

Asociación entre antígeno prostático específico y receptor soluble de interleuquina 6 en cáncer de próstata

Association between prostate specific antigen and soluble interleukin 6 receptor in prostate cancer

Jessica Anabella Mussi Stoizik, Diego Nicolás Messina, Carla Antonella Corte, Diego Damián Del Balzo, María Virginia Avena Álvarez, Rafael Fernando Pérez Elizalde

Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Universidad Juan Agustín Maza, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte por enfermedades neoplásicas en varones en la mayoría de las sociedades occidentales. El antígeno prostático específico (PSA, por las siglas en inglés de prostatic-specific antigen) es el marcador tumoral actualmente utilizado para su detección precoz. Dentro del proceso inflamatorio, la interleuquina 6 juega un papel crucial y se debe tener en cuenta que su acción depende de la presencia de su receptor. Por consiguiente, este podría ser un marcador más preciso de su actividad, y su forma soluble ser más específica aún de los niveles biológicamente activos.

Objetivo: Determinar la asociación entre PSA y receptor soluble de Interleuquina 6 (RslL-6) en pacientes con y sin CaP.

Material y método: Se evaluó una muestra de 54 varones de entre 50 y 75 años, incluidos al azar a partir de una consulta urológica de rutina. Se dividió la muestra en tres grupos: control (N = 24), alto riesgo (N = 11) y CaP (N = 19). Se analizaron las variables edad, índice de masa corporal, y los valores bioquímicos PSA y RslL-6 en suero de la muestra en estudio.

Resultados: El PSA se correlacionó positivamente con los valores séricos de RslL-6 ($r = 0,310$; $p = 0,022$) y, en los individuos con CaP, la relación fue significativamente mayor ($r = 0,572$; $p = 0,010$).

Conclusiones: Los procesos inflamatorios mediados por RslL-6 se hallarían relacionados con la progresión tumoral en el CaP. Esta podría atribuirse a la acción del complejo RslL-6/IL-6 como factor de crecimiento en las células prostáticas neoplásicas.

Palabras clave: Antígeno prostático específico, cáncer de próstata, marcador bioquímico, inflamación, interleuquina 6, receptor soluble de interleuquina 6.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer (PCa) is the second cause of death from neoplastic diseases in men in most Western societies. Prostate specific antigen (PSA) is the tumor marker currently used for its early detection. Within the inflammatory process, interleukin 6 plays a crucial role and it must be taken into account that its action depends on the presence of its receptor, therefore, it can be a more accurate marker of its activity and its soluble form can be more specific still.

Objective: To determine the association between PSA and soluble receptor of Interleukin 6 (SRIL-6) in patients with and without PCa.

Materials and methods: A sample of 54 men between 50 and 75 years old, selected from a routine urological examination, was evaluated. The sample was divided into three groups: control (N = 24), high risk (N = 11) and PCa (N = 19). Age, body mass index and biochemical values PSA and SRIL-6 were analyzed in serum.

Results: PSA positively correlated with serum SRIL-6 ($r = 0.310$, $p = 0.022$), and in PCa men this ratio was higher ($r = 0.572$, $p = 0.010$).

Conclusions: Inflammatory processes mediated by SRIL-6 may be related to tumor progression in PCa. It could be attributed to the action of the SRIL-6 / IL-6 complex as a growth factor in neoplastic prostate cells.

Keywords: Prostate specific antigen, prostate cancer, biochemical markers, inflammation, interleukin 6, soluble interleukin 6 receptor.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte por enfermedades neoplásicas en varones. En la mayoría de las sociedades occidentales suele ser una enfermedad de edad avanzada, y su incidencia aumenta en forma progresiva con los años de vida, lo cual señala la importancia de su pronóstico y detección temprana.¹⁻³

El antígeno prostático específico (PSA) sérico es producido por el tejido prostático. Es uno de los biomarcadores más importantes para detectar CaP, orienta decisiones sobre biopsias de próstata y ofrece una forma de controlar la progresión de la enfermedad. Actualmente, se utiliza para realizar un pronóstico de riesgo a largo plazo de cáncer clínicamente relevante y para detectar recidivas posoperatorias y metástasis.⁴⁻⁷

Durante la carcinogénesis, podría existir una asociación entre la elevada expresión de citoquinas proinflamatorias, tales como interleuquina 1, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 6 (IL-6), con los niveles séricos elevados de PSA y su progresión.⁸ Además, se conoce que algunas células sanguíneas plasmáticas (tal como la relación de neutrófilos - linfocitos, un marcador simple de respuesta inflamatoria sistémica, que ha demostrado ser un pronosticador para algunas neoplasias malignas sólidas, con o sin combinación de PSA), pueden funcionar como un nuevo biomarcador para predecir cáncer de próstata.⁹ Por ello, un mayor conocimiento de los mecanismos biológicos de esta asociación ampliaría los conocimientos acerca de esta neoplasia, lo que redundará no solo en la comprensión del proceso fisiopatológico, sino también en la posibilidad de nuevas medidas terapéuticas y diagnósticas, empleando marcadores que contribuyan a la información aportada por el PSA.

Dentro del proceso inflamatorio, la IL-6 es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos celulares, tales como macrófagos, células dendríticas, linfocitos, células endoteliales y fibroblastos. Al mismo tiempo, promueve el proceso a través de la expansión y la activación de las células T, la diferenciación de las células B y la inducción de reactantes de fase aguda, modulando la respuesta inmune adaptativa y la hematopoyesis.¹⁰ Por otro lado, el receptor que media la acción biológica de la IL-6

consta de 2 glicoproteínas unidas a membrana, una subunidad que corresponde al receptor de interleuquina 6 (RIL-6) y un elemento de transducción de señal (gp130). En suero, se ha identificado una forma soluble del receptor de IL-6 (RsIL-6), la cual une a la citoquina con una afinidad similar a la de su contraparte de membrana y prolonga la vida media plasmática de la IL-6.¹¹ Por lo demás, durante la inflamación se debe tener en cuenta que la acción de la IL-6 depende de la presencia de su receptor y, por consiguiente, este podría ser un marcador más preciso de su actividad y más específico aún su forma soluble, que correspondería a su nivel biológicamente activo. En este contexto, diversos estudios han demostrado que la expresión del RIL-6 fue significativamente mayor en el tejido de cáncer de próstata que en el tejido normal¹² y que los niveles en plasma de su forma soluble se elevan en pacientes con CaP con metástasis en hueso y, asimismo, se asocian con niveles preoperatorios de PSA¹³ y con el volumen del tumor prostático.¹⁴ De esta manera, cuando se habla de capacidad inflamatoria de IL-6 en los procesos celulares, se debe tener en consideración no solo la acción de la IL-6 en sí, sino también del RsIL-6 y de los mecanismos implicados en su activación.¹⁵

Debido a todo lo expuesto, el objetivo del presente trabajo fue determinar la asociación entre RsIL-6 y PSA en pacientes con y sin CaP en la población mendocina, con el fin de establecer la relación entre los dos marcadores para su potencial utilidad en el diagnóstico y seguimiento, enlazando los mecanismos que involucran a este receptor en el desarrollo del cáncer prostático.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

La muestra estudiada estuvo constituida por 54 varones de entre 50 y 75 años seleccionados al azar a partir de una consulta urológica de rutina. Se tuvieron en cuenta ciertos criterios de exclusión, tales como pacientes de edad mayor a 75 años; presencia de tumores urológicos, exceptuando cáncer de próstata; individuos con próstata mayor a 30 gramos, con trastornos hemorrágicos por biopsias; sujetos con sonda

vesical permanente, con enfermedades crónicas, como insuficiencia renal, hepática o respiratoria, o con CaP diagnosticado con más de 5 años de antigüedad. Además, los voluntarios fueron clasificados en tres grupos, según los criterios mencionados en la **Tabla I**.

- Grupo control: 24 individuos sin riesgo aparente de CaP y sin enfermedad clínica ni bioquímicamente detectable (PSA menor a 4 ng/mL), con tacto rectal normal.
- Grupo alto riesgo: 11 individuos con riesgo aparente de CaP, con enfermedad clínica y/o bioquímicamente detectable (PSA mayor a 4 ng/ml), con tacto rectal anormal, con biopsia prostática ecodirigida negativa.
- Grupo CaP: 19 individuos con CaP hormonosensible recientemente diagnosticado con biopsia prostática ecodirigida positiva. En este sentido, se incluyeron únicamente aquellos individuos cuyo diagnóstico fue posterior a la participación en el estudio; entre ellos, según el sistema de puntuación de Gleason, 13 de grado bajo, 5 de grado medio y 1 de grado alto.

Diseño del estudio

En el presente estudio, de tipo descriptivo transversal, los voluntarios fueron citados a una consulta urológica, en la cual se evaluó:

Consulta urológica de rutina

- Historia clínica: la presencia o no de factores de riesgo de CaP, tales como edad (el riesgo de CaP aumenta con ella, especialmente después de los 50 años), raza (los hombres de raza negra presentan un mayor riesgo de CaP que los de raza blanca) y antecedentes familiares de CaP o de

cáncer de mama (ambos son hormonosensibles).

- Tacto rectal: efectuado por un urólogo en la primera consulta. Por detalles, consultar cita 16.
- Ecografía transrectal y biopsia de próstata ecodirigida: realizada vía transrectal con equipo de ecografía Marca BK Medical, modelo Flex Focus 800, con transductor Anorectal 3D 2052 (Dinamarca), sin preparación intestinal y con antibioticoterapia una hora antes (750 mg de ciprofloxacina por vía oral, en única dosis). En aquellos casos de sospecha de tumor, se introdujo una aguja de punción y se obtuvieron biopsias por sextantes con cilindros de 1,5 cm.

Entrevista nutricional

Todos los voluntarios fueron sometidos a una evaluación de peso, el cual se midió en una balanza marca CAM, modelo P-1003, capacidad 150 kg y 100 g de precisión (Argentina) y talla, la cual se midió en el estadiómetro metálico de la misma balanza, con una escala de 1 a 200 cm y una precisión de 0,5 cm. A partir de estas variables, se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC). La importancia de determinar el IMC en los tres grupos de estudio y corroborar su homogeneidad radica en la hemodilución del PSA a medida que aumenta el volumen corporal, según resultados publicados por nuestro equipo.¹⁷

Análisis de laboratorio

Para la determinación de los parámetros bioquímicos, la muestra se obtuvo mediante una extracción de 10 ml de sangre venosa, la cual fue recogida en tubos con gel de separado rápido. Luego de centrifugarla, se separó el suero y se dosaron los niveles de PSA y RsIL-6.

Tabla I: Criterios de inclusión y exclusión entre grupos

CONTROL	ALTO RIESGO	CaP
Individuos sin riesgo aparente de CaP.	Individuos con alto riesgo.	Individuos con CaP diagnosticado recientemente.
PSA < 4 ng/mL.	PSA > 4 ng/mL.	PSA > 4 ng/mL.
Tacto rectal normal.	Tacto rectal anormal.	Tacto rectal anormal.
No se realizó biopsia por presentar tacto rectal normal	Biopsia prostática negativa	Biopsia prostática positiva

- Medición de PSA: se utilizó el método de laboratorios AxSYM Abbott por ensayo inmunoenzimático con micropartículas (MEIA).
- Medición de RsIL-6: se cuantificó mediante quimioluminiscencia, ensayo inmunométrico secuencial en fase sólida marcado enzimáticamente, utilizando el sistema automatizado IMMULITE® 2000 (Diagnostic Products Corporation, EE. UU.).
- Todos los voluntarios que participaron firmaron un consentimiento escrito a un protocolo previamente aprobado por el Círculo Médico de Mendoza (Mendoza, Argentina).

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva, se utilizó la media aritmética como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión, mediante el programa estadístico PASW Statistics® 18 para Windows© (IBM©, Nueva York, EE. UU.). Para la estadística inferencial, se utilizó ANOVA I, Test de Bonferroni como *post hoc* y correlación de Spearman, y se estableció significancia estadística con un $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la **Tabla II** se detallan las características de la muestra estudiada en su totalidad. Se describen las variables: edad, IMC y los valores bioquímicos PSA y RsIL-6. En lo que respecta al IMC, puede observarse que su valor medio correspondió a la categoría de sobrepeso, es decir, estuvo comprendido entre los 25 y los 30 kg/m².

Además, la **Tabla III** detalla dichas variables en los grupos en los cuales se dividió la muestra. Como puede observarse, se hallaron diferencias significativas entre los valores obtenidos de PSA del grupo control y del CaP. Las demás variables analizadas no mostraron diferencias significativas entre los grupos. En la **Figura 1** se aprecia la distribución del PSA en el grupo de voluntarios con CaP.

Por otra parte, y con el fin de analizar la asociación entre los valores obtenidos del RsIL-6 y de PSA, se procedió a efectuar la correlación de Spearman dada la no normalidad de las variables. En la **Figura 2** se observan dichos valores, los cuales se correlacionaron positivamente con $r = 0,310$ ($p = 0,022$). Por último, en la **Figura 3** se detalla esta misma asociación en los individuos con CaP, en los cuales la relación fue significativamente mayor ($r = 0,572$; $p = 0,010$).

Tabla II: Características generales de la muestra.

Variables	Media	Desviación estándar
Edad (años)	61,42	6,77
IMC (Kg/m ²)	29,66	4,36
PSA (ng/mL)	4,27	7,34
RsIL-6 (UI/mL)	330	193

DISCUSIÓN

En la presente investigación se pudieron apreciar relaciones significativas entre los valores de RsIL-6 y PSA, especialmente en los pacientes con cáncer de próstata. Dicha asociación podría atribuirse a la acción del complejo RsIL-6/IL-6 en las células tumorales prostáticas, lo cual pone en evidencia la

Tabla III: Variables según grupos de estudio.

Variables	Control	Alto Riesgo	CaP	p
N	24	11	19	
Edad (años)	60,43 ± 6,40	59,17 ± 6,86	63,58 ± 6,96	n.s.
IMC (Kg/m ²)	29,35 ± 5,24	28,92 ± 4,34	30,63 ± 3,39	n.s.
PSA (ng/mL)	1,67* ± 1,03	4,14 ± 2,69	4,01* ± 4,01	0,013
RsIL-6 (UI/mL)	313,78 ± 182,67	341,25 ± 222,06	332,37 ± 188,51	n.s.

Figura 1: Distribución de la variable PSA en pacientes con CaP

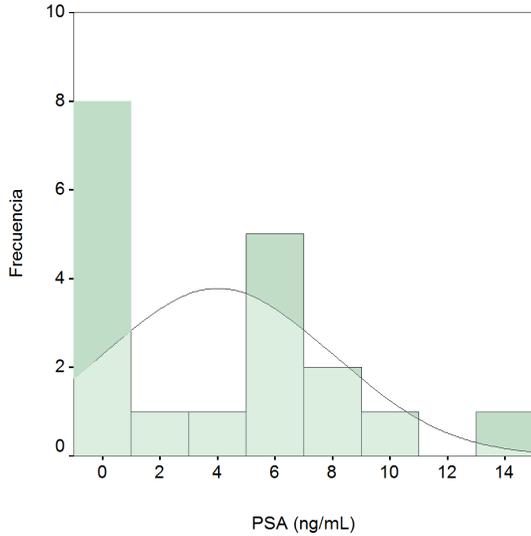


Figura 2: Correlación entre PSA y RslL-6

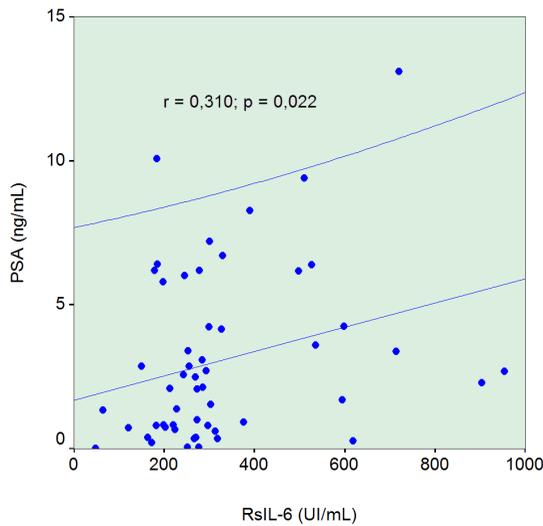
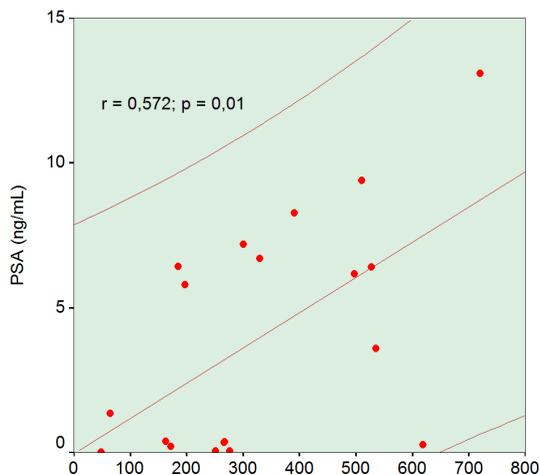


Figura 3: Correlación entre PSA y RslL-6 en pacientes con Cap



conexión existente entre los procesos inflamatorios mediados por RsIL-6 y la carcinogénesis prostática. Esto proyectaría su utilidad como marcador bioquímico de la enfermedad.

El PSA, prueba diagnóstica que redujo significativamente la mortalidad por CaP,¹⁸ ha sido asociado con niveles plásmaticos de RsIL-6 y logró, asimismo, optimizar la capacidad de predecir la progresión bioquímica en pacientes con CaP.¹⁹ De la misma forma, los hallazgos sugieren que la determinación en suero del RsIL-6 preoperatorio es útil como biomarcador de pronóstico²⁰ y su incorporación mejoraría aún más la capacidad para identificar pacientes con alto riesgo de recidiva bioquímica después de la prostatectomía radical.²¹ En otro estudio, su determinación posoperatoria ha limitado su utilidad clínica en el CaP, no así la determinación del factor de crecimiento transformante-beta 1, el cual se postula como fuerte predictor de progresión bioquímica.²² Investigaciones recientes han demostrado que los niveles séricos de IL-6 fueron superiores en pacientes con CaP, comparados con aquellos con hiperplasia benigna de próstata. Además, la interleuquina se relacionó con el score de Gleason.²³ En biopsias de tumores prostáticos, la expresión de IL-6 e IL-2 fue significativamente mayor en las zonas cancerosas del tejido, en comparación con las zonas de tejido normal.¹² Sin embargo, otra investigación de tipo casos y controles mostró que no existe asociación entre marcadores inflamatorios (entre ellos, IL-6) y la presencia y el grado del CaP, en una muestra de afroamericanos.²⁴

Por otro lado, respecto a los mecanismos involucrados en la transducción de señales, la cis-señalización (vía clásica) interviene en las actividades antiinflamatorias o regenerativas, mientras que la transeñalización, en la generación y el mantenimiento de enfermedades inflamatorias.²⁵⁻²⁷ Es así que la primera mediada por IL-6 se produce mediante la formación de un complejo entre el receptor y la glicoproteína 130 (gp130), en el cual primero la IL-6 se une al receptor y esta unión atrae a la gp130. Se produce su fosforilación por janus quinasa 2 (JAK2) y posteriormente se reclutan transductores de señales y activadores de transcripción STAT1 y STAT3 que, mediante la dimerización y la fosforilación, se translocan al núcleo y median la transcripción de genes definidos.²⁸ En la

segunda, la IL-6 y su receptor soluble pueden unirse a gp130 en células que no expresan el receptor y que no responden a IL-6.²⁵ De este modo, el RsIL-6 se podría incluir como un marcador molecular de la agresividad, capaz de mantener el crecimiento tumoral.²⁹ Investigaciones *in vitro* mostraron que el antígeno de células madre de próstata (PSCA, por las siglas de *Prostate Stem Cell Antigen*), el cual se encuentra sobreexpresado en CaP, regula la expresión y la secreción de IL-6 en las células cancerosas, a través de las vías de señalización p38/NF-κB, y lleva a un aumento de la invasión y la metástasis de estas células.³⁰ Por otra parte, se ha propuesto que la IL-6 induciría la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular en células de CaP, de una manera andrógeno-dependiente. En ellas se ha detectado el RsIL-6 y, además, se ha observado una inducción de la secreción de PSA en células LN-CaP tratadas con IL-6.³¹

Relacionado con otros tumores, se observó un aumento del RsIL-6 en suero en pacientes con carcinoma de esófago, lo cual fue predictor de un resultado desfavorable.^{32,33} Lo mismo ocurrió en células madre cancerosas, en comparación con las células madre no cancerosas, lo cual sugiere que la IL-6 es un potencial marcador.³⁴

Las limitaciones del presente estudio incluyen un tamaño muestral reducido y no homogéneo entre los grupos estudiados, y el hecho de que no se realizó biopsia en todos los grupos, sino solamente en aquellos de riesgo. Por otra parte, el diseño del estudio, al ser observacional, no permitió evaluar “progresión” de la enfermedad, sino únicamente la asociación estadística de las variables bioquímicas estudiadas en los pacientes con la patología o libres de ella. Futuras investigaciones podrían enfocarse en evaluar el comportamiento de los marcadores en el tiempo relacionados con la evolución de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

En conclusión, los procesos inflamatorios mediados por RsIL-6 se hallan relacionados con la presencia de CaP y con los niveles séricos de PSA en dicha patología. Esta podría atribuirse a la acción del complejo RsIL-6/IL-6 como factor de crecimiento, en las células prostáticas neoplásicas.

Conociendo los mecanismos de la inflamación involucrados, se podría actuar desde la terapia tanto en el paciente con CaP como en la prevención del paciente de alto riesgo (al considerar al RsIL-6 como marcador coadyuvante debido a su correlación con el PSA) y, principalmente, en pacientes con CaP ya establecido.

Agradecimientos

El equipo de investigación agradece a la Universidad Juan Agustín Maza y a la Clínica Andina de Urología, dirigida por el Dr. José Daniel López Laur, por el apoyo otorgado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brawer MK. Prostate cancer: where we have been, where we are, where we are going. *World J Surg.* 2000; 24(10): 1200-04.
2. Freedland SJ, Aronson WJ. Obesity and prostate cancer. *Urology.* 2005; 65(3): 433-39.
3. O'Malley RL, Teneja SS. Obesity and prostate cancer. *Can J Urol.* 2006; 13(2): 11-17.
4. Balcells A. La clínica y el laboratorio. Decimoquinta edición. Salvat editors, S. A.; 1991. p471.
5. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, et al. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta oncol.* 2011; 50(1): 61-75.
6. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999; 162: 293-306.
7. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49: 8-31.
8. Vera San Martín R, Oueslati R, Royuela García M, et al. Antígeno prostático específico, citoquinas pro-inflamatorias y patología prostática (Hiperplasia benigna y Cáncer). Relación con la malignidad. *Arch Esp Urol.* 2009; 62(5): 359-66.
9. Kawahara T, Fukui S, Sakamaki K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prostatic carcinoma in men undergoing needle biopsy. *Oncotarget.* 2015; 6(31): 32169-76.
10. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. Quinta edición. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 2005. p69.
11. Heinrich PC, Graeve L, Rose-John S, et al. Membrane-bound and soluble interleukin-6 receptor: studies on structure, regulation of expression, and signal transduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 762: 222-36.
12. Engelhardt PF, Seklehner S, Brustmann H, et al. Immunohistochemical expression of interleukin-2 receptor and interleukin-6 in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: association with asymptomatic inflammatory prostatitis NIH category IV. *Scand J Urol.* 2015; 49(2): 120-6.
13. Shariat SF, Andrews B, Kattan MW, et al. Plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor are associated with prostate cancer progression and metastasis. *Urology.* 2001; 58(6): 1008-15.
14. Shariat SF, Kattan MW, Traxel E, et al. Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta (1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(6):1992-99.
15. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, y cols. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J.* 2001; 15(1): 43-58.
16. Pokorny CS. Digital rectal examination: indications and technique. *Med J Aust.* 2017; 207(4): 147-8.
17. Messina D, Soto C, Corte C, et al. Relación entre índice de masa corporal y antígeno prostático específico en varones libres de enfermedad prostática. Actualización en Nutrición. 2013; 14(3): 228-35.
18. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366(11): 981-90.
19. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(19): 3573-79.
20. Terracciano D, Bruzzese D, Ferro M, et al. Soluble interleukin-6 receptor to interleukin-6 (sIL-6R/IL-6) ratio in serum as a predictor of high Gleason sum at radical prostatectomy. *Oncol Lett.* 2011; 2(5): 861-64.
21. Shariat SF, Walz J, Roehrborn CG, et al. External validation of a biomarker-based preoperati-

- ve nomogram predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2008; 26(9): 1526-31.
22. Shariat SF, Walz J, Roehrborn CG, et al. Early Postoperative Plasma Transforming Growth Factor- β 1 is a Strong Predictor of Biochemical Progression After Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2008; 179(4): 1593-97.
 23. Siemińska L, Borowski A, Marek B, et al. Serum concentrations of adipokines in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(2): 120-7.
 24. Tulloch-Reid MK, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. Effects of cholesterol, C-reactive protein, and interleukin-6 on prostate cancer risk in a population of African ancestry. *Cancer Causes Control.* 2017; 28(11): 1313-21.
 25. Rose-John, S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(9): 1237-47.
 26. Chalaris A, Schmidt-Arras D, Yamamoto K, et al. Interleukin-6 trans-signaling and colonic cancer associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2012; 30(5): 492-99.
 27. Chalaris A, Garbers C, Rabe B, et al. The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer. *Eur J Cell Biol.* 2011; 90(6-7): 484-94.
 28. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J.* 1998; 334(Pt 2): 297-314.
 29. Azevedo A, Cunha V, Teixeira AL, et al. IL-6/IL-6R as a potential key signaling pathway in prostate cancer development. *World J Clin Oncol.* 2011; 2(12): 384-96.
 30. Liu L, Li E, Luo L, et al. PSCA regulates IL-6 expression through p38/NF- κ B signaling in prostate cancer. *Prostate.* 2017; 77(14): 1389-1400.
 31. Ishii K, Sasaki T, Iguchi K, et al. Interleukin-6 induces VEGF secretion from prostate cancer cells in a manner independent of androgen receptor activation. *Prostate.* 2018; 78(11): 849-56.
 32. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012; 379(9822): 1214-24.
 33. Makuuchi Y, Honda K, Osaka Y, et al. Soluble interleukin-6 receptor is a serum biomarker for the response of esophageal carcinoma to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Sci.* 2013; 104(8): 1045-51.
 34. Yi H, Cho HJ, Cho SM, et al. Blockade of interleukin-6 receptor suppresses the proliferation of H460 lung cancer stem cells. *Int J Oncol.* 2012; 41(1): 310-6.