

· 肿瘤治疗研究 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250227.008

## 肿瘤临床科学研究新范式\*

樊嘉\*\* 高强 董良庆

复旦大学附属中山医院 肝胆肿瘤与肝移植外科, 上海 200032

**[摘要]** 伴随着生命科学技术的飞速发展,临床肿瘤学的科研范式的转变引领着前所未有的创新突破,数据驱动型科研方法已经成为推动肿瘤研究的核心力量,从传统的还原论思维到如今的多维度组学数据分析和高通量靶点筛选验证,正迎来类似历史性转折。尤其是在肝癌诊治领域,基础研究与临床实践的深度融合,推动了肝癌突破性创新与渐进性演化协同促进的“双轨驱动”新科学范式的发展,并在早期筛查、新治疗靶点挖掘以及个体化诊治方面都取得显著进展。新的临床科研范式正以前所未有的速度重塑肿瘤学的前沿,助力突破了传统科研范式的局限,为肿瘤诊疗开辟了创新路径。

**[关键词]** 科学研究范式;数据驱动;突破性研究;渐进性研究;精准医学

随着科学技术的飞速发展,生命科学领域正在经历前所未有的变革。肿瘤作为威胁人类健康的首要疾病之一,其临床科学研究也迎来了新的变革。科研范式是常规科学所赖以运作的理论基础和实践规范,随着科学的发展以及外部环境的推动,人类的科学研究已经经历了经验科学、理论科学、计算科学以及数据科学四类范式<sup>[1]</sup>。传统上,肿瘤研究主要依赖于还原论方法,即通过分解复杂的生物系统来理解其组成部分<sup>[2]</sup>。然而,这种单一的方法已经无法满足现代肿瘤研究的需求。近年来数据驱动的肿瘤学研究取得的瞩目成果,展现了“干湿”融合驱动创新研究在解决生命科学重大问题方面的巨大潜力。可以看出,如今科研范式的发展正站在类似“哥白尼革命”般的历史交汇点,基本理论与方法即将迎来颠覆性的变革。本文从科学研究范式在临床中的应用发展规律出发,分析了近年来基础机制研究与大数据驱动的肿瘤生物学高通量挖掘对科研范式变革的应用,并通过结合肝癌突破性研究(“0”到“1”)

和渐进性研究(“1”到“100”)的诊治进展相关的新科研范式进行了展望。

### 1 科学研究范式的演化

科学研究范式是指在特定历史时期和环境中,科学共同体所遵循的理论、方法和实践规范,构成了科学探索的基础框架和方法论。范式的建立不仅帮助科研人员更高效地组织研究工作,还提升了科学研究的准确性和可靠性。然而,随着时代的变迁和科学认知的深化,研究范式并非一成不变,而是不断演化与更新。正如科学哲学家托马斯·库恩(Thomas Kuhn)所言,科研范式的转变通常源于旧范式在解决复杂问题时的局限性,迫使科学界重新思考并探索新的思维模式和技术手段<sup>[3]</sup>。迄今为止,科学研究范式经历了多个阶段的演化,图灵奖得主吉姆·格雷(Jim Gray)总结了科学研究范式的四个重要发展阶段:经验范式、理论范式、计算科学范式和数据科学范式。这些范式的演进为科学家应对日

收稿日期:2024-12-04;修回日期:2025-02-21

\* 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: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

**引用格式:**樊嘉, 高强, 董良庆. 肿瘤临床科学研究新范式. 中国科学基金, 2025, 39(1): 14-23.

Fan J, Gao Q, Dong LQ. A new paradigm for clinical cancer research. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 14-23. (in Chinese)

益复杂的研究问题提供了不同层次的支持。(1) 经验范式：以经验主义和实验为主导，强调通过观察自然现象并进行实验总结，推动技术和理论的发展。(2) 理论范式：随着实验条件的限制，科学家转向理论推演，通过建模和归纳分析探索自然规律的内在原理。(3) 计算科学范式：随着理论复杂性和实验验证难度的增加，尝试利用计算机构建复杂算法模型，模拟解决复杂的自然现象。(4) 数据科学范式：伴随组学技术的发展，数据科学范式逐渐主导科学研究，它通过多维组学大数据驱动发现规律，结合理论、实验和模拟手段，能够揭示隐藏在数据中的深层关系<sup>[1]</sup>。这种范式演进的最终阶段——数据科学范式，正在生物医学领域展现出前所未有的变革力量。当海量基因组、转录组和蛋白质组数据以前所未有的规模和精度涌现时，传统研究方法的局限性愈发明显，而数据驱动的科学范式恰好为此类复杂系统的解析提供了新路径。

在生命科学最富挑战性的肿瘤研究领域，这种以数据为核心的研究模式正在重构整个科研图景。它不仅突破了传统实验和理论推演的物理边界，更通过跨维度数据的深度整合，为理解癌症这种多因素、动态演变的复杂疾病开辟了新维度。通过大数据和人工智能的结合，肿瘤研究不再仅仅依赖传统的实验和理论推导，而是通过精准的数据分析从整体和全局观揭示肿瘤发生和发展的规律，为加速疾病诊断、优化治疗方案以及实施精准治疗提供了强有力支持<sup>[4-6]</sup>。比如，基于大规模基因组测序在发现新潜在治疗性靶点中发挥关键作用，如肺癌中的 *EGFR* 变异、黑色素瘤中的 *BRAF* 变异、卵巢癌中的 *BRCA1/2* 变异以及胆管癌中的 *FGFR2* 融合变异。

## 2 临床研究依赖于创新的科研范式

随着研究技术的迅速发展，临床肿瘤学研究范式正在经历前所未有的变革，传统的单一观察与实验验证模式正与以数据为核心的多维度科研方法快速融合，极大提升了靶点挖掘、治疗验证以及人群应用的前阶段验证效率。

### 2.1 数据驱动型临床肿瘤学研究技术路径及其挑战

利用临床真实世界患者大数据和以及深度学习融合分析等技术，从海量的实验组学、表观组学等数据中揭示肿瘤的潜在发展规律。这种方法不仅能够加速科研进程，还能发现传统方法难以察觉的新规

律。常见的技术手段包括：(1) 多组学数据：通过整合基因组学、转录组学、蛋白质组学、空间组学和代谢组学等多维组学数据，全面解析肿瘤的生物特征，有助于发现新的生物标志物和治疗靶点。例如，通过整合基因表达谱和蛋白质修饰数据，揭示肿瘤细胞在不同微环境下的动态变化，为个性化治疗提供依据<sup>[7,8]</sup>。(2) 临床大数据：利用电子病历、影像学数据和病理信息、治疗应答特征等临床大数据，构建肿瘤患者的综合档案并识别出患者间的个体差异<sup>[9,10]</sup>。结合临床决策支持系统 (CCDS)<sup>[11]</sup>，为肝癌个性化治疗以及预测预后和治疗应答等提供依据。(3) 人工智能等创新算法：通过深度学习等技术，AI 在肿瘤影像诊断 (如 CT/MRI 的肝癌自动分割)、药物组合筛选、动态疗效监测等领域取得广泛应用<sup>[4]</sup>。

但是，数据驱动型临床肿瘤学技术的应用潜藏多重风险与挑战，包括：(1) 伦理层面，遗传数据采集与共享易引发隐私泄露 (如基因信息滥用导致保险歧视)；(2) 算法偏见 (如训练数据中地域或人种分布不均) 可能加剧健康不平等，AI 决策的“黑箱”特性更衍生责任归属困境；(3) 技术层面，多组学数据复杂性易致临床误判 (如过度解读意义未明变异)，AI 对抗样本攻击风险 (如影像数据篡改) 直接威胁诊断安全性；(4) 经济层面：高通量测序、AI 开发及数据平台运维的高成本可能扩大医疗资源鸿沟，基层机构面临技术可及性障碍。因此，实现数据驱动技术的可持续发展亟须建立多学科协同治理框架。

### 2.2 创新科研范式在临床实践中的应用

临床肿瘤学研究正在经历由传统科研范式向数据驱动型科研范式的转变。通过多组学数据整合、系统生物学建模等手段，在肿瘤的早期诊断、个体化治疗以及克服复发耐药机制的研究都取得了突破性进展，推动癌症治疗向精准医疗和个体化治疗迈进。

#### 2.2.1 肝癌早期筛查和无创追踪

数据驱动型科研范式能够在肿瘤的预防和早期筛查中发挥重要作用，特别是近年来取得长足发展的液体活检在肝癌中的应用。一方面，通过肿瘤特异性 miRNA 以及 cfDNA 甲基化等指标可实现肿瘤的早期筛查和诊断<sup>[12,13]</sup>；另一方面，通过分析血液中的循环肿瘤细胞 (CTC) 和游离 DNA (ctDNA) 等肿瘤产物<sup>[14,15]</sup>，可充当肿瘤基因组景观的动态“放大镜”，提供肿瘤演变的实时突变谱图并追踪疾病进展

和治疗反应,已为癌症早期诊断带来了突破性进展。

### 2.2.2 肝癌个性化精准治疗逐步发展

多项研究已揭示了肝癌的突变特征,包括高频驱动变异(TERT 启动子、TP53 以及 CTNNB1)、染色质拷贝数变异(1q 和 8q 扩增,4q/8p/16p/17p 丢失)以及通路失调(WNT 通路、mTOR 以及 MAPK 级联通路等)<sup>[7,16,17]</sup>,但对这些分子驱动变异的理解尚未转化为可治疗的医学实践。针对肝细胞癌,除了当前一线治疗方案中包含的免疫检查点抑制剂以及多激酶抑制剂(TKI)外,针对肝癌其他驱动变异通路的研究也正如火如荼开展中。

### 2.2.3 克服肿瘤复发和耐药

肝癌治疗一直面临着靶免药物选择和耐药性的双重挑战。多维组学解析逐步揭示肿瘤免疫微环境的动态演变,用于预测免疫治疗的疗效及其耐药机制,包括肿瘤突变负荷、抗原提呈通路的变异以及 T 细胞活性状态等因素如何影响 ICI 治疗效果<sup>[18,19]</sup>。通过利用转录组学、免疫荧光技术和质谱分析等高通量技术,构建免疫治疗应答预测模型以指导临床患者分层用药<sup>[20-22]</sup>。此外针对 TKI 耐药患者,通过 CRISPR-Cas9 敲除筛选等高通量技术揭示了 EGFR 通路的反馈激活可能限制肝癌对仑伐替尼的治疗反应,从而提出了联合使用 EGFR 抑制剂与仑伐替尼的可能性<sup>[23]</sup>。这一研究不仅丰富了我们对肿瘤微环境与治疗反应之间关系的理解,也为优化现有治疗策略提供了切实可行的科学依据。

## 2.3 新范式双轨驱动精准医学:突破性创新与渐进性演化协同革新

在当今肿瘤学的研究与治疗的新时代,我们正处于一个跨越性转折的关口,精准医学的未来仿佛已不再是一个遥远的目标,而是正一步步走向现实的路径。肿瘤治疗的革命性进展,正源自基础研究的源头创新(“0”到“1”)与临床模式的渐进优化(“1”到“100”)两大并行驱动力的协同作用。这种“双轨驱动”的新范式,不仅为科学研究和临床实践之间架起了更为紧密的桥梁,也为肿瘤学领域带来了前所未有的深刻变革。

### 2.3.1 结合源头创新基础研究(“0”到“1”)

从无到有的突破性探索。结合源头创新的基础研究主要聚焦于从零开始的原创性研究,这类研究往往能够在理论和技术上实现从无到有的突破,开辟全新的治疗路径。它们为临床诊疗提供了前所未有的突破性可能,并推动了肿瘤学领域的根本性变革。例如,因发现并应用于临床肿瘤治疗的 PD-1 负

向免疫调节机制而获得 2018 年诺贝尔生理学或医学奖的美国免疫学家詹姆斯·艾利森(James P Alison)和日本免疫学家本庶佑(Tasuku Honjo),以及通过基因工程改造 T 细胞识别肿瘤特异性抗原 CD19 CAR-T 疗法的 Carl June,通过源头创新变革了所在领域疾病治疗的标准范式。基础研究的目标不仅是了解肿瘤的基本机制,还包括识别潜在的治疗靶点,创造新的治疗手段,甚至改变疾病的诊断与预防方式。例如创新性的肿瘤检测技术、识别基因组学变异衍生的新治疗靶点、靶向肿瘤微环境/免疫亚群新靶点等。

### 2.3.2 变革现有肿瘤诊疗模式(“1”到“100”)

技术演进与治疗模式的持续优化。与源头创新基础研究突破性探索不同,变革现有肿瘤诊疗模式主要通过技术演进和临床经验的积累,实现渐进性的发展和优化。该方向强调在已有治疗方法的基础上,进行持续的创新与改进,最终实现治疗效果的提升和患者生存质量的提高。通过新的科学研究范式,不断完善现有诊疗方案,优化治疗路径,最终提升临床疗效。包括免疫治疗演进以及联合治疗策略探索和多学科协作综合治疗等。

尽管当前肿瘤研究和临床治疗模式已经取得了显著进展,但仍然面临诸多挑战。首先,如何在突破性的基础研究成果和渐进性的技术进步之间找到平衡,使得新的治疗方法和技术能够顺利进入临床应用,是一个亟待解决的问题。其次,尽管免疫治疗和靶向治疗已经取得了显著的疗效,但不同患者的治疗反应差异依然存在,如何进一步提高治疗的精准性和个体化程度。因此,接下来将以该双轨多模组学研究新范式下,阐述本中心在肝癌领域所取得的部分进展。

## 3 “1”到“100”的渐进性研究:以现有诊疗为起点,创新联合策略

肝细胞癌(HCC)和肝内胆管癌(iCCA)是两种最常见且疾病负担较重的原发性肝脏恶性肿瘤<sup>[24]</sup>。由于其高度异质性和患者个体化差异,单药方案(靶向或免疫)在大多数病例中应答率低且获益有限<sup>[25,26]</sup>。在这种需求下,联合治疗策略应运而生,成为肝细胞癌和肝内胆管癌治疗的突破性方向。通过结合靶向、免疫和化疗的协同抗癌机制突破了现有单药疗效天花板,显著提高了治疗的总体生存期(OS)和无进展生存期(PFS),展现出了明显的“1+1>2”的增效作用。

### 3.1 肝细胞癌联合治疗策略

肝细胞癌的发生受乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、酒精性肝病和代谢性肝病等多重危险因素的影响<sup>[27]</sup>。对于早期肝癌患者,肿瘤完全手术切除(R0)仍是首选的治愈性治疗手段。然而,约 70% 的患者在诊断时已为晚期,此时治愈性治疗往往无法奏效<sup>[28]</sup>。此时,靶向治疗与免疫治疗的联合应用成为改善晚期肝癌预后的关键策略<sup>[29]</sup>。

#### 3.1.1 靶向单药面临局限性

靶向药物如仑伐替尼(Lenvatinib)和索拉非尼(Sorafenib)已广泛用于肝细胞癌的治疗并取得了较好的疗效,通过抑制多种受体酪氨酸激酶(RTK)如 VEGFR 和 PDGFR $\beta$  等可有效抑制肿瘤生长,但其单药疗效在许多患者中无法持续,尤其是对于肿瘤微环境较为复杂的晚期肝癌患者,在 LEAP-002 研究中仑伐替尼单药中位 OS 为 19.2 个月<sup>[30]</sup>。免疫检查点抑制剂(ICIs),如纳武单抗(Nivolumab)<sup>[25]</sup>、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)<sup>[31]</sup>、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)<sup>[32]</sup>、替雷利珠单抗(Tislelizumab)<sup>[33]</sup> 等,其中部分单药获批为肝细胞癌二线治疗方案。然而,单一的免疫治疗整体应答率仍偏低,特别是在那些免疫微环境抑制较强的患者群体中,疗效往往受到显著限制。

#### 3.1.2 靶向联合突破疗效天花板

免疫治疗与靶向治疗的联合使用,成为肝细胞癌治疗的一个重要发展方向。针对晚期不可切除肝细胞癌的患者,阿替利珠单抗(Atezolizumab)联合贝伐单抗(Bevacizumab)可显著改善总生存期(19.2 个月)(IMbrave150 研究)<sup>[34]</sup>,开启了从单药治疗向以免疫治疗为基础的联合治疗方向转换,随后 ORIENT-32 研究(达伯舒联合达攸同)以及 CARES-310(卡瑞利珠联合阿帕替尼)均显示出该联合方案较高的临床价值<sup>[35,36]</sup>,并已写入国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗指南》,作为晚期肝癌的标准一线治疗方案<sup>[37]</sup>。此外,ICI 与 TKI 组合也显示出了良好的协同效应。仑伐替尼联合帕博利单抗(LEAP-002 研究,中位 OS 为 26.3 月)以及卡博替尼联合阿替利珠单抗(COSMIC-312 研究)一线治疗肝癌的客观缓解率 PFS 均显著高于单纯靶向药<sup>[30,38]</sup>,但未均达到预设的研究终点,在后续研究中需要进一步探索。此外,靶向联合治疗提供的更高抗肿瘤活性,使得部分晚期或初始不可切除肝癌患者在治疗后出现肿瘤明显缩小甚至肿瘤降期,从而可以获得根治性手术的机会,在我们纳入的 63 名

晚期肝癌患者使用 TKI 联合 PD-1 治疗后,24% 的不可切除患者获得手术切除机会,手术患者的 2 年生存率高达 95.8%,极大改善了晚期肝癌的预后结局<sup>[39]</sup>。

综上所述,免疫联合抗血管生成、免疫联合靶向治疗等策略在肝细胞癌治疗中已展现出强大的协同效应,成为提高治疗效果、延长生存期的关键方向。

### 3.2 肝内胆管癌联合治疗策略探索

肝内胆管癌作为第二大原发性肝脏恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[40]</sup>,iCCA 的早期诊断困难、恶性程度高。虽然可以采取手术、化疗、放疗、介入治疗、靶向和免疫治疗等多种治疗方式,五年生存率仅为 10%~23%<sup>[41]</sup>。因此亟须开发新的治疗策略或者联合方案以改善 iCCA 患者预后。

#### 3.2.1 传统化疗应答率不足

吉西他滨联合顺铂(GC 方案)已被广泛应用于不可切除或转移性肝内胆管癌患者,ABC-02 研究显示 GC 方案在中位 OS 和 PFS 方面均表现出较好的疗效(11.7 个月和 8 个月)<sup>[42]</sup>。其他化疗方案,包括吉西他滨联合替吉奥(GS 方案)和卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX 方案)也显示出不低于 GC 方案的疗效<sup>[43,44]</sup>。因此,化疗方案可作为不可切除 iCCA 患者转化治疗的基本方案。然而,单纯化疗方案在延长生存期方面的作用仍有限,近年来进一步探索了免疫治疗在肝内胆管癌中的应用,KEYNOTE-158 研究表明帕博利珠单抗治疗 iCCA 患者能够获得较好的临床疗效,中位 OS 和 PFS 分别达到 24.3 个月和 4.2 个月,特别是针对 MSI-H/dMMR 的晚期胆管癌患者<sup>[45]</sup>,据此 NCCN 指南推荐使用帕博利珠单抗作为 iCCA 二线及以上治疗药物<sup>[46]</sup>。

#### 3.2.2 化疗联合免疫取得 iCCA 治疗突破

为了突破现有化疗疗效瓶颈,免疫治疗与化疗联合应用成为近年来的研究热点。TOPAZ-1 研究探索了吉西他滨联合度伐利尤单抗(Durvalumab)对比 GC 方案+安慰剂治疗晚期胆道癌的疗效,中位 OS 分别为 12.8 个月和 11.5 个月( $P < 0.05$ ),且与单独化疗相比,联合组可降低 20% 不可切除晚期或转移性胆道恶性肿瘤患者死亡风险<sup>[47]</sup>。同期,KEYNOTE-966 研究证明了帕博利珠单抗与 GC 方案联合治疗的疗效也具有显著的效果,中位 OS 达到 12.7 个月,进一步巩固了免疫联合化疗在胆道癌治疗中的突破性地位<sup>[48]</sup>。此外,本中心开展的特瑞普利单抗、仑伐替尼和吉西他滨联合奥沙利铂

(GEMOX)的“四药三联方案”治疗不可切除晚期 iCCA 的单臂、单中心 II 期临床试验数据显示患者客观缓解率 (ORR) 为 80%，中位 OS 为 22.5 个月<sup>[49]</sup>，在此基础上 III 期临床试验也已获得获批开展中。

由此可见，联合治疗方案的发展并非一蹴而就，而是在临床经验与基础研究支持下逐步推进发展的。肝内胆管癌的治疗，尤其是通过 GEMOX 方案与靶免治疗的结合，体现了这一渐进式研究的核心——不同治疗机制药物治疗的不断优化与组合。随着对免疫—化疗—靶向治疗的逐步理解，未来可能会涌现更多基于现有治疗方案的优化组合，进一步提高疗效并减少毒副作用。

### 3.2.3 基于分子图谱探索胆管癌治疗新策略

除了上述联合策略外，胆管癌具有一些独特的变异有望被精准靶向。基于构建的肝内胆管癌蛋白基因组分子图谱发现其由多个独立驱动基因所诱发的，包括 *TP53*、*KRAS*、*IDH1* 等突变以及 *FGFR2* 融合和 *HER2* 扩增等<sup>[8]</sup>。据此开展了多项针对胆管癌特定靶驱动的胆管癌临床试验，包括靶向 *FGFR2* 融合 (佩米替尼, CTR20201757)、*HER2* 扩增 (IAH0968, CTR20223087) 的多项临床试验。此外我们还发现携带 *TP53/KRAS* 双突变的病人预后最差，但该亚组亦存在 *CLDN18.2* 高表达的现象，由此针对该亚组患者靶向 *CLDN18.2* 有望实现免疫耐药肿瘤的有效控制。据此我们开展了 *CLDN18+* 免疫胆管癌临床试验，在剂量递增阶段观察到 6 位患者中的 3 位 (50%) 实现了 ORR，联合 PD-1 治疗具有良好的安全性和有效的抗肿瘤效果 (LM-302, NCT05994001)<sup>[50]</sup>。但由于临床试验数据有限，针对上述特定突变的胆管癌个体化治疗尚未达成共识。

## 4 “0”到“1”的突破性研究：探索肝癌原创诊疗策略

肝癌诊治进展同样离不开从“0”到“1”的源头创新，探索肿瘤发生的分子机制，寻找全新的治疗靶点，并探索有望成为革命性的治疗方案。随着技术的不断进步，单细胞测序、基因编辑技术等先进工具的使用，进一步加速了癌症早期筛查和个性化靶向治疗的实施。

### 4.1 创新肝癌早诊早筛技术体系

肝癌的早期诊断一直是肿瘤领域的重大挑战。当前，腹部超声 (US) 和甲胎蛋白 (AFP) 检测已被广

泛用于肝癌的筛查，但其敏感性和特异性依然无法满足早期肝癌诊断的需求，AFP 的检测灵敏度不足以有效识别所有患者，且针对原发灶不明确肿瘤无法实现精准溯源。针对这一难题，通过筛选肝癌外周血中特有的 miRNA 并构建肝癌早期诊断模型，灵敏度较甲胎蛋白提高了 30% (敏感度 81.8%，特异度 83.5%)<sup>[12]</sup>，基于此制备的国际首个 miRNA 肝癌检测试剂盒经多中心临床试验验证 ( $n=1812$ ) 后获国家药品监督管理局 (NMPA) 三类医疗器械注册证，目前已在全国超过 500 家三甲医院中进行肝癌早期筛查及临床诊治，每年筛选达 3 万余人次。

此外，肝癌的早期筛查也受益于基于 cfDNA 甲基化检测技术的飞跃。由于 DNA 甲基化等表观遗传信号具有高度组织特异性，因此可以有效地反映肿瘤所在位置的信息，使得泛癌种早期筛查和诊断及实现准确组织溯源成为可能。通过自主开发的基于单链建库技术的 cfDNA 甲基化检测技术平台 ELSA-seq，可实现超低量 DNA 的稳定建库，其敏感性是 NGS 和微滴式数字 PCR 敏感性的 10 倍以上<sup>[51]</sup>，进一步为基于 cfDNA 甲基化的泛癌种早筛提供了可靠的技术基础。基于此平台技术开展的多癌种早筛 THUNDER 中，ELSA-seq (覆盖 16.2 万个 CpG 位点) 检测了国内 6 种高发癌症 (肺癌、食管癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌和结直肠癌) 并实现了高性能的早筛预警，其特异性为 98.9%，敏感性为 69.1%，组织溯源的准确性为 83.2%，其中 I~II 期敏感性为 43.8%，在真实世界模拟中，该模型使 39.7%~46.4% 的晚期癌症提前到早期被诊断，5 年生存率相对增加了 33.1%~40.4%<sup>[13]</sup>。在此亮眼数据的基础上，用于前瞻性评估 6 种高发癌症 (肺癌、食管癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌和结直肠癌) 早期检测和早期干预可行性的 PREVENT 研究<sup>[52]</sup> 以及涵盖九大癌种的多中心研究加计划早筛 PREDICT 也正积极开展中<sup>[53]</sup>，有望为后续“一滴血验癌”临床应用奠定坚实基础。

### 4.2 探索靶向肝癌代谢的新治疗策略

除了早期筛查的技术开发应用，肝癌的治疗策略也正展露新的突破点。研究发现肝癌细胞的代谢重编程与其发生发展密切相关，这一发现为治疗策略的创新提供了新的突破口，特别是肝癌细胞在糖代谢中的异常调控以及免疫微环境的代谢紊乱。

肝癌细胞普遍表现出增强的糖酵解活性，这一现象被称为“Warburg”效应，这一代谢异常与肝癌的侵袭性和耐药性密切相关<sup>[54]</sup>。*CTNNB1* 基因突

变与糖代谢关键酶 ALDOA 的磷酸化紧密相连, ALDOA 的过度磷酸化促进了糖代谢途径, 支持了肝癌细胞的生长和增殖, 靶向 ALDOA 的糖代谢调控成为肝癌治疗的新方向<sup>[7]</sup>。此外, 肿瘤代谢通路的乳酸化修饰也参与肝癌代谢活性调控, 肝癌细胞中乳酸化修饰水平较高, 通过靶向代谢酶乳酸化修饰来间接调控肝癌代谢异常、抑制肿瘤生长将是潜在可行策略<sup>[55]</sup>。此外上海交大覃文新团队提出“one-two punch”疗法, 通过 CDC7 抑制剂诱导癌细胞衰老, 并通过 CDC7 抑制剂和舍曲林组合治疗<sup>[56]</sup>。

除了直接靶向肿瘤代谢外, 针对微环境中免疫细胞代谢重编程的深入解析也提供了潜在治疗切入点。解析发现转移性肝癌微环境中存在免疫抑制细胞(如 MRC1+CCL18+M2 样巨噬细胞)发生显著代谢重编程从而具有更强的转移潜能, 而术前新辅助化疗(NAC)可以阻断这种状态并恢复反应性患者的抗肿瘤免疫平衡<sup>[57]</sup>。针对免疫治疗耐药人群, IFN- $\alpha$  能够通过调节肿瘤免疫微环境中的糖代谢克服免疫治疗的耐药性, 因此提出 IFN- $\alpha$  联合 ICI 以显著提高肝癌免疫治疗的疗效<sup>[58]</sup>。此外, 针对 KRAS 突变型 iCCA 患者, 我们发现其特有的 IL1RN 剪切异构体(IL1RN-201/203)可重塑免疫炎症微环境, 并通过代谢产物介导 GZMB+CD8<sup>+</sup>T 细胞增加以及免疫抑制性中性粒细胞群体的减少, 促进免疫浸润和杀伤, 据此我们合成其功能类似物介素 1 受体拮抗剂(Anakinra)实现了免疫代谢干预<sup>[59]</sup>, 在后续研究中, 将尝试通过 mRNA 递送载体递送该型类似物有望实现对 KRAS 突变患者更佳的治疗效果。

#### 4.3 解析肝癌关键免疫组分功能以增强杀伤应答

除了传统的 T 细胞免疫应答杀伤外, 肝癌微环境其他免疫组分也以不同的方式参与了肿瘤-免疫交互链路中, 同样可作为肝癌免疫治疗的突破口, 特别是中性粒细胞和 B 细胞等关键免疫亚群的功能状态。经典免疫学中认为中性粒细胞主要参与机体炎症反应, 而在不同癌种中, 我们通过绘制泛癌中性粒细胞功能表型图谱, 发现抗原提呈型中性粒细胞(HLA-DR+CD74+)与促血管新生型中性粒细胞(VEGFA+SPP1+)具有不同的预后意义, 特别是 HLA-DR+CD74+ 型中性粒细胞具有强大的抗原提呈能力, 可对包括 KRAS<sup>G12V</sup> 来源新抗原解析免疫提呈给 T 细胞, 从而增强抗原特异性 T 细胞免疫杀伤, 因此通过富含亮氨酸的饮食策略或输注 HLA-DR+CD74+ 的中性粒细胞, 有望显著增强

肝癌免疫治疗的效果<sup>[60]</sup>。另一项肝癌中性粒细胞的研究也解释了靶向该亚群有助于大幅提高免疫治疗效果<sup>[61]</sup>。此外, 不同癌种中的 B 细胞也表现出显著异质性, 而肝癌中的 B 细胞主要来自滤泡外(EF)应答, 而不是生发中心(GC)应答, 这种差异与肝癌的免疫逃逸特性密切相关, 进一步解析这些 B 细胞表型发现 AtM B 细胞在肝癌中表现出抑制 T 细胞的免疫调节功能, 并且与免疫治疗的耐药性相关, 通过靶向这些免疫抑制性 B 细胞, 可恢复肝癌的免疫反应并改善治疗疗效<sup>[62]</sup>。此外通过激活肿瘤抗原特异性免疫, 可实现精准的免疫杀伤, 而肿瘤点突变(KRAS<sup>G12D</sup> 等)<sup>[63]</sup>、融合抗原(FGFR2::BICCA1 融合)<sup>[8]</sup>、肿瘤-睾丸抗原(POTEE)以及病毒抗原(例如 HBV)<sup>[64]</sup>均可诱导激活特异性 T 细胞扩增, 选择合适的抗原表位并放大其免疫应答将有望实现肿瘤的精准杀伤。因此, 通过增强肝癌肿瘤抗原的抗原提呈以及其特异性免疫反应有望成为新的治疗方向, 近期相关临床试验也取得了部分进展, 通过 PTCV(GNOS-PV02)编码最多 40 个肿瘤新抗原、IL-12 联合可瑞达用于晚期 HCC 患者, 实现了 ORR 达到 30%, 其中可在 86.4% 患者中引起新抗原特异性 T 细胞应答<sup>[65]</sup>。此外通过编码 27mer 长肽新抗原用于肝癌术后辅助复发的研究也表明, 肿瘤抗原可激活免疫反应构建抗复发屏障, 从而实现更长的无进展生存期(19.3 月)<sup>[66]</sup>。

#### 4.4 原创性药物靶点的研究进展

尽管肝癌的分子特征(如 TERT 启动子、TP53 和 CTNNB1 突变, 染色体拷贝数变异及 WNT/mTOR/MAPK 通路异常)已被多维度解析<sup>[7,16]</sup>, 部分针对这些肝癌新靶点的药物临床研究也正加速推进中:(1) FGFR4 激酶抑制剂: 肝癌特异性高表达 FGFR4 及其配体 FGF19(11% 患者扩增)<sup>[7]</sup>, 该通路激活不仅驱动肿瘤增殖, 还介导多激酶抑制剂耐药<sup>[67]</sup>。BLU-554 在 FGF19 阳性晚期肝癌中展现 17% 客观缓解率, 中位缓解持续 5.3 个月<sup>[68]</sup>, H3B-6527(NCT02834780)和 FGF401(NCT02325739)等早期临床试验也验证了靶向安全性<sup>[69-71]</sup>。(2) MET 抑制剂: MET 通路激活通过突变/扩增促进肝癌进展及耐药<sup>[7]</sup>, 但最终的 III 期临床试验( $n=1209$ )中, Tivantinib 未能延长索拉菲尼耐药患者生存<sup>[72]</sup>, 提示须突破传统抑制剂范式。研究转向开发高选择性 MET 抑制剂(卡马替尼)<sup>[73]</sup>, 或探索与免疫检查点抑制剂联用(NCT02795429), 为重塑 MET 靶向治疗策略提供新方向。

肝癌“0”到“1”的创新研究正深刻改变着肝癌的诊疗格局,通过 miRNA 和 cfDNA 甲基化技术的应用使得肝癌早筛实现质的飞跃;靶向肝癌代谢以及免疫微环境关键亚群,有望开辟新的治疗方向,提升免疫治疗的效果。

## 5 科研范式变革之前夜,更需要创新的科研范式且不断发展

近年来,肿瘤学领域的研究正进入前所未有的创新阶段,尤其是通过新技术和新治疗手段的突破性应用,推动了肿瘤诊疗的新研究范式。本中心近期发表评述文章中也指出肝癌微环境的异质性,特别是免疫细胞亚群的多样性和空间定位是影响治疗效果的关键因素,通过整合多维度多组学对肝癌微环境的全面理解,各学科交叉赋能探索包括新型治疗策略如 mRNA 疫苗、抗体偶联药物等,以及生物标志物驱动的临床试验,将有望为精准治疗注入新动力<sup>[74]</sup>。上述肝癌研究案例印证了数据驱动范式在基础—转化—临床三大环节中的贯通作用,这种螺旋式上升的创新路径正在重塑肿瘤研究的逻辑框架,在临床科学研究的未来,传统的单一数据科学范式正在转变为“人机融合”“多学科融合”的新范式,标志着肿瘤学研究的全新时代的到来,肿瘤治疗的突破性进展也将逐步实现并惠及临床实践。

### 参 考 文 献

- [1] Hey T, Trefethen A. The fourth paradigm 10 years on. *Informatik Spektrum*, 2020, 42(6): 441—447.
- [2] Strange K. The end of “naïve reductionism”: rise of systems biology or renaissance of physiology? *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2005, 288(5): C968—C974.
- [3] Kuhn TS, Hacking I. *The Structure of Scientific Revolutions*. Chicago: University of Chicago Press, 2012.
- [4] Jiang P, Sinha S, Aldape K, et al. Big data in basic and translational cancer research. *Nature Reviews Cancer*, 2022, 22: 625—639.
- [5] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646—674.
- [6] Rodriguez H, Zenklusen JC, Staudt LM, et al. The next horizon in precision oncology: Proteogenomics to inform cancer diagnosis and treatment. *Cell*, 2021, 184(7): 1661—1670.
- [7] Gao Q, Zhu HW, Dong LQ, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2019, 179(2): 561—577. e22.
- [8] Dong LQ, Lu DY, Chen R, et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Cell*, 2022, 40(1): 70—87. e15.
- [9] Xie DY, Ren ZG, Zhou J, et al. 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 2020, 9(4): 452—463.
- [10] Zheng BH, Liu LZ, Zhang ZZ, et al. Radiomics score: a potential prognostic imaging feature for postoperative survival of solitary HCC patients. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1148.
- [11] Lee KH, Choi GH, Yun J, et al. Machine learning-based clinical decision support system for treatment recommendation and overall survival prediction of hepatocellular carcinoma: a multi-center study. *NPJ Digital Medicine*, 2024, 7: 2.
- [12] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(36): 4781—4788.
- [13] Gao Q, Lin YP, Li BS, et al. Unintrusive multi-cancer detection by circulating cell-free DNA methylation sequencing (THUNDER): development and independent validation studies. *Annals of Oncology*, 2023, 34(5): 486—495.
- [14] Sun YF, Xu Y, Yang XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1458—1468.
- [15] Qu C, Wang Y, Wang P, et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(13): 6308—6312.
- [16] Ally A, Balasundaram M, Carlsen R, et al. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2017, 169(7): 1327—1341. e23.
- [17] Jiang Y, Sun AH, Zhao Y, et al. Proteomics identifies new therapeutic targets of early-stage hepatocellular carcinoma. *Nature*, 2019, 567(7747): 257—261.
- [18] Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*, 2018, 359(6375): 582—587.
- [19] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(9): 819—829.

- [20] Gide TN, Quek C, Menzies AM, et al. Distinct immune cell populations define response to anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1/anti-CTLA-4 combined therapy. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 238—255. e6.
- [21] Au L, Hatipoglu E, Robert de Massy M, et al. Determinants of anti-PD-1 response and resistance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Cell*, 2021, 39(11): 1497—1518. e11.
- [22] Torrens L, Montironi C, Puigvehí M, et al. Immunomodulatory effects of lenvatinib plus anti-programmed cell death protein 1 in mice and rationale for patient enrichment in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2652—2669.
- [23] Jin HJ, Shi YP, Lv YY, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib. *Nature*, 2021, 595: 730—734.
- [24] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA*, 2021, 71(3): 209—249.
- [25] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet*, 2017, 389(10088): 2492—2502.
- [26] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359(4): 378—390.
- [27] Chen WQ, Xia CF, Zheng RS, et al. Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: a comparative risk assessment. *The Lancet Global Health*, 2019, 7(2): e257—e269.
- [28] Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015, 13(12): 2140—2151.
- [29] Zhang WW, Lu SC, Hu BY, et al. PD-1 inhibitor combined with lenvatinib for unresectable liver cancer as the conversion therapy: an open-label, non-randomized, phase IV study. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(15\_suppl): e16173.
- [30] Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. LBA34 Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Annals of Oncology*, 2022, 33: S1401.
- [31] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2018, 19(7): 940—952.
- [32] Qin SK, Ren ZG, Meng ZQ, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 2020, 21(4): 571—580.
- [33] Edeline J, Merle P, Fang WJ, et al. Clinical outcomes associated with tislelizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib (SOR) or lenvatinib (LEN) in RATIONALE-208. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(4\_suppl): 420.
- [34] Finn RS, Qin SK, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(20): 1894—1905.
- [35] Ren ZG, Xu JM, Bai YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI<sub>305</sub>) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2—3 study. *The Lancet Oncology*, 2021, 22(7): 977—990.
- [36] Qin SK, Chan SL, Gu SZ, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133—1146.
- [37] 《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版). *中国临床医学*, 2024, 31(2): 277—334. Expert committee of “Guideline for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)”. *Guideline for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)*. *Chin J Clin Med*, 2024, 31(2): 277—334. (in Chinese)
- [38] Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2022, 23(8): 995—1008.
- [39] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations. *Liver Cancer*, 2021, 10(4): 320—329.
- [40] Dasgupta P, Henshaw C, Youlden DR, et al. Global trends in incidence rates of primary adult liver cancers: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 171.
- [41] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2022, 72(1): 7—33.
- [42] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(14): 1273—1281.



- [43] Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer; the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Annals of Oncology*, 2019, 30(12): 1950—1958.
- [44] Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers; a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Annals of Oncology*, 2019, 30(5): 788—795.
- [45] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer; results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(1): 1—10.
- [46] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021, 19(5): 541—565.
- [47] Burris HA 3rd, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2024, 25(5): 626—635.
- [48] Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2023, 401(10391): 1853—1865.
- [49] Shi GM, Huang XY, Wu D, et al. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center, single-arm, phase 2 study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8: 106.
- [50] Fan J, Zhou J, Shi GM, et al. Two stage, multi-center trial of cadonilimab and LM-302 for patients with CLDN18. 2+ biliary tract cancer (BTC) that failed chemotherapy and PD-(L)<sub>1</sub> antibody (ZSAB-Calm). *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(16\_suppl): e16152.
- [51] Liang NX, Li BS, Jia ZQ, et al. Ultrasensitive detection of circulating tumour DNA *via* deep methylation sequencing aided by machine learning. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5: 586—599.
- [52] ClinicalTrials.gov. Multi-cancer Early-detection Test in Asymptomatic Individuals (PREVENT). [2024-11-17]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05227534>.
- [53] Luo BY, Ma F, Liu H, et al. Cell-free DNA methylation markers for differential diagnosis of hepatocellular carcinoma. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 8.
- [54] Chen H, Wu Q, Peng L, et al. Mechanism, clinical significance, and treatment strategy of Warburg effect in hepatocellular carcinoma. *Journal of Nanomaterials*, 2021, 2021: 5164100.
- [55] Yang ZJ, Yan C, Ma JQ, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma. *Nature Metabolism*, 2023, 5: 61—79.
- [56] Wang C, Vegna S, Jin HJ, et al. Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer. *Nature*, 2019, 574: 268—272.
- [57] Wu YC, Yang SX, Ma JQ, et al. Spatiotemporal immune landscape of colorectal cancer liver metastasis at single-cell level. *Cancer Discovery*, 2022, 12(1): 134—153.
- [58] Hu B, Yu MC, Ma XL, et al. IFN $\alpha$  potentiates anti-PD-1 efficacy by remodeling glucose metabolism in the hepatocellular carcinoma microenvironment. *Cancer Discovery*, 2022, 12(7): 1718—1741.
- [59] Zhang M, Huang YY, Pan JM, et al. An inflammatory checkpoint generated by IL1RN splicing offers therapeutic opportunity for KRAS-mutant intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Discovery*, 2023, 13(10): 2248—2269.
- [60] Wu YC, Ma JQ, Yang XP, et al. Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency. *Cell*, 2024, 187(6): 1422—1439. e24.
- [61] Xue RD, Zhang QM, Cao Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity. *Nature*, 2022, 612: 141—147.
- [62] Ma JQ, Wu YC, Ma LF, et al. A blueprint for tumor-infiltrating B cells across human cancers. *Science*, 2024, 384(6695): eadj4857.
- [63] Lin YP, Peng LH, Dong LQ, et al. Geospatial immune heterogeneity reflects the diverse tumor-immune interactions in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Discovery*, 2022, 12(10): 2350—2371.
- [64] Dong LQ, Peng LH, Ma LJ, et al. Heterogeneous immunogenomic features and distinct escape mechanisms in multifocal hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(5): 896—908.
- [65] Yarchoan M, Gane EJ, Marron TU, et al. Personalized neoantigen vaccine and pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma: a phase 1/2 trial. *Nature Medicine*, 2024, 30: 1044—1053.
- [66] Cai ZX, Su XP, Qiu LM, et al. Personalized neoantigen vaccine prevents postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients with vascular invasion. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1): 164.

- [67] Wu XL, Ge HF, Lemon B, et al. FGF19-induced hepatocyte proliferation is mediated through FGFR4 activation. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(8): 5165—5170.
- [68] Kim RD, Sarker D, Meyer T, et al. First-in-human phase I study of fsgatinib (BLU-554) validates aberrant FGF19 signaling as a driver event in hepatocellular carcinoma. *Cancer Discovery*, 2019, 9(12): 1696—1707.
- [69] Mercade TM, Moreno V, John B, et al. A phase I study of H3B-6527 in hepatocellular carcinoma (HCC) or intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) patients (pts). *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(15\_suppl): 4095.
- [70] Joshi JJ, Coffey H, Corcoran E, et al. H3B-6527 is a potent and selective inhibitor of FGFR4 in FGF19-driven hepatocellular carcinoma. *Cancer Research*, 2017, 77(24): 6999—7013.
- [71] Weiss A, Adler F, Buhles A, et al. FGF401, A first-In-class highly selective and potent FGFR4 inhibitor for the treatment of FGF19-driven hepatocellular cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2019, 18(12): 2194—2206.
- [72] Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Second-line tivantinib (ARQ 197) vs placebo in patients (Pts) with MET-high hepatocellular carcinoma (HCC): Results of the METIV-HCC phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(15\_suppl): 4000.
- [73] Qin SK, Chan SL, Sukeepaisarnjaroen W, et al. A phase II study of the efficacy and safety of the MET inhibitor capmatinib (INC280) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2019, 11: 1758835919889001.
- [74] Yang XP, Yang C, Zhang S, et al. Precision treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 180—197.

## A New Paradigm for Clinical Cancer Research

Jia Fan\*      Qiang Gao      Liangqing Dong

*Department of Liver Surgery and Transplantation, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China*

**Abstract** With the rapid advancement of life sciences and technology, the paradigm shift in clinical oncology research is leading to unprecedented breakthroughs. Data-driven research methodologies have become the central force driving cancer research, particularly in the field of liver cancer. From traditional reductionist thinking to the current multi-dimensional omics data analysis and high-throughput target screening and validation, oncology research is undergoing a historic transformation. The deep integration of basic research and clinical practice has fostered a new scientific paradigm of “dual-track propulsion”, where groundbreaking innovations in basic research are synergistically promoting progressive advancements in clinical treatments. This paradigm has led to significant progress in cancer screening and early detection, the discovery of new therapeutic targets, and personalized diagnosis and treatment. Science advancements are reshaping the frontiers of oncology at an unprecedented pace, overcoming the limitations of traditional research paradigms, and opening innovative pathways for cancer diagnosis and treatment.

**Keywords** scientific research paradigm; data-driven research; groundbreaking research; incremental research; precision medicine

樊嘉 教授,中国科学院院士,肝胆肿瘤外科与肝脏移植学家。担任复旦大学附属中山医院名誉院长、上海国际医学科创中心主任、中国医师协会外科学分会会长、CSCO 副理事长等职务。

(责任编辑 贾祖冰 张强)

\* Corresponding Author, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn