

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN HỖ TRỢ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG HÓA CHẤT LIỀU CAO: BẢO CÁO TRƯỜNG HỢP *

Nguyễn Duy Thăng¹, Bạch Cẩm An¹, Lê Sỹ Phương¹, Lê Minh Toàn¹,
Châu Khắc Tú¹, Tôn Thất Minh Trí¹, Hoàng Bảo Nhân¹,
Nguyễn Thị Hồng Hạnh¹, Nguyễn Văn Trảnh¹, Phan Thị Thùy Hoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu nghiên cứu sự an toàn của hóa trị liều cao kết hợp với điều trị trúng đích với sự hỗ trợ của tế bào gốc tạo máu tự thân trong bệnh lý ung thư buồng trứng giai đoạn muộn.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả trường hợp bệnh.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân NGUYỄN THỊ S. được điều trị hóa chất liều cao kết hợp liệu pháp trúng đích tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế.

Kết quả: bệnh nhân được hóa trị liều cao bằng phác đồ paclitaxel và carboplatine với AUC 12 và 16, kết hợp Avastin. Sau 2 chu kỳ liều cao với Carboplatin tăng dần ghi nhận có biến chứng suy tủy nặng nhưng hồi phục tốt sau điều trị nâng đỡ bằng thuốc kích thích bạch cầu, truyền hồng cầu khối, tiểu cầu khối và sau cùng là ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

Kết luận: Hóa trị liều cao kết hợp liệu pháp trúng đích trong ung thư buồng trứng giai đoạn muộn là phương pháp điều trị khá an toàn nếu có sự hỗ trợ tích cực về huyết học bằng ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

Từ khóa: ung thư buồng trứng, hóa trị liều cao, paclitaxel, carboplatin.

ABSTRACT

CASE STUDY: USE AUTOLOGOUS STEM CELL SUPPORT IN TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER WITH HIGH DOSE CHEMOTHERAPY *

Nguyen Duy Thang¹, Bach Cam An¹, Le Sy Phuong¹, Le Minh Toan¹,
Chau Khac Tu¹, Ton That Minh Tri¹, Hoang Bao Nhan¹,
Nguyen Thi Hong Hanh¹, Nguyen Van Trinh¹, Phan Thi Thuy Hoa¹

Objective: To study the safety of high dose chemotherapy in treatment of advanced ovarian cancer.

Method: Case study.

Material: A fifty-two-year-old woman with stage IIIC ovarian cancer who was treated with high dose chemotherapy.

Results: When the patient was treated with combination of palitaxel and carboplatin (AUC 12 in the first cycle and AUC 16 in the second cycle) plus bevacizumab (avastin), she had severe myelosuppression,

1. Bệnh viện TW Huế

* Đề tài thuộc đề tài cấp nhà nước
ĐTĐL.2012-G/31 Nghiên cứu sử dụng
tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều
trị ung thư vú và ung thư Buồng trứng

- Ngày nhận bài (received): 10/8/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;

- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014

- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp, TS. Phạm Nguyên Tường

- Người phản hồi (Corresponding author): Lê Sỹ Phương

- Email: phunglesy12@gmail.com; ĐT: 0914019300

but then completely recovering after was indicated neupogen, blood transfusion and autologous stem cell support.

Conclusion: *High dose chemotherapy is safe for patients with advanced stage ovarian cancer if we have the supporting in field of hematology, especially stem cell transplantation.*

Key words: *ovarian cancer, high dose chemotherapy, paclitaxel, carboplatin.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là bệnh lý ác tính thường gặp nhất tại đường sinh dục người nữ, nó cũng là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các bệnh lý ung thư. Trên toàn thế giới, ước tính hằng năm có khoảng 204.000 bệnh nhân được chẩn đoán mới và 125.000 bệnh nhân tử vong vì ung thư buồng trứng. Trong số đó, khoảng 90 – 95% là ung thư biểu mô buồng trứng [1], [4].

Trong nhiều năm, với sự nỗ lực của nhiều nhà khoa học, nhiều tổ chức chuyên nghiên cứu ung thư trên thế giới, thì ung thư buồng trứng vẫn là bệnh lý ác tính nguy hiểm. Hiện nay vẫn chưa có một phương tiện nào được cho là có hiệu quả trong việc tầm soát và chẩn đoán sớm bệnh lý này, nên phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn. Và có khoảng 80% số bệnh nhân sẽ tái phát với tình trạng bệnh tiến triển hoặc thậm chí tử vong.

Sự ra đời của platinum và sau đó là các phác đồ điều trị ung thư buồng trứng dựa trên platinum đã mang lại nhiều hi vọng cho bệnh nhân ung thư buồng trứng [1], [2]. Tuy nhiên, hiệu quả của việc điều trị chưa như mong muốn. Khi áp dụng các phác đồ với liều thông thường như hiện nay thì hiệu quả không như mong đợi, nhưng cũng đủ để gây nên nhiều biến chứng từ nhẹ cho đến trầm trọng trên bệnh nhân ung thư buồng trứng, thậm chí có bệnh nhân tử vong do biến chứng của hóa chất.

Thời gian gần đây, với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học kỹ thuật nói chung và các thành tựu về tế bào gốc nói riêng, các nhà ung thư học đã có trong tay nhiều phương pháp điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân nhằm hạn chế tác dụng phụ của hóa chất cũng như nâng cao liều hóa chất trong quá trình điều trị [2], [12].

Tại Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi đã bước đầu nghiên cứu ứng dụng phương pháp ghép tủy tự thân ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng

giai đoạn muộn hoặc tái phát nhằm nâng liều hóa chất trong liệu trình với hy vọng kéo dài cuộc sống cho bệnh nhân.

Mục tiêu: Nghiên cứu mức độ đáp ứng và khả năng dung nạp của hóa trị liều cao kết hợp điều trị trúng đích ở bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn muộn đã được hóa trị liều cơ bản và phẫu thuật giảm khối.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Một bệnh nhân 52 tuổi, được chẩn đoán ung thư buồng trứng giai đoạn IIIC và được hóa trị liều cao tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Mô tả trường hợp.

***Báo cáo trường hợp:**

Bệnh nhân nữ, 52 tuổi, được chẩn đoán ung thư buồng trứng giai đoạn IIIC bằng nội soi chẩn đoán giai đoạn và giải phẫu bệnh. Sau đó, bệnh nhân được điều trị hóa chất liều cơ bản (paclitaxel và carboplatin) 3 đợt, mỗi đợt cách nhau 21 ngày. Sau khi kết thúc điều trị 3 đợt, bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật giảm khối và được điều trị hóa chất tiếp 3 đợt với phác đồ cơ bản như ban đầu. Bệnh nhân kết thúc điều trị cơ bản vào tháng 11/2013.

Tháng 3/2014, bệnh nhân được đề nghị vào viện lại để tham gia nghiên cứu. Sau khi giải thích các nguy cơ và lợi ích của hóa trị liều cao, bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

Ngày 7/4/2014, sau khi huy động và thu hoạch đủ số lượng tế bào gốc để ghép trong trường hợp bệnh nhân suy tủy không hồi phục, bệnh nhân được tiến hành điều trị củng cố với liều cao (paclitaxel và carboplatin AUC 12), kết hợp với Bevacizumab (Avastin) liều 7,5 mg/kg. Ngày 7/5/2014, bệnh

nhân được chỉ định điều trị hóa chất liều cao đợt 2 (paclitaxel và carboplatin được tăng lên với AUC 16), kết hợp với Bevacizumab liều 7,5 mg/kg. Trong đợt này, bệnh nhân suy tủy nặng và không hồi phục sau khi điều trị kích bạch cầu và truyền tiểu cầu khối nên chúng tôi quyết định ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Sau đó, bệnh nhân được theo dõi sát và các thông số dần trở lại bình thường, và sau 10 ngày thì bệnh nhân được cho ra viện trong tình trạng sức khỏe ổn định.

Trong suốt thời gian điều trị, bệnh nhân được nằm ở phòng cách ly vô trùng, vệ sinh hằng ngày với dung dịch Betadine pha loãng. Bệnh nhân được theo dõi công thức máu, chức năng gan thận và điện giải đồ hằng ngày.

III. KẾT QUẢ

Bệnh nhân tiếp thu tốt với hóa chất điều trị, trong cả hai đợt điều trị chỉ ghi nhận biến chứng buồn nôn, nôn trong vòng một tuần, có biểu hiện suy tủy nhưng hồi phục khi được điều trị nâng đỡ bằng truyền tiểu cầu khối và sử dụng thuốc kích thích bạch cầu (Neupogen 30MU x 1 lọ/ngày) trong 7 ngày.

Bảng 1: Các biến chứng do độc tính thuốc ghi nhận trong hai đợt điều trị

Độc tính do thuốc	Đợt I (AUC=12)	Đợt II (AUC=16)
Buồn nôn và nôn	Độ 1	Độ 2
Sốt do thuốc	Độ 0	Độ 1
Xuất huyết	Độ 1	Độ 3
Giảm bạch cầu	Độ 4	Độ 4
Giảm bạch cầu hạt	Độ 4	Độ 4
Giảm Hemoglobin (Hb)	Độ 3	Độ 4
Giảm tiểu cầu	Độ 4	Độ 4
SGOT, SGPT tăng	Độ 0	Độ 1
Nhiễm độc thần kinh	Độ 0	Độ 1

BC: Bạch cầu, TC : Tiểu cầu, HC: Hồng cầu,
Hb: Hemoglobin.

IV. BÀN LUẬN

Sau phẫu thuật, bệnh nhân được chẩn đoán ung thư buồng trứng giai đoạn IIIC, theo công bố của FIGO năm 2006 thì có khoảng 50% số bệnh nhân ung thư buồng trứng được chẩn đoán ở giai đoạn III [1], [4]. Khoảng 2/3 số bệnh nhân ở giai đoạn III hoặc IV [11].

Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật 3 lần, lần đầu phẫu thuật nội soi chẩn đoán, lần hai phẫu thuật giảm khối nhưng thất bại và lần ba được phẫu thuật giảm khối thành công. Các nghiên cứu đều khẳng định vai trò của phẫu thuật trong bệnh lý ung thư buồng trứng. Nên các tác giả đều khuyến cáo rằng phẫu thuật là phương pháp điều trị luôn được đặt ra ngay khi có thể. Vì về mặt lý thuyết, phẫu thuật ngoài mục đích loại bỏ tối đa số tế bào ung thư thì nó còn làm tăng mức độ đáp ứng với hóa trị được áp dụng sau phẫu thuật. [3].

Bệnh nhân được chỉ định điều trị hóa chất liều cơ bản với Paclitaxel (Paxus PM 330mg) và Carboplatin (AUC 5 – 6) trong 6 đợt, mỗi đợt cách nhau 21 ngày. Đây là phác đồ được nhiều nghiên cứu trên thế giới xác nhận là hiệu quả nhất, kéo dài được thời gian sống, thời gian sống không bệnh và tăng tỉ lệ sống sau 5 năm [1], [3]. Sau khi kết thúc hóa trị liều cơ bản, bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu bước đầu ứng dụng hóa trị liều cao kết hợp với ghép tủy hỗ trợ. Đây là phương thức điều trị được nghiên cứu áp dụng từ những năm thập niên 80 đến 90 của thế kỉ trước [3], nhưng tại Việt Nam nói chung và tại Bệnh viện Trung ương Huế nói riêng thì đây vẫn còn là một phương pháp mới.

Do vấn đề lịch sử, nên các phác đồ áp dụng trong ung thư buồng trứng được nghiên cứu ứng dụng ban đầu với Cisplatin, sau đó mới ứng dụng Carboplatin trong điều trị bệnh lý này [8]. Tuy được phát hiện và ứng dụng muộn hơn so với Cisplatin nhưng Carboplatin đã cho thấy hiệu quả tương tự như Cisplatin, nhưng ít gây biến chứng hơn, đặc biệt là các biến chứng ngoài hệ tạo máu, như độc tính trên thần kinh, hệ tiêu hóa hay độc tính trên thận [6].

4.1. Hiệu quả của hóa trị liệu cao trong ung thư buồng trứng

Các nghiên cứu hóa trị liệu cao ban đầu cũng ứng dụng Cisplatin chứ không phải Carboplatine [6]. Các tác giả như Bruckner và cộng sự, Barker và Wiltshaw đã nhấn mạnh vai trò của liệu Cisplatin trong hóa trị ung thư buồng trứng, với liều 25 – 100 mg/m² đã làm tăng tỉ lệ đáp ứng. Gần đây, nghiên cứu của các tác giả Levin và Hryniuk đã cho thấy có sự liên quan giữa liều hóa chất sử dụng và tỉ lệ đáp ứng ở bệnh nhân ung thư buồng trứng [8].

Tác giả Ozols RF và cộng sự nghiên cứu trên 30 bệnh nhân ung thư buồng trứng với Cisplatin liều cao (800 mg/m² lặp lại mỗi 35 ngày) đã ghi nhận tỉ lệ đáp ứng chung là 32%, trong đó có 19% đáp ứng hoàn toàn, và có 75% số bệnh nhân được ghi nhận khỏi bệnh hoàn toàn khi tiến hành phẫu thuật Second-look [10]. Lund B và cộng sự khi nghiên cứu hóa trị liệu cao kết hợp Cisplatin và Carboplatin đã ghi nhận tỉ lệ đáp ứng chung là 62% trong đó 22% đáp ứng một phần [7].

4.2. Biến chứng khi sử dụng hóa trị liệu cao

Khi sử dụng liều cao các tác giả đều ghi nhận các biến chứng. Bao gồm: các biến chứng trên thần kinh, tiêu hóa, thận, thường gặp nhất là biến chứng suy tủy.

4.2.1. Biến chứng thần kinh

Với liều cơ bản thì biến chứng thần kinh được ghi nhận trong khoảng 6% các trường hợp [11]. Nhưng các biến chứng này được ghi nhận tăng lên nhanh khi liều Carboplatin sử dụng từ 400 – 600 mg/m² [5], bệnh nhân chúng tôi sử dụng Carboplatin liều AUC 12, tương đương khoảng 1200 mg/m² và trong đợt 2 tương đương 1500 mg/m² vẫn chưa ghi nhận biến chứng nặng thần kinh, chỉ ghi nhận tình trạng mệt và giảm vận động.

Heinzlef O, Lotz JP và Rouillet E đã báo cáo 3 trường hợp biến chứng thần kinh nặng ở bệnh nhân sử dụng Carboplatin liều cao. Theo các tác giả thì biến chứng thần kinh là một biến chứng hiếm gặp ở những bệnh nhân được điều trị liều thông thường, nhưng tỉ lệ bệnh nhân bị biến chứng này sẽ tăng nếu tăng liều hóa chất sử dụng [4]. Ở bệnh nhân

của chúng tôi, tại thời điểm viết bài báo này chưa ghi nhận biến chứng thần kinh nặng. Có lẽ do trong đợt 1 chúng tôi sử dụng Carboplatin liều AUC 12 và trong đợt 2 là AUC 16 nên chưa gây biến chứng nặng về thần kinh. Mặt khác, trong quá trình điều trị với phác đồ cơ bản thì bệnh nhân cũng không gặp biến chứng thần kinh, điều này có thể giải thích là do mức độ dung nạp của bệnh nhân với thuốc tốt. Một số tác giả đặt vấn đề biến chứng thần kinh do hóa chất tích tụ khi sử dụng quá nhiều đợt hóa trị, tuy nhiên các nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa số chu kì hóa chất sử dụng và biến chứng thần kinh trên bệnh nhân ung thư buồng trứng [8], [9]. Do đó, cần theo dõi bệnh nhân trong một thời gian dài sau điều trị. Bởi vì một số nghiên cứu ghi nhận một số biến chứng thần kinh có thể gặp sau một thời gian dài điều trị, và thậm chí sẽ nặng lên sau khi ngưng điều trị một thời gian [5]. Mollman và cộng sự còn ghi nhận biến chứng thần kinh sau khi điều trị 8 tuần và kéo dài đến 2 tháng sau đó, tuy nhiên các biến chứng được ghi nhận thường nhẹ và có thể điều trị được [9].

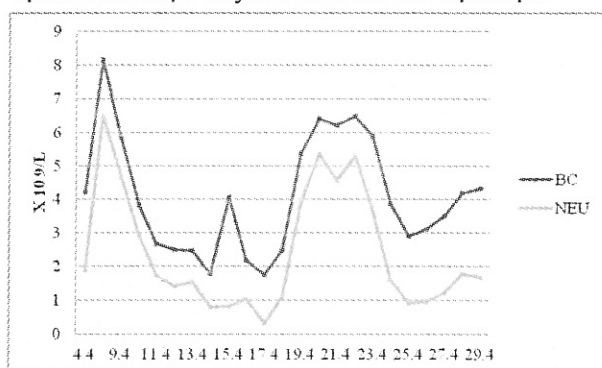
4.2.2. Biến chứng suy tủy

Biến chứng thường gặp nhất khi sử dụng hóa chất liều cao là suy tủy. Ozols RF và cộng sự khi nghiên cứu hóa trị liệu cao với Carboplatin (800 mg/m²) đã ghi nhận các trường hợp suy tủy nặng và giảm số lượng tiểu cầu nặng. Trong đó, số lượng bạch cầu trung bình sau 1 chu kì là $0,6 \times 10^9/L$. Và số lượng tiểu cầu sau 1 chu kì là $6,5 \times 10^9/L$. Nghiên cứu này không ghi nhận trường hợp nào tử vong do biến chứng suy tủy [10].

Bệnh nhân của chúng tôi cũng có tình trạng suy tủy nặng đặc biệt là giảm bạch cầu, tiểu cầu máu ngoại vi nặng, trong đợt 1 được xử trí với thuốc kích thích bạch cầu trong 1 tuần (từ 14/4 đến 21/4), truyền 3 đơn vị tiểu cầu khối trong 3 ngày. Sau một tuần thì bệnh nhân ổn định. Trong đợt 2, chúng tôi phải sử dụng đến 7 đơn vị tiểu cầu khối và 1 đơn vị hồng cầu khối. Trong đợt này, bệnh nhân giảm tiểu cầu rất nặng, khi được truyền tiểu cầu thì lượng tiểu cầu tăng rất chậm và giảm lại rất nhanh sau truyền, khả năng đã xuất hiện kháng thể kháng tiểu cầu.

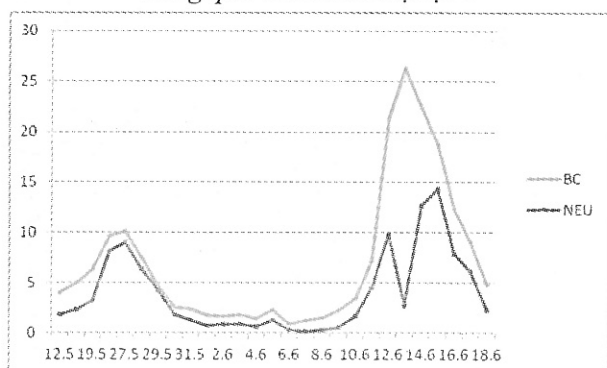
Bên cạnh đó, lượng bạch cầu giảm rất nặng sau khi kích bạch cầu trong hai tuần không hiệu quả thì chúng tôi quyết định truyền trả tế bào gốc tạo máu tự thân đã được lấy dự trữ trước đó cho bệnh nhân. Sau 3 tuần thì tình trạng của bệnh nhân ổn định dần và ra viện trong tình trạng sức khỏe ổn định.

Trong đợt 1, chúng tôi cũng không ghi nhận biến chứng chảy máu, nhưng trong đợt 2, chúng tôi ghi nhận có tình trạng chảy máu chân răng, và xuất huyết dưới da, nhưng chỉ mức độ vừa và ngưng sau 3 ngày bệnh nhân được truyền khối tiểu cầu đậm đặc.



(BC: bạch cầu, NEU: bạch cầu hạt, $\times 10^9/L$)

Biểu đồ 1: Số lượng bạch cầu và bạch cầu hạt trong quá trình điều trị đợt 1

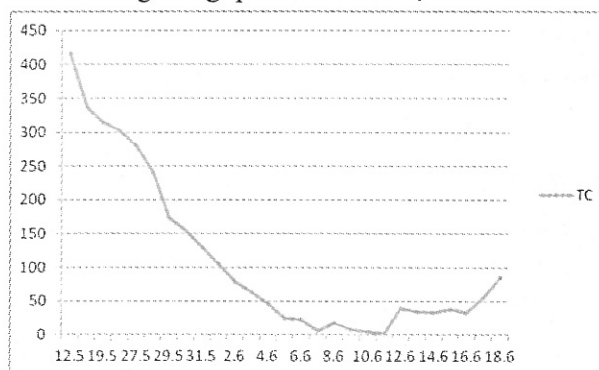


(BC: bạch cầu, NEU: bạch cầu hạt, $\times 10^9/L$)

Biểu đồ 2: Số lượng bạch cầu và bạch cầu hạt trong quá trình điều trị đợt 2

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi chỉ sử dụng một loại kháng sinh dự phòng nhiễm trùng là Cephalosporin thế hệ III, tiêm tĩnh mạch 2g/ ngày. Một số nghiên cứu tương tự chúng tôi nhưng sử dụng nhiều loại thuốc kháng sinh dự phòng nhiễm trùng một lúc như Acyclovir, Tinidazol, và thuốc kháng nấm [11]. Đề dự phòng nhiễm trùng, ngoài sử

dụng kháng sinh dự phòng, chúng tôi cách ly bệnh nhân hoàn toàn trong suốt quá trình điều trị. Ở đây, bệnh nhân được nằm trong phòng vô trùng, hằng ngày được vệ sinh thân thể bằng dung dịch Betadine pha loãng. Đây cũng là việc làm hạn chế biến chứng nhiễm trùng trong quá trình điều trị.



Biểu đồ 3: Số lượng tiểu cầu trong quá trình điều trị đợt 2 (TC: tiểu cầu, $\times 10^9/L$)

4.2.3. Biến chứng trên gan, thận và các cơ quan khác

Trong suốt quá trình điều trị, bệnh nhân được theo dõi rất sát các xét nghiệm về chức năng thận, men gan, điện giải đồ, nhưng không ghi nhận thay đổi bệnh lý.

4.2.4. Kết hợp điều trị đích với Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab là kháng thể đơn dòng IgG1 ở người, có tác dụng đích lên yếu tố phát triển nội mạch A (vascular endothelial growth factor-A). Nó được nghiên cứu và phát triển trong việc điều trị ung thư buồng trứng tại nhiều nước trên thế giới và đều cho thấy hiệu quả trong việc kéo dài thời gian sống thêm và thời gian sống thêm không bệnh.

Một nghiên cứu đa quốc gia (11 quốc gia) với 1528 bệnh nhân ung thư buồng trứng được phân làm hai nhóm, một nhóm được điều trị cơ bản với paclitaxel và một nhóm được điều trị cơ bản kết hợp với bevacizumab đã cho thấy nhóm được điều trị kết hợp với bevacizumab có thời gian sống thêm không bệnh là 21,8 tháng so với nhóm còn lại là 20,3 tháng (95% CI, 0.70 - 0.94; $P=0.004$). Với bệnh nhân nguy cơ tái phát cao thì bevacizumab càng có ý nghĩa, với thời gian theo dõi 42 tháng thì thời gian sống không bệnh ở nhóm được điều trị bevacizumab là

18,1 tháng so với nhóm chỉ được hóa trị cơ bản là 14,5 tháng.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị liều cao kết hợp với điều trị trúng đích với sự hỗ trợ của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là một phương pháp điều trị hứa hẹn hiệu quả và an toàn cho những bệnh nhân ung thư buồng trứng giai

đoạn muộn hoặc tái phát.

Biến chứng suy tủy có thể gặp và rất nặng nề ở bệnh nhân được hóa trị liều cao, nguy cơ có thể suy tủy kéo dài không hồi phục dẫn đến tử vong, nên phương pháp này cần được thực hiện tại các trung tâm có đầy đủ phương tiện hỗ trợ, đặc biệt cần có tế bào gốc tạo máu tự thân để ghép cho bệnh nhân khi có biến chứng suy tủy không hồi phục.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barakat RR, Markman M, Randall ME, Richard R, Ronald O (2009) Epithelial ovarian cancer, Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 5th Edition, pp. 764 – 835.
2. Bookman MA (2010) Current Chemotherapy of ovarian cancer, Intraperitoneal Therapy for ovarian cancer, pp. 7 – 25.
3. Covens A, Carey M, Bryson P, Verma S, Fung Kee Fung M (2013) First-line Chemotherapy for Postoperative Patients with Stage II, III or IV Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer, Program in Evidence-based Care Practice Guideline Report No., pp. 4-1-2, ARCHIVED 2013.
4. Duffy S, Redman C (2011) Epidemiology, Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer, pp. 1– 15.
5. Heinzlef O, Lotz JP, Rouillet E (1998) Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy, Neurol Neurosurg Psychiatry, 64, pp. 667– 669.
6. Legros M, Dauplat J, Fleury J, Cure H, Suzanne F (1997) High-Dose Chemotherapy With Hematopoietic Rescue in Patients With Stage III to IV Ovarian Cancer: Long-Term Results, J Clin Oncol, 15, pp. 1302- 1308.
7. Lund B, Hansen M, Hansen OP, Hansen HH (1989) High-Dose Platinum Consisting of Combined Carboplatin and Cisplatin in Previously Untreated Ovarian Cancer Patients With Residual Disease, J Clin Oncol, 7, pp. 1469- 1473.
8. Nichols CR, Tricot G, Williams SD (1989) Dose-Intensive Chemotherapy in Refractory Germ Cell Cancer-A Phase I/II Trial of High-Dose Carboplatin and Etoposide With Autologous Bone Marrow Transplantation, J Clin Oncol, 7, pp. 932- 939.
9. O'Neill VJ, Kaye SB, Reed NS, Paul J, Davis JA, Vasey PA (2002) A dose-finding study of carboplatin – epirubicin – docetaxel in advanced epithelial ovarian cancer, British Journal of Cancer, 86, pp. 1385– 1390.
10. Ozols RF, Ostchega Y, Curt G, Young RC (1987) High-Dose Carboplatin in Refractory Ovarian Cancer Patients, J Clin Oncol, 5, pp. 197- 201.
11. Perry MC, Holstein SA, Hohl RJ (2008) Chemotherapy of Gynecologic cancers, The chemotherapy source book, 4th Edition, pp. 448– 463.
12. Stiff PJ, Bayer R, Kerger C, Potkul RK, Malhotra D, Peace DJ (1997) High-Dose Chemotherapy With Autologous Transplantation for Persistent/ Relapsed Ovarian Cancer: A Multivariate Analysis of Survival for 100 Consecutively Treated Patients, J Clin Oncol, 15, pp. 1309- 1317.