

Un modelo estocástico para la evolución de tumores cancerosos

ARNULFO CASTELLANOS MORENO

*Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada
Programa de Posgrado en Física de Materiales
Apartado postal 2681, Ensenada, B.C., México*

y

*Departamento de Física, Universidad de Sonora
Apartado postal 1626, 83000 Hermosillo, Sonora, México*

Recibido el 21 de abril de 1995; aceptado el 11 de septiembre de 1995

RESUMEN. Tomando como punto de partida uno de los modelos no lineales considerados en la Ref. [2], se aborda el problema de reproducción de células cancerosas y de linfocitos como un fenómeno estocástico. Sobre la hipótesis de tratarse de procesos de Markov de un paso, se obtiene una ecuación maestra, se construyen las probabilidades de reproducción y desaparición de ambos tipos de células, se lleva a cabo una aproximación heurística mediante procesos de difusión y después un desarrollo omega riguroso elaborado por van Kampen. Dentro de la aproximación de ruido lineal se estudian los momentos estadísticos de las fluctuaciones y se hace ver, realizando una inspección numérica, que podrían ocurrir cambios súbitos de cuenca en el espacio de estados, lo cual se traduciría en modificaciones en las expectativas de los enfermos.

ABSTRACT. Starting from a nonlinear model developed in Ref. [2], the reproduction of cancer cells and lymphocytes as an stochastic phenomenon is studied. Considering the problem as a one step Markov process, a master equation (ME) is obtained, besides, the transition probabilities for two type of cells are built. An heuristic approximation of the ME as a diffusion process is presented, and after that, the rigorous omega-expansion is developed, so that the problem is separated in a macroscopic part with zero noise and other with linear noise to study the statistical moments of the fluctuations. Recurring to a numerical inspection, it is found that sudden changes could happen going from one basin to other in the space of states, with drastic modifications in the future evolution of the illness.

PACS: 05.40.+j; 87.90.+y

1. INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que las técnicas de la dinámica no lineal permiten estudiar los problemas de desarrollo de poblaciones en competencia por alimentos o por su propia sobrevivencia [1]. En particular, estos enfoques pueden ser de utilidad para estudiar problemas relacionados con el tratamiento de infecciones en organismos vivos o de fenómenos cancerígenos [2]. Por otro lado, el estudio de la dinámica de poblaciones, así como el de las reacciones químicas, puede ser enfocado en forma exitosa por medio de las técnicas de los procesos estocásticos [3], toda vez que cada organismo vivo, cada célula o cada molécula,

según el caso, tiene sentido considerar probabilidades de transición que pueden ser utilizadas en una ecuación maestra que sirva como punto de partida para el estudio de cada fenómeno como un proceso estocástico.

El objetivo de este artículo es considerar uno de los modelos que se presentan en la Ref. [2] para tratarlos mediante procesos estocásticos de un paso y llamar la atención sobre el carácter azaroso de los fenómenos de evolución de los tumores cancerosos. El modelo resultante es tal que, cuando la aleatoriedad desaparece o es muy pequeña, se recupera, como un caso de ruido cero, el fenómeno estudiado en dicha referencia.

Para alcanzar el propósito anterior dividimos este artículo en cinco partes cuyos contenidos son los siguientes: en la Sec. 2 obtenemos una ecuación maestra bivariada (EM) para el estudio de la coexistencia en un mismo volumen de células cancerosas con linfocitos. En esa misma sección se hace ver por qué no es factible el estudio directo a partir de la EM, como ocurre en los fenómenos lineales, en cambio, siguiendo un enfoque heurístico que se debe a van Kampen [3], hacemos una aproximación del problema de un paso mediante un fenómeno de difusión, la cual nos sitúa en posición de explicar, cualitativamente, cuándo la estocasticidad del problema resulta importante. En la Sec. 3 utilizamos el “desarrollo omega” de la EM, introducido por van Kampen, para separar el problema en una parte de ruido cero y una estocástica. La ventaja de este enfoque es que es riguroso, facilita la llamada aproximación de ruido lineal, que nos proporciona un proceso de Ornstein-Uhlenbeck dependiente del tiempo. El enfoque es ampliamente conocido en el medio de los estudiosos de los procesos estocásticos, pero es ignorado fuera de estos círculos, por consiguiente, en todo momento detallamos los procedimientos que se siguen. Los comentarios específicos pueden ser consultados en las referencias señaladas.

Una vez que el desarrollo omega ha sido llevado a cabo, es fácil la obtención de ecuaciones lineales para la evolución temporal del promedio de las fluctuaciones entorno a las trayectorias de ruido cero, de modo que dedicamos la Sec. 4 a este propósito. Sin embargo, en los coeficientes de las ecuaciones de evolución para los promedios de las fluctuaciones aparecen las soluciones al problema de ruido cero, que no es lineal. En consecuencia, un estudio completo del problema obliga al recurso de las técnicas numéricas, lo cual se aborda solamente para un problema específico al final de este artículo.

Dedicamos la Sec. 5 a la presentación de conclusiones, entre las cuales cabe destacar que, una vez que se reconoce la presencia de ruido en las trayectorias macroscópicas, es posible que ocurran saltos bruscos de una a otra región del espacio de estados del problema, mismos que tienen expectativas de evolución radicalmente opuestas para un enfermo, por lo tanto, es necesario considerar el problema de los tumores cancerosos como un fenómeno estocástico.

2. LA ECUACIÓN MAESTRA BIVARIADA

Consideremos un conjunto de n células cancerosas y de m linfocitos que coexisten en un volumen específico. No es posible especificar con exactitud cuántas células de cada tipo hay en un instante t , pero podemos introducir una densidad de probabilidad conjunta $P(n, m, t)$ de que al tiempo t haya precisamente n células cancerosas y m linfocitos que los combaten. Suponemos que las células cancerosas crecen (se reproducen) con una pro-

babilidad g_n por unidad de tiempo y mueren con una probabilidad r_n , también por unidad de tiempo. Asimismo, el número de linfocitos que combaten a las células cancerosas crecen con probabilidad g_m por unidad de tiempo y mueren con probabilidad r_m por unidad de tiempo.

Bajo la hipótesis de que se trata de procesos de un paso, suponemos que el estado (n, m) puede ser alcanzado al tiempo $t + \Delta t$ como resultado de la combinación de los siguientes eventos:

- i)* El sistema se encontraba en el estado (n, m) al tiempo t y en el intervalo $(t, t + \Delta t)$ se mantuvo sin cambios.
- ii)* El sistema se encontraba en $(n + 1, m)$ y pasó a (n, m) con probabilidad r_n por unidad de tiempo.
- iii)* El sistema se encontraba en $(n - 1, m)$ y pasó a (n, m) con probabilidad g_n por unidad de tiempo.
- iv)* Procedimientos semejantes para la variable m .

La probabilidad de que en el intervalo $(t, t + \Delta t)$ no ocurra nada está dada por la expresión

$$1 - (g_n + r_n + g_m + r_m)\Delta t, \tag{1}$$

de modo que la probabilidad del primer evento mencionado arriba es

$$P(n, m, t)[1 - (g_n + r_n + g_m + r_m)\Delta t]. \tag{2}$$

La probabilidad de todos los eventos que han sido mencionados estará dada por

$$\begin{aligned} &P(n, m, t)[1 - (g_n + r_n + g_m + r_m)\Delta t] + \\ &P(n + 1, m, t)r_{n+1}\Delta t + P(n - 1, m, t)g_{n-1}\Delta t + \\ &P(n, m + 1, t)r_{m+1}\Delta t + P(n, m - 1, t)g_{m-1}\Delta t; \end{aligned} \tag{3}$$

en consecuencia, la probabilidad $P(n, m, t + \Delta t)$ será igual a la suma de estas probabilidades. Igualando y acomodando resulta [5]

$$\begin{aligned} \frac{P(n, m, t + \Delta t) - P(n, m, t)}{\Delta t} &= -(g_n + r_n + g_m + r_m)\Delta t + P(n + 1, m, t)r_{n+1} \\ &+ P(n - 1, m, t)g_{n-1} + P(n, m, +1, t)r_{m+1} \\ &+ P(n, m - 1, t)g_{m+1}, \end{aligned} \tag{4}$$

que en el límite en que $\Delta t \rightarrow 0$ nos lleva a la ecuación maestra para los procesos de un paso

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}\{p(n, m, t)\} &= -(g_n + r_n + g_m + r_m)\Delta t + P(n + 1, m, t)r_{n+1} + P(n - 1, m, t)g_{n-1} \\ &+ P(n, m + 1, t)r_{m+1} + P(n, m - 1, t)g_{m-1}. \end{aligned} \tag{5}$$

Esta ecuación puede escribirse de forma más compacta si se definen los siguientes operadores:

$$\mathbf{E}_n f(n, m, t) = f(n + 1, m, t), \quad (6)$$

$$\mathbf{E}_n^{-1} f(n, m, t) = f(n - 1, m, t), \quad (7)$$

$$\mathbf{E}_m f(n, m, t) = f(n, m + 1, t), \quad (8)$$

$$\mathbf{E}_m^{-1} f(n, m, t) = f(n, m - 1, t), \quad (9)$$

con los cuales se reescribe la EM como

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \{P(n, m, t)\} &= (\mathbf{E}_n - 1)r_n P(n, m, t) + (\mathbf{E}_n^{-1} - 1)g_n P(n, m, t) \\ &+ (\mathbf{E}_m - 1)r_m P(n, m, t) + (\mathbf{E}_m^{-1} - 1)g_m P(n, m, t). \end{aligned} \quad (10)$$

Las probabilidades de transición r_n, g_n, r_m, g_m pueden ser construidas siguiendo el modelo de la Ref. [2] como sigue:

- a) La tasa de reproducción de células cancerosas es $g_n = an$.
- b) La tasa de destrucción de células cancerosas ante su encuentro con linfocitos es $r_n = bnm$.
- c) La tasa de reproducción de linfocitos se compone de tres elementos: el registro de que la presencia de células cancerosas incita a la producción de linfocitos dnm , el exceso de células cancerosas inhibe la producción de linfocitos $-edn^2m$, hay un flujo V de linfocitos desde regiones cercanas al volumen donde se ubica todo el sistema de células. Resulta entonces, $g_m = d(n - en^2)m + V$.
- d) La tasas de muerte natural de linfocitos es $r_m = fm$.

Este tipo de probabilidades de transición por unidad de tiempo llevan a un problema no lineal en el cual la EM no puede ser resuelta exactamente [3] y donde las ecuaciones para los momentos estadísticos de n y m son no lineales y forman una cadena de ecuaciones tales que la ecuación del momento de orden k contiene términos de momento $k + 1$. Por consiguiente, se requieren técnicas aproximadas para tratar este problema.

El enfoque heurístico consiste en que para los casos en que $n, m \gg 1$, se plantea la siguiente aproximación:

$$\begin{aligned} \mathbf{E}_n f(n, m, t) &= f(n + 1, m, t) \\ &= f(n, m, t) + \frac{\partial}{\partial n} f(n, m, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} f(n, m, t) + \dots, \end{aligned} \quad (11)$$

de modo que se puede hacer la asociación

$$\mathbf{E}_n = 1 + \frac{\partial}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} + \dots; \quad (12)$$

asimismo se justifica

$$\mathbf{E}_n^{-1} = 1 - \frac{\partial}{\partial n} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} + \dots \quad (13)$$

y de manera análoga para \mathbf{E}_m y \mathbf{E}_m^{-1} . Usando estas expresiones en la EM resulta, a segundo orden, lo siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(n, m, t) = & \frac{\partial}{\partial n} (r_n - g_n) P(n, m, t) + \frac{\partial}{\partial m} (r_m - g_m) P(n, m, t) \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} (r_n + g_n) P(n, m, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial m^2} (r_m + g_m) P(n, m, t) + \dots, \end{aligned} \quad (14)$$

de donde resulta que a segundo orden tenemos una ecuación de Fokker-Planck (EFP) para aproximar el proceso de un paso descrito por la EM.

En este proceso de difusión el arrastre es de la forma

$$\vec{a}(n, m) = -(r_n - g_n, r_m - g_m) \quad (15)$$

y la difusión es como sigue:

$$\tilde{D} = \begin{pmatrix} r_n + g_n & 0 \\ 0 & r_m + g_m \end{pmatrix}, \quad (16)$$

de modo que si definimos

$$\nabla_n = \left(\frac{\partial}{\partial n}, \frac{\partial}{\partial m} \right), \quad (17)$$

$$\nabla_n^2 = \frac{\partial^2}{\partial n^2} + \frac{\partial^2}{\partial m^2}, \quad (18)$$

se reescribe la EFP en la forma compacta que sigue:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(n, m, t) = -\nabla_n P(n, m, t) + \frac{1}{2} \nabla_n^2 P(n, m, t). \quad (19)$$

De las expresiones anteriores se puede concluir que el caso de ruido cero se obtiene como una aproximación al proceso de difusión únicamente cuando se cumplen las siguientes relaciones:

$$an + bnm \approx 0, \quad (20)$$

$$dnm - edn^2m + fm + V \approx 0. \quad (21)$$

Sumando ambas y reacomodando resulta que se debe cumplir

$$an + (b + d)nm + fm + V \approx edn^2m, \quad (22)$$

de modo que el requisito de baja difusión significa que el valor absoluto del término de inhibición de la producción de linfocitos ante la presencia de células cancerosas debe ser del mismo orden que la suma del resto de términos.

Reacomodando la última relación como sigue:

$$edn^2m - \{an + (b + d)nm + fm + V\} \approx 0, \quad (23)$$

se puede considerar el siguiente análisis para un instante t dado: La expresión entre llaves es igual a una constante, de modo que se tiene la ecuación

$$an + (b + d)nm + fm + V = F, \quad (24)$$

que indica que el punto (n, m) se localiza sobre una hipérbola que abre sus ramas hacia $n \gg m$ y hacia $m \gg n$. La condición de ruido casi cero se cumple cuando la hipérbola se acerca o se cruza con la curva definida por $edn^2m = G$, donde F y G son funciones dependientes del tiempo pero no de n y m . De lo anterior es claro que la condición de ruido casi cero puede ocurrir cuando ambas curvas abren sus ramas hacia $n \gg m$ o hacia $m \gg n$, también puede presentarse en las vecindades de las soluciones de la ecuación cúbica que surge de sustituir la expresión $(edn^2m = G)$ en la ecuación para la hipérbola. Por consiguiente, no es muy frecuente la presencia de ruido casi cero, de modo que debemos esperar un fenómeno con ruido.

3. EL DESARROLLO OMEGA Y UNA APROXIMACIÓN DE RUIDO LINEAL

La idea básica consiste en escoger un parámetro Ω macroscópico típico del sistema para escalar las probabilidades de transición por unidad de tiempo en una forma tal que aparezca en primer término una parte macroscópica y de manera aditiva una fluctuación. Este puede ser el volumen del tumor canceroso en el cual ocurre el encuentro de ambos tipos de células.

Sea $n' = n/\Omega$ la densidad de células cancerosas (número de ellas por unidad de volumen) y $m' = m/\Omega$ la densidad de linfocitos. Se propone

$$n' = \frac{n}{\Omega} = \Phi(t) + \Omega^{-\frac{1}{2}}\xi(t), \quad (25)$$

$$m' = \frac{m}{\Omega} = \Psi(t) + \Omega^{-\frac{1}{2}}\eta(t). \quad (26)$$

Tendremos $n = \Omega\Phi(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\xi(t)$ y $m = \Omega\Psi(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\eta(t)$ en la EM, de modo que el efecto del operador \mathbf{E}_n sobre n es

$$\begin{aligned} \mathbf{E}_n(n) &= \mathbf{E}_n\left(\Omega\Phi(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\xi(t)\right) = \Omega\Phi(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\xi(t) + 1 \\ &= \Omega\Phi(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\xi(t) + \frac{\Omega^{\frac{1}{2}}}{\Omega^{\frac{1}{2}}} = \Omega\Phi(t) + \sqrt{\Omega}\left(\xi + \Omega^{-\frac{1}{2}}\right), \end{aligned} \quad (27)$$

de forma que podemos decir que el efecto del operador \mathbf{E}_n sobre n es el de modificar ξ por $\xi + \Omega^{-\frac{1}{2}}$ y el de \mathbf{E}_m cambia η por $\eta + \Omega^{-\frac{1}{2}}$. Ahora realizamos el desarrollo en serie de Taylor que sigue:

$$\mathbf{E}_n f(\xi) = f\left(\xi + \Omega^{-\frac{1}{2}}\right) = f(\xi) + \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \xi} f(\xi) + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} f(\xi) + \dots; \quad (28)$$

análogamente

$$\mathbf{E}_n^{-1} f(\xi) = f\left(\xi - \Omega^{-\frac{1}{2}}\right) = f(\xi) - \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \xi} f(\xi) + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} f(\xi) + \dots, \quad (29)$$

con expresiones semejantes para \mathbf{E}_m y \mathbf{E}_m^{-1} . Podemos realizar las siguientes identificaciones entre operadores:

$$\mathbf{E}_n^{\pm 1} = 1 \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \xi} + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} + \dots, \quad (30)$$

$$\mathbf{E}_m^{\pm 1} = 1 \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \eta} + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} + \dots. \quad (31)$$

Por otro lado, la densidad de probabilidad conjunta es

$$P(n, m, t) = P\left(\Omega\Phi(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\xi(t), \Omega\Psi(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\eta(t), t\right) = \Pi(\xi, \eta, t), \quad (32)$$

de modo que la derivada temporal es tal que

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \Pi(\xi, \eta, t) &= \frac{\partial}{\partial t} P(n, m, t) + \Omega \frac{d}{dt} \Phi(t) \frac{\partial}{\partial n} P(n, m, t) + \Omega \frac{d}{dt} \Psi(t) \frac{\partial}{\partial m} P(n, m, t) \\ &= \frac{\partial}{\partial t} P(n, m, t) + \Omega^{\frac{1}{2}} \frac{d}{dt} \Phi(t) \frac{\partial}{\partial \xi} \Pi(\xi, \eta, t) + \Omega^{\frac{1}{2}} \frac{d}{dt} \Psi(t) \frac{\partial}{\partial \eta} \Pi(\xi, \eta, t), \end{aligned} \quad (33)$$

de forma que a segundo orden la EM queda como sigue:

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial t} \Pi(\xi, \eta, t) - \Omega^{\frac{1}{2}} \left\{ \frac{d}{dt} \Phi(t) \frac{\partial}{\partial \xi} \Pi(\xi, \eta, t) + \frac{d}{dt} \Psi(t) \frac{\partial}{\partial \eta} \Pi(\xi, \eta, t) \right\} \\ &= \left[\frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \xi} + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} \right] \{r_\xi \Pi(\xi, \eta, t)\} + \left[-\frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \xi} + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} \right] \{g_\xi \Pi(\xi, \eta, t)\} \\ &\quad + \left[\frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \eta} + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \right] \{r_\eta \Pi(\xi, \eta, t)\} + \left[-\frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \eta} + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \right] \{g_\eta \Pi(\xi, \eta, t)\}, \end{aligned} \quad (34)$$

donde hemos hecho el cambio de notación $r_n \rightarrow r_\xi$, $g_n \rightarrow g_\xi$, $r_m \rightarrow r_\eta$, $g_m \rightarrow g_\eta$.

En forma explícita las probabilidades de transición serán:

$$\begin{aligned} r_\xi &= \Omega^{\frac{1}{2}}(b'\eta\Phi_t + b'\xi\Psi_t) + \Omega b'\Phi_t\Psi_t \\ &= \Omega^{\frac{1}{2}}r_\xi^{(0)} + \Omega r_\xi^{(1)}, \end{aligned} \quad (35)$$

$$\begin{aligned} g_\xi &= \Omega^{\frac{1}{2}}a\xi + \Omega a\Phi_t \\ &= \Omega^{\frac{1}{2}}g_\xi^{(0)} + \Omega g_\xi^{(1)}, \end{aligned} \quad (36)$$

$$\begin{aligned} r_\eta &= \Omega^{\frac{1}{2}}f\eta + \Omega f\Psi_t \\ &= \Omega^{\frac{1}{2}}r_\eta^{(0)} + \Omega r_\eta^{(1)}, \end{aligned} \quad (37)$$

$$\begin{aligned} g_\eta &= \Omega^{\frac{1}{2}}(d'\eta\Phi_t + d'\xi\Psi_t) \\ &\quad + \Omega(d'\Phi_t\Psi_t - e'd'\Phi_t^2\Psi_t + V'), \end{aligned} \quad (38)$$

donde $b' = b\Omega$, $V' = V/\Omega$, $d' = d\Omega$ y $e' = e\Omega$.

Considerando las expresiones anteriores la EM es ahora

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial t}\Pi(\xi, \eta, t) - \Omega^{\frac{1}{2}} \left\{ \frac{d}{dt}\Phi(t) \frac{\partial}{\partial \xi}\Pi(\xi, \eta, t) + \frac{d}{dt}\Psi(t) \frac{\partial}{\partial \eta}\Pi(\xi, \eta, t) \right\} \\ &= \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \left\{ \frac{\partial}{\partial \xi} \left[\sqrt{\Omega} \left(r_\xi^{(0)} - g_\xi^{(0)} \right) + \Omega \left(r_\xi^{(1)} - g_\xi^{(1)} \right) \right] \Pi(\xi, \eta, t) \right\} \\ &\quad + \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta} \left[\sqrt{\Omega} \left(r_\eta^{(0)} - g_\eta^{(0)} \right) + \Omega \left(r_\eta^{(1)} - g_\eta^{(1)} \right) \right] \Pi(\xi, \eta, t) \right\} \\ &\quad + \frac{1}{2\Omega} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} \left[\sqrt{\Omega} \left(r_\xi^{(0)} + g_\xi^{(0)} \right) + \Omega \left(r_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} \right) \right] \Pi(\xi, \eta, t) \right\} \\ &\quad + \frac{1}{2\Omega} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \left[\sqrt{\Omega} \left(r_\eta^{(0)} + g_\eta^{(0)} \right) + \Omega \left(r_\eta^{(1)} + g_\eta^{(1)} \right) \right] \Pi(\xi, \eta, t) \right\}. \end{aligned} \quad (39)$$

Igualando los coeficientes de Ω^0 , se obtiene la ecuación de Fokker-Planck para las fluctuaciones ξ y η

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}\Pi(\xi, \eta, t) &= \frac{\partial}{\partial \xi} \left(r_\xi^{(0)} - g_\xi^{(0)} \right) \Pi(\xi, \eta, t) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left(r_\eta^{(0)} - g_\eta^{(0)} \right) \Pi(\xi, \eta, t) \\ &\quad + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} \left(r_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} \right) \Pi(\xi, \eta, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \left(r_\eta^{(1)} + g_\eta^{(1)} \right) \Pi(\xi, \eta, t). \end{aligned} \quad (40)$$

Igualando los coeficientes de $\Omega^{\frac{1}{2}}$ se obtiene

$$\begin{aligned} &-\left\{ \frac{d}{dt}\Phi(t) \frac{\partial}{\partial \xi}\Pi(\xi, \eta, t) + \frac{d}{dt}\Psi(t) \frac{\partial}{\partial \eta}\Pi(\xi, \eta, t) \right\} = \\ &\frac{\partial}{\partial \xi} \left(r_\xi^{(1)} - g_\xi^{(1)} \right) \Pi(\xi, \eta, t) + \frac{\partial}{\partial \eta} \left(r_\eta^{(1)} - g_\eta^{(1)} \right) \Pi(\xi, \eta, t) + O \left(\frac{\partial^2}{\partial \xi^2}, \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \right) \Pi(\xi, \eta, t). \end{aligned} \quad (41)$$

Multiplicando por $F(\xi, \eta)$ e integrando sobre todo el espacio en el cual están definidas las fluctuaciones ξ y η , resulta, luego de integrar una vez por partes en los términos con primera derivada, y de integrar dos veces por partes en los términos con segunda derivada:

$$\begin{aligned}
 0 = & \left\langle -\frac{d}{dt}\Phi(t) + \left(r_\xi^{(1)} - g_\xi^{(1)}\right) \frac{\partial}{\partial \xi} F(\xi, \eta) \right\rangle_t \\
 & + \left\langle -\frac{d}{dt}\Psi(t) + \left(r_\eta^{(1)} - g_\eta^{(1)}\right) \frac{\partial}{\partial \eta} F(\xi, \eta) \right\rangle_t \\
 & + \left\langle O\left(\frac{\partial^2}{\partial \xi^2}, \frac{\partial^2}{\partial \eta^2}\right) F(\xi, \eta) \right\rangle_t,
 \end{aligned} \tag{42}$$

donde $\langle \dots \rangle_t$ indica el promedio sobre la densidad de probabilidad $\Pi(\xi, \eta, t)$. Considerando el caso en que $F(\xi, \eta) = \xi$ resulta

$$\frac{d}{dt}\Phi(t) = g_\xi^{(1)} - r_\xi^{(1)}, \tag{43}$$

mientras que con $F(\xi, \eta) = \eta$ se obtiene

$$\frac{d}{dt}\Psi(t) = g_\eta^{(1)} - r_\eta^{(1)}, \tag{44}$$

que son las ecuaciones de evolución para la parte macroscópica del problema y coinciden con el modelo utilizado en la Ref. [2] haciendo las identificaciones $x(t) = \Phi(t)$ y $y(t) = \Psi(t)$ para la densidad de células cancerosas y la de linfocitos. Es claro entonces que a partir de estas ecuaciones se puede repetir el análisis realizado en la referencia mencionada.

Regresando a la ecuación de Fokker-Planck para las fluctuaciones ξ y η , puede verse que describe un proceso de Ornstein-Uhlenbeck dependiente del tiempo (ruido lineal), basta definir

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} a - b'\Psi(t) & -b'\Phi(t) \\ d'\Psi(t) & d'\Phi(t) - f \end{pmatrix}, \tag{45}$$

$$\vec{q} = (\xi, \eta), \tag{46}$$

de forma que el arrastre del proceso estocástico es

$$\vec{a} = \tilde{A}\vec{q}. \tag{47}$$

La difusión es

$$\tilde{D} = \begin{pmatrix} a\Phi(t) + b'\Phi(t)\Psi(t) & 0 \\ 0 & f\Psi(t) + d'\Phi(t)\Psi(t) - e'd'\Phi(t)^2\Psi(t) + V' \end{pmatrix}, \tag{48}$$

de forma que la ecuación se puede reescribir como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \Pi(\xi, \eta, t) = & - \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial q_i} \left(\sum_{j=1}^2 A_{ij} q_j \right) \Pi(\xi, \eta, t) \\ & + \sum_{i=1}^2 D_{ii} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} \Pi(\xi, \eta, t). \end{aligned} \quad (49)$$

La solución de la ecuación de Fokker-Planck para un proceso de Ornstein-Uhlenbeck es siempre una función gaussiana [3] por lo tanto, sólo necesitamos estudiar los momentos primero y segundo del problema, las ecuaciones de evolución de éstos se obtienen como sigue: multiplicamos por la función doblemente diferenciable $F(\xi, \eta)$ a ambos lados de la ecuación de Fokker-Planck anterior e integramos sobre todo el espacio en el cual se encuentran definidas las fluctuaciones ξ y η , luego de integrar por partes una vez en el primer término y dos veces en el segundo término, resulta una ecuación de evolución para $\langle F(\xi, \eta) \rangle_t$ [6]:

$$\frac{d}{dt} \langle F(\xi, \eta) \rangle_t = \sum_{i,j=1}^2 A_{ij} \left\langle q_j \frac{\partial}{\partial q_j} F(\xi, \eta) \right\rangle_t + \sum_{i=1}^2 D_{ii} \left\langle \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} F(\xi, \eta) \right\rangle_t, \quad (50)$$

de modo que las ecuaciones para los momentos se obtienen simplemente haciendo $F(\xi, \eta) = \xi, \eta, \xi^2, \eta^2, \xi\eta$, los resultados son los siguientes:

$$\frac{d}{dt} \langle \xi \rangle_t = A_{11} \langle \xi \rangle_t + A_{12} \langle \eta \rangle_t, \quad (51)$$

$$\frac{d}{dt} \langle \eta \rangle_t = A_{21} \langle \xi \rangle_t + A_{22} \langle \eta \rangle_t, \quad (52)$$

$$\frac{d}{dt} \langle \xi^2 \rangle_t = 2A_{11} \langle \xi^2 \rangle_t + 2A_{12} \langle \xi\eta \rangle_t + 2D_{11}, \quad (53)$$

$$\frac{d}{dt} \langle \eta^2 \rangle_t = 2A_{22} \langle \eta^2 \rangle_t + 2A_{21} \langle \xi\eta \rangle_t + 2D_{22}, \quad (54)$$

$$\frac{d}{dt} \langle \xi\eta \rangle_t = A_{21} \langle \xi^2 \rangle_t + A_{12} \langle \eta^2 \rangle_t + (A_{11} + A_{22}) \langle \xi\eta \rangle_t. \quad (55)$$

Aunque la estructura de las ecuaciones anteriores es aparentemente simple, los elementos de matriz de \tilde{A} y \tilde{D} dependen del tiempo a través de las funciones $\Phi(t)$ y $\Psi(t)$, que son solución de las ecuaciones macroscópicas no lineales obtenidas anteriormente. Esto da lugar a que no sea posible disponer de soluciones analíticas para el estudio de las fluctuaciones.

En cambio, se puede inspeccionar qué ocurre en la vecindad de un punto de silla como el marcado con el número II en la Ref. [2], que consiste en lo siguiente: imponiendo las condiciones

$$\frac{d}{dt} \Phi(t) = 0, \quad \frac{d}{dt} \Psi(t) = 0, \quad (56)$$

se obtienen los puntos críticos del sistema, de ellos el número II es un punto de silla, para el cual se cumple que

$$\Psi_s = \frac{a}{b'}, \quad \Phi_s = \frac{1}{2e'} + \sqrt{\frac{1}{4e'^2} - h}, \quad (57)$$

donde $h = \frac{1}{e'd'} \left(f - \frac{V'b'}{a} \right)$, con la condición de que $\frac{1}{4e'^2} - h > 0$ y $h > 0$ para que el punto crítico esté en el primer cuadrante.

Las soluciones de las ecuaciones para los primeros momentos $\langle \xi \rangle_t$ y $\langle \eta \rangle_t$ son una combinación lineal de las exponenciales $\exp[\lambda_1 t]$ y $\exp[\lambda_2 t]$, donde λ_1 y λ_2 son los eigenvalores de la matriz \tilde{A} , con Φ_s y Ψ_s en lugar de las funciones dependientes del tiempo; éstos están dados como sigue:

$$\lambda_1 = \frac{1}{2} \left[A_{11}^s + A_{22}^s - \sqrt{(A_{11}^s + A_{22}^s)^2 - 4(A_{11}^s A_{22}^s - A_{12}^s A_{21}^s)} \right], \quad (58)$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2} \left[A_{11}^s + A_{22}^s + \sqrt{(A_{11}^s + A_{22}^s)^2 - 4(A_{11}^s A_{22}^s - A_{12}^s A_{21}^s)} \right], \quad (59)$$

donde el supraíndice s indica que los elementos de matriz están valuados en el punto de silla.

Usando las expresiones de A_{ij} con Φ_s y Ψ_s en las expresiones de los eigenvalores se ve claro que para que no haya fluctuaciones armónicas se requiere que $(A_{11}^s + A_{22}^s)^2 \geq 4(A_{11}^s A_{22}^s - A_{12}^s A_{21}^s)$, lo cual se traduce en que

$$(f - H)^2 \geq 4aH, \quad (60)$$

con $H = d' \left(\frac{1}{2e'} + \sqrt{\frac{1}{4e'^2} - h} \right)$. Si no se cumple la desigualdad, significa que puede haber valores de las constantes de proporcionalidad para los cuales ocurran oscilaciones en la vecindad del punto de silla. Además, puede suceder que $\text{Re}(\lambda_i) > 0$ para algún valor de i , de donde resulta que las fluctuaciones tienden a diverger. El análisis de los eigenvalores para el sistema de ecuaciones de los segundos momentos estadísticos lleva a conclusiones semejantes. Por consiguiente, aunque el sistema de ecuaciones con ruido cero predice que para valores Φ y Ψ colocados en el lado izquierdo del punto de silla II el sistema evolucionará hacia un estado estable, que implica salud del enfermo, la presencia de fluctuaciones puede llevar a que una fracción de casos brinque por encima del punto de silla y se comporte tal que $\Psi(t) \rightarrow 0$ y $\Phi(t) \rightarrow \infty$, que implica fallecimiento del enfermo. Este tipo de fenómenos han sido estudiados bajo el nombre de "tiempo promedio de primera salida" y su solución es conocida para un conjunto de problemas en los cuales los coeficientes son independientes del tiempo. El caso que tratamos aquí es diferente, por lo cual las técnicas estándar no son aplicables [4].

Un ejemplo con valores específicos para los parámetros involucrados en las probabilidades de transición permite una solución numérica de las ecuaciones macroscópicas para $\Phi(t)$ y $\Psi(t)$. Sea $a = 2$, $b' = 1$, $d' = 1$, $e' = \frac{1}{5}$, $f = 1$, $V' = 1$. Es sencillo resolver las ecuaciones

de ruido cero mediante un método de Runge-Kutta que brinda el programa *Mathematica*, con condiciones iniciales muy cercanas al punto de silla señalado con el número romano II en la Ref. [2]; en este caso resulta que

$$\text{II} = (x_2, y_2) = \left(\frac{1}{2} \left[5 + \sqrt{15} \right], 2 \right), \quad (61)$$

de modo que si escogemos las condiciones iniciales

$$(\Phi[t = 0], \Psi[t = 0]) = \left(\frac{1}{2} \left[5 + \sqrt{15} \right] + 0.1, 2 \right) \quad (62)$$

el sistema evoluciona, con ruido cero, de forma que $(\Phi[t] \rightarrow \infty, \Psi[t] \rightarrow 0)$ lo cual indica el fallecimiento del enfermo. A ésta la llamaremos la cuenca B del problema.

En cambio, si tomamos las condiciones iniciales

$$(\Phi[t = 0], \Psi[t = 0]) = \left(\frac{1}{2} \left[5 + \sqrt{15} \right] - 0.1, 2 \right) \quad (63)$$

el sistema de ruido cero evoluciona hacia valores constantes de $\Phi(t)$ y $\Psi(t)$ (ver Figura 1). Esta será llamada la cuenca A del problema.

Este comportamiento es el predicho en la Ref. [2], la información novedosa que agrega el modelo estocástico estriba en la oportunidad que brinda de estudiar los momentos estadísticos de las fluctuaciones ξ y η , para lo cual basta resolver las ecuaciones para $\langle \xi^k \rangle_t$ y $\langle \eta^k \rangle_t$, con $k = 1, 2$. Esto es posible mediante un método de Euler, que es de utilidad para tiempos muy cortos, por ejemplo $0 \leq t \leq 1$. En este intervalo resulta, para las condiciones de la cuenca A, que

$$(\Phi[t = 0.9] = 3.999, \Psi[t = 0.9] = 2.23), \quad (64)$$

lo cual indica cambios del orden de 10^{-2} en Φ y de 10^{-1} en Ψ , es decir, en $t = 0.9$, la solución sin ruido se encuentra todavía muy cerca del punto de silla II. En cambio, las fluctuaciones muestran el comportamiento estadístico que indica la siguiente tabla:

$\langle \xi \rangle_{t=0.9}$	$\langle \eta \rangle_{t=0.9}$	$\langle \xi^2 \rangle_{t=0.9}$	$\langle \eta^2 \rangle_{t=0.9}$	$\langle \xi \eta \rangle_{t=0.9}$	(65)
-0.9	0.4	117.3	136.4	-103.8	

Lo anterior demuestra que crecen sumamente rápido y que la aproximación de ruido lineal deja de ser válida muy pronto.

Si bien los valores de las fluctuaciones son de orden $\Omega^{-\frac{1}{2}}$ comparados con el comportamiento líder de las funciones $\Phi(t)$ y $\Psi(t)$ de ruido cero, la evolución de éstas es muy lenta en el intervalo $0 \leq t \leq 1$, en consecuencia, los momentos estadísticos mencionados arriba indican que la densidad de probabilidad gaussiana para las variables ξ y η , centrada en $(\Phi[t], \Psi[t])$, se puede extender tanto a la región A como a la B para tiempos muy cortos y condiciones iniciales cercanas al punto de silla mencionado.

Este ejemplo muestra la posibilidad de que un caso que en el límite de ruido cero debería evolucionar hacia la cuenca A, con expectativas favorables para el enfermo, podría ser llevado a la cuenca B mediante una fluctuación estocástica, con expectativas desfavorables para el mismo.

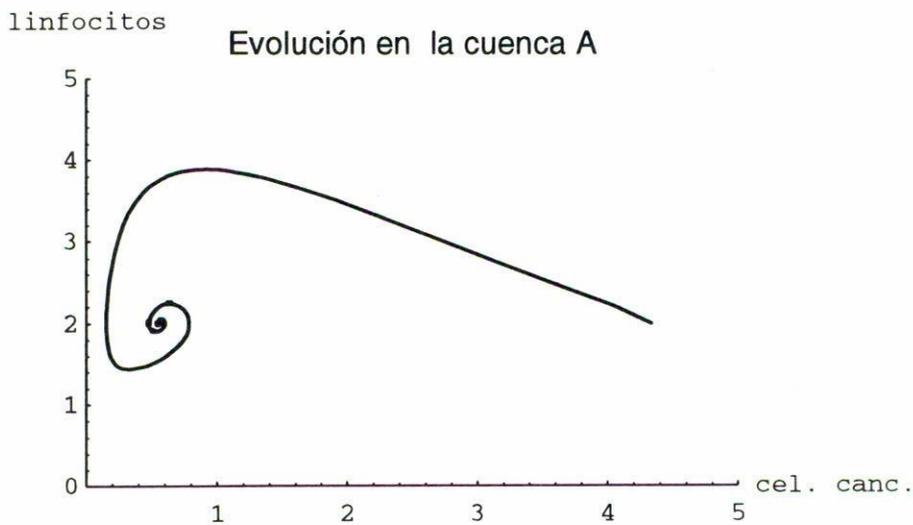


FIGURA 1. El modelo no lineal sin ruido define trayectorias separadas en cuencas. En cambio, el ruido puede mezclarlas.

4. CONCLUSIONES

En este trabajo hemos generalizado uno de los modelos no lineales de evolución de tumores cancerosos presentados en la Ref. [2] al caso en que el nacimiento y la muerte de las células involucradas es regida por leyes probabilísticas. El proceso estocástico de un paso que describe el fenómeno azaroso es descriptible mediante una ecuación maestra no lineal, que no es soluble de manera exacta, pero que permite aproximaciones mediante procesos de difusión. Cuando el ruido tiende a cero se obtiene el problema no lineal determinista de la referencia mencionada.

Aunque formalmente se puede hablar de un problema de tiempo promedio de primera salida, el carácter no homogéneo del sistema, es decir con coeficientes de arrastre y difusión dependientes del tiempo, da como resultado que no se puedan aplicar las técnicas estándar para analizar el fenómeno.

De cualquier forma, un ejemplo específico permite inspeccionar el problema para concluir que, efectivamente, ante la presencia de ruido es posible el salto súbito de una cuenca

a otra, de forma que las expectativas de evolución de un enfermo se modifican radicalmente.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, no. de registro 85630.

REFERENCIAS

1. D.A. Sánchez, *Ciencia* **34** (1983) 29.
2. J.A. González, L. Quintanar M. y E. Ortiz H., *Rev. Mex. Fís.* **40** (1994) 616.
3. N.K. van Kampen, *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*, segunda ed., North-Holland (1992).
4. Véase por ejemplo, B.J. Matkowsky y Z. Schuss, *SIAM J. Appl. Math.* **33** (1977) 365; Z. Schuss, *SIAM J. Appl. Math.* **22** (1980) 119.
5. Estos procesos también suelen llamarse procesos de nacimiento y muerte; una presentación introductoria puede encontrarse en W. Feller, *Introducción a la teoría de las probabilidades y sus aplicaciones*, Vol. I, Limusa, México (1973). Un estudio analítico precursor puede encontrarse en J.H.B. Kemperman, *Michigan Math. J.* **9** (1962) 321.
6. Una discusión didáctica puede verse en L. de la Peña, *Am. J. Phys.* **48** (1980) 1080.