



Universidad de Sevilla

Facultad de Matemáticas

Trabajo Fin de Grado:

Modelado, análisis y simulación numérica de algunos sistemas que describen la evolución de tumores

Autor: Jesús Molina Rodríguez

Tutor: Enrique Fernández Cara

19 de junio de 2018

Resumen

A raíz de la continua investigación sobre el cáncer, surge toda una serie de nuevas estrategias, técnicas experimentales y descripciones teóricas, con objeto de alcanzar una mayor comprensión cualitativa y cuantitativa del mismo.

Una de las aplicaciones de las Ecuaciones Diferenciales y el Análisis Numérico en el ámbito de la Medicina es el planteamiento de modelos matemáticos que describan la dinámica de un tumor. En este trabajo, los modelos son sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias o de ecuaciones en derivadas parciales. Una vez que las ecuaciones hayan sido resueltas (de manera exacta o aproximada), podremos conseguir información sobre la evolución del tumor y, después, determinar, con técnicas propias de la teoría de control, terapias óptimas que conduzcan a situaciones tan favorables como sea posible para el paciente.

En el Capítulo 1 introducimos algunas nociones básicas sobre el cáncer. Describimos las distintas fases de crecimiento que atraviesa un tumor hasta que se produce la metástasis.

En el Capítulo 2 presentamos distintos modelos de EDOs que describen el crecimiento del tumor e introducimos algunos resultados teóricos sobre la existencia y unicidad de solución.

En el Capítulo 3 nos centramos en la determinación de terapias para los modelos propuestos. Presentamos experiencias numéricas con MatLab que permiten comparar la evolución del tumor aplicando, o no, tratamiento.

En el Capítulo 4 analizamos otros modelos, basados en EDPs, que, gracias a la geometría esférica del tumor, conseguimos convertir en problemas diferenciales ordinarios.

Abstract

In the ongoing battle against cancer, a miscellany of new strategies, experimental techniques and theoretical results are emerging in order to reach a deep quantitative and qualitative understanding of this complicated disease.

One of the applications of Differential Equations and Numerical Analysis in the field of Medicine is the approach to mathematical models describing the dynamics of a tumor. In this project, the models are systems of ordinary differential equations or partial differential equations. Once the equations are solved (in an exact or approximate way), we will be able to get information about the evolution of the tumor and, after that, determining optimal therapies as favorable as possible for the patient.

In Chapter 1 we introduce some basic notions about cancer. We describe the different stages the cancer goes through until metastasis, the most dangerous of them, occurs.

In Chapter 2 several ODEs models are proposed to describe the cancer growth and we introduce some theoretical results that guarantees the existence and uniqueness of a solution.

In Chapter 3 we focus on determining therapies for the proposed models. We introduce some numerical experiences with MatLab in order to compare the evolution of the tumour with therapy and without it.

In Chapter 4 we analyze other models based on PDEs that, because of spherical geometry, we are able to convert in ordinary differential problems.

Índice general

1. Introducción	11
1.1. Sobre el modelado del cáncer	11
1.2. Descripción del trabajo	13
2. Modelización de tumores con EDO's	17
2.1. Motivación y descripción de los modelos	17
2.2. Modelos de crecimiento tumoral	17
2.3. Modelado de la vascularización	20
2.4. Un resultado general de existencia y unicidad	24
2.5. Aplicaciones	26
3. Modelado de terapias	33
3.1. Terapia para el modelo de Gompertz	33
3.2. Terapia para el modelo de Benzekry y otros	39
4. Modelización de tumores esféricos	47
4.1. Un primer modelo para el crecimiento de tumores esféricos	47
4.1.1. Motivación	47
4.1.2. El modelo matemático y su reducción a un sistema dife- rencial ordinario	49
4.2. Un segundo modelo que incluye inhibidores	56
4.2.1. Motivación	56
4.2.2. Análisis del modelo	59

Capítulo 1

Introducción

1.1. Sobre el modelado del cáncer

El cáncer se caracteriza por el crecimiento celular no regulado, la invasión de tejidos y la metástasis. Un tumor se dice benigno cuando crece de forma no regulada sin invadir tejidos. La presencia de ambos rasgos es característica de los tumores malignos, los cuales reciben diferentes nombres según el tejido en el que se originan (carcinomas, sarcomas, linfomas...). Casi todos los cánceres humanos se caracterizan por múltiples anomalías genéticas, cada una de las cuales contribuye a la pérdida del control de la proliferación y diferenciación celulares, y a la adquisición de capacidades como la invasión de tejidos y la angiogénesis.

A lo largo de los años de investigación, ha sido sugerido que el desarrollo del cáncer es un proceso de múltiples etapas, cada una reflejando un cambio genético que transforma una célula normal en maligna.

En el desarrollo del cáncer, se pueden distinguir tres fases: la fase avascular, la fase vascular y la fase metastásica. Cada una de ellas presenta las siguientes características:

- **Fase avascular:** En esta fase, el tumor no está conectado a los vasos sanguíneos, luego obtiene los nutrientes y elimina sus desechos a través de transporte difusivo. Cuando el tumor es pequeño, este mecanismo es suficiente y las células proliferan exponencialmente, dando al tumor una

geometría aproximadamente esférica. Debido a esta rápida proliferación y expansión del tumor, el mecanismo difusivo comienza a ser insuficiente para proveer de nutrientes –especialmente oxígeno– a las células más internas, por lo que comienzan a morir, provocando un núcleo necrótico en el centro del tumor.

Se distinguen tres regiones claramente diferenciadas: una región necrótica en el centro, una región quiescente o inactiva en el medio, y una región proliferante en la parte más externa del tumor y en la cual las células están en constante proliferación. Una vez que el tumor alcanza 1-2 mm de diámetro, deja de crecer y entra en estado latente. No obstante, el tumor encuentra un nuevo mecanismo para nutrirse.

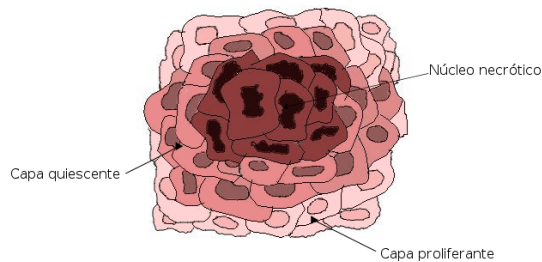


Figura 1.1: Tumor en fase avascular

- **Fase vascular:** Dada la falta de nutrientes, el tumor segrega proteínas conocidas como factores de crecimiento endotelial o VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) que estimulan el desarrollo de los vasos sanguíneos y capilares presentes en los tejidos circundantes en su crecimiento hacia el tumor. Este proceso se conoce como *angiogénesis* y es a través del cual el tumor forma su propia red vascular de abastecimiento.

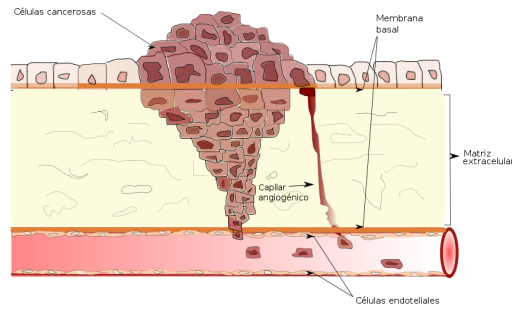


Figura 1.2: Tumor en fase vascular

- Fase metastásica:** Constituye la fase más peligrosa, dado que, al igual que llegan nutrientes procedentes del torrente sanguíneo, también salen células cancerosas. Estas células atraviesan la membrana basal, la matriz extracelular y la capa de células endoteliales, accediendo a un vaso sanguíneo o linfático. De esta forma, viajan por el torrente sanguíneo y se localizan en otros órganos o tejidos no necesariamente cercanos, proliferando y desarrollando tumores secundarios.

En este trabajo, sólo abordaremos las fases avascular y vascular del crecimiento de un tumor, puesto que los modelos que describen la fase metastásica son mucho más complejos, como podemos ver en [1] y [2]

1.2. Descripción del trabajo

En este trabajo, fundamentalmente, se realizará un estudio del crecimiento de un tumor proponiendo distintos modelos que lo describan. Asimismo, nos apoyaremos en resultados teóricos que prueben la existencia y unicidad de solución de los modelos planteados.

En el capítulo 2, nos centraremos en el estudio de los modelos logístico, de Gompertz, de Hahnfeldt-Folkman y de Benzekry y otros. Estos modelos están

regidos por EDO's. Tanto el modelo logístico como el modelo de Gompertz, describen el crecimiento del tumor en fase avascular, siendo el segundo el más utilizado, ya que los resultados que genera son más realistas.

Dado que el tumor puede continuar creciendo mediante la angiogénesis, es necesario incluir este proceso en las EDO's, lo que nos lleva al modelo de Hahnfeldt-Folkman, el cual parte del modelo de Gompertz, donde la capacidad máxima del soporte θ pasa a considerarse dependiente del tiempo, según $K(t)$. Se dice que $K(t)$ es la vasculatura.

En busca de resultados lo más realistas posibles, se estudia el modelo de Benzekry et. al., el cual propone una modificación: dividir la vasculatura $K(t)$ en vasculatura estable y vasculatura inestable, dadas por $s(t)$ y $u(t)$, respectivamente. Una vez descritos dichos modelos, pasaremos a enunciar diferentes resultados teóricos de existencia y unicidad de solución maximal, que muestran la validez del modelo para todo tiempo.

En el capítulo 3, se presentarán terapias para el modelo de Gompertz y el modelo de Benzekry, dado que éstos son los más efectivos. En el modelo de Gompertz, se hallará, de manera explícita, el término de terapia para después, mediante una simulación con MatLab, comparar la evolución del crecimiento del tumor sin aplicar y aplicando tratamiento, y determinar el tiempo que tarda el número de células cancerígenas del tumor en sobrepasar un nivel crítico por encima del cual el paciente moriría.

En el modelo de Benzekry et. al, para el tratamiento del tumor, usaremos dos fármacos; uno que actúe directamente sobre el tumor (citotóxico) y otro que actúe sobre la vasculatura (anti-angiogénico). Analizaremos tanto la farmacocinética como la farmacodinámica de ambos para ver cómo llegan al tumor y de qué manera actúan sobre éste. Una vez halladas, explícitamente, las ecuaciones del modelo, procederemos a su estudio a través de una simulación con MatLab en la cual, mediante distintos tests, determinaremos cuál es el mejor método de administración de ambos fármacos según la comparación del tamaño final que tendría el tumor en cada caso.

En el capítulo 4, introduciremos otros modelos de crecimiento tumoral basados en ecuaciones en derivadas parciales con geometría esférica, cuyo objetivo será calcular el radio en cada instante t .

Desde el punto de vista del análisis numérico, su estudio resulta mucho más complejo pero, gracias a dicha geometría, podremos reformular los problemas en términos de EDO's.

Capítulo 2

Modelización de tumores con EDO's

En este capítulo se construirán distintos modelos continuos diferenciales que describen la evolución de poblaciones de células cancerígenas basados en el estudio de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden.

2.1. Motivación y descripción de los modelos

La base de todo modelo matemático para el estudio del tratamiento del cáncer es un modelo de crecimiento tumoral. Entre ellos, son utilizados los modelos con ecuaciones diferenciales ordinarias. Varios modelos han sido propuestos y son usados para predecir la eficacia de tratamientos, aunque la elección del modelo concreto en cada caso es complicada.

2.2. Modelos de crecimiento tumoral

Modelo logístico

La ecuación logística fue creada por Pierre François Verhülst en 1838, con objetivos distintos de los que perseguimos aquí. Este modelo describe el crecimiento de una población limitado por una capacidad de carga θ . La ecuación

logística asume que la tasa de crecimiento tumoral disminuye linealmente con el tamaño hasta que se anula cuando el tamaño y dicha capacidad de carga se igualan.

$$\dot{N}(t) = \lambda N(t) \left(1 - \frac{N(t)}{\theta}\right)$$

La constante de proporcionalidad λ es la tasa de crecimiento del tumor.

Este modelo puede simular la restricción al crecimiento impuesta por la disponibilidad de nutrientes; durante la fase avascular, el tumor alcanza un tamaño tal que los nutrientes no llegan al interior y se alcanza un estado estacionario. Este hecho es perfectamente reflejado por el modelo logístico, con θ representando el volumen máximo que puede alcanzar el tumor con los nutrientes disponibles en el organismo. Este modelo se generaliza en la llamada *ecuación logística generalizada*:

$$\dot{N}(t) = \lambda N(t) \left(1 - \left(\frac{N(t)}{\theta}\right)^\alpha\right),$$

con $\alpha \in \mathbb{R}^+$.

Al inicio del tratamiento ($t = 0$), la población tumoral se compone de N_0 células, es decir, $N(0) = N_0$. Así, la población de células tumorales viene determinada por el problema de Cauchy

$$\begin{cases} \dot{N}(t) &= \lambda N(t) \left(1 - \left(\frac{N(t)}{\theta}\right)^\alpha\right), \\ N(0) &= N_0. \end{cases} \quad (2.1)$$

A título ilustrativo, presentamos varias experiencias numéricas conseguidas con MatLab para distintos valores de α , a partir de las cuales podemos determinar que cuanto menor es el valor de α , más tiempo tarda el número de células cancerígenas en aumentar.

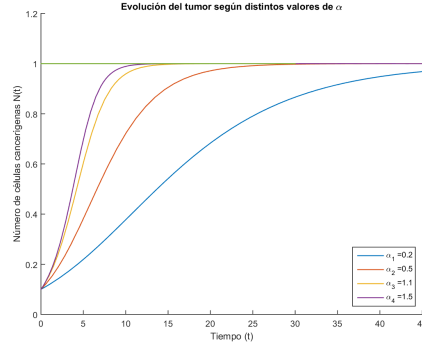


Figura 2.1: Representación del crecimiento de un tumor con tasa de crecimiento $\lambda = 0,5$, capacidad máxima de soporte del medio $\theta = 1$ y una población tumoral inicial de $N_0 = 0,1$.

Modelo de Gompertz

El modelo de Gompertz fue propuesto por Benjamin Gompertz en 1825 para explicar las curvas de mortalidad humanas. En la actualidad es uno de los modelos matemáticos que mejor describe el crecimiento no perturbado de una población de células cancerígenas. Éste viene descrito por la siguiente EDO de primer orden:

$$\dot{N}(t) = \lambda N(t) \log \left(\frac{\theta}{N(t)} \right),$$

conocida como la *ecuación de Gompertz*, donde $N(t)$ representa el número de células cancerígenas en el instante t , λ representa la tasa de crecimiento tumoral y θ la capacidad máxima de soporte del medio.

Las soluciones de esta ecuación son funciones de crecimiento sigmoideal, ya que a medida que el tiempo avanza, la masa tumoral se acerca asintóticamente al nivel estable θ . Al inicio del tratamiento ($t = 0$) la población tumoral se compone de N_0 células, es decir, $N(0) = N_0$. De este modo, asumiremos que la población de células tumorales está determinada por el problema de Cauchy

$$\begin{cases} \dot{N}(t) = \lambda N(t) \log \left(\frac{\theta}{N(t)} \right), \\ N(0) = N_0. \end{cases} \quad (2.2)$$

A título ilustrativo, se muestra, mediante la Figura 2.2, la comparación de la evolución del crecimiento de un tumor, descrito según el modelo logístico y el modelo de Gompertz.

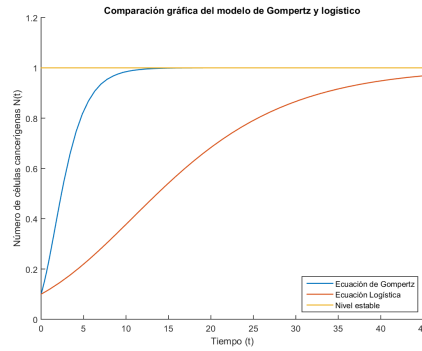


Figura 2.2: Representación gráfica de un tumor con tasa de crecimiento $\lambda = 0,5$, número de células cancerígenas al inicio $N_0 = 0,1$, capacidad máxima de soporte del medio $\theta = 1$ y $\alpha = 0,2$.

2.3. Modelado de la vascularización

El modelo de Gompertz refleja correctamente el estado del tumor en su fase avascular, la cual acaba en un estado estacionario. Como vimos en la introducción, el tumor es capaz de continuar su crecimiento mediante el desarrollo de una red de vascularización, la angiogénesis. Es necesario incluir este proceso en nuestro modelo para poder realizar predicciones más allá de la fase avascular.

Modelo de Hahnfeldt-Folkman

En muchos modelos se ha examinado la inclusión de la angiogénesis mediante el uso adicional de la variable espacial como variable del modelo, obteniéndose como resultado el proceso por el que los vasos sanguíneos crecen desde una fuente hacia el tumor, aumentando éste de tamaño. Una manera alternativa, sin tener en cuenta la variable espacial, fue propuesta en el modelo de Hahnfeldt-Folkman, el cual parte del modelo de Gompertz. Como vimos en este mode-

lo, el crecimiento del tumor está limitado por la capacidad de carga θ que se considera constante. El modelo de Hahnfeldt-Folkman entiende ese crecimiento básico gompertziano como un proceso bidireccional, en el que el tumor regula el crecimiento o la inhibición de la vasculatura asociada, y esta vasculatura, a su vez, controla el tamaño del tumor mediante su función nutritiva. Debido al papel de esta estimulación e inhibición, se modifica el valor de la capacidad de carga θ y pasa a considerarse como variable dependiente del tiempo $K(t)$, redefiniéndose como el soporte vascular efectivo proporcionado al tumor, y representándose como el tamaño del tumor potencialmente sostenible por dicho soporte.

La capacidad de carga representa, a efectos prácticos, la vasculatura del tumor, y su evolución temporal vendrá dada por una nueva ecuación diferencial. Para construir una ecuación diferencial para esta vascularización efectiva tenemos en cuenta los procesos biológicos básicos que la regulan, incluyendo la estimulación e inhibición por parte del tumor y la pérdida intrínseca. De forma general:

$$\dot{K}(t) = -\beta K(t) + \gamma S(N, K) - \delta I(N, K),$$

donde $\beta, \gamma, \delta > 0$ representan la pérdida intrínseca, la estimulación y la inhibición respectivamente. Para determinar $S(N, K)$ e $I(N, K)$ se hace un estudio del proceso de difusión de una sustancia inhibidora o estimuladora desde el tumor hacia el tejido. Este estudio, realizado a partir de una ecuación de difusión, da como resultado que el impacto o concentración del estimulador es constante, mientras que la del inhibidor es proporcional a la superficie del tumor, es decir, proporcional a $(\text{volumen})^{2/3}$. La conclusión de este estudio es que el término $I(N, K)$ crecerá más rápido que $S(N, K)$ por un factor $K^a N^b$ con $a + b \approx 2/3$. Para tener en cuenta el impacto sobre la vasculatura K , se escoge para $I(N, K)$

$$I(N, K) = KN^{2/3},$$

y, para mantener ese factor de diferencia de crecimiento, se escoge

$$S(N, K) = N,$$

de forma que el cociente entre ambos es proporcional al volumen elevado a $2/3$,

sabiendo que K tiene unidades de volumen (se podría haber escogido también $S(N, K) = K$, aunque la diferencia no sería notable pues N y K crecen paralelamente). El modelo de Hahnfeldt-Folkman queda entonces:

$$\begin{cases} \dot{N}(t) = \lambda N(t) \log\left(\frac{K(t)}{N(t)}\right), \\ \dot{K}(t) = -\beta K(t) + \gamma N(t) - \delta K(t)N(t)^{2/3}, \\ N(0) = N_0, \\ K(0) = K_0. \end{cases} \quad (2.3)$$

donde, recordamos, $N(t)$ representa el volumen del tumor, $K(t)$ la vascularización efectiva, y los parámetros λ , β , γ y δ representan respectivamente la tasa de crecimiento del tumor, la tasa de eliminación de vascularización y los coeficientes de estimulación e inhibición.

A título ilustrativo, se muestra, mediante la Figura 2.3, la comparación de la evolución del crecimiento de un tumor, descrito según el modelo de Gompertz y el modelo de Hahnfeldt-Folkman.

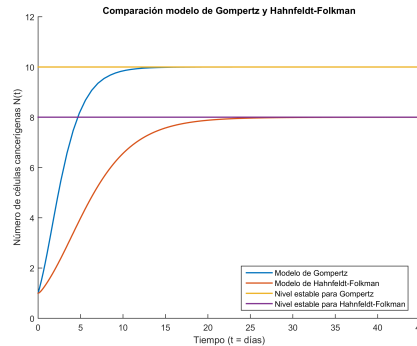


Figura 2.3: Representación gráfica de un tumor con tasa de crecimiento $\lambda = 0,5$, y número de células cancerígenas al inicio $N_0 = 1$ y con capacidad máxima de soporte del medio $\theta = 10$ para el modelo de Gompertz y tasa de eliminación de vascularización $\beta = 2$, coeficiente de estimulación $\gamma = 10$ y coeficiente de inhibición $\delta = 2$ para el modelo de Hahnfeldt-Folkman.

Modelo de Benzekry y otros

El modelo de Hahnfeldt-Folkman puede dar cuenta de la acción de la vascularización con relación al tumor, y serviría de punto de partida para estudiar el

efecto de diferentes terapias sobre el mismo, añadiendo una terapia de tipo citotóxico sobre el tumor y otra de tipo antiangiogénico sobre la vasculatura. Sin embargo, el modelo no tendría en cuenta la influencia del estado de la vasculatura sobre el aporte de nutrientes y la llegada del fármaco al tumor, así como la interacción entre los fármacos. Para tener esto en cuenta, un nuevo modelo de Benzekry et. al. propone una modificación al modelo de Hahnfeldt-Folkman que consiste en la separación de la vasculatura en estable e inestable.

Llamando $s(t)$ a la vasculatura estable y $u(t)$ a la inestable, se realizan las siguientes suposiciones sobre la vasculatura:

- Sólo los vasos estables aportan nutrientes al tumor, sustituyendo $s(t)$ a la vascularización efectiva $K(t)$.
- Sólo los vasos inestables están sujetos a la acción de la señales estimuladoras e inhibidoras segregadas por el tumor.
- Los vasos inestables maduran a estables a un ritmo constante denotado por el parámetro χ
- Los vasos estables están sujetos a muerte natural (apoptosis) con una tasa de muerte τ .

En este modelo pasamos de considerar volumen del tumor $N(t)$ a número de células tumorales $n(t)$ mediante la conversión $1mm^3 \approx 10^6$ células. Así, $s(t)$ y $u(t)$ representan densidades de vasos estables e inestables respectivamente. Las ecuaciones que representan estas hipótesis, sobre el modelo de Hahnfeldt-Folkman son las siguientes:

$$\dot{n}(t) = \lambda n(t) \log \left(\frac{s(t)}{n(t)} \right), \quad (2.4)$$

$$\dot{s}(t) = \chi u(t) - \tau s(t), \quad (2.5)$$

$$\dot{u}(t) = -\chi u(t) + \gamma n(t) - \delta n(t)^{2/3} u(t). \quad (2.6)$$

Los parámetros χ y τ se obtienen ajustando la curva obtenida para reproducir datos reales de crecimiento tumoral en humanos en ausencia de tratamiento. De este modo, asumiremos que la población de células

tumorales está determinada por el problema de Cauchy:

$$\begin{cases} \dot{n}(t) &= \lambda n(t) \log\left(\frac{s(t)}{n(t)}\right), \\ \dot{s}(t) &= \chi u(t) - \tau s(t), \\ \dot{u}(t) &= -\chi u(t) + \gamma n(t) - \delta n(t)^{2/3} u(t), \\ n(0) &= n_0, \\ s(0) &= s_0, \\ u(0) &= u_0. \end{cases} \quad (2.7)$$

2.4. Un resultado general de existencia y unicidad

A continuación, se enuncian algunos resultados necesarios para garantizar la existencia y unicidad de solución del siguiente problema de Cauchy:

$$(PC) \begin{cases} y' = f(t, y), \\ y(t_0) = y_0. \end{cases}$$

Definición 2.1. Consideramos un conjunto abierto no vacío $\Omega \subset \mathbb{R}^{N+1}$. Con frecuencia, los puntos de Ω se designarán por (t, y) con $y = (y_1, \dots, y_N)$. Diremos que una función f es localmente Lipschitziana respecto de la variable y en Ω y escribiremos $f \in Lip_{loc}(y, \Omega)$ si, para todo $(t_0, y_0) \in \Omega$, existen $r, L > 0$ (que dependen de (t_0, y_0)) tales que

$$|f(t, y^1) - f(t, y^2)| \leq L|y^1 - y^2|, \quad \forall (t, y^1), (t, y^2) \in B((t_0, y_0); r)$$

Proposición 2.1. Si $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^N$ es continua y tal que existen las derivadas parciales de todas las componentes de f respecto de las y_j y son continuas en Ω , entonces $f \in Lip_{loc}(y, \Omega)$

Teorema 2.1 (Teorema de Picard). Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^{N+1}$ un conjunto abierto no vacío y sea $F : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^N$ tal que $F \in C(\Omega; \mathbb{R}^N) \cap Lip_{loc}(y, \Omega)$. En es-

tas condiciones, para cada $(x_0, y_0) \in \Omega$, existe $\delta > 0$, tal que si denotamos, $I_\delta = [x_0 - \delta, y_0 + \delta]$, existe una única solución en I_δ del problema de Cauchy

$$(PC) \begin{cases} y' = F(t, y), \\ y(t_0) = y_0. \end{cases}$$

El concepto de solución interesante es el de solución maximal, es decir, aquella que no puede ser prolongada ni por la derecha ni por la izquierda.

Teorema 2.2. Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^{N+1}$ un abierto no vacío y sea $F \in C^0(\Omega; \mathbb{R}^N) \cap \text{Lip}_{loc}(y, \Omega)$. Entonces, para todo $(t_0, y_0) \in \Omega$ existe una única solución maximal $\varphi \in C^1(I(t_0, y_0); \mathbb{R}^N)$ del problema de Cauchy

$$(PC) \begin{cases} y' = F(t, y), \\ y(t_0) = y_0. \end{cases}$$

Además, el intervalo de existencia de la solución maximal, denotado $I(t_0, y_0)$, es abierto.

En lo sucesivo, para cada $(t_0, y_0) \in \Omega$, $\mathcal{S}(t_0, y_0)$ denotará la familia de pares (I, φ) formados por un intervalo $I \subset \mathbb{R}$ que contiene a t_0 en su interior y una función $\varphi : I \mapsto \mathbb{R}^N$ que es solución en I de (PC). Bajo las hipótesis del teorema de Picard, es evidente que $\mathcal{S}(t_0, y_0) \neq \emptyset$.

Definición 2.2. Sean $(t_0, y_0) \in \Omega$ e $(I, \varphi) \in \mathcal{S}(t_0, y_0)$. Se llama *trayectoria* de φ al conjunto

$$\tau(\varphi) = \{(t, \varphi(t)) : t \in I\}.$$

Se llama *semi-trayectoria derecha* de φ al conjunto

$$\tau^+(\varphi) = \{(t, \varphi(t)) : t \geq I\}.$$

De manera análoga, se puede definir la *semi-trayectoria izquierda*.

Teorema 2.3. Supongamos que $F : \Omega \subset \mathbb{R}^{N+1} \mapsto \mathbb{R}^N$ es continua y localmente Lipschitziana respecto de la variable y , que $(t_0, y_0) \in \Omega$ y que $(I, \varphi) \in \mathcal{S}(t_0, y_0)$ y que $\varphi : I \mapsto \mathbb{R}^N$ es maximal. Entonces se tiene:

1. O bien $\tau^+(\varphi)$ no está acotada,

2. O bien $\overline{\tau^+(\varphi)} \cap \partial\Omega \neq \emptyset$.

En términos informales, vemos pues que, en las condiciones habituales de existencia y unicidad de solución maximal, la semi-trayectoria derecha de ésta sólo puede acabar de dos formas: o bien en el infinito, o bien sobre la frontera de Ω .

2.5. Aplicaciones

A continuación, analizaremos la existencia y unicidad de solución de los problemas de Cauchy definidos por los modelos (2.1), (2.2) y (2.7)

En adelante, pondremos $T_\star := \sup I(0, N_0)$.

En primer lugar, se abordará el modelo logístico.

Análisis teórico:

Sea $\Omega = \mathbb{R} \times (0, +\infty)$ y sea $F(t, N) = F_0(N) := \lambda N \left(1 - \left(\frac{N}{\theta}\right)^\alpha\right)$. Tenemos que:

$$\frac{\partial F}{\partial N} = \lambda \left[1 - \left(\frac{N}{\lambda}\right)^\alpha - \alpha \left(\frac{N}{\lambda}\right)^\alpha\right] \quad \forall (t, N) \in \Omega. \quad (2.8)$$

Por tanto, F y $\frac{\partial F}{\partial N}$ son funciones continuas en Ω . Se sigue de la Proposición (2.1) que $F \in Lip_{loc}(N, \Omega)$. Así, llegamos a que $F \in C^\infty(\Omega) \cap Lip_{loc}(N, \Omega)$ y, en consecuencia, por el Teorema (2.2), $\forall (0, N_0) \in \Omega$ el problema (2.1) posee una única solución maximal $N(t)$ que representa la población de células cancerígenas mediante el modelo logístico.

Por la caracterización de la solución maximal, se tiene que, o bien $T_\star = +\infty$, o bien $\limsup_{t \rightarrow T_\star^-} |N(t)| = +\infty$.

Para determinar en qué caso estamos, se realizará un estudio previo de la ecuación

$$F_0(N) = 0 \Leftrightarrow N = 0 \quad \text{ó} \quad N = \theta.$$

De aquí se deduce que el único punto de equilibrio no trivial de la ecuación es $N = \theta$. Analizaremos el signo de $F'_0(\theta)$ para estudiar su estabilidad. De la expresión de $F'_0(N)$ dada por (2.8), se tiene que:

$$F'_0(\theta) = \lambda \left[1 - \left(\frac{\theta}{\lambda} \right)^\alpha - \alpha \left(\frac{\theta}{\lambda} \right)^\alpha \right] < 0$$

Luego, se deduce que el equilibrio es estable y la solución va a tender a acercarse a él. Dicha solución dependerá del dato inicial N_0 que se tome:

- Si $N_0 < \theta$, entonces $\dot{N}(t) > 0 \quad \forall t \in I(0, N_0)$ y, por tanto, la solución crece acercándose a θ cuando t crece.
- Si $N_0 > \theta$, entonces $\dot{N}(t) < 0 \quad \forall t \in I(0, N_0)$ y, por tanto, la solución decrece hacia θ .

En virtud del Teorema (2.3) tenemos que es imposible tener $\overline{\tau^+(\varphi)} \cap \partial\Omega \neq \emptyset$. Por tanto, se deduce que:

$$\tau^+(0, N_0) \text{ es no acotada} \Rightarrow N(t) \text{ está definida } \forall t \geq 0 \Rightarrow T_\star = +\infty.$$

En segundo lugar, estudiaremos el modelo de Gompertz.

Análisis teórico:

Sea $\Omega = \mathbb{R} \times (0, +\infty)$ y sea ahora $F(t, y) = F_1(N) := \lambda N \log \left(\frac{\theta}{N} \right)$. De nuevo, es fácil ver que F y $\frac{\partial F}{\partial N}$ son continuas en Ω y, gracias a la Proposición (2.1), se tiene que $F \in Lip_{loc}(N, \Omega)$. Así, llegamos a que $F \in C^\infty(\Omega) \cap Lip_{loc}(N, \Omega)$ y, en consecuencia, por el Teorema (2.2), $\forall (0, N_0) \in \Omega$ el problema (2.2) posee una única solución maximal $N(t)$ que representa la población de células cancerígenas mediante el modelo de Gompertz.

Por la caracterización de solución maximal, se tiene que, o bien $T_\star = +\infty$, o bien $\limsup_{t \rightarrow T^-} |N(t)| = +\infty$.

Al igual que en el modelo logístico, para determinar en qué caso estamos se analizará la ecuación

$$F_1(N) = 0 \Leftrightarrow N = 0 \text{ ó } N = \theta.$$

Luego, el único posible punto de equilibrio es $N = \theta$. Para analizar su estabilidad, veremos el signo de $F_1'(\theta)$:

$$F_1'(\theta) = -\lambda < 0$$

Por lo que estamos ante un equilibrio estable. Igual que antes, la solución dependerá del dato inicial N_0 que se tome.

- Si $N_0 < \theta$, entonces $\dot{N}(t) > 0 \quad \forall t \geq 0$ y, por tanto, la solución crece acercándose a θ .
- Si $N_0 > \theta$, entonces $\dot{N}(t) < 0 \quad \forall t \geq 0$ y, por tanto, la solución decrece hacia θ .

En virtud del Teorema (2.3), no podemos tener $\tau^+(\varphi) \cap \partial\Omega \neq \emptyset$, se deduce que:

$$\tau^+(0, N_0) \text{ es no acotada} \Rightarrow N(t) \text{ está definida } \forall t \geq 0 \Rightarrow T_* = +\infty$$

Por último, probaremos la existencia y unicidad de solución maximal del modelo de Benzekry et. al.

Sea $\Omega = \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^3$ y sea $F(t, n, s, u) = \tilde{F}(n, s, u) := (f_1, f_2, f_3)^t$, con

$$\begin{aligned} f_1 &= \lambda n \log\left(\frac{s}{n}\right) \\ f_2 &= -\tau s + \chi u \\ f_3 &= -\chi u + \gamma n - \delta n^{2/3} u \end{aligned}$$

tenemos que $F \in C^\infty(\mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^3)$, luego por el Teorema (2.2), para cada $(n_0, s_0, u_0) \in \mathbb{R}_+^3$, existe una única solución maximal de (2.7) cuyas componentes representan la población de células cancerígenas, la densidad de vasos estables y la densidad de vasos inestables, respectivamente. Supongamos que $(n_0, s_0, u_0) \in \mathbb{R}_+^3$.

Si $T_* < +\infty$, entonces se tiene que:

(a) O bien $\limsup_{t \rightarrow T_*} (|n(t)|^2 + |s(t)|^2 + |u(t)|^2) = +\infty$,

(b) O bien $(n(t), s(t), u(t))$ se va acercando a $\partial\Omega$ cuando $t \rightarrow T_*$, es decir,

$$\liminf_{t \rightarrow T_*} n(t) = 0, \quad \text{ó} \quad \liminf_{t \rightarrow T_*} s(t) = 0, \quad \text{ó} \quad \liminf_{t \rightarrow T_*} u(t) = 0.$$

Veamos en primer lugar que (a) es imposible.

En primer lugar, multiplicamos cada ecuación por su variable:

$$\begin{aligned} \dot{n}n &= \lambda n^2 \log\left(\frac{s}{n}\right) \\ \dot{s}s &= (-\tau s + \chi u)s \\ \dot{u}u &= (-\chi u + \gamma n - \delta n^{2/3}u)u \end{aligned}$$

A continuación, sumamos las ecuaciones.

$$\dot{n}n + \dot{s}s + \dot{u}u = \lambda n^2 \log\left(\frac{s}{n}\right) + (-\tau s + \chi u)s + (-\chi u + \gamma n - \delta n^{2/3}u)u.$$

El miembro izquierdo de la ecuación resultante, se puede escribir en términos de derivadas como sigue:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} |n|^2 + \frac{1}{2} \frac{d}{dt} |s|^2 + \frac{1}{2} \frac{d}{dt} |u|^2 = \lambda n^2 \log\left(\frac{s}{n}\right) - \tau s^2 + \chi us - \chi u^2 + \gamma nu - \delta n^{2/3}u^2.$$

Pasamos al miembro izquierdo los términos negativos del miembro derecho.

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (|n|^2 + |s|^2 + |u|^2) + \tau s^2 + \chi u^2 + \delta n^{2/3}u^2 = \lambda n^2 \log\left(\frac{s}{n}\right) + \chi us + \gamma nu.$$

Dividimos el término correspondiente al logaritmo en dos.

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (|n|^2 + |s|^2 + |u|^2) + \tau s^2 + \chi u^2 + \delta n^{2/3}u^2 = \lambda n^2 \log s - \lambda n^2 \log n + \chi us + \gamma nu. \tag{2.9}$$

Definimos ahora la función φ como:

$$\varphi := |n|^2 + |s|^2 + |u|^2$$

Veamos entonces que existe $C > 0$ tal que φ verifica la desigualdad de tipo

energía $\frac{d\varphi}{dt} \leq C\varphi \log(1 + \varphi)$. En efecto,

$$\frac{d}{dt}(|n|^2 + |s|^2 + |u|^2) \leq \underbrace{2\lambda n^2 \log s}_{(1)} - \underbrace{2\lambda n^2 \log n}_{(2)} + \underbrace{2\chi us}_{(3)} + \underbrace{2\gamma nu}_{(4)}$$

$$(1) : 2\lambda n^2 \log s \leq \lambda n^2 \log s^2 < \lambda n^2 \log(1 + s^2) < \lambda\varphi \log(1 + \varphi)$$

$$(2) : -2\lambda n^2 \log n \leq 2\lambda n^2 |\log n| = \lambda n^2 \log n^2 < \lambda\varphi \log(1 + \varphi)$$

$$(3) : 2\chi us < \chi(u^2 + s^2) < \chi\varphi < \chi\varphi \log(1 + \varphi)$$

$$(4) : 2\gamma nu < \gamma(n^2 + u^2) < \gamma\varphi < \gamma\varphi \log(1 + \varphi)$$

Luego,

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi}{dt} &\leq \lambda\varphi \log(1 + \varphi) + \lambda\varphi \log(1 + \varphi) + \chi\varphi \log(1 + \varphi) + \gamma\varphi \log(1 + \varphi) = \\ &= (2\lambda + \chi + \gamma)\varphi \log(1 + \varphi) = C\varphi \log(1 + \varphi). \end{aligned}$$

Esta desigualdad diferencial hace imposible (a), puesto que de ella se deduce que

$$\begin{aligned} \int_{\varphi_0}^{\varphi} \frac{d\hat{\varphi}}{\hat{\varphi} \log(1 + \hat{\varphi})} &\leq C \int_0^t ds \\ \Rightarrow \log(\log(1 + \varphi)) - \log(\log(1 + \varphi_0)) &\leq C e^t \\ \Rightarrow e^{\log(\log(1 + \varphi)) - \log(\log(1 + \varphi_0))} &\leq e^{Ct} \\ \Rightarrow \frac{e^{\log(\log(1 + \varphi))}}{e^{\log(\log(1 + \varphi_0))}} &\leq C_1 e^t \\ \Rightarrow \frac{\log(1 + \varphi)}{\log(1 + \varphi_0)} &\leq C_1 e^t \\ \Rightarrow \frac{e^{\log(1 + \varphi)}}{e^{\log(1 + \varphi_0)}} &\leq e^{C_1 e^t} \\ \Rightarrow \frac{1 + \varphi}{1 + \varphi_0} &\leq e^{C_1 e^t} \\ \Rightarrow 1 + \varphi &\leq (1 + \varphi_0) e^{C_1 e^t} \\ \Rightarrow \varphi(t) &\leq (1 + \varphi_0) e^{C_1 e^t} - 1 \end{aligned}$$

donde $\varphi_0 = n_0^2 + s_0^2 + u_0^2$ y $C_1 = e^{2\lambda + \chi + \gamma}$.

Veamos ahora que (b) tampoco es posible:

1.- De la EDO verificada por u , tenemos que

$$\frac{d}{dt} \left(e^{\chi t + \delta \int_0^t n(s)^{2/3} ds} u(t) \right) = e^{\chi t + \delta \int_0^t n(s)^{2/3} ds} n(t) \geq 0$$

allá donde (n, s, u) está definida. Por tanto,

$$u(t) \geq e^{-\chi t - \delta \int_0^t n(s)^{2/3} ds} u_0,$$

lo cual hace imposible la tercera igualdad de (b) si $T_\star < +\infty$

2.- Análogamente, de la EDO verificada por s , tenemos

$$\frac{d}{dt} (e^{\tau t} s(t)) = \chi e^{\tau t} u(t) \geq 0,$$

lo cual conduce a que

$$s(t) \geq e^{-\tau t} s_0,$$

y, de nuevo, la segunda igualdad (b) no puede ser cierta.

3.- Finalmente, observamos que $\dot{n} \geq 0$ a menos que se tenga $n > s$. En ambos casos, no es posible que $n(t)$ converja a 0 cuando $t \rightarrow T_\star$ si $T_\star < +\infty$.

La conclusión es que $T_\star = +\infty$ y la solución maximal de (2.7) existe, es única y está definida en todo $[0, +\infty)$

Capítulo 3

Modelado de terapias

3.1. Terapia para el modelo de Gompertz

Consideremos la concentración $v(t)$ del fármaco usado para el tratamiento en el lugar del tumor en el instante t . Suponemos que la concentración puede ser descrita por el modelo presentado por Bellman en [3]:

$$\begin{cases} \dot{v}(t) = u(t) - \gamma v(t), \\ v(0) = v_0. \end{cases}$$

donde $u(t)$ representa el incremento de la concentración debido al suministro del medicamento, γ es la tasa de decrecimiento intrínseco y v_0 es la concentración en el instante inicial, antes de empezar la terapia. Al comienzo del tratamiento, puesto que no se ha suministrado aún ningún fármaco, tendremos $v_0 = 0$. El régimen de terapia seleccionado consiste en una serie de dosis separadas por un período de descanso. A continuación, se elige la expresión de $u(t)$ para modelar este tipo de tratamiento. Se analizará el caso de un único medicamento. El régimen de terapia constará de un número establecido de dosis, n , que se administran en intervalos uniformemente espaciados durante un período de tratamiento de duración T . La concentración de la dosis i es u_i y se aplica a partir de la etapa $t_i = iT/n$.

El paciente no tiene por qué recibir la terapia todas las semanas, por lo que puede ocurrir que se tenga $u_i = 0$. La expresión de u es:

$$u(t) = \sum_{i=1}^N u_i H(t - t_i),$$

con H la función de Heaviside:

$$H(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } t > 0 \\ 0 & \text{si } t \leq 0 \end{cases}$$

El siguiente paso en el desarrollo del modelo es describir el efecto de la concentración de fármaco sobre el crecimiento del tumor. Tendremos en cuenta los siguientes supuestos:

- El fármaco se introduce en el organismo por vía intravenosa (infusión).
- Se produce una mezcla instantánea del plasma con el fármaco.
- La administración del medicamento se realiza de forma inmediata en el lugar del cáncer.

Estas suposiciones representan aproximaciones basadas en la cantidad relativa de tiempo que tardan en producirse las actividades antes mencionadas con respecto a la cantidad total de tiempo durante el cual se administra el tratamiento. Con todo esto, tenemos que el cambio neto en la población de células tumorales por unidad de tiempo es la diferencia entre el aumento de las células debido a la proliferación celular y la disminución de las células debida al efecto del fármaco, $L(\cdot)$:

$$\dot{N} = \lambda N \log\left(\frac{\theta}{N}\right) - L(N, v)$$

Se ha demostrado que muchos de los medicamentos usados en la terapia matan a una fracción constante de la población de células, con independencia del tamaño del tumor. Sin embargo, para los fármacos ciclo-específicos, la proporción de células muertas sí depende de la fracción de crecimiento del tumor. Supondremos que los medicamentos modelados en este estudio son ciclo-inespecíficos, de modo que las diferencias en la fracción de crecimiento carecen de importancia. Todo esto implica que la proporción de células eliminadas por

unidad de tiempo no es función de N . Por otra parte, hay resultados que indican que la pérdida de células $L(N; v)$ es lineal en N , y a su vez, una función afín en v . Por último, aceptaremos la existencia de una concentración umbral v_{th} por debajo de la cual el fármaco deja de tener efectos terapéuticos. En resumen, el término de pérdida de células tumorales tiene la expresión siguiente:

$$L(N, v) = k(v(t) - v_{th})H(v(t) - v_{th})N(t).$$

El parámetro $k > 0$ es la proporción de células eliminadas por unidad de tiempo por unidad de concentración de fármaco. El hecho de que, para niveles inferiores a v_{th} , las células cancerígenas no mueran se ha representado usando de nuevo la función de Heaviside. Luego la EDO que describe el crecimiento del tumor bajo el efecto de la terapia es:

$$\dot{N} = \lambda N \log\left(\frac{\theta}{N}\right) - k(v - v_{th})_+ N. \quad (3.1)$$

Esta ecuación no describe bien el comportamiento clínico de algunos tumores cuya población se encuentra en el rango $\theta/e < N < \theta$. Sin embargo, la evidencia experimental sugiere que la población del tumor durante el tratamiento está por debajo de θ/e .

En un tumor con crecimiento exponencial, la ecuación anterior (3.1) es equivalente a una relación lineal entre el logaritmo del número de células cancerígenas muertas y la dosis del fármaco. Para la mayoría de fármacos contra el cáncer, esta relación se rompe a niveles de dosis altas, en los que el número de células eliminadas comienza a estabilizarse. Definimos T_f al tiempo final de observación y obtenemos finalmente el modelo que describe la evolución del tumor bajo tratamiento:

$$\begin{cases} \dot{N} = \lambda N \log\left(\frac{\theta}{N}\right) - k(v - v_{th})_+ N, & t \in (0, T_f), \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^n u_i H(t - t_i) - \gamma v, & t \in (0, T_f), \\ N(0) = N_0, \\ v(0) = 0. \end{cases}$$

El tratamiento que se va a aplicar al paciente es un régimen de radioterapia. En este caso, puesto que el tiempo en el que se aplica la terapia es considerablemente inferior a la duración total del tratamiento, es necesario analizar el crecimiento de $v(t)$ modelándolo por separado en cada subintervalo (t_i, t_{i+1}) , $i = 0, \dots, n$. De esta manera, tenemos v determinada por los siguientes problemas:

- $(P_0) : \begin{cases} \dot{v}(t) = -\gamma v(t), & t \in (0, t_1) \\ v(0) = 0. \end{cases}$
- $(P_i) : \begin{cases} \dot{v}(t) = -\gamma v(t), & t \in (t_i, t_{i+1}) \quad i = 1, \dots, n-1 \\ v(t_i) = v(t_i^-) + u_i. \end{cases}$
- $(P_n) : \begin{cases} \dot{v}(t) = -\gamma v(t), & t \in (t_n, T_f) \\ v(t_n) = v(t_n^-) + u_n. \end{cases}$

donde $v(t_i^-) = \lim_{t \rightarrow t_i^-} v(t)$.

Vamos a resolver estos problemas para obtener la forma explícita de $v(t)$.

- (P_0) :

$$\begin{aligned} \dot{v} + \gamma v = 0 &\Leftrightarrow e^{\gamma t}(\dot{v} - \gamma v) = 0 \Leftrightarrow (e^{\gamma t}v)' = 0 \Rightarrow \int_0^t (e^{\gamma s}v(s))' ds = 0 \\ &\Rightarrow e^{\gamma s}v(s) \Big|_0^t = 0 \Rightarrow e^{\gamma t}v(t) - e^{\gamma \cdot 0} \underbrace{v(0)}_0 = 0 \Rightarrow e^{\gamma t}v(t) = 0 \\ &\Rightarrow v(t) = 0, \quad t \in (0, t_1) \end{aligned}$$

- $(P_1) : \begin{cases} \dot{v}(t) = -\gamma v(t), & t \in (t_1, t_2) \\ v(t_1) = v(t_1^-) + u_1 = 0 + u_1 = u_1. \end{cases}$

La ecuación diferencial es la misma que en P_0 , luego llegamos a

$$\begin{aligned} e^{\gamma s}v(s) \Big|_{t_1}^t = 0 &\Rightarrow e^{\gamma t}v(t) - e^{\gamma t_1}v(t_1) \Rightarrow e^{\gamma t}v(t) = e^{\gamma t_1}v(t_1) \\ &\Rightarrow e^{\gamma t}v(t) = e^{\gamma t_1}u_1 \Rightarrow v(t) = e^{-\gamma(t-t_1)}u_1, \quad t \in (t_1, t_2) \end{aligned}$$

- $(P_2) : \begin{cases} \dot{v}(t) = -\gamma v(t), & t \in (t_2, t_3) \\ v(t_2) = v(t_2^-) + u_2 = e^{-\gamma(t_2-t_1)}u_1 + u_2. \end{cases}$

$$\begin{aligned}
 e^{\gamma s} v(s) \Big|_{t_2}^t = 0 &\Rightarrow e^{\gamma t} v(t) - e^{\gamma t_2} v(t_2) \Rightarrow e^{\gamma t} v(t) = e^{\gamma t_2} v(t_2) \\
 &\Rightarrow e^{\gamma t} v(t) = e^{\gamma t_2} [e^{-\gamma(t_2-t_1)} u_1 + u_2] \Rightarrow v(t) = e^{-\gamma t} [e^{\gamma t_2} e^{-\gamma(t_2-t_1)} u_1 + e^{\gamma t_2} u_2] \\
 &\Rightarrow v(t) = e^{-\gamma(t-t_1)} u_1 + e^{-\gamma(t-t_2)} u_2 = \sum_{i=1}^2 u_i e^{-\gamma(t-t_i)}, \quad t \in (t_2, t_3)
 \end{aligned}$$

Si siguiéramos resolviendo cada problema (P_i) , veríamos que en cada subintervalo, la solución es de la forma $v(t) = \sum_{j=1}^i u_j e^{-\gamma(t-t_j)}$, $t \in (t_i, t_{i+1})$.

La solución general es por tanto:

$$v(t) = \sum_{i=1}^n u_i e^{-\gamma(t-t_i)} H(t-t_i) \quad t \in (0, T_f).$$

Reemplazamos la expresión de v en (3.1) por la obtenida anteriormente, para así obtener el modelo que describe la evolución del tumor bajo efectos de radioterapia:

$$\begin{cases} \dot{N} = \lambda N \log\left(\frac{\theta}{N}\right) - k \left(\sum_{i=1}^n u_i e^{-\gamma(t-t_i)} H(t-t_i) - v_{th} \right) N, \\ N(0) = N_0. \end{cases}$$

Los parámetros usados para las experiencias con MatLab que mostramos en la Figura 3.1 son:

Parámetro	Valor
λ	0.5
θ	$10 \cdot 10^4$
k	1
v_{th}	0.05
T_f	50
N_0	$5 \cdot 10^4$
N^*	$5 \cdot 10^4$

Tabla 3.1: Parámetros para el modelo de Gompertz.

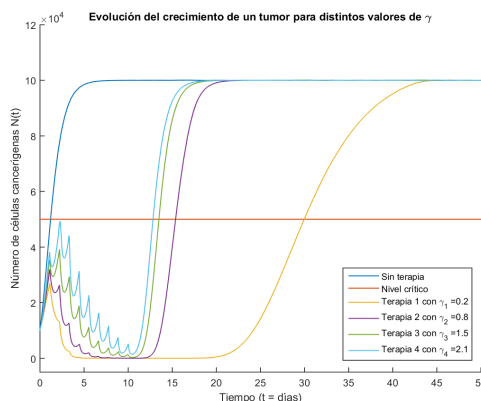


Figura 3.1: Representación gráfica del crecimiento de un tumor sin terapia y aplicándole una terapia, con distintos valores de γ .

En la Figura 3.1, se observa cómo, gracias a una terapia de 10 dosis uniformemente espaciadas en tiempo, el número de células cancerígenas tarda más en superar el nivel crítico establecido $N^* = 5 \cdot 10^4$. La población de células tiende a crecer, pero ésta disminuye después de cada sesión, como es de esperar. Cuando el tratamiento finaliza, el tumor vuelve a desarrollarse hasta superar N^* . Cabe destacar que cuanto menor es el valor que toma γ , mejor es la terapia utilizada y, por consiguiente, el tumor tarda más tiempo en superar el nivel crítico. Esto es debido a que a medida que γ aumenta, el medicamento se degrada y es menos efectivo.

En la tabla 3.2 siguiente, se muestra el tiempo que tarda el tumor en superar ese nivel crítico establecido N^* , en función del valor que tome γ en cada una de las terapias aplicadas al paciente.

Test	Tiempos
γ_1	29.9591
γ_2	15.3765
γ_3	13.4872
γ_4	12.8173

Tabla 3.2: Tiempo que tarda el tumor en superar N^* tras aplicarle la terapia.

3.2. Terapia para el modelo de Benzekry y otros

El modelo de Benzekry et. al. dado por las ecuaciones (2.4) (2.5) (2.6) permitiría, mediante su resolución, obtener el tamaño del tumor en función del tiempo, es decir, permitiría predecir el tamaño alcanzado por el tumor en un intervalo de tiempo dado, una vez que se han ajustado los parámetros a los datos conocidos. El siguiente paso sería analizar la respuesta del tumor a una terapia con fármacos citotóxicos y antiangiogénicos, con el fin de ver la efectividad de los mismos en la reducción del tamaño del tumor. Es necesario entonces incluir en el modelo la cinética y dinámica de dichos fármacos; el proceso por el cual llegan hasta el tumor una vez inyectados y la manera en que actúan sobre él. Podríamos describir la actuación de un fármaco genérico mediante el siguiente proceso:

- El fármaco es inyectado en el paciente.
- El fármaco viaja por el organismo, siendo absorbido, transmitido y eliminado hasta llegar a la zona de actuación (la localización del tumor).
- El fármaco actúa de una determinada manera sobre el tumor y su entorno.

Las dos primeras etapas constituyen la denominada farmacocinética del fármaco, la cual explica los cambios de concentración del fármaco según va pasando el tiempo dentro del organismo. La última etapa constituye la farmacodinámica del fármaco, que explica los mecanismos de acción, la potencia del fármaco, la cantidad de fármaco necesaria para conseguir cierto efecto y la interacción del fármaco con los diferentes receptores. Analizamos cada una por separado.

Farmacocinética

Supongamos una cierta dosis de medicamento que entra en un organismo. Gran parte de los modelos matemáticos asumen que el fármaco llega directamente a la localización del tumor, lo cual es una gran simplificación; el fármaco circula por el torrente sanguíneo, parte es absorbido por órganos y tejidos y eliminado naturalmente, y una fracción del fármaco de entrada es la que llega

al tumor, localización en la cual también puede ser eliminado de forma natural. Esta serie de procesos se modelan mediante un modelo bicompartimental.

La dosis de medicamento se suele expresar en unidades de masa. Su entrada al organismo viene dada por la función $I(t)$. Al entrar pasa a un primer compartimento, que se suele denominar plasma, de volumen de distribución V_1 . La concentración de fármaco en ese compartimento es $c_1(t)$. El fármaco es eliminado naturalmente en dicho compartimento a un ritmo dado por K_{E1} , y pasa al segundo compartimento a un ritmo K_{12} . El segundo compartimento representa la localización del tumor, con un volumen de distribución V_2 . Allí la concentración del fármaco que realmente actuará sobre el tumor y su entorno es $c_2(t)$. El fármaco es eliminado en dicho compartimento según K_{E2} , y parte vuelve al resto del organismo según K_{21} .

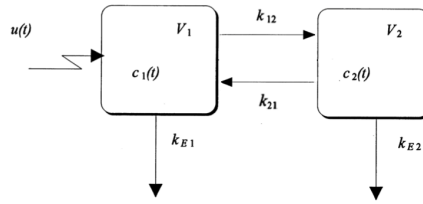


Figura 3.2: Modelo bicompartimental para la farmacocinética de un medicamento.

Las ecuaciones diferenciales que gobiernan este proceso serán

$$\dot{c}_1(t) = -(K_{E1} + k_{12})c_1(t) + k_{21} \frac{V_2}{V_1} c_2(t) + \frac{I(t)}{V_1}$$

$$\dot{c}_2(t) = -(K_{E2} + k_{21})c_2(t) + k_{12} \frac{V_1}{V_2} c_1(t)$$

Las concentraciones iniciales se consideran nulas en ambos compartimentos.

Los parámetros de estas ecuaciones se ajustan para un fármaco y organismo determinado, simulando así el paso del mismo desde la entrada hasta el lugar de destino.

Farmacodinámica

Consideraremos en nuestro estudio dos tipos de fármacos, citotóxico y antiangiogénico. Como se ha explicado en la introducción, el fármaco citotóxico

actúa directamente sobre las células tumorales, destruyéndolas. El fármaco antiangiogénico actúa sobre la vascularización generada por el tumor. Dado un modelo de crecimiento tumoral, la acción del primero se incluirá como una disminución del volumen tumoral, proporcional al volumen en el instante dado, y la del segundo como una disminución de la densidad de la vascularización, proporcional a su vez a la vasculatura en ese instante.

En concreto, en el modelo que nos ocupa, se considera que sólo los vasos estables $s(t)$ transportan los agentes farmacológicos hasta el tumor. Del mismo modo, sólo los vasos inestables $u(t)$ son afectados por el fármaco antiangiogénico. Suponemos la acción de los agentes proporcional a la concentración efectiva (la correspondiente al segundo compartimento de nuestro modelo farmacocinético), con una constante que a su vez depende del estado de la vasculatura estable y de la calidad de dicha vasculatura, la cual se define como la proporción de vasculatura estable y se describe mediante la función

$$q(t) := \frac{s(t)}{s(t) + u(t)}.$$

Así, las ecuaciones del modelo incluyendo la farmacodinámica son

$$\begin{aligned}\dot{n} &= \lambda n \log\left(\frac{s}{n}\right) - kq(t)sC(t)n \\ \dot{s} &= \chi u - \tau s \\ \dot{u} &= -\chi u + \gamma n - \delta n^{2/3}u - \eta q(t)sA(t)u\end{aligned}$$

Las funciones $A(t)$ y $C(t)$ representan las concentraciones efectivas de fármaco antiangiogénico y citotóxico, respectivamente, y se obtienen de sendos modelos bicompartimentales como el expuesto anteriormente, cada uno con sus parámetros correspondientes. Los valores de las constantes k y η son positivos y se escogen de forma que en la resolución se obtengan efectos realistas para los fármacos utilizados.

Para terminar con la modelación matemática de nuestro sistema, comentamos la forma de la función de entrada del fármaco $I(t)$, presente en el modelo farmacocinético. La terapia podrá ser aplicada mediante entrada continua constante o goteo, representando la entrada continua o intermitente de fármaco por vía intravenosa. En esta terapia, suponemos que se administran N dosis cons-

tantes en el intervalo temporal $[0, t_f]$. La función de entrada será:

$$I(t) = \begin{cases} I_1 & \text{si } t_0 = 0 \leq t < t_1 \\ I_2 & \text{si } t_1 \leq t < t_2 \\ \vdots & \\ I_N & \text{si } t_{N-1} \leq t \leq t_N = t_f \end{cases}$$

De forma más compacta:

$$I(t) = \sum_{i=1}^N I_i \chi_{[t_{i-1}, t_i)}(t), \quad t_i = \frac{it_f}{N}$$

donde $\chi_{[a,b)}(t)$ es la función característica de $[a, b)$

$$\chi_{[a,b)}(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } t \in [a, b) \\ 0 & \text{si } t \notin [a, b) \end{cases}$$

Una vez analizadas todas las hipótesis biológicas a incluir en el modelo y encontradas las ecuaciones que las representan, mostramos, a continuación, todas las ecuaciones agrupadas:

$$\begin{aligned} \dot{n} &= \lambda n \log\left(\frac{s}{n}\right) - kq(t)sC(t)n \\ \dot{s} &= \chi u - \tau s \\ \dot{u} &= -\chi u + \gamma n - \delta n^{2/3}u - \eta q(t)sA(t)u \\ \dot{c} &= -(K_{E_1}^c + k_{12}^c)c + k_{21}^c \frac{V_2^c}{V_1^c} C + \frac{I^c}{V_1^c} \\ \dot{C} &= -(K_{E_2}^c + k_{21}^c)C + k_{12}^c \frac{V_1^c}{V_2^c} c \\ \dot{a} &= -(K_{E_1}^a + k_{12}^a)a + k_{21}^a \frac{V_2^a}{V_1^a} A + \frac{I^a}{V_1^a} \\ \dot{A} &= -(K_{E_2}^a + k_{21}^a)A + k_{12}^a \frac{V_1^a}{V_2^a} a \end{aligned}$$

Las tres primeras ecuaciones permiten obtener el número de células tumorales y la vascularización. Las cuatro últimas permiten obtener las concentraciones de fármaco citotóxico y antiangiogénico en función de la entrada de los mismos.

Descripción de la terapia utilizada

Los fármacos que se simularán en este modelo son el Etopósido y el Bevacizumab. El Etopósido es un fármaco citotóxico que interrumpe el proceso de división celular. Se administra, generalmente por vía intravenosa, en infusiones cortas o continuas durante 24 horas. Las dosis habituales son 100-150 mg/m^2 cada día durante 3 - 5 días. Tomando la superficie media de un ser humano , $1,7m^2$, supondremos una dosis media de 212 mg . Por su parte, el Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que funciona como antiangiogénico, inhibiendo la acción de los estimuladores de crecimiento vascular. Se administra también por vía intravenosa, con un tiempo de administración que consideraremos de 90 minutos. Para un peso humano medio de 70 kg , tomaremos como dosis media 525 mg .

Suponiendo una duración de tratamiento de 21 días, se muestra, a continuación, el protocolo de administración simulado según una función de entrada constante.

- Modelo sin tratamiento.
- Se administra citotóxico desde el día 1 al 5. No se administra antiangiogénico.
- Se administra antiangiogénico el día 1. No se administra citotóxico.
- Se administra antiangiogénico el día 1, y posteriormente citotóxico desde el día 8 al 13.
- Se administra citotóxico desde el día 1 al 5 y posteriormente antiangiogénico el día 8.
- Se administra citotóxico desde el día 1 al 5 y simultáneamente antiangiogénico el día 1.

Los parámetros usados para la simulación en MatLab, han sido extraídos de [7]

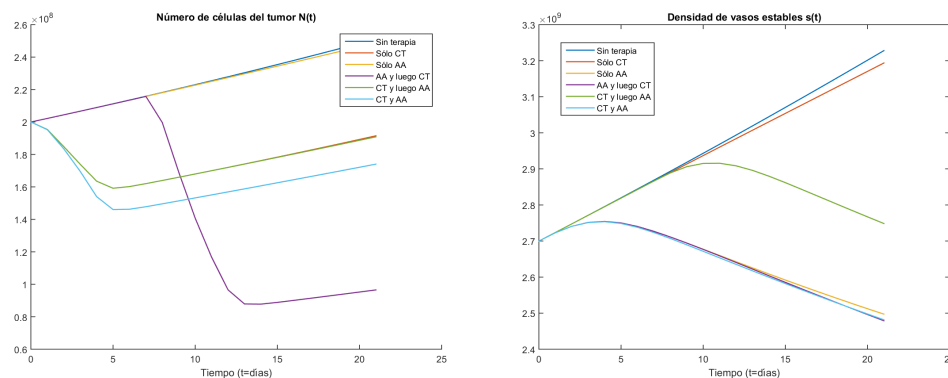
Parámetro	Valor
λ	$4.2 \cdot 10^{-3}$
χ	$7.56 \cdot 10^{-3}$
τ	$7.5 \cdot 10^{-3}$
γ	1
δ	$5.73 \cdot 10^{-8}$
k	$1.37 \cdot 10^{-9}$
ν	$6.85 \cdot 10^{-11}$

Tabla 3.3: Parámetros propios del modelo.

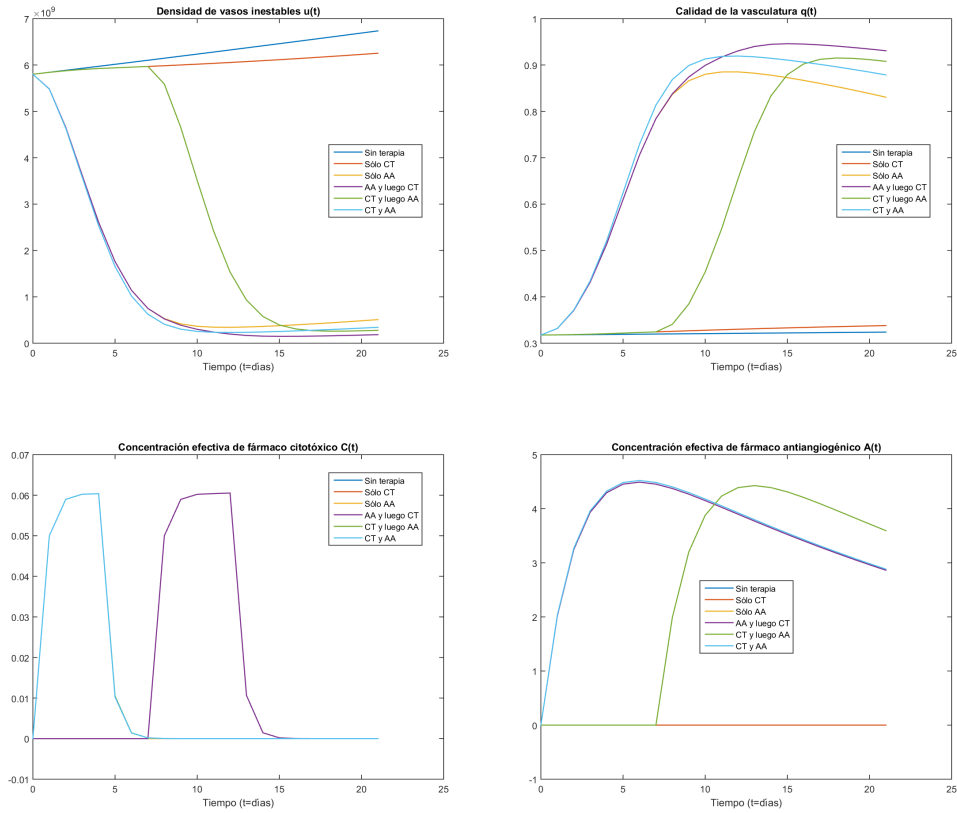
Parámetro CT	Valor	Parámetro AA	Valor
V_1^c	25	V_1^a	2.66
V_2^c	15	V_2^a	2.66
K_{E1}^c	1.6	K_{E1}^a	0.0779
K_{I2}^c	0.4	K_{I2}^a	0.223
K_{E2}^c	9.36	K_{E2}^a	0.0
K_{21}^c	0.0	K_{21}^a	0.215

Tabla 3.4: Parámetros para los fármacos.

El siguiente conjunto de figuras muestra cómo el orden de administración de los fármacos es determinante tanto para el tamaño del tumor al final del tratamiento, como para la densidad de vasos estables e inestables, la calidad de la vasculatura y la concentración efectiva de fármaco citotóxico y antiangiogénico.



Capítulo 3. Modelado de terapias



Observamos que, en ausencia de tratamiento, el tumor crece linealmente, al igual que la vascularización estable e inestable, manteniéndose la calidad de vasculatura prácticamente constante. Al cabo de los 21 días, el tumor crece aproximadamente un 125 %, siendo su tamaño mínimo el inicial. El tratamiento con antiangiogénico únicamente es muy poco efectivo, observándose muy poca variación en todas las funciones. Por su parte, el Bevacizumab usado por sí solo no tiene incidencia sobre el volumen del tumor, mientras que su uso combinado con un fármaco citotóxico sí resulta efectivo. Esto se refleja en la simulación, donde sí se observa una disminución del volumen del tumor hasta un 30 % del inicial cuando se administra primero el antiangiogénico y después el citotóxico, el resultado es similar al uso exclusivo de citotóxico. Destacamos también que, tras la reducción del tamaño tumoral como consecuencia del tratamiento, el ritmo de crecimiento es ligeramente más lento que en ausencia de tratamiento. En este modelo, entonces, el tratamiento que ofrece los mejores resultados consiste en administrar antiangiogénico y posteriormente, con cierta separación temporal,

el citotóxico.

Vemos en nuestros resultados que el antiangiogénico mejora significativamente la calidad de la vasculatura sin afectar a la vasculatura estable, que se encarga de llevar el citotóxico hasta el tumor. Respecto a las concentraciones efectivas de los fármacos $C(t)$ y $A(t)$, destacar que el citotóxico se elimina mucho más rápidamente que el antiangiogénico, el cual permanece más tiempo en el cuerpo. Además, las concentraciones alcanzadas por el antiangiogénico son mayores que las del citotóxico, de ahí que se administre una sola vez durante todo el tratamiento para evitar efectos tóxicos sobre el organismo.

Además, se calcula el tamaño mínimo alcanzado por el tumor en relación con el tamaño inicial, y el tamaño del tumor al cabo de los 21 días de tratamiento, de nuevo en relación con el tamaño inicial.

Terapia	Tamaño mínimo	Tamaño final
Sin tratamiento	1.0000	1..2554
Sólo CT	0.7959	0.9575
Sólo AA	1.0000	1.2438
AA y luego CT	0.4389	1.2438
CT y luego AA	0.7959	0.9543
CT y AA	0.7303	0.8702

Tabla 3.5: Tamaño del tumor.

Capítulo 4

Modelización de tumores esféricos

4.1. Un primer modelo para el crecimiento de tumores esféricos

4.1.1. Motivación

El siguiente modelo, denominado "Modelo 1", está basado en los siguientes supuestos.

- a) La colonia de células y el medio circundante están, esencialmente, en un estado de equilibrio difusivo en todo momento. El tumor tiene una estructura de tres capas: una capa externa de células vivas proliferantes que envuelve una fina capa interna de células quiescentes no proliferantes, la cual, a su vez, envuelve un gran núcleo de restos necróticos.

- b) Las células proliferan siempre que la concentración de suministro de nutrientes disponible, denotada por $\sigma = \sigma(x, y, z, t)$, se mantenga por encima de un nivel crítico σ_1 . Las células mueren cuando σ está por debajo de un segundo nivel crítico σ_2 . En la región quiescente, $\sigma_2 < \sigma < \sigma_1$. El grosor h de la capa de células vivas proliferantes depende de σ_1 y del valor de σ en

la superficie externa del tumor. Las pruebas experimentales sugieren que

$$h = \begin{cases} \nu\sqrt{\sigma - \sigma_1} & \text{para } \sigma > \sigma_1 \\ 0 & \text{para } \sigma < \sigma_1 \end{cases} \quad (4.1)$$

donde ν es una constante positiva.

- c) Si dA es un elemento del área de la superficie del tumor, entonces el volumen incremental de células vivas $dV = hdA$ crea un nuevo volumen celular dado por βhdA , donde β es una constante. El consumo de nutrientes debido a este volumen viene dado por γhdA , donde γ es otra constante.
- d) Las células proliferantes se convierten en quiescentes cuando el suministro de nutrientes σ está en la región $\sigma_2 < \sigma < \sigma_1$ y el índice de ganancia de masa quiescente por unidad de volumen es constante.
- e) Los restos necróticos se desintegran continuamente en compuestos más simples. El índice de pérdida de masa necrótica por unidad de volumen es constante.
- f) Una fuerza de tensión superficial T proporcional a la curvatura media κ mantiene al tumor con una masa compacta y continua. Esto es consecuencia de la tendencia de las células a ocupar un espacio con la mayor superficie libre posible.
- g) El nacimiento o muerte de las células produce una presión interna $P = P(x, y, z, t)$ que causa el movimiento del material celular. Este movimiento está gobernado por la igualdad (de tipo Darcy)

$$\mathbf{q} = -\nabla P, \quad (4.2)$$

donde $\mathbf{q}(x, y, z, t)$ es el campo de velocidades. De hecho, se supone que la colonia de células se comporta como un fluido incomprensible compuesto de células y restos de células.

4.1.2. El modelo matemático y su reducción a un sistema diferencial ordinario

Para desarrollar este modelo matemático de crecimiento de tumores, debemos esforzarnos en combinar los procesos de difusión con los supuestos anteriores para llegar a un conjunto de ecuaciones las cuales permitan relacionar la dinámica de las superficie del tumor con las variaciones en la concentración de nutrientes σ y la presión interna P . Supongamos que la superficie exterior está representada por la ecuación funcional no conocida

$$\Gamma(x, y, z, t) = 0.$$

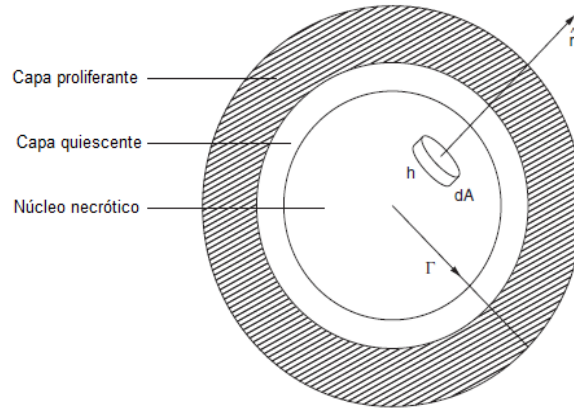


Figura 4.1: Modelo de un tumor

De manera similar, la superficie exterior del núcleo necrótico está representada por la ecuación funcional no conocida $\Gamma_N(x, y, z, t) = 0$.

Aplicamos la ley de conservación de la masa al elemento de volumen mostrado en Figura 4.1. Ésta dice que dado que h es pequeño, la masa/volumen fluye fuera de la superficie dA del volumen elemental dV , concretamente $(\mathbf{q}_+ \cdot \hat{n} - \mathbf{q}_- \cdot \hat{n}) dA$ iguala al índice de producción de masa/volumen en este volumen pequeño, en concreto $\beta h dA$. De esta manera,

$$\mathbf{q}_+ \cdot \hat{n} = \mathbf{q}_- \cdot \hat{n} + \beta h \quad \text{para} \quad \Gamma = 0$$

De manera similar, el índice de difusión de nutrientes en dV (con coeficiente de difusión k) a través de la superficie exterior es $k\hat{n} \cdot \nabla\sigma dA$, el cual es igual al índice al que los nutrientes son consumidos en este volumen pequeño, en concreto, $\gamma h dA$. Así,

$$kn \cdot \nabla\sigma = \gamma h \quad \text{para} \quad \Gamma = 0 \quad (4.3)$$

Vemos que, ya que $\sigma \leq \sigma_1$ en la región quiescente y en el núcleo necrótico, no hay transporte difusivo en el interior. Supongamos que el índice de proliferación de las células nuevas es tan grande que su producto con pequeñas cantidades, tales como el grosor de la capa externa, es de orden uno, es decir,

$$\beta h = \beta\nu\sqrt{\sigma - \sigma_1} = \lambda\sqrt{\sigma - \sigma_1}, \quad \lambda = O(1)$$

y

$$\gamma h = \gamma\nu\sqrt{\sigma - \sigma_1} = \mu\sqrt{\sigma - \sigma_1}, \quad \mu = O(1)$$

Ahora, suponemos que la presión P y las componentes de la velocidad tangencial son continuas a lo largo de cada superficie $\Gamma = \Gamma_N = 0$.

Por ejemplo, en la capa exterior $\Gamma = 0$.

$$\begin{aligned} P_+ &= P_- = P \\ \mathbf{q}_+ \times \hat{n} &= \mathbf{q}_- \times \hat{n} \end{aligned}$$

Del supuesto f), la presión en la superficie del tumor debe ser igual a la tensión de la superficie T y de aquí, cada una, es proporcional a la curvatura media κ , es decir,

$$P = \alpha\kappa \quad \text{en} \quad \Gamma = 0,$$

donde α es una constante. Si un punto de la superficie exterior del tumor está representado por el vector \mathbf{r} entonces el movimiento de $\Gamma = 0$ está representado por

$$\frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{q}_+ \quad (4.4)$$

donde $\Gamma(x, y, z, t) = 0$ se supone conocido.

Si \mathbf{q} denota la velocidad de la célula en el tumor y $S(x, y, z, t)$ el índice de pérdida en un punto dentro del tumor, entonces la conservación de la masa puede escribirse como

$$\nabla \cdot \mathbf{q} = -S. \quad (4.5)$$

El índice de pérdida celular S se modela de la siguiente manera. La pérdida de células debido a la apoptosis (muerte celular), se produce sólo en las regiones proliferante y quiescente y ocurre con índice constante S_1 . La pérdida de células debida a necrosis ocurre según el índice constante S_2 . En términos de la función de paso de Heaviside H , S puede ser escrita como:

$$S(x, y, z, t) = S_1 H(|\mathbf{r}| - |\mathbf{r}_N|) + S_2 H(|\mathbf{r}_N| - |\mathbf{r}|) \quad (4.6)$$

donde \mathbf{r}_N es un punto de la superficie de la región necrótica $\Gamma_N = 0$. La ecuación para la concentración de nutrientes σ , la cual se supone que está en equilibrio difusivo, es:

$$-\Delta\sigma = 0, \quad \text{fuera y dentro del tumor.}$$

Hay varios problemas que pueden ser investigados con este modelo, incluyendo el efecto de una fuente cercana de nutrientes o de la presencia de otra colonia de células tumorales. También es de importancia examinar el efecto de la presencia de un muro impermeable (por ejemplo, una arteria). Aquí, consideraremos que el medio circundante es muy grande en comparación con el tamaño del tumor y que hay un suministro constante de nutrientes. Así, pondremos:

$$\sigma \rightarrow \sigma_\infty \quad \text{para } |\mathbf{r}| \rightarrow \infty \quad (4.7)$$

Juntando todo lo anterior, el modelo queda como sigue:

$$\begin{cases} -\Delta P = -S & \text{en el tumor,} \\ -\Delta\sigma = 0 & \text{en el tumor y el tejido circundante,} \end{cases} \quad (4.8a)$$

Sobre la frontera $\Gamma = 0$ del tumor, se tiene:

$$P = \alpha\kappa, \quad (4.9)$$

$$\mathbf{q}_+ \cdot \hat{\mathbf{n}} = -\hat{\mathbf{n}} \cdot \nabla P + \lambda\sqrt{(\sigma - \sigma_1)}, \quad (4.10)$$

$$\mathbf{q}_+ \times \hat{\mathbf{n}} = -\nabla P \times \hat{\mathbf{n}}, \quad (4.11)$$

$$\hat{\mathbf{n}} \cdot \nabla \sigma = \mu\sqrt{(\sigma - \sigma_1)}. \quad (4.12)$$

La superficie de contorno está definida por

$$\frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{q}_+$$

y la condición inicial viene dada por

$$\mathbf{r} = \mathbf{a} \quad \text{para} \quad t = 0, \quad (4.13)$$

donde \mathbf{a} es conocido. Además, P , σ y sus derivadas parciales son continuas sobre la superficie

$$\Gamma_N = 0.$$

Finalmente,

$$\sigma = \sigma_2 \quad \text{para} \quad \Gamma_N = 0 \quad (4.14)$$

El conjunto de ecuaciones (4.8a) - (4.14) constituye un problema de contorno de frontera libre móvil difícil de resolver tanto analítica como computacionalmente. Sin embargo, para algunas configuraciones geométricas, se puede obtener una solución exacta. Este será el objeto de estudio en los párrafos siguientes.

Supongamos que el tumor es, inicialmente, una esfera de radio a y continúa creciendo como una esfera. En esta situación, se puede obtener una solución exacta. En efecto, dado que el tumor mantiene su forma esférica, la ecuación de las células proliferantes de la superficie exterior puede ser representada por

$$r = R(t),$$

donde $R(t)$ denota el radio del tumor en el tiempo t . Claramente $R(0) = a$.

Las ecuaciones (4.8a) pueden ser expresadas en coordenadas polares esféricas reducidas, debido a la simetría esférica, como:

$$\begin{cases} \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial P}{\partial r} \right) = S, & r \leq R(t), \\ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) = 0. \end{cases}$$

Para calcular la solución, tenemos que construir soluciones apropiadas en cada una de las regiones de células proliferantes y en el núcleo necrótico, respectivamente.

Región: $R_N < r \leq R$

Aquí, tenemos que resolver las ecuaciones

$$\begin{cases} \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial P}{\partial r} \right) = S_1, & R_N < r \leq R(t), \\ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) = 0. \end{cases} \quad (4.15a)$$

De aquí se deduce que

$$P = S_1 \frac{r^2}{6} + \frac{A_1}{r} + B_1$$

y que

$$\sigma = \frac{C_1}{r} + D_1, \quad (4.16)$$

donde A_1, B_1, C_1 y D_1 son independientes de r y se determinan por las condiciones de contorno. Usando la condición (4.9), se obtiene de (4.15a) que

$$S_1 \frac{R^2}{6} + \frac{A_1}{R} + B_1 = \frac{\alpha}{R}, \quad (4.17)$$

siendo la curvatura media $\kappa = \frac{1}{R}$. De (4.7) y (4.16), se tiene que

$$D_1 = \sigma_\infty.$$

Región: $0 < r \leq R_N$

En esta región, vemos que

$$\begin{cases} P = S_2 \frac{r^2}{6} + \frac{A_2}{r} + B_2, \\ \sigma = \frac{C_2}{r} + D_2. \end{cases}$$

Aquí, imponemos que tanto P como σ deben permanecer acotadas para $r \rightarrow 0$ por lo que se debe tomar $A_2 = C_2 = 0$. Sobre la frontera $r = R_N$ imponemos que

$$\begin{aligned} S_2 \frac{R_N^2}{6} + B_2 &= S_1 \frac{R_N^2}{6} + \frac{A_1}{R_N} + B_1, \\ S_2 \frac{R_N}{3} &= S_1 \frac{R_N}{3} - \frac{A_1}{R_N^2} \end{aligned} \quad (4.18)$$

y también

$$C_1 = (\sigma_2 - \sigma_\infty)R_N,$$

$$D_2 = \sigma_2.$$

En principio, ahora se tiene suficiente información para calcular A_1, A_2, B_1 y B_2 , en función de R_N .

Ya que $A_2 = 0$, las tres ecuaciones dadas por (4.17) y (4.18) pueden ser resueltas para A_1, B_1, B_2 . Ahora la cuestión importante es determinar cómo evoluciona la frontera del tumor $r = R(t)$ en el tiempo. Para ello, se necesita hacer uso de las ecuaciones (4.10) y (4.4). Primero, combinamos (4.10) y (4.12) para obtener

$$q = -\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{\lambda}{\mu} \frac{\partial \sigma}{\partial r}$$

con $r = R(t)$, lo cual combinado con (4.4) da la evolución

$$\frac{dr}{dt} = -\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{\lambda}{\mu} \frac{\partial \sigma}{\partial r} \quad (4.19)$$

De (4.18), obtenemos que

$$A_1 = (S_1 - S_2) \frac{R_N^3}{3}.$$

Sabiendo A_1 , podemos usar la ecuación (4.17) para encontrar B_1 :

$$B_1 = \frac{\alpha}{R} - S_1 \frac{R^2}{6} (S_1 - S_2) \frac{R_N^3}{3R}$$

Con A_1 y B_2 , la primera ecuación (4.18) puede ser usada para hallar B_2

$$\begin{aligned} B_2 &= \frac{\alpha}{R} - S_1 \frac{R^2}{6} - (S_1 - S_2) \frac{R_N^2}{3R} + (S_1 - S_2) \frac{R_N^2}{2} = \\ &= \frac{\alpha}{R} - S_1 \frac{R^2}{6} + (S_1 - S_2)(3R - 2R_N) \frac{R_N^2}{3R} + (S_1 - S_2) \frac{R_N^2}{6N}. \end{aligned}$$

Habiendo determinado todas las A_i, B_i, C_i, D_i , $i = 1, 2$, podemos sintetizar la presión y la distribución de los nutrientes en cada una de las siguientes regiones como sigue:

Region: $R_N < r \leq R$:

$$\begin{aligned} P &= \frac{\alpha}{R} - \frac{S_1}{6}(R^2 - r^2) + (S_1 - S_2) \frac{R_N^3}{3} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{R} \right), \\ \sigma &= \frac{(\sigma_2 - \sigma_\infty)}{r} R_N + \sigma_\infty. \end{aligned} \quad (4.20)$$

Region: $0 < r \leq R_N$:

$$\begin{aligned} P &= \frac{\alpha}{R} + S_2 \frac{r^2}{6} - S_1 \frac{R^2}{6} + (S_1 - S_2) \frac{R_N^2}{6R} \frac{R_N^2}{6R} (3R - 2R_N), \\ \sigma &= \sigma_2. \end{aligned}$$

Para determinar la evolución de la frontera exterior, $R(t)$, sustituimos la ecuación (4.20) en (4.19) para deducir que

$$\frac{dR}{dt} = -S_1 \frac{R}{3} + (S_1 - S_2) \frac{R_N^3}{3R^2} - \frac{\lambda}{\mu} (\sigma_2 - \sigma_\infty) \frac{R_N}{R^2}. \quad (4.21)$$

Esta ecuación diferencial ordinaria no lineal puede ser resuelta numéricamente.

En efecto, podemos encontrar R_N en términos de R usando (4.20) en (4.12) para obtener la ecuación cuadrática

$$(\sigma_\infty - \sigma_2)^2 R_N^2 + \mu^2 (\sigma_\infty - \sigma_2) R^3 R_N - \mu^2 (\sigma_\infty - \sigma_1) R^4 = 0,$$

la cual tiene como solución positiva

$$R_N = \frac{-\mu^2 R^3 + \mu R^2 \sqrt{\mu^2 R^2 + 4(\sigma_\infty - \sigma_1)}}{2(\sigma_\infty - \sigma_2)}. \quad (4.22)$$

Finalmente, el modelo queda determinado por la solución del problema de

Cauchy

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = -S_1 \frac{R}{3} + (S_1 - S_2) \frac{R_N^3}{3R^2} - \frac{\lambda}{\mu} (\sigma_2 - \sigma_\infty) \frac{R_N}{R^2}, & t \in (0, T), \\ R(0) = R_0, \end{cases}$$

siendo

$$\sigma = \begin{cases} \frac{(\sigma_2 - \sigma_\infty)}{r} R_N + \sigma_\infty, & r > R_N \\ \sigma_2, & r \leq R_N \end{cases}$$

Para la posterior representación gráfica del modelo, tendremos en cuenta que el radio de la capa quiescente viene dado por la identidad

$$R_Q(t) = R(t) - h(\sigma),$$

donde la función h viene dada por la ecuación (4.1).

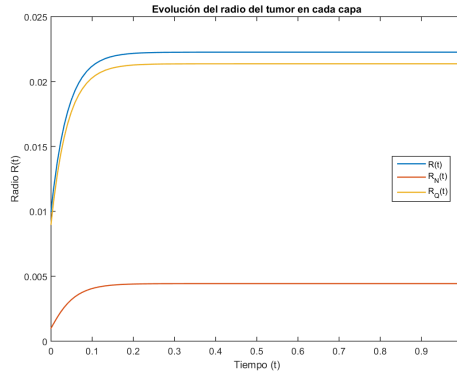


Figura 4.2: Solución numérica de (4.21), (4.22) y también la frontera exterior de la capa quiescente R_Q para los parámetros $S_1 = 60$, $S_2 = 100$ junto a $\lambda = 1$, $\mu = 10$, $\nu = 0,002$ y $\sigma_1 = 0,7$, $\sigma_2 = 0,5$, $\sigma_\infty = 1$.

4.2. Un segundo modelo que incluye inhibidores

4.2.1. Motivación

El tumor, como en el modelo 1, suponemos que tiene una estructura multicapa con células proliferantes en la capa exterior, células quiescentes en la capa central y células necróticas en el núcleo central. Las células hacia el cen-

tro del tumor carecen de nutrientes suficientes y dejan de proliferar. Dado que el tumor crece, la proporción de cada tipo de células cambia. Asumiendo que no hay incremento de oxígeno y nutrientes disponibles para el tumor, entonces, como crece, hay un incremento de la capa quiescente, la cual lleva a un descenso en la concentración mínima de nutrientes hacia el centro. Más células hacia el centro del tumor, estando carentes de nutrientes, se convierten en necróticas. Para desarrollar el modelo matemático volvemos a hacer algunos supuestos adicionales a los de la sección anterior.

- h) La concentración local de nutrientes da una medida adecuada del tipo y densidad de la célula, con altos niveles de nutrientes indicando proliferación celular y niveles más bajos que implican quiescencia y después necrosis.
- j) El tumor mantiene su estructura multicapa debido a su crecimiento.
- k) La concentración de nutrientes satisface la condición de Gibbs-Thomson en la capa exterior de células vivas proliferantes.

Ahora vamos a considerar una situación donde el crecimiento del tumor es controlado por tres factores:

- i. Un nutriente suministrado externamente, σ , el cual es suficiente para fomentar la proliferación celular.
- ii. Un anticuerpo suministrado externamente, ω , el cual puede ser considerado como un inhibidor del crecimiento del tumor.
- iii. Un segundo inhibidor suministrado externamente, β , el cual podría ser interpretado como un fármaco contra el cáncer.

La cinética reacción-difusión modela la evolución de σ , ω y β , con F_σ , F_ω y F_β sus respectivos índices de reacción. Es conocido que una escala temporal de difusión química temporal es mucho más corta que una célula de doble tiempo, así que, ya que el tumor crece, σ , ω y β se distribuyen rápidamente a través del nuevo volumen. Por tanto, asumimos que estas cantidades están en un estado de equilibrio difusivo. En otras palabras, las ecuaciones que gobiernan este proceso son:

$$0 = \nabla^2 \sigma + F_\sigma = \nabla^2 \omega + F_\omega = \nabla^2 \beta + F_\beta \quad (4.23)$$

en los cuales los coeficientes de difusión supuestos han sido incorporados en los términos de la reacción. Considerando el tumor como un fluido incomprensible, los cambios locales en la población celular debido a la proliferación y a la apoptosis celular inducirán el movimiento de las células vecinas. De manera similar al modelo 1, denotamos por $S(\sigma, \omega, \beta)$ el índice de pérdida celular en el punto dentro del tumor y denotamos a la velocidad celular por \mathbf{q} .

Aplicando la ley de conservación de la masa, obtenemos la ecuación

$$\nabla \cdot \mathbf{q} = -S(\sigma, \omega, \beta). \quad (4.24)$$

Como antes, representamos la capa exterior del tumor por $\Gamma(x, y, z, t) = 0$. La ecuación de movimiento de un punto en $\Gamma(x, y, z, t) = 0$ está dada por

$$\hat{\mathbf{n}} \cdot \frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{n}},$$

donde $\hat{\mathbf{n}}$ es el vector normal exterior a la superficie. De manera similar, definimos las fronteras $\Gamma_Q(x, y, z, t) = 0$ y $\Gamma_N(x, y, z, t) = 0$ para delimitar las capas quiescente y necrótica. Estas interfases están definidas implícitamente y crecen cuando los nutrientes σ superan los valores críticos establecidos, como hicimos en el Modelo 1. De aquí, se tiene que la quiescencia tiene lugar cuando $\sigma = \sigma_1$ y la necrosis surge cuando $\sigma = \sigma_2 < \sigma_1$. Por consiguiente, las células dejan de proliferar si $\sigma_2 < \sigma < \sigma_1$ y la muerte celular lleva a la necrosis cuando $\sigma < \sigma_2$

El siguiente paso es usar la ley de Darcy la cual relaciona la presión interna p con la velocidad \mathbf{q} mediante la ecuación

$$\mathbf{q} = -\mu \nabla p, \quad (4.25)$$

donde μ denota la movilidad de las células tumorales. Eliminando \mathbf{q} de las ecuaciones (4.24) y (4.25), obtenemos el sistema

$$\mu \nabla^2 p = S(\sigma, \omega, \beta), \quad (4.26)$$

$$\hat{\mathbf{n}} \cdot \frac{d\mathbf{r}}{dt} = -\mu \nabla p \cdot \hat{\mathbf{n}}, \quad \text{en } \Gamma(x, y, z, t) = 0. \quad (4.27)$$

Para completar el modelo, necesitamos imponer las condiciones de contorno y las condiciones iniciales. Para asegurar que σ , ω y β permanezcan en el centro del tumor, imponemos

$$\nabla\sigma = \nabla\omega = \nabla\beta = 0 \quad \text{en } (x, y, z) = (0, 0, 0).$$

Sobre la frontera $\Gamma(x, y, z, t) = 0$, imponemos:

$$\sigma = \sigma_\infty - 2\alpha\kappa, \quad \beta = \beta_\infty, \quad \omega = 0, \quad p = p_\infty.$$

Aquí, σ_∞ , β_∞ y p_∞ denotan los valores σ , β y p en el tejido externo. La condición sobre los nutrientes σ muestra que se satisface la condición de Gibbs-Thompson y donde κ denota la curvatura media en la frontera exterior del tumor. Asumiendo que el inhibidor producido internamente no se esparce más allá del tumor, establecemos $\omega = 0$ en $\Gamma(x, y, z, t) = 0$. Para asegurar la continuidad de σ , ω , β y p , junto con sus respectivas primeras derivadas en las capas interiores, especificamos que σ , ω , β , p y $\nabla\sigma$, $\nabla\omega$, $\nabla\beta$, ∇p son continuas a través de $\Gamma_Q(x, y, z, t) = 0$ y $\Gamma_N(x, y, z, t) = 0$. Finalmente, en las capas interiores están especificadas implícitamente por

$$\begin{aligned} \sigma &= \sigma_1, & \Gamma_Q(x, y, z, t) &= 0, \\ \sigma &= \sigma_2, & \Gamma_N(x, y, z, t) &= 0, \end{aligned} \tag{4.28}$$

y la condición inicial dada.

$$\Gamma(x, y, z, 0) = 0.$$

4.2.2. Análisis del modelo

El supuesto de un tumor esférico, como en el caso del Modelo 1, conlleva una serie de simplificaciones matemáticas considerables y permite un análisis explícito junto con algún conocimiento más profundo del crecimiento tumoral en fase avascular. Con simetría radial, el tumor crece como una esfera de radio $R(t)$ y curvatura media $\kappa = \frac{1}{R(t)}$. El sistema del modelo (4.23), (4.26), (4.27)

viene dado por:

$$0 = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) + F_\sigma = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \omega}{\partial r} \right) + F_\omega = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \beta}{\partial r} \right) + F_\beta, \quad (4.29)$$

$$0 = \frac{\mu}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right) - S(\sigma, \omega, \beta), \quad (4.30)$$

$$\frac{dR}{dt} = -\mu \frac{\partial p}{\partial r}, \quad \text{en } \Gamma(x, y, z, t) = r - R(t) = 0. \quad (4.31)$$

La condiciones de contorno e iniciales se convierten en:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r} = \frac{\partial \omega}{\partial r} = \frac{\partial \beta}{\partial r} = 0 \quad \text{para } r = 0 \quad (4.32)$$

$$\sigma = \sigma_\infty - 2\alpha/R(t), \quad \beta = \beta_\infty, \quad \omega = 0, \quad p = p_\infty \quad \text{para } r = R(t) \quad (4.33)$$

$$\sigma = \sigma_1, \quad \text{en } r = R_Q(t) \quad (4.34)$$

$$\sigma = \sigma_2, \quad \text{en } r = R_N(t) \quad (4.35)$$

$$r = R(0) \quad \text{está establecido} \quad (4.36)$$

Si integramos (4.30) sobre el volumen del tumor, se obtiene

$$\mu R^2 \frac{\partial p}{\partial r} = \mu \int_0^R \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right) dr = \int_0^R S(\sigma, \omega, \beta) r^2 dr.$$

Finalmente, si eliminamos p de la ecuación usando (4.31), vemos que el índice de crecimiento del tumor está gobernado por:

$$R^2 \frac{\partial R}{\partial t} = - \int_0^R S(\sigma, \omega, \beta) r^2 dr, \quad (4.37)$$

junto con las condiciones de contorno e iniciales (4.32) - (4.36).

Ahora modelamos los términos de la reacción F_ω , F_σ y F_β así como el término de pérdida S . Por simplicidad, elegimos:

$$F_\sigma = -(\lambda_0 + \lambda_1 \beta) H(r - R_N),$$

$$F_\beta = -\lambda_2,$$

$$F_\omega = \lambda_3 + H(R_N - r) - \lambda_4,$$

$$S(\sigma, \omega, \beta) = s\bar{\sigma} H(r - R_N) + s\omega H(R_N - r) - s\sigma H(r - R_Q).$$

Como antes, H denota la función de paso de Heaviside. La fórmula de F_σ asume que σ está tomada por las células proliferantes y quiescentes con índice λ_0 y degenerado por el inhibidor suministrado externamente con índice $\lambda_1\beta$. Al mismo tiempo β desciende a lo largo del tumor según λ_2 . Para F_ω , asumimos que ω se produce con índice constante λ_3 por las células necróticas y desciende según λ_4 . El índice de pérdida S se compone de tres factores:

- Pérdida celular debido a apoptosis, la cual está restringida a las capas de proliferación y quiescentes donde ocurre con índice constante $s\bar{\sigma}$ (donde s es una constante de proporcionalidad),
- Pérdida celular debido a la necrosis que ocurre con índice $s\omega$ y
- Término de producción debido a la mitosis, restringido a la capa exterior, con índice $s\sigma$.

El modelo desarrollado es flexible y puede ser usado para investigar varios aspectos del crecimiento de tumor en fase avascular. Describimos dos casos particulares: crecimiento uniforme sin quiescencia ni necrosis y con quiescencia.

En el caso del crecimiento uniforme, asumimos que $R_Q = R_N = 0$ y que no hay inhibidores de crecimiento presentes, es decir, $\beta = \omega = 0$. En este caso, la primera de las ecuaciones de (4.29) se reduce a

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - \lambda_0 = 0,$$

la cual, aplicando las condiciones de contorno (4.32), (4.33), dan:

$$\sigma = \frac{\lambda_0}{6}(r^2 - R^2) + \sigma_\infty - \frac{2\alpha}{R}. \quad (4.38)$$

De manera similar, (4.37) se reduce a

$$R^2 \frac{dR}{dt} = s \int_0^R (\sigma - \bar{\sigma}) r^2 dr,$$

que puede ser integrado para dar

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{s}{3} \left(\lambda_0 \frac{R^3}{15} + (\bar{\sigma} - \sigma_\infty)R + 2\alpha \right) \quad (4.39)$$

$$\sigma_\infty - \sigma_1 > \frac{\lambda_0 R^2}{6} + \frac{2\alpha}{R}$$

Cuando $\alpha = 0$, esta expresión da una cota superior en R con predicción quiescente cuando $R^2 \geq 6(\sigma_\infty - \sigma_1)/\lambda_0$. Cuando $\alpha > 0$ no hay cota inferior distinta de cero para R lo que puede ser interpretado como un radio de formación de núcleo. Estableciendo $d/dt = 0$ en la ecuación (4.39) se obtiene una expresión que muestra cómo el radio del tumor en estado estable depende de los parámetros del sistema. Es importante, por tanto, determinar la estabilidad de estos estados de equilibrio y, de ahí, evaluar si el tumor se convierte en maligno o no.

Supongamos ahora que consideramos la presencia de un inhibidor suministrado externamente. En esta situación β y σ están dados por:

$$\begin{aligned} \beta &= \beta_\infty - \frac{\lambda_2}{6}(R^2 - r^2), \\ \sigma &= \sigma_\infty - \frac{2\alpha}{R} - \frac{\lambda_0}{6}(R^2 - r^2) - \frac{\lambda_1}{6} \left(\beta_\infty - \frac{\lambda_2 R^2}{6} \right) (R^2 - r^2) - \frac{\lambda_1 \lambda_2}{120} (R^4 - r^4). \end{aligned}$$

y la ecuación diferencial ordinaria gobernada por R se convierte en

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{sR}{3} \left(\frac{\lambda_0 R^2}{3} - (\sigma_\infty - \bar{\sigma}) + \frac{2\alpha}{R} \right) - \frac{s\lambda_1 R^3}{45} \left(\beta_\infty - \frac{2\lambda_2 R^2}{21} \right).$$

Luego, de manera compacta, el modelo en presencia de un inhibidor β , queda determinado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dR}{dt} = -\frac{sR}{3} \left(\frac{\lambda_0 R^2}{3} - (\sigma_\infty - \bar{\sigma}) + \frac{2\alpha}{R} \right) - \frac{s\lambda_1 R^3}{45} \left(\beta_\infty - \frac{2\lambda_2 R^2}{21} \right), \quad t \in (0, T) \\ \beta = \beta_\infty - \frac{\lambda_2}{6}(R^2 - r^2) \\ \sigma = \sigma_\infty - \frac{2\alpha}{R} - \frac{\lambda_0}{6}(R^2 - r^2) - \frac{\lambda_1}{6} \left(\beta_\infty - \frac{\lambda_2 R^2}{6} \right) (R^2 - r^2) - \frac{\lambda_1 \lambda_2}{120} (R^4 - r^4) \\ R(0) = R_0 \\ R_N = R_Q = 0 \end{array} \right.$$

Una vez más, para validar la no quiescencia, pedimos que $\sigma(0, t) > \sigma_1$ y, atendiendo a las expresiones para σ , β y dR/dt , vemos que

$$\sigma(0, t)|_{\beta>0} = \sigma(0, t)|_{\beta=0} - \frac{\lambda_1 R^2}{6} \left(\beta(0, t) + \frac{\lambda_2 R^2}{20} \right) < \sigma(0, t)|_{\beta=0}$$

y que

$$\left(\frac{3}{sR} \frac{dR}{dt} \right)_{\beta>0} = \left(\frac{3}{sR} \frac{dR}{dt} \right)_{\beta=0} - \frac{\lambda_1 R^2}{15} \left(\beta(0, t) + \frac{\lambda_2 R^2}{14} \right) < \left(\frac{3}{sR} \frac{dR}{dt} \right)_{\beta=0}$$

Por consiguiente, se deduce que la concentración mínima de nutrientes se reduce cuando el inhibidor externo está presente y la quiescencia se inicia más rápidamente. Ahora consideramos el caso en el que el tumor se compone de una capa externa de proliferación y una capa quiescente interna.

Sin inhibidor suministrado externamente, $\beta = 0$, encontramos que $\sigma(r, t)$ satisface (4.38) y $R(t)$ satisface la ecuación diferencial ordinaria

$$\frac{R^2}{s} \frac{dR}{dt} = -\frac{1}{3} \left(\frac{\lambda_0}{15} - (\sigma_\infty - \bar{\sigma}) + \frac{2\alpha}{R} \right) (R^3 - R_Q^3) + \frac{\lambda_0 R_Q^3}{30} (R^2 - R_Q^2) - \frac{\bar{\sigma} R_Q^3}{3},$$

con la condición $\sigma(0, t) > \sigma_2$ para asegurar la existencia de soluciones no necróticas. El radio de quiescencia $R_Q(t)$ está determinado implícitamente por la condición $\sigma(R_Q, t) = \sigma_2$. Esto es

$$\sigma_2 = \sigma_\infty - \frac{2\alpha}{R} - \frac{\lambda_0}{6} (R^2 - R_Q^2).$$

Bibliografía

- [1] MASON. J, *A stochastic Markov chain model to describe cancer metastasis*. Thesis (Ph.D.)-University of Southern California, 2013.
- [2] JERÉZ. S, CAMACHO. A, *Bone metastasis modeling based on the interactions between the BMU and tumor cells*. J. Comput. Appl. Math. 330, (2018).
- [3] BELLMAN.R, *Mathematical Methods in Medicine*. World Scientific, Singapore, 1983.
- [4] BREZIS. H, *Análisis Funcional*. Alianza Universidad Textos, Madrid, 1984.
- [5] HAHNFELDT. P, PANIGRAPHY. D, FOLKMAN. J, HLATKY. L, *Tumor development under angiogenic signaling*. Cancer research, 59, n°19, 1999.
- [6] BENZEKRY. S, ANDRÉ. N, BENABDALLAH. A, CICCOLINI. J, ERLINGER. A, HUBERT. F, *Modeling the impact of anticancer agents on metastatic spreading*. Mathematical Modelling of Natural Phenomena, 7, n°1, 2012.
- [7] BENZEKRY. S, CHAPUISAT. G, CICCOLINI. J, FALVRE. C, HUBERT. F, BARBOLOSI. D, *A new mathematical model for optimizing the combination between antiangiogenic and cytotoxic drugs in oncology*. Comptes Rendus Mathematiqu, 350, n°1-2, 2012.
- [8] JONES. S. D, PLANK. J. M, SLEEMAN. D. B, *Differential equations and mathematical biology*. Chapman and Hall/CRC Mathematical and Computational Biology Series, second edition, London, UK, 2009.