

# **TEHOKKAAN PAHOINVOINNIN ESTOLÄÄKITYKSEN YHTEYS PAHOINVOINNIN VÄHENEMISEEN RINTASYÖPÖPOTILAILLA**

Laura Takala  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Helmikuu 2017

---

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

TAKALA LAURA: TEHOKKAAN PAHOINVOINNIN ESTOLÄÄKITYKSEN YHTEYS  
PAHOINVOINNIN VÄHENEMISEEN RINTASYÖPÄPOTILAILLA

Kirjallinen työ, 23s

Ohjaajat: Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, säde- ja kasvainhoidon professori ja ylilääkäri

Maarit Bärlund, syöpätautien erikoislääkäri, lääketieteen tohtori

Tammikuu 2017

Avainsanat: rintasyöpä, pahoinvoinnin estolääkitys, aprepitantti

---

## TIIVISTELMÄ

Rintasyöpäpotilaille toteutetaan leikkaushoidon liitännäishoitona usein solunsalpaajahoitoja estämään taudin uusiutumista. Solunsalpaajahoitoista voi ilmaantua potilaalle useita erilaisia haittavaikutuksia, muun muassa pahoinvointia ja oksentelua, joita potilaat etukäteen jo monesti pelkäävät. Usein rintasyövän liitännäishoidot sisältävät antrasykliinin ja syklofosamidin yhdistelmää, kuten CEF- tai CEX-syöpälääkehoidot, jotka luokitellaan korkean pahoinvoinnin riskin lääkekityksiin ja joihin suositellaan tehokasta pahoinvoinnin estolääkehoitoa.

Tutkimusasetelmana oli retrospektiivinen kohorttitutkimus. Yhteensä tutkittavia oli 229 ja he kaikki olivat saaneet yhteensä kolme sykliä CEF-solunsalpaajahoitoa (syklofosfamidi, epirubisiini, fluorourasiili). Perustiedot potilaista, pahoinvoinnin estolääkitykset sekä mahdolliset riskitekijät pahoinvoinnille merkittiin ylös sairaskertomusmerkinnöistä, sytostaattihoitokorteista sekä erillisistä potilaskansioista. Keräämiemme tietojen pohjalta vertasimme aprepitanttia saaneiden potilaiden kohtalaisen ja vaikea-asteisen pahoinvoinnin määrän vähentymistä aprepitanttia saamattomiin.

Aprepitantti yhdistettiin tutkimuksessamme vähäisempään pahoinvoinnin haitta-asteeseen (p-arvo=0,024) sekä vähäisempään oksenteluun (p-arvo=0,004). Verrattaessa aiempaa pahoinvoinnin estolääkityksen protokollaa (deksametasoni ja 5-HT3-salpaaja) uuteen ohjeistukseen (deksametasoni, 5-HT3-salpaaja ja aprepitantti) havaittiin uusi protokolla hyödyllisemmäksi pahoinvoinnin suhteen (p-arvo=0,002).

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti.

## **SISÄLLYSLUETTELO**

<b>1 JOHDANTO</b>	<b>4</b>
<b>2 AINEISTO JA MENETELMÄT</b>	<b>9</b>
<b>3 TULOKSET</b>	<b>11</b>
<b>4 POHDINTA</b>	<b>18</b>
<b>LÄHTEET</b>	<b>21</b>

# 1 JOHDANTO

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpämuoto Suomessa sekä maailmanlaajuisesti [1,2]. Vuonna 2014 todettiin noin 5008 uutta rintasyöpätapausta naisilla, mikä oli noin 31 % kaikista naisten syöpätapauksista. Vuonna 2013 Tampereen yliopistollisen sairaalanhoitopiirin alueella todettiin uusia rintasyöpätapauksia 1080. Tapausmäärät ovat olleet jatkuvassa nousussa viime vuosikymmeninä Suomessa. Rintasyöpätapauksia alkaa ilmaantua selvästi enemmän 45–49-vuotiaiden ikäluokassa ja esiintymishuippu on 60–64-vuotilailla. [1] Keski-ikä taudin toteamishetkellä on 60 vuotta [3]. Vaikka esiintyvyys onkin kasvanut, rintasyöpäkuolleisuus on jatkuvasti pienentynyt, niinpä viime vuosina rintasyöpään on kuollut Suomessa vuosittain vain noin 850 naista. Rintasyövässä 5-vuotiselossaoloprosentti on jo 90 %. [1]

Varmaa syytä rintasyöpään ei tiedetä, mutta riskitekijöitä tunnetaan useita. Varhainen kuukautisten alkamisikä lapsettomuus, ensisynnytys myöhäisellä iällä, korkea vaihdevuosi-ikä, vaihdevuosien aikana annettu yli viisi vuotta kestänyt hormonikorvaushoito estrogeeni-progestiiniyhdistelmällä, ylipaino, ionisoiva säteily (esimerkiksi nuorella iällä rinnan alueelle kohdistunut sädehoito) ja alkoholin käyttö ovat näitä riskitekijöitä [4]. Etenkin pitkäkestoinen, nuorena aloitettu tupakointi ja korkea ikä on myös yhdistetty rintasyöpään [3]. Noin 5-10 % rintasyöivistä liittyy dominantisti periytyvä geenimuutos, joista yleisimmät ovat BRCA1- tai BRCA2-geenien mutaatiot. Tällöin riskiä sairastua voidaan pienentää rintojen poistolla. Rintasyövältä suojaavia tekijöitä ovat ensiraskaus nuorella iällä, useat täysiaikaiset raskaudet, imetys, liikunta ja munasarjojen poisto. [4]

Rintasyöpä seulotaan kolmoisdiagnostiikan avulla, johon kuuluvat rintojen kliininen tutkimus (inspektio ja palpaatio), kuvantamistutkimukset (mammografia ja ultraääni) sekä neulanäytteiden histopatologiset tutkimukset. Jos yksikin osa viittaa pahanlaatuisuuteen tai jää epävarmaksi, tulee muutos poistaa. [3,5] Mammografia ja ultraäänitutkimukset ovat ensisijaisia kuvantamistutkimuksia, sillä ne ovat spesifisempiä kuin magneettikuvaus. Magneettikuvausta suositellaan käytettäväksi tilanteissa, joissa kolmoisdiagnostiikka on ristiriitaista, mammografia- ja ultraäänilöydökset ovat vaikeita tulkita (lobulaarinen karsinooma tai tiivis rintarauhaskudos), potilaalla on korkea rintasyöpäriski (esimerkiksi BRCA1/2-mutaatioiden kantajat) tai potilaalla on kainalomestastasointi, jonka primääri rintakasvain on tuntematon. [5]

Mikäli kasvain todetaan, tehdään leikkaus yleensä ensimmäisenä hoitotoimenpiteenä, ellei sitä ennen päädytä antamaan neoadjuvanttia eli leikkausta edeltävää solunsalpaajahoitoa. Leikkauksen

tavoitteena on poistaa rinnan kasvain ja tarvittaessa kainalon imusolmukemetastaasit, jos näissä todetaan metastasointi. Tärkeimmät leikkausvaihtoehdot ovat rintaa säästävä leikkaus tai rinnan poistoleikkaus (mastektomia) yhdistettynä kainalon vartijaimusolmukenäytteeseen tai kainalon imusolmukkeiden poistoon. [3]

Kirurgisen toimenpiteen jälkeen patologi selvittää PAD-lausunnossa rintasyövän ennustetekijät, joita ovat kasvaimen koko ja mahdollisten metastaattisten imusolmukkeiden määrä, imu- tai verisuoni-invaasio, kasvaimen erilaistumisaste (gradus), estrogeeni- (ER) ja progesteronireseptorien (PR) ekspressio, proliferaatio aktiivisuus (Ki67) ja HER2 onkogeenin yli-ilmentyminen. Ne ovat molemmat tärkeitä ennustetekijöitä. Patologi antaa vastauksen yleensä strukturoidussa taulukossa kasvaimesta TNM-luokituksen mukaisesti, jossa T kertoo primaarituumorin koon, N metastasoituneiden paikallisimusolmukkeiden määrän ja M kaukometastasoinnin. Lisäksi paksuneulabiopsian perusteella kasvainta pystytään histologisesti luokittelemaan ja määrittämään hormoni reseptori-, HER2- ja Ki-67-värjäykset. Määritykset vaikuttavat merkittävästi ennusteeseen sekä hoidon valintaan. [3]

Leikkaustavasta ja kasvaimen ennustetekijöistä riippuen leikkaushoidon jälkeen suositellaan liitännäislääkehoitoa ja/tai antamaan postoperatiivista sädehoitoa, joka säästävän leikkauksen jälkeen kohdistetaan koko rintarauhasen tai rinnanpoistoarven alueelle. Lisäksi sädehoitoa suositellaan imusolmukealueelle, mikäli metastasointia on havaittu neljässä tai useammassa imusolmukkeessa ja tai rintakehälle rintasyövän uusiman ehkäisemiseksi [3] Rintaa säästävän leikkauksen jälkeisen sädehoidon on todettu hyödyttävän kaikkia. [6,7] Imusolmukealueet hoidetaan, jos kainalossa on todettu metastaaseja. [3]

Rintasyövän liitännäislääkehoitoihin kuuluvat solunsalpaajahoidot, hormonaaliset hoidot sekä täsmälääkkeet, esimerkiksi vasta-aineet. Hoidon valinta perustuu edellä kuvattuihin rintasyövän ennustetekijöihin. Näiden lisäksi hoidon valintaan vaikuttaa potilaan ikä, yleiskunto sekä muut sairaudet ja potilaan omat toiveet. Tutkimusten mukaan nuoremmat potilaat hyötyvät solunsalpaajahoidosta enemmän kuin iäkkäät potilaat, mutta erittäin iäkkäiden potilaiden solunsalpaajahoidoista on vähän tutkimuksia käytettävissä. [3,5]

Rintasyövän hoidossa solunsalpaajahoidoksi annetaan yleensä yhdistelmäsolunsalpaajia, joka sisältää antrasykliinejä (doksorubisiini, epirubisiini). Nämä ovat jo vuosikymmeniä pienentäneet vaaraa kuolla rintasyöpään verrattuna liitännäissolunsalpaajahoidoa saamattomiin potilaisiin. [3] Lisäksi antrasykliinejä sisältävä hoito on huomattu pienentävän vaaraa rintasyövän uusiutumiseen

aiemmin käytössä ollutta CMF-hoitoa (syklofosfamidi, metotreksaatti, fluorourasiili) paremmin [8]. Tavallisimmin käytetty antrasykliinejä sisältävä lääkeyhdistelmä on CEF (syklofosfamidi, epirubisiini, 5-fluorourasiili). Lisäksi liitännäishoidossa voidaan käyttää taksaaneja (paklitakseli, dosetakseli) tai kapesitabiinia. [3] Solunsalpaajahoitoja annetaan yleensä 6-8 kuuria 3 viikon välein eli yhteensä 4 – 6 kuukautta. Kuuden kuurin kestoinen hoito on todettu yhtä tehokkaaksi kuin 12 kuurin hoito, mutta kolmen kuurin hoidon antaminen johtaa todennäköisesti heikompaan tulokseen kuin kuuden kuurin hoito. [5]

FinXX-tutkimuksessa havaittiin kapesitabiinia sisältävän hoidon olevan tehokkaampi kolmoisnegatiivisessa (ER-negatiivinen, PR-negatiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä) sekä vähintään kolmeen kainaloimusolmukkeeseen metastasoituneessa rintasyövässä. [9] Mikäli potilaalla on HER2-geenin monistuma, ainoa liitännäislääkehoito siihen tällä hetkellä on trastutsumabi [10]. Tällä hetkellä tutkitaan myös toista HER2-vasta-ainetta, pertutsumabia, tutkitaan liitännäishoitona yhdistettynä trastutsumabiin HER2-positiivisilla potilailla [5,11].

Hormonaalista estohoitoa annetaan aina, jos kasvaimessa on hormonireseptoriposiitivisia soluja, ja se aloitetaan solunsalpaaja- ja sädehoitojen jälkeen. Hormonaalinen hoito valitaan solunsalpaajahoitoa edeltäneen menopaussistatuksen mukaan ja lääkityksiin kuuluvat tamoksifeeni sekä aromataasineestäjät (anastrotsoli, letrotsoli, eksemestaani). Aromataasineestäjiä voidaan käyttää vain postmenopausaalisilla naisilla. Lisäksi hormonaalisen lääkehoidon valintaan vaikuttavat lääkkeiden mahdolliset haittavaikutukset. Tamoksifeenilla haittoina ovat erityisesti laskimotukokset ja pieni kohtusyöpäriksi, aromataasineestäjillä taas osteoporoosi ja nivelvaivat. Kaikki hormonaaliset hoidot aiheuttavat vaihdevuosisoireita. [3,5] Premenopausaalisille naisille suositellaan hormonaaliseksi hoidoksi tamoksifeenia 20 mg suun kautta kerran päivässä viiden vuoden ajaksi ja lisäksi hoitoon saatetaan liittää munasarjasuppressio (esim. leuproreliini), mikäli alle 40-vuotiaalla potilaalla on korkea uusimisriski ja N2-3-tasoinen metastasointi kainalossa hormonireseptoriposiitivisuuden lisäksi. Postmenopausaalisille potilaille voidaan antaa ensisijaisesti aromataasineestäjiä viiden vuoden ajan, tamoksifeenia viiden vuoden ajan tai näiden vaihtovuoroista hoitoa, esimerkiksi letrotsoli 2-3 vuotta, jonka jälkeen tamoksifeeni 2-3 vuotta siten, että hoidon kesto on yhteensä viisi vuotta. Lisäksi viiden vuoden tamoksifeenihoidon päälle saatetaan tarjota viiden vuoden aromataasi-inhibiittorihoitoa. [5]

Rintasyövän liitännäishoidoista erityisesti solunsalpaajahoitoihin on liitetty useita erilaisia haittavaikutuksia, jotka luokitellaan vakavuutensa mukaisesti. Käytetyin haittavaikutuksia luokitteleva asteikko on CTCAE v.4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events versio

4.0, ylläpitäjä National Institute of Health, NCI), jossa aste 0 on ei haittaa, aste 1 on lievä, 2 on kohtalainen, 3 on vaikea, 4 elämää uhkaava ja 5 hoitokuoleman aiheuttama haittavaikutus. [12]

Yksi tunnetuimmista ja samalla potilaiden pelkäämistä solunsalpaajien haittavaikutuksista on pahoinvointi. Pahoinvoinnin tiedetään haittaavan merkittävästi potilaiden elämänlaatua [13] ja haittavaikutusten yleisesti lisäävän hoitojen kustannuksia [14], joten niiden tehokas hoito on tärkeää. Pahoinvointi jaotellaan akuuttiin eli välittömään ja viivästyneeseen. Akuutti pahoinvointi alkaa 2-3 tuntia hoidon alusta ja kestää enintään 24 tuntia. Viivästynyt pahoinvointi alkaa 18 – 24 tunnin kuluttua hoidon alusta ja kestää 2 – 4 vuorokautta. Paras pahoinvoinnin hoito on tehokas ennaltaehkäisy jo ensimmäisestä hoitokerrasta lähtien. Pahoinvointia voi ilmetä lisäksi opittuna eli se käynnistyy jo ennen kuin hoitoa on aloitettu uudelleen. Mikäli opittu pahoinvointi on kuitenkin päässyt syntymään, hoitona toimii parhaiten bentsodiatsepiini. [3]

Akuutin pahoinvoinnin syntymekanismit liittyvät serotoniiniin, mutta viivästyneen pahoinvoinnin mekanismeja ei juurikaan tunneta. Akuuttiin pahoinvointiin voidaankin käyttää hoidoksi serotoniinin 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonisteja (I-polven esimerkiksi granisetroni ja ondansetroni, II-polven palonosetroni) ja ne estävät sekä keskushermoston että ruuansulatuskanavan serotoniinireseptoreita. Näiden lisäksi välittömään akuuttiin pahoinvointiin toimivia lääkkeitä ovat aprepitantti (neurokiniinireseptorin antagonisti) ja metoklopramidi. Viivästyneeseen pahoinvointiin tehokkaimmilta lääkkeiltä vaikuttavat aprepitantti, kortikosterooidit ja metoklopramidi. Myös palonosetroni saattaa olla toimiva viivästyneen pahoinvoinnin hoidossa pitkän vaikutusaikansa puolesta. [3]

Neurokiniinireseptorin antagonistit ovat uusin lääkeaineryhmä pahoinvoinnin hoidossa ja ne vaikuttavat keskushermostossa ja mahan vagushermostossa. [3,15] Niiden toiminta perustuu siihen, että ne estävät pahoinvointia aiheuttavien keskusten aktivoitumista estämällä solunsalpaajahoidon aiheuttamaa substanssi P:n aktivaatiota. [16] Niiden on todettu olevan tehokkaita varsinkin viivästyneen pahoinvoinnin hoidossa myös erittäin emetogeenisellä lääkityksellä [17,18]. Ennen käytössä ovat myöskin olleet dopamiinireseptoreiden antagonistit (esimerkiksi haloperidoli), mutta ne ovat jääneet pois käytöstä haittavaikutustensa takia [3,14]. Paras pahoinvoinnin hoito on usein yhdistelmähoitoa, sillä mikään lääke ei ole yksistään osoittautunut tehokkaaksi sekä välittömään että viivästyneeseen pahoinvointiin. [19]

TAYS:n syövänhoidon vastuualueella korkean pahoinvoinnin riskinsuonensisäiselle (i.v.) syöpälääkehoidolle suositellaan estolääkitykseksi 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin salpaajaa, deksametasonia sekä

aprepitantia/fosfaprepitanttia. Tähän on voitu tarvittaessa liittää loratsepaami (bentsodiatsepaami) sekä protonipumpun- tai H<sub>2</sub>-salpaaja (molemmat vaikuttaa mahahapon eritystä estävästi). Kohtalaisen pahoinvoinnin riskin i.v. syöpälääkehoidossa estolääkitys on muuten samana paitsi, että aprepitantti liitetään tarvittaviin lääkityksiin [3,19] ja matalan riskin i.v. syöpälääkehoidossa enää tarvittavina deksametasonia, metoklopramidia tai loratsepaamia. Jos riski pahoinvoinnille on alhainen, estolääkitystä ei suositella rutiinisti. Syöpälääkehoidon pahoinvoinnin estolääkitys perustuu solunsalpaajahoidon emetogeenisuuteen, potilaan aiemmin kokemaan pahoinvointiin sekä potilaasta riippuviin pahoinvoinnin riskitekijöihin. [19] Riskitekijöitä pahoinvoinnille ovat esimerkiksi naissukupuoli, ahdistuneisuus syöpälääkehoidon yhteydessä ja ikä (<50 v) [20]. Rintasyövän yleisistä liitännäishoidoista epirubisiin ja syklofosfamidin yhdistelmähoito, joita ovat mm. CEF- ja CEX-lääkehoidoissa, kuuluvat korkean pahoinvointiriskin luokkaan. Tämän vuoksi näiden hoitojen yhteydessä käytetään suositusten mukaisesti korkean riskiluokan pahoinvoinnin estolääkitystä [19].

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli retrospektiivisesti tutkia, miten tehokkaasti uuden ohjeistuksen mukainen pahoinvoinnin estolääkitys estää liitännäishoitoon liittyvää pahoinvointia. Vertasimme tutkimuksessamme uuden pahoinvoinnin estolääkitysohjeistuksen mukaisesti aprepitanttia saaneita niihin potilaisiin, jotka eivät olleet vanhan ohjeistuksen mukaisesti saaneet aprepitanttia. TAYS:n syövänhoidon vastuualueella aprepitantti kuuluu nykyään korkean pahoinvoinnin riskin solunsalpaajahoidoissa rutiininomaisesti pahoinvoinnin estolääkkeisiin, ja sen kliininen hyöty oli erityisesti mielenkiinnon kohteena. Lisäksi tarkoituksena oli etsiä taustatekijöitä pahoinvoinnille.



## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineisto kerättiin vuosina 2004 – 2012 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoitonsa aloittaneista potilaista, jotka saivat yhteensä kolme sykliä CEF-hoitoa (syklofosfamidi, epirubisiini, fluorourasiili). Nämä kuurit kuuluvat keskisuuren ja korkean uusimariskin rintasyöpäpotilaille. Yhteensä tutkittavia oli 229. Kahdelta tutkittavista ei pystytty analysoimaan haittavaikutuksia luotettavasti eikä heitä näin ollen otettu mukaan lopullisiin analysointeihin. Tutkimuksesta jätettiin pois ne potilaat, joilla CEF-kuuri vaihtui toisenlaiseen liitännäishoitoyhdistelmään. Lisäksi kelpoisuusksiteereinä oli histologisesti vahvistettu invasiivinen rintasyöpä sekä WHO:n mukaisen [21] suorituskykyluokan tulin olla alle 2. Potilailla ei saanut olla kaukometastaaseja tai neoadjuvanttihoitoa edeltävästi.

Tiedot kerättiin potilasdokumenteista, joihin oli arvioitu haittavaikutusten asteita. Potilaan perustiedoista selvitettiin paino ja pituus, ikä sekä menopausstatus. BMI määritettiin ennen hoidon aloitusta perustuen painoon ja pituuteen. Ikä laskettiin siitä päivästä, jolloin potilaan hoitolinjaus on päätetty. Potilaat jaettiin lähtötilanteensa perusteella pre-/peri- ja postmenopausaalisiin. Lisäksi sairaskertomusmerkinnöistä kirjattiin ylös syövän TNM-luokitus (3, 5), gradus, tyyppi (duktaalinen, lobulaarinen jne.), hormonireseptoristatus ja HER2-reseptoristatus.

Tutkittavien saama pahoinvoinnin estolääkitys kirjattiin jokaisella syklillä erikseen sytostaattihoitokorttiin. Lääkkeistä kirjattiin ylös deksametasonin, loratsepaamin, 5-HT3-salpaajan sekä aprepitantin käyttö. Tutkimusaineistossa deksametasonia käytettiin 0-8 päivän vaihteluvälillä. Nämä yhdistettiin tutkimuksessa kolmeen ryhmään; deksametasonia 0-2, 1-3 tai vähintään neljän päivän ajan käyttäneet. Deksametasonin käyttö saattoi vaihdella eri syklien välillä, joten tutkimuksessa deksametasonin käyttö arvioitiin sen mukaisesti, miten sitä oli käytetty suurimmalla osalla sykleistä. Loratsepaami oli merkitty sytostaattihoitokortteihin tarvittaessa ja se merkittiin vaihtoehdoin kyllä tai ei siten, että mikäli se oli mukana yhdelläkään syklillä, tulkittiin käyttö positiiviseksi. 5-HT3-salpaajasta merkittiin yleisimmin käytetty lääkeaine. Aprepitantin käyttö merkittiin tutkimusaineistossa vaihtoehdoin kyllä tai ei.

Haittavaikutusten aste oli määritelty Common Terminology for Adverse Events version 4.0 (CTAE v4.0) mukaisesti [10]. Taulukossa 1 esitellään sen mukainen luokitus. Haittavaikutuksista analysoitiin tässä tutkimuksessa pahoinvointi, oksentelu, hemoglobiini (anemian aste), neutrofiilien ja leukosyyttien määrä.

Haittavaikutusten osalta raportointi vaihteli. Haittavaikutukset ilmoitettiin joko jokaisen syklin jälkeen erikseen tai kaikilta kolmelta yhteisesti. Kolmelta sykliltä korkein haitta-aste raportoitiin tässä tutkimuksessa. Mikäli potilas ei ollut kokenut pahoinvointia, valittiin tutkimukseen mukaan sykli, jolla oksentelun haitta-aste oli suurin.

Vertailu pahoinvoinnin ja oksentelun suhteen tehtiin niin, että haitta-aste jaoteltiin kahteen ryhmään lopullisissa analyyseissä. Ensimmäiseen ryhmään kuuluivat ne, jotka eivät kokeneet lainkaan pahoinvointia tai kokivat sen lievänä (aste 0-1) ja toiseen ryhmään kuuluivat ne, joilla haittavaikutuksen aste oli vähintään kohtalainen (aste 2 tai enemmän).

Tilastollisiin analyyseihin käytettiin IBM SPSS Statistics for Windows (versio 21.0) -ohjelmaa.

**Taulukko 1.** Haittavaikutusten vaikeusasteluokitus CTAE v4.0 mukaisesti.

Haittavaikutus	0	1	2	3	4	5
<b>Pahoinvointi</b>	Ei haittaa	Ruokahalun menetys ilman että syömistottumukset muuttuvat	Suun kautta syöminen vähenee ilman merkittävää painon pudotusta, kuivumista tai virheravitsemusta	Riittämätön ravitsemus tai nesteensaanti suun kautta; Nenä-mahaletku, parenteraalinen ravitsemus tai sairaalahoito tarpeen	-	-
<b>Oksentelu</b>	Ei haittaa	1-2 oksenteluepisodia (erottuvat 2-5 minuutilla) 24 tunnin sisällä	3-5 oksennusepisodia (erottuvat 2-5 minuutilla) 24 tunnin sisällä	6 tai enemmän oksenteluepisodia (erottuvat 2-5 minuutilla) 24 tunnin sisällä; Nenä-mahaletku, parenteraalinen ravitsemus tai sairaalahoito tarpeen	Henkeä uhkaavat seuraamukset	Kuolema

### 3 TULOKSET

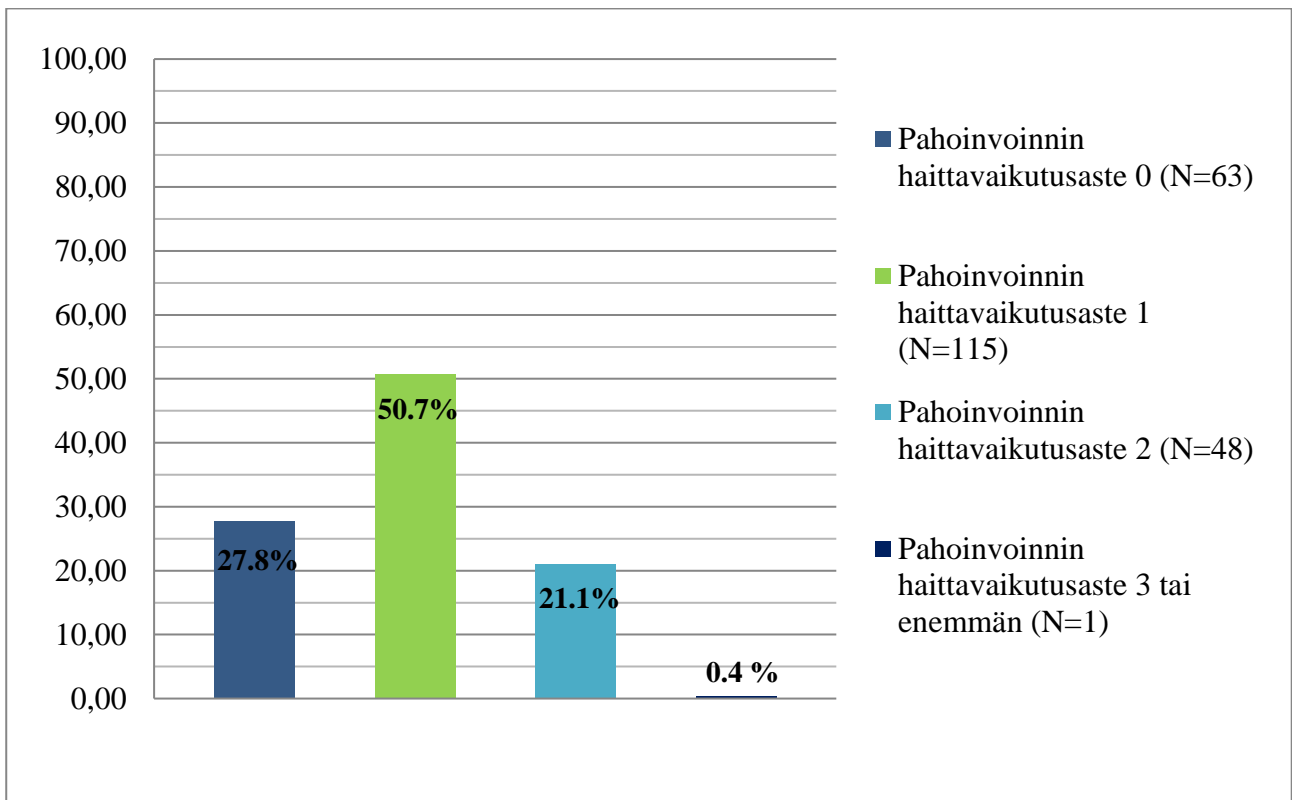
Potilaiden keski-ikä ja mediaani oli 54 vuotta (vaihteluväli 29 – 82 vuotta). Ikäjakauma oli normaalisti jakautunut (Skewness 0,091, Std. Error 0,161). Painoindeksi sen sijaan ei ollut normaalisti jakautunut (Skewness 0,779, Std. Error 0,161). Painoindeksin keskiarvo oli 26,5 ja mediaani oli 25,5. Premenopausaalaisia/perimenopausaalaisia oli 31,4 % (N=72) tutkittavista ja postmenopausaalaisia oli 62,2 % (N=143). Tieto menopausastatuksesta puuttui 14 henkilöltä (6,1 %).

Taulukossa 2 on esitetty rintasyövän diagnostiikkaa määrittävien tekijöiden jakaumat aineistossamme. Suurin osa tutkittavien rintasyövästä oli tyypiltään duktaalista (83,8 %) rintasyöpää. Muita aineistossa esiintyneitä rintasyövän tyyppisiä olivat muun muassa lobulaarinen rintasyöpä (11,8 %), erilaiset sekatyypiset rintasyövä, apokriininen rintasyöpä sekä neuroendokriininen rintasyöpä. HER2-positiivisia oli 66,8 %, mikä johtui tutkimusaineistoon valikoituneesta kohortista.

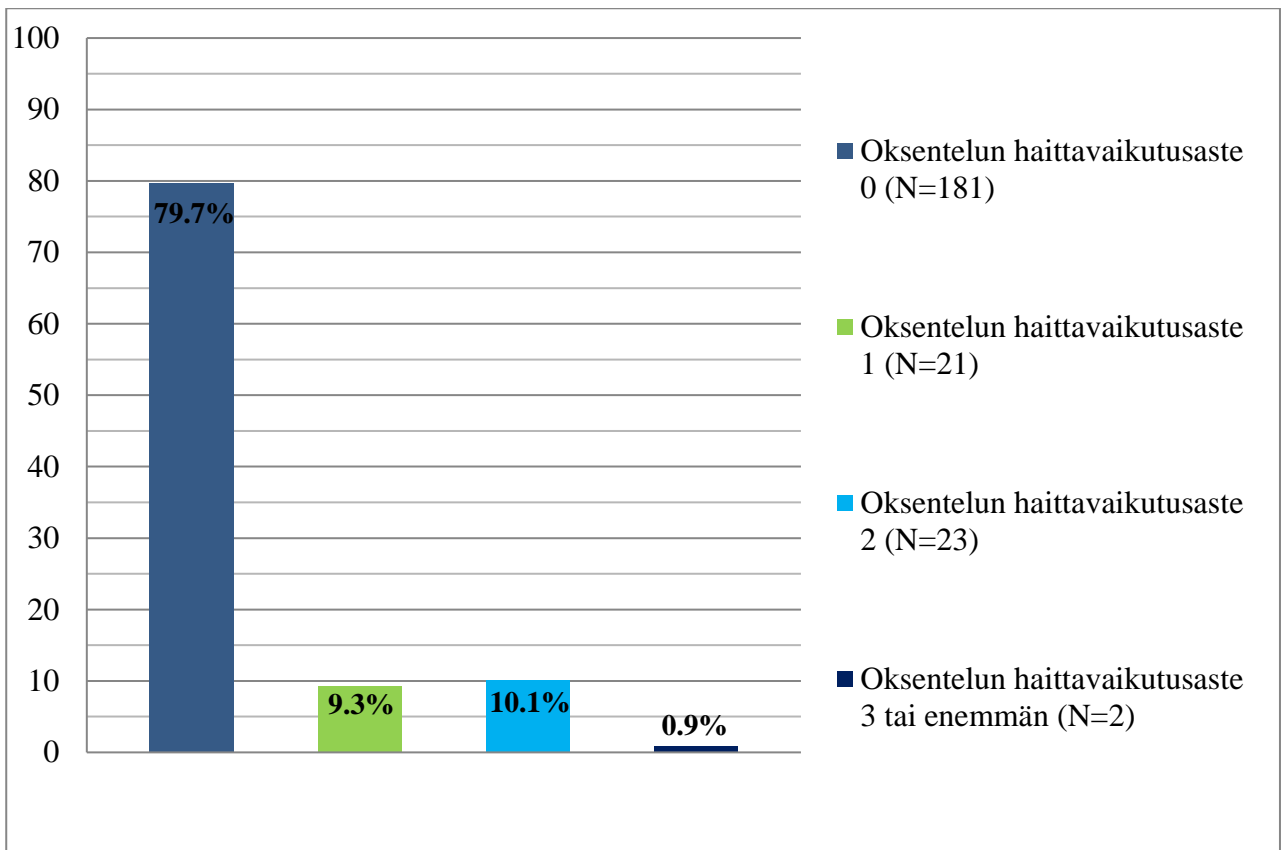
**Taulukko 2.** Rintasyövän diagnostiikkaa määrittävien tekijöiden jakaumat aineistossa.

Diagnostiikkaa määrittävä tekijä	Lukumäärä	Prosentti	
Primaarikasvaimen koko	T1	113	49,3
	T2	103	45
	T3	8	3,5
	T4	5	2,2
Alueelliset imusolmukkeet	N0	88	38,4
	N1	95	41,5
	N2	36	15,7
	N3	10	4,4
Kasvaimen erilaistumisaste	Gradus I	13	5,7
	Gradus II	87	38
	Gradus III	129	56,3
Estrogeeni -(ER) ja progesteronireseptoristatus (PR)	ER+, PR+	117	51,1
	ER+, PR-	31	13,5
	ER-, PR+	3	1,3
	ER-, PR-	78	34,1
HER2-onkogeenin monistuma	HER2-positiivinen	153	66,8
	HER2-negatiivinen	76	33,2

Pahoinvoinnin sekä oksentelun kokeminen CTAE v4.0 mukaisesti jakautui aineistossa henkilömäärittäin kuvien 1 ja 2 esittämällä tavalla. Taulukossa 3 ovat jakaumat prosenttilukujen mukaisesti. Sekä pahoinvoinnin että oksentelun osalta tieto puuttui kahdelta. Kun pahoinvointi jaoteltiin kahteen ryhmään eli niihin, jotka eivät kokeneet pahoinvointia tai kokivat sen lievänä, oli heitä 77.7 % (N=178) tutkittavista ja niitä, jotka kokivat pahoinvoinnin kohtalaisena tai pahempana oli 21.4 % (N=49) tutkittavista. Kun oksentelu jaoteltiin vastaavasti kahteen ryhmään, sen koki lievänä tai sitä ei kokenut ollenkaan 88.2 % (N=202) ja kohtalaisena tai vakavana sen koki 10.9 % (N=25).



**Kuva 1.** Pahoinvoinnin häiritsevyysasteiden jakauma.

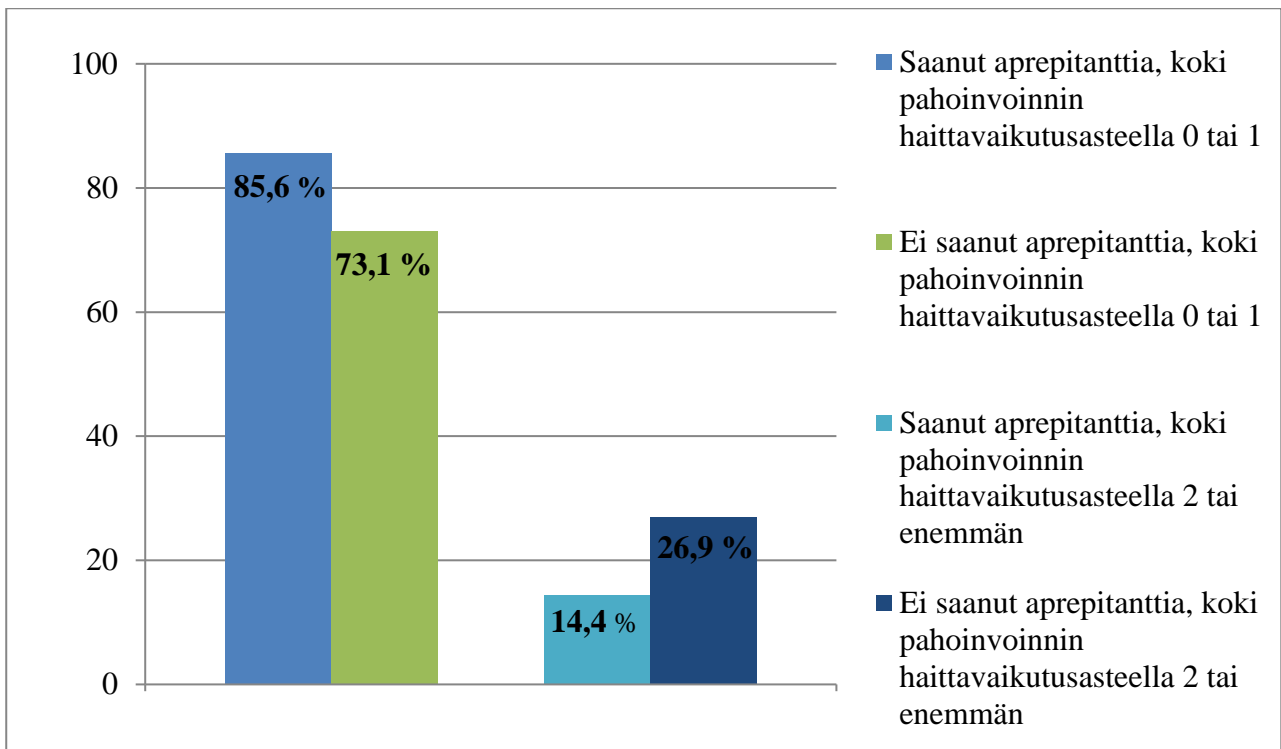


**Kuva 2.** Oksentelun hättävähäikutusasteiden jakauma.

**Taulukko 3.** Pahoinvoinnin ja oksentelun hättävähäikutusasteiden jakauma prosentuaalisesti.

Hättävähäikutuksen aste	0	1	2	3 tai enemmän
<b>Pahoinvointi</b>	27,5 %	50,2 %	21,0 %	0,4 %
<b>Oksentelu</b>	79,0 %	9,2 %	10,0 %	0,9 %

Tutkittavista 42,4 % (N=97) sai ja 57.6 % (N=132) tutkittavista ei saanut aprepitanttia pahoinvoinnin estolääkityksenä. Kuvassa 3 on esitetty aprepitanttia käyttäneiden ja käyttämättömien prosentuaaliset pahoinvoinnin hättävähäikutusastejakaumat. Aprepitantille nähtiin tässä tutkimuksessa yhteys vähäisempään pahoinvoinnin hättävähäasteeseen (p-arvo=0.024). Aprepitanttia saaneista 95.9 % (N=93) koki oksentelun lievänä tai ei ollenkaan ja vain 4.1 % (N=4) koki sen kohtalaisena tai vaikeana. Niistä, jotka eivät saaneet aprepitanttia, koki oksentelun lievänä tai ei kokenut sitä ollenkaan 83.8 % (N=109) ja kohtalaisena tai vaikeana 16.2 % (N=21). Myös oksentelun suhteen aprepitanttia käyttäneillä todettiin vähäisemmät hättävät (p-arvo=0.004).



**Kuva 3.** Aprepitanttia käyttäneiden ja käyttämättömien pahoinvoinnin haittavaikutusasteiden jakaumat.

Deksametasonin käyttö sai 0-2 päivän ajan 62 % (N=142), 33,6 % (N=77) sai deksametasonia kolmen päivän ajan ja 4,4 % (N=10) sai deksametasonia neljän tai yli neljän päivän ajan. Taulukosta 4 nähdään, että päivinä 1-3 deksametasonia saaneet kokivat vähiten pahoinvointia haitta-asteella 2 tai enemmän (p-arvo<0,05).

**Taulukko 4.** Deksametasonin käyttö ja pahoinvoinnin haittavaikutusasteiden jakauma.

Deksametasonin käyttö päivien mukaisesti	Ei kokenut pahoinvointia ollenkaan tai koki sen lievänä	Koki pahoinvoinnin kohtalaisena tai sitä vaikeampana
Saanut deksametasonia päivinä 0 tai 0-1	72,1 % (N=101)	27,9 % (N=39)
Saanut deksametasonia päivinä 1-3	90,9 % (N=70)	9,1 % (N=7)
Saanut deksametasonia neljä tai yli neljä päivää	70,0 % (N=7)	30,0 % (N=3)

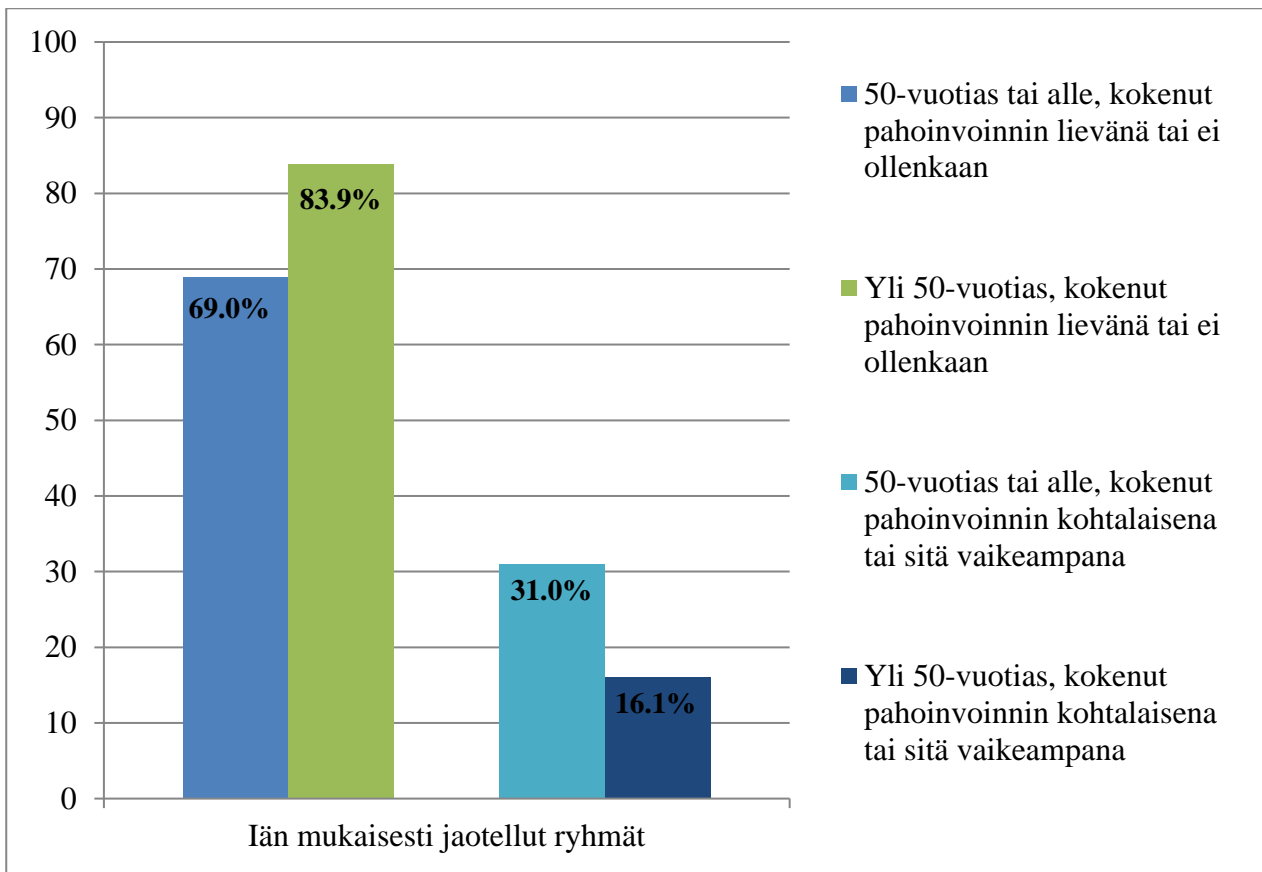
Analysoinnit tehtiin myös siten, että verrattiin niitä, jotka olivat käyttäneet aprepitanttia ja lisäksi saaneet deksametasonia päivinä 1 – 3 niihin potilaisiin, jotka eivät olleet käyttäneet aprepitanttia ja jotka olivat käyttäneet deksametasonia päivinä 1 – 2, päivänä 1 tai eivät ollenkaan. Tällä tavoin jaotellussa aineistossa tutkittavia oli 201, joista 36,8 % (N=74) oli käyttänyt aprepitanttia ja 63,2 % (N=127) ei ollut. Kun heitä vertailtiin pahoinvoinnin suhteen, tutkittavia oli lopulta 199.

Aprepitanttia käyttäneistä ja deksametasonia päivinä 1 – 3 saaneista pahoinvoinnin koki haittavaikutusasteella 0 – 1 91,9 % (N=68) ja haittavaikutusasteella 2 tai enemmän 8,1 % (N=6). Aprepitanttia käyttämättömistä ja deksametasonia päivinä 1 – 2, 1 tai ei ollenkaan saaneista pahoinvoinnin koki haittavaikutusasteella 0-1 73,6 % (N=92) ja haittavaikutusasteella 2 tai enemmän 26,4 % (N=33). Ryhmien välillä oli siis eroa pahoinvoinnin kokemisessa (p-arvo=0,002) ja aprepitantin käyttö yhdistettynä deksametasoniin päivinä 1 – 3 vaikutti potilaan kannalta edullisimmalta vaihtoehdolta.

Tutkimuksessamme tutkittiin myös pahoinvoinnin riskitekijöitä, joiden osalta yhteys havaittiin ainoastaan iällä ja menopausstatuksella. Niiden, jotka kokivat pahoinvoinnin lievänä tai eivät kokeneet sitä laisinkaan, keski-ikä oli 55 vuotta. Niiden, jotka kokivat pahoinvoinnin kohtalaisena tai sitä vaikeampana, keski-ikä oli 50 vuotta. Kuvassa 4 nähdään, että kun ikä jaoteltiin kahteen ryhmään, 50-vuotiaisiin ja alle sekä yli 50-vuotiaisiin, oli nuorempien ryhmässä suhteessa enemmän kohtalaista tai sitä vaikeampaa pahoinvointia. Taulukoissa 5 ja 6 on jaoteltu tarkemmin ikäryhmien mukaiset jakaumat pahoinvoinnin ja oksentelun suhteen.

Korkeampi ikä näyttäisi siis näidenkin tulosten perusteella olevan yhteydessä vähäisempään pahoinvoinnin määrään. CTAE v4.0 mukaisen pahoinvoinnin haittavaikutusaste 0 arvon saaneiden ryhmän ikä erosi keskimäärin haittavaikutusaste 1 arvon saaneisiin 3,4 vuotta ja haittavaikutusaste 2 arvon saaneisiin 7,1 vuotta (p-arvo<0,05) eli 0 arvon saaneet olivat keskimäärin 3,4 vuotta ja 7,1 vuotta vanhempia kuin näissä edellä mainituissa ryhmissä olevat (LSD).

Premenopausaalisilla/perimenopausaalisilla todettiin myöskin yhteys vaikeampaan pahoinvoinnin (p-arvo=0,04) ja oksentelun (p-arvo<0,001) haittavaikutusasteeseen ja taulukoissa 4 ja 5 on eritelty tarkemmin menopausstatuksen mukaisten ryhmien jakaumat.



**Kuva 4.** Pahoinvoinnin häiritsevien vaikutusasteiden jakauma eri ikäryhmissä.

**Taulukko 5.** Iän ja menopaussistatuksen mukaiset jakaumat pahoinvoinnin esiintymisen suhteen.

Luokitteleva tekijä	Ei kokenut pahoinvointia ollenkaan tai koki sen lievänä	Koki pahoinvoinnin kohtalaisena tai sitä vaikeampana
50 vuotta tai alle	69,0 % (N=58)	31,0 % (N=26)
Yli 50 vuotta	83,9 % (N=120)	16,1 % (N=23)
Premenopausaalinen tai perimenopausaalinen	68,1 % (N=49)	31,9 % (N=23)
Postmenopausaalinen	85,1 % (N=120)	14,9 % (N=21)



**Taulukko 6.** Iän ja menopaussistatuksen mukaiset jakaumat oksentelun esiintymisen suhteen.

Luokitteleva tekijä	Ei kokenut oksentelua ollenkaan tai koki sen lievänä	Koki oksentelun kohtalaisena tai sitä vaikeampana
Ikä: 50 vuotta tai alle	79,8 % (N=67)	20,2 % (N=17)
Ikä: Yli 50 vuotta	94,4 % (N=135)	5,6 % (N=8)
Menopaussistatus: Premenopausaalinen tai perimenopausaalinen	77,8 % (N=56)	22,2 % (N=16)
Menopaussistatus: Postmenopausaalinen	94,3 % (N=133)	5,7 % (N=8)

## 4 POHDINTA

Tutkimuksemme tulokset osoittavat, että aprepitantti on selkeästi vähentänyt kohtalaisen ja vaikeasteisen pahoinvoinnin määrää verrattuna aiempaan pahoinvoinnin estolääkitykseen ilman aprepitanttia korkean pahoinvointiriskin solunsalpaajahoitoja saavilla rintasyöpäpotilailla. Aiemmin potilaat saivat useimmiten deksametasonia ja 5-HT<sub>3</sub>-salpaajaa ensimmäisenä päivänä Tampereen yliopistollisessa sairaalassa syövänhoidon vastuualueella (TAYS). Mikäli tällöin pahoinvoinnin kanssa oli ongelmia, jatkettiin deksametasonin käyttöä useamman päivän ajan. Nykysuosituksen mukaisesti TAYS:ssa annetaan korkean pahoinvoinnin riskin solunsalpaajahoidon kanssa ensimmäisenä päivänä aprepitanttia, 5-HT<sub>3</sub>-salpaajaa sekä deksametasonia ja päivinä 2-3 deksametasonia sekä aprepitanttia rintasyöpäpotilaille [19].

TAYS:ssa käytettävä rintasyövän pahoinvoinnin estohoidon suositus on samassa linjassa ESMO:n (European Society of Medical Oncology) ja MASCC:n (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) sekä ASCO:n (American Society of Clinical Oncology) uusimpien hoitosuosituksen kanssa. Molemmissa suositellaan korkean pahoinvoinnin riskin solunsalpaajahoidoissa annettavaksi NK<sub>1</sub>-reseptorin salpaajaa, 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonistia ja deksametasonia. Näissä suosituksissa NK<sub>1</sub>-salpaajan teho on todettu hyväksi. [22,23]

Kansainvälisesti on pohdittu, onko palonosetroni tehokkaampi verrattuna muihin 5-HT<sub>3</sub>-salpaajiin silloin, kun se on yhdistetty NK<sub>1</sub>-salpaajaan [22]. Aineistossamme 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien käyttö oli hyvin homogeenista, 95,2 % prosenttia tutkituista oli käyttänyt granisetronia, 4,4 % oli käyttänyt palonosetronia ja ondansetronia oli käyttänyt ainoastaan 0,4 %. Ryhmien koot eivät siis riittäneet tilastollisesti merkitseviin analysointeihin. Tutkimuksessamme aprepitantin teho oli kuitenkin selkeä yhdistettynä granisetroniin. Eroista eri 5-HT<sub>3</sub>-salpaajien välillä yhdistettynä aprepitanttiin tarvitaan jatkossa lisää tutkimuksia, jotta voidaan pohtia, onko mielekästä ryhtyä rutiininomaisesti käyttämään granisetronin tilalla jotakin muuta 5-HT<sub>3</sub>-salpaajaa tai onko hankalissa pahoinvointitapauksissa tarkoituksenmukaista kokeilla toista 5-HT<sub>3</sub>-salpaajaa.

Äskettäin ilmestyneen meta-analyysin mukaan yksi tehokas vaihtoehto pahoinvoinnin estohoitoon voisi olla olantsapiini [24]. ASCO:n hoitosuositukseen on lisätty myös netupitantin (NK<sub>1</sub>-salpaaja) ja palonosetronin yhdistelmä lääke tehokkaana pahoinvoinnin estolääkityksen vaihtoehtona [23].

Deksametasonin osalta tutkimme kuurin pituuden vaikutusta pahoinvointiin.

Milligrammamääraisten annosten erojen tutkiminen ei onnistunut, sillä ääripäiden määrä eri annoksissa oli vähäinen ja toisaalta analysoinneissa päätettiin huomioida deksametasonin käyttö sen mukaisesti, miten sitä oli käytetty suurimmalla osalla sykleistä. Tulosten analysoinneissa tämän päätöksen ei kuitenkaan havaittu vaikuttavan kuin yksittäisiin tapauksiin eivätkä tulokset olisi näin ollen muuttuneet merkittävästi. Aprepitantin havaittu nostavan deksametasonin määrää veressä noin kaksinkertaiseksi ja tästä syystä ESMO ja MASSC suosittavat deksametasonin annokseksi maksimissaan 12 mg [22].

Deksametasonin lisäksi loratsepaamin tilastollista merkittävyyttä on tutkimuksemme perusteella vaikea arvioida pahoinvoinnin estolääkkeenä. Loratsepaamin käyttö kirjattiin ylös tarvittaviin lääkityksiin eikä sen käyttöä monitoroitu tarkemmin, joten on vaikea sanoa, mikä loratsepaamin varsinainen käyttöaste on ollut. Koska loratsepaamin käyttö pahoinvoinnin estossa pohjautuu lähinnä psyykkisistä syistä johtuvan pahoinvoinnin estoon [3], se ei ollut meidän mielenkiintomme kannalta kuitenkaan erityisen merkittävä eikä se vaikuttanut tutkimuksemme tuloksiin.

Tutkimuksemme otanta edusti hyvin rintasyöpäpotilaita, mutta ongelmaksi osoittautui lähinnä tutkittavien samankaltaiset ominaisuudet. Sen vuoksi monien pahoinvoinnin riskitekijöiden esille saaminen oli haastavaa eikä tilastollisesti merkitseviä eroja ei juurikaan saatu esille. Aiempien tutkimusten perusteella tiedetyt nuori ikä ja pre-/perimenopausaalisuus yhdistyivät tässäkin tutkimuksessa voimakkaampaan pahoinvoinnin määrään [22]. Sen sijaan aiemmin havaittua pienen painoindeksin yhteyttä pahoinvoinnin määrään emme pystyneet havaitsemaan, sillä painoindeksi ei ollut normaalisti jakautunut aineistossa eikä tilastollisesti merkittäviä analyysejä saatu tehtyä.

Retrospektiivinen asetelma rajoittaa myös tutkimustamme. Tutkittavat tiedot olivat merkitty potilastietoihin systemaattisesti eikä niiden suhteen tulkinnallisesti ollut ongelmia. Haasteita oli lähinnä menopausstatuksen selvittämisessä. Osalla tutkittavista haittavaikutukset merkittiin tutkimuskansioihin kolmen syklin jälkeen yhdistettynä ja toisilla taas jokaisen syklin jälkeen erikseen. Pahoinvoinnin estolääkitysten vaihtuminen eri syklien välillä oli merkitty tarkasti. Jouduimmekin pohtimaan, miten merkitsemme eri syklien väliset erot pahoinvoinnin estolääkitysten vaihtelussa. Tämä saattaa aiheuttaa jonkinlaista harhaa tuloksissa, mutta todennäköisesti erot ovat pieniä, sillä suurimmalla osalla tutkittavista lääkitys säilyi samana kaikilla kolmella syklillä. Tietojen keruutavasta johtuen emme myöskään pystyneet analysoimaan erikseen välittömän ja viivästyneen pahoinvoinnin kokemisen eroja.

Tutkimustuloksemme tukevat kansainvälisiä pahoinvoinnin hoitosuosituksia [22,23] ja ovat samassa linjassa muiden aiheesta tehtyjen tutkimusten kanssa [25,26]. Nykyisin solunsalpaajien aiheuttamaa pahoinvointia voidaan hyvin ehkäistä ja tulevaisuudessa tarvitaankin lisää tutkimusta erilaisia lääkeyhdistelmistä pahoinvoinnin estohoidossa. Etenkin kiinnostavaa on se, onko palonosetroni ja aprepitantti yhdistelmänä tehokkaampi kuin muut 5-HT<sub>3</sub>-salpaajat aprepitantin kanssa tai olisiko olantsapiinista apua hankalaan pahoinvointiin.

# LÄHTEET

1. Suomen Syöpärekisteri, [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi), päivitetty 05.03.2016
2. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>
3. Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen PL, Jyrkkö S, Kouri M, Teppo L. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013.
4. Huovinen R. Rintasyöpä. Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim 2014;130(10):1041-4
5. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus [verkkoversio]. Suomen Rintasyöpä ry 2013.
6. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P ym. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378:1707–16.
8. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Cold S, Edlund P, Ewertz M, Jensen BB, Kamby C, Nordenskjöld B, Bergh J. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomized comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *European Journal of Cancer* 2007;43(5):877-84.
9. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Kokko R, Ahlgren J, Auvinen P, Paija O, Helle L, Villman K, Nyandoto P, Nilsson G, Pajunen M, Asola R, Poikonen P, Leinonen M, Kataja V, Bono P, Lindman H. Adjuvant Capecitabine, Docetaxel, Cyclophosphamide, and Epirubicin for Early Breast Cancer: Final Analysis of the Randomized FinXX Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(1):11-8
10. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006 Feb 23;354(8):809-820.
11. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events versio 4.0, [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
13. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4472–4478.

14. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(16):1108-17.
15. Vähäkangas K, Puistola U, Turpeenniemi-Hujanen T. Pahoinvoinnin hoito. Syövän tukihoidot. Muut syövän hoidossa käytettävät lääkkeet. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 2014.
16. Hargreaves R, Ferreira JC, Hughes D, Brands J, Hale J, Mattson B, Mills S. Development of aprepitant, the first neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1222:40-8.
17. Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. [Review] [34 refs] *Annals of Pharmacotherapy* 2005;39(1):77-85.
18. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, 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;41:1278–1285.
19. TAYS syövänhoidon vastualue. Hoitosuositus syöpähoitojen aiheuttaman pahoinvoinnin estoon. Tampere; TAYS syövänhoidon vastualue 2012.
20. Bouganim N, Dranitsaris G, Hopkins S, Vandermeer L, Godbout L, Dent S et al. Prospective validation of risk prediction indexes for acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Oncol* 2012;19(6):e414-e421.
21. West H, Jin J. Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2015;1(7):998
22. Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al. Guideline update for MASSC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology* 2010;21:232-43.
23. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(4):381-6.
24. Chiu L, Chiu N, Chow R, Zhang L, Pasetka M, Stinson J, Lechner B, Pulenzas N, Verma S, Chow E, DeAngelis C. Olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a retrospective study. *Annals of Palliative Medicine* 2016;5(3):172-178.
25. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R et al (2003) 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 21(22):4112–4119.
26. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, Carides AD, Ianus J, Guoguang-Ma J et al (2005) Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two phase III randomized clinical trials. *Cancer* 104(4):864–868.