

·综述与讲座·

乳腺癌 TOP2A 基因与蒽环类药物疗效及患者预后关系研究进展

陈富龙^{1,2}, 王坤²

(1. 汕头大学医学院, 广东汕头 515041; 2. 广东省人民医院肿瘤中心乳腺科、广东省医学科学院, 广州 510080)

[摘要] 蒽环类药物在乳腺癌新辅助化疗和辅助化疗中占据着重要地位。作为蒽环类药物作用靶点, 拓扑异构酶 II α (TOP2A) 能否作为预测蒽环类药物疗效的生物标志物激发了人们的研究兴趣。从 TOP2A 基因、RNA、蛋白表达三个水平分析 TOP2A 对蒽环类药物疗效的预测价值, 并探讨 TOP2A 与乳腺癌患者预后的关系。

[关键词] 乳腺癌; TOP2A 基因; 蒽环类药物; 疗效; 预后

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2016.04.017

A Literature Review of TOP2A Gene as A Predictive Marker of Anthracycline Efficacy and Prognosis of Patients with Breast Cancer

CHEN Fu-long^{1,2}, WANG Kun²

(1. Shantou University Medical College, Guangdong Shantou 515041, China; 2. Department of Breast Cancer, Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Anthracyclines occupies an important position in the neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for breast cancer treatment. As the molecular target of Anthracyclines, whether TOP2A can act as a reliable biomarker predictive of chemosensitivity in breast cancer patients treated with anthracyclines has excited considerable interest in research. This review focuses on the predictive value of TOP2A for anthracycline efficacy and its impact on the prognosis of patients with breast cancer at three different levels of gene status, mRNA and protein expression.

Key words: breast cancer; TOP2A gene; anthracyclines; efficacy; prognosis

目前蒽环类药物以其确切的疗效在乳腺癌患者的化疗中得到了广泛的应用, 但临床实践发现, 并非所有患者皆能从中获益, 而且还承受其毒副作用, 特别是心脏毒性^[1]。因此, 积极寻找能有效预测蒽环类药物疗效的生物标志物以选择真正能从蒽环类药物化疗方案中受益的乳腺癌患者, 实

现蒽环类药物个体化治疗显得尤为重要。近些年来, 拓扑异构酶 II α (topoisomerase II α , TOP2A) 作为这样的一个生物标志物引起了人们越来越多的关注, 成为研究热点^[2]。研究表明, TOP2A 基因状态和蛋白表达对蒽环类药物的疗效具有一定的预测作用, 并可作为一个有用的乳腺癌预后预测指标, 但作为蒽环类药物的作用靶点, TOP2A 能否真正成为一个明确的独立或联合的生物标志物尚存在争议, 仍需进一步的研究以证实之。

1 TOP2A 的简介

TOP2A, 即 DNA 拓扑异构酶 II α (分子量为

[作者简介] 陈富龙 (1990-), 男, 广东湛江人, 硕士研究生, 从事 TOP2A 基因与乳腺癌蒽环类药物疗效关系的研究。

[通讯作者] 王坤, Tel: 020-87551296; E-mail: gzwangkun@126.com

170 kD),其编码基因定位于17q12-21。DNA拓扑异构酶可改变DNA的拓扑状态,通过催化DNA链中磷酸二酯键断裂或结合,打断并重新连接DNA链,从而松解DNA的超螺旋状态,在DNA的复制、重组和转录以及形成正常的染色体结构、染色体分离、浓缩等过程中发挥重要作用^[3]。DNA拓扑异构酶分为I型和II型,拓扑异构酶I催化DNA单链的断裂,不需要ATP的辅助,而拓扑异构酶II则是介导DNA双链的断裂,并且需要ATP供能。DNA拓扑异构酶II α (TOP2A)为拓扑异构酶II的一个亚型,主要存在于细胞核内,其表达离不开细胞的增殖活动,具有明显的细胞周期特异性,在细胞增殖S期末和G2/M过渡期高表达,而在有丝分裂结束后表达下调,当细胞停止增殖活动时, TOP2A的表达则受到抑制^[4]。据此可推测TOP2A介导了增殖细胞中的某些基本功能活动。

2 TOP2A与HER2的关系

HER2,即人类表皮生长因子受体2,又称ErbB2或c-erbB2或neu,为一个分子量为185 kD的跨膜受体样蛋白,具有酪氨酸激酶活性,其编码基因为一原癌基因,定位于染色体17q12-21,与TOP2A基因紧邻,位于TOP2A基因的上游。HER2与肿瘤的生长、侵袭和转移等生物学行为有关,是一个重要的乳腺癌预后判断因子,其过表达往往警示患者预后不良。自1998年开始,针对HER2基因过表达的药物曲妥珠单抗(Trastuzumab)应用于乳腺癌患者的治疗获得了极大的成功。

已有大量临床研究表明,乳腺癌中TOP2A基因异常与HER2基因状态两者间具有较为密切的联系, TOP2A基因异常分为基因扩增和缺失,主要存在于伴有HER2基因同步扩增的乳腺癌患者中。在HER2基因扩增的患者中约有30%~90%同时出现TOP2A基因异常(扩增或缺失),且TOP2A基因扩增比基因缺失出现比例高,而在HER2基因不扩增的乳腺癌患者中,只有2.7%~8.8%出现TOP2A基因异常^[5]。

为什么TOP2A基因异常大多出现在伴有HER2基因同步扩增患者中,很少或几乎不出现在HER2基因正常者中呢? Lamy等^[6]认为:TOP2A基因和HER2基因均位于染色体17q12-21,两者位置紧邻,HER2基因扩增导致17号染色体不稳定,引发其下游包括TOP2A基因在内的一连串基因异常,出现基因扩增或缺失,因此,当肿瘤细胞中检

测到HER2基因扩增时,往往预示着TOP2A基因异常同时出现的可能。

3 TOP2A基因、mRNA、蛋白表达三者之间的关系

研究显示,HER2基因扩增与HER2 mRNA和HER2蛋白表达三者间具有一致相关性^[7-8],然而与HER2不同的是, TOP2A基因扩增既与TOP2A mRNA,也与TOP2A蛋白表达无明显相关性,只有TOP2A mRNA与TOP2A蛋白表达两者间表现出高度相关性^[7-8]。

TOP2A基因扩增与mRNA和蛋白表达间缺乏相关性,对此,可能的解释是:基因扩增、mRNA转录和蛋白表达代表遗传信息传递的过程,基因扩增是原发事件,固然可引起mRNA和蛋白水平的相应提高,但由于三者是不同的生物学行为,如TOP2A蛋白的表达还受制于细胞的增殖活动,在三阴性乳腺癌中TOP2A蛋白或mRNA通常高表达,而TOP2A基因却不扩增,基因扩增只是蛋白表达的一种调控机制,蛋白表达在转录及翻译水平上还受到其他诸多调控,因此并不一定会随基因的扩增量提高而显著提高。鉴于此,有必要针对TOP2A蛋白表达在转录和转录后水平的准确调控机制进行研究。

4 蒽环类药物的抗癌机制

蒽环类药物,或称蒽环类抗生素,实质为应用于肿瘤治疗的一类抗生素,目前临床上常用的有多柔比星、表柔比星等,以蒽环类药物为基础的化疗是目前最有效的抗癌疗法之一,可用于治疗包括乳腺癌在内的多种癌症。蒽环类药物抗癌的作用机制多种,如产生自由基,触发脂质过氧化作用,进一步破坏细胞结构等^[9]。其中,与TOP2A相关联的作用机制为:蒽环类药物通过嵌入到TOP2A与DNA结合部位双链的碱基之间,形成稳定复合物,干扰了TOP2A对双链DNA断裂和再接的过程,导致DNA链断裂增加,而断裂的DNA链无法再接,从而抑制DNA的复制,阻碍快速生长的癌细胞分裂^[10]。

5 TOP2A与蒽环类药物疗效的关系

5.1 TOP2A基因异常与蒽环类药物疗效的关系

既往已有包括如BCIRG006 Trial等^[11]大型研究在内的大量临床研究表明,含蒽环类药物化疗方案对TOP2A基因异常,尤其基因扩增乳腺癌患者更有

效,显示 TOP2A 基因异常可预测蒽环类药物疗效。近几年来,也有多项研究证实了这一发现。

Almeida 等^[12]对 62 例局部进展乳腺癌患者进行蒽环类药物为基础的新辅助化疗,62 例患者中 TOP2A 基因扩增者占 21.0%,TOP2A 基因缺失者占 1.6%,结果发现,TOP2A 基因异常的患者具有更高的病理完全缓解(pathological complete response,pCR)率,同时此部分患者无进展生存期(progression-free survival,PFS)和总生存期(overall survival,OS)也延长,表明 TOP2A 基因异常可预测蒽环类药物的敏感性;Wang 等^[13]对 309 例接受剂量密集(CE,环磷酰胺+表柔比星)或常规(TE,紫杉醇+表柔比星)蒽环类新辅助化疗的早期和局部进展乳腺癌患者进行研究,结果显示,HER2 过表达组中,TOP2A 基因扩增者中 56.3%获得 pCR,TOP2A 基因缺失或正常者中 13.8%获得 pCR,可看出,TOP2A 基因扩增相对于 TOP2A 基因缺失或正常的患者具有显著高的 pCR 率;Konecny 等^[14]的研究显示,HER2 基因扩增组中,TOP2A 基因共扩增相比 TOP2A 基因缺失或正常的术前进行蒽环类辅助化疗的乳腺癌患者具有更高的 pCR 率。

上述研究表明 TOP2A 基因扩增可预测蒽环类药物疗效,然而,也有不少研究得出了相反的结论。Arriola 等^[15]对 232 例术前多柔比星辅助化疗患者分析时发现,TOP2A 基因扩增与化疗后患者的病理反应无关;Villman 等^[16]的研究也表明,TOP2A 基因扩增与晚期乳腺癌患者对蒽环类药物化疗的反应无关。

5.2 TOP2A mRNA 转录水平与蒽环类药物疗效的关系

目前有关 TOP2A mRNA 转录水平与蒽环类药物疗效关系的研究报道较少,多数研究认为 TOP2A mRNA 水平与蒽环类药物疗效无关。Rody 等^[17]研究 TOP2A 对蒽环类药物新辅助化疗后的乳腺癌患者的 pCR 率的预测价值,结果表明 TOP2A mRNA 表达水平与 pCR 无关;Eralp 等^[18]的研究发现蒽环类药物治疗后,TOP2A mRNA 表达水平的变化与 pCR 无明显相关性。然而,Brase 等^[7]的研究表明 TOP2A mRNA 水平与患者术前蒽环类药物化疗反应有关。

另外,Abuhammad 和 Kaplan 等^[19-20]研究 TOP2A mRNA 表达水平与蒽环类药物耐药性的关系,结果证明,TOP2A mRNA 表达水平的下降可能与蒽环类药物耐药性的产生显著相关。

5.3 TOP2A 蛋白表达与蒽环类药物疗效的关系

近年来,也有许多研究表明 TOP2A 蛋白表达可预测蒽环类药物的疗效。Susini 等^[21]的研究表明蒽环类新辅助化疗后,肿瘤大小的减低与化疗前 TOP2A 蛋白的阳性表达有关;Nikolenyi 等^[22]的研究则显示 TOP2A 蛋白的阳性表达与乳腺癌患者对剂量密集蒽环类药物辅助化疗敏感性显著相关;Nikolenyi 等^[23]的另一研究显示蒽环类新辅助化疗后,化疗前 TOP2A 高表达的患者易获 pCR;Mukherjee 等^[24]对 91 例接受 5-氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺(FEC)方案新辅助化疗的局部进展乳腺癌患者进行研究,结果发现化疗前 TOP2A 蛋白的表达水平与化疗后患者的 pCR 率显著相关。

上述研究表明 TOP2A 蛋白表达水平与蒽环类药物疗效相关,然而,Moretti 等^[25]的研究表明,通过定量免疫荧光法(QIF)测得的 TOP2A 蛋白水平与患者表柔比星新辅助化疗后的 pCR 无关。

也有学者研究肿瘤细胞 TOP2A 蛋白表达水平与蒽环类药物耐药性的关系,结果表明 TOP2A 蛋白低表达与蒽环类药物耐药性的产生有关^[26-27]。

6 TOP2A 与乳腺癌患者预后的关系

TOP2A 与细胞的增殖活动密切相关,理论上讲,TOP2A 高表达的乳腺肿瘤具有较强的生长和侵袭能力,此部分患者预后较差。

研究表明,TOP2A 基因状态与蛋白表达可预测乳腺癌患者的预后。Fountzilias 等^[8]的研究表明,TOP2A 与 HER2 基因共扩增的患者术后以表柔比星为基础的辅助化疗后具有较长的无病生存期(disease-free survival,DFS);Press 等^[28]的研究发现,多柔比星+环磷酰胺(AC)化疗方案对 HER2 与 TOP2A 基因共扩增的乳腺癌患者更有效,此部分患者具有更长的 PFS;Usha 等^[29]对 63 例 HER2 基因扩增的乳腺癌患者进行回顾性分析发现,TOP2A 基因缺失的患者易复发,且与复发时间显著相关。Sparano 等^[30]对 752 例 ER 阳性、HER2 阴性未接受过化疗的早期乳腺癌患者进行研究,结果表明 TOP2A RNA 的高表达与患者的复发显著相关;Sparano 的另一研究^[31]对 378 例 HR 阳性、HER2 正常,I~III 期的乳腺癌患者研究发现,TOP2A RNA 表达水平的提高与蒽环类辅助化疗后患者复发风险的增加明显相关;Fountzilias 等^[8]的研究也提示高 TOP2A mRNA 水平的患者其 DFS 和 OS 较短;孟辉等^[32]的研究表明 TOP2A mRNA 表达水平与乳腺

癌患者的PFS显著相关,提示TOP2A的mRNA表达水平为乳腺癌客观可靠的临床预后指标;Biesaga等^[33]的研究发现TOP2A蛋白低表达的患者蒽环类药物辅助化疗后具有更长的DFS;Hajduk等^[34]对151例术后辅助化疗的乳腺癌患者研究发现,TOP2A蛋白阳性表达相对阴性表达的患者具有更高的5年死亡率和较低的5年无症状生存期。

综上所述,乳腺癌患者中,似乎TOP2A基因扩增相比基因缺失,TOP2A mRNA低表达相比高表达,TOP2A蛋白低表达相比高表达预后好。

上述研究显示TOP2A可预测乳腺癌患者的预后,然而,有些研究得出了不一致的结论,结果并不支持这一论断。Fountzilias等^[35]的研究显示,TOP2A基因扩增与高危乳腺癌患者蒽环类辅助化疗后的复发时间和死亡时间无关;Tubbs等^[36]的研究发现,TOP2A基因异常与早期乳腺癌患者多柔比星辅助化疗后的DFS和OS无关;Qiao等^[37]对256例浸润性乳腺癌患者术后回顾性分析时发现,TOP2A蛋白阳性表达与ER、Ki-67和HER2的表达显著相关,然而,无论在HER2扩增组,还是三阴性组,亦还是PR阳性组中,TOP2A蛋白阳性表达和阴性表达乳腺癌患者其术后5年DFS和5年OS均无明显差异,同时TOP2A基因扩增与不扩增患者其DFS和OS同样未见明显差异,提示TOP2A蛋白表达和基因异常对于乳腺癌患者预后的预测价值是有限的;中国医学科学院肿瘤医院的一项研究^[38]对341例淋巴结阴性乳腺癌患者分析时发现,TOP2A蛋白表达和RNA水平均未表现出明显的预后预测价值;Sheen-Chen等^[39]对94例原发性浸润性乳腺癌患者研究发现,TOP2A蛋白表达水平与患者的5年生存率无关,不能预测患者预后。

7 争议问题

尽管有大量研究表明TOP2A可预测蒽环类药物疗效,并可预测乳腺癌患者的预后,然而也有部分研究得出了相反的结论,这无疑对TOP2A能否预测蒽环类药物疗效,并作为一个预后预测因子提出了质疑,引发争议。通过分析各个研究的特点,研究结果出现不同的可能原因有:①研究入组的样本量大小不同;②含蒽环类化疗方案不同;③TOP2A基因及蛋白检测手段,结果分析标准和方法不同;④乳腺癌患者不同,不同分期(早期或晚期),淋巴结阳性与否,绝经前与后等;⑤不同分子类型的乳腺癌其TOP2A基因及蛋白表达状况不同,对蒽环类

药物敏感性不同,如TOP2A基因及蛋白表达高发于Luminal B和HER2阳性型乳腺癌等^[40-41];⑥TOP2A作为单独的生物标志物用于疗效预测价值有限,联合其他的预测因子可增强预测作用,这些预测因子的胞内活动或可能影响TOP2A的活性,或与TOP2A各行其路,互不干预,如有研究表明,TOP2A联合TIMP-1^[42]等可有效预测蒽环类药物疗效,另有研究显示DNA修复酶Metnase增强了TOP2A介导的解链作用,从而导致蒽环类药物耐药的产生,Metnase调节了TOP2A对蒽环类药物的反应性^[43];⑦蒽环类药物通过多种作用机理杀伤肿瘤细胞,干扰抑制TOP2A的胞内功能只是其中之一,当此作用机制在抑制肿瘤细胞增殖不占主导地位时通过TOP2A预测蒽环类药物疗效就显得不太准确了。

8 结语与展望

探究对蒽环类药物疗效具有明确预测价值的生物标志物对实现乳腺癌患者的个体化治疗意义重大。近年来,已有大量的研究证实,TOP2A基因异常尤其基因扩增和蛋白表达可预测蒽环类药物的疗效,并能预测乳腺癌患者的预后,然而这一论断并未得到广泛的一致性,有些研究得出了与之相反的结论,引发争议。鉴于目前多数研究的样本量不大,为明确TOP2A疗效和预后预测价值,应开展大规模前瞻性临床随机对照试验或进行相关的荟萃分析;另外,由于TOP2A基因、mRNA和蛋白表达三者间缺乏一致性,哪个水平更有可靠预测价值,有必要对此进行深入探究;再有,针对TOP2A基因及蛋白表达在不同分子类型乳腺癌中的不同表现,可分别在不同分子类型乳腺癌中研究TOP2A的预测价值;同时,TOP2A与其他预测因子如TIMP-1的联合预测作用和TOP2A基因状态及蛋白胞内活性的准确调节机制也将成为该领域未来的研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] Menna P, Paz OG, Chello M, et al. Anthracycline cardiotoxicity[J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(Suppl 1): S21-S36.
- [2] Bartlett JM, Mcconkey CC, Munro AF, et al. Predicting anthracycline benefit: TOP2A and CEP17- Not only but also [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15): 1680-1687.
- [3] Uemura T, Ohkura H, Adachi Y, et al. DNA Topoisomerase II is required for condensation and separation of mitotic chromosomes in *S. pombe*[J]. Cell, 1987, 50(6): 917-925.
- [4] Turley H, Comley M, Houlbrook S, et al. The distribution and expression of the two isoforms of DNA Topoisomerase II in

- normal and neoplastic human tissues [J]. *Br J Cancer*, 1997, 75(9):1340-1346.
- [5] Bouchalova K, Cizkova M, Cwiertka K, et al. Triple negative breast cancer—current status and prospective targeted treatment based on HER1 (EGFR), TOP2A and C-MYC gene assessment [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2009, 153(1): 13-17.
- [6] Lamy PJ, Fina F, Bascoul-Mollevi C, et al. Quantification and clinical relevance of gene amplification at chromosome 17q12-q21 in human epidermal growth factor receptor 2 - amplified breast cancers [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(1): R15.
- [7] Brase JC, Schmidt M, Fischbach T, et al. ERBB2 and TOP2A in breast cancer: A comprehensive analysis of gene amplification, RNA levels, and protein expression and their influence on prognosis and prediction [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8):2391-2401.
- [8] 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 Transl Med*, 2012, 10:10.
- [9] Ravid A, Rocker D, Machlenkin A, et al. 1, 25 - Dihydroxyvitamin D3 enhances the susceptibility of breast cancer cells to Doxorubicin - induced oxidative damage [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(4):862-867.
- [10] Tewey KM, Rowe TC, Yang L, et al. Adriamycin - induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II [J]. *Science*, 1984, 226(4673):466-468.
- [11] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2 - positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14):1273-1283.
- [12] Almeida D, Gerhard R, Leitao D, et al. Topoisomerase II -alpha gene as a predictive marker of response to anthracyclines in breast cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(10):675-679.
- [13] Wang J, Xu B, Yuan P, et al. TOP2A amplification in breast cancer is a predictive marker of anthracycline - based neoadjuvant chemotherapy efficacy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(2):531-537.
- [14] Konecny GE, Pauletti G, Untch M, et al. Association between HER2, TOP2A, and response to anthracycline - based preoperative chemotherapy in high-risk primary breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120(2):481-489.
- [15] Arriola E, Moreno A, Varela M, et al. Predictive value of HER - 2 and Topoisomerase II alpha in response to primary Doxorubicin in breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(17):2954-2960.
- [16] Villman K, Sjostrom J, Heikkila R, et al. TOP2A and HER2 gene amplification as predictors of response to anthracycline treatment in breast cancer [J]. *Acta Oncol*, 2006, 45(5):590-596.
- [17] Rody A, Karn T, Gatje R, et al. Gene expression profiling of breast cancer patients treated with Docetaxel, Doxorubicin, and Cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial: HER-2, but not Topoisomerase II alpha and microtubule - associated protein tau, is highly predictive of tumor response [J]. *Breast*, 2007, 16(1):86-93.
- [18] Eralp Y, Keskin S, Akisik E, et al. Predictive role of midtreatment changes in survivin, GSTP1, and Topoisomerase 2 alpha expressions for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(3):215-223.
- [19] Abuhammad S, Zihlif M. Gene expression alterations in Doxorubicin resistant MCF7 breast cancer cell line [J]. *Genomics*, 2013, 101(4):213-220.
- [20] Kaplan E, Gunduz U. Expression analysis of TOP2A, MSH2 and MLH1 genes in MCF7 cells at different levels of Etoposide resistance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(1):29-35.
- [21] Susini T, Berti B, Carriero C, et al. Topoisomerase II alpha and TLE3 as predictive markers of response to anthracycline and taxane-containing regimens for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7: 2111-2120.
- [22] Nikolenyi A, Uhercsak G, Csenki M, et al. Tumour Topoisomerase II alpha protein expression and outcome after adjuvant dose - dense anthracycline - based chemotherapy [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(1):61-68.
- [23] Nikolenyi A, Sukosd F, Kaizer L, et al. Tumor Topoisomerase II alpha status and response to anthracycline - based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Oncology*, 2011, 80(3/4):269-277.
- [24] Mukherjee A, Shehata M, Moseley P, et al. Topo2 α protein expression predicts response to anthracycline combination neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(12):1794-1800.
- [25] Moretti E, Desmedt C, Biagioni C, et al. TOP2A protein by quantitative immunofluorescence as a predictor of response to Epirubicin in the neoadjuvant treatment of breast cancer [J]. *Future Oncol*, 2013, 9(10):1477-1487.
- [26] Wang J, Song Y, Xu S, et al. Down - regulation of ICBP90 contributes to Doxorubicin resistance [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 656(1-3):33-38.
- [27] Bhosle J, Kiakos K, Porter A C, et al. Treatment with Gefitinib or Lapatinib induces drug resistance through downregulation of Topoisomerase II alpha expression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12):2897-2908.
- [28] Press MF, Sauter G, Buyse 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.
- [29] Usha L, Tabesh B, Morrison LE, et al. Topoisomerase II alpha gene copy loss has adverse prognostic significance in ERBB2 - amplified breast cancer: A retrospective study of paraffin-embedded tumor specimens and medical charts [J]. *J Hematol Oncol*, 2008, 1:12.
- [30] Sparano JA, Goldstein LJ, Davidson NE, et al. TOP2A RNA expression and recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(2):751-757.
- [31] Sparano JA, Goldstein LJ, Childs BH, et al. Relationship between Topoisomerase 2A RNA expression and recurrence after adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Clin Cancer*

Res, 2009, 15(24):7693-7700.

[32] 孟辉,李文才,王留兴,等. 拓扑异构酶 II α 表达与乳腺癌患者生存的相关性[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(5):363-366.

[33] Biesaga B, Niemiec J, Ziobro M. BCL-2, Topoisomerase II alpha, microvessel density and prognosis of early advanced breast cancer patients after adjuvant anthracycline - based chemotherapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(12): 2009-2019.

[34] Hajduk M. Topoisomerase II alpha—a fundamental prognostic factor in breast carcinoma[J]. Pol J Pathol, 2009, 60(2):67-75.

[35] Fountzilias G, Dafni U, Bobos M, et al. Evaluation of the prognostic role of centromere 17 gain and HER2/Topoisomerase II alpha gene status and protein expression in patients with breast cancer treated with anthracycline - containing adjuvant chemotherapy: Pooled analysis of two Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase III trials[J]. BMC Cancer, 2013, 13:163.

[36] Tubbs R, Barlow WE, Budd GT, et al. Outcome of patients with early-stage breast cancer treated with Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy as a function of HER2 and TOP2A status[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(24):3881-3886.

[37] Qiao JH, Jiao DC, Lu ZD, et al. Clinical significance of Topoisomerase 2A expression and gene change in operable invasive breast cancer[J]. Tumour Biol, 2015, 36(9):6833-6838.

[38] He J, Wang H, Ma F, et al. Prognosis of lymph node-negative breast cancer: Association with clinicopathological factors and tumor associated gene expression[J]. Oncol Lett, 2014, 8(4): 1717-1724.

[39] Sheen - Chen SM, Huang CY, Zhang H, et al. Lack of prognostic value of Topoisomerase II alpha in patients with breast cancer: Analysis with tissue microarray[J]. Anticancer Res, 2010, 30(6):2459-2462.

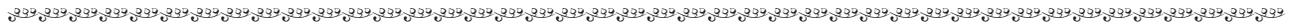
[40] Romero A, Martin M, Cheang MC, et al. Assessment of Topoisomerase II alpha status in breast cancer by quantitative PCR, gene expression microarrays, immunohistochemistry, and fluorescence in situ hybridization[J]. Am J Pathol, 2011, 178(4):1453-1460.

[41] 徐恩伟,王跃华,王晋芬. 乳腺癌分子分型与拓扑异构酶 II α 基因异常关系的研究[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(9):1131-1133.

[42] Ejlerlsen B, Jensen MB, Nielsen KV, et al. HER2, TOP2A, and TIMP - 1 and responsiveness to adjuvant anthracycline - containing chemotherapy in high - risk breast cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(6):984-990.

[43] Wray J, Williamson EA, Royce M, et al. Metnase mediates resistance to Topoisomerase II inhibitors in breast cancer cells[J]. PLoS One, 2009, 4(4):e5323.

[收稿日期] 2015-10-08



(上接第 243 页)

以激发其学习的主动性和积极性,促使其理论联系实际,提高研修生综合分析阅图的能力,值得在其他医学专业教学中进一步推广。

[参 考 文 献]

[1] Gavriel J. The flipped classroom[J]. Educ Prim Care, 2015, 26(6):424-425.

[2] Morgan H, McLean K, Chapman C, et al. The flipped classroom for medical students[J]. Clin Teach, 2015, 12(3): 155-160.

[3] 马佳佳,刘淑娟,陈必良. 翻转课堂模式下临床实践教学教师角色探讨[J]. 基础医学教育, 2015, 17(6):528-532.

[4] McLean S, Attardi SM, Faden L, et al. Lipped classrooms and student learning: Not just surface gains [J]. Adv Physiol Educ, 2016, 40(1):47-55.

[5] 张渝江. 翻转课堂变革[J]. 中国信息技术教育, 2012, 13(10):118-120.

[6] 张春梅,金昌德. 翻转教学设计在急救护理学教学中的应用研究[J]. 中华护理教育, 2015, 12(4):259-263.

[7] Merenmies J, Niemi-Murola L, Pyörälä E. Flipped classroom in basic medical education[J]. Duodecim, 2015, 131(21): 2009-2015.

[收稿日期] 2016-03-05



(上接第 246 页)

[6] Medical Research Council Working Party. A trial of Ro 03-8799 (Pimonidazole) in carcinoma of the uterine cervix: An interim report from the medical research council working party on advanced carcinoma of the cervix [J]. Radiother Oncol, 1993, 26(2):93-103.

[7] International collaboration of trialists on behalf of the medical research council Advanced bladder cancer working party. Neoadjuvant Cisplatin, Methotrexate, and Vinblastine chemotherapy for muscle - invasive bladder cancer: A randomised controlled trial. International collaboration of trialists [J]. Lancet, 1999, 354(9178):533-540.

[8] Lampropoulos P, Zizi - Sermpezoglou A, Rizos S, et al. Prognostic significance of transforming growth factor beta (TGF-beta) signaling axis molecules and E - cadherin in colorectal cancer[J]. Tumour Biol, 2012, 33(4):1005-1014.

[收稿日期] 2016-01-25