

Význam L1CAM jako prognostického faktoru u karcinomu endometria

Jaroslav Klát, Aleš Mladěnka, Eva Matejková

Gynekologicko-porodnická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Cíl studie: Podat přehled současné literatury zabývající se významem přítomnosti L1cell adhesion molecule (L1CAM) u pacientek s endometriálním karcinomem.

Metodika: Vyhledávání relevantních studií zaměřených na endometriální karcinom a L1CAM pomocí databáze MEDLINE pomocí slov: endometrial cancer AND L1CAM v časovém rozmezí od roku 2000 do září 2017.

Závěr: L1CAM je nezávislý prognostický faktor pro zhoršené celkové přežití, progresi nemoci a je spojen s pokročilým onemocněním a high-risk histologií karcinomu endometria. Možnost využití L1CAM jako předoperačního stratifikačního faktoru pro provedení systematické lymfadenektomie, nebo pooperačně k adjuvantní léčbě je slibnou metodou, musí však být ještě potvrzena dalšími prospektivními studiemi.

Klíčová slova: L1CAM, endometriální karcinom, prognostický faktor.

The role of L1CAM as a prognostic factor in endometrial cancer

Objective: To summarize the knowledge about the role of L1CAM in endometrial cancer patients.

Methods: Searching MEDLINE of the original studies related to L1CAM and endometrial cancer from 2000 to September 2017 by using a searching terms: endometrial cancer AND L1CAM.

Results: L1CAM is an independent predictor for poor survival, progression of disease, and is associated with advanced stage, high-risk endometrial cancer. Preoperative selection of patients to lymphadenectomy or postoperative selection of patients to tailor adjuvant treatment depending on L1CAM positivity is promising, but should be confirmed by prospective trials.

Key words: L1CAM, endometrial cancer, prognostic factor.

Úvod

Endometriální karcinom je nejčastějším gynekologickým nádorem v rozvinutých zemích. V současné době je používána dualistická klasifikace endometriálního karcinomu na typ I a typ II, které mají rozdílnou patogenezi i klinické chování. Endometroidní karcinom I typu tvoří 80 % všech karcinomů, histologicky se jedná o endometroidní adenokarcinom vznikající na podkladě atypické hyperplazie endometria. Endometroidní karcinom II typu je non-endometroidní histologie (serózní adenokarcinom, clear cell karcinom) a vzniká v atrofickém endometriu bez spojitosti s hyperestrinním stavem.

Základní léčebnou modalitou je chirurgická léčba, která sestává z provedení hysterektomie s oboustrannou adnexetomii a dle předoperačních rizkových faktorů, jako je grade, stage a histologický typ nádoru je připojena i pánevní/paraortální lymfadenektomie, provedená buď laparotomicky, laparoskopicky anebo roboticky (1). Pacientky s endometroidním karcinomem I. typu jsou zachyceny převážně v časných stadiích a mají excellentní prognózu. Přesto i v této skupině pacientek dochází u některých žen k recidivě nemoci s výrazně kratší dobou přežití.

Proto je snahou v době personalizované onkologické léčby nejenom u pacientek s en-

dometriálním karcinomem o individualizovaný léčebný postup na základě nových biologických markerů, které jsou spojeny s vyšším stupněm agresivity, vyšším rizikem k metastazování a zhoršením celkového přežití. Progrese tumoru s potenciálem k metastazování je však komplexní děj, zahrnující interakci nádorové buňky s jejím okolím na mnoha úrovních. Toto zahrnuje mimo jiné i disrupti mezigubinčních spojení a spojení mezi buňkou a extracelulární matrix, která společně s alterací exprese tzv. cell-adhesion molecules (CAM) tvoří klíčový krok ve vývoji a progresi nádorového onemocnění. Z tohoto důvodu může být identifikace a inhibice funkce

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jaroslav Klát, Ph.D., jaroslav.klat@fno.cz
Onkogynækologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika, FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(1): 29–31
Článek přijat redakcí: 28. 11. 2017
Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2017

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

VÝZNAM L1CAM JAKO PROGNOSTICKÉHO FAKTORU U KARCINOMU ENDOMETRIA

takovýchto molekul užitečná k blokování růstu nádoru. Jednotlivé skupiny molekul podílejících se na buněčné adhezi (integriny, cadheriny, CAM, selektiny) jsou často dysfunkčně exprimovány v různých humánních nádorech. Dle současných poznatků, je jedním z takovýchto proteinů zasahujících do proliferace nádorových buněk i L1-cell adhesion molecule (L1CAM, CD171). Jedná se o transmembránový protein velikosti 200–220-kDa patřící do skupiny imunglobulinů (IgCAM). První rozpoznanou úlohou L1CAM byla klíčová role ve vývoji nervového systému, regulace mezibuněčné interakce, růstu neuronů a myelinizace. V současnosti byla rozpoznána úloha L1CAM v tumorogenezi cestou Wnt/β-catenin signaling pathway různých typů lidských nádorů, především kolorektálního karcinomu, přičemž exprese L1CAM v nádoru je spojena s jeho agresivnějším chováním a zhoršenou prognózou (2). Snahou tohoto přehledového článku je zhodnotit recentní studie, které ukazují na důležitou roli L1CAM jako rizikového faktoru pro recidivu nemoci a zhoršení celkového přežití také u pacientek s endometriálním karcinomem a eventuální možností stratifikace pacientů k radikálnější operační a adjuvantní léčbě (3–13).

L1CAM jako prognostický marker u karcinomu endometria

V roce 2010 Huszar popsal vztah mezi přítomností L1CAM a agresivnějším chováním nádoru na podkladě up-regulace L1CAM a ztráty estrogenových a progesteronových receptorů u endometriálního karcinomu (3).

Následně v roce 2013 Zeimet publikoval výsledky multicentrické studie zaměřené na význam přítomnosti L1CAM u endometriálního karcinomu I. typu. Z celkového počtu 1 021 pacientek stadia FIGO I s histologicky verifikovaným endometroidním adenokarcinomem endometria byla zjištěna L1CAM pozitivita u 181 (17,7 %) pacientek. Jako pozitivní byly brány ty pacientky, u kterých byla imunohistochemicky potvrzena přítomnost L1CAM ve více než 10% nádorových buněk. Zastoupení pacientek s pozitivitou L1CAM ve skupině nízkého rizika bylo 13,2 % oproti 25,8 % ve skupině středního a vysokého rizika ($p < 0,001$). Taktéž stupeň diferenciace nádoru ($p < 0,001$) a hloubka invaze ($p < 0,001$) pozitivně korelovala s L1CAM pozitivitou. V průběhu follow-up (medián 5,3 roku) byla zjištěna rekurence nemoci u 117 pacientek

(11,5 %), z nichž 93 pacientek (51,4 %) bylo L1CAM pozitivní a pouze 24 (2,9 %) L1CAM negativní. Multivariabilní analýza bylo zjištěno zvýšené riziko recidivy nemoci ($HR = 16,33$) a smrti ($HR = 15,01$) u pacientek s L1CAM pozitivitou. Přítomnost L1CAM představovala tedy nejlepší prognostický faktor pro recidivu nemoci v porovnání s klasickými rizikovými faktory (stage, grade, hloubka invaze) u pacientek stadia FIGO I a nebyla spojena s přítomností diabetus mellitus, hypertenzí, obezitou a nuliparitou (4).

V subanalýze studií PORTEC 1 a PORTEC 2 exprese L1CAM signifikantně korelovala s rizikem distanční recidivy nemoci ($HR 5,1$), ale již ne s recidivou v oblasti poševního pahýlu a lymfatických uzlin, přičemž nejvyšší riziko rekurence nemoci bylo u pacientek s pozitivitou více než 50 % nádorových buněk (5).

Pasanen v roce 2016 publikoval studii zaměřenou na přítomnost L1CAM u pacientek s karcinomem endometria stadia FIGO I–IV. Z celkového počtu 805 pacientek bylo 121 žen (15,0 %) L1CAM pozitivních. L1CAM pozitivita byla asociovaná s vyšším stadiem nemoci (FIGO I vs. FIGO II–IV), postižením lymfatických uzlin, nižší diferenciací nádoru, non-endometroidní histologií, lymfovaskulární invazí, invazí do stromatu cervixu a věkem nad 65 let. Pozitivita L1CAM predikovala horší přežití u endometroidních ($p < 0,0001$), ale ne u non-endometroidních tumorů ($p = 0,934$). Extraabdominální relapsy nemoci byly četnější u L1CAM pozitivních (13,2 %) než u L1CAM negativních tumorů (1,9 %) stadia FIGO I ($p < 0,001$), zatímco jiné relapsy (vaginální, retroperitoneální a intraperitoneální) byly na přítomnosti L1CAM nezávislé (6).

Stejně tak z dat kohorty 545 pacientek s endometriálním karcinomem zahrnutých v databázi TCGA (The Cancer Genome Atlas) vyplynula statistická významná spojitost s pokročilým stadiem nemoci, vyšším gradingem, serozní histologií a postižením lymfatických uzlin (7). Shodné výsledky byly potvrzeny i kolaborativní studií ENITEC zahrnující 1 199 pacientek s endometriálním karcinomem typu I a II a všech stadií (8).

L1CAM jako prognostický marker u stadia FIGO I

Největší očekávání vzbuzuje možnost využití L1CAM jako stratifikačního faktoru u pacientek s endometriálním karcinomem I typu stadia FIGO I, u kterých dle současných ESMO-ESTRO-

ESGO doporučení je ve skupině nízce rizikových pacientek dostatečná neradikální operace (hysterektomie s oboustrannou adnexektomií) bez adjuvantní léčby (1). U této subpopulace žen s obecně velmi dobrou prognózou jsou však výsledky studií rozdílné. Zeimet et al. statisticky prokázal, že přítomnost L1CAM je superiorní prognostický faktor pro recidivu nemoci v porovnání s klasickými rizikovými faktory (stage, grade, hloubka invaze) u pacientek stadia FIGO I (4). Komossa v recentní studii potvrdil význam L1CAM i u podskupiny pacientek s nízkým rizikem (pacientky stadia FIGO I, s invazí do myometria více než 50 %, grade 1–2, bez přítomné lymfangioinvaze), kdy došlo k úmrtí ve vztahu k nemoci u 4 pacientek ve skupině L1CAM pozitivních, ale u žádné pacientky s L1CAM negativním nádorem a pětileté přežití činilo 71 % vs. 100 % ($p < 0,001$) (9). V dalších studiích však přítomnost L1CAM statisticky signifikantně neovlivňovala prognózu pacientek ve stadiu FIGO I (7, 10, 11) a dosavadní výsledky tedy jednoznačně neumožňují využití L1CAM jako stratifikačního faktoru předoperačně pro zvýšení radikality operace, nebo pro přidání adjuvantní léčby postoperačně. Je však třeba zdůraznit, že obecně v nízce rizikové skupině pacientek je procento recidiv a úmrtí spojených s nemocí (TRD-tumor-related death) malé a výsledky dosavadních studií mohou být zatížené chybou malých čísel.

Předoperační stanovení L1CAM

Slibnou možností ke stratifikaci rizika eventuálního postižení lymfatických uzlin je určení přítomnosti L1CAM již předoperačně a selektovat tak skupinu pacientek L1CAM pozitivních k systematické pánevní/paraortální lymfadenektomii. Problémem je, že exprese L1CAM u nádorových buněk endometriálního karcinomu je heterogenní od 1–100 % nádorových buněk a předoperační biopsie reprezentuje pouze malou část nádoru. Recentně na toto téma byly publikovány dvě studie, které potvrdily vysokou předoperační shodu materiálu získaného z kyretáže s definitivním materiálem získaným pooperačně z provedené hysterektomie. Ve studii Pasanena i přes velmi dobrou shodu u 75 vzorků však vlastní předoperační určení přítomnosti L1CAM v multivarietní analýze nebylo statisticky významné pro predikci lymfatického postižení a šíření nádoru mimo

dělohu oproti klasickým faktorům, jako je grade a non-endometroidní histologie (10). Naproti tomu Tangent et al. na souboru který porovnával 1 134 vzorků získaných z kyretáže a 795 vzorků získaných z hysterektomie prokázal signifikantně vyšší procento postižení lymfatických uzlin u pacientek s předoperačně potvrzenou L1CAM pozitivitou z kyretáže (12).

Další zajímavou možností je určení předoperačních hodnot sérové koncentrace L1CAM (sL1CAM) a její korelace s přítomností intratumorální exprese L1CAM. Ve studii Tangenta zvýšené

konzentrace sL1CAM byly detekovány u pacientek s endometriálním karcinomem oproti kontrolní skupině zdravých žen a korelovaly s metastatickým postižením lymfatických uzlin (12), Passanen neprokázal takovou souvislost (10) a ve studii Wojciechowskiego byly hodnoty sL1CAM u pacientek s endometriálním karcinomem dokonce nižší, než u zdravých kontrol (14).

Závěr

L1CAM je slibný prognostický marker nezávisle predikující zhoršenou prognózu u pa-

cientek s karcinomem endometria a je spojen s agresivnějším chováním nádoru, high-risk histologií a pokročilejším onemocněním. Vlastní význam přítomnosti L1CAM pro předoperační stratifikaci pacientek k systematické lymfadenektomii a pro přidání adjuvantní léčby ve skupině pacientek nízkého a středního rizika však musí být ještě ověřen v dalších prospektivních studiích.

Tato práce byla podpořena grantem v rámci řešení projektu institucionální podpory č. 2 RVO-FNOs/2015.

LITERATURA

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer, diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 2–30.
2. Raveh S, Gavert N, Ben Ze'ev A. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) in invasive tumors. *Cancer Lett* 2009; 282: 137–145.
3. Huszar M, Pfeifer M, Schirmer U, et al. Up-regulation of L1CAM is linked to los sof hormone receptors and E-cadherin in aggressive subtypes of endometrial carcinomas. *J Pathol* 2010; 220(5): 551–561.
4. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, et al. L1CAM in early stage type I endometrial cancer. Result of a large multicenter evaluation. *J National Cancer Institute* 2013; 105(15): 1142–1150.
5. Bosse T, Nout RA, Stello E, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial reset. *E J Cancer* 2014; 50: 2602–2610.
6. Pasanen A, Tuomi T, Isola J, et al. L1 cell adhesion molecule as a predictor of disease-specific survival and patterns of relapse in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1465–1471.
7. Dellinger TH, Smith DD, Ouyang Ch, et al. L1CAM is an independent predictor of poor survival in endometrial cancer – An analysis of The Cancer Genome Atlas (TGCA). *Gynecol Oncol* 2016; 141: 336–340.
8. Van der Putten LJM, Visser NC, van de Vijver K, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *B J Cancer* 2016; 115: 716–724.
9. Kommooss F, Kommooss F, Grevenkamp F, et al. L1CAM: amending the "low-risk" category in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 255–262.
10. Pasanen A, Loukovaara M, Tuomi T, et al. Preoperative risk stratification of endometrial carcinoma: L1CAM as a biomarker. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 1318–1324.
11. Smogeli E, Davidson B, Cvancarova M, et al. L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial cancer: a validation study. *BMC Cancer* 2016; 16: 596–604.
12. Tangen IL, Koppenrud R, Visser N, et al. Expression of L1CAM in curettage or high L1CAM level in preoperative blood samples predicts lymph node metastases and poor outcome in endometrial cancer patients. *BJ Cancer* 2017; 117: 840–847.
13. Geels YP, Pijnenborg JMA, Gordon BBM, et al. L1CAM expression is related to non-endometroid histology, and prognostic for poor outcome in endometroid endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2016; 22: 63–868.
14. Wojciechowski M, Glowacka E, Wilcinski M, et al. The sL1CAM in sera of patient Arch Gynecol Obstet 2017; 295(1): 225–232.