**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ri为:



则易感细胞在t时刻发生癌变的概率rc为（假设k突变为最后一个突变）：



则有：



则有：



即log(rc)与log(t)的线性关系，斜率为k-1。

1. **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:



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



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



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



The probability intensity of cancer risk at age t is:



1. **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。

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).