

· 综述 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250226.003

## 临床问题驱动的肿瘤研究新范式\*

朱波<sup>1</sup> 石嵘<sup>2</sup> 姚刚<sup>2</sup> 张旭<sup>3\*\*</sup> 陈孝平<sup>4\*\*</sup> 王红阳<sup>5\*\*</sup>

1. 陆军军医大学第二附属医院(新桥医院),重庆 400037
2. 国家自然科学基金委员会医学科学部,北京 100085
3. 中国人民解放军总医院泌尿外科医学部,北京 100089
4. 华中科技大学同济医学院,武汉 430030
5. 海军军医大学第三附属医院(上海东方肝胆外科医院),上海 201712

**[摘要]** 恶性肿瘤是威胁人民生命健康的重大疾病,不仅给患者带来巨大痛苦,也给社会经济发展造成了沉重负担。我国肿瘤患者五年生存率远低于欧美国家,凸显出我国肿瘤防控工作仍有待加强。当今世界正进入大科学时代,肿瘤研究既迎来了前所未有的机遇,也面临着诸多挑战。传统的以知识探索为导向的研究范式限制了科研成果向临床应用的有效转化。为提升肿瘤科研转化效率,提升我国肿瘤防治综合实力,国家自然科学基金委员会成功举办了双清论坛“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”。此次论坛深刻剖析了肿瘤预防、诊断、治疗及药物研发等领域的核心难题,并深入探讨了“肿瘤研究新范式”的核心内涵与显著特征。本文旨在总结论坛达成的共识,概述肿瘤防治的现状、面临的重大科学问题、传统范式的局限性以及新范式的内涵特征,为推动我国肿瘤研究高质量发展和科学基金前瞻布局提供理论支撑。

**[关键词]** 肿瘤防治;临床问题;转化研究;新范式

恶性肿瘤是威胁我国居民健康的主要疾病之一,根据国家癌症中心和国际肿瘤研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的基于肿瘤登记及随访监测最新数据,我国肿瘤发病数和死亡数分别达482万和257万,均约占全球的25%,较高的肿瘤疾病负荷给我国造成了巨大的社会、经济负担。同时,我国肿瘤患者整体的五年生存率仅为43.7%<sup>[1]</sup>,远低于美国的69%<sup>[2]</sup>,以及德、法等国家的62.8%~82.5%<sup>[3]</sup>,这提示我国肿瘤的整体防控措施仍然落后于欧美发达国家,制定适合我国人群的精准防控策略刻不容缓。

提升肿瘤防控水平的关键是实现肿瘤的有效预

防、早诊和治疗。针对肿瘤三级预防的临床需求,亟须解决肿瘤发生、发展及演变中的关键科学问题,具体包括:(1)目前我们对环境、生活习惯等因素与机体互作导致基因突变的致癌因素缺乏深入认识,导致肿瘤预防策略匮乏。(2)对癌前病变—原位癌—微浸润癌的病理演变及其基因、分子调控机制远未阐明,难以创建肿瘤早筛和早诊的新方法。(3)对肿瘤个体的人群、遗传特征等异质性特征尚未厘清,导致肿瘤精准治疗发展遇到瓶颈;肿瘤治疗过程中各种治疗方法及药物对肿瘤及机体的重塑机制缺乏认识,难以从个体层面优化联合治疗和序贯治疗策略,也难以制定耐药克服策略、实现全程化的管理;

收稿日期:2024-12-04;修回日期:2025-02-09

\* 本文根据国家自然科学基金委员会第373期“双清论坛”讨论的内容整理。

\*\* 通信作者,Email: xzhang301@163.com; chenxpchenxp@163.com; hywangk@vip.sina.com

引用格式:朱波,石嵘,姚刚,等. 临床问题驱动的肿瘤研究新范式. 中国科学基金, 2025, 39(1): 2-13.

Zhu B, Shi R, Yao G, et al. A clinical practice-driven novel paradigm of tumor research. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 2-13. (in Chinese)

对肿瘤演变、治疗方法及免疫、代谢等诸多机体调控因素三者之间的复杂关系缺乏认识,难以实现肿瘤患者的全生命周期管理。

当今世界进入大科学时代,新的科学前沿不断产生,学科交叉融合加速,医学研究的内容、方法和范畴发生了实质性变化。在这样的背景下,肿瘤研究迎来了前所未有的机遇和挑战。传统的研究设计范式与临床需求之间的脱节,导致科研人员在研究过程中未能充分聚焦临床实际问题,进而使得研究成果在临床应用缺乏针对性与实用性。同时,面对多学科交叉领域的问题及新兴前沿技术的挑战,科研人员在相关能力上的不足,使得科研成果难以及时跟进临床实践的需求变化,从而在科研成果向临床转化的过程中形成了诸多障碍,最终影响了肿瘤防治工作的有效推进。为加速肿瘤科学研究转化效率,提升我国肿瘤防治综合实力,加快我国原创药物研发步伐,助力医药产业发展,2024年8月22日至23日,国家自然科学基金委员会(以下简称“自然科学基金委”)医学科学部、生命科学部、信息科学部、计划与政策局联合主办的第373期双清论坛“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”在武汉召开。本次论坛立足国家重大战略需求,结合肿瘤学科发展前沿,全面分析了肿瘤预防、诊断、治疗、药物研发等领域的关键瓶颈问题,凝练了重要发展方向和关键科学问题,提出了肿瘤研究新范式,将为我国肿瘤研究的高质量发展以及科学基金前瞻性布局提供理论支撑。现对会议中关于肿瘤防治现状与困境及其背后关键的科学问题、传统研究范式面临的挑战和肿瘤研究新范式内涵与特征等4个方面达成的共识总结成文。

## 1 肿瘤防治现状与困境

### 1.1 我国肿瘤的发病形势与一级预防

我国肿瘤的发病率和死亡率持续上升,给个人、家庭和社会带来了巨大的压力和负担。面对这一严峻形势,积极开展肿瘤一级预防,减少或消除已知的肿瘤危险因素暴露,是防止恶性肿瘤发生、降低全社会卫生经济负担的关键措施。目前普遍认为,除少数具有明确遗传易感的肿瘤外,多数肿瘤的发生是环境因素与遗传物质相互作用的结果。遗传易感性、环境暴露和生活方式等因素在肿瘤发生中发挥着重要作用,其中吸烟、酗酒和肥胖是最主要的生活方式相关危险因素,而空气污染则是最重要的环境致癌因子。

我国政府长期以来高度重视恶性肿瘤防控工

作,并通过政策法规的制定、健康教育的普及、生活方式的干预及环境治理等多个方面,采取了具体且行之有效的措施,旨在从源头上减少肿瘤的发病率,提升全民健康水平。在政策法规方面,《健康中国行动—癌症防治行动实施方案(2023—2030年)》的发布明确了我国癌症防治的战略目标及实施措施,为肿瘤的一级预防工作提供了法律保障。同时,我国在肿瘤病因学预防层面也取得了显著进展。例如:云南省宣威市通过实施大规模的改炉改灶工程,有效降低了室内燃煤排放物的暴露,显著减少了当地的肺癌发病率;江苏省启东市通过大规模的乙型肝炎疫苗接种计划以及经济转型和膳食结构调整,成功降低了当地肝癌的发病率,取得了预期的政策效果。此外,在社会层面,提高公众对肿瘤预防的认识和重视,并探索建立基于数字化智能健康管理的癌症一级预防服务及研究平台,为居民提供个性化的健康管理,已成为进一步推动肿瘤防控的重要措施。上述措施的实施,不仅有助于减少肿瘤的发病率和提高全民健康水平,也为构建健康中国奠定了坚实的基础。

尽管我国在肿瘤预防方面已采取多项措施,但仍面临诸多挑战和困难。首先,我国癌症流行病学呈现独特的双重特性:既有发达国家特征,又有发展中国家特点,并且存在一些特有的高发癌种,这使得肿瘤病因学预防不能完全照搬他国经验。尽管通过大规模基因测序技术已能够推测一些新的致癌因子,如国人尿路上皮癌组织中发现的马兜铃酸造成的基因突变特征<sup>[4]</sup>,但像环境污染等新兴致癌因子的致癌机制及其防控策略仍须通过长期的大规模队列研究进一步验证。同时,随着我国癌谱逐步向不良生活方式相关的恶性肿瘤转变,一级预防的难度加大,亟需更加全面且系统的干预措施。其次,由于我国地区间社会经济发展水平差异较大,医疗资源的分布极为不均,中低收入群体及经济相对落后地区的居民在肿瘤一级预防资源的获取上尤为困难,导致难以构建覆盖全国的高效肿瘤防控网络。最后,我国居民在肿瘤危险因素的系统性认知方面普遍存在较大不足,自我健康管理意识和能力较弱。这种认知的缺乏使得居民难以主动采取有效的预防措施,从而降低了一级预防的实施效果。肿瘤一级预防是一项复杂的系统工程,面对的挑战和困境需要各方力量的共同参与,尤其需要政府部门发挥主导作用,根据最新的肿瘤病因学研究成果,制定并实施更为有效的防控策略,降低恶性肿瘤的发病率和

死亡风险,推动我国肿瘤防控事业的可持续发展。

### 1.2 肿瘤高危人群筛查与早期诊断的现状与困境

肿瘤高危人群的筛查与早期诊断在降低肿瘤发病率和死亡率方面具有重要意义,并在癌症防控中占据重要地位。研究表明,约三分之一的肿瘤可以通过早期发现得到有效治疗,部分早期肿瘤的治愈率可高达90%。因此,针对肿瘤高危人群进行筛查和早期诊断已成为当前肿瘤防治工作中的重要任务。

近年来,我国政府在肿瘤早筛早诊方面取得了显著成绩。国家卫生健康委员会办公厅发布了《肺癌筛查与早诊早治方案(2024年版)》和《结直肠癌筛查与早诊早治方案(2024年版)》,明确了高风险人群的界定、筛查对象、筛查方法、筛查频率、早诊早治原则及随访管理等关键内容,为高发肿瘤的早筛早诊工作提供了政策支撑与科学指导。各省市也将肿瘤早筛早诊工作作为重要的公共卫生项目予以推动。例如,贵州省重点关注女性常见肿瘤,开展了35~64岁农村妇女的宫颈癌和乳腺癌“两癌”筛查,大大提高了宫颈癌和乳腺癌的早期诊断率和治疗率,有效降低了“两癌”的死亡率。广州医科大学附属第一医院主导的广州市肺癌筛查试点项目(“爱肺计划”)在多个社区开展,通过低剂量螺旋CT和肿瘤标记物血液检查等手段,提高了早期肺癌的发现率,同时为广东省公共卫生政策的制定提供了数据支持。随着肿瘤早筛早诊工作在全国范围的推广,预计我国肿瘤的发病率和死亡率将显著降低。

尽管在理论和实践上肿瘤高危人群筛查与早期诊断取得了显著进展,但仍面临若干挑战。首先,现有早筛早诊技术仍存在一定的局限性。传统筛查方法如影像学检查和内镜检查对医生的技术水平、设备精度以及患者的配合度要求较高;液体活检等新兴技术在早期癌症筛查中具有潜力,但其灵敏度和特异性仍须进一步提高,且成本较高,普及应用面临一定困难。其次,筛查的覆盖率仍然偏低。尽管政府、医疗机构和企业推动癌症筛查项目方面做出了积极努力,但基层医疗资源不足和偏远地区的条件制约,仍限制了早期筛查工作的广泛开展。最后,高危人群对早期筛查和诊断的认知水平普遍较低,依从性差,且许多人存在对癌症的恐惧或歧视心理,这在一定程度上影响了筛查的实施效果。为应对这些挑战,亟需政府、医疗机构、企业以及公众的共同努力,推动肿瘤早筛早诊工作不断完善和发展。

### 1.3 肿瘤临床治疗进展与瓶颈

肿瘤治疗的演变历程充满了探索与创新。从最

初的手术切除、放疗、化疗等单一模式治疗,到精准治疗时代靶向治疗和免疫治疗,再到现在的个体化精准治疗和患者全程系统化管理,每一次肿瘤治疗理念和手段的变革都带来了肿瘤治疗的新突破,肿瘤治疗目标也升级为追求长期生存和更好的生活质量,进入了肿瘤慢病化的时代。

目前,肿瘤临床治疗的进展趋势呈现出多元化、精准化和个性化的鲜明特点。首先,随着基因测序和分子诊断技术的飞速发展,精准医疗逐步兴起。对疾病的精准分类分型大大提高了治疗效果,并减少了不必要的副作用。此外,免疫检查点抑制剂、抗原嵌合受体T细胞(CAR-T)等免疫治疗药物的临床应用取得突破,成为继手术、放疗和化疗之后的第四大肿瘤治疗技术。另外,人工智能、大数据等新兴技术也在肿瘤治疗中发挥着越来越重要的作用。通过收集和分析患者的临床数据,人工智能可以预测患者的治疗效果和预后情况,为医生提供更加精准的决策支持。还有肿瘤热疗、放射配体疗法(RLT)等新型疗法也在不断探索和发展中。我们有理由相信,未来的肿瘤治疗将更加高效、精准和人性化,为肿瘤患者提供更多的治疗选择。

然而,肿瘤治疗在不断取得进展的同时,也逐步遇见了自身发展的瓶颈,可主要归纳为如下六个方面:(1)抗肿瘤药物研发创新性不足。我国新药研发缺少源头创新,同质化竞争严重。当前大部分中国企业的药物研发倾向选择风险更低、速度更快的“me-too”模式或“fast-follow”模式,据中国药物临床试验登记与信息公示平台统计,2012年至2024年4月平台登记的试验总数为24502项,其中抗肿瘤相关临床试验高达4000项左右,主要聚焦于已得到充分验证的热门靶点,缺少自主创新的抗肿瘤靶点,特别是针对中国人群特有药物靶点的“First-in-class”药物的探索与开发<sup>[5]</sup>。(2)精准治疗远未实现。尽管近年来在分子靶向治疗、免疫治疗等领域取得了显著进展<sup>[6]</sup>,同时以二代测序为代表的基因检测技术也逐渐在临床普及,但除少数明确驱动基因突变,大多数新型抗肿瘤药物的有效标记物仍不完全明确,受益人群筛选困难,距离精准治疗的理想状态依然很远。(3)肿瘤治疗获得性耐药不可避免。肿瘤治疗过程中常发生获得性耐药,获得性耐药的出現往往导致治疗失败、肿瘤复发,甚至加速肿瘤的进展,严重影响患者的预后和生活质量<sup>[7]</sup>。(4)联合治疗方案及治疗时序仍须优化。尽管联合治疗方案在多种肿瘤治疗中取得了显著成效,但其优化问题



仍然困扰着临床医生和科研人员。特别是在治疗时序的安排上,不同的治疗顺序往往会导致截然不同的治疗结局,增加了临床决策的复杂性<sup>[8]</sup>。(5) 肿瘤治疗中的系统化管理仍须加强。肿瘤患者的治疗结局往往不仅仅取决于肿瘤本身,更是受到全身多个系统功能状态的综合影响,如机体免疫系统、恶病质状态、造血生态、衰老状态、肠道微生态等<sup>[9,10]</sup>,都在无形中塑造着肿瘤患者的治疗路径和最终结局,但目前肿瘤治疗中的系统管理理念和体系仍不健全,导致治疗效果差强人意。(6) 肿瘤治疗疗效评估及指南外治疗选择问题。目前,评估肿瘤治疗疗效的方法在实际应用中均存在一定的局限性,超过指南推荐的后续治疗方案的选择往往依赖于有限的评估结果和医生的临床经验,导致治疗选择存在较大的不确定性和风险。

尽管随着肿瘤学基础与临床研究的发展,我国肿瘤的防治水平已取得显著进步,但与世界先进水平仍存在显著差距,在肿瘤病因预防、早诊早治和临床治疗方面都存在明显的瓶颈和障碍,科研工作者需要深入分析肿瘤防治全链条上的关键科学问题,从肿瘤防治临床实际出发构建“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”,精准对接临床与科研,推动肿瘤学研究深入发展,从而切实提高我国肿瘤防治的水平。

## 2 肿瘤防治困境背后的关键科学问题

肿瘤防治困境背后的关键科学问题涉及多个方面,但概括来说就是如何在肿瘤的全生命周期内理解其复杂性及其与外部因素的相互作用。2000年, Douglas Hanahan 与 Robert A. Weinberg 教授共同提出“肿瘤特征(Hallmarks of Cancer)”概念<sup>[11]</sup>,从肿瘤细胞、血管生成及侵袭转移角度归纳了肿瘤的六大标志性特征,为理解其复杂性搭建了基础逻辑框架。随后二十余年间,能量代谢失控、逃避免疫清除、促炎作用、基因组不稳定性、表型可塑性、表观遗传重编程、多态性的微生物组以及肿瘤衰老等新特征进一步丰富了肿瘤特征的理论体系<sup>[12,13]</sup>。“肿瘤特征”概念的提出和不断更新,为肿瘤临床防治研究提供了新的视角和思路。它引导研究人员更加全面地了解肿瘤的发生和发展机制,从而开发出更加精准、有效的治疗方法。例如,针对肿瘤细胞逃避免疫清除的特征,研究人员开拓出了免疫治疗这一全新的治疗领域,为肿瘤患者带来了新的希望。

由此可见,对临床表象背后的关键科学问题进行有效归纳是推动肿瘤研究不断深入的前提,也是

提升研究成果临床转化能力的有效途径。基于我国目前肿瘤防治的现状与困境,除了对“肿瘤特征(Hallmarks of Cancer)”的重点研究外,我们同时应该重点关注以下三个关键科学问题。

### 2.1 肿瘤发生发展的动态演进规律

肿瘤在其发生、发展、转移乃至治疗耐药的全生命周期中,始终伴随着动态且具有适应性的演进过程。肿瘤能够巧妙地适应并抵御各种治疗手段,从而演化出更加恶性且耐药的克隆特性,这也是临床上治疗反应千差万别、治疗后易出现复发和耐药的核心所在。目前普遍认为,肿瘤动态演进不仅体现在肿瘤细胞遗传与表观修饰的变化上,还反映了肿瘤微环境改变、外部治疗压力等多重因素的影响<sup>[14,15]</sup>。因此,深入探究肿瘤发生发展的动态演进规律,对于推动肿瘤精准诊疗技术的进步具有至关重要的意义。

揭示肿瘤动态演进规律要求我们摒弃传统的理解肿瘤基因型和表型的静态角度,转换到从动态的、系统的视角去把握其在不同时间节点、不同治疗条件下的变化轨迹。这包括解析肿瘤异质性如何随时间演变,治疗如何塑造肿瘤的进化路径,以及如何通过监测肿瘤的动态变化来预测治疗反应和耐药性的产生。通过高通量测序、单细胞分析、人工智能等现代科技手段,我们可以更加精细地描绘肿瘤的动态演进图谱,为个性化治疗策略的制定提供科学依据。此外,基于肿瘤演进规律的理解,开发能够针对肿瘤特定阶段和特征的治疗药物或组合疗法,将有望实现更为精准、高效且持久的肿瘤控制,真正推动精准医学的发展。

### 2.2 肿瘤的异质性和可塑性

在肿瘤学领域,精准治疗的理念由来已久。精准治疗的优势在于其高度个体化,能够根据患者的基因、分子特征等定制治疗方案,实现兼顾疗效与不良反应的治疗目标,为患者带来更好的治疗效果和生存质量。然而,尽管近年来在分子靶向治疗、免疫治疗等领域取得了显著进展,精准治疗的理想状态仍然远未实现。精准治疗未能实现的科学问题,归根结底在于我们对肿瘤异质性和可塑性的认识仍然有限。从肿瘤的异质性和可塑性角度出发,精准描述肿瘤在空间与时间尺度的差异性,对于临床精准预测体系的建立、联合/序贯治疗策略的优化具有重要意义。

肿瘤的异质性包含肿瘤细胞异质性和肿瘤微环境异质性。肿瘤细胞异质性不仅体现在基因和蛋白

质表达上,还体现在细胞的形态、代谢状态、增殖能力、分化状态、物理属性等多个方面。这种异质性使得肿瘤细胞在面对治疗时能够迅速适应并产生耐药。因此,即使对于同一种类型的肿瘤,也需要制定个性化的治疗方案来应对其异质性。然而,目前对肿瘤细胞异质性的认识仍然有限,缺乏有效的手段来全面评估其异质性程度和对治疗的影响。肿瘤免疫微环境同样复杂多变。它包括了免疫细胞、细胞因子、趋化因子等多种成分,这些成分之间相互作用,共同影响着肿瘤的进展和治疗反应。然而,目前我们对肿瘤免疫微环境的了解同样有限,尤其是在不同肿瘤类型、不同治疗阶段以及不同患者之间的差异性方面<sup>[16]</sup>。

肿瘤的可塑性是指肿瘤细胞在不同的微环境条件下,能够改变其表型和功能特征,以适应恶劣的条件,例如低氧、营养缺乏和免疫监视。这种可塑性在很大程度上推动了肿瘤内部的异质性,增加了肿瘤细胞的适应性。肿瘤的可塑性是理解肿瘤如何适应治疗并产生继发性耐药性的核心科学问题。在临床实践中,我们常常观察到,即使是最初对治疗反应良好的肿瘤,在持续的治疗压力下也会逐渐产生耐药性,导致治疗效果下降,甚至治疗失败。这一现象的背后,正是肿瘤的可塑性在起关键作用。然而,目前我们对肿瘤可塑性的理解十分有限,尤其是缺少针对可塑性的治疗手段<sup>[17]</sup>。

未来的研究需要借助先进的研究方法,对肿瘤组织进行高分辨率、高精度的观察和分析,从而揭示肿瘤内部不同细胞类型的分布、功能和相互作用关系,为我们提供更为详细的肿瘤演变图像。通过对这些图像的分析 and 解读,我们可以更好地理解肿瘤的异质性和可塑性特征,并据此制定更为有效的诊疗策略。

### 2.3 肿瘤的复杂性和系统性

肿瘤患者的治疗结局往往不仅取决于肿瘤本身,更是受到全身多个系统功能状态的综合影响。这一特点既体现了肿瘤自身的复杂性,又要求研究者必须充分认识全身各系统功能状态在肿瘤治疗中的重要意义。深入剖析这些特性对于全面理解肿瘤本质、开发精准有效的防治策略、实现肿瘤治疗的系统化管理具有不可替代的重要意义。

在肿瘤的发生层面,遗传因素与环境因素交织复杂。致癌基因突变和抑癌基因失活是肿瘤发生的主要驱动因素,但突变细胞是否转化为肿瘤,还受到环境致癌物和生活方式(如肥胖、吸烟、饮酒等)的显

著影响。肿瘤发生与伤口愈合过程存在相似性,相同致癌突变在不同组织微环境中可形成不同类型肿瘤,充分展现出肿瘤细胞与组织微环境之间复杂的相互作用<sup>[18]</sup>。肿瘤微环境是一个高度动态且复杂的系统,涉及肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞和细胞外基质等多种成分。细胞龛为肿瘤细胞提供生存、增殖和转移所需的支持,不同类型细胞在肿瘤发生和发展中各自发挥独特作用并相互影响。在转移性定植过程中,转移细胞须在新器官重建适宜的微环境,其中休眠龛维持转移细胞休眠状态,但其特性及激活机制至今尚未完全明确,这无疑增加了肿瘤微环境的复杂性<sup>[19]</sup>。

肿瘤与宿主系统的交互广泛而深入。在免疫宏观环境方面,肿瘤通过分泌分子干扰骨髓和髓外造血,促进免疫抑制性细胞增殖,从而削弱抗肿瘤免疫反应<sup>[20]</sup>。肿瘤还可破坏宿主的免疫平衡。在代谢与营养竞争方面,代谢重编程的肿瘤细胞与宿主细胞争夺营养,引发恶病质等代谢紊乱综合征<sup>[21]</sup>,还可能进一步通过代谢失衡反馈影响肿瘤生长,形成恶性循环。此外,肥胖、运动、饮食等代谢相关因素与肿瘤的发生发展紧密相连<sup>[22]</sup>,凸显肿瘤与宿主代谢系统联系密切。生物钟紊乱与肿瘤发生风险增加有关<sup>[23]</sup>,其基因表达振荡影响肿瘤相关蛋白表达,尽管具体机制未明,但可能涉及抗肿瘤免疫和细胞应激反应等方面。神经系统在肿瘤发展中扮演重要角色,神经元—肿瘤相互作用促进肿瘤生长侵袭,肿瘤亦可通过反馈机制影响神经系统。血栓炎症反应失调与肿瘤密切相关,肿瘤细胞和中性粒细胞等释放因子促进血栓形成,血栓炎症可能推动肿瘤生长转移<sup>[24]</sup>。作为人体“第二基因组”的肠道微生物同样显著影响肿瘤发病机制和治疗反应,其组成和功能变化与肿瘤发生、发展、治疗效果及预后相关,饮食可调节肠道微生物组,进而间接影响肿瘤相关过程<sup>[25]</sup>。这些交互作用展现了肿瘤与宿主系统之间的深度联系,揭示了肿瘤发生和发展的多维性。

## 3 肿瘤研究传统范式面临挑战

肿瘤研究已发展近200年,传统范式主要聚焦于组织病理、细胞和基因组等单一因素的生物作用。这种研究范式尽管科研投入巨大,基础研究成果丰硕,但从实验室到临床应用的转化过程却常常受阻。这种较低的临床转化效率首先要归因于研究设计与临床需求脱节,未能基于临床问题指导科研方向。此外,随着对肿瘤系统性和复杂性的深入理



解,以及新兴研究技术的不断发展,传统研究范式在处理多学科交叉及大数据运用方面的局限性也逐步凸显,进一步降低了临床转化效率。

### 3.1 难以解决临床问题需求

肿瘤研究体系难以模拟肿瘤的真实情况。目前大量肿瘤研究依赖于细胞系和动物模型,但这些模型难以真实反映人体内复杂的肿瘤微环境。尽管小鼠模型在机制研究中提供了重要信息,但由于生理差异较大,许多在动物实验中有效的疗法在临床试验中表现不佳。现有肿瘤研究的实验模型与真实肿瘤存在显著差异,体现在:(1) 缺乏模拟肿瘤异质性的研究体系,同源性较高,均一性较高,即使施加筛选压力,仍仅能呈现缓慢而微弱的均一性改变,而真实肿瘤具有较高的异质性;(2) 缺乏模拟肿瘤多组分复杂性的研究体系,模型成分单一,主要以肿瘤细胞本身为主,未考虑到微环境中各种细胞及细胞外组分相互作用的复杂性;(3) 静止性,目前的肿瘤研究模型往往研究某一横断面静态机制,缺乏纵向动态机制研究,对肿瘤演进规律等认识不足。

临床问题难以有效反馈至肿瘤研究。现行的肿瘤基础研究多以科学探索为导向,未能充分考虑实际临床问题的复杂性和迫切性。肿瘤基础与临床研究之间仍存在较高壁垒,临床医生和患者的实际需求无法有效反馈至从事基础肿瘤研究的研究者,导致基础研究成果的临床适用性较低。这种“研究推动实践”的模式,忽视了以临床问题为驱动的研究需求,从而无法满足当前精准医学和个性化治疗的发展需求。传统肿瘤研究往往采用“群体平均化”的队列方法,忽视了患者的个体差异,包括基因背景、生活方式、代谢特征等因素。随着基因测序的普遍应用,这种平均化的研究方法越来越难以解释肿瘤患者之间显著的异质性。实际临床中,患者的遗传特性和肿瘤特征存在显著差异,导致相同的治疗方案在不同患者中效果千差万别。传统研究未能充分考虑个体差异性,限制了研究成果的有效转化,阻碍了肿瘤个体化、精准治疗的发展。

肿瘤研究方向与患者需求不匹配。传统肿瘤研究范式往往倾向于瞄准高发肿瘤的治疗需求,而对肿瘤患者群体自身需求关注不足,导致未能合理分配研究资源,进一步加剧了肿瘤治疗中的不平等问题。主要表现在:(1) 罕见肿瘤研究投入不足。现有肿瘤研究资源分配中,高发癌种通常受到更多关注,而罕见癌种的研究往往缺乏足够的资金和人力投入。罕见癌种患者面临着诊疗进展缓慢和治疗选

择有限的问题。(2) 生活质量与长期生存的关注度低。肿瘤治疗传统上更注重生存率提升,而忽视了患者的生活质量。许多治疗手段在短期内有效提高了患者的生存期,但往往伴随较严重的副作用,导致患者的生活质量下降,甚至影响长期生存。在临床上,肿瘤患者对生活质量的关注愈发突出,而现有研究对这方面的关注度较低,缺乏对患者生活质量和长期康复的系统性研究。这种以“生存率为导向”的研究模式未能全面考虑患者的需求,难以满足实际临床中的综合性需求。

### 3.2 传统研究范式转化效率低

我国基础医学研究近年来取得了显著进步。近20年来,我国研究者在 *Nature*、*Cell*、*Science* 三大最高学术声誉期刊上发表的基础医学论文数量与占比均呈现显著增长趋势,论文数量与比例高居世界第二。例如,2023年在 *Cell* 及其子刊中发表论文已超400篇,反映了我国基础医学研究的国际影响力正在不断增强。然而,肿瘤研究成果从实验室到临床的实际转化效率仍不理想。这一现象背后隐藏着多重因素,其中临床资源参与较晚、缺乏跨学科合作以及监管审批严苛是三大核心瓶颈。

首先,临床资源在肿瘤研究后期才介入的传统模式显著降低了转化效率。在研究的早期阶段,科学家主要依赖细胞系和动物模型进行临床前研究。尽管这些模型在一定程度上模拟了肿瘤的生长和发展,但它们与人体内复杂的微环境和生理机制仍存在显著差异。人体内的肿瘤不仅受到遗传因素的调控,还受到免疫、内分泌和代谢等多个系统的综合影响。因此,单靠细胞系和动物模型很难全面反映人体内肿瘤的真实情况。此外,许多研究在进入临床试验前,缺乏回顾性队列研究或临床组织样本验证。这意味着一些在临床前研究中效果良好的药物或疗法在人体内可能失效,无法适应复杂的生理环境,从而浪费大量时间和资源,导致转化效率低下。

其次,跨学科合作的缺乏也限制了肿瘤研究的转化效率。在现有的科研体系中,大型医疗机构通常拥有丰富的临床资源,如患者临床随访数据、组织样本和队列资源,但这些资源未能有效用于科学发现的验证。同时,一些专注基础研究的机构或新兴领域的研究人员虽然具备先进的科研技术和理论,但难以对接临床资源。这种资源与知识的断层导致许多潜力研究项目无法获得充分验证,既影响科研成果的转化效率,也阻碍了医学科学的整体进步。

最后,严苛的监管审批制度虽然在一定程度上保障了药物的安全性和有效性,但同时也增加了临床转化的时间和成本,影响了转化效率。一方面,它增加了药物研发的成本和时间,使得一些有潜力的药物因为资金或时间的限制而无法完成临床试验;另一方面,监管审批的严格性要求研究者遵循特定规范,限制了创新空间,使一些创新性治疗方法因不满足监管要求而难以应用于临床。

### 3.3 难于顺应新兴前沿技术发展趋势

以多组学技术、大数据与人工智能、新型基因编辑技术、类器官技术和合成生物学技术等为代表的新兴前沿技术,正深刻改变肿瘤研究与临床实践的格局。这些技术不但在揭示肿瘤发生、发展和演变机制方面具有显著优势,为临床问题驱动的基础研究提供了强有力的技术支持,而且为新型诊疗策略的研发带来了前所未有的机遇。然而,传统的肿瘤研究范式在适应这些新技术的发展趋势时,面临着显著挑战,难以充分发挥这些技术的潜力。

多组学技术(基因组学、表观遗传组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、空间组学等)和多模态数据分析为全方位解析肿瘤的复杂生物学特性提供了可能。然而,传统方法基于大量细胞的平均信号,无法捕捉单个细胞的特异性,同时缺乏对多组学数据的整合和分析能力,难以从海量数据中提取有意义的信息,限制了对肿瘤异质性和微环境的深入理解。例如,樊嘉院士团队通过整合大规模多组学数据,发现了肝癌多维度剖析转移的复杂演化过程并提示其关键驱动基因和信号通路,为临床诊疗提供了重要参考<sup>[26]</sup>。

大数据与人工智能(AI)技术在数据处理、模式识别和预测分析方面具有巨大的应用价值。在解析肿瘤发生、发展和演变机制的过程中,产生的大数据(包括临床数据、影像数据和组学数据等)构成了宝贵的资源,有望广泛应用于早期诊断、医学影像分析、预后预测、治疗方案优化以及药物研发等领域。例如,谷歌 DeepMind 团队开发的 AI 模型在乳腺癌筛查中的表现已达到专家级水平,显著降低了假阳性和假阴性率<sup>[27]</sup>。然而,传统的研究模式往往缺乏对 AI 技术的充分理解和有效融合,同时对大数据的标准化和跨学科合作也存在不足,这些挑战制约了大数据 AI 在肿瘤领域的深入应用。

总之,传统的肿瘤研究范式正在面临多重挑战。首先在于实验模型难以模拟真实肿瘤情景,导致临床前研究有效性低,且与临床真实需求脱节;其次,临床资源介入晚、跨学科合作不足及监管审批严苛

等导致研究成果转化效率低,不利于“基础—临床—基础”的正向循环;最后,传统范式难以适应多组学、大数据 AI 等新兴前沿技术带来的研究机遇,限制了对肿瘤复杂生物学的深入理解,影响了肿瘤防治水平的提升。因此,肿瘤研究亟须更新研究范式,以提升肿瘤研究的临床转化效率和治疗精准度,满足患者的实际需求,推动肿瘤医学的持续发展。

## 4 国内外临床问题为导向的转化研究范例及启示

随着我国肿瘤发病率与死亡率不断攀升,肿瘤防治工作形势日益严峻。相关研究的滞后性与迫切的肿瘤防治形势之间形成了明显矛盾,传统研究范式已经难以满足当前需求。在跨学科协作时代背景下,学科前沿的交叉融合为肿瘤研究带来了新机遇。面对这一形势,研究者必须深刻认识到传统研究范式的局限性,并积极探索新的研究路径。国内外研究者已成功开展并取得显著成就的研究范例,无疑为我们提供了宝贵的经验和启示,值得我们深入剖析、认真借鉴。

### 4.1 队列研究剖析肿瘤全生命周期演变规律,为患者全程管理提供新手段

肿瘤全生命周期包括肿瘤发生、转移和耐药,直至晚期恶病质的全过程。站在肿瘤全生命周期的视角开展研究有助于我们深入理解肿瘤发生、发展及演变的机制和规律,及时发现并干预肿瘤的早期发生,制定精准的治疗策略,预警肿瘤的复发和转移,提高肿瘤三级预防的针对性和有效性。此外,全周期管理在关注肿瘤防治的同时,更应强调治疗过程中的器官功能保护和恢复、心理健康,提高患者生活质量,让患者回归社会,重返工作岗位。因此,关注肿瘤全生命周期发生、发展和演变是提高肿瘤综合防治水平的关键。

涵盖肿瘤全生命周期的临床队列和样本库的建立是推动肿瘤发生和演进研究的重要举措之一。针对如结直肠癌、肺癌等具有明确癌前病变的癌症,通过比较正常组织、癌前病变和终末期癌症样本,精确描绘肿瘤早期演进阶段的克隆选择、关键分子事件及影像特征。其中最具代表性的是人类肿瘤图谱网络(Human Tumor Atlas Network, HTAN)计划<sup>[28]</sup>,该计划旨在通过一系列单细胞图谱,定义癌前病变向恶性肿瘤的转化、恶性肿瘤向转移性肿瘤的发展及肿瘤对治疗的反应。截至2024年8月,HTAN已收集2088名患者的8000多个肿瘤样本,



涵盖 21 种组织器官,构建了 14 种肿瘤的单细胞图谱,为后续研究开展积累了宝贵的临床资源,为中国建立类似数据库提供了范式。解析肿瘤动态演进规律的队列研究 TRACERx 由英国国家癌症研究所主导,是一项聚焦于非小细胞肺癌的前瞻性多中心队列研究。该研究首次覆盖了肿瘤演进的全周期,关注诊断、手术切除、肿瘤复发转移的全过程<sup>[29]</sup>。该研究对 421 名非小细胞肺癌患者的 1 644 个肿瘤区域进行基因组分析,追踪肿瘤变化,发现肿瘤的遗传多样性不仅源于基因变异,还与基因表达方式相关。基因表达差异影响术后复发风险;此外,特定基因突变模式与复发密切相关。通过 ctDNA 检测,研究实现了肿瘤 DNA 的实时监测,为复发或治疗效果不佳提供早期预警。目前该研究已扩展至黑色素瘤、前列腺癌和肾癌,以更全面探索肿瘤演进周期的分子机制及其对治疗和复发的影响。

近年来,中国也启动了多项大规模队列研究,如中国癌症基因组图谱(CBCGA)<sup>[30]</sup>、中国前列腺癌基因组和表观基因组图谱(CPGEA)<sup>[31]</sup>及中国人群肝癌图谱(CLCA)<sup>[32]</sup>,从多层次揭示了中国癌症患者的特有分子特征,为中国人群的肿瘤预防、诊断和治疗方案开发提供了科学依据。然而,这些队列大多为横断面研究,缺乏涵盖肿瘤发生和发展不同阶段的动态临床样本,因此在解析不同癌症类型的发生和演进分子机制方面,尚不足以提供充分的理论支持。我国应借鉴 HTAN 和 TRACERx 模式,开展中国人群的肿瘤全生命周期临床队列研究,收集早期至晚期多时间点样本,结合人工智能技术和多组学、多模式分析,精准阐明肿瘤发生发展和演变的全过程。这将为开发更有效的肿瘤预防、诊断和治疗策略提供坚实的理论支持,最大限度延缓肿瘤进展,提高治疗效果,甚至实现肿瘤治愈。

#### 4.2 采用更贴近临床的研究体系,推动新药研发与成果转化

转化研究在肿瘤治疗领域扮演着至关重要的角色,它不仅架起了基础科学与临床实践之间的桥梁,推动了肿瘤诊疗新策略的创新,还为实现精准医学提供了科学依据。如何进一步提高转化研究的效率,关键在于紧密围绕临床实际问题开展研究,采用更加贴近临床需求的研究体系和方法。通过深化基础研究与临床需求的结合,加强多学科的协同合作,能够缩短从实验室到临床应用的转化周期,提升研究成果的临床转化效能。

B2B(bedside to bench/bench to bedside)研究

模式有助于一开始就朝着具有临床实践意义的方向发展,从而提高科研成果的转化效率和成功率。王红阳院士团队的工作可作为这一研究体系的成功范式。胆管细胞癌是一种罕见但恶性程度极高的肿瘤,传统的治疗方法效果往往不尽如人意。王红阳院士团队在临床数据分析中发现,PTEN 缺失是胆管癌转移侵袭的重要危险因素,进一步,采用小鼠模型阐明了 PTEN 缺失通过增加蛋白酶体的数量并增强其活性从而促进胆管癌的恶性增殖。最后,通过高通量药物筛选明确了 PTEN 缺失的胆管癌对蛋白酶体抑制剂高度敏感。在上述实验结果的基础上,他们发起了一项应用蛋白酶体抑制剂 Bortezomib 治疗经一线化疗失败且 PTEN 缺失的胆管癌患者的 II 期、单臂临床研究(NCT03345303)。结果显示,Bortezomib 疗效优于标准二线方案。该治疗方案被《中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2024)》作为 2C 类推荐。这一研究通过深入的机制研究回答临床问题并提出解决方案(bedside to bench),随后又完成了从基础到临床(bench to bedside)的转化研究,真正践行了 B2B 研究模式,确保了研究成果快速、有效地转化<sup>[33]</sup>。

#### 4.3 多学科前沿技术深度交叉融合,助力外科技术精准化、智能化发展

肿瘤研究中诸多突破性研究成果均源于多学科的深度融合与应用。例如,影像学手段与放射治疗技术实现了精准的肿瘤定位与分期;病理学与分子生物学技术帮助识别肿瘤的分子特性和生物标志物;液体活检监测血液中肿瘤相关物质促进了早期诊断和治疗进展评估;基因组测序结合生物信息学与数据科学,为个性化治疗方案提供支持;化学、材料科学和生物医学工程整合开发新型药物递送系统与生物材料,提升了药物靶向性和生物相容性。这些研究成果已或即将应用于临床,推动肿瘤早期诊断、精准治疗和疗效评估领域的发展。由此可见,依托多学科技术优势,推动跨学科交叉融合开展研究,已在肿瘤早期诊断、治疗、疗效评估和药物研发等方面显现出巨大潜力,应当作为肿瘤研究新范式的重要特征加以提倡。

信息科学的快速发展为外科手术发展带来了新的可能,催生了新兴的研究范式。张旭院士团队结合了我 5G+互联网专线现代通信技术,发挥了远程手术系统低延时和高稳健性的优势,实现了低延时、高精度、高稳定性的跨洲际远程手术操作<sup>[34]</sup>。例如,2024 年 6 月,张旭院士团队在意大利罗马通



过国产远程手术机器人,成功完成了跨亚欧大陆的首例“全球最远距离”远程前列腺癌根治手术,标志着我国在远程外科研究领域已跻身世界前列<sup>[35]</sup>。这一成果正是机器人手术、远程通讯、人工智能等新技术和新理念交叉融合下催生的,为我国医药事业在国际社会上赢得更多的支持与认可。

在人工智能辅助临床决策方面,基于人工智能的临床决策支持系统(Clinical Decision Support System, CDSS)<sup>[36]</sup>借助临床数据库尤其是血清学、影像学、病理学和分子及其蛋白质组学资料,通过优化各种算法以实现大数据智能化分析,以人机交互的方式来辅助医生实现临床决策。陈孝平院士团队借助 CDSS 系统,实现了对肝硬化结节与早期肝癌的精准判定,构建基于高分辨静态 CT 微血管侵犯预测模型,建立根据肿瘤位置和大小及周围血管组织情况的手术切除范围精确规划模型和肝癌手术后生存期预测模型等,形成了围手术期人工智能临床决策系统中一些成熟的技术标准<sup>[37]</sup>。陈孝平院士团队同时利用影像图片特征、临床检测和病理数据构建术后高侵袭性复发预测多模态模型,再利用影像图片和临床检测数据反推术前多模态模型,模型预测稳定性良好,取得了良好的临床应用效果。未来,肿瘤学研究将依托肿瘤学专家、数据科学家和工程师等领域专家的协作,通过多学科交叉与融合,共同推动肿瘤诊治的快速发展。

### 5 临床问题驱动的肿瘤研究新范式的内涵与特征

当今科技发展日新月异,科学领域正以前所未有的速度迈进大科学的新时代。新的科学技术前沿如雨后春笋般不断涌现,各学科间的界限日益模糊,交叉融合成为推动知识创新的关键力量。医学研究作为关乎人类健康与福祉的重要领域,其内容、方法及目标正经历着实质性的变革。当前,传统的研究模式已难以满足复杂疾病,尤其是以肿瘤为代表的重大疾病的防治需求,科学研究范式因此正在经历着深刻的变革。“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”也正是在这样的背景下应运而生,它强调以患者为中心,采用多学科交叉融合的研究手段,贴近临床病理特征的研究体系开展全程动态观察研究,阐明临床中肿瘤预防、诊断、治疗瓶颈背后的关键科学问题,以推动诊疗技术的进步,最终降低肿瘤的发病率与死亡率(图 1)。具体而言,新范式的核心内涵主要体现在以下几个方面:

(1) 以临床问题为导向:强调研究问题应源自临床实践中的真实需求,科研人员须深入临床一线,与临床团队紧密合作,识别并提炼出具有迫切解决意义的研究课题,确保研究具有高度的针对性和实际应用价值。

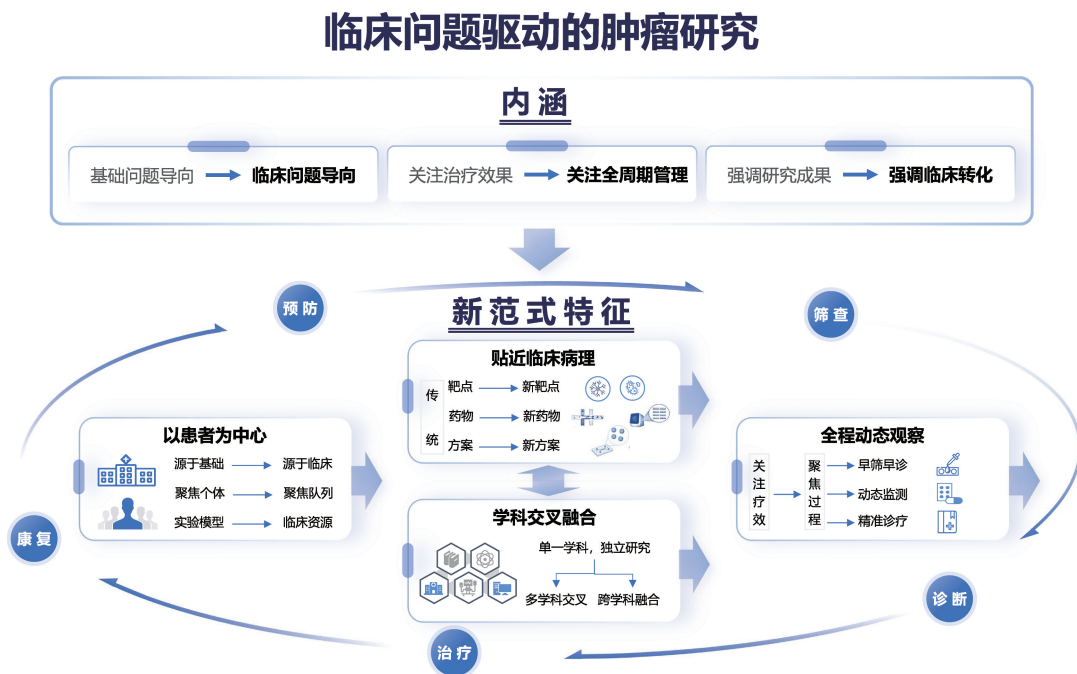


图 1 肿瘤研究新范式的内涵与主要特征

Fig. 1 The Essentials and Characteristics of Novel Paradigm of Tumor Research

(2) 从治疗关注转向全周期管理:不仅关注肿瘤的早期发生与发展,还要探索早筛、早诊技术的创新,旨在对疾病的全周期进行有效干预,提高治疗效果,延长患者生存期。此外,强调对患者康复期的管理,力求形成一个涵盖预防、诊断、治疗和康复的综合防治体系。

(3) 推动科研成果的临床转化:科研工作的目标不再局限于发表学术论文或理论突破,而是注重科研成果转化为可直接改善临床实践、提升患者生活质量的应用,力求实现科学研究与临床应用的无缝衔接。

基于上述核心内涵,新范式呈现出以下特征:

(1) 以患者为中心:强调以个体患者和人群为研究对象,围绕患者需求展开研究,确保研究内容和方向直接响应临床需求。

(2) 贴近临床病理特征:充分利用临床资源,包括患者病历、影像资料和生物样本,构建更为真实、可靠的研究体系及动物模型,精准模拟肿瘤的发生和发展过程,为临床治疗提供科学依据。

(3) 学科交叉融合:更强调物理、化学、生物、信息科学等多个学科前沿技术的交叉融合,推动肿瘤研究的深度与广度,促进跨学科合作与技术创新。

(4) 全程动态观察:通过长期跟踪研究肿瘤的发生、发展和转移过程,收集并分析大量临床标本和随访数据,揭示肿瘤的内在发生机制,为精准医疗和个体化治疗提供重要支持。

我们有理由相信,“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”将以其独特的视角和前瞻性的创新理念,引领我国肿瘤研究走向一个新的高度。这一新范式的成功推广与广泛应用,将深刻改变肿瘤防治的全貌,为肿瘤的早筛早诊、有效治疗及全面康复全周期提供科学依据和有力支撑。同时,它也将为《健康中国行动—癌症防治行动实施方案(2023—2030年)》的顺利实施提供坚实的保障,助力我国构建更加完善的癌症防治体系。此外,新范式还将极大地促进肿瘤治疗靶点的高效发现,为原创新药的研发开辟新的路径,推动医药产业的快速发展,为国民经济的持续增长注入新的动力。更为重要的是,它所展现出的跨学科融合、以患者为中心、注重成果转化的研究思路与方法,将在其他重大慢性疾病的防控工作中发挥借鉴作用。总之,“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”不仅将为《“健康中国2030”规划纲要》

所设定的宏伟战略目标提供坚实的理论基础与实践指导,也必将助力我国构建更加完善的肿瘤防治体系,为健康中国的美好愿景奠定坚实而稳固的基石。

**致谢** 感谢付静副研究员、张万广主任医师、顾良友副主任医师为“国内外临床问题为导向的转化研究范例及启示”做的内容梳理,感谢李梦侠主任医师、贾馨竹副主任医师在综述起草中做的内容梳理,感谢邢晓芳研究员、张占国教授、王斐研究员、李因涛副主任医师对本次“双清论坛”筹办及会议成果梳理给予的大力支持。

## 参 考 文 献

- [1] Zeng HM, Zheng RS, Sun KX, et al. Cancer survival statistics in China 2019—2021: A multicenter, population-based study. *Journal of the National Cancer Center*, 2024, 4(3): 203—213.
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024, 74(1): 12—49.
- [3] Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995—2014 (ICBP SURVMARK-2): A population-based study. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(11): 1493—1505.
- [4] Li RY, Du YQ, Chen ZH, et al. Macroscopic somatic clonal expansion in morphologically normal human urothelium. *Science*, 2020, 370(6512): 82—89.
- [5] Wang F, Ruan DY, Xu RH. Challenges and opportunities in oncology drug development and clinical research in China. *Cell*, 2024, 187(7): 1578—1583.
- [6] Liu K, Cui JJ, Zhan Y, et al. Reprogramming the tumor microenvironment by genome editing for precision cancer therapy. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 98.
- [7] Bell HN, Zou WP. Beyond the barrier: Unraveling the mechanisms of immunotherapy resistance. *Annual Review of Immunology*, 2024, 42: 521—550.
- [8] Yi M, Zheng XL, Niu MK, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: Current advances and future directions. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 28.
- [9] Montégut L, López-Otín C, Kroemer G. Aging and cancer. *Molecular Cancer*, 2024, 23(1): 106.
- [10] Zhao LT, He R, Long HX, et al. Late-stage tumors induce anemia and immunosuppressive extramedullary erythroid progenitor cells. *Nature Medicine*, 2018, 24(10): 1536—1544.

- [11] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100(1):57–70.
- [12] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 2011, 144(5):646–674.
- [13] Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 2022, 12(1):31–46.
- [14] Vendramin R, Litchfield K, Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond. *The EMBO Journal*, 2021, 40(18): e108389.
- [15] Seferbekova Z, Lomakin A, Yates LR, et al. Spatial biology of cancer evolution. *Nature Reviews Genetics*, 2023, 24(5): 295–313.
- [16] Vitale I, Shema E, Loi S, et al. Intratumoral heterogeneity in cancer progression and response to immunotherapy. *Nature Medicine*, 2021, 27(2): 212–224.
- [17] Pérez-González A, Bévant K, Blanpain C. Cancer cell plasticity during tumor progression, metastasis and response to therapy. *Nature Cancer*, 2023, 4(8): 1063–1082.
- [18] Plaks V, Kong NW, Werb Z. The cancer stem cell niche: How essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3): 225–238.
- [19] Swanton C, Bernard E, Abbosh C, et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell*, 2024, 187(7): 1589–1616.
- [20] Long HX, Jia QZ, Wang LY, et al. Tumor-induced erythroid precursor-differentiated myeloid cells mediate immunosuppression and curtail anti-PD-1/PD-L1 treatment efficacy. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 674–693. e7.
- [21] Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Cancer-associated cachexia—understanding the tumour macroenvironment and microenvironment to improve management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2023, 20: 250–264.
- [22] Pati S, Irfan W, Jameel A, et al. Obesity and cancer: A current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. *Cancers*, 2023, 15(2): 485.
- [23] Qu M, Zhang GX, Qu H, et al. Circadian regulator BMAL1; CLOCK promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma by controlling apoptosis and cell cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2023, 120(2): e2214829120.
- [24] Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: A population-based cohort study. *Blood*, 2021, 137(14): 1959–1969.
- [25] Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*, 2021, 374(6575): 1632–1640.
- [26] Gao Q, Zhu HW, Dong LQ, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2019, 179(2): 561–577. e22.
- [27] McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 2020, 577(7788):89–94.
- [28] Rozenblatt-Rosen O, Regev A, Oberdoerffer P, et al. The human tumor atlas network: Charting tumor transitions across space and time at single-cell resolution. *Cell*, 2020, 181(2): 236–249.
- [29] Bailey C, Black JRM, Reading JL, et al. Tracking cancer evolution through the disease course. *Cancer Discovery*, 2021, 11(4): 916–932.
- [30] Jiang YZ, Ma D, Jin X, et al. Integrated multiomic profiling of breast cancer in the Chinese population reveals patient stratification and therapeutic vulnerabilities. *Nature Cancer*, 2024, 5(4): 673–690.
- [31] Li J, Xu CL, Lee HJ, et al. A genomic and epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations. *Nature*, 2020, 580(7801): 93–99.
- [32] Chen L, Zhang C, Xue RD, et al. Deep whole-genome analysis of 494 hepatocellular carcinomas. *Nature*, 2024, 627(8004): 586–593.
- [33] Jiang TY, Cui XW, Zeng TM, et al. PTEN deficiency facilitates gemcitabine efficacy in cancer by modulating the phosphorylation of PP2Ac and DCK. *Science Translational Medicine*, 2023, 15(704): eadd7464.
- [34] Wang Y, Ai Q, Zhao WY, et al. Safety and reliability of a robot-assisted laparoscopic telesurgery system: Expanding indications in urological surgery. *European Urology*, 2024, 85(5): 506–507.
- [35] 央广网. 里程碑时刻——从罗马到北京,双向通讯距离超2万公里,国产机器人跨洲远程手术圆满成功. (2024-06-11)/[2024-12-01]. [https://health.cnr.cn/jkzt/ylxb/gczg/20240611/t20240611\\_526739401.shtml](https://health.cnr.cn/jkzt/ylxb/gczg/20240611/t20240611_526739401.shtml).
- [36] Sim I, Gorman P, Greenes RA, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2001, 8(6): 527–534.
- [37] 人民网. 中国临床决策辅助系统计划性肝切除专家委员会在上海成立. (2018-11-27)/[2024-12-01]. <http://health.people.cn/n1/2018/1127/c14739-30428306.html>.



## A Clinical Practice-Driven Novel Paradigm of Tumor Research

Bo Zhu<sup>1</sup> Rong Shi<sup>2</sup> Gang Yao<sup>2</sup> Xu Zhang<sup>3\*</sup> Xiaoping Chen<sup>4\*</sup> Hongyang Wang<sup>5\*</sup>

1. Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

2. Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

3. Department of Urology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100089, China

4. Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

5. Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 201712, China

**Abstract** Malignant tumors pose a significant public health threat, causing considerable morbidity and mortality, while also imposing a substantial burden on socio-economic development. In China, the five-year survival rate for cancer patients remains markedly lower than that in Europe and North America, highlighting the urgent need to strengthen national cancer prevention and control strategies. Currently, the world has entered the era of big data, and tumor research is presented with both unprecedented opportunities and substantial challenges. Traditional research models, which prioritize basic knowledge discovery, have hindered the effective translation of scientific findings into clinical practice. To address this gap and enhance the efficiency of tumor research translation, the National Natural Science Foundation of China organized the “New Paradigm of Tumor Research Driven by Clinical Problems” Shuang-Qing Forum. The forum critically addressed key challenges in tumor prevention, diagnosis, treatment, and drug development, while exploring the essential principles and unique characteristics of the emerging “new paradigm” in tumor research. This article seeks to summarize the key outcomes of the forum, provide an overview of the current state of cancer prevention and treatment in China, discuss major scientific challenges, critique the limitations of traditional research paradigms, and outline the goals and features of the new paradigm. Ultimately, it aims to offer theoretical insights to support the high-quality development of tumor research in China and inform the forward-looking allocation of scientific funding.

**Keywords** tumor prevention and treatment; clinical practice; translation research; novel paradigm

**张旭** 中国科学院院士,解放军总医院泌尿外科医学部专业技术少将主任、主任医师、教授,博士生导师。我国泌尿外科腹腔镜和机器人技术的奠基人。全军科技领军人才,全军战创伤重点实验室主任。研究方向为泌尿系统肿瘤的微创手术治疗、基础及转化研究。获国家科学技术进步奖二等奖 2 项。

**陈孝平** 中国科学院院士,华中科技大学同济医学院名誉院长,华中科技大学同济医学院附属同济医院外科学系主任、肝胆胰外科研究所所长。在肝胆胰外科领域做出了较系统的创新性成果,为全球肝胆胰外科的发展和进步作出了杰出贡献。获得国家科学与技术进步奖二等奖、国家级教学成果奖二等奖等奖项。

**王红阳** 中国工程院院士,发展中国家科学院院士,教育部长江特聘教授。国家肝癌科学中心创始主任、上海东方肝胆外科医院肿瘤临床医学中心主任,海军高端科技创新团队负责人。长期坚持面向临床重大需求开展引领前沿的基础与临床研究,形成了基础研究和诊疗新技术研发两大特色。

**朱波** 博士生导师、教授、主任医师,陆军军医大学第二附属医院肿瘤科主任。围绕“肿瘤免疫调控细胞分子机制与精准免疫治疗”开展研究,主持国家自然科学基金青年科学基金项目(A类)等项目 23 项。获国家自然科学基金二等奖、重庆市自然科学奖一等奖等奖项。

(责任编辑 陈鹤 张强)

\* Corresponding Authors, Email: xzhang301@163.com; chenxpchenxp@163.com; hywangk@vip.sina.com