

# NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA HÓA CHẤT TIỀN PHẪU Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN MUỘN

Bạch Cẩm An, Lê Sỹ Phương, Phan Việt Tâm, Châu Khắc Tử, Đình Thị Phương Minh, Hoàng Bảo Nhân, Lê Thị Ý Nhân  
Bệnh viện Trung ương Huế

## Tóm tắt

**Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu hiệu quả của hóa chất tiền phẫu ở những bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn III - IV.

**Đối tượng nghiên cứu:** bao gồm 31 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng điều trị tại khoa Phụ Sản bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2009 đến tháng 12/2013.

**Phương pháp nghiên cứu:** Can thiệp lâm sàng, theo dõi dọc.

**Kết quả:** Tuổi khi chẩn đoán của mẫu nghiên cứu là  $53,8 \pm 17,6$  tuổi. 87,1% bệnh nhân được chẩn đoán bệnh khi ở giai đoạn III. 19,4% đáp ứng với điều trị. 83,9% được phẫu thuật giảm khối tối ưu. Tỷ lệ tái phát là 25,8% và thời gian tái phát là  $8,6 \pm 7,2$  tháng.

**Kết luận:** Hóa trị tiền phẫu là phương pháp điều trị hiệu quả ở bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn muộn.

## Abstract

### NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN ADVANCED STAGE OVARIAN CANCER

**Objectives:** To estimate the effects of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced stage ovarian cancer.

**Materials:** 31 patients with stage III - IV ovarian cancer who were treated with neoadjuvant chemotherapy in our department from January 2009 to December 2013.

**Method:** a perspective study.

**Results:** the median age is  $53.8 \pm 17.6$  years. 87.1% of patients were staged III when first diagnosed. 19.4% of patients responded to the protocol. 83.9% of patients had optimal cytoreduction. Rate of recurrence is 25.8% and the interval of recurrence is  $8.6 \pm 7.2$  months.

**Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy is one of the effective treatments for patients with advanced stage ovarian cancer

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô buồng trứng là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các bệnh lý ung thư phụ khoa [4], [11]. Trong năm 2008, tại Hoa Kỳ đã có 21.650 ca mới mắc và 15.520 ca tử vong liên quan với ung thư biểu mô buồng trứng. Trên toàn thế giới, ung thư biểu mô buồng trứng là loại ung thư đứng hàng thứ 6 ở phụ nữ [5]. Mặc dù tại Hoa Kỳ, một nước có nền y học phát triển hàng đầu thế giới, người ta đã ghi nhận nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư buồng trứng, nhưng tỉ lệ sống sót sau điều trị bệnh lý này chỉ tăng nhẹ trong những thập niên qua. Tỷ lệ sống sau 5 năm nói chung tăng từ 37% lên 45% trong khoảng 20 năm [6].

Có nhiều bệnh nhân không thể tiến hành phẫu thuật giảm khối ngay từ đầu, nên vấn đề hóa trị trước khi có thể phẫu thuật được đã được đặt ra [1], [3]. Các tác giả thấy rằng áp dụng 2 đến 3 chu kỳ hóa trị với liều chuẩn sẽ làm tăng có ý nghĩa tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật giảm khối thành công [8]. Trong

thực tế lâm sàng, phần lớn bệnh nhân ung thư buồng trứng được chẩn đoán khi đã ở giai đoạn muộn, và nhiều người trong số họ không thể tiến hành phẫu thuật giảm khối ngay từ đầu do nhiều nguyên nhân. Nên chúng tôi đã ứng dụng phương pháp hóa chất tiền phẫu ở những bệnh nhân này.

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu hiệu quả của hóa chất tiền phẫu ở những bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn III - IV.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Bao gồm 31 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn III - IV được điều trị tại khoa Phụ Sản bệnh viện Trung ương Huế từ năm tháng 1/2009 đến năm tháng 12/2013.

### Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô buồng trứng dựa vào xét nghiệm giải phẫu bệnh. Khi bệnh nhân được nội soi chẩn đoán, bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn bệnh III hoặc IV, tiền lượng

khó khăn hoặc không thể phẫu thuật giảm khối thành công. Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

### Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc một bệnh lý ung thư, hoặc một bệnh lý nội khoa nặng khác. Bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật hoặc điều trị hóa chất. Bệnh nhân không tuân theo phác đồ điều trị.

### Phương pháp nghiên cứu

Theo dõi dọc, can thiệp lâm sàng không đối chứng. Các bước nghiên cứu được tiến hành như sau:

**Bước 1:** Chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh.

Bệnh nhân nghi ngờ ung thư buồng trứng được chỉ định xét nghiệm CA 125. Và các thăm dò hình ảnh bao gồm: siêu âm, X quang phổi, CT Scan vùng chậu.

Nếu bệnh nhân nghi ngờ có di căn xa thì được chỉ định các thăm dò trên cơ quan nghi ngờ có di căn như X quang phổi, CT scan vùng ngực, sọ não...

Nếu triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm và thăm dò hình ảnh hướng đến ung thư buồng trứng thì bệnh nhân được chỉ định nội soi chẩn đoán, bao gồm lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm giải phẫu bệnh, đánh giá giai đoạn bệnh và khả năng phẫu thuật giảm khối.

Nếu bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn chọn bệnh thì sẽ được giải thích tư vấn để tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý thì sẽ được tiến hành các bước chuẩn bị trước khi tiến hành điều trị hóa chất.

**Bước 2:** Tiến hành điều trị theo phác đồ hóa trị - phẫu thuật - hóa trị.

Bệnh nhân được điều trị với Paclitaxel (Paxus PM) và Carboplatin (AUC 5 - 6) trong 3 đợt, mỗi đợt cách nhau 21 ngày. Kết thúc 3 đợt hóa trị, bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng dựa theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Sau đó, bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật giảm khối và hóa trị bổ sung 3 đợt với liều lượng như ban đầu.

**Bước 3:** Thu thập và xử lý số liệu, sử dụng phần mềm SPSS 17.0.

## 3. Kết quả nghiên cứu

### Tuổi và giai đoạn bệnh theo FIGO

**Bảng 1.** Tuổi và giai đoạn bệnh trong mẫu nghiên cứu

Tuổi (TB ± 2SD)	53,8 ± 8,8	
Giai đoạn bệnh	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Giai đoạn III	27	87,1
Giai đoạn IV	4	12,9
Tổng số	31	100

## Nồng độ CA 125 trong quá trình điều trị

**Bảng 2.** Nồng độ CA 125 trong quá trình điều trị

	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Lần 1	8	2136	387,7	604,6
Lần 2	8	2495	292,6	736,9
Lần 3	6	1622	281	484,3
Lần 4	4	1243	215,1	350,9
Lần 5	2	1089	163,6	275
Lần 6	2	786	80,2	166,3

## Đáp ứng với hóa trị tiền phẫu theo tiêu chuẩn

### RECIST 1.1

**Bảng 3.** Đáp ứng với hóa trị tiền phẫu theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	3	9,7
Đáp ứng một phần	3	9,7
Bệnh không đổi	11	35,4
Bệnh tiến triển	7	22,6
Không đánh giá được	7	22,6

## Phẫu thuật giảm khối và tái phát sau điều trị

**Bảng 4.** Phẫu thuật giảm khối và tái phát sau điều trị

	Số lượng	Tỉ lệ (%)	
Ư tồn dư sau PT giảm khối	Dưới 1 cm	26	83,9
	Trên 1 cm	5	16,1
	Tái phát	8	25,8
	Thời gian tái phát (TB ± 2SD)	8,6 ± 7,2 (tháng)	

## 4. Bàn luận

### Tuổi

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $58,3 \pm 8,8$  tuổi, tuổi lớn nhất là 76 tuổi và tuổi nhỏ nhất là 44 tuổi. Đây là độ tuổi sau mãn kinh, ung thư buồng trứng là bệnh lý chủ yếu xuất hiện ở những bệnh nhân mãn kinh và sau mãn kinh [4].

Trong các yếu tố nguy cơ của ung thư buồng trứng thì tuổi là một yếu tố quan trọng, có khoảng 50% tất cả các bệnh nhân ung thư buồng trứng tại Hoa Kỳ được chẩn đoán ở độ tuổi trên 65. Tuổi trung bình khi chẩn đoán là 63 tuổi, và nguy cơ đạt đỉnh khi người phụ nữ ở tuổi 70 - 74 tuổi, tỉ lệ này khoảng 57/100.000 [11].

Và bệnh nhân càng lớn tuổi thì tiên lượng bệnh càng nặng, do những bệnh nhân càng lớn tuổi thì nguy cơ mắc bệnh giai đoạn càng muộn. Theo Chan JK và cộng sự thì tỉ lệ sống sót ở bệnh nhân lớn tuổi giảm hơn so với các nhóm tuổi trẻ hơn [4], [9].

### Giai đoạn ung thư buồng trứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh dựa vào nội soi chẩn đoán. Đây là phương pháp chẩn đoán không còn mới so với các nước có nền y học

phát triển, nhưng tại Việt Nam đặc biệt là một số cơ sở y tế thì đây không phải là phương tiện luôn sẵn có.

Việc chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh trong ung thư buồng trứng là một việc làm rất cần thiết. Một số tác giả không khuyến cáo thực hiện việc này một cách thường qui, đây cũng là một khuyến cáo còn gây tranh cãi. Vì ngoài lợi ích là chẩn đoán xác định và phân giai đoạn nhằm tiên lượng và điều trị chính xác thì việc nội soi chẩn đoán không làm thay đổi thời gian sống thêm và thời gian sống thêm không bệnh của bệnh nhân [5].

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán giai đoạn III theo FIGO. Hiện tại trên thế giới thậm chí ở các nước có nền y học phát triển thì việc chẩn đoán ung thư buồng trứng sớm vẫn còn là một thách thức. Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên tại Hoa Kỳ với 78.216 phụ nữ ở độ tuổi 55 – 74 được làm xét nghiệm CA 125 và siêu âm đầu dò đường âm đạo đã cho thấy nhóm nghiên cứu không có lợi ích gì so với nhóm phụ nữ được thăm khám phụ khoa như thông thường [1], [6], [8].

Đây cũng là nguyên nhân làm cho phần lớn ung thư buồng trứng được chẩn đoán khi bệnh nhân đã ở giai đoạn muộn. Ở Hoa Kỳ, với việc kết hợp thăm khám phụ khoa, xét nghiệm CA 125 và siêu âm đầu dò đường âm đạo thì cũng chỉ có 35% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm [8].

#### Nồng độ CA 125 trong quá trình điều trị

Hiện tại trên thế giới có nhiều phương pháp được áp dụng để theo dõi đánh giá trong quá trình điều trị, trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp theo dõi dựa vào nồng độ CA 125. Với phương pháp này, có nhiều yêu cầu được đặt ra nhằm hạn chế sai sót, quan trọng nhất là tiêu chuẩn chỉ áp dụng cho những bệnh nhân có nồng độ CA 125 trước điều trị tăng trên hai lần giá trị bình thường.

Trong quá trình điều trị, nồng độ CA 125 trung bình trong mẫu nghiên cứu giảm dần. Mặc dù CA 125 không có vai trò trong chẩn đoán sớm bệnh lý ung thư buồng trứng nhưng theo dõi liên tục nồng độ chất này trong huyết thanh có thể biết được tiến triển của bệnh.

Nồng độ CA 125 trước và sau phẫu thuật có vai trò tiên lượng diễn tiến bệnh trong quá trình điều trị. Trong một nghiên cứu, nồng độ CA 125 giảm sau 3 đợt điều trị có liên quan đến thời gian sống thêm trung bình 7 tháng, còn nếu CA 125 ở thời điểm này dưới 10 U/ml thì tỉ lệ sống sau 5 năm lên đến 50% [7]. Trong một nghiên cứu tại Anh, vai trò tiên lượng của nồng độ CA 125 sau 3 đợt điều trị đã được khẳng định, tuy nhiên tỉ lệ dương tính sai lên đến 19%. Nghiên cứu này cũng kết luận rằng,

mặc dù nồng độ CA 125 có vai trò tiên lượng kết quả điều trị, nhưng bản thân nó không có ý nghĩa hướng dẫn thái độ xử trí trên từng bệnh nhân cụ thể [6]. Do đó, mặc dù nồng độ CA 125 thường giảm sau mỗi đợt điều trị, nhưng việc điều trị vẫn cần được tiếp tục mà không phụ thuộc nồng độ CA 125. Nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện và nồng độ CA 125 tiếp tục tăng thì việc thay đổi điều trị nên được đặt ra, còn nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện nhưng nồng độ CA 125 giảm thì vẫn nên tiếp tục phác đồ đang sử dụng. Trong một nghiên cứu tại trung tâm Ung thư Roswell Park, với phác đồ phẫu thuật giảm khối trước và sau đó hóa trị thì tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 30%, mặc dù trong nghiên cứu này có tới 13% bệnh nhân có u tồn dư trên 2cm, và thời gian sống không bệnh sau 3 năm lên tới 29% [10].

Một nghiên cứu khác của tác giả Muazzam IA và cộng sự năm 2010 đã cho thấy tỉ lệ đáp ứng sinh hóa ở nhóm bệnh nhân được điều trị hóa trị tiền phẫu là 94,1%, cao hơn so với nhóm bệnh nhân được phẫu thuật trước sau đó hóa trị bổ sung, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (94,1% so với 84,7%,  $p = 0,564$ ) [8].

#### Đáp ứng với hóa trị tiền phẫu theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Việc đánh giá đáp ứng của bệnh với điều trị là điều quan trọng cho tất cả các loại bệnh lý, đặc biệt với bệnh lý ung thư thì việc này càng quan trọng, nó giúp định hướng bác sĩ lâm sàng có thái độ phù hợp với từng bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị lâu dài. Do đó mà ngay từ năm 1981, tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra các tiêu chuẩn để đánh giá đáp ứng của khối u với điều trị. Tuy nhiên, do bộ lộ nhiều nhược điểm nên đến năm 2000, tiêu chuẩn RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) đầu tiên được công bố [3], [12].

Theo tiêu chuẩn này thì nghiên cứu của chúng tôi có 6 bệnh nhân (19,4%) đáp ứng với hóa trị tiền phẫu, trong đó có 3 (9,7%) đáp ứng hoàn toàn. Có tới 7 bệnh nhân (22,6%) không thể đánh giá được. Do số bệnh nhân có khối u lan tràn nhiều trong ổ bụng và không thể đánh giá hết được, đây là một tiêu chuẩn để xếp bệnh nhân vào nhóm không thể đánh giá được [12].

#### Phẫu thuật giảm khối sau khi hóa trị tiền phẫu

Chúng tôi tiến hành phẫu thuật giảm khối cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn muộn sau khi hóa trị liều cơ bản 3 đợt. Có 83,9% bệnh nhân được phẫu thuật giảm khối với u tồn dư dưới 1 cm, đây được coi là phẫu thuật giảm khối tối ưu.

Các nghiên cứu đều khẳng định ý nghĩa của phẫu thuật giảm khối tối ưu ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn muộn. Một nghiên cứu khác đã cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa tỉ lệ sống toàn bộ ở

nhóm bệnh nhân được phẫu thuật giảm khối tối ưu so với nhóm khác. Sau đó, các nghiên cứu cũng cho thấy phẫu thuật giảm khối tối ưu còn cải thiện có ý nghĩa thời gian sống không bệnh ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng [4], [5].

Ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng nói chung và ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn muộn nói riêng thì phẫu thuật là một việc làm cần thiết, phải được đặt ra ngay khi có thể [11]. Tuy nhiên, cho tới hiện nay chưa có một nghiên cứu nào so sánh hai phương pháp phẫu thuật và hóa trị độc lập, cho nên nếu coi là các yếu tố độc lập thì rất khó đánh giá vai trò của hai phương pháp này.

Với bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn thì việc phẫu thuật giảm khối ngay từ đầu thường gặp khó khăn do nhiều nguyên nhân, có thể do tổng trạng của bệnh nhân ngay khi được chẩn đoán không cho phép tiến hành phẫu thuật, có thể do bản thân khối u xâm lấn nhiều vào các cơ quan lân cận không cho phép phẫu thuật giảm khối thành công, và cũng có thể do tay nghề phẫu thuật viên không thể thực hiện được cuộc phẫu thuật khi giai đoạn bệnh quá muộn. Theo một báo cáo thì tỉ lệ sống sót và thời gian sống không bệnh của bệnh nhân ung thư buồng trứng còn phụ thuộc tay nghề phẫu thuật viên [7], [9].

Thư viện Cochrane đã tổng kết một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với 718 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIc và IV đã cho thấy giảm có ý nghĩa các biến chứng nặng trong phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân được hóa trị tiền phẫu như chảy máu, tắc tĩnh mạch sâu, và nhiễm trùng. Và nhóm bệnh nhân được hóa trị tiền phẫu cũng có tỉ lệ được phẫu thuật giảm khối tối ưu cao hơn có ý nghĩa so với nhóm còn lại (80,6% so với 41,6%). Tuy nhiên, hóa trị tiền phẫu không làm thay đổi có ý nghĩa thời gian sống không bệnh, tỉ lệ sống toàn bộ. Tuy nhiên, nghiên cứu

này đã đưa một số bệnh nhân giai đoạn muộn với khối u lớn mà bản thân phẫu thuật viên không thể phẫu thuật được vào nhóm hóa trị tiền phẫu, chính điều này làm ảnh hưởng ít nhiều đến kết quả nghiên cứu.

Hóa trị tiền phẫu làm cho khối u khu trú lại giúp cho cuộc phẫu thuật giảm khối dễ thành công hơn, và nếu không thể giảm khối tối ưu thì phẫu thuật viên cũng có thể giảm khối tối đa có thể. Chính vì điều này mà hóa trị tiền phẫu làm tăng tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật giảm khối thành công và làm giảm có ý nghĩa kích thước khối u tồn dư sau phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong mổ. Hóa trị tiền phẫu làm giảm tỉ lệ tử vong trong mổ so với phương pháp phẫu thuật trước, sau đó mới điều trị hóa trị. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không có nhóm chứng nên không thể so sánh tỉ lệ tử vong với nhóm còn lại như các tác giả khác.

#### Tái phát sau điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tới thời điểm này, chúng tôi ghi nhận có 8 bệnh nhân (25,8%) tái phát và thời gian tái phát trung bình là  $8,6 \pm 7,2$  tháng. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi còn quá ngắn nên chưa thể khẳng định về tỉ lệ này.

Phần lớn các nghiên cứu đều thấy tỉ lệ tái phát sau điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn muộn là trên 75%, thời gian càng dài thì tỉ lệ tái phát càng nhiều. Và khi tái phát thì chỉ có duy nhất phẫu thuật giảm khối tối ưu là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Nếu tăng thêm 10% số bệnh nhân phẫu thuật giảm khối tối ưu thì sẽ làm tăng thời gian sống thêm trung bình 3 tháng [5].

## 5. Kết luận

Hóa trị tiền phẫu là phương pháp điều trị có hiệu quả trong bệnh lý ung thư buồng trứng giai đoạn muộn.

### Tài liệu tham khảo

1. Bhoola S, William J. Hoskins (2006) Diagnosis and Management of Epithelial Ovarian Cancer, *Obstet Gynecol*, 107:1399 - 1410.
2. Chappuis PO, Goffin J, Wong N, Perret C, Ghadirian P, Tonin PN, Foulkes WD (2002) A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer, *J Med Genet*, 39:608-610
3. Deo SVS, Hemant G, Shukla NK, Raina V, Lalit K, Srinivas G (2006) Neoadjuvant chemotherapy followed by surgical cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer, *Indian Journal of Cancer*, 43(3):117-121.
4. Fleming GF, Ronnett BM, Seidman J, Zaino RJ, Rubin SC (2009) Epithelial ovarian cancer, *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 764-835.
5. Holstein SA, Hohl RJ (2008) Chemotherapy of Gynecology cancers, *Chemotherapy source book*, The 4th edition, 448-463.
6. Kikkawa F, Nawa A, Ino K, Shibata K, Kajiyama H, Nomura S (2006) Advances in treatment of epithelial ovarian cancer, *Nagoya J. Med. Sci.* 68:19-26.
7. Le T, Faught W, Hopkins L, (2008) The Importance of CA125 Normalization During Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Planned

Delayed Surgical Debulking in Patients With Epithelial Ovarian Cancer, *J Obstet Gynaecol Can*, 30(8):665-670.

8. Muazzam IA, Rizvi F, Sidiq MK, Syed AA, Azfar M, Zahid KF (2010) Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer, *Ann. Pak. Inst. Med. Sci.* 6(2): 85-90.

9. Ramirez I, Chon HS, Apte SM (2011) The role of surgery in the management of epithelial ovarian cancer, *Cancer Control*, 8(18):22-30.

10. Robinson WR, Barnett G, MD, Rogers AS (2008) Neoadjuvant chemotherapy prior to intraperitoneal chemotherapy in women with advanced ovarian cancer, *Community oncology*, 5:376-380.

11. Schorge JO, Miller DS (2008) Epithelial ovarian cancer, *Williams Gynecology*, Chapter 35.

12. Vergote I, Trope CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A (2011) Neoadjuvant Chemotherapy Is the Better Treatment Option in Some Patients With Stage IIIc to IV Ovarian Cancer, *Journal of Clinical oncology*, 29(31):4076-4078.