

· 肿瘤治疗研究 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250226.002

肿瘤治疗中的科学困境与精准治疗未来路径探讨*

贾馨竹¹ 金铮^{1,2} 朱波^{1**}

1. 陆军军医大学第二附属医院(新桥医院),重庆 400037
2. 重庆医科大学免疫创新与转化研究院,重庆 400016

[摘要] 肿瘤治疗领域始终保持着理念与技术的持续革新。然而,当前肿瘤治疗仍面临诸多挑战:精准治疗尚未实现、获得性耐药难以规避、联合治疗方案及治疗时序仍需优化、系统化管理不足以及疗效评估和后续治疗选择困难等问题亟待解决。为应对这些挑战,未来研究应聚焦三大方向:深入解析肿瘤生物学特征,发现新靶点并研发新药;从异质性、演化性、可塑性和系统性角度精准描述肿瘤演变规律;基于这些特征和规律,优化药物设计、治疗时序和联合方案。本文旨在剖析当前肿瘤治疗的主要困境,展望未来研究方向,提炼临床治疗困境背后的科学问题,提出“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”,以期推动基础与临床研究的融合与转化。

[关键词] 精准治疗;肿瘤异质性;肿瘤微环境;临床问题驱动;个体化治疗;研究范式

肿瘤作为一类严重威胁人类生命健康的重大疾病,其治疗药物与治疗模式的演变历程充满了探索与创新。从最初的手术、放疗、化疗等单一模式治疗,到后来的综合治疗、多学科诊疗(Multi-Disciplinary Treatment, MDT),再到如今的患者全程系统化管理,每一步都凝聚了医学界的智慧与努力。然而,尽管取得了诸多进展,肿瘤治疗仍面临诸多困境和挑战。

1 肿瘤治疗发展的历史演变与思考启示

从1884年肿瘤根治手术的早期探索,到1903年肿瘤放射治疗的出现,再到1949年第一种化疗药物被批准用于肿瘤,直至近年来靶向治疗、免疫治疗、基因治疗等新方法不断走上临床,140多年来人类对癌症治疗的认识发生了天翻地覆的变化^[1]。

在肿瘤治疗的早期阶段,主要依赖手术、放疗和化疗等单一手段^[2-5]。手术通过切除肿瘤组织直接

治疗,但受限于肿瘤的生长和转移特性,难以彻底治愈。放疗利用放射线杀伤肿瘤细胞,但对正常组织也有损伤。化疗通过药物干扰肿瘤细胞生长,但选择性不高,易损伤正常细胞。因此,单一治疗模式虽有一定疗效,但整体效果有限且副作用较大。

随着对肿瘤生物学特性的深入认识,综合治疗逐渐成为新趋势。综合治疗根据患者的具体情况,合理组合手术、放疗、化疗等手段,制定个性化方案,显著提高了治疗效果,降低了复发率,提升了患者生存率。MDT模式自20世纪90年代在美国兴起,现已成为现代肿瘤治疗的重要方向。MDT通过整合肿瘤外科、内科、放疗科、放射科、病理科等多学科专家的智慧,为患者量身定制最佳治疗方案^[6]。这种模式打破了单学科治疗的局限,实现了个体化、精准化治疗,全面评估病情,制定科学合理的方案,从而提高疗效,降低风险。

随着治疗手段的丰富和理念的更新,患者全程

收稿日期:2024-12-01;修回日期:2025-02-17

* 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: bo.zhu@tmmu.edu.cn

引用格式:贾馨竹,金铮,朱波. 肿瘤治疗中的科学困境与精准治疗未来路径探讨. 中国科学基金, 2025, 39(1): 24-33.
Jia QZ, Jin Z, Zhu B. Dilemmas in cancer treatment and exploration of pathways for precision therapy. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 24-33. (in Chinese)

系统化管理成为新趋势^[7]。该模式强调从预防、诊断、治疗到康复的全过程关注,旨在提高患者生存质量和治疗效果。医疗机构提供早期筛查、精准诊断、个性化治疗及康复随访等全面服务,降低发病率和死亡率,优化治疗方案,关注康复情况,定期随访评估,及时调整治疗。这种全程化管理不仅提升了疗效,还降低了成本,为患者提供了更全面、人性化的医疗服务(图 1)。

肿瘤治疗的发展历程表明,面对复杂疾病,须不断探索新的方法和手段。从手术、放疗、化疗等单一模式,到多学科综合治疗,再到个体化精准治疗和全程系统化管理,每次变革都推动了治疗的突破。这一演变带来深刻启示:一方面,肿瘤的复杂性要求不断创新治疗手段,以应对多样化的肿瘤类型和病情;另一方面,个体化治疗要求深入了解患者具体情况,制定个性化方案以实现最佳疗效。因此,我们需要开启“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”,以临床需求为导向,推动肿瘤学研究的深入发展(图 2)。

2 当前肿瘤治疗所面临的主要困境

2.1 困境一:精准治疗远未实现

在肿瘤学领域,精准治疗的理念由来已久。精准治疗是基于患者个体差异的医疗模式,根据肿瘤的类型、分期、分子特征选择最优的药物、剂量和治疗策略,以实现最佳的疗效和最小的副作用。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。这一困境的根源复杂而深刻,涉及多个层面的科学

问题和临床实践挑战。

2.1.1 分子靶向精准治疗的进展与局限

分子靶向治疗是精准治疗的重要组成部分,它通过识别肿瘤细胞特有的分子靶点,利用药物进行精准打击,从而抑制肿瘤的生长和扩散。近年来,随着对肿瘤分子机制的深入研究,越来越多的分子靶点被发现,并开发出相应的靶向药物。

然而,基于分子靶向的精准治疗也面临着诸多局限。首先,尽管已经发现了如 EGFR、ALK、ROS1、c-Kit 这样有效的分子靶点,但并非所有肿瘤都具有这些靶点,或者即使存在靶点,其表达水平和功能也可能因个体差异而异^[8,9]。其次,肿瘤细胞具有高度的异质性,即使在同一个肿瘤病灶内部,也可能存在多种不同的分子亚型和克隆演化。这种异质性导致分子靶向药物在治疗过程中容易产生耐药性,从而降低疗效^[10]。

此外,分子靶向药物的副作用也不容忽视^[11]。虽然相比传统化疗药物,靶向药物的副作用相对较小,但仍然可能导致一些严重的不良反应,如心脏毒性、肝肾损伤等。因此,在分子靶向治疗的实际应用中,需要权衡疗效和副作用之间的利弊,制定个性化的治疗方案。

2.1.2 精准免疫治疗的进展与局限

免疫治疗是近年来肿瘤学领域的热点之一,它通过激活患者自身的免疫系统来识别和攻击肿瘤细胞^[12]。其中,免疫检查点抑制剂是免疫治疗药物的重要代表,它通过特异性结合肿瘤细胞或免疫细胞表面的免疫检查点分子,从而解除免疫系统的抑制状态,增强抗肿瘤免疫应答。

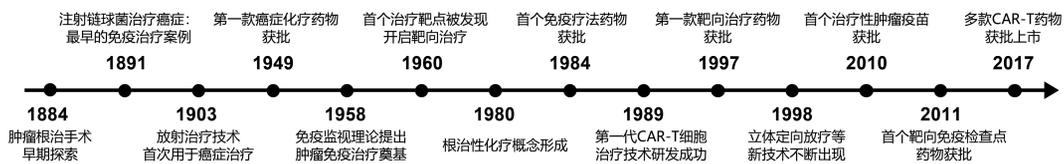
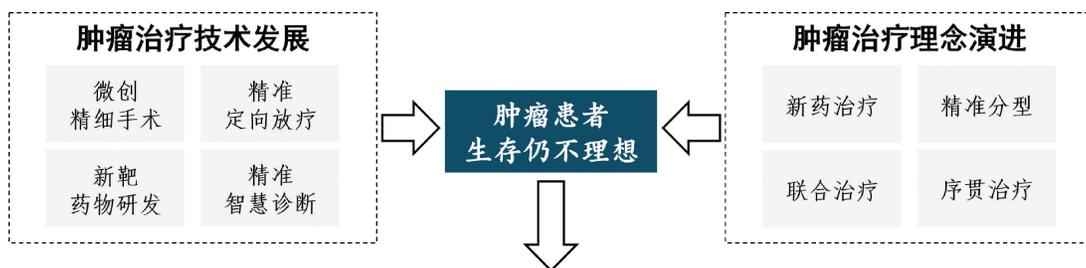


图 1 肿瘤治疗发展时间线
Fig. 1 The Timeline of Tumor Treatment Development



亟需开启“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”

图 2 肿瘤治疗的发展与启示
Fig. 2 The Development and Implication of Tumor Treatment

然而,免疫治疗药物的疗效同样受到多种因素的影响。其中,生物标志物是评估免疫治疗疗效和预测患者预后从而实现精准治疗的重要工具^[13]。例如,PD-L1高表达患者对PD-1/PD-L1抑制剂的反应率较高,TMB(肿瘤突变负荷)较高的非小细胞肺癌患者对免疫治疗的反应更好,微卫星不稳定性(MSI)高的癌症患者在接受免疫治疗时往往表现出更好的反应^[14,15]。然而,目前已知的生物标志物仍然有限,且多数仅适用于特定的肿瘤类型和分期。此外,由于肿瘤异质性的存在,不同肿瘤反应性差异显著,同一标志物对不同患者的预测价值可能大不相同^[16]。即使在同一患者体内,不同器官内转移病灶的治疗反应也可能存在显著差异^[17]。因此,在免疫治疗药物的临床应用中,如何准确识别有效的生物标志物,如何评估患者的免疫治疗反应和预后,如何制定个性化的免疫治疗方案等问题仍然亟待解决。

2.1.3 化学治疗、抗血管生成药物、ADC药物精准治疗的困境

除了分子靶向治疗和免疫治疗外,化学治疗、抗血管生成药物和抗体偶联药物(Antibody-Drug Conjugate, ADC)也是肿瘤学领域常用的治疗手段。然而,这些治疗手段同样面临着精准治疗未能实现的困境。

化学治疗作为传统的肿瘤治疗方法,其疗效和副作用之间的平衡一直是临床治疗中的难题。尽管近年来出现了一些新型化疗药物和化疗方案,但仍然难以实现对肿瘤细胞的精准打击^[18]。此外,化疗药物的耐药性也是制约其疗效的重要因素之一。抗血管生成药物通过抑制肿瘤血管的生成来抑制肿瘤的生长和扩散。然而,由于肿瘤血管生成的复杂性,抗血管生成药物的疗效也存在较大的个体差异。此外,长期使用抗血管生成药物还可能导致一些严重的不良反应,如高血压、蛋白尿等^[19]。ADC药物通过将抗体与细胞毒性药物偶联起来,实现对肿瘤细胞的精准打击。然而,由于ADC药物的复杂性和高成本,其临床精准治疗的使用方法仍在探索之中^[20]。

2.1.4 精准治疗未能实现背后的科学问题

精准治疗未能实现的核心科学问题在于对肿瘤细胞异质性和肿瘤免疫微环境异质性的认识不足。肿瘤细胞异质性不仅体现在基因和蛋白质表达上,还涉及形态、代谢、增殖能力和物理属性等多个层面,这种多样性使肿瘤细胞能够快速适应治疗并产

生耐药性^[21]。因此,即使是同类型肿瘤,也需个性化治疗方案。然而,目前对肿瘤细胞异质性的评估手段有限,难以全面揭示其对治疗的影响。肿瘤免疫微环境同样复杂,包含免疫细胞、细胞因子、趋化因子等多种成分,这些成分相互作用,影响肿瘤进展和治疗反应^[10,22]。然而,我们对不同肿瘤类型、治疗阶段和患者间免疫微环境差异的了解仍不充分。

为应对这些挑战,须深入研究肿瘤细胞和免疫微环境的异质性。利用高通量测序、单细胞测序等技术,全面解析肿瘤细胞的基因和蛋白质表达特征,揭示异质性本质。同时,探索免疫微环境中各成分的相互作用机制,为精准治疗提供科学依据。

2.2 困境二: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,即在初始治疗获益后出现疾病进展。特别是在非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)、血液系统肿瘤等恶性肿瘤的治疗中,获得性耐药问题尤为突出^[23]。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。

2.2.1 获得性耐药治疗现状:以EGFR和ALK突变型NSCLC为例

NSCLC是肺癌中最常见的病理类型,其中,EGFR(表皮生长因子受体)和ALK(间变性淋巴瘤激酶)突变型NSCLC占据了相当一部分比例。这两种突变类型的NSCLC患者,在靶向治疗领域取得了显著的疗效。EGFR、ALK和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)等靶向药物能够特异性地作用于EGFR或ALK突变蛋白,抑制其活性,从而阻断肿瘤细胞的生长和增殖^[24]。这些靶向药物的出现,极大地提高了EGFR和ALK突变型NSCLC患者的生存率和生活质量。

然而,尽管初始治疗时效果显著,但大多数患者最终都会出现获得性耐药。耐药性的产生,使得原本对靶向药物敏感的肿瘤细胞变得不再敏感,导致治疗效果急剧下降,肿瘤重新生长。当前,克服靶向治疗获得性耐药的方法主要包括研发新型靶向药、发展克服靶向耐药新策略以及延长耐药发生时间等。例如,针对EGFR T790M突变(一种常见的EGFR-TKI耐药机制),已经开发出了第三代EGFR-TKI药物。这些药物对EGFR T790M突具有高度的选择性和抑制活性,能够有效地克服EGFR-TKI的耐药问题^[25]。此外,联合治疗、免疫治疗、个性化治疗、适应性治疗等也被尝试用来克服

靶向治疗的获得性耐药问题,但效果均不理想。

2.2.2 肿瘤治疗耐药机制及克服策略背后的关键科学问题

肿瘤的演化性是理解其适应治疗并产生耐药性的核心科学问题。临床中,即使初始治疗有效的肿瘤,在持续治疗压力下也会逐渐耐药,导致疗效下降甚至失败,这一现象源于肿瘤的动态演化。根据达尔文的自然选择理论,治疗压力会筛选出适应环境的肿瘤细胞,使其成为肿瘤主体。拉马克理论则强调环境对细胞特性的直接塑造,肿瘤细胞可通过适应治疗环境改变自身特性,获得耐药性。这两种理论共同解释了肿瘤的演化性^[26]。同时,肿瘤微环境也在不断适应治疗变化,血管、免疫细胞、基质等与肿瘤细胞相互作用,共同影响肿瘤的生长和演化。因此,揭示肿瘤治疗的演化规律和调控机制,须全面考虑肿瘤细胞和微环境的动态变化。

深入研究肿瘤演化性,不仅有助于理解获得性耐药机制,还为发展新治疗理念、方案和药物提供了依据。通过干预肿瘤演化的关键环节,有望延缓或克服耐药,为患者提供更有效的治疗手段和更长的生存期。

2.3 困境三:联合治疗策略仍需优化

联合治疗策略的优化一直是肿瘤治疗研究的热点和难点。特别是在治疗剂量、时序、组合方式、患者筛选等的安排上,不同的治疗顺序往往会导致截然不同的治疗结局^[27]。因此,深入探讨联合治疗方案与治疗时序对治疗疗效和副作用的影响,以及优化这些方案及时序背后所面临的关键科学问题具有重要意义。

2.3.1 联合治疗方案及治疗时序优化的现状与挑战

联合治疗方案通常指将两种或多种治疗手段(如手术、放疗、化疗、免疫治疗等)结合使用,以期达到更好的治疗效果。这种方案在多种肿瘤类型中均有广泛应用。然而,联合治疗方案并非简单的治疗手段叠加,其疗效和安全性往往受到多种因素的影响,其中药物选择与治疗时序均是决定患者治疗结局的关键因素。

治疗时序指的是不同治疗手段之间的先后顺序和间隔时间。以 III 期不可手术切除的 NSCLC 患者为例,目前临床上常用的联合治疗方案包括同步放化疗、序贯放化疗以及放化疗联合免疫治疗等^[28]。然而,这些不同治疗方案的治疗结局存在显著差异。例如,在非小细胞肺癌的治疗中,INT0139

临床研究表明,同步放化疗相较于序贯放化疗在局部晚期非小细胞肺癌患者中有更好的疗效。研究显示,同步放化疗组的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)均显著优于序贯放化疗组,尤其在 IIIA 期患者中^[29]。RTOG9501 临床研究在头颈鳞状细胞癌中比较了同步放化疗与序贯放化疗,结果表明同步放化疗组的局部控制率和总生存率均优于序贯放化疗组。同期治疗通过更强的联合治疗作用,提供了更高的局部控制和生存率^[30]。同步放化疗是指放疗和化疗同时进行治疗的方式。这种方案能够利用放疗和化疗的协同作用,迅速缩小肿瘤体积,提高局部控制率。然而,同步放化疗的副作用也相对较大。序贯放化疗则是先进行化疗,待肿瘤体积缩小后再进行放疗,这种方案能够降低放疗的副作用,但可能因治疗间隔时间过长而降低疗效。近年来,放化疗联合免疫治疗逐渐成为新的研究热点^[31]。然而,免疫治疗也可能引发一系列免疫反应,同时不当的介入时机也可能影响整体疗效^[32,33]。因此,如何优化联合治疗方案及治疗时序,以在保证疗效的同时降低毒副作用,提高患者的生存质量,是当前肿瘤治疗面临的重要挑战。

2.3.2 联合治疗方案及治疗时序优化背后的关键科学问题

尽管联合治疗方案和治疗时序的优化在肿瘤治疗中具有重要意义,但这一领域的研究仍面临诸多挑战。其中,肿瘤微环境的可塑性特征是一个亟待解决的关键科学问题。肿瘤微环境是肿瘤发生、发展和治疗反应的核心场所,包含肿瘤细胞、免疫细胞、细胞外基质、炎症因子及脉管系统等多种成分。这些成分相互作用,共同影响肿瘤的生长和转移。

解析肿瘤微环境的可塑性特征面临两大挑战:一是其成分间相互作用复杂且存在时空异质性,难以准确捕捉变化规律^[22];二是现有检测手段有限,技术瓶颈制约了对微环境的深入理解和精准调控^[34,35]。在大科学时代,须通过多学科交叉探索新方法和新技术,揭示微环境成分间的相互作用和变化规律,最终实现对肿瘤微环境的精准调控和干预。

2.4 困境四:肿瘤治疗中的系统化管理仍须加强

在肿瘤治疗的复杂领域中,一个不容忽视的现实是,肿瘤患者的治疗结局往往不仅仅取决于肿瘤本身,而是受到全身多个系统功能状态的深远影响。这些功能状态,包括机体免疫系统、恶病质状态、造血生态、衰老状态、肠道微生态、凝血功能状态、精神因素以及炎症水平等,都在无形中塑造着肿瘤患者

的治疗路径和最终结局。

2.4.1 肿瘤患者治疗结局的多元影响因素与挑战

肿瘤治疗疗效往往受到多种因素的共同影响。传统上,我们更多地关注肿瘤本身的特性,如大小、分期、病理类型等,但近年来,越来越多的研究开始揭示全身各系统功能状态在肿瘤治疗中的重要性^[36]。

机体免疫系统是抗肿瘤的第一道防线。免疫系统的功能状态直接影响肿瘤细胞的识别、清除与逃逸。当免疫系统功能低下时,肿瘤细胞更容易逃脱免疫监视,导致肿瘤进展和复发^[37]。例如,HIV感染者常常表现出较低的免疫功能,导致肿瘤细胞在缺乏免疫监视的情况下容易逃逸。HIV患者中,尤其是CD4⁺T细胞计数显著下降时,肿瘤的发生率和复发率均显著提高。比如,Kaposi肉瘤和非霍奇金淋巴瘤(NHL)是HIV/AIDS患者中常见的并发症^[38]。因此,增强免疫系统的功能,恢复免疫稳态,是肿瘤治疗的重要方向。

恶病质状态是肿瘤患者常见的并发症之一,不仅影响患者的生活质量,还可能削弱机体的抗肿瘤能力,降低治疗疗效^[39]。例如,在结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌等患者中,恶病质相关指标如肌肉量减少、脂肪分布变化等都对患者生存产生不良影响,且在化疗过程中恶病质患者更易出现毒性反应和不良预后^[40-42]。因此,改善恶病质状态,提高患者的营养状况,对于提高肿瘤治疗效果具有重要意义。

造血生态是指骨髓及外周血中血细胞生成的微环境。肿瘤细胞可通过分泌细胞因子等方式影响造血生态,导致贫血、血小板减少等血液系统异常。更重要的是,肿瘤会引起病理性髓外造血的发生,导致多种免疫抑制细胞在肿瘤及脾脏、肝脏、肺脏等器官内聚积,促进肿瘤的进展^[43,44]。例如,实体瘤患者循环中的造血祖细胞增加,有助于抑制髓系细胞生成和形成免疫抑制性肿瘤微环境,四种实体瘤患者脾脏红髓中人类造血干细胞和祖细胞(HSPCs)增加,且胃癌患者红髓中髓外造血(EMH)水平低则预后更好^[45,46]。因此,维护造血生态的稳定,是肿瘤治疗中的又一重要任务。

衰老状态是肿瘤患者治疗结局的另一个重要影响因素^[47]。随着年龄的增长,机体的生理功能逐渐衰退,免疫、代谢等系统的功能也相应下降^[48]。这使得老年肿瘤患者在治疗过程中更容易出现不良反应,且治疗疗效往往不如年轻患者。例如,一项临床研究发现6524例局部晚期直肠癌患者中,与年龄小

于70岁的患者相比,70岁及以上的患者接受手术切除的比例较低,更可能接受新辅助放疗而非放疗,且较少被转诊到大容量医院进行手术切除^[49]。因此,针对老年肿瘤患者的特点,制定个性化的治疗方案,是提高其治疗效果的关键。

此外,肠道微生态、凝血功能状态、精神因素以及炎症水平等也在肿瘤治疗中发挥着重要作用。肠道微生态的平衡与否影响着机体的免疫功能和新陈代谢;凝血功能异常可能导致血栓形成或出血等严重并发症;精神因素如焦虑、抑郁等可影响患者的治疗依从性和生活质量;而炎症水平的升高则可能促进肿瘤的生长和转移。例如,双歧杆菌(*Bifidobacterium*)可诱导树突状细胞成熟,激活IFN- α 和IFN- β 信号通路,刺激细胞毒性CD8⁺T细胞,从而在黑色素瘤等肿瘤治疗中发挥增强免疫治疗疗效的作用^[50]。因此,加强肿瘤治疗中的系统化管理,全面考虑患者全身各系统的相互作用与影响,已成为当前肿瘤学研究亟待解决的重要课题。

2.4.2 实现肿瘤治疗系统化管理须解决的关键科学问题

面对肿瘤患者治疗结局的多元影响因素,实现肿瘤治疗的系统化管理已成为当务之急。然而,这一过程中仍有许多关键科学问题亟待解决,须从机体系统角度揭示“肿瘤—组织器官”交互机制。肿瘤作为复杂生物系统,与机体其他系统密切相互作用,影响肿瘤生长、转移及治疗效果。因此,须深入研究肿瘤与机体各系统的相互作用及其生物学机制。关键科学问题包括:1)如何调节免疫系统功能,恢复免疫稳态,增强抗肿瘤能力;2)如何精准调控肠道微生态,改善免疫功能和新陈代谢;3)如何通过心理干预和认知行为疗法改善患者精神状态,提高治疗依从性和生活质量;4)如何维持造血生态稳定,阻断异常造血导致的免疫抑制;5)如何为老年肿瘤患者制定个性化治疗方案。通过深入探索“肿瘤—组织器官”交互机制、开发新治疗方法并加强跨学科合作,可为患者提供更精准、个性化的治疗方案,从而提高疗效和安全性。

2.5 困境五:肿瘤治疗疗效评估及后续治疗选择问题

肿瘤治疗疗效评估及后续治疗选择上仍有很多问题亟待解决。这些问题不仅影响了肿瘤治疗的整体效果,也对患者的生存质量和预后产生了深远影响。

2.5.1 肿瘤治疗疗效评估的现状与挑战

肿瘤治疗疗效的评估是肿瘤学研究中的核心问

题之一。目前,评估肿瘤治疗疗效的方法主要包括病理学方法、影像学方法和循环肿瘤细胞(CTC)等实验室检查指标。然而,这些方法在实际应用中均存在一定的局限性。

病理学方法主要通过组织活检等手段获取肿瘤样本,观察肿瘤细胞的形态、结构和生物学特性,从而评估治疗效果。然而,组织活检是一种有创检查,不仅会给患者带来额外的痛苦和风险,而且受限于样本大小和取样位置,可能无法全面反映肿瘤的整体情况。例如,在一些肺癌的研究中,经皮肺穿刺活检可能导致气胸、出血等并发症。一项针对肝癌患者的研究发现,肝穿刺活检也存在出血、感染等风险,并且部分患者对活检存在恐惧心理^[51,52]。此外,病理学评估往往需要一定的时间周期,难以实现实时评估。

影像学方法如超声、CT、MRI等,通过观察肿瘤的大小、形态和血流等特征来评估治疗效果。这些方法具有无创、可重复等优点,但在实际应用中易受图像质量等多种因素影响,导致评估结果存在一定的误差。同时,影像学方法主要反映肿瘤的物理形态变化,而难以揭示肿瘤内部的生物学特性及微环境变化。此外,影像学手段对肿块敏感度较高,但对毛刺征及钙化漏诊率较高。在评估肿瘤治疗效果时,可能会因为无法准确识别肿瘤的毛刺征和钙化情况,而对肿瘤的活性和治疗反应判断不准确。例如,在乳腺肿瘤的诊断中,超声检查虽然能较好地检出肿块,但对于毛刺征和钙化的判断能力有限。

CTC技术作为一种新兴的肿瘤检测手段,通过检测外周血中循环的肿瘤细胞来评估肿瘤负荷和治疗效果^[53]。然而,CTC的数量往往较少,且易受血液采集、处理等多种因素的影响,导致检测结果的稳定性和准确性有待提高。其他诸如肿瘤标志物等血清学检查手段同样存在特异性不足、与肿瘤变化相关性较弱等缺点。

综上所述,目前肿瘤治疗疗效评估方法虽然各有优势,但均存在不足,缺乏更为精确、便利、实时的评估手段。因此,如何发展新型评估技术,实现肿瘤治疗疗效的精准评估,是肿瘤学研究所面临的一大困境。

2.5.2 基于疗效评估的后续治疗选择问题与困境

肿瘤治疗疗效评估的精准度直接影响后续治疗的选择。然而,在目前的临床实践中,后续治疗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。

一方面,部分检查结果与治疗结局呈弱相关性。

这可能是由于肿瘤及其微环境的复杂性所致。肿瘤在生长和演进过程中,不仅会发生形态学上的变化,还会发生基因、蛋白质等分子水平上的变化。这些变化可能导致肿瘤对治疗的反应出现差异,从而使得部分检查结果无法准确反映治疗效果。另一方面,部分检查结果对治疗方案选择的指导价值有限。这可能是由于不同肿瘤类型、不同分期以及不同患者个体差异所致。例如,对于某些晚期或难治性肿瘤,现有的治疗手段往往难以取得理想的效果。此时,如何根据患者的具体情况制定个性化的治疗方案,成为肿瘤学研究所面临的一大挑战。

此外,后续治疗的选择还受到多种因素的影响,如患者的身体状况、经济条件、心理状态等。这些因素可能导致患者在治疗过程中出现依从性下降、耐受性差等问题,从而影响治疗效果和预后。

2.5.3 肿瘤治疗疗效评估和后续治疗抉择背后的关键科学问题

肿瘤治疗疗效评估和后续治疗抉择的核心科学问题在于如何实现肿瘤及其环境动态演变的实时可视化。新型可视化病理诊断技术为研究肿瘤动态演变提供了新手段^[54,55]。这些技术能够实现高分辨率成像和实时监测,揭示肿瘤内部的形态学特征、分子表达模式及微环境变化,对评估疗效和预后具有重要意义。例如,光学相干断层成像可实现无创、实时监测;数字病理技术支持高通量、高精度分析;多参数磁共振成像则能全面、直观展示肿瘤及其环境,并通过数据参数推算T细胞浸润等微环境特征。这些技术提高了疗效评估的准确性和可靠性,为后续治疗选择提供了精准指导。

然而,新型可视化病理诊断技术仍面临诸多挑战,如成本高昂、操作复杂,限制了其临床广泛应用;技术标准和规范尚未完善,影响了评估结果的准确性和可比性。因此,须加强技术研发和推广,提高可用性和普及率;同时建立和完善技术标准与规范体系,确保评估结果的准确性和可靠性,最终实现更加精准、个性化的肿瘤治疗目标。

3 肿瘤治疗转化研究的未来方向与新范式

随着科技的飞速发展和对肿瘤生物学的深入研究,肿瘤治疗科学研究正迎来前所未有的机遇与挑战。为了更有效地应对肿瘤治疗中面临的临床困境,未来的研究方向须更加聚焦于解析肿瘤的生物特征、精准描述肿瘤演变规律以及优化现有治疗策略(图3)。

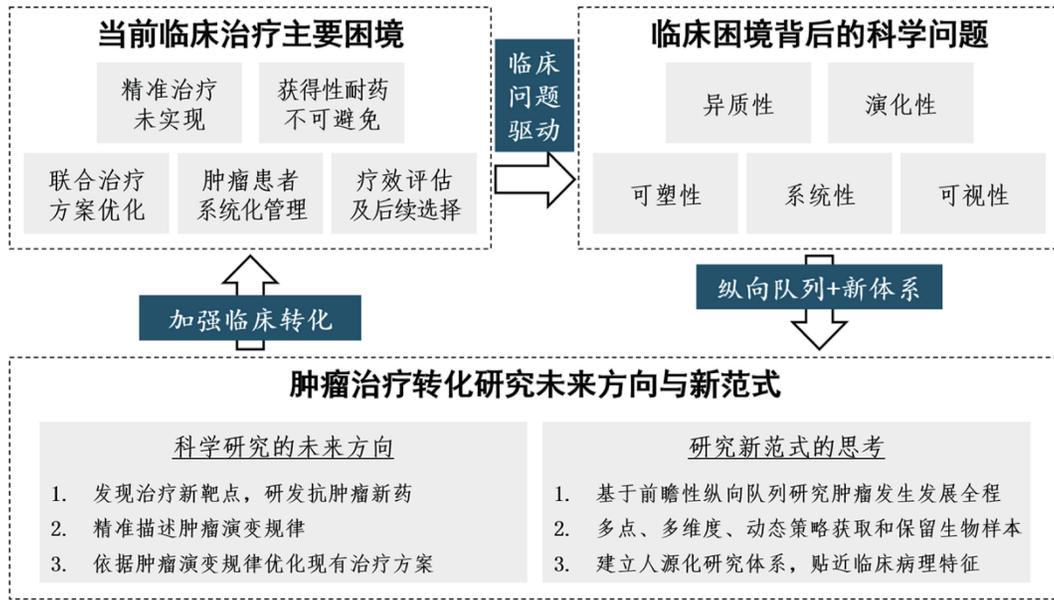


图3 肿瘤治疗转化研究新范式

Fig. 3 New Paradigm of the Research of Tumor Treatment and Transformation

3.1 肿瘤治疗科学研究的未来方向

3.1.1 充分解析肿瘤生物学特征,发现治疗新靶点,研发抗肿瘤新药

深入解析肿瘤的生物学特征,对于理解肿瘤本质、发现新治疗靶点及研发抗肿瘤新药至关重要。未来研究应依托临床队列资源,应用高通量测序、蛋白质组学、代谢组学等先进技术,全面分析肿瘤组织,揭示异常基因、蛋白表达及其相互作用网络,为治疗靶点提供线索。同时,研究肿瘤微环境,理解肿瘤与正常组织的相互作用,可进一步挖掘治疗策略。

基于新靶点研发抗肿瘤新药是未来的关键方向。随着精准医疗的进步,新药将更加个性化、精准,针对患者特定肿瘤特征进行治疗。

3.1.2 从肿瘤的异质性、演化性、可塑性、系统性角度精准描述肿瘤演变规律

从肿瘤的异质性、演化性、可塑性、系统性角度,精准描述肿瘤演变规律,对制定精准治疗策略至关重要。利用先进成像技术、单细胞测序等,高分辨率观察肿瘤组织,揭示细胞类型分布、功能和相互作用,将为详细理解肿瘤特征提供基础。同时,考虑肿瘤与生物体整体的相互作用,如免疫系统、代谢系统、神经系统等,提出系统化治疗策略。

3.1.3 根据肿瘤生物学特征及演变规律,在药物设计、治疗时序、联合方案等方向优化现有治疗策略

在解析肿瘤特征和演变规律的基础上,优化现有治疗策略是另一重要方向。药物设计方面,应聚

焦研发针对特定靶点的新型药物,如小分子药物、抗体药物、细胞治疗等,减少对正常组织的损伤。治疗时序上,探索灵活个性化的治疗计划,根据肿瘤生长速度和患者状况调整治疗,确保最佳效果。联合方案方面,研究多种治疗手段协同作用,合理组合药物、手术、放疗、免疫治疗等,发挥各自优势,实现综合控制。同时,针对肿瘤微环境的治疗策略也值得探索,如调节免疫细胞功能、改善肿瘤血管生成等,以增强治疗效果。

总之,未来肿瘤治疗科学研究须聚焦于解析生物学特征、精准描述演变规律及优化治疗策略,有望开发出更有效、安全、个性化的肿瘤治疗手段,显著提升患者治疗效果和生活质量。

3.2 肿瘤治疗转化研究新范式的思考

在肿瘤治疗领域,面对日益复杂的临床挑战与深层次的科学未知,传统的研究范式已难以满足当前对精准医疗和个体化治疗的需求。因此,探索并确立一种以临床问题为核心驱动力的肿瘤研究新范式,成为突破现有研究瓶颈、推动医学进步的关键。这种“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”,强调从临床实际需求出发,通过紧密连接基础研究与临床实践,加速科研成果向有效治疗策略的转化。

实现这一范式转变的核心内涵之一是基于纵向前瞻性的临床队列开展研究。这不仅仅意味着简单地收集大量患者的数据,而是要精心设计研究框架,确保队列的构建能够覆盖不同类型、不同分期的肿瘤患者,同时注重患者治疗全周期随访数据的积累

和生物样本的保存。通过这样的设计,可以系统地追踪肿瘤从早期到晚期的完整发展过程,捕捉到疾病进展中的关键节点和变化特征,为理解肿瘤的异质性和动态演进提供宝贵的一手数据。为了更全面地揭示肿瘤的复杂性和动态性,研究应采用多点、多维度、动态采样的策略获取和保留生物样本。这意味着在患者治疗的不同阶段,乃至同一阶段的不同时间点进行样本采集,以捕捉肿瘤在时间和空间上的动态演进规律。结合高通量测序、蛋白质组学、代谢组学等现代生物技术,这些样本将被转化为海量的数据,为解析肿瘤的演进规律提供强有力的数据支撑。进一步地,利用这些研究成果,科研人员须开发更加贴近患者病理特征的人源化肿瘤模型。传统的细胞系或动物模型往往难以完全模拟人体肿瘤的复杂性,而人源化模型,如患者来源的异种移植模型(PDX)、类器官模型等,能够更好地保留原代肿瘤的遗传特征和微环境,为药物筛选、疗效预测及机制探索提供更为精准的平台。

通过上述途径,我们不仅能够更深刻地理解肿瘤动态演进规律如何影响治疗结局,还能基于此发展出更为精准、有效的治疗手段。这包括但不限于靶向疗法、免疫疗法以及基于人工智能的个性化治疗方案等。最终,这些研究成果将通过临床试验验证其有效性和安全性,完成从基础研究到临床实践的转化,真正惠及广大肿瘤患者。总之,“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”强调以患者为中心,通过深度整合临床资源与研究力量,构建从临床到基础研究再到临床应用的闭环体系,为解决肿瘤治疗中的难题开辟了新路径,也为实现肿瘤的精准医疗和个体化治疗愿景提供了坚实的理论与实践基础。

参 考 文 献

- [1] Liu BL, Zhou HY, Tan LC, et al. Exploring treatment options in cancer: Tumor treatment strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 175.
- [2] Sonkin D, Thomas A, Teicher BA. Cancer treatments: Past, present, and future. *Cancer Genetics*, 2024, 286: 18—24.
- [3] Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2015, 12(2): 115—124.
- [4] Hellmann MD, Li BT, Chaft JE, et al. Chemotherapy remains an essential element of personalized care for persons with lung cancers. *Annals of Oncology*, 2016, 27(10): 1829—1835.
- [5] Schae D, McBride WH. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2015, 12(9): 527—540.
- [6] Ruhstaller T, Roe H, Thürlimann B, et al. The multidisciplinary meeting: An indispensable aid to communication between different specialities. *European Journal of Cancer*, 2006, 42(15): 2459—2462.
- [7] Wu J, Fan DM, Shao ZM, et al. CACA guidelines for holistic integrative management of breast cancer. *Holistic Integrative Oncology*, 2022, 1(1): 7.
- [8] Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(6): 611—625.
- [9] Yang CY, Yang JC, Yang PC. Precision management of advanced non-small cell lung cancer. *Annual Review of Medicine*, 2020, 71: 117—136.
- [10] Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*, 2013, 501(7467): 346—354.
- [11] Sunder SS, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: Pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 262.
- [12] Zhang YY, Zhang ZM. The history and advances in cancer immunotherapy: Understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cellular & Molecular Immunology*, 2020, 17(8): 807—821.
- [13] Holder AM, Dedeilia A, Sierra-Davidson K, et al. Defining clinically useful biomarkers of immune checkpoint inhibitors in solid tumours. *Nature Reviews Cancer*, 2024, 24(7): 498—512.
- [14] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(22): 2108—2121.
- [15] Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(21): 2020—2031.
- [16] Mino-Kenudson M, Schalper K, Cooper W, et al. Predictive biomarkers for immunotherapy in lung cancer: Perspective from the international association for the study of lung cancer pathology committee. *Journal of Thoracic Oncology*, 2022, 17(12): 1335—1354.
- [17] Deng JY, Gou Q, Yang LL, et al. Immune suppressive microenvironment in liver metastases contributes to organ-specific response of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2023, 11(7): e007218.
- [18] Davodabadi F, Sajjadi SF, Sarhadi M, et al. Cancer chemotherapy resistance: Mechanisms and recent breakthrough in targeted drug delivery. *European Journal of Pharmacology*, 2023, 958: 176013.

- [19] Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: A review of literature. *Eye*, 2013, 27(7): 787—794.
- [20] Fu ZW, Li SJ, Han SF, et al. Antibody drug conjugate: The “biological missile” for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 93.
- [21] Shibata M, Shen MM. The roots of cancer: Stem cells and the basis for tumor heterogeneity. *BioEssays*, 2013, 35(3): 253—260.
- [22] Jia QZ, Wang AY, Yuan YX, et al. Heterogeneity of the tumor immune microenvironment and its clinical relevance. *Experimental Hematology & Oncology*, 2022, 11(1): 24.
- [23] Zhou F, Guo HY, Xia Y, et al. The changing treatment landscape of *EGFR*-mutant non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2025, 22: 95—116.
- [24] Recondo G, Facchinetti F, Olaussen KA, et al. Making the first move in *EGFR*-driven or *ALK*-driven NSCLC: First-generation or next-generation TKI? *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15(11): 694—708.
- [25] Ma CY, Wei SZ, Song Y. T790M and acquired resistance of *EGFR* TKI: A literature review of clinical reports. *Journal of Thoracic Disease*, 2011, 3(1): 10—18.
- [26] Vendramin R, Litchfield K, Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond. *The EMBO Journal*, 2021, 40(18): e108389.
- [27] Butterfield LH, Najjar YG. Immunotherapy combination approaches: mechanisms, biomarkers and clinical observations. *Nature Reviews Immunology*, 2024, 24(6): 399—416.
- [28] Spencer A, Williams J, Samuel R, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy for unresectable locally advanced stage III non-small cell lung cancer: Retrospective analysis in a single United Kingdom cancer centre. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2021, 29: 100460.
- [29] Albain KS, Suzanne Swann R, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 374(9687): 379—386.
- [30] Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: Postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2012, 84(5): 1198—1205.
- [31] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(24): 2342—2350.
- [32] Huo YC, Wang D, Yang SN, et al. Optimal timing of anti-PD-1 antibody combined with chemotherapy administration in patients with NSCLC. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2024, 12(12): e009627.
- [33] Grant MJ, Herbst RS, Goldberg SB. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021, 18(10): 625—644.
- [34] Walsh LA, Quail DF. Decoding the tumor microenvironment with spatial technologies. *Nature Immunology*, 2023, 24: 1982—1993.
- [35] Jia QZ, Chu H, Jin Z, et al. High-throughput single-cell sequencing in cancer research. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 145.
- [36] Swanton C, Bernard E, Abbosh C, et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell*, 2024, 187(7): 1589—1616.
- [37] Galassi C, Chan TA, Vitale I, et al. The hallmarks of cancer immune evasion. *Cancer Cell*, 2024, 42(11): 1825—1863.
- [38] Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 2011, 103(9): 753—762.
- [39] Baazim H, Antonio-Herrera L, Bergthaler A. The interplay of immunology and Cachexia in infection and cancer. *Nature Reviews Immunology*, 2022, 22(5): 309—321.
- [40] Brown JC, Caan BJ, Meyerhardt JA, et al. The deterioration of muscle mass and radiodensity is prognostic of poor survival in stage I-III colorectal cancer: A population-based cohort study (C-SCANS). *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2018, 9(4): 664—672.
- [41] Lee JS, Lee HS, Ha JS, et al. Subcutaneous fat distribution is a prognostic biomarker for men with castration resistant prostate cancer. *The Journal of Urology*, 2018, 200(1): 114—120.
- [42] Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncology*, 2018, 4(6): 798—804.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Wu C, Ning HH, Liu MY, et al. Spleen mediates a distinct hematopoietic progenitor response supporting tumor-promoting myelopoiesis. *Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(8): 3425—3438.
- [46] Wu WC, Sun HW, Chen HT, et al. Circulating hematopoietic stem and progenitor cells are myeloid-biased in cancer patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(11): 4221—4226.
- [47] de Magalhães JP. How ageing processes influence cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13(5): 357—365.

- [48] Chen ACY, Jaiswal S, Martinez D, et al. The aged tumor microenvironment limits T cell control of cancer. *Nature Immunology*, 2024, 25(6): 1033–1045.
- [49] De Nes LCF, Heil TC, Verhoeven RHA, et al. Impact of age on multimodality treatment and survival in locally advanced rectal cancer patients. *Cancers*, 2022, 14(11): 2741.
- [50] Zhao LY, Mei JX, Yu G, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: From molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 201.
- [51] Lehrich BM, Zhang J, Monga SP, et al. Battle of the biopsies: Role of tissue and liquid biopsy in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2024, 80(3): 515–530.
- [52] Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma: Liver biopsy in the balance. *Hepatology*, 2018, 68(1): 13–15.
- [53] Lin DF, Shen LS, Luo M, et al. Circulating tumor cells: Biology and clinical significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 404.
- [54] Wang S, Pan JL, Zhang X, et al. Towards next-generation diagnostic pathology: AI-empowered label-free multiphoton microscopy. *Light, Science & Applications*, 2024, 13(1): 254.
- [55] Polomska AK, Proulx ST. Imaging technology of the lymphatic system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 170: 294–311.

Dilemmas in Cancer Treatment and Exploration of Pathways for Precision Therapy

Qingzhu Jia¹ Zheng Jin^{1,2} Bo Zhu^{1*}

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

2. Institute of Immunological Innovation and Translation, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract The field of cancer treatment has continuously evolved in terms of concepts and technologies. However, current cancer therapies still face numerous challenges; Precision treatment has yet to be fully realized, acquired resistance is difficult to circumvent, combination therapy strategies and treatment sequencing require optimization, systemic management remains insufficient, and there are difficulties in assessing efficacy and making subsequent treatment decisions. To address these challenges, future research should focus on three key directions: deeply analyzing the biological characteristics of tumors, discovering new targets, and developing new drugs; precisely describing tumor evolution from the perspectives of heterogeneity, evolution, plasticity, and systematics; and optimizing drug design, treatment sequencing, and combination strategies based on these features and patterns. This paper aims to analyze the main dilemmas in current cancer treatment, forecast future research directions, extract the scientific issues underlying clinical treatment difficulties, and propose a “clinical problem-driven research paradigm” in order to promote the integration and translation of basic and clinical research.

Keywords precision treatment; tumor heterogeneity; tumor microenvironment; clinical problem-driven; individualized treatment; research paradigm

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。

贾馨竹 陆军军医大学第二附属医院肿瘤科副教授、副主任医师、博士生导师。围绕实体肿瘤免疫治疗开展研究，主持国家自然科学基金专项项目等各项课题 8 项。获得重庆杰出青年基金。获得重庆市自然科学奖一等奖。

(责任编辑 陈鹤 张强)

* Corresponding Author, Email: bo.zhu@tmmu.edu.cn