

关于 multi-stage model:

1. Multi-stage model 最简单形式¹:

假设癌症易感细胞需要 k 个关键突变才能癌变, 每个突变 i 在时间 t 内突变的概率 r_i 为:

$$r_i = p_i * t$$

只有当 t 很小, $p_i * t < 1$ 时, 这个式子才是正确的。这个式子是表示单个细胞的突变率, 还是所有细胞中发生一次突变的概率?

则易感细胞在 t 时刻发生癌变的概率 r_c 为 (假设 k 突变为最后一个突变):

$$r_c = (p_1 * t) * (p_2 * t) \cdots (p_{k-1} * t) * p_k$$

这里假设了不同 driver gene 的突变之间是独立的。根据这个式子, 你的 p_i 是表示所有细胞单位时间内发生一次突变的概率。这样的或, 你的 t 不能太大。

则有:

$$r_c = p_1 * p_2 \cdots p_{k-1} * p_k * t^{k-1}$$

则有:

$$\log(r_c) = \log(p_1 * p_2 \cdots p_{k-1} * p_k) + (k-1)\log(t)$$

即 $\log(r_c)$ 与 $\log(t)$ 的线性关系, 斜率为 k-1。

2. Multi-stage model 稍复杂形式 (根据参考文献²简化):

Suppose 'mutation' is a Poisson Process, the probability of waiting time for a single mutation of one stem cell is:

$$e^{-\lambda \mu t}$$

表示单个细胞在 t 时间内没有发生的概率。

The probability for k mutations to happen in one cell at time t is:

$$(1 - e^{-\lambda \mu t})^k$$

表示如果假设所有突变的发生概率一样, 则单个细胞在 t 时间内发生 k 次突变的概率。

The probability for no cancer initiation in tissue at time t is:

$$\left(1 - (1 - e^{-\lambda \mu t})^k\right)^S$$

假设有 S 个细胞, 则在 t 时间内没有发生癌变的概率。

The probability for cancer initiation in tissue at time t is:

$$R = \left(1 - \left(1 - (1 - e^{-\lambda \mu t})^k\right)^S\right) Q \approx S(\lambda \mu t)^k Q = \lambda^k \mu^k t^k S Q$$

这个近似成立的条件是 $\lambda * \mu * t$ 很小

The probability intensity of cancer risk at age t is:

$$r = \frac{dR}{dt} = k \lambda^k \mu^k S Q \cdot t^{k-1}$$

3. 考虑 clonal expansion 的 Multi-stage model 形式:

(未完成, 需要请教雷老师)

Multi-stage model 发展到今天, 最大的改进就是考虑到易感细胞的体细胞扩增 (原模型假设易感细胞数量不变), 一些由息肉等癌前病变发展而来的癌症为其现实依据。考虑体细胞扩增后的斜率项会稍有不同, 但斜率项仍跟 k 相关 (如 $k+1, 3(k-1)$)³。

这个课题希望能有个“经典的”, 考虑 clonal expansion 的 Multi-stage model, 可以讨论哪些参数跟性别有关, 即性别如何影响线性 pattern, 这样能比较有说服力。

这个理论推导比较困难。需要假设突变基因对 clonal expansion 的影响, 也就是假设突变基因的对生存优势的影响。否则, 如果假设所有突变基因对生存优势都没有影响, 则不符合癌症的事实。你可以先考虑两个突变, 假设第一次突变改变细胞的增值率, 看看如果在某个细胞发生了一次这样的突变以后, 携带突变的细胞数量的变化, 然后再考虑这些已经携带第一次突变的细胞的克隆中, 发生第二次突变的概率。如果不能建立这种情况下的理论公式, 是否可以通过计算模拟来模拟这样的情况?

1. Armitage, P. & Doll, R. The Age Distribution of Cancer and a Multi-stage Theory of Carcinogenesis. *Br. J. Cancer* **8**, 1 - 12 (1954).
2. Nunney, L. Lineage selection and the evolution of multistage carcinogenesis. *Proc. Biol. Sci.* **266**, 493 - 498 (1999).
3. Peto, R. Epidemiology, multistage models, and short-term mutagenicity tests. *Int. J. Epidemiol.* **45**, 621 - 637 (2016).