

文章编号: 1005-6947(2013)11-1383-05

· 乳腺肿瘤专题研究 ·

# Topo II $\alpha$ 和 TUBB3 检测在乳腺癌新辅助化疗方案选择中的意义

戴旭, 唐利立

(中南大学湘雅医院 乳腺科, 湖南 长沙 410008)

## 摘要

**目的:** 探讨乳腺癌组织中 DNA 拓扑异构酶 II $\alpha$  (Topo II $\alpha$ ) 和  $\beta$  微管蛋白 III (TUBB3) 的表达与蒽环类和紫杉类药物新辅助化疗疗效的关系。

**方法:** 选取 64 例女性原发性乳腺癌患者, 随机接受蒽环类方案 (20 例), 紫杉类方案 (20 例) 或蒽环类联合紫杉类方案 (24 例) 的新辅助化疗, 3~4 周期后评价疗效。用免疫组化的方法检测化疗前患者穿刺组织标本中癌细胞 Topo II $\alpha$  和 TUBB3 的表达。

**结果:** 蒽环类方案的化疗有效率为 50.00%, 紫杉类方案为 35.00%, 联合方案为 70.83%, 但 3 种方案间的疗效差异无统计学意义 ( $P=0.128$ )。接受蒽环类方案的 Topo II $\alpha$  表达阳性患者疗效优于阴性患者 ( $P=0.023$ ), 而紫杉类方案疗效与 Topo II $\alpha$  的表达情况无关 ( $P=0.642$ ); 接受紫杉类方案的 TUBB3 阳性表达患者疗效较阴性者差, 但差异未达统计学意义 ( $P=0.057$ ), Topo II $\alpha$  和 TUBB3 共阳性表达患者对于蒽环类方案敏感, 而在 Topo II $\alpha$  表达阳性和 TUBB3 表达阴性时, 紫杉类方案的疗效较好 ( $P=0.015$ ); 联合方案疗效与 Topo II $\alpha$  及 TUBB3 的表达情况均无关 ( $P>0.05$ )。  
**结论:** Topo II $\alpha$  表达阳性乳腺癌患者在使用蒽环类药物化疗时能获得更好的化疗疗效, 故其可能成为制定乳腺癌个体化化疗方案的预测指标之一。TUBB3 是否可以作为制定乳腺癌个体化化疗方案的预测指标尚需要更大样本量的研究来验证。

## 关键词

乳腺肿瘤 / 治疗; 新辅助化疗; DNA 拓扑异构酶类, II 型; 微管蛋白

中图分类号: R737.9 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.11.003  
<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3681.shtml>

## Significance of Topo II and TUBB3 determination in neoadjuvant chemotherapy regimen selection for breast cancer

DAI Xu, TANG Lili

(Department of Breast Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Corresponding author: TANG Lili, Email: tlli77@medmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the relations of DNA topoisomerase II $\alpha$  (Topo II $\alpha$ ) and class III  $\beta$  tubulin (TUBB3) expressions in breast cancer tissue with the efficacy of anthracycline- and taxane-based neoadjuvant

收稿日期: 2013-04-15; 修订日期: 2013-10-18。

作者简介: 戴旭, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事乳腺癌个体化治疗方面的研究 (现工作于湖南省人民医院乳腺甲状腺外科)。

通信作者: 唐利立, Email: tlli77@medmail.com

chemotherapy.

**Methods:** Sixty-four women with primary breast cancer were enrolled, and they were randomly designated to receive anthracycline-based regimen (20 cases), taxane-based regimen (20 cases) or anthracycline plus taxane-based regimen (24 cases) respectively, and efficacy evaluation was conducted after 3-4 cycles. The expressions of Topo II $\alpha$  and TUBB3 in the needle aspiration specimens from these patients before chemotherapy were detected by immunohistochemical staining.

**Results:** The response rate for anthracycline-based, taxane-based and combination-based regimen was 50.00%, 35.00% and 70.83% respectively, but no statistical difference was found among the three regimens ( $P=0.128$ ). Patients with positive Topo II $\alpha$  expression had better response to anthracycline-based regimen than those with negative Topo II $\alpha$  expression ( $P=0.023$ ), while the response to taxane-based regimen was not associated with Topo II $\alpha$  expression status of the patients ( $P=0.642$ ); patients with positive TUBB3 expression showed poorer response to taxane-based regimen than those with negative TUBB3 expression, but the difference did not reach a statistical significance ( $P=0.057$ ); patients with co-positive Topo II $\alpha$  and TUBB3 expression were sensitive to anthracycline-based regimen, while those with positive Topo II $\alpha$  expression and negative TUBB3 expression had better response to taxane-based regimen ( $P=0.015$ ); the efficacy of combination-based regimen showed no relation with either Topo II $\alpha$  or TUBB3 expression status ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** Breast cancer patients with positive Topo II $\alpha$  expression may obtain better results with anthracycline-based chemotherapy, so it may be used as a predictor for making a personalized treatment plan. However, whether TUBB3 can be used as a predictor for tailored chemotherapy still needs further investigation with larger sample size.

#### KEY WORDS

Breast Neoplasms/therapy; Neoadjuvant Chemotherapy; DNA Topoisomerases, Type II; Tubulin

**CLC number:** R737.9      **Document code:** A

**DOI:** 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.11.003

乳腺癌是一类具有高度异质性的恶性肿瘤，如何使每一位患者能够接受到可以获得最大化疗受益和最少毒副作用的“个体化化疗”，是当前亟待研究和实践的重要课题。蒽环类药物和紫杉类药物都是乳腺癌化疗中最重要的一线化疗药。DNA 拓扑异构酶 II $\alpha$  (DNA topoisomerase II alpha, Topo II $\alpha$ ) 作为真核生物生存所必需的一种泛酶，是蒽环类药物的重要作用靶点<sup>[1-2]</sup>。一些研究<sup>[3]</sup>认为 Topo II $\alpha$  对蒽环类化疗疗效的预测价值存在争议，但较多国内外学者认为 Topo II $\alpha$  的表达与乳腺癌蒽环类耐药的关系相当密切<sup>[4-9]</sup>。紫杉类药物是目前应用最广泛的抗微管类抗肿瘤药物<sup>[9]</sup>，它可能通过许多信号传导通路和机制来参与其抗癌作用的发挥，但一般认为，主要靶点是微管蛋白<sup>[11-13]</sup>。本研究拟用新辅助化疗作为疗效预测模型<sup>[14]</sup>，采用免疫组化的方法检测乳腺癌患者在化疗前穿刺组织标本中癌细胞 Topo II $\alpha$  和  $\beta$  微管蛋白 III (class III beta tubulin, TUBB3) 的表达情况，分析其表达与新辅助化疗

疗效的关系，探讨 Topo II $\alpha$  和 TUBB3 是否分别与蒽环类和紫杉类药物耐药相关，进一步评价检测两者是否可以作为制定乳腺癌个体化化疗方案敏感有效的预测指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取湘雅医院乳腺科 2011 年 11 月—2012 年 1 月收治的 64 例女性原发性乳腺癌患者，全部经组织病理学证实。随机接受新辅助化疗 3~4 周期。新辅助化疗方案<sup>[15]</sup>为以下 3 种：(1) 蒽环类方案，即环磷酰胺 + 蒽环类，其中蒽环类为吡柔比星 50 mg/m<sup>2</sup> (静脉滴注，第 1 天) 或表柔比星 (80~100 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天)；(2) 紫杉类方案，即环磷酰胺 + 紫杉类，其中紫杉类为多西他赛 (75 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天) 或紫杉醇脂质体 (135 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天)；(3) 蒽环类联合紫杉类方案，从以上方案中蒽环类药物 (静脉滴注，第 1 天)

和紫杉类药物(静脉滴注,第2天)各选一种自由组合,剂量同前。每一种化疗方案中环磷酰胺的剂量要求按  $500 \text{ mg/m}^2$  (静脉滴注,第1天)计算,21 d 为 1 个化疗周期。全部患者在穿刺前和完成规定次数化疗后 1 周左右均用卡尺测量乳房肿块直径大小,乳腺 B 超探查肿块大小及双腋双锁骨上淋巴结情况,以评估化疗疗效。

64 例患者均经空心针穿刺病理确诊为乳腺癌,中位发病年龄 49 (26~70) 岁。其中年龄 <50 岁 34 例,  $\geq 50$  岁 30 例;绝经前 35 例,绝经后 29 例;浸润性导管癌 59 例,导管内癌伴灶性浸润 5 例;临床分期 IIA 期 13 例, IIB 期 24 例, IIIA 期 27 例。随机接受蒽环类方案化疗者 20 例,紫杉类方案化疗者 20 例,蒽环类联合紫杉类方案化疗者 24 例。

新辅助化疗抗肿瘤药物临床疗效客观评价依据为 1979 年世界卫生组织标准。所有可见病灶完全消失,至少持续 4 周以上,评价为完全缓解 (complete response, CR); 肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少 50% 以上,至少持续 4 周以上评价为部分缓解 (partial response, PR); 肿瘤病灶两径乘积缩小 <50%, 或者增大 <25%, 无新病灶评价为稳定 (stable disease, SD); 肿瘤病灶两径乘积增大 >25% 或出现新病灶评价为疾病进展 (progressive disease, PD)。总缓解率: CR+PR, 为化疗有效。病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 定义为原发肿瘤及区域淋巴结均无浸润性癌细胞残留, 残留原位癌者可计为 pCR。

## 1.2 免疫组化检测

从湘雅医院病理科借取全部患者空心针穿刺标本的病理蜡块, 64 例患者共 64 份组织石蜡标本。每份石蜡标本均经  $4 \mu\text{m}$  连续切片 2 张, 采用免疫组化即用型二步法分别检测 Topo II $\alpha$  和 TUBB3 的表达。检测 Topo II $\alpha$  的一抗为鼠抗人拓扑异构酶 II $\alpha$  单克隆抗体 (北京中杉金桥生物技术有限公司), 二抗为二步法免疫组化检测试剂 (北京中杉金桥生物技术有限公司)。检测 TUBB3 的一抗为微管蛋白  $\beta 3$  抗体 (北京博奥森生物技术有限公司), 二抗为兔超敏二步法免疫组化检测试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司)。用 PBS 代替一抗做阴性对照, 已知阳性乳腺癌组织做阳性对照。

## 1.3 结果判定

2 位研究员在双盲下独立用显微镜进行半定量观察。在目镜  $10\times$  和物镜  $10\times$  下粗选 4 个随机视野, 每个视野调转至物镜  $40\times$  下随机计数 100 个肿瘤细胞, 计算染色阳性的肿瘤细胞所占的百分率, 并取各视野计数的平均值作为终值。2 位医生核对结果, 有争议的切片邀请湘雅医院医学实验研究中心组织集体重新判定。

判定标准: Topo II $\alpha$  阳性定位为肿瘤细胞的细胞核内有棕黄色或棕褐色着色颗粒; TUBB3 阳性定位为肿瘤细胞的细胞质内呈均匀的棕黄色或者棕褐色颗粒。根据切片的阳性细胞数, 规定: 阳性细胞数 <10% 为 (-), 阳性细胞数 10%~25% 为 (+), 阳性细胞数 26%~75% 为 (++) , 阳性细胞数 >75% 为 (+++)。Topo II $\alpha$  或 TUBB3 (-) 和 (+) 者为阴性, (++) 和 (+++) 者为阳性。

## 1.4 统计学处理

采用 Excel 表格建立 Topo II $\alpha$  和 TUBB3 结果、乳腺癌蒽环类药物和紫杉类药物治疗及相关因素数据库; 转入 SPSS17.0 系统进行统计分析, 计数资料应用 Pearson  $\chi^2$  检验, 样本总例数 <40 或理论频数 <1 时, 应用 Fisher's 精确检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 各新辅助化疗方案疗效比较

蒽环类方案的化疗有效率为 50.00%, 紫杉类方案的化疗有效率为 35.00%, 蒽环类联合紫杉类方案的化疗有效率最高, 为 70.83%; 但 3 种化疗方案的化疗疗效差异无统计学意义 ( $P=0.128$ )。

### 2.2 Topo II $\alpha$ 的表达与新辅助化疗疗效的关系

蒽环类化疗药物的化疗疗效与 Topo II $\alpha$  的表达情况有关 ( $P=0.023$ ), Topo II $\alpha$  表达为阳性的患者在使用蒽环类药物化疗时获得更好的化疗疗效 (表 1); 紫杉类化疗药物的化疗疗效与 Topo II $\alpha$  的表达情况无关 ( $P=0.642$ ) (表 2); 使用蒽环类联合紫杉类药物化疗的疗效与 Topo II $\alpha$  的表达情况无关 ( $P=0.325$ ), 但在接受蒽环类联合紫杉类方案新辅助化疗的患者中有 3 例化疗疗效达到 pCR, 而这 3 例患者的 Topo II $\alpha$  表达均为阳性 (表 3)。

表 1 Topo II $\alpha$  的表达与蒽环类方案新辅助化疗疗效的关系  
Table 1 Relationship between Topo II $\alpha$  expression and efficacy of anthracycline-based regimen

蒽环类方案化疗疗效	n	Topo II $\alpha$		P
		阴性	阳性	
CR+PR	10	2	8	0.023
SD+PD	10	8	2	

表 2 Topo II $\alpha$  的表达与紫杉类方案新辅助化疗疗效的关系  
Table 2 Relationship between Topo II $\alpha$  expression and efficacy of taxane-based regimen

紫杉类方案化疗疗效	n	Topo II $\alpha$		P
		阴性	阳性	
CR+PR	7	2	5	0.642
SD+PD	13	6	7	

表 3 Topo II $\alpha$  的表达与蒽环类联合紫杉类方案新辅助化疗疗效的关系

Table 3 Relationship between Topo II $\alpha$  expression and efficacy of anthracycline plus taxane-based regimen

蒽环类联合紫杉类方案的化疗疗效	n	Topo II $\alpha$		P
		阴性	阳性	
CR+PR	17	7	10	0.325
SD+PD	7	1	6	

### 2.3 TUBB3 的表达与新辅助化疗疗效的关系

接受紫杉类药物的化疗方案的患者 TUBB3 阳性表达者化疗疗效较阴性者为差, 但经统计学分析, 差异未达统计学意义 ( $P=0.057$ ) (表 4); Topo II $\alpha$  和 TUBB3 共表达的乳腺癌患者对于蒽环类化疗药物治疗相当敏感, 但对紫杉类化疗药物治疗可能存在耐药, 而在 Topo II $\alpha$  表达为阳性和 TUBB3 表达为阴性时, 给予紫杉类药物治疗时可以取得较好的疗效 ( $P=0.015$ ) (表 5)。

表 4 TUBB3 的表达与紫杉类方案新辅助化疗疗效的关系  
Table 4 Relationship between TUBB3 expression and efficacy of taxane-based regimen

紫杉类方案化疗疗效	n	TUBB3		P
		阴性	阳性	
CR+PR	7	6	1	0.057
SD+PD	13	4	9	

表 5 Topo II $\alpha$  阳性的患者中 TUBB3 的表达与不同方案新辅助化疗疗效有效的关系

Table 5 Relations of TUBB3 expression in patients with positive Topo II $\alpha$  expression with efficacies of different regimens

化疗方案	化疗疗效有效例数	Topo II $\alpha$ 阳性		P
		TUBB3 阴性	TUBB3 阳性	
蒽环类方案	6	0	6	0.015
紫杉类方案	5	4	1	

统计学分析显示, 本组接受蒽环类联合紫杉类药物新辅助化疗的患者中, TUBB3 的表达情况与化疗疗效无关 ( $P>0.05$ ) (表 6-7)。

表 6 TUBB3 的表达与蒽环类联合紫杉类方案新辅助化疗疗效的关系

Table 6 Relationship of TUBB3 expression and efficacy of anthracycline plus taxane-based regimen

蒽环类联合紫杉类方案化疗疗效	n	TUBB3		P
		阴性	阳性	
CR+PR	17	2	15	1.000
SD+PD	7	1	6	

表 7 Topo II $\alpha$  阳性的患者中 TUBB3 的表达与蒽环类联合紫杉类方案新辅助化疗疗效的关系

Table 7 Relations of TUBB3 expression in patients with positive Topo II $\alpha$  expression with efficacy of anthracycline plus taxane-based regimen

蒽环类联合紫杉类方案化疗疗效	n	Topo II $\alpha$ 阳性		P
		TUBB3 阴性	TUBB3 阳性	
CR+PR	10	2	8	1.000
SD+PD	6	1	5	

### 3 讨论

本研究发现, 蒽环类化疗药物的化疗疗效与 Topo II $\alpha$  的表达情况有关 ( $P=0.023$ )。而且在接受蒽环类联合紫杉类方案新辅助化疗的患者中有 3 例化疗疗效达到 pCR, 而这 3 例患者的 Topo II $\alpha$  表达均为阳性。提示 Topo II $\alpha$  表达为阳性的患者在使用蒽环类药物化疗时可能获得更好的化疗疗效。Topo II $\alpha$  表达阴性可能与蒽环类化疗药物耐药有关, Topo II $\alpha$  可能成为制定乳腺癌个体化化疗方案的预测指标之一。

一些研究<sup>[16-18]</sup>认为 TUBB3 可以作为预测乳腺癌患者紫杉醇临床耐药的生物学指标, 但也有不少学者<sup>[19-20]</sup>研究发现, TUBB3 并不能预测患者是否能从含紫杉醇的化疗方案中获益。本研究发现 Topo II $\alpha$  和 TUBB3 共表达的乳腺癌患者对于蒽环类化疗药物治疗相当敏感, 但对紫杉类化疗药物治疗可能存在耐药。而在 Topo II $\alpha$  表达为阳性和 TUBB3 表达为阴性时, 给予紫杉类药物治疗时可以取得较好的疗效。但紫杉类化疗药物的化疗疗效与 TUBB3 表达间的关系无统计学意义, 所以 TUBB3 还可能不是一个可靠和具有可重复性的生物学指标<sup>[21]</sup>, 其是否可以作为制定

乳腺癌个体化化疗方案敏感的预测指标尚需要更大样本量及更深入的研究来验证。

在接受蒽环类联合紫杉类药物新辅助化疗的患者中, Topo II $\alpha$  和 TUBB3 的表达情况均与化疗疗效无关, 提示两者的表达可能无法预测接受紫杉类药物联合蒽环类药物的乳腺癌患者的化疗疗效。笔者猜测, 联合用药的化疗疗效的评价可能不是简单的 1+1=2, 而是有可能 >2 或者 <2, 而预测这类化疗疗效也可能不是简单的将某一化疗药物的预测指标联合另一种化疗药物的预测指标, 因为一方面可能存在其他的分子靶标共同决定某一化疗药物敏感性的强弱, 另一方面还有可能不同类的分子靶标之间对化疗药物敏感性有协同或者拮抗作用, 其中复杂的机制有待进一步发现和探索。

#### 参考文献

- [1] 薛于林, 杨顺娥. 乳腺癌组织中 C-erbB-2 和 Topo II $\alpha$  的表达及其临床意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(1):42-44.
- [2] Mukherjee A, Shehata M, Moseley P, et al. Topo2 $\alpha$  protein expression predicts response to anthracycline combination neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 103(12):1794-1800.
- [3] Petit T, Wilt M, Velten M, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(2):205-211.
- [4] 任文晓. 乳癌 Topo II $\alpha$  表达的基本规律及与蒽环类药物疗效的相关性研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007:1-65.
- [5] 刘春萍, 逯翀, 田源, 等. 乳腺癌 Her-2 与 TOP2A 基因表达对新辅助化疗效果的预测价值 [J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(11):1200-1203.
- [6] 杨晓文, 崔明, 莫平. 术前化疗对乳腺癌组织中谷胱甘肽 -s- 转移酶 - $\pi$ 、P- 糖蛋白和拓扑异构酶 -II 表达的影响 [J]. 中华乳腺病杂志 (电子版), 2009, 3(1):60-67.
- [7] 张颖, 郭杨, 阎雪晶, 等. TOP II 表达与乳腺癌新辅助化疗疗效的关系分析 [J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(5):462-464.
- [8] Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(30):7483-7490.
- [9] Press MF, Sauter G, Buysse M, et al. Alteration of topoisomerase II-alpha gene in human breast cancer: association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(7):859-867.
- [10] Stone R. Surprise! A fungus factory for taxol?[J]. Science, 1993, 260(5105):154-155.
- [11] Haller DG, Misset JL. Docetaxel in advanced gastric cancer[J]. Anticancer Drugs, 2002, 13(5):451-460.
- [12] Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, et al. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules[J]. Oncogene, 2003, 22(47):7280-7295.
- [13] Sève P, Mackey J, Isaac S, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2005, 4(12):2001-2007.
- [14] Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6[J]. Eur J Cancer, 1994, 30A(5):645-652.
- [15] 沈镇宙, 宋三泰, 江泽飞, 等. NCCN 乳腺癌临床实践指南 (中国版) [S]. <http://www.nccn.org>, 2011, 1:36
- [16] Paradiso A, Mangia A, Chiriatti A, et al. Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer[J]. Ann Oncol, 2005, 16(Suppl4):14-19.
- [17] Tommasi S, Mangia A, Lacalamita R, et al. Cytoskeleton and paclitaxel sensitivity in breast cancer: the role of  $\beta$ -tubulins [J]. Int J Cancer, 2007, 120(10):2078-2085.
- [18] Horak C E, Lee FY, Xu L, et al. High  $\beta$  III tubulin expression in triple negative (TN) breast cancer (BC) subtype and correlation to ixabepilone response: A retrospective analysis[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15 suppl):167s.
- [19] Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, et al. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(15):3988-3997.
- [20] Pentheroudakis G, Batistatou A, Kalogeras KT, et al. Prognostic utility of  $\beta$ -tubulin isotype III and correlations with other molecular and clinicopathological variables in patients with early breast cancer: a translational Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(1):179-193.
- [21] Tang SC. Predictive markers of tubulin-targeting agents in breast cancer[J]. Clinical Breast Cancer, 2008, 8(Suppl2):S79-84.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 戴旭, 唐利立. Topo II $\alpha$  和 TUBB3 检测在乳腺癌新辅助化疗方案选择中的意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11):1383-1387. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.11.003  
Cite this article as: DAI X, TANG LL. Significance of Topo II $\alpha$  and TUBB3 determination in neoadjuvant chemotherapy regimen selection for breast cancer [J]. Chin J Gen Surg, 2013, 22(11):1383-1387. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.11.003