

## 시스플라틴 화학요법 시 덱사메타손의 적정용량에 대한 후향적 분석연구

전남대학교 의과대학 내과학교실

조대호 · 김대은 · 류성윤 · 홍승덕 · 윤주영 · 황준일 · 배우균 · 심현정 · 조상희 · 정익주\*

### Efficacy according to Dexamethasone Dose in Combination with Aprepitant and Granisetron during Cisplatin-based Chemotherapy

Dae-Ho Cho, Dae-Eun Kim, Sung-Yoon Rew, Seung-Dok Hong, Ju-Young Yoon, Jun-Eul Hwang,  
Woo Kyun Bae, Hyun-Jeong Shim, Sang-Hee Cho and Ik-Joo Chung\*

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

The purpose of this study was to evaluate the dosage of dexamethasone in combination with granisetron and aprepitant when used for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. The study was retrospective. Ninety-two patients received cisplatin ( $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup>) and either a high-dose (Group I, n=57) or low-dose (Group II, n=35) regimen of dexamethasone. The high-dose regimen consisted of intravenous administration of 20 mg on day 1 and 8 mg on days 2~4. The low-dose regimen consisted of intravenous administration of 10 mg before cisplatin and oral dexamethasone 4 mg on days 2~4. Both groups received granisetron and aprepitant. The primary endpoint was complete response over 5 days following cisplatin administration. In the acute phase, complete response occurred in 87.7% of Group I and 91.4% of Group II patients ( $p=0.58$ ). In the delayed phase, the proportions of patients without emesis in Groups I and II were 84.2% and 65.7%, respectively ( $p=0.04$ ). In the overall phase, the complete response rates in Groups I and II were 80.7% and 65.7%, respectively ( $p=0.11$ ). The high-dose dexamethasone regimen is superior to the low-dose in preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting, with no significant differences evident in the acute and overall phases. The high-dose dexamethasone regimen should be considered as a standard antiemetic therapy for cisplatin-treated patients.

**Key Words:** Chemotherapy; Dexamethasone; Nausea; Vomiting

## 서론

오심과 구토는 항암화학요법 시 동반되는 가장 흔한 합병증 중의 하나로 항암제의 종류, 용량, 투여방법 등에 따라서 차이가 있으며 항암화학요법을 실시하는 환자의 약 70~80%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 현재 복합항암화

접수일: 2010년 4월 1일, 게재결정: 2010년 5월 20일

\*교신저자: 정익주, 519-809, 전남대학교 의과대학 내과학교실, Phone: 061-379-7632, FAX: 061-379-8019, E-mail: ijchung@chonnam.ac.kr

항암요법 시 흔히 사용되는 항암제인 cisplatin은 고도의 구토 발생 위험성을 가지고 있다.<sup>2</sup> 특히 항암화학요법으로 인한 오심과 구토는 24시간 이내인 급성기에 주로 serotonin과 관련되어 있는 것으로 알려져 있어 serotonin [5-hydroxytryptamine-3(5-HT3)] 길항제가 corticosteroid와 함께 사용되는 것이 1997년 이후 국제적인 권고안으로 되어 있다.<sup>3,5</sup> 이와 함께 최근 연구에서 중추신경계에서 substance P와 관련된 neurokinin-1 (NK1) 수용체가 지연성(24시간에서 5일까지) 오심과 구토의 중요한 역할을 하는 것으로 알려지면서 NK1 수용체 길항제인 aprepitant 약제가 cisplatin 또는 구토발생 고위험군 항암요법에서 전처치로 오심과 구토 권고안에 추가되었다.<sup>6,7</sup>

Corticosteroid는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 항암화학요법으로 인한 급성기 및 지연성의 오심 및 구토에 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>8,9</sup> 따라서 고위험군에서는 serotonin 길항제, aprepitant와 함께 corticosteroid를 사용하는 3제 요법이 권고되고 있다.<sup>10</sup> Serotonin 길항제와 함께 사용시 적정 corticosteroid 용량에 대해서는 이전 연구에서 보고되었으나,<sup>11,12</sup> serotonin 길항제 및 aprepitant를 함께 사용하는 삼제요법에서 corticosteroid의 적정 용량에 대해서는 아직 보고되지 않아 이전 serotonin 길항제와 함께 사용하는 2제 요법의 용량으로 사용하고 있는 실정이다. 최근 aprepitant가 corticosteroid의 혈중 농도를 약 2배 정도 높인다는 연구 결과가 보고되는 등 이에 대한 근본적인 연구가 필요한 실정이다.<sup>13,14</sup> 따라서 고용량의 cisplatin을 투여 중인 암환자에서 serotonin 길항제 및 aprepitant를 함께 사용하는 요법에서 적정량의 corticosteroid를 알아보하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2008년 2월부터 2008년 8월까지 고용량의 cisplatin을 포함하는 복합항암화학요법을 시행받은 환자를 대상으로 후향적 분석을 하였다. 대상 환자의 선정기준은 병리조직학적으로 암이 확진되었고, 나이는 18세 이상이고 ECOG performance status가 0~2이며 각 장기의 기능 및 혈액학적 검사상 정상인 환자로 하였다. 이들 환자는 모두 고용량의 cisplatin ( $>50 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ )을 투여받았으며 종양의 종류나 cisplatin 외의 항암제에 따른 구분은 하지 않았다.

항암화학요법 이외의 다른 원인으로 오심 및 구토를 유발할 수 있는 상태 즉, 뇌 전이가 있는 경우, 임신부 및 수유부, 중추신경계 작용약물 또는 마취성 진통제를 사용하는 경우 그리고 심기능 부전, 신기능 이상, 간기능 이상으로 본 연구에 영향을 줄 수 있는 환자는 제외하였다.

### 2. 연구 방법

병리조직학적으로 암으로 진단받은 후 cisplatin을 포함하는 복합항암화학요법을 시행받을 예정인 환자의 연령, 신장, 체중, 병기, 환자 상태, 그리고 기타 관련된 다른 질병 등을 후향적으로 조사하였다. 환자는 전신상태, 동반질환, 이전 스테로이드에 따른 부작용 등에 따라 고용량 dexamethasone 투여군 혹은 저용량 dexamethasone 투여군으로 구분되었다.

고용량 dexamethasone 투여군은 dexamethasone을 제1일 20 mg 정맥주사 투여 후 제2일부터 제4일까지 4 mg을 1일 2회 경구투여 받았으며, 저용량 dexamethasone 투여군은 dexamethasone을 제1일 10 mg 정맥주사 투여 후 제2일부터 4일까지 2 mg을 1일 2회 경구투여받았다.

항암화학요법 시작 제1일부터 제5일까지 환자에게 발생하는 오심, 구토 및 부작용에 대하여 관찰하였다. 본 연구에서는 급성(acute) 오심 및 구토는 cisplatin 투여 후 24시간 이내에 발생하는 경우로 지연성(delayed) 오심 및 구토는 cisplatin 투여 후 24시간부터 5일 사이에 발생하는 경우로 구분하였다. 오심 및 구토의 효과에 대한 분류 및 평가는 항암치료 독성 기준인 NCI-CTC 3.0을 이용하여 오심(Grade 0: 없음, 1: 식욕 감퇴, 2: 섭취량이 심각하게 감소, 3: 정맥을 통한 수액공급 필요)의 완전조절은 오심 Grade 0로 정의하고 급성 오심 및 지연성 오심의 조절효과를 구분하여 평가하였다. 구토(Grade 0: 안함, 1: 24시간에 1회, 2: 24시간에 2~5회, 3: 24시간에 7회 이상 또는 비경구요법 필요)도 완전조절은 구토 Grade 0 정의하고 급성 및 지연성 오심과 구토의 조절 효과를 구분하여 평가하였다.

적절한 예방적인 항구토요법을 시행하여도 오심 및 구토가 발생한 환자에 대해서는 구제요법을 실시하였다. 급성 grade 2 이상의 오심 및 구토가 발생한 환자에서는 dopamine receptor antagonist를 정맥주사 시행하였고, 지연성 grade 2 이상의 환자에서는 benzodiazepine을 사용하였다.

부작용 발생을 확인하기 위하여 항암화학요법 개시 전일과 종료 익일, 그리고 차기 항암화학요법 개시 전일에 병력 청취, 이학적 검진, 일반혈액 검사, 소변검사, 간기능검사,

신기능검사, 그리고 심전도 검사를 시행하였다.

### 3. 통계 분석

고용량 dexamethasone 투여군과 저용량 dexamethasone 투여군을 구성하는 대상환자의 특성은 Student's t-test와 chi-square test를 이용하여 비교 분석하였다. 두 군 간의 구토 조절효과에 대한 분석은 Mantel-Haenszel test를 이용하였다. 통계 분석에는 SPSS (Version 13.0)을 이용하였고 p값은 0.05 미만을 의미있는 것으로 보았다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

고용량 dexamethasone 투여군은 dexamethasone (제1일, cisplatin 투여 45분 전에 20 mg 정맥주사; 제2일부터 제4일까지

지 4 mg을 1일 2회 경구투여); aprepitant (제1일, cisplatin 투여 1시간 전에 125 mg 경구투여; 제2일부터 제3일까지 80 mg 경구투여); 그리고 granisetron (제1일, cisplatin 투여 30분 전에 10 mcg/m<sup>2</sup> 정맥주사)을 투여하였다. 저용량 dexamethasone 투여군은 dexamethasone (제1일, cisplatin 투여 45분 전에 10 mg 정맥주사; 제2일부터 제4일까지 2 mg을 1일 2회 경구투여); aprepitant (제1일, cisplatin 투여 1시간 전에 125 mg 경구투여; 제2일부터 제3일까지 80 mg 경구투여); 그리고 granisetron (제1일, cisplatin 투여 30분 전에 10 mcg/m<sup>2</sup> 정맥주사)을 투여하였다.

본 연구에 포함된 환자는 총 92명으로 고용량 dexamethasone 투여군이 57명, 저용량 dexamethasone 투여군이 35명이었다. 대상 환자의 남녀 비는 고용량 군에서 48/9, 저용량군에서 29/6이었고, 연령의 중앙치는 각각 61.23세, 58.31세로써 양 군 간에 차이가 없었다. 원발암은 각 군 모두 위장관 종양이 가장 많았다. 투여된 cisplatin 용량도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 항구토 효과

급성 구토에 대한 항구토 효과는 완전반응률이 87.7%, 91.4%로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 지연성 구토에 대한 항구토 효과는 완전반응률이 고용량 dexamethasone 투여군 84.2%, 저용량 dexamethasone군 65.7%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.04). 급성 구토와 지연성 구토를 포함한 전체 기간 동안 완전조절 효과에서는 고용량 투여군이 80.7%로 저용량 투여군에 65.7%로 높았으나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

조절되지 않은 오심과 구토에 대한 구제요법은 고용량 군에서 19.2%, 저용량 군에서 34.2%로 저용량 군에서 구제요법을 많이 시행하였다.

### 3. 부작용

두 군 사이에 부작용의 발생 빈도는 차이가 없었고 부작용

**Table 1.** Patient characteristics (n=92), Baseline characteristics by treatment group

	Dexa 20 mg (n=57)	Dexa 10 mg (n=35)	p value
	Number of patients	Number of patients	
Age (years)			
Mean +/− SD	61.23±10.4	58.31±11.1	0.21
Gender			
Male	48 (84.2%)	29 (82.8%)	0.86
Female	9 (15.8%)	6 (17.1%)	
Cisplatin dose			
Mean dose +/− SD (mg/m <sup>2</sup> )	74.53±11.1	79.5±14.7	0.09
Primary cancer diagnosis			0.059
Gastrointestinal	42 (73.7%)	21 (60%)	
Head and Neck	11 (19.3%)	9 (25.7%)	
Respiratory	1 (1.8%)	0 (0%)	
Other	3 (5.3%)	5 (14.3%)	

Other, CUPS (4), melanoma (3), adrenal gland (1); Dexa, dexamethasone; CUPS, cancer of unknown primary site.

**Table 2.** Comparison of complete response rate according to dexamethasone dose

	Dexa 20 mg (n=57)	Dexa 10 mg (n=35)	Odds ratio	95% CI	p values for odds ratio
Acute phase (0~24 hr)	50 (87.7%)	32 (91.4%)	1.49	0.36~6.19	0.584
Delayed phase (24~120 hr)	48 (84.2%)	23 (65.7%)	0.359	0.133~0.974	0.041
Overall phase (0~120 hr)	46 (80.7%)	23 (65.7%)	0.458	0.176~1.196	0.109

Dexa, dexamethasone.

**Table 3.** Comparison of adverse effects according to dexamethasone dose (n=92)

	Dexa 20 mg	Dexa 10 mg	p value
Most common clinical adverse events			
Anorexia	23 (40.4%)	12 (34.3%)	0.566
Asthenia	13 (22.8%)	7 (20%)	0.755
Constipation	2 (3.5%)	3 (8.6%)	0.304
Diarrhea	0 (0%)	3 (8.6%)	
Dyspepsia	0 (0%)	5 (14.3%)	
Headache	1 (1.8%)	1 (2.9%)	0.728
Hiccups	2 (3.5%)	2 (5.7%)	0.619
Mucositis	5 (8.8%)	3 (8.6%)	0.974
Nausea	4 (7%)	2 (5.7%)	0.808
Peripheral neuropathy	1 (1.8%)	3 (8.6%)	0.122
Vomiting	1 (1.8%)	0 (0%)	0.436
Clinical adverse events			
>1 adverse event	36 (63.2%)	26 (74.3%)	0.274
Laboratory adverse events			
>1 adverse event	43 (75.4%)	32 (91.4%)	0.056

Dexa, dexamethasone.

용의 정도에서도 차이가 없었으며, grade 3의 심각한 부작용이 발생하여 항구토제의 투여가 중단된 경우는 두 군 모두에서 없었다. 또한 두 군 사이에 검사실 소견 및 임상적으로 의미있는 부작용의 발생 빈도도 차이가 없었다(Table 3).

## 고 찰

Cisplatin은 여러 가지의 고형암에 효과가 탁월하다고 알려져 유용성이 넓어지고 복합항암화학요법에 널리 쓰이고 있으나 반면 다른 항암제에 비해 심한 오심과 구토를 유발하는 약제로 거의 대부분 환자들이 처음 치료부터 오심과 구토를 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>7,15</sup> 이와 같은 오심과 구토는 항암치료를 받는 환자들이 직면하는 가장 힘든 부작용으로 정신적 고통을 야기할 뿐만 아니라 대사 장애와, 영양 장애를 일으키기도 하며 심한 경우 식도 파열 등을 유발할 수 있다. 따라서 cisplatin이 포함된 복합항암화학요법에서의 오심과 구토의 조절이 중요한 관심사이고 본 연구에서도 cisplatin이 포함된 복합항암화학요법을 시행한 환자를 대상으로 하였다.

현재 1980년 후반 개발된 selective serotonin receptor antagonist (5HT3-RA)가 도파민 수용체에는 작용하지 않아 추체외로의 자극으로 인한 부작용이 없으며 cisplatin이 포함된 복합항암화학요법에 의한 구토조절에 효과가 있음이

입증되어 사용 중이며 1990년 초반 corticosteroid가 병용투여될 경우 5-HT3-RA의 효과가 상승한다는 연구 결과로 오심과 구토를 조절하는데 있어 표준약제로 사용되어 왔다.<sup>3,16-18</sup>

5-HT3-RA와 corticosteroid의 병합요법은 70~80%의 환자에서 급성 구토의 조절은 가능했으나 50% 이상의 환자에서 지연성 구토의 조절은 이루어지지 않았다.<sup>5,19,20</sup> 이후 지연성 구토의 예방에 대한 활발한 연구가 진행되었으며 체내에 존재하는 여러 신경전달물질 중 substance P가 구토 발생에 주로 관여한다는 사실이 밝혀졌다.<sup>21</sup> 뇌간(brain stem)의 연수(medulla oblongata)에 위치하고 있는 구토 중추(vomiting center)는 area postrema (AP), nucleus tractus solitarius (NTS), 그리고 dorsal motor vagal nucleus (DMVN)으로 구성되어 있으며 구토 중추에 neurokinin-1 (NK1) 수용체가 존재하고 있다. 항암제가 투여되면 위점막의 장크롬친화세포(enterochromaffin cell)에서 substance P가 분비되며 분비된 substance P가 구토 중추의 neurokinin-1 (NK1) 수용체를 통해 구토를 유발한다는 사실이 알려졌다.<sup>22</sup> 또한 구토 중추에 고농도의 substance P가 존재한다는 사실이 positron emission tomography (PET)에 의해서 증명되었다.<sup>23</sup> 위와 같은 사실에 근거하여 진행된 여러 연구 결과에서 substance P가 부착되는 NK1 수용체가 급성기뿐만 아니라 지연성 오심과 구토의 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 NK1 수용체 길항제로 aprepitant가 개발되었으며 2003년 FDA 승인을 받게 되었다.<sup>24-26</sup> Hesketh 등<sup>6</sup>과 Poli-Bigelli 등<sup>7</sup>은 구토효과가 강한 항암 약물치료인 cisplatin을 고용량으로 사용한 환자군에서 각각 ondansetron과 dexamethasone을 사용한 표준 2제 요법과 aprepitant를 포함한 3제 요법의 비교를 시행했으며 3제 요법에서의 급성구토 완전 반응률이 89%와 78%, 83%와 68%, 그리고 지연성 구토 완전 반응률이 75%와 56%, 68%와 47%로 더 높은 것으로 보고하였다. 또한 Warr 등<sup>27</sup>은 cisplatin 투여 후 표준 2제 요법에 비해서 aprepitant를 포함한 3제 요법을 사용할 경우 급성 구토 예방에 있어서 13%, 지연성 구토 예방에 있어서 21% 향상되었음을 발표했다.

본 연구는 aprepitant를 포함한 3제 요법이 항암화학요법시 항구토제의 표준 요법으로 권고되어 사용됨에 따라 지연성 구토조절에 있어 적정 corticosteroid의 용량에 대한 연구가 필요하여 진행하게 되었다. 특히 aprepitant가 CYP 3A4 inhibitor이기 때문에 corticosteroid의 metabolism을 방해하여 corticosteroid의 용량을 두배 정도 증가시킨다는

연구 결과가 보고되어 있어 dexamethasone을 권고 용량과 감량 투여군을 비교하였다. 고용량 dexamethasone을 투여할 경우 저용량 dexamethasone 투여한 군에 비해서 급성 구토의 조절에는 큰 영향을 미치지 않으나 지연성 구토의 완전 조절에 있어서는 저용량 dexamethasone 투여군보다 좋은 효과를 보임을 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구가 dexamethasone 투여용량에 대한 정확한 기준이 없이 후향적으로 진행되었고, 항암제에 의한 구토 부작용이 적을 것으로 예상되는 환자에게 저용량이 투여되었을 가능성이 있어 급성 구토 조절에 차이가 없었을 가능성이 있다. 향후 본 연구 결과를 토대로 고용량 투여군과 저용량 투여군에 대한 구토 조절의 효과 및 dexamethasone의 부작용에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료되어 현재 진행 중이다.

결론적으로 본 연구에서는 3제 요법에서 고용량 dexamethasone 투여가 지연성 구토에 보다 효과적이었으나 저용량 dexamethasone 투여도 급성 구토 및 전반적인 구토 조절에 있어서 고용량 dexamethasone 투여에 비해 효과가 차이가 없었다. 고용량의 스테로이드 투여가 악영향을 미칠 수 있는 고혈당, 부종 및 골다공증 등을 가진 환자들에서 저용량의 dexamethasone을 포함한 3제 요법 투여는 고려를 해 볼 수 있으나 아직까지는 고용량의 dexamethasone을 단기간 사용하여 증상을 경감시키는 것이 더 도움이 될 것으로 생각된다. Ondansetron과 corticosteroid에 aprepitant를 추가한 3제 요법으로 인한 항암치료 시의 오심과 구토의 조절의 향상은 암 환자에게 보다 윤택한 삶을 제공하였으나 향후 전향적인 연구로 오심과 구토에 대한 고용량 dexamethasone과 저용량 dexamethasone의 효과가 평가되어야 할 것으로 사료된다.

## References

- Morran C, Smith DC, Anderson DA, McArdle CS. Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: a prospective randomised trial of antiemetics. *Br Med J* 1979;1:1323-4.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.
- Leibundgut U, Lancranjan I. First results with ICS 205-930 (5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1987;1:1198.
- Ballatori E, Roila F, De Angelis V, Ciccarese G, Palladino MA, Tonato M, et al. Clinical and methodological issues in antiemetic therapy: a worldwide survey of experts' opinions. Multinational association of supportive care in cancer. *Support Care Cancer* 1997;5:269-73.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97:3090-8.
- Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *Eur J Cancer* 2005;41:199-205.
- Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007;18:233-40.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-47.
- Italian Group For Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004;22:725-9.
- Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998;16:2937-42.
- McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:17-24.
- Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003;25:1407-19.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316:1435-40.
- Roila F, Tonato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangola M, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991;9:675-8.
- Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet JC, Ford HT, Challoner T, et al. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR38032F, a selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Lancet* 1987;1:1461-3.
- Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Dose-ranging evaluation of the serotonin antagonist GR-C507/75 (GR38032F) when used as an antiemetic in patients receiving anticancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6:659-62.
- Olver I, Paska W, Depierre A, Seitz JF, Stewart DJ, Goedhals L, et al. A multicentre, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. Ondansetron delayed emesis study group. *Ann*

- Oncol* 1996;7:945-52.
  20. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, O'Connell JP, Wertheim MS, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985;3:1379-84.
  21. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001;9:350-4.
  22. Saito R, Takano Y, Kamiya HO. Roles of substance P and NK(1) receptor in the brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci* 2003;91:87-94.
  23. Hargreaves R. Imaging substance P receptors (NK1) in the living human brain using positron emission tomography. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 11):18-24.
  24. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993;329:1790-6.
  25. Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, Inabinet R, Hesketh A, Hesketh PJ. Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:817-8.
  26. Grélot L, Dapzol J, Estève E, Frugière A, Bianchi AL, Sheldrick RL, et al. Potent inhibition of both the acute and delayed emetic responses to cisplatin in piglets treated with GR205171, a novel highly selective tachykinin NK1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1998;124:1643-50.
  27. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Roila F, Wit R, et al. The oral NK(1) antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer* 2005;41:1278-85.
-