett RE, Doolittle ND, et al. First evidence of otoprotection against carboplatin-induced hearing loss with a two-compartment system in patients with central nervous system malignancy using sodium thiosulfate[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 286(1):77-84.
- [5] Landier W, Knight K, Wong FL, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales—a report from the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2014,32(6):527-534.
- [6] Clemens E, De Vries AC, Pluijm SF, et al. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study[J]. Eur J Cancer, 2016,69:77-85.
- [7] Moke DJ, Luo C, Millstein J, et al. Prevalence and risk factors for cisplatin-induced hearing loss in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional North American cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2021,5(4):274-283.
- [8] Schell MJ, McHaney VA, Green AA, et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation [J]. J Clin Oncol, 1989,7(6):754-760.
- [9] Keilty D, Khandwala M, Liu ZA, et al. Hearing Loss After Radiation and Chemotherapy for CNS and Head-and-Neck Tumors in Children [J]. J Clin Oncol, 2021,39(34):3813-3821.
- [10] Huitema AD, Spaander M, Mathjt RA, et al. Relationship between exposure and toxicity in high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiopeta and carboplatin[J]. Ann Oncol, 2002,13(3):374-384.
- [11] Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma[J]. J Clin Oncol, 2000,18(1):12-17.

(下转189页)