



PROCESOS DE DIFUSIÓN CON FUNCIONES TERAPÉUTICAS

Elena Molina Portillo

Programa de Doctorado en Matemáticas y Estadística

Dirigida por Dr. Ramón Gutiérrez Sánchez

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Elena Molina Portillo

ISBN: 978-84-9163-435-5

URI: <http://hdl.handle.net/10481/48069>



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

PROCESOS DE DIFUSIÓN CON FUNCIONES TERAPÉUTICAS

Tesis doctoral presentada por Elena Molina Portillo,
dentro del Programa de Doctorado en Matemáticas y Estadística.

Dirigida por Dr. Ramón Gutiérrez Sánchez



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

PROCESOS DE DIFUSIÓN CON FUNCIONES TERAPÉUTICAS

Tesis doctoral presentada por Elena Molina Portillo,
dentro del Programa de Doctorado en Matemáticas y Estadística.

Dirigida por Dr. Ramón Gutiérrez Sánchez

El doctorando

El director

Granada, 19 de junio 2017

PROCESOS DE DIFUSIÓN CON FUNCIONES TERAPÉUTICAS

Autora: Elena Molina Portillo

Director: Dr. Ramón Gutiérrez Sánchez

Impresa en Granada

Julio 2017

A José Miguel, mi inspiración.

Resumen

En las últimas décadas, la modelización matemática del crecimiento poblacional y, en concreto, del crecimiento tumoral ha sido objeto de considerable atención. En la actualidad existe una amplia gama de modelos que abordan esta cuestión, desde los modelos clásicos de crecimiento deterministas, a los modelos estocásticos más sofisticados y realistas, que incluyen la posibilidad de estudiar el control del crecimiento del tumor mediante la inclusión de los efectos de la terapia recibida.

Los primeros estudios de modelización de crecimiento tumoral hacían uso de las funciones clásicas. Entre ellos destaca el modelo determinista exponencial (Stepanova, 1980) [49], el modelo determinista logístico (Kuznetsov, 1994) [32] y el modelo determinista Gompertz (Parfitt y Fyhrrie, 1997) [41], entre otros. En dichos modelos deterministas no se contemplan los posibles efectos de la terapia externa sino, exclusivamente, el efecto de la respuesta inmunológica interna. A pesar de su simplicidad, los modelos de crecimiento tumoral basados en ecuaciones diferenciales ordinarias proporcionan una descripción del tumor y pautas a considerar en la terapia del cáncer, el desarrollo de fármacos y la toma de decisiones clínicas.

En años posteriores, los citados modelos deterministas (exponencial, logístico y Gompertz) fueron analizados en detalle, y se extendieron de diversas formas en los intentos de mejorar la modelización del crecimiento tumoral, considerándose las versiones estocásticas que consideran el crecimiento, básicamente, como un fenómeno que tiene lugar en un contexto aleatorio.

En la línea de investigación del grupo FQM147 “Análisis estadístico de datos multivariantes y procesos estocásticos”, el presente estudio describe como afectan las funciones terapia, en especial las funciones terapias logarítmicas y exponenciales, a los modelos de crecimiento tumoral definidos mediante modelos de crecimiento Gompertz estocásticos invariantes no homogéneos. Para ello estudiaremos el comportamiento del crecimiento celular con:

- una o varias funciones terapias exógenas logarítmicas.
- una función terapia de tipo exponencial, producida por un efecto inmunológico interno (endógena), y otra función terapia de tipo logarítmica producida por un efecto externo (exógena).

El objetivo principal de este estudio será desarrollar computacionalmente el método de los modelos teóricos descritos por El-Kettani, Gutiérrez y Gutiérrez-Sánchez (2012) [16] y El-Kettani, Gutiérrez-Sánchez, Melchor y Ramos-Ábalos (2014) [17] para tratar el efecto de este tipo de terapias en modelos de crecimiento de cáncer de pulmón no microcítico (o cáncer de pulmón de células no pequeñas).

En el capítulo 1 se realiza una presentación de la teoría de ecuaciones estocásticas que va a ser usadas a lo largo de esta tesis doctoral. La intención es proporcionar una base matemática para fundamentar esta investigación.

En el capítulo 2, se introduce el concepto de crecimiento celular. Se presentan diversos modelos matemáticos utilizados en la modelización de dicho crecimiento, destacando los modelos más relevantes basándonos en tres criterios: el tipo y naturaleza del modelo, la inclusión de funciones terapias y la utilización de metodologías de ajustes.

En el capítulo 3, se estudia la estimación de parámetros de interés del coeficiente drift (medida infinitesimal del proceso) de un modelo estocástico Gompertz no homogéneo con funciones terapias logarítmicas. El método de máxima verosimilitud produce ecuaciones no lineales.

les y la estimación de estos parámetros, entre ellos, el factor de decaimiento del crecimiento del tumor.

En el capítulo 4, se expone el modelo basado en un modelo estocástico Gompertz no homogéneo, cuyo coeficiente drift depende de dos funciones temporales que influyen en el comportamiento dinámico del modelo, y que puede ser interpretado en el contexto del tipo de crecimiento celular. La primera de estas funciones temporales es un factor de terapia inmunológica endógeno, y la segunda es un factor de terapia exógeno, que modela la dinámica de un tratamiento controlable externamente sobre el crecimiento tumoral. Se presentan las características probabilísticas básicas del modelo de la ecuación diferencial de Itô correspondiente y las expresiones de las funciones de tendencia.

Y por último, en el capítulo 5, se propone un modelo de crecimiento tumoral basado en una difusión estocástica Gompertz de tipo no homogéneo, cuyo coeficiente drift depende de dos funciones de tiempo que influyen en el comportamiento dinámico del modelo, y que puede ser interpretado en el contexto del tipo de crecimiento celular. Además, se presenta una aplicación del modelo descrito por El-Kettani et al. (2012, 2014) [16], [17], con el objetivo mostrar la interrelación entre los parámetros internos del proceso de difusión (coeficiente de decaimiento del efecto terapéutico endógeno y los parámetros de cada terapia considerada) y el coeficiente de difusión global del modelo, a partir de las características del modelo de la ecuación diferencial de Itô correspondiente, obteniendo explícitamente la expresión de las funciones tendencias.

Los programas en lenguaje R se han añadido en el apartado Anexo para su consideración.

Índice general

1	Introducción	1
1.1	Proceso estocástico	2
1.2	Proceso de Márkov	2
1.3	Ecuación cinética adelantada y atrasada para procesos markovianos	3
1.3.1	Momentos infinitesimales del proceso	4
1.3.2	Ecuación cinética adelantada y atrasada para procesos no markovianos	4
1.4	Ecuaciones de Kolmogorov	5
1.5	Proceso de difusión	5
1.6	Ecuaciones de Kolmogorov y de Fokker-Planck en los procesos de difusión	6
1.7	Condiciones frontera en el caso homogéneo	6
1.8	Procesos de difusión y ecuaciones diferenciales estocásticas . . .	10
1.8.1	Integral estocástica en el sentido de Itô	10
1.8.2	Diferenciales estocásticas y fórmula de Itô	11
1.9	Ecuaciones diferenciales estocásticas. El caso lineal	12
1.10	Ecuaciones diferenciales estocásticas lineales	13
2	Modelos de crecimiento celular	15
2.1	Introducción	16
2.2	Modelización del crecimiento celular	17
2.2.1	Modelo exponencial	18
2.2.2	Modelo logístico	19
2.2.3	Modelo logarítmico	20

ÍNDICE GENERAL

2.2.4	Modelo Gompertz	21
2.2.4.1	Trabajos basados en modelos determinísticos . .	24
2.2.4.2	Trabajos basados en modelos estocásticos . . .	25
3	Modelo estocástico Gompertz no homogéneo con funciones terapias logarítmicas	27
3.1	Introducción	28
3.2	Características probabilísticas	30
3.3	Estimación de parámetros	31
3.4	Metodología computacional	34
3.4.1	Minimización de la norma del vector V_β	36
3.4.2	Estimación de $(\alpha_0 - \frac{\sigma^2}{2}, \alpha_1, \alpha_2)$	38
3.5	Caso especial de una única función terapia	40
4	Modelo estocástico Gompertz no homogéneo con función terapia endógena-exógena	45
4.1	Introducción	46
4.2	El modelo estocástico y sus características	46
4.3	Estimación de parámetros	48
4.4	Estimación del parámetros	51
4.4.1	Estimación del parámetro β	51
4.4.2	Estimación de θ	53
4.4.3	Estimación de los parámetros σ y a : Efecto de la terapia .	55
4.4.3.1	La matriz $U_{\beta^*}(\theta)$ tiene rango completo	55
4.4.3.2	La matriz $U_{\beta^*}(\theta)$ tiene rango incompleto	56
4.5	Estimación de la función tendencia	59
5	Aplicación al crecimiento celular del cáncer de pulmón CPCNP	61
5.1	Introducción	62
5.2	Modelo para dos funciones terapias logarítmicas	63
5.2.1	Simulación, modelo Gompertz con dos funciones terapias logarítmicas	65
5.3	Modelo Gompertz estocástico con una terapia logarítmica	68

ÍNDICE GENERAL

5.3.1	Simulación, modelo Gompertz con una función terapia logarítmica	69
5.4	Modelo estocástico Gompertz con funciones terapia endógena-exógena	72
5.4.1	Simulación, modelo estocástico Gompertz no homogéneo con función terapia endógena-exógena	73
6	Conclusiones	79
	Bibliografía	83
7	Anexos	89
7.1	Programas en R	90

CAPÍTULO

1

Introducción

En este capítulo se realiza un prólogo de la teoría de ecuaciones estocásticas utilizada en esta tesis doctoral. La intención es proporcionar una base matemática para fundamentar esta investigación, por lo que la mayoría de los enunciados no se presentan con detalle.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Proceso estocástico

La teoría de procesos estocásticos se centra en el estudio y modelización de sistemas que evolucionan en función de otra variable, generalmente el tiempo.

Un proceso estocástico $\{X_t : t \in T\}$ puede entenderse como una familia uniparamétrica de variables aleatorias indexadas mediante el subíndice t , generalmente el tiempo. Se dice que el proceso es de tiempo discreto en caso de que el conjunto de parámetros sea un conjunto discreto, por ejemplo $T = \{0, 1, 2, \dots\}$. En cambio se dice que el proceso es de tiempo continuo cuando el conjunto de parámetros consiste de un subintervalo de \mathbb{R} . En lo sucesivo consideraremos procesos en donde las variables aleatorias toman valores reales y el espacio parametral es el intervalo $[0, \infty)$.

Formalmente, dado el espacio de probabilidad (Ω, \mathbf{A}, P) , se define el proceso estocástico como la función

$$\begin{aligned} X_t : (\Omega, \mathbf{A}, P) &\rightarrow (\mathbb{R}, P) \\ w &\rightarrow X_t(w) \in \mathbb{R} \end{aligned}$$

tal que para cada $t \geq 0$, la función $\omega \rightarrow X_t(\omega)$ es una variable aleatoria, mientras que para cada $\omega \in \Omega$, la función $t \rightarrow X_t(\omega)$ es una trayectoria del proceso.

1.2 Proceso de Márkov

Un proceso de Márkov es un proceso estocástico que cumple la propiedad de Márkov, es decir, que la distribución de probabilidad de que ocurra un evento depende únicamente del evento inmediatamente anterior. Es decir, la evolución en el futuro no depende del pasado, sino solo del estado presente.

Formalmente, sea $t_1 < \dots < t_n$, la función de densidad

$$P_{1|n-1}(y_n, t_n | y_1, t_1; \dots; y_{n-1}, t_{n-1}) = P_{1|1}(y_n, t_n | y_{n-1}, t_{n-1})$$

siendo $P_{1|1}$ la llamada Probabilidad de Transición.

Usualmente una cadena de Márkov sería definida para un conjunto discreto de tiempos (es decir, una cadena de Márkov de tiempo discreto), aunque algunos autores usan la misma terminología donde tiempo puede tomar valores continuos.

1.3 Ecuación cinética adelantada y atrasada para procesos markovianos

Sea $\{X(t) : t \in T\}$ un proceso de Markov en tiempo continuo con espacio de estados continuo y, supuesto que existen las funciones de densidad de transición $f(x, t|y, s)$, éstas satisfacen la ecuación de Chapman-Kolmogorov

$$f(x, t|y, s) = \int f(x, t|z, \tau)f(z, \tau|y, s)dz \quad (1.1)$$

donde $s < \tau < t$ son instantes arbitrarios en los cuales se verifica $X(t) = x$, $X(\tau) = z$ y $X(s) = y$ y donde la integral se extiende al espacio de estados asociado al proceso.

Sean los instantes de tiempo $s < t < t + \Delta t$ con $X(s) = y$, $X(t) = z$ y $X(t + \Delta t) = x$.

Sea R una función de tipo Schwartz, es decir, una función infinitamente derivable tal que $\forall k, m \in N$ verifica $\lim_{|x| \rightarrow \infty} |x|^k h^{(m)}(x) = 0$ y cuyo espacio es denso dentro del espacio de funciones continuas y acotadas g tales que $\lim g(x) \rightarrow 0$.

Supuesto que:

- existe la derivada de $f(x, t|y, s)$ respecto a t y es continua;
- existen todos los momentos de los incrementos condicionados;
- existen los límites de dichos momentos, $A_n(z, t)$, cuando Δ_t tienda a cero;
- $A_n(z, t)f(z, t|y, s)$ es infinitamente derivable con derivadas continuas y acotadas.

Bajo tales condiciones, se pueden obtener la ecuación cinética adelantada

$$\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial t} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n!} \frac{\partial^n [A_n(x, t)f(x, t|y, s)]}{\partial x^n} \quad (1.2)$$

Análogamente y bajo tales supuestos, considerando los instantes de tiempo $s - \Delta s < s < t$ tal que $X(s - \Delta s) = y$, $X(s) = z$ y $X(t) = x$, se obtiene la ecuación cinética atrasada

1. INTRODUCCIÓN

$$\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial s} = - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{A_n(y, s)}{n!} \frac{\partial^n f(x, t|y, s)}{\partial y^n} \quad (1.3)$$

1.3.1 Momentos infinitesimales del proceso

Las funciones $A_n(x, t)$ son conocidas como los momentos infinitesimales del proceso, siendo

$$A_n(x, t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int (y - x)^n f(y, t + \Delta t|x, t) dy =$$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{E[(X(t + \Delta t) - X(t))^n | X(t) = x]}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{E[(\Delta X(t))^n | X(t) = x]}{\Delta t}.$$

En particular, para un incremento Δt se tiene:

- La media infinitesimal (o drift) del proceso $A_1(x, t) \approx \frac{E[(\Delta X(t)) | X(t) = x]}{\Delta t}$
- La varianza infinitesimal $A_2(x, t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Var[(\Delta X(t))^2 | X(t) = x]}{\Delta t}$

1.3.2 Ecuación cinética adelantada y atrasada para procesos no markovianos

Sea un proceso no markoviano con estados continuos y en tiempo continuo. Sea una sucesión de instantes de tiempo $t_{-p} < \dots < t_{-1} < s < \tau < t$ tales que $X(t) = x$, $X(\tau) = z$, $X(s) = y$, $X(t_{-k}) = x_{-k}$ con $k = 1, \dots, p$. Sea $S_p = [(x_{-1}, t_{-1}), (x_{-2}, t_{-2}), \dots, (x_{-p}, t_{-p})]$. Aplicando el teorema de la probabilidad total, obtenemos la ecuación cinética adelantada

$$\frac{\partial f(x, t|y, s; S_p)}{\partial t} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n!} \frac{\partial^n}{\partial x^n} A_n(x, t|y, s; S_p) f(x, t|y, s; S_p) \quad (1.4)$$

con

$$A_n(x, t|y, s; S_p) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int (z - x)^n f(z, t + \Delta t|x, t, y, s; S_p) dz$$

Y la ecuación cinética atrasada

$$\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial s} = - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{A_n(y, s; S_p)}{n!} \frac{\partial^n f(x, t|y, s; S_p)}{\partial y^n} \quad (1.5)$$

1.4 Ecuaciones de Kolmogorov

Las ecuaciones cinéticas, tanto para procesos markovianos como no markovianos, son de difícil resolución excepto si los momentos infinitesimales del proceso $A_n(x, t)$ fueran cero de un n en adelante. Una condición suficiente para que esto se produzca es dada por Pawula (1967).

Teorema de Pawula. Si $A_n(x, t) < \infty, \forall n \in N$ y si $A_n(x, t) = 0$ para algún n par, entonces $A_n(x, t) = 0, \forall n \geq 3$.

Bajo las hipótesis de este teorema tenemos las ecuaciones de Kolmogorov:

La ecuación cinética adelantada:

$$\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial t} = - \frac{\partial}{\partial x} [A_1(x, t)f(x, t|y, s)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [A_2(x, t)f(x, t|y, s)] \quad (1.6)$$

y la ecuación cinética atrasada

$$\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial s} + A_1(y, s) \frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial y} + \frac{A_2(y, s)}{2} \frac{\partial^2 f(x, t|y, s)}{\partial y^2} = 0 \quad (1.7)$$

1.5 Proceso de difusión

Un proceso de Markov $\{X(t) : t_0 \leq t \leq T\}$ en tiempo continuo y con espacio de estados continuo es un proceso de difusión si tiene trayectorias continuas casi seguro y su función de distribución de transición, $F(x, t|y, s)$, verifica las tres siguientes condiciones $\forall \epsilon > 0$ y $\forall x$.

1. $\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \int_{|y-x| > \epsilon} F(dy, t+h|x, t) = 0$
2. $\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \int_{|y-x| \leq \epsilon} (y-x)F(dy, t+h|x, t) = A_1(x, t)$

1. INTRODUCCIÓN

$$3. \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \int_{|y-x| \leq \epsilon} (y-x)^2 F(dy, t+h|x, t) = A_2(x, t)$$

Siendo $A_1(x, t)$ y $A_2(x, t)$ los momentos truncados de primer y segundo orden de los incrementos condicionados.

1.6 Ecuaciones de Kolmogorov y de Fokker-Planck en los procesos de difusión

Sea $\{X(t) : t_0 \leq t \leq T\}$ un proceso de difusión. Supongamos que existen las derivadas $\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial t}$, $\frac{\partial[A_1(x, t)f(x, t|y, s)]}{\partial x}$, $\frac{\partial^2[A_2(x, t)f(x, t|y, s)]}{\partial x^2}$ y son continuas. Entonces $f(x, t|y, s)$ verifica la ecuación adelantada de Kolmogorov o ecuación de Fokker-Planck

$$\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial t} = -\frac{\partial[A_1(x, t)f(x, t|y, s)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2[A_2(x, t)f(x, t|y, s)]}{\partial x^2}, \quad t_0 < s < t < T$$

con la condición de que el $\lim_{t \rightarrow s} f(x, t|y, s) = \delta(x-y)$.

Sea $\{X(t) : t_0 \leq t \leq T\}$ un proceso de difusión. Supongamos que para cada (x, t) , $F(x, t|y, s)$ es dos veces derivable respecto de y , siendo dichas derivadas continuas y acotadas. Entonces $F(x, t|y, s)$ es derivable respecto a s y se verifica la ecuación atrasada de Kolmogorov.

$$\frac{\partial F(x, t|y, s)}{\partial s} + A_1(y, s) \frac{\partial F(x, t|y, s)}{\partial y} + \frac{A_2(y, s)}{2} \frac{\partial^2 F(x, t|y, s)}{\partial y^2} = 0, \quad t_0 < s < t < T \quad (1.8)$$

con la condición de que el

$$\lim_{s \rightarrow t} F(x, t|y, s) = \lim_{s \rightarrow t} P[X(t) \leq x | X(s) = y] = \begin{cases} 1 & x \geq y \\ 0 & x < y \end{cases}$$

1.7 Condiciones frontera en el caso homogéneo

Sea $\{X(t) : t \in [t_0, T]\}$ un proceso de difusión homogéneo que verifica las ecuaciones diferenciales adelantada y atrasada:

1.7 Condiciones frontera en el caso homogéneo

$$\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial t} = -\frac{\partial[A_1(x, t)f(x, t|y, s)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2[A_2(x, t)f(x, t|y, s)]}{\partial x^2}$$

$$\frac{\partial f(x, t|y, s)}{\partial s} + \frac{\partial[A_1(y, s)f(x, t|y, s)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2[A_2(y, s)f(x, t|y, s)]}{\partial x^2} = 0.$$

Sea $I = (r_1, r_2)$ un intervalo de difusión con $-\infty \leq r_1 < r_2 \leq \infty$. Supongamos que $A_1(x, t)$, $A_2(x, t)$ y $A'_2(x, t)$ son continuas $\forall x \in I$ y que $A_2(x, t) > 0$, $\forall x \in I$. Por tanto, los posibles puntos singulares que pudieran existir serían los extremos del intervalo de difusión. Entonces pueden ocurrir varias posibilidades:

1. El proceso nunca alcanza, para t finito, el valor r_i , $i = 1, 2$. En tal caso se dice que r_i es una barrera inaccesible.
2. El proceso alcanza, para t finito, el valor r_i , $i = 1, 2$. En tal caso se dice que r_i , es una barrera accesible.

Para cada una de estas situaciones tenemos dos tipos de barrera:

1. Barreras inaccesibles

- **Barreras naturales.** No existe flujo de probabilidad desde el interior del intervalo de difusión a las barreras y si se asignara inicialmente alguna masa de probabilidad en la barrera, permanecería en la misma sin propagarse por el intervalo de difusión.
- **Barreras de entrada.** No es alcanzable desde el interior del intervalo de difusión pero, partiendo de ella, el proceso puede tomar valores en el intervalo.

2. Barreras accesibles

- **Barreras regulares.** No ocurre nada en el proceso en las proximidades de las barreras. Por tanto hay que imponer condiciones en cada una de ellas.

1. INTRODUCCIÓN

- **Barreras de salida.** Existe flujo de probabilidad desde el interior del intervalo de difusión hacia las barreras pero no al revés. La barrera actúa de forma absorbente puesto que las trayectorias del proceso toman un valor inicial x_0 , con $r_l < x_0 < r_2$, y concluyen tan pronto como alcanzan una barrera de este tipo.

La importancia de esta clasificación radica en que si se conoce la naturaleza de las barreras del intervalo de difusión, se puede decidir qué tipo de condiciones deben asociarse con las ecuaciones de difusión para poder obtener las densidades de transición. En este sentido, Feller (1971)[19] demostró que la clasificación dada depende de ciertas propiedades de integrabilidad de los momentos infinitesimales. Concretamente, sea $x' \in I$ y sea

$$f(x) = \exp\left(-\int_{x'}^x \frac{2A_1(z)}{A_1(z)} dz\right), \quad g(x) = \frac{2}{A_2(x)f(x)}, \quad h(x) = f(x) \int_{x'}^x g(z) dz,$$
$$k(x) = g(x) \int_{x'}^x f(z) dz.$$

Sean I_i , los intervalos de extremos x' y r_i , $i = 1, 2$ y sea $\mathfrak{L}(I_i)$ el espacio de funciones no negativas Lebesgue integrables en I_i . Con ello el criterio de clasificación de Feller queda en la forma:

1. r_i es regular si $f \in \mathfrak{L}(I_i)$ y $g \in \mathfrak{L}(I_i)$.
2. r_i es de salida si $g \notin \mathfrak{L}(I_i)$ y $h \in \mathfrak{L}(I_i)$.
3. r_i es de entrada si $f \notin \mathfrak{L}(I_i)$ y $k \in \mathfrak{L}(I_i)$.
4. r_i es natural en otro caso.

Feller (1971) [19], empleando la teoría de semigrupos, estudió el problema de existencia y unicidad de solución asociado a ambas ecuaciones diferenciales en relación con las condiciones frontera que habría que imponer para cada tipo de barrera. Algunas de las posibles situaciones son las siguientes:

1.7 Condiciones frontera en el caso homogéneo

1. **Ambas barreras son naturales.** La condición inicial del tipo delta de Dirac determina de forma única la densidad de transición como solución de las ecuaciones de difusión. No hay que imponer condiciones frontera adicionales salvo $\lim_{x \rightarrow r_i} f(x, t|y) = 0$, $i = 1, 2$.
2. **Una barrera natural y otra de salida o ambas de salida.** La condición inicial sólo proporciona como solución la densidad de transición para la ecuación adelantada. La ecuación atrasada tiene infinitas soluciones y todas verifican la condición inicial.
3. **Una barrera es regular.** Ninguna de las ecuaciones puede resolverse sólo con la condición inicial y hay que imponer condiciones frontera adicionales. En este caso podemos diferenciar dos tipos de barreras especialmente importantes:

- **Barrera reflectante.** Ocurre cuando al alcanzarse dicha barrera, la trayectoria es reflejada hacia el intervalo de difusión o bien permanece un instante y luego es devuelta al intervalo. En cualquier caso, no hay flujo de probabilidad en dicha barrera por lo que la condición que hay que imponer es $\lim_{x \rightarrow r_i} f(x, t|y) = 0$, $i = 1, 2$.
- **Barrera absorbente.** En este caso la trayectoria finaliza en cuanto se alcanza dicho valor. La condición que hay que imponer es, para $i = 1, 2$

$$\lim_{x \rightarrow r_i} [A_2(x) f(x) f(x, t|y)] = 0 \text{ con } f(x) = \exp \left(- \int_{x'}^x \frac{2A_1(z)}{A_2(z)} dz \right)$$

En el caso particular en el que A_2 sea positiva y tanto A_2 como A_1 , sean acotadas, entonces f está acotada y con ello la condición queda en la forma $\lim_{x \rightarrow r_i} f(x, t|y) = 0$, $i = 1, 2$.

1. INTRODUCCIÓN

1.8 Procesos de difusión y ecuaciones diferenciales estocásticas

1.8.1 Integral estocástica en el sentido de Itô

Sea $\chi_{[a,b]}$ la función indicadora en el intervalo $[a, b]$. Para $0 \leq a < b \leq T$ se define su integral estocástica en el sentido de Itô como

$$\int_0^T \chi_{[a,b]}(t) dW(t) = W(b) - W(a),$$

mientras que si f es una función escalonada en $[t_0, T]$, es decir,

$$f(t) = \sum_{k=0}^{m-1} f(t_k) \chi_{[t_k, t_{k+1}]}(t), \quad 0 = t_0 < t_1 < \dots < t_m = b,$$

entonces

$$\int_0^T f(t) dW(t) = \sum_{k=0}^{m-1} f(t_k) [W(t_{k+1}) - W(t_k)].$$

Notemos que el valor de f se toma en el extremo inferior de cada partición del intervalo, mientras que la función f podría ser aleatoria.

Una función f que sea independiente de los incrementos $W(t+s) - W(t)$, $\forall s > 0$, se llama una función no anticipativa y depende estocásticamente de $W(u)$ para $u \leq t$, o sea, sólo del pasado. Observemos, además, que para una función escalonada no anticipativa, la integral $\int_0^t f(s) dW(s)$ es, a su vez, una función no anticipativa. Asimismo, asumiremos que los saltos de la función escalonada aleatoria f ocurren en tiempos no aleatorios.

Algunas propiedades importantes de la integral estocástica definida hasta ahora son:

1. $\int_0^T (f(t) + g(t)) dW(t) = \int_0^T f(t) dW(t) + \int_0^T g(t) dW(t)$
2. $\int_0^T cf(t) dW(t) = c \int_0^T f(t) dW(t)$
3. Si f y g satisfacen $\int_0^T (E[f^2(s)] + E[g^2(t)]) dt < \infty$, entonces

1.8 Procesos de difusión y ecuaciones diferenciales estocásticas

- $E \left[\int_0^T f(t) dW(t) \right] = 0$
- $E \left[\int_0^T f(t) dW(t) \int_0^T g(t) dW(t) \right] = \int_0^T E [(f(t)g(t))] dt$

Sea $H_2[0, T]$ la clase de funciones no anticipativas f tales que verifica

$$\int_0^T E[f^2(t)] dt < \infty.$$

Entonces para cada función $f \in H_2[0, T]$ existe una sucesión $\{g_n\}$ de funciones escalonadas tales que

$$\int_0^T |f(t) - g_n(t)|^2 dt \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0$$

mientras que la sucesión

$$\left\{ \int_0^T g_n(t) dW(s) \right\}$$

converge casi seguro, uniformemente en $[0, T]$, a una función, que llamaremos $\mathfrak{L}(t)$.

Puesto que $\int_0^T g_n(s) dW(s)$ es una función continua para cada n , y la convergencia es uniforme, si definimos

$$\int_0^T g_n(s) dW(s) = \mathfrak{L}(t), \quad 0 \leq t \leq T,$$

entonces la integral $\int_0^T g_n(s) dW(s)$ es una función continua casi seguro en t y es independiente de la sucesión $\{g_n\}$.

1.8.2 Diferenciales estocásticas y fórmula de Itô

Sean a y b dos funciones pertenecientes a $H_2[0, T]$, y sea $X(t)$ un proceso estocástico que satisfaga la expresión

$$X(t_2) - X(t_1) = \int_{t_1}^{t_2} a(t) dt + \int_{t_1}^{t_2} b(t) dW(t), \quad \forall t_1, t_2 \in [0, T].$$

En tal caso diremos que el proceso $X(t)$ tiene diferencial estocástica asociada

1. INTRODUCCIÓN

$$dX(t) = a(t)dt + b(t)dW(t) \quad (1.9)$$

Sea $f(x, t)$ una función continua con derivadas parciales continuas (fórmula de Itô). Entonces

$$\begin{aligned} df(X(t), t) &= \left(\frac{\partial f(X(t), t)}{\partial t} + a(t) \frac{\partial f(X(t), t)}{\partial x} + \frac{b^2(t)}{2} \frac{\partial^2 f(X(t), t)}{\partial x^2} \right) dt + b(t) \frac{\partial f(X(t), t)}{\partial x} dW(t) = \\ &= \left(\frac{\partial f(X(t), t)}{\partial t} + \frac{b^2(t)}{2} \frac{\partial^2 f(X(t), t)}{\partial x^2} \right) dt + \frac{\partial f(X(t), t)}{\partial x} dX(t) \end{aligned}$$

1.9 Ecuaciones diferenciales estocásticas. El caso lineal

La ecuación diferencial estocástica

$$dX(t) = a(X(t), t)dt + b(X(t), t)dW(t) \quad (1.10)$$

$$X(0) = x_0$$

viene determinada a partir de la ecuación integral de Itô

$$X(t) = x_0 + \int_0^t a(X(s), s)ds + \int_0^t b(X(s), s)dW(s) \quad (1.11)$$

de tal forma que una solución de 1.10 es una función no anticipativa $X(t)$ tal que 1.11 se verifica, siendo $|a|^{1/2}$ y b pertenecientes a $H_2[0, T]$.

El ejemplo más simple de ecuación diferencial estocástica es la ecuación

$$dX(t) = a(t)dt + b(t)dW(t) \quad (1.12)$$

$$X(0) = x_0$$

con a y b funciones determinísticas, y cuya solución es

$$x(t) = x_0 + \int_0^t a(s)ds + \int_0^t b(s)dW(s). \quad (1.13)$$

1.10 Ecuaciones diferenciales estocásticas lineales

Una ecuación diferencial estocástica $dX(t) = f(X(t), t)dt + G(X(t), t)dW(t)$ se dice lineal si las funciones f y g son funciones lineales en $X(t)$; esto es, la ecuación es de la forma

$$dX(t) = (A(t)X(t) + a(t))dt + (B(t)X(t) + b(t))dW(t), X(t_0) = x_0. \quad (1.14)$$

En el caso de que $a = b = 0$ se dice que la ecuación es homogénea, y si $B = 0$ se denomina lineal en sentido restringido.

Bajo ciertas condiciones estas ecuaciones tienen solución única.

CAPÍTULO

2

Modelos de crecimiento celular

En este capítulo se introduce el concepto de crecimiento celular. Se presentan diversos modelos matemáticos utilizados en la modelización de dicho crecimiento, destacando los modelos más relevantes basándonos en tres criterios: el tipo y naturaleza del modelo, la inclusión de funciones terapias y la utilización de metodologías de ajustes.

2. MODELOS DE CRECIMIENTO CELULAR

2.1 Introducción

El crecimiento poblacional es el cambio en el número de individuos en una población en un determinado periodo de tiempo.

El estudio del crecimiento celular es una de las aplicaciones más investigadas en la línea de investigación de crecimiento poblacional. Las células se desarrollan según el tejido al que pertenecen, por ejemplo en tejidos epiteliales y hepáticos las células se encuentran en constante división, sin embargo, en tejidos musculares y nerviosos la división de la célula termina poco después de su nacimiento. El crecimiento de organismos microbianos en unicelulares consiste en el aumento de tamaño, mientras que en pluricelulares se da el aumento del número de células y consecuentemente el aumento de su tamaño. A partir de esto las células se dividen en dos grandes grupos: eucariotas y procariotas (Sheeler, 1993)[47].

Según Fogler (2001)[20], las etapas del crecimiento celular son las siguientes:

- Fase I o fase de latencia: En esta fase no se aumenta la concentración de células, debido a que se están ajustando a su nuevo entorno por lo que tendrán que reajustar una nueva forma metabólica para poder consumir los nutrientes.
- Fase II o crecimiento exponencial: La velocidad de crecimiento de la célula es proporcional a la concentración de las células debido a que estas se dividen con rapidez porque las rutas enzimáticas para metabolizar están en ejecución gracias a todos los nutrientes que esta le brinda.
- Fase III o estacionaria: Las células logran ocupar un espacio biológico donde la falta de nutrientes, acumulación de ácidos orgánicos, materiales tóxicos y metabolitos van a limitar su crecimiento hasta que lleguen a cero.
- Fase IV o fase de muerte celular: En esta fase ocurre una disminución en la concentración de células vivas, esto es provocado por el agotamiento de nutrientes y subproductos tóxicos.

En tejidos normales, se mantiene un equilibrio entre el crecimiento de nuevas células y la muerte de células viejas, debido a que cada día mueren miles de células y se generan células nuevas que toman el lugar de las que mueren. Para que éste proceso se lleve a cabo, es necesario la ejecución de dos pasos: la proliferación y la apoptosis (Peterson, 2015)[34].

- La proliferación celular es el aumento del número de células como resultado del crecimiento y la división celular. Es característica de cada organismo así como del tipo celular, por lo que está controlada de forma muy específica.
- La apoptosis, o muerte celular programada, es el proceso ordenado donde las células viejas o dañadas se autodestruyen.

Si se rompe el equilibrio entre ambos procesos, ya sea porque las células proliferen de forma incontrolada y/o no mueran en el momento apropiado, se produce un crecimiento celular anormal o tumor, en algunos casos, de tipo maligno.

2.2 Modelización del crecimiento celular

Los modelos de crecimiento son métodos matemáticos generalmente empleados para modelizar la evolución de los fenómenos de crecimiento a lo largo el tiempo. Algunos de estos modelos son utilizados para describir el crecimiento poblacional en ámbitos tales como el económico, biológico, ecológico o médico. Dicha modelización matemática es apropiada para predecir el crecimiento celular integrando el efecto de ciertas interacciones (Preziosi, 2003)[43] que, de no considerarse, pueden conducir a discrepancias entre los datos clínicos y las predicciones teóricas.

Una amplia gama de modelos están disponibles actualmente para abordar esta cuestión, desde modelos clásicos de crecimiento deterministas a modelos estocásticos sofisticados, y cada vez más realistas, que incluyen la posibilidad de estudiar el control del crecimiento del tumor mediante la inclusión de los efectos de la terapia. Se describen a continuación algunos puntos de referencia en la evolución de la modelización del crecimiento tumoral, destacando tres criterios en cada caso: el tipo y la naturaleza del modelo (determinista, estocástica); la inclusión o no de las funciones terapia en el modelo, y el uso de alguna metodología para su ajuste a los datos observados.

En las últimas décadas, se han logrado avances importantes en la modelización del crecimiento poblacional y, en particular, del crecimiento de las células tumorales. Las funciones que describen el tamaño de la población en un tiempo t , $X(t)$, tradicionalmente han sido obtenidas como solución de un modelo de crecimiento determinista formulado bajo unas hipótesis de crecimiento plasmadas en una ecuación de incrementos que, bajo un paso al límite ($\Delta t \rightarrow 0$), genera una

2. MODELOS DE CRECIMIENTO CELULAR

o varias ecuaciones diferenciales de carácter determinista cuya solución, sujeta a ciertas condiciones iniciales y de límite (frontera), genera el correspondiente modelo (o curva) $X(t)$, la cual proporciona, para cada t en $[0, T]$, el tamaño respectivo de la población. Estas curvas de crecimiento presentan un determinado número de parámetros que pueden tomar valores en determinados rangos o intervalos de \mathbb{R} (Kloeden, 1992 [31]; Prakasa-Rao, 1999 [42]).

La obtención de los valores adecuados de dichos parámetros, para la modelización de un fenómeno concreto, constituye el proceso de ajuste del modelo a dicho fenómeno (es decir la solución de un modelo de curva de crecimiento concreto en la familia paramétrica considerada). Este proceso de ajuste se basa en la observación del fenómeno considerado bien en un intervalo continuo del tiempo o bien en instantes de tiempos discretos.

A continuación, mostraremos algunos modelos de crecimiento poblacional y modelos de crecimiento celular que serán utilizados en capítulos posteriores.

2.2.1 Modelo exponencial

El modelo de crecimiento exponencial se aplica a una magnitud tal que su variación en el tiempo es proporcional al valor de la función en ese punto, lo que implica que crece muy rápidamente. La ecuación que explica el modelo es la siguiente:

$$X(t) = X(t_0)e^{bt}; \quad t > 0. \quad (2.1)$$

Donde $X(t)$ es el valor de la magnitud en el instante $t > 0$, $X(t_0)$ es el valor inicial de la variable cuando se empieza la medición y b es la tasa de crecimiento instantánea, tasa media de crecimiento durante el intervalo transcurrido entre $t = 0$ y $t > 0$.

Otra forma de expresar el crecimiento es exponencial es mediante la ecuación diferencial de primer orden, que se define como

$$\frac{dX(t)}{dt} = bX(t), \quad (2.2)$$

con $X(t_0) = x_0$ el valor inicial de la variable.

Entre ellos destaca el modelo determinista exponencial de crecimiento del tumor desarrollado por Stepanova (1980)[49] en el que no se tuvo en cuenta los

2.2 Modelización del crecimiento celular

posibles efectos de la terapia externa, sino exclusivamente, el de la respuesta inmunológica interna.

En los estudios sobre el crecimiento de células tumorales, uno de los aspectos más importantes a tratar es el de la respuesta inmune.

Stepanova (1980)[49] propuso un modelo de crecimiento tumoral exponencial que incluye la interacción con esta respuesta inmune. Sobre esta base, propone un modelo que incluye las características más importantes que median en la respuesta inmune. Este modelo se compone de dos partes:

$$dX_t = \mu_c X_t - \nu X_t Y_t; \quad (2.3)$$

$$dY_t = \mu_I (X_t - \beta X_t^2) Y_t - \gamma Y_t + k; \quad (2.4)$$

donde

X_t representa el volumen de las células tumorales,

Y_t la densidad de las células T “T-cell” responsables de la respuesta inmune, y

ν la velocidad (tasa) de eliminación de las células tumorales.

Diversos autores han reconocido la validez del modelo de Stepanova para la respuesta inmunológica. En términos de componentes, este modelo proporciona una descripción completa de las características relevantes del crecimiento del tumor bajo actividad inmunológica. Según De Vladar y González (2004)[14], el flujo de células tumorales en un entorno de $X = 0$ no pueden ser suprimido por cualquier flujo de las células antitumorales (es decir, inmunocomponentes). Con solo la acción del sistema inmunológico no se puede lograr una regresión completa del crecimiento del tumor, siendo necesario un mecanismo externo, es decir, una terapia.

2.2.2 Modelo logístico

El modelo de crecimiento logístico es una variante del crecimiento exponencial. No obstante el crecimiento exponencial no está acotado mientras que el crecimiento logístico tiende a un valor de saturación. Es decir, cuando una magnitud crece en un sistema finito, a partir de cierto punto el tamaño finito del sistema limita el crecimiento de la magnitud al no existir recursos abundantes suficientes para se-

2. MODELOS DE CRECIMIENTO CELULAR

guir permitiendo el crecimiento exponencial. En esos casos el crecimiento de la población X en el tiempo t responde a la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{dX(t)}{dt} = bX(t) \left(1 - \frac{X(t)}{k} \right), \quad t > 0 \quad (2.5)$$

donde b es la contante que define la tasa de crecimiento y k es la capacidad, constante asociada a la saturación del sistema.

Cuando el valor t es pequeño, esta ecuación es similar al crecimiento exponencial, pero para valores grandes el comportamiento cambia. La solución general a la ecuación es la función logística, usualmente llamada curva logística. La solución general de la ecuación viene dada por

$$X(t) = \frac{kX(t_0)e^{bt}}{k + X(t_0)(e^{bt} - 1)}; \quad t > 0. \quad (2.6)$$

donde $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = k$.

Kuznetsov (1994)[32] examinó el crecimiento logístico de carácter determinista, destacando sus ventajas sobre el modelo exponencial. Análogamente al modelo de Stepanova, tampoco se valoró los efectos de posibles funciones terapias externas, sino que se valoró exclusivamente el efecto de la respuesta inmunológica.

2.2.3 Modelo logarítmico

El crecimiento logarítmico, inverso del crecimiento exponencial, describe un fenómeno cuyo tamaño puede describirse como una función logarítmica del tipo

$$X(t) = a + b \log(t); \quad t > 0, \quad (2.7)$$

con a el valor de corte con el eje de abscisas y b la tasa de crecimiento instantánea.

El modelo logarítmico tiene un período de rápido aumento, seguido por un período en el que el crecimiento se ralentiza, pero el crecimiento sigue aumentando sin límite. Esta característica hace al modelo inadecuado cuando lo que se pretende modelizar tenga una cota superior. La principal diferencia entre este modelo y el modelo de crecimiento exponencial es que el modelo de crecimiento exponencial comienza lentamente y luego aumenta rápidamente con el tiempo.

En el diseño de algoritmos informáticos, el crecimiento logarítmico y las variantes relacionadas, tales como el crecimiento log-lineal o log-normal, son indicaciones muy deseables de eficiencia.

La fase de crecimiento exponencial rápidamente creciente de un cultivo celular se llama a veces crecimiento logarítmico. Durante esta fase de crecimiento, el número de nuevas células que aparecen es proporcional a la población. Esta confusión terminológica entre el crecimiento logarítmico y el crecimiento exponencial puede explicarse por el hecho de que las curvas de crecimiento exponencial pueden ser enderezadas mediante el trazado de ellas utilizando una escala logarítmica para el eje de crecimiento (Barbeau,2013)[9].

2.2.4 Modelo Gompertz

El modelo determinista Gompertz viene determinado por una curva o función de tipo sigmoideal donde el crecimiento es más lento al principio y al final de un periodo de tiempo. La asíntota derecha, o futura de la función, es abordada mucho más gradualmente por la curva que la asíntota de la izquierda, o inferior, en contraste con la función logística simple en la que ambas asíntotas son abordadas simétricamente por la curva.

La curva viene definida mediante la siguiente ecuación:

$$X(t) = ke^{-Ae^{-bt}}; \quad t \in \mathbb{R}^+ \quad (2.8)$$

con $A > 0$, $b > 0$ y $X(t) < k$, $\forall t \in \mathbb{R}^+$. Siendo k el valor del límite de la curva cuando t tiende a infinito, A es un número real positivo cualquiera y b la tasa de crecimiento de x .

Otra forma de representar la función, restringida a $t \geq t_0 \geq 0$ con $x_0 = X(t_0) > 0$ es mediante la ecuación

$$X(t) = k \exp\left\{\log\left(\frac{x_0}{k}\right) e^{-b(t-t_0)}\right\}; \quad t \geq 0 \quad (2.9)$$

con $b > 0$ y $k > x_0 > 0$.

Si denotamos como $X(t)$ al tamaño del tumor en un tiempo t determinado y x_0 el tamaño del tumor en el momento de la observación inicial, tenemos que la ecuación 2.9 representa el crecimiento celular del tumor, siendo k la capacidad de carga

2. MODELOS DE CRECIMIENTO CELULAR

(el tamaño máximo que puede alcanzar el tumor con los nutrientes disponibles) y b una constante relacionada con la capacidad de proliferación celular.

Una particularidad de este modelo es que en ausencia de terapias $X(t) < k$, $\forall t \in \mathbb{R}^+$, mientras que en presencia de terapias puede ser $X(t) > k$, $\forall t \in \mathbb{R}^+$.

La ecuación diferencial Gompertz viene dada por la ecuación

$$X'(t) = b \log \left(\frac{k}{X(t)} \right) X(t); \quad t \geq 0 \quad (2.10)$$

Es decir, se puede considerar como

$$X'(t) = F(X(t))X(t); \quad t \geq 0$$

donde $F(X)$ es la tasa de proliferación instantánea de la población celular, cuya naturaleza decreciente se debe a la competencia por los nutrientes debido al aumento de la población celular, similar a la tasa de crecimiento logístico. Sin embargo, existe una diferencia fundamental: en el caso logístico, la tasa de proliferación de la población celular es finita, mientras que en el caso de Gompertz la tasa de proliferación se aproxima asintóticamente a un valor de saturación cuando el tamaño del tumor se incrementa.

El crecimiento Gompertz ha sido considerado como un medio de obtener modelos mejor preparados para la realidad de ciertos tipos de tumores. Parfitt y Fyhrle (1997) [41] utilizaron la función de crecimiento Gompertz determinista, sin funciones de terapia, proporcionando, además, una metodología para la estimación estadística de los parámetros mediante métodos gráficos. Estos últimos se usan comúnmente en la teoría general de crecimiento de la población para modelos logísticos y Gompertz, entre otros (Román-Román et al. 2012 [45]).

Posteriormente, los modelos deterministas se extendieron a su versión estocástica en los intentos de mejorar la modelización del crecimiento tumoral. Gonzales et al. (2003)[22] consideran un modelo determinista Gompertz en el que la dinámica de crecimiento se ve influida por una función terapia logarítmica (acción exterior), y afirman que este modelo es óptimo para su aplicación conjuntamente con la terapia correspondiente. Por primera vez en la literatura sobre este tema, se consideran funciones terapia y se describen sus funciones específicas.

Posteriormente, De Vladar y González (2004)[14] incluyeron el modelo de Gompertz en el esquema de respuesta inmune del Stepanova para mejorar la des-

2.2 Modelización del crecimiento celular

cripción de la interacción entre la respuesta inmune y el crecimiento del tumor. Este trabajo destaca ciertas propiedades del modelo exponencial de Stepanova y del modelo de Gompertz, incluyendo el caso en el que se aplica una terapia externa. Estos autores concluyeron que el modelo de Gompertz fue el más ventajoso de los dos y que la terapia afectará tanto al crecimiento del tumor como al sistema inmunológico. Explícitamente, las ecuaciones que describen dicho efecto vienen dadas por:

$$dX_t = \mu_c X_t \log X_\infty - \mu_c X_t \log X_t - \nu X_t Y_t - K_c X_t C(t); \quad (2.11)$$

$$dY_t = \mu_I (X_t - \beta X_t^2) Y_t - \gamma Y_t + k - Y_t K_I C(t). \quad (2.12)$$

Albano et al. (2007)[5] basan su posterior propuesta en el modelo presentado por De Vladar y González (2004)[14], con una variación para describir la interacción entre el tumor y el sistema inmunológico. El aporte novedoso de este enfoque fue la introducción de la función de Richter, como se representa en la siguientes dos ecuaciones:

$$dX_t = \alpha X_t - \xi X_t \log X_t - \nu X_t Y_t; \quad (2.13)$$

$$dY_t = \mu_I X_t e^{-\lambda X_t} Y_t - \gamma Y_t + k. \quad (2.14)$$

El objetivo de esta modificación es mejorar el enfoque descrito por De Vladar y González (2004)[14], basado en la observación, que ignora una de las principales causas del fracaso de la quimioterapia, la resistencia del tumor. El efecto de una terapia externa retardada (por ejemplo, una terapia logarítmica) sobreinfluye más que cualquier actividad de las células inmunológicas en el proceso de regresión del tumor, lo que produce una desconexión de las células antitumorales del sistema inmunológico. Por tanto, el efecto fundamental de una terapia dirigida a prevenir el crecimiento del tumor puede ser modelado y evaluado usando sólo la ecuación de Gompertz con terapia (como una función externa dependiente del tiempo requerida para destruir las células tumorales).

En esta línea, Bergues Cabrales et al. (2008)[10] examinaron un modelo de Gompertz modificado, que incluye una función terapia logarítmica, y estableció un

2. MODELOS DE CRECIMIENTO CELULAR

método apropiado para el modelo usando mínimos cuadrados. En este caso, los autores no consideran los efectos inmunológicos.

Un modelo, bien conocido y ampliamente utilizado en muchos campos científicos, es el modelo de crecimiento de Gompertz (Curva de Gompertz) que parte de otros tipos de crecimientos, el logístico y el exponencial, constituyendo una amplia y variada familia de modelos válidos para la modelización de una variada índole de fenómenos de campos científicos: crecimiento económico, crecimiento biológico (animal, celular o de microorganismos), crecimiento energético, efecto de los gases invernadero en el cambio climático, etc. Específicamente, un modelo de Gompertz de crecimiento determinista se ha utilizado para investigar versiones estocásticas que dan origen al modelo de Gompertz estocástico, que se obtiene de manera análoga al modelo determinístico pero basado en la ecuación diferencial estocástica tipo Itô (Itô EDE) generada bajo hipótesis de crecimiento estocástico conocidas (Gutiérrez et al., 2005[29]).

A continuación, y considerando que el modelo Gompertz es el modelo que mejor ajusta el crecimiento de determinados tipos de tumores, describimos algunos trabajos evaluados recientemente en la línea de la modelización por Gompertz del crecimiento tumoral, citando también algunos trabajos de interés en esta misma línea. En esta revisión, consideramos en particular ciertos criterios sobre el tipo y la naturaleza del modelo (deterministas vs. estocásticos).

2.2.4.1 Trabajos basados en modelos determinísticos

En las últimas décadas se han realizado una gran variedad de trabajos que tratan la modelización del crecimiento tumoral por modelos Gompertz determinísticos, entre ellos el de El-Kettani et al, (2012)[16].

Investigaciones como la de Cacace et al. (2011)[11] proponen un modelo Gompertz determinista al que se aplica una función terapia dicotómica. En un estudio inferencial, estos autores introducen técnicas matemáticas para discretizar el modelo y describen algunos de los métodos basados en la observación (técnicas bien conocidas en la teoría de control) para estimar los parámetros desconocidos del modelo.

En este trabajo se llegó a la conclusión de que el método utilizado (aplicación de la teoría de la automatización) era una alternativa prometedora a los métodos estadísticos tradicionales, como por ejemplo a los métodos basados en mínimos

2.2 Modelización del crecimiento celular

cuadrados. También presentaron una aplicación del método para analizar el crecimiento de un tumor sólido y la estimación de los parámetros en presencia de quimioterapia. Entre las conclusiones alcanzadas, propusieron extender el procedimiento en un trabajo futuro a un modelo estocástico.

Otros autores, como D' Onofrio et al. (2011)[12] presentaron una nueva extensión del modelo Gompertz determinista, de tipo potencial, denominada "log-power-Gompertz"; la cual considera una nueva generalización que complementa los escenarios que aborda el modelo de Gompertz. Este estudio analizó las propiedades cualitativas y analíticas del modelo, destacando su capacidad de adaptación a la aplicación de un tratamiento que es constante en el tiempo. Respecto al ajuste de parámetros, los autores utilizan el método MSE(log) sugerido por Marusic et al.(1994)[39].

2.2.4.2 Trabajos basados en modelos estocásticos

Las versiones estocásticas se ajustan a una metodología general basada en procesos de difusión. En comparación con sus homólogos deterministas, los modelos estocásticos son más realistas y permiten proponer y resolver problemas de gran interés práctico. A este respecto, Sahoo et al. (2010)[48] desarrollaron un modelo estocástico análogo al modelo de Gompertz, incorporando las fluctuaciones aleatorias causadas por efectos ambientales externos. En este estudio, las fluctuaciones se atribuyen a la aplicación de una terapia en el tratamiento antitumoral. Esta hipótesis es compatible con la adopción de un modelado estocástico en lugar del enfoque determinista, ya que la respuesta inmunológica es la expresión de la reacción del sistema afectado. El objetivo de este estudio fue el análisis de la distribución de probabilidad de la dinámica del tumor.

Albano et al. (2012a)[4] examinaron el modelo de difusión Gompertz sugerido por Gutiérrez et al. (2007)[27], e incluyeron una función terapia en el término drift. Este trabajo evaluó las propiedades estadísticas del modelo obtenido y estudió el efecto de la terapia en el tiempo de primer paso. Para este propósito, los autores consideraron un caso en el que la terapia aplicada fue constante, y otro en el que se desarrollaba de manera logarítmica.

En la misma línea, Albano et al. (2012b)[3] basaron su estudio sobre la ampliación propuesta por D' Onofrio et al. (2011)[12], que es compatible con un modelo de doble compartimiento. Los autores incorporaron varios elementos clave en la

2. MODELOS DE CRECIMIENTO CELULAR

consideración de la dinámica del tumor, dando lugar a un proceso de difusión bidimensional, generalmente no homogéneo en el tiempo. Albano y col. se centraron en el estudio del enfoque inferencial de los parámetros, entre ellos la estimación de la función de terapia considerada a priori en el drift del modelo, analizando las características del proceso de difusión que representa la población tumoral. En un estudio posterior, Albano et al. (2013)[7] utilizaron un proceso de difusión Gompertz con factores exógenos en el drift. Dicho proceso describe la dinámica de las poblaciones en las que las tasas intrínsecas (tasa de crecimiento del tumor, α_0 , y su tasa de decaimiento, β) son funciones de tiempo. Para cuantificar el efecto de estas funciones se llevó a cabo una evaluación de la entropía relativa. En este documento también se discutió el problema de determinar el tiempo de primer paso, usando los límites adecuados. Los resultados simulados muestran la dependencia temporal de los parámetros α_0 y β . Finalmente, los autores presentan una aplicación para el crecimiento tumoral. En concreto, en este trabajo, Albano et al. generalizan el modelo de Gompertz estocástico que habían empleado en un estudio anterior Albano et al. (2006)[1], asumiendo que el efecto del tratamiento también afectaría al parámetro de decaimiento, β y por tanto dará un $\beta(t)$ dependiente del tiempo.

Modelo estocástico Gompertz no homogéneo con funciones terapias logarítmicas

Este capítulo se estudia la estimación de parámetros de interés del coeficiente drift (medida infinitesimal del proceso) de un modelo estocástico Gompertz no homogéneo con funciones terapias logarítmicas. El método de máxima verosimilitud produce ecuaciones no lineales y la estimación de estos parámetros, en especial del factor de decaimiento del crecimiento del tumor.

En esta sección se presenta las expresiones explícitas de los estimadores de los parámetros y sus propiedades estadísticas.

3. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIONES TERAPIAS LOGARÍTMICAS

3.1 Introducción

Los modelos de crecimiento deterministas se han extendido a versiones estocásticas que consideran el crecimiento, básicamente, como un fenómeno que tiene lugar en un contexto aleatorio (medio ambiente). La metodología general es la siguiente: se determinan las ecuaciones diferenciales estocásticas (EDE) del tipo Itô, para el modelo de crecimiento en un entorno estocástico, es decir, las hipótesis técnicas necesarias para garantizar que las soluciones respectivas, en sentido estricto, existen, son únicas y constituyen un proceso estocástico de tipo difusión (difusiones estocásticas). Posteriormente, se sigue la metodología probabilística y estocástica asociadas con las difusiones correspondientes. Por ejemplo, bajo hipótesis conocidas, la difusión deducida de las EDE de Itô verifican las ecuaciones de Kolmogorov adelantadas y atrasadas. En general, las versiones estocásticas obtenidas por este método son tales que la función de tendencia de difusión estocástica asociada es del mismo tipo que la curva de crecimiento del modelo determinista correspondiente. Algunas ventajas importantes de los modelos estocásticos basados en difusiones, con respecto a los modelos deterministas descritos anteriormente son:

- Proporcionan modelos más realistas que los que son meramente deterministas, porque el crecimiento de la población (y, en particular, el crecimiento de las células tumorales) tiene lugar en un contexto aleatorio.
- La metodología basada en modelos estocásticos mediante procesos de difusión estocásticos (descrita anteriormente) permite proponer y resolver problemas de gran interés práctico que no pueden ser abordados mediante una modelización del crecimiento determinista. Los problemas pueden ser examinados siguiendo una formulación estocástica de Itô (por ejemplo, inferencia estadística sistemática utilizando máxima verosimilitud) y / o que sigan ecuaciones diferenciales de Kolmogorov (por ejemplo, primeros tiempos de paso del tumor a través de ciertos tipos de obstáculo).
- Los modelos estocásticos hacen que sea posible incluir funciones terapia (modeladas usando factores exógenos funcionales). En general, se incluyen en la difusión drift (medida infinitesimal del proceso) adoptada como base para el modelo.

Después de ser analizada en diversos campos de la ciencia, en el que los modelos estocásticos de crecimiento basados en procesos de difusión estocásticos son relevantes (véase, por ejemplo, Gutiérrez et al (2005, 2006, 2008)[24],[25],[26]), esta metodología se ha aplicado, en particular, para la modelización del crecimiento tumoral. El tipo de crecimiento estocástico, a menudo más considerado a este respecto, es el de crecimiento Gompertz que, como se ha observado anteriormente para los modelos deterministas, es el que hasta la fecha ha proporcionado mejores resultados, en general, para la modelización conjunta del crecimiento y de los efectos de las funciones terapia consideradas.

Albano y Giorno (2006)[1] realizan uno de los primeros estudios considerando un modelo basado en una difusión estocástica con una función terapia logarítmica o constante. Usando este modelo, se analizan los problemas desde una naturaleza probabilística, por ejemplo, el problema del primer tiempo de paso, aplicado a las ecuaciones diferenciales de Kolmogorov. Los autores también utilizaron simulaciones para analizar el comportamiento del modelo propuesto, obteniendo algunos resultados numéricos. Albano et al. (2012a)[2] consideraron recientemente la tasa de crecimiento de tumores tipo Gompertz. En esta misma línea, Lo (2007, 2009, 2010)[35], [36], [37] generalizó el modelo Giorno-Albano, teniendo en cuenta las diversas situaciones más realistas que se presentan en el crecimiento tumoral. Desde un punto de vista técnico, este enfoque se basa en las ecuaciones de Kolmogorov establecidas para el modelo de Gompertz, siguiendo la formulación de Basse et al. (2004)[8]. Por tanto, se continúa el desarrollo de la línea de modelización estocástica Gompertz con una función terapia de tipo logarítmico.

En este capítulo se presentan, en primer lugar, un modelo para representar el crecimiento de una población, sobre la base de un proceso de difusión no homogéneo Gompertz cuyo coeficiente drift depende de la variable tiempo, t . Esta dependencia está determinada por una función $g(t)$ que se define en términos de varias funciones terapia logarítmicas. Se establecen las características probabilísticas del modelo, especialmente las funciones de tendencia, que están descritas estadísticamente en una fase posterior, obteniendo de este modo, en la práctica, las funciones de tendencia estimadas. Se presentan los estimadores de máxima verosimilitud de los parámetros del proceso Gompertz básico y de los coeficientes de los parámetros de la función $g(t)$, y por tanto los coeficientes de pesos que el grado de influencia de cada función terapia logarítmica introduce en el modelo.

3. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIONES TERAPIAS LOGARÍTMICAS

3.2 Características probabilísticas

Se considera un modelo Gompertz estocástico con dos funciones terapia logarítmicas. Se muestra como estimar los parámetros de interés: drift y coeficiente de difusión del proceso.

Sea $\{X(t) : t \in [0, T]; T \in R^+\}$ un proceso estocástico Gompertz univariante no homogéneo con ecuación diferencial estocástica (EDE) del tipo Itô:

$$dX(t) = a(t, X(t))dt + \sqrt{b(t, X(t))}dw_t, t \geq 0,$$

con w_t un proceso Wiener.

El drift $a(t, X(t))$ y el coeficiente de difusión $b(t, X(t))$ tienen la siguiente forma:

$$a(t, X(t)) = g(t)X(t) - \beta X(t) \log X(t)$$

con

$$g(t) = \alpha_1 \log(e + \xi_1 t) + \alpha_2 \log(e + \xi_2 t) + \alpha_0$$

y

$$b(t, X(t)) = \sigma^2 X^2(t),$$

donde $\alpha_i \in \mathbb{R}$ con $i = 0, 1, 2$, $\xi_i \geq 0$ con $i = 1, 2$, $\beta > 0$ y $\sigma^2 > 0$.

Las soluciones, utilizando la fórmula de Itô, vienen dadas por

$$X(t)/X(s) = \exp \left\{ e^{-\beta(t-s)} \log X(s) + \int_s^t \left(g(\tau) - \frac{\sigma^2}{2} \right) e^{-\beta(t-\tau)} d\tau + \sigma \int_s^t e^{-\beta(t-\tau)} dW_\tau \right\}$$

La variable aleatoria

$$\int_s^t e^{-\beta(t-\tau)} dW_\tau$$

es conocida y se sabe que sigue una normal $N(0, \int_s^t e^{-2\beta(t-\tau)} d\tau)$ (Gardiner, 1990 [21]) y su variable condicional $X(t)/_{X(s)=x_s}$ es una lognormal $\Lambda_1(\mu(s, t, x_s), \sigma^2 \nu^2(s, t))$; donde

$$\mu(s, t, x_s) = e^{-2\beta(t-s)} \log x_s - \frac{\sigma^2}{2\beta} (1 - e^{-2\beta(t-s)}) + \int_s^t g(\tau) e^{-\beta(t-\tau)} d\tau$$

$$\nu^2(s, t) = \frac{1}{2\beta} (1 - e^{-2\beta(t-s)})$$

Por tanto, la función de densidad de probabilidad de transición viene dada por

$$p(y, t|x, s) = (2\pi\sigma^2\nu^2(s, t))^{-\frac{1}{2}} y^{-1} \exp \left\{ -\frac{(\log y - \mu(s, t, x_s))^2}{2\sigma^2\nu^2(s, t)} \right\}$$

Después de haber obtenido la función de densidad condicionada, los momentos del proceso, y por lo tanto la función de variabilidad condicionada, que se obtienen de forma directa, el momento condicional de orden “r=1” viene dado por

$$\begin{aligned} E[X(t)/X(s)=x_s] &= \exp \left\{ \mu(s, t, x_s) + \frac{1}{2}\sigma^2\nu^2(s, t) \right\} = \\ &= \exp \left\{ e^{-2\beta(t-s)} \log x_s - \frac{1}{2} \frac{\sigma^2}{2\beta} (1 - e^{-2\beta(t-s)}) + \int_s^t g(\tau) e^{-\beta(t-\tau)} d\tau \right\} \end{aligned}$$

Por tanto, teniendo en cuenta la condición inicial

$$P[X(0) = x_0] = 1,$$

se llega a la conclusión de que la tendencia no-condicionada se obtiene como:

$$E[X(t)/X(0)=x_0] = \exp \left\{ e^{-2\beta t} \log x_0 - \frac{1}{2} \frac{\sigma^2}{2\beta} (1 - e^{-2\beta t}) + \int_0^t g(\tau) e^{-\beta(t-\tau)} d\tau \right\}$$

En la siguiente sección, nos centramos en la estimación de los parámetros de interés, y en especial en β .

3.3 Estimación de parámetros

En lo siguiente se consideran los parámetros ξ_1 y ξ_2 conocidos. Para estimar los parámetros $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2, \beta, \sigma$ del modelo, consideremos un muestreo discreto del

3. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIONES TERAPIAS LOGARÍTMICAS

proceso “ $x_0, x_1, x_2, \dots, x_n$ ” en los instantes “ $t_0, t_1, t_2, \dots, t_n$ ” dentro del intervalo de tiempo $[0, T]$. Bajo la condición inicial

$$P[X(t_0) = x_0] = 1$$

la función de probabilidad asociada con la muestra “ $X(t_i) = x_i, i = 0, 1, \dots, n$ ” es:

$$\mathbf{L}(x_0, x_1, x_2, \dots, x_n; a, \beta, \sigma) = \prod_i^n P[X(t_i) = x_i / X(t_{i-1}) = x_{i-1}]$$

Que se puede escribir como

$$\mathbf{L}(x_0, x_1, x_2, \dots, x_n; a, \beta, \sigma) = [2\pi\sigma^2\nu^2(s, t)]^{-\frac{1}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma^2} (V_\beta - U'_\beta a)' (V_\beta - U'_\beta a) \right\}$$

donde

$$a = \left(\alpha_0 - \frac{\sigma^2}{2}, \alpha_1, \alpha_2 \right)'_{3 \times 1}$$

$$V_\beta = (\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n)'_{n \times 1}$$

$$U_\beta = (u_{1\beta}, u_{2\beta}, \dots, u_{n\beta})_{3 \times n}$$

con

$$u_{i\beta} = \frac{1}{\nu_\beta} \left(\gamma_\beta, \int_{t_{i-1}}^{t_i} \log(e + \xi_1 t) e^{-\beta(t_i-t)} dt, \int_{t_{i-1}}^{t_i} \log(e + \xi_2 t) e^{-\beta(t_i-t)} dt \right)'_{3 \times 1}$$

y

$$\nu_i = \frac{1}{\nu_\beta} [\log x_i - e^{-\beta} \log(x_{i-1})], \quad i = 1, \dots, n$$

donde

$$\nu_\beta = \frac{1 - e^{-2\beta}}{2\beta}$$

$$\gamma_\beta = \frac{1 - e^{-\beta}}{\beta}$$

3.3 Estimación de parámetros

Derivando $\mathbf{L}(\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n, a, \beta, \sigma)$ respecto a los tres parámetros, se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial a} = \frac{1}{\sigma^2} U_\beta (V_\beta - U'_\beta a)$$

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \beta} = \left(\nu_\beta^{-1} \mathbf{1}_x e^{-\beta} - a' \frac{\partial U_\beta}{\partial \beta} \right) (V_\beta - U'_\beta a)$$

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \sigma} = -\frac{n}{\sigma} + \frac{1}{\sigma^3} (V_\beta - U'_\beta a)' (V_\beta - U'_\beta a),$$

donde

$$\mathbf{1}_x = (\log(x_1), \log(x_2), \dots, \log(x_n))'$$

Por tanto, los estimadores de máxima verosimilitud se pueden encontrar igualando a cero las derivadas mostradas, obteniéndose los siguientes sistemas normales:

$$U_\beta V_\beta = U_\beta U'_\beta a \tag{3.1}$$

$$\left(\frac{1}{\nu_\beta} e^{-\beta} \mathbf{1}'_x - a' \frac{\partial U_\beta}{\partial \beta} \right) (V_\beta - U'_\beta a) = 0 \tag{3.2}$$

$$n\sigma^2 = (V_\beta - U'_\beta a)' (V_\beta - U'_\beta a) \tag{3.3}$$

La ecuación 3.2 se puede reescribir como

$$\left(e^{-\beta} \mathbf{1}'_x - \tilde{V}_\beta U_\beta (U_\beta U'_\beta)^{-1} \frac{\partial U_\beta}{\partial \beta} \right) H_{u,\beta} \tilde{V}_\beta = 0 \tag{3.4}$$

donde

$$\tilde{V}_\beta = (\log x_i - e^{-\beta} \log x_{i-1})_{i=1, \dots, n}$$

y

$$H_{u,\beta} = I_n - U'_\beta (U_\beta U'_\beta)^{-1} U_\beta$$

con la propiedad de idempotencia

$$H_{u,\beta}^2 = H_{u,\beta}$$

3. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIONES TERAPIAS LOGARÍTMICAS

Como las ecuaciones anteriores contienen las funciones $(g_i(t) = \log(e + \xi_i t))_i$, hasta la fecha sólo se han hecho aproximaciones sobre la base de observaciones discretas de las variables exógenas, con el fin de estimar el parámetro β .

3.4 Metodología computacional

A continuación se desarrolla un enfoque computacional para el cálculo de los estimadores del modelo propuesto. Esta metodología no requiere la solución numérica directa del sistema normal (las tres ecuaciones dadas en la Sección 3.3) que, como se señaló anteriormente, presenta dificultades considerables incluyendo las derivadas para la dependencia implícita en las funciones terapia del modelo. La metodología de cálculo adoptada contiene las siguientes etapas:

1. Comenzamos con la ecuación 3.2 en el sistema de máxima verosimilitud normal, y por medio de algún cálculo adicional y de los resultados generales de optimización funcional, se obtiene la estimación del parámetro β , $\hat{\beta}$, a partir de una expresión explícita de la solución en la que β es válida para todos los valores de a .
2. Conociendo la estimación de β , $\hat{\beta}$, consideramos la primera ecuación del sistema normal, obteniendo así el estimador de máxima verosimilitud de a , \hat{a} .
3. Cuando \hat{a} y $\hat{\beta}$ son conocidos, podemos obtener el estimador de σ^2 , $\hat{\sigma}^2$, usando la tercera ecuación en el sistema normal. Y a partir de la solución para \hat{a} y $\hat{\sigma}^2$, podemos obtener los estimadores individualizados para los parámetros restantes.

Para una posible expresión explícita del estimador $\hat{\beta}$, tomamos un enfoque diferente, como solución alternativa para la ecuación 3.4. Por tanto, considerando P_u como la proyección definida por la matriz $H_{u,\beta}$, y sus respectivos espacios como el núcleo $M(U_\beta)$ de P_u y la imagen $Im(P_u)$. Una de las propiedades vectoriales de estos espacios es que $M(U_\beta)$ es generado por las columnas de la matriz de U_β y que el principal espacio (que en este caso es de \mathbb{R}^n) es la suma directa de los dos. En otras palabras,

$$\mathbb{R}^n = M(U_\beta) \oplus Im(P_u)$$

Por tanto, escribimos \tilde{V}_β como

$$\tilde{V}_\beta = V_1 + V_2; \text{ con } V_2 \in Im(P_u) \text{ y } V_1 \in M(U_\beta)$$

y se deduce que la ecuación 3.4 es equivalente al siguiente sistema:

$$\begin{cases} e^{-\beta} 1'_x V_2 - \lambda' \frac{\partial U_\beta}{\partial \beta} V_2 = 0 \\ V_1 = \lambda' U_\beta; \lambda \in \mathbb{R}^3 \end{cases} \quad (3.5)$$

En consecuencia, si V_2 es una solución de 3.5, entonces una solución de 3.4 será

$$\tilde{V}_\beta^* = V_1 + V_2^* \text{ para } V_1 \in M(U_\beta),$$

Por otra parte, a partir de las características de dichos espacios, tenemos

$$U_\beta V_2 = 0$$

y por lo tanto la ecuación 3.5 se puede escribir como

$$e^{-\beta} 1'_x V_2 - \lambda' U_\beta \frac{\partial V_2}{\partial \beta} = 0 \quad (3.6)$$

Sustituyendo $\lambda' U_\beta$ por $\tilde{V}_\beta - V_2$ se obtiene una ecuación diferencial del siguiente tipo:

$$V(\beta)' dV(\beta) + a'(\beta) V(\beta) = b(\beta) \quad (3.7)$$

donde

$$V(\beta) = \tilde{V}_\beta - V_2; n \times 1$$

$$a(\beta) = e^{-\beta} 1'_x + \frac{\partial \tilde{V}_\beta}{\partial \beta}; n \times 1$$

$$b(\beta) = e^{-\beta} 1'_x \tilde{V}_\beta; 1 \times 1$$

3. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIONES TERAPIAS LOGARÍTMICAS

Aparentemente, la resolución de la ecuación principal 3.4, en el sistema normal, se reduce a una de las ecuaciones diferenciales 3.7. Sin embargo, teniendo en cuenta los pasos descritos anteriormente, que nos permiten pasar de la ecuación 3.4 a la ecuación 3.7, no es necesario hacer uso de métodos directos. Se puede observar que el vector normal $V(\beta)$ es minimizado (teorema de proyección ortogonal), y por tanto el término $V'dV$ es nulo. En consecuencia, la ecuación 3.7 se reduce a la siguiente ecuación en β

$$a'(\beta)V(\beta) = b(\beta) \quad (3.8)$$

Hay que tener en cuenta que la dependencia de β es a través de V , que es desconocido. Para este tipo de problema, denominado el problema de punto fijo, tenemos varios enfoques posibles, basados en la resolución numérica (por ejemplo, el método de la secante, el método de Newton y el método de bisección, ver Epperson (2007)[15], pero el hecho de que $V(\cdot)$ en la ecuación 3.8 es una función desconocida de β complica la tarea. Una posible alternativa sería utilizar la propiedad de proyección ortogonal antes mencionada, para buscar una solución al minimizar la norma del vector $V(\beta)$.

3.4.1 Minimización de la norma del vector V_β

Sea el conjunto

$$\mathcal{F}_\beta = \{V \in \mathbb{R}^n / a'(\beta)V = b(\beta)\}$$

ordenado por la norma euclídea en \mathbb{R}^n . Se procede de la siguiente manera

1. Buscamos el ínfimo del conjunto \mathcal{F}_β normado para cualquier valor de β , en el siguiente sentido: Un elemento V^* de \mathcal{F}_β se dice que es ínfimo si $\|V^*\| \leq \|V\|$ para cualquier V en \mathcal{F}_β .
2. A continuación, se minimiza el ínfimo encontrado en relación con el valor de β .

Por tanto, de acuerdo con la condición necesaria de primer orden (Luenberger (2005)[38]) tenemos que, si V^* es un ínfimo de \mathcal{F}_β entonces existe un escalar λ tal que

$$\nabla_v \|V^*\| - \lambda a'(\beta)\beta = 0$$

donde $\nabla_v \|V^*\|$ representa el gradiente, con respecto a V , de la norma en el vector V^* . Por tanto, tenemos

$$\frac{V^*}{\|V^*\|} - \lambda a'(\beta) = 0$$

de lo cual

$$\frac{V^*}{\|V^*\|} = \lambda a'(\beta)$$

Mediante la sustitución de V^* con $\lambda a'(\beta)\|V^*\|$ en la ecuación 3.8 obtenemos la expresión del parámetro λ . De hecho, tenemos

$$\lambda = \frac{b(\beta)}{\|a(\beta)\|^2 \|V^*\|}$$

y por tanto tenemos

$$\|V^*\| = \frac{|b(\beta)|}{\|a(\beta)\|}$$

Llegamos a la conclusión que el principal problema se reduce a minimizar el cociente $\frac{|b(\beta)|}{\|a(\beta)\|}$. Pero primero vamos a demostrar que

$$\frac{\|b(\beta^*)\|}{\|a(\beta^*)\|} = \|V(\beta^*)\| = \min_{\beta} \|V(\beta)\|$$

en la que β^* es el valor óptimo en el que este problema se resuelve. Para ello, en primer lugar determinamos β^* y luego consideramos el problema de optimización

$$p_1 : \min_z \{Z'V(\beta^*) / Z \in M(U_\beta), a(\beta^*)'Z = b(\beta^*)\}$$

A partir de las propiedades del proyector $H_{u,\beta}$, una solución óptima será $Z^* = V(\beta^*)$ lo que significa que $Z^{*'}V(\beta^*) = \|V(\beta^*)\|^2$.

Si consideramos ahora el problema dual de P_1 definido por (Luenberger (2005)[38])

$$D_1 : \max_y \{yb(\beta^*) / y \in R; a(\beta)y \leq V(\beta^*)\}.$$

La solución se consigue por medio de restricciones de igualdad, debido a que el problema es convexo (Luenberger, 2005[38]). La interpretación de “ \leq ” parte de la desigualdad de los componentes, tomados uno a uno, mientras que $\frac{\partial V_{\beta^*}}{\partial \beta}$ se

3. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIONES TERAPIAS LOGARÍTMICAS

refiere al valor de β de $\frac{\partial V_\beta}{\partial \beta}$ es decir, $\frac{\partial V_\beta}{\partial \beta}|_{\beta=\beta^*}$. Por tanto, si y^* es una solución óptima a este problema dual, entonces:

$$a(\beta^*)y^* = V(\beta^*),$$

con

$$|y^*| = \frac{\|V(\beta^*)\|}{a(\beta^*)},$$

lo que significa que

$$a(\beta^*) \frac{\|V(\beta^*)\|}{b(\beta^*)} = \pm V(\beta^*);$$

y por tanto

$$\frac{|b(\beta^*)|}{\|a(\beta^*)\|} = \|V(\beta^*)\|.$$

Por último, se deduce que el valor de β que minimiza el cociente $\frac{|b(\beta^*)|}{\|a(\beta^*)\|}$ también minimiza la norma $\|V(\beta^*)\|$, y esto, a su vez, es igual a

$$\frac{|e^{-\beta^*} \mathbf{1}'_x \tilde{V}_{\beta^*}|}{\| (e^{-\beta^*} \mathbf{1}'_x + \frac{\partial \tilde{V}_{\beta^*}}{\partial \beta}) \|} = \frac{|\sum_{i=1}^n \log^2 x_i - e^{-\beta^*} \sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}|}{(\sum_{i=1}^n (\log x_i + \log x_{i-1})^2)^{1/2}}$$

En consecuencia, tenemos

$$\beta^* = \log \left[\frac{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}}{\sum_{i=1}^n \log^2 x_i} \right]$$

3.4.2 Estimación de $(\alpha_0 - \frac{\sigma^2}{2}, \alpha_1, \alpha_2)$

Para ello, utilizamos las funciones poligonales:

$$g_j(t) = g_j(t_{i-1}) + (g_j(t_i) - g_j(t_{i-1})) (t_i - t_{i-1})$$

como una aproximación lineal de la función $g_j(t) = \log(e + \xi_j t)$ en el intervalo $[t_{i-1}, t_i]$ con una amplitud de 1. Por tanto, podemos escribir

$$Z_{ij}(\beta^*) = g_j(t_{i-1}) + (g_j(t_i) - g_j(t_{i-1})) \frac{\beta^* - 1 + e^{-\beta^*}}{\beta^*(1 - e^{-\beta^*})}; \quad j = 1, 2; \quad i = 1, \dots, n$$

obteniendo:

$$\int_{t_{i-1}}^{t_i} g_j(\xi) e^{-\beta^*(t_i-\xi)} d\xi = \nu_{\beta^*} Z_{ij}(\beta^*)$$

De la ecuación 3.1 del sistema normal principal, llegamos a la conclusión de que

$$\begin{bmatrix} \hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \\ \hat{\alpha}_1 \\ \hat{\alpha}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} & u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*} \\ u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} & u'_{2\beta^*} u_{3\beta^*} \\ u'_{3\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{3\beta^*} u_{2\beta^*} & u'_{3\beta^*} u_{3\beta^*} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} u'_{1\beta^*} V_{\beta^*} \\ u'_{2\beta^*} V_{\beta^*} \\ u'_{3\beta^*} V_{\beta^*} \end{bmatrix}$$

donde

$$\begin{bmatrix} u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} & u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*} \\ u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} & u'_{2\beta^*} u_{3\beta^*} \\ u'_{3\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{3\beta^*} u_{2\beta^*} & u'_{3\beta^*} u_{3\beta^*} \end{bmatrix}^{-1} = \frac{1}{u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} C_{11} + u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} C_{12} + u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*} C_{13}} \begin{bmatrix} C_{11} & C_{21} & C_{31} \\ C_{12} & C_{22} & C_{32} \\ C_{13} & C_{23} & C_{33} \end{bmatrix}$$

y donde

$$\begin{aligned} C_{11} &= u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{3\beta^*} u_{3\beta^*} - u'_{3\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{3\beta^*}, \\ C_{12} &= -u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{3\beta^*} u_{3\beta^*} + u'_{3\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{3\beta^*}, \\ C_{13} &= u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{3\beta^*} u_{2\beta^*} - u'_{3\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*}, \\ C_{21} &= -u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{3\beta^*} + u'_{3\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*}, \\ C_{22} &= u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{3\beta^*} u_{3\beta^*} - u'_{3\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*}, \\ C_{23} &= -u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{3\beta^*} u_{2\beta^*} + u'_{3\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*}, \\ C_{31} &= u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{3\beta^*} - u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*}, \\ C_{32} &= -u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{3\beta^*} + u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*}, \\ C_{33} &= u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} - u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*}. \end{aligned}$$

En consecuencia, los estimadores son dados por los siguientes indicadores:

3. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIONES TERAPIAS LOGARÍTMICAS

$$\left\{ \begin{array}{l} \hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} = \frac{\sum_{j=1}^3 C_{j1} u_{j\beta^*} V_{\beta^*}}{u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} C_{11} + u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} C_{12} + u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*} C_{13}} \\ \hat{\alpha}_1 = \frac{\sum_{j=1}^3 C_{j2} u_{j\beta^*} V_{\beta^*}}{u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} C_{11} + u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} C_{12} + u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*} C_{13}} \\ \hat{\alpha}_2 = \frac{\sum_{j=1}^3 C_{j3} u_{j\beta^*} V_{\beta^*}}{u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} C_{11} + u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} C_{12} + u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*} C_{13}} \end{array} \right.$$

En este caso, la función Z_{ij} es

$$Z_{ij}(\beta^*) = \log(e + \xi_j t_{i-1}) + (\log(e + \xi_j t_i) - \log(e + \xi_j t_{i-1})) \frac{\beta^* - 1 + e^{-\beta^*}}{\beta^*(1 - e^{-\beta^*})}$$

3.5 Caso especial de una única función terapia

En esta sección se considera el caso particular del modelo considerado anteriormente, en el que sólo hay una función terapia logarítmica. Por tanto, la función $g(t)$ sólo tiene los parámetros α_0 y α_1 y el drift general los parámetros α_0 , α_1 , β y ξ_1 . Consideramos este caso en particular por dos razones: a menudo se ha tratado en trabajos anteriores, lo que permite la comparabilidad, y existen programas de cálculo y estudios de simulación para su análisis y aplicación. Aquí, ofrecemos expresiones completas de los estimadores establecidos en la Sección 3.4, en cuanto a la muestra de proceso x_0, \dots, x_n en el momento t_0, t_1, \dots, t_n (el esquema de muestreo discreto considerado anteriormente). Por tanto, hemos preparado completamente las expresiones que se computarán en estudios posteriores, con el fin de comparar las estimaciones obtenidas a partir del estudio computacional teórico (Sección 3.4) con los valores obtenidos para estos parámetros mediante una resolución numérica directa del sistema de ecuaciones normales compuesto por las ecuaciones 3.1, 3.2 y 3.3 que figura en la Sección 3.3.

Consideremos el caso en el que el drift del proceso (o medida infinitesimal del proceso) depende de sólo una única función terapia, tal como se describe a continuación:

$$a(t, x_t) = (\alpha_0 + \alpha_1 \log(e + \xi_1 t))x_t - \beta x_t \log x_t$$

$$b(t, x_t) = \sigma^2 x_t^2$$

3.5 Caso especial de una única función terapia

Entonces la función $g(t)$ en las soluciones condicionadas para el proceso $X(t)/X(s)$ será:

$$g(t) = \alpha_1 \log(e + \xi_1 t) + \alpha_0$$

Por otra parte, el momento condicional de orden $r = 1$ será

$$E[X(t)/X(s)=x_s] = \exp\left\{e^{-2\beta(t-s)} \log x_s - \frac{1}{2} \frac{1}{2\beta} \sigma^2 (1 - e^{-2\beta(t-s)}) + \int_s^t (\alpha_1 \log(e + \xi_1 t) + \alpha_0) e^{-\beta(t-s)} d\tau\right\}$$

Por tanto, para un ξ_1 conocido, el problema se reduce a estimar los parámetros β , α_1 , α_0 y σ . Para ello, las magnitudes necesarias serán

$$V_\beta = (\nu_1, \dots, \nu_n)'_{n \times 1}; \quad a = \left(\alpha_0 - \frac{\sigma^2}{2}, \alpha_1\right)'_{2 \times 1}; \quad \nu_\beta = \frac{1 - e^{-2\beta}}{2\beta}$$

$$U_\beta = (u_{1\beta}, \dots, u_{n\beta}); \quad \gamma_\beta = \frac{1 - e^{-\beta}}{\beta}$$

con

$$u_{i\beta} = \frac{1}{\nu_\beta} \left(\gamma_\beta, \int_{t_{i-1}}^{t_i} \log(e + \xi_1 t) e^{-\beta(t_i-t)} dt \right)'_{2 \times 1}$$

$$\nu_i = \frac{1}{\nu_\beta} (\log x_i - e^{-\beta} \log x_{i-1}), \quad i = 1, \dots, n$$

A partir de las igualdades del sistema normal principal, las soluciones vienen dadas por

$$\beta^* = \log \left(\frac{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}}{\sum_{i=1}^n \log^2 x_i} \right)$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \\ \hat{\alpha}_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} \\ u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} u'_{1\beta^*} V_{\beta^*} \\ u'_{2\beta^*} V_{\beta^*} \end{bmatrix}$$

donde tenemos

3. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIONES TERAPIAS LOGARÍTMICAS

$$\begin{aligned} & \begin{bmatrix} u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} \\ u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} & u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} \end{bmatrix}^{-1} = \\ & = \frac{1}{u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} - u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*}} \begin{bmatrix} u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} & u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} \\ -u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} & u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} \end{bmatrix} \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} V_{\beta^*} &= \frac{2 \left[\log(\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}) - \log(\sum_{i=1}^n \log^2 x_i) \right]}{1 - \left(\frac{\sum_{i=1}^n \log^2 x_i}{(\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1})} \right)^2} \times \\ & \times \left(\log x_j - \frac{\sum_{i=1}^n \log^2 x_i}{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}} \log x_j \right)_{j=1, \dots, n} \end{aligned}$$

En consecuencia, los estimadores de α_0 , α_1 y σ se obtienen por medio de las siguientes igualdades:

$$\left\{ \begin{aligned} \hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} &= \frac{\sum_{j=1}^2 C_{j1} u_{j\beta^*} V_{\beta^*}}{u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} - u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*}} \\ \hat{\alpha}_1 &= \frac{\sum_{j=1}^2 C_{j2} u_{j\beta^*} V_{\beta^*}}{u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} - u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*}} \end{aligned} \right.$$

donde

$$C_{11} = u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*}; C_{12} = -u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*}$$

$$C_{21} = -u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*}; C_{22} = u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*}$$

con

$$u_{1\beta^*} = (\gamma_{\beta^*}, \dots, \gamma_{\beta^*})'_{1 \times n}$$

$$u_{2\beta^*} = \frac{1}{\nu_{\beta^*}} \left(\int_{t_0}^{t_1} \log(e + \xi_1 t) e^{-\beta^*(t_1-t)} dt, \dots, \int_{t_{n-1}}^{t_n} \log(e + \xi_1 t) e^{-\beta^*(t_n-t)} dt \right)'$$

y

3.5 Caso especial de una única función terapia

$$u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} = \frac{n(1 - e^{-\beta^*})^2}{\beta^{*2} \nu_{\beta^*}^2}$$

$$u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} = \frac{1}{\nu_{\beta^*}} \sum_{i=1}^n \gamma_{\beta^*} Z_{i1}(\beta^*)$$

$$u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} = \frac{1}{\nu_{\beta^*}} \sum_{i=1}^n Z_{i1}(\beta^*)$$

en el que

$$\nu_{\beta^*} = \frac{1}{2 [\log(\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}) - \log(\sum_{i=1}^n \log x_i^2)]} \left[1 - \left(\frac{\sum_{i=1}^n \log x_i^2}{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}} \right)^2 \right]$$

$$\gamma_{\beta^*} = \frac{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1} - \sum_{i=1}^n \log^2 x_i}{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1} (\log(\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}) - \log(\sum_{i=1}^n \log^2 x_i))}$$

$$Z_{i1}(\beta^*) = \log(e + \xi_1 t_{i-1}) + (\log(e + \xi_1 t_i) - \log(e + \xi_1 t_{i-1})) \left[\frac{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}}{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1} - \sum_{i=1}^n \log^2 x_i} \right]$$

Modelo estocástico Gompertz no homogéneo con función terapia endógena-exógena

En este capítulo se expone el modelo basado en un modelo estocástico Gompertz no homogéneo, cuyo coeficiente drift depende de dos funciones temporales que influyen en el comportamiento dinámico del modelo, y que puede ser interpretado en el contexto del tipo de crecimiento celular. La primera de estas funciones temporales es un factor de terapia inmunológica endógeno, y la segunda es un factor de terapia exógeno que modela la dinámica de un tratamiento controlable externamente sobre el crecimiento tumoral. Se presentan las características probabilísticas básicas del modelo de la ecuación diferencial de Itô correspondiente y las expresiones de las funciones de tendencia.

4. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIÓN TERAPIA ENDÓGENA-EXÓGENA

4.1 Introducción

Se propone un modelo estocástico Gompertz no homogéneo de doble terapia, una terapia interna que explica la reacción del sistema en sí, y una externa aplicada desde fuera del sistema. Una reacción interna de tipo exponencial, como una función de tiempo decreciente es, por una parte, compatible en la proximidad del punto $X(t) = 0$ (punto silla) respecto a las ecuaciones (2.4), (2.12) y (2.14), de acuerdo con Stepanova (1980)[49], De Vladar y González (2004)[14] y Albano et al. (2007)[5], y por otra parte, verifica las proposiciones respecto a la disminución de la función inmunológica en el tiempo. El modelo estocástico resultante es un nuevo modelo de crecimiento del tumor, que combina las ventajas de Albano y los modelos de De Vladar.

En este capítulo se presenta el modelo estocástico Gompertz no homogéneo con función terapia endógena - exógena y sus características probabilísticas, la función de probabilidad de transición y las funciones tendencias.

4.2 El modelo estocástico y sus características

Consideramos un modelo estocástico Gompertz no homogéneo con funciones de terapia mixtas, logarítmicas y exponenciales, con el objetivo de estimar los parámetros de interés de los coeficientes drift y de difusión, respectivamente.

Sea $\{X(t) : t \in [0, T]; T \in R^+\}$ un proceso estocástico Gompertz no homogéneo univariante con el siguiente modelo dinámico

$$dX(t) = a(t, X(t))dt + b(t, X(t))^{1/2}dw_t, \quad t \geq 0, \quad (4.1)$$

con w_t un proceso Wiener, y donde el drift $a(t, X(t))$ y el coeficiente de difusión $b(t, X(t))$ tienen la forma:

$$a(t, X(t)) = g(t)X(t) - \beta X(t) \log X(t)$$

con

$$g(t) = \alpha_1 \log(e + \xi_1 t) + \alpha_2 \exp[-\theta t] + \alpha_0; \text{ con } \alpha_i \in R; i = 0, 1, 2, \theta \geq 0$$

y

4.2 El modelo estocástico y sus características

$$b(t, X(t)) = \sigma^2 X^2(t),$$

con $\sigma > 0$.

Las soluciones, utilizando la fórmula de Itô, vienen dadas por

$$X(t)/X(s) = \exp \left\{ e^{-\beta(t-s)} \log X(s) + \int_s^t \left(g(\tau) - \frac{\sigma^2}{2} \right) e^{-\beta(t-\tau)} d\tau + \sigma \int_s^t e^{-\beta(t-\tau)} dW_\tau \right\}.$$

La variable aleatoria

$$\int_s^t e^{-\beta(t-\tau)} dW_\tau$$

se sabe que sigue una normal $N(0, \int_s^t e^{-2\beta(t-\tau)} d\tau)$ (Gardiner, 1990[21]) y su variable condicional $X(t)/X(s) = x_s$ es una lognormal $\Lambda_1(\mu(s, t, x_s), \sigma^2 \nu^2(s, t))$; donde

$$\begin{aligned} \mu(s, t, x_s) = & e^{-2\beta(t-s)} \log x_s - \frac{\sigma^2}{2\beta} (1 - e^{-2\beta(t-s)}) + \frac{\alpha_0}{\beta} (1 - e^{-\beta(t-s)}) - \\ & \frac{\alpha_2}{\theta - \beta} [e^{-(\theta-\beta)t} - e^{-(\theta-\beta)s}] + \alpha_1 \int_s^t \log(e + \xi_1 \tau) d\tau. \end{aligned}$$

$$\nu^2(s, t) = \frac{1}{2\beta} (1 - e^{-2\beta(t-s)})$$

Por tanto, la función de densidad de probabilidad de transición viene dada por

$$p(y, t|x, s) = (2\pi\sigma^2\nu^2(s, t))^{-\frac{1}{2}} y^{-1} \exp \left\{ -\frac{(\log y - \mu(s, t, x_s))^2}{2\sigma^2\nu^2(s, t)} \right\}.$$

4. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIÓN TERAPIA ENDÓGENA-EXÓGENA

Después de haber obtenido la función de densidad condicionada, los momentos del proceso, y por tanto la función de variabilidad condicionada, que se obtienen de forma directa, el momento condicional de orden “ $r = 1$ ” viene dado por

$$\begin{aligned} E[X(t)/X(s)=x_s] &= \exp \left[\mu(s, t, x_s) + \frac{1}{2} \sigma^2 \nu^2(s, t) \right] = \\ &= \exp \left\{ e^{-2\beta(t-s)} \log x_s - \frac{\sigma^2}{4\beta} (1 - e^{-2\beta(t-s)}) + \frac{\alpha_0}{\beta} (1 - e^{-\beta(t-s)}) \right\} \\ &\times \exp \left\{ -\frac{\alpha_2}{\theta - \beta} [e^{-(\theta-\beta)t} - e^{-(\theta-\beta)s}] + \alpha_1 \int_s^t \log(e + \xi_1 \tau) d\tau \right\}. \end{aligned}$$

Por tanto, teniendo en cuenta la condición inicial

$$P[X(0) = x_0] = 1,$$

se llega a la conclusión de que la tendencia se obtiene como:

$$\begin{aligned} E[X(t)/X(0)=x_0] &= \exp \left\{ e^{-2\beta t} \log x_0 - \frac{\sigma^2}{4\beta} (1 - e^{-2\beta t}) + \int_0^t g(\tau) e^{-\beta(t-\xi)} d\tau \right\} = \\ &= \exp \left\{ e^{-2\beta t} \log x_0 - \frac{\sigma^2}{4\beta} (1 - e^{-2\beta t}) + \frac{\alpha_0}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) - \frac{\alpha_2}{\theta - \beta} e^{-(\theta-\beta)t} \right\} \times \\ &\quad \exp \left\{ \alpha_1 \int_0^t \log(e + \xi_1 \tau) d\tau \right\} \end{aligned}$$

4.3 Estimación de parámetros

En lo siguiente se considera el parámetro ξ_1 conocido. Para estimar los parámetros consideremos un muestreo discreto del proceso “ $x_0, x_1, x_2, \dots, x_n$ ” en los instantes “ $t_0, t_1, t_2, \dots, t_n$ ” dentro del intervalo de tiempo $[0, T]$. Bajo la condición inicial

$$P[X(t_0) = x_0] = 1$$

4.3 Estimación de parámetros

la función de probabilidad asociada con la muestra “ $X(t_i) = x_i, i = 0, 1, 2, \dots, n$ ” es:

$$\mathbf{L}(x_0, x_1, x_2, \dots, x_n; a, \beta, \sigma) = \prod_i^n P[X(t_i) = x_i / X(t_{i-1}) = x_{i-1}]$$

que se puede escribir como

$$\mathbf{L}(x_0, x_1, x_2, \dots, x_n; a, \beta, \sigma) = [2\pi\sigma^2\nu^2(s, t)]^{-\frac{1}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma^2} (V_\beta - U'_\beta a)' (V_\beta - U'_\beta a) \right\}$$

donde

$$a = \left(\alpha_0 - \frac{\sigma^2}{2}, \alpha_1, \alpha_2 \right)'_{3 \times 1}$$

$$V_\beta = (\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n)'_{n \times 1}$$

$$U_\beta(\theta) = (u_{1\beta}(\theta), u_{2\beta}(\theta), \dots, u_{n\beta}(\theta))_{3 \times n}$$

con

$$u_{i\beta}(\theta) = \frac{1}{\nu_\beta} \left(\gamma_\beta, \int_{t_{i-1}}^{t_i} \log(e + \xi_1 t) e^{-\beta(t_i-t)} dt, \int_{t_{i-1}}^{t_i} e^{-\theta t} e^{-\beta(t_i-t)} dt \right)'_{3 \times 1}$$

donde

$$\int_{t_{i-1}}^{t_i} e^{-\theta t} e^{-\beta(t_i-t)} dt = \frac{e^{-\beta t_i}}{\beta - \theta} (e^{-t_i(\theta-\beta)} - e^{-t_{i-1}(\theta-\beta)})$$

y

$$\nu_i = \frac{1}{\nu_\beta} [\log x_i - e^{-\beta} \log(x_{i-1})], \quad i = 1, \dots, n,$$

donde

$$\nu_\beta = \frac{1 - e^{-2\beta}}{2\beta},$$

$$\gamma_\beta = \frac{1 - e^{-\beta}}{\beta}.$$

Derivando $\mathbf{L}(\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n, a, \beta, \sigma)$ respecto a los tres parámetros, se obtienen las siguientes ecuaciones:

4. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIÓN TERAPIA ENDÓGENA-EXÓGENA

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial a} = \frac{1}{\sigma^2} U_\beta(\theta) (V_\beta - U'_\beta(\theta) a)$$

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \beta} = \left(\nu_\beta^{-1} \mathbf{1}_x e^{-\beta} - a' \frac{\partial U_\beta}{\partial \beta} \right) (V_\beta - U'_\beta(\theta) a)$$

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \sigma} = -\frac{n}{\sigma} + \frac{1}{\sigma^3} (V_\beta - U'_\beta(\theta) a)' (V_\beta - U'_\beta(\theta) a)$$

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \theta} = \frac{1}{\sigma^2} (V_\beta - U'_\beta(\theta) a)' \frac{\partial U'_\beta(\theta)}{\partial \theta} a$$

donde

$$\mathbf{1}_x = (\log(x_1), \log(x_2), \dots, \log(x_n))'$$

Por tanto, los estimadores de máxima verosimilitud se pueden encontrar igualando a cero las respectivas derivadas, obteniéndose los siguientes sistemas normales:

$$U_\beta(\theta) V_\beta = U_\beta(\theta) U'_\beta(\theta) a, \quad (4.2)$$

$$\left(\frac{1}{\nu_\beta} e^{-\beta} \mathbf{1}'_x - a' \frac{\partial U_\beta(\theta)}{\partial \beta} \right) (V_\beta - U'_\beta(\theta) a) = 0, \quad (4.3)$$

$$n\sigma^2 = (V_\beta - U'_\beta(\theta) a)' (V_\beta - U'_\beta(\theta) a) \quad (4.4)$$

$$\frac{1}{\sigma^2} (V_\beta - U'_\beta(\theta) a)' \frac{\partial U'_\beta(\theta)}{\partial \theta} a = 0 \quad (4.5)$$

Para el cálculo de los estimadores del modelo propuesto, se siguió la metodología de cálculo desarrollada por El-Kettani et al. (2012)[16]. Este enfoque evita la necesidad de la resolución numérica directa del sistema normal, que presenta importantes dificultades, incluyendo las asociadas con la dependencia implícita de las funciones terapia del modelo. La metodología tiene las siguientes etapas:

1. Consideramos la ecuación 4.3 en el sistema normal de máxima verosimilitud, y por medio de algún cálculo adicional y de los resultados generales de optimización funcional, se obtiene la estimación del parámetro β , $\hat{\beta}$, a partir de una expresión explícita de la solución en la que β es válida para todos los valores de a .
2. Conociendo la estimación de β , $\hat{\beta}$, consideramos la primera ecuación del sistema normal, obteniendo así el estimador de máxima verosimilitud de a , \hat{a} . El estimador de σ^2 se obtiene a partir de la tercera ecuación.
3. Conociendo \hat{a} y $\hat{\sigma}^2$, se obtienen los estimadores individualizados de los parámetros restantes.

4.4 Estimación del parámetros

4.4.1 Estimación del parámetro β

Para estimar el parámetro β hay que tener en cuenta las siguientes herramientas matemáticas, necesarias para la solución de la segunda ecuación del sistema normal.

Denotamos como $H_{u,\beta}$ a la matriz:

$$H_{u,\beta} = I_n - U'_\beta(U_\beta(\theta)U'_\beta(\theta))^{-1}U_\beta(\theta).$$

Por tanto, la ecuación 4.3 se puede escribir de la siguiente manera:

$$\left(e^{-\beta} \mathbf{1}'_x - \tilde{V}_\beta U_\beta(\theta) (U_\beta(\theta) U'_\beta(\theta))^{-1} \frac{\partial U_\beta}{\partial \beta} \right) H_{u,\beta} \tilde{V}_\beta = 0, \quad (4.6)$$

donde

$$\tilde{V}_\beta = (\log x_i - e^{-\beta} \log x_{i-1}), \text{ con } i = 1, \dots, n.$$

Nótese que la matriz $H_{u,\beta}$ es idempotente, por tanto:

$$H_{u,\beta}^2 = H_{u,\beta}$$

y su norma (la norma Frobenius) es igual a

4. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIÓN TERAPIA ENDÓGENA-EXÓGENA

$$Tr(H'_{u,\beta}H_{u,\beta}) = 0$$

La expresión $(U_\beta(\theta)U'_\beta(\theta))^{-1}$ describe la inversa generalizada de la matriz entre paréntesis. Por tanto, podemos definir la proyección ortogonal P_{U_β} de la matriz de la cual es $H_{u,\beta}$. Entonces, descomponiendo el conjunto \mathbb{R}^n ajustado según la suma directa

$$\mathbb{R}^n = M(U_\beta) \oplus Im(P_{U_\beta}),$$

el vector \tilde{V}_{β^*} , que representa la solución de la ecuación 4.6 se obtiene como

$$\tilde{V}_{\beta^*} = V_2 + V_1; \text{ con } V_2 \in Im(P_{U_\beta}) \text{ y } V_1 \in M(U_\beta);$$

en la que $M(U_\beta)$ y $Im(P_{U_\beta})$ indican el núcleo y la imagen, respectivamente, de la aplicación P_{U_β} .

Teniendo en cuenta las propiedades vectoriales de los dos espacios, $M(U_\beta)$ y $Im(P_{U_\beta})$, la ecuación 4.6 se reduce a la siguiente expresión (ver El-Kettani et al. (2012)[16]):

$$a'(\beta)V(\beta) = b(\beta), \quad (4.7)$$

una ecuación en β donde la función de vector de $V(\beta)$ es desconocida, y donde

$$V(\beta) = \tilde{V}_\beta - V_2; \quad n \times 1$$

$$a(\beta) = e^{-\beta} \mathbf{1}_x + \frac{\partial \tilde{V}_\beta}{\partial \beta}; \quad n \times 1$$

$$b(\beta) = e^{-\beta} \mathbf{1}'_x \tilde{V}_\beta; \quad 1 \times 1$$

La estimación del parámetro β se realiza mediante una técnica alternativa, consiste en minimizar la norma del vector $V(\beta) = \tilde{V}_\beta - V_2$.

Según El-Kettani et al. (2012)[16], la solución se alcanza en la siguiente punto:

$$\beta^* = \log \left[\frac{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}}{\sum_{i=1}^n \log^2 x_i} \right].$$

Debido a la importancia para este estudio, el desarrollo de los pasos anteriores, con respecto a la estimación de los parámetros $a = (\alpha_0 - \frac{\sigma^2}{2}, \alpha_1, \alpha_2)$ y del término del proceso de difusión σ , se tratará en la sección de discusión.

4.4.2 Estimación de θ

Habiendo resuelto la ecuación (4.3), consideramos la ecuación (4.5), vinculada al parámetro θ . Para ello, hay que tener en cuenta que

$$V_\beta - U'_\beta(\theta)a = H_{u,\beta}(\theta)V_\beta.$$

Por tanto, la ecuación en cuestión se puede escribir como sigue:

$$H_{u,\beta}(\theta)V_\beta \frac{\partial U'_\beta(\theta)}{\partial \theta} a = 0 \quad (4.8)$$

La fracción $\frac{\partial U'_\beta(\theta)}{\partial \theta}$ indica la matriz de orden “ $3 \times n$ ”, que se define como

$$\frac{\partial U'_\beta(\theta)}{\partial \theta} = \left(\frac{\partial u'_{i\beta}(\theta)}{\partial \theta} \right)_{i=1,\dots,n}$$

donde

$$\frac{\partial u'_{i\beta}(\theta)}{\partial \theta} = \left(0, 0, \frac{e^{-\beta t_i}}{(\beta - \theta)^2} \{ e^{(\beta - \theta)t_i} [1 - (\beta - \theta)t_i] - e^{(\beta - \theta)t_{i-1}} [1 - (\beta - \theta)t_{i-1}] \} \right).$$

En la que el punto “ $\hat{\beta} = \beta^*$ ” es la solución óptima para el problema de optimización planteado en la sección anterior, con $V_{\beta^*} = V_1^*$; donde V_1 es la proyección de V_β en el espacio $Im(P_{U_\beta})$, la imagen de la aplicación definida por la matriz de $H_{u,\beta}$ (para más detalles, véase El-Kettani et al (2012)[16]). Esto es:

$$H_{u,\beta^*} V_{\beta^*} = V_1^*.$$

Por tanto, la ecuación (4.5) se reduce a

$$V_{\beta^*} \frac{\partial U'_{\beta^*}(\theta)}{\partial \theta} a = 0 \quad (4.9)$$

de la que obtenemos la ecuación

4. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIÓN TERAPIA ENDÓGENA-EXÓGENA

$$\alpha_2 (\log x_i - e^{-\beta^* t} \log x_{i-1})'_{i=1, \dots, n} \left(\frac{\partial u_{i\beta^*}^3(\theta)}{\partial \theta} \right)_{i=1, \dots, n} = 0 \quad (4.10)$$

donde $(u_{i\beta^*}^3(\theta))_{i=1, \dots, n}$ es la tercera columna de la matriz $U_{\beta^*}(\theta)$.

Por último, tenemos la ecuación en función de θ :

$$\sum_i e^{-\beta^* t} (\log x_i - e^{-\beta^*} \log x_{i-1}) \int_{t_{i-1}}^{t_i} \frac{\partial}{\partial \theta} e^{(\beta-\theta)t} dt = 0. \quad (4.11)$$

Mediante el desarrollo de la integral de la ecuación (4.11) obtenemos:

$$\sum_i \frac{e^{-\beta^* t_i}}{(\beta^* - \theta)^2} (\log x_i - e^{-\beta^*} \log x_{i-1}) f_i(\theta) = 0 \quad (4.12)$$

con

$$f_i(\theta) = \{e^{(\beta^* - \theta)t_i} [1 - (\beta^* - \theta)t_i] - e^{(\beta^* - \theta)t_{i-1}} [1 - (\beta^* - \theta)t_{i-1}]\}$$

Esta ecuación en θ es del tipo

$$F(\theta) = 0,$$

donde $F(\cdot)$ es una función continua y asintóticamente lineal en \mathbb{R}^+ . Consideramos las funciones definidas por las siguientes integrales:

$$F_i(\theta) = \int_{t_{i-1}}^{t_i} t e^{(\beta-\theta)t} dt; \quad i = 1, \dots, n.$$

Estas funciones son continuas en \mathbb{R}^+ . Consideremos ahora la sucesión de funciones medibles $(h_n)_n$ en $L^1(\mathbb{R})$ definidas por

$$h_n(t) = t e^{(\beta - \theta_n)t}$$

donde $(\theta_n)_n$ es una sucesión convergente a β y $L^1(\mathbb{R}^+)$ representa el conjunto de funciones que se pueden integrar en \mathbb{R}^+ . De acuerdo con el teorema de convergencia dominada de Lebesgue, tenemos

$$\lim_n \int_{t_{i-1}}^{t_i} h_n(\theta) dt = \int_{t_{i-1}}^{t_i} \lim_n h_n(\theta) dt.$$

Habiendo demostrado la continuidad en el punto $\theta = \beta$, también hemos demostrado la continuidad de las funciones $F_i(\cdot)$ en el conjunto \mathbb{R}^+ . Por tanto, la función $F_i(\cdot)$, a su vez, es continua en \mathbb{R}^+ . Además, tenemos

$$\lim_{\theta \sim \infty} \left| \frac{F(\theta)}{\theta} \right| = 0.$$

En consecuencia, la ecuación (4.12) es aplicable al resultado, en la versión general, dado por el Teorema propuesto por Feckan (1996)[18], según el cual existe una solución. Habiendo demostrado la existencia de una solución, es decir, la existencia del estimador de θ , éste puede calcularse mediante la resolución numérica de la ecuación 4.12.

4.4.3 Estimación de los parámetros σ y a : Efecto de la terapia

Como se ha señalado anteriormente, el último paso en la estimación del parámetro β nos lleva a la primera ecuación en el sistema normal, que usaremos para la estimación del parámetro a , \hat{a} . El hecho de que V_β pertenezca a $Im(P_{U_\beta})$ (ver Sección 3.1), significa que

$$U_{\beta^*}(\theta)V_{\beta^*} = 0.$$

Así, en lugar de la ecuación (4.2), tenemos la siguiente ecuación

$$U_{\beta^*}(\theta)U'_{\beta^*}(\theta)\hat{a} = 0. \tag{4.13}$$

Hay que tener en cuenta que la matriz $U_{\beta^*}(\theta)$, de orden $n \times 3$ y que “ a ”, es un vector 3×1 . Por tanto, la estimación de los parámetros α_0 , α_1 y α_2 depende del rango, completo o incompleto, de la matriz del lado izquierdo de la ecuación (4.13).

4.4.3.1 La matriz $U_{\beta^*}(\theta)$ tiene rango completo

En este caso, la matriz $U_{\beta^*}(\theta)U'_{\beta^*}(\theta)$ es no singular, y por lo tanto la ecuación (4.13) tiene como única solución $\hat{a} = 0$. Por tanto:

$$\begin{cases} \hat{\alpha}_0 = \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \\ \hat{\alpha}_1 = 0 \\ \hat{\alpha}_2 = 0 \end{cases}$$

4. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIÓN TERAPIA ENDÓGENA-EXÓGENA

Para estimar la difusión, σ , desarrollamos la ecuación (4.4), en el sistema normal descrito anteriormente. Mediante cálculo directo y teniendo en cuenta las propiedades del vector V_{β^*} , se obtiene la siguiente igualdad:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{n} V_{\beta^*}' V_{\beta^*}.$$

4.4.3.2 La matriz $U_{\beta^*}(\theta)$ tiene rango incompleto

En este caso, la matriz $U_{\beta^*}(\theta)U_{\beta^*}'(\theta)$ es singular, lo que significa que las soluciones de la ecuación en cuestión presentan colinealidad. Entonces, para resolver la ecuación (4.13) sólo necesitamos resolver el siguiente sistema compatible indeterminado:

$$\begin{cases} u'_{1\beta^*} u_{1\beta^*} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + u'_{1\beta^*} u_{2\beta^*} \hat{\alpha}_1 + u'_{1\beta^*} u_{3\beta^*} \hat{\alpha}_2 = 0 \\ u'_{2\beta^*} u_{1\beta^*} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + u'_{2\beta^*} u_{2\beta^*} \hat{\alpha}_1 + u'_{2\beta^*} u_{3\beta^*} \hat{\alpha}_2 = 0 \\ u'_{3\beta^*} u_{1\beta^*} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + u'_{3\beta^*} u_{2\beta^*} \hat{\alpha}_1 + u'_{3\beta^*} u_{3\beta^*} \hat{\alpha}_2 = 0 \end{cases}$$

Varios métodos, tanto directos como iterativos, se pueden aplicar para resolver sistemas de ecuaciones simultáneas, pero todos ellos tienen como objetivo triangular y/o diagonalizar la matriz del sistema en cuestión; este es el caso de la matriz $U_{\beta^*}(\theta)U_{\beta^*}'(\theta)$. Una de las técnicas aplicadas a este contexto es el de factorización QR, o triangulación ortogonal simple. El sistema de ecuaciones en cuestión, es decir, la ecuación (4.13), se puede escribir de la siguiente manera:

$$U_{\beta^*}(\theta)U_{\beta^*}'(\theta)a = QRa = 0, \quad (4.14)$$

donde Q es una matriz ortogonal y R es una matriz triangular superior. Esta factorización se puede lograr mediante la aplicación del método de Gram-Smith, el método de reflexión Householder o el método de rotación de Givens. La ecuación (4.14) es entonces equivalente a

$$Ra = 0; \quad (4.15)$$

y tenemos

4.4 Estimación del parámetros

$$\|U_{\beta^*}(\theta)U'_{\beta^*}\| = \|Q\|\|R\|$$

donde $\|\cdot\|$ indica el determinante de la matriz. De lo que obtenemos que

$$\|R\| = 0$$

y por tanto el rango de R es incompleto e igual al de $U_{\beta^*}(\theta)U'_{\beta^*}$. Esto significa que

$$\min_i |r_{ii}| = 0$$

en el que r_{ij} ; con $i = 1, 2, 3$; $j = 1, 2, 3$ describe los elementos de la matriz R . Consideremos ahora el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} r_{11} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + r_{12}\hat{\alpha}_1 + r_{13}\hat{\alpha}_2 = 0 \\ r_{22}\hat{\alpha}_1 + r_{23}\hat{\alpha}_2 = 0 \\ r_{33}\hat{\alpha}_2 = 0 \end{cases}$$

Para resolver este sistema, de acuerdo con el rango de la matriz R , consideramos el siguiente caso:

(a) Caso con $Rango(R) = 2$

Este caso presenta en las siguientes posibilidades:

$$\begin{cases} r_{33} = 0; \quad r_{22} \neq 0; \quad r_{11} \neq 0 \\ r_{33} \neq 0; \quad r_{22} = 0; \quad r_{11} \neq 0 \\ r_{33} \neq 0; \quad r_{22} \neq 0; \quad r_{11} = 0 \end{cases}$$

$$\text{Si } r_{33} = 0 \rightarrow \begin{cases} r_{11} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + r_{12}\hat{\alpha}_1 + r_{13}\hat{\alpha}_2 = 0 \\ r_{22}\hat{\alpha}_1 + r_{23}\hat{\alpha}_2 = 0 \end{cases}$$

4. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIÓN TERAPIA ENDÓGENA-EXÓGENA

$$\begin{aligned} \text{Si } r_{33} \neq 0; r_{22} \neq 0 &\rightarrow \begin{cases} r_{11} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + r_{12}\hat{\alpha}_1 + r_{13}\hat{\alpha}_2 = 0 \\ \hat{\alpha}_2 = 0 \end{cases} \\ \text{Si } r_{33} \neq 0; r_{11} \neq 0 &\rightarrow \begin{cases} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) \text{ no es estimable} \\ \hat{\alpha}_1 = \hat{\alpha}_2 = 0 \end{cases} \end{aligned}$$

Hay que tener en cuenta que en el caso “ $r_{33} \neq 0; r_{11} = 0$ ”, el parámetro $\hat{\alpha}_0$ puede obtenerse a partir del modelo sin terapias, y sólo después de haber estimado $\hat{\alpha}_0$ se aplican las terapias. El caso $r_{33} \neq 0; r_{22} = 0; r_{11} \neq 0$ produce la siguiente ecuación:

$$r_{11} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + r_{12}\hat{\alpha}_1 = 0 \quad (4.16)$$

donde $\hat{\alpha}_2 = 0$. En el caso en el que $r_{33} = 0$ y $r_{23} = 0$ tenemos la ecuación:

$$r_{11} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + r_{13}\hat{\alpha}_2 = 0 \quad (4.17)$$

donde $\hat{\alpha}_1 = 0$.

(b) Caso con $\text{Rango}(R) = 1$

Este caso se produce cuando dos de los elementos $r_{ii}; i = 1, 2, 3$ son nulos. Cuando $r_{33} = 0, r_{22} = 0$ y $r_{11} \neq 0$ tenemos:

$$\begin{cases} r_{11} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + r_{12}\hat{\alpha}_1 + r_{13}\hat{\alpha}_2 = 0 \\ r_{23}\hat{\alpha}_2 = 0 \end{cases}$$

Si $r_{23} \neq 0$ volvemos al caso anterior de la ecuación (4.16) con $\hat{\alpha}_2 = 0$; de lo contrario, los $\hat{\alpha}_i; i = 1, 2, 3$ presentan colinealidad de acuerdo con esta ecuación:

$$r_{11} \left(\hat{\alpha}_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{2} \right) + r_{12}\hat{\alpha}_1 + r_{13}\hat{\alpha}_3 = 0 \quad (4.18)$$

4.5 Estimación de la función tendencia

y finalmente con $r_{33} = 0$, $r_{22} \neq 0$ y $r_{11} = 0$ tenemos el siguiente sistema de dos ecuaciones

$$\begin{cases} r_{12}\hat{\alpha}_1 + r_{13}\hat{\alpha}_2 = 0 \\ r_{22}\hat{\alpha}_1 + r_{23}\hat{\alpha}_2 = 0 \end{cases}$$

de la que obtenemos

$$\hat{\alpha}_1 = -\frac{r_{23}}{r_{22}}\hat{\alpha}_2 \quad (4.19)$$

Nótese que en este caso tenemos $\left(\frac{r_{12}}{r_{22}} - r_{13}\right) = 0$

Con $r_{33} \neq 0$, $r_{22} = 0$ y $r_{11} = 0$ tenemos $\hat{\alpha}_2 = 0$ y $r_{12}\hat{\alpha}_1 = 0$. Es decir, si $r_{12} \neq 0$ entonces $\hat{\alpha}_1 = 0$, ya que de lo contrario $\hat{\alpha}_1$ no podría estimarse.

4.5 Estimación de la función tendencia

La función tendencia no restringida del modelo comprende el instrumento básico del modelo utilizado para describir los fenómenos específicos de crecimiento de las células afectadas por las dos terapias, que a su vez son modeladas por funciones terapias, una interna (exponencial negativa) y una externa (logarítmica). Después de haber obtenido los estimadores de máxima verosimilitud de los parámetros señalados por la metodología de cálculo descrita en las secciones 4.3 y 4.4, el último paso necesario para la estimación de la función tendencia, teniendo en cuenta el teorema de invariancia propuesto por Zhen (1966)[51], se puede expresar de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} E[X(t)/X(0)=x_0] &= \exp \left\{ e^{-2\beta^*t} \log x_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{4\beta^*} (1 - e^{-\beta^*t}) + \int_0^t g(\tau) e^{-\beta^*(t-\xi_1)} d\tau \right\} = \\ &= \exp \left\{ e^{-2\beta^*t} \log x_0 - \frac{\hat{\sigma}^2}{4\beta^*} (1 - e^{-2\beta^*t}) + \frac{\hat{\alpha}_0}{\beta^*} (1 - e^{-\beta^*t}) - \frac{\hat{\alpha}_2}{\hat{\theta} - \beta^*} e^{-(\hat{\theta} - \beta^*)t} \right\} \times \\ &\quad \exp \left\{ \hat{\alpha}_1 \int_0^t \log(e + \xi_1\tau) d\tau \right\} \end{aligned}$$

4. MODELO ESTOCÁSTICO GOMPERTZ NO HOMOGÉNEO CON FUNCIÓN TERAPIA ENDÓGENA-EXÓGENA

Sobre la base de esta función tendencia estimada, al ser una función dependiente del tiempo, podemos obtener predicciones de valores de tendencia futuras, y en una posterior etapa, la construcción de una inferencia estadística asintótica (banda de confianza) para los valores pronosticados, y hacerlo siguiendo una metodología similar a la desarrollada previamente por Gutiérrez et al. (2009)[28].

Aplicación al crecimiento celular del cáncer de pulmón CPCNP

En este capítulo se expone la aplicación de un modelo de crecimiento tumoral basado en una difusión estocástica Gompertz de tipo no homogéneo, cuyo coeficiente drift depende de dos funciones de tiempo que influyen en el comportamiento dinámico del modelo, y que puede ser interpretado en el contexto del tipo de crecimiento celular.

Análogamente, se presenta la aplicación para el modelo descrito por El-Kettani et al. (2012, 2014)[16][17], con el objetivo de mostrar la interrelación entre los parámetros internos del proceso de difusión (coeficiente de decaimiento del efecto terapéutico endógeno y las ponderaciones ligadas a cada tipo de las terapias externas consideradas) y el coeficiente de difusión global del modelo. Todo ello, a partir de las características del modelo de la ecuación diferencial de Itô correspondiente, obteniendo explícitamente la expresión de las funciones tendencias.

5. APLICACIÓN AL CRECIMIENTO CELULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN CPCNP

5.1 Introducción

El cáncer de pulmón es uno de los tipos de cáncer con mayor incidencia a nivel mundial, responsable de los mayores índices de mortalidad oncológica, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en el varón y la segunda en la mujer, causando más de millón y medio de muertes cada año en el mundo (Globocan, 2012)[30]. El cáncer de pulmón como tal, es un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar (C33-C34 según la CIE-10, OMS, 1989 [13]). Éste puede clasificarse en función de su histología en microcítico o no microcítico (también llamado de células no pequeñas, CPCNP), el cual es responsable aproximadamente el 80 % de los casos (WHO, 2004 [50]; Gosney y Travis, 2004 [23]). El tratamiento y pronóstico dependen, en gran medida, de la etapa o estadio en que se encuentre el cáncer.

La inmunoterapia específica activa o vacunación terapéutica es un nuevo frente de acción en el tratamiento del cáncer, cuyo objetivo es inducir una respuesta inmunitaria específica frente a las células cancerígenas, aumentando la capacidad del sistema inmune de detectar, estimular y potenciar la destrucción de dichas células tumorales (Reck, Vansteenkiste y Brahmer, 2013)[44]. En el caso concreto del cáncer de pulmón de células no pequeñas, la inmunoterapia activa está diseñada para aplicarse en los casos de recurrencias o en los estadios avanzados de la enfermedad (III y IV) (Moza-Morínigo y Llanos-Méndez, 2014)[40].

Uno de los tipos de crecimiento estocástico que mejor modela de forma conjunta el crecimiento tumoral y los efectos de las funciones terapia es el crecimiento Gompertz. Trabajos como los de Lo (2007, 2010)([35], [37]) o Albano et al. (2011)[6] presentan un enfoque basado en las ecuaciones de Kolmogorov establecidas para el modelo de Gompertz, siguiendo la formulación de Basse et al. (2004) [8], desarrollando la línea de modelización estocástica Gompertz con una función terapia de tipo logarítmico.

En este capítulo se presenta un estudio computacional para los modelos descritos por El-Kettani, Gutiérrez y Gutiérrez-Sánchez (2012) [16] y para El-Kettani et al. (2014)[17] que representan el crecimiento tumoral, a partir de un proceso de difusión no homogéneo Gompertz cuyo coeficiente drift depende de la variable tiempo, t , determinada por una función $g(t)$. Como se ha descrito previamente,

5.2 Modelo para dos funciones terapias logarítmicas

la función $g(t)$ puede venir definida por una o varias funciones terapias. Para esta evaluación, a partir de un modelo Gompertz que simula el crecimiento del cáncer de pulmón no microcítico, tomamos las siguientes funciones terapias:

- Dos funciones de tipo logarítmico (funciones retardadas del tiempo) que representan factores terapéuticos exógenos que modelan la dinámica de tratamientos controlables externamente sobre el crecimiento tumoral. También consideramos el caso particular del modelo en el que sólo hay una función terapia logarítmica
- Una función terapia de tipo exponencial, producida por un efecto inmunológico interno (endógena), y otra función terapia de tipo logarítmica producida por un efecto externo (exógena), que puede controlarse desde fuera de la población celular.

En las siguientes secciones se presentan y se describen, en base de un estudio de simulación aplicado, una discusión detallada en relación de los parámetros del modelo considerado para cada tipo de función terapia.

5.2 Modelo para dos funciones terapias logarítmicas

Esta sección tiene como objetivo estimar los parámetros drift y coeficiente de difusión del proceso de un modelo Gompertz estocástico con dos funciones terapia logarítmicas. Para ello, nos basaremos en la parte teórica del modelo descrita en el Capítulo 3.

Como se describe en las Secciones 3.2, 3.3 y 3.4 de este trabajo, partimos de un proceso estocástico Gompertz univariante no homogéneo $\{X(t) : t \in [0, T]; T \in R^+\}$ con ecuación diferencial estocástica (EDE) del tipo Itô:

$$dX(t) = a(t, X(t))dt + \sqrt{b(t, X(t))}dw_t, \quad t \geq 0,$$

siendo w_t un proceso Wiener. El drift $a(t, X(t))$ y el coeficiente de difusión $b(t, X(t))$ tienen la siguiente forma:

$$a(t, X(t)) = g(t)X(t) - \beta X(t) \log X(t)$$

donde

5. APLICACIÓN AL CRECIMIENTO CELULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN CPCNP

$$g(t) = \alpha_1 \log(e + \xi_1 t) + \alpha_2 \log(e + \xi_2 t) + \alpha_0$$

y

$$b(t, X(t)) = \sigma^2 X^2(t),$$

donde $\alpha_i \in \mathbb{R}$ con $i = 0, 1, 2$, $\xi_i \geq 0$ con $i = 1, 2$, $\beta \in \mathbb{R}_0$ y $\sigma > 0$.

Cuyas soluciones vienen dadas por

$$X(t)/X(s) = \exp \left\{ e^{-\beta(t-s)} \log X(s) + \int_s^t (g(\tau) - \frac{\sigma^2}{2}) e^{-\beta(t-\tau)} d\tau + \sigma \int_s^t e^{-\beta(t-\tau)} dW_\tau \right\}.$$

Y cuyos momentos del proceso el momento condicional de orden “r=1” vienen dados por

$$\begin{aligned} E[X(t)/X(s)=x_s] &= \exp \left\{ \mu(s, t, x_s) + \frac{1}{2} \sigma^2 \nu^2(s, t) \right\} = \\ &= \exp \left\{ e^{-2\beta(t-s)} \log x_s - \frac{1}{2} \frac{\sigma^2}{2\beta} (1 - e^{-2\beta(t-s)}) + \int_s^t g(\tau) e^{-\beta(t-\tau)} d\tau \right\}. \end{aligned}$$

A partir de parámetros ξ_1 y ξ_2 , conocidos, estimamos los parámetros β , α_0 , α_1 , α_2 , β , σ del modelo.

Esta metodología contiene las siguientes etapas:

1. A partir de la ecuación 3.2, mediante una optimización funcional, se obtiene la estimación del parámetro β , $\hat{\beta}$, a partir de una expresión explícita de la solución en la que β es válida para todos los valores de a .
2. Conociendo la estimación de β , $\hat{\beta}$, se considera la primera ecuación del sistema normal, obteniendo así el estimador de máxima verosimilitud de a , \hat{a} .
3. Cuando \hat{a} y $\hat{\beta}$ son conocidos, se obtiene el estimador de σ^2 , $\hat{\sigma}^2$, usando la tercera ecuación en el sistema normal. Y a partir de la solución para \hat{a} y $\hat{\sigma}^2$, podemos obtener los estimadores individualizados para los parámetros restantes.

5.2.1 Simulación, modelo Gompertz con dos funciones terapias logarítmicas

Para el estudio de simulación partimos de un modelo determinista Gompertz que modeliza el crecimiento tumoral del CPCNP sin considerar la acción de funciones terapia. Para ello, nos basamos en los valores óptimos de los parámetros definidos por Sarapata y Pillis (2014) [46] que nos van a permitir modelizar el crecimiento tumoral del CPCNP mediante dicho modelo Gompertz determinista. A partir de este modelo, que no recibe la acción de ninguna función terapia, consideramos que el crecimiento tiene lugar en ambiente aleatorio y la acción de dos funciones terapia logarítmicas.

Modelizamos dicho crecimiento tumoral mediante un modelo determinista Gompertz sin acción de funciones terapia y estimamos el valor de β óptimo, como se indica en la Sección 3.4.1, a partir de los valores obtenidos.

$$\hat{\beta} = \log \left[\frac{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}}{\sum_{i=1}^n \log^2 x_i} \right]$$

Consideramos el conjunto de pares de constantes $\xi_i \geq 0$, con $i = 1, 2$ con $\xi_i \neq \xi_j$, $i \neq j$ y tal que toman valores en el conjunto (0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5). Para cada par de valores (ξ_i, ξ_j) , $i \neq j$ se calcula las constantes ν_β y γ_β que nos permitirán calcular el vector ν_i y la matriz $u_{i\beta}$. Utilizando la metodología descrita en las Secciones 3.3 y 3.4, podemos estimar el valor de los parámetros α_0 , α_1 , α_2 y σ^2 . Los resultados de la estimación de los parámetros, para una simulación en función de los valores de (ξ_i, ξ_j) , $i \neq j$, se muestran en la Tabla 5.1.

5. APLICACIÓN AL CRECIMIENTO CELULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN CPCNP

	ξ_1	ξ_2	α_0	α_1	α_2	σ^2	β
1	0.1	0.2	0.00776	-0.00522	0.00607	2.99721e-08	0.00085
2	0.1	0.3	0.00799	-0.00271	0.00366	3.42889e-08	0.00085
3	0.1	0.4	0.00815	-0.00183	0.00285	3.71181e-08	0.00085
4	0.1	0.5	0.00828	-0.00138	0.00244	3.91508e-08	0.00085
5	0.2	0.3	0.00819	-0.00610	0.00720	3.94104e-08	0.00085
6	0.2	0.4	0.00829	-0.00295	0.00410	4.14166e-08	0.00085
7	0.2	0.5	0.00836	-0.00189	0.00306	4.28176e-08	0.00085
8	0.3	0.4	0.00835	-0.00649	0.00767	4.34200e-08	0.00085
9	0.3	0.5	0.00840	-0.00302	0.00423	4.44578e-08	0.00085
10	0.4	0.5	0.00841	-0.00646	0.00769	4.54041e-08	0.00085

Tabla 5.1: Estimación de parámetros en función de (ξ_i, ξ_j)

Como se observa en la Tabla 5.1 se produce un aumento en los parámetro α_0 , tasa intrínseca de crecimiento del tumor, a medida que aumentamos el valor de las constantes del par (ξ_i, ξ_j) . No ocurre lo mismo con los otros parámetros, α_1 disminuye a medida que aumenta el valor de ξ_1 y, para un ξ_1 fijo, α_1 aumenta a medida que aumentamos el ξ_2 . Al contrario ocurre con el parámetro α_2 , es decir, crece cuando aumentamos ξ_1 , y para un ξ_1 fijo, el valor de dicho parámetro disminuye a medida que aumenta el valor de ξ_2 . Un aumento en el parámetro σ^2 se produce para cualquier aumento de $\xi_i, i = 1, 2$.

A partir de las estimaciones de los parámetros $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2$, calculamos el valor de la función terapia logarítmica $g(t)$ previa al calculo del drift $a(t, X(t))$ y a partir de la estimación de σ^2 calculamos el coeficiente de difusión $b(t, X(t))$.

En la Figura 5.1 se muestra el comportamiento de las distintas simulaciones de crecimiento de un cáncer de pulmón no microcítico en función de los parámetros estimados para cada par (ξ_i, ξ_j) . Como se observa, se produce una reducción en el ritmo de crecimiento tumoral para cualquier par (ξ_1, ξ_2) , empezando la tendencia asintótica a cero pasado el medio año desde el comienzo de la aplicación de las terapias. Este hecho permitiría empezar ambas terapias con ξ_1 y ξ_2 bajos, aumentando así la tolerancia de los pacientes a dichos tratamientos.

5.2 Modelo para dos funciones terapias logarítmicas

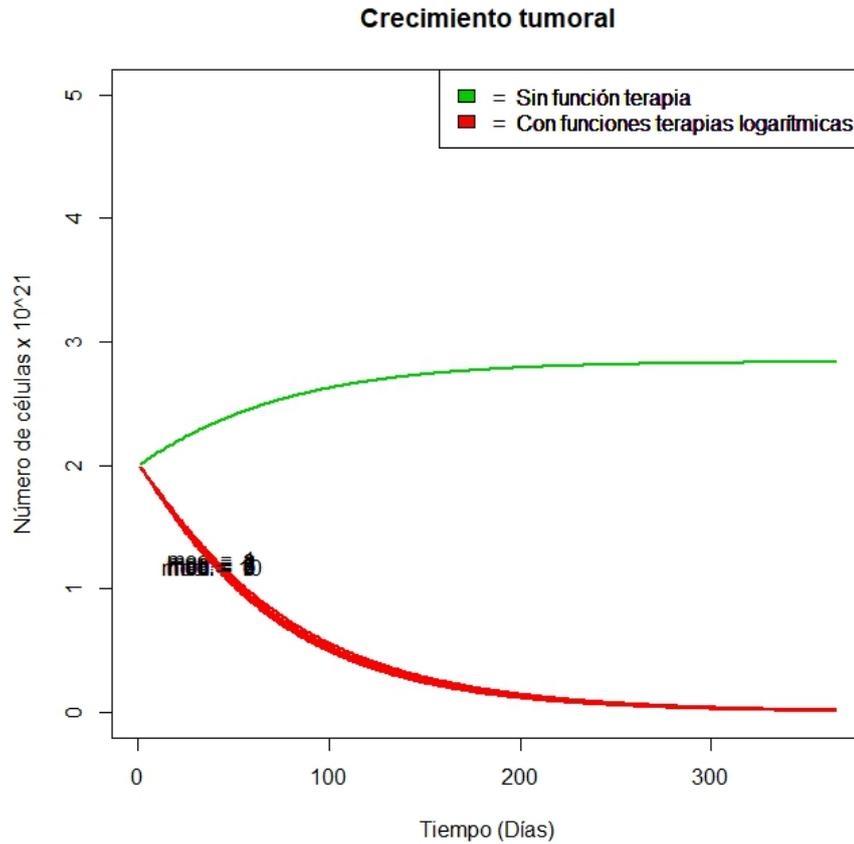


Figura 5.1: Simulación de crecimiento tumoral con dos funciones terapias

En la Tabla 5.2, se muestra las diferencias relativas

$$DR(t) = \frac{X_t - E[X(t)/X(t_0)=x_0]}{E[X_t/X(t_0)=x_0]}$$

para los 10 modelos simulados con dos funciones terapias logarítmicas respecto al modelo determinista Gompertz, para tiempos $t = \{1, 100, 200, 300, 365\}$. Al aumentar las constantes ξ_1, ξ_2 se va produciendo un aumento en las diferencias relativas que se acentúa para tiempos superiores a 200 días. Para los modelos y tiempos finales las diferencias relativas son muy significativas respecto al modelo de crecimiento Gompertz determinista.

5. APLICACIÓN AL CRECIMIENTO CELULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN CPCNP

	ξ_1	ξ_2	$DR(1)$	$DR(100)$	$DR(200)$	$DR(300)$	$DR(365)$
1	0.1	0.2	0.00996	3.67876	17.78726	66.77748	147.92996
2	0.1	0.3	0.01033	3.89443	19.45019	75.63804	171.49151
3	0.1	0.4	0.01057	4.04767	20.67524	82.37783	189.76395
4	0.1	0.5	0.01076	4.16885	21.67003	87.97732	205.15487
5	0.2	0.3	0.01069	4.07995	20.91942	83.81453	193.89869
6	0.2	0.4	0.01085	4.17762	21.72100	88.36430	206.48802
7	0.2	0.5	0.01097	4.25477	22.36562	92.07390	216.83493
8	0.3	0.4	0.01097	4.23598	22.19971	91.16077	214.39523
9	0.3	0.5	0.01105	4.28588	22.61906	93.60424	221.26955
10	0.4	0.5	0.01110	4.30414	22.76924	94.51795	223.92715

Tabla 5.2: Diferencias relativas para cada par (ξ_i, ξ_j)

5.3 Modelo Gompertz estocástico con una terapia logarítmica

En esta sección se considera el caso particular del modelo en el que sólo hay una función terapia logarítmica. Por tanto, la función $g(t)$ sólo tiene los parámetros α_0 y α_1 y el drift general los parámetros α_0 , α_1 , β y ξ_1 . Como en el caso anterior, se omite la formulación del diseño ya que ha sido descrita anteriormente en la Sección 3.5.

Consideremos, por tanto, el caso en el que el drift del proceso depende de sólo una única función terapia:

$$a(t, x_t) = (\alpha_0 + \alpha_1 \log(e + \xi_1 t))x_t - \beta x_t \log x_t;$$

$$b(t, x_t) = \sigma^2 x_t^2.$$

Entonces la función $g(\cdot)$ en las soluciones condicionadas para el proceso $X(t)/X(s)$ será:

$$g(t) = \alpha_1 \log(e + \xi_1 t) + \alpha_0.$$

Cuyo momento condicional de orden $r = 1$ viene dado por

5.3 Modelo Gompertz estocástico con una terapia logarítmica

$$E[X(t)/X(s)=x_s] = \exp\left\{e^{-\beta(t-s)} \log x_s - \frac{1}{2} \frac{1}{2\beta} \sigma^2 (1 - e^{-\beta(t-s)}) + \int_s^t (\alpha_1 \log(e + \xi_1 t) + \alpha_0) e^{-\beta(t-s)} d\tau\right\}$$

Por tanto, para un ξ_1 conocido, el problema se reduce a estimar β , α_1 , α_0 y σ , como se indica en la Sección 3.5.

5.3.1 Simulación, modelo Gompertz con una función terapia logarítmica

Igual que en el caso anterior, partimos de un modelo determinista Gompertz que modeliza el crecimiento tumoral del CPCNP sin considerar funciones terapia. Basándonos en los valores óptimos de los parámetros definidos por Sarapata y Pillis (2014) [46] para modelizar un cáncer de pulmón. A partir de este modelo, que no recibe la acción de ninguna función terapia, consideramos que el crecimiento tiene lugar en ambiente aleatorio y la acción de una función terapia logarítmica.

Partimos de un modelo determinista Gompertz sin funciones terapias y estimamos el valor de β óptimo, como se indica en la sección 3.5, a partir de los valores obtenidos

$$\hat{\beta} = \log \left[\frac{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}}{\sum_{i=1}^n \log^2 x_i} \right]$$

Consideramos que el parámetro $\xi_1 > 0$ toma valores en el conjunto (0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5). Para cada valor ξ_1 , se calculan las constantes ν_β y γ_β que nos permitirán calcular el vector ν_i y la matriz $u_{i\beta}$. Utilizando la metodología descrita en la sección 3.5, podemos estimar el valor de los parámetros α_0 , α_1 y σ^2 . Los resultados de la estimación de los parámetros, para una simulación en función de los valores de ξ_1 , se muestran en la Tabla 5.3.

5. APLICACIÓN AL CRECIMIENTO CELULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN CPCNP

	ξ_1	α_0	α_1	σ^2	β
1	0.1	0.00300	0.00051	1.19656e-09	0.00085
2	0.2	0.00306	0.00044	2.84145e-09	0.00085
3	0.3	0.00311	0.00041	3.94651e-09	0.00085
4	0.4	0.00316	0.00039	4.73480e-09	0.00085
5	0.5	0.00319	0.00038	5.32977e-09	0.00085

Tabla 5.3: Estimación de parámetros en función de ξ_1

Como se observa en la Tabla 5.3 se produce un aumento en el parámetro α_0 , tasa intrínseca del crecimiento del tumor, cuando aumentamos el valor de ξ_1 . Al contrario, α_1 tiene una tendencia decreciente, mientras que σ^2 aumenta a medida que aumentamos el valor la constante ξ_1 .

El segundo paso es calcular el valor de la función terapia logarítmica $g(t)$ a partir de los parámetros estimados α_0 y α_1 , previo al cálculo del drift $a(t, X(t))$ y calcular a partir de la estimación de σ^2 el coeficiente de difusión $b(t, X(t))$.

La Figura 5.2 muestra el comportamiento de las distintas modelizaciones del crecimiento de un cáncer de pulmón no microcítico en función de los parámetros estimados para cada ξ_1 . Como se observa, se produce una reducción en el ritmo de crecimiento tumoral para cualquier modelo dependiente de una función terapia logarítmica, por lo que no se ve afectado por el valor de ξ_1 , si bien la reducción del tumor se produce de una manera más lenta que en el caso de dos funciones terapias logarítmicas. Finalmente, el tamaño del tumor tenderá asintóticamente a 0 pasado un año desde el comienzo de la terapia.

5.3 Modelo Gompertz estocástico con una terapia logarítmica

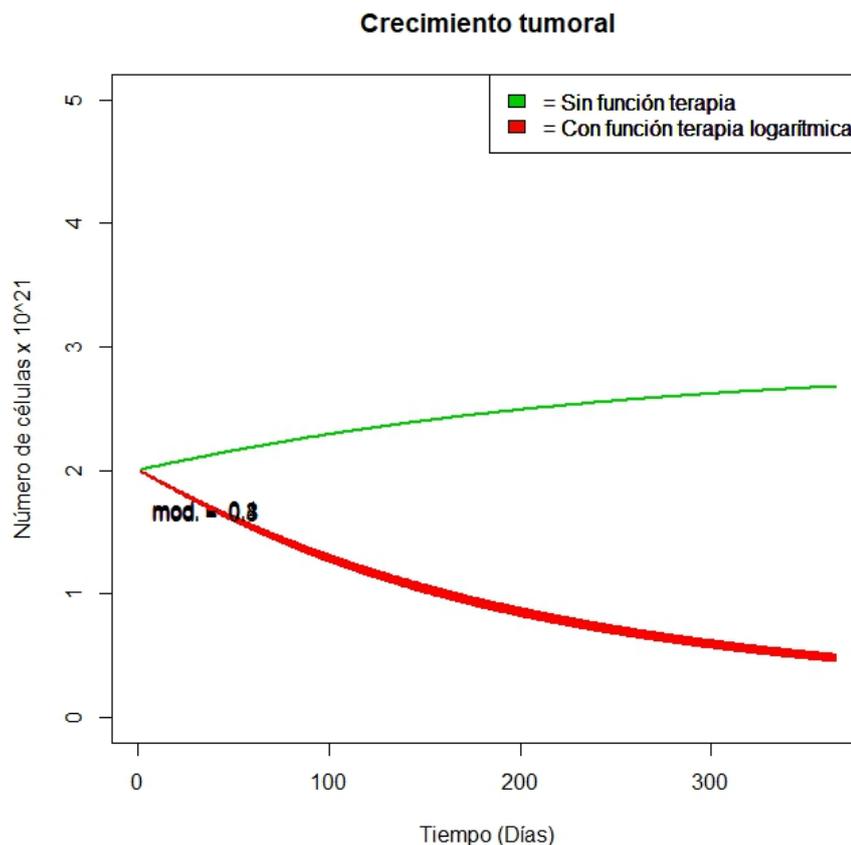


Figura 5.2: Simulación de crecimiento tumoral con una función terapia logarítmica

En la Tabla 5.4, se muestran las diferencias relativas (DR), descritas en la Sección 5.2.1, para los 5 modelos simulados con una función terapia logarítmica respecto al modelo Gompertz que no considera funciones terapia, para tiempos $t = \{1, 100, 200, 300, 365\}$. Para todos los tiempos se observa un aumento de las diferencias relativas respecto al modelo determinista Gompertz, a medida que aumenta el parámetro ξ_1 . Para un ξ_1 fijado, las DR tienen mayor magnitud a medida que aumenta el tiempo de tratamiento.

5. APLICACIÓN AL CRECIMIENTO CELULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN CPCNP

	ξ_1	$DR(1)$	$DR(100)$	$DR(200)$	$DR(300)$	$DR(365)$
1	0.1	0.00411	0.05816	0.12150	0.18818	0.25814
2	0.2	0.00411	0.05851	0.12283	0.19087	0.26246
3	0.3	0.00414	0.05920	0.12467	0.19410	0.26728
4	0.4	0.00418	0.05988	0.12637	0.19701	0.27156
5	0.5	0.00421	0.06050	0.12789	0.19959	0.27531

Tabla 5.4: Diferencias relativas para cada ξ_1

5.4 Modelo estocástico Gompertz con funciones terapia endógena-exógena

Esta sección tiene como objetivo estimar los parámetros drift y coeficiente de difusión del proceso de un modelo Gompertz estocástico a partir de un modelo estocástico Gompertz no homogéneo con funciones terapia mixtas, logarítmicas y exponenciales. Para ello, nos basaremos en la parte teórica del modelo descrito en el Capítulo 4.

Como se describe en la Sección 4.2, partimos de $\{X(t) : t \in [0, T]; T \in \mathbb{R}^+\}$, un proceso estocástico Gompertz no homogéneo univariante con el siguiente modelo dinámico

$$dX(t) = a(t, X(t))dt + b(t, X(t))^{1/2}dw_t, \quad t \geq 0, \quad (5.1)$$

con w_t un proceso Wiener, y donde el drift $a(t, X(t))$ y el coeficiente de difusión $b(t, X(t))$ tienen la forma:

$$a(t, X(t)) = g(t)X(t) - \beta X(t) \log X(t)$$

con

$$g(t) = \alpha_1 \log(e + \xi_1 t) + \alpha_2 \exp[-\theta t] + \alpha_0; \text{ con } \alpha_i \in \mathbb{R} \quad i = 0, 1, 2, \theta > 0$$

y

$$b(t, X(t)) = \sigma^2 X^2(t),$$

5.4 Modelo estocástico Gompertz con funciones terapia endógena-exógena

con $\sigma > 0$.

Las soluciones, utilizando la fórmula de Itô, vienen dadas por

$$X(t)/X(s) = \exp \left\{ e^{-\beta(t-s)} \log X(s) + \int_s^t \left(g(\tau) - \frac{\sigma^2}{2} \right) e^{-\beta(t-\tau)} d\tau + \sigma \int_s^t e^{-\beta(t-\tau)} dW_\tau \right\}$$

Y el momento condicional de orden “ $r = 1$ ” viene dado por

$$\begin{aligned} E[X(t)/X(s)=x_s] &= \exp \left\{ \mu(s, t, x_s) + \frac{1}{2} \sigma^2 \nu^2(s, t) \right\} = \\ &= \exp \left\{ e^{-2\beta(t-s)} \log x_s - \frac{\sigma^2}{4\beta} (1 - e^{-2\beta(t-s)}) + \frac{\alpha_0}{\beta} (1 - e^{-\beta(t-s)}) \right\} \times \\ &\times \exp \left\{ -\frac{\alpha_2}{\theta - \beta} [e^{-(\theta-\beta)t} - e^{-(\theta-\beta)s}] + \alpha_1 \int_s^t \log(e + \xi_1 \tau) d\tau \right\} \end{aligned}$$

En la siguiente apartado, seguiremos la metodología descrita en las Secciones 4.2, 4.3 y 4.4.

5.4.1 Simulación, modelo estocástico Gompertz no homogéneo con función terapia endógena-exógena

Partimos de un modelo determinista Gompertz que modeliza el crecimiento tumoral del CPCNP, sin considerar funciones terapia, que simula el crecimiento tumoral del cáncer de pulmón basado en los valores óptimos de los parámetros definidos por Sarapata y Pillis (2014)[46]. A partir de este modelo, se considera el crecimiento tumoral en un ambiente aleatorio y se modeliza mediante un modelo estocástico Gompertz no homogéneo considerando la acción de dos funciones terapias, una logarítmica (exógena) y otra exponencial (endógena).

Consideramos el conjunto de pares (ξ_1, θ) , con $\xi_1, \theta \in (0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5)$.

Como se indica en la Sección 4.4.1, el valor estimado de β óptimo a partir de los valores del modelo Gompertz tiene la forma

$$\hat{\beta} = \log \left[\frac{\sum_{i=1}^n \log x_i \log x_{i-1}}{\sum_{i=1}^n \log^2 x_i} \right].$$

A partir del cálculo de las constantes ν_β y γ_β , que nos permitirán calcular el vector ν_i y la matriz $u_{i\beta}$, utilizando la metodología descrita en el Capítulo 4 (Sección 4.2, 4.3, 4.4), podemos estimar el valor de los parámetros $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2$ y σ^2 . Los

5. APLICACIÓN AL CRECIMIENTO CELULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN CPCNP

resultados de la estimación de los parámetros, para una simulación en función de los valores de (ξ_1, θ) , se muestran en las Tablas 5.5.

	ξ_1	θ	α_0	α_1	α_2	σ^2	β
1	0.1	0.1	0.00311	0.00054	0.00036	2.70569e-10	0.00085
2	0.1	0.2	0.00306	0.00052	0.00041	5.83669e-10	0.00085
3	0.1	0.3	0.00304	0.00052	0.00046	7.41993e-10	0.00085
4	0.1	0.4	0.00303	0.00052	0.00052	8.34818e-10	0.00085
5	0.1	0.5	0.00303	0.00051	0.00058	8.95311e-10	0.00085
6	0.2	0.1	0.00325	0.00049	0.00059	5.64789e-10	0.00085
7	0.2	0.2	0.00316	0.00046	0.00067	1.29970e-09	0.00085
8	0.2	0.3	0.00313	0.00046	0.00075	1.68290e-09	0.00085
9	0.2	0.4	0.00311	0.00045	0.00084	1.91176e-09	0.00085
10	0.2	0.5	0.00310	0.00045	0.00094	2.06276e-09	0.00085
11	0.3	0.1	0.00336	0.00047	0.00073	6.95229e-10	0.00085
12	0.3	0.2	0.00325	0.00044	0.00082	1.69914e-09	0.00085
13	0.3	0.3	0.00321	0.00043	0.00092	2.23919e-09	0.00085
14	0.3	0.4	0.00319	0.00043	0.00104	2.56695e-09	0.00085
15	0.3	0.5	0.00317	0.00042	0.00116	2.78548e-09	0.00085
16	0.4	0.1	0.00345	0.00046	0.00082	7.57167e-10	0.00085
17	0.4	0.2	0.00332	0.00043	0.00092	1.94146e-09	0.00085
18	0.4	0.3	0.00328	0.00042	0.00104	2.59472e-09	0.00085
19	0.4	0.4	0.00325	0.00041	0.00117	2.99616e-09	0.00085
20	0.4	0.5	0.00323	0.00041	0.00131	3.26600e-09	0.00085
21	0.5	0.1	0.00353	0.00046	0.00088	7.88496e-10	0.00085
22	0.5	0.2	0.00339	0.00043	0.00100	2.10033e-09	0.00085
23	0.5	0.3	0.00333	0.00041	0.00113	2.83888e-09	0.00085
24	0.5	0.4	0.00330	0.00041	0.00127	3.29728e-09	0.00085
25	0.5	0.5	0.00328	0.00040	0.00143	3.60741e-09	0.00085

Tabla 5.5: Estimación de parámetros en función de $\xi_1 > 0$ y $\theta > 0$

Como se observa en la Tabla 5.5 se produce un aumento en la tasa intrínseca de crecimiento del tumor, α_0 , si, fijado un θ , aumentamos el valor de ξ_1 y se produce un descenso en dicho parámetro si, fijado un ξ_1 , aumentamos el valor de θ . Fijado un ξ_1 el valor de α_1 disminuye a medida que aumenta el valor de θ mientras que, fijado un θ , el valor del parámetro α_1 disminuye al aumentar el valor de ξ_1 . σ^2 y α_2

5.4 Modelo estocástico Gompertz con funciones terapia endógena-exógena

tienen igual comportamiento, es decir, fijado un ξ_1 aumenta el valor del parámetro a medida que aumentamos el valor la constante θ y, fijado un θ , se produce un aumento en el valor del parámetro a medida que aumenta ξ_1 .

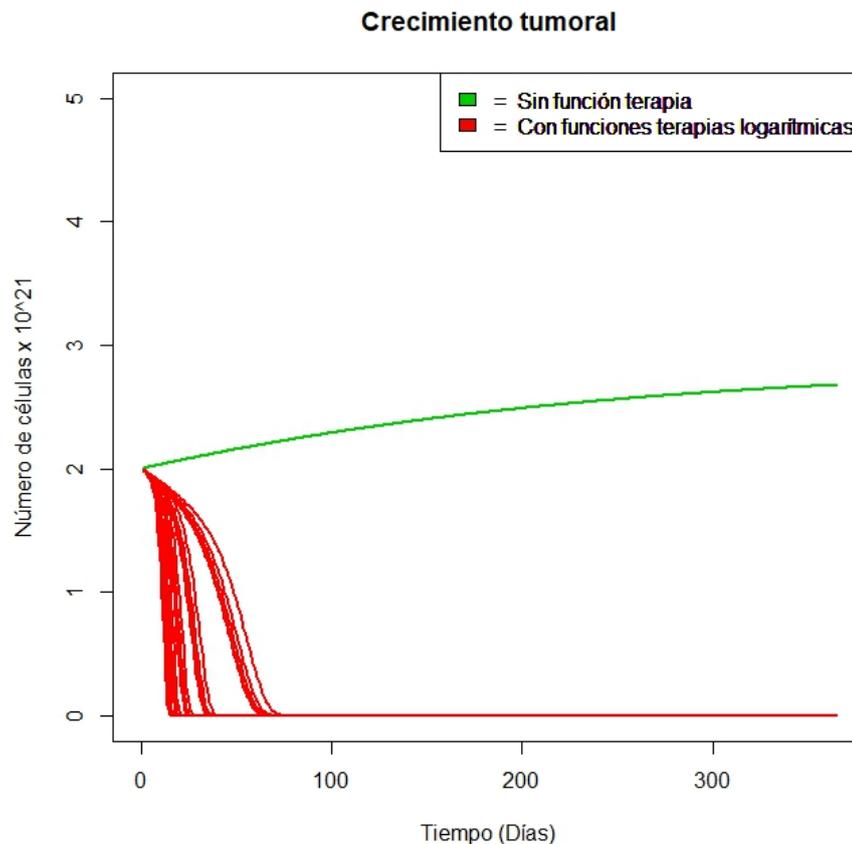


Figura 5.3: Simulación de crecimiento tumoral con funciones terapia endógena-exógena

En la Figura 5.3 se muestra el comportamiento de las modelizaciones de crecimiento de un cáncer de pulmón no microcítico en función de los parámetros estimados para cada par (ξ_1, θ) . Como se observa en la gráfica, se producen ciertos agrupamientos de los modelos, en bloques separados por pequeños intervalos de tiempo, lo que indica que el valor exponencial de crecimiento, para valores de ξ_1 se

5. APLICACIÓN AL CRECIMIENTO CELULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN CPCNP

ve afectado por el valor de θ ya que los modelos son muy similares para el mismo valor de θ para cualquier ξ_1 .

Nótese que el número de células tumorales tiende asintóticamente a 0 antes de los tres meses del comienzo del tratamiento, por lo que en adelante no consideraremos tiempos de estudio mayores a 90 días, a excepción de la comprobación en 120 días.

En la Tabla 5.6 se muestran las diferencias relativas (DR) para los modelos simulados con dos funciones terapia respecto al modelo Gompertz determinista, para tiempos $t = \{1, 30, 60, 90, 120\}$.

Los resultados de la Tabla 5.6, muestran unas diferencias relativas pequeñas para los primeros tiempos de paso. Los valores de DR más bajos se dan para θ muy bajos, produciéndose DR muy grandes para $\theta \geq 0,3$ a partir del mes del comienzo del tratamiento. Destacan las diferencias relativas para valores altos de θ . Los modelos se comportan de manera semejante, siendo el decrecimiento del tumor mucho más rápido con el aumento de ξ_1 y θ .

5.4 Modelo estocástico Gompertz con funciones terapia endógena-exógena

	ξ_1	θ	$DR(1)$	$DR(30)$	$DR(60)$	$DR(90)$	$DR(120)$
1	0.1	0.1	0.00523	0.29890	4.87860	1.17e12	Inf
2	0.1	0.2	0.00525	1.71997	Inf	Inf	Inf
3	0.1	0.3	0.00531	2.40e5	Inf	Inf	Inf
4	0.1	0.4	0.00539	Inf	Inf	Inf	Inf
5	0.1	0.5	0.00550	Inf	Inf	Inf	Inf
6	0.2	0.1	0.00557	0.36361	13.33632	3.62e19	Inf
7	0.2	0.2	0.00558	3.52461	Inf	Inf	Inf
8	0.2	0.3	0.00568	4.84e8	Inf	Inf	Inf
9	0.2	0.4	0.00582	Inf	Inf	Inf	Inf
10	0.2	0.5	0.00599	Inf	Inf	Inf	Inf
11	0.3	0.1	0.00582	0.40513	23.08285	7.74e23	Inf
12	0.3	0.2	0.00583	5.10662	Inf	Inf	Inf
13	0.3	0.3	0.00594	4.35e10	Inf	Inf	Inf
14	0.3	0.4	0.00611	Inf	Inf	Inf	Inf
15	0.3	0.5	0.00633	Inf	Inf	Inf	Inf
16	0.4	0.1	0.00600	0.43531	33.31288	6.78e26	Inf
17	0.4	0.2	0.00601	6.51134	Inf	Inf	Inf
18	0.4	0.3	0.00614	9.85e11	Inf	Inf	Inf
19	0.4	0.4	0.00633	Inf	Inf	Inf	Inf
20	0.4	0.5	0.00658	Inf	Inf	Inf	Inf
21	0.5	0.1	0.00615	0.45873	43.58627	1.00e29	Inf
22	0.5	0.2	0.00616	7.76840	Inf	Inf	Inf
23	0.5	0.3	0.00630	1.02e13	Inf	Inf	Inf
24	0.5	0.4	0.00651	Inf	Inf	Inf	Inf
25	0.5	0.5	0.00678	Inf	Inf	Inf	Inf

Tabla 5.6: Diferencias relativas para cada par ($\xi_1 > 0, \theta > 0$)

CAPÍTULO

6

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

Con las nuevas metodologías desarrolladas por El-Kettani et al. (2012, 2014) [16] [17] para la obtención de una expresión explícita para el estimador del factor de decaimiento del crecimiento tumoral, $\hat{\beta}$, se ha podido estudiar como varía el crecimiento tumoral dependiendo de los valores que tomen los parámetros de los que dependen las funciones terapia, es decir, ξ_1 , ξ_2 y θ .

Las diferencias relativas respecto a la modelización determinista Gompertz para estudiar el crecimiento de un cáncer de pulmón de células no pequeñas, indican una desaceleración del crecimiento tumoral al introducir funciones terapias en la modelización estocástica Gompertz para el mismo cáncer estudiado. Esta tendencia se observa en el modelo con dos funciones terapias exógenas de tipo logarítmicas así como en el modelo con una sola función terapia exógena así como en el modelo estocástico Gompertz con función terapia endógena-exógena.

Independientemente de los valores considerados para los parámetros de los que dependen las funciones terapia, la reducción del crecimiento del tumor comienza desde el primer día de tratamiento en los tres modelos estudiados. Sin embargo, en la modelización estocástica Gompertz con dos funciones terapia exógenas de tipo logarítmico para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el crecimiento tumoral se aproxima asintóticamente a 0 a partir de 180 días desde el inicio de ambos tratamientos, mientras que, para el mismo tumor, la modelización estocástica Gompertz con una función terapia logarítmica alcanza dicha aproximación asintótica a 0 a partir del año desde el inicio de dicho tratamiento. Una respuesta al tratamiento mucho más inmediata que las dos anteriores se produce con la modelización estocástica Gompertz con función endógena-exógena en la que se tiene en cuenta la reacción del sistema inmune. En dicha modelización el crecimiento tumoral tiende a 0 prácticamente a partir de 30 días del inicio del tratamiento, para cualesquiera de los valores considerados para los parámetros de los que dependen las funciones terapia.

Con los datos obtenidos en este trabajo se pone de manifiesto la buena respuesta en la reducción del crecimiento tumoral de las terapias de tardía intensificación, en consonancia con el estudio desarrollado por Gonzales, De Vladar y Rebolledo (2003)[22] en el cual comparaban terapias constantes, con terapias de tipo lineal y terapias de tipo logarítmico. Nuestros modelos estocásticos basados en procesos de difusión no homogéneos no proporcionan repuntes del crecimiento tumoral en el tiempo, lo cual podría indicar que con este tipo de aplicación de tratamientos se

reduce y/o anula la creación de resistencias del tumor a los tratamientos, limitando a su vez la toxicidad que producen en los pacientes dicho tratamiento.

Por otro lado, la rapidez con la que la modelización estocástica Gompertz con función terapia endógena-exógena alcanza asintóticamente el tamaño 0 podría indicar la idoneidad de las terapias inmunológicas emergentes que actualmente se están desarrollando sólo para determinados tipos tumorales con mal pronóstico (cáncer de pulmón con estadio III-IV, cáncer de vejiga metastásico,...).

Los resultados obtenidos alientan a seguir desarrollando esta línea de investigación. En una primera fase sería deseable el estudio de la modelización con datos reales de cáncer de pulmón a nivel epidemiológico, es decir, validando nuestros resultados con un número suficiente de tumores seleccionados de forma aleatoria para poder hacer extensible los modelos descritos a toda la sociedad y, en una segunda fase, validando la modelización mediante el seguimiento del crecimiento tumoral mediante diversas medidas en distintos tiempos. Finalmente, una buena modelización del crecimiento tumoral podría llevar a desarrollar incluso ensayos clínicos en pacientes, al igual que se llevan a cabo con nuevas moléculas o tratamientos, evaluando la ganancia en supervivencia y en calidad de vida de la aplicación de terapias mediante las fórmulas descritas.

Una futura línea de investigación sería asumir funciones $g(t)$ que no sean simplemente una combinación lineal de funciones terapias, sino que también tengan términos mixtos que dependan de más de una función de terapia (el efecto de terapia multiplicativa).

Otro estudio futuro, sería analizar la influencia conjunta de varias funciones terapia aplicadas simultáneamente, incluidas en la función del modelo $g(t)$ presente en la primera función de densidad de tiempo de paso, para ciertos tipos de barrera.

Bibliografía

- [1] G. ALBANO, V. GIORNO, A stochastic model in tumor growth, JOURNAL OF THEORETICAL BIOLOGY, **242** (2006) 329. 26, 29
- [2] G. ALBANO, V. GIORNO, P. ROMÁN-ROMÁN, F. TORRES-RUIZ, Inferring the effect of therapy on tumors showing stochastic Gompertzian growth, JOURNAL OF THEORETICAL BIOLOGY, **276** (2011) 67–77. 29
- [3] G. ALBANO, V. GIORNO, P. ROMÁN-ROMÁN, F. TORRES-RUIZ, Inference on stochastic two-compartment model in tumor growth, COMPUTATIONAL STATISTICS AND DATA ANALYSIS, **56** (2012a) 1723–1736. 25
- [4] G. ALBANO, V. GIORNO, P. ROMÁN-ROMÁN, F. TORRES-RUIZ, On the therapy effect for a stochastic growth Gompertz type model. MATHEMATICAL BIOSCIENCES, **235** (2012b) 148-160. 25
- [5] G. ALBANO, V. GIORNO, C. SATURNO, A prey-predator model for immune response and drug resistance in tumor growth. LECTURE NOTES IN COMPUTER SCIENCE, **4739** (2007), 171-178. 23, 46
- [6] G. ALBANO, V. GIORNO, P. P. ROMÁN-ROMÁN, F. TORRES-RUIZ, Inferring the effect of therapy on tumors showing stochastic gompertzian growth, JOURNAL OF THEORETICAL BIOLOGY, **276** (1) (2011) 67–77. 62
- [7] G. ALBANO, V. GIORNO, P. ROMÁN-ROMÁN, F. TORRES-RUIZ, On the effect of therapy able to modify both growth rates in Gompertz stochastic model. MATHEMATICAL BIOSCIENCES, **245** (2013) 12-21. 26

BIBLIOGRAFÍA

- [8] B. BASSE, G.C. WAKE, D.J.N. WALL, B. VAN BRUNT, On a cell-growth model for plankton, *MATHEMATICAL MEDICINE AND BIOLOGY*, **21** (2004) 49–61. 29, 62
- [9] E. J. BARBEAU, Más falacias, defectos y Flimflam, *ASOCIACIÓN MATEMÁTICA DE AMÉRICA*, p. 52, (2013). ISBN 9780883855805 21
- [10] L.E. BERGUES CABRALES, A. RAMÍREZ AGUILERA, R. PLACERS JIMÉNEZ, M. VERDECIA JARQUES, H.M. CAMUÉ CIRIA, J. BORY REYES, M.A. O'FARRIL MATEUS, F. SUÁREZ PALENCIA, M. GONZÁLEZ AVILA, Mathematical modeling of tumor growth in mice following low-level direct electric current, *MATHEMATICS AND COMPUTERS IN SIMULATION*, **78** (2008) 112–120. 23
- [11] F. CACACE, V. CUSIMANO, LUISA DI PAULA, A. GERMANI, Observer-based technique for the identification and analysis of avascular tumor growth, *MATHEMATICAL BIOSCIENCES*, **234** (2011) 147-153. 24
- [12] A. D' ONOFRIO, A. FASANO, B. MONECHI, A generalization of Gompertz law compatible with the Gyllenberg-Webb theory for tumor growth, *MATHEMATICAL BIOSCIENCES*, **230** (2011) 45-54. 25
- [13] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. CLASIFICACIÓN ESTADÍSTICA INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA SALUD 10 REVISIÓN. vol: XXV, Ginebra (1989). 62
- [14] H.P. DE VLADAR, J.A. GONZÁLES, Dynamic response of cancer under the influence of immunological activity and therapy, *JOURNAL OF THEORETICAL BIOLOGY*, **227** (2004) 335–348. 19, 22, 23, 46
- [15] F.J. EPPERSON, An Introduction to Numerical Methods and Analysis, revised ed., JOHN WILEY & SONS, NJ, (2007). 36
- [16] M. EL-KETTANI, R. GUTIÉRREZ, R. GUTIÉRREZ-SANCHEZ, A stochastic gompertz model with logarithmic therapy functions: Parameters estimation, *APPLIED MATHEMATICS AND COMPUTATION*, 219 (8) (2012) 3729–3739. iv, v, 24, 50, 52, 53, 61, 62, 80

- [17] M. EL-KETTANI, R. GUTIÉRREZ-SANCHEZ, M. MELCHOR, RAMOS-ÁBALOS, A stochastic gompertz model highlighting internal and external therapy function for tumour growth, *APPLIED MATHEMATICS AND COMPUTATION*, 246 (2014) 1–11. iv, v, 61, 62, 80
- [18] M. FEČKAN, On the existence of solutions of nonlinear equations. *PROCEEDINGS OF THE AMERICAN MATHEMATICAL SOCIETY*, **124**(6) (1996) 1733–1742. 55
- [19] W. FELLER, *Introduction to Probability Theory and its Applications*, Vol 2. JOHN WILEY AND SONS, New York (1971). 8
- [20] S. FOGLER, *Elementos de ingeniería de las reacciones químicas*. PEARSON EDUCACIÓN,(2001). ISBN 9789702600794. 16
- [21] C.W. GARDINER, *Handbook of Stochastic Methods for Physics, Chemistry and Natural Sciences*, second ed., SPRINGER, Berlin, 1990. 30, 47
- [22] J.A. GONZALES, H.P. DE VLADAR, M. REBOLLEDO, New-late intensification schedules for cancer therapies, *ACTA CIENTÍFICA VENEZOLANA*, **54** (2003) 263–273. 22, 80
- [23] J. GOSNEY, W. TRAVIS, *Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart*, World Health Organization classification of tumors. Lyon, France: IARC (2004) 76–77. 62
- [24] R. GUTIÉRREZ, R. GUTIÉRREZ SÁNCHEZ, A. NAFIDI, Trend analysis and computational statistical estimation in a stochastic Rayleigh model: simulation and application, *MATHEMATICS AND COMPUTERS IN SIMULATION*, **77** (2008) 209–217. 29
- [25] R. GUTIÉRREZ, R. GUTIÉRREZ SÁNCHEZ, A. NAFIDI, E. RAMOS, A new stochastic Gompertz diffusion process with a threshold parameter: Computational aspect and application, *APPLIED MATHEMATICS AND COMPUTATION*, **183** (2006) 738–747. 29
- [26] R. GUTIÉRREZ, R. GUTIÉRREZ SÁNCHEZ, A. NAFIDI, The stochastic Rayleigh diffusion model: statistical inference and computational aspects. *Appli-*

BIBLIOGRAFÍA

- cation to modelling of real cases, *APPLIED MATHEMATICS AND COMPUTATION*, **175** (2005) 628–644. 29
- [27] R. GUTIÉRREZ, P. ROMÁN, D. ROMERO, J. SERRANO, F. TORRES. A new Gompertz-type diffusion process with application to random growth, *MATHEMATICAL BIOSCIENCES*, **208** (2007) 147-165. 25
- [28] R. GUTIÉRREZ, R. GUTIÉRREZ-SANCHEZ, A. NAFIDI, The trend of the total stock of the private car-petrol in Spain: stochastics modelling using a new gamma diffusion process, *APPL. ENERGY* **86** (2009) 18–24. 60
- [29] R. GUTIÉRREZ, A. NAFIDI, R. GUTIÉRREZ-SANCHEZ, Forecasting total natural-gas consumption in Spain by using the stochastic Gompertz innovation diffusion model, *APPL. ENERGY*, **80** (2005) 115–124. 24
- [30] I. A. FOR RESEARCH ON CANCER, ET AL., Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 (2012). 62
- [31] P. KLOEDEN, E. PLATEN, The Numerical Solution of Stochastic Differential Equations, *SPRINGER*, Berlin, (1992). 18
- [32] V. KUSNETSOV, I. MAKALKIN, M. TAYLOR, A. PERELSON, Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, *BULLETIN OF MATHEMATICAL BIOLOGY*, **56** (2) (1994) 295–321. iii, 20
- [33] A.M. PARFITT, D.P. FYHRIE, Gompertzian growth curve in parathyroid tumors: further evidence for the set-point hypothesis, *CELL PROLIFERATION* **30** (1997) 341–349. iii, 22
- [34] E.PETERSON, Normal Cell Growth and Development. *HEALTH LIBRARY* (2015). 16
- [35] C.F. LO, Stochastic Gompertz model of tumor cell growth, *JOURNAL OF THEORETICAL BIOLOGY*, **248** (2007) 31. 29, 62
- [36] C.F. LO, Stochastic nonlinear Gompertz model of tumor growth, in: *PROCEEDINGS OF THE WORLD CONGRESS ON ENGINEERING 2009*, vol II, WCE 2009, July 1–3 London, UK, (2009). 29

- [37] C.F. LO, A modified stochastic Gompertz model for tumor cell growth, *COMPUTATIONAL AND MATHEMATICAL METHODS IN MEDICINE*, **11(1)** (2010) 3–11. 29, 62
- [38] D.G. LUENBERGER, *Linear and Nonlinear Programming*, second ed., SPRINGER, New York, (2005). 36, 37
- [39] M. MARUSIC, A. BAJZER, J.P. FREYER, S. VUK-PAVLOVIC, Analysis of growth of multicellular tumor spheroids by mathematical models, *CELL PROLIF*, **27** (1994) 73. 25
- [40] H. MOZA-MORÍNIGO, A. LLANOS-MÉNDEZ, Inmunoterapia activa para el cancer de pulmón. Revisión sistemática, *AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE ANDALUCÍA*, (2014). 62
- [41] A. PARFITT, D. P. FYHRIE, Gompertzian growth curves in parathyroid tumours: further evidence for the set-point hypothesis, *CELL PROLIFERATION* **30** (8-9) (1997) 341–349. iii, 22
- [42] B.S.L. PRAKASA-RAO, *Statistical Inference for Diffusion Type Process*, LONDON AND OXFORD UNIVERSITY PRESS, New York, (1999) (Arnold (ed.)). 18
- [43] L. PREZIOSI (ED.), *Cancer Modelling and Simulation*, CHAPMAN & HALL, LONDON. (2003) 17
- [44] M. RECK, J. VANSTEENKISTE, J. R. BRAHMER, Targeting the immune system for management of nscl: the revival?, *CURRENT RESPIRATORY CARE REPORTS*, **2(1)** (2013) 22–39. 62
- [45] P. ROMÁN-ROMÁN, D. ROMERO, M. A. RUBIO, F. TORRES-RUIZ. Estimating the parameters of a Gompertz-type diffusion process by means of simulated annealing. *APPLIED MATHEMATICS AND COMPUTATION*, **218** (2012) 5121-5131. 22
- [46] E. A. SARAPATA, L. DE PILLIS, A comparison and catalog of intrinsic tumor growth models, *BULLETIN OF MATHEMATICAL BIOLOGY*, **76** (8) (2014) 2010–2024. 65, 69, 73

BIBLIOGRAFÍA

- [47] P. SHEELER, *BIOLOGÍA CELULAR. ESTRUCTURA, BIOQUÍMICA Y FUNCIÓN*. En Grupo Noriega Editores. EEUU (California): Limusa, S.A. de C.V. p. 21. (1993) ISBN 9681843827 16
- [48] S. SAHOO, A. SAHOO, S. F. C. SHEARER, Dynamics of Gompertzian tumour growth under environmental fluctuations, *PHYSICA A*, **389** (2010) 1197-1207 25
- [49] N. STEPANOVA, Course of the immune reaction during the development of a malignant tumor, *BIOPHYSICS*, **24** (1980) 917–923. iii, 18, 19, 46
- [50] WORLD HEALTH ORGANIZATION, *WHO International statistical classification of diseases and related health problems*, Vol. 1, (2004). 62
- [51] P.W. ZHENA, Invariance of maximum likelihood estimators, *ANNALS OF MATHEMATICAL STATISTICS*, **37** (1966) 755. 59

CAPÍTULO

7

Anexos

7. ANEXOS

7.1 Programas en R

Resumimos en la siguientes líneas los programas realizados en **R**.

Modelo de crecimiento celular para el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), con dos funciones terapias logarítmicas.

```
#####
#Creación modelo Gompertz que modeliza cancer pulmón #
#####

rm(list=ls())
setwd("C:/...")

file.remove("resultadosLaTex.txt")
file.remove("diferenciasLaTex.txt")
file.remove("tabla.txt")
file.remove("diferencias relativas.txt")
file.remove("resultados.txt")

library(growthmodels)
asint<-2.84
ti<- 1:365
x <- gompertz(ti, asint, 0.35, 0.015)

# data.frame("xi_1", "xi_2", "E_Xt_X_0[1]", "E_Xt_X_0[100]",
# "E_Xt_X_0[200]", "E_Xt_X_0[300]", "E_Xt_X_0[365]")->xx
c(0,0 , x[1], x[10], x[20], x[30], x[40])>gp; gp<-t(gp)
write.table(gp, "tabla.txt", append=T, row.names=F,
col.names=F, quote = F)

# ti<-c(0,1,2,3,4,5,6,7,8,9)

matplot(ti,x , type="l", lty=1,lwd=2,col=3,
ylab="Número de células x 10^21",xlab="Tiempo (Días)",
main= "Crecimiento tumoral" , ylim=c(0,5))

# x incluye x0 por tanto empezamos en 2; creamos la tabla
# data.frame("xi_1", "xi_2", "alpha0", "alpha1", "alpha2",
# "sigma2" ,"beta")->PAR_0
# write.table(PAR_0, "resultados.txt", append=T, row.names=F,
# col.names=F, quote = F)
```

```

# xi_V <-c(0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5)
xi_V <-c(0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5)
valFor <- as.data.frame(t(combn(xi_V,2)))

for(m in 1:nrow(valFor)){
  xi_1 <- valFor[m,1]
  xi_2 <- valFor[m,2]
# conocidos

if(xi_1!=xi_2){

#####
# Beta*                                     #
#####

n<-length(x)
# beta*
num<-0; den<-0
for(i in 2:n){
num<-num+(log(x[i])*log(x[i-1]))
den<-den+log(x[i])^2
}
beta<-log(den/num)
beta

#####
# nu_beta                                   #
#####

nu_beta<-(1-exp(1)^(-2*beta))/(2*beta)
nu_beta

#####
# gamma_beta                               #
#####

gamma_beta<-(1-exp(1)^(-beta))/(beta)
gamma_beta

```

7. ANEXOS

```
#####  
# nu_i #  
#####  
  
nu_i<-rep(0,n-1); nu_i<-as.matrix(nu_i) #inicializo  
  
for(i in 2:n){  
nu_i[i-1]<-(1/nu_beta)*(log(x[i])-exp(1)^(-beta)*log(x[i-1]))  
}  
nu_i  
  
V_beta<-nu_i  
V_beta  
  
#####  
# u_i_beta #  
#####  
  
u_i_beta<-matrix(0,n-1,3) #inicializo  
  
# Creo las funciones a integrar  
integral1<- function(t) {log(exp(1)+xi_1*t)*exp(1)^(-beta*(ti[i]-t))}  
integral2<- function(t) {log(exp(1)+xi_2*t)*exp(1)^(-beta*(ti[i]-t))}  
  
for(i in 2:n){  
# Integro dentro de los límites t_(i-1), t_i  
int_xi_1<- integrate(integral1, lower = ti[i], upper = ti[i-1])$value  
int_xi_2<- integrate(integral2, lower = ti[i], upper = ti[i-1])$value  
  
#creo el vector  
u_i_beta[i-1,]<-(1/nu_beta)*t(c(gamma_beta,int_xi_1,int_xi_2))  
}  
  
u_i_beta  
  
U_beta <- t(u_i_beta)  
U_beta  
  
#####  
# C_ij #  
#####
```

7.1 Programas en R

```
C11<- t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,3]
- t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,3];
```

```
C11<-as.numeric(C11)
```

```
C12<- -t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,3]
+ t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,3];
```

```
C12<-as.numeric(C12)
```

```
C13<- t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,2]
- t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,2];
```

```
C13<-as.numeric(C13)
```

```
C21<- -t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,3]
+ t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3];
```

```
C21<-as.numeric(C21)
```

```
C22<- t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,3]
- t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3];
```

```
C22<-as.numeric(C22)
```

```
C23<- -t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,2]
+ t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2];
```

```
C23<-as.numeric(C23)
```

```
C31<- t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,3]
- t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3];
```

```
C31<-as.numeric(C31)
```

```
C32<- -t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,3]
+ t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3];
```

```
C32<-as.numeric(C32)
```

7. ANEXOS

```
C33<- t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,2]
- t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,1]*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2];

C33<-as.numeric(C33)

C<- matrix(c(C11,C12,C13,C21,C22,C23,C31,C32,C33), 3,3); C

#####
# alpha0-sigma^2/2 #
#####

num0<-C11*u_i_beta[,1]*%V_beta + C21*u_i_beta[,2]*%V_beta +
C31*u_i_beta[,3]*%V_beta
den0<-t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]*C11 +
t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2]*C12 + t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3]*C13

alpha0sigma <- num0/den0; alpha0sigma<-as.numeric(alpha0sigma)
alpha0sigma

#####
# alpha1 #
#####

num1<-C12*u_i_beta[,1]*%V_beta + C22*u_i_beta[,2]*%V_beta +
C32*u_i_beta[,3]*%V_beta
den1<-den0

alpha1 <- num1/den1; alpha1<-as.numeric(alpha1)
alpha1

#####
# alpha2 #
#####

num2<-C13*u_i_beta[,1]*%V_beta + C23*u_i_beta[,2]*%V_beta +
C33*u_i_beta[,3]*%V_beta
den2<-den0

alpha2 <- num2/den2; alpha2<-as.numeric(alpha2)
alpha2
```

```
#####
# a                                                                 #
#####

a <-c(alpha0sigma,alpha1,alpha2)
a

#####
# sigma^2                                                            #
#####

sigma2 <- t((V_beta - t(U_beta)%*%a))%*%(V_beta - t(U_beta)%*%a)/n
sigma2

#####
# alpha0                                                            #
#####

alpha0 <- alpha0sigma + sigma2/2
alpha0

#####
# g(t)                                                                #
#####

gt<-rep(0,n); gt<-as.matrix(gt) #inicializo

for(i in 1:n){
gt[i]<- alpha1 * log(exp(1)+ xi_1*ti[i]) + alpha2 * log(exp(1)+
xi_2*ti[i]) + alpha0
}
gt

#####
# a(t, x(t))                                                            #
#####

atx <- gt * x - beta * x * log(x)
atx
```

7. ANEXOS

```
#####
# b(t, x(t)) #
#####

btx <- sigma2 * x^2
btx

#####
# Zij_Beta #
#####

Zij_Beta<-matrix(0,n-1,2) #inicializo

for(i in 2:n){
  Zij_Beta[i-1,1] <- log(exp(1)+ xi_1*ti[i-1]) +
  (log(exp(1)+ xi_1*ti[i])-log(exp(1)+ xi_1*ti[i-1]))*
  (beta-1+exp(1)^(-beta))/(beta*(1-exp(1)^(-beta)))
  Zij_Beta[i-1,2] <- log(exp(1)+ xi_2*ti[i-1]) +
  (log(exp(1)+ xi_2*ti[i])-log(exp(1)+ xi_2*ti[i-1]))*
  (beta-1+exp(1)^(-beta))/(beta*(1-exp(1)^(-beta)))
}

Zij_Beta

#####
# E_Xt_X_0 #
#####

IntegE<-matrix(0,n,1) #inicializo
E_Xt_X_0<-matrix(0,n,1)

# Creo las funciones a integrar
# z es igual a tau

for(i in 1:n){
# Integro dentro de los límites t_(i-1), t_i
integralE<- function(z) {(alpha1 * log(exp(1)+ xi_1*z) + alpha2 *
log(exp(1)+ xi_2*z) + alpha0) *exp(1)^(-beta*(ti[i]))}

int_E<- integrate(integralE, lower = ti[i], upper = 0)$value
```

7.1 Programas en R

```
#creo el vector
IntegE[i]<-int_E

E_Xt_X_0[i] <- exp(exp(-2*beta*ti[i])*log(x[1])-sigma2/(4*beta)*
(1-exp(-2*beta*ti[i]))+int_E)
}

IntegE
E_Xt_X_0

#Creo el fichero
c(xi_1, xi_2, E_Xt_X_0[1], E_Xt_X_0[100], E_Xt_X_0[200], E_Xt_X_0[300],
E_Xt_X_0[365])->tabla
tabla1<-t(tabla)
write.table(tabla1, "tabla.txt", append=T, row.names=F,
col.names=F, quote = F)

matplot(ti,E_Xt_X_0 , type="l", lty=1,lwd=2, col=2,
ylab="Número de células x 1021",xlab="Tiempo (Días)",
main= "Crecimiento tumoral" , ylim=c(0,5), add=TRUE)

t<-c("= ", "= ")
#kas<-c("Without therapy function", "With functions logarithmic therapies")
kas<-c("Sin función terapia","Con funciones terapias logarítmicas")
#kas<-c("X(t)", "E[X(t)/X(0)=x0]")
texto<- cbind(t,kas)

tk<-paste(texto[,1] , texto[,2])
#legend("bottomright", legend=tk,col=c(3,2),fill=c(3,2))
legend("topright", legend=tk,col=c(3,2),fill=c(3,2))

#texto<-paste("mu_1=",xi_1, "mu_2=", xi_2 )
texto<-paste("mod. = ",m)
text(39,E_Xt_X_0[40],texto, col="black")

data.frame(xi_1, xi_2, alpha0, alpha1, alpha2, sigma2 ,beta)->PAR
write.table(PAR, "resultados.txt", append=T, row.names=F , col.names=F,
quote = F)

}
```

7. ANEXOS

```
}

tabla2<-read.table("resultados.txt")
library(xtable)
tabla.xtable <- xtable(tabla2, digits = 5)
print(tabla.xtable)->imprimir
write.table(imprimir, file = "resultadosLaTex.txt", sep = " ",
append =TRUE, row.names = FALSE, col.names = FALSE)

tabla3<-read.table("tabla.txt")

z1<-nrow(tabla3) -1
tt1<-matrix(0,z1,ncol(tabla3)); tt1<-as.matrix(tt1)

for (j in 1:z1){
  for (k in 1:ncol(tabla3)){
    tt1[j,k] <- ((tabla3[1,k]- tabla3[j+1,k])/tabla3[j+1,k])
  }
}

write.table(tt1, "diferencias relativas.txt",append=T,row.names=F,
col.names=F, quote = F)

tabla4<-read.table("diferencias relativas.txt")
ttt<-data.frame(tabla3[2:11,1:2],tabla4[,3:7])
tabla.xtable1 <- xtable(ttt,digits = 5)
print(tabla.xtable1)->imprimirl
write.table(imprimirl, file = "diferenciasLaTex.txt", sep = " ",
append =TRUE, row.names = FALSE, col.names = FALSE)
```

Modelo de crecimiento celular para el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) con una función terapia logarítmica.

```
#####
#Creación modelo Gompertz que modeliza cancer pulmón #
#####

rm(list=ls())
setwd("C:...")
file.remove("resultados.txt")
file.remove("resultadosLaTex.txt")

asint<-2.84
ti<- 1:365
x <- gompertz(ti, 2.84, 0.35, 0.0049)

matplot(ti,x , type="l", lty=1,lwd=2,col=3,
ylab="Número de células x 10^21",
xlab="Tiempo (Días)", main= "Crecimiento tumoral" , ylim=c(0,5))

# x incluye x0 por tanto empezamos en 2; creamos la tabla
data.frame("xi_1", "alpha0", "alpha1", "sigma2" ,"beta")->PAR_0
write.table(PAR_0, "resultados.txt",append=T,row.names=F,
col.names=F, quote = F)

valFor <- c(0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5)

for(k in valFor) {
  xi_1 <- k

#####
# Beta* #
#####

n<-length(x)
# beta*
num<-0; den<-0
for(i in 2:n){
num<-num+(log(x[i])*log(x[i-1]))
den<-den+log(x[i])^2
}
}
```

7. ANEXOS

```
beta<-log(den/num)
beta

#####
# nu_beta #
#####

nu_beta<-(1-exp(1)^(-2*beta))/(2*beta)
nu_beta

#####
# gamma_beta #
#####

gamma_beta<-(1-exp(1)^(-beta))/(beta)
gamma_beta

#####
# nu_i #
#####

V_beta2<-rep(0,n-1); V_beta2<-as.matrix(V_beta2)
#inicializo

nu2_i<-rep(0,n-1); nu2_i<-as.matrix(nu2_i) #inicializo

for(i in 2:n){
nu2_i[i-1]<-(1/nu_beta)*(log(x[i])-exp(1)^(-beta)*
log(x[i-1]))
}

nu2_i

V_beta2<-nu2_i
V_beta2

# nu2_beta

nu2_beta <- 1/(2*(log(num)-log(den))) * (1-(den/num)^2)
nu2_beta
```

```
# gamma2_beta

gamma2_beta<-(num-den)/(num*(log(num)-log(den)))
gamma2_beta

# u1_beta (no la utilizo)

u1_beta <- rep(gamma2_beta, n-1)
u1_beta

# u2_beta

ui2_beta <- matrix(0,n-1,2)
#u2_beta<-rep(0,n-1) #inicializo

# Creo las funciones a integrar
integral2_1<- function(t) {log(exp(1)+xi_1*t)*
exp(1)^(-beta*(ti[i]-t))}

for(i in 2:n){
# Integro dentro de los límites t_(i-1), t_i
int2_xi_1<- integrate(integral2_1, lower = ti[i],
upper = ti[i-1])$value

#creo el vector
#u2_beta[i]<-(1/nu2_beta)*t(int2_xi_1)
ui2_beta[i-1,]<-(1/nu2_beta)*t(c(gamma2_beta,int2_xi_1))
}

#u2_beta
ui2_beta

Ubeta2<-t(ui2_beta)
Ubeta2

# C2_ij

C2_11 <- t(ui2_beta[,2])%*%ui2_beta[,2]; C2_11<-as.numeric(C2_11)
C2_12 <- -t(ui2_beta[,1])%*%ui2_beta[,2]; C2_12<-as.numeric(C2_12)
C2_21 <- -t(ui2_beta[,2])%*%ui2_beta[,1]; C2_21<-as.numeric(C2_21)
C2_22 <- t(ui2_beta[,1])%*%ui2_beta[,1]; C2_22<-as.numeric(C2_22)
```

7. ANEXOS

```
C2<-matrix(c(C2_11,C2_12,C2_21,C2_22), 2,2)
C2

# alpha0-sigma^2/2

a20<-C2_11*ui2_beta[,1]**V_beta2 + C2_21*ui2_beta[,2]**V_beta2
b20<-t(ui2_beta[,1])**ui2_beta[,1]**t(ui2_beta[,2])**ui2_beta[,2]
- t(ui2_beta[,1])**ui2_beta[,2]**t(ui2_beta[,2])**ui2_beta[,1]

alpha0sigma2 <- a20/b20; alpha0sigma2<-as.numeric(alpha0sigma2)
alpha0sigma2

# alpha1

a21<-C2_12*ui2_beta[,1]**V_beta2 + C2_22*ui2_beta[,2]**V_beta2
b21<-b20

alpha2_1 <- a21/b21; alpha2_1<-as.numeric(alpha2_1)
alpha2_1

# a

a2 <-c(alpha0sigma2,alpha2_1)
a2

# sigma^2

sigma2_2 <- t((V_beta2 - t(Ubeta2)**a2))**(V_beta2 -
t(Ubeta2)**a2)/n
sigma2_2

# alpha0

alpha2_0 <- alpha0sigma2 + sigma2_2/2
alpha2_0

# g(t)

gt2<-rep(0,n); gt2<-as.matrix(gt2) #inicializo
```

```

for(i in 1:n){
gt2[i]<- alpha2_1 * log(exp(1)+ xi_1*ti[i]) + alpha2_0
}

gt2

# a(t, x(t))

atx2 <- gt2 * x - beta * x * log(x)
atx2

# b(t, x(t))

btx2 <- sigma2_2 * x^2
btx2

# Zil_Beta

Zil_Beta<-rep(0,n-1) #inicializo

for(i in 2:n){
  Zil_Beta[i-1] <- log(exp(1)+ xi_1*ti[i-1]) + (log(exp(1)+
  xi_1*ti[i]) - log(exp(1)+ xi_1*ti[i-1])) * (num/ (num-den))
}

Zil_Beta

#####
# E_Xt_X_0 #
#####

IntegE<-matrix(0,n,1) #inicializo
E_Xt_X_0<-matrix(0,n,1)

# Creo las funciones a integrar
# z es igual a tau

for(i in 1:n){
# Integro dentro de los límites t_(i-1), t_i
integralE<- function(z) {(alpha2_1 * log(exp(1)+ xi_1*z)
+ alpha2_0) *exp(1)^(-beta*(ti[i]))}

```

7. ANEXOS

```
int_E<- integrate(integralE, lower = ti[i], upper = 0)$value

#creo el vector
IntegE[i]<-int_E

E_Xt_X_0[i] <- exp(exp(-beta*ti[i])*log(x[1])-sigma2_2/(4*beta)*
(1-exp(-beta*ti[i]))+int_E)
}

IntegE
E_Xt_X_0

c(xi_1, E_Xt_X_0[1], E_Xt_X_0[10], E_Xt_X_0[20], E_Xt_X_0[30],
E_Xt_X_0[40])->tabla
tabla1<-t(tabla)

write.table(tabla1, "tabla.txt", append=T, row.names=F , col.names=F,
quote = F)

matplot(ti,E_Xt_X_0 , type="l", lty=1,lwd=2,col=2,
ylab="Número de células x 10^21",xlab="Tiempo (Días)",
main= "Crecimiento tumoral" , ylim=c(min(c(min(E_Xt_X_0), x[1])),
max(c(max(E_Xt_X_0), asint))), add=TRUE)

t<-c("=", "=")
kas<-c("Sin función terapia","Con funciones terapias logarítmicas")
#kas<-c("X(t) ", "E[X(t)/X(0)=x0] ")
texto<- cbind(t,kas)

tk<-paste(texto[,1] , texto[,2])
#legend("bottomright", legend=tk,col=c(3,2),fill=c(3,2))
legend("topright", legend=tk,col=c(3,2),fill=c(3,2))

#texto<-paste("mu_1=", xi_1 )
texto<-paste("mod. = ",m)
text(35,E_Xt_X_0[40],texto, col="black")
```

7.1 Programas en R

```
data.frame(xi_1, alpha2_0, alpha2_1, sigma2_2 ,beta)->PAR
write.table(PAR, "resultados1t.txt", append=T, row.names=F , col.names=F,
quote = F)

}

tabla<-read.table("resultados1t.txt")
library(xtable)
tabla.xtable <- xtable(tabla, digits = 5)
print(tabla.xtable)->imprimir
write.table(imprimir, file = "resultados1terapiaLaTex.txt",
sep = " ", append =TRUE, row.names = FALSE, col.names = FALSE)

tabla3<-read.table("tabla.txt")

z1<-nrow(tabla3) -1
tt1<-matrix(0,z1,ncol(tabla3)); tt1<-as.matrix(tt1)

for (j in 1:z1){
  for (k in 1:ncol(tabla3)){
    tt1[j,k] <- ((tabla3[1,k]- tabla3[j+1,k])/tabla3[j+1,k])
    #tt1[j,k] <- ((-tabla3[1,k]+ tabla3[j+1,k])/tabla3[1,k])
  }
}
write.table(tt1, "diferencias relativas.txt", append=T, row.names=F,
col.names=F, quote = F)

tabla4<-read.table("diferencias relativas.txt")
ttt<-data.frame(tabla3[2:6,1],tabla4[,2:6])
tabla.xtable1 <- xtable(ttt,digits = 5)
print(tabla.xtable1)->imprimir1
write.table(imprimir1, file = "diferenciasLaTex.txt", sep = " ",
append =TRUE, row.names = FALSE, col.names = FALSE)
```

Modelo de crecimiento celular para el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) con una función exógena y otra endógena (logarítmica y exponencial).

```
#####
#Creación modelo Gompertz que modeliza cancer pulmón #
```

7. ANEXOS

```
#####

rm(list=ls())

file.remove("resultadosLaTeX.txt")
file.remove("diferenciasLaTeX.txt")
file.remove("tabla.txt")
file.remove("diferencias relativas.txt")
file.remove("resultados.txt")

library(growthmodels)
asint<-2.84
ti<- 1:365
x <- gompertz(ti, 2.84, 0.35, 0.0049)

c(0,0 , x[1], x[10], x[20], x[30], x[40])->gp; gp<-t(gp)
write.table(gp, "tabla2.txt",append=T,row.names=F ,col.names=F,
quote = F)

matplot(ti,x , type="l", lty=1,lwd=2,col=3,
ylab="Número de células x 10^21",xlab="Tiempo (Días)",
main= "Crecimiento tumoral" , xlim = c(0,365), ylim=c(0,5))

xi_V <-c(0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5)
valFor <- as.data.frame(t(combn(xi_V,2)))
library(gtools)
valFor2<-permutations(n=5,r=2,v=xi_V,repeats.allowed=T)

for(m in 1:nrow(valFor2)) {
  xi_1 <- valFor2[m,1]
  theta <- valFor2[m,2]

#####
# Beta* #
#####

n<-length(x)
# beta*
num<-0; den<-0
```

```

for(i in 2:n){
num<-num+(log(x[i])*log(x[i-1]))
den<-den+log(x[i])^2
}
beta<-log(den/num)
beta

#####
# estimación de theta
#####

#m<-length(x)
# beta*

#F3.18<-function(z) {sum(exp(1)^(-beta*ti[i])/(z-beta)^2*
(log(x[i])-exp(1)^(-beta)*log(x[i-1]))*(exp(1)^(ti[i]*
(beta-z))*(1-ti[i]*(beta-z))-
exp(1)^(-ti[i-1]*(beta-z))*(1-ti[i-1]*(beta-z))))}

#F<-function(z,i) {
#exp(1)^(-beta*ti[i])/(z-beta)^2*(log(x[i])-
exp(1)^(-beta)*log(x[i-1]))*(exp(1)^(ti[i]*(beta-z))*
(1-ti[i]*(beta-z))-exp(1)^(-ti[i-1]*(beta-z))*
(1-ti[i-1]*(beta-z)))
#}

#suma<-0
#for(i in 2:n){
#sum<-sum+F(2,i)
#}

#####
# nu_beta
#####

nu_beta<-(1-exp(1)^(-2*beta))/(2*beta)
nu_beta

#####

```

7. ANEXOS

```
# gamma_beta
#####

gamma_beta<-(1-exp(1)^(-beta))/(beta)
gamma_beta

#####
# nu_i
#####

nu_i<-rep(0,n-1); nu_i<-as.matrix(nu_i) #inicializo

for(i in 2:n){
nu_i[i-1]<-(1/nu_beta)*(log(x[i])-exp(1)^(-beta)*log(x[i-1]))
}
nu_i

V_beta<-nu_i
V_beta

#####
# u_i_beta
#####

u_i_beta<-matrix(0,n-1,3) #inicializo
#u_i_beta2<-matrix(0,n-1,3) #inicializo

# Creo las funciones a integrar
integral1<- function(t) {log(exp(1)+xi_1*t)*
exp(1)^(-beta*(ti[i]-t))}
integral2<- function(t) {exp(1)^(-theta*t)*
exp(1)^(-beta*(ti[i]-t))}

for(i in 2:n){
# Integro dentro de los l?mites t_(i-1), t_i
int_xi_1<- integrate(integral1, lower = ti[i],
upper = ti[i-1])$value
int_xi_2<- integrate(integral2, lower = ti[i],
upper = ti[i-1])$value
```

7.1 Programas en R

```
#creo el vector
u_i_beta[i-1,]<-(1/nu_beta)*t(c(gamma_beta,
int_xi_1,int_xi_2))

}

u_i_beta
#u_i_beta2

U_beta <- t(u_i_beta)
U_beta

#####
# C_ij
#####

C11<- t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,3] -
t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,3];
C11<-as.numeric(C11)
C12<- -t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,3] +
t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,3];
C12<-as.numeric(C12)
C13<- t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,2] -
t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,2];
C13<-as.numeric(C13)
C21<- -t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,3] +
t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3];
C21<-as.numeric(C21)
C22<- t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,3] -
t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3];
C22<-as.numeric(C22)
C23<- -t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,2] +
t(u_i_beta[,3])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2];
C23<-as.numeric(C23)
C31<- t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,3] -
t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,2]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3];
C31<-as.numeric(C31)
C32<- -t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,3] +
t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,1]%*%t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3];
```

7. ANEXOS

```
C32<-as.numeric(C32)
C33<- t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]*%*t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,2] -
t(u_i_beta[,2])%*%u_i_beta[,1]*%*t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2];
C33<-as.numeric(C33)

C<- matrix(c(C11,C12,C13,C21,C22,C23,C31,C32,C33), 3,3); C

#####
# alpha0-sigma^2/2
#####

num0<-C11*u_i_beta[,1]*%*%V_beta + C21*u_i_beta[,2]*%*%V_beta +
C31*u_i_beta[,3]*%*%V_beta
den0<-t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,1]*C11 +
t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,2]*C12 +
t(u_i_beta[,1])%*%u_i_beta[,3]*C13

alpha0sigma <- num0/den0; alpha0sigma<-as.numeric(alpha0sigma)
alpha0sigma

#####
# alpha1
#####

num1<-C12*u_i_beta[,1]*%*%V_beta + C22*u_i_beta[,2]*%*%V_beta +
C32*u_i_beta[,3]*%*%V_beta
den1<-den0

alpha1 <- num1/den1; alpha1<-as.numeric(alpha1)
alpha1

#####
# alpha2
#####

num2<-C13*u_i_beta[,1]*%*%V_beta + C23*u_i_beta[,2]*%*%V_beta +
C33*u_i_beta[,3]*%*%V_beta
den2<-den0

alpha2 <- num2/den2; alpha2<-as.numeric(alpha2)
alpha2
```

```
#####
# a
#####

a <-c(alpha0sigma,alpha1,alpha2)
a

#####
# sigma^2
#####

sigma2 <- t((V_beta - t(U_beta)%*%a))%*%(V_beta - t(U_beta)%*%a)/n
sigma2

#####
# alpha0
#####

alpha0 <- alpha0sigma + sigma2/2
alpha0

#####
# g(t)
#####

gt<-rep(0,n); gt<-as.matrix(gt) #inicializo

for(i in 1:n){
gt[i]<- alpha1 * log(exp(1)+ xi_1*ti[i]) + alpha2 * exp(- theta *ti[i])
+
alpha0
}

gt

#####
# a(t, x(t))
#####

atx <- gt * x - beta * x * log(x)
```

7. ANEXOS

```
atx

#####
# b(t, x(t))
#####
btx <- sigma2 * x^2
btx

#####
# Zij_Beta
#####

#Zij_Beta<-matrix(0,n-1,2) #inicializo

#for(i in 2:n){
#  Zij_Beta[i-1,1] <- log(exp(1)+ xi_1*ti[i-1]) + (log(exp(1)+
#    xi_1*ti[i])-log(exp(1)+ xi_1*ti[i-1]))*(beta-1+
#    exp(1)^(-beta))/(beta*(1-exp(1)^(-beta)))
#  Zij_Beta[i-1,2] <- log(exp(1)+ xi_2*ti[i-1]) +
#    (log(exp(1)+ xi_2*ti[i])-log(exp(1)+
#    xi_2*ti[i-1]))*(beta-1+exp(1)^(-beta))/(beta*(1-exp(1)^(-beta)))
# }

#Zij_Beta

#####
# E_Xt_X_0
#####

IntegE<-matrix(0,n,1) #inicializo
E_Xt_X_0<-matrix(0,n,1)

# Creo las funciones a integrar
# z es igual a tau

for(i in 1:n){
# Integro dentro de los l?mites t_(i-1), t_i
integralE<- function(z) {(alpha1 * log(exp(1)+ xi_1*z) + alpha2 *
exp(theta*z) + alpha0) *exp(1)^(-beta*(ti[i]))}

int_E<- integrate(integralE, lower = ti[i], upper = 0)$value
```

```

#creo el vector
IntegE[i]<-int_E

E_Xt_X_0[i] <- exp(exp(-2*beta*ti[i])*log(x[1])-sigma2/(4*beta)*
(1-exp(-beta*ti[i]))+int_E)
}

IntegE
E_Xt_X_0

c(xi_1, theta , E_Xt_X_0[1], E_Xt_X_0[10], E_Xt_X_0[20],
  E_Xt_X_0[30], E_Xt_X_0[40])->tabla
tabla1<-t(tabla)
tabla1<-data.frame(tabla1)
write.table(tabla1, "tabla.txt",append=T)

matplot(ti,E_Xt_X_0 , type="l", lty=1,lwd=2,col=2,
ylab="Número de células x 10^21",xlab="Tiempo (Días)",
main= "Crecimiento tumoral" , xlim = c(0,365), ylim=c(0,5), add=TRUE)

t<-c("= ", "= ")
#kas<-c("Without therapy function", "With functions therapies")
kas<-c("Sin función terapia","Con funciones terapias logarítmicas")
#kas<-c("X(t)", "E[X(t)/X(0)=x0]")
texto<- cbind(t,kas)

tk<-paste(texto[,1] , texto[,2])
#legend("bottomright", legend=tk,col=c(3,2),fill=c(3,2))
legend("topright", legend=tk,col=c(3,2),fill=c(3,2))

#texto<-paste("mu_1=",xi_1, "mu_2=", xi_2 )
texto<-paste("mod. = ",m)
text(39,E_Xt_X_0[40],texto, col="black")

data.frame(xi_1, theta , alpha0, alpha1, alpha2, sigma2, beta)->PAR
write.table(PAR, "resultados.txt",append=T,row.names=F ,col.names=F,
quote = F)
}

```




**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**