

# HÓA TRỊ LIỀU CAO KẾT HỢP LIỆU PHÁP NHẮM TRÚNG ĐÍCH TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN MUỘN VÀ TÁI PHÁT CÓ HỖ TRỢ GHEP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN

Lê Sĩ Phương, Nguyễn Duy Thăng, Châu Khắc Tú, Bạch Cẩm An, Lê Minh Toàn, Hoàng Bảo Nhân, Đình Thị Phương Minh, Phan Việt Tâm  
 Bệnh viện Trung ương Huế

**Từ khóa:** Hóa trị liều cao, ghép tế bào gốc, ung thư biểu mô buồng trứng.  
**Key words:** Highdose chemotherapy, peripheral autologous stem cells transplatation, epithelial ovarian cancer.

## Tóm tắt

**Mục tiêu nghiên cứu:** 1) Đánh giá hiệu quả của hóa trị liều cao kết hợp liệu pháp nhắm trúng đích trong điều trị UTBMBT giai đoạn muộn và tái phát. 2) Nghiên cứu hiệu quả của ghép u cứu trợ suy tủy không hồi phục do hóa trị liều cao.

**Đối tượng nghiên cứu:** 11 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn muộn hoặc tái phát.

**Phương pháp nghiên cứu:** mô tả chùm bệnh.

**Kết quả:** Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là  $49,2 \pm 5,2$ . Số bệnh nhân được điều trị một và hai chu kỳ lần lượt là 7 và 4. Thời gian phục hồi của bạch cầu là  $7,6 \pm 0,8$  ngày, và của tiểu cầu là  $9,6 \pm 2,2$  ngày. Thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ của mẫu nghiên cứu lần lượt là  $19,3 \pm 5,6$  tháng và  $31,0 \pm 6,2$  tháng.

**Kết luận:** Hóa trị liều cao kết hợp liệu pháp nhắm trúng đích có hỗ trợ ghép TBGTMNTNV là phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn muộn hoặc tái phát.

**Từ khóa:** hóa trị liều cao, ghép tế bào gốc, ung thư biểu mô buồng trứng.

## Abstract

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY COMBINED WITH TARGETED THERAPY SUPPORTED BY PERIPHERAL AUTOLOGOUS STEM CELLS TRANSPLANTATION IN TREATMENT OF LATE STAGE AND RECURRENT EPITHELIAL OVARIAN CANCER

**Objectives:** 1) To study effectiveness of highdose chemotherapy combined with targeted therapy in treatment of late staged and recurrent ovarian cancer. 2) To study effectiveness of peripheral autologous stem cells transplation in supporting patients after highdose chemotherapy.

**Materials:** 11 patients with late staged and recurrent ovarian cancer.

**Methods:** a seri-case study.

**Results:** age of patients was  $49.2 \pm 5.2$ . 4 patients had one cycles while

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Lê Sỹ Phương,

email: phuonglesy12@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 10/06/2016

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised): 24/06/2016

Ngày bài báo được chấp nhận đăng (accepted): 30/06/2016

7 had one cycle. Mean time of completed normalization of white blood cells was  $7.6 \pm 0.8$  days, and platelete was  $9.6 \pm 2.2$  days. Progressive free survival and overall survival were  $19.3 \pm 5.6$  months and  $31.0 \pm 6.2$  months.

**Conclusions:** Highdose chemotherapy combined with targeted was safe and effective.

**Keywords:** highdose chemotherapy, peripheral autologous stem cells transplatation, epithelial ovarian cancer.

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) là một bệnh lí ác tính thường gặp trong phụ khoa. Khởi phát bệnh thường âm thầm và tiến triển nhanh nên phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán khi bệnh đã ở giai đoạn muộn làm cho việc điều trị gặp nhiều khó khăn và kết quả cũng không như mong muốn [5], [6].

Nhiều thử nghiệm đã được tiến hành nghiên cứu như hóa chất trong ổ phúc mạc [3], [10] hóa trị liều tăng cường [5], liệu pháp nhắm trúng đích [6], và đặc biệt hóa trị liều cao ít nhiều cải thiện được thời gian sống còn cho bệnh nhân [2]. Tuy nhiên, vấn đề gặp phải là nhiều độc tính nguy hiểm cho bệnh nhân, nhất là suy tủy nặng, đây là biến chứng nguy hiểm thậm chí có thể gây tử vong cho bệnh nhân [2], [3]. Nhằm hạn chế biến chứng suy tủy, nhiều phương án đã được đề nghị như dùng thuốc kích bạch cầu, truyền máu và các chế phẩm máu, và đặc biệt là phương pháp sử dụng tế bào gốc tạo máu ngoại vi tự thân (TBGTTT) [3].

Với hy vọng có thể kéo dài thời gian sống cho các bệnh nhân UTBMBT giai đoạn muộn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm các mục tiêu (1) đánh giá hiệu quả của hóa trị liều cao kết hợp liệu pháp nhắm trúng đích trong điều trị UTBMBT giai đoạn muộn và tái phát và (2) nghiên cứu hiệu quả của ghép TBGTTT cứu trợ suy tủy nặng không hồi phục do hóa trị liều cao.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 11 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMBT giai đoạn muộn hoặc tái phát được điều trị tại bệnh viện Trung ương Huế từ 1/2013-1/2015

### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

• Các bệnh nhân UTBMBT giai đoạn III hoặc IV và UTBMBT tái phát.

• Độ tuổi 18 đến 60.

• Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

• Chống chỉ định với điều trị hóa chất hoặc phẫu thuật.

• Bệnh nhân có kèm theo ung thư khác.

• Bỏ điều trị hoặc bỏ theo dõi giữa chừng, hoặc không tuân thủ phác đồ điều trị.

+ Với nhóm bệnh nhân tái phát:

• Không có đầy đủ thông tin phục vụ cho nghiên cứu: xét nghiệm giải phẫu bệnh, xét nghiệm CA 125, HE 4, CT scan, tên phác đồ, quá trình điều trị trước đó.

• Đề kháng platinum.

**2.1.3. Phương pháp chọn mẫu:** chọn mẫu liên tục.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** thử nghiệm lâm sàng, không đối chứng.

### Chẩn đoán xác định và phẫu thuật giảm khối

- Với bệnh nhân vào điều trị ban đầu:

+ Được chỉ định siêu âm, CTscan, CA125, HE-4.

+ Chọc dịch màng bụng dưới hướng dẫn siêu âm để làm xét nghiệm tế bào học

+ Phẫu thuật nội soi ổ bụng chẩn đoán giai đoạn và đánh giá khả năng phẫu thuật giảm khối nếu được sẽ tiến hành mổ bụng.

- Với bệnh nhân tái phát: bệnh nhân sẽ được nội soi ổ bụng đánh giá tái phát và phẫu thuật giảm khối lần 2 nếu có thể tùy theo mức độ tổn thương tái phát.

### Điều trị hóa chất liều cơ bản (liều chuẩn)

- Với bệnh nhân không giảm khối ngay được

sẽ chỉ định hóa trị tiền phẫu 3-6 liều (Paxus PM 230mg/m<sup>2</sup> da + Carboplatin AUC 6) tùy theo mức độ bệnh và khả năng đáp ứng hóa chất, sau đó tiến hành phẫu thuật giảm khối.

- Với bệnh nhân giảm khối được ngay từ đầu sẽ được hóa trị hỗ trợ 6 liều.

**Bảng 3.1: Các đặc điểm của nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm		Số lượng (n=11)
Giai đoạn bệnh theo FIGO	Tái phát	6
	Phát hiện ban đầu	5
	III C	8
	IV	3
Đáp ứng với điều trị cơ bản	Hoàn toàn	7
	Không hoàn toàn	4
Phẫu thuật giảm khối	Tối ưu	7
	Chưa tối ưu	4
	Adenocarcinoma	8
Giải phẫu bệnh	Endometrioid	3
	Tuổi khi chẩn đoán TB±SD (min, max)	49,2±5,2 (41;57)

**Bảng 3.2: Các đặc điểm điều trị hóa chất liều cao**

Đặc điểm		Số lượng (n=11)
Số chu kì điều trị liều cao	Một chu kì	7
	Hai chu kì	4
Giữa hai chu kì hóa trị liều cao (ngày)	44,8±5,7(38-50)	

**Bảng 3.3: Biến đổi bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu trong quá trình điều trị**

Đặc điểm		TB±SD	min	max	Đơn vị
Định lượng bạch cầu		1,0±0,3	0,5	1,8	x10 <sup>9</sup> /L
Định lượng bạch cầu hạt		0,3±0,05	0,2	0,4	x10 <sup>9</sup> /L
Thời gian giảm bạch cầu	Chu kì 1	25,8±10,2	15	36	ngày
	Chu kì 2	24,0±9,1	15	34	ngày
Định lượng tiểu cầu		15,5±6,4	2	19	x10 <sup>9</sup> /L
Thời gian giảm tiểu cầu	Chu kì 1	17,5±1,7	15	18	ngày
	Chu kì 2	24,0±3,5	21	28	ngày
Thời gian hồi phục sau ghép	Bạch cầu	7,6±0,8	9	6	ngày
	Tiểu cầu	9,6±2,2	13	7	ngày

**Bảng 3.4: Độc tính trong quá trình hóa trị liều cao**

Phân độ	Suy tủy	Tăng men gan	Suy thận	Rung óc	Nhiễm trùng	Nôn và buồn nôn
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	4	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	11	0	4
Grade 4	11	0	0	0	0	7
Tổng	11	4	0	11	0	11

**Bảng 3.5: Tình trạng bệnh đến thời điểm hiện tại**

Tình trạng bệnh	Số lượng (n=11)
Đã tái phát	4
Chưa tái phát	6
Tử vong	1
Thời gian theo dõi sau xuất viện (tháng)	8,5±5,5 (3-21)

**Bảng 3.6: Thời gian sống bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ**

Kết quả điều trị	95%CI	TB±SD	min	max
PFS <sup>(1)</sup> (tháng)	15,5-23,0	19,3±5,6	14	31
OS <sup>(2)</sup> (tháng)	17,1-44,9	31,0±6,2	14	83

**Thu thập TBGTMNTN**

- Được tiến hành tại trung tâm Huyết học truyền máu.
- Khi đã thu thập đủ liều TBGTMNT cần thiết sẽ được bảo quản ở 196<sup>o</sup> C.

Hóa trị liều cao kết hợp liệu pháp nhắm trúng đích bằng phác đồ Paxus PM 300mg/m<sup>2</sup> da + Carboplatin (AUC = 12, 14, 16, 18) + Avastin 7,5mg/m<sup>2</sup> da.

**Ghép TBGTMNTN**

- Nếu tủy xương không hồi phục được sau 2 tuần điều trị hỗ trợ bằng thuốc và các chế phẩm máu, bệnh nhân sẽ được ghép trả lại TBGTMNT.
- Theo dõi mọc ghép và xuất viện khi tủy xương đã hồi phục tốt
- Secondlook đánh giá hiệu quả điều trị: thực hiện sau 6-12 tháng.

**3. Kết quả nghiên cứu**

Bảng 3.1, Bảng 3.2, Bảng 3.3, Bảng 3.4, Bảng 3.5, Bảng 3.6.

**4. Bàn luận**

**4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu**

Tuổi khi được chẩn đoán của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 49,2±5,2 tuổi. Các nghiên cứu của một số tác giả đều cho kết quả tương tự. Patrick JS và cs với 421 bệnh nhân thì độ tuổi của nhóm nghiên cứu là 48 tuổi (14-68) [6]. Bengala C và cộng sự khi nghiên cứu hóa trị liều cao hỗ trợ ghép tế bào gốc tạo máu tự thân thì độ tuổi cũng tương tự là 48 tuổi (18-65) [1].

Theo bảng 3.1, có 7/11 bệnh nhân được giảm khối tối ưu. Những bệnh nhân có khối u tồn dư sau phẫu thuật dưới 1 cm được coi là phẫu thuật giảm khối tối ưu. Mốc để được gọi là phẫu thuật giảm khối tối ưu cũng khác, có tác giả chọn mốc 0,5 cm, có tác giả lại chọn 1 cm, và cũng có tác giả chọn mốc 2 cm [6]. Griffiths là tác giả đầu tiên nghiên cứu về vai trò của phẫu thuật giảm khối đối với bệnh lý UTBMBT giai đoạn muộn. Nghiên cứu này chia những bệnh nhân giai đoạn III làm hai nhóm, nhóm có u tồn dư dưới 1 cm có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có u tồn dư trên 1 cm (40-50 tháng so với 25-38 tháng), từ đó tác giả này cho rằng số lượng tế bào ung thư tồn dư sau phẫu thuật giảm khối là yếu tố quan trọng nhất đối với thời gian sống thêm của những bệnh nhân UTBMBT [6], [9].

#### 4.2. Điều trị hóa chất liều cao và độc tính

Được gọi là điều trị hóa chất liều cao nếu liều hóa chất sử dụng cao gấp 3 lần bình thường [2], [12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng Carboplatin AUC 12, sau đó tăng dần đến AUC 14, 16 hoặc 18, tương đương 1200 - 1600mg. Theo Doroshov JH và Synold T thì khi tăng liều platinum sẽ làm tăng rất nhanh tác dụng ức chế tế bào [7]. Còn với Paclitaxel, thì những thuốc thế hệ mới sau này khi tăng liều sẽ làm tăng rõ rệt tác dụng diệt tế bào [5].

Cho đến hiện nay, khá nhiều nghiên cứu ứng dụng điều trị hóa chất liều cao ở những bệnh nhân UTBMBT và đều cho thấy kết quả khá khả quan [2]. Legros M và cộng sự khi theo dõi 81,5 tháng, thì tỉ lệ sống sau 5 năm ở những bệnh nhân được điều trị hóa chất liều cao là 59,5%, tỉ lệ bệnh nhân sống không bệnh trên 5 năm là 23,6%, chỉ có một bệnh nhân tử vong do suy tim cấp trong quá trình điều trị [11]. Nghiên cứu của Moebus V trên 76 bệnh nhân được điều trị hóa chất liều cao, với thời gian theo dõi 38 tháng, thời gian sống không bệnh của nhóm được điều trị hóa chất liều cao tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm được điều trị thông thường (29,6 tháng so với 20,5 tháng), tuy nhiên độc tính thần kinh và tai khá thường gặp [9], [13].

Số chu kì điều trị hóa chất liều cao trong nghiên cứu của chúng tôi là 15/11 bệnh nhân, có 4 bệnh nhân được điều trị hai chu kì với chu kì sau liều lượng hóa chất cao hơn chu kì trước, những bệnh nhân này khi điều trị liều cao chu kì đầu không gặp tác dụng phụ mức độ nặng, nên chúng tôi quyết định sử dụng thêm một chu kì hóa chất liều cao nữa với mong muốn tăng hiệu quả điều trị, không có bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài suy tủy thì những bệnh nhân này cũng không có tác dụng phụ mức độ nặng. Nghiên cứu đa trung tâm của Bengala C và cộng sự với 91 bệnh nhân UTBMBT được hóa trị liều cao hỗ trợ ghép tủy thì có 26 bệnh nhân được hóa trị liều cao trên 2 lần [1].

Nghiên cứu của Salerno MG với 55 bệnh nhân UTBMBT được điều trị hóa chất liều cao thì 100% bệnh nhân suy tủy mức độ nặng (độ 4), buồn nôn, nôn. Các biến chứng còn lại bao gồm tăng men gan, tăng bilirubin, giảm chức năng thận [15].

Trong nghiên cứu này, 100% bệnh nhân gặp biến chứng suy tủy, buồn nôn và nôn, tăng men gan 4 bệnh nhân, không gặp trường hợp nào giảm chức năng thận.

Như đã nói ở trên thì các biến chứng về máu là biến chứng nặng và nguy hiểm nhất khi hóa trị liều cao [2], [12]. Việc điều trị các biến chứng này đòi hỏi nhiều kiến thức, kinh nghiệm và cả sự phối hợp của nhiều đơn vị khác nhau. Trong nghiên cứu này, trong và sau khi điều trị hóa chất liều cao bệnh nhân được theo dõi và điều trị tại khoa Huyết học lâm sàng, là nơi sẵn có máu và các chế phẩm máu, được các bác sĩ chuyên khoa bệnh về máu theo dõi, điều trị khi có biến chứng.

Giảm bạch cầu sau hóa trị liều cao trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%. Khi bạch cầu giảm dưới  $3 \times 10^9/L$  và/hoặc bạch cầu hạt dưới  $1 \times 10^9/L$  thì nguy cơ nhiễm trùng cơ hội là rất cao. Do đó, khi xuất hiện tình trạng này, chúng tôi sử dụng thuốc kích thích bạch cầu, truyền huyết tương tươi đông lạnh [5]. Đây là bước quan trọng nhằm kiểm tra khả năng của tủy xương của bệnh nhân, hạn chế việc truyền trả TBGTMNTNV khi mà cơ thể bệnh nhân còn chịu đựng được. Sau một thời gian ngắn, nếu số bạch cầu hạt không trở về bình thường thì chúng tôi tiến hành ghép trả TBGTMNTNV đã được dự trữ trước đó.

#### 4.3. Ứng dụng phương pháp điều trị nhắm trúng đích

Sự phát triển, xâm nhập và di căn xa của tế bào ung thư nói chung và của tế bào UTBMBT nói riêng luôn cần quá trình hình thành và phát triển của hệ thống mạch máu đến u. Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF) và receptor của nó là một trong những yếu tố quan trọng nhất trong quá trình đó. Nghiên cứu của Paley và cộng sự đã cho thấy biểu hiện receptor VEGF là yếu tố tiên lượng quan trọng với thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân UTBMBT. Còn với bệnh nhân giai đoạn muộn thì nồng độ VEGF cao là một yếu tố tiên lượng cho tình trạng bệnh tiến triển nhanh trong tương lai gần [14].

Nghiên cứu GOG 218 với 1873 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin phối hợp với Bevacizumab hoặc giả dược cho thấy nhóm bệnh nhân được điều

trị Bevacizumab đồng thời và tiếp tục duy trì sau đó có thời gian sống không bệnh được cải thiện đáng kể so với nhóm còn lại. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu ICON-7 và nghiên cứu GOG 213 [6].

Việc sử dụng liệu pháp trúng đích này có thể mang lại hiệu quả tốt, nhưng cũng có thể dẫn đến những tác dụng không mong muốn nặng nề cho bệnh nhân, nhất là khi sử dụng hóa chất liều cao [14]. Trong 11 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào gặp tai biến thủng đường tiêu hóa, hoặc tăng huyết áp trong và sau điều trị.

#### 4.8. Kết quả điều trị

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, có 4 bệnh nhân được chẩn đoán tái phát. Trong đó có 1 bệnh nhân phát hiện khi phẫu thuật nội soi second-look, với các chất chỉ điểm UTBMBT đều tăng, bệnh nhân này có giai đoạn bệnh FIGO IV, di căn gan và phổi, giảm khối thất bại sau 3 liệu hóa trị tiền phẫu, được điều trị tiếp đến 6 liệu và phẫu thuật lần 2 giảm khối thành công nhưng không tối ưu.

Thời gian sống với bệnh không tiến triển là  $19,3 \pm 5,6$  tháng (95%CI:15,5-23,0), Thời gian

sống thêm toàn bộ là  $31,0 \pm 6,2$  tháng (95%CI:17,1-44,9). Đây là những kết quả đáng khích lệ cho những bệnh nhân UTBMBT giai đoạn muộn. Do mẫu quá nhỏ và thời gian theo dõi chưa nhiều nên chúng tôi chưa thể đưa ra sự so sánh cũng như kết luận từ những kết quả này.

Nghiên cứu của Parmar năm 2003 với những bệnh nhân UTBMBT tái phát với phác đồ platinum-paclitaxel thì thời gian sống thêm bệnh không tiến triển chỉ là 13 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ chỉ là 29 tháng [8]. Còn nếu áp dụng các phác đồ khác thì kết quả còn thấp hơn [6], [8]. Hoặc nghiên cứu của Chan S và cộng sự trên 245 bệnh nhân UTBMBT tái phát thì thời gian sống thêm trung bình sau chẩn đoán chỉ khoảng 12 tháng [4].

## 5. Kết luận

- Hóa trị liều cao là phương pháp điều trị an toàn và bước đầu có hiệu quả ở những bệnh nhân UTBMBT giai đoạn muộn và tái phát.

- Ghép TBGTMNTNV là phương pháp hỗ trợ hiệu quả ở những bệnh nhân suy tủy không hồi phục khi được điều trị hóa chất liều cao trước đó.

## Tài liệu tham khảo

- Bengala C, Guameri V, Ledermann J, Rosti G, Wandt H, et al (2005) High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic support for advanced ovarian cancer in first complete remission: retrospective analysis from the Solid Tumour Registry of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), *Bone Marrow Transplantation*, 36: 25-31.
- Bensinger WI (2004) High-dose Preparatory Regimens, *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*, 4th Edition, 316-332.
- Castonguay V, Wilson MK, Diaz-Padilla ID, Wang L, Oza AM (2015) Estimation of Expectedness: Predictive Accuracy of Standard Therapy Outcomes in Randomized Phase 3 Studies in Epithelial Ovarian Cancer, *Cancer*, 121: 413-422.
- Chan S, Griffin M, Stewarty J, Gregoryx K, Hughes A, et al (2007) Modern Chemotherapy Management of Recurrent Ovarian Cancer: A Multicentre Study, *Clinical Oncology* 19: 129-134.
- Chase DM, Gibson SJ, Monk BJ, Tewari KS (2013) Updates on Anti-Cancer Therapy in Ovarian Cancer, *Chemotherapy*, 2(1): 109-117.
- Chobanian N, Dietrich CS (2008) Ovarian cancer, *Surg Clin North Am*, 88(2): 285-299.
- Doroshov JH, Synold T (2007) Pharmacologic Basis for High-Dose Chemotherapy, *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, Third Edition, 130-157.

- Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R (2015) Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD007565.
- Gabra H, Blagden S (2012) *Epithelial Ovarian Cancer*, Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology, Eighth Edition, 760-775.
- Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA (2016) Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005340.
- Legros M, Dauplat J, Fleury J et al (1997) High-Dose Chemotherapy With Hematopoietic Rescue in Patients With Stage III to IV Ovarian Cancer: Long-Term Results, *J Clin Oncol* 15: 1302-1308.
- Levin KL, Hryniuk WM (1987) Dose Intensity Analysis of Chemotherapy Regimens in Ovarian Carcinoma, *J Clin Oncol*, 5: 756-767.
- Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, et al (2007) Phase III Trial of High-Dose Sequential Chemotherapy With Peripheral Blood Stem Cell Support Compared With Standard Dose Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: Intergroup Trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT, *J Clin Oncol*, 25: 4187-4193.
- Rauh-Hain JA, Del Carmen MG (2013) Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: An Update on Treatment, *Cancer Network*, 1-10.
- Salerno MG, Ferrandina G, Greggi S, Pierelli L, Menichella G, et al (2001) High-dose chemotherapy as a consolidation approach in advanced ovarian cancer: long-term results, *Bone Marrow Transplantation*, 27: 1017-1025.