- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.140 Tue, 01 Jul 2025, 00:33:08

Tumori ginecologici e terapie di supporto

Francesco Raspagliesi
Unità di Oncologia Ginecologica
Istituto Nazionale Tumori, Milano

I tumori ginecologici si collocano al quarto posto con i tumori del corpo uterino e al decimo posto con quelli dell'ovaio per incidenza nel sesso femminile, con una stima di 91.730 nuovi casi nel 2013, di cui 22.240 dell'ovaio, che rimane la causa di morte più frequente per tumori ginecologici (14.030 nuovi decessi stimati nel 2013)[1]. L'elevata mortalità è dovuta alla diagnosi in fase spesso avanzata di malattia (stadio III-IV FIGO) conseguente alla mancanza di screening e di sintomi precoci della malattia. Il trattamento standard per le pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato è la chirurgia citoriduttiva, seguita dalla chemioterapia che prevede la combinazione carboplatino e paclitaxel come regime standard per la prima linea e che a breve in considerazione del vantaggio dimostrato[2,3] in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) vedrà l'aggiunta del bevacizumab. Ciò nonostante ad oggi circa l'80% delle pazienti sviluppa una recidiva di malattia dopo un tempo mediano di 17 mesi dal termine della prima linea. La possibilità di rispondere ad una chemioterapia di seconda linea dipende da vari fattori tra cui l'intervallo libero da chemioterapia con platino, la sede, le dimensioni della recidiva e l'istotipo.

Il trattamento medico, chirurgico e radioterapico dei tumori ginecologici è causa di una serie di effetti collaterali che possono compromettere sia l'efficacia dei trattamenti stessi, per la conseguente riduzione dell'intensità di dose (ID), sia la qualità di vita (QoL) delle pazienti, per il risvolto psicoemotivo che molti di questi eventi avversi hanno sulle donne. Ne sono esempio comune: la nausea e il vomito, la mielodepressione, la fatigue, l'alopecia, il calo ponderale, l'alterazione dell'alvo, i disturbi urinari, il linfedema degli arti, la neuropatia periferica, l'alterazione della sessualità e della fertilità. Instaurare adeguate terapie di supporto per mantenere ID e QoL, così come offrire il counselling psicologico, rappresenta, pertanto, un momento fondamentale nel trattamento delle pazienti affette da neoplasie ginecologiche.

Trattamento della neutropenia: ruolo del GCSF e del PEG-filgastrim

La neutropenia indotta da chemioterapia è un fattore di rischio per la neutropenia febbrile (NF) e la mortalità da infezioni legate alla neutropenia stessa. Le linee guida internazionali e nazionali[4] prescrivono l'utilizzo dei fattori di crescita mielopoietici per la profilassi primaria della neutropenia da chemioterapia in pazienti sottoposte a regimi terapeutici il cui rischio di NF è superiore al 20%, e per i regimi con rischio tra il 10 e il 20% in presenza di altri fattori di rischio, quali l'età della paziente, le comorbilità e le caratteristiche della malattia stessa.

Lo schema più comunemente usato nel trattamento di prima linea del carcinoma dell'ovaio è la combinazione di carboplatino-paclitaxel con l'aggiunta o meno del bevacizumab. Il rischio di NF riportato per questo schema è del 12% circa, ma spesso la paziente con carcinoma dell'ovaio ha, già all'esordio, altri fattori di rischio quali: una malattia molto avanzata (stadio III-IV nel 70% delle pazienti) e un'età media di 63 anni. Una *survey*[5] sull'impiego dei fattori di crescita ha evidenziato come le pazienti con carcinoma dell'ovaio cui vengono prescritti fattori di crescita (55%) siano normalmente più anziane e che l'utilizzo dei fattori di crescita per il 71% avviene in linee metastatiche e solo nel 5% e 24% avviene in neoadiuvante e adiuvante. Nel 50% delle pazienti, inoltre, si tratta di una profilassi primaria, nel 44% di profilassi secondaria e nel 6% i fattori di crescita vengono impiegati per il "trattamento" della neutropenia in atto, sebbene a riguardo le linee guida siano molto dettagliate suggerendo l'integrazione della terapia antibiotica con i fattori di crescita solo in caso di NF perduranti in pazienti particolarmente a rischio.

Rispetto alla appropriatezza prescrittiva un altro studio retrospettivo[6], che confrontava l'utilizzo del G-CSF vs il PEG-filgrastim come profilassi della NF in 3535 pazienti con vari tumori solidi tra cui quelli dell'ovaio (207 pazienti), ha documentato come il fattore pegylato sia più efficace nel ridurre il rischio di NF e il numero di ospedalizzazioni (OR: 043) rispetto al G-CSF. Questo dato, in apparente contraddizione con gli studi randomizzati che hanno documentato la pari efficacia del PEG-filgrastim rispetto a 11 somministrazioni di G-CSF, si spiega alla luce del fatto che nello studio, purtroppo paradigmatico della corrente pratica prescrittiva, il numero medio di fiale prescritte nel braccio G-CSF era 4,8 fiale, ben al di sotto di quanto ritenuto appropriato. In uno studio[7] di farmacoeconomia in pazienti con carcinoma dell'ovaio che confrontava 3 strategie per la prevenzione della ospedalizzazione per NF (riduzione di dose e rinvio della chemioterapia dopo un episodio di NF vs profilassi primaria con GCSF vs profilassi secondaria con GCSF), nelle pazienti ad alto rischio, la profilassi primaria risultava la migliore strategia cost/effective da considerare, laddove nelle pazienti a basso e a rischio intermedio il costo superava l'efficacia. In uno studio retrospettivo[8] su 2863 pazienti con tumori solidi (tra cui tumori dell'ovaio) i più importanti fattori di rischio noti per lo sviluppo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.140 Tue, 01 Jul 2025, 00:33:08

di NF quali, età > 65 anni, presenza di una o più comorbilità, valore basale di neutrofili < 1,5 x 10^9/L, non sembravano influenzare la NF che, invece, era impattata dall'utilizzo di schemi poli-chemioterapici altamente mielosoppressivi e da un livello basale di albumina < 3,5 g/dL. Nel calcolo del rischio per lo sviluppo di NF questi parametri dovrebbero, pertanto, essere presi in considerazione, insieme alla valutazione dell'intento del trattamento chemioterapico in corso, che può modificare l'indicazione all'impiego dei fattori di crescita. La prescrizione del Peg-filgrastim appare, infatti, adeguata nella profilassi primaria delle pazienti ad alto rischio per NF con carcinoma ovarico sottoposte a trattamento di prima linea (tenendo in considerazione età, comorbilità, livello basale di albumina). Un'analoga indicazione può essere applicata alla strategia di cura delle pazienti molto platino sensibili (intervallo libero da platino > 12 mesi), laddove la cura della malattia è un obiettivo perseguibile e il mantenimento dell'intensità di dose ha il suo razionale. Nella malattia platino-resistente e nella malattia parzialmente sensibile l'utilizzo del G-CSF per il numero di giorni adeguato (11 somministrazioni) o del PEG-filgrastim nelle 24 ore seguenti la terapia va valutato secondo linee guida in accordo al rischio di neutropenia febbrile degli schemi adottati e delle caratteristiche della paziente (tabella I).

Tabella I. ***Rischio di NF negli schemi di maggiore impiego nel tumore dell'ovaio.***

Setting di malattia e farmaco	*Rischio di NF (%)*
Prima linea	
• Carboplatino	3
• Carboplatino-Paclitaxel	2-10
• Carboplatino-Docetaxel	11
• Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizuamb	3
Recidiva platino-resistente	
• Doxorubicina Liposomiale Pegylata	4
• Topotecan	18
• Gemcitabina	4
• Taxolo settimanale	0,3
• Taxotere	33
• Taxolo q 21	22
Recidiva parzialmente sensibile	
• Trabectedina-Doxorubicina Lipoomiale Pegylata	8
Recidiva platino-sensibile	
• Carboplatino-Paclitaxel	8
• Carboplatino-Doxorubicina Liposomiale Pegylata	4
• Carboplatino-Gemcitabina	9
• Carboplatino-Gemcitabina-Bevacizumab	8,6

Trattamento dell'anemia: impiego delle eritropoietine umane ricombinanti nei tumori ginecologici

L'anemia è una condizione comune nei pazienti affetti da cancro e la sua incidenza è particolarmente elevata, pari a circa l'81%, nelle pazienti affette da tumori ginecologici[9]. Il ruolo prognostico dell'anemia all'inizio del trattamento nelle pazienti affette da carcinoma ovarico recidivato è ad oggi ben noto[10].

L'anemia nelle pazienti affette da tumori ginecologici ha un'eziologia multifattoriale: può essere infatti legata alla malattia cronica oppure dipendere dai trattamenti ai quali le pazienti vengono sottoposte. L'anemia da malattia cronica è conseguenza della malattia stessa, come risultato di meccanismi emolitici o come risultato dell'elevata presenza di citochine infiammatorie che inibiscono sia la proliferazione e la differenziazione delle cellule eritroidi progenitrici sia la produzione renale endogena di eritropoietina[11]. Questa condizione è, inoltre, aggravata dalle perdite ematiche croniche, come ad esempio la perdita ematica vaginale e dalla presenza di uno stato di iponutrizione che spesso accompagna queste malattie sia per l'anoressia cancro-relata, sia per le conseguenze dirette o indirette dell'impegno peritoneale della malattia sul tratto gastrointestinale.

La chirurgia estensiva e la chemioterapia mandatoriamente fondata sull'uso di derivati del platino rappresentano invece i fattori predisponenti l'anemia correlata al trattamento. In uno studio recentemente pubblicato che ha confrontato lo stesso regime chemioterapico a base di carboplatino e paclitaxel in due popolazioni differenti di pazienti, l'una affetta da tumore del polmone avanzato non a piccole cellule l'altra affetta da carcinoma dell'ovaio stadio Ic-IV, l'incidenza dell'anemia indotta dal trattamento, valutata dopo il terzo ciclo, si è rivelata diversa (39,2% versus 68,0% rispettivamente) confermando come la malattia stessa giochi un importante ruolo nello sviluppo della mielotossicità correlata al trattamento[12]. Tradizionalmente la correzione dell'anemia ha le sue basi nel reintegro delle riserve marziali e nella pratica trasfusionale. La disponibilità degli agenti stimolanti l'eritropoietina (ESA) negli ultimi dieci anni ha profondamente modificato il trattamento medico dell'anemia neoplastica.

Il razionale scientifico che supporta l'impiego delle epoietine ricombinanti trova riscontro in numerosi lavori pubblicati negli ultimi dieci anni. Il principale obiettivo nell'impiego degli ESA è quello di ridurre la necessità di emotrasfusioni; l'aggiornamento della Cochrane Review sull'impiego degli ESA[13], analizzando 91 studi e 20.102 pazienti affetti da diversi tumori solidi, tra cui tumori ginecologici ed ematologici, ha confermato la capacità degli ESA di ridurre il rischio di ricevere emotrasfusioni (RR 0,65; 95% CI 0,62-0,68, 70 studi, N pazienti = 16.093), così come di migliorare gradualmente la *fatigue* e la QoL mediante l'aumento dell'Hb[14].

Pur avendo dimostrato questo vantaggio, l'utilizzo degli ESA è attualmente controverso alla luce di alcuni eventi avversi osservati con il loro impiego, quali l'aumento della mortalità, della progressione tumorale e dell'aumentato rischio di eventi tromboembolici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.140 Tue, 01 Jul 2025, 00:33:08

Il rischio di una minore sopravvivenza (OS) e di minore tempo a progressione è stato inizialmente evidenziato in 8 studi randomizzati su diversi tipi di tumori, quali tumori della mammella, polmone, tumori della testa e del collo e linfomi. Vanno tuttavia sottolineate le seguenti osservazioni riguardo l'appropriatezza di questi primi studi: l'analisi di sopravvivenza quasi mai rappresentava l'end point primario degli studi; l'osservazione è limitata a pochi tipi di tumori; l'impiego degli ESA era effettuato fuori indicazione, non seguendo le linee guida ed il goal terapeutico dell'Hb spesso superava valori > 14 g/dL, con un incremento rapido di Hb (>1 gr/dl in 14 giorni). Le metanalisi[15-19] eseguite al riguardo non chiariscono, difatti, completamente la correlazione tra OS ed ESA. Anche in ambito ginecologico questo dato è ancora controverso. Una recente esperienza multicentrica retrospettiva[20] su 581 pazienti trattate per carcinoma ovarico e stratificate in due gruppi: ESA-NO (N = 352) versus ESA-SI (N = 229) supporta l'impatto negativo degli ESA sulla sopravvivenza globale. Confrontando i due gruppi ESA-NO vs ESA-SI si è osservata una maggiore incidenza di recidive (56% vs 80%; p 0,001) e di mortalità (46% vs 59%, P = 0,002) per il gruppo esposto agli ESA. Nell'analisi di sopravvivenza una significativa riduzione del PFS (16 vs 24 mesi, P < 0,001) si confermava nel gruppo ESA-SI, e stratificando le pazienti per incidenza di anemia chemio-indotta lo svantaggio del gruppo ESA-SI si confermava anche in OS (146 versus 37 mesi, P < 0,001). L'autore conclude, pertanto, suggerendo cautela nell'impiego degli ESA per queste pazienti. Un altro studio[21] retrospettivo su 343 pazienti trattate per carcinoma ovarico non evidenzia, contrariamente, alcuna differenza in PFS e OS per il gruppo delle pazienti ESA trattate. A supporto di queste evidenze retrospettive, giunge la recente pubblicazione[22] del gruppo americano GOG sulla sopravvivenza ed eventi avversi analizzati nelle pazienti trattate con ESA e GCSF ad uso terapeutico nell'ambito dello studio GOG218[2], lo studio prospettico randomizzato di prima linea che confrontava il trattamento chemioterapico standard con un braccio sperimentale in cui al carboplatino e paclitaxel veniva associato il bevacizumab in combinazione e mantenuto per 15 mesi in pazienti con carcinoma dell'ovaio stadio FIGO III e IV. Né gli ESA, né i G-CSF hanno dimostrato un impatto negativo nell'analisi di sopravvivenza (PFS hazard ratio (HR) =1,06; 95% confidence interval (CI): 0,937-1,19; p=0,364; OS HR = 0,989; 95% CI = 0,849-1,15; p = 0,892) dopo aggiustamento dell'analisi per i più noti fattori prognostici quali: Performance Status, stadio di malattia, residuo tumorale e valori di Hb al basale. A favore di questo dato vi è sicuramente l'ampiezza e l'omogeneità del campione analizzato, l'arruolamento prospettico e randomizzato del trattamento chemioterapico e l'analisi multivariata aggiustata per i noti fattori prognostici. Va sottolineato che da quest'analisi emerge un'altra importante osservazione: gli eventi trombo embolici venosi (VTE) di grado ≥3 sono avvenuti con una frequenza maggiore nel gruppo ESA trattato (2,1% vs 0,7%; p< 0,020) e dopo aggiustamento per esposizione alla terapia antiangiogenica questo rischio triplica nelle pazienti ESA trattate ed esposte a bevacizumab ($odds_r$=3,31; 95% CI: 1,15-9,52). Il rischio VTE correlato agli ESA è stato confermato in vari studi e metanalisi[13]. Alla luce dei dati contrastanti presenti in letteratura ginecologica, riguardo l'associazione tra l'impiego degli ESA ed il rischio di progressione e di morte, e considerato l'aumento del rischio di VTE, riteniamo che il loro impiego terapeutico nell'anemia chemio-indotta secondo linee guida vada valutato in un rapporto costi-benefici che deve essere personalizzato sulla singola paziente.

Emesi e cancro ovarico

La nausea e il vomito indotti da chemioterapia (CINV) rappresentano da sempre gli effetti avversi più temuti del trattamento antineoplastico. Sun et al.[23] valutando le preferenze e la sintomatologia riportata da 70 donne sottoposte a chemioterapia per carcinoma ovarico avanzato riportano che lo scenario clinico considerato più favorevole dalle pazienti era rappresentato come atteso dalla remissione della malattia, ma, che per tutte le pazienti, il controllo pressoché completo della CINV era di primaria importanza. La nausea, soprattutto nella recidiva e nelle fasi avanzate di cancro ovarico[24], rappresenta un sintomo frequente della malattia (incidenza 26-47%) secondario all'impegno addominale che compromette la QoL delle pazienti e che causa un distress nutrizionale significativo con conseguente alterazione dello stato nutrizionale e idroelettrolitico. Borjeson[25], in un'esperienza su 162 pazienti con tumore ovarico sottoposte a chemioterapia, ha rilevato una ridotta incidenza di CINV acuta nelle pazienti trattate con ondansetron e desametasone e un'incidenza ridotta di CINV prolungata nelle pazienti trattate con alte dosi di metoclopramide e sottoposte ad un programma di assistenza infermieristica per il sostegno alle pazienti. Indipendentemente dal trattamento proposto, nello studio la percentuale di pazienti che ha segnalato un controllo completo della CINV è stata bassa, sottolineando la necessità di trattamenti più attivi. Considerando che il regime standard per il trattamento di prima linea (carboplatino e paclitaxel) è associato ad una rilevante incidenza del vomito (tabella II), è particolarmente deludente che ci sia una scarsa evidenza scientifica per la profilassi antiemetica. Ad esempio, nello studio di Rapoport et al.[26] sugli inibitori di NK1 nel prevenire CINV, la popolazione affetta da cancro ovarico era scarsamente rappresentata pur riportando un maggior controllo della CINV rispetto il gruppo di controllo in tutte le fasi (generale: 83,2 vs 71,3%, acuta: 96,5 vs 91,6%, ritardata: 84,5 vs 73,9%). In tabella III sono riportate le indicazioni secondo le linee guida nazionali ed internazionali per il trattamento della CINV acuta e ritardata. Un ampio studio osservazionale prospettico[27] ha descritto come l'impiego delle linee guida per la prevenzione della CINV garantisce in un'elevata proporzione di pazienti il completo controllo della CINV (OR: 1,43; 95% CI 1,04-1,97; P=0,027), rispetto a coloro che non ricevono profilassi secondo linee guida. Tuttavia solo l'11% e il 39% dei pazienti, rispettivamente sottoposti a terapie altamente e mediamente emetogene, ricevono una profilassi per la CINV secondo linee guida, sottolineando la necessità di dovere ancora implementare nella pratica clinica i risultati ottenuti dalla ricerca per il controllo della CINV. •

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.140 Tue, 01 Jul 2025, 00:33:08

Tabella II. ***Rischio emetogeno dei più comuni chemioterapici utilizzati nei tumori ginecologici.***

	Rischio emetogeno*			
	Minimo	**Basso**	**Medio**	**Alto**
Farmaco	Bevacizumab	Docetaxel	Carboplatino	AC,
	Bleomicina	Paclitaxel	Doxorubicina <60 mg/mq	Cisplatino,
		Doxorubicina liposomiale	Epirubicina ≤90 mg/mq	Doxorubicina ≥60 mg/mq,
		Gemcitabina	Ifosfamide <2 gr/mq	Epirubicina >90 mg/mq,
		5-FU	Ciclofosfamide <1500 mg/mq	Ifosfamide ≥2 gr/mq
		Etoposide		Ciclofosfamide ≥1500 mg/mq
		Topotecan		

*Minimo: < 10%; Basso: 10-30%; Medio: 30-90%; Alto: > 90%

Tabella III. ***Linee guida per la prevenzione dell'emesi in base al rischio emetogeno.***

	Alto		Moderato		Basso	
	Acuta 3 farmaci	**Ritardata**	**Acuta 2 farmaci**	**Ritardata**	**Acuta 1 farmaco**	**Ritardata**
NCCN ASCO MASCC AIOM	5HT3RA + des. + aprepitant ± lorazepam	Aprepitant + des. ± lorazepam ± H2A o PPI	5HT3RA + des. ± aprepitant ± lorazepam ± H2A o PPI	5HT3RA o Des. o Aprepitant ± des ± lorazepam ± H2A o PPI	Des. o Metoclopramide ± lorazepam ± H2A o PPI	—

Bibliografia

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics 2013. Ca Cancer J Clin 2013; 63:11-30.
2. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-83.
3. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484-96.
4. www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+ scientifici/linee+guida
5. Falandry C, Campone M, Cartron G, Guerin D, Freyer G Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines. Eur J Cancer 2010; 46: 2389-98.
6. Naeim A, Henk HJ, Becker L, Chia V, Badre S, Li X, Deeter R. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). BMC Cancer 2013; 13: 11.
7. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, Kilgore LC, Straughn JM Jr. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma: a cost-effectiveness analysis. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 1019-24.
8. Morrison VA, Wong M, Hershman D, Campos LT, Ding B, Malin J. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. J Manag Care Pharm 2007; 13: 337-48.
9. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; 40: 2293-306.
10. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al. Is pretreatment hemoglobin level a predictor of complete response to salvage chemotherapy for recurrent platinum-pretreated ovarian carcinoma? Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24: 405-10.
11. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. Biochim Biophys Acta 2009; 1790: 682-93.
12. Tas F, Yildiz I, Kilic L, et al. Same chemotherapy regimen leads to different myelotoxicity in different malignancies: a comparison of chemotherapy-associated myelotoxicity in patients with advanced ovarian and non-small-cell lung cancer. Am J Ther 2013; Epub ahead of print.
13. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD003407.
14. Wilkinson PM, Antonopoulos M, Lahousen M, Lind M, Kosmidis P, EPO-INT-45 Study Group. Epoetin alfa in platinum treated ovarian cancer patients: results of a multinational, multicenter, randomized trial. Br J Cancer 2006; 94: 947-54.
15. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer associated anemia. JAMA 2008; 299: 914-24.
16. Bohilius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. Lancet 2009; 373: 1532-42.
17. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180: E62-E71.
18. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.140 Tue, 01 Jul 2025, 00:33:08

placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy induced anemia. J Clin Oncol 2009; 27: 2838-47.

19. *Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer 2010; 102: 301-15.*
20. *Rocconi RP, Sullivan P, Long B, et al. Treatment of chemotherapy-induced anemia in ovarian cancer patients: does the use of erythropoiesis-stimulating agents worsen survival? Int J Gynecol Cancer 2012; 22: 786-91.*
21. *Cantrell LA, Westin SN, Van Le L. The use of recombinant erythropoietin for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with ovarian cancer does not affect progression-free or overall survival. Cancer 2011; 117: 1220-6.*
22. *Stehman FB, Brady MF, Thigpen JT, Rossi EC, Burger RA. Cytokine use and survival in the first-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2012; 127: 495-501.*
23. *Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, et al. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? Gynecol Oncol 2002; 87: 118-28.*
24. *Price MA, Bell ML, Sommeijer DW, et al. Physical symptoms, coping styles and quality of life in recurrent ovarian cancer: a prospective population-based study over the last year of life. Gynecol Oncol 2013; 130: 162-8.*
25. *Borjeson S, Hursti TJ, Tishelman C, et al. Treatment of nausea and emesis during cancer chemotherapy. Discrepancies between antiemetic effect and well-being. J Pain Symptom Manage 2002; 24: 345-58.*
26. *Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. Support Care Cancer 2010; 18: 423-31.*
27. *Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). Ann Oncol 2012; 23: 1986-92.*