

# Gambaran Mielosupresi pada Pasien Kanker Ovarium yang Menerima Kemoterapi Carboplatin-Paclitaxel di RSUPN Cipto Mangunkusumo Tahun 2018

**Hariyono Winarto, Andrew Wijaya**

*Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*

## **Abstrak**

**Pendahuluan:** Kanker ovarium merupakan penyakit keganasan ginekologi dengan angka mortalitas tertinggi dengan prognosis yang buruk disebabkan oleh tidak adanya gejala yang khas pada stadium awal. Penanganan kanker ovarium terutama adalah tindakan operatif dan kemoterapi kombinasi. Kemoterapi kombinasi mempunyai efek samping, diantaranya efek mielosupresi yang dapat menimbulkan penundaan siklus kemoterapi selanjutnya. Penelitian ini ditujukan untuk menilai perubahan nilai laboratorium pada pasien kanker ovarium yang mendapat kemoterapi kombinasi di RSUPN Cipto Mangunkusumo.

**Metode:** Data hemoglobin, Absolute Neutrophil Count (ANC) dan jumlah trombosit didapatkan dari data rekam medis pasien yang menerima 6 siklus Carboplatin – Paclitaxel dari Januari-Desember 2018. Pasien yang menerima kemoterapi lain dan metastasis sumsum tulang dieksklusi.

**Hasil:** Enam belas pasien menerima siklus lengkap Carboplatin-Paclitaxel. Kadar hemoglobin awal adalah  $11,30 \pm 0,887$  mg/dL dan penurunan rata-rata sebanyak 0.29 g/dL per siklus. Rata-rata awal ANC adalah  $5,394.43 \pm 2.096$  sel/mm<sup>3</sup> dan penurunan rata-rata adalah 543 sel/mm<sup>3</sup> setiap siklus dan 5,35% mengalami neutropenia. Rata-rata penurunan trombosit adalah 34.225 sel/mm<sup>3</sup> dan 23% akan mengalami trombositopenia setiap siklus.

**Kesimpulan:** Efek Carboplatin-Paclitaxel terlihat nyata dalam siklus pertama. Perhatian medis perlu dipertimbangkan pada resipien awal kemoterapi.

**Kata Kunci:** Kemoterapi, Mielosupresi, Anemia, Trombositopenia, Neutropenia

## Myelosuppression Effect in Ovarian Cancer Patients whom Received Carboplatin - Paclitaxel in Cipto Mangunkusumo Hospital in 2018

Hariyono Winarto, Andrew Winaya

*Oncology Gynecology Division, Department of Obstetry and Gynecology,  
Faculty of Medicine, Universitas Indonesia / RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*

### **Abstract**

**Background:** Ovarian cancer has the highest mortality rate among other gynecologic cancers with poor prognosis due to unspecific symptoms. Ovarian cancer is mainly treated by surgical and chemotherapy combination. Despite its curative effect chemotherapy's, myelosuppressive is a notable side effect and may impact the next cycle of chemotherapy. This study is aimed to record laboratory changes in chemotherapy recipient in Cipto Mangunkusumo Hospital

**Methods:** Hemoglobin, Absolute Neutrophil Count (ANC), and thrombocyte data are obtained from medical records whose received 6 cycles of Carboplatin-Paclitaxel from January-December 2018. Patients who received other chemotherapy and bone marrow metastasis were excluded.

**Results:** Sixteen patients who completed 6 cycles were recorded. Baseline hemoglobin was  $11.30 \pm 0.887$  mg/dL and mean reduction was 0.29 g/dL per cycle. Mean ANC was  $5,394.43 \pm 2096$  cells/mm<sup>3</sup>, mean reduction was 543 cells/mm<sup>3</sup> per cycle, and 5,35% developed neutropenia. Mean thrombocyte level was 34.225 cells/mm<sup>3</sup> and 23% developed thrombocytopenia.

**Conclusions:** Carboplatin-Paclitaxel's effect on myelosuppression is prominent within the first cycle. Extra precaution must be done to prevent unwanted events.

**Keywords:** chemotherapy, myelosuppression, anemia, thrombocytopenia, neutropenia

## Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan urutan ke-7 dari 10 angka kejadian kanker terbanyak pada wanita dan merupakan peringkat ke-8 penyebab kematian akibat kanker pada wanita. Prognosis angka kesintasan lima tahun adalah kurang dari 45%. Saat ini mulai terjadi pergeseran tren kasus kanker ovarium dari negara maju ke negara-negara berkembang.<sup>1</sup> Pada tahun 2018, terdapat peningkatan hingga 22.240 insiden kanker ovarium dengan angka kematian 14.070 jiwa, menempatkan kanker ovarium sebagai penyebab kematian tertinggi akibat kanker ginekologi dan peringkat ke-5 dari antara seluruh kanker pada populasi wanita di Amerika Serikat.<sup>2,3</sup> Indonesia menempati urutan ketiga di Asia dengan jumlah penderita kanker ovarium sebesar 10.238 kasus pada tahun 2012.<sup>4,5</sup>

Lebih dari 70% kejadian kanker ovarium didiagnosis pada stadium lanjut dengan *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) stadium III-IV dan memiliki kesintasan lima tahun sebesar 45%.<sup>6,7</sup> Terapi pilihan pada stadium FIGO III-IV adalah dengan menggunakan kemoterapi sebanyak

3-6 siklus. Namun, penggunaan kemoterapi sendiri menyebabkan beberapa efek samping yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien. Keluhan yang paling sering dikeluhkan antara lain adalah lemas, mual muntah, edema ekstremitas, dan anemia.<sup>6</sup> Kemoterapi pilihan untuk kanker ovarium antara lain adalah gabungan antara kemoterapi golongan platinum ditambah dengan golongan taxane secara intravena. Gabungan kedua terapi ini dapat menyebabkan keluhan mual muntah serta efek mielosupresif yang tinggi.<sup>8,9</sup>

Penderita kanker ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo (RSCM) diberikan kemoterapi kombinasi pada penderita kanker ovarium, baik dari stadium awal maupun stadium akhir. Namun, belum banyak studi mengenai efek samping kemoterapi yang dilakukan, terutama mengenai kondisi mielosupresif yang ditandai dengan penurunan ketiga marker hematologi. Penurunan tersebut dapat berakibat pada penundaan regimen kemoterapi sehingga dapat memperburuk prognosis.<sup>10</sup> Peneliti ingin mengetahui bagaimana pengaruh kemoterapi kombinasi terhadap gambaran mielosupresif pada pasien penderita kanker

ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Cipto Mangunkusumo.

### Metode

Studi potong lintang dilakukan menggunakan data sekunder pasien kanker ovarium bulan Januari – Desember 2018 dengan sumber data berasal dari rekam medis RSUPN Cipto Mangunkusumo. Data hemoglobin, leukosit, persentase neutrophil dari hitung jenis dan trombosit sebelum mendapatkan kemoterapi (nilai dasar), sebelum siklus kemoterapi, dan setelah 6 siklus. Rumus yang digunakan dalam menghitung Absolute Neutrophil Count (ANC) adalah:

$$\left( \frac{\% \text{ neutrofil batang}}{100} \times \% \text{ neutrofil segmen} \right) \times \text{Jumlah neutrofil}$$

Pasien disebut neutropenia jika hasil ANC menunjukkan kurang dari 1.500 sel / mm<sup>3</sup>. Data kemudian diolah menggunakan Microsoft Excel 365.

Data yang didapatkan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang didapatkan berdasarkan data laboratorium RSUPN Cipto Mangunkusumo. Data yang diambil sebelum pasien mendapatkan kemoterapi pertama dan dianggap sebagai data dasar (pre-kemoterapi), kemudian data yang diambil selanjutnya adalah data sebelum memulai kemoterapi kedua, ketiga dan seterusnya, untuk menggambarkan keadaan post-kemoterapi dari kemoterapi sebelumnya. Pasien akan mendapatkan kemoterapi setiap tiga minggu jika tidak terdapat penyulit, seperti keadaan umum buruk, anoreksia, dehidrasi, anemia, neutropenia dan trombositopenia. Satu siklus Carboplatin – Paclitaxel diberikan setiap 3 minggu hingga 1 bulan, tergantung kondisi pasien.

Kriteria eksklusi pasien berupa pasien yang mempunyai riwayat perdarahan, neutropenia, trombositopenia, riwayat metastasis sumsum tulang, menerima kemoterapi selain Carboplatin – Paclitaxel, memiliki riwayat kanker lainnya, dan riwayat radioterapi sebelumnya.

Data yang didapatkan kemudian diolah menggunakan SPSS 20 for Mac untuk mendapatkan data sebaran rata-rata penurunan setiap siklus. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafis.

### Hasil

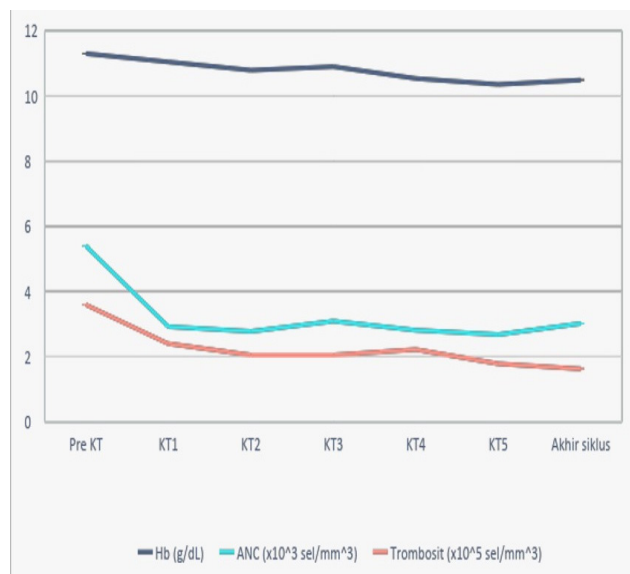
Enam belas pasien (64%) dari 25 pasien kanker ovarium mendapatkan 6 siklus penuh kemoterapi Carboplatin – Paclitaxel selama bulan Januari-Desember 2018. Rata-rata usia

sampel adalah 47,8 ± 11,9 tahun dengan median 47 tahun. Sebagian besar pasien belum pernah hamil sebanyak 6 partisipan (37,5%), paritas satu sebanyak 4 partisipan (25%), paritas 2 sebanyak 1 partisipan (6,25%), paritas 3 sebanyak 2 pasien (18,75%), dan paritas 4 sebanyak 1 partisipan (6,25%). Terdapat dua partisipan yang tidak didapatkan data paritas (6,25%). (Tabel 1)

Sebagian besar hasil histopatologis yang didapatkan merupakan tipe epitelial dengan proporsi 62,5%. Seluruh populasi pada germ cell tumor merupakan kelompok usia muda (11, 13, dan 14 tahun). Hanya satu (11%) dari sembilan penderita kanker ovarium stadium III ke atas berusia di bawah 45 tahun (36 tahun). Rata-rata usia pasien dengan stadium ≥ III adalah 51,4 tahun (Tabel 1).

Setelah mendapatkan enam siklus Carboplatin – Paclitaxel, didapatkan penurunan terhadap ketiga lini darah. Penurunan signifikan secara statistik didapatkan di antara siklus pertama dan kedua pada ANC dan jumlah trombosit menggunakan uji t berpasangan (p= 0,005 dan p= 0,002, CI = 95%) (Grafik 1).

Rata-rata penurunan hemoglobin setiap siklus adalah 0.29 g/dL per siklusnya dan 23,95% membutuhkan transfusi darah setiap siklusnya. Penurunan rata-rata ANC adalah 543 sel/mm<sup>3</sup> per siklusnya dan sebanyak 9,47% mengalami neutropenia per siklus. Penurunan rata-rata trombosit adalah 34,225 sel / mm<sup>3</sup> dan 21% dari partisipan akan mengalami trombositopenia (Grafik 1).



**Grafik 1. Efek Kemoterapi terhadap Rata-rata Nilai Hemoglobin, ANC dan Trombosit pada Pasien Kanker Ovarium.**

Keterangan:

KT: kemoterapi; ANC: absolute neutrophil count.

Tabel 1. Data Demografis

Variabel		Jumlah (n)
Usia	Mean	47,8 ± 11,9 tahun
	Median	47 tahun
Paritas	P <sub>0</sub>	6 (37,5%)
	P <sub>1</sub>	4 (25%)
	P <sub>2</sub>	1 (6,25%)
	P <sub>3</sub>	2 (18,75%)
	P <sub>4</sub>	1 (6,25%)
	Tidak diketahui	2 (6,25%)
Tipe Tumor	Epitelial	
	<i>Clear cell carcinoma</i>	10 (62,5%)
	<i>Endometrioid carcinoma</i>	2 (12,5%)
	<i>Serous cyst carcinoma</i>	1 (6,25%)
	<i>Germ cell tumor</i>	
	<i>Yolk sac tumor</i>	2 (12,5%)
	<i>Granulosa sac tumor</i>	1 (6,25%)
Stadium (FIGO)	IA	2 (12,5%)
	IIA	3 (18,75%)
	IC	1 (6,25%)
	IIC	1 (6,25%)
	IIIA	1 (6,25%)
	IIIC	7 (43,75%)
	IVA	1 (6,25%)

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique atau The International Federation of Gynecology and Obstetrics

## Diskusi

Perbandingan kelompok usia pada studi berikut sesuai dengan penelitian-penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya, yaitu komposisi partisipan dengan hanya dua partisipan (12,5%) yang berusia di bawah 40 tahun. Seluruh partisipan dalam kelompok ini juga mempunyai sebaran tipe histologis epitelial, sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya.<sup>11,12</sup>

Selama tahun 2018, dari total penderita kanker ovarium sebanyak 69 pasien, 25 partisipan mendapatkan regimen Carboplatin-Paclitaxel. Hingga data didapatkan, terdapat 9 partisipan yang masih belum mencapai 6 siklus terapi, sehingga tidak diikutsertakan menjadi partisipan dalam penelitian ini. Terdapat penurunan kadar hemoglobin dari

rata-rata awal sebelum kemoterapi sebesar 11,6 g/dL menjadi 10,9 g/dL pada akhir siklus. Penemuan ini sesuai dengan hasil studi Barret-Lee et al yang menyebutkan bahwa kanker ginekologi merupakan kanker dengan tingkat anemia lebih tinggi dibandingkan kanker lain pada wanita. Pada studi Barret-Lee juga disebutkan bahwa kemoterapi berbasis Platinum mempunyai efek paling tinggi terhadap anemia.<sup>13</sup> Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Kurnianda et al, pasien dengan kanker leher dan kepala sebanyak 30,2% mengalami anemia setelah 6 siklus Cisplatin. Faktor risiko terbesar terjadinya anemia adalah baseline Hb ≤ 13 g/dL (RR= 4,2), usia > 55 tahun (RR= 2,2), dan jenis kelamin perempuan (RR=2,0). Ketiga faktor risiko tersebut ditemukan pada populasi penelitian ini.<sup>14</sup> Walaupun ditemukan penurunan pada hemoglobin, namun pada penelitian ini tidak ditemukan penurunan signifikan secara statistik di antara setiap siklus kemoterapi (p=0,3, CI=95%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Noviyani et al. dimana penurunan hemoglobin yang ditemukan juga tidak bermakna secara statistik.<sup>15</sup> Hal ini mungkin dapat disebabkan oleh hematopoiesis yang masih baik dengan cadangan sel sumsum tulang yang banyak sehingga pembentukan sel merah dapat cepat dilakukan. Kasus anemia post-kemoterapi banyak ditemukan pada pasien-pasien lanjut usia (>70 tahun).<sup>16,17</sup> Pada penelitian ini, rata-rata populasi berusia 40-50 tahun.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Akin *et al*, efek samping yang timbul akibat pemberian paclitaxel dan carboplatin pada pasien kanker ovarium menunjukkan efek samping mielosupresif, yaitu: anemia (64-91%), granulositopenia (86%), leukopenia (98%), neutropenia (69-97%), febris neutropenia (4-8%) dan trombositopenia (19-79%). Komplikasi dari leukopenia dan neutropenia sendiri adalah infeksi dengan manifestasi demam (20-47%) dan perdarahan spontan (4%) dan perdarahan saluran cerna atas (0.2%).<sup>11</sup> Anemia juga menyebabkan hipoksia tumor, suatu keadaan dimana pertumbuhan tumor melebihi kapasitas mikrovaskular tumor untuk kebutuhan oksigen jaringan. Hipoksia menyebabkan resistensi terhadap radioterapi, beberapa kemoterapi dan terapi fotodinamik.<sup>18</sup>

Neutrofil, secara tidak langsung menggambarkan keadaan sel darah putih yang dibentuk oleh sumsum tulang. Pada keadaan keganasan tumor padat, neutropenia dapat disebabkan oleh infiltrasi tumor pada sumsum tulang selain daripada efek samping dari

kemoterapi. Kombinasi kemoterapi ini mempunyai efek samping mielosupresi lebih hebat dibandingkan dengan pemberian kemoterapi tunggal (Carboplatin ataupun Paclitaxel). Pada studi yang dilakukan Guasstalla et al secara multisenter di Prancis, ditemukan bahwa 53% resipien akan mengalami neutropenia grade III dan IV pada 75% pasien.<sup>19</sup> Pada penelitian ini, tidak didapatkan partisipan yang mempunyai metastasis tumor ke sumsum tulang. Neutropenia merupakan salah satu penyebab tersering penundaan kemoterapi dan berdampak pada kualitas hidup pasien. Neutropenia febris merupakan salah satu manifestasi dari neutropenia yang ditandai dengan suhu tubuh inti lebih dari 38,3°C pada dua pembacaan berbeda dengan suhu 38°C selama dua jam berturut-turut dan ANC kurang dari  $0,5 \times 10^9/L$ .<sup>20</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Hashiguchi et al terhadap pasien kanker ginekologi di Osaka selama 2 tahun, ditemukan bahwa dari seluruh pasien kanker ginekologi yang mendapatkan kombinasi Carboplatin-Paclitaxel, pada kanker ovarium mengalami grafik penurunan neutropenia terbanyak (62%) diikuti oleh kanker endometrium dan serviks dengan 6,9%-nya mengalami neutropenia febris. Hal ini sesuai dengan temuan yang didapatkan pada penelitian ini dengan penurunan rata-rata jumlah ANC pada keadaan awal sebelum kemoterapi sebesar 5.394 menjadi 2.919 sel/mm<sup>3</sup> pada akhir siklus. Namun, tidak ditemukan adanya neutropenia febris pada subjek pada studi saat ini. Neutropenia ditemukan pada 5,35% dari seluruh resipien kemoterapi. Penurunan terjadi terbanyak pada siklus pertama sel, yaitu sebesar 76%. Hal ini juga serupa dengan penemuan Hashiguchi et al yang menunjukkan neutropenia klinis ditemukan pada awal siklus.<sup>20</sup>

Kemoterapi berbasis Platinum mempunyai efek yang buruk terhadap lini megakariosit, sebuah progenitor trombosit. Seseorang dikatakan mengalami trombositopenia jika jumlah trombosit kurang dari 150.000 sel/mm<sup>3</sup>. Apabila jumlah platelet kurang dari 100.000 sel/mm<sup>3</sup>, maka pemberian kemoterapi dapat ditunda dan transfusi platelet dapat diberikan. Jika platelet <10.000 sel/mm<sup>3</sup>, maka perdarahan spontan dapat terjadi dan memperburuk anemia pada penderita kanker. Carboplatin merupakan salah satu obat golongan Platinum yang mempunyai efek terhadap trombosit paling tinggi.<sup>16</sup> Trombosit mempunyai masa hidup 8-10 hari, mencapai titik terendah pada hari ke-14, kemudian secara gradual akan kembali naik pada hari ke-28

hingga 35.21 Penggunaan Carboplatin-Paclitaxel berbanding lurus dengan temuan trombositopenia pada 59% dari 614 responden.<sup>22</sup> Hal ini sebanding dengan penemuan kami yang berdasarkan data dasar, rata-rata jumlah trombosit adalah 359.500 sel/mm<sup>3</sup> menjadi 161.930 sel/mm<sup>3</sup>. Walaupun secara rata-rata tidak menunjukkan level trombositopenia (<150.000 sel/mm<sup>3</sup>), 23% resipien kemoterapi mengalami trombositopenia dan mendapatkan transfusi platelet.

Penelitian ini memiliki kekurangan yaitu tidak memperhitungkan mengenai faktor-faktor lain yang dapat berpengaruh terhadap mielosupresi dari kemoterapi, seperti riwayat infeksi terkini dan asupan gizi penderita. Jumlah responden yang sedikit juga dipengaruhi oleh pemilihan rentang waktu yang terlalu dekat dengan penelitian, sehingga masih terdapat beberapa resipien kemoterapi yang belum menyelesaikan siklus secara lengkap. Elaborasi faktor risiko serta jumlah responden yang lebih besar dapat menyempurnakan penelitian ini.

## Kesimpulan

Carboplatin-Paclitaxel mempunyai efek mielosupresi yang nyata terhadap pasien-pasien kanker ovarium di RSUPN Cipto Mangunkusumo. Penurunan yang nyata terjadi pada awal siklus kemoterapi.

## Daftar Pustaka

1. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May 1;41:3–14.
2. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul 1;68(4):284–96.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018.* Atlanta: American Cancer Society; 2018.
4. Razi S, Ghoncheh M, Mohammadian-Hafshejani A, Aziznejhad H, Mohammadian M, Salehiniya H. The incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the Human Development Index in Asia. *Ecancer-medicalscience.* 2016;10:628.
5. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol.* 2009 Mar;20(1):8–10.
6. Lucas Minig, Colombo N. *Early Stage Epithelial Ovarian Cancers.* In: *Textbook of Gynecological Oncology.* 2nd ed. Turkey: Güneş Publishing; 2010.
7. Herrinton LJ, Neslund-Dudas C, Rolnick SJ, Hornbrook MC, Bachman DJ, Darbinian JA,

- et al. Complications at the end of life in ovarian cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Sep;34(3):237–43.
8. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2010 May;2(3):175–87.
  9. Astolfi L, Ghiselli S, Guaran V, Chicca M, Simoni E, Olivetto E, et al. Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: A retrospective evaluation. *Oncol Rep.* 2013 Apr;29(4):1285–92.
  10. Zulkarnain I, Surarso B, Purnami N. Penurunan Hemoglobin, Neutrofil dan Trombosit Pasca Kemoterapi Cisplatin-Paclitaxel Pada Penderita Tumor Ganas Kepala dan Leher. *J THT.* 2017 Apr;10:1–10.
  11. Akin JM, Waddell A, Solimando D. Paclitaxel and Carboplatin (TC) Regimen for Ovarian Cancer. *Hosp Pharm.* 49:425–31.
  12. Eichbaum MHR, Weiss LME, Bruckner T, Schneeweiss A, Sinn H-P, Gebauer G, et al. Prognostic impact of hemoglobin levels before and during carboplatin/taxane-based chemotherapy in patients with primary invasive epithelial ovarian cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2009 Apr;15(4):CR156-163.
  13. Barrett-Lee P, Bokemeyer C, Gascón P, Nortier JWR, Schneider M, Schrijvers D, et al. Management of Cancer-Related Anemia in Patients with Breast or Gynecologic Cancer: New Insights Based on Results from the European Cancer Anemia Survey. *The Oncologist.* 2005;10(9):743–57.
  14. Kurnianda J, Wiyadi N, Wulaningsih W. Risk Factors of anemia in head and neck cancer patients undergoing chemotherapy with high-dose cisplatin. *Med J Indones.* 2008 Nov 1;17(4):248–54.
  15. Noviyani R, Indrayathi PA, Budiana IN, Tunas K. Effect of paclitaxel-cisplatin chemotherapy towards hemoglobin, platelet, and leukocyte levels in epithelial ovarian cancer patients. *J Appl Pharm Sci.* 2019 Jan;9:104–7.
  16. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000 Feb;14(1):193–212, x–xi.
  17. Lipschitz DA. Age-related declines in hematopoietic reserve capacity. *Semin Oncol.* 1995 Feb;22(1 Suppl 1):3–5.
  18. Vaupel P, Thews O, Hoeckel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2001;18(4):243–59.
  19. Guastalla JP, E. Pujade-Lauraine, B. Weber, H. Cure, H. Orfeuvre. Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 1998;9:37–43.
  20. Hashiguchi Y, Kasai M, Fukuda T, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. *Anticancer Drugs [Internet].* 2015 Nov [cited 2020 Feb 10];26(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588600/>
  21. David J. Kuter MD. Managing Thrombocytopenia Associated With Cancer Chemotherapy [Internet]. Cancer Network. 2015 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.cancernetwork.com/review-article/managing-thrombocytopenia-associated-cancer-chemotherapy>
  22. Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, Martin A, Nalysnyk L. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000–2007. *Clin Ther.* 2009;31 Pt 2:2416–32.

