

CCNG2在胃癌中的表达及其临床意义

石伟¹ 余侃儒¹ 吴国英² 张浩^{1*}

(¹复旦大学附属华山医院外科, 上海 200040; ²浙江中医药大学附属第三医院特检科, 杭州 310009)

摘要 为检测CCNG2在胃癌中的表达改变, 并探讨其变化与胃癌临床参数和预后之间的关系, 构建了225例胃癌组织芯片。用免疫组化检测了CCNG2的表达, 分析其表达与临床病理参数及胃癌患者预后的关系。免疫组化结果显示, CCNG2在癌旁粘膜中均有表达, 而胃癌中的表达率为51.1% (115/225)。CCNG2的表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、疾病分期以及组织学分化呈负相关。生存分析表明, CCNG2可以是判断胃癌患者预后的独立指标。由此得出结论, CCNG2在胃癌的发生发展过程中起着重要作用, 可作为判断胃癌患者预后的指标。

关键词 胃癌; CCNG2; 预后

细胞周期蛋白G2 (CCNG2)是细胞周期调控相关蛋白, 近年来研究显示, CCNG2对细胞周期和细胞增殖呈负调节作用, 有助于抑制肿瘤细胞生长^[1-2]。目前, CCNG2在胃癌中的表达改变及其临床意义鲜见报道。本文从蛋白水平研究CCNG2在胃癌中的变化, 并探讨其表达变化与临床病理参数和预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 组织标本

构建含有胃癌原发灶标本和对应癌旁正常粘膜的胃癌组织芯片。该芯片含有225例胃癌术后标本, 其中男性163例, 女性62例, 最小年龄20岁, 最大年龄88岁, 中位年龄59.9岁。所有患者具有完整的随访资料, 最长随访110个月, 最短1个月, 中位时间为43个月。

1.2 免疫组化

1.2.1 抗体和检测 羊抗CCNG2多克隆抗体(N-19, 稀释比例为1:100)购自Santa cruz公司。S-P免疫组化试剂盒购自福州迈新公司。免疫组化技术采用S-P法, PBS替代一抗作阴性对照。

1.2.2 结果判断 CCNG2阳性染色为淡黄色、棕黄色或棕褐色, 定位于细胞浆和/或细胞膜。采用二级计分法, 阳性细胞计数: 根据阳性细胞所占5个以上高倍镜视野比例计数分为五类。<5%: 0分; 5%~25%: 1分; 25%~50%: 2分; 50%~75%: 3分; >75%: 4分。染

色强度分类: 无色, 0分; 淡黄色, 1分; 黄或深黄色, 2分; 褐或棕褐色, 3分。两者计分相乘大于1为阳性。

1.3 统计学分析 SPSS11.0软件作统计处理。组内变量采用配对 χ^2 检验。单因素生存分析采用Kaplan-Meier分析, 多因素分析用Cox回归。

2 结果

2.1 CCNG2在癌旁粘膜和肿瘤中的表达

免疫组化显示CCNG2呈淡黄至棕黄色, 癌旁组织普遍着色, 肿瘤中呈弥漫或片状分布。CCNG2在胃癌中的表达率显著低于癌旁组织(图1A和图1B), 为51.1% (115/225)。

2.2 CCNG2与临床病理参数间的关系

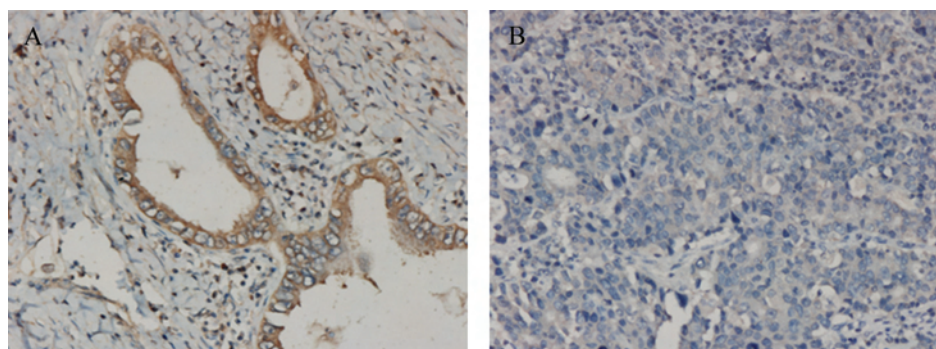
CCNG2的表达与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、TNM分期以及组织学分化呈显著负相关($P<0.001$), 见表1。

2.3 生存分析

单因素分析发现, CCNG2阳性患者的总体生存率为82个月, 而阴性患者仅有42个月, 两者之间统计学差异明显($P<0.001$, 图2)。而在Cox回归多因素分析中, 除了肿瘤大小、分化和TNM分期是影响胃癌患者的预后因素外, CCNG2的缺失表达也是判断胃癌患者的独立预后因素, 见表2。

收稿日期: 2011-03-23 接受日期: 2011-06-14

*通讯作者。Tel: 021-52887083, E-mail: drhao@hotmail.com



A: CCNG2在癌旁组织中的阳性染色; B: CCNG2在癌组织中的阴性表达。

A: positive expression of CCNG2 in non-cancer tissue; B: negative expression of CCNG2 in cancer tissue.

图1 CCNG2在胃癌和癌旁中的表达

Fig.1 CCNG2 expression in gastric cancer and paired non-cancer tissues

表1 CCNG2表达与胃癌临床病理参数间的关系

Table 1 The relationship between the CCNG2 expression and clinical pathological items of gastric cancer				
临床参数		病人数	CCNG2阳性表达例数	P值
Clinical data		Patient number	CCNG2 positive number	P value
Middle age	≤60	92	51	0.281
	>60	133	64	
Gender	Male	163	86	0.422
	Female	62	29	
Location	Up	27	10	0.061
	Middle	73	33	
	Low	110	110	
	Whole	15	15	
Tumor invasion	T1/T2	79	54	<0.001
	T3/T4	146	61	
Lymphnode	N0	82	54	0.001
	N1-3	143	61	
Stage	I	52	41	<0.001
	II	49	24	
	III	95	41	
	IV	29	9	
Differentiation	G1/G2	139	86	<0.001
	G3	86	29	
Total		225	115 (51.1%)	

表2 影响胃癌预后的多因素分析

Table 2 Multivariate analyses of affecting prognosis of gastric cancer

变量	细胞周期蛋白G2	肿瘤大小	胃壁侵犯	分化	淋巴结转移	TNM 分期
Variable	CCNG2	Tumor size	Tumor invasion	Differentiation	Lymphnode	TNM stage
	(+ vs -)	(≤6 cm vs > 6 cm)	(T1/T2 vs T3/T4)	(G1/G2 vs G3)	(+ vs -)	(I/II vs III/IV)
Beta	0.721	-0.495	0.482	-0.495	0.628	-1.185
SE	0.240	0.249	0.388	0.235	0.486	0.533
Wald	9.000	3.949	1.545	4.417	1.672	4.954
Exp (B)	2.056	0.610	1.620	0.610	1.873	0.306
95% CI	1.284~3.292	0.374~0.993	0.757~3.466	0.384~0.967	0.723~4.852	0.108~0.868
P value	0.003	0.047	0.214	0.036	0.196	0.026

CI: 可信区间。

CI: credibility interval.

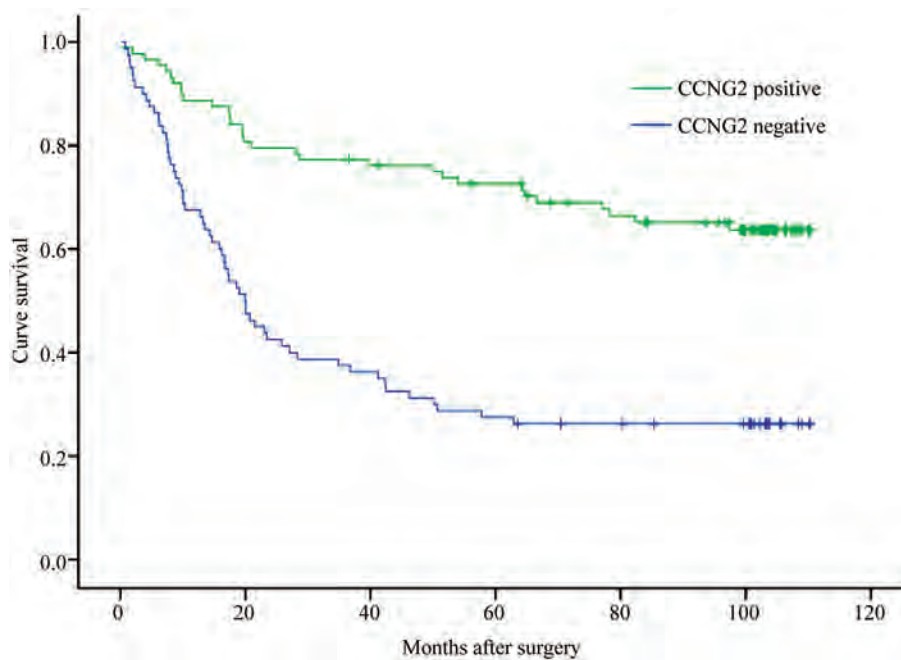


图2 患者CCNG2表达与生存时间的关系

Fig.2 Kaplan-Meier survival curve according to CCNG2 expression

3 讨论

我国是一个胃癌大国,胃癌发病人数和死亡人数占到全球的三分之一,严重威胁着我国人民的身体健康和浪费社会资源。虽然各种新型治疗方法和手段不断涌现,胃癌患者生存期有所延长,但胃癌患者的整体预后难令人满意。原因在于我们对其认知有限,因而深入探讨胃癌发病机制、寻找判断胃癌预后的相关分子标志物并加以干预是目前研究的热点和难点之一。CCNG2作为一个细胞周期调控基因,近来受到广泛关注,其缺失表达与多种肿瘤的发生发展有关^[1-5]。本文检测了CCNG2蛋白在中国人胃癌中表达,分析了其与预后的关系。

本研究发现,癌旁粘膜上皮中CCNG2广泛表达,而胃癌组织中CCNG2蛋白表达显著下降,仅为51.1%,统计学差异显著。进一步分析发现,CCNG2的表达与多个临床病理参数相关,尤其与肿瘤的进展呈高度负相关,随着浸润深度的增加、淋巴结转移数目和TNM分期的增加,其表达呈逐步下降趋势,具有显著统计学差异,该结果提示:CCNG2的缺失是胃癌发生发展的主要促进因素之一。去分化是肿瘤细胞的重要生物学特性,去分化后许多与之相关的分子生物学指标随之丢失。研究显示,组织分化高低与治疗敏感性和预后具有高度关联,本研究

中CCNG2与组织分化呈负相关,分化越低,表达越少,进一步表明CCNG2参与了肿瘤的发生和发展。上述结果表明,CCNG2蛋白的表达与胃癌的恶性生物学行为呈负相关,提示CCNG2具有肿瘤抑制子功能。本研究结果与其它在卵巢癌、甲状腺癌、口腔癌和乳腺癌^[1,5-7]中的研究结果基本一致。

判断胃癌患者的预后是临床工作中极其重要的部分,目前研究普遍显示肿瘤分期是判断肿瘤患者预后的首选指标。本研究结果也显示TNM分期可以用于判断胃癌患者的预后。然而,即使处于同一分期、同一状态,胃癌患者的预后依然存在差异。分子生物学标志物进而成为判断胃癌预后的理想指标,比如ANXA1、HER2和mTOR等。本研究中CCNG2主要表达于疾病早期和胃癌细胞恶性生物学行为较好的患者,同时生存分析也表明CCNG2表达阳性患者生存期显著长于表达阴性患者,多元回归分析同样显示CCNG2可作为判断胃癌预后的独立指标之一。

总之,我们的研究发现,CCNG2与肿瘤的分化和疾病分期显著相关,提示CCNG2在胃癌的发生发展中起到极其重要的作用,但其具体作用机制还有待于进一步研究。而且,CCNG2的表达缺失还可以作为胃癌患者预后的独立指标。

参考文献 (References)

- 1 Ito Y, Yoshida H, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, *et al.* Decreased expression of cyclin G2 is significantly linked to the malignant transformation of papillary carcinoma of the thyroid. *Anticancer Res* 2003; 23(3B): 2335-8.
- 2 田玉楼, 刘芙蓉, 刘 洁, 姜 莉, 罗 阳, 张 学. Cyclin G2抑制肿瘤细胞增殖的研究. *癌症* 2002; 21(6): 577-81.
- 3 Padua MB, Hansen PJ. Changes in expression of cell-cycle-related genes in PC-3 prostate cancer cells caused by ovine uterine serpin. *J Cell Biochem* 2009; 107(6): 1182-8.
- 4 贾晋松, 徐世荣, 马 劼, 哈 森, 郭晓楠, 王 颖. 细胞周期蛋白G2 mRNA在急性白血病患者中的表达及临床意义. *中国实验血液学杂志* 2005; 13(2): 254-9.
- 5 Kim Y, Shintani S, Kohno Y, Zhang R, Wong DT. Cyclin G2 dysregulation in human oral cancer. *Cancer Res* 2004; 64(24): 8980-6.
- 6 Hernández-Vargas H, Rodríguez-Pinilla SM, Julián-Tendero M, Sánchez-Rovira P, Cuevas C, Antón A, *et al.* Gene expression profiling of breast cancer cells in response to gemcitabine: NF-kappaB pathway activation as a potential mechanism of resistance. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(2): 157-72.
- 7 Hashiguchi Y, Tsuda H, Inoue T, Nishimura S, Suzuki T, Kawamura N. Alteration of cell cycle regulators correlates with survival in epithelial ovarian cancer patients. *Hum Pathol* 2004; 35(2): 165-75.

Expression of CCNG2 in Gastric Carcinoma and Its Relationship with Prognosis

Shi Wei¹, Yu Kanru¹, Wu Guoying², Zhang Hao^{1*}

(¹Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China; ²Affiliated the 3th Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310009, China)

Abstract In order to investigate CCNG2 expression and determine its clinical significance in gastric carcinoma, tissue microarray blocks containing tumor specimens from 225 patients were constructed. Expression of CCNG2 in these specimens was analyzed using immunohistochemical detection. The expression of CCNG2 was observed in 115 cases (55.1%) of 225 primary tumors. CCNG2 expression was significantly inversely associated with advanced T stages, lymph node metastases, advanced disease stage, and poor histological differentiation. Loss of CCNG2 expression significantly correlated with poor survival both in univariate and multivariate analyses. Our results showed that CCNG2 could be involved in the development and progression of gastric cancer. CCNG2 expression could be as a biomarker for progression of gastric cancer.

Key words CCNG2; gastric cancer; prognosis

Received: March 23, 2011 Accepted: June 14, 2011

*Corresponding author. Tel: 86-21-52887083, E-mail: drhao@hotmail.com