



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MATEMÁTICA

MODELAMIENTO Y SIMULACIÓN NUMÉRICA  
DEL CRECIMIENTO DE TUMORES Y DE ALGUNAS TERAPIAS  
ANTITUMORALES

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL  
MATEMÁTICO

CRISTÓBAL SEBASTIÁN QUIÑINAO MONTERO

PROFESOR GUÍA:  
CARLOS CONCA ROSENDE

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:  
PATRICIO CUMSILLE ATALA  
ZIOMARA GERDTZEN HAKIM

SANTIAGO DE CHILE  
DICIEMBRE 2010

RESUMEN DE LA MEMORIA  
PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
INGENIERO CIVIL MATEMÁTICO  
POR: CRISTÓBAL QUIÑINAO M.  
FECHA: XX/XX/2010  
PROF. GUIA: Sr. CARLOS CONCA ROSENDE

## MODELAMIENTO Y SIMULACIÓN NUMÉRICA DEL CRECIMIENTO DE TUMORES Y DE ALGUNAS TERAPIAS ANTITUMORALES

Considerando la importancia del cáncer en Chile y en el mundo, es necesario planear estrategias para estudiar y controlar esta enfermedad. Sin embargo, es difícil tener un pronóstico y tratamiento precisos del cáncer, debido a la complejidad del crecimiento de tumores y a la respuesta altamente variable de paciente en paciente. Por esta razón, es necesaria la identificación de biomarcadores del cáncer y su simulación numérica en un modelo apropiado para este sistema biológico.

El objetivo del presente trabajo es proponer un nuevo modelo matemático multiescala, lo suficientemente estable con respecto a los valores de los parámetros, y lo suficientemente robusto para predecir el crecimiento de tumores acoplado con angiogénesis tumoral y con el uso de terapias antineoplásicas.

A partir de trabajos anteriores del tema se obtienen las hipótesis esenciales que describen la evolución de la enfermedad y con esto se propone un sistema de ecuaciones en derivadas parciales que incorpora las nociones de quimiotaxis de manera de describir la competencia entre el déficit de nutrientes y la aparición de nuevos vasos sanguíneos. Los efectos de una terapia mixta son también uno de los ejes centrales de la modelación, lo cual se hace basado en protocolos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration.

Desde el punto de vista de la calibración del modelo se puede establecer que dos de tres estimadores se ajustan a la literatura actual (tiempo de explosión de la neoplasia y distribución de capas celulares), mientras que las diferencias en el tercero de ellos (total de células en la neoplasia) se puede justificar por la inclusión de las densidades de células que forman los vasos sanguíneos en el balance de masas. Respecto a los resultados se establece que efectivamente el tratamiento retrasa la vascularización de la enfermedad, pero, que los efectos de químicos antiproliferación no se ajustan a la realidad dejando un margen de mejora de las ecuaciones.

Se deja explícito que mediante la experimentación real con cantidades celulares el modelo puede ser contrastado y evaluado de mejor manera, sin embargo, los resultados permiten decir que se va por un camino correcto para entender desde un prisma matemático la enfermedad.

*...nuestro miedo más profundo es el de ser poderosos más allá de toda medida.  
Es nuestra luz, no nuestra oscuridad, lo que nos asusta...*

*...gracias por haberme impulsado a continuar...*

---

# Índice general

---

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
1.1. Las Distintas Escalas en los Modelos . . . . .	7
<b>2. CONSIDERACIONES BIOLÓGICAS</b>	<b>9</b>
2.1. El Ciclo Celular . . . . .	9
2.2. El Cáncer y El Ciclo Celular . . . . .	10
2.3. Duración del Ciclo Celular . . . . .	13
2.4. Evolución de la Enfermedad . . . . .	13
2.5. Tratamientos Contra el Cáncer . . . . .	15
<b>3. ESTADO DEL ARTE</b>	<b>16</b>
3.1. Modelos en Ecuaciones en Derivadas Ordinarias . . . . .	16
3.2. Modelos Estocásticos . . . . .	22
3.3. Modelos Espaciales para Crecimiento de Tumores Avasculares . . . . .	24
3.3.1. Modelo 1-Dimensional . . . . .	24
3.3.2. Modelo Visco-Elástico . . . . .	25
<b>4. LAS ECUACIONES DEL MODELO</b>	<b>28</b>
4.1. Generalidades de las Ecuaciones en Derivadas Parciales . . . . .	28
4.2. El Modelo . . . . .	30
<b>5. IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA DE LAS ECUACIONES</b>	<b>39</b>
5.1. Ecuaciones Hiperbólicas . . . . .	40

5.2. Ecuaciones Parabólicas . . . . .	45
5.2.1. Sobre las condiciones de borde y evaluaciones límites . . . . .	48
5.3. Ecuación para el Potencial . . . . .	48
<b>6. SIMULACIONES NUMÉRICAS</b>	<b>51</b>
6.1. Coeficientes del Sistema . . . . .	51
6.2. Calibración del Modelo . . . . .	54
6.3. Evolución del Sistema en Ausencia de Tratamiento . . . . .	56
6.4. Evolución del Sistema en Presencia de Tratamiento . . . . .	58
6.5. Influencia de la Quimioterapia en las Simulaciones . . . . .	62
6.6. Los Efectos de la Terapia . . . . .	66
6.6.1. La dosis de medicamento anti-angiogénico . . . . .	66
6.6.2. El tiempo de inclusión de medicamentos . . . . .	66
<b>7. CONCLUSIONES Y PROBLEMAS ABIERTOS</b>	<b>70</b>

# CAPÍTULO 1

---

## INTRODUCCIÓN

---

El cáncer o neoplasia es una enfermedad incluso más antigua que el ser humano. Se ha documentado la presencia de ésta anomalía en fósiles de dinosaurios, en seres humanos antiguos (referencias en papiros egipcios y grabados de la cultura Inca), en animales como sapos, serpientes y otros metazoos, e incluso en árboles y plantas.

Un ejemplo claro de la antigüedad de dicha enfermedad es la etimología de la palabra cáncer, la cual se remonta a la época de Hipócrates (aproximadamente 460 A.C) como una deformación del término Karkinos: personaje mitológico que corresponde a un cangrejo que ayudó a Hydra en su batalla con Herácles. Esta interpretación es alusiva a la forma de la neoplasia de mama la cual se presenta como una masa central con prolongaciones que la fijan al tejido sano.

Según el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile, en su libro de Estadísticas de Natalidad y Mortalidad del año 2000 [11], el total de muertes registradas durante dicho periodo fue de 78814, de las cuales 19059 fueron causadas por neoplasias, es decir, un 24,18 % y sólo fueron superadas por las enfermedades al sistema circulatorio las cuales alcanzaron un número de 21958, o un 27,86 %.

Como es de esperar, al ser una enfermedad degenerativa, los grupos de adultos por sobre los 45 años fueron los más afectados, constituyendo un total de 17612 o sea un 92,4 %. Este hecho redundante en que el cáncer ocupe el séptimo puesto en importancia de enfermedades según el indicador AVISA que mide la pérdida de años de salud, es decir, la competencia entre los años de vida perdidos por muerte prematura (AVPM) y los años vividos por discapacidad (AVD) [10].

En la Tabla 1.1 se puede apreciar la distribución de muertes en Chile según rangos de edad y sexo, y los respectivos datos para las que fueron producidas por neoplasias para el año 2000. Es de suma importancia entender que estos abultados números, y considerando las

	Grupos de Edad (Años)							
	TOTAL	-1	1 a 9	10 a 19	20 a 44	45 a 64	65 a 79	80 o más
Todas las Causas	78814	2336	746	986	7357	15970	26573	24846
Hombres	42970	1263	445	671	5371	10020	15046	10154
Mujeres	35844	1073	301	315	1986	5950	11527	14692
Neoplasias	19059	16	103	119	1209	5218	8012	4382
Hombres	9702	7	65	68	543	2545	4385	2089
Mujeres	9357	9	38	51	666	2673	3627	2293

Cuadro 1.1: *Defunciones según grupos de edad y Sexo, año 2000*

proyecciones hechas por el Gobierno para la presente década, las iniciativas para entender la evolución del cáncer revisten una trascendencia tanto para el ámbito científico, como para el desarrollo de políticas públicas.

## 1.1. Las Distintas Escalas en los Modelos

La evolución de los tumores es un proceso altamente complejo, que involucra distintos procesos presentes en organismos vivos los cuales suceden en distintas escalas. Desde el estudio de los pequeños cambios en el genoma, las anomalías en los múltiples puntos de control del ciclo celular, la agrupación de células en forma de neoplasias sólidas, la invasión de tejidos circundantes y hasta la aparición de angiogénesis y metástasis. Muchos subprocesos forman parte y deben ser considerados por separado para lograr el objetivo de entender correctamente el sistema.

Desde el punto de vista del modelador los fenómenos que suceden a un nivel intracelular son estudiados en una escala microscópica. Ejemplos de dichos sucesos son la síntesis y degradación de ADN, la expresión de genes y genotipo, las alteraciones al ciclo celular con sus correspondientes cambios químicos, la activación y blindaje de receptores, y todos los procesos normales de alimentación, respiración y reproducción celular.

Luego viene la escala mesoscópica que se preocupa de las interacciones entre las células y por consiguiente toma en cuenta los promedios de progresión y activación de poblaciones celulares, es decir, la invasión de células cancerígenas en tejidos compuestos por endotelio, macrófagos, linfocitos y otros; y de los procesos de intravasación y extravasación: inclusión y escape de las drogas fuera de la vena y dentro de la piel.

Finalmente se encuentra la escala macroscópica, la cual se estudia mediante las herramientas de medios continuos, pues se ocupa del estudio de los tejidos. Es en este nivel donde se enmarcan las ecuaciones de reacción-difusión y de la mecánica. Respuestas entre tejidos, migración y convección celular, metástasis y transiciones de fases son los ejemplos clásicos

que se estudian a este nivel.

Como es natural, las variaciones en alguno de los niveles inferiores afecta directamente las condiciones del siguiente de ellos, y lo mismo sucede a la inversa, pues cambios en la configuración de nutrientes a nivel macroscópico redundan en procesos de intravasación y por ende en las condiciones del ciclo celular. Es por esto que aparecen los modelos multiescala que tienen en consideración los distintos niveles descritos y que son el centro del trabajo que se describirá en los siguientes capítulos.

Desde ya hace varios años los matemáticos han brindado múltiples aproximaciones para el problema en forma de modelos fenomenológicos. Desde simples EDO's que describen el crecimiento del radio de una esfera cancerígena en exceso de nutrientes, pasando por esquemas más complejos que abarcan los tumores heterogéneos y edad celular, casi todas las áreas de la matemática han dicho presente. Es así como se tienen aproximaciones deterministas, estadísticas, probabilísticas e incluso algunos modelos discretos que incluyen las ideas anteriores.

El enfoque que se utiliza en el presente trabajo está basado en consideraciones mecánicas y por ende principalmente utiliza el enfoque macroscópico, donde las distintas funciones utilizadas se entenderán como concentraciones de las distintas especies en el dominio computacional. También incluye el nivel mesoscópico para computar la velocidad de convección de las distintas cantidades, y por último incluye algunas aproximaciones de los procesos de extravasación que se han mencionado.

Un punto crucial que se detallará es la inclusión del proceso de angiogénesis mediante distintas variaciones de ecuaciones que describen procesos de quimiotaxis, para terminar con una discusión sobre los llamados tratamientos anti-invasivos mixtos que se detallarán en el siguiente capítulo.

En el Capítulo 2 del presente trabajo se describirán los aspectos biológicos necesarios para entender el problema, mientras que en el Capítulo 3 se expondrán distintos modelos que se han propuesto hasta hoy. En los Capítulos 4 y 5 se describirá el núcleo de la presente memoria los cuales corresponden al sistema de ecuaciones en derivadas parciales y su correspondiente implementación numérica. También se incluyen algunos resultados analíticos que ayudan a la comprensión del algoritmo numérico utilizado.

El Capítulo 6 se centra en la discusión de los parámetros utilizados y sobre los resultados para distintas configuraciones iniciales. En el Capítulo 7 o de Conclusiones se exponen los pasos a seguir y algunas alternativas que nacieron como líneas de investigación para futuros proyectos.



### CONSIDERACIONES BIOLÓGICAS

---

#### 2.1. El Ciclo Celular

Antes de describir correctamente el cáncer, y los procesos derivados de ésta enfermedad, es necesario tener claro el proceso natural de propagación de una célula sana, el cual se conoce como ciclo celular.

*El ciclo de división celular es, por definición, la secuencia de eventos que llevan a la reproducción de la célula [22].* La reproducción del organismo en cuestión puede ser directa, como sucede con las entidades unicelulares donde a partir de una célula madre nacen dos células hijas genéticamente idénticas las cuales después de madurar se convierten en dos organismos distintos; o indirecta, como sucede en los organismos pluricelulares donde la división celular sólo es un paso intermedio para la reproducción de la especie. En este último tipo de organismos, la división celular también cumple un rol trascendente en el reemplazo de células perdidas por efectos del tiempo, agresiones externas o simplemente mal funcionamiento.

Es importante retener en mente el hecho que en las células que forman los tejidos de los organismos vivos o células somáticas, el contenido genético del producto de la división celular es una copia exacta del de la célula madre, y lo mismo sucederá con las características funcionales y estructurales de los descendientes, proceso que seguirá inalterado a menos que se produzcan mutaciones. Para el correcto fin de este propósito *es necesario que a nivel microscópico se coordinen una serie de procesos que dan forma al denominado sistema de control del ciclo celular [22] y cuyas fallas serán fundamentales en la aparición del cáncer.*

Respecto de este mecanismo de control, es necesario mencionar que su evolución a través del tiempo ha llevado a una perfección difícil de entender. Un ejemplo de lo anterior dicta que la división celular sucede en etapas bien determinadas, que hacen que el sistema de control sea

independiente de lo que se controla y que detiene las etapas de reproducción de ser necesario.

Como es sabido, una primera caracterización de las células consiste en la presencia de núcleo delimitado o eucariontas, y la procariontas o con un núcleo difuminado en el citoplasma. En las primeras, que son las que se incluyen en la presente investigación, la serie de subprocesos que son necesarios para la correcta división celular son conocidos, en conjunto, como ciclo celular, el cual se divide a grandes rasgos en interfase y mitosis.

- **Interfase:** Consiste en la serie de subprocesos que tienen como fin la preparación de la célula madre para la división propiamente tal.

La interfase comienza con la etapa G1 que se caracteriza por una alta actividad bioquímica. En este proceso la célula incrementa el material enzimático, duplica los organelos y otras estructuras que pertenecen al citoplasma aumentando de tamaño.

Si el sistema de control recibe señales externas que codifiquen que la célula no necesita duplicarse (por ejemplo, un tejido muscular o esquelético en estado de reposo) puede pasar a un estado de senescencia denominado G0.

Posterior al estado G1 comienza uno de los procesos más importantes del ciclo y que determina si la división fue exitosa o no llamado fase S. Esta fase consiste en la duplicación del material genético, la condensación de éste en forma de cromosomas y cromátidas. Finalmente se produce la fase G2, la cual consiste en la organización interna y preparación para la división.

- **Mitosis:** Corresponde a la división nuclear y celular, donde la primera es propiamente dicho la mitosis y la segunda es conocida como citodiéresis. En conjunto ambas etapas se denominan Fase M del ciclo celular y terminan para dar paso a una nueva interfase.

En la Figura 2.1 se presenta un esquema con el orden cíclico de este proceso natural, el cual en condiciones normales se regula por la acción de la etapa G0.

## 2.2. El Cáncer y El Ciclo Celular

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento anormal del número de células. La progresión de esta enfermedad es un proceso dirigido por la acumulación gradual de mutaciones génicas, el cual aumenta la actividad de las proteínas regulatorias que estimulan la proliferación celular y disminuye la actividad de las proteínas que naturalmente la restringen [22].

Una agrupación de células que tengan en común características funcionales definen lo que se conocerá como tejido. En un organismo complejo como el ser humano, cada tejido tiene un tamaño óptimo, el cual está basado en las necesidades del cuerpo y se regula por la acción de señales químicas y mecánicas externas. Para alcanzar y mantener el tamaño y forma óptimas,

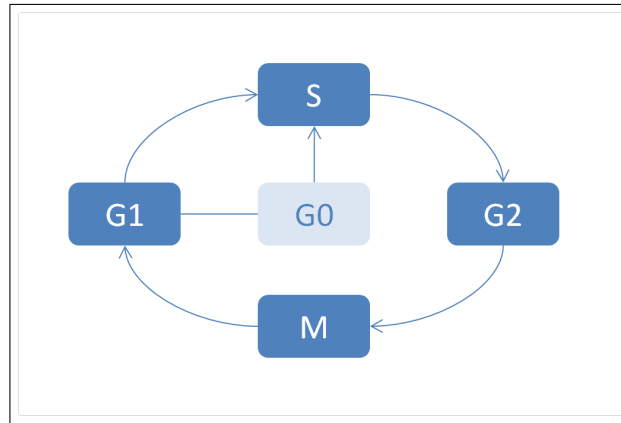


Figura 2.1: *(Etapas del ciclo celular en las células eucariontes)* El ciclo comienza con la división de organelos celulares y consiguiente aumento del tamaño de la célula en la fase G1. Luego se puede entrar en una fase G0, de reposo o a la duplicación del material genético en la fase S. La fase G2 se encarga de la organización interna de la célula para la correcta división que ocurre durante la etapa M.

el control del ciclo celular juega un rol fundamental, y la asociación de las células permite que no se invadan los tejidos circundantes.

El cáncer tiene como característica principal la disminución de la efectividad de las señales que detienen la proliferación, generando tejidos, que adelante llamaremos neoplasias, que resultan agresivos y que crecen descontroladamente. Más aún, la acumulación de mutaciones, hace a las células neoplásicas más resistentes y por ende no mueren cuando deben. En los casos conocidos como neoplasias malignas, la diferenciación genera células monstruosas que adquieren la capacidad de segregarse invadiendo nuevos tejidos y dando paso al proceso de metástasis.

Desde un punto de vista evolucionista, es posible decir que las células cancerígenas confieren al tumor una ventaja genética que redunde en su mayor competitividad en la selección natural. Su mayor actividad bioquímica produce que tengan mayor necesidad de nutrientes generando que el ambiente sea menos propicio para el desarrollo de células sanas. La mayor parte de los cánceres comienza con una simple mutación genética lo cual permite a la célula defectuosa generar descendientes más vigorosos que los demás del tejido. Como ya se mencionó, los nuevos descendientes serán virtualmente clones de la célula defectuosa, originando una proliferación exponencial de la mutación original.

Para hacer más complejo el panorama, la acción acumulada que produjo la mutación original genera que con el paso del tiempo nuevas mutaciones afecten a las células cancerígenas, lo cual redunde en el incremento de la capacidad de proliferación y descontrol sobre los mecanismos de regulación del ciclo celular. Es sabido que la mayor parte de los cánceres se componen de entre seis y diez mutaciones independientes, las cuales se acumulan en la etapa de crecimiento inicial por décadas [22].

Los tres cambios principales en células tumorales son:

1. El crecimiento y división a una tasa inapropiadamente alta. Esto sucede pues pierden la necesidad de factores que estimulen la mitosis, y aumentan la resistencia a los factores extracelulares que inhiben la proliferación y la diferenciación.
2. Están preparadas para resistir condiciones ambientales donde las células sanas normalmente mueren, esto se traduce en la supervivencia a niveles extremos de hipoxia y apoptosis.
3. Normalmente la cantidad de veces que una célula puede dividirse está determinada por la degeneración de los denominados telómeros<sup>1</sup>, característica que se pierde en las células cancerígenas.

Con la aparición de una neoplasia, la cual inicialmente es no-letal o benigna, aumentan las necesidades de nutrientes por parte del tejido original con la correspondiente disminución de la tasa de proliferación, y se produce la angiogénesis: secreción de señales químicas que potencian la formación de nuevos capilares y vasos sanguíneos a través de la activación de células epiteliales, que inicialmente se encuentran en estado G0. El resultado de este proceso es el aumento de la tasa de proliferación y eventualmente de escape de las células del núcleo original generando nuevos tumores, o metástasis. Es en este estado cuando se cambia la denominación del cáncer para hablar de neoplasia maligna y la cual reduce drásticamente las expectativas de supervivencia del enfermo.

En la Figura 2.2, se aprecia un esquema de cómo evolucionarían las células tumorales, partiendo de una simple mutación en una de ellas y la aparición final de la metástasis.

Según [19] hay un mecanismo de doble-impacto en la carcinogénesis, y es según la hipótesis “two-hit”, el proceso responsable de una gran cantidad de cánceres. Los genes involucrados son llamados genes tumor supresores (TSG), son los encargados de limitar el crecimiento descontrolado de las células e incluso de inducir la muerte de las mismas. Se han encontrado una gran cantidad de ellos dependiendo del tipo de neoplasia, sólo como ejemplo se mencionará el gen Rb presente en la retinoblastoma, y los genes BRC1 y BRC2 presentes en el cáncer de mama [19].

El proceso de mutaciones puede ser descrito a nivel microscópico mediante el siguiente diagrama

$$A_{(1)} \rightarrow^u B_{(r)} \rightarrow^{u_1} C_{(R)}$$

Donde se tiene la presencia de un gen  $A$  que es el que presentará mutaciones,  $B$  representa el fenotipo con una sola copia del TSG desactivado y  $C$  no tiene copias funcionales de TSG. Este proceso da paso a un interesante modelo estocástico que se detallará en el siguiente capítulo.

---

<sup>1</sup>Estructura repetitiva del final de los cromosomas de una célula eucarionte que habilita al ADN para ser completamente replicado y que mantiene la integridad del mismo [22].

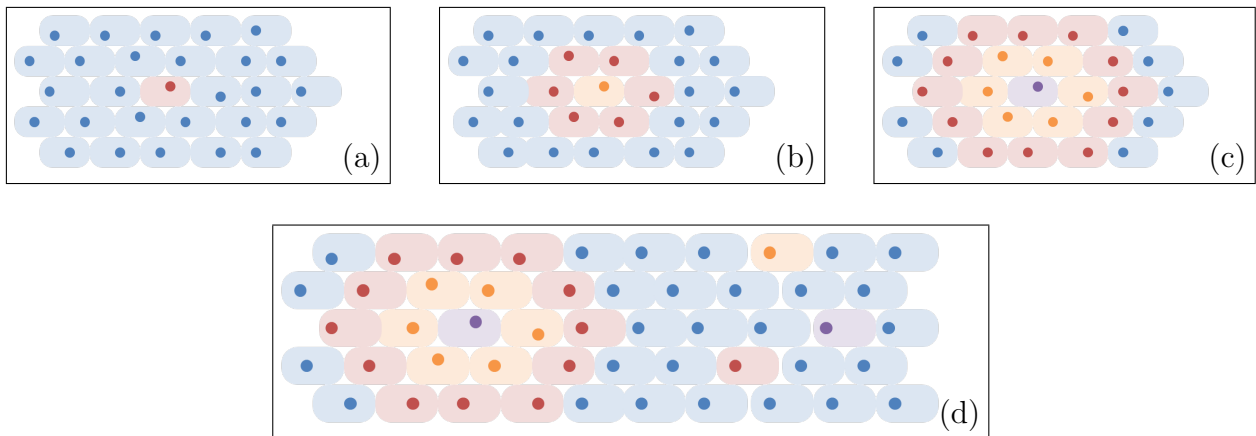


Figura 2.2: (Etapas en un cáncer) (a) Inicialmente se presenta una simple célula afectada con una mutación que hace su regulación del ciclo celular menos efectiva. (b) La mutación original se propaga mediante la mitosis y aparece un nuevo tipo de células más resistentes a las condiciones ambientales extremas. (c) El tumor llega a un tamaño crítico y se produce la angiogénesis. (d) Las células se separan de la neoplasia generando nuevos tumores.

### 2.3. Duración del Ciclo Celular

Para poder acotar las escalas de tiempo que se utilizarán en lo que sigue del trabajo, es imprescindible tener en consideración la duración de las etapas del ciclo celular.

La duración del ciclo de división celular presenta variaciones importantes según el tipo de tejido implicado y según el organismo considerado (Cuadro 2.1). De hecho el mecanismo para medir la duración del ciclo celular es altamente indirecto y asume varias hipótesis estadísticas. En general se pueden asumir tres tipos de células diferenciadas entre sí según la especialización que presentan: es así como las células con baja especialización, como las que conforman la piel y los capilares sanguíneos, tienen la capacidad de reproducirse rápidamente lo cual resulta evidentemente positivo para el organismo, pues en ambos ejemplos anteriores una simple herida requiere de una recuperación en un intervalo de tiempo limitado. La segunda clase usualmente no se divide, pues se encuentran en estado G0, pero según estímulos apropiados puede entrar nuevamente en el ciclo celular; ejemplos de este tipo son las células que conforman el hígado y los glóbulos blancos. El tercer tipo, o células con alta especialización estructural, normalmente pierden su capacidad de división. Un ejemplo clásico de esta última clase son las neuronas y las células musculares [20].

### 2.4. Evolución de la Enfermedad

Además de las consideraciones de mutación genética, el cáncer es posible estudiarlo según sus efectos sobre el organismo los cuales didácticamente se pueden dividir en las fase inicial

Interfase			Mitosis	Total
G1	S	G2	M	
5 horas	7 horas	3 horas	1 hora	16 horas

Cuadro 2.1: *Duración Media del Ciclo de División Celular.*

avasascular, seguida de la fase vascular de crecimiento. Es importante resaltar que los procesos son continuos y no existe una clara diferenciación entre unos y otros in vivo. Durante la fase temprana de crecimiento, el oxígeno y los nutrientes son entregados a las células tumorales, así como los productos de desecho son eliminados desde las mismas, vía un mecanismo de difusión desde y hacia los vasos sanguíneos próximos, y bajo estas condiciones las células tumorales proliferan rápidamente consumiendo más nutrientes que las células del tejido en donde se hospedan [6].

Considerando que los tejidos sanos tienen una tensión de oxígeno de aproximadamente un 7% ( $53\text{mmHg}$ ) y que la distancia de difusión de este gas en tejidos es de  $\sim 100\mu\text{m}$  [14], el crecimiento tumoral es limitado en tamaño [26] y mantenido durante un corto periodo de tiempo. Bajo estas condiciones, el compartimiento neoplásico rápidamente supera la distancia de difusión del oxígeno y llega a sufrir una falta de éste gas hasta niveles de hipoxia. Así, la tensión de oxígeno en un tumor puede ir desde el rango fisiológico ( $\sim 7\%$ ) a una hipoxia severa ( $< 1\%$  de oxígeno) o inclusive ser anóxico (muerte celular por falta de oxígeno) [14].

En la hipoxia severa, es común encontrar áreas de necrosis, lo cual es otra característica común de los tumores sólidos. Además, usando un modelo novedoso de estudio de células individualizadas en monocapas de cultivos de células tumorales expuestas a un medio deficiente de nutrientes, se ha mostrado que la limitación de glucosa y oxígeno genera células quiescentes en la periferia de la placa de cultivo [17]. En este sentido, es importante conocer que el crecimiento de células quiescentes puede llevar a la recidiva y metástasis tumoral, los cuales son fenómenos que en último término son la principal causa de muerte por cáncer [23],[9].

La respuesta inmediata a la baja tensión de oxígeno es la estabilización del factor inducido por la hipoxia (HIF) [23]. De hecho, una de las evidencias indirectas relacionadas con la disponibilidad de oxígeno en el tumor es la cuantificación de la expresión y actividad de HIF en el tejido [9]. Es interesante notar que la extensión de la hipoxia en el tejido, se correlaciona fuertemente con una pobre supervivencia de los pacientes con cáncer, resistencia a la terapia y un fenotipo agresivo de los tumores, por ello la contribución de la hipoxia en la biología tumoral es un área de intensa investigación [14]. Por ello, en este trabajo modelamos el efecto de la hipoxia sobre el tejido tumoral, y la resistencia de las células cancerígenas a las drogas usadas en el tratamiento del cáncer.

Bajo hipoxia, el HIF regula una serie de señales pro-angiogénicas, las cuales llevan a la formación de nuevos vasos sanguíneos desde la microcirculación de los tejidos en los

que se hospedan las células tumorales. Se sabe que la fase angiogénica está precisamente caracterizada por un desarrollo de vasos sanguíneos en forma caótica. Así, los capilares en tumores de crecimiento rápido tienen un diámetro de alrededor de 5 veces más que el encontrado en tejidos normales [1], los cuales no se diferencian normalmente en arteriolas o vénulas, existiendo vasos sin conexión con otros (terminaciones ciegas), los cuales tienen una incompleta y anormal capa de células endoteliales [15] y [25]. Todas estas anomalías, generan un flujo irregular de sangre [14] y perpetúan la entrega intermitente de oxígeno y la actividad de HIF [21] y [8]. Bajo estas condiciones, la secreción de factores angiogénicos (TAFs), tales como el factor de crecimiento endotelial (VEGF), inicia el proceso de angiogénesis (fase vascularizada).

Es interesante, además, resaltar que un aumento en la densidad de vasos sanguíneos (es decir, “hot spots”), así como niveles altos de VEGF en el plasma son poderosas herramientas pronósticas en muchos tipos de tumores humanos [9] y [27].

## 2.5. Tratamientos Contra el Cáncer

Los agentes antineoplásicos pueden ser divididos en dos categorías: los que atacan el problema aumentando la transición de células proliferativas y quiescentes a necróticas, y los que inhiben la acción de los quimioattractantes.

La primera de las categorías anteriores destruye las células dañando su contenido genético. La quimioterapia y la radioterapia son ejemplos de esta clase. Uno de los grandes problemas de estas terapias es su toxicidad con respecto al tejido sano, aunque últimamente se ha trabajado en el mejor entendimiento de los circuitos del cáncer [13], lo cual ha redundado en el desarrollo de terapias locales que actúan específicamente en las células neoplásicas sin daño del tejido sano: se interfiere la correcta proliferación de las células que se estancan en un estado quiescente confinando al tumor cancerígeno a un lugar determinado en el sistema. Ejemplos de estos agentes terapéuticos son la cetuxima, que previene el factor de crecimiento epidermal (EGF) enlazándose al EGFR y activando la cascada mitogénica (MAPK).

La segunda categoría de medicamentos se caracteriza por atacar la formación de nuevos capilares y vasos sanguíneos. Este proceso puede ejemplificarse con la acción del agente antiangiogénico Bevacizumab, el cual se enlaza a los receptores de VEGF: FLT-1 and FLK-1, inhibiendo la acción del estimulante de crecimiento y por ende la formación de capilares.

Los protocolos usuales de tratamientos médicos dictan que la inyección de ambos tipos de medicamentos se haga en los mismos tiempos, por lo cual en cualquier modelo se debe acoplar la administración de drogas disminuyendo la cantidad de parámetros libres en el sistema.

## CAPÍTULO 3

---

### ESTADO DEL ARTE

---

En el presente capítulo se describen distintos modelos que simulan la evolución de tumores sólidos. Como se verá a continuación, las herramientas matemáticas que es posible utilizar son variadas, por lo mismo, la organización interna del texto se hará aumentando la complejidad de cada uno de los sistemas. La Sección 3.1 se basa en modelos basados en ecuaciones en derivadas ordinarias (EDO). Aunque criticados, estos sentaron las bases para relaciones más complejas que se desarrollaron a posteridad. También se agrega una mirada a la efectividad de tratamientos mediante un sencillo estudio de los diagramas de fases que resultan de los sistemas de EDO incluidos.

En la Sección 3.2 se presenta un pequeño resumen de las propiedades de un modelo estocástico, que es muy útil para entender las mutaciones presentes en la aparición primaria de la enfermedad. Tal vez la relación con los esquemas del presente trabajo no es clara a priori, pero el incluir dicho modelo permite tener nociones sobre la constitución de los términos fuentes de las ecuaciones y las tasas de transición.

Finalmente, se presenta un par de esquemas de tumores heterogéneos avasculares los cuales permiten entender la presencia de distintas especies celulares. Esto es el punto central de la aparición de la angiogénesis que, como se vió en el capítulo precedente, es un indicador importante de la malignidad del cáncer.

#### 3.1. Modelos en Ecuaciones en Derivadas Ordinarias

En esta sección se abordarán modelos muy simplificados que intentan describir las fases iniciales de progresión de tumores sólidos, o como ya se explicó en el Capítulo 2, la etapa avascular de la enfermedad. Estos modelos fueron virtualmente los primeros que aparecieron en las matemáticas aplicadas para describir las dinámicas celulares y son formulados como



sistemas de ecuaciones en derivadas ordinarias. Como se verá a continuación, bajo ciertas hipótesis sobre la distribución espacial de las células, es posible describir la evolución del número de células proliferantes, quiescentes y necróticas y sus relaciones a través del tiempo. Incluso hay modelos más refinados que integran los efectos de quimioterapias bajo distintos protocolos médicos [5].

Si se considera la progresión natural debido a la mitosis de una simple célula con una mutación del primer tipo, correspondiente a una progresión geométrica de base 2. Definiendo por  $N(t)$  el número de células infectadas en el instante  $t$ , es natural definir una ley exponencial de crecimiento:

$$\frac{dN}{dt} = \gamma N \quad \text{con } N(t=0) = N_0 > 0, \quad (3.1)$$

donde  $\gamma$  es la tasa de proliferación, o un parámetro que controla la escala de tiempo en que se produce la mitosis. La solución de la ecuación (3.1) está sobre determinada y es la función

$$N(t) = N_0 e^{\gamma t}.$$

La simplicidad de este modelo hace que sea muy poco realista, pues no considera ninguna de las limitantes mecánicas, como la presión interna del cuerpo humano, ni tampoco las limitaciones ambientales dadas por la tensión de oxígeno y la presencia de nutrientes básicos, como la glucosa, necesarios para la evolución del ciclo celular. Tampoco incluye consideraciones espaciales de cambios en los coeficientes del medio, ni la interacción con otros tejidos. Es por esto que salvo el hecho que incluye correctamente la noción de duplicación mitótica, el modelo (3.1) no reviste gran interés para el mundo científico, salvo por su exactitud para describir las etapas iniciales de la enfermedad.

Una primera modificación que se puede hacer al modelo exponencial es agregar la capacidad intrínseca de los sistemas biológicos que, en este trabajo, se define como la cantidad máxima de células que pueden coexistir por unidad de espacio. Esto se logra bajo una ley logística de crecimiento:

$$\frac{dN}{dt} = \gamma N \left( 1 - \frac{N}{N_{max}} \right) \quad \text{con } N(t=0) = N_0 > 0 \quad (3.2)$$

cuya solución también es conocida y está dada por la expresión

$$N(t) = \frac{N_{max} N_0}{N_0 + (N_{max} - N_0) e^{-\gamma t}}$$

con límite igual a  $N_{max}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .

Una observación que se hace de la ley logística es la simetría que presenta en torno a su punto de inflexión, lo cual es poco útil cuando se intenta hacer un ajuste a curvas experimentales. Es debido a lo anterior que aparece una tercera ley en el sentido de EDO's que es una modificación de las dos anteriores y que agrega un parámetro  $\eta$  que modifica el punto de inflexión:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\gamma}{\eta} \left[ 1 - \left( \frac{N}{N_{max}} \right)^\eta \right] \quad \text{con } N(t=0) = N_0 > 0 \quad (3.3)$$

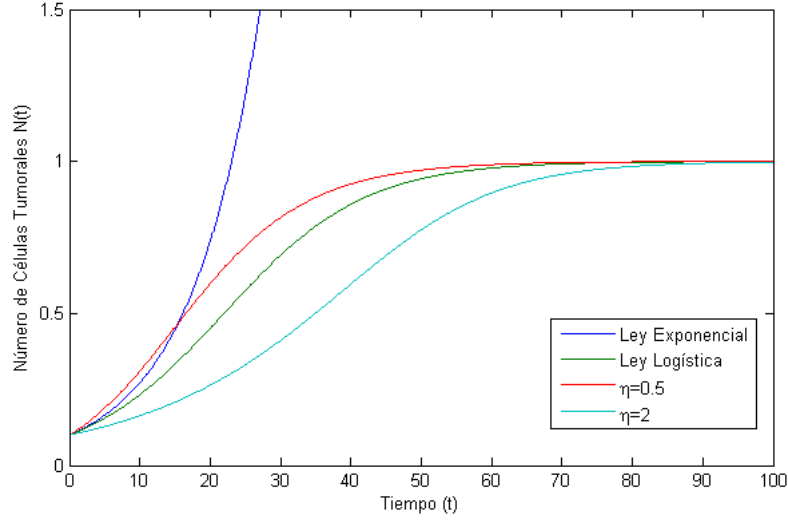


Figura 3.1: (*Distintas leyes de crecimiento de tumores sólidos*) Todas las leyes son similares en un primer intervalo de tiempo y muestran un crecimiento descontrolado del número de células tumorales. Dependiendo de los valores del parámetro  $\eta$ , se tienen distintas leyes logísticas, donde la simétrica se tiene para  $\eta = 1$ . Los valores utilizados de los demás parámetros son  $\gamma = 0,1, N_{max} = 1, N_0 = 0,1$ .

con solución

$$N(t) = N_{max} \left( \frac{N_0^\eta}{N_0^\eta + (N_{max}^\eta - N_0^\eta)e^{-\gamma t}} \right)^{1/\eta}.$$

En la Figura 3.1 se presenta una gráfica comparativa para las curvas soluciones de los modelos anteriormente descritos donde se evidencian las distintas características de las curvas de evolución del número de células  $N(t)$ . También se incluyen distintas soluciones para variaciones del parámetro  $\eta$ .

En los últimos años, el desarrollo de sistemas que incluyen los efectos de los medicamentos ha potenciado el estudio de los modelos deterministas para la proliferación de neoplasias. Definiendo por  $M(t)$  la concentración media de medicamento, es posible proponer el siguiente sistema:

$$\left. \begin{aligned} N' &= \gamma N \left( 1 - \frac{N}{N_{max}} \right) - \mu M N \\ M' &= a_\infty - \lambda M - \beta N M \end{aligned} \right\} \quad (3.4)$$

donde el signo  $()'$  representa la derivada temporal,  $\mu$  representa la efectividad del medicamento,  $\lambda$  es la vida media de la terapia, y  $\beta$  da cuenta de la tasa de consumo de las drogas.

Las ecuaciones de (3.4) se pueden estudiar en detalle utilizando los conceptos de diagramas de fases para sistemas no lineales. Lo primero es encontrar los puntos críticos del sistema, es

decir, aquellos pares donde las derivadas de  $N$  y  $M$  se anulan simultáneamente:

$$\begin{aligned}\gamma N \left(1 - \frac{N}{N_{max}}\right) - \mu MN &= 0 \\ a_\infty - \lambda M - \beta NM &= 0\end{aligned}\tag{3.5}$$

cuya solución es

$$N = 0 \quad \text{y} \quad M = \frac{a_\infty}{\lambda},$$

o resuelve

$$\gamma N_{max} - \mu M N_{max} - \gamma N = 0, \quad \text{y} \quad a_\infty - \lambda M - \beta NM = 0,$$

es decir

$$\gamma N_{max} - \mu N_{max} \frac{a_\infty}{\lambda + \beta N} - \gamma N = 0 \quad \Rightarrow \quad N^2 + \frac{\lambda}{\beta} \left(1 - \frac{\beta N_{max}}{\lambda}\right) N + \frac{\lambda N_{max}}{\beta} \left(\frac{\mu a_\infty}{\gamma \lambda} - 1\right) = 0.$$

Para tener raíces reales, el determinante de la expresión cuadrática anterior debe ser no negativo. Sigue que

$$\Delta = \left(\frac{\lambda}{\beta} \left(1 - \frac{\beta N_{max}}{\lambda}\right)\right)^2 - 4 \frac{\lambda N_{max}}{\beta} \left(\frac{\mu a_\infty}{\gamma \lambda} - 1\right) \geq 0,$$

es decir,

$$a_\infty \leq \frac{\gamma \lambda}{\mu} \left[1 + \frac{\lambda}{4\beta N_{max}} \left(1 - \frac{\beta N_{max}}{\lambda}\right)^2\right],$$

lo cual corresponde matemáticamente a una cota superior para el tamaño de la dosis en el caso de inyección continua de medicamentos.

Como  $N(t)$  representa la cantidad de células tumorales, si el primer punto crítico es asintóticamente estable se puede deducir que, de partir con un pequeño tumor, entonces en un tiempo largo el tratamiento será efectivo y el estado de equilibrio es libre de células infectadas.

Se sabe que el Jacobiano del sistema evaluado en  $(0, a_\infty/\lambda)$  es la matriz que representa al sistema (3.4) linealizado. Esta matriz es

$$J(N, M)|_{(0, a_\infty/\lambda)} = \begin{pmatrix} \gamma \left(1 - \frac{N}{N_{max}}\right) - \frac{\gamma N}{N_{max}} - \mu M & -\mu N \\ -\beta M & -\lambda - \beta N \end{pmatrix} \Big|_{(0, a_\infty/\lambda)} = \begin{pmatrix} \gamma - \frac{\mu a_\infty}{\lambda} & 0 \\ -\frac{\beta a_\infty}{\lambda} & -\lambda \end{pmatrix}$$

y sus valores propios son:

$$vp_1 = -\lambda, \quad vp_2 = \gamma - \frac{\mu a_\infty}{\lambda}.$$

Ambos serán negativos si

$$\frac{\lambda \gamma}{\mu} \leq a_\infty,$$

y por ende, para una inyección continua superior a la cota inferior, el origen será un nodo asintóticamente estable.

Es necesario hacer notar que estos resultados son netamente matemáticos y, aunque es esperanzador prever que el cáncer desaparecerá a medida que el tiempo transcurra, en la práctica no es aplicable esta conclusión, pues la toxicidad de las inyecciones afecta también a los tejidos sanos y es por esto que se deben incluir protocolos clínicos en las restricciones del problema.

Para finalizar esta sección se presenta un sistema de EDO's que incluye la interacción de los distintos estados celulares en ausencia de la acción del sistema linfático (decaimiento natural de las células muertas): Proliferación, Quiescencia y Necrosis:

$$\left. \begin{aligned} P' &= (k_{PP} - k_{PQ} - k_{PD})P + k_{QP}Q, \\ Q' &= k_{PQ}P - (k_{QP} + k_{QD})Q, \\ D' &= k_{PD}P + k_{QD}Q \end{aligned} \right\} \quad (3.6)$$

con condiciones iniciales  $P_0, Q_0, D_0 > 0$  dadas.

La elección de las tasas de transición naturalmente debería depender de los nutrientes presentes en el sistema, para evitar aumentar la cantidad de variables del sistema se puede utilizarlas nociones de ley logística [5]:

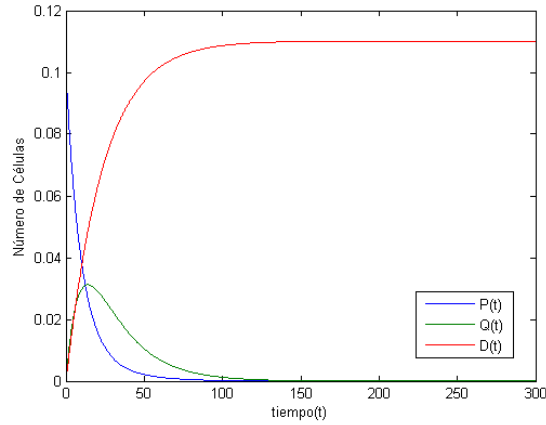
$$k_{IJ} = \gamma_{IJ} \left( 1 - \frac{N}{N_{max}} \right) \quad \text{con } I, J \in \{P, Q, D\}, \quad (3.7)$$

donde  $N(t) = P(t) + Q(t) + D(t)$  y la transición  $QQ$  y  $DD$  nula.

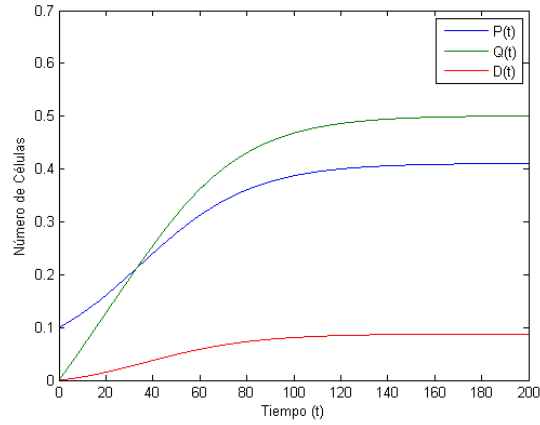
En la Figura 3.2 se exponen distintas aproximaciones numéricas a las soluciones del sistema 3.6, para dos elecciones de parámetros de transición, obtenidas con el método de Runge-Kutta de orden 4. En la Tabla 3.1 se presentan los valores para los distintos parámetros de (3.6) con los cuales se modelaron los siguientes escenarios:

- (a) Medio ambiente hostil debido al déficit en la cantidad de nutrientes, lo cual se simula utilizando altas tasas de transición hacia el estado necrótico de las células.
- (b) Tejido bajo condiciones normales de nutrición en que las células en estado proliferante aumentan en un primer instante hasta el tamaño crítico en y las quiescencias son las que preponderan en el sistema.
- (c) Exceso de nutrientes: el punto de estabilización del sistema se caracteriza por una alta cantidad de células proliferantes rodeando una cantidad menor de células quiescencias y necróticas.

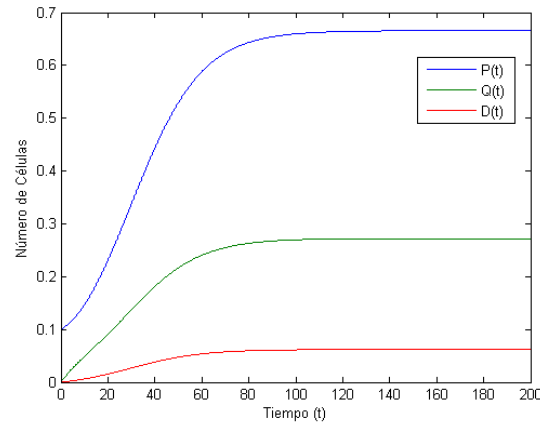
Las nociones de modelamiento mediante derivadas ordinarias pueden ser fácilmente generalizados para incluir consideraciones espaciales mediante el uso de Ecuaciones en Derivadas Parciales, y aunque hay numerosos modelos relativos, no se detallará ninguno en el presente capítulo pues todas las características principales de dicha forma de modelar se tendrán en el sistema de ecuaciones del Capítulo 4.



(a)



(b)



(c)

Figura 3.2: (Distintas soluciones numéricas para el sistema (3.6)) Dependiendo de la combinación de tasas máximas de transición  $\gamma_{IJ}$  se obtienen distintos límites del sistema: (a) El tumor sufre necrosis. (b) La condiciones ambientales generan una mayor cantidad de células quiescentes por sobre las demás especies. (c) Las células proliferantes preponderarán en el tejido.

Escenario	$\gamma_{PP}$ [cells h <sup>-1</sup> ]	$\gamma_{PQ}$ [cells h <sup>-1</sup> ]	$\gamma_{PD}$ [cells h <sup>-1</sup> ]	$\gamma_{QP}$ [cells h <sup>-1</sup> ]	$\gamma_{QD}$ [cells h <sup>-1</sup> ]
(a)	0.01	0.07	0.05	0.01	0.05
(b)	0.1	0.07	0.05	0.01	0.005
(c)	0.1	0.05	0.005	0.01	0.005

Cuadro 3.1: *Parámetros utilizados para la implementación del método de Runge-Kutta con el fin de encontrar una aproximación numérica de la solución del sistema (3.6).*

## 3.2. Modelos Estocásticos

En los modelos estocásticos, el punto central de estudio es la transformación de las células mediante mutaciones, es decir, se preocupan de estudiar los términos fuentes de los esquemas anteriores. En la presente sección se explicará un modelo estocástico sin distribución espacial que es denominado: Mutaciones de funciones-de-pérdida y ganancia, y que se reduce en último caso a estudiar las propiedades de una cadena de Markov [19].

Es sabido que las funciones celulares están codificadas en el entramado del código genético. Resultados actuales [18] muestran que cuando un alelo específico es transmitido a la descendencia con mutaciones originadas tanto por fallos en el sistema de control de la mitosis, como por agentes externos, la función que estaba programada en dicho alelo también se pierde. Lo anterior se denomina mutación pérdida-de-función.

Si se considera los genes tumor supresores (TSG), que son los encargados de controlar la división celular mediante la inhibición del crecimiento de la célula o induciendo la muerte, una mutación de pérdida-de-función en ellos es, obviamente, una causa potencial de cáncer. La característica principal de las mutaciones en estos genes es que sucede mediante un proceso de dos etapas.

En un inicio el alelo con mutación actúa como recesivo (es decir sus características no son evidenciadas en la descendencia), pero a medida que las células siguen con la reproducción mitótica, se produce la aparición de descendientes con ambos genes recesivos, lo cual redundará en el incremento de la población afectada y consiguiente aparición de la neoplasia; esto pues el TSG está totalmente apagado.

Como si este panorama no fuera lo suficientemente caótico, como ya se explicó en el Capítulo 2, nuevas características aparecen en las células cancerígenas. Esto se produce por nuevas mutaciones en alelos que generan funcionalidades inauditas en la célula lo cual se denomina mutación ganancia-de-función. Estos genes reciben el nombre de oncogenes, y son los responsables de la malignidad de los tumores.

Para describir el proceso de mutaciones anterior sobre un TSG se utiliza el siguiente esquema



donde  $A$  es un alelo con potenciales mutaciones,  $B$  representa al fenotipo con una copia del alelo inactivada, mientras que  $C$  no tiene copias funcionales del TSG. Los subíndices simulan la aptitud de las células y se asume  $r \sim 1$ ,  $R \gg 1$ , mientras que los superíndices son la probabilidad de una simple mutación. El proceso significa lo siguiente:

- La primera mutación corresponde al evento que las células adquieran la inestabilidad de un fenotipo mutado, pero sus características funcionales siguen siendo similares a las de las células originales. Esto explica que se utilice  $r \sim 1$ , el cual no necesariamente es mayor al utilizado para el tejido sano.
- La siguiente mutación ocurre con una probabilidad  $u_1$  mayor, que origina células con ventajas selectivas ( $R \gg 1$ ) y por ende describen un estado absorbente (esto supone que  $R \rightarrow \infty$ ).

Finalmente se deben describir los estados en los cuales el sistema puede estar para transiciones de intervalos de tiempo  $\Delta t$  pequeñas. Si se supone una distribución espacial homogénea y una población de exactamente  $N$  individuos de los tres tipos antes mencionados, la dinámica queda definida por la posibilidad de las células de reproducirse y morir. El subíndice representa la capacidad de la subpoblación de mantenerse en el tiempo, y el hecho de asumir que las células sanas tienen una capacidad unitaria quiere decir que la escala de tiempo utilizada es de aproximadamente  $16[h]$ , o en otras palabras, una vida celular.

Consideremos los posibles  $N+1$  estados: para  $0 \leq j \leq N$  se tiene la presencia de exactamente  $j$  células del tipo  $B$ , y ninguna de tipo  $C$ . Se añade el estado  $N+1$  que representa la presencia de al menos una célula de tipo  $C$  en el sistema. Es claro que el proceso  $X_n$  generado es una cadena de Markov pues la transición de un estado del sistema a otro depende sólo del estado predecesor y no de la historia de estados visitados en el pasado. Las probabilidades de transición son:

$$\mathbb{P}(X_{n+1} = j + 1 | X_n = j) = \frac{N-j}{N} \frac{rj}{N-j+rj} (1-u_1) + \frac{N-j}{N} \frac{(N-j)}{N-j+rj} u, \quad 0 \leq j \leq N-1, \quad (3.9)$$

donde el primer término es la probabilidad de escoger una célula de tipo  $A$  para fenecer multiplicado por la probabilidad de escoger una célula de tipo  $B$  para reproducirse y que los descendientes no sean de tipo  $C$ ; y el segundo término es la probabilidad de escoger una célula de tipo  $A$  para morir multiplicado por la probabilidad de escoger una célula de tipo  $A$  para una mutación  $A \rightarrow B$ .

$$\mathbb{P}(X_{n+1} = j - 1 | X_n = j) = \frac{j}{N} \frac{N-j}{N-j+rj} (1-u), \quad 1 \leq j \leq N, \quad (3.10)$$

que es la probabilidad de escoger una célula de tipo  $j$  para morir multiplicado por la probabilidad de la reproducción de una célula de tipo  $A$  sin mutación.

$$\mathbb{P}(X_{n+1} = N + 1 | X_n = j) = \frac{rj}{N-j+rj} u_1, \quad 0 \leq j \leq N, \quad (3.11)$$

la transición del estado  $N + 1$  al estado  $N + 1$  es obviamente con probabilidad 1, y la de la permanecer en los otros estados es

$$\begin{aligned} \mathbb{P}(X_{n+1} = j | X_n = j) &= 1 - \mathbb{P}(X_{n+1} = j + 1 | X_n = j) \dots \\ &\dots - \mathbb{P}(X_{n+1} = j - 1 | X_n = j) - \mathbb{P}(X_{j+1} = N + 1 | X_n = j). \end{aligned} \quad (3.12)$$

Para estudiar las propiedades de este simple modelo es necesario investigar la fijación al estado  $N + 1$  que es el único estado absorbente de la cadena. Un análisis detallado de este aspecto se puede encontrar en [19], donde también se estudian modificaciones espaciales relativas.

La ventaja de los modelos que se basan en objetos discretos es que permiten el estudio de las causas de las mutaciones, y se pueden acoplar con esquemas mesoscópicos y macroscópicos para obtener un cuadro más realista del problema abordado [28].

### 3.3. Modelos Espaciales para Crecimiento de Tumores Avasculares

#### 3.3.1. Modelo 1-Dimensional

En la presente subsección se describirá un modelo basado en las ideas de Burton [4] y Greenspan [12], quienes se enfocaron en los efectos de los cambios en la composición del medio que rodea los tumores y su crecimiento debido a esos cambios. No sorprende entonces que se suponga un tumor radialmente simétrico y que las variables claves del modelo sean:  $R(t)$ , el radio exterior del tumor;  $c(r, t)$ , la concentración del nutriente en el interior del tumor;  $R_Q(t)$ , la localización del radio que separa las células quiescientes de las proliferantes; y  $R_N(t)$ , el radio que separa las células quiescientes de las necróticas.

Para del nutriente se asume un comportamiento difusivo para un coeficiente de difusión constante e igual a  $D$ :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) - B(c, R, R_Q, R_N), \quad (3.13)$$

recordando las expresiones para el gradiente y la divergencia en coordenadas esféricas, se tiene que la relación anterior se reduce a

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - B(c, R, R_Q, R_N). \quad (3.14)$$

En (3.14) la función  $B$  es una expresión que da cuenta del consumo de nutriente por parte del tipo de células presentes en el radio  $r$ , la cual usualmente se reduce a una expresión no lineal, e incluso no continua que oscila entre 0 y el máximo consumo posible de nutrientes. Una elección posible de  $B$  es

$$B(c, R, R_Q, R_N) = \beta H(r - R_N). \quad (3.15)$$



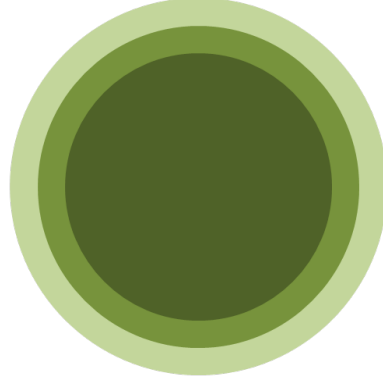


Figura 3.3: (Diagrama esquemático de un tumor avascular totalmente desarrollado) La región central representa el núcleo necrótico (donde  $c(x, t) < c_N$ ), el anillo central representa la región bajo hipoxia (donde  $c_N < c(x, t) < c_H$ ), y la cubierta exterior representa la región de proliferación (donde  $c_H < c(x, t)$ ).

con  $\beta$  la tasa media de consumo por parte de las células proliferantes y quiescentes.

Para el radio exterior  $R(t)$  se tiene la siguiente ley

$$\frac{1}{3} \frac{d}{dt}(R^3) = \int_0^R \Gamma(c, R, R_Q, R_N) r^2 dr - \int_0^R N(c, R, R_Q, R_N) r^2 dr, \quad (3.16)$$

donde  $\Gamma$  es la tasa de proliferación y  $N$  la tasa de necrosis al interior del tumor, las cuales al igual que  $B$  son tantas como modelos radiales existentes. La elección coherente con (3.15) es

$$\Gamma(c, R, R_Q, R_N) = \gamma c H(r - R_Q) \quad (3.17)$$

$$N(c, R, R_Q, R_N) = s \lambda_A + s \lambda_N H(R_n - r) \quad (3.18)$$

con  $s, \lambda_A, \lambda_N$  constantes dimensionales adecuadas. Con esta elección (3.14) deviene

$$\frac{1}{2} R^2 \frac{dR}{dt} = \int_{R_Q}^R c r^2 dr - \frac{1}{3} (\lambda_A R^3 + \lambda_N R_N^3). \quad (3.19)$$

Los otros radios son conocidos como resultado de la distribución de  $c(r, t)$ , pues es una relación implícita la que define sus valores temporales.

### 3.3.2. Modelo Visco-Elástico

En el presente apartado se describe un modelo visco-elástico para el crecimiento de un tumor avascular [3], que incluye el concepto de edad celular con tres tipos de variables bien determinadas: tejido sano, células cancerígenas y medio extracelular. Como el objetivo es describir la evolución en tiempo de la densidad de las especies (número de células por unidad

de volumen) se utilizará la siguiente notación:

$$\begin{aligned}
S(t, x) &= \text{densidad de tejido sano en el instante } t \text{ y en el punto } x \\
L(t, x) &= \text{densidad del medio extracelular (líquido intersticial).} \\
P_1(t, a, x) &= \text{densidad de la primera fase de proliferación (mitosis).} \\
P_2(t, a, x) &= \text{densidad de la segunda fase de proliferación (interfase).} \\
Q(t, x) &= \text{densidad de células quiescentes.}
\end{aligned}$$

el supuesto fundamental en estos trabajos es que el número total de especies es constante por unidad de volumen, es decir:

$$S + L + \int_a (P_1 + P_2) da + Q = N_0 \quad (3.20)$$

donde  $a$  es un parámetro que determina la edad de las células, es decir, en que etapa del ciclo celular se encuentran.

Se denota por  $C(t, x)$  la concentración de nutrientes y por  $H(t, x)$  la acidez del medio, la cual es proporcional al número de protones libres en el sistema. Además, se supone que a nivel macroscópico se genera una velocidad de contracción/expansión debido a la mitosis celular,  $\vec{v}(t, x)$ .

El hecho que no se incluya en las variables a las células necróticas es debido al supuesto que éstas son metabolizadas instantáneamente, y por ende pasan a formar parte de la fase extracelular.

Utilizando los conceptos de balance de masas se tiene la siguiente ecuación para la evolución de células sanas:

$$\partial_t S + \nabla \cdot (vS) = -\alpha_S f_{AS} S, \quad (3.21)$$

donde  $f_{AS}$  es la tasa de apoptósis para las células sanas. Las ecuaciones para la evolución de células neoplásicas son:

$$\partial_t P_1 + \partial_a P_1 + \nabla \cdot (vP_1) = -\alpha_P f_{AP} P_1, \quad (3.22)$$

$$\partial_t P_2 + \partial_a P_2 + \nabla \cdot (vP_2) = -\alpha_P f_{AP} P_2, \quad (3.23)$$

donde una consideración importante es la condición de transición que queda dada por

$$P_1(a = 0) = 2P_2(a_{max, P_2}), \quad (3.24)$$

$$P_2(a = 0) = f_Q P_1(a_{max, P_1}) + \left[ \frac{d}{dt} f_Q \right]^+ Q(t^-) \quad (3.25)$$

todas las funciones  $f_i$  son variables booleanas que dan cuenta de las transiciones de los estados, así por ejemplo,  $f_Q$  vale 1 cuando las condiciones ambientales son tales que las células quiescentes vuelven al estado proliferante.

Finalmente, las ecuaciones de las células en estado quiescente y del medio extracelular son:

$$\partial_t Q + \nabla \cdot (vQ) = (1 - f)P_1(a = a_{max,P1}) - \left[ \frac{d}{dt} f_Q \right]^+ Q(t^-) - \alpha_p f_{AP} Q \quad (3.26)$$

$$\partial_t L + \nabla \cdot (vL) = \alpha_S f_{AS} S + \int_0^{a_{max,P1}} \alpha_P f_{AP} P_1 + \int_0^{a_{max,P2}} \alpha_P f_{AP} P_2 + \alpha_P f_{AQ} Q \quad (3.27)$$

Para no entrar en detalles sobre las leyes que rigen la velocidad y los nutrientes (que serán similares a las que se asuman en el modelo que se propone en este trabajo) simplemente se dirá que son resultado de las leyes de medios visco-elásticos y de ecuaciones difusivas.

Este complejo sistema expuesto es muy difícil de analizar desde el punto de vista analítico, es por esto que normalmente las conclusiones que se pueden obtener vienen dadas por el análisis numérico y las aproximaciones de los esquemas anteriores [3].

---

## LAS ECUACIONES DEL MODELO

---

El modelo matemático de crecimiento de tumores sólidos en su fase vascularizada que se describe a continuación está basado en algunos trabajos relacionados a la investigación de beneficios terapéuticos de estrategias de tratamiento contra el cáncer. En específico la calibración se hace en función de los trabajos de B. Ribba [24] y F. Billy [2] mientras que las ecuaciones integran de manera original las nociones matemáticas de quimiotaxis que resultan de las ecuaciones de Keller-Segel [16].

### 4.1. Generalidades de las Ecuaciones en Derivadas Parciales

Cuando se trabaja con Ecuaciones en Derivadas Parciales (EDP), es necesario tener claro el significado que tienen ciertas expresiones analíticas y también manejar un poco de nomenclatura relacionada con dichos sistemas.

Sea  $\Omega \subset \mathbb{R}^2$  y el problema: *encontrar*  $X : (0, \infty) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  *que satisfaga la ecuación:*

$$\frac{\partial X(t, x)}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (v(t, x)X(t, x))}_{\text{transporte}} - \underbrace{\nabla \cdot (D(t, x)\nabla X(t, x))}_{\text{difusión}} = \underbrace{f(t, x, X)}_{\text{fuente/sumidero}}, \quad (4.1)$$

con  $v(t, x)$  *velocidad* y  $D(t, x)$  *coeficiente de difusión* de  $X(t, x)$ .

De existir una solución con  $u(t, x)$  de la ecuación (4.1) de seguro dependerá de parámetros que no están determinados. Al igual que se hace en el contexto de (EDO), agregar al problema condiciones extras ayudará a identificar únicamente  $u(t, x)$ . Una primera caracterización de estas restricciones es diferenciar entre condiciones iniciales (CI) y condiciones de borde (CB).

Una condición se dirá que es (CI) si determina la configuración de la incógnita  $X(t, x)$  para el tiempo inicial. Es importante señalar que  $X(t, x)$  no está necesariamente definido para  $t = 0$ , por lo que se escribe:

$$X(0^+, x) = \lim_{t \rightarrow 0^+} X(t, x) = u_0(x), \quad x \in \Omega, \quad (4.2)$$

y se entiende que, para casi todo  $x \in \Omega$  (c.t.p), la solución del problema se puede extender mediante un proceso límite a  $t = 0$  y que coincide con el valor  $u_0(x)$ . El hecho de pedir que la igualdad sea (c.t.p) es porque las soluciones no siempre serán funciones en el sentido usual de la palabra.

Por otro lado, una condición se dirá que es (CB) si determina los valores de la función  $X(t, x)$  y/o de sus derivadas, cuando las evaluaciones se hacen en el borde del conjunto  $\partial\Omega$ . Las (CB) pueden ser de muchos grupos, pero la caracterización más general es la siguiente:

- **Dirichlet:** Se dirá que una (CB) es de este primer tipo si determina los valores de  $X(t, x)$  en todo el borde del conjunto  $\Omega$ .

Sea  $g(t, x)$  una función definida en  $\mathbb{R}^+ \times \partial\Omega$  entonces una condición de tipo Dirichlet se enuncia por:

$$X(t, x) = g(t, x), \quad \forall (t, x) \in \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega. \quad (4.3)$$

Cuando  $g(t, x)$  es la función nula se dirá que el problema está acompañado de condiciones Dirichlet homogéneas.

- **Neumann:** Se dirá que una (CB) es de este segundo tipo si determina los valores de la derivada normal de  $X(t, x)$  en todo el borde del conjunto  $\Omega$ .

Sea  $g(t, x)$  una función definida en  $\mathbb{R}^+ \times \partial\Omega$  entonces una condición de tipo Neumann se enuncia por:

$$\frac{\partial X(t, x)}{\partial n} = \nabla X(t, x) \cdot n(x) = g(t, x), \quad \forall (t, x) \in \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega, \quad (4.4)$$

con  $n(x)$  la normal exterior a  $\Omega$  en  $x$ . Al igual que antes, cuando  $g(t, x)$  es la función nula se dirá que el problema está acompañado de condiciones Neumann homogéneas.

Existen muchos otros tipos de condiciones de borde (caso de las condiciones mixtas o las condiciones de Robin) pero en el presente trabajo únicamente se utilizarán las condiciones antes detalladas.

Sea entonces el problema (4.1) acompañado de (CI) y (CB) Dirichlet. Se dice que  $u(t, x)$  es solución clásica si es dos veces diferenciable y satisface

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot (vu) - \nabla \cdot (D\nabla u) = f, & \text{para } (t, x) \in \mathbb{R}^+ \times \Omega, \\ u(0^+, x) = u_0(x), & \text{para } x \in \Omega, \\ u(t, x) = g(t, x), & \text{para } (t, x) \in \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega. \end{cases} \quad (4.5)$$

Más aún, se dice que  $u$  es de clase  $C_k^m(\mathbb{R}^+ \times \Omega)$  si es  $k$ -veces diferenciable, con derivadas continuas, en la variable temporal y  $m$ -veces diferenciable, con derivadas continuas, en la variable espacial.

Un marco similar se define cuando las condiciones que acompañan al problema son (CB) de tipo Neumann.

## 4.2. El Modelo

Espacialmente se considera  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ , con  $n = 2, 3$  un subconjunto abierto, acotado y conexo, tal que su borde permite definir el concepto de normal exterior salvo en un subconjunto finito de puntos aislados. Se consideran los siguientes tipos de células: proliferantes, quiescentes, necróticas, sanas y epiteliales inestables (que forman los capilares sanguíneos en el tumor), que serán entendidos como una densidad espacial dentro del dominio  $\Omega$  según los supuestos de los modelos mesoscópicos, y no como individuos aislados como serían descritos según la mirada microscópica. En el Cuadro 4.2 se muestra la notación que se utiliza en lo que resta del capítulo.

Sea  $P(x, t)$  la densidad de células en estado de proliferación en el punto  $x \in \Omega$  y en el instante  $t \geq 0$ ;  $Q(x, t)$  la densidad de células en estado quiescente o etapa G0 del ciclo;  $N(x, t)$ , la densidad de células en necrosis;  $S(x, t)$ , su símil para tejido sano; y  $\rho(x, t)$ , la densidad de células epiteliales. Siguiendo las nociones vistas en el Capítulo 3 se tiene que una forma de describir el comportamiento puntual de  $P(x, t)$  es:

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \nabla \cdot (vP) = \Gamma P + f_{QP}Q - (f_{PQ} + f_{PN})P \quad (4.6)$$

donde  $v$  es la velocidad de contracción/expansión del tejido,  $\Gamma$  representa la tasa de reproducción celular;  $f_{QP}$ , la de reactivación de las células en senescencia;  $f_{PQ}$ , la de transición al estado de quiescencia; y  $f_{PN}$  la que incluye noción de la muerte celular. La correcta elección de estas funciones será clave para la calidad del modelo, y por ello se hará una discusión detallada de cada uno de los términos.

Como la proliferación celular ocurrirá siempre y cuando las condiciones ambientales lo permitan, la función  $\Gamma$  depende de manera sensible de la cantidad de nutrientes presentes en el sistema, que en el presente caso se limitará al estudio del comportamiento del oxígeno denotado por  $C(x, t)$ . Así, siguiendo las nociones del modelo exponencial para el crecimiento de tumores, si el nivel de oxígeno es superior al de hipoxia entonces la tasa de proliferación debe ser tal que la cantidad  $P(x, t)$  se duplique en un periodo de tiempo de  $16[h]$ , es decir:

$$P(x, t) = P_0(x)e^{\gamma t} \Rightarrow \gamma = \frac{\log 2}{16}.$$

Además, el nivel de hipoxia se denotará  $C_{hyp}$ .

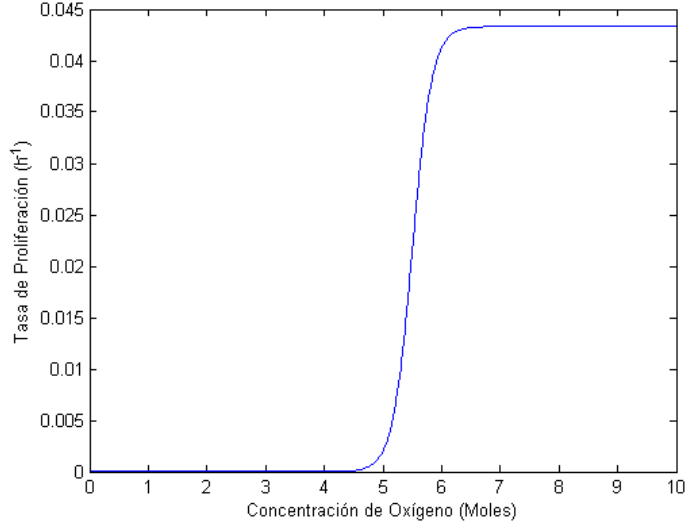


Figura 4.1: (Función  $\Gamma$ ) La tasa de reproducción de las células proliferantes queda dada por una curva infinitas veces diferenciable que fluctúa entre valores cercanos a 0 y a  $\gamma$  según la concentración de oxígeno. La variación está en torno al punto de hipoxia  $C_{hyp}$ .

Una posible elección de  $\Gamma$  es la función  $H(C(x, t) - C_{hyp})$ , donde  $H$  es la función de Heaviside

$$H(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \geq 0 \\ 0 & \text{si } x < 0 \end{cases} \quad (4.7)$$

El problema con esta expresión es su discontinuidad en  $C(x, t) = C_{hyp}$ , lo cual puede generar inestabilidades numéricas. Una expresión infinitamente diferenciable que mantiene las buenas propiedades de la función de Heaviside es

$$\Gamma(C) = \gamma \times \frac{1 + \tanh(R(C - C_{hyp}))}{2} \quad (4.8)$$

donde  $R > 0$  es un parámetro externo que sirve para suavizar la función. En la Figura 4.1 se presenta la curva  $\Gamma$  para un valor de  $R = 3$ .

Siguiendo la lógica anterior, la cantidad de células que se reactivan  $f_{QP}$  debe tener una forma similar a la curva de la Figura 4.1, salvo que la fluctuación debe ser tal que la transición entre los estados quiescente y necrótico se produzca después de un ciclo celular completo: si el nivel de oxígeno es superior a la hipoxia durante más de 16[h], entonces las células senescentes vuelven al estado de mitosis descontrolada. De acuerdo observación la función  $f_{QP}$  queda definida por:

$$f_{QP}(C) = \gamma \times \frac{1 + \tanh(R(C - C_{hyp}))}{2}. \quad (4.9)$$

La curva  $f_{PQ}$  se obtiene invirtiendo a  $f_{QP}$  en torno a  $C_{hyp}$  y considerando que la concentración de oxígeno debe ser mayor al nivel de hipoxia severa  $C_{hyp}^{sev}$ , pues de ser menor a

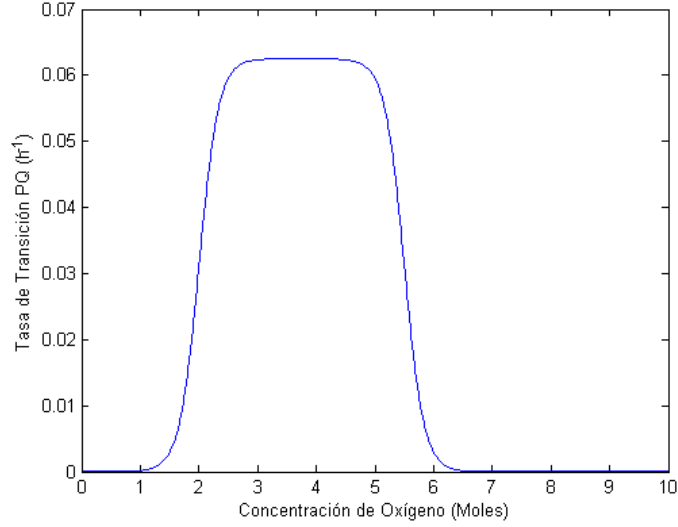


Figura 4.2: (Función  $f_{PQ}$ ) Curvas de transición al estado quiescente. Queda claro que a niveles de oxígeno menores al nivel de hipoxia, la función aumenta por la transición natural del estado P al Q, mientras que disminuye a medida que el oxígeno es extremadamente bajo.

dicho valor las células mueren en lugar de quedar latentes. Lo anterior se logra con la función

$$f_{PQ}(C) = \gamma \left( \frac{1 - \tanh(R(C - C_{hyp}))}{2} \right) \left( \frac{1 + \tanh(R(C - C_{hyp}^{sev}))}{2} \right), \quad (4.10)$$

representada en la Figura 4.2.

Finalmente, la muerte celular se debe estudiar con una consideración extra que será la presencia de químicos que aniquilan a las células en proliferación, o quimioterapia. De esta manera, si la concentración de oxígeno es menor a  $C_{hyp}^{sev}$ , se tendrá el proceso de muerte celular. Adicionalmente, habrá un porcentaje de tejido en necrosis debido a la efectividad del tratamiento de quimioterapia  $M_1$ :

$$f_{PN}(C, M_1) = \gamma \left( \frac{1 - \tanh(R(C - C_{hyp}^{sev}))}{2} + eM_1 \right), \quad (4.11)$$

donde  $e$  representa la efectividad de las drogas y es un parámetro que ajusta las unidades. La Figura 4.3 presenta la curva 4.13 para  $e = 0,3 [\text{Mol}^{-1}]$ ,  $R = 3$  y dos concentraciones medias de químicos iguales a 0 y 1 [Mol].

Para las células en etapa G0, se tendrá la relación:

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \nabla \cdot (vQ) = f_{PQ}P - (f_{QP} + f_{QN})Q \quad (4.12)$$

donde la tasa de muerte celular es sólo por efectos de la hipoxia severa. Como las células quiescentes no están en constante división, sus requerimientos de oxígeno son menores y por



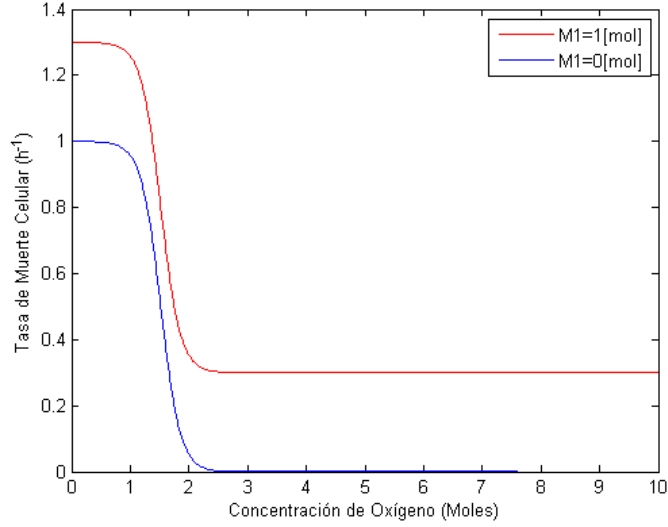


Figura 4.3: (Función  $f_{PN}$ ) Curvas de la tasa de muerte celular. Queda claro que a niveles bajos de oxígeno, la función aumenta por la transición natural del estado P al N, mientras que disminuye a medida que el oxígeno es superior al nivel de hipoxia severo. Para una efectividad constante, a medida que la concentración de drogas es superior, las curvas también lo serán.

ende denotando por  $C_{nec}$  el umbral, la función  $f_{QN}$  queda

$$f_{QN}(C) = \gamma \times \frac{1 - \tanh(R(C - C_{nec}))}{2}. \quad (4.13)$$

El tejido sano será estudiado desde una perspectiva un poco diferente. Si se recuerda  $S(x, t)$  es la densidad de células sin mutaciones, en este caso, si una célula sana muere por efectos naturales del tiempo, el sistema linfático la degrada hasta hacerla parte del medio extracelular y se secretarán agentes que reactivarán a una de las células adyacentes para dividirse y mantener la funcionalidad del tejido completo [20]. Se tiene por consiguiente que para todo  $t \geq 0$ :

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} S(y, t) dy = 0. \quad (4.14)$$

Utilizando el hecho que globalmente hay una velocidad de expansión del tejido se concluye que una ecuación plausible para describir la evolución del tejido sano es:

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \nabla \cdot (vS) = 0, \quad (4.15)$$

donde se debe tener una primera condición de compatibilidad para la velocidad:

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot (v(y, t)S(y, t)) dy = \int_{\partial\Omega} (v(y, t)S(y, t)) \cdot \hat{n}(y, t) dy = 0 \quad (4.16)$$

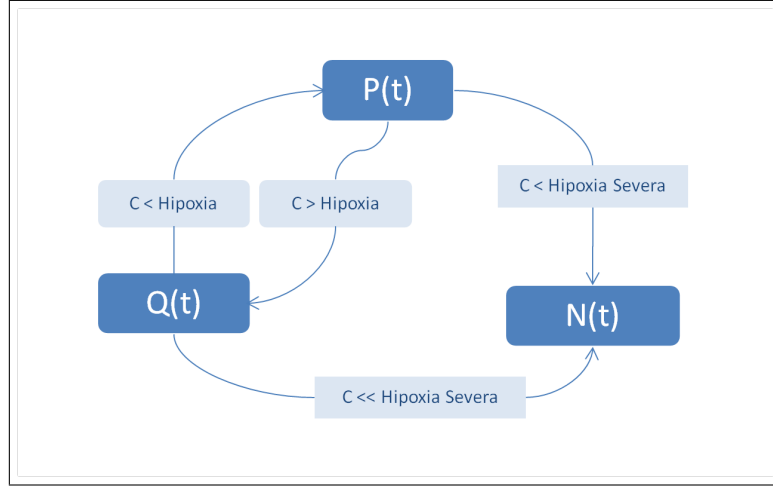


Figura 4.4: (Esquema de las transiciones de estados) Distintos estados de la neoplasia y las posibles transiciones entre ellos dependiendo de la concentración de oxígeno. El tejido sano se asume en un estado de reposo, es decir, es un sistema cerrado que interactúa únicamente a un nivel macroscópico.

Las tasas de transición que no están balanceadas de los estados anteriores pasan a ser fuentes para el tejido en necrosis, por ende la ecuación de este tipo de células es sólo consecuencia de las fórmulas ya expuestas:

$$\frac{\partial N}{\partial t} + \nabla \cdot (vN) = f_{PN}P + f_{QN}Q. \quad (4.17)$$

La Figura 4.4 muestra esquemáticamente las direcciones de transición de los distintos tejidos antes expuestos: los tres estados del ciclo celular correspondientes a la neoplasia, mientras que omite el comportamiento aislado del tejido sano. Como se incluyen las restricciones que producen la activación de las direcciones de cambio de estado, es posible entender de manera gráfica la acción de las funciones  $f_{IJ}$  que se han definido hasta el momento.

Sea ahora  $\alpha(x, t)$  la concentración de (VEGF) presente en el sistema en el tiempo  $t$ . Bajo la presencia de dicha señal química la ecuación para las células epiteliales inestables debe considerar además de los movimientos debidos a la interacción de las células, el gradiente quimioatractivo el cual afecta el comportamiento de  $\rho(x, t)$ ; más aún, estos factores de crecimiento endotelial activan a las células generando una proliferación de las mismas. Bajo estas consideraciones se propone una expresión del tipo:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (v\rho) + \nabla \cdot (g_{CH}) = f_{\rho\rho}\rho. \quad (4.18)$$

Como el movimiento de células debido a la concentración de (VEGF) es local y se produce hacia las zonas de mayor valor de  $\alpha(x, t)$ , se tiene que  $g_{CH}$  debe ser función de  $\nabla\alpha$ . Para mantener la generalidad, se ha de tener en cuenta el hecho que las células tienen una afinidad

no constante respecto de la velocidad de quimiotaxis la cual se representa por  $\chi$ , luego una expresión para  $g_{CH}$  es

$$g_{CH} = \chi\rho\nabla\alpha. \quad (4.19)$$

Para  $f_{\rho\rho}$  se utiliza una idea un tanto distinta a las anteriormente explicada. Denotando por  $\pi_{MAX}$  la concentración de  $\alpha$  bajo la cual la proliferación es máxima y asumiendo que la reproducción acelerada del tejido epitelial es similar al de las células proliferantes, una posible elección de  $f_{\rho\rho}$  es

$$f_{\rho\rho} = \gamma \times \frac{\alpha}{\pi_{MAX} + \alpha} \times \left(1 - \frac{M_2}{M_{2,max}}\right), \quad (4.20)$$

donde  $M_2$  representa la concentración de medicamentos anti-angiogénicos.

Para las cantidades  $C(x, t)$ ,  $\alpha(x, t)$ ,  $M_1(x, t)$  y  $M_2(x, t)$  se utilizan ecuaciones de reacción-difusión, donde los lados derechos serán claves para el correcto funcionamiento del modelo. Para el oxígeno se tiene

$$\frac{\partial C}{\partial t} - \nabla \cdot (D_C \nabla C) = -g_C + h_C \quad (4.21)$$

donde  $g_C$  representa los términos de sumidero del sistema y  $h_C$  los de fuente, los cuales vienen dados por:

$$g_C = (\lambda_C + \varepsilon_C P + \beta_C P)C \quad \wedge \quad h_C = C_{sou}\rho \left(1 - \frac{C}{C_{max}}\right), \quad (4.22)$$

con  $\lambda_C$  la vida media del oxígeno disuelto en el líquido intersticial,  $\varepsilon_C$  la tasa máxima de consumo por parte de las células en estado de proliferación,  $\beta_C$  su símil para las células en estado de quiescencia,  $C_{sou}$  la cantidad de oxígeno disponible en los vasos sanguíneos funcionales y  $C_{max}$  la concentración máxima de oxígeno disponible en los tejidos sanos.

Para  $\alpha$  la relación es similar pero se debe incluir los efectos de la presencia de células epiteliales funcionales que producen la extravasación del químico del organismo. La ecuación que describe al (VEGF) es por consiguiente:

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} - \nabla \cdot (D_\alpha \nabla \alpha) = -g_\alpha + h_\alpha, \quad (4.23)$$

con

$$g_\alpha = (\lambda_\alpha + \pi\rho)\alpha \quad \wedge \quad h_\alpha = \alpha_{sou}Q \left(\frac{1 - \tanh(R(C - C_{hyp}))}{2}\right) \left(1 - \frac{\alpha}{\alpha_{max}}\right) \quad (4.24)$$

donde  $\lambda_\alpha$  es la vida media del (VEGF),  $\pi$  es la tasa de consumo de  $\alpha$  por parte de los vasos sanguíneos,  $\alpha_{sou}$  es la producción máxima de quimioattractantes por parte de las células quiescencias,  $C_{hyp}$  es el nivel de hipoxia de las células sanas y  $\alpha_{max}$  es la máxima concentración de (VEGF) presente en el organismo.

Para describir el comportamiento de la quimioterapia  $M_1$  y antiangiogénicos como el Bevacizumab  $M_2$  se consideran  $n$  inyecciones de químicos localizadas espacialmente en los

intervalos  $[T_i, T_{i+1}]$  con  $i \in \{1, \dots, n\}$ . Sean  $\delta_{i,1}$  y  $\delta_{i,2}$  los tamaños de las dosis para  $M_1$  y  $M_2$  respectivamente, las cuales servirán como un parámetro de estudio de la efectividad de los tratamientos en el Capítulo 5. Las ecuaciones que se proponen para los tratamientos contra el cáncer son

$$\frac{\partial M_i}{\partial t} - \nabla \cdot (D_i \nabla M_i) = -(\lambda_i + \varepsilon_i P + \beta_i Q) M_i + \rho \left(1 - \frac{M_i}{M_{i,max}}\right) \sum_{j=1}^n \delta_{i,j} 1_{[T_j, T_{j+1}]}, \quad (4.25)$$

con interpretaciones similares a las utilizadas anteriormente para  $\lambda_i, \beta_i, \varepsilon_i$  y  $M_{i,max}$ .

En las ecuaciones (4.21), (4.23), (4.25) los parámetros denotados por  $D_C, D_\alpha, D_1, D_2$  corresponden a los coeficientes de difusión de las distintas cantidades disueltas en el sistema. Estas cantidades no son constantes pues recientes estudios demuestran que la densidad es menor en las zonas tumorales que en los tejidos sanos, cantidad que puede variar en algunos casos entre un 15 %-20 %. Para incluir este efecto en las ecuaciones se propone la siguiente elección de  $D_j$

$$D_j = D_{j,max} - \epsilon(P + Q + N), \quad j \in \{C, \alpha, 1, 2\}, \quad (4.26)$$

donde  $D_{j,max}$  es la difusión media que se produce en los tejidos sanos y  $\epsilon$  se hace igual a 0,2.

Por su parte el factor  $\chi$  depende de la concentración de  $\rho$ , pues a medida que las células endoteliales aumentan en densidad acercándose al valor límite de la capacidad puntual del tejido  $\psi$ , la sensibilidad al gradiente de  $\alpha$  se vuelve nula. También se tiene que la acción de  $M_2$  se incluirá en la ecuación (4.18) por sus efectos sobre  $\chi$ , esto se traduce en

$$\chi = \left(1 - \frac{\rho}{\psi}\right) \times \left(1 - \frac{M_2}{M_{2,max}}\right). \quad (4.27)$$

Finalmente, se sabe que la densidad de células por unidad de volumen debe ser constante, lo cual se denomina condición de capacidad de los sistemas biológicos. Utilizando el hecho que se definió por  $\psi$  dicha capacidad se tiene que para todo par  $(x, t)$ ,

$$P(x, t) + Q(x, t) + N(x, t) + S(x, t) + \rho(x, t) = \psi. \quad (4.28)$$

Sumando las ecuaciones (4.6), (4.12), (4.17), (4.15), (4.18) y utilizando (4.28), se encuentra una condición de compatibilidad para la velocidad del sistema

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} + \nabla \cdot (v\psi) + \nabla \cdot (g_{CH}) = \Gamma P + f_{\rho\rho}\rho, \quad (4.29)$$

y como  $\psi$  es constante, reacomodando términos se tiene

$$\psi \nabla \cdot v = \Gamma P + f_{\rho\rho}\rho - \nabla \cdot (g_{CH}). \quad (4.30)$$

Asumiendo la validez de la Ley de Darcy para medios porosos, sigue que la velocidad de expansión/contracción del tejido es proporcional a un potencial o presión interna del medio

$$v = -k \nabla \varphi, \quad (4.31)$$

Variable	Descripción
$\Omega$	Dominio computacional
$P$	Densidad de células proliferativas de la neoplasia
$Q$	Densidad de células quiescentes de la neoplasia
$N$	Densidad de células necróticas de la neoplasia
$S$	Densidad de células sanas
$\rho$	Densidad de células endoteliales inestables
$\alpha$	Concentración de (VEGF)
$C$	Concentración de oxígeno
$M_1$	Concentración de droga anti-proliferativa
$M_2$	Concentración de droga anti-angiogénesis

Cuadro 4.1: Notación Utilizada en el Modelo

con  $k$  la porosidad del tejido. Se deduce una ecuación que determina, salvo constante aditiva, al potencial y que será utilizada para calcular la velocidad  $v$  presente en las ecuaciones del modelo

$$-\psi \nabla \cdot (k \nabla \varphi) = \Gamma P + f_{\rho\rho} \rho - \nabla \cdot (g_{CH}). \quad (4.32)$$

Respecto a las condiciones de borde se simula un sistema cerrado y tal que  $\Omega$  no se expande ni se contrae, para ello es necesario hacer  $v = 0$  en  $\partial\Omega$  o equivalentemente,

$$\nabla \varphi \cdot \hat{n} = 0, \text{ en los puntos donde es posible definir la normal exterior } \hat{n}, \quad (4.33)$$

lo cual es coherente con la condición de compatibilidad (4.16).

Siguiendo con la lógica anterior, las cantidades difusivas no interactúan con el ambiente, lo cual corresponde a condiciones de tipo Neumann homogéneas.

Para las células, las condiciones de borde para  $(x, t) \in \partial\Omega$  será necesario imponer:

$$P(x, t) = Q(x, t) = N(x, t) = \rho(x, t) = 0, \quad S(x, t) = \psi. \quad (4.34)$$

Finalmente, se solicitará que las condiciones de borde sean funciones infinitamente diferenciables y que cumplan la condición de capacidad (4.28). En el Capítulo 5 se detallarán distintos experimentos con condiciones iniciales determinadas.

En el Cuadro 4.2 se resume el sistema de ecuaciones y los significados de las distintas funciones involucradas en el modelo propuesto.

Entidad	Ecuación del Modelo
Células Proliferantes	$P_t + \nabla \cdot (vP) = \Gamma P + f_{QP}Q - (f_{PQ} + f_{PN})P$
Células Quiescientes	$Q_t + \nabla \cdot (vQ) = f_{PQ}P - (f_{QP} + f_{QN})Q$
Células Necróticas	$N_t + \nabla \cdot (vN) = f_{PN}P + f_{QN}Q$
Células Sanas	$S_t + \nabla \cdot (vS) = 0$
Células Epiteliales Inestables	$\rho_t + \nabla \cdot (v\rho) + \nabla \cdot (g_{CH}) = f_{\rho\rho}\rho$
Oxígeno	$C_t - \nabla \cdot (D_C \nabla C) = -g_C + h_C$
(VEGF)	$\alpha_t - \nabla \cdot (D_\alpha \nabla \alpha) = -g_\alpha + h_\alpha$
Quimioterapia	$(M_1)_t - \nabla \cdot (D_1 \nabla M_1) = -(\lambda_1 + \varepsilon_1 P + \beta_1 Q)M_1 + \rho \left(1 - \frac{M_1}{M_{1,max}}\right) \sum_{j=1}^n \delta_{1,j} 1_{[T_j, T_{j+1}]}$
Meds. Anti-Angiogénesis	$(M_2)_t - \nabla \cdot (D_2 \nabla M_2) = -(\lambda_2 + \varepsilon_2 P + \beta_2 Q)M_2 + \rho \left(1 - \frac{M_2}{M_{2,max}}\right) \sum_{j=1}^n \delta_{2,j} 1_{[T_j, T_{j+1}]}$
Velocidad de Advección	$v = -k \nabla \varphi$
Potencial	$-\psi \nabla \cdot (k \nabla \varphi) = \Gamma P + f_{\rho\rho}\rho - \nabla \cdot (g_{CH})$

Cuadro 4.2: Sumario de las Ecuaciones del Modelo

# IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA DE LAS ECUACIONES

---

En el presente capítulo se detallan las numerosas aproximaciones utilizadas para resolver el sistema de ecuaciones del modelo y se presentan teoremas de existencia y que acotan los errores cometidos al discretizar las expresiones.

Las ecuaciones del modelo pueden ser catalogadas principalmente en tres categorías, que serán estudiadas independientemente en cada una de las secciones que constituyen el capítulo. La estructura interna de lo que sigue es:

- (a) Ecuaciones hiperbólicas o de transporte para describir la dinámica de las densidades celulares, las cuales incluyen restricciones del tamaño del paso temporal para conseguir estabilidad del esquema explícito utilizado.
- (b) Ecuaciones parabólicas o de difusión para las cantidades disueltas en el tejido. En este caso se utiliza un esquema de paso intermedio semi implícito, reduciendo el estudio a las matrices involucradas en el sistema.
- (c) Ecuación elíptica para el cálculo del potencial que define la velocidad de advección. Se verá que en este caso no se tiene unicidad y por lo mismo las matrices involucradas tienen un muy mal condicionamiento, lo cual debe ser corregido mediante artilugios numéricos.

Todos los esquemas numéricos se implementan bajo el método de las diferencias finitas, que siendo extremadamente simple en su concepción, tiene la ventaja de ser lo suficiente flexible para incorporar las sutilezas que conlleva la resolución de un sistema no lineal como el propuesto fenomenológicamente en el Capítulo 4.

En lo que sigue sea  $\Omega \subset \mathbb{R}^2$  el cuadrado  $\Omega = [-R, R] \times [-R, R]$  y  $X(x, t)$  la función vectorial definida por

$$X(x, t) = (P, Q, N, S, \rho, \alpha, C, M_1, M_2, \varphi)(x, t). \quad (5.1)$$

Sea además  $\Omega_n$  el subconjunto de  $\Omega$  dado por el mallado de paso constante igual a  $\Delta = 2R/(n+1)$  tanto para la coordenada  $x$  como para la coordenada  $y$ , es decir, los puntos  $(x_1^i, x_2^j) \in \overline{\Omega}$  de la forma

$$x_1^i = -R + i\Delta, \quad x_2^j = -R + j\Delta, \quad i, j \in \{0, \dots, n+1\}. \quad (5.2)$$

Finalmente, y con el objetivo de simplificar la notación, se utilizan sub y super índices de la siguiente manera

$$f(t_k, x_1^i, x_2^j) = f_{i,j}^k, \quad (5.3)$$

para  $f$  alguna de las componentes de  $X(x, t)$ .

## 5.1. Ecuaciones Hiperbólicas

Sea  $Y(x, t)$  igual a  $P(x, t)$ ,  $Q(x, t)$ ,  $S(x, t)$  o  $N(x, t)$  y sea  $t_0$  el instante de cómputo. Si se supone que la velocidad de expansión/contracción es constante e igual a

$$v_0 := v(x, t_0), \quad (5.4)$$

y si  $X(x, t)$  es una solución clásica (o de clase  $\mathcal{C}_1^2$ ) del sistema de ecuaciones definido en la Tabla 4.2<sup>1</sup>, entonces  $Y(x, t)$  debe cumplir

$$\frac{\partial Y}{\partial t} + \nabla \cdot (v_0 Y) = G(X) \quad t \in (t_0, \infty), \quad (5.5)$$

donde  $G$  es una función escalar, infinitamente diferenciable. Las condiciones de borde que gobernarían (5.5) son en cualquier caso Dirichlet constantes.

Desarrollando la divergencia presente en (5.5) se deduce que

$$\partial_t Y + v_0 \cdot \nabla Y = G(Y) - Y \nabla \cdot v_0 \quad t \in (t_0, \infty). \quad (5.6)$$

Sea  $(x, t)$  un punto de  $\Omega \times (t_0, \infty)$  fijo y la función

$$z(s) = Y(x + w(s), t + s) \quad s \in \mathbb{R}, \quad (5.7)$$

con  $w(s)$  solución del problema de Cauchy

$$\frac{dw}{ds} = v_0(x + w(s)), \quad w(0) = (0, 0). \quad (5.8)$$

---

<sup>1</sup>Notar que se está suponiendo que el sistema evoluciona con velocidad constante y que existe solución clásica lo cual no necesariamente es cierto, de hecho es posible estudiar un sistema simplificado que tiene solución a lo más durante un tiempo finito.



Asumiendo que las derivadas de  $v_0$  son acotadas se tiene que el lado derecho de la ecuación anterior es Lipschitz continuo. Bajo estas consideraciones, un teorema clásico de ecuaciones diferenciales ordinarias asegura la existencia de solución de (5.8).

Derivando  $z(s)$  sigue<sup>2</sup>

$$\begin{aligned}
\frac{dz}{ds} &= \frac{d}{ds}[Y(x + w(s), t + s)] \\
&= \partial_t Y(x + w(s), t + s) + \frac{dw(s)}{ds}(x + w(s)) \cdot \nabla Y(x + w(s), t + s) \\
&= \partial_t Y(x + w(s), t + s) + v_0(x + w(s)) \cdot \nabla Y(x + w(s), t + s) \\
&= [G(Y) - Y \nabla \cdot v_0](x + w(s), t + s),
\end{aligned} \tag{5.9}$$

consecuentemente

$$\int_{-t}^0 \frac{dz}{ds} ds = z(0) - z(-t) = Y(x, t) - Y(x + w(-t), 0); \tag{5.10}$$

luego

$$Y(x, t) = Y(x + w(-t), 0) + \int_0^t [G(Y) - Y \nabla \cdot v_0](x + w(s - t), s) ds =: \mathcal{L}(Y), \tag{5.11}$$

es claro que  $\mathcal{L}(Y)$  es una transformación de  $\mathcal{C}^0(\Omega \times (t_0, \infty))$  en sí mismo.

Ahora, el supuesto hecho sobre la velocidad del sistema tiene sentido en una pequeña vecindad de  $t_0$ . Sea  $t_1$  el siguiente instante donde se computará la solución numérica del sistema, el siguiente teorema da una cota superior para  $t_1$ , y por consiguiente reduce la búsqueda de soluciones al intervalo  $(t_0, t_1)$ .

**Teorema 1** *Si  $G$  es alguno de los lados derechos de las ecuaciones (4.6), (4.12), (4.17), (4.15) y si la divergencia de  $v_0$  es acotada por  $k_v > 0^3$ , entonces para  $\delta > 0$ , suficientemente pequeño existe  $\omega(x, t)$  función de clase  $C^0(\Omega \times (t_0, t_0 + \delta))$ , que resuelve (5.11).*

**Dem.:**

La demostración se basa en el hecho que para todo  $\delta > 0$ , el espacio  $C^0(\Omega \times (t_0, t_0 + \delta))$  es un espacio de Banach, dotado de la norma del supremo.

Para la aplicación del Teorema de Punto Fijo de Banach basta demostrar que la transformación  $\mathcal{L}(Y)$  es contractante. Como  $G$  siempre es de la forma

$$G_1(C, M_1)Y + G_2(X) \tag{5.12}$$

---

<sup>2</sup>Se hace un abuso de notación al considerar que  $v_0$  está evaluado en  $(x + w(s), t + s)$ , pero se subentiende que sólo depende de la variable espacial y no de la temporal.

<sup>3</sup>Esta hipótesis no es del todo restrictiva pues se debe recordar que  $v_0$  cumple la ecuación (4.30).

con  $G_1$  acotado y  $G_2$  independiente de  $Y$ .

Para  $(x_1, x_2) \in \Omega$  y  $t = t_0 + \delta$  se tiene

$$|\mathcal{L}(U) - \mathcal{L}(V)|(x_1, x_2, t) = \left| \int_0^t G_1(C, M_1)(U - V) - (U - V) \nabla \cdot v_0 ds \right| \quad (5.13)$$

$$\leq \int_0^t (|G_1(C, M_1)| + |\nabla \cdot v_0|) |U - V| ds \quad (5.14)$$

$$\leq t(K + k_v) \|U - V\|_{C^0}. \quad (5.15)$$

De esta cota se concluye que para  $\delta > 0$ , suficientemente pequeño, existe  $\omega \in C^0(\Omega \times (t_0, t_0 + \delta))$  solución de la ecuación (5.11). ■

Sea

$$\begin{aligned} \partial_t^n f(x, t_1) &= \frac{f(x, t_1) - f(x, t_0)}{\delta_1}, \\ \partial_1^n f(x, t_0) &= \frac{f(x + \hat{i}\Delta, t_0) - f(x - \hat{i}\Delta, t_0)}{2\Delta}, \\ \partial_1^{n,+} f(x, t_0) &= \frac{f(x + \hat{i}\Delta, t_0) - f(x, t_0)}{\Delta}, \\ \partial_1^{n,-} f(x, t_0) &= \frac{f(x, t_0) - f(x - \hat{i}\Delta, t_0)}{\Delta}; \end{aligned} \quad (5.16)$$

y sus equivalentes para la derivada con respecto a la otra variable espacial.

Gracias a (5.16) es posible proponer un esquema explícito de solución para (5.5): para  $(x_1^i, x_2^j, t_1)$  sea  $Y_{i,j}^1$  solución de

$$\begin{aligned} &\partial_t^n Y_{i,j}^1 + (v_0 \cdot \hat{i})_{i,j} \partial_1^{n,+} Y_{i,j}^0 \times \mathbb{1}\{v_0 \cdot \hat{i} > 0\} + (v_0 \cdot \hat{i})_{i,j} \partial_1^{n,-} Y_{i,j}^0 \times \mathbb{1}\{v_0 \cdot \hat{i} < 0\} + \dots \\ &\dots + (v_0 \cdot \hat{j})_{i,j} \partial_2^{n,+} Y_{i,j}^0 \times \mathbb{1}\{v_0 \cdot \hat{j} > 0\} + (v_0 \cdot \hat{j})_{i,j} \partial_2^{n,-} Y_{i,j}^0 \times \mathbb{1}\{v_0 \cdot \hat{j} < 0\} \\ &= \underbrace{G(X_{i,j}^0) - Y_{i,j}^0 [\partial_1^n (v_0 \cdot \hat{i}) + \partial_2^n (v_0 \cdot \hat{j})]_{i,j}}_{\ell(X_{i,j}^0, v_0)}. \end{aligned} \quad (5.17)$$

**Observación.:** Se debe notar que del hecho que la velocidad normal de expansión del tejido es nula en los bordes del cuadrado  $\Omega$ , entonces  $Y_{i,j}^1$  sigue cumpliendo las condiciones de Dirichlet impuestas al problema. Con esto las incógnitas para (5.17) se reducen a  $1 \leq i, j \leq n$ .

El esquema (5.17) está condicionado por la relación de estabilidad conocida como número de Courant: la solución en tiempo  $t_1$  de expresiones de transporte sin fuente debe ser una combinación lineal convexa de los valores de la solución en  $t_0$ . Para explicitar este cálculo y para simplificar el entendimiento, se supondrá por un instante que para  $(x_1^i, x_2^j)$  se cumple

$v_0 \cdot \hat{i} > 0$  y  $v_0 \cdot \hat{j} > 0$ . Despejando  $Y_{i,j}^1$

$$Y_{i,j}^1 = Y_{i,j}^0 \left( 1 - (v_0 \cdot \hat{i} + v_0 \cdot \hat{j}) \frac{\delta}{\Delta} \right) + Y_{i+1,j}^0 \frac{(v_0 \cdot \hat{i})\delta}{\Delta} + Y_{i,j+1}^0 \frac{(v_0 \cdot \hat{j})\delta}{\Delta} + \delta \times \ell(X_{i,j}^0, v_0) \quad (5.18)$$

y relaciones del mismo tipo aparecen para los demás combinaciones de valores de la velocidad. Se deduce la condición de estabilidad

$$\delta \leq \frac{\Delta}{2 \max_{0 \leq i,j \leq n+1} \|v_0\|_{i,j}}. \quad (5.19)$$

Denotando por

$$\begin{aligned} L[Y]_{i,j} &:= \partial_t^n Y_{i,j}^1 + (v_0 \cdot \hat{i})_{i,j} \partial_1^{n,+} Y_{i,j}^0 \times \mathbf{1}\{v_0 \cdot \hat{i} > 0\} + (v_0 \cdot \hat{i})_{i,j} \partial_1^{n,-} Y_{i,j}^0 \times \mathbf{1}\{v_0 \cdot \hat{i} < 0\} \\ &\quad \dots + (v_0 \cdot \hat{j})_{i,j} \partial_2^{n,+} Y_{i,j}^0 \times \mathbf{1}\{v_0 \cdot \hat{j} > 0\} + (v_0 \cdot \hat{j})_{i,j} \partial_2^{n,-} Y_{i,j}^0 \times \mathbf{1}\{v_0 \cdot \hat{j} < 0\} \end{aligned} \quad (5.20)$$

es posible enunciar la siguiente proposición.

**Proposición 1** Para  $u$ , función de clase  $\mathcal{C}^2(\mathbb{R}^2 \times [t_0, t_1])$ , se tiene que

$$L[u](x, t) - (u_t + v_0 \cdot \nabla u)(x, t) = O(\delta + \Delta) \quad (5.21)$$

es decir, el esquema propuesto en (5.17) es consistente y de primer orden de precisión en espacio y tiempo.

**Dem.:** Gracias a un simple desarrollo de Taylor se tienen las siguientes relaciones

$$\begin{aligned} \left[ \frac{u(x, t + \delta_1) - u(x, t)}{\delta_1} - \partial_t u(x, t) \right] &= \frac{\delta_1}{2} \partial_t \partial_t u(x, t + \theta_t), \\ (v_0(x, t) \cdot \hat{i}) \left[ \frac{u(x + \Delta \hat{i}, t) - u(x, t)}{\Delta} - \partial_1 u(x, t) \right] &= (v_0(x, t) \cdot \hat{i}) \frac{\Delta}{2} \partial_1 \partial_1 u(x + \theta_{1,1} \hat{i}, t), \\ (v_0(x, t) \cdot \hat{i}) \left[ \frac{u(x, t) - u(x - \Delta \hat{i}, t)}{\Delta} - \partial_1 u(x, t) \right] &= (v_0(x, t) \cdot \hat{i}) \frac{\Delta}{2} \partial_1 \partial_1 u(x - \theta_{1,2} \hat{i}, t), \\ (v_0(x, t) \cdot \hat{j}) \left[ \frac{u(x + \Delta \hat{j}, t) - u(x, t)}{\Delta} - \partial_2 u(x, t) \right] &= (v_0(x, t) \cdot \hat{j}) \frac{\Delta}{2} \partial_2 \partial_2 u(x + \theta_{2,1} \hat{j}, t), \\ (v_0(x, t) \cdot \hat{j}) \left[ \frac{u(x, t) - u(x - \Delta \hat{j}, t)}{\Delta} - \partial_2 u(x, t) \right] &= (v_0(x, t) \cdot \hat{j}) \frac{\Delta}{2} \partial_2 \partial_2 u(x - \theta_{2,2} \hat{j}, t), \end{aligned} \quad (5.22)$$

con  $0 \leq \theta_t \leq \delta$  y  $0 \leq \theta_{1,1}, \theta_{1,2}, \theta_{2,1}, \theta_{2,2} \leq \Delta$ .

Multiplicando por las indicatrices respectivas y sumando se deduce el resultado. ■

**Teorema 2** Si existe  $\omega$  solución de (5.5) de clase  $C^2(\bar{\Omega} \times [t_0, t_1])$  y suponiendo que  $v_0 \in C^3(\bar{\Omega})$ , entonces existe una constante  $C$  tal que

$$\max_{(x_1^i, x_2^j) \in \Omega_n} |\omega_{i,j}^1 - Y_{i,j}^1| \leq C\delta_1(\delta_1 + \Delta) \leq C\Delta^2, \quad (5.23)$$

es decir, de existir solución de las ecuaciones hiperbólicas suficientemente regulares, entonces la aproximación numérica comete un error de orden cuadrático en  $\Delta$ .

**Dem.:** Para  $(x_1^i, x_2^j) \in (\partial\Omega \cap \Omega_n)$ , de la observación expuesta sobre las condiciones de borde, se tiene que la diferencia  $|\omega_{i,j}^1 - Y_{i,j}^1|$  es nula, luego basta estudiar la diferencia para  $1 \leq i, j \leq n$ .

En estos puntos la consistencia del operador diferencial discreto asegura que:

$$\begin{aligned} L[Y]_{i,j} - L[\omega]_{i,j} &= G(X_{i,j}^0) - Y_{i,j}^0 \partial_1^n (v_0 \cdot \hat{i})_{i,j}^0 - Y_{i,j}^0 \partial_2^n (v_0 \cdot \hat{j})_{i,j}^0 - L[\omega]_{i,j} \\ &= G(X_{i,j}^0) - Y_{i,j}^0 \partial_1^n (v_0 \cdot \hat{i})_{i,j}^0 \dots \\ &\quad - Y_{i,j}^0 \partial_2^n (v_0 \cdot \hat{j})_{i,j}^0 - (\partial_t \omega + v_0 \cdot \nabla \omega)_{i,j}^0 + O(\delta_1 + \Delta) \\ &= G(X_{i,j}^0) - Y_{i,j}^0 \partial_1^n (v_0 \cdot \hat{i})_{i,j}^0 - Y_{i,j}^0 \partial_2^n (v_0 \cdot \hat{j})_{i,j}^0 \dots \\ &\quad \dots - G(X_{i,j}^0) + \omega_{i,j}^0 \nabla \cdot (v_0)_{i,j} + O(\delta_1 + \Delta) \\ &= \omega_{i,j}^0 O(\Delta^2) + O(\delta_1 + \Delta), \end{aligned} \quad (5.24)$$

pues  $Y_{i,j}^0 = \omega_{i,j}^0$ , condición inicial del sistema y el operador Laplaciano discreto es de orden  $\Delta^2$ .

Sigue entonces

$$\begin{aligned} |L[Y]_{i,j} - L[\omega]_{i,j}| &\leq \|\omega(\cdot, 0)\|_\infty O(\Delta^2) + O(\delta_1 + \Delta) \\ &= O(\delta_1 + \Delta). \end{aligned} \quad (5.25)$$

Del hecho que  $Y_{i,j}^0 = \omega_{i,j}^0$  se puede asegurar que

$$L[Y]_{i,j} - L[\omega]_{i,j} = \partial_t^n Y_{i,j}^1 - \partial_t^n \omega_{i,j}^1, \quad (5.26)$$

y reescribiendo términos se concluye

$$L[Y]_{i,j} - L[\omega]_{i,j} = \frac{Y_{i,j}^1 - \omega_{i,j}^1}{\delta_1} \quad (5.27)$$

con lo cual se tiene lo pedido

$$|Y_{i,j}^1 - \omega_{i,j}^1| \leq C\delta_1(\delta_1 + \Delta), \quad (5.28)$$

donde la constante depende exclusivamente de  $v_0$  y de  $\omega_0$ .

La última cota es consecuencia de la condición de estabilidad (5.19). ■

La última ecuación de tipo hiperbólico que debe ser considerada es la que describe la dinámica de las células epiteliales

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (v_0 \rho) + \nabla \cdot (\chi_0 \rho \nabla \alpha_0) = f_{\rho\rho} \rho. \quad (5.29)$$

Reescribiendo los términos se tiene

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot ((v_0 + \chi_0 \nabla \alpha_0) \rho) = f_{\rho\rho} \rho, \quad (5.30)$$

con lo cual los resultados demostrados en esta sección siguen siendo válidos, salvo que se debe utilizar como velocidad de expansión/contracción al término  $v_0 + \chi_0 \nabla \alpha_0$ .

## 5.2. Ecuaciones Parabólicas

Sea  $Y(x, t)$  igual a  $C(x, t)$ ,  $\alpha(x, t)$ ,  $M_1(x, t)$  o  $M_2(x, t)$ , es decir alguna de las especies difusivas del sistema. Siguiendo la lógica de la sección anterior, si  $X(x, t)$  fuera solución clásica del sistema de ecuaciones definido en la Tabla 4.2,  $Y(x, t)$  debe cumplir una ecuación del tipo

$$\frac{\partial Y}{\partial t} - \nabla \cdot (D(X_0) \nabla Y) = G(X), \quad t \in (t_0, \infty) \quad (5.31)$$

donde se hace ahora el supuesto que el coeficiente de difusión se mantiene constante en el tiempo. Las condiciones de borde que gobiernan (5.31) son Neumann homogéneas.

Para el esquema numérico que se utiliza en la presente sección será necesario introducir el concepto de malla de paso medio. En la introducción del capítulo se definió el conjunto  $\Omega_n$  como el de los puntos espaciales  $(x_1^i, x_2^j)$ :

$$x_1^i = -R + i\Delta, \quad x_2^j = -R + j\Delta, \quad \Delta = \frac{2R}{n+1}, \quad i, j \in \{0, \dots, n+1\}, \quad (5.32)$$

una refinación de la malla a paso constante corresponde a un conjunto de puntos de  $\Omega$  que contiene a  $\Omega_n$ .

Sean

$$x_1^{i+\Delta/2} = x_1^i + \frac{\Delta}{2}, \quad x_2^{j+\Delta/2} = x_2^j + \frac{\Delta}{2}, \quad \Delta = \frac{2R}{n+1}, \quad i, j \in \{0, \dots, n\}, \quad (5.33)$$

los puntos que dividen los intervalos de  $\Omega_n$ . Se puede estudiar las funciones involucradas en el modelo para el conjunto

$$\Omega_{n+\Delta/2} = \Omega_n \cup \bigcup_{i,j=0}^n \{(x_1^{i+\Delta/2}, x_2^{j+\Delta/2})\} \cup \bigcup_{i=0}^{n+1} \bigcup_{j=0}^n \{(x_1^i, x_2^{j+\Delta/2}), (x_1^{j+\Delta/2}, x_2^i)\}. \quad (5.34)$$

Suponiendo que la función  $D(X_0)$  es conocida en los puntos de  $\Omega_n$ , entonces puede ser extrapolada a los puntos de  $\Omega_{n+\Delta/2}$  mediante el promedio aritmético de los puntos de  $\Omega_n$  que rodean a cada par  $(x_1^{i+\Delta/2}, x_2^{j+\Delta/2})$ , esto es

$$D(X_0)_{i+\Delta/2, j+\Delta/2} = (D(X_0)_{i,j} + D(X_0)_{i+1,j} + D(X_0)_{i,j+1} + D(X_0)_{i+1,j+1})/4, \quad (5.35)$$

cometiendo un error que depende linealmente de las cotas de las derivadas de  $D(X_0)$  y de  $\Delta$ .

Utilizando las nociones de derivadas centradas vistas en la sección anterior, se puede escribir

$$[D(X_0)\nabla Y]_{i,j}^n = D(X_0)_{i,j} \times \left( \frac{Y_{i+\Delta/2,j} - Y_{i-\Delta/2,j}}{\Delta}, \frac{Y_{i,j+\Delta/2} - Y_{i,j-\Delta/2}}{\Delta} \right) \quad (5.36)$$

y así

$$\begin{aligned} \nabla \cdot [D(X_0)\nabla Y]_{i,j}^n &= \partial_1^n \left( D(X_0)_{i,j} \times \frac{Y_{i+\Delta/2,j} - Y_{i-\Delta/2,j}}{\Delta} \right)_{i,j} + \dots \\ &\dots + \partial_2^n \left( D(X_0)_{i,j} \times \frac{Y_{i,j+\Delta/2} - Y_{i,j-\Delta/2}}{\Delta} \right)_{i,j} \end{aligned} \quad (5.37)$$

donde las diferencias parciales<sup>4</sup> quedan

$$\begin{aligned} \partial_1^n \left( D(X_0)_{i,j} \times \frac{Y_{i+\Delta/2,j} - Y_{i-\Delta/2,j}}{\Delta} \right)_{i,j} &= \frac{1}{\Delta} \left( D(X_0)_{i+\Delta/2,j} \times \frac{Y_{i+1,j} - Y_{i,j}}{\Delta} \dots \right. \\ &\dots \left. - D(X_0)_{i-\Delta/2,j} \times \frac{Y_{i,j} - Y_{i-1,j}}{\Delta} \right), \\ \partial_2^n \left( D(X_0)_{i,j} \times \frac{Y_{i,j+\Delta/2} - Y_{i,j-\Delta/2}}{\Delta} \right)_{i,j} &= \frac{1}{\Delta} \left( D(X_0)_{i,j+\Delta/2} \times \frac{Y_{i,j+1} - Y_{i,j}}{\Delta} \dots \right. \\ &\dots \left. - D(X_0)_{i,j-\Delta/2} \times \frac{Y_{i,j} - Y_{i,j-1}}{\Delta} \right), \end{aligned} \quad (5.38)$$

con

$$\begin{aligned} 4 D(X_0)_{i+\Delta/2, j} &= (D(X_0)_{i+1, j} + D(X_0)_{i-1, j} + D(X_0)_{i+\Delta/2, j+\Delta/2} + D(X_0)_{i+\Delta/2, j-\Delta/2}), \\ 4 D(X_0)_{i, j+\Delta/2} &= (D(X_0)_{i, j+1} + D(X_0)_{i, j-1} + D(X_0)_{i+\Delta/2, j+\Delta/2} + D(X_0)_{i-\Delta/2, j+\Delta/2}). \end{aligned} \quad (5.39)$$

**Proposición 2** Para  $X_0, Y \in \mathcal{C}^3(\mathbb{R}^2)$  se tiene

$$\nabla \cdot [D(X_0)\nabla Y]^n(x_1, x_2) - \nabla \cdot [D(X_0)\nabla Y](x_1, x_2) = O(\Delta), \quad (5.40)$$

es decir el operador definido por (5.37) es consistente, de orden 1 en espacio.

---

<sup>4</sup>Se dirá diferencia parcial a la aproximación de las derivadas parciales y para  $n$ , parámetro de discretización, se denotarán  $\partial_1^n$  y  $\partial_2^n$  a  $\partial_1$  y  $\partial_2$  respectivamente.

**Dem.:** Se define  $f(x_1, x_2)$  por

$$\begin{aligned} f(x_1, x_2) &= D(X_0(x_1, x_2)) \partial_1 Y(x_1, x_2) \\ &= D(X_0(x_1, x_2)) \left( \frac{Y(x_1 + \Delta/2, x_2) - Y(x_1 - \Delta/2, x_2)}{\Delta} + O(\Delta^2) \right) \end{aligned} \quad (5.41)$$

con esto

$$\begin{aligned} \partial_1 f(x_1, x_2) &= \frac{1}{\Delta} (f(x_1 + \Delta/2, x_2) - f(x_1 - \Delta/2, x_2)) + O(\Delta) \\ &= \frac{1}{\Delta} \left( D(X_0(x_1 + \Delta/2, x_2)) \left( \frac{Y(x_1 + \Delta, x_2) - Y(x_1, x_2)}{\Delta} \right) \dots \right. \\ &\quad \left. \dots - D(X_0(x_1 - \Delta/2, x_2)) \left( \frac{Y(x_1, x_2) - Y(x_1 - \Delta, x_2)}{\Delta} \right) \right) + O(\Delta) \end{aligned} \quad (5.42)$$

haciendo lo mismo para la otra derivada se concluye lo deseado. ■

**Nota:** A medida que las funciones involucradas en las expresiones anteriores tienen mayor regularidad, entonces también la tendrán las discretizaciones utilizadas. Particularmente, si  $X_0$  e  $Y$  son de clase  $\mathcal{C}^5(\mathbb{R}^2)$  entonces (5.37) es consistente, de orden 2 en espacio.

Con estos conceptos y haciendo uso de (5.16) se propone el esquema explícito

$$\partial_t^n Y_{i,j}^1 - \nabla \cdot [D(X_0) \nabla Y_{i,j}^0]^n = G(X)_{i,j}^0, \quad (5.43)$$

el cual tiene consistencia igual a  $O(\delta_1 + \Delta)$ .

**Teorema 3** *Si existe  $\omega$  solución de (5.31) de clase  $\mathcal{C}^3(\bar{\Omega} \times [t_0, t_1])$ , entonces existe una constante  $C$  tal que*

$$\max_{(x_1^i, x_2^j) \in \Omega_n} |\omega_{i,j}^1 - Y_{i,j}^1| \leq C \delta_1 (\delta_1 + \Delta). \quad (5.44)$$

**Dem.:** Sea

$$L[U]_{i,j} = \partial_t^n U_{i,j}^1 - \nabla \cdot [D(X_0) \nabla U_{i,j}^0]^n, \quad (5.45)$$

luego es claro que

$$\begin{aligned} L[Y]_{i,j} - L[\omega]_{i,j} &= G(X_0)_{i,j}^0 - (\partial_t \omega - \nabla \cdot [D(X_0) \nabla \omega])_{i,j}^0 + O(\delta_1 + \Delta) \\ &= O(\delta_1 + \Delta). \end{aligned} \quad (5.46)$$

Utilizando que  $Y_{i,j} = \omega_{i,j}^0$  se tiene que la diferencia del lado derecho es igual a  $(Y_{i,j}^1 - \omega_{i,j}^1)/\delta_1$ , y así

$$|Y_{i,j}^1 - \omega_{i,j}^1| \leq C \delta_1 (\delta_1 + \Delta), \quad (5.47)$$

donde la constante depende únicamente de  $\omega$ , sus derivadas y  $X_0$ . ■

Se sabe que al ser (5.48) un esquema explícito queda limitado por la condición CFL la cual involucra los órdenes de magnitud de  $D(X_0)$  los cuales, como se verá en el siguiente capítulo, son pequeños en comparación a las demás constantes del sistema de ecuaciones. Para evitar esta observación se utiliza un  $\theta$ -esquema

$$\partial_t^n Y_{i,j}^1 - \theta \nabla \cdot [D(X_0) \nabla Y^0]_{i,j}^n - (1 - \theta) \nabla \cdot [D(X_0) \nabla Y^1]_{i,j}^n = G(X)_{i,j}^0, \quad (5.48)$$

con  $0 < \theta < 1$ , el cual no disminuye los errores pero sí estabiliza la ecuación.

### 5.2.1. Sobre las condiciones de borde y evaluaciones límites

En la primera sección del capítulo no existen problemas al evaluar en los puntos  $(x_1^i, x_2^j)$  de  $\Omega_n$  tales que  $i, j \in \{0, n+1\}$  pues en el borde del dominio de cómputo se cumple la condición

$$(v_0 \cdot \hat{i})_{i,j} = 0, \text{ si } i \in \{0, n+1\}, \quad (v_0 \cdot \hat{j})_{i,j} = 0, \text{ si } j \in \{0, n+1\}, \quad (5.49)$$

luego las diferencias parciales que requieren de utilizar puntos espaciales que no pertenecen al dominio se desprecian, dado que las indicatrices implicadas son nulas. En el presente apartado esto no ocurre, pues las condiciones de borde que gobiernan la evolución del sistema entre  $t_0$  y  $t_1$  son de tipo Neumann.

Para corregir este detalle se utiliza la correspondiente versión discreta de las condiciones de borde, así se tiene que

$$\begin{aligned} \partial_1^n Y_{n+1,j} = 0 &\Rightarrow Y_{n+2,j} = Y_{n,j} \\ \partial_1^0 Y_{0,j} = 0 &\Rightarrow Y_{-1,j} = Y_{1,j} \\ \partial_2^n Y_{i,n+1} = 0 &\Rightarrow Y_{i,n+2} = Y_{i,n} \\ \partial_2^n Y_{i,0} = 0 &\Rightarrow Y_{i,-1} = Y_{i,1} \end{aligned} \quad (5.50)$$

y por lo tanto, al construir las matrices que simulan el sistema, se ha de tener cuidado de utilizar los coeficientes correctos en los puntos pertenecientes al borde del dominio.

## 5.3. Ecuación para el Potencial

En el presente apartado se pretende estudiar la ecuación

$$\nabla \cdot (k(X_0) \nabla \varphi) = G_1(X_0) + \nabla \cdot (G_2(X_0, \nabla \alpha_0)), \quad (5.51)$$

para ciertos  $k$ ,  $G_1$  y  $G_2$ , dados por las deducciones del Capítulo 4, funciones infinitamente diferenciables y con condiciones de borde Neumann homogéneas.



Una observación importante resulta del hecho que si  $k(X_0)$  es constante en las variables espaciales, entonces (5.51) se reduce a

$$\Delta\varphi = G_1(X_0) + \nabla \cdot (G_2(X_0, \nabla\alpha_0)), \quad (5.52)$$

donde se han renombrado las funciones  $G_1(X_0)$  y  $G_2(X_0)$  para incorporar el término  $1/k(X_0)$ . La ecuación (5.52) corresponde a buscar la solución del problema de Laplace con condiciones de borde Neumann, lo cual es sabido no tiene unicidad en su solución.

Lo anterior numéricamente redundante en el mal condicionamiento de la matriz  $\mathcal{A}$  del sistema, por lo que es menester utilizar un artilugio que solvente dicho detalle. Una posible solución corresponde a sumar un término  $\varepsilon I$  en el lado izquierdo de los operadores que en los operadores discretos se traduce en la relación

$$\mathcal{A} \leftarrow \mathcal{A} + \varepsilon I. \quad (5.53)$$

El siguiente teorema, que no se demostrará, es un resultado usual de ecuaciones elípticas. Un estudio detallado de dichas ecuaciones se puede encontrar en el Capítulo 6 del Libro “Partial Differential Equations de L. Evans”.

**Teorema 4** *Si  $X_0$  es infinitamente diferenciable en  $\overline{\Omega}$ , entonces existe  $\omega(x, t)$  función de clase  $C^\infty(\overline{\Omega} \times [t_0, t_1])$ , que resuelve (5.51) de manera clásica. Dicha función no es necesariamente única.*

Como en general  $\alpha_0$  solamente se conocerá en  $\Omega_n$  y no en todo punto de  $\Omega$ , no es posible resolver (5.51) directamente. Para solventar esta observación se utiliza un esquema numérico centrado para las derivadas de  $\alpha$ , es decir,

$$\begin{aligned} \partial_1^n \alpha_{i,j} &= \frac{\alpha_{i+1,j} - \alpha_{i-1,j}}{2\Delta} \\ \partial_2^n \alpha_{i,j} &= \frac{\alpha_{i,j+1} - \alpha_{i,j-1}}{2\Delta}, \end{aligned} \quad (5.54)$$

salvo en los puntos  $(x_1^i, x_2^j) \in \partial\Omega \cap \Omega_n$ , donde se utiliza

$$\begin{aligned} \partial_1 \alpha_{0,j} &= \frac{-3\alpha_{0,j} + 4\alpha_{1,j} - \alpha_{2,j}}{2\Delta}, & \partial_1 \alpha_{n+1,j} &= \frac{3\alpha_{n+1,j} - 4\alpha_{n,j} + \alpha_{n-1,j}}{2\Delta}, \\ \partial_2 \alpha_{i,0} &= \frac{-3\alpha_{i,0} + 4\alpha_{i,1} - \alpha_{i,2}}{2\Delta}, & \partial_2 \alpha_{i,n+1} &= \frac{3\alpha_{i,n+1} - 4\alpha_{i,n} + \alpha_{i,n-1}}{2\Delta}, \end{aligned} \quad (5.55)$$

y la elección de las expresiones (5.54), (5.55) aseguran que si  $\alpha_0$  es de clase  $\mathcal{C}^3(\overline{\Omega})$ , entonces el error cometido en la aproximación es de orden  $O(\Delta^2)$ .

Sigue que como  $G_2$  es diferenciable, utilizando el Teorema de los Incrementos Finitos, en todos los puntos de la malla se cumple:

$$\|G_2(X_0, \nabla\alpha) - \underbrace{G_2(X_0, \partial_1^n \alpha, \partial_2^n \alpha)}_{G_2^n}\| \leq \|DG_2\| (|\partial_1 \alpha - \partial_1^n \alpha| + |\partial_2 \alpha - \partial_2^n \alpha|) \leq C\Delta^2 \quad (5.56)$$

La divergencia de  $G_2$  también necesita ser estudiada de manera numérica, de este modo definiendo las diferencias parciales como en (5.54) y (5.55), se puede explicitar el lado derecho de (5.52) en  $\Omega_n$ .

**Proposición 3** Si  $X_0$  es un vector tal que cada una de sus componentes es de clase  $\mathcal{C}^3(\bar{\Omega})$ , entonces la diferencia entre  $\partial_k G_2(X_0, \nabla \alpha)$  y  $\partial_k^n G_2^n$  para  $k \in \{1, 2\}$  es de orden  $O(\Delta)$ .

**Dem.:** Para  $(x_1, x_2)$  tales que  $x_1^1 \leq x_1 \leq x_1^n$ ,  $x_2^1 \leq x_2 \leq x_2^n$  se tiene

$$\begin{aligned}
|\partial_1 G_2(X, \nabla \alpha) - \partial_1^n G_2^n| &\leq |\partial_1 G_2(X, \nabla \alpha) - \partial_1^n G_2(X, \nabla \alpha)| + |\partial_1^n G_2(X, \nabla \alpha) - \partial_1^n G_2^n| \\
&\leq C\Delta^2 + \frac{1}{2\Delta} |G_2(X, \nabla \alpha)_{x_1+\Delta, x_2} - (G_2^n)_{x_1+\Delta, x_2}| \dots \\
&\quad \dots \frac{1}{2\Delta} |G_2(X, \nabla \alpha)_{x_1-\Delta, x_2} - (G_2^n)_{x_1-\Delta, x_2}| \\
&\leq \underbrace{C\Delta^2 + C\Delta}_{\sim C\Delta}. \tag{5.57}
\end{aligned}$$

Para  $(x_1, x_2)$  tales que  $0 \leq x_1 \leq x_1^1$ ,  $x_2^1 \leq x_2 \leq x_2^n$  se tiene

$$\begin{aligned}
|\partial_1 G_2(X, \nabla \alpha) - \partial_1^n G_2^n| &\leq |\partial_1 G_2(X, \nabla \alpha) - \partial_1^n G_2(X, \nabla \alpha)| + |\partial_1^n G_2(X, \nabla \alpha) - \partial_1^n G_2^n| \\
&\leq C\Delta^2 + \frac{1}{2\Delta} | -3G_2(X, \nabla \alpha)_{x_1, x_2} + 4G_2(X, \nabla \alpha)_{x_1+\Delta, x_2} + \dots \\
&\quad \dots - 2G_2(X, \nabla \alpha)_{x_1+2\Delta, x_2} - 3(G_2^n)_{x_1, x_2} - 4(G_2^n)_{x_1+\Delta, x_2} + \dots \\
&\quad \dots + (G_2^n)_{x_1+2\Delta, x_2} | \\
&\leq \underbrace{C\Delta^2 + C\Delta}_{\sim C\Delta}, \tag{5.58}
\end{aligned}$$

y expresiones similares para los demás casos.

Como las diferencia parcial en la coordenada  $x_2$  es virtualmente idéntica a la que se acaba de demostrar, se deduce la validez de la Proposición 3. ■

Con la discretización anterior y utilizando las nociones expuestas en la sección anterior para  $\nabla \cdot (D(X_0)\nabla Y)$  en el término  $\nabla \cdot (k(X_0)\nabla Y)$  se puede exponer un esquema consistente en orden  $O(\Delta)$  para la ecuación del potencial

$$\nabla \cdot [k(X_0)\nabla \varphi]_{i,j}^n = G_1((X_0)_{i,j}) + (G_2^n)_{i,j}, \tag{5.59}$$

con lo cual las discretizaciones hechas permiten estudiar la evolución de las ecuaciones propuestas para el modelo de neoplasias sólidas planteado en la presente memoria.

### SIMULACIONES NUMÉRICAS

---

En el presente capítulo se presentan los resultados del modelo para crecimiento de tumores. En una primera parte se realiza una discusión sobre los coeficientes utilizados en las distintas ecuaciones, poniendo especial énfasis en detallar cuales fueron tomados de la literatura y cuales fueron estimados en la presente investigación.

En una segunda sección se detalla el proceso de calibración del modelo. En este aspecto, se pretende igualar lo más fielmente posible los resultados para crecimiento vascularizado de cánceres en ausencia de medicamentos del artículo [2]. A partir de este momento los resultados obtenidos son del todo originales, se muestra el efecto de las drogas por separado y en conjunto, y a partir de distintas experiencias, se construyen gráficos comparativos del crecimiento de un tumor versus el tamaño de una dosis única en un intervalo de tiempo fijo, y versus distintos instantes de inyección de drogas a dosis constante.

A partir de estos resultados numéricos se propone una terapia mixta para el tratamiento de la enfermedad, y se proponen nuevos horizontes para el modelamiento de la enfermedad.

#### 6.1. Coeficientes del Sistema

La condición de capacidad del sistema dicta que la cantidad de células por unidad de volumen (o área en el caso del dominio computacional expuesto en el capítulo precedente) es constante e igual a  $\psi$ . En cuanto al tamaño de dichas entidades, la mayoría son microscópicas, es decir, no son observables a simple vista. Sin ir más lejos, en un milímetro cúbico de sangre se pueden encontrar cerca de unos cinco millones de células.

Aunque del dato anterior es posible estimar el valor de  $\psi$ , en la literatura especializada se pueden encontrar distintas cantidades, cada una relacionada con el tipo de tejido estudiado.

Con el objetivo de poder calibrar el modelo, se ha decidido utilizar los resultados de T. Colin [24] y [2], quien hace referencias al carcinoma de pulmón de células grandes. Así, se asume un sistema normalizado, es decir, donde

$$\psi = 1 \quad [\text{cell mm}^{-2}]. \quad (6.1)$$

Siguiendo la relación con las características de evolución celular, el factor  $\gamma$  debe ser el segundo parámetro a ser descrito. En la Introducción se mencionó que la duración promedio del ciclo celular es de 16[h], del hecho que el término de fuente de la ecuación de proliferación es un modelo exponencial se tiene que necesariamente

$$\gamma = \log(2)/16 \quad [\text{h}^{-1}], \quad (6.2)$$

es decir, partiendo con una población inicial, al transcurrir un periodo de tiempo igual a  $\gamma$  la cantidad de entidades se duplica.

Para la concentración de las moléculas difusivas la unidad de medición a utilizar es el concepto de Mol, así para el umbral de hipoxia celular y para la hipoxia severa se asume

$$\begin{aligned} C_{hyp} &= 5,50 \quad [\text{Mol}] \\ C_{hyp}^{sev} &= 1,52 \quad [\text{Mol}]. \end{aligned} \quad (6.3)$$

Con respecto al umbral bajo el cual las células quiescentes entran en estado necrótico  $C_{nec}$  sólo se sabe que es menor a  $C_{hyp}^{sev}$ . En este trabajo se estimó numéricamente este valor con objetivo de mejorar los resultados y la estabilidad de cómputo obteniéndose que era óptimo utilizar

$$C_{nec} = 0,02 \quad [\text{Mol}], \quad (6.4)$$

puesto que con esto el error cometido mantiene la positividad de las variables.

Por otra parte

$$\begin{aligned} D_C &= D_{C,max} - \epsilon(P + Q + N) && \text{Coeficiente de difusión de oxígeno.} \\ D_\alpha &= D_{\alpha,max} - \epsilon(P + Q + N) && \text{Coeficiente de difusión del (VEGF).} \\ D_1 &= D_{1,max} - \epsilon(P + Q + N) && \text{Coeficiente de difusión de la quimioterapia.} \\ D_2 &= D_{2,max} - \epsilon(P + Q + N) && \text{Coeficiente de difusión del tratamiento anti-angiogénesis.,} \end{aligned}$$

en el caso de carcinoma de células grandes la difusión varía cerca de un 20 %, es decir,  $\epsilon = 0,2$ .

Para el oxígeno, el (VEGF) y la macromoléculas de medicamentos antiangiogénicos, se sabe que

$$\begin{aligned} D_{C,max} &= 1 \quad [\text{mm h}^{-1}], \\ D_{\alpha,max} &= 1,875 \times 10^{-1} \quad [\text{mm h}^{-1}], \\ D_{2,max} &= 2,380 \times 10^{-1} \quad [\text{mm h}^{-1}] \text{ difusión de la endostatina [2].} \end{aligned} \quad (6.5)$$

Y si se supone que el diámetro de las partículas de quimioterapia es del mismo orden que el de las macromoléculas de endostatina, sus difusiones también serán similares y así

$$D_{1,max} = D_{2,max}. \quad (6.6)$$

Respecto de las tasas de consumo de la especie  $i$ , con  $i \in \{C, \alpha, 1, 2\}$ , se debe recordar que

$\varepsilon_i$	Consumo por parte de las células proliferantes de la especie $i$ ,
$\beta_i$	Consumo por parte de las células quiescientes de la especie $i$ ,
$\pi$	Tasa de asociación del (VEGF) a las células endoteliales,
$\lambda_i$	Decaimiento natural de la especie $i$ .

Para el oxígeno y el (VEGF) los datos de [2] aseguran que

$$\begin{aligned} \varepsilon_C &= 3 && [\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}], \\ \beta_C &= 1,5 && [\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}], \\ \lambda_C &= 10^{-3} && [\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}], \\ \lambda_\alpha &= 1,25 \times 10^{-4} && [\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}]. \end{aligned} \quad (6.7)$$

Para  $\pi$  se ha de tener en cuenta que de ser un valor muy bajo, entonces el efecto difusivo del (VEGF) generará que el crecimiento de los vasos sanguíneos será equidistribuido en el espacio; mientras que en caso de utilizarse un valor cercano a la concentración máxima de (VEGF), entonces el efecto de la quimioatracción será nulo. Finalmente se ha utilizado un valor intermedio igual a

$$\pi = 0,791 \quad [\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}]. \quad (6.8)$$

Para el tratamiento mixto se utilizará el medicamento Bevacizumab<sup>1</sup>. La administración de dicho medicamento en el caso del cáncer de pulmón de células no-pequeñas es combinado con Carboplatin<sup>2</sup> y Paclitaxel<sup>3</sup>.

Respecto a las tasas de consumo se puede asumir que, dada la inactividad de mitosis de las células quiescientes, su consumo de  $M_1$  será nulo. Además, como  $M_2$  está orientado a la obstrucción del efecto del (VEGF) mediante su asociación a los receptores de dicha señal, la absorción por parte de la neoplasia también será despreciable. Respecto de  $\varepsilon_1$ , simplemente

<sup>1</sup>Antiangiogénico aprobado por la U.S. Food and Drug Administration ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) y utilizado en algunos cánceres de colon y de pulmón. Fórmula química  $C_{6638}H_{10160}N_{1720}O_{2108}S_{44}$ , peso molar  $1,49 \times 10^5$  [gr Mol<sup>-1</sup>] y vida media 20[días] ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)).

<sup>2</sup>Droga que interfiere con el crecimiento de las células proliferantes aprobado por la U.S. Food and Drug Administration y utilizado en algunos cánceres de ovario y de pulmón. Fórmula química  $C_6H_{14}N_2O_4Pt$ , peso molar 371,3 [gr Mol<sup>-1</sup>] y vida media 2[h].

<sup>3</sup>Inhibidor de la mitosis aprobado por la U.S. Food and Drug Administration y utilizado en algunos cánceres de ovario, de pulmón, mama, cabeza y cuello. Fórmula química  $C_{47}H_{51}NO_{14}$ , peso molar 853,9 [gr Mol<sup>-1</sup>] y vida media 6[h].

se hará una estimación de dicho parámetro para ajustar el modelo a los resultados de la literatura.

$$\begin{aligned}
\varepsilon_1 &= \text{variable}, \\
\beta_1 &= 0[\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}], \\
\lambda_1 &= 1,6 \times 10^{-1}[\text{h}^{-1}], \\
\varepsilon_2 &= 0[\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}], \\
\beta_2 &= 0[\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}], \\
\lambda_2 &= 2 \times 10^{-3}[\text{h}^{-1}].
\end{aligned}$$

Finalmente, se han de considerar los límites superiores y las tasas de producción para cada una de las cantidades:

$$\begin{aligned}
C_{max} &= 8[\text{Mol}], \\
C_{sou} &= 8[\text{Mol}], \\
\alpha_{max} &= 2,11[\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}], \\
\alpha_{sou} &= 2,11[\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}], \\
\pi_{MAX} &= 1,25 \times 10^{-3}[\text{M cells}^{-1}\text{mm}^2\text{h}^{-1}].
\end{aligned}$$

Por otro lado, utilizando las recomendaciones de la FDA para el Paclitaxel, un tratamiento normal del medicamento varía en el rango  $3,75 - 4,86 [\text{mg kg}^{-1}]$  por inyecciones de hasta 24 horas. Considerando una persona de  $70[\text{kg}]$ , entonces el máximo para  $M_1$  es

$$M_{1,max} = 4,86[\text{mg kg}^{-1}] \times 70[\text{kg}] \times 1,17 \times 10^{-3}[\text{Mol gr}^{-1}] = 4 \times 10^{-4}\text{Mol},$$

y usando que la dosis recomendada para Bevizumab es de  $15[\text{mg kg}^{-1}]$  cada 21 días, el máximo de  $M_2$  se estima por

$$M_{2,max} = 15[\text{mg kg}^{-1}] \times 70[\text{kg}] \times 6,71 \times 10^{-6}[\text{Mol gr}^{-1}] = 7,04 \times 10^{-6}\text{Mol}.$$

## 6.2. Calibración del Modelo

Para calibrar el modelo se pueden utilizar distintos criterios de evaluación. Así es posible considerar la cantidad total de células cancerígenas como el indicador de fiabilidad de las ecuaciones,

$$T_{cell}(t) = \int_{\Omega} (P(y, t) + Q(y, t)) dy ds, \quad (6.9)$$

pero con ello se comete el error de olvidar que el sistema se está analizando normalizado y por ende es posible hacer un reajuste de los parámetros para ajustar dicho número.

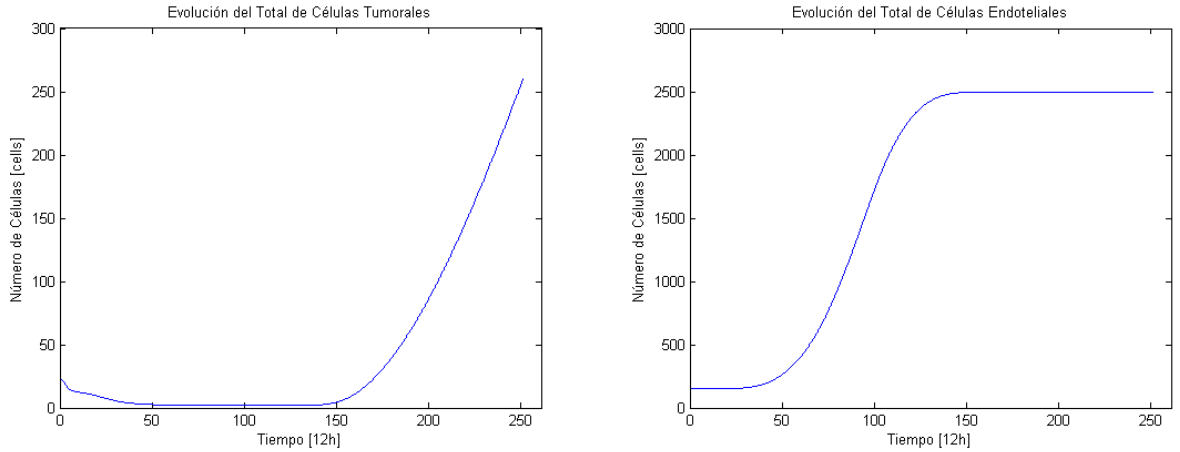


Figura 6.1: (Evolución del total de células según el modelo) (Izquierda) Número total de células tumorales  $T_{cell}$ , donde queda explícito un cambio brusco en la pendiente de crecimiento en los días posteriores al instante 150 ( $12h^{-1}$ ). (Derecha) Número total de células epiteliales que conforman los vasos sanguíneos, donde el crecimiento llega a un máximo en un instante cercano a  $t_{cell}^*$ .

Un mejor estimador lo constituye el tiempo de explosión de la neoplasia, el cual se define como el tiempo  $t_{cell}^*$  en el cual la cantidad de células tumorales (proliferantes + quiescentes) comienza a comportarse como una curva exponencial. Este parámetro está justificado por el hecho ampliamente discutido en los capítulos introductorios de las distintas etapas de la enfermedad, en específico la transición natural de un estado de crecimiento casi nulo a una fase vascularizada de un crecimiento anormal del conglomerado de células.

La característica principal de  $t_{cell}^*$  es una fuerte alza en la pendiente de la curva de  $T_{cells}(t)$  y por ende se puede estimar mediante un análisis del gráfico de esta función (ver Figura 6.1).

Para realizar la calibración del modelo en base al paper mencionado, es necesario igualar las condiciones iniciales del sistema y las características del dominio computacional. Así  $\Omega$  se transforma en un cuadrado de 100 [mm] de lado y se sitúan cuatro vasos sanguíneos iniciales en los vértices de un subcuadrado del dominio centrado y de lado 60 [mm]. En el centro del dominio, se posiciona una pequeña distribución normal de células proliferantes y quiescentes (ver Figura 6.2); la simulación se efectúa hasta el instante en el cual  $T_{cell}$  sobrepasa el umbral de 250 células.

En base a la literatura,  $t_{cell}^*$  debe estar en el intervalo 140 – 150 ( $12h^{-1}$ ), mientras que en los cómputos realizados en el presente modelo el resultado fue cercano a 145 – 155 ( $12h^{-1}$ ) días lo cual entrega un error relativo menor al 10 %.

Los errores en el tamaño de las cantidades son mucho mayores, lo cual se puede explicar por el hecho que en el presente modelo se incluye a los vasos sanguíneos como células y por ende se asume que ocupan un lugar en el espacio. En [24] y [2] este hecho es despreciado y se asume que las células endoteliales inestables se comportan como unidades difusivas del

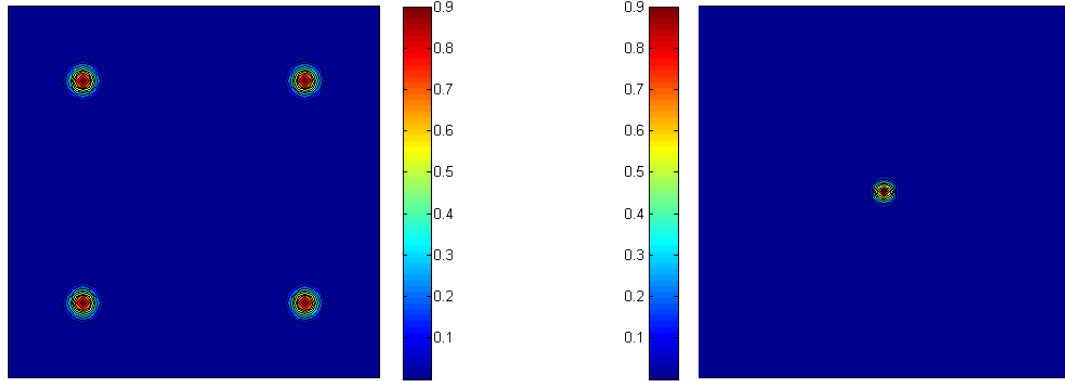


Figura 6.2: *(Condiciones Iniciales del Modelo) (Izquierda) Cuatro vasos sanguíneos se sitúan a una distancia tal que la difusión de los nutrientes no será suficiente para alimentar a la neoplasia inicial. (Derecha) En el centro del dominio de cómputo se posiciona un pequeño tumor constituido inicialmente por células proliferantes y en menor medida por células quiescentes.*

sistema. Este detalle se discutirá en el siguiente apartado, pues las curvas de contorno de las densidades celulares muestran claramente la competencia entre el movimiento de expansión debido al crecimiento de la neoplasia y a la contracción debida a la acción del quimioattractante (VEGF).

### 6.3. Evolución del Sistema en Ausencia de Tratamiento

El sistema biológico que inicialmente se presenta en la Figura 6.2 es acoplado con condiciones iniciales nulas para las especies difusivas y este conjunto es dejado evolucionar mediante la resolución iterativa de las Ecuaciones presentadas en el Capítulo 4. Debido a la configuración, se produce un descenso inicial de las densidades de células proliferantes y quiescentes debido a la insuficiente cantidad de oxígeno presente en las inmediaciones del núcleo cancerígeno lo cual se traduce en la formación de tejido necrótico en las primeras 50 (12h) de simulación. El efecto anterior se puede apreciar claramente en la Figura 6.5, donde se presentan las distribuciones de células tumorales vivas, es decir, el posicionamiento espacial de las densidades de  $P(x, t) + Q(x, t)$ .

Este proceso se traduce en la secreción de (VEGF) desde los sectores donde hay presencia de células latentes. Como es sabido, la velocidad de transmisión de especies en difusión es no acotada, y por consiguiente comienza inmediatamente la proliferación de las células endoteliales las cuales aumentan en cantidad hasta alcanzar valores cercanos a  $\psi$  y se mueven en función del término  $\nabla \cdot (\chi\rho\nabla\alpha)$ , generando una velocidad de contracción del tejido (ver Figura 6.3). Este proceso que dura entre los instantes 30 y 140 (12h) produce cuatro fuentes



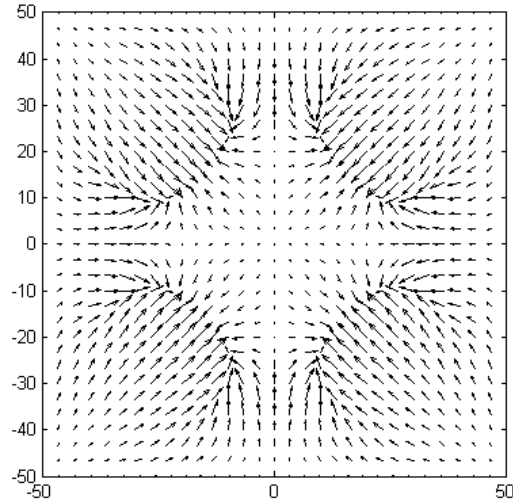


Figura 6.3: (*Campo de velocidad del sistema en la primera etapa de evolución*) Las células de los núcleos endoteliales tienden a moverse hacia el centro del dominio contrayendo el tejido.

de nutrientes suficientemente importantes como para aumentar la concentración de oxígeno hasta niveles superiores a la hipoxia.

La siguiente etapa que se puede apreciar a medida que el sistema evoluciona se caracteriza por el cese de la producción de (VEGF), que comienza a ser eliminado de manera gradual del dominio de cómputo debido a la acción conjunta de la vida media de la macromolécula y también por la asociación cada vez menor con las células endoteliales. Más importante aún es el inicio de la reactivación de la neoplasia sólida debido a las altas cantidades de nutrientes presentes en las vecindades de la misma. Así, posterior a  $t_{cell}^*$  se produce una fuerte alza en la curva de  $T_{cell}$  debido a la acción de la mitosis descontrolada de  $P$ , pero, a medida que estas cantidades aumentan, disminuye la concentración local de oxígeno no lo suficiente como para generar necrosis del tejido y se desarrolla la usual distribución de tres niveles descrita en los esquemas de tumores totalmente desarrollados.

Una pregunta importante resulta de observar que no se recupera una forma totalmente esférica en el tumor desarrollado. Si se aprecia correctamente, en la Figura 6.6 es posible vislumbrar la competencia entre las células endoteliales que generan el movimiento de contracción del tejido contra los efectos de expansión de la neoplasia (ver Figura 6.4), pues a medida que el tumor aumenta de tamaño, las altas concentraciones de células endoteliales se contraen definiendo un nuevo equilibrio donde hay coexistencia de las cantidades  $Q(x, t)$ ,  $P(x, t)$  y  $\rho(x, t)$ . Esta nueva configuración corresponde a la etapa de vascularización y explica la explosión de  $T_{cell}$ .

La forma alcanzada depende fuertemente de la disposición inicial de vasos sanguíneos, lo cual también explica la distribución final de la neoplasia. La elección presente en la Figura 6.2 se debe principalmente a usar las propiedades de simetría del dominio de cómputo siendo del

todo arbitraria. Es posible que frente a otras configuraciones iniciales se alcancen formas más realistas de tumores desarrollados, pero esto queda fuera de los alcances del presente estudio, pasando a ser parte de los problemas a analizar en un futuro cercano. También es necesario mencionar que, al ser utilizados esquemas de bajo orden de consistencia en la solución de las expresiones de transporte, la evolución de las curvas tenderá a ser menos suave pues en los puntos donde se producen variaciones importantes los esquemas aumentarán el error local de aproximación.

Otra de las consecuencias del proceso descrito en el párrafo anterior es que el valor de  $T_{cell}$  no es tan alto como en [2], esto se debe a que es mucho más difícil ocupar el lugar de las células endoteliales, lo cual no sucede bajo el supuesto que dichas entidades no entran en el balance de masas. Este efecto es claro si se entiende que a medida que la concentración de nutrientes es superior a  $C_{hyp}$  entonces las células  $P$  entran en una constante división y la velocidad del tejido apunta, en dichos sectores, hacia el exterior del dominio siendo opuesta al movimiento de los vasos sanguíneos. Así, en caso de haber sólo un movimiento de expansión, las concentraciones de  $P$  fácilmente se hacen cercanas a  $\psi$  pues se mueven hacia los sectores de altas concentraciones de  $C(x, t)$ ; en el presente modelo este efecto sucede sólo en parte, pues el movimiento es obstruido y las células en lugar de poblar los alrededores, consumen el oxígeno local y pasan a un estado quiescente. Este efecto combinado explica que el indicador  $T_{cell}$  falle, pero se prevee que una modificación a las tasas de proliferación de células endoteliales puede solventar este inconveniente.

El hecho que los cuatro núcleos de endotelio no se mezclen en los frentes de choque se debe esencialmente a la simetría de las soluciones de las densidades celulares, las velocidades en la interfaz se anulan mutuamente aumentando el valor de la presión e impidiendo la fusión (ver Figura 6.4).

## 6.4. Evolución del Sistema en Presencia de Tratamiento

En las Figuras 6.8 y 6.9 se muestra la evolución del sistema en la presencia de tratamiento. Las dosis de drogas se inyectan al sistema siguiendo un protocolo virtual, que aunque no corresponde al recomendado por la US Food and Drug Administration, permite ver de manera amplificada los efectos del Tratamiento pues las inyecciones se hacen con una mayor frecuencia a la permitida. Bajo las consideraciones anteriores, la inclusión de  $M_1$  y  $M_2$  se realiza en periodos de 24[h] cada 10,5 días. Así, considerando que la unidad de tiempo está dada en horas, se tiene

$$T_{2j-1} = 12 \cdot 10,5 \cdot (2j - 1), \quad T_{2j} = T_{2j-1} + 24, \quad j = \{1, \dots, n\}. \quad (6.10)$$

Del mismo modo, la simulación se hace con

$$\delta_{1,j} = M_{1,max}, \quad \delta_{2,j} = M_{2,max}, \quad j = \{1, \dots, n\}, \quad (6.11)$$

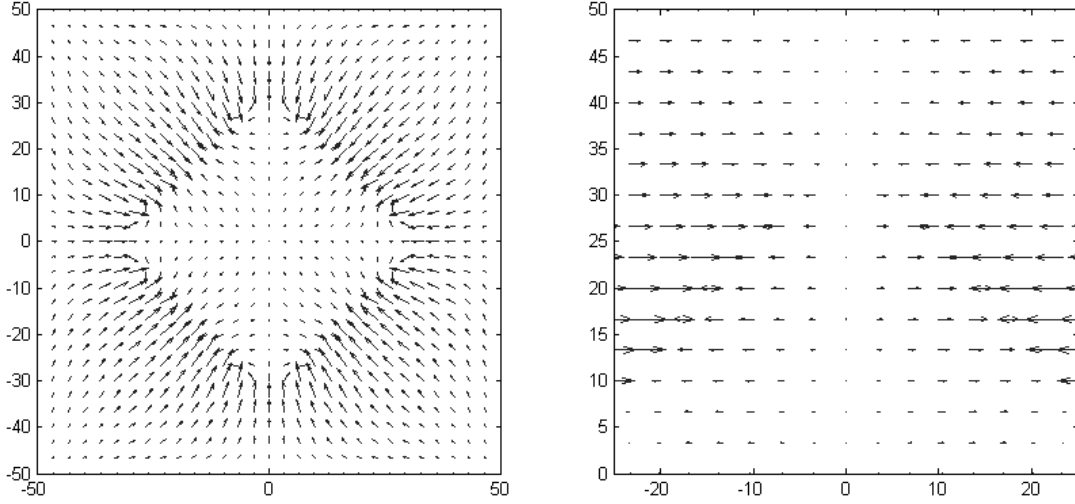


Figura 6.4: (Campo de velocidad del sistema en la etapa vascularizada) (Izquierda) Competencia entre la contracción debido al movimiento del tejido endotelial versus la expansión natural del tumor causada por el exceso de nutrientes. (Derecha) La interfaz donde se juntan los núcleos de células endoteliales produce que la velocidad normal a esta curva se haga nula efecto de la simetría de las soluciones.

y  $e = 100[\text{Mol}^{-1}]$ .

En las etapas de la simulación anteriores a  $T_1$ , los resultados son obviamente idénticos a los obtenidos en el caso sin tratamiento y se mantienen de la misma manera hasta instantes posteriores a las 50[12h] momento en el cual la presencia de  $M_2$  es suficientemente alta para redundar en la poca efectividad del (VEGF).

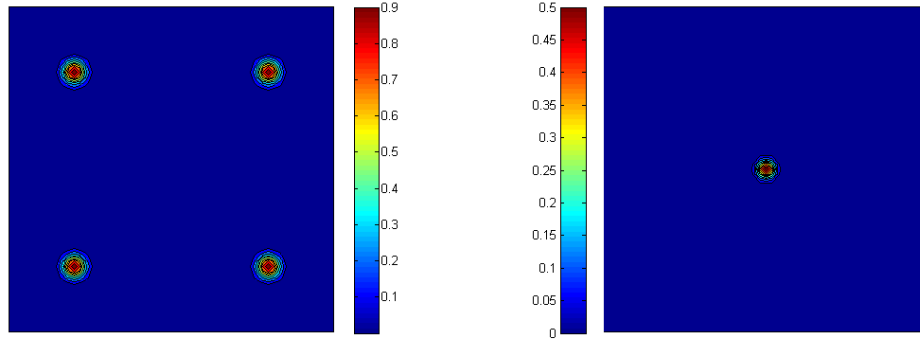
El efecto buscado al incluir el término

$$\left(1 - \frac{M_2}{M_{2,max}}\right) \quad (6.12)$$

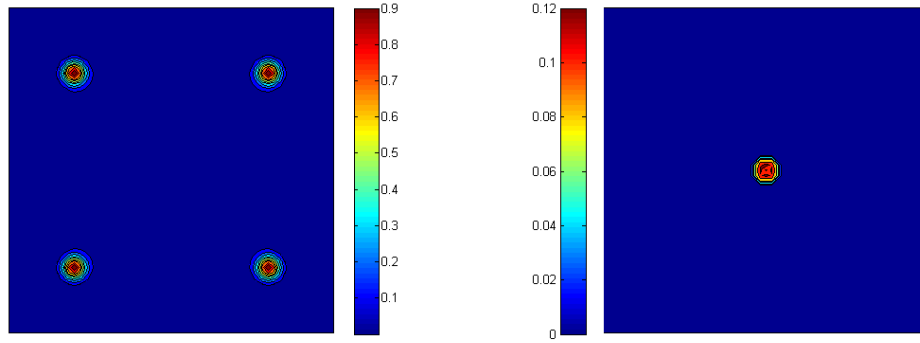
en la tasa  $f_{\rho\rho}$  y en  $\chi$  resulta del todo satisfactorio. Al tener concentraciones elevadas de  $M_2$  en los vasos sanguíneos se logra disminuir la quimioatracción y la proliferación endotelial, y con ello se retrasa el inicio de la fase vascular. En la Figura 6.7 se muestran las curvas de explosión tanto de la cantidad de células tumorales como de endotelio, superponiendo los resultados tanto para la presencia y ausencia de tratamiento. Es importante recalcar que el efecto principal que se aprecia es el retraso de  $t_{cell}^*$ , siendo uno de los criterios que se utiliza para estudiar la efectividad de los medicamentos contra el cáncer.

Como el sistema está acoplado con dos tipos de medicamentos no es sencillo saber cuál es el real impacto de uno u otro en los resultados anteriores, con lo que se propone el sencillo experimento de repetir la simulación para los casos de presencia de sólo uno de ellos.

TIEMPO: 10 ( $12h^{-1}$ ).



TIEMPO: 30 ( $12h^{-1}$ ).



TIEMPO: 70 ( $12h^{-1}$ ).

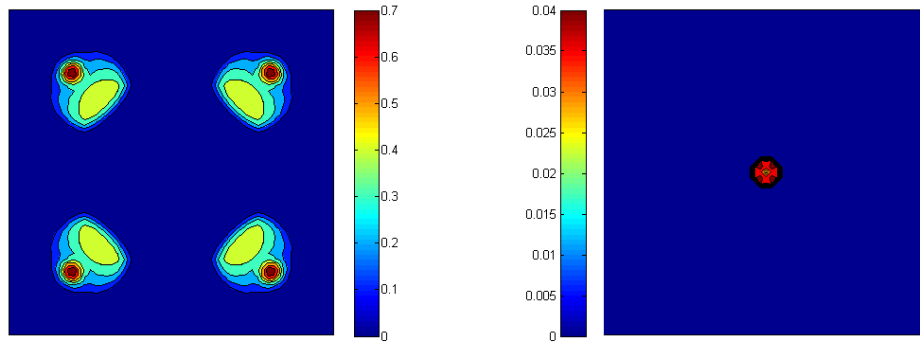
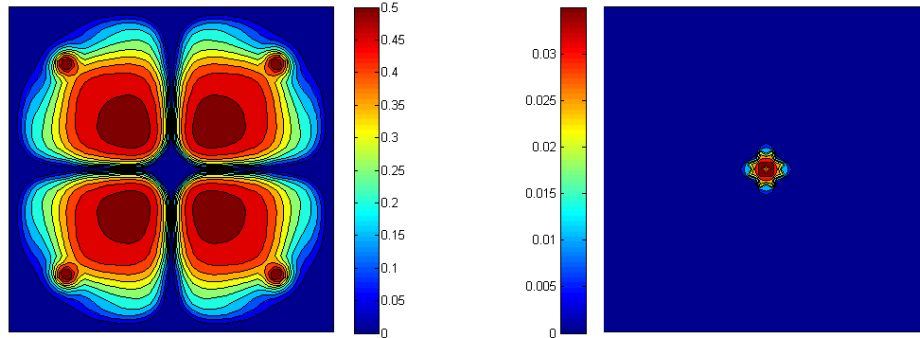
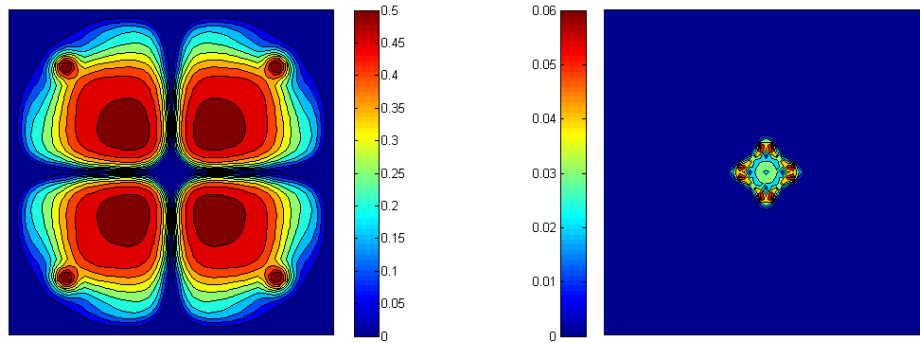


Figura 6.5: (Evolución del sistema en ausencia de tratamiento) (Izquierda) Distribución espacial de células endoteliales en la primera mitad de la simulación. (Derecha) Distribución de densidad de células tumorales en la primera mitad de la simulación.

TIEMPO: 145 ( $12h^{-1}$ ).



TIEMPO: 159 ( $12h^{-1}$ ).



TIEMPO: 200 ( $12h^{-1}$ ).

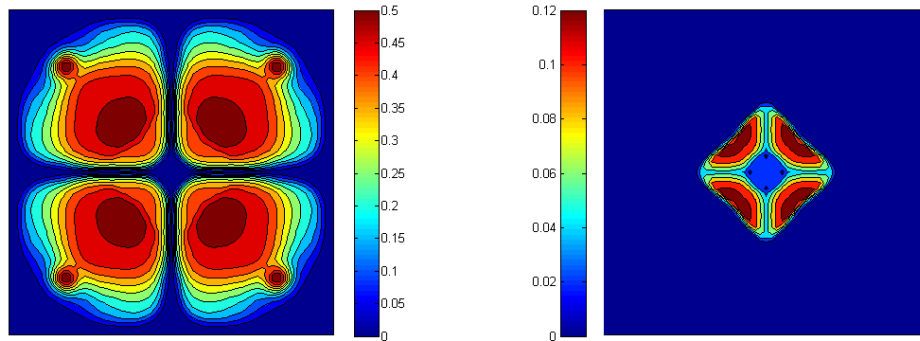


Figura 6.6: (Evolución del sistema en ausencia de tratamiento) (Izquierda) Distribución espacial de células endoteliales en la segunda mitad de la simulación. (Derecha) Distribución de densidad de células tumorales en la segunda mitad de la simulación.

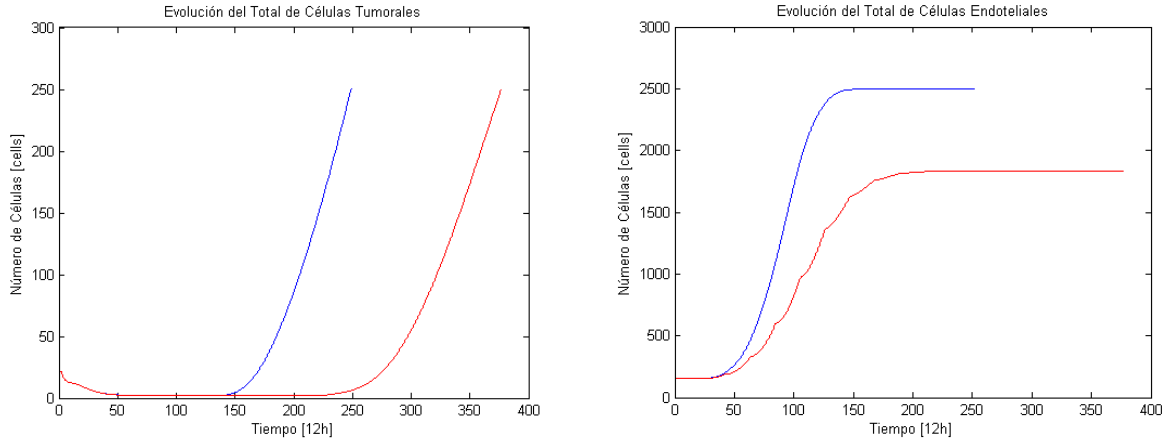


Figura 6.7: (Curvas de evolución de las células) (Izquierda) Evolución del total de células tumorales con los efectos del tratamiento en rojo y en azul sin ellos. (Derecha) Evolución del total de células endoteliales con los efectos del tratamiento en rojo y en azul sin ellos.

## 6.5. Influencia de la Quimioterapia en las Simulaciones

Como los efectos de  $M_1$  son sólo sobre las células en estado de proliferación, lo lógico es estudiar la curva de células necróticas para tener nociones de la influencia de esta variable sobre las demás cantidades involucradas. Si se recuerda la ecuación para  $N$ , se tiene que

$$\frac{\partial N}{\partial t} + \nabla \cdot (vN) = f_{PN}P + f_{QN}Q, \quad (6.13)$$

integrando sobre el espacio se obtiene

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} N(y, t) dy + \int_{\Omega} \nabla \cdot (vN)(y, t) dy = \int_{\Omega} (f_{PN}P + f_{QN}Q) dy, \quad (6.14)$$

usando el teorema de la divergencia y las condiciones Neumann homogéneas para la velocidad se deduce

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} N(y, t) dy = \int_{\Omega} (f_{PN}P + f_{QN}Q) dy \geq 0, \quad (6.15)$$

luego la integral de la densidad de células necróticas es una cantidad estrictamente creciente en el tiempo. Definiendo

$$N^{max}(t) = \int_{\Omega} N(y, t) dy \quad (6.16)$$

se tiene una función creciente que permite estudiar los efectos reales de  $M_1$  en la simulación.

Dado que la concentración máxima  $M_{1,max}$  es muy pequeña, el rango donde varía  $\delta_{1,j}$  es irrisorio. Por lo anterior  $\delta_{1,j}$ , con  $j = 1, \dots, n$  son eliminados de los grados de libertad del sistema, y con ello la forma de estudiar los efectos de  $M_1$  se reduce a variar el valor de

$e$ [Mol <sup>-1</sup> ]	$N^{max}$ sin $M_2$ [cells]	$N^{max}$ con $M_2$ [cells]
0	16.976	17.692
1	17.004	17.698
10	17.174	17.759
100	18.855	18.354
1000	34.542	23.710

Cuadro 6.1: Efectividad de  $M_1$  en presencia y ausencia de  $M_2$  sobre el total de células necróticas.

$e$  y observar la dependencia de  $N^{max}$  bajo dicho factor. En la Tabla 6.5 se presentan los resultados obtenidos para esta variación de las simulaciones, de donde se deduce que el efecto es positivo pero que no hay una relación funcional sencilla (no aplica ajuste lineal, cuadrático ni logarítmico).

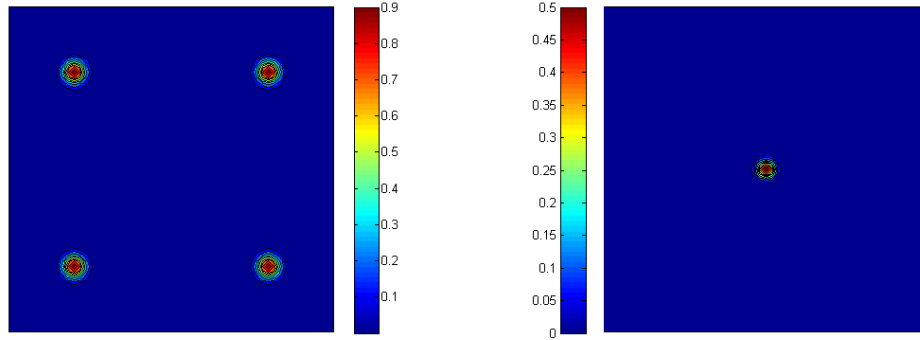
Una observación importante es notar que en presencia de los dos medicamentos el efecto de  $M_2$  anula el de  $M_1$ . Esto puede ser explicado por el hecho que la cantidad de medicamento que llega a la zona de estudio depende directamente de la cantidad de fuentes o vasos sanguíneos. Por ello, la aparición de nuevas fuentes genera de manera indirecta la aniquilación extra de células tumorales.

Ahora cuando la inyección de ambos medicamentos es no nula se tienen las siguientes consecuencias:

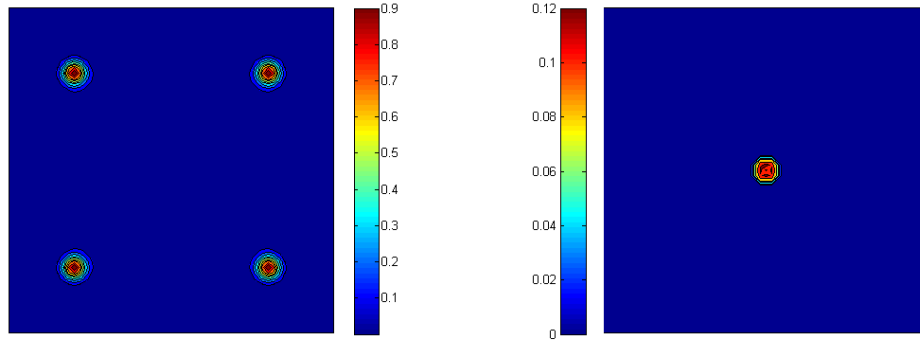
- Una gran presencia de quimioattractantes debido a la concentración de células quiescentes, y con ello la formación de nuevos vasos sanguíneos.
- Las nuevas fuentes de nutrientes generan la reactivación de las células quiescentes en proliferantes y un rápido crecimiento de estas últimas, compitiendo con la concentración de medicamento del primer tipo y en un caso extremo anulando su efecto.
- Indirectamente la formación de nuevos vasos sanguíneos aumenta la concentración de agentes antiangiogénicos limitando las fuentes de nutrientes a un nuevo punto de equilibrio.
- Esta nueva configuración de fuentes también varía las concentraciones de medicamentos del primer tipo reactivando la competencia contra la neoplasia.

El efecto total obtenido es que el valor  $e$  no juega un rol fundamental en el modelo, y con ello tampoco lo hace el primer medicamento. Esto puede ser explicado por la baja concentración de células proliferantes en el dominio, ya que al competir por el poco espacio disponible la mayor cantidad de células tumorales están en estado quiescente. El objetivo primario de incluir un término de muerte celular en  $f_{PN}$  se ve mermado por que la transición a estado necrótico está limitada por el máximo de  $P$  y así se distorsiona el papel de  $e$ .

TIEMPO: 10 ( $12h^{-1}$ ).



TIEMPO: 30 ( $12h^{-1}$ ).



TIEMPO: 70 ( $12h^{-1}$ ).

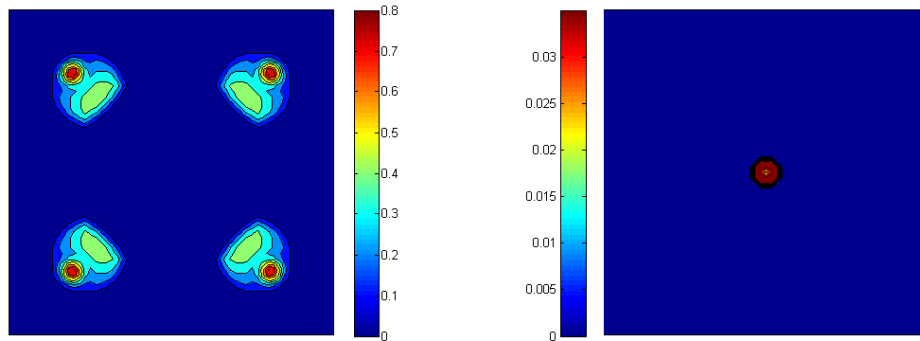
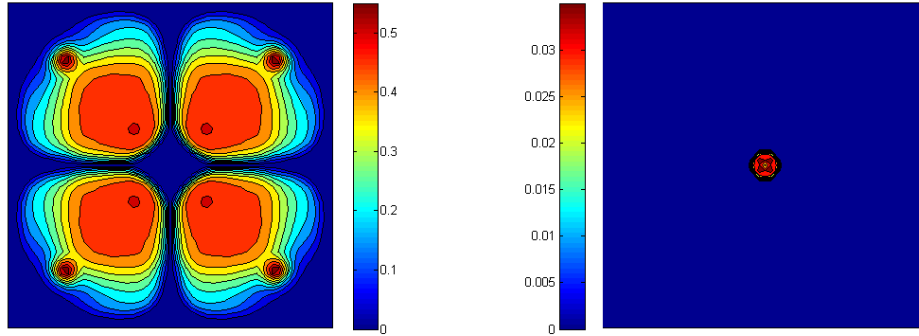


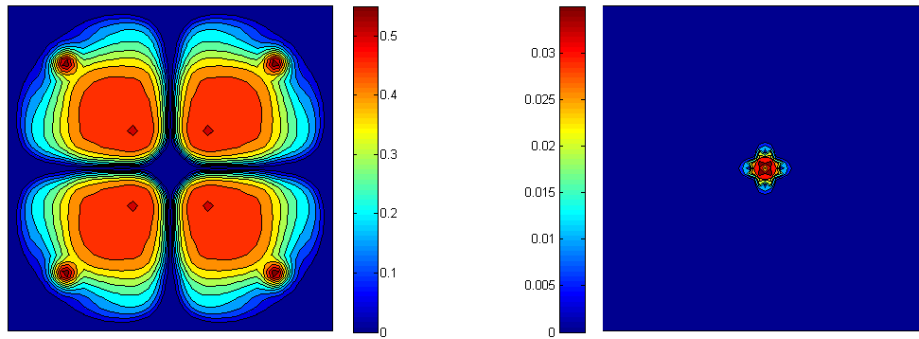
Figura 6.8: (Evolución del sistema en presencia de tratamiento) (Izquierda) Distribución espacial de células endoteliales en la primera mitad de la simulación. (Derecha) Distribución de densidad de células tumorales en la primera mitad de la simulación.



TIEMPO: 145 ( $12h^{-1}$ ).



TIEMPO: 159 ( $12h^{-1}$ ).



TIEMPO: 200 ( $12h^{-1}$ ).

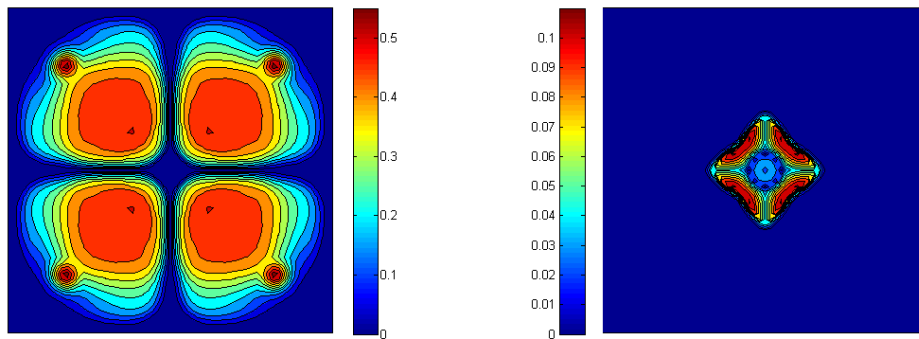


Figura 6.9: (Evolución del sistema en presencia de tratamiento) (Izquierda) Distribución espacial de células endoteliales en la segunda mitad de la simulación. (Derecha) Distribución de densidad de células tumorales en la segunda mitad de la simulación.

## 6.6. Los Efectos de la Terapia

En la presente sección se estudiará el efecto total de  $M_1$  y  $M_2$  tratando de encontrar relaciones con  $t_{cell}^*$ ,  $N^{max}$  y el tiempo umbral de  $u$  ( $t_{cell}^u$ )<sup>4</sup> para poder predecir la mejor estrategia de posicionar los siguientes coeficientes

$$T_1 \text{ y } \delta, \quad (6.17)$$

donde se asume

$$\delta_{2,j} = \delta, \text{ con } 0 < \delta < M_{2,max}. \quad (6.18)$$

### 6.6.1. La dosis de medicamento anti-angiogénico

En la Figura 6.10 se muestran cuatro gráficos que resumen la correlación entre el tamaño de las dosis de  $M_2$  y el tiempo de explosión, el tiempo de alcanzar el umbral de 250 células tumorales y dos relacionados con el máximo de células necróticas. Es claro que la dependencia es positiva, pero el efecto de tener retornos decrecientes a medida que se aumenta el tamaño de las dosis desde 10 % hasta 100 % de  $M_{2,max}$  es una consecuencia del todo inesperada.

Para poder entender este fenómeno es necesario recordar que la variable  $M_2$  está presente en las ecuaciones mediante el efecto en  $f_{\rho\rho}$  y en  $\chi$  por la relación funcional

$$f_{\rho\rho} = \frac{\gamma\alpha}{\pi_{MAX} + \alpha} \left(1 - \frac{M_2}{M_{2,max}}\right) \quad (6.19)$$

$$\chi = \left(1 - \frac{\rho}{\psi}\right) \left(1 - \frac{M_2}{M_{2,max}}\right). \quad (6.20)$$

A priori se debe esperar que el cambio en la cantidad de células de endotelio corresponda a una ley logística y con ello un retraso en las variables tiempo umbral y tiempo de explosión, que siga una ley similar.

En la sección anterior ya se descubrió que la presencia de  $M_2$  disminuye la efectividad de  $M_1$  lo cual queda de manifiesto en los gráficos de la segunda fila de la Figura 6.10. Que la curva sea cóncava es una observación a tener en consideración y es interesante como proyecto a futuro comprobar este hecho con datos experimentales.

### 6.6.2. El tiempo de inclusión de medicamentos

En la Figura 6.11 se muestran los resultados obtenidos para los parámetros antes mencionados para una única inyección de medicamento que se fue variando en el tiempo, esta variación se hizo considerando  $T_1$  como un múltiplo de 21 días. Los puntos indicados con el signo +

---

<sup>4</sup>Se denomina tiempo umbral de  $u$  al instante en el cual número total de células tumorales (en estado de proliferación y quiescencia) alcanzan un total dado  $u$ .

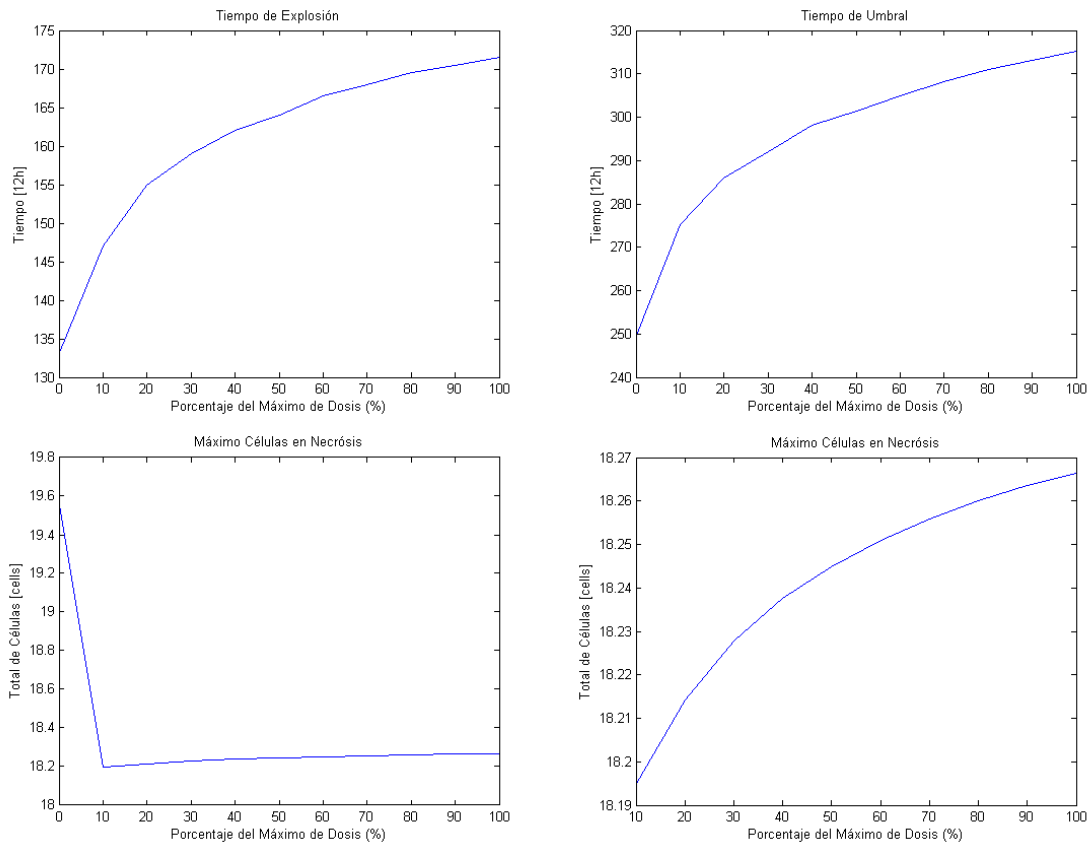


Figura 6.10: (Relación entre los distintos criterios y el tamaño de las dosis) (Arriba, Izquierda) Tiempo de explosión, estimado como el punto en el cual la curva de  $T_{cell}$  cambia de comportamiento. (Arriba, Derecha) Tiempo  $t_{cell}^{250}$  en el cual el sistema alcanza el umbral de 250 células tumorales. (Abajo, Izquierda) Máximo del total de la curva de células necróticas totales  $N^{max}(t)$  incluyendo el caso de dosis nula de  $M_2$ . (Abajo, Derecha) Máximo del total de la curva de células necróticas totales  $N^{max}(t)$  excluyendo el caso de dosis nula de  $M_2$ .

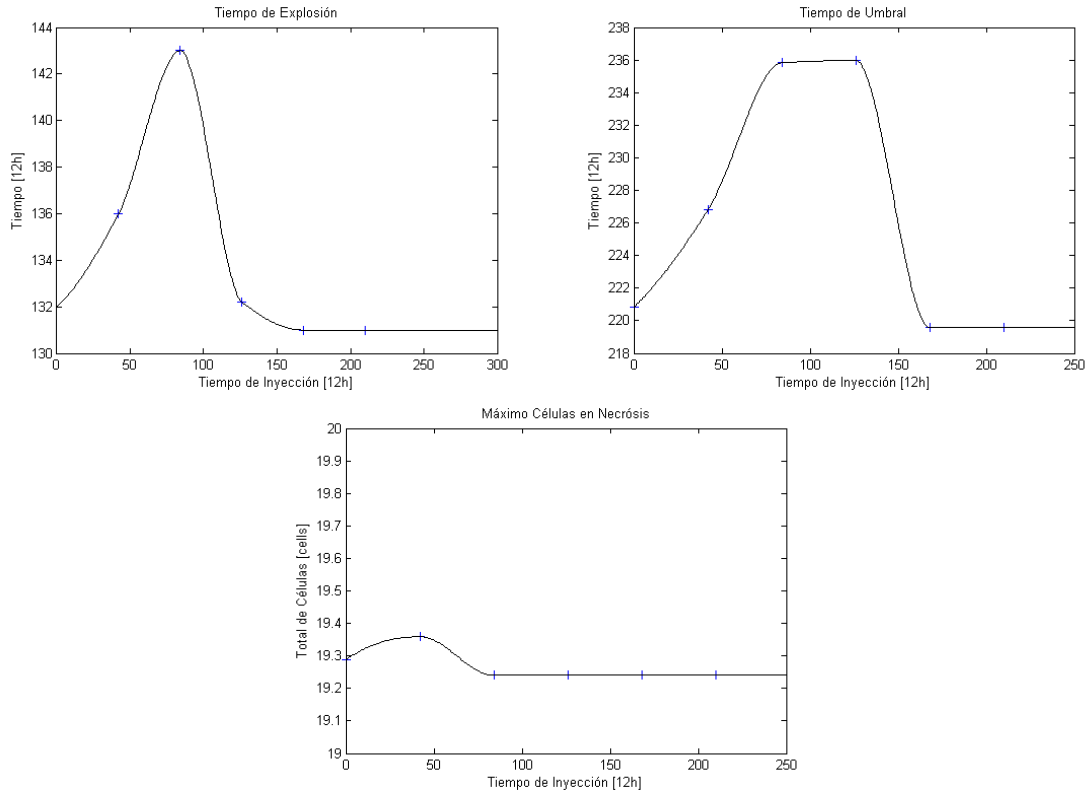


Figura 6.11: (Relación entre los distintos criterios y el tiempo de inyección) (Arriba, Izquierda) Tiempo de explosión, estimado como el punto en el cual la curva de  $T_{cell}$  cambia de comportamiento. (Arriba, Derecha) Tiempo  $t_{cell}^{150}$  en el cual el sistema alcanza el umbral de 150 células tumorales. (Abajo) Máximo del total de la curva de células necróticas totales  $N^{max}(t)$ .

son los correspondientes a las simulaciones del modelo, mientras que la curva es simplemente una interpolación de los datos anteriores que preserve la forma.

En este caso, sí es posible determinar una estrategia óptima de inyección, pues los resultados muestran que en cualquier caso los criterios indican que  $T_1$  es un parámetro sensible para el modelo. Bajo las discusiones hechas en los puntos anteriores es posible descartar el tercero de los gráficos pues se sabe que la cantidad de células necróticas no es el mejor de los indicadores del sistema, así la discusión se centra únicamente en los tiempos de umbral y de explosión.

Es notable el hecho que los resultados mejoran si las inyecciones se hacen en las primeras etapas de crecimiento de la neoplasia, notándose una variación mayor a los 10[12h] en cualquiera de los criterios. Esto coincide totalmente con el concepto popular que el principal conflicto con el cáncer es la detección temprana de la anomalía, revistiendo una mayor importancia la detección que el tratamiento de la neoplasia. No obstante el hecho que los resultados se maximicen cuando el tiempo  $T_1$  es cercano a 84[12h] da nociones que los mejores resultados se producen al incluir las drogas en el instante cercano al tiempo de explosión de las

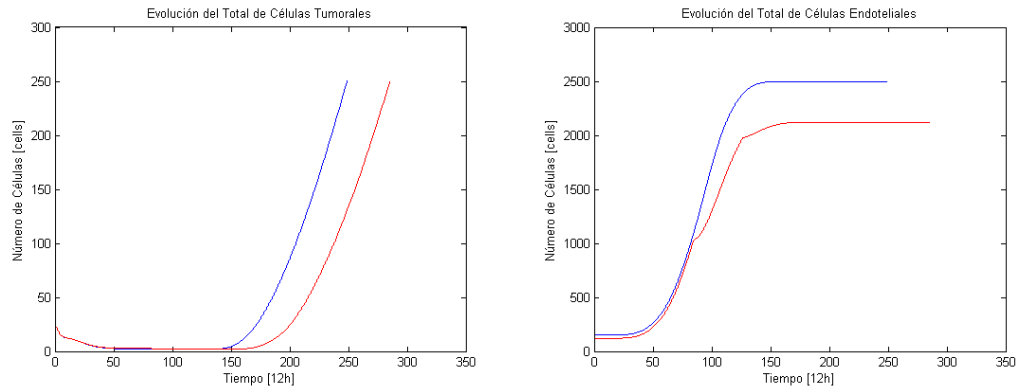


Figura 6.12: (Curvas de evolución de las células bajo el protocolo final) (Izquierda) Evolución del total de células tumorales con los efectos del tratamiento en rojo y en azul sin ellos. (Derecha) Evolución del total de células endoteliales con los efectos del tratamiento en rojo y en azul sin ellos.

células de endotelio, y por ende mantener bajo observación la actividad de dichas entidades por sobre las demás variables del modelo.

En la Figura 6.12 se muestran sobrepuestas los resultados del modelo para la ausencia de tratamiento y otro donde  $T_1 = 84[12h]$  y  $\delta = \delta_{2,max}$  notándose que la efectividad del tratamiento es menor que en el caso idealizado. Nuevamente resulta interesante como proyecto a futuro comprobar estos resultados teóricos mediante datos experimentales y de ser necesario revisar la calibración hecha para poder validar de mejor manera el modelo planteado.

---

### CONCLUSIONES Y PROBLEMAS ABIERTOS

---

Cuando se comenzó el presente proyecto de tesis el objetivo principal era incluir las ecuaciones en derivadas parciales en un problema biológico que parecía del todo alejado del contexto matemático. Así se planteó un programa de trabajo donde las primeras etapas se basaban íntegramente en entender el sistema y sus respectivas atingencias, para pasar luego a la revisión bibliográfica de modelos actuales y dedicarse al planteamiento de un conjunto de ecuaciones que incluyeran los aspectos más relevantes observados. La última fase debía, mediante el análisis numérico y la simulación del set de relaciones, descubrir los parámetros sensibles, determinar la efectividad teórica de las terapias incluidas en el estudio y plantear desafíos a futuro sobre el problema.

Al respecto el trabajo era un desafío muy interesante para el alumno, pues se basaba no sólo en el estudio matemático y en la comprobación de proposiciones, lemas y teoremas, sino que la componente fenomenológica y el conocimiento de una área bio-médica constituía uno de los pilares fundamentales.

Dada la discusión anterior, se entiende que el desarrollo de las etapas introductorias se hizo con mayor detenimiento que el usual, implicando la relación con profesionales de otras áreas y la lectura de textos que no tenían una componente matemática importante como la revisión de capítulos de los libros *“The Cell Cycle, Principles of Control”* de *David O. Morgan* y *“Genes IX”* de *Benjamin Lewin*, como otros tratados de modelamiento del Cáncer como *“Cancer Modelling and Simulation”* editado por *Luigi Preziosi* y *“Handbook of Cancer Models with Applications”* editado por *Wai-Yuan Tan y Leonid Hanin*. Los resultados de la lectura de estos volúmenes se ven resumidos en los primeros dos capítulos de la presente memoria y ayudaron de sobremana a la confección de las ecuaciones presentadas en el Capítulo 4.

A partir de esta masa crítica de conocimientos alcanzados fue posible plantear las correctas hipótesis que simplificaban el problema lo suficiente como para aplicar los conceptos de modelos mesoscópicos, las ecuaciones de Keller-Segel y la ley de Darcy en un sistema en el

cual el número de ecuaciones y la no linealidad de éstas los hacía complejo para ser estudiado desde el punto de vista analítico y que justificaba el enfoque numérico que a priori se había planteado.

Así, se llega a la parte central del estudio que lo constituye las simulaciones numéricas realizadas. A modo de conclusión general, se puede decir que el modelo es bastante estable, esto es, la variación de los valores de los parámetros no afecta la calidad de los resultados. Además que el tiempo de explosión recupere las observaciones que se pueden encontrar en la literatura es un aliciente para seguir con mejoras al conjunto de ecuaciones propuesto.

Queda en entre dicho la validación de los resultados, principalmente por la carencia de datos empíricos. Sin embargo, al día de hoy ha sido presentado a CONICYT un proyecto de investigación multidisciplinario que recupere los parámetros reales incluidos en el modelo y que también sirva para comprobar las observaciones obtenidas en la Sección 6.6.

Algunas modificaciones deberían ser introducidas al modelo planteado. Actualmente no se considera el hecho que la masa necrótica naturalmente se degrada en el cuerpo humano mediante el efecto del sistema inmune y la tolerancia natural que se produce en las células cancerígenas hacia las terapias mediante la mutación de genes y aparición de resistencia intrínseca y adquirida.

Respecto del modelo en sí las conclusiones pueden ser dadas desde dos prismas: el matemático y el biológico. Desde el punto de vista matemático se puede decir que el set de ecuaciones corresponde a una mezcla de distintos tipos de ellas: parabólicas, hiperbólicas y elípticas. Esto explica que las herramientas analíticas que existen no pueden ser aplicadas directamente, pues están desarrolladas para sistemas de sólo un tipo de ecuaciones lo cual induce y explica la necesidad del análisis numérico de las expresiones. Las aproximaciones numéricas utilizadas fueron de bajo orden de consistencia, lo cual se ve representado en las distribuciones obtenidas para el sistema tanto en presencia como ausencia de medicamentos.

Es en este punto donde se puede hacer la mayor crítica al sistema planteado: las configuraciones espaciales obtenidas no recuperan del todo las formas esféricas que se encuentran documentadas en la literatura. Por motivos pedagógicos y de capacidad numérica se resolvieron las ecuaciones en aproximaciones relativamente simples, queda propuesto estudiar en detalle dichas simplificaciones y aumentar el orden de aproximación utilizado mediante algoritmos o programas específicos de resolución de ecuaciones, como por ejemplo *FreeFem++*<sup>1</sup> o *Clawpack*<sup>2</sup>, para contrastar de mejor manera los resultados con la literatura del área.

Desde el punto de vista biológico el modelo representa correctamente muchos de los procesos descritos de la enfermedad: la primera etapa de crecimiento del tumor a un tamaño límite seguido de una etapa de quiescencia, la secreción de químicos que inducen la angiogénesis

---

<sup>1</sup>Implementación de un lenguaje dedicado orientado al método de los elementos finitos. Permite resolver Ecuaciones en Derivadas Parciales (EDP) de manera sencilla.

<sup>2</sup>Software que está orientado a la resolución de leyes de conservación para sistemas hiperbólicos, mediante la implementación del método de los volúmenes finitos.

y el crecimiento de nuevas distribuciones de capilares que aumentan la disponibilidad de nutrientes en el sistema. Además, se produce naturalmente la recidiva, o reactivación de la proliferación, y el consiguiente crecimiento exponencial de las células cancerígenas.

Los medicamentos antiproliferativos no tienen un efecto importante en las simulaciones pues el máximo puntual de la cantidad  $P$  fue menor al esperado, lo cual se explica por la competencia por el espacio disponible. De esta forma, el criterio de efectividad que se basa en el total de células necróticas queda en un segundo plano de relevancia dado que las transiciones de  $P$  a  $N$  están directamente ligadas al efecto de la quimioterapia. A su vez el medicamento antiangiogénico funciona de manera muy certera, generando una menor aparición de vasos sanguíneos, más aún, retrasa significativamente el tiempo de explosión del tumor.

Por otra parte los protocolos estudiados permiten descubrir que los grados de libertad del modelo son mucho menores que los planteados inicialmente, reduciéndose a la cantidad total de inyecciones aplicadas, el tiempo y el tamaño de aplicación de la primera de ellas. Además se concluye que los beneficios (vistos como el retraso del tiempo de explosión) obtenidos a medida que se aumenta la concentración de las dosis de  $M_2$  son decrecientes. Se presume que agregando el efecto negativo de la falta de nutrientes en  $S$  será posible encontrar una configuración óptima para  $M_1$  y  $M_2$ .

Además, es posible descubrir que incluso en esta simplificación, una variable sensible es la detección temprana de la enfermedad, y que el constante monitoreo de la actividad de las células endoteliales constituye un importante biomarcador del cáncer. Esto se expone claramente en los gráficos de la subsección 6.6.2 donde la mayor efectividad del tratamiento se obtiene para inclusiones tempranas de los antiangiogénicos, con un máximo que se sincroniza con el instante de explosión de las células que conforman los vasos sanguíneos. Se concluye que una anormal actividad de  $\rho$  indica la presencia de altas concentraciones de (VEGF) que podría corresponder a la presencia de un tumor en estado de déficit de nutrientes.

La mayor novedad del trabajo realizado es la inclusión de las células endoteliales en el balance de masas. Esta variable usualmente se desprecia por asumir que, dado el pequeño tamaño de dichas células, existe una especie de difusión natural de  $\rho$  y por ende, no juega un rol en la competencia por espacio. Matemáticamente este supuesto puede ser puesto en duda pues los términos de difusión tienden a suavizar las soluciones debido a la velocidad no acotada de las cantidades involucradas. Lo anterior contrasta con la velocidad de transporte de las células en un tejido (partiendo con una cantidad localizada en el espacio, en instantes arbitrariamente mayores al inicial la concentración de células no es positiva en todo el dominio) por lo que resulta interesante incluir este nuevo enfoque. El resultado es tanto positivo como negativo: se ve claramente el movimiento en función del gradiente de factores angiogénicos, y configuraciones de capilares que crecen a medida que se acercan a la fuente de (VEGF), por otro lado, el déficit de espacio genera frentes de oposición al movimiento del núcleo tumoral e imposibilita altas concentraciones de células  $P$ .

Como consecuencia de las observaciones anteriores se puede plantear un problema de control



óptimo para encontrar el mejor tratamiento según las ecuaciones planteadas. Para ello, retomando el Sistema (4.2), integrando sobre  $\Omega$  e imponiendo que las tasas de transición son constantes en la variable espacial e iguales a las tasas medias instantáneas sigue que:

$$\begin{aligned}
\partial_t \int_{\Omega} P dx &= \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} (\Gamma - f_{PQ} - f_{PN}) dx \int_{\Omega} P dx + \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} f_{QP} dx \int_{\Omega} Q dx, \\
\partial_t \int_{\Omega} Q dx &= \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} f_{PQ} dx \int_{\Omega} P dx - \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} (f_{QP} + f_{QN}) dx \int_{\Omega} Q dx, \\
\partial_t \int_{\Omega} N dx &= \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} f_{PN} dx \int_{\Omega} P dx + \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} f_{QN} dx \int_{\Omega} Q dx, \\
\partial_t \int_{\Omega} S dx &= 0, \\
\partial_t \int_{\Omega} \rho dx &= \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} f_{\rho\rho} dx \int_{\Omega} \rho dx \\
\partial_t \int_{\Omega} C dx &= \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} (h_C - g_C) dx, \\
\partial_t \int_{\Omega} \alpha dx &= \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} (h_{\alpha} - g_{\alpha}) dx, \\
\partial_t \int_{\Omega} M_1 dx &= - \left[ \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} (\lambda_1 + \varepsilon_1 P + \beta_1 Q) \right] \int_{\Omega} M_1 + \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \left[ \rho \left( 1 - \frac{M_1}{M_{1,max}} \right) \right] \sigma_1(t), \\
\partial_t \int_{\Omega} M_2 dx &= - \left[ \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} (\lambda_2 + \varepsilon_2 P + \beta_2 Q) \right] \int_{\Omega} M_2 + \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \left[ \rho \left( 1 - \frac{M_2}{M_{2,max}} \right) \right] \sigma_2(t),
\end{aligned} \tag{7.1}$$

donde se ha definido  $\sigma(t) = (\sigma_1(t), \sigma_2(t))$  tal que si  $\sigma(t^-) \neq \sigma(t^+)$  entonces

$$\begin{cases} \sigma((t, t + 1[d])) = \sigma(t^-) & \text{si } \sigma(t^-) = 0, \\ \sigma((t, t + 21[d])) = 0 & \text{si } \sigma(t^-) \neq 0. \end{cases} \tag{7.2}$$

Definiendo por  $T$  un tiempo final y por  $\bar{X}(t)$  a la integral espacial de  $X(t, x)$  (función vectorial definida en el Capítulo 5) se tiene entonces un sistema de (EDO):

$$\frac{d\bar{X}}{dt} = \mathcal{F}(\bar{X}(t), \sigma(t)), \quad \bar{X}(0) = \bar{X}_0, \tag{7.3}$$

el cual puede ser entendido perfectamente como un problema de control óptimo.

Se define el conjunto de los controles admisibles por

$$\mathcal{A} = \{ \sigma : [0, T] \rightarrow \{0, \delta_{1,max}\} \times [0, \delta_{2,max}] \mid \sigma \text{ cumple (7.2)} \}, \tag{7.4}$$

y la función costo

$$C_{x,t}[\sigma(\cdot)] = \int_t^T \tau(s) \cdot \sigma(s) ds + \eta(\bar{P}(T), \bar{Q}(T), \bar{N}(T)), \tag{7.5}$$

donde  $\tau$  es una función que da cuenta de la toxicidad del tratamiento y  $\eta$  es una penalización por el tamaño final del tumor.

El problema que se plantea es: *dada una configuración inicial  $\bar{X}_0$ , encontrar  $\sigma^*(\cdot)$  que minimice el costo del funcional (7.5) entre todos los controles admisibles.* Dicha interrogante plantea una nueva estrategia para abordar el modelo ampliando el espectro de las aplicaciones del trabajo realizado.

---

## Bibliografía

---

- [1] G.H. ALGIRE, H.W. CHALKLEY, W.E. EARLE, F.Y. LEGALLAIS, H.D. PARK, E. SHELTON, E.L. SCHILLING (1950), Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. III. Vascular reactions of mice to fibroblasts treated in vitro with methylcholanthrene. *Journal of the National Cancer Institute* **11**(3): 555-580.
- [2] F. BILLY, B. RIBBA, O. SAUT, H. MORRE-TROUILHET, T. COLIN, D. BRESCH, J.P. BOISSEL, E. GRENIER, J.P. FLANDROIS (2009), A pharmacologically based multiscale mathematical model of angiogenesis and its use in investigating the efficacy of a new cancer treatment strategy. *Journal of theoretical biology* **260**(4): 545-562.
- [3] D. BRESCH, T. COLIN, E. GRENIER, B. RIBBA, O. SAUT (2009), A Viscoelastic Model for Avascular Tumor Growth. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Number Special*: 101-108.
- [4] A.C. BURTON (1966), Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion. *Growth* **30**: 157-176.
- [5] H.M. BYRNE (2003) Modelling avascular tumour growth. en PREZIOSI ed. *Cancer Modelling and Simulation.*: Chapman & Hall/CRC: 97-142.
- [6] J.J. CASCIARI, S. SOTIRCHOS y R. SUTHERLAND (1992), Variations in tumor cell growth rates and metabolism with oxygen concentration, glucose concentration, and extracellular pH. *Journal of cellular physiology* **151**(2): 386-394.
- [7] T. COLIN, A. IOLLO, D. LOMBARDI, O. SAUT (Submitted 2009), System identification in tumor growth modeling.
- [8] M.W. DEWHIRST, Y. CAO, C.Y. LI, B. MOELLER (2007), Exploring the role of HIF-1 in early angiogenesis and response to radiotherapy. *Radiotherapy & Oncology* **83**(3): 249-255.
- [9] S.B. FOX (2009), Assessing tumor angiogenesis in histological samples. *Methods in Molecular Biology* **467**: 55-78.

- [10] GOBIERNO DE CHILE. Ministerio de Salud. Informe Final Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible [en línea]. Santiago : Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile, 2008 [fecha de consulta: 26 Octubre 2010]. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga\\_Enf.2007.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga_Enf.2007.pdf)
- [11] GOBIERNO DE CHILE. Ministerio de Salud. Estadísticas de Natalidad y Mortalidad. Chile, 2000 [en línea]. Santiago [s.n], 2000 [fecha de consulta: 27 Octubre 2010]. Disponible en: <http://deis.minsal.cl/codigo/textos/estad.2000.pdf>
- [12] H.P. GREENSPAN (1972), Models for the growth of a solid tumour by diffusion. *Studies in Applied Mathematics* **52**: 317-340.
- [13] W. HAHN y R. WEINBERG (2002), Rules for Making Tumor Cells. *The New England Journal of Medicine* **347**(2): 1593-1603. Li Z., Lathia J.D., Bao S., Hjelmeland A.B., Rich J.N.
- [14] J.M. HEDDLESTON, Z. LI, J.D. LATHIA, S. BAO, A.B. HJELMELAND, J.N. RICH (2010), Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *British Journal of Cancer* **102**(5): 789-795.
- [15] R.K. JAIN (2003), Molecular regulation of vessel maturation. *Nature Medicine* **9**(6): 685-693.
- [16] E.L. KELLER y L.A. SEGEL (1970), Initiation of slime mold aggregation viewed as an instability. *Journal of Theoretical Biology* **26**: 399-415.
- [17] B.J. KIM y N.S. FORBES (2008), Single-cell analysis demonstrates how nutrient deprivation creates apoptotic and quiescent cell populations in tumor cylindroids. *Biotechnology and Bioengineering* **101**(4): 797-810.
- [18] A.G. KNUDSON (1971), Mutations and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **68**: 820-823.
- [19] N.L. KOMAROVA (2007), Stochastic modeling of loss- and gain-of-function mutations in cancer. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* **17**: 1647-1673.
- [20] L.D. LOMANTO, C.O. BRETÓN, A.I. GÓMEZ, V.M. MESA (2003), El ciclo celular. *MedUNAB* **6**(16): 21-29. Cao Y., Li C.Y., Dewhirst M.W.
- [21] B.J. MOELLER, Y. CAO, C.Y. LI, M.W. DEWHIRST (2004), Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell* **5**(5): 429-441.
- [22] D.O. MORGAN (2007), *The cell cycle: principles of control*. New Science Press.

- [23] S. REY y G.L. SEMENZA (2010), Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Cardiovascular Research* **86**(2): 236-242.
- [24] B. RIBBA, O. SAUT, T. COLIN, D. BRESCH, E. GRENIER, J.P. BOISSEL (2006), A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents. *Journal of Theoretical Biology* **243**:532-541.
- [25] R. ROSKOSKI (2007), Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **62**(3): 179-213.
- [26] R.M. SUTHERLAND (1998), Cell and environment interactions in tumor microregions - The multicell spheroid model. *Science Magazine* **240**(4849): 177-184.
- [27] N. WEIDNER, P.R. CARROLL, J. FLAX, W. BLUMENFELD, J. FOLKMAN (1993), Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *American Journal of Pathology* **143**(2): 401-409.
- [28] W.Y. TAN (1998), Stochastic Models of Carcinogenesis, some new insight. *Mathematical and Computer Modelling* **28**: 49-71.