

10-1-1999

Cytoprotective agents in cancer chemotherapy

N. Voravud

A. Sookprasert

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Voravud, N. and Sookprasert, A. (1999) "Cytoprotective agents in cancer chemotherapy," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 43: Iss. 10, Article 6.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol43/iss10/6>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

Cytoprotective agents ในโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด

นรินทร์ วรวิทย์*
เอี่ยมแข สุขประเสริฐ*

Voravud N, Sookprasert A. Cytoprotective agents in cancer chemotherapy. Chula Med J 1999 Oct; 43(10): 747-57

Cytoprotective agents protect normal but not tumor tissues from cancer chemotherapy and thus decrease serious toxicity without a negative impact on antitumor effect. Due to the non-specific mechanisms of action, treatment with cytotoxic chemotherapy or radiotherapy is usually associated with unwanted toxic effects in normal tissues. The development of cytoprotective agents may be an innovative approach to augment the therapeutic efficacy of chemotherapy by minimizing the adverse effects of the chemotherapy. Several cytoprotectors are available in Oncology research (e.g. amifostine, dexrazoxane, and mesna). New cytoprotectors require appropriate assessment of cytoprotections in randomized trials with evaluation of both toxicity and efficacy. The latter endpoint requires trials to large number of patients. It remains unknown if the availability of these cytoprotective agents, and other investigational cytoprotectors, will allow an improvement in the efficacy of cancer treatment by allowing more aggressive treatment delivery. The use of cytoprotectors in these settings remains investigational.

Key words: *Cytoprotective agents, Chemotherapy toxicities.*

Reprint request : Voravud N, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 15, 1999.

ยาเคมีบำบัดมีผลข้างเคียงที่ไม่จำเพาะต่อเนื้อเยื่อปกติของร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดเกิดผลข้างเคียงจากยา ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยจากอาการที่เกิดจากผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปากเป็นแผล ปวดท้อง ท้องร่วง มือเท้าชา ผลข้างเคียงบางประเภทมีอันตรายถึงชีวิตได้ เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด อาจทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงจนผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ภาวะเกร็ดเลือดต่ำอาจทำให้เลือดออกง่ายผิดปกติบางอย่างมีพิษต่อหัวใจทำให้หัวใจวายได้ เช่น ยาในกลุ่ม anthracycline ผลแทรกซ้อนเหล่านี้ทำให้ต้องเสียเวลาและค่าใช้จ่ายมากขึ้นในการรักษาอาการต่าง ๆ ดังกล่าว ทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดล่าช้า ทำให้การรักษาไม่ได้ผลดีหรือในผู้ป่วยบางรายอาจต้องลดขนาดของยาลง หยุดยาหรือเปลี่ยนยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา ผู้ป่วยบางรายถึงกับปฏิเสธไม่ขอรับการรักษาต่อด้วยยาเคมีบำบัดหลังจากเกิดผลข้างเคียงจากยาเกิดขึ้น ดังนั้นวิธีการป้องกันหรือลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดที่มีต่อเนื้อเยื่อปกติจึงมีความสำคัญมากต่อการเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด

โดยทั่วไปมีวิธีการหลายวิธีที่สามารถจะป้องกันหรือลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด โดยไม่ทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาโรคมะเร็งของยาเคมีบำบัดเสียไปได้แก่

1. ปรับวิธีการบริหารยา เช่น ให้นยาทางเส้นเลือดดำช้า ๆ ต่อเนื่อง (continuous infusion) แทนที่จะให้นยาแบบฉีดระยะสั้น ๆ (bolus injection) ตัวอย่างเช่น เมื่อให้นยา adriamycin ทางเส้นเลือดดำเป็นเวลาต่อเนื่อง 96 ชั่วโมง แทนที่จะฉีดให้หมดในระยะเวลาสั้น ๆ จะทำให้พิษต่อหัวใจของยา adriamycin ลดน้อยลง และสามารถให้นยาในขนาดสะสมมากขึ้นกว่าปกติ
2. เปลี่ยนวิธีการบริหารยา เช่น แทนที่จะฉีดยา cisplatin ที่มีพิษต่อไต เข้าทางเส้นเลือดดำ อาจเปลี่ยนไปให้นยาเข้าในช่องท้องโดยตรง (intraperitoneal cisplatin)
3. Biochemical Modulation เป็นการใช้นยาบางชนิดที่มีฤทธิ์ทางชีวเคมีทำให้นยาเคมีบำบัดมีผลข้างเคียงน้อย

ลง เช่นการใช้นยา leucovorin ลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด methotrexate

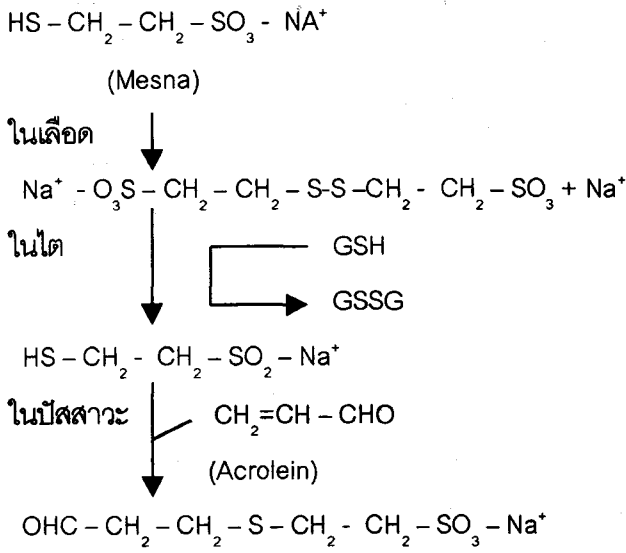
4. การใช้นยา cytoprotectors เช่นยา glutathione (GSH) หรือ amifostine เพื่อลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด cisplatin ยา dexrazoxane ลดพิษต่อหัวใจจากยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracyclines ยา mesna ลดผลข้างเคียงต่อกระเพาะปัสสาวะของยา ifosfamide

หลักของการป้องกันผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดบำบัดต่อเนื้อเยื่อปกติ (cytoprotection หรือ chemoprotection) คือการใช้นยา chemoprotectors เพื่อลดผลแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัดให้น้อยลงโดยไม่ขัดขวางฤทธิ์การทำลายเซลล์มะเร็งของยาเคมีบำบัด ปัจจุบันนี้มีรายงานการศึกษามากมายจากการใช้นยาในกลุ่ม cytoprotectors ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดขนาดมาตรฐานที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง นอกจากนั้นยังมีการศึกษาการใช้นยาเหล่านี้เพื่อลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดขนาดสูงด้วย ทำให้สามารถให้นยาเคมีบำบัดขนาดสูงอย่างปลอดภัยแก่ผู้ป่วยมะเร็ง เพื่อที่จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในการทำลายเซลล์มะเร็งให้มากขึ้น การศึกษาผลยาในกลุ่ม cytoprotective agent ควรเป็นการศึกษาแบบ randomization เพื่อการศึกษาทั้งประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา

Mesna

Ifosfamide และ cyclophosphamide เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม alkylating มีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะอาจทำให้เกิดภาวะกระเพาะปัสสาวะอักเสบ ปัสสาวะเป็นเลือด (hemorrhagic cystitis) ซึ่งเกิดเนื่องจากสารประกอบ acrolein ที่เปลี่ยนแปลงมาจาก ifosfamide หรือ cyclophosphamide ในร่างกาย (รูปที่ 1) สาร acrolein ระคายเคืองผนังเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะ ทำให้กระเพาะปัสสาวะอักเสบและผู้ป่วยอาจปัสสาวะเป็นเลือดได้ วิธีการต่าง ๆ ที่อาจสามารถป้องกันผลข้างเคียงดังกล่าวมีหลายวิธีดังต่อไปนี้

1. ให้น้ำผู้ป่วยให้เพียงพอ (hydration)
2. ให้ผู้ป่วยปัสสาวะบ่อย ๆ
3. แบ่งขนาดยาเคมีบำบัดให้หลายครั้ง (dose fractionation)
4. ให้ยา mesna ร่วมด้วย

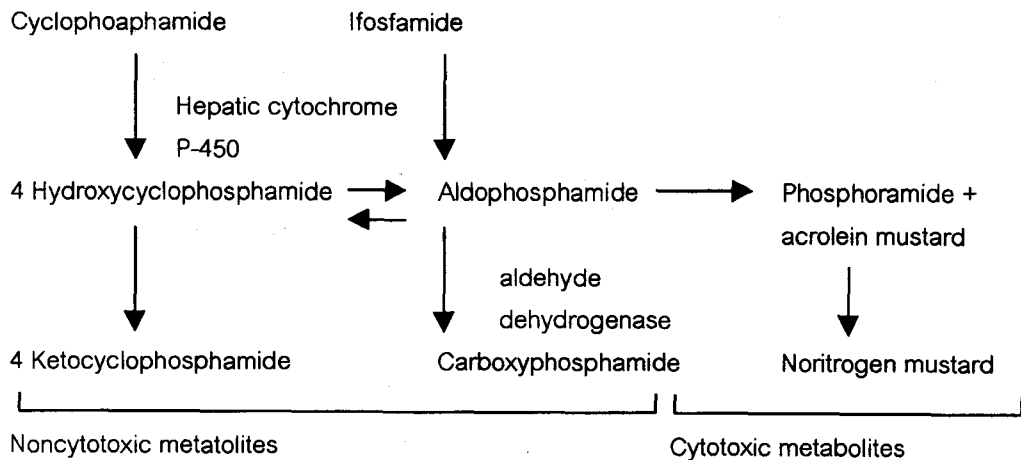


ผลิตภัณฑ์ acrolein-mesna ที่ไม่มีพิษ

รูปที่ 1. การทำลายพิษของ acrolein ที่เป็นสารที่มีพิษต่อกระเพาะปัสสาวะเปลี่ยนแปลงมาจาก cyclophosphamide (GSH คือ reduced glutathione, GSSG คือ oxidized glutathione)

Mesna เป็นยาที่ป้องกันผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด ifosfamide และ cyclophosphamide ต่อ กระเพาะปัสสาวะ ยา Mesna มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ประกอบด้วยกลุ่ม sulfhydryl ($\text{HS} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_3 \cdot \text{Na}^+$) ซึ่งจะทำหน้าที่ป้องกันผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดต่อกระเพาะปัสสาวะ โดยต่อกับสาร acrolein (antidote) ยา mesna มีความเข้มข้นสูงในกระเพาะปัสสาวะ และมีผลข้างเคียงต่ำ ดังนั้นจึงเป็นยาที่นิยมใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ifosfamide หรือ cyclophosphamide เพื่อป้องกันผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อกระเพาะปัสสาวะ⁽¹⁾

กลไกการออกฤทธิ์ของยา mesna เกิดจากการที่อนุมูลอิสระ sulfhydryl ใน mesna ทำปฏิกิริยากับสาร acrolein ที่เปลี่ยนแปลงจาก ifosfamid หรือ cyclophosphamide ปฏิกิริยาเคมีดังกล่าวทำให้เกิดสารประกอบระหว่าง acrolein และ mesna เกิดสารใหม่ที่ไม่มีพิษและขับถ่ายทางปัสสาวะได้อย่างปลอดภัย นอกจากนี้ยังพบว่ายา mesna สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงต่อเนืองทางเคมีของยา ifosfamide ในกระเพาะปัสสาวะที่จะเกิดเป็นสาร acrolein นอกจากนี้ยังพบว่ายา mesna สามารถให้ร่วมกับยา ifosfamide และให้พร้อมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ ได้อย่างปลอดภัย (รูปที่ 2) โดยไม่มีปฏิกิริยาของยาซึ่งกันและกัน (drug interaction) ได้แก่ doxorubicin, methotrexate, vincristine, 5-fluorouracil, และ carmustine 5-fluorouracil, และ carmustine (BCNU)



รูปที่ 2. แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของยาเคมีบำบัด cyclophosphamide และ ifosfamide ในร่างกาย

Amifostine

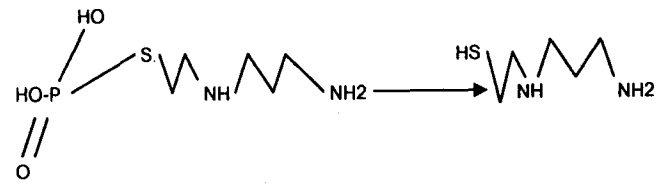
Amifostine(Ethylol[®], WR2721) เป็นสารประกอบอินทรีย์ thiophosphate ซึ่งพัฒนาโดยสถาบันกองทัพภาวศาสตร์เดอวีต ประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 1950 เพื่อให้เป็นยารักษาอาหารที่สัมผัสกับกัมมันตภาพรังสีจากระเบิดนิวเคลียร์ ยา amifostine เองเป็น prodrug จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ alkaline phosphatase ในร่างกายให้กลายเป็นสาร WR 1065 (รูปที่ 3) ซึ่งออกฤทธิ์เป็น cytoprotector สาร WR 1065 มีฤทธิ์ป้องกันผลข้างเคียงของแสงรังสีและยาเคมีบำบัดโดยกลไกต่าง ๆ หลายชนิด ได้แก่ การทำลายอนุมูลอิสระ (radical scavenging) การให้อะตอมไฮโดรเจน (hydrogen donation) และในกรณีของการป้องกันผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดชนิด platinum ยา amifostine สามารถป้องกันหรือเปลี่ยนการจับระหว่างอะตอมของ platinum และ DNA (platinum-DNA adducts) ได้ ในการทดลองพบว่าสาร amifostine สามารถลดทั้งผลข้างเคียงต่อไขกระดูกและผลข้างเคียงอื่น ๆ จากยาเคมีบำบัดชนิดต่าง ๆ เช่น cisplatin carboplatin และ cyclophosphamide รวมทั้งผลข้างเคียงจากแสงรังสีรักษาโดยไม่มีผลยับยั้งการทำลายเซลล์มะเร็งของยาเคมีบำบัดหรือแสงรังสีรักษา การที่ยามีฤทธิ์จำเพาะในการป้องกันเนื้อเยื่อปกติอธิบายได้โดยเหตุผลต่าง ๆ ดังนี้⁽²⁾

1. ระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase ในเนื้อเยื่อปกติมากกว่าในเซลล์มะเร็งทำให้ยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนที่เนื้อเยื่อปกติเป็นสาร WR 1065 ที่ออกฤทธิ์ลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดหรือแสงรังสีรักษา
2. เนื้อเยื่อปกติมีเลือดไปเลี้ยงมากกว่าเนื้อเยื่อมะเร็ง ทำให้ยา amifostine เข้าไปสู่เนื้อเยื่อปกติมากกว่าไปสู่ก้อนมะเร็ง

3. การสะสมของสาร WR-1065 เกิดขึ้นในเซลล์ปกติที่มีค่า pH เป็นกลาง (normal PH) มากกว่าในเนื้อเยื่อมะเร็งที่มักมีภาวะเป็นกรดภายในเซลล์

ขนาดของยา amifostine ที่แนะนำให้ใช้ คือระหว่าง 740-910 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ให้ทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 15-30 นาที ก่อนให้ยาเคมีบำบัด ผลข้างเคียงที่พบคืออาการคลื่นไส้ อาเจียน และความดันโลหิตต่ำ บางครั้งอาจเกิดอาการจามหรือง่วงนอนจากยา ในการศึกษาแบบ non-randomized พบว่ายาสามารถลดการกดไขกระดูกจากยาเคมีบำบัดได้ การศึกษา Phase II โดย Glover และคณะพบว่า Amifostine ลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในการยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดที่ไขกระดูก⁽³⁾ การศึกษาแบบ non-randomized อื่น ๆ พบว่าการใช้ยา amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัดต่าง ๆ เช่น cisplatin paclitaxel หรือ carboplatin มีผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ยา amifostine⁽⁴⁾

การศึกษาแบบ randomized หลายรายงานให้ amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงรังสีรักษา การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่เป็นมาก 242 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา amifostine 910 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรร่วมกับ cyclophosphamide 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ cisplatin 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร กลุ่มหลังได้รับยา cyclophosphamide และ cisplatin โดยไม่ได้รับยา amifostine พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกมีผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อการสร้างเม็ดเลือด การอยู่โรงพยาบาล ความล่าช้าของการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อไตและผลข้างเคียงต่อระบบประสาท ลดน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหลังที่ไม่ได้รับยา amifostine โดยไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยาเคมี



รูปที่ 3. กลไกการออกฤทธิ์และสูตรโครงสร้างของยา amifostine

บำบัดในการรักษาโรคซึ่งวัดโดยการตอบสนองต่อยาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁽⁵⁻⁶⁾ ในการศึกษาที่สองในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ กลุ่มแรกได้ยา amifostine 910 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ร่วมกับยาเคมีบำบัด carboplatin 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร กลุ่มหลังได้ยาเคมีบำบัด carboplatin เพียงอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัดสามารถลดความรุนแรงของภาวะเกร็ดเลือดต่ำที่เป็นผลข้างเคียงของยา carboplatin ได้⁽⁷⁾ การศึกษาอื่นใช้ amifostine ร่วมกับยา carboplatin ขนาด 600 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small-cell lung cancer เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา carboplatin เพียงอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา amifostine ร่วมด้วยมีการฟื้นตัวจากภาวะเกร็ดเลือดต่ำเร็วกว่าและการอยู่โรงพยาบาลจากผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา amifostine ร่วมด้วย⁽⁸⁾ สำหรับการป้องกันผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดชนิดอื่นนั้น มีรายงานการศึกษาแบบ randomization ของการใช้ amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัด mitomycin C ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ 97 ราย⁽⁹⁾ พบว่า amifostine ลดภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากยา mitomycin C โดยมีผลการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่ได้ยา amifostine ร่วมกับ mitomycin C มีอัตราการรอดชีวิต 7.3 เดือน ในขณะที่กลุ่มควบคุมเป็น 6.2 เดือน การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งของศีรษะและคอ แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มแบบ randomization กลุ่มแรกได้ยาเคมีบำบัด cisplatin 70 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรอาทิตย์ละ ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ร่วมกับยา amifostine 740 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรให้ครั้งเดียวก่อนให้ยา cisplatin กลุ่มที่สองได้ยา cisplatin เพียงอย่างเดียว⁽¹⁰⁾ จากการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเกร็ดเลือดต่ำและระดับแมกนีเซียมต่ำในเลือดลดลงรวมถึงความล่าช้าในการรักษาพยาบาลในกลุ่มที่ได้ยา amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัด cisplatin นอกจากนี้ยังพบจากการศึกษาว่า amifostine สามารถลดผลข้างเคียงของการฉายแสงรังสีรักษาได้ ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (rectal carcinoma)⁽¹¹⁾ กลุ่มแรกที่ได้ยา amifostine 340 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรวันละครั้งก่อนฉายแสงรังสีรักษา

เปรียบเทียบกับกลุ่มที่สองที่ได้รับการฉายแสงรังสีเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการฉายแสงรังสีรักษาบริเวณเชิงกราน 255 cGy 4 ครั้ง ต่อสัปดาห์เป็นเวลาทั้งสิ้น 5 สัปดาห์ และเพิ่ม (boost) แสงรังสี 720 cGy ในเวลา 4 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ amifostine มีการลดลงของผลข้างเคียงของแสงรังสีรักษาต่อเนื่องปกติ โดยที่ผลการตอบสนองต่อแสงรังสีของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่ายา amifostine มีฤทธิ์ในการลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดหลายชนิด และลดผลแทรกซ้อนจากการฉายแสงรังสีรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษาหลายรายงานดังกล่าวมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากในแต่ละรายงาน และขนาดที่ใช้ไม่ใช่ขนาดที่สูงมากจนก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง และยังไม่มีการศึกษาที่ใช้ amifostine ในกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดเพื่อลดความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ไม่มีรายงานการศึกษาที่พบว่า amifostine มีผลป้องกันเซลล์มะเร็งจากยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาหายขาดได้ เช่น มะเร็งอัณฑะ

มีการศึกษาผลของยา amifostine ต่อเภสัชจลศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาเคมีบำบัด Schuller และคณะพบปฏิกริยาระหว่าง amifostine และยาเคมีบำบัด paclitaxel โดยยา amifostine ลด area under the curve (AUC) ของยา paclitaxel แต่เพิ่ม AUC ของยา doxorubicin⁽¹²⁻¹³⁾ การศึกษาอื่น ๆ ไม่พบปฏิกริยาของ amifostine ต่อยาเคมีบำบัด epirubicin⁽¹⁴⁾ แต่พบการเพิ่ม AUC ของ ultrafiltrable platinum หลังการให้ยา cisplatin หรือ carboplatin⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

การศึกษา phase I พบว่า amifostine สามารถลดผลข้างเคียงจากยา paclitaxel ได้ โดยเฉพาะภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ⁽¹⁷⁾ ขณะนี้มีการศึกษา phase II แบบ randomization เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ยา amifostine ในการป้องกันผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด paclitaxel นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการให้ยา amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ให้พร้อมกันหลายชนิด มีการศึกษาแบบ randomization หลาย

รายงานการศึกษาถึงผลของ amifostine ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัด docetaxel ในโรคมะเร็งเต้านม และร่วมกับยาเคมีบำบัดหลายชนิดในโรคมะเร็งชนิด non-small-cell lung cancer ข้อมูลจากการศึกษาต่าง ๆ เหล่านี้จะช่วยกำหนดบทบาทของยา amifostine ในเวชปฏิบัติทั่วไป ส่วนการใช้ยา amifostine ร่วมกับยาเคมีบำบัดขนาดสูงยังคงอยู่ในระหว่างการศึกษาทดลองทางคลินิก

Glutathione (GSH)

GSH เป็นสารประกอบ tripeptide ตามธรรมชาติ ประกอบด้วย glutamine cysteine และ glycine และเป็นสาร thiol ที่พบภายในเซลล์เป็นจำนวนมาก การนำ GSH ภายนอกเซลล์เข้าสู่เซลล์ อาศัยเอ็นไซม์ glutamyl transpeptidase ที่ผิวเซลล์ย่อยให้เป็นกรดอะมิโนในระหว่างการขนย้ายเข้าเซลล์ และมีการสังเคราะห์ให้กลับเป็นสารประกอบ GSH ใหม่ภายใน กลไกการออกฤทธิ์ในการป้องกันเซลล์จากยาเคมีบำบัดหรือแสงรังสีรักษาของยา GSH มีหลายวิธีคล้ายคลึงกับยา WR-1065 ได้แก่ การจับอนุมูลอิสระและการซ่อมแซม DNA ด้วยการจ่ายอะตอม hydrogen การที่ยา GSH ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์ปกติเท่านั้น เนื่องจากเซลล์มะเร็งมีเอ็นไซม์ trans-peptidase ต่ำในขณะที่เนื้อเยื่อปกติ เช่น ไต ตับ และเส้นประสาท มีระดับ transpeptidase สูง การศึกษาระยะก่อนคลินิกพบว่า GSH สามารถลดผลข้างเคียงต่อไตจากยา cisplatin ในหนู⁽¹⁸⁾ ดังนั้นการศึกษาส่วนใหญ่ทางคลินิกจึงมุ่งเน้นการศึกษาผลของ GSH ในการป้องกันผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด cisplatin

GSH บริหารโดยฉีดทางเส้นเลือดดำในระยะเวลาสั้น ๆ เช่น 1500-3000 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร เป็นเวลา 30-60 นาที GSH ต่างจาก amifostine ตรงที่ไม่มีผลข้างเคียง การศึกษาแบบ non-randomized พบว่า GSH สามารถลดผลข้างเคียงต่อไตของยาเคมีบำบัด cisplatin⁽¹⁹⁾

Cascinu และคณะได้ศึกษาผลของยา GSH แบบ randomized double blind placebo controlled ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับยา cisplatin 50 ราย⁽²⁰⁾ หลัง

จากระยะเวลาศึกษา 15 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin 600 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร พบผลข้างเคียงต่อเส้นประสาทในกลุ่มที่ได้ยา GSH 4 รายใน 24 ราย และกลุ่มที่ได้ placebo แทนยา GSH พบผลข้างเคียงต่อเส้นประสาท 16 รายใน 18 ราย ($p=0.0001$) โดยมีอัตราการตอบสนองคิดเป็นร้อยละ 72 และ 52 ตามลำดับ

การศึกษาอีกรายงานที่เป็นแบบ randomization ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ 54 ราย ได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin ขนาด 50 หรือ 75 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร ร่วมกับ GSH หรือไม่ได้ยา GSH โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม⁽²¹⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้ยา GSH ร่วมกับ cisplatin มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา GSH แต่จำนวนผู้ป่วยในรายงานการศึกษานี้มีจำนวนน้อย การแปลผลการศึกษาจึงทำได้ลำบาก การศึกษาโดย Smith และคณะ⁽²²⁾ แบ่งผู้ป่วยมะเร็งรังไข่แบบ randomization 151 ราย เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ยาเคมีบำบัด cisplatin 100 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร ร่วมกับ GSH 3000 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร กลุ่มที่สองได้ยา cisplatin ร่วมกับยาหลอก (Placebo) พบว่ากลุ่มแรกที่ได้ยา GSH มีผลข้างเคียงต่อไตและระบบประสาทน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ GSH ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก เช่น อาการคลื่นไส้และอาการคลื่นไส้อาเจียนลดลง อาการทางระบบประสาทลดลง ส่วนการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แสดงว่ายา GSH ป้องกันผลของยาเคมีบำบัดแบบจำเพาะต่อเนื้อเยื่อปกติ แต่ไม่ป้องกันเนื้อเยื่อมะเร็ง

การศึกษาแบบ randomization เหล่านี้แสดงว่า GSH มีฤทธิ์ป้องกันผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด แต่จุดอ่อนของการศึกษานี้อยู่ที่จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนน้อย ดังนั้นจึงทำให้การสรุปผลการรักษาไม่แน่นอนเท่าที่ควร โดยเฉพาะการป้องกันเซลล์มะเร็งจากยาเคมีบำบัด การศึกษาผู้ป่วยจำนวนมากจึงสามารถจะตอบได้ว่ายา GSH มีผลป้องกันเซลล์มะเร็งจากผลของยาเคมีบำบัดหรือไม่ นอกเหนือไปจากการป้องกันเซลล์ปกติ

Dexrazoxane

ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline ก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจ โดยสร้างอนุมูลอิสระจากสารประกอบธาตุเหล็กและยาเคมีบำบัด (iron doxorubicin complex) ดังนั้นยาที่สามารถลดการสร้างอนุมูลอิสระอาจป้องกันผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อหัวใจได้ ยา dexrazoxane (Zinecard: ICRF-187; ADR-529) เป็นสารประกอบ bisdioxopiperazine ซึ่งถูก hydrolyse ภายในเซลล์กลายเป็น bidentate chelator ยานี้สามารถลดผลข้างเคียงต่อหัวใจ จากยาเคมีบำบัด doxorubicin โดยการจับกับธาตุเหล็กที่เป็นสารประกอบ iron doxorubicin complex จึงสามารถลดการสร้างอนุมูลอิสระได้

ในปัจจุบันนี้มีการศึกษาผลของยา dexrazoxane แบบ randomization ถึง ในการป้องกันผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด ในกลุ่ม anthracycline ทั้งหมด 7 รายงานที่ศึกษาเสร็จสมบูรณ์ โดยคำจำกัดความของผลข้างเคียงต่อหัวใจ หมายถึงการทำหน้าที่ของหัวใจลดลงซึ่งศึกษาจากค่า (left ventricular ejection fraction; (LVEF) ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 จากระดับก่อนให้ยาเคมีบำบัด หรือ LVEF ในขณะพักลดลงมากกว่าร้อยละ 45 หรือเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหลังได้รับยาเคมีบำบัด

การศึกษาแบบ randomization 5 รายงานศึกษาผลของ dexrazoxane ในการป้องกันผลข้างเคียงต่อหัวใจของยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยการศึกษา 3 รายงาน ศึกษายาเคมีบำบัด doxorubicin ส่วนอีกสองรายงานศึกษา ยา epirubicin ในการศึกษาแรกแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา fluorouracil 500 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร doxorubicin 50 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร cyclophosphamide 500 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร (FAC) ร่วมกับยา dexrazoxane 1000 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร ทุก 21 วัน อัตราส่วนของ dexrazoxane ต่อ doxorubicin คิดเป็น 20:1 (23,24) กลุ่มที่สองได้รับยาเคมีบำบัด FAC โดยไม่ได้ยา dexrazoxane จากการศึกษาแรกนี้ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ร่วมกับยา dexrazoxane เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม

ที่ไม่ได้ยามีอุบัติการณ์การของผลข้างเคียงต่อหัวใจน้อยกว่า โดยพบภาวะหัวใจล้มเหลวเพียง 2 รายในผู้ป่วย 74 ราย กลุ่มหลังที่ไม่ได้ยา dexrazoxane เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวถึง 20 รายในผู้ป่วยที่ศึกษา 76 ราย นอกจากนั้น กลุ่มที่ได้รับยา dexrazoxane มีผลข้างเคียงของการกดการสร้างเม็ดเลือดจากไขกระดูกมากกว่ากลุ่มควบคุม และผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งสองกลุ่มมีอัตราการตอบสนองไม่ต่างกัน ต่อมา มีการศึกษาแบบเดียวกันอีกสองรายงานและเปรียบเทียบ ยา dexrazoxane กับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก (placebo) (25,26) พบว่าได้ผลคล้ายกับการศึกษาแรกดังกล่าวข้างต้น การศึกษาแรกใช้ขนาดของยา dexrazoxane ต่อยา doxorubicin คิดเป็น 20:1 ส่วนการศึกษาที่สองใช้ขนาดของยาในอัตราส่วนที่น้อยลงคือ 10:1 เพื่อลดผลการกดการสร้างเม็ดเลือดจากไขกระดูกที่อาจเกิดจากยา dexrazoxane หลังจากพบผู้ป่วย 121 รายที่รักษาตามการศึกษาแรกที่ให้ยา dexrazoxane ต่อ doxorubicin ในสัดส่วน 20:1 มีปัญหาเรื่องการกดการสร้างเม็ดเลือด จึงได้ลดอัตราส่วนของยาลงเป็น 10:1 การศึกษาดังกล่าว การศึกษาทั้งสองรายงานให้ยา dexrazoxane ตั้งแต่เริ่มให้ยาเคมีบำบัดชุดแรก ต่อมา เมื่อพบว่ายา dexrazoxane สามารถลดอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด doxorubicin ต่อหัวใจ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (placebo) จึงได้รับยา dexrazoxane หลังได้รับยา doxorubicin 6 ชุดแล้ว ในการศึกษาแรก Swain และคณะ (25) รายงานผลการศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในอัตราส่วนใหม่ที่แก้ไขให้ลด dexrazoxane ลงเหลือส่วน 10:1 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ก่อนที่ การศึกษาจะแก้ไขให้กลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) ได้รับยา dexrazoxane หลังได้รับยาเคมีบำบัดและยาหลอก (placebo) ครบ 6 ชุดแล้ว ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 534 ราย จากการศึกษาทั้งสองรายงาน (349 ราย จากการศึกษาแรก และ 185 จากการศึกษาที่สอง) พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจจากยา doxorubicin ในกลุ่มที่ได้ยา dexrazoxane ลดลง ส่วนอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในการศึกษาแรกพบว่าในกลุ่มที่ได้ยา dexrazoxane ร่วมด้วยมีอัตราการตอบสนองลดลงอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ โดยมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 47 ส่วนกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดและไม่ได้ยา dexrazoxane มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 61 ($p=0.019$) ในการศึกษาที่สองพบอัตราการตอบสนองใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม คิดเป็นร้อยละ 54 และ 49 ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างระยะเวลาที่โรคกำเริบ หรืออัตราการรอดชีวิตในแต่ละรายงาน ในการศึกษาที่สอง⁽²⁶⁾ ผลการตอบสนองต่อการรักษาวัดหลังจากได้ยาเคมีบำบัด 6 ชุด ร่วมกับยาหลอก (placebo) และต่อดัวยยา dexrazoxane หลังได้ยาเคมีบำบัด 6 ชุด เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้แต่ยาเคมีบำบัดและยาหลอก (placebo) เท่านั้น พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาหลอกและมาต่อยา dexrazoxane ที่หลัง ก็ยังพบว่ายา dexrazoxane สามารถลดผลข้างเคียงต่อหัวใจจากยา doxorubicin ได้เหลือเพียงร้อยละ 20 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้ยา dexrazoxane มีอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงต่อหัวใจสูงถึงร้อยละ 60

การศึกษาในทำนองเดียวกันอีกสองรายงานใช้ยาเคมีบำบัด epirubicin แทน doxorubicin Venturini และคณะ⁽²⁷⁾ ศึกษาแบบ randomization ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย 162 ราย กลุ่มแรกได้ยาเคมีบำบัด epirubicin ร่วมกับยา dexrazoxane ในอัตราส่วน dexrazoxane ต่อ epirubicin เป็น 10:1 ส่วนกลุ่มที่สองได้ยา epirubicin อย่างเดียว ผู้ป่วยที่เคยได้ยา anthracycline มาก่อนจะได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, epirubicin ขนาด 60 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร และ 5-fluorouracil ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ยา anthracycline มาก่อนจะต่อยา epirubicin ขนาดสูงขึ้นคือ 150 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร การศึกษาพบว่าผลข้างเคียงต่อหัวใจ เกิดขึ้นร้อยละ 23 ในกลุ่มควบคุม และเกิดขึ้นเพียงร้อยละ 7.3 ในกลุ่มที่ได้ยา dexrazoxane อัตราการตอบสนอง ระยะเวลาที่โรคกำเริบ และการรอดชีวิตของผู้ป่วยไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม Lopez และคณะรายงานการศึกษาแบบ randomization ของยา epirubicin ขนาด 160 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตรให้ร่วมกับยา dexrazoxane 1000 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตรกลุ่มหลังไม่ได้ยา dexrazoxane การศึกษาทำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 9 ราย และมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue sarcoma)

34 ราย⁽²⁸⁾ มีผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงต่อหัวใจ 4 ราย ทุกรายเกิดในกลุ่มที่ไม่ได้ยา dexrazoxane เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปพบว่าผู้ป่วยมีการทำหน้าที่ของหัวใจ (LVEF) ลดลงในกลุ่มได้ยาเคมีบำบัดโดยไม่ได้ยา dexrazoxane เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.0001$) ส่วนผู้ป่วยมะเร็งเต้านม อัตราตอบสนอง ระยะเวลาที่โรคกำเริบ และการรอดชีวิตไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้ยา dexrazoxane และในกลุ่มที่ควบคุม

มีการศึกษายา dexrazoxane ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue sarcoma) ในเด็ก และมะเร็งปอดชนิด small-cell-lung cancer ที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, adriamycin และ vincristine (CAV)^(29,30) การศึกษาทั้งสองรายงานพบว่ายา dexrazoxane สามารถป้องกันการเกิดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อหัวใจได้โดยไม่มีผลต่อการตอบสนองของยาเคมีบำบัด ไม่ว่าจะป็นอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาที่โรคกำเริบ

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ randomization แสดงให้เห็นว่ายา dexrazoxane ลดผลข้างเคียงต่อหัวใจของยา doxorubicin การศึกษา 6 รายงานพบว่า dexrazoxane ไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด มีเพียงรายงานเดียวที่พบว่า การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดลดลงในผู้ป่วยที่ได้ยา dexrazoxane ร่วมด้วย

ยา amifostine และ dexrazoxane มีจำหน่ายในประเทศต่าง ๆ แต่ GSH ยังไม่มีจำหน่ายในขณะนี้ สำหรับประเทศไทยทางหน่วย Medical Oncology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์กำลังทำการศึกษากันป้องกันผลแทรกซ้อนของยาเคมีบำบัดด้วยยา amifostine ยาดังกล่าวยังไม่ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้ใช้ในผู้ป่วยในปัจจุบันนี้

การใช้ยาในกลุ่ม cytoprotective agents ในการป้องกันผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อเนื้อเยื่อปกติ ที่จัดเป็นวิธีการรักษามาตรฐานคือการใช้ยา mesna ร่วมกับ ifosfamide เพื่อป้องกันพิษของยาต่อกระเพาะปัสสาวะ เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีและราคาถูก สำหรับยา amifostine ที่ป้องกันผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด cisplatin และยา

dexrazoxane ที่ป้องกันผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม anthracycline ต่อหัวใจ ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพดีแต่มีราคาสูง ทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดสูงขึ้น ข้อมูลเกี่ยวกับความคุ้มค่าในการใช้ยาร่วมกัน ยังมีน้อย ดังนั้นการพิจารณาใช้ยาดังกล่าวจึงต้องพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ หลายประการไม่ว่าจะเป็นประสิทธิภาพที่ประได้และความคุ้มค่าในการรักษาด้วยยา cytoprotective agent ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยคำนึงถึงประโยชน์สูงสุดและความเหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งแต่ละรายที่รักษา

อ้างอิง

1. Zalupski M, Baker LH. Ifosfamide. *J Natl Cancer Inst* 1988 Jun 15; 80(8): 566
2. Spencer CM, Goa KL. Amifostine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential as a radioprotector and cytotoxic chemoprotector. *Drugs* 1995 Dec; 50(2): 1001-31
3. Glover DJ, Glick JH, Weiler C, Hurowitz S, Kigerman MM. WR-2721 protects against the hematologic toxicity of cyclophosphamide: a controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 1986 Apr; 4(4): 584-8
4. Vermorken JB, Punt CJA, Eeltink CM. Bone marrow protection by amifostine (AMI) in patients treated with carboplatin: a phase I study. *Eur J Cancer* 1995;31A (Suppl. 5): S200
5. Rose P, Kemp G, Glick J. Ethylol (amifostine) protects against cumulative cisplatin toxicities. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15: 533
6. Glick J, Kemp G, Rose P. A randomized trial of Cyclophosphamide and cisplatin \pm amifostine in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13: 432
7. Budd GT, Ganapathi R, Adelstein DJ, Pelley R, Okeneki T, Petrus J, McLain D, Zhang I, Capizzi R, Bukowski RM. Randomized trial of carboplatin plus amifostine versus carboplatin alone in patients with advanced solid tumors. *Cancer* 1997 Sep; 80(6): 1134-40
8. Betticher DC, Anderson H, Ranson M, Meely K, Oster W, Thacher N. Carboplatin combined with amifostine, a bone marrow protectant, in the treatment of non-small-cell lung cancer. a randomised phase II study. *Br J Cancer* 1995 Dec; 72(6): 1551-5
9. Poplin EA, LoRusso P, Lokich JJ, Gullo JJ, Leming PD, Schulz JJ, Veach SR, McCulloch W, Baker L, Schein P. Randomized clinical trial of mitomycin C with or without pretreatment with WR-2721 in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(5): 415-9
10. Planting AST, Vermorken JB, Catimel G, et al. Randomized phase II study of weekly cisplatin with or without amifostine in patients with advanced head and neck. *Cancer* 1992; 69: 2820-5
11. Liu T, Liu Y, He S, Zhang Z, Klingerman MM. Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. *Cancer* 1992 Jun; 96(11): 2820-5
12. Schuller J, Czejka M, Peitrzak C. Influence of the cytoprotective agent amifostine on pharmacokinetics of paclitaxel and Taxotere. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 224a
13. Schuller J, Czejka M, Pietrzak C. Doxorubicin pharmacokinetics is altered by the cytoprotective agent amifostine. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: 178 (abstract).

14. Van der Vijgh WJ, Stieltjes H, Dijkstra RJ. Influence of amifostine (Ethyol) on the pharmacokinetics of epirubicin. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1997; 38: 3 (abstract).
15. Krost AE, Vermorken JB, Eletink CM. Influence of amifostine on the pharmacokinetics of cisplatin in patients. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: 403
16. Krost AE, Gall He, Vermoken JB. Influence of amifostine on the pharmacokinetics of carboplatin in patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 172
17. DiPaola R, Rodriguez R, Recio A. A phase I study of paclitaxel and amifostine in patients with advanced malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 488
18. Hamers FP, BraKKe JH, Cavalletti, E, Tedeschi M, Marmonti L, Pezzoni G, Neijt JP. Reduced glutathione protects against cisplatin-induced neurotoxicity in rats. *Cancer Res* 1993 Feb 1; 53(3): 544-9
19. Di Re F, Bohm S, Oriana S, Spatti GB, Piro Vano C, Tedeschi M, Zunino F. High-dose cisplatin and cyclophosphamide with glutathione in the treatment of advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 1993 Jan; 4(1): 55-61
20. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E, Fronzoni A, Catalano G. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 1995 Jan; 13(1): 26-32
21. Bogliun G, Marzorati L, Marzola M, et al. Neurotoxicity of cisplatin \pm reduced glutathione in the first line treatment of advanced ovarian cancer. *Int Gynecol Cancer* 1996; 6:415-9
22. Smyth JF, Bowman A, Perren T, Wilkinson P, Prescott RJ, Quinn KJ, Tedeschi M. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomized trial. *Ann Oncol* 1997 Jun; 8(6):569-73
23. Speyer JL, Green MD, Kramer E, Rey M, Sanger J, Ward C, Dubin N, Ferrans V, Stecy P, Zeleniuch-JacquoHe A, et al. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1988 Sep 22; 319(12): 745-52
24. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, Kramer E, Ferrans V, Hochster H, Meyers M, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992 Jan; 10(1): 117-27
25. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, Vork M, Spicer D, Jones SE, Walder S, Desai A, Vogel C, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997 Apr; 15(14):1318-32
26. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchine JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane (ADR-259, ICRF-187) provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997 Apr; 15(14):1333-40
27. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L,

- Carcino F, Garrone O, Tibaldi C, Molea N, Bellina R, Pronzato P, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 Dec; 14(12): 3112-20
28. Lopez M, Vici P, Di Lauro L, Conti F, Proletti G, Ferraironi A, Sciuto R, Giannarelli D. Randomized prospective clinical trial of high dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998 Jan; 16(1):86-92
29. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, Dilsizian V, Avai N, Jarosinski P, Balis FM, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996 Feb; 14(2): 362-72
30. Feldman JE, Jones SE, Weisberg SEI. Advanced small cell lung cancer treated with CAV (Cyclophosphamide + Adriamycin + Vincristine) chemotherapy and the cardioprotective agent dexrazoxane (ADR-529, ICRF-187, Zinecard) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 296