

化疗所致恶心呕吐的相关进展

张宇恒¹, 李国元^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内二科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年12月8日; 录用日期: 2024年1月2日; 发布日期: 2024年1月10日

摘要

化疗引起的恶心和呕吐(CINV)是化疗的严重副作用, 对肿瘤患者的生活质量产生负面影响, 并与化疗的致吐风险有关, 因此预防和治疗CINV就显得至关重要。结合国内外关于CINV指南最新的变化, 本文从CINV的病理生理学、CINV的相关止吐药物, 以及中高致吐性CINV的相关止吐方案、奥氮平防治CINV的进展等方面予以综述。本文就CINV的发生机制、分型、影响因素、致吐药物分级和止吐药进行综述, 并重点阐述止吐药的研究进展, 旨在为肿瘤科医师提供指导。

关键词

CINV, 止吐药, 奥氮平, 止吐

Progress in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Yuheng Zhang¹, Guoyuan Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Medical Oncology II, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 8th, 2023; accepted: Jan. 2nd, 2024; published: Jan. 10th, 2024

Abstract

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is a severe side effect of chemotherapy that negatively impacts the quality of life for cancer patients and is associated with the risk of emesis. Therefore, the prevention and treatment of CINV are of paramount importance. This article re-

*通讯作者。

文章引用: 张宇恒, 李国元. 化疗所致恶心呕吐的相关进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 345-350.

DOI: 10.12677/acm.2024.141050

views the latest changes in domestic and international CINV guidelines, covering the pathophysiology of CINV, relevant antiemetic drugs for CINV, as well as antiemetic regimens for moderate-to-high emetogenic CINV and the progress in using ondansetron to prevent CINV. The article provides an overview of the mechanisms, classification, influencing factors, drug grading, and antiemetic drugs for CINV, with a focus on advancements in antiemetic research, aiming to provide guidance for oncologists.

Keywords

CINV, Antiemetic Drugs, Ondansetron, Stop Vomiting

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. CINV 的病理生理

呕吐反应由位于延髓的大脑呕吐中枢(vomiting center, VC)协调[1] [2] [3]。VC 集成了各种外周和中枢输入, 分别称为外周和中枢通路, 并引发催吐反射作为反应。外周通路起源于胃肠道, 咽部刺激或胃/十二指肠扩张等刺激通过腹部迷走神经传入传递[4]。腹部迷走神经传入纤维表达多种受体, 如 5-HT₃、神经激肽(neurokinin, NK) 1 和胆囊收缩素-1, 这些受体在受到刺激时可触发催吐反应[5], 其中 5-HT₃ 是主要介质[4]。这些纤维终止于迷走神经背侧复合体, 由孤束核(NTS)、后区和背侧运动核组成。NTS 和较小程度的后区(也称为“化学感受器触发区”)随后将输入中继至 VC [2]。该途径主要与急性呕吐有关[4]。相反, 中枢呕吐通路描述了大脑对 VC 的输入, 从而引发催吐反应。VC 接受直接的胆碱能和组胺输入, 以诱导呕吐以应对疼痛、前庭紊乱或情绪因素。VC 还接收来自位于第四脑室底部的化学感受器触发区或后区输入, 以响应内源性毒素和其他化学刺激(例如化疗或其他药物) [3]。后一种途径的神经化学介质包括神经递质血清素(5-HT)及其受体; P 物质和 NK1 受体; 以及多巴胺及其受体[4] [6], 特别是位于 NTS、背侧运动核和后区[1] [7]的 D₁₈ 和 D₁₉。某些药物, 如阿片类药物和多巴胺激动剂, 由于该感觉室周围没有血脑屏障, 因此直接作用于脑后区域的受体[4]。

恶心的病理生理学知之甚少。恶心是一种主观感觉, 因此难以描述, 但通常认为在胃部和呕吐前[8]。目前尚不清楚负责呕吐的相同神经递质和受体, 如血清素和 P 物质, 是否与恶心有关; 然而, 多巴胺能、组胺和毒蕈碱受体可能受累[9]。

2. CINV 的分类

按照发生时间及治疗效果, CINV 通常可分为急性、延迟性、预期性、爆发性及难治性 5 种类型。急性恶心呕吐发生在给予化疗药物 24 h 内, 一般为给药后的数分钟至数小时, 并在给药后 5~6 h 到达高峰, 但多在 24 h 内缓解。延迟性恶心呕吐发生在给予化疗药物 24 h 之后, 用药后 48~72 h 达到最高峰, 可持续 6~7 d。预期性恶心呕吐是指患者在前一次化疗时经历了难以控制的 CINV, 在下一化疗开始之前即发生的恶心呕吐。爆发性恶心呕吐是指即使充分使用了预防恶心呕吐的药物, 仍出现的恶心呕吐和(或)需要进行解救性止吐治疗。可以发生在给予化疗药物后的任何时间段。难治性恶心呕吐是指以往的化疗周期中使用预防性和(或)解救性止吐治疗失败, 而在后续化疗周期中仍然出现的恶心呕吐。

3. 化疗药物的致吐性分级

依据 NCCN 指南, 将化疗药物分为 4 个催吐风险等级:

1) 高致吐性药物: 卡铂(AUC ≥ 4)、卡莫司汀($>250 \text{ mg/m}^2$)、顺铂(任何剂量)、环磷酰胺($>1500 \text{ mg/m}^2$)、达卡巴嗪(任何剂量)、阿霉素($\geq 60 \text{ mg/m}^2$)、表柔比星($>90 \text{ mg/m}^2$)、任何剂量的 AC 联合方案(例如: 环磷酰胺加阿霉素或表阿霉素)等, 可致 90%以上的患者发生急性呕吐症状;

2) 中致吐性药物: 奥沙利铂、卡铂、替莫唑胺、伊立替康及环磷酰胺 $< 1500 \text{ mg/m}^2$ 、异环磷酰胺 $< 10 \text{ g/m}^2$ 、顺铂 $< 50 \text{ mg/m}^2$ 、表柔比星 $\leq 90 \text{ mg/m}^2$ 、多柔比星 $\leq 60 \text{ mg/m}^2$, 可致 30%~90%的患者发生急性呕吐症状;

3) 低度催吐风险, 如托泊替康、培美曲塞等, 可致 10%~30%的患者发生急性呕吐症状;

4) 轻微催吐风险, 如门冬酰胺酶、阿伦单抗等, 可致 10%以下的患者发生急性呕吐症状[10]。

4. 止吐药概述

4.1. 奥氮平预防 HEC

奥氮平是噻吩并苯二氮卓类的第二代非典型抗精神病药, 在精神科实践中常规用于治疗精神病性障碍, 但有许多超说明书用途。它阻断多种神经递质受体, 包括多巴胺(D1、D2、D3 和 D4)、血清素(5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃ 和 5-HT₆)、多种毒蕈碱、 α -1 肾上腺素能和组胺 H1 受体[11] [12]。特别是, D₂、5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体的各种神经调节机制为预防 CINV 提供了药理学基础。最近奥氮平已被纳入关于在 CINV 管理中使用止吐药的国际指南。

2000 年, PIRL 首次报道了奥氮平可以防治 CINV 的个案, 使得奥氮平在防治 CINV 中逐渐得到了重视。一项 I 期研究采用奥氮平设计, 用于预防接受环磷酰胺、多柔比星、铂类和/或伊立替康等第一个化疗周期的癌症患者的延迟性呕吐(DE)。结果显示 50 名接受高致吐化疗(顺铂)和接受中度致吐化疗(多柔比星)完全控制(无呕吐发作) DE。因此, 奥氮平可能是预防化疗诱发的 DE 的有效药物[13]。另一项奥氮平的 II 期试验, 10 例接受高致吐性化疗(顺铂 $\geq 70 \text{ mg/m}^2$)的患者, 急性期(化疗后 24 h)完全缓解(无呕吐, 无抢救)为 100%, 延迟期(化疗后 2~5 天)为 80%, 总期(化疗后 0~120 h)为 80%。20 例接受中度致吐性化疗(阿霉素 $\geq 50 \text{ mg/m}^2$)的患者, 急性期 CR 为 100%, 延迟期 CR 为 85%, 总期 CR 为 85%。在接受高度致吐性化疗的患者中, 恶心得到了很好的控制, 在急性期或延迟期, 没有患者出现恶心[MD 安德森症状量表(MDASI) 0~10 分中的 0 分]。在接受中度致吐性化疗的患者中, 恶心也得到了很好的控制, 85%的患者在急性期没有恶心, 65%的患者在延迟期和总期没有恶心。没有 3 级或 4 级毒性, 患者没有明显的疼痛、疲劳、睡眠障碍、记忆改变、呼吸困难、食欲不振、嗜睡、口干、情绪变化或躁动。奥氮平对高致吐性和中度致吐性化疗患者的急性和延迟化疗引起的恶心和呕吐是安全有效的[14]。维莫查劳等人双盲、安慰剂对照、交叉研究评估了奥氮平与昂丹司琼和地塞米松的安慰剂辅助治疗方案在接受阿霉素 - 环磷酰胺(阿霉素 60 mg/m^2 和环磷酰胺 600 mg/m^2 , AC)或大剂量顺铂($>70 \text{ mg/m}^2$)方案的患者 CINV 的有效性和安全性。患者以 1:1 的比例随机分配接受奥氮平或匹配的安慰剂。在第二个化疗周期中, 最初接受奥氮平的患者现在接受匹配的安慰剂, 而另一组接受匹配安慰剂的患者现在接受奥氮平。患者在开始化疗前接受奥氮平 10 mg 片剂或匹配的安慰剂口服, 昂丹司琼 8 mg 静脉注射和地塞米松 20 mg 静脉注射 30 分钟。在化疗的第 2~4 天, 患者接受奥氮平 10 mg 片剂或匹配的安慰剂, 每日一次, 地塞米松 4 mg 片剂, 每日两次。结果在第一个周期, 奥氮平组的 CR 患者在总体阶段(68.7% vs 25.0%, $p < 0.001$)、急性期(0~24 小时) (75.0% vs 31.2%, $p < 0.001$)和延迟期(24~120 小时) (68.7% vs 43.7%, $p = 0.038$)明显多于安慰剂组。交叉后, 奥氮平组的 CR 患者在总体期(67.2% vs 25.0%, $p < 0.001$)、急性期(71.9% vs 32.8%, $p < 0.001$)和

延迟期(67.2% vs 37.5%, $p < 0.001$)明显多于安慰剂组。在交叉分析中, 奥氮平组的平均恶心(1.28 vs 3.05, $p < 0.001$)和疲劳(3.5 vs 4.58, $p < 0.001$)得分显著降低, 但平均食欲(2.5 vs 1.55, $p = 0.003$)和嗜睡(3.26 vs 2.2, $p < 0.001$)得分较高。没有 3 级和 4 级止吐药物相关毒性。两组间的平均 QT 间期变化没有差异(-4.30 vs -1.86, $p = 0.69$) [15]。综上研究结果均显示奥氮平可以有效预防 HEC 所致 CINV。

4.2. 5-HT₃ 受体拮抗剂(昂丹司琼)

5-HT₃ 受体拮抗剂作用于肠外周和 CTZ 中枢的血清素受体。昂丹司琼为一种高效、高度选择性的 5-HT₃ 受体拮抗剂, 于 20 世纪 90 年代由英国 GLAXO 公司研制成功, 在体内清除的半衰期为 3.5~4.5 h, 主要的作用机制是通过拮抗外周迷走神经末梢的 5-HT₃ 受体, 从而阻断因化疗和手术等因素促进小肠嗜铬细胞释放 5-HT, 进而阻断呕吐反应; 同时通过抑制迷走神经兴奋, 阻止中枢化学感受区释放 5-HT, 能有效抑制呕吐现象。一项随机、平行试验, 选取 51 例癌症患者接受中度/重度致吐化疗, 并在化疗当天随机接受口服格拉司琼 8 mg 每日两次或静脉注射昂丹司琼 8 mg 每 10 小时联合静脉注射地塞米松 10 mg。结果显示格拉司琼和昂丹司琼开始止吐治疗后前 24 小时内止吐的完全反应为 84.0% (95% CI, 62.9%~95.6%)和 84.6 (95% CI, 64.0%~97.5%)。格拉司琼和昂丹司琼开始止吐治疗后延迟呕吐的完全缓解率为 16.0% (95% CI, 4.5%~36.1%)和 19.2% (95% CI, 6.8%~40.7%)。因此, 口服格拉司琼加静脉注射地塞米松和静脉注射昂丹司琼加静脉注射地塞米松在预防中度或重度致吐化疗诱发的急性或延迟呕吐的疗效相当[16]。另一项前瞻性、随机、交叉研究。研究了 160 个化疗周期, 包括具有中度和高致吐潜力的化疗药物。研究组接受单剂量静脉注射(IV)帕洛诺司琼 5 mcg/kg, 标准组在接受化疗期间每 5 小时静脉注射昂丹司琼 2 mg/m²。观察患者在每个化疗周期完成后 0~72 小时的呕吐、使用抢救止吐药和恶心。结果显示帕洛诺司琼组和昂丹司琼组完全缓解(CR)患者的总体百分比分别为 60%和 56.2% ($p = 0.631$)。帕洛诺司琼组和昂丹司琼组急性期 CR 率分别为 75%和 70% ($p = 0.479$), 延迟期分别为 68.8%和 65% ($p = 0.614$)。因此, 单剂量帕洛诺司琼在预防儿童 CINV 方面与昂丹司琼相当[17]。上述研究均证明昂丹司琼可以有效预防化疗所致 CINV。

4.3. NK1 受体拮抗剂(福沙匹坦)

NK1 受体拮抗剂通过阻断 P 物质在 NK1 受体上的结合而在外周和中枢起作用。福沙匹坦是经 FDA 批准用于治疗 CINV 的 NK1 受体抑制剂。福沙匹坦作为前药, 是阿瑞匹坦的磷酸酯前药, 在体内可以转化为活性的阿瑞匹坦来发挥止吐的效果。福沙匹坦表观分布容积较高, 为 70 L, 在体内停留需要较长时间, 所以它作用于延迟性呕吐有较好的疗效[18]。一项大型 EASE 研究中, 比较阿瑞匹坦或福沙匹坦预防 HEC 引起的恶心呕吐, 结果显示, 单一剂量的福沙匹坦并不劣于 3 天方案的阿瑞匹坦[19]。由国内正大天晴药业集团股份有限公司申办, 经药监局批准开展福沙匹坦预防国人重度致吐性抗肿瘤化疗引起的恶心和呕吐研究。OP 期内, 福沙匹坦组 CR 为 90.85%、阿瑞匹坦组 CR 为 94.17%, 福沙匹坦预防呕吐的疗效不劣于阿瑞匹坦($p = 0.1302$)。OP 期内福沙匹坦的 CRR 均不劣于阿瑞匹坦。由此可见, 福沙匹坦能够有效预防重度致吐性抗肿瘤化疗所引起的恶心和呕吐, 并且提供了一种预防 CINV 的新选择。

4.4. 皮质类固醇(地塞米松)

皮质类固醇可有效预防 CINV, 但其作用机制尚不清楚。一项体外研究结果显示, 地塞米松可显著降低顺铂诱导的外周血单个核细胞 5-HT 释放[20]。也有证据表明, 地塞米松可能通过激活髓质孤立束核中的糖皮质激素受体来发挥中枢止吐作用[21]。地塞米松也被证明是有效的单药治疗 CINV。一项研究表明大剂量静脉(IV)地塞米松降低了接受阿霉素治疗的患者恶心和呕吐的风险(共 22 个周期)。一项双盲、随

机、交叉研究, 包括 40 名接受非顺铂治疗的患者, 58% 的患者使用地塞米松后未出现呕吐, 而使用甲氧氯普胺的患者中这一比例为 28% [22], 结果表明地塞米松在预防 CINV 方面优于甲氧氯普胺。对 32 项研究中 5613 例因多种癌症接受 HEC 或 MEC 治疗的患者的荟萃分析结果表明, 地塞米松在完全预防两种急性癌症方面优于安慰剂或无治疗(OR = 2.22; 95% CI 1.89~2.60)和延迟呕吐(OR = 2.04; 95% CI 1.63~2.56) [23]。

地塞米松单独使用或与其他止吐药物联合使用通常是安全的[24]。虽然有理论认为地塞米松可能通过免疫抑制机制干扰化疗的抗肿瘤作用, 但目前尚无临床证据支持这种可能性[25]。然而, 人们必须意识到地塞米松的潜在毒性作用。地塞米松治疗可能导致代谢异常、中枢神经系统影响、青光眼、白内障、痤疮、伤口愈合受损、消化不良、肌病、高血压、感染风险增加或下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴抑制。长期治疗可能增加骨质疏松或骨坏死的风险。也有报道称, 给药地塞米松后会阴部瘙痒感呈剂量依赖性, 持续数分钟[25]。因此, 使用时应评估患者基本情况, 避免造成严重的不良反应。

5. 结论

尽管过去在预防 CINV 方面取得了长足的进步, 有了新的预防措施, 但大部分化疗患者仍经历 CINV。为减少 CINV 的发生, 需要临床医生、护理、患者及家属的共同努力。目前还没有任何一个止吐药物可以单独控制 CINV, 我们常常联合止吐。对于高中度催吐方案, 我们常使用 NK-1 受体拮抗剂联合 5-羟色胺受体拮抗剂及糖皮质激素三联方案。在以上止吐治疗效果欠佳及严重不良反应时, 我们可以尝试换用含奥氮平的三联、四联方案治疗。随着化疗所致恶心、呕吐机制研究的深入和相关止吐药物的不断研发, 各种化疗所致恶心、呕吐反应必将得到有效控制, 让预防 CINV 的个体化治疗成为可能。

参考文献

- [1] Barušić, A.K. (2022) The Emerging Role of Olanzapine in Paediatric CINV Control: A Review. *Medicine*, **101**, e32116. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032116>
- [2] Hesketh, P.J. (2008) Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *The New England Journal of Medicine*, **358**, 2482-2494. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0706547>
- [3] Shankar, A., Roy, S., Malik, A., Julka, P.K. and Rath, G.K. (2015) Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 6207-6213. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6207>
- [4] Aapro, M. (2018) CINV: Still Troubling Patients after All These Years. *Support Care Cancer*, **26**, 5-9. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4131-3>
- [5] Andrews, P.L. and Sanger, G.J. (2002) Abdominal Vagal Afferent Neurons: An Important Target for the Treatment of Gastrointestinal Dysfunction. *Current Opinion in Pharmacology*, **2**, 650-656. [https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(02\)00227-8](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(02)00227-8)
- [6] Navari, R.M. and Aapro, M. (2016) Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 1356-1367. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1515442>
- [7] de Boer-Dennert, M., de Wit, R., Schmitz, P.I., et al. (1997) Patient Perceptions of the Side-Effects of Chemotherapy: The Influence of 5HT₃ Antagonists. *British Journal of Cancer*, **76**, 1055-1061. <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.507>
- [8] Stern, R.M., Koch, K.L. and Andrews, P.L.R. (2011) Nausea: Mechanisms and Management. Oxford, New York.
- [9] Navari, R.M. (2009) Pharmacological Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Focus on Recent Developments. *Drugs*, **69**, 515-533. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969050-00002>
- [10] 姜文奇, 巴一, 冯继锋, 等. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019 年版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(11): 16-26.
- [11] Bymaster, F.P., Falcone, J.F., Bauzon, D., Kennedy, J.S., Schenck, K., DeLapp, N.W. and Cohen, M.L. (2001) Potent Antagonism of 5-HT₃ and 5-HT₆ Receptors by Olanzapine. *European Journal of Pharmacology*, **430**, 341-349. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01399-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01399-1)
- [12] Srivastava, M., Brito-Dellan, N., Davis, M.P., Leach, M. and Lagman, R. (2003) Olanzapine as an Antiemetic in Re-

- fractory Nausea and Vomiting in Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, **25**, 578-582. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(03\)00143-X](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00143-X)
- [13] Passik, S.D., Navari, R.M., Jung, S.H., Nagy, C., Vinson, J., Kirsh, K.L. and Loehrer, P. (2004) A Phase I Trial of Olanzapine (Zyprexa) for the Prevention of Delayed Emesis in Cancer Patients: A Hoosier Oncology Group Study. *Cancer Investigation*, **22**, 383-388. <https://doi.org/10.1081/CNV-200029066>
- [14] Navari, R.M., Einhorn, L.H., Passik, S.D., Loehrer Sr., P.J., Johnson, C., Mayer, M.L., McClean, J., Vinson, J. and Pletcher, W. (2005) A Phase II Trial of Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Hoosier Oncology Group Study. *Supportive Care in Cancer*, **13**, 529-534. <https://doi.org/10.1007/s00520-004-0755-6>
- [15] Vimolchalao, V., Sakdejayont, S., Wongchanapai, P., Sukprakun, S., Angspatt, P., Thawinwisat, W., Chenaksara, P., Sriuranpong, V., Vinayanuwatikon, C., Parinyanitikon, N., Poovorawan, N. and Tanasanvimon, S. (2020) The Efficacy and Safety of the Addition of Olanzapine to Ondansetron and Dexamethasone for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 396-402. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01570-3>
- [16] Chiou, T.J., Tzeng, W.F., Wang, W.S., Yen, C.C., Fan, F.S., Liu, J.H. and Chen, P.M. (2000) Comparison of the Efficacy and Safety of Oral Granisetron plus Dexamethasone with Intravenous Ondansetron plus Dexamethasone to Control Nausea and Vomiting Induced by Moderate/Severe Emetogenic Chemotherapy. *Chinese Medical Journal*, **63**, 729-736.
- [17] Patil, V., Prasada, H., Prasad, K. and Shenoy, U.V. (2015) Comparison of Antiemetic Efficacy and Safety of Palonosetron vs Ondansetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children. *The Journal of Community and Supportive Oncology*, **13**, 209-213. <https://doi.org/10.12788/jcso.0139>
- [18] Candelario, N. and Lu, M.L. (2016) Fosaprepitant Dimeglumine for the Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Patient Selection and Perspectives. *Cancer Management and Research*, **8**, 77-82. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S93620>
- [19] Grunberg, S., Chua, D., Maru, A., Dinis, J., DeVandry, S., Boice, J.A., Hardwick, J.S., Beckford, E., Taylor, A., Carrides, A., Roila, F. and Herrstedt, J. (2011) Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol—EASE. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1495-1501. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7859>
- [20] Mantovani, G., Maccio, A., Esu, S. and Lai, P. (1996) Evidence That Cisplatin Induces Serotoninrelease from Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and That Methylprednisolone Inhibits This Effect. *European Journal of Cancer*, **32**, 1983-1985. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(96\)00204-3](https://doi.org/10.1016/0959-8049(96)00204-3)
- [21] Ho, C.M., Ho, S.T., Wang, J.J., *et al.* (2004) Dexamethasone Has a Central Antiemetic Mechanism in Decerebrated Cats. *Anesthesia & Analgesia*, **99**, 734-739. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000130003.68288.C7>
- [22] Ibrahim, E.M., Al-Idrissi, H.Y., Ibrahim, A., *et al.* (1986) Antiemetic Efficacy of High-Dose Dexamethasone: Randomized, Double-Blind, Crossover Study with High-Dose Metoclopramide in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, **22**, 283-288. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(86\)90392-5](https://doi.org/10.1016/0277-5379(86)90392-5)
- [23] Ioannidis, J.P., Hesketh, P.J. and Lau, J. (2000) Contribution of Dexamethasone to Control Ofchemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis of Randomized Evidence. *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 3409-3422. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.19.3409>
- [24] Jordan, K., Kasper, C. and Schmoll, H.J. (2005) Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Current and New Standards in the Antiemetic Prophylaxis and Treatment. *European Journal of Cancer*, **41**, 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.09.026>
- [25] Zaglama, N.E., Rosenblum, S.L., Sartiano, G.P., *et al.* (1986) Single, High-Dose Intravenous Dexamethasone as an Antiemetic in Cancer Chemotherapy. *Oncology*, **43**, 27-32. <https://doi.org/10.1159/000226099>