

Phân tích biến cố bất lợi trong điều trị hóa chất cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng thông qua giám sát tích cực tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Analysis of adverse events in chemotherapy for colorectal cancer patients using active surveillance at 108 Military Central Hospital

Phạm Văn Huy¹, Nguyễn Thị Thùy Linh¹,
Nguyễn Đức Trung¹, Nguyễn Hải Trường¹,
Phạm Vĩnh Trường¹, Lương Thị Kiều Oanh¹,
Lê Thị Mỹ¹, Nguyễn Thị Liên Hương², và Nguyễn Tứ Sơn^{2*}

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
²Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích các biến cố bất lợi trong điều trị hóa chất cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện TƯQĐ 108 bằng phương pháp giám sát tích cực. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên 195 bệnh nhân ung thư đại trực tràng đang điều trị hóa chất đạt tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Sử dụng phương pháp giám sát tích cực phản ứng có hại của thuốc theo Quyết định 29/BYT và phân tích các biến cố, phương pháp dự phòng theo hướng dẫn của Bộ Y tế. **Kết quả:** 195 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 61% là nam. Trung vị là 61 tuổi và 87,2% bệnh nhân ung thư ở giai đoạn IV. Về biến cố trên tiêu hóa, tỷ lệ tiêu chảy và viêm loét miệng là 6,1% và 9,7% bệnh nhân. 61,5% bệnh nhân xảy ra buồn nôn và 38,5% có nôn sau khi điều trị. Buồn nôn và nôn ghi nhận chủ yếu ở mức độ 1 và 2. 95,1% bệnh nhân có mức nguy cơ trung bình được dự phòng nôn phù hợp. Về biến cố trên máu, 38,5% xảy ra giảm bạch cầu ở tất cả các mức độ. Trong đó mức độ 3 và 4 chiếm tỷ lệ 13,3%. Giảm tiểu cầu ghi nhận được ở 22,1% bệnh nhân và chủ yếu là mức độ 1. 41,1% bệnh nhân có thiếu máu và chủ yếu cũng là mức độ 1. **Kết luận:** Giám sát tích cực về biến cố tiêu hóa và máu trên bệnh nhân đã chỉ rõ hơn tần xuất và mức độ của biến cố xảy ra trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện TƯQĐ 108. Một số biến cố cần được đánh giá kỹ hơn các yếu tố nguy cơ để có biện pháp dự phòng phù hợp.

Từ khóa: Biến cố tiêu hóa, máu, ung thư đại trực tràng, giám sát tích cực.

Summary

Objective: To analyze adverse events in chemotherapy for colorectal cancer patients at 108 Military Central Hospital using active surveillance. **Subject and method:** A cross-sectional study on 195 colorectal cancer patients undergoing chemotherapy who met the inclusion and exclusion criteria. An active surveillance method for adverse drug reactions and the Ministry of Health's guidelines for ADR prevention methods were applied to the study. **Result:** Of the 195 patients participating in the study, 61% were male. The median age was 61 years, and 87.2% of cancer patients were in stage IV. Regarding digestive adverse events, the rate of diarrhea and mouth ulcers were 6.1% and 9.7%, respectively. After treatment, 61.5% of patients experienced nausea, and 38.5% experienced vomiting. The majority of

Ngày nhận bài: 24/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 30/8/2024

*Người liên hệ: sonnt@hup.edu.vn - Đại học Dược Hà Nội

cases of nausea and vomiting occurred at levels 1 and 2. 95.1% of patients with an average risk level received appropriate vomiting prophylaxis. In terms of hematological events, 38.5% had leukopenia at all levels. Levels 3 and 4 constituted 13.3% of the total. 22.1% of patients recorded thrombocytopenia, predominantly at level 1. 41.1% of patients had anemia, which was also mainly at level 1. *Conclusion:* Active surveillance of digestive and hematological events in patients has shown more clearly the frequency and severity of events occurring in colorectal cancer patients at 108 Military Central Hospital. Some events need to be further evaluated for risk factors to have appropriate preventive measures.

Keywords: ADR, colorectal cancer, active surveillance.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới với khoảng 10 triệu ca tử vong mỗi năm⁵. Hiện nay có nhiều biện pháp điều trị bệnh ung thư nhưng hóa trị vẫn là phương pháp phổ biến, đóng vai trò quan trọng trong điều trị cho bệnh nhân ung thư. Việc sử dụng hóa chất mang lại đáp ứng lâm sàng, kéo dài thời gian sống thêm và sống thêm không bệnh^{2,5}. Tuy nhiên, hóa trị lại tiềm tàng nhiều các tác dụng không mong muốn do hóa chất tiêu diệt tế bào ung thư nhưng cũng đồng thời hủy hoại tế bào lành. Hóa trị gây ra tác dụng không mong muốn toàn thân cho bệnh nhân, đặc biệt là các mô/tế bào tăng sinh nhanh như tiêu hoá, tủy xương, tóc,...^{2,5}. Vì vậy, việc giám sát phản ứng có hại của thuốc ung thư là hết sức cần thiết để giảm thiểu hậu quả trên bệnh nhân góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Bệnh viện Trung ương Quân đội (TƯQĐ) 108 là bệnh viện hạng đặc biệt, đa khoa, chuyên khoa sâu, tuyến cuối toàn quân. Với quy mô lớn và trang thiết bị hiện đại, số lượng bệnh nhân nhập viện điều trị bệnh ung thư lớn. Bệnh viện đã tiến hành triển khai các biện pháp chủ động với mục đích tăng cường an toàn hóa trị liệu. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu phân tích một số biến cố bất lợi của hóa trị liệu điều trị ung thư đại trực tràng trên hệ tiêu hóa và máu thông qua hoạt động giám sát tích cực (theo dõi sát bệnh nhân và xử lý ADR kịp thời). Nghiên cứu sẽ mô tả chi tiết các biến cố bất lợi gồm tần suất và mức độ nặng, đồng thời nhận xét về cách xử trí các biến cố so sánh với hướng dẫn. Kết quả nghiên cứu sẽ giúp bệnh viện xây dựng các biện pháp can thiệp nhằm phòng tránh và giảm thiểu ADR góp phần nâng cao chất lượng trong điều trị cũng như hoạt động Dược lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ 01/10/2023 đến 31/01/2024 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ: Từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán ung thư đại trực tràng bằng mô bệnh học, đang điều trị hóa chất và có sức khỏe tâm thần bình thường, có khả năng giao tiếp và đối thoại trực tiếp. Nghiên cứu loại trừ bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Phương pháp lấy mẫu: Lấy mẫu thuận tiện thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Quy trình thu thập dữ liệu: Bệnh nhân đạt tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập thông tin từ bệnh án khám, hỏi bộ câu hỏi về các biến cố bất lợi gặp trong quá trình điều trị hóa chất tại bệnh viện. Biến cố được xác định là phản ứng có hại của thuốc theo quy kết nguyên nhân dựa theo thang WHO, xác định bởi dược sĩ và bác sĩ điều trị (ít nhất mức "có thể")³. Thực hiện phương pháp giám sát tích cực bằng cách xây công cụ riêng về các biến cố trên tiêu hóa và máu, có phân loại mức độ nặng và tích cực thu thông tin từ bệnh án, bệnh nhân để thu thông tin, đánh giá đầy đủ nhất³.

Các nội dung nghiên cứu bao gồm:

Các đặc điểm về bệnh nhân nghiên cứu: Tuổi, giới tính, thời gian mắc bệnh, phác đồ điều trị, chu kỳ hóa chất.

Các đặc điểm biến cố bất lợi trên hệ tiêu hóa gồm: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc miệng.

+ Các đặc điểm về biến cố bất lợi trên máu gồm: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Với mỗi biến cố, nghiên cứu mô tả tần suất, phân loại mức độ nặng, đánh giá phác đồ phòng tránh (nếu có).

- Một số quy ước và đánh giá trong nghiên cứu: Nghiên cứu phân loại giai đoạn theo hệ thống TNM^{2,5}; thông tin về các biến cố trên tiêu hóa được thu thập bằng cách hỏi trực tiếp bệnh nhân cho đợt truyền hóa chất hiện tại; thông tin về các biến cố trên máu được thu thập bằng cách lấy kết quả xét nghiệm của bệnh nhân thông qua phiếu xét nghiệm, bệnh án điện tử, bệnh án giấy; phân loại mức độ nặng của biến cố và phân tích tính hợp lý của dự phòng theo “Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm” của Bộ Y tế².

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập, làm sạch và xử lý trên phần mềm Excel 2016 và R 4.2.0. Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng số lượng và tỷ lệ phần trăm (n, %). Các biến định lượng được diễn dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn với phân phối chuẩn, trung vị (khoảng tứ phân vị) với phân phối không chuẩn.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian khảo sát có 917 bệnh nhân ung thư đại trực tràng đến khám và điều trị hóa chất. Nghiên cứu phỏng vấn được 195 bệnh nhân đạt các tiêu chuẩn nghiên cứu. Trung vị tuổi bệnh nhân là 61 tuổi (53-69). Các đặc điểm chung của bệnh nhân được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (%)
Tuổi	≤40	13 (6,7)
	41-60	75 (38,4)
	>60	107 (54,9)
Giới tính	Nam	119 (61,0)
	Nữ	76 (39,0)
Loại ung thư	Ung thư đại tràng	109 (55,9)
	Ung thư trực tràng	86 (44,1)
Giai đoạn	III	25 (12,8)
	IV	170 (87,2)
Các biện pháp điều trị ung thư đã dùng trước đây	Đã phẫu thuật	95 (48,7)
	Đã xạ trị	30 (15,4)
Số chu kỳ hóa chất đã điều trị	<5	93 (47,7)
	≥5	102 (52,3)

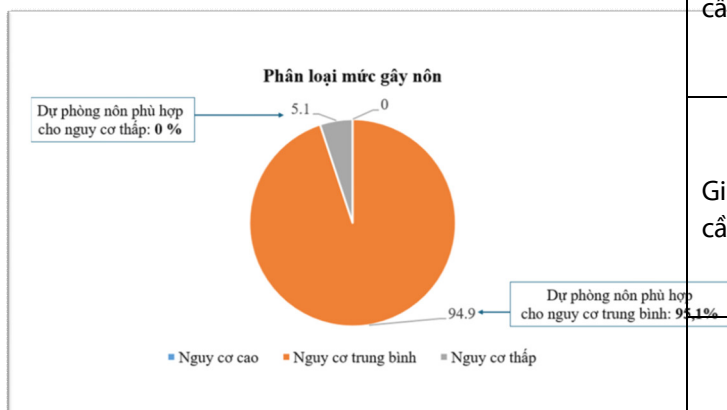
Tỷ lệ bệnh nhân nam ghi nhận trong nghiên cứu với tỷ lệ cao hơn nữ giới. Tỷ lệ ung thư đại tràng chiếm tỷ lệ cao hơn so với ung thư trực tràng (55,9% so với 44,1%). Đa số bệnh nhân đã ở giai đoạn cuối (87,2% giai đoạn IV). Hơn một nửa số bệnh nhân đã điều trị từ 5 đợt hóa chất trở lên.

3.1. Kết quả phân tích một số phản ứng bất lợi của thuốc điều trị ung thư đại trực tràng trên hệ tiêu hóa

Biến cố trên tiêu hóa gặp ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu gồm tiêu chảy, buồn nôn, nôn và viêm loét niêm mạc miệng. Các đặc điểm biến cố trên tiêu hóa và thực trạng dự phòng nôn do hóa trị liệu được trình bày trong Bảng 2 và Hình 1.

Bảng 2. Đặc điểm biến cố trên tiêu hóa

Biến cố			Số lượng %
Tiêu chảy	Không		183 (93,9)
	Có	Độ 1	10 (5,1)
		Độ 2	2 (1,0)
Buồn nôn	Không		75 (38,5)
	Có	Độ 1	21 (10,8)
		Độ 2	95 (48,7)
		Độ 3	4 (2,0)
Nôn	Không		120 (61,5)
	Có	Độ 1	66 (33,9)
		Độ 2	9 (4,6)
Viêm niêm mạc miệng	Không		176 (90,3)
	Có	Độ 1	18 (9,2)
		Độ 2	1 (0,5)

**Hình 1.** Nguy cơ gây nôn và thực trạng dự phòng nôn do hóa trị liệu

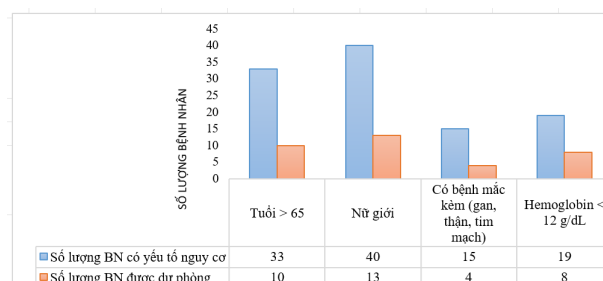
Có khoảng 5% bệnh nhân gặp biến cố tiêu chảy và 10% bệnh nhân gặp biến cố viêm niêm mạc miệng, chủ yếu là mức độ 1. Gần 60% bệnh nhân có buồn nôn và 40% bệnh nhân bị nôn do hóa trị liệu. Trong đó gần một nửa số bệnh nhân buồn nôn mức độ 2 (48,7%). Đánh giá về nguy cơ gây nôn của hóa trị liệu theo hướng dẫn của Bộ Y tế, có 94,9% bệnh nhân có nguy cơ nôn ở mức trung bình và 5,1% có nguy cơ thấp. Gần như toàn bộ bệnh nhân có nguy cơ trung bình được dự phòng nôn phù hợp (95,1%). Tuy nhiên, không có trường hợp nguy cơ thấp nào được dự phòng nôn phù hợp.

3.2. Kết quả phân tích một số phản ứng bất lợi của thuốc điều trị ung thư đại trực tràng trên máu

Biến cố trên máu được tổng hợp trong Bảng 3. Nghiên cứu ghi nhận gần 40% bệnh nhân gặp biến cố giảm bạch cầu ở các mức độ khác nhau. Trong đó, bệnh nhân giảm bạch cầu độ 1 chiếm nhiều nhất là 14,4%, sau đó là độ 2 và 3 gần 10%. Giảm bạch cầu độ 4 xảy ra trên 3,6% bệnh nhân. Tiểu cầu giảm ở gần một phần tư bệnh nhân với chủ yếu là mức độ 1. Có 42,1% bệnh nhân được ghi nhận biến cố thiếu máu. Trong đó hơn 90% thiếu máu ở mức độ 1.

Bảng 3. Đặc điểm biến cố trên máu

Biến cố			Số bệnh nhân %
Giảm bạch cầu	Không		120 (61,5)
	Có	Độ 1	28 (14,4)
		Độ 2	21 (10,8)
		Độ 3	19 (9,7)
		Độ 4	7 (3,6)
Giảm tiểu cầu	Không		152 (77,9)
	Có	Độ 1	42 (21,6)
		Độ 2	1 (0,5)
		Độ 3	0 (0,0)
		Độ 4	0 (0,0)
Thiếu máu	Không		113 (57,9)
	Có	Độ 1	73 (37,5)
		Độ 2	8 (4,1)
		Độ 3	1 (0,5)
		Độ 4	0 (0,0)

**Hình 2.** Phân loại mức độ nguy cơ sốt do giảm bạch cầu và các yếu tố tăng nguy cơ của bệnh nhân

Số bệnh nhân sử dụng phác đồ Folfox chiếm 47,2% trong mẫu nghiên cứu. Nghiên cứu tổng kết các yếu tố bệnh nhân làm tăng nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính và số bệnh nhân được dự phòng trong Hình 2. Tỷ lệ bệnh nhân có yếu tố làm tăng nguy cơ sốt giảm bạch cầu được dự phòng dao động từ 26,7% đến 42,1%.

IV. BÀN LUẬN

Hóa trị liệu trong điều trị ung thư đóng vai trò quan trọng trong cải thiện tình trạng bệnh, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tuy nhiên, hóa trị liệu thường gây ra các phản ứng bất lợi trong điều trị cho bệnh nhân trên nhiều cơ quan như tiêu hóa, huyết học, tim mạch, da, cơ xương khớp. Các phản ứng bất lợi có thể dẫn tới các tình trạng bệnh lý khác, giảm hiệu quả điều trị, bỏ dở điều trị ở bệnh nhân. Do đó, việc giám sát phản ứng bất lợi, kịp thời điều trị, giảm nhẹ hậu quả đóng vai trò thiết yếu trong quá trình bệnh nhân điều trị hóa trị liệu¹⁻⁵. Năm 2022, Bộ Y tế ban hành hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám chữa bệnh. Trong đó, biện pháp phát hiện ADR thông qua giám sát tích cực như biện pháp giám sát có chủ đích có thể giúp đánh giá chi tiết hơn tình trạng biến cố xảy ra trên bệnh nhân cũng như việc điều trị có phù hợp với hướng dẫn³. Kết hợp với việc giám sát tích cực các biến cố trong điều trị hóa trị liệu là một điểm mới của nghiên cứu.

Về mẫu nghiên cứu, bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm đa số và chủ yếu là nam giới. Điều này phù hợp với đặc điểm bệnh nhân ung thư đại trực tràng trong các khảo sát về bệnh lý ác tính^{1,4}. Đồng thời, các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu nằm trong nhóm giai đoạn IV chiếm gần 90% nhưng chỉ gần một nửa bệnh nhân đã được phẫu thuật. Điều này có thể thấy việc phát hiện và tầm soát sớm để điều trị kịp thời cần được lưu ý hơn trong ung thư đại trực tràng nói riêng và ung thư nói chung. Việc phát hiện và điều trị sớm sẽ giúp bệnh nhân tiếp cận được các điều trị tiết căn sớm. Nhờ đó, bệnh nhân sẽ sớm hồi phục, hạn chế các biến cố bất lợi và giảm chi phí điều trị⁵.

Về các biến cố trên tiêu hóa, tiêu chảy chỉ gặp ở 6,1%. Cao hơn so với kết quả khảo sát tiêu chảy ở giai đoạn trước đó tại bệnh viện (0,9%)⁴. Kết quả này cũng cho thấy giám sát tích cực có thể phát hiện những biến cố ít được ghi nhận trong bệnh án. Đồng thời, chỉ có giám sát tích cực mới có thể đánh giá được mức độ nặng của biến cố trên bệnh nhân. Do đó phương pháp hồi cứu khó cho hình ảnh chính xác của biến cố như đã công bố⁴. Tuy nhiên, tỷ lệ tiêu chảy trong nghiên cứu này thấp hơn so với các khảo sát trên thế giới (> 40%)^{8,9}. Điều này có thể do các phác đồ dự phòng tiêu chảy đang được áp dụng thường quy tại bệnh viện một cách phù hợp. Hơn nữa, các chu kỳ sau sẽ giảm mức độ biến cố tiêu chảy nên phù hợp với bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều đã hóa trị từ 5 chu kỳ trở lên⁵. Trong mẫu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân gặp buồn nôn, nôn ở mức cao, tương ứng là 61,5% và 38,5%. Dữ liệu này thấp hơn khảo sát hồi cứu tại bệnh viện trước đó⁴. Tuy nhiên, buồn nôn, nôn chỉ chủ yếu là độ 1, 2 và không có bệnh nhân nào gặp biến cố nôn độ 3 và độ 4. Điều này cũng phản ánh được việc dự phòng nôn, buồn nôn với tỷ lệ phù hợp cao khi so sánh với hướng dẫn (95,1%).

Về các biến cố trên máu, tương tự các khảo sát về sử dụng hóa trị liệu, bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có các mức độ biến cố khác nhau như giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và thiếu máu. Trong đó, giảm bạch cầu có ghi nhận tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân gặp mức độ 3, 4 (13,3%) cao hơn kết quả khảo sát trước đó⁴. Điều này có thể dẫn tới nguy cơ gặp sốt giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn và làm trì hoãn việc điều trị^{5,7}. Do đó các hướng dẫn đã khuyến cáo cần dự phòng phù hợp trên bệnh nhân có nguy cơ cao^{2,6}. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu không có bệnh nhân có nguy cơ sốt giảm bạch cầu từ 20% trở lên (nhóm bắt buộc dự phòng bằng G-CFS). Nhóm nghiên cứu đã đánh giá các yếu tố làm tăng nguy cơ sốt giảm bạch cầu ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ từ 10-20%. Có gần một nửa số bệnh nhân dùng phác đồ Folfox. Phác đồ này được xếp vào mức nguy cơ gây sốt giảm bạch cầu từ 10-20%². Do không phân tích được chi tiết các yếu tố nguy cơ, nghiên cứu đã mô tả các đặc điểm làm tăng nguy cơ sốt giảm tiểu cầu. Theo Hình 2, tỷ lệ bệnh nhân có các yếu tố làm

tăng nguy cơ như tuổi trên 65, bệnh mắc kèm và Hb < 12g/dL được dự phòng dao động từ 26,7-42,1%. Theo khuyến cáo, nhóm bệnh nhân này cần được đánh giá nguy cơ tổng thể để có dự phòng phù hợp, giảm biến cố do giảm bạch cầu gây ra^{2,6}.

V. KẾT LUẬN

Kết hợp với hướng dẫn giám sát tích cực ADR của Bộ Y tế và hướng dẫn dành cho dược sĩ trong bệnh lý ung thư, nghiên cứu đã chỉ ra được thực trạng các biến cố bất lợi trên tiêu hóa và máu ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng ở Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Biến cố buồn nôn, nôn chủ yếu mức 1 và 2. Dự phòng buồn nôn, nôn có tỷ lệ dự phòng phù hợp cao. Biến cố trên máu gặp ở 22,1% đến 42,1% bệnh nhân. Trong đó dự phòng sốt giảm bạch cầu do hóa trị cần phải được đánh giá đầy đủ hơn trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2018) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng* (ban hành theo QĐ 2549/QĐ-BYT ngày 19/4/2018 của Bộ Y tế).
2. Bộ Y tế (2019) *Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm*. Chương 4. P. 198 (ban hành theo quyết định 3809/QĐ-BYT ngày 27/8/2019).
3. Bộ Y tế (2022) *Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*. (ban hành theo quyết định 29/QĐ-BYT ngày 5/1/2022).
4. Nguyễn Sơn Nam, Lê Thị Phương Thảo (2018) *Đánh giá đặc điểm các biến cố bất lợi của một số phác đồ điều trị ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn 2015 - 2017*. Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108.
5. DiPiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL, Posey L (2022) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 12th Edition, McGraw Hill, Section 19, Oncologic Disorders.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2024), Colon Cancer, Version 5.2024.
7. Gao A, Zhang L, Zhong D (2023) *Chemotherapy-induced thrombocytopenia: Literature review*. Discover Oncology 14(1): 10.
8. Slaoui M, Aoullay Z et al (2020) *Therapeutic characteristics, chemotherapy-related toxicities and survivorship in colorectal cancer patients*. Ethiop J Health Sci 30(1): 65-74.
9. Tsuji Y, Baba H, Takeda K, Kobayashi M, Oki E, Gotoh M, Yoshida K, Shimokawa M, Kakeji Y, Aiba K (2017) *Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in 190 colorectal cancer patients: A prospective registration study by the CINV study group of Japan*. Expert Opinion on Pharmacotherapy 18(8): 753-758.