

# CDC2 表达与乳腺癌临床病理参数和 C-erbB-2 的关系

李红伟<sup>1</sup>, 彭开桂<sup>1</sup>, 李多杰<sup>1</sup>, 马莉<sup>2</sup>

**[摘要]**目的:探讨细胞分裂周期 2 (cell division cycle 2, CDC2) 在乳腺癌组织中的表达及其与乳腺癌临床病理参数和人类表皮生长因子受体 2 (C-erbB-2) 表达的关系。方法:应用免疫组织化学 (EliVision 法) 检测 60 例乳腺癌组织中 CDC2 及 C-erbB-2 的水平。结果:CDC2 在乳腺癌中强阳性表达率为 61.7%, 且其表达与组织学分级有一定关系 ( $P < 0.01$ ), CDC2 和 C-erbB-2 两者呈正相关关系 ( $P < 0.01$ )。结论:CDC2 在乳腺癌中表达上调, 并与乳腺癌的分化程度有关; CDC2 有促进细胞增殖的功能。联合检测 CDC2 和 C-erbB-2 在乳腺癌中的表达, 有望成为估计乳腺癌生物学行为的参考指标。

**[关键词]** 乳腺肿瘤; 细胞分裂周期 2; 人类表皮生长因子受体 2; 病理学, 临床

**[中国图书资料分类法分类号]** R 737.9 **[文献标识码]** A

## Expression of CDC2 protein in breast carcinoma and its relationship with C-erbB-2

LI Hong-wei<sup>1</sup>, PENG Kai-gui<sup>1</sup>, LI Duo-jie<sup>1</sup>, MA Li<sup>2</sup>

(1. Department of Radiotherapy, 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the expression of cell division cycle 2 (CDC2) in breast carcinoma, and their associations with clinicopathological parameters and the relationship between CDC2 and C-erbB-2. **Methods:** Immunohistochemistry (EliVision) was used to detect the expression of CDC2 and C-erbB-2 in 60 cases of invasive breast carcinomas. **Results:** The positive expression of CDC2 in breast carcinoma was 61.7%. The expression of CDC2 was correlated with the histological grade ( $P < 0.01$ ), and there was a positive correlation between CDC2 and C-erbB-2 ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** High expression of CDC2 protein may play an important role in the pathogenesis and progression of breast carcinoma; CDC2 may advance the proliferation of cells. The expression of CDC2 and C-erbB-2 may be useful parameters in evaluating the biological behaviors of breast carcinoma.

**[Key words]** breast neoplasms; CDC2; C-erbB-2; pathology, clinical

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 且发病率在逐渐上升, 其早期诊断和治疗一直是医学研究的热点。细胞分裂周期 2 (cell division cycle 2, CDC2) 基因在细胞周期调控中起决定性的作用<sup>[1]</sup>。人类表皮生长因子受体 2 (C-erbB-2) 位于染色体 17q21。其单体无活性, 通过同源二聚或异源二聚的方式发生偶联, 使其受体的酪氨酸激酶激活, 导致下游蛋白磷酸化, 调节细胞生长与分化<sup>[2]</sup>。两者均参与细胞增殖周期的调控<sup>[3-4]</sup>, CDC2 在乳腺癌中的表达报道少见, 两基因同时在乳腺癌中的研究国内尚未见报道。本研究拟观察乳腺癌组织中 CDC2 表达情况及其与 C-erbB-2 的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 1~4 月我院病理科乳腺癌存档标本 (石蜡包埋) 60 例, 年龄 30~80 岁。60 例均有详细的临床资料、手术记录, 术前均未接

受放疗和化疗。肿瘤分化程度 I 级 10 例, II 级 30 例, III 级 20 例。淋巴结有转移 38 例, 无转移 22 例。

**1.2 方法** 标本均经 10% 甲醛固定, 常规石蜡包埋, 4  $\mu\text{m}$  厚连续切片。CDC2、C-erbB-2 免疫组织化学检测均采用 EliVision 法。石蜡切片后经二甲苯脱蜡梯度乙醇脱水, 抗原热修复后, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  阻断, 分别加入 CDC2、C-erbB-2 单克隆抗体, 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜, 加二抗, DAB 显色, 苏木素复染, 常规脱水, 中性树脂封片。已知阳性片作为阳性对照, 以 PBS 代替一抗作为阴性对照。CDC2 一抗 (兔抗人) 购自 NeoMarkers 公司, 即用型 C-erbB-2 一抗 (鼠抗人) 购自上海长岛生物技术有限公司。

**1.3 阳性结果判定** CDC2 定位于细胞质和细胞核, 每张切片随机观察 10 个高倍视野, 每个视野计数 200 个细胞, 阳性细胞  $< 10\%$  为 0 分,  $\geq 10\% \sim 50\%$  为 1 分,  $51\% \sim 75\%$  为 2 分,  $> 75\%$  为 3 分。细胞不着色为 0 分, 浅黄色为 1 分, 黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。两者得分相乘 0 分为阴性 (-), 1~4 分为弱阳性 (1+),  $> 4$  分为强阳性 (2+)。C-erbB-2 定位于细胞膜, 以 5% 以上的癌细胞出现明确的胞膜着色为阳性 (1+)。

**1.4 统计学方法** 采用秩和检验和等级相关检验。

[收稿日期] 2010-07-10

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 1. 放疗科, 2. 临床病理科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 李红伟 (1981-), 男, 硕士, 住院医师。

## 2 结果

2.1 CDC2、C-erbB-2 在乳腺癌中的表达及其与临床病理参数的关系 60 例乳腺癌中 17 例 (28.3%) CDC2 弱阳性表达, 37 例 (61.7%) 强阳性表达, CDC2 在癌组织中呈弥漫分布, 在癌细胞中主要定位于细胞质, 少数细胞核也表达 (见图 1)。60 例乳腺癌中 54 例 (90.0%) C-erbB-2 阳性表达, C-erbB-2 在癌组织中呈明确的细胞膜阳性表达 (见图 2)。结果显示, CDC2 的阳性表达与乳腺癌的分级有一定关系 ( $P < 0.01$ ), 但 CDC2 与肿瘤大小、淋巴结是否转移及临床分期均无明显关系 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

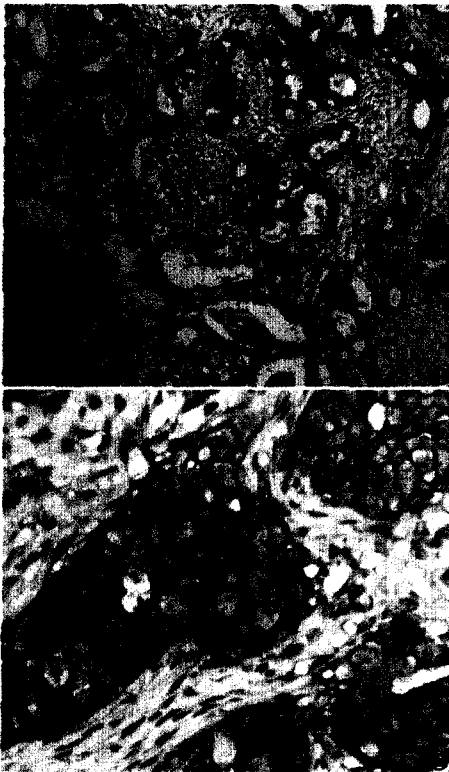


图 1 CDC2 在乳腺癌中的表达, 细胞质及细胞核出现棕黄色颗粒 (EliVision 法) 图 2 C-erbB-2 在乳腺癌中的表达, 细胞膜出现棕黄色颗粒 (EliVision 法)

### 2.2 CDC2 与 C-erbB-2 在乳腺癌中表达的相关性

60 例乳腺癌中 CDC2 和 C-erbB-2 均强阳性表达者 36 例 (60%), 均弱阳性表达 15 例, 均阴性表达 3 例 (5%), 两者之间呈正相关关系 ( $P < 0.01$ ) (见表 2)。

## 3 讨论

细胞周期能够高度有序的运转是受控于细胞周期调控基因的有序调节, 细胞周期调控紊乱是肿瘤

表 1 乳腺癌不同临床病理参数与 CDC2 表达水平的关系 ( $n$ )

临床病理参数	$n$	CDC2 表达			$H_c$	$P$
		-	1+	2+		
分化程度						
I 级	10	3	3	4	13.56	<0.01
II 级	30	2	2	26		
III 级	20	1	12	7		
肿瘤直径 (cm)						
≤2	16	3	5	8	2.16	>0.05
>2~5	31	3	6	22		
>5	13	0	6	7		
淋巴结转移						
无	22	2	3	17	1.68*	>0.05
有	38	4	14	20		
临床分期						
I 期	14	2	4	8	0.31	>0.05
II 期	29	3	8	18		
III 期	17	1	5	11		

\* 示  $u_c$  值

表 2 CDC2 和 C-erbB-2 在乳腺癌中表达的相互关系

C-erbB-2 表达	CDC2 表达				$r_s'$	$P$
	-	1+	2+	合计		
-	3	2	1	6	0.374	<0.01
+	3	15	36	54		
合计	6	17	37	60		

发生的重要原因之一。CDC2 基因在  $G_2 \sim M$  期调控中起作用, Samuel 等<sup>[5]</sup> 研究发现, 在  $G_2$  期的恶性细胞 CDC2 基因的表达水平是正常细胞表达水平的 10 倍以上且稳定增强。在恶性分裂细胞进入 S 和  $G_2$  期 CDC2 表达增多且不断积累, 在  $G_2$  后期与细胞周期素 B 形成有丝分裂促进子 (MAF), 在一些酶和激酶的作用下, 促进恶性细胞从  $G_2$  期进入 M 期<sup>[6-7]</sup>。CDC2 的过表达与食管癌、胃癌、肺癌<sup>[8-10]</sup> 等多种恶性肿瘤的发生有关。Kawamoto 等<sup>[11]</sup> 采用免疫组织化学法检测正常乳腺组织、乳腺良性肿瘤和乳腺癌中 cyclin B1 和 CDC2 的表达情况, 在正常乳腺及乳腺导管增生中表达较弱, 而在乳腺原位癌及浸润性乳腺癌中表达明显增强。由此可见, CDC2 表达水平的高低可作为鉴别乳腺良恶性病变的参考指标。

本研究结果显示, 在乳腺癌组织中 CDC2 表达明显增强, 且随着分化程度的增加其表达强度和表达率明显增加, 而与肿瘤大小、淋巴结是否转移及临床分期无关系。有研究<sup>[12]</sup> 表明, 表达高水平的 CDC2 细胞将进入分裂期或刚刚完成分裂, 如果一个细胞不表达此蛋白, 它将不能分裂, 在一群细胞中

CDC2 的出现是一个分裂密度的依据。由此可见, CDC2 过表达有望成为判断乳腺癌有丝分裂指数和增殖能力可靠的分子生物学标志物,可作为判定乳腺癌恶性程度的指标,对于乳腺癌早期诊断提供分子学依据,也可作为临床靶向药物治疗研究的新靶点。

C-erbB-2 是表皮生长因子受体家族中的一员,正常细胞中 C-erbB-2 基因为 2 个拷贝, C-erbB-2 基因扩增,转录翻译后蛋白合成增加,促进了具有该分子表达异常的肿瘤细胞数量的增加, Ross 等<sup>[13]</sup> 研究表明, C-erbB-2 基因可作为多变量分析中一个独立的预后指标。目前此基因广泛应用于临床并作为判定患者预后的一个可靠指标。本研究结果发现,乳腺癌组织中 C-erbB-2 与 CDC2 表达呈正相关关系,表明两者之间协调作用共同促进了乳腺癌的发生。其可能的机制是 C-erbB-2 使其受体的酪氨酸激酶激活,导致下游蛋白磷酸化,而在细胞周期调控过程中, CDC2 与细胞周期素 B 结合构成 MAF, MAF 激活需要一些磷酸酶和激酶的作用, C-erbB-2 可能在这一环节对 CDC2 起作用,从而导致乳腺癌细胞的异常扩增。具体调节机制还有待于进一步研究。联合检测 CDC2 和 C-erbB-2 在乳腺癌中的表达,有望成为估计乳腺癌生物学行为的参考指标。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Sherr CJ. Cancer cell cycle [J]. Science, 1996, 274 (5293): 1672 - 1677.
- [2] Lohrlich C, Piccart M. An overview of HER-2 [J]. Semin Oncol, 2001, 28 (6): 3 - 11.
- [3] Merrick KA, Larochelle S, Zhang C, et al. Distinct activation

pathways confer cyclin-binding specificity on Cdk1 and Cdk2 in human cells [J]. Mol Cell, 2008, 32 (5): 662 - 672.

- [4] Lu Q, Zhang P, Zhang X, et al. Experimental study of the anti-cancer mechanism of tanshinone IIA against human breast cancer [J]. Int J Mol Med, 2009, 24 (6): 773 - 780.
- [5] Samuel T, Weber HO, Funk JO. Linking DNA damage to cell cycle checkpoints [J]. Cell Cycle, 2002, 1 (3): 16 - 28.
- [6] Gao CY, Bassnett S, Zelenka PS, et al. CyclinB, p34cdc2, and H1-kinase activity in terminally differentiating lens fiber cells [J]. Dev Biol, 1995, 169 (1): 185 - 194.
- [7] Xu N, Chang DC. Different thresholds of MPF inactivation are responsible for controlling different mitotic events in mammalian cell division [J]. Cell Cycle, 2007, 6 (13): 1639 - 1645.
- [8] 马莉, 陶仪声, 马新义, 等. 食管鳞癌中 CDC2、MCM2 的表达及其临床意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2009, 34 (10): 861 - 864.
- [9] Km DH. Prognostic implications of cyclinB1, p34cdc2, p27kip1 and p53 expression in gastric cancer [J]. Yonsei Med J, 2007, 48 (4): 694 - 700.
- [10] Yang CJ, Wang CS, Hung JY, et al. Pyrogallol induces G<sub>2</sub>-M arrest in human lung cancer cells and inhibits tumor growth in an animal model [J]. Lung Cancer, 2009, 66 (2): 162 - 168.
- [11] Kawamoto H, Koizumi H, Uchikoshi T. Expression of the G<sub>2</sub>-M checkpoint regulators cyclin B1 and cdc2 in non-malignant and malignant human breast lesions immunocytochemical and quantitative image analyses [J]. Am J Pathol, 1997, 150 (1): 15 - 23.
- [12] Hunter T, Pines J. Cyclins and cancer II: Cyclin D and CDK inhibitors come of age [J]. Cell, 1994, 79 (4): 573 - 582.
- [13] Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine [J]. Oncologist, 2009, 14 (4): 320 - 368.

(上接第 1232 页) 断 CIN 时, 易漏诊, 延误治疗。LEEP 弥补了阴道镜的不足, 达到诊断和治疗的目的。术后是否复发与病灶是否被完全切除、患者性生活、免疫反应和人乳头状瘤病毒菌株的毒力有关。

LEEP 后常见的并发症有出血、感染、子宫颈狭窄、子宫颈管粘连等, 子宫颈管粘连狭窄考虑与创面感染、术后出血时间长、患者年龄偏大及锥切深度有关<sup>[9]</sup>。本组病例中无一例子宫颈狭窄、子宫颈粘连的患者。我科 LEEP 治疗 CIN 有较高的治愈率, 近期观察复发率低, 在子宫颈癌早期诊断治疗中具有临床实用价值, 值得临床推广。并且 LEEP 治疗 CIN 操作简单、安全、成功率高, 是治疗 CIN 的一种有效方法。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 关铸. 微创妇科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 345.

- [2] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2021.
- [3] 卞美璐, 刘树范. 子宫颈疾病的诊治 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2001: 215 - 219.
- [4] 罗春芳, 张纯, 王晖, 等. 阴道镜图像、阴道镜直视下活检和 LEEP 对宫颈上皮内瘤变诊断价值的比较 [J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25 (9): 538 - 541.
- [5] 樊庆泊, Tay Sk, 沈铿. 子宫颈环形电切术在子宫颈上皮内瘤变治疗中的价值 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36 (5): 271 - 274.
- [6] 沈铿, 郎景和. 妇科肿瘤面临的问题和挑战 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 41.
- [7] 郎景和. 子宫颈上皮内瘤变的诊断和治疗 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36 (5): 261 - 263.
- [8] 沈铿. 宫颈上皮内瘤变治疗方法的选择 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86 (5): 291.
- [9] 钱德英, 坚敏, 黄志宏. 子宫颈电环切除术对 203 例宫颈上皮内瘤变的疗效研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19 (8): 474 - 475.