

癌 症 思 辨

癌症研究中的悖论

癌症研究专家

吕有勇教授倾情作序

【美】亨利·H·衡◎著 那葳◎译

在谈癌色变的时代，想要走出癌症治疗的瓶颈，
必先知己知彼，方能柳暗花明。

启动大脑思辨，突破现有框架，来一场学术激战，
为癌症研究指明方向，带来希望。

长江出版传媒
湖北科学技术出版社



癌症思辨

癌症研究中的悖论

【美】亨利·H·衡◎著 那葳◎译

长江出版传媒
湖北科学技术出版社

Copyright © 2016 by World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. All rights reserved. This book, or parts thereof, may not be reproduced in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval system now known or to be invented, without written permission from the Publisher.

Simplified Chinese translation arranged with World Scientific Publishing Co. Pte Ltd., Singapore.

图书在版编目(CIP)数据

癌症思辨：癌症研究中的悖论 / (美) 亨利·H·衡
著；那葳译. —— 武汉：湖北科学技术出版社，2016. 11
ISBN 978-7-5352-9036-6

I. ①癌… II. ①亨… ②那… III. ①癌—研究
IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 211860 号

策 划：李艺琳 张 琳
责任编辑：李大林 张波军

责任校对：王 迪
封面设计：胡开福 王 梅

出版发行：湖北科学技术出版社
地 址：武汉市雄楚大街 268 号
(湖北出版文化城 B 座 13-14 层)
网 址：<http://www.hbstp.com.cn>

电话：027-87679468
邮编：430070

印 刷：三河市华晨印务有限公司

邮编：065200

710×1000 1/16
2016 年 11 月第 1 版

24.5 印张 335 千字
2016 年 11 月第 1 次印刷
定价：55.00 元

如对本书有意见或建议或本书有印装问题，请致电 010-50976448



——我们生活在生动有趣、纷繁多变的时代。基因组信息的爆炸式涌现带给人们激动与兴奋的同时，也给人们造成了一定程度的困惑与混乱。对癌症的遗传全貌知道越多，则对癌症形成的共同分子学基础了解得越少，就是这种自相矛盾的一个典型例子。许多人相信或者希望，癌症基因组测序计划会彻底揭开癌症的神秘面纱，然而他们从未曾预料到，强大的技术会为本来就难以掌控的整个癌症画面又平添了诸多复杂性。因为随着被人们寄予厚望的、用于大规模研究的各种组学技术的发展和运用，长期以来期望能够对癌症这种疾病形成清晰明确认识的可能性实际上越来越渺茫。“癌症的确十分复杂。”这似乎是经过昂贵而艰苦的抗癌战争后能够得出的唯一普遍结论。但是，真正的问题出在哪里？分子学数据还不够？数据分析模型不合适？或者更严重一点，一直以来癌症研究所基于的概念性框架错了吗？

不仅仅癌症研究面临这样的困境。回想几年以前，著名杂志《细胞》(Cell)的科技前沿部分向几位领域内顶尖的基因组学研究者提出了一个问题：关于人类基因组，哪方面是最出乎人意的？回答是：我们要时刻记住染色体(我们需要新的平台对零散的部分信息进行综合整理)、变异和复杂性(DNA的表型预测能力有限)、一个隐藏的生态体系(体细胞演变很重要)，以及巨大的异质性(遗传要素中缺乏共有的模式)。研究者们的一个共同认识是：DNA序列和生物功能要素以及无法解释的未知之间没有直接的关系。

回味一下这些回答，我们不禁会想，遗传学/基因组学是否正面临着一个科学规范转变，需要新的规范取代长达一个世纪的基因中心论和基因决定论的基因学框架，因为当前的基因理论框架已经不再能够解释人类基因组中所揭示的完全出乎意料的结果，我们需要新的有关生物遗传的概念。

鉴于分子遗传学/基因组学是当前癌症研究的理论基础，所以很显然，遗传学理论中的混淆局面会对癌症研究造成直接的影响，这种影响正好反映在癌症基因组测序工作所产生的数据中。

上述认识所召唤的是一个从全局出发、不同角度、脱离已有框架的创新性思维方式。无独有偶，美国国立癌症研究所(NCI)的前所长哈罗德·瓦尔姆斯博士(Dr. Harold Varmus)也提倡创新思维的重要性，虽然是出自于研究经费预算的原因。最近，瓦尔姆斯在给 NCI 全体职员的辞呈中引用了原子核物理之父欧内斯特·卢瑟福(Ernest Rutherford)的话：“我们已经快没钱了，是时候开始重新做些思考了。”

不论何种情况，从“放胆去做”转变成批判性思考是走出混淆局面的唯一出路，毕竟推进各种癌症研究方法和获得大型数据集这样的做法并未兑现当初的期望。就癌症进行严肃、坦诚的思辨，才是走向征服癌症的关键。

平心而论，在学术界也有出现过为数不多的一些思辨行动。除了学术会议中的专设主题讲座，一些学术刊物也开辟了“论点与反论点思辨”环节。近年来，NCI 为研究者们能够回答“激战性问题”而设立了经费支持。但是大多数思辨都限定在已被大家接受的概念框架之内，从而阻碍了人们对更根本性的原理展开讨论。当偶尔有人提出一些严肃问题来质疑当前癌症研究的理论基础和研究方向时，他们所接受到的反应往往是被忽略，或者甚至是强烈抵制因而不得不放弃质疑行动。对于质疑的典型回应有以下几种：

“尽管有一些出乎意料的结果，但科学能够自我纠正！我们只需努力工作和收集更多数据……”

“对基因突变理论进行批判是不理智和无此必要的，因为这就像是在攻击一个假想敌……”

“谁会不知道癌症具有异质性和复杂性？但是作为一个科学家，我仅对简洁的分子学层面的解释感兴趣。我是个简化论主义者，对此我感到很骄傲。”

“这些论据的确是真实的，但是挑战当前癌症研究的理论基石对科研界没有好处。我们需要团结在一起而不是使科研界四分五裂……”

“我们是在徘徊但没有被麻痹！”

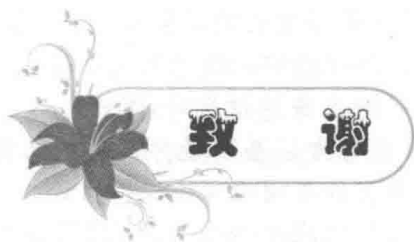
科研界大多数人的逻辑似乎是，许多重要的悖论会随着大量数据的累积而自动得到解决，用不着咄咄逼人地不断提出问题！然而事实很不幸，与所有科学领域一样，癌症领域如果没有以正确的概念框架为基础，则这个领域永远也得不到真正的发展。

本书的主要目的是启动必要的基本思辨，以抛砖引玉为未来的癌症研究召唤新的概念框架。本书中谈及了许许多多的悖论和疑问，这其中包括一些

关键的江湖传言。我们把讨论的焦点放在对问题的界定上,包括对各种癌症理论进行依据论证,为一些普遍流行的实验和/或概念给出不同的诠释,指出癌症研究中基于某些特例而得出的一般性推论所存在的局限等。通过对当前癌症研究中许多富有争议的方面进行思辨,本书不仅会指出一些时下流行的概念所存在的局限,同时也会为以基因组为基础的体细胞演变理论提供新的见解。本书会特别对新推出的基因组理论进行讨论。

为了更好地吸引读者朋友们关注本书的内容,我们选择了比较坦率的讨论风格。其中一些分析可能甚至超出了读者的舒适区,因为我们也曾有同感,我们依然记得,当我们意识到我们以往所习惯的传统知识和现实癌症之间存在令人震惊的不一致时,我们当时也是深感不安和难以接受。同时,我们也会尽量使用我们自己的数据和概念来讲述癌症的故事,为此,我们要向许多为癌症演变研究做出贡献的其他研究者们致歉,因为篇幅限制,我们没有将他们的数据纳入本书。我们邀请所有的读者与我们一起进行思辨并检验我们提倡的基因组理论。我们希望所有读者都能够从中受益并且开始提出自己的问题和探索答案。

癌症思辨事关重大,尤其当安于现状并不能引导我们成功攻克癌症之时。



我需要感谢的人有很多。我的研究团队成员 Joshua Stevens、Batoul Abdallah 以及 Steven Horne 分别与我一起编写了第 4、6、7 章。我想感谢 Steven Horne、Barbara Spyropoulos、Joshua Stevens、Steve Bremer 以及 Batoul Abdallah，感谢他们对初稿进行排版编辑并改进图表。没有他们，这本书可能会花费更长的时间才能最终完成。同时也感谢我的研究团队中现在和以前的其他研究成员，感谢他们的支持和为研究工作所做的所有努力，他们有 Guo Liu、Karen Ye、Lesley Lawrenson、Wei Lu 以及 Christine Ye。我真诚地感谢这么多年来一直鼓励我的导师、同事和朋友们。他们耐心地聆听和阅读我的想法，帮助我更好地表达我的观点，并在需要时提供批判性建议。他们有 Bill Brinkley、Mina Bissell、Linda Cannizzaro、David Chen、Don Coffey、Bernard Crespi、Jim Crow、Jim Davie、Peter Duesberg、Jing-Bing Fan、Russell Finley、Reafael Fridman、Y-B Fu、Rafe Furst、Robert Gatenby、Wayt Gibbs、David Gisselsson、Arny Glazier、Alex Gow、Morris Goodman Root Gorelick、Larry Grossman、Gloria Heppner、Lee S. Hong、Sui Huang、Maik Huttemann、Gregory Kapatos、Steve Krawetz、Markku Kurkinen、Yur Lazebnik、Li Li、Joshua Liao、Rong Li、Leonard Lipovich Larry Loeb、Carlo Maley、George Miklos、Fred Miller、OJ Miller、Peter Moens、Avraham Raz、Brian Reid、Harry Rubin、Weal Sakr、Sureyya Savasan、L-J Shi、Jeremy Squire、Gary Stein、Joachim Sturmberg、John Tomkiel、Jeffrey Tseng、Lap-Chee Tsui、Bert Vogelstein、Douglas Wallace、Alan Wang、Derek Wildman、Adam Wilkins、H-Y Wu、G-S Wu、Y-M Xie、Yang Yang、Holly Yu、J-W Yu、Kezhong Zhang、Ren Zhang。

我向来自世界科学出版社 (World Scientific) 的编辑朋友们致谢，感谢他们给予我的必要支持：Maranda Ward 是本次出书项目的重要启动者，Darilyn Yap 在编辑方面提供了有价值的帮助。

最后也是最重要的，我要感谢我亲爱的妻子 Christine，以及我的两个孩子 Julie 和 Eric。他们听了太多次我讲“基因组故事”。是他们的热忱促使我开始撰写这本书，在破晓黎明之前，每当想法涌现于脑海的时候。

序 言

癌症研究应回归临床实践

人类在过去一百多年与癌症的抗争中,经过长期的理论探索和临床实践,对癌症发生机制的认识可归纳为几个基本的理论假说:基因突变、染色体易位、表观遗传修饰和干细胞起源。其中基因突变假说已得到比较多的实验证据。但是这些研究结论是建立在对一部分癌症分析的基础上,并主要依靠细胞系和动物模型。因此,我们对癌症发生发展机制的认识非常有限,靠现有的知识不能真正揭示机体遗传基因变异与癌症的关系,关于癌症生物学的研究也是长期处于信息收集和知识积累阶段,而且主要的研究结果是基于体外培养细胞系和小鼠模型,尽管获得了不少具有里程碑意义的重要发现,但是这些研究结果对癌症的预防和临床诊疗水平的提升却十分有限,因为癌症的理论研究虽然获得了大量的数据和信息,但能够用于癌症有效治疗的知识和技术是很少的,导致癌症研究类似盲人摸象的历史和现实不断重演。

亨利·衡博士撰写的“癌症思辨”一书从癌症研究中的悖论提出了癌症研究中存在的问题。针对恶性肿瘤已成为影响人类健康的一个顽疾,不易早期发现,已有的治疗手段难以获得满意的效果,社会的危害性极大。特别是针对癌症临床和基础研究中已形成的固定思维方式及采取的手段提出了新的观察与思考并提供了详实的数据资料插图,以癌症研究驳论的话题展示给读者。

衡博士在“癌症思辨”一书中阐述了人类研究癌症的简史,从癌细胞起源于体细胞染色体核型异常到针对基因突变的序贯性累积和癌症基因变异图谱

构建给我们展示了人类在癌症研究中获得的知识并进行了系统的分析,但同时也指出这一盲人摸象式的研究模式的局限性。重点分析了过去 40 多年人们在癌症分子标志研究中的问题,指出我们通常的做法是先假定关键基因可能是癌基因,如果不是就鉴定抑癌基因,再不是就分析表观遗传;先聚焦编码基因,不行就关注非编码。这一研究策略的核心思想就是把癌症简化到少数可重复的特定分子变化上,不断地积累资料并在这一研究模式强大惯性的推动下导致数量巨大的相似性研究报告的产出。但是这些研究结果对癌症的有效防治的指导作用是极其有限的。

衡博士在书中用大量的实验证据阐述了癌症是一类遗传变异与环境交互作用的系统性疾病,主要的临床问题是癌症的侵袭转移和对现有治疗手段的抵抗,这一表现是由癌症的异质性和动态演变决定的;强调癌症的演变属于间断性和高度动态化的过程。这与近年来受到本领域关注的新的理论假说:包括癌症可能是一类慢性非可控性炎症或代谢性炎症、是一类局部表现为异常增殖的全身代谢障碍综合症,例如以有氧酵解代谢葡萄糖而获取能量;肿瘤也表现为一种不能愈合的创面,使某一类细胞或组织长期处于死亡与增殖的非平衡状态;可能是一种具有特殊功能的组织或器官及细胞社群群体;更有学者认为也可能是人类生命进化过程中的遗产;也可能是一个新的物种。这些学术观点和科学假说,目前还缺少系统的实验资料和充足的实验研究证据,但是,这些观点也是在长期的研究中,人们针对主流的癌症科学假设驱动的各项研究工作中发现并提出的,随着各项研究工作的深入,特别是基因组学、蛋白质组学、系统生物学和精准医学研究的发展,人类将会对细胞癌变和肿瘤发生发展的规律有更全面的认知,从而推动临床诊疗理念、方案 and 技术的进步。

衡博士在综合分析和评价癌症基因组研究工作进展的基础上,提出了癌症基因组异质性的问题并重点阐述了癌症是包括基因组在内的多组学异常导致的复杂性疾病,而不是采用简单的实验体系获得的基因突变的线性分析结果。提出癌症细胞核型的异质性,其中列举了一项研究,在 5 万例实体肿瘤中

获得了4万多个独特的染色体核型。重点对癌症基因组是否能获得均一的高频突变基因提出质疑,实际上依据TCGA和ICGC的数据及我在500例胃癌基因组分析的结果,癌症中的基因突变以低频突变为主,如非常少数的高频突变基因p53与累积的突变多少有关,提示p53基因与基因组的稳定性相关;同时也发现作为抑癌基因的p53是一个基因,具有多种生物学功能,包括细胞中p53基因突变更容易产生胚系水平的基因组异常而增加新物种的形成。衡博士在书中对这一问题进行了详细的描述和理论分析,并指出基因组拷贝数和重排在细胞癌变中具有十分重要的作用

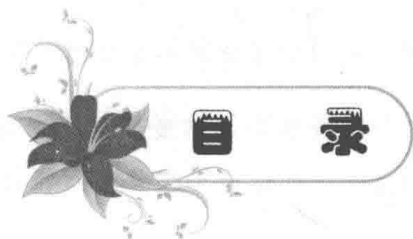
衡博士在书中以十分有说服力的图表资料和496篇文献展示给我们癌症研究中值得思考的问题,以一位科学工作者的兴趣和担当将我们每天都能面临的问题做了系统的梳理,从癌症研究的理念、技术方法和应采取的对策都做了认真的分析讨论。虽然,有些观点可能仍然存在一定的局限性或片面性,但是科学研究的意义和价值就是提出问题和验证前人的错误。因为人类对癌症的认识是十分初步的,我们虽然已获得了包括基因组的大数据和海量的信息,但是能够用于指导临床有效诊疗的知识是十分有限的。包括依据基因突变与癌症的理论,已有几十个分子靶向药物问世并可对部分患者产生即刻效果,但是其临床的长期疗效是极其微弱的,我们应遵照薛定鄂先生的观点,“我们的任务不是去发现别人没有发现的东西,而是针对所有人都看见的东西做从未有的思考”。

衡博士提出的观点:通过对癌症研究的思辨,我们可以从已提出的关于癌症是什么的理论假说,包括基因突变;但是并不能真正解释这种疾病的本质;其中癌症的自主性生长(autonomy)生物学和临床病理学特征的高度异质性即个性化(individuality),对环境和选择压力的适应性(nexibility),获得不死性即永生性(immortality)和发病过程的隐匿性和较长的潜伏期(long latencies)。另一方面,休眠的肿瘤可在体内伴随整个生命过程,但又具有随时发作的可能性并正如衡,博士提到的癌症细胞的演变具有间断性和随机性。特别

是目前临床上对恶性肿瘤的分期、分型、分级、预后判断和治疗主要是根据临床体征、影像和病理学检查的结果。但这些指标尚不能充分反映肿瘤确切的生物学行为,难以准确判断肿瘤患者的病程演变和预后。特别是大量的分期、分型、分级相同的癌症患者,治疗效果和预后有着显著的不同。因此,建立和发展科学合理的个体化诊疗理念、策略、方案和技术是实现肿瘤早期预防、早期诊断和早期治疗的关键问题。实现上述目标的核心是系统全面揭示细胞癌变、肿瘤发生发展的动态演变规律和机体系统的交互作用和调控机理,发展先进有效的诊疗方法。这项艰巨的工作与解码生命的奥秘一样,首先要在包括基因组学在内的多组学水平阐明其规律,实现基因组学与肿瘤生物学的整合与集成,目前简述的理论假说中的任何一个都无法解释肿瘤发生发展的机制,需要我们在长期研究工作积累的基础上认真反思以往的理论假说和结论,以激发成千上万癌症研究者科学探索的激情与勇气,利用包括基因组技术在内的多组学手段和系统生物学研究平台,为解码癌症的奥秘,发展识别癌症异质性、控制癌症的动态演变和治愈患者的新理论与新手段。

北京大学肿瘤医院教授 吕有勇

2016年10月10日于北京



| | |
|--|-----------|
| 前言 | i |
| 致谢 | iv |
| 序言 | v |
| 第 1 章 引言:为何此时以及为何围绕癌症展开思辨 | 1 |
| 1.1 癌症研究的进展 | 2 |
| 1.2 癌症研究面临的挑战 | 3 |
| 1.3 提出尖锐问题 | 5 |
| 1.4 新的概念规范 | 7 |
| 1.5 主要内容 | 11 |
| 第 2 章 癌症的基因突变理论 | 13 |
| 2.1 概述 | 13 |
| 2.2 简史:历史性展望 | 13 |
| 2.2.1 第 1 类:癌症基因的识别与表征以及证明基因突变是致癌作用的基础 | 17 |
| 2.2.2 第 2 类:基因突变次序的识别进一步验证了基因突变论 | 18 |
| 2.2.3 第 3 类别:癌症标志为以基因为基础的癌症研究提供了合理依据 | 19 |



| | | |
|-------|------------------------------------|----|
| 2.2.4 | 第4类:基因突变理论的临床验证 | 20 |
| 2.3 | 对基因突变论的质疑 | 20 |
| 2.3.1 | 解决癌症研究中的悖论需要有新的概念框架 | 21 |
| 2.3.2 | 癌症的基因型和表型之间的复杂关系对癌症基因突变论的理论基础提出了质疑 | 22 |
| 2.3.3 | 聚焦某(些)特定基因突变可以理解为无意识的“摘樱桃”行为 | 23 |
| 2.3.4 | 许多支持癌症突变论的简明实验是基于精心设计的“无噪音”的线性实验系统 | 23 |
| 2.3.5 | 研究者们都倾向于将自己的发现推而广之并用推断性结论填补概念上的空白 | 24 |
| 2.4 | 重新评估癌症研究的基石 | 24 |
| 2.4.1 | 癌基因或者基因组变异? 癌基因转变细胞的故事 | 24 |
| 2.4.2 | 基因的序贯累积:漂亮的模型被丑陋的事实摧毁 | 27 |
| 2.4.3 | 癌症标志:运用分子学基础原理对抗癌症的幻想 | 32 |
| 2.4.4 | 非常有限的临床成功案例对当前癌症研究的基础理论提出质疑 | 35 |
| 2.5 | 改变势在必行 | 36 |
| 第3章 | 试图破解癌症的其他理论 | 39 |
| 3.1 | 概述 | 39 |
| 3.2 | 为何需要寻找新的理论 | 39 |
| 3.3 | 异倍体理论:利用异倍化连锁反应解释癌症形成的多步过程 | 41 |
| 3.4 | 组织结构域理论(TOFT) | 46 |
| 3.5 | 基于系统生物学视角的各种理论 | 51 |
| 3.5.1 | 癌症吸引子概念 | 51 |



| | | |
|------------|---------------------------------|-----------|
| 3.5.2 | 内源性网络假说 | 52 |
| 3.5.3 | 诸多假说所面临的共同质疑 | 53 |
| 3.6 | 一些基于自然演变史的激战性假说 | 55 |
| 3.6.1 | 癌症代表一种返祖现象 | 55 |
| 3.6.2 | 反转录转座子介导的基因组演变与癌症之间的关联 | 57 |
| 3.6.3 | 人类基因组与快速变化的环境(包括生活方式)不匹配 | 58 |
| 3.6.4 | 癌症是适应与生存之间的一个权衡交替 | 58 |
| 3.7 | 一些重新出现的流行概念 | 59 |
| 3.7.1 | 表观遗传变异驱动癌症形成 | 59 |
| 3.7.2 | 癌症干细胞 | 61 |
| 3.7.3 | 感染 | 64 |
| 3.7.4 | 瓦伯格效应和线粒体在癌症中的作用 | 67 |
| 3.7.5 | 增变基因表型 | 70 |
| 3.7.6 | 异质性和肿瘤社群 | 74 |
| 第4章 | 癌症基因组测序计划揭示出意料之外的癌症基因组全貌 | 80 |
| 4.1 | 概述 | 80 |
| 4.2 | 十年癌症基因组测序:问题多于答案 | 81 |
| 4.2.1 | 各CGS工作组的最初计划和目标 | 83 |
| 4.2.2 | 癌症基因组测序背后的主要依据 | 84 |
| 4.2.3 | CGS的初始目标、时间表、策略和预期结果 | 85 |
| 4.3 | CGS计划成功与否的衡量 | 86 |
| 4.3.1 | CGS的早期挑战 | 86 |
| 4.3.2 | 最初对CGS的担忧是否得到了解决 | 88 |



| | | |
|---------|--------------------------------|-----|
| 4.3.3 | CGS 结果揭示出癌症基因组意外新全貌 | 90 |
| 4.3.3.1 | 乳腺癌 | 91 |
| 4.3.3.2 | 结直肠癌 | 93 |
| 4.3.3.3 | 肺鳞状细胞癌 | 96 |
| 4.3.3.4 | 前列腺癌 | 97 |
| 4.3.3.5 | 横纹肌样肿瘤——非突变型癌症 | 99 |
| 4.4 | CGS 结果总结 | 100 |
| 4.4.1 | 已知癌症基因的验证 | 100 |
| 4.4.2 | 驱动型突变和乘客型突变 | 101 |
| 4.4.3 | 突变全貌的高度动态化 | 103 |
| 4.4.4 | 癌症突变谱 | 104 |
| 4.4.5 | 核型变异的重要性 | 106 |
| 4.4.6 | 分子通路是否可以统一突变多样性 | 107 |
| 4.4.7 | 癌症的确是一个演变过程 | 109 |
| 4.5 | CGS 相关四大问题 | 115 |
| 4.5.1 | 测序数据如何印证基因组水平变异的终极重要性 | 115 |
| 4.5.2 | 测序数据何以支持间断性癌症演变 | 120 |
| 4.5.3 | 是否有(固定的)癌症基因组 | 123 |
| 4.5.4 | CGS 是否已有足够数据验证癌症基因论或者还需要测序更多样本 | 129 |
| 4.6 | 结论 | 131 |
| 第5章 | 揭开癌症之谜:理解基因组变异介导的癌症演变 | 133 |
| 5.1 | 概述 | 133 |



| | |
|--|-----|
| 5.2 对癌症演变进行重新思考与界定的依据 | 134 |
| 5.2.1 癌症演变研究简要回顾 | 134 |
| 5.2.2 当前癌症演变理论面临的挑战 | 138 |
| 5.3 探寻癌症随机基因组变异的意义 | 142 |
| 5.3.1 “噪音”是系统不稳定性的信号以及适应的前提条件 | 144 |
| 5.3.2 我们应该研究哪一个基因组水平 | 145 |
| 5.3.3 随机基因组变异(例如 NCCAs)与基因组不稳定性相关联 | 146 |
| 5.3.3.1 非克隆式染色体变异的界定与分类 | 147 |
| 5.3.3.2 非克隆式染色体变异增加与不稳定基因组相关联 | 148 |
| 5.4 癌症演变两阶段的发现与验证 | 150 |
| 5.4.1 结果摘选背后的原因 | 151 |
| 5.4.2 观察动态演变 | 152 |
| 5.4.3 各种模型演变两阶段验证 | 158 |
| 5.4.4 理解癌症演变两阶段以及 NCCAs 与 CCAs 之间关系的重要意义 | 159 |
| 5.5 基因组异质性与致癌性之间的关联 | 160 |
| 5.6 基因组变异通过改变系统遗传形成新的基因组系统 | 162 |
| 5.6.1 基因界定的“部分遗传” | 162 |
| 5.6.2 基因组环境界定“系统遗传” | 164 |
| 5.6.3 系统遗传是如何维护的 | 170 |
| 5.6.4 长久以来系统遗传为何被遗漏 | 171 |
| 5.7 基因组混乱:通过癌症基因组重组创造新系统从而发生快速演变 | 173 |
| 5.8 癌症的演变机制 | 178 |



| | | |
|------------|---------------------------------------|------------|
| 5.8.1 | 在形形色色的分子机制中寻找普适机制 | 178 |
| 5.8.2 | 压力、基因组变异和选择之间的简单关系 | 185 |
| 5.8.3 | 癌症中有限基因突变特异性的理论解释 | 188 |
| 5.8.4 | 临床预测所面临的挑战 | 189 |
| 5.8.5 | 多水平全景模型 | 191 |
| 5.8.6 | 癌症演变基因组理论总结 | 194 |
| 第6章 | 不重要之中的重要性:为何“噪音”对于癌症演变而言是不可或缺的 | 197 |
| 6.1 | 概述 | 197 |
| 6.2 | 生物系统噪音 | 198 |
| 6.3 | 组学时代癌症研究的新挑战 | 201 |
| 6.4 | 为何研究者们会对异质性产生分歧 | 202 |
| 6.4.1 | 简化论还是整体论 | 203 |
| 6.4.2 | 研究策略也会影响科学家的判断 | 204 |
| 6.4.3 | 促使异质性被忽略的其他非科学因素 | 208 |
| 6.5 | 噪音实为生物系统复杂性 | 209 |
| 6.6 | 有缺陷或者未经检验却被普遍接受的概念 | 212 |
| 6.7 | 癌症异质性画像 | 214 |
| 6.7.1 | 演变潜力因“噪音”/基因组异质性而增加 | 214 |
| 6.7.2 | 多水平异质性使持久性克隆式扩张成为具有不稳定基因组的癌症细胞群体的稀有事件 | 215 |
| 6.7.3 | 基因组水平异质性对于癌症演变具有终极重要性 | 215 |
| 6.7.4 | “噪音”或者离群者界定癌症细胞群体的轨迹 | 216 |
| 6.7.5 | 异质性使癌症细胞群体具有复杂性和稳固性 | 217 |