

<붙임 4>

기관고유연구사업 최종보고서							
연구분야(코드)	G-2	과제번호	1210200		지원 프로그램	(일반연구)과제	
과제성격(기초,응용,개발)	응용	실용화 대상여부	실용화	공개가능여부 (공개,비공개)		공개	
연구과제명	(국문) 부인암 치료에 있어서 비항암화학약제의 이용연구 (I) (영문) Efficacy of non-anticancer drugs in the treatment of gynecologic cancer						
과제책임자	소 속	부인암연구과	직 위	책임연구원			
	성 명	강 석 범	전 공	산부인과학			
세부과제	구분	세부과제명		세부과제책임자			
		성명	소속(직위)	전 공			
	1						
	2						
	3						
총 연구기간	2012년 2월~2013년 12월(총 2년)		참여연구원수 (단위: 명, MY)		9		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립 암센터	기업부담금		
	계	2012.2~2013.12	168,000	168,000	소계	현금	현물
	제1차	2012.2~2012.12	90,000	90,000			
	제2차	2013.1~2013.12	78,000	78,000			
	제3차	~					
참여기업	명칭		전화		FAX		
<p>기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.</p> <p style="text-align: center;">2013년 10월 30일</p> <p style="text-align: center;">과제책임자 강 석 범 (서명)</p>							
국립 암 센터 원 장 귀 하							
(첨부서류)							

목 차

< 요약 문 >

(한글) 부인암 치료에 있어서 비항암화학약제의 이용연구 (I)

(영문) Efficacy of non-anticancer drugs in the treatment of gynecologic cancer

1. 연구의 최종목표 ----- -p 5
2. 연구의 내용 및 결과 ----- --p 5 ~6
3. 연구결과 고찰 및 결론 ----- p 7
4. 연구성과 및 목표달성도 ----- p 8
5. 연구결과의 활용계획 ----- p 9
6. 첨부서류 ----- p 10 ~11

< 요약 문 >

연구목표 (200자 이내)	<최종목표> 기존 비항암화학약제 중 부인암(자궁경부암, 난소암, 자궁내막암) 치료 효과가 예상되는 신규 후보 약제를 발굴														
연구내용 및 방법 (500자 이내)	1) 후보 비항암화학약제의 전임상 검증 - Thioridazine 가) thioridazine이 자궁경부암 및 자궁내막암 세포주에서도 항암효과를 가지는 것을 규명하여 논문발표함 (Kang et al. 2012, Apoptosis) 나) Thioridazine이 HUVEC 세포에서 VEGF-induced proliferation, invasion, tube formation을 억제하는 것을 규명하여 논문발표함 (Byun et al. Microvascular research, 2012) 다) GSEA 및 connectivity map을 이용하여, 항고혈압제로 사용되는 alpha-blocker 인 doxazosin을 항암특성을 지닌 비항암화학약제로 발굴함 라) Doxazosin이 난소암 세포주에서 JAK/STAT pathway 신호 억제를 통하여 apoptosis 및 growth arrest를 유발하는 것을 확인함 마) 난소암 xenograft model에서 doxazosin이 tumor growth를 억제하고 apoptosis를 유발하는 것을 확인함														
연구개발에 따른 기대성과	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">구분</th> <th style="width: 30%;">달성치/목표치¹⁾</th> <th style="width: 30%;">달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>4/4</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>27.1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	4/4	100	IF 합	27.1		기타 성과		
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)													
SCI 논문 편수	4/4	100													
IF 합	27.1														
기타 성과															
색인어	국문	난소암	항암화학요법												
	영문	ovarian cancer	chemotherapy												

Project Summary

Title of Project	Efficacy of non-anticancer drugs in the treatment of gynecologic cancer
Key Words	Ovarian cancer, Chemotherapy
Project Leader	Sokbom Kang
Associated Company	None
<p>1) Previously, using gene-set enrichment analysis (GSEA) and Connectivity Map, we screened a non-anticancer drug, thioridazine as a candidate for useful non-anticancer drug with anti-tumor effect in the management of ovarian cancer. We also reported the drug can induce apoptosis and cancer cell growth arrest in ovarian cancer cell lines.</p> <p>2) In the current project, we confirmed that thioridazine has an anti-cancer effect not only in ovarian cancer cells, but also cervical and endometrial cancer cell lines. We observed an apoptotic effect and change of cell cycle regulatory protein expression in those cell lines. (Kang et al. 2012, Apoptosis)</p> <p>3) We also confirmed thioridazine may have anti-angiogenic effect in HUVEC cells. (Byun et al. Microvascular research, 2012)</p> <p>4) In addition, we screened another candidate using GSEA and Connectivity Map. The drug was doxazosin, which has been used as a anti-hypertension drug.</p> <p>5) We found that the drug has an antitumor effect. Doxazosin exert inhibitory effect on the apoptosis of cancer cell lines and suppress their growth. It was mediated by JAK/STAT pathway suppression.</p> <p>6) In ovarian xenograft model, the drug significantly suppressed tumor growth.</p>	

1. 연구의 최종목표

- 1) 부인암 임상 치료에 있어 실용 가능성 있는 신규 후보 약제를 발굴

2. 연구의 내용 및 결과

- 1) 후보약제 선정: connectivity map 등의 in-silico analysis 또는 literature review를 통한 후보 약제 선정

- 2011, thioridazine
- 2013, doxazosin

- 2) 세포주를 이용한 후보약제 screening

- gynecologic cancer cell line에 후보 약제 처리 후 MTT와 flow cytometry를 통하여 proliferation 및 apoptosis 관찰
- caspase, DAPI staining, 및 TUNEL assay를 사용하여 세포내 변화 관찰
- apoptosis related protein (Bcl-2, Bcl-xL, Bax, p53) 등의 변화 비교
- cell cycle regulatory gene의 발현 변화 관찰 (CDKs, cyclin D1, p21, p27, p16, p-CDC25A 등)
- cisplatin 혹은 carboplatin과의 병용 효과 비교

- 3) 후보 비항암화학약제의 전임상 검증 - Thioridazine

가) thioridazine이 자궁경부암 및 자궁내막암 세포주에서도 항암효과를 가지는 것을 규명

1. 자궁경부암 세포주(HeLa, C33A, Caski) 및 자궁내막암 세포주 (HEC1-A, KLE)에서 thioridazine의 growth inhibitory effect

2. Thioridazine에 의한 각 세포주에서의 apoptotic effect

3. Caspase-3 enzyme activity 및 PARP cleavage

그림 3. Thioridazine과 세포주기조절단백 및 p53/Bcl 조절 (Kang et al. 2012, Apoptosis)

4. Hela 및 HEC1A 세포주에서의 thioridazine에 의한 cell cycle regulatory protein의 expression 변화 및 Bcl-2 family genes의 expression 변화

5. Luciferase assay를 통해 확인한 Thioridazine의 처리 후 p53, p21 및 Bcl-2 transcription 변화

6. Thioridazine에 의한 PI3K pathway inhibitory effect 규명

나) Growth-inhibitory effect of thioridazine in tumor cells, and inhibition of cell migration by thioridazine: 이전 단계에서 규명한 Thioridazine의 항암효과의 기전으로 thioridazine이 VEGF에 의한

angiogenesis를 억제하는 것을 규명함 (Byun et al. Microvascular research, 2012)

다) Thioridazine inhibits VEGF-induced proliferation, invasion, and tube formation of HUVECs (Byun et al. Microvascular research, 2012)

1. VEGF-stimulated HUVECs migration assay

: thioridazine 농도와 처리시간에 따른 HUVECs migration - thioridazine 처리에 따른 유의한 HUVECs migration 억제를 규명함 (Byun et al. Microvascular research, 2012)

2. Growth inhibitory effect of thioridazine in endothelial cell proliferation

3. Inhibitory effect of thioridazine on VEGF-stimulated cell migration

4. Inhibitory effect of thioridazine on VEGF-stimulated tube formation

4) 후보 비항암화학약제의 전임상 검증 - Doxazosin

가) 난소암 세포주 (OVCAR-3 and SKOV3) 에서의 doxazosin의 apoptotic effect 및 cytotoxicity를 나타냄

나) Doxazosin의 apoptotic effect는 interferon-gamma 및 alpha와 additive effect를 갖음.

다) Doxazosin과 interferon-gamma 및 alpha를 co-treatment 하였을 때, cleaved caspase-3 activity 가 증가하고 PARP cleavage 역시 증가함.

라) Doxazosin은 cyclin D1 및 CDK4를 억제하였으며, p21 및 p27의 발현이 증가하였음. 이는 doxazosin이 G1 phase arrest를 증가시키는 것을 시사함

마) Doxazosin이 JAK/STAT phosphorylation을 억제하는 것을 규명함. 반면 JAK/STAT 억제제는 doxazosin에 의한 JAK/STAT 억제를 경쟁적으로 감소시킴.

바) Doxazosin은 immune-deficient BALB/c nude mice의 SKOV-3 ovarian cancer xenograft의 growth를 억제함.

사) Ovarian cancer xenograft에서 doxazosin은 p53 protein expression을 증가시켰으며, c-Myc protein expression을 억제하였음

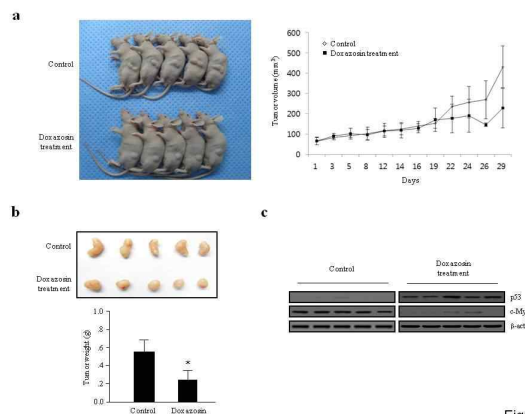


Figure 6

3. 연구결과 고찰 및 결론

- 1) 본 연구진은 미국 하버드 대학의 브로드 인스티튜트에서 개발된 유전체-약물 상호작용 데이터베이스인 connectivity map을 이용하여 thioridazine 및 doxazosin을 potential anticancer drug으로 screening 한 후, 실제 이 약물들이 세포주 및 실험동물 수준에서 항암효과가 있다는 것을 보였다.
- 2) 본 연구진의 발표 이후, Cell 지에 thioridazine의 항암효과가 cancer stem cell 수준에서 확인되는 것이 발표되기도 하였으며 (Sachlos et al. Cell, 2012), ABC-DLBCL에서 thioridazine이 이용가능한 약제라는 것이 Cancer Cell에 같은 해 발표되기도 하여 (Nagel et al. Cancer Cell, 2012) 본 연구의 방향성이 신뢰할 만한 것임을 입증하였다. 본 연구는 타 연구진으로 하여금 유사한 방법으로 thioridazine의 효과를 검증하게 하는 촉매제가 되기도 하였다 (Ronald et al. 2013, Genes Cancer; Lan et al., 2013, Head Neck).
- 3) 이러한 pathway-targeting conventional drug에 대한 항암효과의 평가는 향후 유전체-약물 상호작용 데이터베이스가 방대해질수록 더 활발해질 것으로 기대되며, 우리나라도 Connectivity Map과 같은 유전체-약물 상호작용 데이터베이스 구축에 힘쓸 필요가 있을 것으로 판단된다.
- 4) 이러한 conventional drug은 상대적으로 저비용으로 효과를 볼 수 있다는 점에서 현재 쏟아져 나오는 신약과 대비되며, 국민의료비 경감과 저소득 국가들에게 실제적 도움이 될 수 있다는 점에서 큰 장점을 지닌다. 따라서, 이 분야의 후속 연구가 활발해져야 하며 임상 및 유전체 관련 연구진들의 긴밀한 협력이 요구된다고 하겠다.
- 5) 그러나, 실제 임상이용에 연결되려면 임상시험이 성공적으로 이루어져야 하는데, 기존에 이미 알려진 비항암 임상약제라고 하는 선입견 때문에 IRB에서 임상시험 통과에 어려움을 많이 겪고 있는 현실이다. 현재 임상에서 이용되고 있는 diethylstilbestrol과 같이, 비항암 임상약제에 대한 의료계의 전향적 관심이 요구된다.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분)	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구 분	지원과제 번호
Use of complex surgical procedures, patterns of tumor spread, and CA-125 predicts a risk of incomplete cytoreduction: A Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG-3022)	Sokbom Kang (교신)	Gynecologic Oncology (3.8)	2013 131(2):336-40		1210200
A low-risk group for lymph node metastasis is accurately identified by Korean gynecologic oncology group criteria in two Japanese cohorts with endometrial cancer	Sokbom Kang (제1/교신)	Gynecologic Oncology (3.8)	2013 129(1):33-7		1210200
How low is low enough? Evaluation of various risk-assessment models for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean multicenter study	Sokbom Kang (제1/교신)	J Gynecol Oncol (1.7)	2013 23(4):251-6		1210200
Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study.	Sokbom Kang (제1)	J Clin Oncol (17.8)	2012 30(12):1329-34		1210200

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
부인암 임상 치료에 있어 실용 가능성 있는 신규 후보 약제를 발굴	1차년도	후보약제 선별 connectivity map / literature review	Doxazosin 선별	2012	100
		Thioridazine 전임상시험	apoptosis-related protein profile 및 angiogenesis, mTOR inhibition 등 전임상 특성 규명 후 논문 보고함		
	2차년도	신규 후보약제인 doxazosin의 preclinical study 수행	Gynecologic cancer cell에서 doxazosin의 cell proliferation, apoptosis, adhesion, attachment, migration 등에 대한 effect를 규명	2013	100

		Thioridazine 전임상시험	Thioridazine의 anti-cancer effect에 대한 동물모델 실험		
--	--	-----------------------	---	--	--

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
후보약제의 제1상 임상시험의 IRB 통과 및 추천	비항암화학약제의 항암효능에 대한 불신을 극복하기 어려웠으며 이에 추가적인 전임상 데이터 확보에 노력하였음
Thioridazine의 항암효과 규명	apoptosis 및 mTOR pathway inhibition, anti-angiogenesis 등을 animal model을 포함하여 검증
신규 후보약제인 doxazosin의 preclinical study 수행	apoptosis 및 cell growth 억제를 nude mice에서 ovarian cancer xenograft를 포함하여 확인하였음

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1	Gynecologic Oncology, IF 3.8

(2) 연구성과의 활용계획

- 난소암은 부인암 중 가장 높은 사망률을 가지고 있으며, 대부분 1차 치료 후의 완전관해에도 불구하고 재발한다. 따라서, 난소암의 치료 성적을 향상시키기 위해서 보다 효과적인 systemic therapy가 반드시 필요하다.
- 현재 molecular targeting agent의 전성시대라고 할 정도로 전 세계의 연구자들과 다국적 제약회사와 거대 자본이 천문학적인 돈을 투자하여 새로운 molecular targeting agent를 개발하기 위해 노력하고 있으나, 매우 드문 약제가 임상적 성공을 보이고 있으며, 그나마 성공한 약제도 개발투자비를 회수하기 위해 매우 비싸다. 따라서, 비용-효용성 문제가 대두하고 있다.
- 국내에서 난소암의 targeting agent 임상시험은 대부분 다국적 제약회사와 거대자본을 통해 수행되며, 천문학적 임상시험비는 그대로 환자의 부담으로 전가된다. 따라서, 본 연구의 주제는 개발된 지 오래되어 특허가 풀려있으며, 안전성 및 투여용량이 확립되어 제1상 임상시험의 부담이 없는 약제를 이용하여 치료효과의 상승을 노리려는 것이다.
- 따라서, 이와 같은 연구는 제약회사나 상업자본의 이익에 반하므로, 연구자 주도의 시험을 통해서만 수행이 가능하며 이 분야에 대한 국가적 지원이 절실하게 요구되고 있다.

6. 첨부서류

Gynecologic Oncology 129 (2013) 33–37



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



A low-risk group for lymph node metastasis is accurately identified by Korean gynecologic oncology group criteria in two Japanese cohorts with endometrial cancer [☆]

Sokbom Kang ^{a,*}, Yukiharu Todo ^b, Tetsuji Odagiri ^c, Takashi Mitamura ^c, Hidemichi Watari ^{c,**}, Jae-Weon Kim ^d, Joo-Hyun Nam ^e, Noriaki Sakuragi ^c

^a Center for Uterine Cancer, National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea

^b Division of Gynecology, Hokkaido Cancer Center, Sapporo, Japan

^c Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

^d Department of Obstetrics and Gynecology & Cancer Research Institute, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

^e Department of Obstetrics and 18 Gynecology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea

HIGHLIGHTS

- ▶ The Korean Gynecologic Oncology Group (KGOG) recently proposed pre-operative criteria identifying a low-risk group for nodal metastasis in endometrial cancer.
- ▶ The KGOG low-risk criteria accurately identified low-risk patients for lymph node metastasis with acceptable false negativity in two Japanese cohorts.
- ▶ The prevalence-adjusted false negative rate was 1.8% and 1.1% in two cohorts, respectively.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 December 2012

Accepted 8 January 2013

Available online 13 January 2013

Keywords:

Endometrial cancer

Lymph node

Metastasis

Lymphadenectomy

Staging

Prediction

ABSTRACT

Objective. The Korean Gynecologic Oncology Group (KGOG) recently proposed new pre-operative criteria to identify a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer. The aim of this study was to test whether the good performance of the criteria can be reproducible in diverse clinical settings.

Methods. From two Japanese hospitals, 319 patients with endometrial cancer who underwent systemic lymphadenectomy were retrospectively reviewed. In one hospital, para-aortic lymphadenectomy was routinely performed, but it was selectively performed in the other hospital. The performance of the criteria was determined by adjusting the false-negative rate (FNR) at the given prevalence of nodal metastasis of 10% using Bayes' theorem.

Results. Nodal metastasis rate of the study population was 12.9%. The KGOG low-risk criteria identified 181 of 319 patients as a low-risk group (51%), and three false-negative cases were found (1.9%). Despite a significant difference in the nodal metastasis rate (18.2% and 8.8%, $P=.012$) and the surgical policy for para-aortic lymphadenectomy (100% and 48.9%, $P<.001$) between the two hospitals, KGOG criteria consistently showed a very low adjusted FNR at the prevalence of 10% in both hospitals (1.8% vs. 1.1%, respectively). Among the entire study population, the adjusted FNR was 1.4% (95% confidence interval, .5% to 4.3%), which was similar to the FNR of 1.3% in our previous study.

Conclusion. The KGOG low-risk criteria accurately identified a low-risk group for lymph node metastasis with acceptable false negativity regardless of diverse clinical settings.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

To date, pelvic and para-aortic lymphadenectomy has been recommended as a standard practice in the management of endometrial cancer by the most clinical practice guidelines [1,2]. However,

contrary to these guidelines, many surgeons do not comply with the recommendations and prefer selective lymphadenectomy [3,4]. It is obvious that low incidence of lymph node metastasis in endometrial cancer may be the most important reason for this gap between guidelines and practice [5]. In addition, the results of the two randomized controlled trials indicated no survival benefit for routine lymphadenectomy [6–8]. Despite strong skepticism, those studies with level I evidence have made more gynecologists prefer selective strategy instead of routine lymphadenectomy [9,10].

However, many experts argued that lymphadenectomy may have survival benefit in a high-risk subgroup with endometrial cancer [11,12]. In particular, a recent study indicated that para-aortic lymphadenectomy

[☆] This study was funded by National Cancer Center, Korea (Grant No. 1210200).

* Correspondence to: S. Kang, Center for Uterine Cancer, National Cancer Center, Goyang, 410-769, South Korea. Fax: +82 31 920 1238.

** Correspondence to: H. Watari, Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan.

E-mail addresses: sokbom@gmail.com (S. Kang), watari@med.hokudai.ac.jp (H. Watari).



Use of complex surgical procedures, patterns of tumor spread, and CA-125 predicts a risk of incomplete cytoreduction: A Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG-3022)[☆]

Dae Chul Jung^a, Sokbom Kang^{b,*}, Seung-Cheol Kim^c, Jae Weon Kim^d, Joo-Hyun Nam^e, Sang-Young Ryu^f, Seok Ju Seong^g, Byoung-Gie Kim^h

^a Department of Radiology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Republic of Korea

^b Branch of Gynecologic Cancer Research, National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea

^c Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Ehwa Womans University, Seoul, Republic of Korea

^d Department of Obstetrics and Gynecology, Cancer Research Institute, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

^e Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Republic of Korea

^f Department of Obstetrics and Gynecology, Korea Cancer Center, Seoul, Republic of Korea

^g Department of Obstetrics and Gynecology, Gangnam CHA Medical Center, CHA University, Seoul, Republic of Korea

^h Department of Obstetrics and Gynecology, Sunglyunkwan University, Seoul, Republic of Korea

HIGHLIGHTS

- Various CT features of ovarian cancer can be summarized into 'diffuse spread' pattern and 'upper abdominal extension' pattern.
- The frequency of complex surgeries (a 'surgical skill index') was independently associated with a risk of suboptimal cytoreduction.
- Using the two CT patterns and the surgical skill index, a risk of suboptimal cytoreduction can be accurately estimated.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 June 2013

Accepted 27 July 2013

Available online 13 August 2013

Keywords:

Cytoreductive surgery

Ovarian cancer

Optimal cytoreduction

Computed tomography

Surgical skill index

Spread pattern

ABSTRACT

Objectives. We aimed to develop a risk model to predict a risk of suboptimal cytoreduction in primary surgery of ovarian cancer.

Methods. The clinical records and computed tomography (CT) data of 358 patients with stages II–IV epithelial ovarian cancer were reviewed. Tumor spread patterns identified by principal component analysis, CA-125, and a newly developed surgical skill index were integrated into a logistic model along with other variables. Internal validation was performed using bootstrapped re-sampling and calibration was assessed by goodness-of-fit test.

Results. Among the 358 patients, optimal cytoreduction, which was defined as no residual tumor, was achieved in 145 patients (40.5%). The surgical capacity of an individual institution was estimated by a surgical skill index, which was the frequency of complex surgeries in patients with advanced disease. In a multivariate model, two distinctive CT patterns of tumor spread (diffuse spread pattern and upper abdominal extension pattern), a surgical skill index, and serum CA-125 independently predicted a risk of suboptimal cytoreduction ($P = 0.006$, $P = 0.013$, $P = 0.031$, and $P = 0.001$, respectively). The model showed a C-statistic of .73 (95% confidence interval .67 to .79), which was significantly higher than tumor stage or ascites. Rigorous internal validation by bootstrapped re-sampling successfully confirmed the model.

Conclusions. We identified two distinct tumor spread patterns of ovarian cancer, which can be integrated to improve a prediction model. Our model may be useful in patient referral or clinical trials for patient stratification.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Globally, ovarian cancer is responsible for approximately 140,000 deaths each year [1], and the most common cause of death among women with gynecologic malignancies in Western countries [2]. The standard treatment for patients with advanced ovarian cancer has been maximal cytoreductive surgery followed by platinum-based systemic chemotherapy [3,4]. In this strategy, the role of primary cytoreductive

[☆] This study was supported by a grant from National Cancer Center, Republic of Korea (1210200) and the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health & Welfare Affairs, Republic of Korea (A092255).

* Corresponding author.

E-mail address: sokbom@ncc.re.kr (S. Kang).