

联合铂类的化疗方案在晚期食管癌中的临床评价及 *Pol* τ 对铂类化疗药物敏感性的影响

高雯雯, 谭洁, 吴锦昌, 王彬, 何志洁, 张明

(南京医科大学附属苏州医院, 江苏 苏州 215001)

摘要:近年来,食管癌的诊治水平日益提高,然而晚期食管癌患者中位生存期仍偏短,多药联合化疗是其最主要的治疗手段。本文综合大量临床前期和临床早期的试验数据表明,联合顺铂治疗晚期食管癌疗效较好。但第一代铂类顺铂出现原发及继发性肿瘤耐药,以及较重的化疗不良反应,故铂类金属抗肿瘤药物研究开发一直较为活跃,不断有新的顺铂类配合物被合成并应用于临床试验。本文描述了3代铂类抗肿瘤药物中的代表药物,以探究如何发挥铂类抗食管癌最大效果同时又把不良反应降到最低,需更深层次研究铂类耐药的机制,不仅是对铂类本身结构进行改造,更要深入到基因层次。目前一种参与DNA损伤修复的基因 *Pol* τ 受到了越来越多的关注,已有研究证实其参与了肿瘤的发生、发展以及化疗药物的耐药。其表达量高可能提示对顺铂反应性不佳,可作为食管癌生物学特征、预后判断以及是否可行顺铂化疗的参考指标。

关键词:食管肿瘤;顺铂;*Pol* τ

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2015)02-0151-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.02.B015

Study of Clinical Evaluation of Platinum-based Chemotherapy in Patients with Advanced Esophageal Cancer and the Correlation Between *Pol* τ and Sensitivity of Platinum-based Chemotherapy

GAO Wen-wen, TAN Jie, WU Jin-chang, et al.

(Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215001, China)

Abstract: The diagnosis and treatment of esophageal cancer have increased greatly in recent years. However, the MST of patients with advanced esophageal cancer is relatively short, and multi-drug chemotherapy is main treatment regimen. In this paper, a large comprehensive pre-clinical data has illustrated that the efficacy of chemotherapy in combination with cisplatin is pretty good. As the first generation of platinum—cisplatin emerged primary and secondary tumor-resistance, as well as serious side effects, continuous new cis-platinum complexes have been synthesized and used in clinical trials. This paper has described the representatives of the three generations of platinum-based anticancer drugs. How to exert the maximum effect of platinum and the side effects to a minimum simultaneously, that's what we should dedicated to. We need further move to study the mechanism of platinum-resistance, both to platinum itself, and also further step into genetic level. Currently a gene involved in DNA damage repair called *Pol* τ gains more and more attention, some studies have confirmed its participation in the tumor progression and the resistance to chemotherapeutic drugs. Its high expression level may indicate poor responsiveness to cisplatin, and it can be used as a biological characteristic, prognosis of esophageal cancer, and a reference index about the feasibility of cisplatin chemotherapy.

Subject words: esophageal neoplasms; cisplatin; polymerase ι

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,目前位于全

球肿瘤死亡率的第6位^[1]。我国是食管癌的高发国家之一,以河南、江苏、山西、安徽、福建、河北等地区最为高发。食管癌之所以死亡率高、预后差,是因为早起症状不明显,70%~80%患者在就诊时已属晚期^[2]。

通讯作者: 吴锦昌,主任医师,博士生导师,博士;南京医科大学附属苏州医院放疗科,江苏省苏州市沧浪区白塔西路16号(215001);E-mail: wjinchang@sina.com

收稿日期:2014-04-27;修回日期:2014-07-06

虽然食管癌的诊治水平日益提高,据美国国家癌症研究所最新的 SEER 统计报告显示,食管癌的 5 年生存率从 20 世纪 70 年代的 5%提升到了如今的 19.3%^[3]。但对于晚期食管癌患者,该部分患者已丧失手术机会,中位生存期只有 4~8 个月^[4],临床主要采取姑息性放疗。

1 联合顺铂的多药联合化疗方案在晚期食管癌中的应用

针对晚期食管癌化疗的相关临床研究,可分为单药化疗、多药联合化疗以及靶向药物等。其中多药联合化疗是最主要的研究领域。

20 世纪 80 年代后期,曾有多项临床实验得出 DDP+5-Fu 的有效率为 20%~35%,中位生存期 6~10 个月,其有效率高其他联合化疗方案。DDP+5-Fu 方案一直作为食管鳞癌、腺癌的标准方案应用^[5]。铂类是作为胃肠道及食管肿瘤化疗的主要药物之一。至 90 年代末,随着新药伊力替康、紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨以及分子靶向药物的出现,结合大量临床前期和临床早期的试验数据说明,联合顺铂治疗晚期食管癌疗效较好(Table 1)。

2 铂类抗肿瘤药物的临床应用进展

顺铂属于第一代铂类抗肿瘤药物,其联合 5-Fu 一直作为治疗晚期食管癌的基础方案,但由于顺铂原发及继发性肿瘤耐药限制了该方案的疗效,且顺铂的胃肠道不良反应较重,肾毒性以及骨髓抑制明显,因此需进一步探索新的铂类药物。铂类金属抗肿瘤药物研究开发一直较为活跃,不断有新的顺铂

类配合物被合成并应用于临床试验。目前已发展到第三代铂类抗肿瘤药物。

奈达铂是第二代有机铂类抗肿瘤药物,1995 年在日本上市,与顺铂相比,奈达铂用药期间无需水化,其溶出浓度约为顺铂的 10 倍。其剂量限制性毒性,包括骨髓抑制所致的血小板减少、胃肠道不良反应及肾毒性的发生率均较顺铂低,治疗指数高,不良反应小^[14]。Taguchi 等^[15]报道 NDP 在食管癌中的单药有效率为 51.7%,远高于顺铂,但该研究中所用 NDP 剂量较高,所致的血小板下降副作用较大。此外,日本一项 II 期临床研究得出 NDP 的抗癌活性高于或与顺铂相似,其治疗食管癌的缓解率超过 40%,而且对 DDP 耐药者使用 NDP 仍有效。Yoshioka 等^[16]、Inaba 等^[17]研究认为 NDP 联合 5-Fu 治疗食管癌比 DDP 更有效,且不良反应小。Hirao 等^[18]开展的一项临床试验,应用 NDP+5-Fu+ADM 治疗初治晚期食管鳞癌,RR 为 57.1%,耐受性良好。

奈达铂的剂量限制性毒性主要为骨髓抑制所致的血小板减少,6 周后才能恢复正常,同时也有胃肠道反应及耳毒性,与顺铂相比,肾毒性较低,骨髓抑制则较强^[19]。

奥沙利铂为第三代铂类抗肿瘤药物,同第一代、第二代铂类抗肿瘤药物相比,其具有口服吸收良好、无交叉耐药性、抗肿瘤活性谱广等优点,以其高效、低毒的特点备受临床推崇,且对耐顺铂的肿瘤细胞亦有作用。Mauer 等^[20]应用 OXA 85mg/m² d₁+CF 500mg/m² d_{1,2}+5-Fu 400mg/m² d₁ 静推,随后 600mg/m² civ,44h,q2w 治疗晚期转移性食管癌 34 例,其中 CR 1 例,PR 13 例,RR 为 41%,中位缓解时间为 4.6 个月,OS 7.1 个月,1 年生存率为 31%,其毒性主要为 I / II 度中性粒细胞减少以及累积性迟发性周围神

Table 1 Clinical effect of platinum-based chemotherapy

Therapeutic regimens	Effective rate	Median survival(months)
Best support care ^[6]		5.5
Cisplatin+5-Fu ^[7,8]	25%~32%	8.6~9.3
ECF:Epirubicin+Cisplatin+5-Fu ^[9]	45%	8.9
Epirubicin+Cisplatin+Tegafur/Uracil+Calcium folinate ^[10]	45.9%	13.0
DCF:Docetaxel+Cisplatin+5-Fu ^[7,11]	36.6%~37%	9.2~10.4
DCF derivative scheme(Bevacizumab+Docetaxel+Cisplatin+5-Fu+Calcium folinate) ^[12]	67%	16.8
Cisplatin+Vinorelbine ^[13]	33.8%	6.8
Cisplatin+Capecitabine ^[8]	46%	10.5
Cisplatin+Docetaxel ^[11]	18.5%	11.0

经病变,显示治疗食管癌安全有效。Cunningham 等^[21]为评价 CAP 和 OXA 分别替代 5-Fu 和 DDP 初治中晚期食管癌和胃癌的疗效,搜集 1 002 例患者,配对接受 ECF(EPI+DDP+5-Fu)、ECX(EPI+DDP+CAP)、EOF(EPI+OXA+5-Fu)、EOX(EPI+OXA+CAP)方案化疗,分别将含 OXA 方案与含 DDP 方案相比,含 CAP 方案与含 5-Fu 方案相比,结果显示,EOF、ECF、ECX、EOX 的 MST 分别为 9.3、9.9、9.9、11.2 个月,1 年生存率分别为 40.4%、37.7%、40.8%、46.8%,各方案之间 PFS 和 RR 无显著差异,以 EOX 方案总生存率最高。在不良反应方面,与 DDP 相比,OXA III/IV 度中性粒细胞减少、肾毒性、脱发、血栓栓塞发生率更低,但腹泻、神经病变发生率稍高。

3 *Pol* α 基因可能导致铂类耐药

铂类抗癌谱广、作用强、活性高,易与其他抗肿瘤药配伍,研究开发一直较为活跃,目前铂类抗肿瘤药物的耐药性也倍受关注,对于铂类抗肿瘤药物的耐药机理的研究和结构改造也层出不穷。顺铂主要通过 DNA 链内形成交联和加合物,干扰 DNA 复制以及转录^[22]。DNA 损伤修复系统可识别并清除铂剂所致的链内交联和加合物,恢复扭曲的双螺旋结构。过度修复则对抗铂类的抗癌效果,导致耐药。

碱基切除修复(base excision repair, BER)是机体三种主要的 DNA 损伤修复系统之一,是清除细胞内损伤的主要途径,它主要修复由各种内源性或外源性因素造成的基因组 DNA 核苷酸损伤和无碱基 AP 位点(脱嘌呤位点、脱嘧啶位点)。BER 修复机制的基本原则是:先检查出损伤位点,再进行切除,最后根据碱基互补配对原则连接缺口^[23]。目前一种参与 DNA 损伤修复的基因 *Pol* α 受到了越来越多的关注。该基因在肿瘤发生、发展以及化疗药物的耐药性上均具有不容忽视的作用。

人类 *Pol* α 基因是 DNA 聚合酶 γ 家族的成员之一,又称 *hRAD30B* 基因,是一种参与 DNA 损伤修复的基因,位于人染色体 18q21.1,编码区含有 2 147bp。整个基因有 5 个保守模序,编码产物为 80kD 的 *Pol* α 蛋白,即 DNA 聚合酶 α (polymerase α , *Pol* α),*Pol* α 的 5'-脱氧核糖磷酸分解酶活性和填补短缺口的功能显示其可能在特定的碱基切除修复中起

到一定的作用。*Pol* α 含有一个螺旋—发卡—螺旋结构,这一结构与在 *Pol* β 的 N-末端区域中发现的螺旋—发夹—螺旋的重复结构相似,已有相关研究证明,*Pol* β N-末端功能区的螺旋—发夹—螺旋结构是作用于 DNA 的重要区域,其具备 dRP 水解酶活性以及单链 DNA 结合活性,能从 DNA 上特异性地切除 5'-dRP 基团,与另外三个必需的酶——尿嘧啶 DNA 转糖基酶、AP 核酸内切酶和 DNA 连接酶 I 共同完成 BER^[24]。Nicolay 等^[25]通过实验得出 *Pol* β 能导致肿瘤细胞对铂类化疗药物耐药,DNA 聚合酶抑制剂可成为今后研究的一个方向,联合铂类细胞毒药物共同作用于肿瘤细胞。另有一项研究得出在结直肠癌肿瘤细胞中 *Pol* β 过表达,体外试验中抑制 *Pol* β 表达后,肿瘤细胞对顺铂敏感性提高,*Pol* β 高表达的患者预后较低表达患者差,考虑高表达患者可能与顺铂耐药有关,发现 *Pol* β 可作为筛选能否应用顺铂化疗的一项指标^[26]。

与 *Pol* β 同为 DNA 聚合酶家族成员,Bebenek 等^[27]用 *Pol* α 代替 *Pol* β 与尿嘧啶 DNA 转糖基酶、AP 核酸内切酶和 DNA 连接酶 I 组合,发现 *Pol* α 也具有 dRP 裂解酶活性,能切除 dUTP,使 T 与 A 配对,从而保持 DNA 复制正常进行,起 DNA 修复作用,证明其也存在对抗铂类的抗肿瘤效果。有学者通过将沉默 *Pol* α 基因的 shRNA 转染食管癌细胞后,荧光倒置显微镜下可见大量绿色荧光颗粒,实时荧光定量 PCR 证实转染后细胞中 *Pol* α 的 mRNA 表达水平显著降低,沉默 *Pol* α 基因可使食管癌细胞对顺铂的敏感性提高,从另一个角度论证 *Pol* α 基因可对抗铂类抗肿瘤效果^[28]。Zhou 等^[29]将 *Pol* α 基因过表达载体和 *Pol* α 基因沉默载体转染食管癌细胞 Eca-109,结果发现 *Pol* α 上调表达可加速食管鳞癌细胞 Eca-109 的生长与克隆形成,*Pol* α 下调表达可抑制食管鳞癌细胞 Eca-109 的生长与克隆形成;这提示 *Pol* α 能够促进食管鳞癌细胞 Eca-109 增殖。采用 10 μ mol/L 处理 *Pol* α 高表达和低表达食管癌细胞 Eca-109,结果表明 *Pol* α 高表达的食管癌细胞对顺铂的耐受性较对照组明显提高;反之,采用 shRNA 抑制 *Pol* α 的表达能显著增加食管癌细胞对顺铂的敏感性。因此,*Pol* α 在食管鳞癌组织中的过表达可能会增加食管癌细胞对顺铂药物的抵抗性。

4 Polt 基因可能导致正常组织癌变

Polt 基因一方面因为其参与 DNA 损伤修复功能的“本质属性”而造成对铂类耐药,另一方面,因其自身结构“缺陷”以及其他分子学特性,有又可引起碱基的错配率增高,导致正常组织基因突变。

在目前已知的所有真核多聚酶中,*Polt* 可能具有最低的保真性,达到了平均 1/100 碱基的错插频率^[30]。*Polt* 基因比其他的跨损伤多聚酶具有更高的错配率,是因为其缺少 3'-5'端外切酶活性,在 DNA 复制过程中缺乏错配碱基的校正阅读功能,在 DNA 复制过程中导致很高的碱基错配倾向,同时其也能以模板依赖的方式在未损伤 DNA 中错误掺入碱基,Washington 等^[31]在 *Polt* 的酶活性位点上提供碱基依赖模板碱基,当模板碱基为 T 时,*Polt* 更有效地促成摆动碱基配对而不是 Watson-crick 碱基配对。此外,*Polt* 还是唯一已知的轻易违反 Watson-crick 碱基配对规则的 DNA 多聚酶,当模板碱基为嘌呤时,通过 Hoogsteen 配对嘧啶的精妙机制,模板的嘌呤可以由它们的 Hoogsteen 的边缘和嘧啶形成氢键,*Polt* 的活性位点处模板的嘌呤碱基掺入嘧啶核苷酸,形成 Hoogsteen 碱基配对。在 *Polt* 的作用下,Hoogsteen 配对的空间结构和氢键提供的稳定性,使核苷酸与相应的模板嘌呤碱基结合^[32,33]。

由上可知,不少学者已从 *Polt* 自身结构发现其在 DNA 复制过程中导致很高的碱基错配倾向,目前相关实验也进一步证实 *Polt* 在多种肿瘤中呈现高表达。赵谦等^[34]研究表明尿路上皮癌组织中 *Polt* 表达显著增高,提示 *Polt* 的高表达与尿路上皮癌的发生及异质性有关。Gening 等^[35]研究发现,人眼葡萄膜恶性黑色素瘤细胞中 *Polt* 酶活性较正常细胞明显增高,说明 *Polt* 具有致瘤的潜能,其酶活性偏高可增加肿瘤的易感性。Sekowski 等^[36]研究表明乳腺癌细胞株 *Polt* 表达增高,导致细胞潜在的高频自发突变。乳腺癌细胞 *Polt* 高表达,使乳腺癌细胞突变率增高,而敲除 *Polt* 后,乳腺癌细胞突变率降低,说明在乳腺癌细胞的 DNA 复制过程中,*Polt* 可能参与跨损伤突变,造成 DNA 复制保真度的降低,基因损伤积累,增加肿瘤的易感性,显示了其与细胞高突变状态的相关性^[37]。目前 *Polt* 基因已逐渐受到更多学者的重视,研究发现其与很多肿瘤的发生相关,其在

食管癌的发生发展中所起的作用目前研究不多,有待深入探讨。

5 总 结

食管癌的发展是多基因、多步骤相互协调、相互作用的复杂过程,其机制目前尚不清楚,其化疗效果在各个临床试验中也不尽相同。DDP 联合 5-Fu 静脉化疗方案是晚期食管癌联合化疗的基础。我们在探究如何发挥铂类抗食管癌最大效果同时又把不良反应降到最低,需更深层次研究对铂类耐药的机制,不仅是对铂类本身结构进行改造,更要深入到基因层次。*Polt* 基因作为一种新近发现的肿瘤相关基因,与肿瘤之间的关系正逐渐受到关注,虽然目前已有研究证实其参与了肿瘤的发生、发展,但国内外相关研究颇少,某些分子生物学特征与肿瘤的关系尚未完全明确,需要进一步研究。目前所得出的基础及临床试验均提示 *Polt* 表达水平与食管癌的发生、发展密切相关,且其表达量高可能提示对顺铂反应性不佳,可作为食管癌生物学特征、预后判断以及是否可行顺铂化疗的参考指标。相信随着对食管癌发生机理研究的深入,新药不断问世,新治疗手段的合理应用,将会有更多的患者受益,提高晚期食管癌患者的长期生存率。

参考文献:

- [1] Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes[J]. Ann Surg, 2008, 248(6): 979-985.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.
- [3] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER statistics review, 1975-2010 [R]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2010.
- [4] Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(6): 955-959.
- [5] Zhang CZ, Wang JS. Advances in chemotherapy of advanced esophageal cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2008, 23(6): 133-134. [张春珍, 王俊生. 晚期食管癌的化疗进展[J]. 实用癌症杂志, 2008, 23(6): 133-134.]

- [6] Dechaphunkul A, Mulder K, El-Gehani F, et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with advanced esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma: a single-institution experience[J]. *Curr Oncol*, 2012, 19(6): 302–307.
- [7] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4991–4997.
- [8] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4): 666–673.
- [9] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(1): 261–267.
- [10] Saglam S, Aykan NF, Sakar B, et al. A pilot study evaluating the safety and toxicity of epirubicin, cisplatin, and UFT (ECU regimen) in advanced gastric carcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2011, 2(1): 19–26.
- [11] Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil, docetaxel and cisplatin and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3217–3223.
- [12] Shah MA, Jhaver M, Ilson DH, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 868–874.
- [13] Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival[J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(5): 721–729.
- [14] Guan ZZ, Xu RH. Advances in clinical research of nedaplatin[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2004, 31(13): 774–779. [管忠震, 徐瑞华. 奈达铂临床研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2004, 31(13): 774–779.]
- [15] Taguchi T, Wakui A, Nabeya K, et al. A phase II clinical study of cis-diammine glycolato platinum, 254-S, for gastrointestinal cancers. 254-S Gastrointestinal Cancer Study Group[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1992, 19(4): 483–488.
- [16] Yoshioka T, Gamoh M, Shineha R, et al. A new combination chemotherapy cis-diammine-glycolato platinum (Nedaplatin) and 5-fluorouracil for advanced esophageal cancers[J]. *Intern Med*, 1999, 38(11): 844–848.
- [17] Inaba H, Tsuda T, Miyazaki A, et al. Clinical study of the combination of small amount of nedaplatin (CDGP)/5-FU with radiation for the treatment of esophageal cancer[J]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 2002, 99(10): 1191–1196.
- [18] Hirao M, Fujitani K, Tsujinaka T. Phase I study of the combination of nedaplatin (NED), adriamycin (ADM), and 5-fluorouracil (5-FU) (NAF) for treatment of unresectable advanced esophageal cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2005, 32(1): 53–56.
- [19] Xie L, Zhang LY. Progress in clinical application of several platinum antineoplastic drugs [J]. *Jiangsu Pharmaceutical and Clinical Research*, 2004, 12(5): 17–19. [谢龙, 张丽莹. 几种铂类抗肿瘤药物的临床应用进展[J]. *江苏药学与临床研究*, 2004, 12(5): 17–19.]
- [20] Mauer AM, Kraut EH, Krauss SA, et al. Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(8): 1320–1325.
- [21] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 36–46.
- [22] Wang HF, Liu ZP. Comprehensive mechanism and structure-sensitivity of ethanol oxidation on platinum: new transition-state searching method for resolving the complex reaction network[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(33): 10996–11004.
- [23] Zhu F. The expression of polymerase ι and its correlation with clinicopathological and prognosis of human lung cancer[M]. Shandong University, 2010.4. [朱峰. POLI 基因在人肺癌组织中的表达及其临床病理学特征和预后的关系[M]. 山东大学, 2010.4.]
- [24] Deterding LJ, Prasad R, Mullen GP, et al. Mapping of the 5'-2-deoxyribose-5-phosphate lyase active site in DNA polymerase β by mass spectrometry [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(14): 10463–10471.
- [25] Nicolay NH, Helleday T, Sharma RA. Biological relevance of DNA polymerase β and translesion synthesis poly-

- merases to cancer and its treatment[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2012, 5(1): 54–67.
- [26] Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. A platinum agent resistance gene, POLB, is a prognostic indicator in colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(3): 261–266.
- [27] Bebenek K, Tissier A, Frank EG, et al. 5'-Deoxyribose phosphatase activity of human DNA polymerase iota in vitro[J]. *Science*, 2001, 291(5511): 2156–2159.
- [28] Liu J, Wu JC, Zhou JD, et al. Effects of POLI on radiosensitivity of human esophageal cancer cell line and its sensitivity to cisplatin [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing(Natural Science)*, 2013, 33(1): 6–10. [刘瑾, 吴锦昌, 周俊东, 等. POLI 对食管癌细胞放疗敏感性影响[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2013, 33(1): 6–10.]
- [29] Zhou JD, Zhang SY, Xie L, et al. Overexpression of DNA polymerase iota in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(8): 1574–1579.
- [30] McDonald JP, Tissier A, Frank EG, et al. DNA polymerase iota and related rad30-like enzymes[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356(1405): 53–60.
- [31] Washington MT, Johnson RE, Prakash L, et al. Human DNA polymerase iota utilizes different nucleotide incorporation mechanisms dependent upon the template base [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(2): 936–943.
- [32] Johnson RE, Prakash L, Prakash S. Biochemical evidence for the requirement of Hoogsteen base pairing for replication by human DNA polymerase iota [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(30): 10466–10471.
- [33] Nair DT, Johnson RE, Prakash L, et al. Human DNA polymerase iota incorporates dCTP opposite template G via a G.C + Hoogsteen base pair [J]. *Structure*, 2005, 13(10): 1569–1577.
- [34] Zhao Q, Zeng YJ, Yang J, et al. The expression of polt and poltS5 in transitional cell carcinoma and the difference of their function in replication [J]. *Journal of Third Military Medicine University*, 2008, 30(14): 1305–1307. [赵谦, 曾益军, 杨劲, 等. Polt 在膀胱尿路上皮癌细胞株及肿瘤组织中 mRNA 的表达[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(14): 1305–1307.]
- [35] Gening LV, Grishina EE, Petrochenkov AN, et al. Association between high activity of DNA polymerase iota and the development of human uveal melanoma[J]. *Genetika*, 2006, 42(1): 98–103.
- [36] Sekowski JW, Malkas LH, Schnaper L, et al. Human breast cancer cells contain an error-prone DNA replication apparatus[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(15): 3259–3263.
- [37] Yang J, Chen Z, Liu Y, et al. Altered DNA polymerase iota expression in breast cancer cells leads to a reduction in DNA replication fidelity and a higher rate of mutagenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(16): 5597–5607.

浙江省放射肿瘤学重点实验室 2015 春季研讨会

——脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗会议通知

为了推动浙江省放射肿瘤学重点实验室项目的建设,促进和提高放射治疗新进展和新技术的应用水平,由浙江省肿瘤医院和浙江省放射肿瘤学重点实验室主办的脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗专题研讨会将于 2015 年 3 月 14 日在杭州召开。

会议特别邀请一批我国著名放疗专家作学术报告,同时安排相应的脑胶质瘤放射治疗靶区勾画和计划设计的示教和实际操作训练。内容主要有三个方面:脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗的原则;放疗靶区的定义和勾画;放射治疗计划的设计和优化。

组委会诚挚邀请全国各地的专家和同道,在 2015 年的春天莅临杭州,相聚在美丽的西子湖畔,畅叙友情,交流心得,共同促进我国神经肿瘤放射治疗事业的发展。