

# TOP II A 在乳腺癌组织中的表达及意义

陈 巍<sup>1</sup>, 田燕妮<sup>2</sup>, 张 毓<sup>1</sup>

(1. 西安市中心医院, 陕西 西安 710000; 2. 西北妇女儿童医院, 陕西 西安 710000)

**摘要:** [目的] 分析乳腺癌患者肿瘤组织和癌旁正常乳腺组织中拓扑异构酶 II A (TOP II A) 的表达情况以及与患者临床病理参数和预后的相关性。 [方法] 选取 2014 年 1 月至 2014 年 12 月期间在我院首次接受乳腺癌切除术治疗的患者 116 例, 采用 RT-PCR 法和免疫组织化学染色法检测 TOP II A mRNA 和蛋白表达水平。 [结果] 乳腺癌患者肿瘤组织中 TOP II A mRNA 和蛋白的高表达率分别为 68.1% 和 62.07%, 明显高于癌旁组织 ( $P < 0.05$ )。 TOP II A 高表达与与肿瘤体积、淋巴结转移、TNM 分期、WHO 组织学分级、ER、Her-2、Ki-67 表达水平有显著性相关 ( $P < 0.05$ )。截止至 2018 年 1 月 31 日, 患者 3 年无病生存率为 75.0%, 其中 TOP II A mRNA 高表达和低表达组患者 3 年无病生存率分别为 65.28% 和 90.91% ( $P < 0.05$ )。经多因素 Cox 风险比模型分析, 肿瘤体积 (HR = 2.040, 95%CI: 1.132~3.675)、淋巴结转移 (HR = 1.028, 95%CI: 1.005~1.051)、WHO 分级 (HR = 1.520, 95%CI: 1.069~2.162)、TNM 分期 (HR = 2.115, 95%CI: 1.385~3.231) 和含蒽环类化疗药物方案 (HR = 1.985, 95%CI: 1.094~3.601) 是影响 TOP II A mRNA 高表达患者预后的独立因素。 [结论] 乳腺癌组织 TOP II A 表达与肿瘤分期、组织学分级、分子表型以及预后密切相关, 对治疗方案的选择以及预后的评估具有重要的临床指导价值。

**关键词:** 乳腺癌; TOP II A; 临床病理参数; 预后; 蒽环类药物

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)03-0222-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B010

## TOP II A Expression in Breast Carcinoma and Its Significance

CHEN Wei<sup>1</sup>, TIAN Yan-ni<sup>2</sup>, ZHANG Yu<sup>1</sup>

(1. Xi'an City Center Hospital, Xi'an 710000, China;

2. Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710000, China)

**Abstract:** [Objective] To analyze the expression of topoisomerase II A (TOP II A) in patients with breast carcinoma and its relationship with pathological characteristics. [Methods] The tumor tissues and pericancerous tissues samples of 116 patients with breast cancer were collected from January 2014 to December 2014 in our hospital. The mRNA and protein expression of TOP II A was detected by RT-PCR and IHC, respectively. And the relationship between the TOP II A expressions and pathological characteristics was analyzed. [Results] The high expression rate of TOP II A proteins and mRNA was 68.1% and 62.07%, which was significantly higher than that of pericancerous tissues ( $P < 0.05$ ). The expression of TOP II A mRNA was correlated with the tumor size, lymph node metastasis, TNM stages, WHO classifications and ER, PR, Ki-67 expression statuses ( $P < 0.05$ ). The overall 3-year disease free survival rate was 75.0%, while that was 65.28% for patients with high expression of TOP II A mRNA and 90.91% for those with low expression ( $P < 0.05$ ). The tumor size (HR = 2.040, 95%CI: 1.132~3.675), lymph node metastasis (HR = 1.028; 95%CI: 1.005~1.051), WHO grades (HR = 1.520; 95%CI: 1.069~2.162), TNM staging (HR = 2.115; 95%CI: 1.385~3.231) and anthracycline-based chemotherapy (HR = 1.985; 95%CI: 1.094~3.601) were the independent prognostic factors for breast carcinoma patients with TOP II A high expression ( $P < 0.05$ ). [Conclusion] The TOP II A expression is correlated with stage, pathological classification, molecular typing and prognosis of patients with breast carcinoma, which would be used as a reference indicator for the clinical treatment.

**Subject words:** breast carcinoma; TOP II A; clinicopathology; prognosis; anthracycline-based chemotherapy

乳腺癌具有高度的分子异质性。目前, 临床上主

要依据乳腺癌的病理分型、分子类型等进行个体化治疗。2011年, 在 St.Gallen 共识中首次提出了乳腺癌分子分型治疗的概念, 从此乳腺癌进入了精准治疗时代<sup>[1]</sup>。因此, 寻找分子亚型中更有针对性的靶标

**通信作者:** 张毓, 副主任医师, 硕士; 西安市中心医院普三科, 陕西省西安市新城区西五路 165 号 (710000); E-mail: zhangyudocor@126.com

**收稿日期:** 2018-03-01; **修回日期:** 2018-04-17

用于个体化治疗一直是研究的重点。拓扑异构酶 II A (topoisomerase II A, TOP II A) 是参与 DNA 修复、细胞周期调控等过程的关键酶, 同时也是蒽环类药物和依托泊苷的作用靶点<sup>[2]</sup>。目前, 临床上除了对于低危 Luminal A 型乳腺癌以外, 其他亚型患者需要辅助化疗, 而蒽环类药物是乳腺癌一线化疗基础用药<sup>[3]</sup>。TOP II A 作为蒽环类药物的耐药基因, 笔者希望通过探讨 TOP II A 在不同亚型乳腺癌组织中表达的差异性, 旨在为改善患者预后以及筛选辅助化疗敏感人群提供潜在的分子靶标。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

2014 年 1 月至 2014 年 12 月期间在我院首次接受乳腺癌切除术治疗的患者 116 例, 年龄 26~81 岁, 平均年龄 (59.78±10.36) 岁, 所有患者具有完整的临床资料并在手术前签署知情同意书, 在患者及其家属知情同意的条件下留取新鲜肿瘤组织及配对癌旁正常组织 (肿瘤手术切缘远端 ≥ 5cm)。将新鲜组织标本分装标记后置于液氮罐中保存备用。本研究获得伦理委员会批准。

入选标准: ①经病理学确诊为乳腺癌患者; ②非特殊性浸润性癌; ③术前未接受放疗、化疗、内分泌治疗或靶向治疗; ④术后均进行 4~6 周期化疗; ⑤资料完整。

排除标准: ①不符合上述纳入标准的患者; ②合并其他恶性肿瘤患者; ③手术禁忌证者; ④合并患有糖尿病、高血压、冠心病、肾脏、肝脏、肺脏疾病等严重的原发性基础病变的患者; ⑤出现远处转移者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 主要仪器与试剂

仪器: Eppendorf 5427R 型高速台式冷冻离心机 (Eppendorf 公司, 德国); IX-70 倒置光学显微镜 (Olympus 公司, 日本); YCZ-40D 型转移电泳槽 (北京六一仪器厂, 中国); 实时定量 PCR 仪, GelDoc XR System 凝胶成像数码分析系统 (Bio-Rad 公司, 美国); UV-8000 紫外分光光度计 (上海精密仪器仪表公司, 中国)。

试剂: Trizol, 荧光定量 PCR 试剂盒 (Invitrogen 公司, 美国); DEPC, Taq 酶, RT 试剂盒 (Sigma 公司,

美国); DAB 试剂盒, S-P 免疫组织化学试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 中国); cDNA 合成试剂盒、M-MLV 逆转录酶和 dNTP (OMEGA 生物公司, 美国); PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成并提供; TOP II A 抗体 (Abcam 公司, 美国)。

#### 1.2.2 实验方法

免疫组织化学 (S-P) 染色法: 按照试剂盒说明书标明的实验步骤进行。按照病理编号调出病理科存档石蜡包埋组织切片, 脱蜡水化后, 切片, 置于载玻片上, 烘干 48h 后待用; 抗原热修复; 灭活内源性过氧化物酶; 封闭; 加入 50μl TOP II A 一抗 (1:100 稀释), 4℃孵育过夜; 加入 50μl 山羊抗兔二抗, 室温孵育 30min; 滴加 DAB 试剂显色; 苏木精复染; 将染色后的病理切片置于 400 倍视镜下观察。CPEB4 主要表达于胞质和胞核内, 胞浆内一般不着色, 随机选择 10 个视野, 采用双盲法统计实验结果, 观察细胞阳性表达情况。

组织 RNA 提取: 取新鲜组织约 30~50mg, 置于 RNase-free 的 1.5ml EP 管中; 加入 1ml Trizol 混匀, 低温离心, 取上清; 加入 200μl 氯仿, 震荡 30s, 静置 5~10min; 12 000rpm 离心, 取上清; 加入 500μl 异丙醇, 震荡 30s, 静置 5~10min; 12 000rpm 离心, 弃上清; 加入 1ml 75% 乙醇, 震荡 30s, 12 000rpm 离心, 弃上清; 将 EP 管倒置于滤纸上, 将 RNA 充分干燥; 加入 20μl DEPC 水溶解沉淀、分装, 置于 -80℃ 保存备用。采用凝胶电泳检测 RNA 分子量; 采用分光光度计检测 RNA 浓度。

逆转录反应: 取 5μl RNA 样本置于 PCR 管中, 70℃ 恒温水浴锅中静置 5min; 冰浴静置 1min; 加入 20μl 逆转录试剂, 混匀后离心; 置于 PCR 仪中, 设定 25℃ 10min, 37℃ 60min; 将反应产物置于 -80℃ 保存备用。

Real-time PCR: 将 20μl 反应体系 (SYBR Taq Mix 10μl + ROX Reverse Dye 0.4μl + cDNA 模板 1μl + 上下游引物各 1μl + 无 RNase 水 6.6μl) 按程序扩增: 95℃ 3min 预变性, 95℃ 30s 变性, 60℃ 30s 退火 (β-actin、TOP II A 退火温度分别为 60℃、57.8℃), 72℃ 5min 延伸, 循环 40 次。引物序列如下: β-actin (上游引物: 5'-TGGCGATGGCAGTGTCTTAG-3'; 下游引物: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'); TOP II A (上游引物: 5'-TTAAGAAGACGCTTCGTTATGG-3'; 下游引物: 5'-CAGAAGAGAGGGCCAGTTGTG-3')。

### 1.2.3 结果判定

PCR 结果判断:根据使用说明调整基线,将阈值设定在荧光值对数图的线性部分,从软件中读取 Ct 值。基于 Ct 值计算样本在统计数据中所占百分比,Ct 值高于中位值判定为高表达,若 Ct 值低于中位值判定为低表达。

免疫分型:参照 2015 年 St Gallen 乳腺癌国际专家共识,以 ER、PR、Ki-67 胞核着色定义为阳性,Her-2 胞膜和胞浆着色定义为阳性。ER ≤ 25% 视为阴性表达;ER > 25% 视为阳性表达。Ki-67 ≤ 25% 视为阴性表达,Ki-67 > 25% 视为阳性表达。PR ≤ 20% 视为 A 型,PR > 20% 视为 B 型。

免疫组化结果判断:0 分(阳性率为 0),1 分(阳性率 ≤ 25%),2 分(阳性率 25%~50%),3 分(阳性率 50%~75%),4 分(阳性率 > 75%)。同时观察细胞染色强度:0 分(阴性,-),1 分(弱染色,+),2 分(中度染色,++),3 分(强染色,+++)。染色指数(labeling index, LI)=阳性细胞率×染色强度,根据总分数将切片分为 1~4 级:1 级(0~1 分),2 级(2~3 分),3 级(4~6 分),4 级(9~12 分)。1 级和 2 级为低表达,2 级和 3 级为高表达。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行表示,采用 *t* 检验进行组间比较;计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法进行分析;生存率比较采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验,多因素生存分析采用 Cox 回归模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TOP II A 在乳腺癌组织和癌旁组织中表达

经免疫组化检测结果显示,乳腺癌组织中 TOP II A 蛋白高表达率为 68.10%,明显高于癌旁组织 (*P* < 0.05)(Table 1)。

经 RT-PCR 法检测结果显示,72 例乳腺癌组织中 TOP II A mRNA 呈高表达,高表达率为 62.07%,与癌旁组织相比差异有统计学意义 (*P* < 0.05)(Figure 1)。免疫组化和 RT-PCR 检测结果基本一致。

### 2.2 肿瘤组织中 TOP II A 表达与乳腺癌临床病理特征的关系

116 例乳腺癌患者肿瘤组织中 TOP II A mRNA 阳性表达率为 62.07%,与患者年龄、肿瘤类型、PR 状态无明显相关性 (*P* > 0.05);但是与肿瘤体积、淋巴结转移、TNM 分期、WHO 组织学分级、ER 及 Her-2 状态、Ki-67 表达水平有关。肿瘤体积越大、淋巴结转移数量越多、TNM 分期和病理组织学分级越高, TOP II AmRNA 高表达率越高 (*P* < 0.05);另外,ER 表达阴性、Her-2 表达阳性、Ki-67 表达阳性患者 TOP II AmRNA 表达水平越高 (*P* < 0.05)(Table 2)。

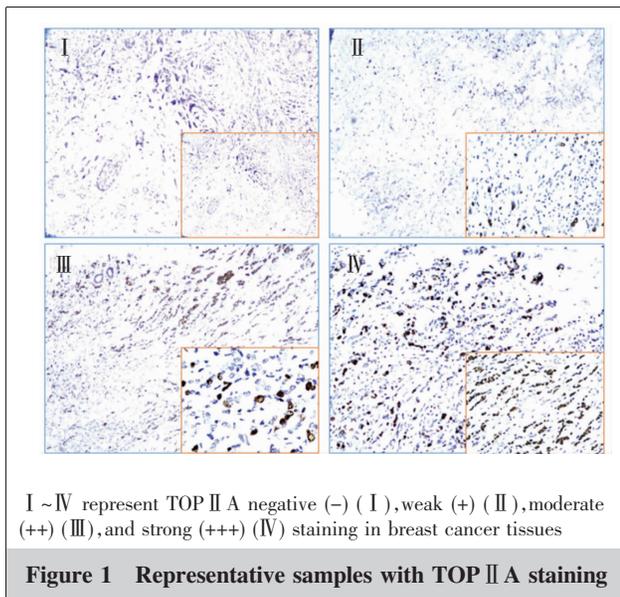
### 2.3 肿瘤组织中 TOP II A 表达与乳腺癌预后相关性

随访时间为 14~49 个月,平均随访时间(37.82±12.40)月。截止至研究终止时间 2018 年 1 月 31 日,患者 3 年无病生存率为 75.0%(87/116),其中 TOP II AmRNA 高表达和低表达组患者 3 年无病生存率分别为 65.28%(47/72) 和 90.91%(40/44) (*P* < 0.05)(Figure 2)。

经单因素分析结果显示,肿瘤体积、淋巴结转

Table 1 The expression of TOP II A in tumor tissue and adjacent cancer tissue [n(%)]

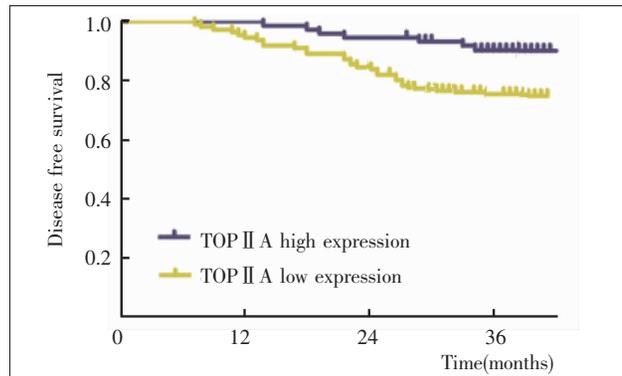
Tissue	N	TOP II A protein		TOP II A mRNA	
		High expression	Low expression	High expression	Low expression
Tumor tissue	116	79(68.10)	37(31.90)	72(62.07)	44(37.93)
Adjacent cancer tissue	116	41(35.34)	75(64.66)	38(32.76)	78(67.24)
$\chi^2$	-	24.926		19.985	
<i>P</i>	-	0.000		0.000	



**Table 2 TOP II A expression in clinical characteristics[n(%)]**

Pathological features	N	TOP II A mRNA		$\chi^2$	P
		High expression	Low expression		
Age(years old)					
<55	49	34(69.39)	15(30.61)	1.930	0.165
≥55	67	38(56.72)	29(43.28)		
Tumor size(cm)					
<2	51	23(45.10)	28(54.90)	11.134	0.001
≥2	65	49(75.38)	16(24.62)		
Lymph node					
N0	18	7(38.89)	11(61.11)	24.986	0.000
N1	36	15(41.67)	21(58.33)		
N2	40	28(70.00)	12(30.00)		
N3	22	22(100.00)	0		
WHO Grade					
I	43	19(44.19)	24(55.81)	17.870	0.000
II	44	26(59.09)	18(40.91)		
III	29	27(93.10)	2(6.90)		
TNM Stage					
I	42	17(40.48)	25(59.52)	19.610	0.000
II	46	29(63.04)	17(36.96)		
III	28	26(92.86)	2(7.14)		
Subtypes					
Luminal A	17	9(52.94)	8(47.06)	4.644	0.200
Luminal B	53	29(54.72)	24(45.28)		
Triple negative	21	16(76.19)	5(23.81)		
Her-2+	25	18(72.00)	7(28.00)		
ER					
Negative	45	39(86.67)	6(13.33)	18.894	0.000
Positive	71	33(46.48)	38(53.52)		
PR					
Negative	68	41(60.29)	27(39.71)	0.220	0.639
Positive	48	31(64.58)	17(35.42)		
Her-2/neu					
Negative	70	32(45.71)	38(54.29)	20.055	0.000
Positive	46	40(86.96)	6(13.04)		
Ki-67					
Negative	65	35(53.85)	30(46.15)	4.246	0.039
Positive	51	37(72.55)	14(27.45)		

移、WHO 分级、TNM 分期、ER、Ki-67、化疗方案是影响 TOP II AmRNA 高表达乳腺癌患者无疾病生存期的影响因素 ( $P < 0.05$ )。多因素 Cox 风险比模型分析, 肿瘤体积 (HR=2.040, 95%CI: 1.132~3.675)、淋巴结转移 (HR=1.028, 95%CI: 1.005~1.051)、WHO 分级 (HR=1.520, 95%CI: 1.069~2.162)、TNM 分期 (HR=2.115, 95%CI: 1.385~3.231) 和含蒽环类化疗药物方案 (HR=1.985, 95%CI: 1.094~3.601) 是影响 TOP II AmRNA 高表达患者预后的独立因素 (Table 3)。



**Figure 2 The relationship of TOP II A mRNA and 3-year disease free survival rate**

### 3 讨论

乳腺癌临床上主要依靠手术治疗联合辅助化疗、内分泌治疗、靶向治疗等综合治疗方案, 其中蒽环类药物属于常用的一线化疗药物<sup>[3]</sup>。但是由于乳腺癌具有高度的分子异质性, 涉及多种基因的突变或缺失, 因此筛选蒽环类化疗药物的靶点基因对于改善患者预后、选择合理的治疗方案具有重要的临床价值<sup>[4]</sup>。

拓扑异构酶是细胞核中调控核酸空间结构动态变化的一种蛋白酶类, 包含 TOP I 型和 TOP II 型<sup>[5]</sup>。其中 TOP II 型具有拓扑结构解螺旋作用, 而且具有磷酸二酯酶结构的 TOP II A 恰好是蒽环类化合物的作用靶点, 通过与蒽环类药物结合, 发挥细胞毒作用<sup>[6]</sup>。因此, 笔者希望通过分析乳腺癌患者病理特征与 TOP II A 表达的相关性, 从而初步判断哪些患者选择蒽环类化疗药物预后良好。本项研究随机纳入 116 例乳腺癌患者, TOP II A 在乳腺癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织。TOP II A 主要参与 DNA 复制、细胞分裂增殖等, 在肿瘤组织中呈高表达, 提示肿瘤细胞增殖、分裂活动较正常细胞活跃, 核分裂相增多, 因此肿瘤分化程度越差, 肿瘤体积相对生长越快<sup>[7]</sup>。另外, 国内有研究认为 TOP II A 与淋巴结转移无相关性<sup>[8]</sup>, 但是本项研究结果却表现出一定的相关性, 可能与纳入患者肿瘤分期存在一定差异有关。

大量研究证实, Ki-67 表达水平越高, 细胞增殖越活跃<sup>[9]</sup>, 因此, Ki-67 与 TOP II A 具有正相关性。另外, ER 阴性、Her-2 阳性表达患者 TOP II A 表达水平较高。目前关于 TOP II A 与 ER、PR、Her-2 相关作用

**Table 3 Univariate and multivariate survival analysis of disease free survival for breast cancer patients with TOP II AmRNA high expression**

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age	0.856(0.530~1.245)	0.527		
Tumor size	2.722(1.534~4.832)	0.001	2.040(1.132~3.675)	0.018
Lymph node	1.027(1.004~1.050)	0.020	1.028(1.005~1.051)	0.016
WHO grade	1.899(1.359~2.654)	0.000	1.520(1.069~2.162)	0.020
TNM stage	2.705(1.762~4.152)	0.000	2.115(1.385~3.231)	0.001
Subtypes	0.814(0.571~1.635)	0.298		
ER	0.595(0.360~0.985)	0.043	0.763(0.436~1.334)	0.343
PR	0.808(0.413~1.580)	0.533		
Her-2/neu	0.755(0.496~1.478)	0.312		
Ki-67	1.279(1.014~1.573)	0.019	1.038(0.820~1.313)	0.758
Chemotherapy regimens	2.719(1.573~4.966)	0.000	1.985(1.094~3.601)	0.024

的具体机制尚未见明确报道,据推测可能是由于ER阳性患者属于Luminal型,侵袭性和增殖活性相对较弱<sup>[10]</sup>,因此TOP II A表达水平可能表达量较低。而Her-2基因是乳腺癌重要的原癌基因之一,一般Her-2阳性表达的患者预后较差,肿瘤增殖和侵袭活性较强<sup>[11]</sup>。

多项实验研究表明Topo II A基因扩增能增加乳腺癌细胞对蒽环类药物的敏感性。本项研究患者3年无病生存率为75.0%,其中TOP II AmRNA高表达和低表达组患者3年无病生存率分别为65.28%和90.91%( $P<0.05$ )。多因素Cox风险比模型分析,肿瘤体积、淋巴结转移、WHO分级、TNM分期和含蒽环类化疗药物方案是影响患者预后的独立因素。

综上所述,乳腺癌组织TOP II A呈高表达,与肿瘤的发生、发展密切相关;TOP II A高表达提示乳腺癌患者可能预后较差,可作为评估患者预后的辅助预测指标之一;此外,蒽环类化疗药物可明显改善TOP II A高表达患者的无病生存期。因此,检测乳腺癌组织中TOP II A表达水平有助于评估患者预后,并选择合理的治疗方案,提高患者的临床疗效。

## 参考文献:

- [1] Sarosiek T. Systemic treatment of early breast cancer-current state of knowledge after the conference St Gallen 2017[J]. Pol Merkur Lekarski, 2017, 43(257): 232-236.
- [2] Neama RAA, Habib MA, Ali SA, et al. Assessment of topoisomerase II-alpha gene status by dual color chromogenic hybridization in a set of Iraqi patients with invasive breast carcinoma[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2017,

60(4):475-480.

- [3] Zhou B, Liu SW, Gao GX, et al. Updates and interpretations of the national comprehensive cancer network guidelines for breast cancer (Version 1, 2016)[J]. Chinese J of Practical Surgery, 2016, 36(10): 1066-1072. [周斌, 刘世伟, 高国璇, 等. 2016年NCCN乳腺癌临床实践指南(第1版)更新与解读[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(10): 1066-1072.]
- [4] Zhao Y, Zheng X. Biological subtype of breast cancer and treatment as well as prognosis[J]. Chinese J of Practical Surgery, 2015, 35(7): 704-708. [赵毅, 郑鑫. 乳腺癌分子分型与治疗策略[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 704-708.]
- [5] Hall SR, Toulany J, Bennett LG, et al. Jadomycins inhibit type II topoisomerases and promote DNA damage and apoptosis in multidrug-resistant triple-negative breast cancer cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2017, 363(2): 196-210.
- [6] De Grandis RA, de Camargo MS, da Silva MM, et al. Human topoisomerase inhibition and DNA/BSA binding of Ru(II)-SCAR complexes as potential anticancer candidates for oral application[J]. Biometals, 2017, 30(3): 321-334.
- [7] Rao N, Qiu J, Wu J, et al. Significance of tumor-infiltrating lymphocytes and the expression of topoisomerase II  $\alpha$  in the prediction of the clinical outcome of patients with triple negative breast cancer after taxane-anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy[J]. Chemotherapy, 2017, 62(4): 246-255.
- [8] Long WG, Li XQ, Wang HY, et al. Association of TOP2A with the efficacy of adjuvant chemotherapy and epirubicin in gastric cancer [J]. Chinese Clinical Oncology, 2017, 22(11): 984-989. [龙卫国, 李小琴, 王宏宇, 等. TOP2A与胃癌术后辅助化疗及表柔比星疗效的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(11): 984-989.]
- [9] Jin J, Zheng D, Liu Y. Correlation between the expression of Topo II  $\alpha$  and Ki67 in breast cancer and its clinical pathological characteristics[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(4): 844-848.
- [10] Fountzilias G, Valavanis C, Kotoula V, et al. HER2 and TOP2A in high-risk early breast cancer patients treated with adjuvant epirubicin based dose dense sequential chemotherapy[J]. J Buon, 2012, 10: 1-21.
- [11] Personeni N, Baretti M, Bozzarelli S, et al. Assessment of HER2 status in patients with gastroesophageal adenocarcinoma treated with epirubicin-based chemotherapy: heterogeneity-related issues and prognostic implications [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(3): 428-437.