

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

肿瘤认识观变化对头颈肿瘤领域治疗理念的影响及其临床意义

田道法

引用本文:

田道法. 肿瘤认识观变化对头颈肿瘤领域治疗理念的影响及其临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(8): 769–773.

TIAN Dao-fa. Influence of Changing Tendency in Sense of Head and Neck Carcinogenesis on Current Therapeutic Ideas and Its Clinical Implications[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(8): 769–773.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1428>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

铁死亡在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展

Research Progress of Ferroptosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

肿瘤防治研究. 2022, 49(4): 282–287 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1117>

放疗联合免疫检查点抑制剂在胶质母细胞瘤治疗中的研究进展

Research Progress of Radiotherapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Glioblastoma

肿瘤防治研究. 2022, 49(5): 490–495 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1069>

早期骨转移分子机制的研究进展

Advances in Molecular Mechanisms of Early Bone Metastasis

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 856–860 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0634>

重视肿瘤生酮治疗的研究

Putting More Efforts on Cancer Ketogenic Therapy Research

肿瘤防治研究. 2018, 45(04): 193–198 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0233>

螺旋断层放射治疗在头颈部肿瘤中的应用

Application of Helical Tomotherapy in Treatment for Head and Neck Cancer

肿瘤防治研究. 2016, 43(1): 78–81 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2016.01.017>



杂志官网



微信公众号

肿瘤认识观变化对头颈肿瘤领域治疗理念的影响及其临床意义

田道法

Influence of Changing Tendency in Sense of Head and Neck Carcinogenesis on Current Therapeutic Ideas and Its Clinical Implications

TIAN Daofa

Department of Otorhinolaryngology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China



田道法 湖南中医药大学附一院耳鼻咽喉科教授, 博士, 主任医师, 博士生导师, 国务院政府特殊津贴专家, 湖南省名中医。1997—1999澳大利亚UTS和UNSW大学访问教授。1996年全国杰出青年中医、全国医药科技之星。2011年中国中西医结合学会突出贡献奖, 2017年获中华中医药学会耳鼻咽喉科分会突出贡献奖。国家科技奖励、国家自然科学基金、国家新药、国家青年人才拔尖计划、国家学位中心学位论文答辩前评审及答辩后抽查、北大图书馆核心期刊评审专家库专家。曾连任两届中国中西医结合学会耳鼻咽喉科分会副主委及变态反应分会副主委, 多届湖南中西医结合学会常务理事, 多届湖南省中西医结合学会耳鼻咽喉科分会主委、肿瘤分会副主委。曾任《中医眼耳鼻喉科杂志》副总编。2003年开始连任《中西医结合耳鼻咽喉科杂志》副总编;《中华医学杂志(英文版)》《中医杂志(英文版)》《中国肿瘤临床》、

*International Journal of Oncology*和*NPJ Precision Oncology*等杂志审稿专家, 加拿大McMaster大学循证医学中心MORE在线评议专家。中西医结合耳鼻咽喉科学国家统编教材1~3版主编、4版主审。获湖南省科技进步三等奖3项, 湖南省自然科学三等奖1项, 中华中医药学会科学技术二等奖1项、三等奖2项, 中国中西医结合学会科学技术三等奖2项。主编学术专著10余部, 发表学术论文200余篇。

Abstract: On the basis of the changing tendency in the sense considering tumors as a kind of chronic and systematic disease and the integrating trend of somatic mutation theory with the one of field cancerization, this paper focuses on the limitations of current therapeutic ideas and strategies in head and neck tumors. It also describes the influence of the modern view of oncogenesis for future treatment and the developing drift of therapies in this field. Although most tumors in the head and neck region are solid ones, their tumorigenesis should be considered as the final event of systemic dysfunction under the consideration of holistic view and systems theory. Through reasonable integration of unique advantages derived from various modern therapies at a much higher level of personalized diagnosis and treatment view, patients with head and neck tumors are expected to survive with much better long-term therapeutic effects and much higher quality of life following treatment.

Key words: Head and neck tumors; Pathogenesis; Therapeutic ideas; Clinical impacts

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81973914)

Competing interests: The author declares that he has no competing interests.

摘要: 基于肿瘤慢性病和系统病理念, 依据体细胞突变和区域性癌变理论及其融合趋势, 讨论了当前头颈肿瘤治疗思路与策略的局限性及现代肿瘤发病观对将来治疗理念的影响。尽管头颈肿瘤多为实体瘤, 也应从整体观与系统论看待其发病机制, 合理整合各类治疗, 以期获得更好的远期疗效和生活质量。

关键词: 头颈肿瘤; 发病机制; 治疗理念; 临床意义

中图分类号: R739.91

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2021-12-07; 修回日期: 2022-03-03
基金项目: 国家自然科学基金(81973914)
作者单位: 410007 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院耳鼻咽喉科
作者简介: 田道法(1952-), 男, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事鼻咽癌为中心的头颈肿瘤中西医结合防治研究, E-mail: tiandaofa@163.com

0 引言

在“根治性手术”治疗理念指导下, 头颈肿瘤患者常常存在治疗后器官受损、功能受到伤害、生活质量不高等问题。即便引入了现代肿瘤整形技术, 也多为外观改善, 对功能及生活质量改善并

不显著, 疾病控制效果亦非理想, 这应该与临床诊疗理念跟不上肿瘤认识论发展有关。

1 肿瘤是可控的

当今对肿瘤发病机制的认识进步很大, 恶性肿瘤多能得到有效治疗, 已由“不治之症”转变为可控。2005年5月25日世界卫生大会决议提出, 营养不良、体力活动不足、肥胖、烟草、饮酒等为心血管、2型糖尿病和呼吸系统等慢性病的共同危险因素, 参照慢性病综合预防计划实施癌症预防是有效的国家战略^[1]。WHO于2006年2月4日世界癌症日宣布, 根据降低慢性病死亡率2%的战略计划, 到2015年能减少癌症死亡人数800万以上, 倡导综合预防、治疗、护理包括癌症在内的慢性病, 即“膳食、运动与健康环球战略”^[2]。

慢性病即发展缓慢、病程长、短期内不易治愈或终身难愈的疾病, 能有效控制^[3]。这是积极主动的理念转变, 有益于强化对癌症患者的全程乃至终生管理。

2004年中国疾控中心与牛津大学合作的中国慢病前瞻性研究项目即以肿瘤为重要内容^[4]; 疾病登记系统将肿瘤归口于慢性病之列^[5], 全科医师负责承担此类慢病管理和医疗保健服务。包括头颈肿瘤在内的晚期肿瘤患者并非均亡于肿瘤本身, 至少1/4以上肿瘤患者是由其他可治性疾病所致死亡^[6]。因长期存活肿瘤患者数量大增, 对基本医疗保健费用的需求快速增长^[7]。头颈肿瘤类实体瘤手术后的术后管理仍属慢病范畴, 以达可控目标。

2 肿瘤是系统病

头颈肿瘤系以局部组织细胞异常生长为特征的全身系统性疾病, 发生发展中脱离不了机体调控变异; 排除多数“无意义”突变后, 仅极少数具备生长优势的细胞才被“选择”生存; 免疫监控是消除这种突变细胞的主要机制。肿瘤源于免疫监控缺陷, 免疫耐受是进一步发展, 是机体系统性调控缺陷的结果^[8]与进展基础^[9]。细胞基因突变频繁发生, 癌症发生率却很低, 提示机体自身存在对抗癌症发生的强大防御机制, 却在当前肿瘤防治研究中未被足够重视。据此, “肿瘤系统性调控假说”认为是瘤细胞增殖与机体系统性调控机制由“平衡态”转为“失衡态”所致, 系统生物学理念与中医哲学思维提供了理论及技术支持, 有助于理解系统调控效应与局部病变的辨证关系, 指导癌症综合防治。消除头颈器官局部病灶有助促进整体

调控系统功能修复, 修复重建机体调控稳态, 维持整体内环境平衡^[10]。

3 癌变理论进展

3.1 体细胞突变理论

体细胞突变即基因突变引发体细胞恶性转化, 是DNA复制错误或甲基化CpG位点脱氨基类自发性DNA损伤未能修复的联合效应。各种异常内外因素作用于体细胞基因组, 产生诱变或打击效应, 癌基因突变激活过表达或抑癌基因突变失活低表达甚至不表达, 细胞生物学行为改变, 去分化或分化异常, 其变化本质为基因突变^[11]。

致癌因子损伤基因组DNA (一次打击), 造成基因突变形成肿瘤。在绝大多数肿瘤, 从诱变因素作用于基因组DNA到基因突变细胞转化过程漫长, 并非一次性损伤完成, 且致癌诱变因素多样, 各类组织细胞诱变转化效应异质性明显, 决定了细胞转化癌变的复杂性。一次打击理论仅适用于生殖细胞基因组DNA缺陷的部分遗传性肿瘤。考虑生后环境因素影响, 提出了二次打击学说 (Knudson二次突变模型)^[12], 是生前或生后某时期遭遇首次打击造成缺陷性DNA靶标 (具备了遗传易感性), 生后同一等位基因遭遇再次打击, 引发细胞转化。携带视网膜母细胞瘤损伤基因的儿童遭遇再次打击的癌变概率高100 000倍。常染色体基因组在环境致癌因素作用下发生基因突变即第一次打击, 再次遭遇致癌因素损伤形成二次打击即可诱发细胞转化。该现象主要见于散发性癌。二次打击学说可以更好地解释遗传性肿瘤发病机制, 但难以说明大多数散发性肿瘤发病过程。

鉴于细胞转化过程的多因素效应, 以结肠癌为典型例子, 提出了癌变机制的多因素作用、多基因突变、多阶段发展模型解释多数遗传相关性 & 散发性肿瘤的发病机制。突变负荷超过一定阈值, 突变细胞转化为癌。多数肿瘤的驱动基因突变可达3~15个^[13]。

突变细胞经克隆扩增演变为克隆细胞群直至形成肿瘤即肿瘤发生的单克隆学说。突变克隆扩增速率取决于突变选择强度。在每一驱动基因平均适应性增益达平台值并开始下降前, 扩增速率以指数形式增长^[14], 此后下降并维持在较低水平, 即临床病变稳定期^[15]。基于此, 头颈肿瘤类实体瘤可以手术或放射治疗, 治疗后原发灶器官内的再发病变, 是瘤细胞残留所致的“复发”或“器官内转移”。

3.2 区域性癌变理论

区域性癌变理论 (field cancerization theory) 是口腔病理学家Slaughter基于783例口腔肿瘤病理研究于1953年提出^[16]。“复发”甚至“多次复发”的口咽肿瘤患者,“复发”部位多位于原发灶邻近区域,病理类型大致相同。因口腔及咽部黏膜长期暴露于单一或复合性致癌因素影响下,诱变效应干扰该区域所有组织细胞自稳机制及其与间质/基质间交互作用关系的协调稳定,诱发细胞分化变异,炎性细胞浸润,促进上皮增生、化生、异型增生与癌变。该类环境诱变物在局部器官组织的病理效应,即场效应或区域性效应 (field effect), 发展过程即区域性癌变。效应区域组织中存在广泛的遗传变异细胞,演变为癌前病变且癌变的风险高。干细胞遗传变异,连续分裂的子代细胞构成变异细胞克隆或克隆性斑块与簇,后续发展过程中继续遭遇额外的基因打击,其内会出现各种异质性亚克隆细胞,经历克隆分离与克隆选择而不断演进。演变过程结束于侵袭性癌的形成。基于单一病变克隆起源的癌变模型包括三个时相,即斑块形成,单一干细胞不断分裂形成斑块状细胞集群,携带遗传变异,缺乏生长控制模式;克隆扩增,出现更多遗传变异,生长优势增强,构成病变区域;肿瘤转化,表现侵袭性生长或转移特性^[17]。

在发生了区域性诱变效应的组织内,所有细胞都会发生不同程度DNA水平遗传变异,分子水平上都具备了某些肿瘤表型。受克隆竞争压力影响,只有优势克隆能突破竞争压力而表现持续发展倾向并演变为肿瘤,其他已经具备某些分子肿瘤表型的众多遗传变异细胞,仍处于克隆竞争压力下而被抑制于某一病理阶段,成为潜伏性病变细胞或癌前病变细胞,为原发瘤灶消除后的肿瘤“复发”或“再发”奠定了病理基础。在此,优势克隆的癌变过程表现出突破多克隆竞争压力的单克隆性质,潜伏的遗传变异细胞仍处于多克隆竞争压抑状态^[18]。

优势克隆细胞遗传或表观遗传变异的积累获得适应性优势,增殖加速,回避凋亡信号,在组织内扩增。这样的空间演化过程到癌变启动或临床诊断时,其周围区域组织内已演变为遗传特性变异的癌前病变,由野生型或正常0型细胞 (type-0 cells) 演变为 I 型癌前病变克隆区域,继而演化为 II 型癌变细胞克隆,即转化性癌细胞。I 型癌前病变细胞比0型细胞具有更好的适应性优势。0型细胞向 I 型细胞的演变过程停止于发生k次突变时,即癌变启动时间点,即在区域性癌变

理论上改进的时空随机模型^[19]。用数学模型对0型细胞演变为 I 型细胞并发展为 II 型癌细胞的随机过程进行模拟,可预测癌变速率与频率,为早期识别防治癌变风险提供了有用工具^[20]。

头颈鳞癌发展演变典型地体现了这一历程,区域性癌变效应包括了从正常 (黏膜) 上皮到乳头状增生、异型增生、原位癌与侵袭性癌的全过程,需积累多发性遗传、表观遗传及染色体损伤所致的DNA结构与RNA网络 (尤其是miRNA与lncRNA水平) 变异,受个体遗传/表观遗传倾向或易感性及环境因素影响。原发多灶性肺癌个体体细胞p53突变及表皮生长因子受体变异性克隆指标提示的多克隆性支持区域性癌变理论^[21]。因此,手术或放疗后,头颈肿瘤原发灶器官区域内的再发病灶就不一定是残留癌细胞所致“复发”或器官内“转移”,而是区域内原有分子变异细胞经历新一轮克隆竞争脱颖而出的新生优势克隆。

3.3 体细胞突变理论与区域性癌变理论的交融趋势

实际上,体细胞突变理论与区域性癌变理论具有互补性,即基因变异是基础,均受表观遗传网络调控,在致癌因素打击下,综合效应作用于区域组织,经历克隆竞争,优势克隆具备了成瘤特性。在此,内因是根源,外因是条件,经历了多途径多层面的网络状综合交互作用。二者并不矛盾,是可以相互补充的癌变机制理论^[22]。癌变是一个连续的过程,体现于肿瘤发生过程中的相关高阶miRNA-mRNA交互作用及一侧局灶对邻近甚至另侧组织的区域性癌变效应^[23],需要系统认知。

4 DNA损伤修复与防癌机制

无论体细胞突变或区域性癌变理论及其修正模式,关于细胞转化过程中诱变因素效应机制的认识显示趋同倾向,即DNA水平变异或复制错误,基因突变,逃逸DNA损伤修复机制。

DNA复制碱基配对时,等概率地与所有碱基接触,适合配对碱基能大概率地被DNA合成酶连接,不配对者也有一定连接概率,验证机制可修复错配碱基,将错配率由1/1 000降至1/1 000 000。DNA复制错配率约 10^{-9} 。人类基因组约31.6亿碱基对,复制一次产生错误数约6个。基因突变虽害多利少,密码子的简并使基因突变并不一定导致生物性状改变而无表型效应。

许多致癌物都是致突变物损伤DNA。一旦DNA修复失误,细胞虽然可以继续存活,却成为了潜在的突变细胞。针对DNA复制过程中出现的

随机配对错误或环境因素诱发的复制错误甚至基因突变,体细胞拥有精密高效的DNA损伤修复机制或纠错机制。DNA结构变化由DNA酶感知,DNA聚合酶构象改变识别错误并校正以恢复正常构象,重新进入复制过程。对于识别不了的错配,则通过突变识别进行纠错。

人类体细胞突变频度约 $2.8 \times 10^{-7}/\text{bp}$,比生殖细胞突变频度高约1个数量级。体细胞突变率最大估计值为 $(1 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-8}) / (\text{核苷酸} \cdot \text{细胞分裂})$,皮肤成纤维细胞突变累积率为9~220个突变/(基因组·年),接近癌细胞基因组某些突变类型的年龄相关性积累估计值并存在于健康细胞^[24]。人体都会携带突变基因,但因内环境的自稳机制而不会都引发癌变。一定强度内,内稳机制是癌变-抗癌矛盾转化的决定因素。Vogelstein和Tomasetti以“厄运(bad luck)”解释环境因素与随机性DNA复制错误(R突变)联合效应所致细胞转化及肿瘤发生^[25],显然忽视了内稳机制的主动调控作用。因为HIV感染者可以治愈^[26],更可自愈^[27],自发消退的头颈肿瘤也偶有报告^[28]。

5 当今头颈肿瘤领域的治疗难题以及遭遇的理论挑战

头颈肿瘤主要为实体瘤,可以“根治性切除局部病灶”,因而以手术为主流治疗手段。但即便是在当今精准手术时代,除了广泛浸润或侵犯重要器官如颈内、总动脉、重要神经组织的局部晚期头颈肿瘤不易做到瘤组织完全切除,许多非局部晚期头颈肿瘤甚至是早期病变患者,手术之后也不能保证不复发,而且此类复发性病变不仅可以发生于原发灶邻近组织,更可发生于远离原发灶的同器官内其他部位,甚至原发灶的对侧组织。更有报道,同一患者因为反复发生的软腭、口咽、下咽、喉等处的鳞癌,5年内经历了6次手术。该现象与“癌旁复发”不同,类似于所谓邻域肿瘤(the second field tumor)。然而,对于此类病变,当今流行治疗观念仍然是不断实施手术切除,实际上又不能完全杜绝其再发,传统癌变理论在头颈肿瘤领域遭遇了严峻挑战。既往曾经以“局部转移”或“器官内转移”解释。实际上,这就是区域性癌变现象。基于这样的癌变机制认识,手术、放疗等局部治疗的效果只能起到减瘤效应或只能消除可见的癌组织,还附带有极大的组织结构破坏、器官功能损伤和生活质量严重下降的代价。手术切除的只能是肉眼或光学显微镜下可见的病变,不能完全切除

组织内存在分子变异的大范围区域性病变,更无法干预潜伏在病灶外骨髓中或血管旁的休眠性肿瘤干细胞;术后安全缘外的新一轮克隆竞争或潜伏性癌细胞的“返巢”无疑会造就病变复发。即使是机器人手术,安全缘也不能完全保证,不能完全放弃术后放疗^[29]。放疗实际效应也“类似”于外科手术,只能作用于靶区细胞,“精准”的靶区勾勒使射线更趋于局限,无法有效消除存在分子变异的器官内区域性前期病变,且辐射对区域性前期病变还可能具有促进或诱变效应。即便结合了免疫治疗理念的放射免疫疗法(radioimmunotherapy)及靶向放射免疫疗法(targeted radioimmunotherapy),在放疗同时能够激活宿主免疫系统的抗癌功能或阻断免疫检查点而强化放疗效应,或靶向特定分子而输送放射性核素,仍难以完全消除区域性癌变,还存在相关抗体免疫原性及非特异性表达等问题。化疗虽然有全身性杀瘤效应,其对数杀灭效应模式决定了不可能独立完成彻底消灭癌细胞的功能。放化疗的“地毯式轰炸(carpet bomb)”同样损伤瘤组织和正常组织^[30]。当前头颈肿瘤领域仍未足够重视靶向治疗、免疫疗法等系统性治疗手段的综合应用,甚至也轻视了化疗类细胞毒性药物疗法,简单地将实体瘤视为局部病变,过于强调手术、精准辐射对肿瘤的根除作用,忽视了术后病变组织分子病理的动态监控与预防性治疗。总之,即使是早期头颈肿瘤,也应视为系统性病变的局部表现,在整体观念指导下合理实施手术、放疗等局部治疗,重视局部治疗后病变器官组织细胞中潜在性分子病变的有效调控。因此,应适时改变观念,在系统性理论及可控性疾病理念下,充分认识局部治疗减瘤效应的远期局限性,强化综合治疗观念,合理结合减瘤措施和系统疗法,最大限度地保留患病器官功能并有效维护头颈颜面外观形态,充分注意原发瘤灶消除后器官内区域性病变的癌变防控,继续提升头颈肿瘤患者的生活质量与远期疗效。

6 头颈肿瘤治疗理念的未来展望

基于内稳态失衡为启动机制的肿瘤发病观,有效恢复内环境自稳机制也应是头颈肿瘤领域的基本理念和治疗目标。虽然针对肿瘤抗原的特异性免疫反应可能激活Tregs,致抗肿瘤免疫系统抑制且不能为单一抗PD-1疗法逆转,结合针对肿瘤免疫微环境的局部治疗和指向系统性免疫平衡失调的全身疗法,是头颈肿瘤治疗领域的努力方向,不仅对晚期头颈肿瘤患者,即使是早期

头颈肿瘤患者，也需强调这样的思维，以利及早防控病变的局部和（或）区域复发与远处转移。借鉴中医辨证论治思维，强化个体化为基础的综合治疗思想，有机结合各类治疗手段，针对不同分期肿瘤采用不同减瘤措施（放疗、化疗、手术等），首先减轻乃至消除局部肿瘤负荷，继而从根本上控制原发瘤灶所在器官组织中同期存在的分子病理改变，根除癌性病变，才能有效防控病变再发，免除再次甚至多次手术。因而，诊疗头颈原发癌的同时即需慎重考虑肿瘤转移与复发防治。充分调动机体抗癌潜能，有效发挥“扶正固本”以“匡正御邪”的主体效应，贯彻实施“带瘤生存、和平共处、保证生活质量”慢病管理原则。

参考文献:

- [1] Sharma DC. WHO groups cancer together with chronic diseases[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(3): 200.
- [2] Nieburg HE. Cancer Prevention & Control Strategy Resolution adopted by the 58th World Health Assembly, Geneva, May 25, 2005[J]. *Cancer Detect Prev*, 2005, 29(5): 403-404.
- [3] 杨光成. 肿瘤被称为慢性病的重要意义[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(29): 243-244. [Yang GC. The significance of tumors known as chronic diseases[J]. *Zhongguo Shi Yong Yi Yao*, 2011, 6(29): 243-244.]
- [4] 吴家睿. 肿瘤等慢性病能否预防[J]. *科学(上海)*, 2017, 69(4): 27-29. [Wu JR. Can chronic diseases including tumors can be prevented?[J]. *Ke Xue (Shanghai)*, 2017, 69(4): 27-29.]
- [5] 许静. 经济新常态下中国人口发展态势和健康状况研究[J]. *中国软科学*, 2019, z1: 28-35. [Xu J. Study on Population Dynamics and Health under the New Normal State of Macroeconomics in China[J]. *Zhongguo Ruan Ke Xue*, 2019, z1: 28-35.]
- [6] Domschikowski J, Koch K, Schmalz C. Cause of Death in Patients in Radiation Oncology[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 763629.
- [7] Provencio M, Romero N, Tabernero J, *et al.* Future care for long-term cancer survivors: towards a new model[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(2): 350-362.
- [8] 顾建人. 恶性肿瘤的系统性调控[C]//2011医学科学前沿论坛暨第十二届全国肿瘤药理与化疗学术会议论文集. 南京: 中国抗癌协会, 2011. [Gu JR. Systemic regulation of malignant tumors. Collection of 2011 Medical Science Frontier Forum and the 12th National Academic Conference on Oncology Pharmacology and Chemotherapy. Nanjing: China Anti-Cancer Association, 2011.]
- [9] 顾建人, 杨胜利. 要用系统性疾病的概念重新认识癌症[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(8): 505-507. [Gu JR, Yang SL. Recknowledge on cancer with the concept of a systemic disease[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2005, 85(8): 505-507.]
- [10] 田泽君, 郭宁. 人类肿瘤基因组系统性突变分析带来的机遇[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34(3): 236-239. [Tian ZJ, Guo N. Opportunities provided by systematic mutational analysis of human cancer genome[J]. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Li Jin Zhan*, 2007, 34(3): 236-239.]
- [11] Boveri T. Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. Translated and annotated by Henry Harris[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121 Suppl 1: 1-84.
- [12] Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(2): 157-162.
- [13] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, *et al.* Cancer genome landscapes[J]. *Science*, 2013, 339(6127): 1546-1558.
- [14] Paterson C, Nowak MA, Waclaw B. An exactly solvable, spatial model of mutation accumulation in cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39511.
- [15] Altrock PM, Liu LL, Michor F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15 (12): 730-745.
- [16] Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin[J]. *Cancer*, 1953, 6(5): 963-968.
- [17] Martincorena I, Raine KM, Gerstung M, *et al.* Universal Patterns of Selection in Cancer and Somatic Tissues[J]. *Cell*, 2017, 171(5): 1029-1041. e21.
- [18] Lynch MD, Lynch CNS, Craythorne E, *et al.* Spatial constraints govern competition of mutant clones in human epidermis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1119.
- [19] Foo J, Leder K, Ryser MD. Multifocality and recurrence risk: a quantitative model of field cancerization[J]. *J Theor Biol*, 2014, 355: 170-184.
- [20] Takaki M, Haeno H. Mathematical Modeling of Locoregional Recurrence Caused by Premalignant Lesions Formed Before Initial Treatment[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 743328.
- [21] Wu CT, Lin MW, Hsieh MS, *et al.* New aspects of the clinicopathology and genetic profile of metachronous multiple lung cancers[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(5): 1018-1024.
- [22] Bauer GM, Stypula-Cyrus Y, Subramanian H, *et al.* The transformation of the nuclear nanoarchitecture in human field carcinogenesis[J]. *Future Sci OA*, 2017, 3(3): FSO206.
- [23] Hong CM, Ahn BC. Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer for Reapplication of I-131 Therapy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 260.
- [24] Saini N, Roberts SA, Klimczak LJ, *et al.* The Impact of Environmental and Endogenous Damage on Somatic Mutation Load in Human Skin Fibroblasts[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(10): e1006385.
- [25] Bystricky B, Kohutek F, Miklatkova Z, *et al.* Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma: Case Report[J]. *Int Med Case Rep J*, 2021, 14: 711-717.
- [26] Tsay JC, Li Z, Yie TA, *et al.* Molecular characterization of the peripheral airway field of cancerization in lung adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118132.
- [27] Jilg N, Li JZ. On the Road to a HIV Cure: Moving Beyond Berlin and London[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2019, 33(3): 857-868.
- [28] Turk G, Seiger K, Lian XD, *et al.* A Possible Sterilizing Cure of HIV-1 Infection Without Stem Cell Transplantation[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(1): 95-100.
- [29] Wilkat M, Kübler N, Rana M. Advances in the Resection and Reconstruction of Midfacial Tumors Through Computer Assisted Surgery[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 719528.
- [30] Sabanathan D, Lund ME, Campbell DH, *et al.* Radioimmunotherapy for solid tumors: spotlight on Glypican-1 as a radioimmunotherapy target[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211022918.

[编辑: 安凤; 校对: 尤婷婷]