

L1-CAM 在 I 型子宫内膜癌中的表达及其临床意义

张媛, 张竞, 张庆松, 李胜泽

(蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠 233004)

摘要: [目的] 探讨 L1 细胞黏附分子(L1-CAM)在子宫内膜癌组织中的表达及其与子宫内膜癌临床病理因素的关系。[方法] 应用免疫组化 SP 法检测 90 例子宫内膜癌和 30 例正常子宫内膜组织中 L1-CAM 的表达情况, 分析其与子宫内膜癌各临床病理因素的关系。[结果] 子宫内膜癌组织中 L1-CAM 表达的阳性率为 48.9%(44/90), 显著性高于正常子宫内膜组织表达的阳性率(13.3%, 4/30)($P < 0.05$)。L1-CAM 阳性表达与子宫内膜癌细胞分化、肌层浸润深度、淋巴结转移有关(P 均 < 0.05); 与年龄因素、临床分期、肿瘤病灶大小无关($P > 0.05$)。[结论] L1-CAM 的异常表达与子宫内膜癌的发生发展有关, 检测 L1-CAM 有望作为早期诊断子宫内膜癌及评估预后的重要指标。

关键词: L1 细胞黏附分子; 子宫内膜癌; 临床病理因素; 免疫组化

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)11-1088-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.11.B011

Expression of L1-CAM in Endometrial Carcinoma and Its Clinical Significance

ZHANG Yuan, ZHANG Jing, ZHANG Qing-song, LI Sheng-ze

(First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expression of L1 cell adhesion molecule (L1-CAM) in endometrial carcinoma and its relationship with clinicopathological features. [Methods] Immunohistochemical SP method was used to detect the expression of L1-CAM in 90 samples of endometrial carcinoma and 30 samples of normal endometrium. The relationship between the expression of L1-CAM and the clinicopathological factors of endometrial carcinoma was analyzed. [Results] The positive rate of L1-CAM expression in endometrial carcinoma (48.9%, 44/90) was significantly higher than that in normal endometrium (13.3%, 4/30) ($P < 0.05$). The abnormal expression of L1-CAM was correlated with the differentiation of endometrial carcinoma cells, depth of myometrial invasion and lymph node metastasis (all $P < 0.05$), not correlated with age, clinical stage and tumor size of endometrial carcinoma (all $P > 0.05$). [Conclusion] L1-CAM is over-expressed in endometrial carcinoma, and it is correlated with the clinicopathological features of the cancer.

Subject words: L1-cell adhesion molecule; endometrial carcinoma; clinicopathological factors; immunohistochemistry

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖道常见的恶性肿瘤, 根据 Bokhman 分型标准将 EC 分为两型: I 型(雌激素依赖型)和 II 型(非雌激素依赖型)。子宫内膜癌至今一直没有一个比较敏感和理想的标志物来预测和评价预后以及治疗效果。目前临床应用最多的是通过血 CA125、HE4 以及组织中雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)来指导术后辅助治疗和评价预后、判定疗效。L1 细胞黏

附分子(L1-cell adhesion molecule, L1-CAM)是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中一员。近年来研究发现 L1-CAM 与多种恶性肿瘤关系密切, 且与肿瘤的发生发展以及侵袭转移密切相关^[1]。我们应用免疫组化的方法检测 EC 组织中 L1-CAM 的表达情况, 并分析 L1-CAM 表达与 EC 临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

90 例子宫内膜癌患者均选自 2011 年 1 月至

通讯作者: 张竞, 主治医师、讲师, 硕士; 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤妇科, 安徽省蚌埠市龙子湖区长淮路 287 号(233004); E-mail: zhangjing1179@163.com

收稿日期: 2018-07-02; 修回日期: 2018-09-16

2013年4月蚌埠医学院第一附属医院肿瘤妇科。病例纳入标准:①首次经刮宫病理证实为子宫内膜癌的患者,并手术切除;②术前未接受任何放、化疗者;③未接受激素类药物治疗的患者。排除标准:①妊娠期以及哺乳期妇女;②心脏功能不全者;③肝、肾功能障碍者;④合并有其他妇科疾病者;⑤合并有其他恶性肿瘤者。所有病例病理类型均为I型,即子宫内膜样腺癌。另选取因子宫肌瘤行全子宫切除术的正常子宫内膜组织30例作为对照。

EC病例均有完整的存档临床病理资料。90例EC患者年龄36~71岁,平均年龄(56.23±11.05)岁,绝经前46例,绝经后44例;病理分级I级20例,II级28例,III级42例,即高、中分化(I~II级)48例,低分化(III级)42例;临床分期FIGO I期47例,II期43例;肿瘤病灶大小<5cm者50例,病灶大小≥5cm者(弥漫型)40例;<1/2肌层浸润者59例,≥1/2肌层浸润者31例。90例EC病例行淋巴结清扫者共65例;其中淋巴结转移18例,无淋巴结转移47例。另外,选取30例正常子宫内膜组织作为对照,正常子宫内膜组年龄40~72岁,平均年龄55.71±11.89岁,两组间年龄因素、绝经情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究获得医院伦理委员会批准,研究对象均知情同意并在知情同意书上签字。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂

鼠抗人L1-CAM抗体来自Abcam公司,SP试剂盒、DAB显色试剂盒来自北京中杉金桥生物技术有限公司提供。各步骤均按试剂盒说明书严格操作。

1.2.2 检测方法

采用4%中性福尔马林固定子宫内膜癌、正常子宫内膜标本,以石蜡包埋处理后切成厚度4μm的连续切片,并将其烤干。采用免疫组化链霉亲和素-生物素酶复合物(SP)法检测各标本组织中L1-CAM的表达水平,严格按照试剂盒说明进行相关操作,一抗均按照1:100比例稀释,以已知阳性切片为对照,PBS液代替一抗为空白对照。

1.2.3 结果判定

免疫组化结果由两名病理科专业诊断医师判定,盲法读片观察结果。以棕黄色颗粒

物质出现在细胞质和(或)细胞膜判定为L1-CAM阳性,染色定位于肿瘤细胞边缘、中心以及弥漫分布,根据细胞阳性比率和染色强度进行评定和分析,阳性比率评分0分(0%)、1分(0~10%)、2分(10%~50%)、3分(>50%),染色强度记分:0分(不着色)、1分(着色淡)、2分(着色中)、3分(着色深)。每张切片的阳性比率评分×染色程度评分结果为最后得分。0~1分为阴性,>2分为阳性^[2]。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS19.0软件录入及统计分析。计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 L1-CAM在子宫内膜癌和正常子宫内膜中表达

L1-CAM在30例正常子宫内膜组织中阳性表达率为13.3%(4/30),在90例子宫内膜癌组织中的阳性率为48.9%(44/90)。两组L1-CAM表达阳性率比较差异有显著性($\chi^2=11.85, P<0.05$)(Table 1, Figure 1)。

2.2 L1-CAM阳性表达与子宫内膜癌临床病理因素的关系

子宫内膜癌低分化组L1-CAM表达阳性率显著性高于高、中分化组($\chi^2=7.47, P<0.01$);在肌层浸润深度>1/2组显著性高于肌层浸润深度<1/2组($\chi^2=4.62, P<0.05$)。在有淋巴转移组的阳性表达显著性高于无淋巴转移组($\chi^2=4.58, P<0.05$)。L1-CAM表达的阳性率与年龄、绝经情况、肿瘤病灶大小、临床分期无统计学意义相关(P 均>0.05)(Table 2)。

3 讨论

L1细胞黏附分子(L1-CAM)是一种介导细胞间及细胞与胞外基质间粘附作用的跨膜糖蛋白,分子量为200~220KD,其胞外域由6个免疫球蛋白样结构域和5个纤维蛋白样结构域组成^[3]。L1-CAM在人

Table 1 Expression of L1-CAM in endometrial carcinoma and normal endometrium

Tissue	N	L1-CAM		Positive rate(%)	χ^2	P
		+	-			
Normal endometrium	30	4	26	13.3	11.85	<0.05
Endometrial carcinoma	90	44	46	48.9		

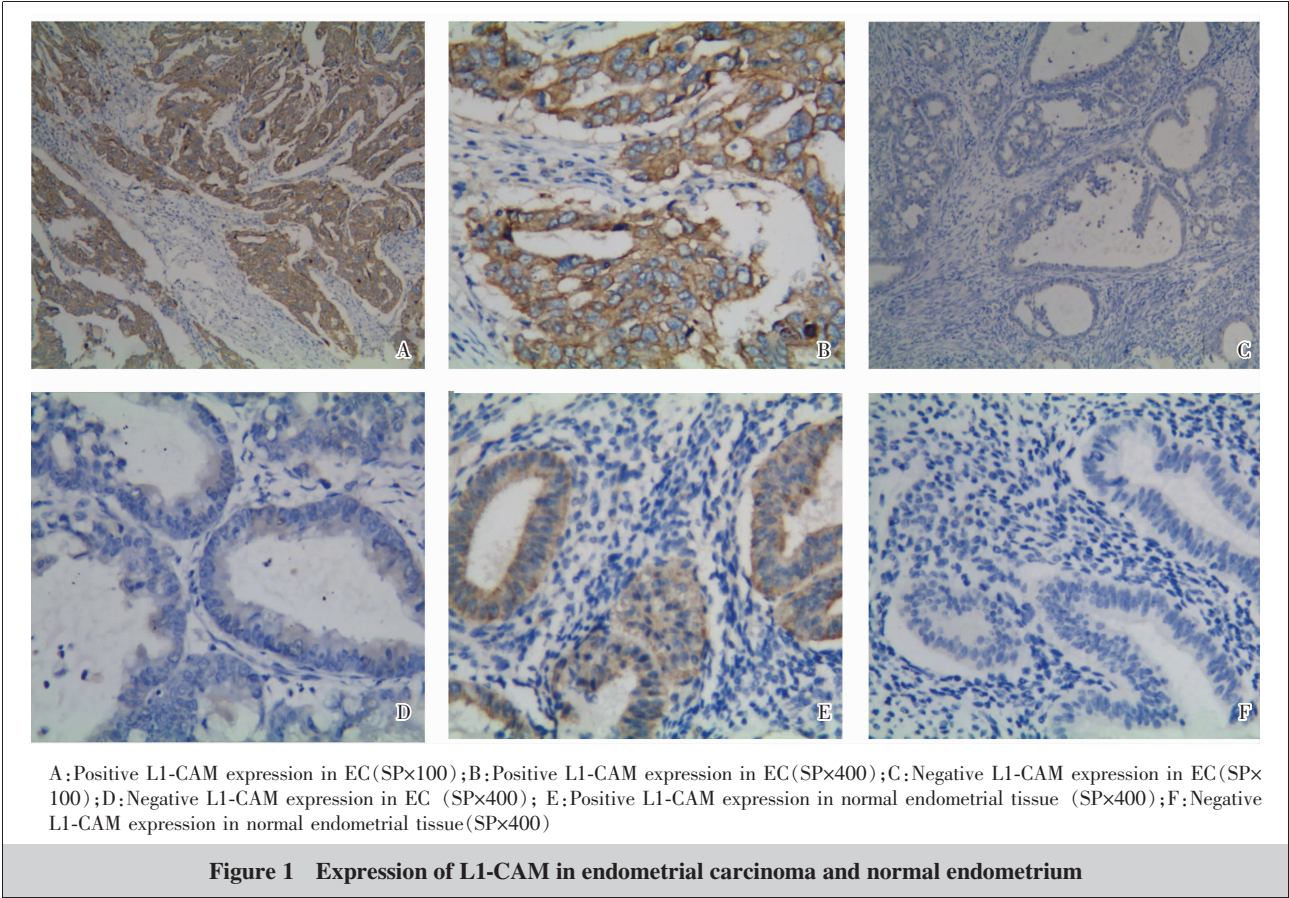


Table 2 Relationship between L1-CAM positive expression and the clinicopathological parameters of endometrial carcinoma

Pathological factors	N	L1-CAM(n/%)		χ^2	P
		+	-		
Ages(years old)					
<52	48	21(43.7)	27(56.3)	1.09	>0.05
≥52	42	23(54.8)	19(45.5)		
Menopause					
Yes	46	20(43.4)	26(56.6)	1.10	>0.05
No	44	24(54.5)	20(45.5)		
FIGO stage					
I	47	25(53.2)	22(46.8)	0.73	>0.05
II	43	19(44.2)	24(55.8)		
Tumor size (cm)					
<5	50	26(52.0)	24(48.0)	0.44	>0.05
≥5	40	18(45.0)	22(55.0)		
Cell differentiation					
Low	42	27(64.3)	15(36.7)	7.47	<0.01
High and Medium	48	17(35.4)	31(64.6)		
Depth of myometrial infiltration					
<1/2	59	24(40.7)	35(59.3)	4.62	<0.05
≥1/2	31	20(64.6)	11(35.4)		
Lymph node metastasis *					
Yes	18*	13(72.2)	5(27.8)	4.58	<0.05
No	47*	20(42.6)	27(57.4)		

Note *:In 90 cases of endometrial carcinoma,65 cases underwent lymphadenectomy.

类多种恶性肿瘤如黑色素瘤、乳腺癌、结直肠癌、肾癌、卵巢癌等肿瘤中表达增高,并参与肿瘤的进展、侵袭和转移,在肿瘤的发生发展中扮演了重要角色^[4]。其机制可能与肿瘤的上皮间质转化(EMT)^[5]相关。EMT被认为是在肿瘤转移的早期阶段发挥重要作用。E-钙黏蛋白的下调或缺失是发生 EMT 的核心标志,而研究发现 L1-CAM 可通过抑制 E-钙黏蛋白的形成,激活 Wnt/ β -catenin 信号传导通路来启动 EMT 途径,从而促进肿瘤细胞侵袭、扩散和转移。

张超等^[6]分析了 97 例乳腺浸润性微乳头癌(IMPC)中 L1-CAM 表达,L1-CAM 在正常乳腺组织中不表达,在 IMPC 中阳性表达率为 50.5%(49/97),与肿瘤脉管侵犯、淋巴结转移相关。Doberstein 等^[7]报道了 L1-CAM 表达与肾透明细胞癌患者生存期明显缩短有关,若将 L1-CAM 表达下调可降低肾癌细胞增殖,并证明 L1-CAM 对雷帕霉素、苏尼替尼和顺铂等化疗药物产生耐药性,认为

L1-CAM 可作为判断肾透明细胞癌预后较为理想的指标。Ben 等^[8]研究表明胰腺癌患者中 L1-CAM 阳性表达与其淋巴结转移、血行播散及周围神经转移相关($P<0.05$)。罗庆伟等^[9]研究结果显示 L1-CAM 在结直肠癌组织中的表达高于癌旁组织中的表达,且 L1-CAM 表达量与肿瘤的分化程度相关($P<0.01$)。也有学者通过研究 L1-CAM 与卵巢癌的关系,发现 L1-CAM 高表达者预后差^[10],可作为预测卵巢癌预后的一项标志物。

对于 L1-CAM 在子宫内膜癌方面的研究,有学者^[5]报道子宫内膜癌组织中 L1-CAM 表达与子宫内膜癌的侵袭性、组织类型、肌层浸润深度和淋巴结转移明显相关,L1-CAM 阳性者预后较差。L1-CAM 可作为预测早期子宫内膜癌预后的一个生物学指标^[11]。Zeimet 等^[12]回顾性分析了 1021 例子宫内膜癌术后样本 L1-CAM 的表达情况,L1-CAM 阳性表达率为 17.7%,阳性表达病例在随访中发现有 51.4%的复发率,较 L1-CAM 阴性病例的复发率 2.9%有显著性差异,可以推断 L1-CAM 有可能作为子宫内膜癌评测预后的指标。

本研究结果显示,L1-CAM 在正常子宫内膜组织中低表达,阳性率仅为 13.3%(4/30),且这 4 例只在细胞膜见少量弱阳性表达,细胞质中无表达。L1-CAM 在子宫内膜癌组织中阳性表达率为 48.9%(44/90),主要在细胞质和细胞膜中表达,明显高于正常子宫内膜组织,说明 L1-CAM 与子宫内膜癌的发生发展密切相关。本研究也证实,L1-CAM 阳性表达率与细胞分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移有关。肿瘤细胞分化越低,L1-CAM 阳性表达越高;且 L1-CAM 在深肌层($\geq 1/2$ 肌层)浸润的阳性表达率也明显高于浅肌层浸润。同时,L1-CAM 在有淋巴结转移的子宫内膜癌中阳性表达率显著性增高,提示 L1-CAM 在子宫内膜癌发生侵袭和淋巴结转移中发挥重要的作用。

综上所述,L1-CAM 在子宫内膜癌组织中高表达,其表达与肿瘤细胞分化程度、浸润深度、淋巴结转移相关,L1-CAM 可作为评估子宫内膜癌患者预后的标志物,为子宫内膜癌的诊疗提供新的帮助。

参考文献:

- [1] Weidle UH, Eggle D, Klostermann S. L1-CAM as a target for treatment of cancer with monoclonal antibodies [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(12):4919-4931.
- [2] Versluis M, Plat A, de Bruyn M, et al. L1CAM expression in uterine carcinosarcoma is limited to the epithelial component and may be involved in epithelial-mesenchymal transition [J]. *Virchows Archiv*, 2018, 18(9):2444-2448.
- [3] Hortsch M. Structural and functional evolution of the L1 family: are four adhesion molecules better than one? [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2000, 15(1):1-10.
- [4] Altevogt P, Doberstein K, Fogel M. L1CAM in human cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(7):1565-1576.
- [5] Huszar M, Pfeifer M, Schirmer U, et al. Up-regulation of L1CAM is linked to loss of hormone receptors and E-cadherin in aggressive subtypes of endometrial carcinomas [J]. *J Pathol*, 2010, 220(5):551-561.
- [6] Zhang C, Fan Y, Li WD, et al. Expression and significance of L1-CAM in invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2013, 40(4):198-201. [张超, 范宇, 李伟东, 等. L1-CAM 在乳腺浸润性微乳头状癌的表达及其意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(4):198-201.]
- [7] Doberstein K, Wieland A, Lee SB, et al. L1-CAM expression in ccRCC correlates with shorter patients survival times and confers chemoresistance in renal cell carcinoma cells [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(3):262-270.
- [8] Ben QW, Wang JC, Liu J, et al. Positive expression of L1-CAM is associated with perineural invasion and poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8):2213-2221.
- [9] Luo QW, Li ZH, Ye H, et al. Expression of L1 cell adhesion molecule is associated with tumor prognosis in colorectal cancer [J]. *Chin J Exp Surg*, 2016, 33(3):592-593. [罗庆伟, 李志红, 叶辉, 等. 细胞黏附分子 L1 在结直肠癌组织的表达及意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(3):592-593.]
- [10] Zechini S, Bianchi M, Colombo N, et al. The differential role of L1 in ovarian carcinoma and normal ovarian surface epithelium [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(4):1110-1118.
- [11] Abdel Azim S, Sprung S, Mutz-Dehbalaie I, et al. L1CAM and HER2 expression in early endometrioid uterine cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(4):356-363.
- [12] Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multi-center evaluation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(15):1142-1150.