

Metastatik Malign Melanomda IL-6'nın Yeri

THE ROLE OF IL-6 in METASTATIC MALIGNANT MELANOMA

*Tıbbi Biyolog Hilal OĞUZ, **Dr. Derya DURANYILDIZ, ***Dr. Hakan ÇAMLICA, ****Dr. Faruk TAŞ,
*****Dr. Vildan YASASEVER, *****Dr. Erkan TOPUZ

*İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Biyokimyası Bilim Dalı

**İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD

***İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Preventif Onkoloji Bilim Dalı

****İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji ABD

*****İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Biyokimyası Bilim Dalı Başkanı

*****İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Çalışmada metastatik malign melanomlu 16 hastada tedavi öncesi IL-6 serum düzeyleri belirlenmiş, bunun metastaz dağılımı ve sağkalımla ilişkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır.

IL-6 düzeyleri çift antikor sandviç enzim immünassay tekniği ile (R&D Systems, Inc.Minneapolis, USA) tayin edilmiştir. Metastatik malign melanomlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p=0,009$) yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde kilo kaybı olan ($p=0,02$), anemik ($p=0,026$), yüksek serum LDH düzeyli ($p=0,028$) ve kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda ($p=0,016$) IL-6 düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Artmış IL-6 konsantrasyonu da ($p=0,002$), performans durumu kötü, kilo kaybı, düşük Hb düzeyi, artmış serum LDH düzeyi olan ve kemoterapiye cevap vermeyen hastalar gibi kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Serum IL-6 düzeyleri metastatik malign melanomlu hastalarda en önemli prognostik faktörlerden olan serum LDH düzeyi kadar değerli bir prognostik faktör olarak gözlenmiştir. Daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Metastaz, malign melanom, IL-6, serum, sağkalım

SUMMARY

We evaluated the association between pretreatment serum levels of IL-6 and metastatic distribution and survival in 16 patients with metastatic malignant melanoma. Serum IL-6 levels were determined by double-antibody sandwich assay (R&D Systems, Inc. Minneapolis, USA). The serum IL-6 levels were significantly higher in patients with metastatic malignant melanoma than in the control group ($p=0.009$). Serum IL-6 levels were higher in patients with weight loss ($p=0.02$), anemic ($p=0.026$), elevated serum LDH levels ($p=0.028$), and chemotherapy nonresponding ($p=0.016$). Elevated serum IL-6 concentration ($p=0.002$) was found as adverse prognostic factor as patients with poor performance status, weight loss, low serum hemoglobin, elevated serum LDH and unresponsive to chemotherapy. Serum levels of IL-6 was found prognostic factor as valuable as serum LDH levels in patients with metastatic malignant melanoma. Their prognostic value should be further evaluated in a larger patient population.

Key words: Metastatic, malignant melanoma, IL-6, serum, survival

GİRİŞ

İnterlökin-6 (İnterferon B2, B-Cell Differentiation factor; B-Cell Stimulatory Factor 2=BSF2; Hepatocyte Stimulatory Factor=HSF; Hybridoma Growth Factor=HGF) isimlerini de alan multifonksiyonel bir sitokindir. Kromozom 7'de yer alır ve 26 kD molekül ağırlığında bir proteindir. Tümör büyümesi ve metastaz oluşumu dahil pek çok fizyolojik olayda biyolojik fonksiyonu vardır. Normal fonksiyonlarından biri B hücrelerinin son dönüşümünü

sağlayarak Ig'lerin salınmasına yol açar. Patolojik olarak ise apoptoza direnç oluşmasında rol oynamaktadır⁽¹⁾. IL-6'nın değişik tip kanserlerde yüksek düzeyleri mevcuttur. Bu tip kanserlerden birisi de malign melanomdur. Genellikle ileri evre malign melanomlu hastalarda yüksek değerleri bilinmektedir; progresif hastalığın non-progresif hastalıktan ayırımında önemli bir parametredir. Ayrıca kemoterapiye cevabın takibinde ve sağkalımın belirlenmesinde de yararlı bir belirleyicidir⁽²⁻⁸⁾.

Malign melanom agresif bir tümör tipidir ve özellikle metastatik malign melanomun ortalama sağkalım süresi 7 aydır. Metastatik olmayan malign melanom hastalarının sadece %5'i 5 yıl yaşayabilmektedirler⁽⁹⁾. Bu kanserde bilinen tedavi yöntemleri hastaların çok azında başarı sağlayabilmektedir.

Metastatik malign melanomlu hastalarda kötü prognozu belirlemede önemli olabileceği düşünülen pek çok faktörle çalışmalar yapılmıştır⁽¹⁰⁻¹⁹⁾. Bu çalışmaların sonucunda, performans durumu, kilo kaybı, cinsiyet (erkek), remisyon süresi, organ metastazı varlığı, metastaz sayısının artışı, artmış LDH düzeyi, trombosit ve serum albumin düzeyleri, tedaviye cevap ve ilk kemoterapi malign melanomlu hastalarda sağkalımı belirleyen prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda metastatik malign melanomlu hastalarda tedavi öncesi IL-6 düzeylerini belirleyip, hastaların metastatik dağılım ve sağkalım ile ilişkisini tespit etmeye çalışılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne 2003 Mart-2003 Aralık tarihleri arasında başvuran metastatik malign melanomlu 16 hasta çalışmaya alınmıştır. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu olarak 20 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların tanıları patolojik olarak konmuş ve AJCC 2002 sınıflandırma sistemine dayalı olarak evrelemeleri yapılmıştır.

Hastalardan, tedavi öncesi alınan kanlardan ayrılan serumlar, gerekli test sayısı tamamlanincaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

	Hasta sayısı
n	16
Yaş, ortalama	51 (27-72)
Cinsiyet, erkek/kadın	10/6
Evre, M1A/1B/1C	2/0/14
Metastaz yeri, lokal/akciğer/diğer organlar	2/3/11
Metastaz sayısı, tek/çok	6/10
Performans durumu, 0/1/2	6/5/5
Kilo kaybı (>%10), var/yok	7/9
Hemogloblin, normal/düşük	11/4
LDH, normal/yüksek	5/10
NSE, normal/yüksek	8/6
Kemoterapiye direnç, var/yok	5/4

Tablo 2. Gruplara ait IL-6 serum düzeyleri

	IL-6 (pg/mL) x±sd; m
Metastatik Malign Melanom (n=16)	50,5±46,8; 30,6
Sağlıklı Kontrol (n=20)	27,9±16,9; 23,4
p	=0,009

Tablo 3. Serum IL-6 seviyesi ve diğer parametrelerin sağkalıma etkisi

Özellikler	Sağkalım
Yaş	Anlamli değil
Cinsiyet	Anlamli değil
Evre	Anlamli değil
Metastaz yeri	Anlamli değil
Metastaz sayısı	Anlamli değil
Performans durumu	0,008
Kilo kaybı	0,0004
Hemogloblin	<0,001
LDH	0,01
NSE	Anlamli değil
Kemoterapiye direnç	0,013
IL-6	0,002

IL-6 düzeyleri çift antikor sandüviç enzim immünassay (ELISA) tekniği ile (R&D Systems, Inc. Minneapolis, USA) belirlenmiştir.

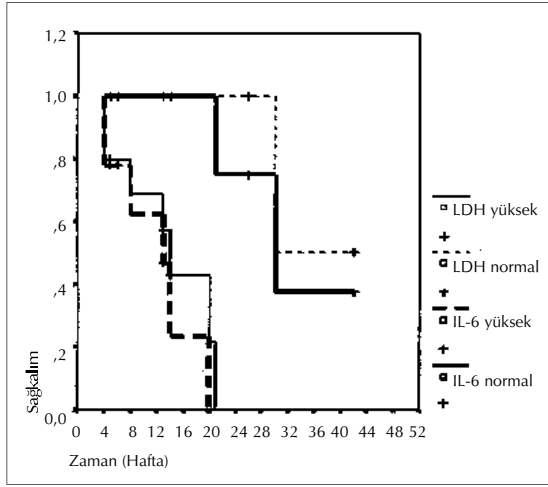
Data analizi SPSS software (SPSS 7.5 for Windows, Chicago,IL) kullanılarak yapılmıştır. Veriler istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

Ayrıntılı sağkalım süreleri Kaplan-Meier metodu ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Metastatik malign melanomlu hastalarda serum IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak (p=0,009) yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Serum IL-6 düzeyleri kilo kaybı olan hastalarda (p=0,02), anemik hastalarda (p=0,026), yüksek serum LDH düzeyli hastalarda (p=0,028) ve kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda (p=0,016) yüksek bulunmuştur. Artmış IL-6 konsantrasyonu (p=0,002), performans durumu kötü, kilo kaybı, düşük Hb düzeyi, artmış serum LDH düzeyi olan ve kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda kötü



Şekil 1. Hastaların serum IL-6 ve LDH düzeylerine göre sağkalımları

prognostik faktör olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Şekil 1’de serum LDH ve IL-6 seviyelerinin prognostik değerleri gösterilmiştir. Metastatik malign melanomlu hastalarda IL-6’nın LDH kadar önemli bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kötü performans durumu, kilo kaybı, düşük Hb, artmış serum LDH düzeyi ve kemoterapiye cevapsızlık metastatik malign melanomlu hastalarda sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Metastaz sayısı ve yeri ise prognostik faktör olarak belirlenememiştir. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Bu bulguların yanısıra, serum IL-6 seviyesinin de metastatik malign melanomlu hastalarda bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Serum IL-6’nın melanomda hem otokrin hem de parakrin büyümeyi desteklediği ve çeşitli hücre tiplerini programlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Prostat kanserli hastalarda artmış IL-6 düzeylerinin hastalığın nüksünde ve yayılımında diğer prognostik faktör olan Prostat Spesifik Antijen (PSA) ile birlikte önemli olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Aynı sonuçlar genç Hodgkin lenfomalı hasta grubuyla yapılan çalışmanın sonucunda da bulunmuştur⁽²¹⁾.

DeneySEL olarak farelerle yapılan bir çalışmada gliomalarda da artmış IL-6 düzeyleri gözlenmiştir. Bu çalışma özellikle artan IL-6 düzeylerinin programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) direnci göstermektedir⁽²²⁾. Pankreas kanserinde ise yüksek IL-6 düzeyleri, hastalarda yağ oksidasyonunu hızlandırmakta ve kilo kaybına yol açmaktadır⁽²³⁾.

Kemiğin dev hücreli tümörleri benign tümörler

olmakla birlikte, kolayca nüks edebilen ve akciğer metastazıyla seyreden tümör tipidir. Dev hücreli tümör hücreleri IL-6 salgılar ve kemik reabsorpsiyonunu uyarır. Fakat IL-6 artışı gendeki mutasyona bağlı olmayan bir artıştır⁽²⁴⁾.

Sonuçlarımız, serum IL-6 seviyesinin prognostik değerinin metastatik malign melanomda en önemli ve en tutarlı prognostik faktör olan serum LDH düzeyi kadar değerli olduğunu göstermiştir. Bu bulgu literatür ile de uyumludur^(2,3,5-8). Ayrıca, serum IL-6 düzeyi sağlıklı kontrollerde kıyaslandığında metastatik malign melanomlu hastalarda anlamlı olarak yüksek değerdedir^(2-4,6) ve artmış LDH düzeyi⁽³⁾ ve kemoterapiye cevapsızlıkla⁽⁵⁻⁸⁾ ilişkilidir. Tümör yükü ve serum IL-6 seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda IL-6 seviyesi metastatik malign melanomda en az serum LDH seviyesi kadar değerli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu belki de hastaları risk kategorilerine ayırmada da kullanılabilir. Prognostik değerinin tam olarak gösterilmesi daha fazla hasta ile yapılabilecek çalışmalarla verifiye edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Sehgal PB, May LT. Human interferon-beta 2. J Interferon Res. 1987 Oct;7(5):521-7.
2. Moretti S, Chiarugi A, Semplici F, Salvi A, De Giorgi V, Fabbri P, Mazzoli S. Serum imbalance of cytokines in melanoma patients. Melanoma Res 2001; 11: 395-399.
3. Deichmann M, Benner A, Waldmann V, Bock M, Jackel A, Naher H. Interleukin-6 and its surrogate C-reactive protein are useful serum markers for monitoring metastasized malignant melanoma. J Exp Clin Cancer Res 2000; 19: 301-307.
4. Vuoristo MS, Kellokumpu-Lehtinen P, Laine S, Parvinen LM, Hahka-Kempinen M, Korpela M, Kumpulainen E. The value of serum S-100beta and interleukins as tumor markers in advanced melanoma. Melanoma Res 2000; 10: 237-241.
5. Mauawad R, Khayat D, Merle S, Antoine EC, Gil-Delgado M, Soubrane C. Is there any relationship between interleukin-6/interleukin-6 receptor modulation and endogenous interleukin-6 release in metastatic malignant melanoma patients treated by biochemotherapy? Melanoma Res 1999; 9: 181-188.
6. Mouawad R, Benhammouda A, Rixe O, Antoine EC, Borel C, Weil M, Khayat D, Soubrane C. Endogenous interleukin 6 levels in patients with metastatic malignant melanoma: correlation with tumor burden. Clin Cancer Res 1996; 2: 1405-1409.
7. Mouawad R, Antoine EC, Khayat D, Soubrane C. Effect of endogenous interleukin-6 on Fas (APO-1/CD95) receptor expression in advanced melanoma patients. Cytokines Cell Mol Ther. 2000; 6:135-140.
8. Mouawad R, Rixe O, Meric JB, Khayat D, Soubrane C.

- Serum interleukin-6 concentrations as predictive factor of time to progression in metastatic malignant melanoma patients treated by biochemotherapy: a retrospective study. *Cytokines Cell Mol Ther.* 2002; 7:151-156.
9. Balch CM, Reintgen DS, Kirkwood JM, et al. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott_raven,1997.
 10. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3782-3793.
 11. Presant CA, Bartolucci AA. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma: The Southeastern Cancer Study Group experience. *Cancer* 1982; 49: 2192-2196.
 12. Ryan L, Kramar A, Borden E. Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer* 1993; 71: 2995-3005.
 13. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GYC, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, Houghton AN. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma: a multivariate analysis. *Cancer* 1993; 72: 3091-3098.
 14. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 193-201.
 15. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauß B, Rassner G, Garbe C. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma: an analysis of related prognostic factors. *Cancer* 1997; 79: 2345-2353.
 16. Falkson CI, Falkson HC. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma. *Oncology* 1998; 55: 59-64.
 17. Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, Burgess AM, Bedikian AY, Ring S, Dong Q, Glassman AB, Balch CM, Benjamin RS. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1103-1111.
 18. Keilholz U, Martus P, Punt CJ. Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: second analysis of a randomised EORTC Melanoma Group trial comparing interferon-alpha2a (IFNalpha) and interleukin 2 (IL-2) with or without cisplatin. *Eur J Cancer.* 2002; 38(11):1501-1511.
 19. Balch CM, Soong S, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma: IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983; 1: 126-134.
 20. Michalaki V, Syrigos K, Charles P, Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer.* 2004 May 18 [basimda].
 21. Cozen W, Gill PS, Ingles SA, Masood R, Martinez-Maza O, Cockburn MG, Gauderman WJ, Pike MC, Bernstein L, Nathwani BN, Salam MT, Danley KL, Wang W, Gage J, Gundell-Miller S, Mack TM. IL-6 levels and genotype are associated with risk of young adult Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2004 Apr 15;103(8):3216-21. Epub 2003 Dec 30.
 22. Weissenberger J, Loeffler S, Kappeler A, Kopf M, Lukes A, Afanasieva TA, Aguzzi A, Weis J. IL-6 is required for glioma development in a mouse model. *Oncogene.* 2004 Apr 22;23(19):3308-16.
 23. Barber MD, McMillan DC, Wallace AM, Ross JA, Preston T, Fearon KC. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2004 Mar 22;90(6): 1129-32.
 24. Gamberi G, Benassi MS, Ragazzini P, Pazzaglia L, Ponticelli F, Ferrari C, Balladelli A, Mercuri M, Gigli M, Bertoni F, Picci P. Proteases and interleukin-6 gene analysis in 92 giant cell tumors of bone. *Ann Oncol.* 2004 Mar;15(3):498-503.