

난소암환자의 복수내 insulin-like growth factor-1(IGF-1)의 농도에 관한 연구

한양대학교 의과대학 산부인과학교실, 소아과학교실*
나영정 · 김경태 · 유중배 · 문영진 · 문 형 · 황윤영 · 신재훈*

= Abstract =

Significance of Insulin-Like Growth Factor-1(IGF-1) in the Ascites of the Ovarian Cancer

YJ Na, KT Kim, JB Yoo, H Moon, YY Hwang, and JH Shin*
Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pediatrics,
School of Medicine, Hanyang University*

OBJECTIVES : To evaluate the concentration of IGF-1 in the ascites of ovarian cancer patients and to analyze the results with the patient's clinical and pathologic prognostic factors.

STUDY METHODS : The present study measured the concentration of IGF-1 from 23 patients undergoing surgery for ovarian cancer at Hanyang University Hospital ascitic fluid could be obtained. IGF-1 was measured with radioisotopes. Ascites of nonmalignant origin from 10 patients (liver cirrhosis or preeclampsia) were used as the control. The 23 patients underwent chemotherapy with cis-platinum following surgery.

RESULTS : The average concentration of IGF-1 in the ascites of the patient group was 820.7ng/ml, a much higher level than the 394.8ng/ml of the control group($p=0.019$). The concentration of the IGF-1 increased as the stage and size of the tumor increased, but showed no correlation with other prognostic factors including patient age, tumor differentiation or histologic type, size of residual tumor, serum CA 125 levels or survival rate. The response rate to chemotherapy was greater in patients with lower concentrations of IGF-1.

CONCLUSION : A large amount of IGF-1 exists in the ascites of patients with ovarian cancer, and that this level increases as the size or stage of the tumor increases but has no correlation with other prognostic factors or the survival rate. But we emphasize the need for further studies including levels of IGFBP1-6 and other growth factors with a larger number of patients.

I. 서 론

난소암은 치료법(수술, 방사선 및 항암화학요법 등)에 많은 진전이 있어 왔으나 1930년대에서부터 오히려 그 사망률이 매년 증가하는 추세이며 최근의 보고에 의하면 여성 인구 1,000명당 10명이 사망하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 우리나라의 통계에서도 여성의 암으로 인한 사망원인 중 난소암이 9위를 점하고 있으며,²⁾ 진단시 75%가 말기암이고 조기진단 방법이 거의 없는 치명적인 질환이라는 것은 주지의 사실이다. 난소암은 다른 복강내 발생하는 암과는 대조적으로 복수를 흔히 동반한다. 복수에는 암세포 자체에서 분비되는 또는 숙주에서의 면역반응기전에 의하여 수많은 성장인자들(growth factors) 또는 씨토카인(cytokines)들이 존재한다.³⁻⁶⁾ 최근에는 여러 종류의 성장인자가 암세포의 변형 및 증식에 관여하고 또한 암세포의 증식에 도움을 주는 환경을 제공하는 것으로 알려져 있다. 이들 중의 하나인 인슐린양 성장인자(Insulin-like growth factor : IGF)는 유방암, 대장암, 지방육종, 간암, 위암 등에서 혈중농도가 증가하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

암세포 자체 또는 면역반응기전에 의하여 분비되는 성장인자나 씨토카인의 양을 복수 내에서 측정하는 방법은 종피를 관류하고, 종피에서 직접 분비되는 양은 크기에 비례하며, 합성되는 가장 근접한 장소에 모이게 되므로 혈청에서의 측정보다 이러한 성장인자나 씨토카인의 생물학적인 역할을 이해하는데 더욱 유리하고 좋은 방법이다.³⁻⁶⁾ 특히 최근의 연구 결과에 의하면 복수내 IL-6의 농도는 매우 증가되어 있으며 혈중 혈소판 수와 밀접한 관계가 있고 혈중 혈소판수는 난소암의 예후와 밀접한 관계가 있다는 보고가 있다.⁷⁾

그러나 현재까지 난소암 환자의 예후인자로 복수내에서의 성장인자 또는 씨토카인의 양을 측정하여 연구한 보고는 몇몇 보고이외에는 없는 실정이다.

본 연구의 목적은 난소암 환자의 복수 내에서의 IGF-1의 농도를 측정하여, 종양표지물질로써 그리고 향후 예후인자로서의 이용가능성을 알아보고 또한 IGF와 씨토카인의 하나인 interleukin-6(IL-6)과의 상관관계를 비교검토 하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상 환자

1988년 1월부터 1994년 12월까지 만 6년간 한양대학병원 산부인과에 입원하여 치료하였고 병기설정을 위한 개복술을 실시하였으며 복수양이 많은 난소암 환자 23예를 대상으로 하였다. 전 난소암 환자는 cis-platinum기조 항암제를 투여 하였으며 계속적인 추적관찰을 시행하였다. 대조군으로는 복수를 가진 10명을 대상으로 하였으며 3예는 간경변, 3예는 중증 임신중독증 환자이었으며 나머지 4예는 양성난소종양에서 채취한 복수였다.

2. 복수채취

암기설정을 위한 개복술시 얻은 복수는 즉시 멸균 상태로 실험실로 옮겨졌다. 모든 복수는 멸균 거즈로 여과한 후 원심분리기(1,800G)로 20분간 원심분리하여 세포성분은 다른 연구를 위하여 냉동보관하였고, 상층액은 각각 -70℃ 냉장고에 분리 보관하였다. 환자는 병리학적 진단에 따라 분류하였으며, 각각의 특징적인 임상자료는 파일로 정리, 보관하였다.

3. IGF-1의 농도 측정

본 연구에서의 복수내 IGF-1의 농도측정은 Nichols Lab.Co에서 구입한 iodine 125 IGF-1 키트를 사용하여 방사면역분석을 통해 측정하였다. IL-6의 농도는 Qunatikine kit를 이용하여 ELISA법에 의하여 측정하였다.

4. 통계학적 분석

통계학적 분석은 t-검정 및 Fisher exact chi test로 하였다.

III. 결 과

1. 난소암 환자의 임상적 특징

난소암환자 23예의 연령 중앙치는 56세(17-73세)이었고, 상피성난소암이 13예, 전이성 난소암이 10예이었다. 암기별로는 III기 및 IV기가 상피성 난소암 13예 중 11예(84.6%)이었으며 분화도는 제3-4도

(저분화도)가 23예 중 18예(798.3%)로 대부분이 말기암이었고 저분화 암이었다. 복수의 양은 1,000-5,000ml가 13예(56%), 5,000ml 이상이 7예(30%)이었다. 종양의 크기는 15cm 이하가 14예(61%), 15cm 이상이 9예(39%)이었으며, 잔존종괴의 크기는 17예(74%)의 환자가 2cm 이상이였다. 환자의 평균 추적 관찰 기간은 36개월 이었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of Patients(n=23)

Age Median : 56		Range : 17-73	
Stage I and II	2	Grade I	3
III	8	II	2
IV	3	III and IV	18
Histologic type		Ascites volume(ml)	
Epithelial	13	<1000	3
Metastatic	10	1000-5000	13
		>5000	7
CA 125 at diagnosis(U/ml)		Turnor size(cm)	
< 35	0	<15	14
≥ 35	16	≥15	9
Unknown	7		

2. IGF-1의 복수내 농도

난소암 환자의 복수내 IGF-1의 농도는 중앙치 323.8ng/ml, 평균치는 394.8±92.1ng/ml(mean±SEM)이었으며, 대조군인 양성질환자의 복수내 IGF-1의 농도는 중앙치 858.7ng/ml, 평균치는 821.7±104.5ng/ml(mean±SEM)으로 난소암환자의 복수내 IGF-1의 농도는 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았다(p=0.019)(Table 2, Fig. 1). 그러나, 난소암 환자군을 상피성 난소암과 전이암 난소암으로 구분하여 비교하여 본 결과 통계학적인 유의성은 없었다(p=0.814)(Fig. 2).

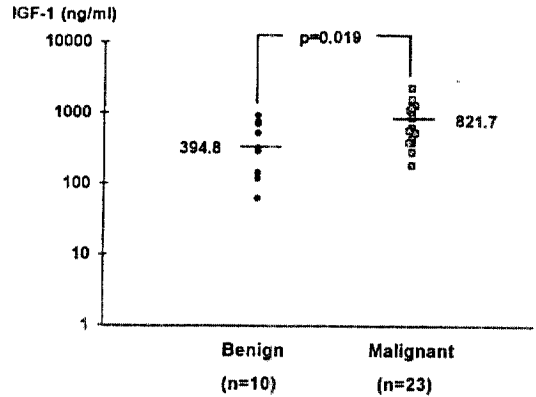


Fig. 1. IGF-1 levels in ascites

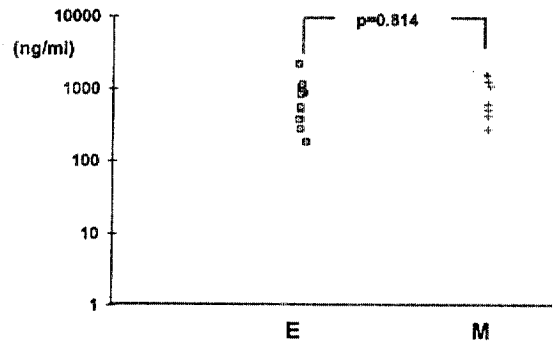


Fig. 2. IGF-1 levels in ascites of epithelial(E) vs. metastatic(M) cancer

난소암 환자의 복수내 IL-6 농도를 측정한 결과 난소암환자에서는 평균 1,887.6pg/ml(245.7-5,605pg/ml)이었으나, 대조군인 양성질환자에서는 평균 354.3pg/ml(40-560.5pg/ml)으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.006)(Table 3, Fig. 3).

Table 3. IL-6 levels in ascites

	Benign(n=10)	Malignant(n=23)
Mean	354.3±42.9*	5,605±1,137*
Median	377	6,776
Range	40-500	245.7-18,876

* Mean±SEM, p=0.006, IL-6 : pg/ml

Table 2. IGF-1 levels in ascites

	Benign(n=10)	Malignant(n=23)
Mean	394.8±92.1*	821.7±104.5*
Median	323.8	858.7
Range	62.7-910.4	277.1-2,276

* Mean±SEM, p=0.019, IGF-1 : ng/ml

3. 복수내 IGF-1의 농도와 IL-6의 농도의 상관관계

난소암 환자에서 증가된 췌토크인의 일종인 IGF-1와 IL-6의 사이에 상관관계가 있는지 알아보기 위해 동일한 실험군에서 각각의 복수내 IGF-1 및 IL-6의 농도를 비교해 본 결과 $Y=1,883.8-310.8 \text{ Log}$

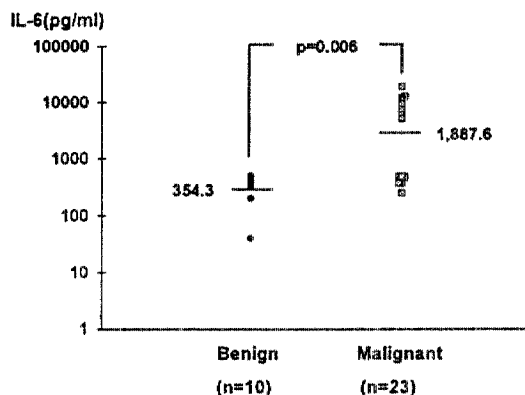


Fig. 3. IL-6 levels in ascites

X의 공식으로 나타내어지는 상관관계를 보였다($r = -0.439$, $p = 0.041$)(Fig. 4).

4. 복수내 IGF-1의 농도와 혈중 혈소판수와의 상관관계

양성질환자에서의 혈중 혈소판수는 평균 282만 6천/ml(258만-310만/ml)이었으나 난소암 환자에서는 그 평균은 388만 4천/ml(217만-578만/ml)로 나타나 난소암환자에서 통계학적으로 유의성이 있는 증가가 나타났다($p = 0.003$)(Table 4, Fig. 5). 그러나 각 난소암 환자에서 혈중 혈소판수와 복수내 IGF-1의 농도를 비교해본 결과 유의성있는 상관관계를 나타내지 못하였다($Y = 3.85 - 0.396 X$, $r = -0.177$, $p = 0.806$)(Fig. 6).

5. 항암제에 대한 반응에 따른 비교

난소암 환자에서 복수내 IGF-1의 농도와 항암화

Table 4. Preoperative serum platelet counts in patients with ascites

	Benign(n=10)	Malignant(n=23)
Mean	$282.6 \pm 5^*$	$384.4 \pm 21.2^*$
Median	284	362
Range	258-310	217-578
≥ 330	0/10(0%)	14/23(61%)
(Mean + 3SD)		
≥ 400	0/10(0%)	8/23(35%)

* Mean \pm SEM, $p = 0.003$, platelet $\times 10^3/L$

학요법에 대한 반응도와의 관계를 알아보기 위해 난소암 환자 23예를 반응군 10예와 비반응군 13예로 대별하였다. 반응군 10예 중 완전관해는 3예(13%)이었고 부분관해는 5예(22%)이었다. 이들 중 5예는 2년 이내에 사망하였고, 나머지 2예는 3년 이내에 사망하였으며 현재 생존환자는 3예이다. 비반응군 13예의 분포는 지속성암이 4예(17%)이었고 진행암은 9예(39%)이었다. 이들은 모두 2년 이내에 사망하였다(Table 5). 비반응군 13예와 반응군 10예에 대한 IGF-1의 농도를 비교하였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.839$)(Fig. 7).

IV. 고 찰

많은 종류의 성장인자 및 세포카인들이 암세포의 변형 및 증식에 관여하고 또한 암세포의 증식에 도움을 주는 환경을 제공한다는 것은 주지의 사실이다. Baxter는 1986년에 연골의 황산기결합을 자극하

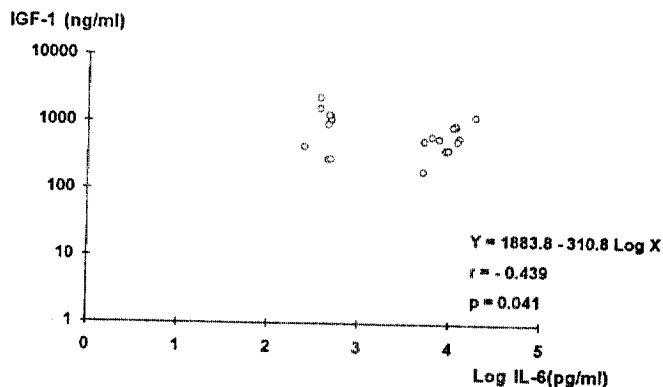


Fig. 4. IGF-1 and IL-6 levels in ascites

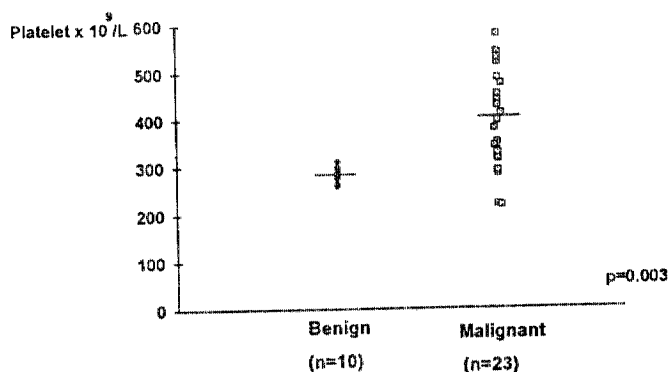


Fig. 5. Preoperative serum platelet counts in patients with ascites

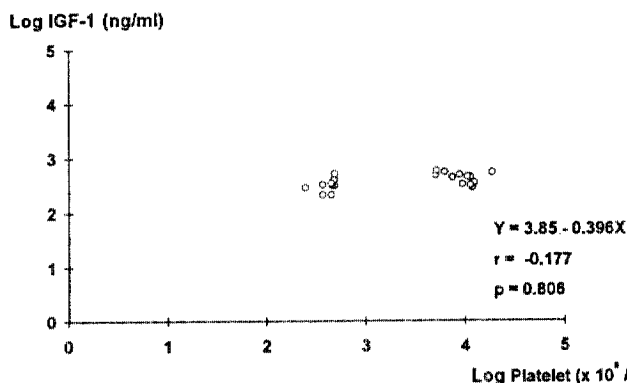


Fig. 6. IGF-1 in ascites and serum platelet levels

Table 5. Response to chemotherapy based on surgical or clinical criteria

Response to chemotherapy	No. of patients(%)
Responders	10(43)*
- Complete response	3(13)
- Partial response	5(22)
- Clinically no evidence of disease	2(8)
Nonresponders	13(57)**
- Failure	4(17)
- Clinical progression of disease	9(39)

* : 5/10 death within 2 years, 2/5 : within 3 years

** : all died of disease within 2 years

는 somatomedin이 지방과 횡경막조직에서 인슐린 같은 작용(항인슐린혈청에 중화되지 않는)을 가지며 DNA의 합성을 증가시키는 것을 발견하였다.⁸⁾ 이러한 작용을 하는 펩티드(peptide)들이 여러 조직에서 추출되었으며 이를 인슐린양 성장인자(Insulin

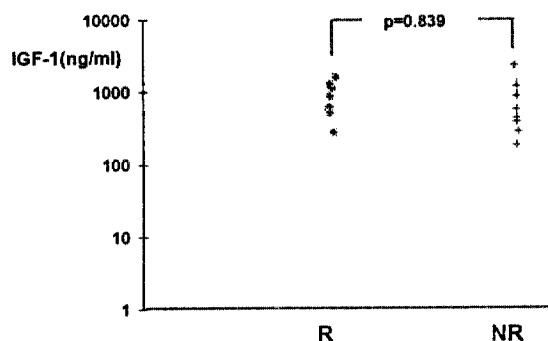


Fig. 7. IGF-1 levels in ascites of responder(R) vs. non-responder(NR)

-like Growth Factors, IGFs)라고 명명하였다. IGF는 1 및 2로 대별되며 IGF-1은 70개의 아미노산과 3개의 황산기로 구성된 펩티드이고 IGF-2는 67개의 아미노산으로 구성되고 IGF-1과 60%의 연관성을 갖는 약산성의 펩티드이다.⁹⁾ 이들은 인슐린과 그 구조에서 상당한 동일성을 가지고 있다. 정상적으로 IGFs는 뇌하수체의 성장호르몬의 증가에 의존

하여서 IGF의 일차적인 작용원의 역할을 하는 간과 섬유아세포에서 증가한다. IGF에 의한 DNA 합성의 증가는 여러 세포종류에서 보여진다. IGF는 섬유아세포등의 세포간질에서 형성되어 종양세포들을 자극하며, 반대로 종양세포들에서 형성된 인자들에 의해 IGF의 생성이 자극되어진다. 또한 IGF는 유방암, 대장암, 지방육종, 간암, 위암 등에서 강력한 유사분열물질(mitogen)로 알려져 있다.⁴⁻⁸⁾

암세포 자체 또는 면역반응기전에 의하여 분비되는 성장인자나 세포카인의 양을 복수 내에서 측정하는 방법은 혈청에서의 측정보다 생물학적인 역할을 이해하는데 더욱 유리하고 좋은 방법이다.¹⁻⁶⁾ 지금까지 난소암환자의 복수내 IGF의 농도 측정이나 역할에 대해서는 아직 연구된 바가 없다. 단지 세포카인의 난소암환자의 복수내 농도나 난소낭종 내의 농도 등에 대한 연구가 일부 이루어져 있을 뿐이다.^{7,10)} 본 연구에서는 난소암환자의 복수 내에서 IGF-1의 농도가 양성질환환자의 복수에 비해 매우 증가되어 있음을 볼 수 있었다. 또한 세포카인의 일종인 IL-6의 농도도 같은 환자군에서 증가되어 있음을 보여 주었으며 동일환자의 비교를 통한 상관관계의 연구에서도 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 그러므로 난소암환자의 복수내 IGF량 및 IL-6의 증가는 복수내에는 다량의 암세포를 자극하는 성장인자가 존재하며 이들은 암세포의 증식에 관여하는 것으로 보이고 IGF-1의 생성과 세포카인 사이에 연관성이 있는 기전들이 있는 것으로 추정할 수 있다.

IGF는 종양의 성장뿐만 아니라 종양의 전이에도 작용하는 것으로 알려져 있다. 암의 침윤과 전이를 설명하는 유착(adhesion), 단백질분해(proteolysis), 이동(migration)의 3단계 가설에서 특히 이동에 연관되는 것으로 보인다.¹¹⁾ 즉 IGF는 종양세포의 이동에서 화학적 유주에 의하거나, 직접 운동성을 자극함으로써 어떤 2차적인 장소로 종양세포를 유인하는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 종양이 전이될 때 특정한 기관으로 향하여지는 것(주향성)에 대한 여러 가지 학설이 있는 바¹³⁾ 그 중 하나가 종양세포들이 전기관으로 광역적으로 퍼져나가기만 특정 기관에서는 그 기관의 조직에서 분비되는 성장인자 등에 의하여 종양세포가 용이하게 전이될 수 있는 환경 조건을 만들어 준다는 가설로, 여기에 대표적인 예가 유

방암 또는 폐암 등이 간과 폐에 쉽게 전이될 때 IGF가 성장인자로 중요한 역할을 한다는 점이다. 또한 순환하는 종양세포가 표적기관에서 국소적으로 나오는 용융성의 인자들에 의해 화학유주방식에 의한 반응을 보여서 종양의 전이를 일으킨다는 학설이 있으며 이는 실제로 실험적으로 Kohn 등에 의해 OVCAR-3 난소암 세포가 IGF와 인슐린에 반응하여 이동하는 것을 보인 바 있다.¹²⁾ 실제적으로 본 연구에서 난소암의 복수내 IGF-1의 농도가 병기 및 종괴의 크기에 따라 증가하는 것은 아마도 복강내 종양세포의 전이 및 침윤과 밀접한 관계가 있는 것으로 사료된다.

난소암 환자에서 혈중 혈소판 증가증이 나타나며 또한 이러한 혈소판 증가증은 환자의 임상적 예후와 밀접한 관계가 있다.⁶⁾ 이러한 혈소판 증가증은 세포카인인 IL-6과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이는 IL-6에 의한 신생혈관의 증식(neo-vascularization)에 관계된 것으로 보이며 이로 인해 혈소판 증가증은 난소암환자에서 불량한 예후를 나타내는 지표의 하나로 보인다.^{6,14)} 본 교실에서 시행하였던 연구에서도 IL-6의 복수내 농도와 혈중 혈소판수 사이에 유의한 상관관계가 있음을 보였고,⁷⁾ 본 연구에서도 복수내 IGF-1과 IL-6의 농도 사이에 유의한 상관관계를 보인 반면 IGF-1과 혈중 혈소판수 사이에 상관관계가 없었다. 이는 아마도 혈소판 증가증 및 신생혈관증식은 성장인자인 IGF-1보다는 세포카인인 IL-6과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각되나 이러한 신생혈관 증식 및 혈소판 증가증에 관한 다른 성장인자 및 세포카인 등의 역할에 관하여는 향후 더욱 더 많은 예의 연구가 필요하다.

이러한 연구를 바탕으로 난소암 환자의 복수내 성장인자 및 세포카인에 대한 역할을 분석하기 위하여 이러한 물질들의 정량 분석 및 분자생물학적인 연구가 아울러 요구되며 본 연구에서 측정하였던 IGF-1뿐만 아니라 IGF-2, IGFBP(Insulin-like growth factor binding protein) 1-6의 농도와 상관관계에 대한 연구 및 다른 성장 인자들(FGF, PDGF, VEGF 등)에 대한 연구^{15,16)}가 향후 이루어져야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

1988년 1월부터 1993년 12월까지 만 6년간 한양 대학병원 산부인과에 입원하여 치료하였고 암기설정을 위한 개복술을 실시 하였으며 복수량이 많았고 추적관찰이 용이 하였던 난소암 환자 23명과 대조군으로 양성 복수를 가진 10명을 대상으로 복수 내에서의 IGF-1의 농도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난소암환자에서의 복수내 IGF-1의 농도는 $821.7 \pm 104.5 \text{ ng/ml}$ 이었고, 대조군에서의 농도는 $394.8 \pm 92.1 \text{ ng/ml}$ 으로 난소암 환자의 복수내 IGF-1의 농도가 대조군의 복수에서보다 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.019$).

2. 난소암환자에서의 복수내 IGF-1의 농도를 다시 전이성암환자와 상피성 난소암환자로 구분하여 비교하였으나 두 군 사이에는 유의성있는 차이를 보이지 않았다($p=0.814$).

3. 난소암환자에서의 복수내 IL-6의 농도는 평균 1887.6 pg/ml 이었으나 대조군에서의 IL-6의 농도는 평균 354.3 pg/ml 으로 난소암환자에서의 복수내 IL-6의 농도가 대조군보다 유의성 있게 높게 나타났다($p=0.006$). 그리고, 각 난소암환자에서의 복수내 IL-6의 농도와 복수내 IGF-1의 농도의 상관관계는 $Y=1883.8-310.8 \log X$ ($r=-0.439$, $p=0.041$)의 공식으로 나타나며 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다.

4. 복수를 가진 난소암환자의 혈중 평균 혈소판수는 388.4 만/ml 이었으나 대조군에서의 혈중 평균 혈소판수는 282.6 만/ml 으로 난소암환자에서의 혈소판수가 대조군보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p=0.003$). 그러나 난소암 환자 각각에서의 IGF-1의 농도와 혈중 혈소판수의 비교에서는 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내지 못했다($p=0.806$).

5. 항암화학요법에 따른 비반응군 13예와 반응군 10예에 대한 복수내 IGF-1의 농도를 비교하면 비반응군에서의 반응군 사이에서는 통계적으로 유의성이 있는 차이를 보이지 않았다($p=0.839$).

이상과 같은 연구 결과로 난소암에서 종양세포의 이동에 연관되는 것으로 보이는 IGF-1의 농도가 난소암환자에서, 특히 복수가 있고 말기 환자와 저분화도의 암이 많았던 본 연구군에서 증가되어 있는 것으로 보아 진행이 되어 있는 난소암에서 어떤

역할을 하지 않는가 생각된다. 그리고 같은 환자에서 IL-6의 농도의 양을 측정한 결과 역시 복수 내에서 그 농도가 증가되어 있으며 IGF-1의 농도와 상관관계가 있는 것으로 본 연구에서는 나타났다. 그러나 난소암 환자에서 증가되어 있는 것으로 보이는 혈중 혈소판수와 각 환자의 복수내 IGF-1의 농도 사이에는 서로 상관관계가 없었다. 향후 IGF의 암에서의 역할에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보이며 특히 IGF-1뿐만 아니라 결합단백질(1-6), IGF -2, 다른 세포카인들과의 연관성과 임상적 예후와의 관계에 대해서 더 많은 연구가 필요하리라고 사료된다.

- References -

1. Boring CC, Squires TS, Tong T : Cancer statistics, 1992. CA-A J 1992;42:19-38.
2. Lee SK, Kim SI, Ham EK, et al. : Malignant tumors among Koreans-Relative frequency study on 19, 140 cases during 1978 to 1986. J Kor Med Sci 1988 ;3:1-12.
3. Kutteh WH, Kutteh CC : Quantitation of TNF- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 in the effusions of ovarian epithelial neoplasms. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1864-1869.
4. Mordt MM, Carson LF, Weinberg B, Naney F, Twigg LB, and Ramakrishnan S : Serum and ascitic fluid levels of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with ovarian epithelial cancer. Cancer 1993;72:2433-2440.
5. Plante M, Rubin SC, Wong GY, Federici MG, Finstad CL, and Gastl GA : Interleukin-6 level in serum and ascites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. Cancer 1994;73:1882-1888.
6. Gastl G, Plante M, Finstad CL, Wong GY, Federici MG, Bander NH, and Rubin SC : High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. Brit J Haematol 1993;83:433-441.
7. 김영오, 유종배, 김경태, 문 형, 황윤영 : 난소암 환자의 복수내 interleukin 2, interleukin 6 및 tumor necrosis factor- α 에 관한 연구. 대한산부인과학회지 제제예정
8. Baxter RC : The somatomedin ; Insulin-like growth

- factors. *Adv Clin Chem* 1986;25:49.
9. Sausville EA : Biology and biochemistry of malignant transformation. Principles and practice of gynecologic oncology. Lippincott Co. 1992;47-68.
 10. Ate GJ, Eva MJ, Pieter CL, Henk WA, Harrie H, Bijzet J, Krans M, Elisabeth GE : Higher levels of interleukin-6 in cystic fluids from patients with malignant versus benign ovarian tumors correlate with decreased hemoglobin levels and increased platelet counts. *Cancer* 1995;75:1004-1009.
 11. Kohn EC, Liotta LA : Tumor invasion and metastasis. Principles and practice of gynecologic oncology. Lippincott Co. 1992;69-86.
 12. Kohn EC, Francis EA, Liotta LA, Schirrmann E : Heterogeneity of the motility responses in malignant tumor cells : A biological basis for the diversity and homing of metastatic cells. *Int J Cancer* (in press)
 13. Schirmacher V : Experimental approaches, theoretical concepts, and impacts for treatment strategies. *Adv Cancer Res* 1985;43:1.
 14. Tamm I, Cardinale I, Krueger J, Murphy JS, May LT, Seghal PB : Interleukin-6 decreases cell-cell association and increases motility of ductal breast carcinoma cells. *J Exp Med* 1989;170:1649-1669.
 15. Mills GB, May C, Hill M, Campbell S, Shaw P, Marks A : Ascitic fluid from ovarian cancer patients contains growth factors necessary for intraperitoneal growth of human ovarian adenocarcinoma cells. *J Clin Invest* 1990;86:851-855.
 16. Mills GB, May C, McGill M, Roifman CM, Mellors A : A putative growth factor in ascitic fluid from ovarian cancer patients. Identification, characterization and mechanism of action. *Cancer Res* 1988;48:1066-1071.
-