Interleukin-6 (IL-6) – Ein biologischer Marker bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom?

W.		Schroder
C.		Ruppert
H.G.		Bender

Univers.-Frauenklinik Frankfurt am Main Abt. für Gynäkologie und Onkologie (Vorst.: Prof. Dr. H. G. Bender)

OA Dr. med. W. Schröder, Univers.-Frauenklinik, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt am Main

18 L5

2

32

07

Interleukin-6 (IL-6) ist ein schon seit einigen Jahren bekanntes Phosphoglycoprotein, dessen Molekulargewicht in Abhängigkeit vom jeweiligen Glykosylierungsgrad zwischen 19 kDa und 30 kDa variiert. Das variable Molekulargewicht und die Vielzahl seiner biologischen Effekte waren auch der Grund, daß dieses Zytokin mit vielen Synonymen bedacht wurde, ehe durch moderne molekular-biologische Untersuchungsmethoden bewiesen werden konnte, daß es sich jeweils um das gleiche Protein handelt. Sein pleiotropes Wirkungsspektrum stellt aber auch das Charakteristikum von IL-6 dar, innerhalb dessen seine proliferationsfördernden Effekte auf die verschiedenen Zellpopulationen des Immunsystems – insbesondere jedoch auf die B-Zellen – sowie die zentrale Rolle bei der Regulation der Akute-Phase-Antwort herauszustellen sind. Letzterer Aspekt sowie die Beobachtung, daß IL-6 von einer Vielzahl von Zellen – vorwiegend mononukleären oder epithelialen Ursprungs – aber auch von einer Reihe von Tumorzellen inklusive Ovarialkarzinomzellen produziert werden kann, führten dazu, daß diesem Zytokin heute eine Schlüsselfunktion in der Tumor-Wirt-Interaktion zugeschrieben wird, wobei seine Rolle in der Pathogenese solider Neoplasien noch völlig ungeklärt ist und sich zum Teil widersprechende Mitteilungen in der Literatur zu finden sind.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Evaluierung einer möglichen klinischen Relevanz von IL-6 hinsichtlich der Differenzierung von Ovarialtumoren bzw. im Rahmen der Verlaufskontrolle von Ovarialkarzinompatientinnen.

Material und Methode

In einer prospektiven Studie von 67 konsekutiven, nicht selektierten Patientinnen mit Ovarialtumoren bestimmten wir die Konzentrationen von IL-6 im Serum und in der Peritonealflüssigkeit bzw. Aszites. In Tabelle 1 sind die wesentlichen histologischen Befunde im Patientinnenkollektiv zusammengefaßt dargestellt.

Tabelle 1.

Patientinnen-Kollektiv

Ovarialkarzinome Endometriose entzündl. Adnextumor versch. benigne Tumoren

Gesamt

Wir verwendeten einen kommerziell erhältlichen IL-6-Elisa (Quantikine, Fa. Biermann), dessen Sensitivität 0,35 pg/ml beträgt. Die Proben wurden direkt aus dem OP gekühlt ins Labor gebracht und dort nach Zentrifugation bei -70° C bis zur Bestimmung eingefroren.

Ergebnisse

Die systemischen IL-6-Konzentrationen bei den benignen Tumoren lagen zwischen 0–8,1 pg/ml bzw. 0–50,5 pg/ml bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen. In über der Hälfte der Fälle mit gutartigen Neubildungen waren keine meßbaren IL-6-Spiegel nachweisbar und die durchschnittliche Konzentration betrug 0,5 pg/ml. In der Gruppe der bösartigen Neubildungen lag der Mittelwert im Serum bei 6,2 pg/ml (Median: 0,8 pg/ml).

Die in der Peritonealflüssigkeit gemessenen Konzentrationen variierten bei den Patientinnen mit benignen Tumoren von 0–85,6 pg/mg. Der Maximalwert wurde bei einer Patientin mit ausgedehnter Endometriose gemessen, wie überhaupt bei 75 % der Endometriosepatientinnen z. T. deutliche IL-6-Spiegel nachgewiesen

FIGO-Stadien

I/II

III/IV

Serum

Peritonealf.

Abb. 1. Stadien korrelierte Medianwerte der IL-6-Bestimmungen im Serum und in der Peritonealflüssigkeit bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

werden konnten. Der Mittelwert in dieser Gruppe betrug 6.3 pg/mg (Median: 0.6 pg/mg). Bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinomen konnte nur in 1 Fall kein IL-6 in der Peritonealflüssigkeit gemessen werden. Sowohl der Maximalwert mit 154.2 pg/mg als auch der Mittel- (20.6 pg/mg) und der Medianwert (5.0 pg/mg) waren gegenüber den Werten in der Patientinnengruppe mit benignen Tumoren deutlich erhöht.

Zur Klärung der Frage, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Tumorausbreitung und den gemessenen IL-6-Konzentrationen steht, wurden die Patientinnen mit Ovarialkarzinomen in eine Gruppe mit geringer Tumormasse entsprechend den FIGO-Stadien I/II (n = 8) und in eine Gruppe mit fortgeschrittener Tumorausbreitung FIGO-Stadien III/IV (n = 7) eingeteilt. 3 Patientinnen, die wegen eines Rezidivs behandelt wurden, sind wegen des möglichen Einflusses vorangegangener Therapiemaßnahmen hierbei nicht berücksichtigt. Abbildung 1 zeigt den Vergleich der jeweiligen

Medianwerte in beiden Körperkompartimenten in den entsprechenden Gruppen.

Schlußfolgerungen

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen lassen sich sowohl im Serum als auch insbesondere lokal in der Peritonealflüssigkeit deutlich höhere IL-6-Level nachweisen als in den

frühen FIGO-Stadien I/II. Ähnliche Ergebnisse wurden von Berek und Mitarb. berichtet. die ebenfalls eine Korrelation zwischen Tumorausbreitung und gemessenen IL-6-Konzentrationen fanden.

Auch bei gutartigen Veränderungen an den Ovarien – insbesondere bei Patientinnen mit Endometriose – finden sich meßbare IL-6-Spiegel.

Es wäre somit durchaus denkbar. daß durch die angenommene neoangiogenetische Potenz von IL-6 die Implantation von Zellen im Peritoneum begünstigt wird.

Literatur

Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T: Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *Faseb J.* 4: 2860–2867(1990).

B. Berek JS

Chung C

Kaldi K et al,: Serum In-terleukin-6 Levels correlate with disease status in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164: 1038–1043 (1991).