



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis matemático y numérico de un modelo de progresión
del Cáncer implementando tratamiento de quimioterapia.

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADO EN FÍSICA

por

Dinorah Méndez Huerta

Asesorada por

Dra. Beatriz Bonilla Capilla

Puebla Pue.
Junio de 2021



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis matemático y numérico de un modelo de progresión
del Cáncer implementando tratamiento de quimioterapia.

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADO EN FÍSICA

por

Dinorah Méndez Huerta

Asesorada por

Dra. Beatriz Bonilla Capilla

Puebla Pue.
Junio de 2021

Título: Análisis matemático y numérico de un modelo de progresión del Cáncer implementando tratamiento de quimioterapia.

Estudiante: DINORAH MÉNDEZ HUERTA

COMITÉ

Dr. Jorge Velázquez Castro
Presidente

Dra. Blanca Bermúdez Juárez
Secretario

Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández
Vocal

Dr. José Fernando Rojas Rodríguez
Vocal

Dra. Beatriz Bonilla Capilla
Asesor

A mi familia

Agradecimientos

Agradezco a mi alma máter, la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla que ha sido mi segunda casa durante mi estancia en ella. Comenzando desde mi paso por la preparatoria regional “Enrique Cabrera Barroso” hasta la llegada a la “Facultad de ciencias Físico-Matemáticas”.

Agradezco también a la Dra. Beatriz Bonilla Capilla, con la que tuve el gusto de tomar clase y trabajar al punto de ser mi asesora de tesis. Que estuvo en todo momento alentándome y ayudándome a ser mejor estudiante.

A mi jurado, el Dr. Jorge Velázquez Castro, la Dra. Blanca Bermúdez Juárez, el Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández, el Dr. José Fernando Rojas Rodríguez por su amable disposición y buena voluntad para conmigo, por los comentarios y sugerencias para realizar un mejor trabajo.

Del mismo modo quiero agradecer a mis amigos; a Lupita, Gustavo y Alejandro que estuvieron en todo momento dentro y fuera de clases; a David y César quienes me escuchaban en momentos de pesadumbre y melancolía; a Angie que me faltarían palabras para expresar lo buena persona que es y lo mucho que ha influido en vida; y a muchos más que estuvieron presentes.

Por último y más importante a mi familia; a Javier y Francisca, mis padres, que sin el apoyo y confianza incondicional no lo habría logrado y quienes son mi principal impulso a seguir avanzando; a Delfino y Ana que han sido mi modelo a seguir; a Javier por su apacibilidad constante que muestra hacia mí; a Lucy que me ha enseñado que de las caídas nos podemos levantar; a Sofí quien cada día me demuestra que nunca se deja de ser niño.

Índice general

Resumen	XI
1. Introducción	1
1.1. Cáncer como enfermedad	1
1.2. Historia del Cáncer	2
2. Modelos de crecimiento tumoral	5
2.0.1. Modelos continuos	6
2.0.2. Modelos discretos	9
2.0.3. Modelos híbridos	9
2.1. Dinámica inmunitaria tumoral	9
2.1.1. Modelos Lotka-Volterra para interacciones tumor-inmunes	10
2.1.2. Modelo Kuznetsov	11
2.1.3. Modelo Kirschner y Panetta	11
2.1.4. Modelo de Arciero	12
2.2. Células madre cancerosas	13
3. Modelo matemático	17
3.1. Modelo del crecimiento tumoral sin quimioterapia	18
3.2. El tratamiento del cáncer como combinación de quimioterapia y terapia con células madre	18
3.3. Puntos críticos	20
3.3.1. Antes del tratamiento	20
3.3.2. Después del tratamiento	20
3.4. Estabilidad local en los puntos de equilibrio del modelo	21
3.4.1. Estabilidad antes del tratamiento	21
3.4.2. Estabilidad después del tratamiento	22
4. Simulaciones	25
4.1. Solución al modelo de progresión del Cáncer	25
4.2. Comportamiento de las células tumorales	42
4.3. Comportamiento de las células tumorales en dos variables	49
4.3.1. Dosis altas, células altas	55
5. Conclusiones	59
A. Teoría	61
A.1. Sistemas autónomos	61
A.2. Puntos críticos	62
A.2.1. Clasificación puntos de equilibrio en sistemas lineales	62
A.2.2. Estabilidad mediante linealización	63

A.2.3. Teorema de linealización de Liapunov y Poincaré	64
Bibliografía	66

Resumen

Registros científicos muestran que, antes de la existencia del ser humano diversos animales murieron a causa de una enfermedad la cual hoy en día denominamos Cáncer; así mismo con el paso del tiempo esta enfermedad afectó a la humanidad volviendola una de las principales enfermedades que originan la muerte si no es detectada y tratada a tiempo, aun cuando ha llevado años de investigación se siguen ignorando gran parte de esta enfermedad. Los intentos por vencerlo conforman, en buena medida, la historia de los progresos y fracasos científicos del ser humano frente a este padecimiento. El estudio y comprensión es fundamental para los distintos investigadores de las diferentes áreas y así tener el tratamiento adecuado, ésta es una enfermedad que se presenta a cualquier persona, sean niños, jóvenes, adultos en general:

El cáncer es un problema global de salud pública. Actualmente sabemos que puede prevenirse y ser tratado, muchas veces con resultados curativos. Día a día la atención de pacientes oncológicos es llevada a cabo por profesionales de la salud provenientes de diversas áreas y su trabajo es la conjunción de su compromiso, su dedicación y la interacción entre servicios. (Manzur, 2014)

En la búsqueda del método adecuado requerido para el tratamiento del Cáncer, se han optado por multiples procedimientos para curar, para controlar o mantener de forma paliativa el cáncer; la Quimioterapia constituye uno de los tres pilares fundamentales en el tratamiento del Cáncer (Quimioterapia, Radioterapia, Cirugía) y tiene por finalidad destruir las células tumorales mediante el empleo de una gran variedad de fármacos que se denominan antineoplásicos o quimioterápicos.

El tratamiento, la duración, las dosis, los fármacos, etc. dependen de factores tan diversos como el tipo de cáncer, su localización, estado general del paciente. El proceso del tratamiento es largo y la certeza de que actue satisfactoriamente es relativamente baja. Si comprendemos el mecanismo de progresión de la enfermedad, podremos identificar los componentes clave del control de la enfermedad y su tratamiento.

El equipo de profesionales contra el cáncer es el que decide cuántas sesiones de quimioterapia están planeadas y cuánto tiempo se espera que dure su tratamiento. No obstante este trabajo ambiciona facilitar las estrategias que el medico pueda tomar para el buen tratamiento para el Cáncer. El exito del procedimiento llevado a cabo puede acelerarse mediante la aplicación de modelos matemáticos, teoría de control y optimización para describir diferentes aspectos del crecimiento tumoral en ausencia o presencia de agentes anticancerígenos.

El modelado matemático es una herramienta versátil, es un resumen del proceso de un sistema, incluye ecuaciones y parámetros del modelo; contribuye a probar hipótesis, confirmar experimentos y simular la dinámica de sistemas complejos en un tiempo relativamente corto sin los enormes costos de los experimentos de laboratorio.

La ciencia ha demostrado que el Cáncer es una parte inseparable de nuestra naturaleza, pero también nos han dado armas para luchar contra esta enfermedad.

En este trabajo, los modelos son sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, una vez que las ecuaciones hayan sido resueltas (de manera exacta o aproximada), podremos conseguir información sobre la evolución del tumor y, después, determinar, terapias aptas que conduzcan a situaciones tan favorables como sea posible para el paciente.

Comenzamos con una breve historia del cáncer para presentar la evolución de los distintos modelos de EDOs (ecuaciones diferenciales ordinarias) que describen el crecimiento tumoral y así poder llegar al modelo con el que se trabajó, centrándonos primeramente en el análisis numérico de dicho modelo aplicando, o no, tratamiento, para después mostrar las soluciones al modelo por medio de simulaciones hechas con el programa Python.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Cáncer como enfermedad

Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier órgano del cuerpo. Dichas enfermedades se caracterizan por una profunda alteración de la regulación del crecimiento y/o muerte celular y por la adquisición de una capacidad para invadir localmente y diseminarse a distancia. A lo largo de la existencia de un ser vivo, las células de su organismo siguen un ciclo ordenado de división y muerte celular. Este proceso de crecimiento es relativamente más rápido durante su juventud. Al llegar a la etapa adulta el organismo continúa con el proceso de división a fin de reparar células “viejas” o dañadas.

El cáncer es una enfermedad donde las células del organismo comienzan un proceso de crecimiento descontrolado. Dicho crecimiento se debe a ciertos defectos de células que en lugar de sufrir el proceso de apoptosis, tienden a replicarse y nuevas células comienzan a desarrollarse. El cáncer puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo como consecuencia hace que al cuerpo le resulte difícil funcionar de la manera que debería hacerlo. Un cáncer que se ha diseminado desde el lugar en donde empezó primero a otras partes del cuerpo se llama cáncer metastático. Este proceso por el cual las células del cáncer se diseminan a otras partes del cuerpo se llama metástasis (Instituto Nacional del Cáncer, 2015).

Las células cancerígenas presentan características muy diferentes a las células sanas ya que continúan creciendo en número (sin morir), pueden llegar a formar masas de tejido anormal y persisten en su replicación aunque el agente externo que lo provocó haya desaparecido. De igual modo, las células cancerosas pueden transportarse por el organismo teniendo la capacidad de “contagiar” otros tejidos y diseminar la enfermedad. Una célula sana se convierte en célula cancerígena cuando ocurre una alteración en su ADN, interviniendo de manera directa en el proceso de replicación celular (crecimiento anormal y descontrolado). Si una célula con el ADN alterado se replica, dará lugar a copias idénticas con el ADN alterado. Este crecimiento anormal puede llevar a la formación de tumores si el número de células cancerígenas es completamente grande. Cabe destacar que no todos los tumores son malignos, existen algunos considerados benignos. Los tumores benignos pueden ocasionar problemas dentro del área en que se desarrollan sin embargo no podrán diseminar la enfermedad (metástasis) (Instituto Nacional del Cáncer, 2015; American Cancer Society, 2014).

La mayoría de los cánceres forman una masa referida como tumor o crecimiento. Sin embargo, no todas las masas (tumores) son cancerosas. Los médicos extraen un fragmento de la masa y la analizan para determinar si es cáncer (esto se conoce como una biopsia).

- Las masas que no contienen células cancerosas se denominan tumores benignos
- Las masas que sí contienen células cancerosas se denominan tumores malignos

Algunos tipos de cáncer, como la leucemia (cáncer en la sangre), no forman tumores. Estos tipos de cáncer se desarrollan en los glóbulos (células sanguíneas) o en otras células del cuerpo.

El cáncer como enfermedad engloba a todo un conjunto de enfermedades clasificadas de acuerdo al tejido u órgano que afectan.

1.2. Historia del Cáncer

El cáncer se ha asociado como una enfermedad moderna, pero por el contrario, es una enfermedad que desde la antigüedad ha dejado rastros en el cuerpo, en su mayoría incomprensibles para la época. Las pruebas más tempranas del cáncer se encuentran entre tumores fosilizados del hueso en momias humanas en Egipto antiguo, en los documentos más antiguos conservados, ya se menciona el cáncer. El dato más objetivo se encuentra en el papiro de Ebers, descubierto por el doctor Smith en 1872 y al que se atribuye una antigüedad cercana a los 3000 años AC.

Hipócrates (460 – 375 a.C.) el conocido padre de la medicina propuso la Teoría Humoral de Medicina, denominó carcinos a los tumores malignos. La teoría de los cuatro humores o líquidos (sangre, moco, bilis amarilla y bilis negra) de cuyo equilibrio de los cuatro líquidos surgía la salud (eucrasia), mientras que de su desequilibrio (discrasia), surgía la enfermedad. Para Hipócrates, el cáncer se producía por exceso de bilis negra. Lo que hoy en día vemos como tumor primario, curable, a eliminar, para Hipócrates era el fin del proceso. Esta teoría del cáncer fue transmitida por los romanos y fue adoptada por la enseñanza médica del influyente doctor Galeno, que siguió siendo el estándar indiscutible durante la Edad Media durante más de 1300 años. Durante este período, el estudio del cuerpo, incluidas las autopsias, fue prohibido por razones religiosas, lo que limitó el progreso de los conocimientos médicos. El cáncer fue temido como un castigo de dioses o demonios. Algo habría hecho el paciente para sufrirlo. Así, los enfermos con cáncer eran apartados y tenidos en cierta manera como los leprosos. (American Cancer Society, 2018).

Galeno (129 – 200) siguió las teorías de Hipócrates. Estas teorías, junto a las enormes limitaciones técnicas de aquellos tiempos, hicieron que, hasta el Renacimiento, se tuvieran como auténticas, limitando cualquier tipo de acceso al tumor primitivo. El sistematizador de la medicina griega, publica un libro dedicado exclusivamente a los tumores: *De tumoribus praeter naturam* (peri ton para physim onkom), en el cual describe diversas lesiones tumorales. Dentro de su concepción humoral considera que las tumoraciones cancerosas son resultado de una alteración del humor bilis negra (Salaverry, 2013).

En el siglo XVIII gracias a Sir Percival Pott (1713 – 1788) se desarrolló la prevención en Oncología. Pott fue el primero en exponer el concepto de prevención, es decir, la posibilidad de evitar que los agentes causales del cáncer contactaran con el individuo.

Stahl y Hoffman teorizaron que el cáncer se compone de linfa fermentada y degenerada, que varía en densidad, acidez y alcalinidad. La teoría de la linfa ganó rápidamente apoyo, pero en 1838, el patólogo alemán Johannes Muller demostró que el cáncer está formado por células y no por linfa, creía que las células cancerosas no procedían de células normales. Muller propuso que las células cancerosas se desarrollaron a partir de elementos en ciernes (blastema) entre tejidos normales. Su alumno, Rudolph Virchow (1821 – 1902), el famoso patólogo alemán, liberó la Oncología de las teorías hipocráticas y galénicas sobre la bilis negra. Utilizando uno de los primeros microscopios observó que el tumor estaba compuesto de células y emitió su famosa frase:

“Omnis cellula e cellula” (es decir, toda célula proviene de otra célula), con Pott y Virchow se inicia la Oncología moderna. **El cáncer se puede prevenir, el cáncer se puede eliminar destruyendo todas las células que lo componen.** (American Cancer Society, 2014).

A finales del siglo XIX el doctor Halsted (1852-1922) introduce la técnica de la extirpación radical de la mama (mastectomía), dando un importante salto adelante en la cirugía del cáncer.

En 1899, los esposos Marie y Pierre Curie, descubren el radium, que dá lugar al segundo tratamiento local (después de la cirugía) del cáncer, la radioterapia.

En 1940, el doctor Huggins descubre la hormonodependencia del cáncer de próstata, que dió lugar a la primera rama efectiva con medicamentos del cáncer, la hormonoterapia y, además de indicar la pauta para las siguientes investigaciones en quimioterapia dando paso al nacimiento de la quimioterapia moderna (Martinez y Toledo, 2001). Dos farmacólogos norteamericanos, Goodman y Gilman analizan el posible efecto antitumoral de diversos productos utilizados con fines belicosos en la primera guerra mundial, utilizaron la mostaza nitrogenada para tratar cánceres hematológicos como la leucemia y el linfoma en 1946. La segunda etapa de la quimioterapia se dio en 1948, cuando el doctor Syned Farber en Boston con el apoyo del químico Yellapragada Subbarow prueban que un medicamento denominado aminopterina producía remisiones en niños con leucemia aguda al inhibir y/o controlar la enfermedad. Durante las décadas de 1940 y 1950, la quimioterapia se basó en el uso exclusivo de un único agente como pilar para el tratamiento de la leucemia. Luego, en 1955 el Centro de Servicio Nacional de Quimioterapia del Cáncer Estadounidense estudió a gran escala diferentes sustancias químicas sintéticas, productos de fermentación y derivados de plantas como posibles agentes quimioterapéuticos (Wills y Gómez, 2021).

La investigación del tratamiento del cáncer es esencial para mejorar la calidad de vida que llevan los pacientes con cáncer. A pesar de los avances extraordinarios de las últimas décadas en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, aún faltan tratamientos eficaces para algunas formas de la enfermedad

Capítulo 2

Modelos de crecimiento tumoral

A pesar de los progresos en tema del Cáncer, las actitudes hacia el cáncer siguieron, y en gran manera aún siguen hoy en día, de miedo e incertidumbre hacia una enfermedad cuya causa fundamental no se sabe. Los mayores en nuestros tiempos aún tienen en su memoria muertes de familiares cercanos y escenas de sufrimiento que quizás vivieron en su infancia o juventud y que son difíciles de erradicar, pues han imprimido más su faceta emocional que la racional.

De acuerdo con Rivaz, Azizian y Soltani (2019) si logramos entender con más profundidad el mecanismo de progresión de la enfermedad, podremos identificar los componentes clave del control de la enfermedad y su tratamiento. El logro de este objetivo puede acelerarse mediante la aplicación de modelos matemáticos, teoría de control y optimización para describir diferentes aspectos del crecimiento tumoral en ausencia o presencia de agentes anticancerígenos.

“El modelado matemático es una herramienta versátil para probar hipótesis, confirmar experimentos y simular la dinámica de sistemas complejos en un tiempo relativamente corto sin los enormes costos de los experimentos de laboratorio” manifiestan Rivaz, Azizian y Soltani (2019). Un modelo matemático es un resumen del proceso de un sistema, consiste en el arte de traducir un fenómeno determinado o problemas de la realidad en un lenguaje matemático, contiene ecuaciones y parámetros de acuerdo al modelo a analizar.

La exploración matemática del cáncer se inició en la década de 1950 con un estudio de las curvas de incidencia dependientes de la edad de los cánceres humanos. Anderson y Quaranta (2008) manifiestan que los modelos matemáticos de crecimiento tumoral basados en las escalas del mecanismo deseado se pueden clasificar en términos generales como:

- **Modelos continuos**
- **Modelos discretos**
- **Modelos híbridos**

Los fenómenos de escala celular y de tejido se estudian utilizando modelos continuos y discretos, respectivamente, y se introducen modelos híbridos para comprender el efecto de los fenómenos de escala celular en la escala de tejido (Rivaz, Azizian y Soltani, 2019).

El número de células tumorales es difícil de estimar debido a los continuos cambios en el tiempo. El crecimiento de los tumores depende de las interacciones entre las células cancerosas y el microambiente. Las interacciones incluyen vías de señalización a través de moléculas celulares que controlan los comportamientos fenotípicos de las células, como la proliferación, la apoptosis y

la migración.

Dado que el crecimiento tumoral y la invasión ocurren en múltiples escalas, han tomado en consideración el modelado multiescala del cáncer, que considera las relaciones entre los procesos que ocurren en dos o más escalas espacio-temporales (Knopof et al. 2013). De acuerdo con Rivaz, Azizian y Soltani (2019) las tres escalas biológicas principales que representan el modelado de crecimiento tumoral multiescala son: *escala intracelular (molecular)*, *escala celular*, *escala extracelular*.

- *Intracelular (molecular)*

A escala intracelular, la interacción de las moléculas en la vía de señalización y los reguladores naturales de los sistemas biológicos determina el fenotipo celular. La unión de moléculas extracelulares (ligandos) a los receptores conduce a la transducción de señales y luego cambia la función celular.

En el modelado matemático a esta escala, a menudo se utilizan ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) para predecir reacciones. Los modelos de redes booleanas también se utilizan para la interacción de moléculas de señalización intracelular.

- *Escala celular*

Es el estudio de la biomecánica de los comportamientos y propiedades unicelulares.

Los modelos a esta escala describen interacciones célula-célula y célula-matriz para determinar comportamientos celulares como la motilidad celular, el crecimiento, la división y la apoptosis. Estos modelos generalmente emplean ecuaciones diferenciales parciales (PDE).

- *Escala extracelular*

Los modelos a esta escala, en los que las células han realizado la transformación maligna de normal a cáncer, se centran en la morfología del tumor teniendo en cuenta el microambiente.

Estos modelos suelen utilizar una base de difusión-reacción que controla las densidades y las invasiones en el tejido cercano

2.0.1. Modelos continuos

Los modelos continuos, son útiles una vez que una célula ya se ha transformado en una célula cancerosa después de sufrir mutaciones en su código genético.

Los modelos continuos se basan en reglas diseñadas para diferentes áreas del tumor, pero no para cada célula; por tanto, una de las desventajas de los modelos continuos es que las células individuales del tumor no son detectables por separado. Suelen describirse mediante ecuaciones ordinarias, diferenciales parciales e integro-diferenciales.

Los modelos continuos de crecimiento tumoral se pueden clasificar en dos categorías: **modelos homogéneos y heterogéneos** (Byrne et al. 2006).

- **Modelos homogéneos**

En modelos homogéneos, las células tumorales son iguales y se ignora el efecto espacial para explicar la dinámica del crecimiento tumoral. Los modelos homogéneos, se formulan como un sistema de ecuaciones diferenciales, son empíricos (por ejemplo, modelo exponencial, modelo logístico y modelo Gompertziano).

El *modelo de crecimiento exponencial* es el modelo homogéneo más simple en el que el número total de células en un tumor sólido aumenta exponencialmente con el tiempo.

El modelo exponencial viene dado por la siguiente ecuación:

$$\frac{dN}{dt} = kN \text{ con } N(t = 0) = N_0$$

$$N(t) = N_0 e^{kt}$$

donde

- $k > 0$ es la tasa neta a la que proliferan las células
- N_0 representa el número inicial de células tumorales.

El modelo exponencial no captura la tasa de crecimiento disminuida de las células tumorales y su logro de la saturación final que se obtienen de los experimentos in vitro e in vivo (Kiran 2011). Para capturar la saturación del tamaño del tumor, se da un *modelo empírico generalizado* mediante las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k}{\alpha} N \left[1 - \left(\frac{N}{\theta} \right)^\alpha \right] \text{ con } N(t=0) = N_0$$

$$N(t) = \theta \left(\frac{N_0^\alpha}{N_0^\alpha + (\theta^\alpha - N_0^\alpha) e^{-kt}} \right)$$

donde θ es la capacidad de carga del tamaño del tumor y α es un parámetro que determina si el tamaño del tumor saturado se alcanza rápida o lentamente. Cuando $\alpha = 1$, el modelo se llama modelo de crecimiento logístico y cuando $\alpha \rightarrow 0^+$, el modelo se llama modelo de crecimiento de Gompertz.

El *modelo logístico* fue creado por Pierre Francois Verhülst en 1838, Este modelo describe el crecimiento de una población limitada por la capacidad de carga (θ), el modelo asume que la tasa de crecimiento tumoral disminuye linealmente con el tamaño del tumor hasta que se anula cuando el tamaño y dicha capacidad de carga se igualan.

$$\frac{dN}{dt} = kN \left[1 - \left(\frac{N}{\theta} \right) \right] \text{ con } N(t=0) = N_0$$

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

$$\frac{dN}{dt} = kN \log \left[\frac{\theta}{N} \right] \text{ con } N(t=0) = N_0$$

El modelo más común para las investigaciones del crecimiento tumoral en la escala macroscópica es el modelo de difusión-reacción (DR) que se desarrolló por primera vez en 1995 por Gruywagen y colaboradores. Hoge et al. (2008) consideró el efecto de masa agregando un término de convección en el modelo de DR y desarrolló el modelo de difusión-convección-reacción (DCR). En ambos modelos, el comportamiento de las células tumorales se simula en dos términos, incluida la invasión y la proliferación. Las ecuaciones 2.1 y 2.2 muestran los modelos DR y DCR, respectivamente.

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla N) + \rho N \left(1 - \frac{N}{K} \right) \tag{2.1}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial N}{\partial t} &= \nabla \cdot (D \nabla N) - \nabla \cdot (N \nu) + \rho N \left(1 - \frac{N}{K} \right) \\ \nabla \cdot \tau + b &= 0 \\ \tau &= \lambda \nabla u + \mu (\nabla u + \nabla u^T) \\ \nu &= \dot{u} \end{aligned} \tag{2.2}$$

donde

- N es el número de células tumorales y D es la tasa de filtración
- ρ es la tasa de proliferación
- K es la capacidad de carga

En 2.2, tenemos la ecuación de momento en la que el tensor de tensión de Cauchy τ está en equilibrio con la fuerza del cuerpo b . En la tercera parte, u es el vector de desplazamiento y λ y μ son los coeficientes de Lamé y ν es la velocidad de desplazamiento de la celda. b se produce debido al crecimiento tumoral; por tanto, es proporcional al gradiente de densidad de las células tumorales. Considerando J como la constante de proporcionalidad b se deriva como:

$$b = -J\nabla N \tag{2.3}$$

▪ **Modelos Heterogeneos**

Los modelos heterogéneos se pueden clasificar en dos categorías:

1. **Los modelos funcionales**

Los modelos funcionales también se denominan modelos compartimentales o modelos promediados espacialmente (Preziosi, 2003), la cinética de una célula, la transformación de una célula de una fase a otra, depende de las condiciones ambientales. Estos modelos pueden usarse para estimar los parámetros cinéticos de ensayos clínicos y estudiar diferentes respuestas a diferentes terapias.

Según la actividad celular y la disponibilidad de nutrientes, existen tres tipos de células: *células proliferativas*, *células quiescentes* y *células necróticas*. La transición entre las células quiescentes y proliferativas se expresa como ecuaciones diferenciales ordinarias. Aunque estos modelos funcionales ignoran los efectos espaciales, proporcionan una visión general de la dinámica del crecimiento de tumores sólidos. Estos modelos pueden usarse para estimar los parámetros cinéticos de ensayos clínicos y estudiar diferentes respuestas a diferentes terapias (Rivaz, Azizian y Soltani, 2019)

2. **Modelos espacio-temporales**

Los modelos espacio-temporales que muestran la relación entre las variaciones de diferentes tipos de células en el espacio y el tiempo con los cambios de nutrientes. Se acostumbra hablar de modelos espacio-temporales con modelos de zona diferenciada o modelos de zona mixta, respectivamente, las DZM y las MZM (Soltani and Chen 2012, 2013).

- En las DZM, las células de diferentes tipos se encuentran en regiones diferentes y separadas del tumor y uno de los objetivos es determinar los límites libres. Las células proliferativas están ubicadas cerca del borde exterior del tumor, mientras que las células necróticas van al centro y las células inactivas se mueven a una zona intermedia. (Estas zonas se forman debido a la presión intersticial y la falta de oxígeno y nutrición en el centro del tumor)

Los DZM se centraron en el impacto del crecimiento del tumor debido a los cambios en la composición que rodea al tumor. Las variables clave en estos tipos de modelos son:

- $R(t)$, la posición del radio externo del tumor del supuesto tumor radialmente simétrico
- $C_i(r; t)$, la distribución de la concentración de la sustancia química difusible (puede ser nutrientes, medicamentos contra el cáncer, inhibidores del crecimiento)
- $R_q(t)$, el lugar del límite que separa las células en proliferación y las quiescentes
- $R_n(t)$, el lugar del límite que separa las células quiescentes y necróticas.

- Los MZM sugieren que las regiones de diferentes tipos de células no se separan de forma brusca, sino de forma gradual; por lo tanto, MZM tiene como objetivo encontrar la variación espacial y temporal del número de células de diferentes tipos por unidad de volumen del tumor. Estos modelos pertenecen a la categoría de modelos multifase.

A diferencia de los DZM, este modelo no considera capas diferentes para diferentes tipos de células en el tumor avascular. En cambio, presume una mezcla de células vivas y muertas y describe la variación de la densidad de células vivas y la densidad de células muertas con la variación de los nutrientes. Los DZM han considerado el conocimiento a priori de la estructura tumoral con tres regiones diferentes.

2.0.2. Modelos discretos

El modelado discreto se centra en el seguimiento y la actualización del estado de las células individuales que se rigen por reglas biofísicas específicas. Enmarcar estas reglas es una tarea desafiante que exige muchos análisis experimentales relacionados con eventos inter e intracelulares (por ejemplo, vías bioquímicas, ciclo celular) que controlan la supervivencia y muerte celular.

Sin embargo, el modelado discreto es muy útil para estudiar los mecanismos como el consumo de nutrientes, la división celular, la interacción con el microambiente (factores de crecimiento, matriz extracelular y sistema inmunológico) y los pasos progresivos de transformación de una célula normal en una célula cancerosa. Brevemente, los modelos discretos caracterizan el estado de las células en función de las condiciones del microambiente.

2.0.3. Modelos híbridos

El modelado híbrido también se conoce como modelado multiescala. Es la combinación de modelos continuos y discretos. Intentan proporcionar una explicación completa del crecimiento tumoral sobre la base de la transferencia de información mutua entre escalas subcelulares, celulares y tumorales. Estos modelos nos ayudan a relacionar los acontecimientos a nivel celular con la agresividad y morfología del tumor.

En los enfoques híbridos de modelado de tumores, la difusión de nutrientes se explica por *los modelos continuos* y el estado celular se define mediante *el modelo discreto* basado en la concentración local de los nutrientes.

Schaller y Meyer-Hermann (2006) llegaron a la conclusión de que los modelos continuos son lo suficientemente simples y adecuados para predecir el crecimiento del tumor. Sin embargo, los modelos discretos o híbridos pueden ser necesarios para comprender los mecanismos a microescala que tienen lugar en las células.

2.1. Dinámica inmunitaria tumoral

Figueredo et al. (2013) manifiestan tres modelos matemáticos bien establecidos que describen las interacciones entre el sistema inmunológico y las células tumorales

- El primer modelo se basa en un modelo ODE que implica interacciones entre células tumorales y células efectoras genéricas.
- El segundo agrega al modelo anterior la influencia de las moléculas de citocina interleucina-2 (IL-2) en la respuesta inmune de las células efectoras hacia las células tumorales.

- El modelo final comprende un modelo ODE de interacciones entre células efectoras, células tumorales y moléculas de IL-2 y TGF- β

Los modelos inmunes a tumores han existido desde principios de la década de 1990 y captan aspectos muy complejos de la respuesta inmunitaria a medida que ha aumentado el conocimiento de la dinámica molecular de la inmunidad. Un aspecto importante de la inmunidad es el reconocimiento de antígenos ajenos extraños, las células cancerosas tienen marcadores únicos en ellas que las distinguen como diferentes de los antígenos en las células normales, como macrófagos y células dendríticas y presentan antígenos extraños a las células inmunitarias, como las células T, para entrenarlas para que respondan y eliminen el factor extraño.

Se han estudiado modelos de competencia inmunológica, que se centran en la dinámica entre las células inmunitarias del huésped y los tumores. Este tipo de estudios tienen su origen en los modelos Lotka-Volterra (Tsygvintsev et al. 2013).

2.1.1. Modelos Lotka-Volterra para interacciones tumor-inmunes

Acorde a Tsygvintsev et al. (2013) la idea de utilizar ecuaciones diferenciales ordinarias en biología matemática se remonta a la década de 1920, cuando Lotka y Volterra desarrollaron un modelo matemático simple en la teoría de la dinámica de poblaciones.

Tenemos $x(t)$ la población de presas, $y(t)$ es la población de depredadores. Suponiendo que los números $x(t)$, $y(t)$ son lo suficientemente grandes y que las poblaciones de depredadores y presas son homogéneas, eso puede verse como funciones continuas del tiempo. Durante un cierto período de tiempo Δt , $\Delta x(t) = x(t + \Delta t) - x(t)$ y $\Delta y(t) = y(t + \Delta t) - y(t)$ son las variaciones de la población de presas y depredadores. Tomando $\Delta t = 1$, se puede reemplazar $\Delta x(t)$ y $\Delta y(t)$ por sus derivados.

Las ecuaciones de LV vienen dadas por:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - bxy \\ \frac{dy}{dt} &= cxy - dy\end{aligned}\tag{2.4}$$

En la primera ecuación, *ecuación de presa*

- El término lineal positivo ax , corresponde al crecimiento exponencial,
- el factor negativo, $-bxy$, describe la tasa de presas perdidas que es proporcional a la población de presas y depredadores.

En la segunda ecuación, *ecuación de depredadores*,

- el término positivo cxy describe el crecimiento de la población de depredadores proporcional a la presa y al número de depredadores
- el término lineal negativo $-dy$ corresponde a la muerte natural.

La forma simple del sistema LV permite investigar el comportamiento cuantitativo y cualitativo de todas sus soluciones, tanto analítica como numéricamente.

2.1.2. Modelo Kuznetsov

Kuznetsov y col. (1994) aplicaron las ideas de LV al modelado matemático del cáncer. Usaron $E(t)$ para las células inmunitarias efectoras, que son responsables de matar las células tumorales dentro del organismo, como depredadoras y $T(t)$ para las células tumorales, como presas. El sistema que es similar al sistema LV se escribe de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= s + p \frac{ET}{g+T} - mET - E \\ \frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT) - nET\end{aligned}\tag{2.5}$$

donde s, p, g, m, n, a, b, d son parámetros positivos.

- s es el crecimiento normal de células inmunitarias
- $\frac{pET}{g+T}$ representa el crecimiento de Michaelis-Menten de la respuesta inmunitaria en respuesta a la presencia de células tumorales y es proporcional al número de células tumorales existentes
- $-mET$ describe la descomposición de las células efectoras debido a la interacción con las células tumorales en una forma de acción masiva
- $-dE$ muestra la apoptosis (muerte) de las células efectoras con la tasa de pérdida d .
- $aT(1 - bT)$ indica el crecimiento logístico que siguen las células tumorales, donde b es la capacidad de carga de las células tumorales y a es la tasa de crecimiento máxima
- $-nEt$ describe la pérdida de células tumorales debido a la presencia de células inmunes.

El modelo de Kuznetsov establece la existencia de oscilaciones tumorales de largo período que concuerdan con las manifestaciones clínicas recurrentes de ciertas leucemias humanas.

El modelo predice la existencia de un nivel crítico de células inmunitarias efectoras en el cuerpo por debajo del cual el crecimiento del tumor no puede ser controlado por la respuesta inmunitaria. Éste modelo puede describir cualitativamente el fenómeno de escape en el que dosis bajas de células tumorales pueden escapar de las defensas inmunitarias y convertirse en un tumor grande.

2.1.3. Modelo Kirschner y Panetta

En 1998, el modelo de Kuznetsov fue generalizado por Kirschner y Panetta. La idea fue introducir una tercera ecuación que describiera la concentración de moléculas efectoras que mediarán la respuesta inmune hacia las células tumorales y que el sistema inmune se usa ampliamente en la comunicación intercelular conocida como citocinas.

- $T(t)$ indica la concentración de células tumorales, que es una variable continua.
- $E(t)$ son las células inmunes llamadas células efectoras representan aquellas células que han sido estimuladas y están listas para responder a las células extrañas conocidas como antígeno.
- $C(t)$ representa la concentración de moléculas efectoras autoestimulantes.

El modelo que describe la dinámica no espacial entre las células efectoras, las células tumorales y la citocina IL-2 se denomina aquí sistema Kirschner-Panetta que nombramos el modelo KP (Kirschner y Panetta, 1998).

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= cT - \mu_1 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} * s_1 \\ \frac{dT}{dt} &= r_1 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_2 C\end{aligned}\tag{2.6}$$

La primera ecuación describe la tasa de cambio para la población de células efectoras E

- El término cT representa la estimulación por parte del tumor para generar células inmunes efectoras. El parámetro c se conoce como la antigenicidad del tumor, que representa cuán diferentes son las células tumorales de las propias células.
- El segundo término $\mu_1 E$ es la apoptosis de las células efectoras.
- El tercero es el efecto de mejora proliferativa de la citocina $IL-2$ donde p_1 y g_1 son parámetros utilizados para calibrar el reclutamiento de células efectoras.
- s_1 es el término de tratamiento que aumentará el número de células efectoras.

En la segunda ecuación, se describen los cambios que ocurren en la población de células tumorales T a lo largo del tiempo

- El término $r_1 T(1 - bT)$ representa el crecimiento logístico de T
- $\frac{aET}{g_2 + T}$ es el número de células tumorales muertas por células efectoras donde a y g_2 son parámetros para ajustar el modelo.

La dinámica de la población de $IL - 2$ se describe mediante la última ecuación

- $\frac{p_2 ET}{g_3 + T}$ determina la producción de $IL - 2$ por las células efectoras
- s_2 representa el factor de tratamiento
- El tercer término muestra la desintegración de $IL - 2$ a través de un tiempo medio conocido.

2.1.4. Modelo de Arciero

Arciero y colaboradores extendieron el modelo KP al incluir una citocina supresora conocida como $TGF - \beta$ y también un tipo simple de terapia génica que se conoce como $siRNA$ (Arciero et al., 2004)

El modelo matemático de Arciero y colaboradores, consiste en un sistema de ODE que ilustra la dinámica no espacial entre las células tumorales y las células inmunoefectoras, así como las citocinas inmunoestimuladoras y supresoras $IL - 2$ y $TGF - \beta$, y se describe a continuación con el sistema de ecuaciones diferenciales;

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= \frac{cT}{1 + \gamma S} - \mu_1 E + \left(\frac{p_1 E I}{g_1 + I} \right) \left(p_1 - \frac{q_1 S}{q_2 + S} \right) \\ \frac{dT}{dt} &= r_1 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} + \frac{p_2 ST}{g_3 + S} \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{p_3 ET}{(g_4 + T)(I + aS)} - \mu_2 I \\ \frac{dS}{dt} &= \frac{p_4 T^2}{\theta^2 + T^2} - \mu_3 S\end{aligned}\tag{2.7}$$

La tasa de cambio para la población de células efectoras se describe en la primera ecuación

- En el primer término, las células efectoras se reclutan en el sitio del tumor como resultado directo de la presencia de células tumorales. El parámetro c representa la antigenicidad del tumor, que representa cuán diferentes son las células tumorales de las propias células y mide la capacidad del sistema inmunológico para reconocer células extrañas (células tumorales). La presencia de $TGF - \beta(S)$ reduce la expresión del antígeno, lo que limita el nivel de reclutamiento, medido por el parámetro inhibitorio γ .
- El siguiente término $\mu_1 E$ representa la apoptosis de las células efectoras,
- El término de proliferación $\left(\frac{p_1 E I}{g_1 + I}\right) \left(p_1 - \frac{q_1 S}{q_2 + S}\right)$ afirma que la proliferación de células efectoras depende de la presencia de la citocina $IL - 2$ y disminuye cuando la está presente la citocina $TGF - \beta$. g_1 y q_2 son constantes de semisaturación, p_1 es la tasa máxima de proliferación de células efectoras en ausencia de $TGF - \beta$, y q_1 es la tasa máxima de efecto antiproliferativo de $TGF - \beta$.

La segunda ecuación describe la dinámica de la población de células tumorales

- El término $r_1 T (1 - bT)$ representa la dinámica del crecimiento logístico
- El término $\frac{aET}{g_2 + T}$ es el número de células tumorales muertas por células efectoras donde el parámetro a mide la fuerza de la respuesta inmune a las células tumorales
- El último término, $\frac{p_2 ST}{g_3 + S}$, explica el aumento del crecimiento de células tumorales en presencia de $TGF - \beta$. p_2 es la tasa máxima de proliferación aumentada y g_3 es la constante de semisaturación.

La cinética de $IL - 2$ se describe en la tercera ecuación

- El primer factor $\frac{p_3 ET}{(g_4 + T)(1 + \alpha S)}$ representa la producción de $IL - 2$ que alcanza una tasa máxima de p_3 en presencia de células efectoras estimuladas por su interacción con las células tumorales. La presencia de $TGF - \beta$ inhibe la producción de $IL - 2$, donde el parámetro α es una medida de inhibición
- El último término $\mu_2 I$ representa la pérdida de $IL - 2$.

La última ecuación describe la tasa de cambio de la citocina supresora, $TGF - \beta$.

- El cambio en la producción de $TGF - \beta$ está modelado por el factor $\frac{p_4 T^2}{\theta^2 + T^2}$,
- El término final $\mu_3 S$ representa la tasa de desintegración de $TGF - \beta$.

2.2. Células madre cancerosas

Rivaz, Azizian y Soltani (2019) hacen hincapié que a pesar de muchos avances tecnológicos, clínicos y tratamientos efectivos para el cáncer, uno de los dilemas fundamentales en el tratamiento del cáncer sigue siendo la recurrencia del tumor.

Fornari y colaboradores (2011) mencionan que hay estudios que muestran que el crecimiento, la progresión, el mantenimiento del tumor y la recaída de muchos cánceres son impulsados por un pequeño tipo único de población celular caracterizada por la capacidad de dividirse sin límite, *las células madre cancerosas (CSC)*. La primera evidencia de una subpoblación de CSC surgió para la leucemia, cuando se descubrió que algunas, pero no todas, las células cancerosas (CC) eran capaces de iniciar y reiniciar tumores. Los experimentos durante las últimas décadas confirmaron

la existencia de CSC dentro de los tumores de la mayoría de los tipos de cáncer.

Según su definición biológica, las células madre son células con dos características específicas: *la capacidad de diferenciarse en toda la gama de tipos de células especializadas, la capacidad de renovarse a sí mismos*. Las características importantes de la CSC, que constituyen solo alrededor del 1 % del tumor

- Las CSC presentan una pequeña subpoblación de células dentro de los tumores capaces de provocar el crecimiento tumoral.
- Las CSC tienen una división celular asimétrica como células madre normales que proporcionan autorrenovación.
- Las CSC se pueden aislar con perfiles de marcadores de superficies celulares.

Turner y Kohandel (2010) y Zhu et al. (2011) desarrollaron dos modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen esta nueva teoría del desarrollo tumoral. La estructura jerárquica de estos modelos, que se compone de tres subpoblaciones celulares:

- CSC
- células progenitoras
- células tumorales

representa la respuesta a los tratamientos farmacológicos sobre las distintas poblaciones celulares, producirá efectos diferentes en función de las características de la subpoblación cancerosa. Por lo tanto, se cree que las CSC son la causa del fracaso de las terapias habituales contra el cáncer.

Hillen et al. (2013) desarrollaron un sistema integro-diferencial de una población heterogénea de CSC y células cancerosas no madre. Demostraron que si las células tumorales compiten con las CSC por el espacio y los recursos, pueden prevenir la división de las CSC y hacer que los tumores entren en estado de latencia. Por el contrario, si esta competencia se reduce por la muerte de las células tumorales, el resultado es una liberación de CSC y su proliferación renovada, que finalmente da como resultado un mayor crecimiento tumoral.

El modelo propuesto por Hillen et al. describe la evolución de las fracciones de volumen de CSC y células tumorales, como el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(x, t)}{\partial t} &= D_u \Delta u(x, t) + \delta \gamma \int_{\Omega} k(x, y, p(x, y)) u(y, t) dy \\ \frac{\partial v(x, y)}{\partial t} &= D_v \Delta v(x, t) + (1 - \delta) \gamma \int_{\Omega} k(x, y, p(x, t)) u(y, t) dy + \rho \int_{\Omega} k(x, y, p(x, t)) v(y, t) dy - \alpha v(x, t) \end{aligned} \quad (2.8)$$

El dominio limitado espacial unidimensional se denota como Ω , y las variables están en $\Omega \times [0, T]$. Estas ecuaciones determinan la distribución espacial y la evolución temporal de dos campos: $u(x, t)$ la densidad de CSC y $v(x, t)$ la densidad de CC.

Los supuestos del modelo son los siguientes:

- $p(x, t) = u(x, t) + v(x, t)$ es la densidad tumoral tota
- $D_u, D_v \geq 0$ son coeficientes de difusión, que describen la motilidad celular para CSC y CC, respectivamente
- γ, ρ , son constantes positivas que representan las tasas de replicación (el número de tiempos de ciclo celular por unidad de tiempo) de CSC y CC, respectivamente.

- δ , es la fracción promedio de mitosis simétrica para CSC y $0 < \delta < 1$.
- α es la tasa de mortalidad de CC.
- $k(x, y, p(x, t))$ es la densidad de probabilidad de que una celda ubicada en y genere una celda en x y redistribuya las celdas solo dentro del dominio Ω , por lo tanto, es igual a 0 para todo $x \notin \Omega$

Capítulo 3

Modelo matemático

El modelo matemático para el tratamiento del cáncer como una combinación de quimioterapia y terapia con células madre propuesto por Manar A. Alqudah, que se asemeja a el modelo de Arciero.

En este modelo se incluye el tratamiento del cáncer usando células madre, estas han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades, debido a que poseen las características de diferenciación y proliferación dentro de las células que se cultivan en ellas, donde una célula madre puede dividirse para convertirse en dos células comprometidas. Siendo las células madre las que actúan como terapia específicamente contra las células cancerosas, sin alterar las células normales del cuerpo y, por lo tanto, mejorará el sistema inmunológico del paciente con cáncer y disminuirá los efectos secundarios que otras terapias pueden causar (Alqudah, 2019).

Alqudah (2019), formula un modelo matemático para tratar el cáncer usando terapia de células madre y quimioterapia, considerando las poblaciones, $E(t)$ (células efectoras), $T(t)$ (células tumorales), $S(t)$ (células madre) y $M(t)$ (farmaco de quimioterapia), mostrando el sistema de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \gamma_1 S - k_s M S, \\ \frac{dE}{dt} &= \alpha - \mu E + \frac{p_1 E S}{S + 1} - p_2 (T + M) E \\ \frac{dT}{dt} &= r(1 - bT)T - (p_3 E + k_T M)T, \\ \frac{dM}{dt} &= -\gamma_2 M + V(t)\end{aligned}\tag{3.1}$$

En el modelo, la primera ecuación representa la interacción de las células madre y el fármaco de quimioterapia

- $\gamma_1 S$ nos dice que tras el paso del tiempo las células madre pierden su concentración, debido a la transformación a células específicas, con una tasa de γ_1 ,
- $k_s M S$, nos expresa que la quimioterapia le da un efecto negativo sobre la concentración de células madre con una tasa de k_s .

En segunda ecuación

- Las células efectoras tienen una tasa de fuente constante α donde α_1 es la tasa de origen natural de las células efectoras

- Siguida de la tasa de muerte que es proporcional a la poblacion de celulas efectoras a traves de $-\mu E$.
- El tercer termino representa el término de proliferación donde las células efectoras son estimuladas por células madre
- Mientras que los términos p_2ET y p_2EM representan la interacción de las células efectoras con células tumorales y fármaco de quimioterapia con tasa p_2 .

En la tercera ecuación

- El primer término es la tasa de producción de las células tumorales
- El segundo término representa la descomposición de las células tumorales por la interacción las células efectoras y el fármaco de quimioterapia con tasas p_3 y k_T respectivamente.

Por último la cuarta ecuación, representa la tasa de cambio de la concentracion del farmaco de quimioterapia.

En base a este modelo matematico consideramos dos sistemas, *El modelo de crecimiento tumoral sin quimioterapia* y *El modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia*

3.1. Modelo del crecimiento tumoral sin quimioterapia

Este modelo se toma apartir de las eq 3.1, con el fin de analizar el comportamiento del sistema antes de administrar quimioterapia.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \gamma_1 S, \\
 \frac{dE}{dt} &= \alpha - \mu E + \frac{p_1 ES}{S+1} - p_2 TE, \\
 \frac{dT}{dt} &= r(1-bT)T - p_3 ET
 \end{aligned}
 \tag{3.2}$$

3.2. El tratamiento del cáncer como combinación de quimioterapia y terapia con células madre

El modelo matemático para tratar el cáncer usando quimioterapias y terapia con células madre, considerando las poblaciones del modelo sin quimioterapia, añadiendo el termino $M(t)$ que es el fármaco de concentración de quimioterapia.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \gamma_1 S - k_s MS, \\
 \frac{dE}{dt} &= \alpha - \mu E + \frac{p_1 ES}{S+1} - p_2(T+M)E, \\
 \frac{dT}{dt} &= r(1-bT)T - (p_3 E + k_T M)T, \\
 \frac{dM}{dt} &= -\gamma_2 M + V(t)
 \end{aligned}
 \tag{3.3}$$

La descripción de los parámetros se resume en la Tabla 3.1. Algunos valores se toman de manera adecuada para facilitar la resolución numérica del modelo y los demás se toman de [6].

Parámetro	Descripción	Valor.	Unidad por día (1/día)
S_0	Concentración inicial de células madre	1	
E_0	Concentración inicial de células efectoras	1	
T_0	Densidad de tumores libres	1	
γ_1	Tasa de descomposición de la concentración de las células madre	-0.02825	
α	Tasa de producción de las células efectoras	0.17	
μ	Tasa de muerte natural de las células efectoras	0.03	
b	Capacidad de carga de las células efectoras	10^{-9}	
k_s	Célula madre fraccional muerta por quimioterapia	1	
p_1	Tasa máxima de proliferación de las células efectoras	0.1245	
r	Tasa de crecimiento tumoral	0.18	
p_2	Tasa de descomposición de las células efectoras destruidas por células tumorales y la quimioterapia	1	
k_T	Células tumorales fraccionales muertas por quimioterapia	0.9	
p_3	Tasa de descomposición de las células tumorales muertas por las células efectoras	0.9	
γ_2	Tasa de deterioro del fármaco de quimioterapia	6.4	
$V(t)$	Afluencia externa dependiente del tiempo del fármaco de quimioterapia	1	

Tabla 3.1: Descripción de parámetros y sus valores

Son escasos los datos experimentales que podrían servir de base para probar modelos matemáticos de la respuesta inmune a los tumores in vivo. Para examinar si el modelo, dado por las ecuaciones, es adecuado, Kuznetsov et al., (1994) utilizaron los resultados de experimentos sobre la dinámica de crecimiento de un linfoma BCL_1 en el bazo de ratones quiméricos (Siu et al., 1986), así como alguna información adicional a la que se hace referencia en su estudio.

Varios autores en particular Siu et al., (1986) han presentado una descripción cuantitativa precisa de un modelo experimental para la interacción in vivo. BCL_1 fue el primer linfoma de células B descrito en ratones (Slavin y Strober, 1978).

En muchos casos, hubo grandes rangos en las opciones de parámetros entre los estudios pero basándonos en los experimentos Kuznetsov y posteriores a este, elegimos los valores más apropiados y compatibles con la descripción del modelo 3.1.

3.3. Puntos críticos

Comenzamos examinando los puntos de equilibrio de los modelos con y sin tratamiento a fin de analizar la estabilidad sobre los puntos referidos.

3.3.1. Antes del tratamiento

Los puntos de equilibrio para el modelo antes del tratamiento (eq 3.2) estan dados por $P(S, E, T)$ siendo:

$$\begin{aligned} S &= 0 \\ E &= \frac{\alpha}{\mu + p_2 T} \\ T_{1,2} &= -a_2 \pm \frac{\sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} \begin{cases} a_1 = 2rbp_2 \\ a_2 = rb\mu - p_2 r \\ a_3 = (p_3 \alpha - r\mu) \end{cases}, T = 0 \end{aligned} \quad (3.4)$$

obteniendo la solución numérica de dichos datos tenemos,

$$\begin{aligned} P_1(0, 0, 199999999836000, 0, 820000000697000) \\ P_2(0, 1, 700000000139400e - 10, 999999999, 150000) \\ P_3(0, 5, 666666666666667, 0) \end{aligned}$$

3.3.2. Después del tratamiento

En el caso donde se le introduce la concentracion de quimioterapia (eq 3.1) $P(S, E, T, M)$ estimamos los valores de la forma

$$\begin{aligned} S &= 0 \\ E &= \frac{\alpha}{\mu + p_2(T + M)} \\ T &= -a_2 \pm \frac{\sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} \begin{cases} a_1 = rbp_2 \\ a_2 = rb(\mu + p_2 M) + k_T M p_2 - r p_2 \\ a_3 = p_3 \alpha - r\mu + M(k_T \mu + k_T p_2 M - r p_2) \end{cases}, T = 0 \\ M &= \frac{v(t)}{\gamma_2} \end{aligned} \quad (3.5)$$

consiguiendo así los puntos criticos en:

$$\begin{aligned} P_1(0, 7, 77142870285771^{-10}, 218749996, 114286, 0, 156250000000000) \\ P_2(0, 0, 0437499992601071, 3, 69946435142885, 0, 156250000000000) \\ P_3(0, 0, 912751677852349, 0, 0, 156250000000000) \end{aligned}$$

3.4. Estabilidad local en los puntos de equilibrio del modelo

Analizamos la estabilidad local en los puntos de equilibrio antes y después del tratamiento.

Estabilidad del punto de salud

Teorema 1 El punto de salud $P(\frac{\alpha}{\mu}, 0)$ es asintóticamente estable si $R_0 < 1$ e inestable si $R_0 > 1$, donde $R_0 = \frac{r\mu}{p_3\alpha}$

Antes del tratamiento, es decir, $S = 0$ y $T = 0$ el modelo 3.2 es un modelo bidimensional, por lo que la matriz jacobiana es:

$$J_A = \begin{bmatrix} -(\mu + p_2T) & -p_2E \\ -p_3T & r - 2bT - p_3E \end{bmatrix}$$

en el punto $P_3 = (\frac{\alpha}{\mu}, 0)$

$$J_A(P_3) = \begin{bmatrix} -\mu & -p_2\frac{\alpha}{\mu} \\ 0 & r - p_3\frac{\alpha}{\mu} \end{bmatrix}$$

siendo así $\lambda_1 = -\mu$, $\lambda_2 = r - p_3\frac{\alpha}{\mu}$

$\lambda_1 = -\mu < 0$ y $\lambda_2 = r - p_3\frac{\alpha}{\mu}$ es negativo por la condición $p_3\alpha > r\mu$. Por tanto, el punto de salud P_3 es asintóticamente estable si $R_0 < 1$ e inestable si $R_0 > 1$ tal que $R_0 = \frac{r\mu}{p_3\alpha}$ es el número de reproducción básico

3.4.1. Estabilidad antes del tratamiento

Estabilidad del punto endémico

$$J_A = \begin{bmatrix} \frac{\gamma}{(S-1)^2} & 0 & 0 \\ \frac{p_1E}{(S-1)^2} & -\mu + \frac{p_1S}{S-1} - p_2T & -p_2E \\ 0 & -p_3T & r - 2rbT - p_3E \end{bmatrix}$$

Antes del tratamiento el punto endémico $P_{1,2}$ tiene como matriz jacobiana:, obtenemos los eigenvalores $\det(J(P) - \lambda I) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2$

- Para el primer y segundo punto $P_{1,2}(0, \frac{\alpha}{\mu+p_2T_{1,2}}, T_{1,2})$

$$J_A(P_{1,2}) = \begin{bmatrix} \frac{\gamma}{(S-1)^2} & 0 & 0 \\ \frac{p_1\frac{\alpha}{\mu+p_2T_{1,2}}}{(S-1)^2} & -\mu + p_2T_{1,2} & -p_2\frac{\alpha}{\mu+p_2T_{1,2}} \\ 0 & -p_3\frac{\alpha}{\mu+p_2T_{1,2}} & r - 2rbT_{1,2} - p_3\frac{\alpha}{\mu+p_2T_{1,2}} \end{bmatrix}$$

con los puntos $P_{1,2}$ y las características de la ecuación tenemos:

$$\det(J_A(P_{1,2}) - \lambda I) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0$$

Con

$$\lambda_{1,2} = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2}}{2}$$

$$\begin{cases} a_1 = p_3\frac{\alpha}{\mu+p_2T_{1,2}} + 2rbT_{1,2} - p_2T_{1,2} + \mu - r \\ a_2 = (\mu - p_2T_{1,2}) \left(2rbT_{1,2} + \frac{p_3\alpha}{\mu+p_2T_{1,2}} \right) + r(p_2T_{1,2} - \mu) \end{cases}$$

Si $a_2 = 0$, tenemos un valor propio con parte real negativa y uno es cero, por lo que el punto endémico tiene una bifurcación transcítica.

Si $a_2 > 0$, entonces los dos valores propios tienen partes reales negativas, por lo que el punto endémico es asintóticamente estable.

Si $a_2 < 0$ al menos un valor propio será positivo. Por tanto, el punto endémico es inestable.

3.4.2. Estabilidad después del tratamiento

Para ver la estabilidad local del punto endémico para describir el efecto de las terapias introducidas, comenzamos con la matriz jacobiana después del tratamiento que es:

$$J_D = \begin{bmatrix} \gamma_1 - k_s M & 0 & 0 & -k_s S \\ \frac{p_1 E}{(S-1)^2} & -\mu + \frac{p_1 S}{S-1} - p_2(T+M) & -p_2 E & -p_2 E \\ 0 & -p_3 T & r - 2rbT - (p_3 E + k_T M) & -k_T T \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix}$$

- En el punto $P_1(0, E^*, 0, M^*)$ tal que $E^* = \frac{\alpha}{\mu + p_2 \frac{V(t)}{\gamma_2}}$ y $M^* = \frac{V(t)}{\gamma_2}$

$$J_D(P_1) = \begin{bmatrix} \gamma_1 - k_s M^* & 0 & 0 & 0 \\ p_1 E^* & -\mu - p_2 M^* & -p_2 E^* & -p_2 E^* \\ 0 & 0 & r - (p_3 E^* + k_T M^*) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix}$$

luego los eigenvalores

$$\lambda_{1,2} = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2}}{2}$$

con

$$\begin{cases} a_1 = (\mu + p_2 M^*) - (r - (p_3 E^* + k_T M^*)) \\ a_2 = -(\mu + p_2 M^*)(r - p_3 E^* + k_T M^*) \end{cases}$$

$$\Rightarrow \lambda_3 = -\gamma_2, \lambda_4 = \gamma_1 - k_s M^*$$

- La estabilidad de interes sobre el punto endémico para describir el efecto de las terapias introducidas, las da el punto que viene dado por: $P_{2,3}(0, E^*, T_{1,2}^*, M^*)$, con $E^* = \frac{\alpha}{\mu + p_2 T_{1,2} + p_2 \frac{V(t)}{\gamma_2}}$

$$\text{y } M^* = \frac{V(t)}{\gamma_2}$$

$$J_D(P_{2,3}) = \begin{bmatrix} \gamma_1 - k_s M^* & 0 & 0 & 0 \\ p_1 E^* + p_2 M^* & -\mu - p_2(T_{1,2}^* + M^*) & -p_2 E^* & -p_2 E^* \\ 0 & -p_3 T_{1,2}^* & r - 2rbT_{1,2}^* - (p_3 E^* + k_T M^*) & -k_T T_{1,2}^* \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix}$$

La ecuación característica queda del siguiente modo:

$$\det(J_D(P_{2,3}) - \lambda I) = (\gamma_2 - \lambda)(\gamma_1 - k_s M^* - \lambda)(\lambda^2 + a_1 \lambda + a_2) = 0$$

de manera que los eigenvalores toman los valores respectivos

$$\lambda_{1,2} = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2}}{2}$$

con

$$\begin{cases} a_1 = (\mu + p_2(T_{1,2}^* + M^*)) - (r - 2rbT_{1,2}^* - (p_3 E^* + k_T M^*)) \\ a_2 = -(\mu + p_2(T_{1,2}^* + M^*))(r - 2rbT_{1,2}^* - (p_3 E^* + k_T M^*)) - p_3 T_{1,2}^* p_2 E^* \end{cases}$$

$$\Rightarrow \lambda_3 = -\lambda_2, \lambda_4 = \gamma_1 - k_s M^*$$

Si $a_2 = 0$, tenemos un valor propio con parte real negativa y el otro es cero, por lo que el punto endémico tiene una bifurcación transcítica.

Si $a_2 > 0$, entonces los dos valores propios tienen partes reales negativas. En este caso el punto endémico se volverá asintóticamente estable bajo la condición: $r - 2rbT_{1,2} - (p_3E^* + k_TM^*) > \frac{p_2p_3E^*T_{1,2}^*}{(\mu+p_2(T_{1,2}^*+M^*))}$ eso significa que la tasa de crecimiento de las células tumorales es menor que las tasas de interacción de las células tumorales con las células efectoras y el fármaco de concentración de quimioterapia, ésta es una ventaja; pues se puede modificar el sistema inmunológico aumentando el número de células efectoras de la transformación de células madre y reducir el número de células tumorales muertas por el efector y la quimioterapia.

Si $a_2 < 0$, al menos un valor propio será positivo. Por tanto, el punto endémico es inestable.

Capítulo 4

Simulaciones

4.1. Solución al modelo de progresión del Cáncer

Para la solución de nuestros sistemas de ecuaciones diferenciales eq 3.2 y 3.3, empleamos el lenguaje de programación en Python, que es confiable, explícito y un método simple para presentar los resultados numéricos, en específico la librería ODEINT.

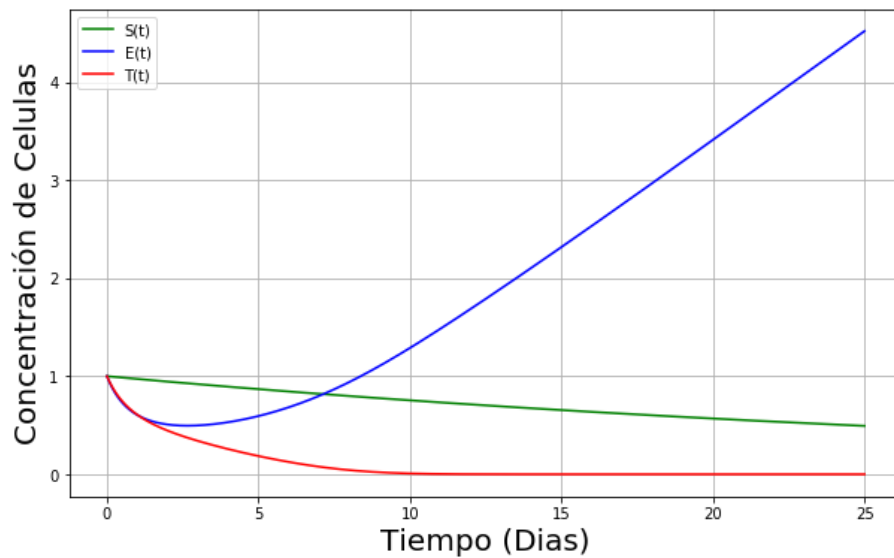


Figura 4.1: Modelo sin quimioterapia

Por medio de las simulaciones numéricas exploramos los efectos de las terapias introducidas (Figura 4.2) sobre la tasa de descomposición de las células tumorales y sobre la tasa de crecimiento de las células efectoras que mejoran el sistema inmunológico del paciente con cáncer, cotejamos la secuela que la quimioterapia provoca al entrar al cuerpo (figura 4.2), es así que se puede apreciar la repercusión que existe con la presencia del tratamiento.

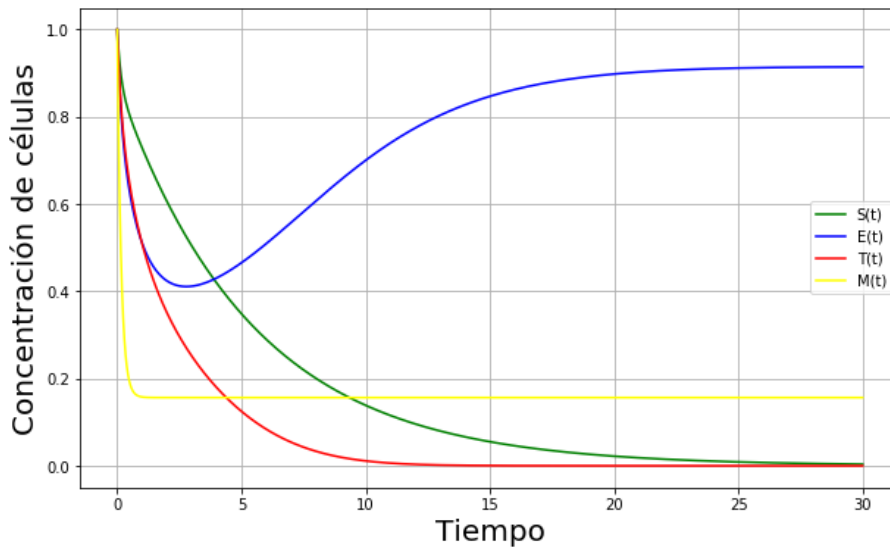


Figura 4.2: Modelo con quimioterapia

La resolución fue de acuerdo a los valores mostrados en la tabla 3.1 y conciciones inicales de $z_0 = (1, 1, 1)$ y $(z_0 = (1, 1, 1, 1))$ respectivamente. El comportamiento de estas curvas obedecen a las condicienes inicales que se le otorgan en dicho programa, como podemos apreciar entre las Figuras 4.1, 4.2 y la Figura 4.3, 4.4 éstas ultima con otras condicines inicales ($z_0 = (10, 10, 10, 1)$) en un intervalo de tiempo $t=(0,20)$ y son las condiciones con las que se hizo todo el análisis del modelo.

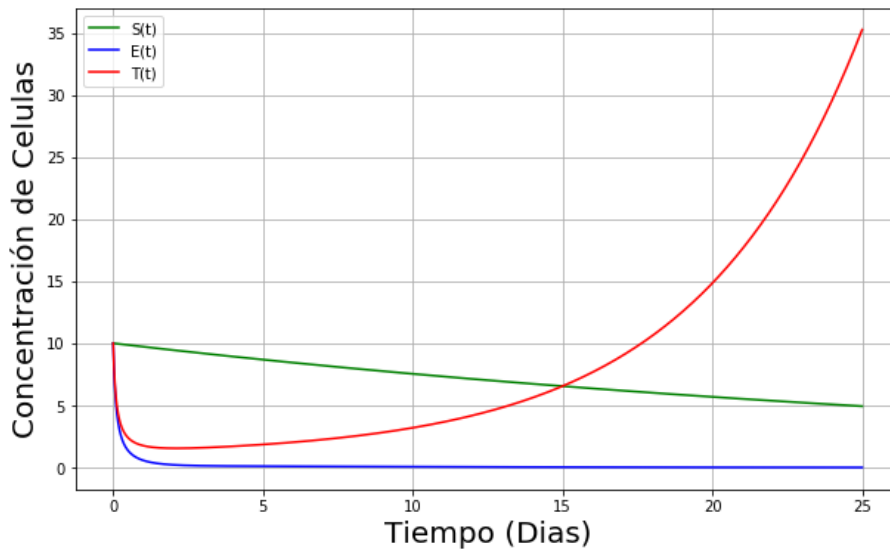


Figura 4.3: Modelo sin quimioterapia con condiciones iniciales $z_0 = (10, 10, 10, 1)$

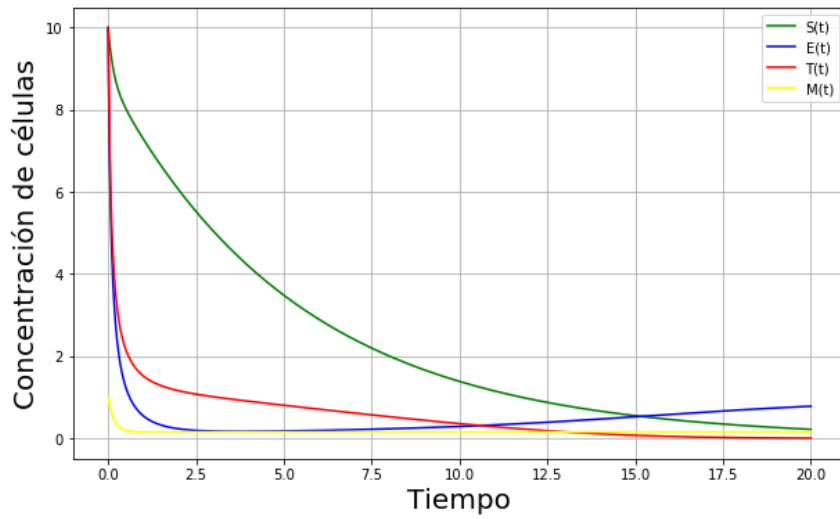


Figura 4.4: Modelo con quimioterapia y condiciones iniciales $z_0 = (10, 10, 10, 1)$

Con el propósito de revisar los diferentes efectos que provoca la quimioterapia se van modificando los parámetros dentro del programa, en particular, la tasa de deterioro del farmaco de quimioterapia (γ_2) y la cantidad del farmaco exterior que depende del tiempo ($V(t)$). Produciendo así las graficas posteriores, en las cuales se encontro que al alterar el valor de $V(t)$, entre 0.4 a 0.5, y dejando a γ_2 constante con un valor de 6.4, las células tumorales logran descender luego de mantenerse elevadas previo a éste cambio. (Figuras 4.6 y 4.7)

Tabla 1	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
6.4	0.1

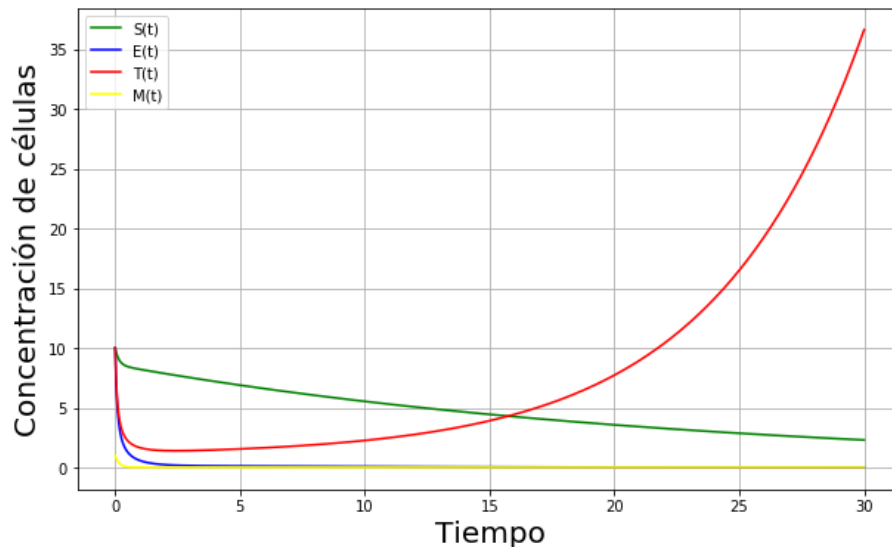


Figura 4.5: Primera simulación con $V(t) < 1$

Tabla 2	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
6.4	0.4

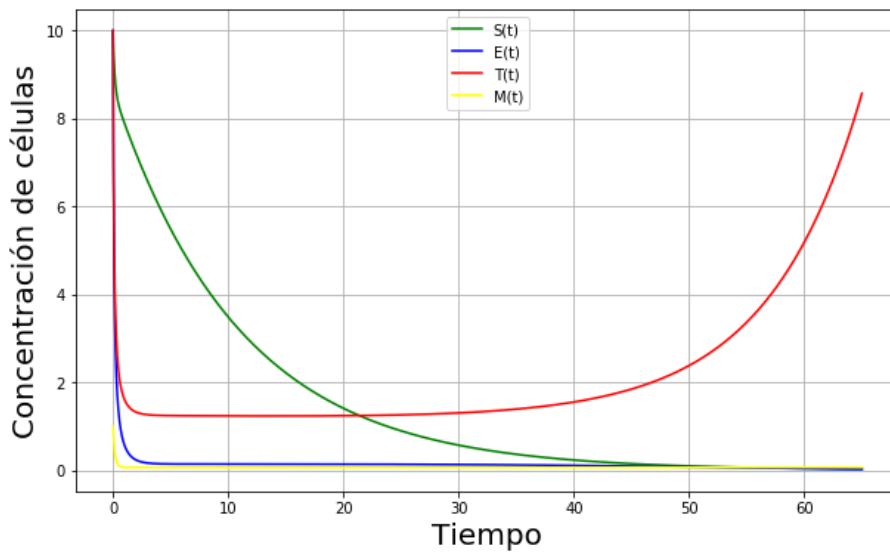


Figura 4.6: Primera simulación con $V(t) < 1$

Tabla 3	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
6.4	0.5

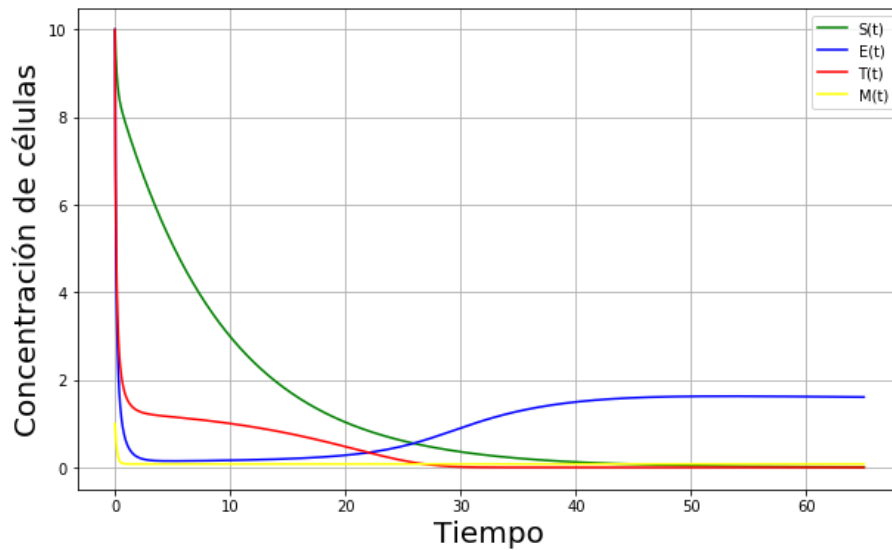


Figura 4.7: Segunda simulación con $V(t) < 1$

Tabla 4	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
6.4	3

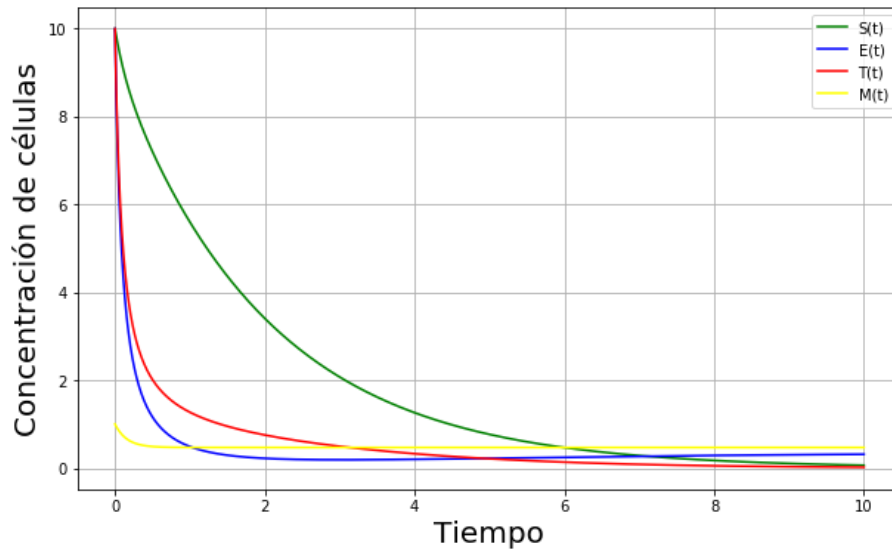


Figura 4.8: Primera simulación con $V(t) > 1$

De acuerdo con las graficas obtenidas se observa que mientras la concentración de farmaco sea menor a 0,4 las celulas tumorales se mantendran altas; pues el punto de cambio de las celulas tumorales manteniendo γ_2 constante a un valor de 6,4 es del paso de 0,4 a 0,5 de $V(t)$; asimismo éstas celulas se muestran bajas con valores mayores a 0,5 del la cantidad de farmaco suministrado.

Análogamente, modificamos multiples ocasiones el parámetro de la tasa de deterioro del farmaco de quimioterapia (γ_2) y dejando a $V(t)$ constante para ver el comportamiento del sistema inducido por γ_2 . En primera instancia se distingue que si el valor de la tasa de deterioro es menor a 6,4 (como se ve en Figura 4.9); que es el valor inicial con el que se dio solución al modelo, las celulas tumorales bajan en un tiempo más corto, al comparar los resultados de la Figura 4.4

Tabla 5	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
3	1

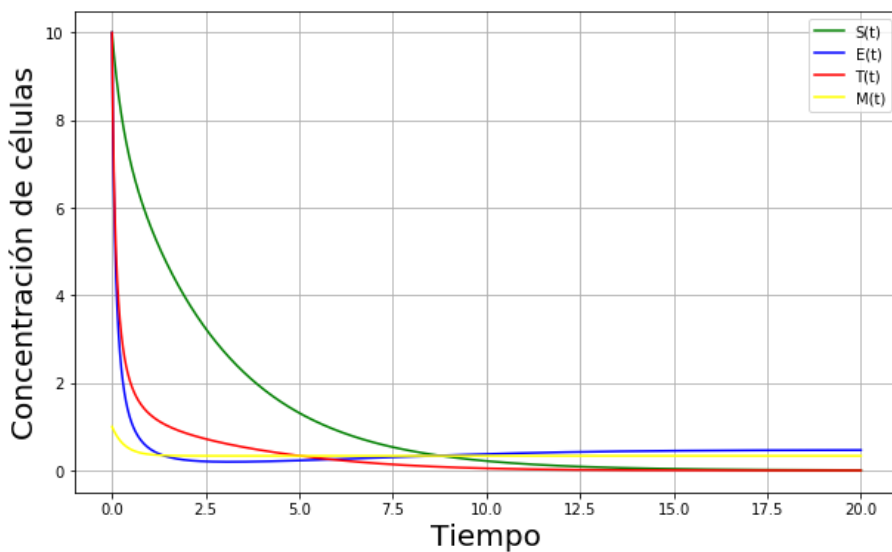


Figura 4.9: Primera simulación con $\gamma_2 < 6,4$

Tabla 6	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
10	1

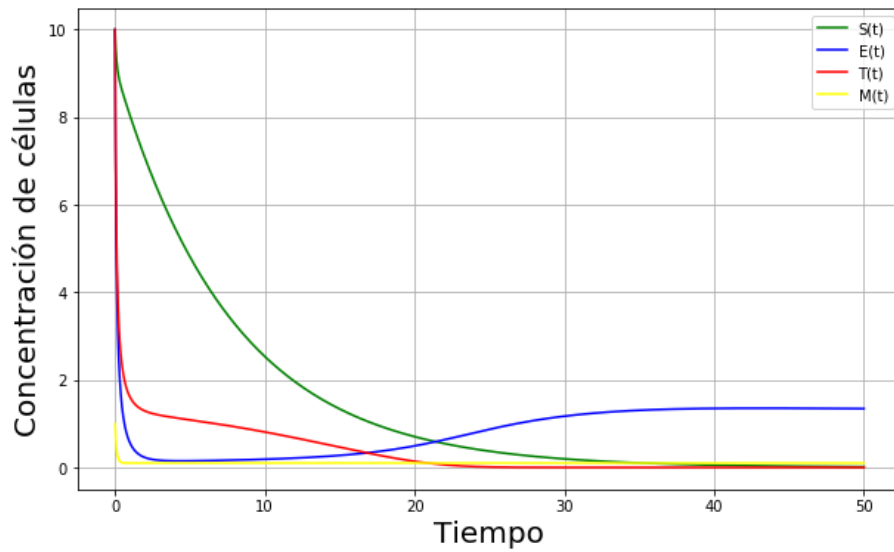


Figura 4.10: Primera simulación con $\gamma_2 > 6,4$ y $V(t) = 1$

Tabla 7	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
14.5	1

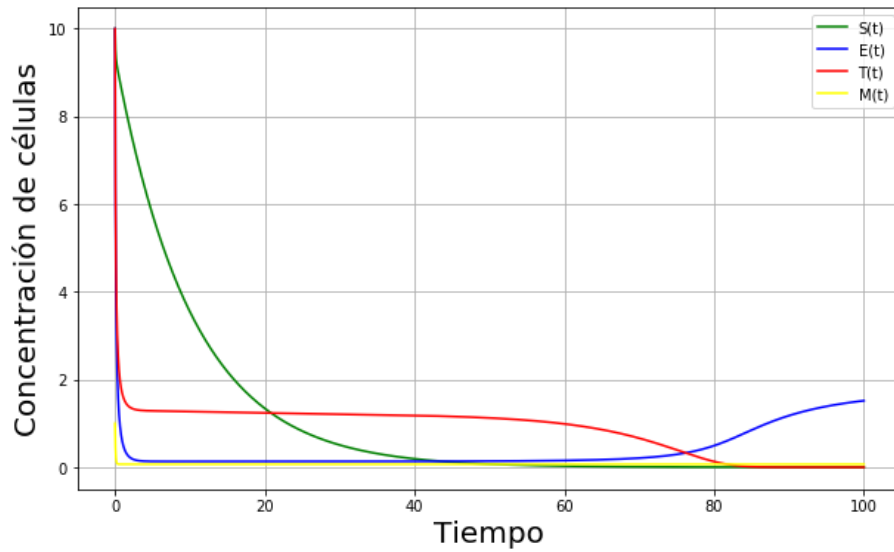


Figura 4.11: Segunda simulación con $\gamma_2 > 6,4$ y $V(t) = 1$

Tabla 8	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
15	1

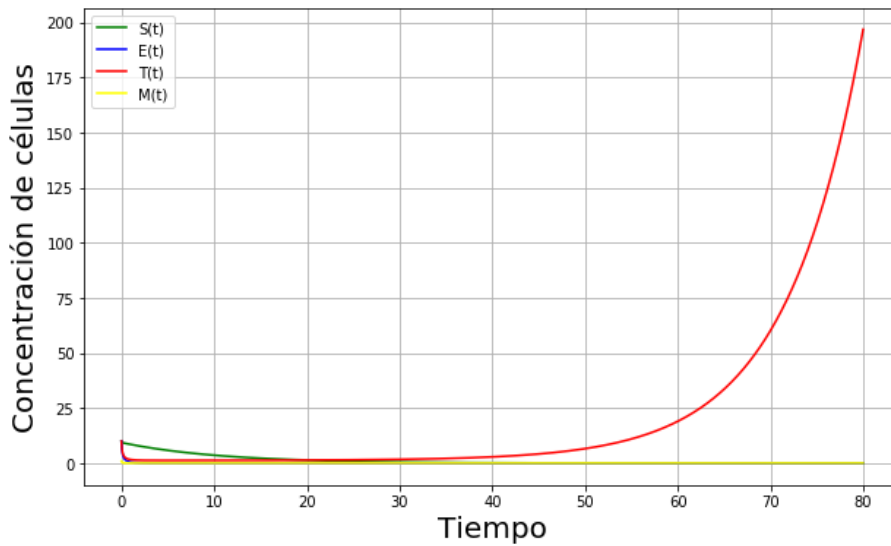


Figura 4.12: Tercera simulación con $\gamma_2 > 6,4$ y $V(t) = 1$

Mientras que si el deterioro del farmaco aumenta de valor ($\gamma_2 > 6,4$), llega el punto en el que las celulas tumorales se vuelven a elevar, debido a que la tasa deterioro del farmaco es muy alta y éste aunque tenga una concentracion adecuada, no servirá. Todas esta pruebas se hicieron con un valor constante de $V(t) = 1$, probamos después con otros valores fijos para $V(t)$ a fin de analizar el comptamiento con la variación de γ_2 con otra concentración de farmaco

Tabla 9

Parámetros	
γ_2	$V(t)$
1	0.1

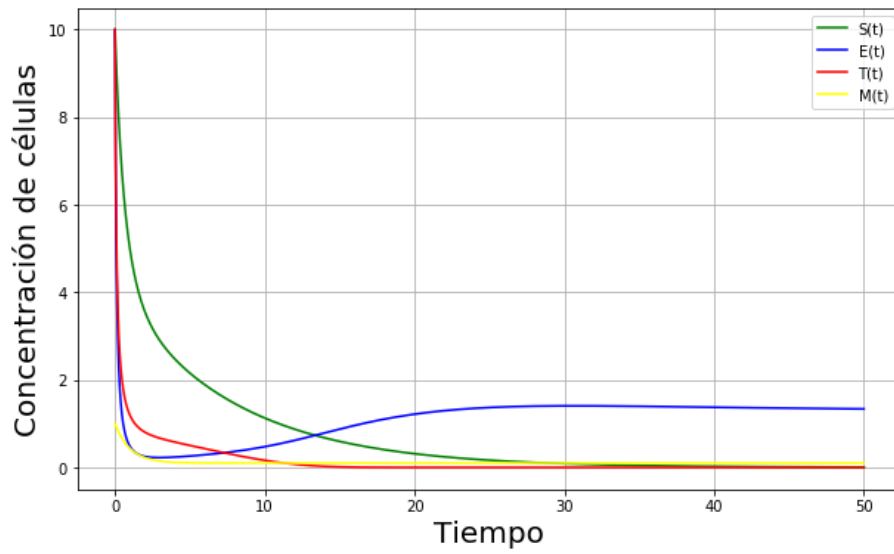


Figura 4.13: Concentración de células con $V(t) = 0,1$ y $\gamma_2 = 1$

Tabla 10	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
3	0.1

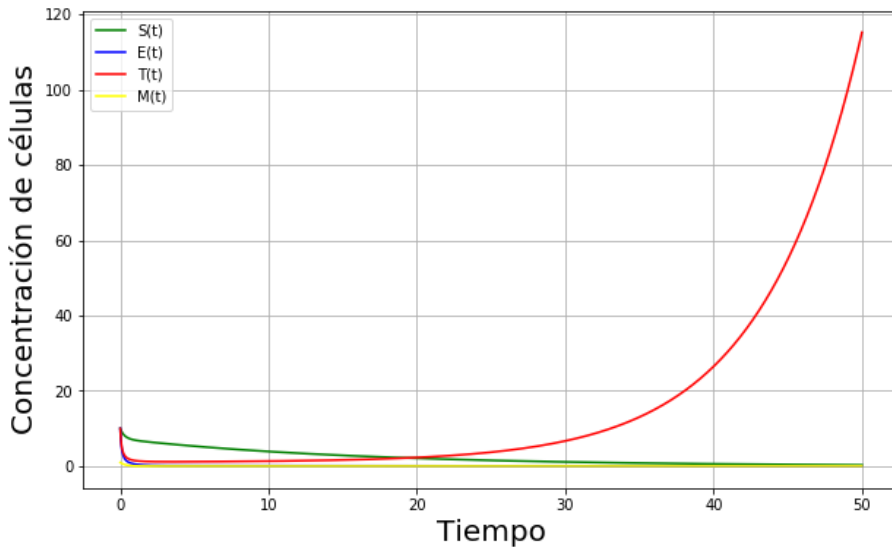


Figura 4.14: Concentración de células con $V(t) = 0,1$ y $\gamma_2 = 3$

Tabla 11	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
6	0.4

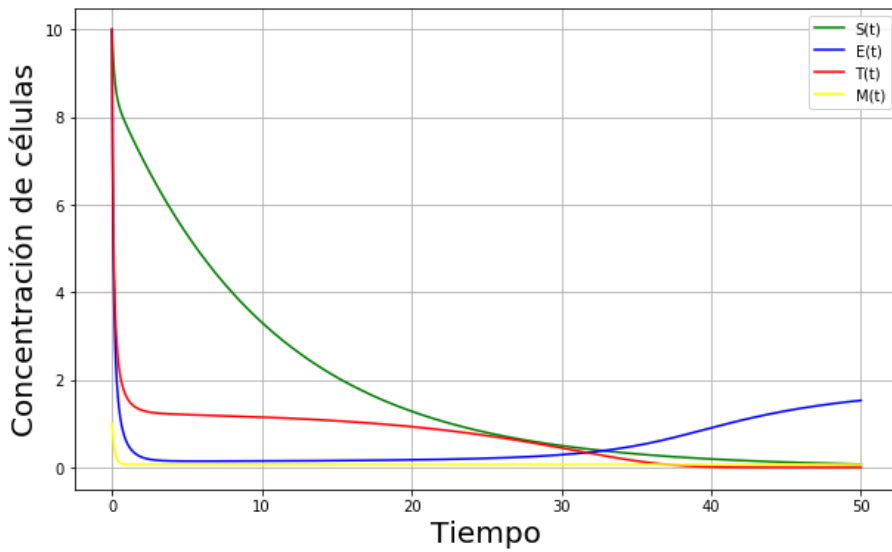


Figura 4.15: Concentración de células con $V(t) = 0,4$ y $\gamma_2 = 6$

Tabla 12	
Parámetros	
γ_2	$V(t)$
7	0.4

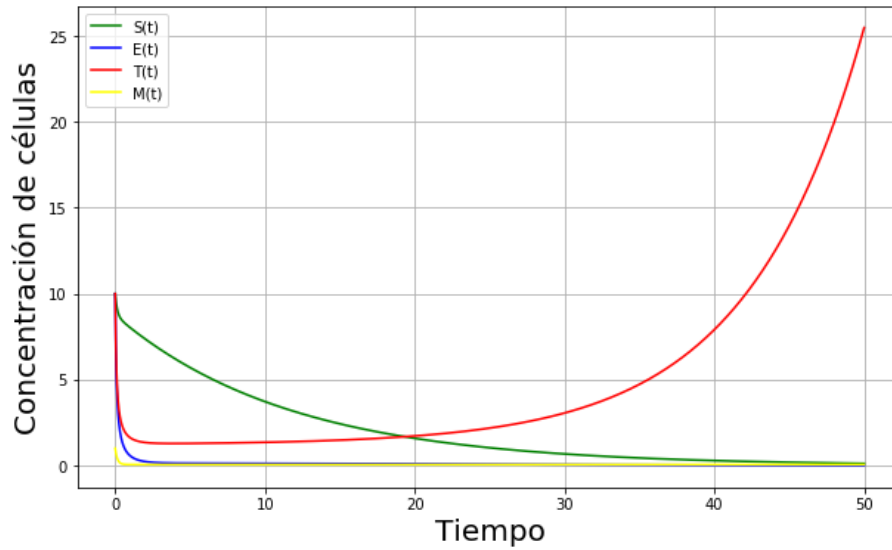


Figura 4.16: Concentración de células con $V(t) = 0,4$ y $\gamma_2 = 7$

En suma, y de acuerdo a las graficas obtenidas lo que determinará la alta o baja aglutinación de las células dañinas es la cantidad del farmaco exterior que depende del tiempo ($V(t)$).

Puede el paciente reciba tratamiento a diario, cada semana o cada mes, pero por lo general se administra en ciclos. Esto significa, por ejemplo, que puede que reciba quimioterapia las primeras dos semanas y dejar la tercera semana pasar sin recibir tratamiento, siguiendo un ciclo que da comienzo cada tres semanas. Estas pausas libres de tratamiento permiten que su cuerpo se reconstituya con nuevas células para recuperar fuerza. De manera que reanudando con el programa éste se reformó para poder introducir la duración de la quimioterapia y el tiempo entre aplicaciones, a la que el paciente esta expuesto durante el tratamiento completo.

Consideramos ahora un parámetro más, que es el tiempo que tarda la quimioterapia durante el día (τ), con un valor de 2 hrs durante el día, incluyendo además el lapso entre ellas, para ver el comportamiento de ($V(t)$).

Abordamos primeramente una medicación en un intervalo de cada 5 días con dos horas por jornada(τ), con el fin de que el paciente no tuviera un porcentaje elevado de intervenciones; hallamos que en una duración de 30 dias aproximadamente la células tumorales bajan satisfactoriamente, sin embargo, la dosis del farmaco es excesiva (23,32639) para el cuerpo de la persona; por ser un medicamento tan agresivo, en ese sentido apesar de tener un tiempo corto de curación, no es viable implementarlo como tratamiento.

Tabla 1	
Parámetros	
Tiempo entre quimioterapias	Dosis aplicadas
5	23.32639

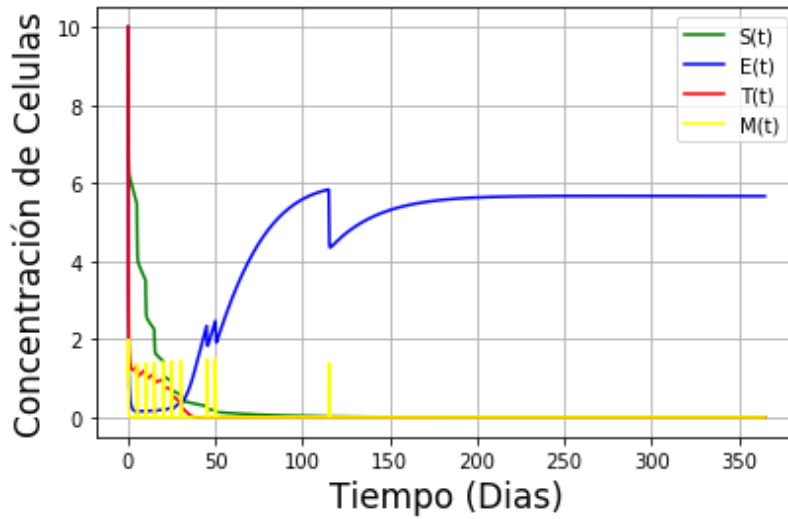


Figura 4.17: Dosis de quimioterapia suministradas cada 5 días

Haciendo un zoom en el área donde las células tumorales bajan, vemos el comportamiento y además el punto aproximado donde las células tumorales llegan a 0

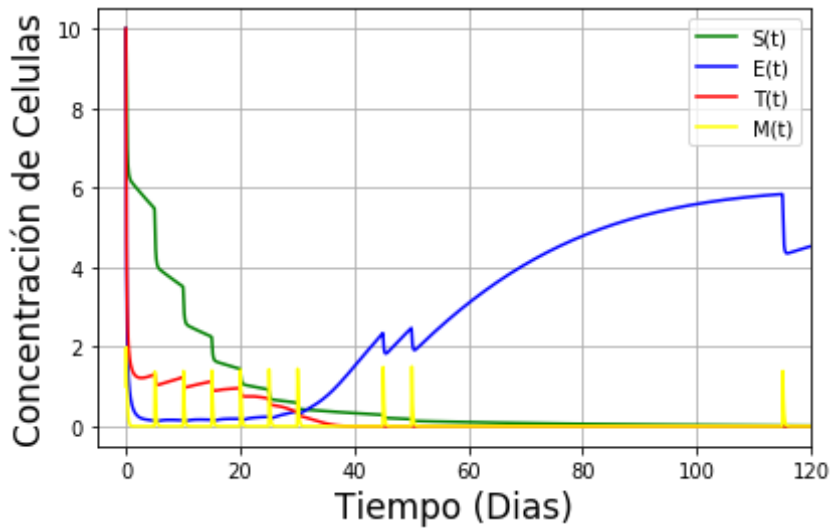


Figura 4.18: Zoom de la Fig 4.17

A partir de esto, disminuimos el espacio entre quimioterapias a una cada día, con la misma duración por administración, ubicando un tiempo de alrededor de 110 días al que descienden las células dañinas aplicando dosis de $v = 4,7357$,

Puesto que los valores se diversifican, estimamos la baja de celulas con el tiempo variado entre las aplicaiones de quimioterapias.

Tabla 2	
Parámetros	
Tiempo entre quimioterapias	Dosis aplicadas
1	$v=4.7357$

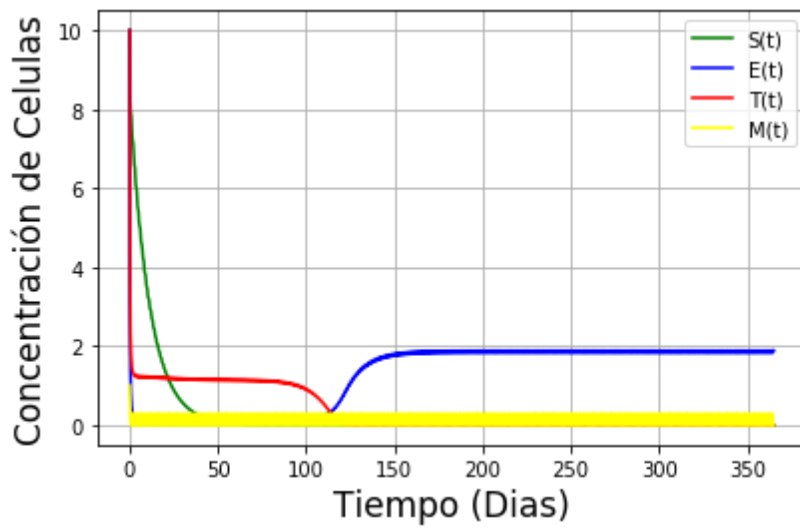


Figura 4.19: Las dosis ocurren cada día

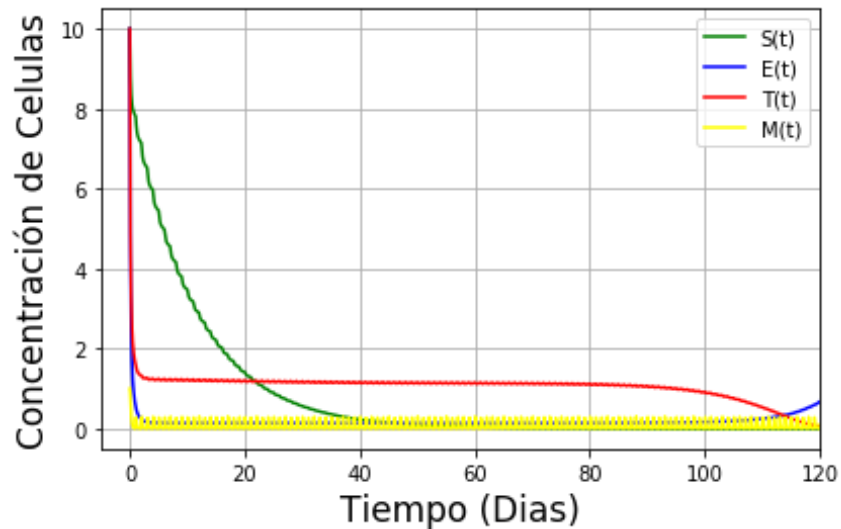


Figura 4.20: zoom de la Figura 4.19

Tabla 3	
Parámetros	
Tiempo entre quimioterapias	Dosis aplicadas
2	$v=9.27927$

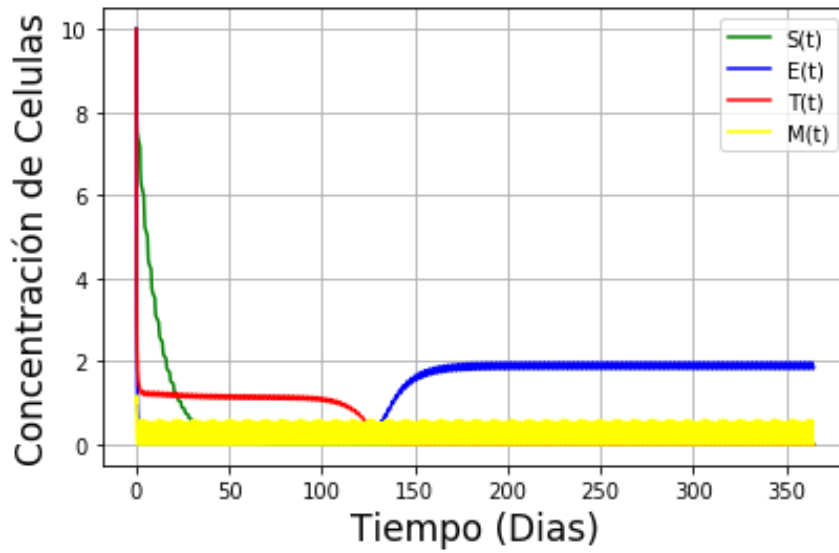


Figura 4.21: Las dosis ocurren cada 2 días

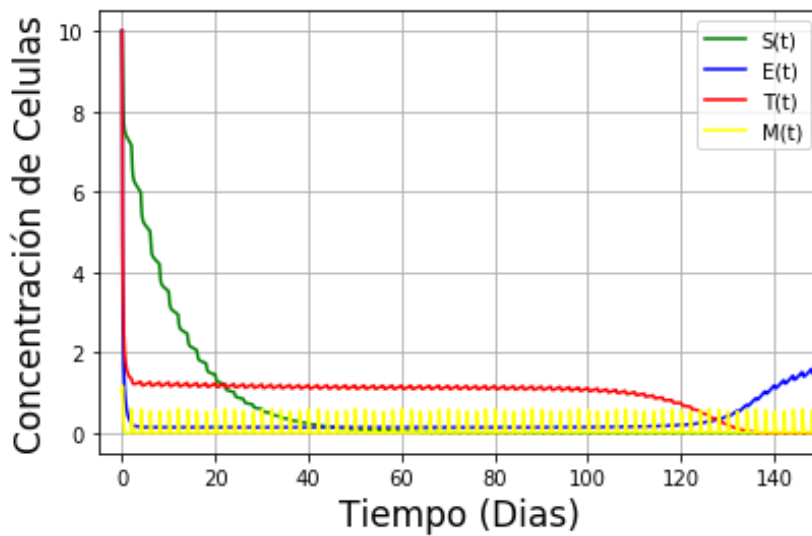


Figura 4.22: Zoom de la Figura 4.21

Tabla 4	
Parámetros	
Tiempo entre quimioterapias	Dosis aplicadas
3	$v=17$

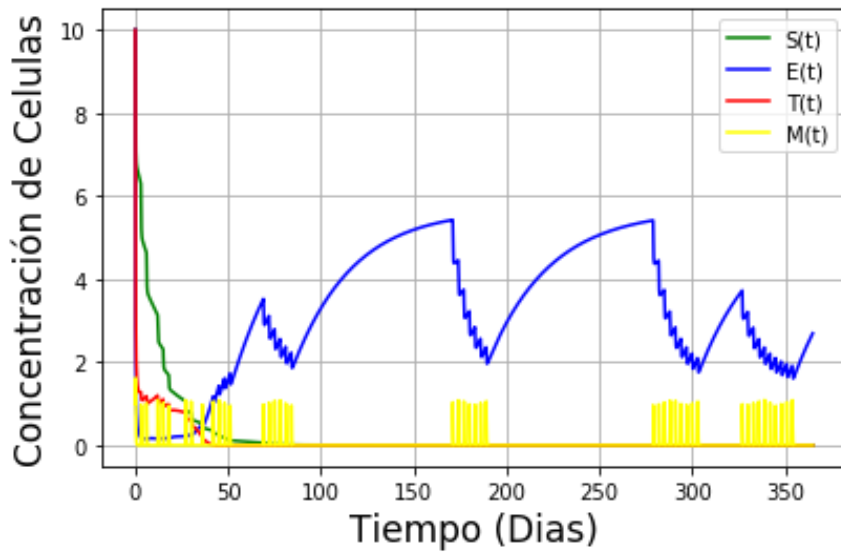


Figura 4.23: Las dosis ocurren cada 3 días

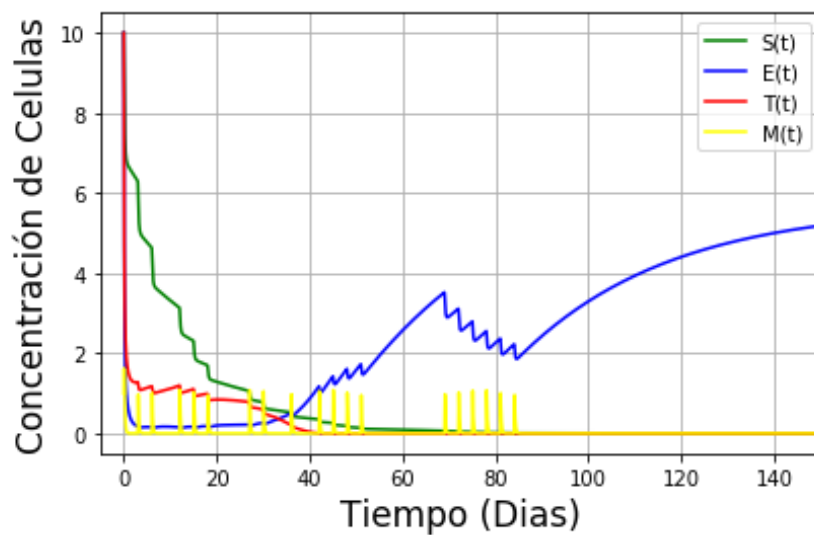


Figura 4.24: Zoom de la Figura 4.23

Tabla 5	
Parámetros	
Tiempo entre quimioterapias	Dosis aplicadas
4	v=28

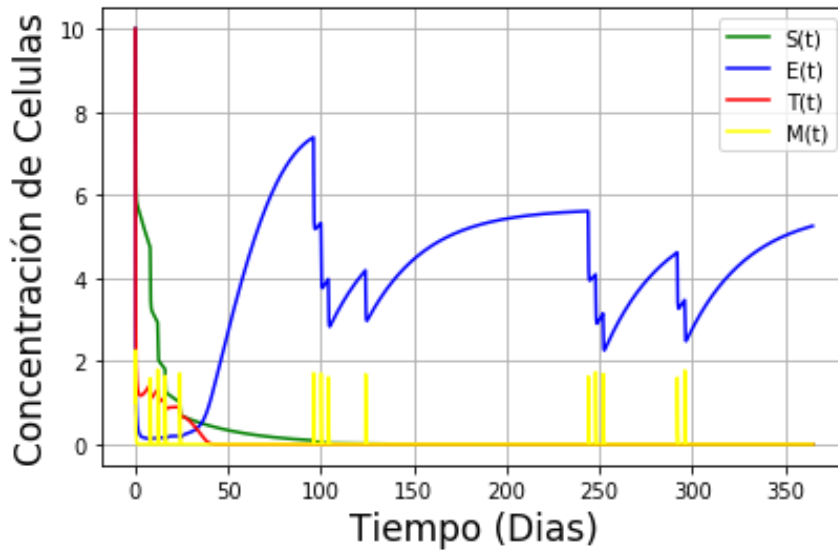


Figura 4.25: Las dosis ocurren cada 4 días

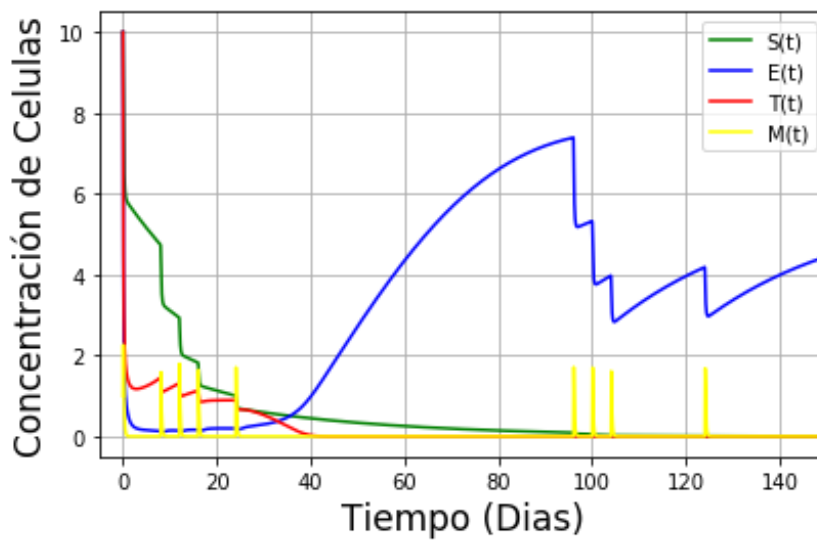


Figura 4.26: Zoom de la Figura 4.17

Se observa que al aumento dentro de la administración de los farmacos el descenso de las celulas tumorales es más dinámico, no obstante el incremento en la cantidad de medicamento es prominente que como ya se habia referido, esto uno es apto para el cuerpo y menos a un cuerpo que no se encuentra adecuadamente con sus defensas.

Éstas gráficas son producto de un la simulación donde los valores de los parámetros se renuevan manualmente, por lo que innovamos el programa, de tal forma que él mismo nos proporcione el dato en que las células tumorales se encuentran de acuerdo a la dosis que está expuesto en la quimioterapia.

4.2. Comportamiento de las células tumorales

¿Cómo sabemos que efecto las células bajan con la quimioterapia?. A medida que el tiempo transcurre la dinamica de las células se ve afectada por un farmaco que es administrado para la erradicación de las células tumorales, ¿cómo es el comportamiento?

A fin de revisar la conducta que tienen éstas células que dependen del tiempo en que se aplican las quimioterapias, entablamos una nueva reestructuración del programa, para revisar el comportamiento del número total de células tumorales que se encuentran en un cuerpo, a partir del período en el que se estan recibiendo las quimioterapias, tomando un tiempo de tratamiento de 365 días con aplicaciones del farmaco de 2 horas al día.

Tabla 1	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
4	1

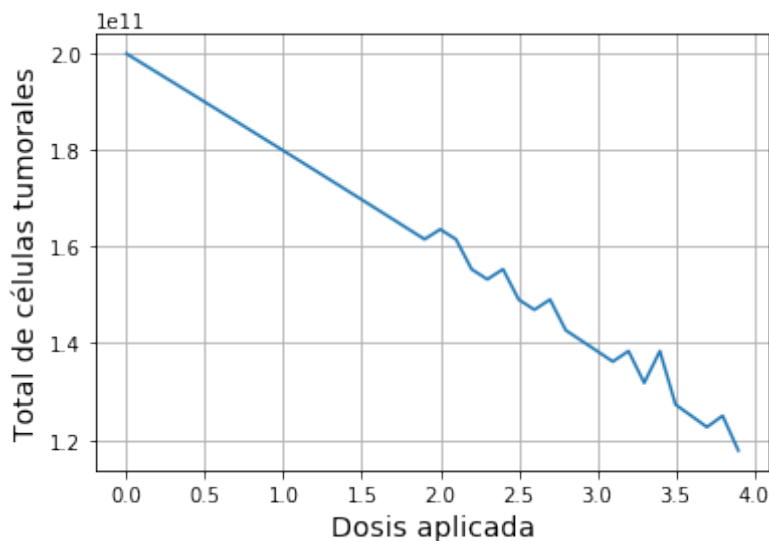


Figura 4.27: Comportamiento de las celulas tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada día

Aplicando una cantidad de dosis de 4, revisamos el comportamiento con tiempos entre quimioterapias de 1 a 5 días, vemos la representación de estos datos en desde la Figura 4.27 hasta la Figura 4.31.

Tabla 2	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
4	2

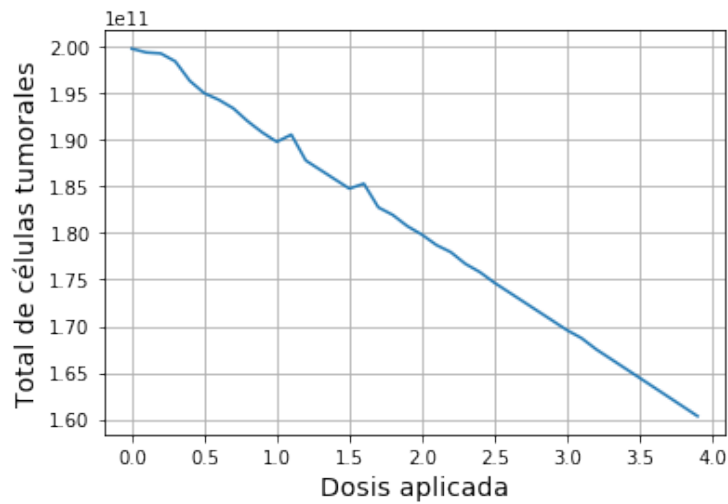


Figura 4.28: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 2 días

Tabla 3	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
4	3

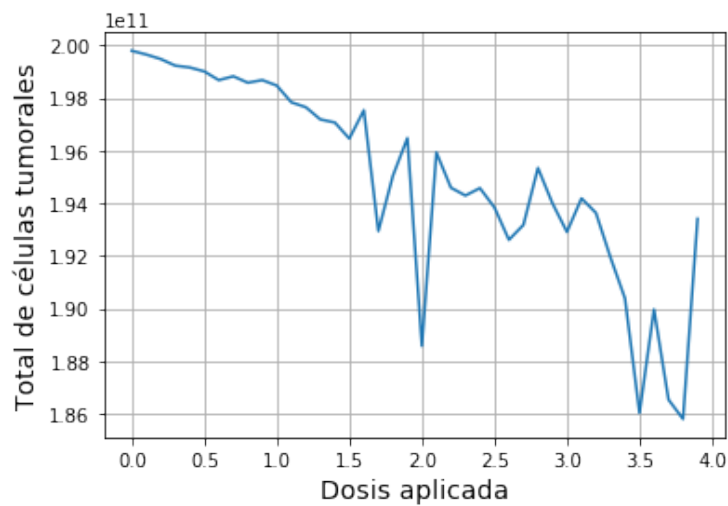


Figura 4.29: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 3 días

Tabla 4	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
4	4

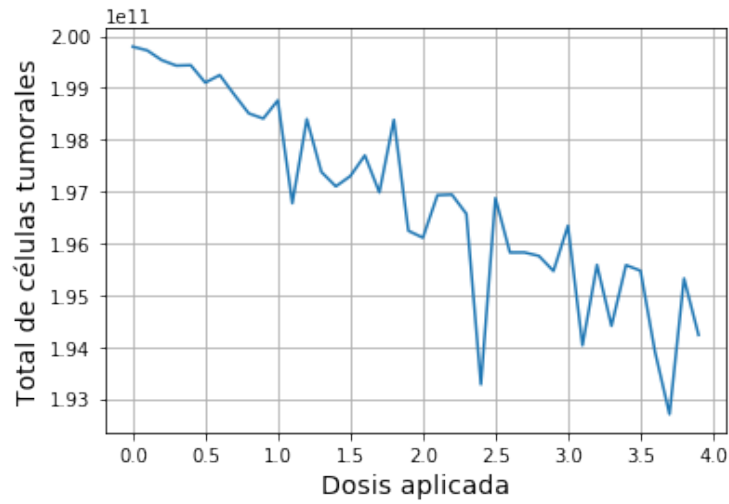


Figura 4.30: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 4 días

Tabla 5	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
4	5

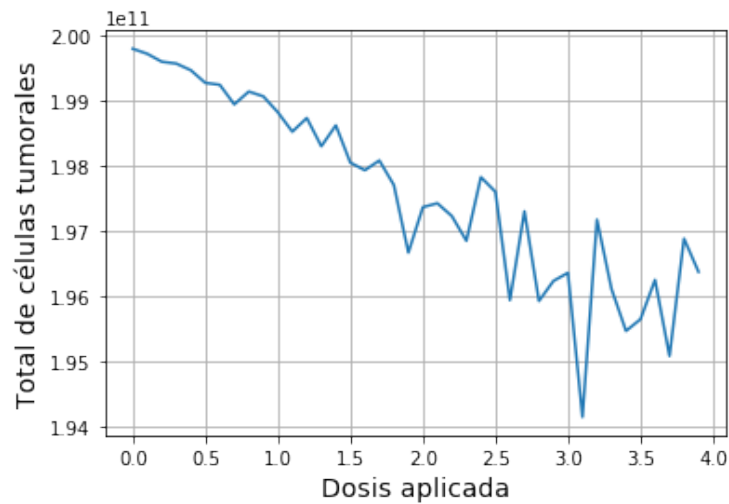


Figura 4.31: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 5 días

Podemos observar en las Fig 4.27 - Fig 4.31 que la concentración de células tumorales va teniendo más fluctuaciones a medida que el periodo entre quimioterapias se incrementa.

Este comportamiento se obtuvo a la modificación del periodo entre quimioterapias. Y algo que se recata es que en ningún periodo determinado se ve que la concentración de células sea se supriman totalmente, si no solamente se muestra una baja notable, y a medida que el periodo aumenta las células pareciera que se mantienen en subidas y bajadas. Por ésta razón se hacen más pruebas ahora, con un valor de dosis administrada de 6, similar al proceso anterior se ejecutan periodos entre dosis de 1 a 5 días.

Tabla 6	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
6	1

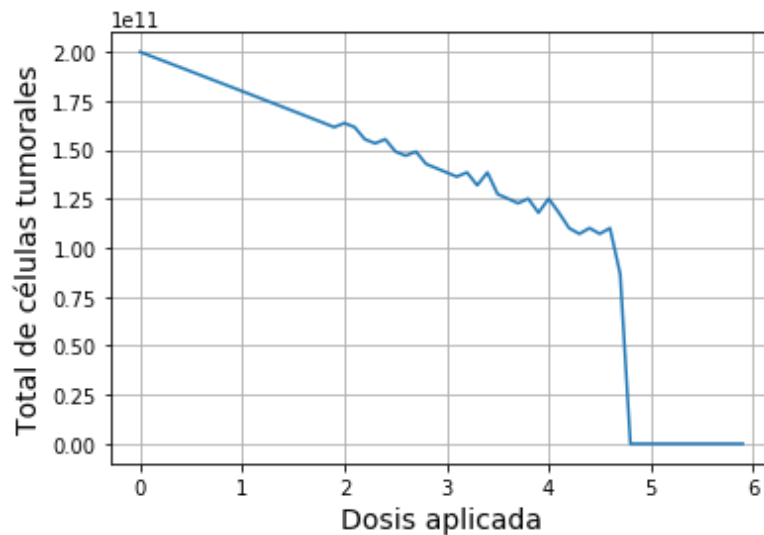


Figura 4.32: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada día con una dosis de 6

Tabla 7	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
6	2

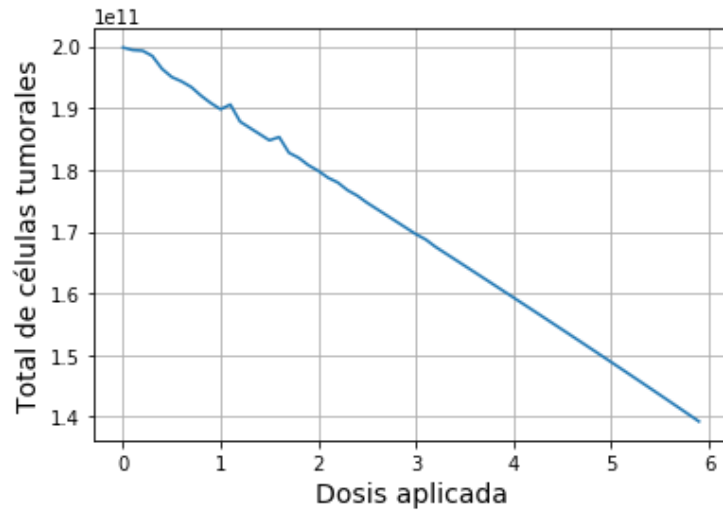


Figura 4.33: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 2 días con una dosis de 6

Tabla 8	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
6	3

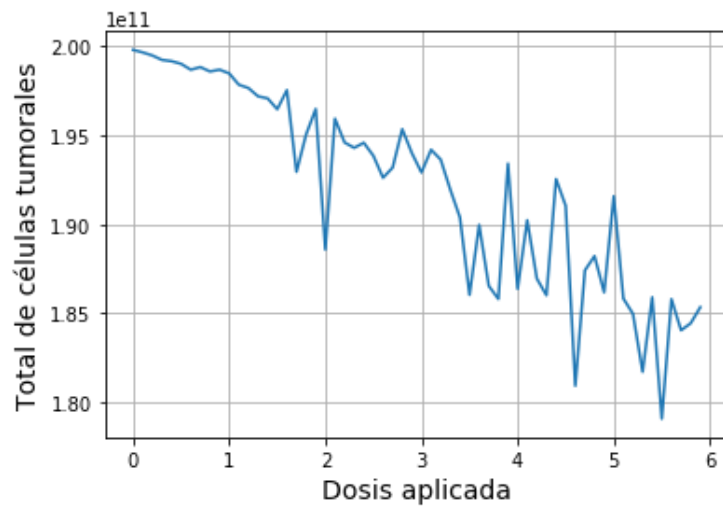


Figura 4.34: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 3 días con una dosis de 6

Tabla 9	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
6	4

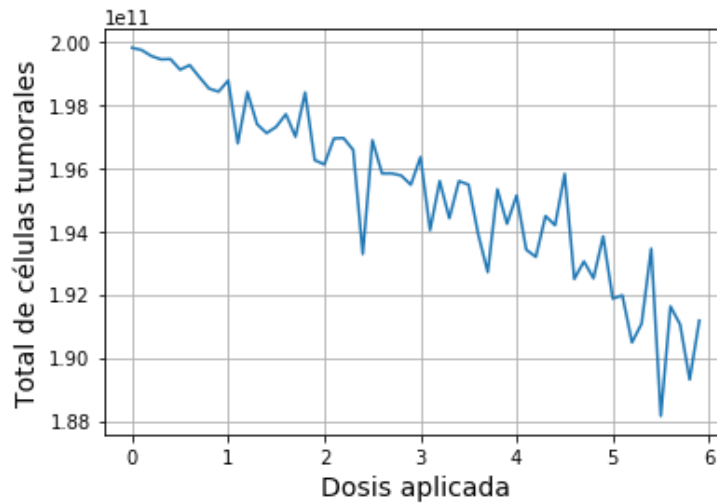


Figura 4.35: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 4 días con una dosis de 6

Con las graficas rescatamos que a partir de que la dosis se incrementó las células tumorales bajaron hasta ser eliminadas como se puede ver en Figura 4.32 a diferencia de la primera prueba con una dosis de 4 (Figura 4.27), sin embargo a medida que el tiempo entre quimioterapias se amplía no se consigue que las células se anulen. Lo que sucede con las células tumorales totales es que se mantienen fluctuando de acuerdo a la dosis que se administró, cabe resaltar que en la Figura 4.33 el comportamiento de las células totales es de cierta forma lineal por lo que podría confundirse a que las células bajan favorablemente sin embargo el total de células no logra ser 0

Tabla 10	
Parámetros	
Dosis	Tiempo entre quimioterapias
6	5

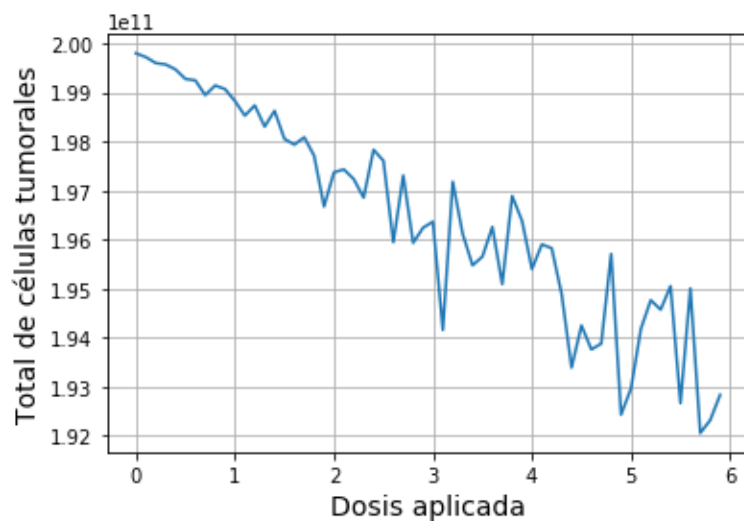


Figura 4.36: Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 5 días con una dosis de 6

Lo que nos hace reflexionar que el tiempo entre quimioterapias también determinará el comportamiento de la concentración de células. Pero ¿cómo saber cuál es el punto donde la quimioterapia y dosis son adecuadas para obtener los resultados más favorables posibles?, lo que se hace es buscar un punto mínimo en donde el comportamiento de las células tumorales bajen, con una dosis y un tiempo entre quimioterapias adecuado por lo que en la sección siguiente presentamos la modelación a tres de las variables, con el fin de obtener un punto mínimo para nuestro sistema.

4.3. Comportamiento de las células tumorales en dos variables

Con el propósito de encontrar un punto donde se tenga la concentración de células mínimas, se modifica una vez más el programa. El costo computacional se incrementa tan pronto como se van incorporaron nuevos elementos al programa, sin embargo es necesario para examinar el comportamiento de la concentración de células tumorales en función de la dosis y el tiempo en que se administra la dosis y así conseguir los valores donde las células tumorales sean nulas o cerca de 0.

Estas simulaciones se hicieron contemplando administraciones de 2 horas al día durante un lapso de tiempo de 1 año (365 días) y aplicaciones con una cantidad de dosis con valor igual a 1; para después incrementar esta cantidad, esto es para estudiar el comportamiento del total de células aculadas en dicho tiempo.

Tabla 1	
Parámetros	
Dosis	Duración de quimioterapia
1	2 hrs

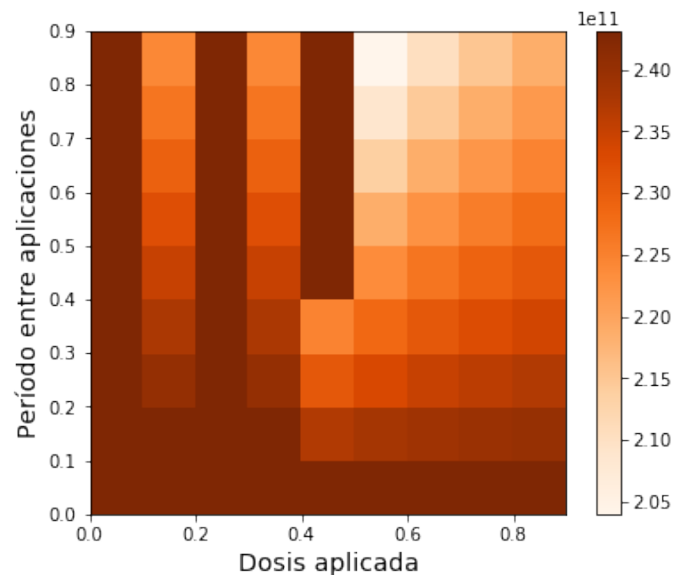


Figura 4.37: Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 1

Tabla 2	
Parámetros	
Dosis	Duración de quimioterapia
2	2 hrs

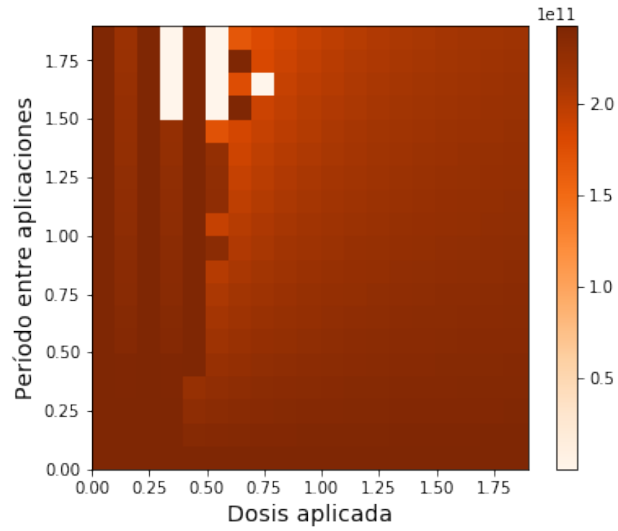


Figura 4.38: Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 2

Tabla 3	
Parámetros	
Dosis	Duración de quimioterapia
3	2 hrs

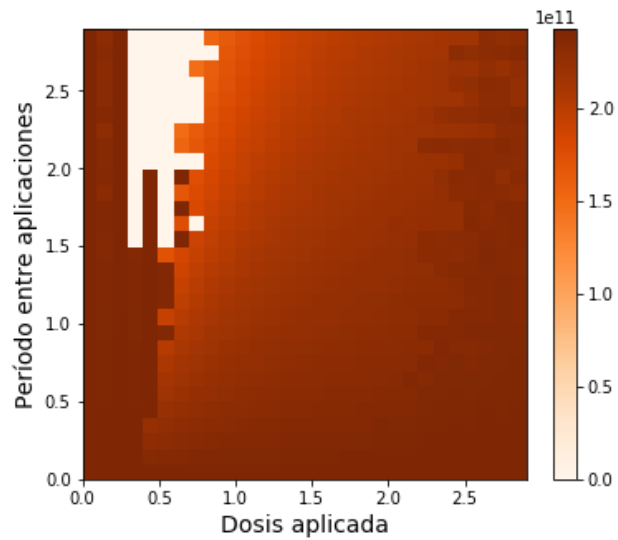


Figura 4.39: Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 3

Tabla 4	
Parámetros	
Dosis	Duración de quimioterapia
4	2 hrs

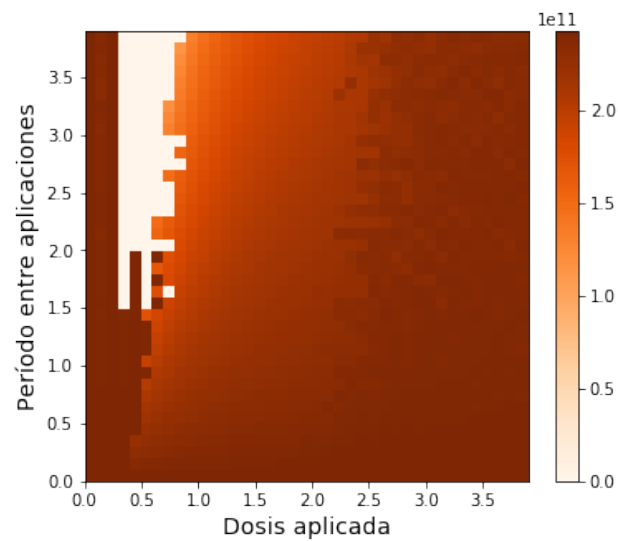


Figura 4.40: Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 4

En la Figura 4.37, se aprecia el área en la cual las células tumorales se localizan con una proporción baja, esta es pequeña y también dichas células no llegan a ser nulas. En contraste con las Figuras 4.38-4.40, donde el área en que las células son bajas es destacado y añadiendo que éstas sí llegan a un valor igual a 0.

Con el fin de examinar el comportamiento de manera conveniente se cambio el tiempo de de administración a un período de 6 horas por día con las mismas cantidades de dosis utilizadas en el análisis anterior.

Tabla 5	
Parámetros	
Dosis	Duración de quimioterapia
1	6 hrs

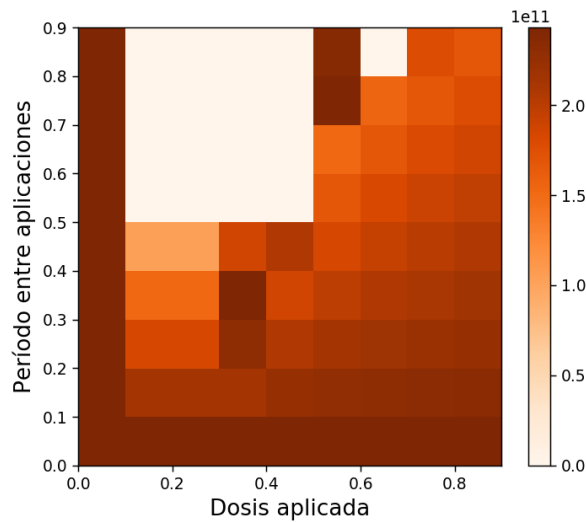


Figura 4.41: Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 1 en aplicaciones de 6hrs

Tabla 6	
Parámetros	
Dosis	Duración de quimioterapia
2	6 hrs

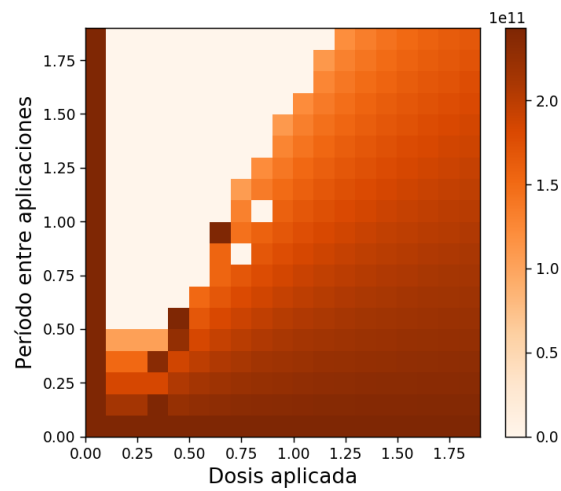


Figura 4.42: Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 2 en aplicaciones de 6hrs

Tabla 7	
Parámetros	
Dosis	Duración de quimioterapia
3	6 hrs

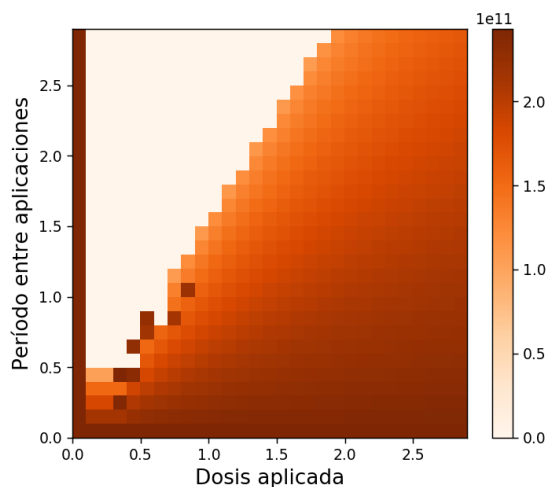


Figura 4.43: Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 3 en aplicaciones de 6hrs.

Tabla 8	
Parámetros	
Dosis	Duración de quimioterapia
4	6 hrs

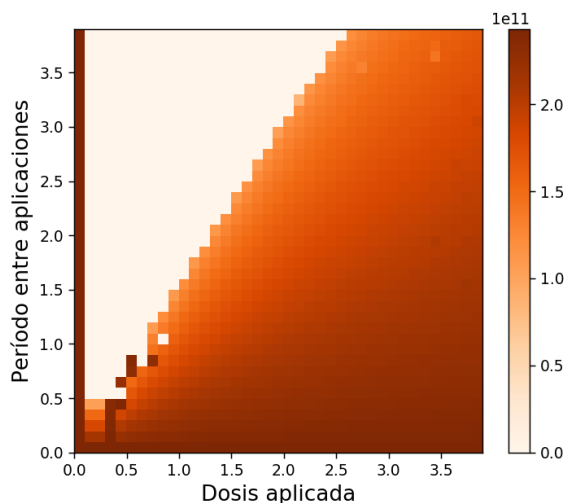


Figura 4.44: Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 4 en aplicaciones de 6hrs.

En la graficas mostradas, se aprecia que el área de baja concentración de celulas es mucho mayor a las anteriores, esto pues el tiempo en el que se encuentra en exposición del farmaco es mucho mayor causando que las muerte de células tumorales disminuyan de forma favorable, de acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que entre mayor sea la cantidad de dosis administrada, las

células tumorales comenzaran a bajar de manera beneficiosa para en este caso el paciente con cáncer, además de que no habrá solo un punto donde las células sean mínimas, sino que hay toda una región dependiente de la cantidad y tiempo aplicados de la dosis suministrada, conforme a lo observado en las diferentes gráficas mostradas.

A continuación se muestran las simulaciones con sus respectivos parámetros modificados donde se pueden apreciar el comportamiento de estas células tumorales.

4.3.1. Dosis altas, células altas

Al suministrar cualquier tipo de tratamiento para atacar el cáncer en primera instancia se espera que la concentración de células malignas disminuyan, provocando así una mejora en el sistema inmunológico. Dado los análisis ejecutados en este trabajo, y en específico en las últimas muestras de simulaciones, podemos observar que a una dosis y tiempo entre quimioterapias dado donde las células tumorales comienzan a disolverse a mayor dosis en ese preciso tiempo entre quimioterapia, las células tumorales no disminuyen, ¿Por qué sucede esto?

En el sentido que se hay al suministrar un fármaco dentro del sistema inmunológico, se altera a todas las células que lo conforman no solamente a células tumorales, causantes del cáncer. En la simulación (Fig: 4.45) podemos observar que a una dosis aplicada de 24.5, las células tumorales disminuyen satisfactoriamente.

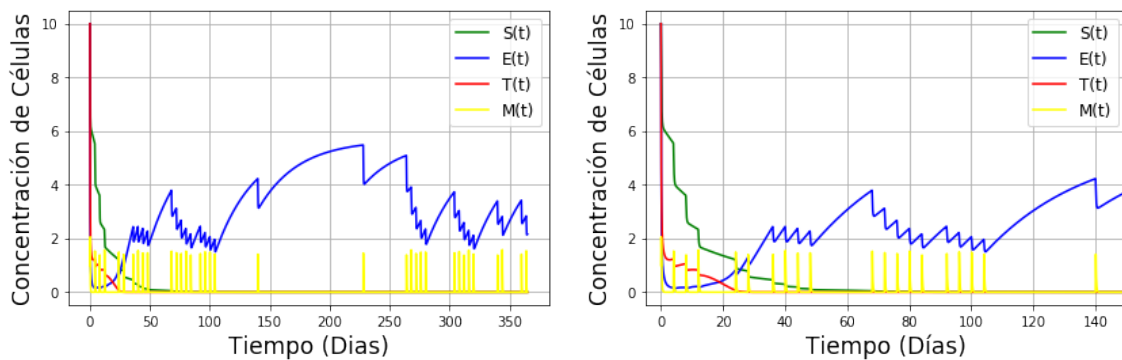


Figura 4.45: Concentración de células con una dosis aplicada de 24.5

Tabla 9		
Parámetros de quimioterapia		
Dosis	Duración	Tiempo entre quimioterapia
24.5	2 hrs	4

Posteriormente al incrementar las cantidad de dosis a 25, se observa que se elevan de manera espontanea las células tumorales, provocando una incertitumbre del motivo que ocasiona esta alteración. (Fig 4.46)

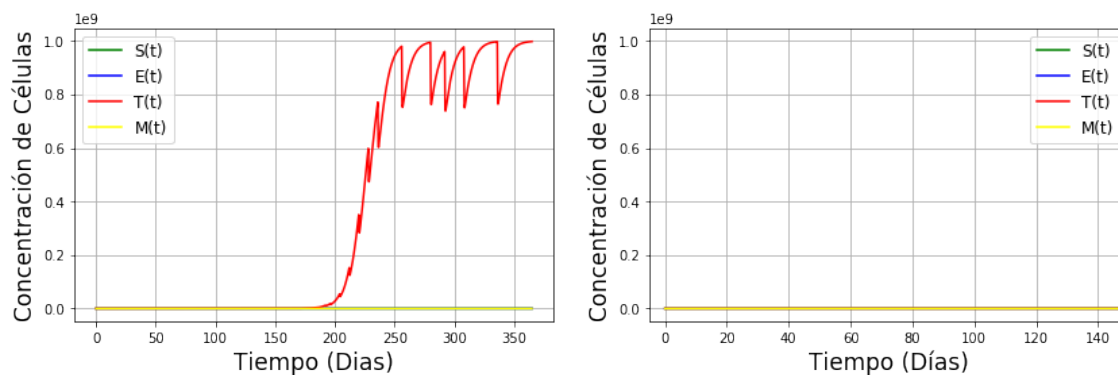


Figura 4.46: Concentración de células con una dosis aplicada de 25

Tabla 10		
Parámetros de quimioterapia		
Dosis	Duración	Tiempo entre quimioterapia
25	2 hrs	4

Para poder entender que sucede nos cercamos un poco al inicio del proceso para ver cual es el comportamiento de las células dado este valor en la cantidad de dosis.

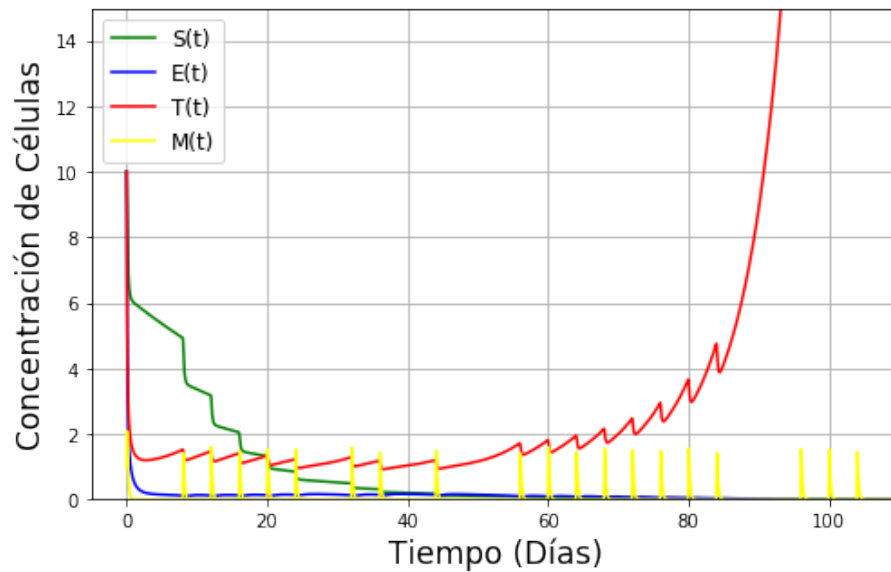


Figura 4.47: Zoom de la concentración de células con una dosis aplicada de 25

De acuerdo a la Fig 4.47, las células tumorales se elevan ya que las células que ayudan al sistema inmunológico que son las células madre ($S(t)$) y las células efectoras ($E(t)$), se llegan a exterminar debido a que la cantidad de dosis que es administrada, causando el aumento de las células tumorales y la extinción de las células buenas, dejando al sistema inmunológico inerte contra la enfermedad. (Fig: 4.48)

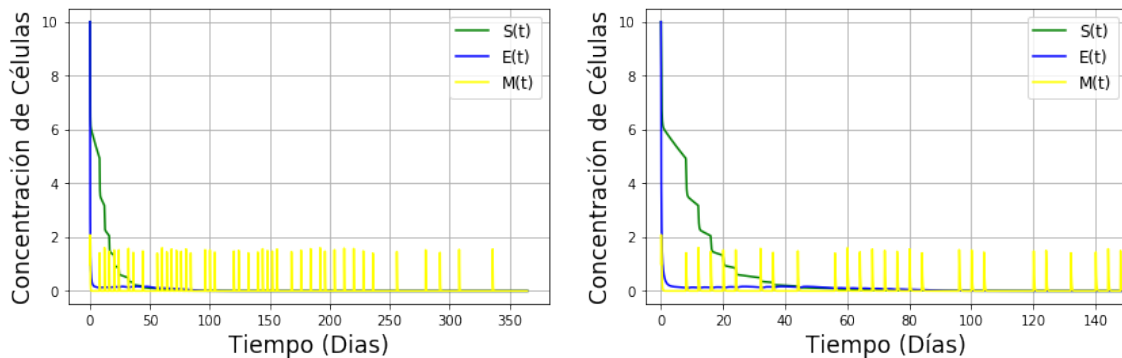


Figura 4.48: Concentración de Células Efectoras y Células madre con el tratamiento de quimioterapia.

Tabla 11

Parámetros de quimioterapia		
Dosis	Duración	Tiempo entre quimioterapia
25	2 hrs	4

Finalmente dados estos resultados se concluye que no en todos los casos las dosis altas pronostican mayor efectividad al tratamiento de cáncer, deben entonces estudiarse factores dependientes del sistema a tratar como del farmaco utilizados en el paciente con el fin de otorgar un buen tratamiento de quimioterapia.

Capítulo 5

Conclusiones

Un modelo matemático es la representación simplificada, a través de ecuaciones, funciones o fórmulas matemáticas, de un fenómeno natural, social o físico con una relación entre dos o más variables. La aportación de las matemáticas, en concreto a la lucha contra el cáncer, se hace sobre todo a través de modelos y programas que simulan desde cómo crece un tumor a qué efecto tiene sobre un paciente determinada terapia.

El modelo matemático de el tratamiento del cáncer mediante la terapia con células madre y la quimioterapia, propuesto por Manar A. Alqudah, fue descrito y analizado mediante la estabilidad local en cada punto de equilibrio antes y después del tratamiento para conseguir que la tasa de crecimiento de las células tumorales sea menor que las tasas de interacción de las células tumorales con las células efectoras, apoyadas por las células madre y el fármaco de concentración de quimioterapia. A lo largo del desarrollo de esta investigación se observó el comportamiento que tienen las células tumorales antes y después de introducir la quimioterapia, se logró analizar numéricamente el comportamiento de dichas células por medio del cambio que se le aplicaba a los parámetros relacionados con el fármaco de quimioterapia, encontrando un rango donde la concentración de células tumorales es la mínima, administrando la cantidad de dosis cada determinado tiempo, obteniendo así la aplicación adecuada del fármaco.

También se hace énfasis en que aún al aumentar la cantidad de dosis administrada no se infiere que las células tumorales se anulen, al contrario, el aumento excesivo de cantidad de fármaco aplicado puede ser perjudicial para el tratamiento; ya que no solo se encuentran presentes las células tumorales, sino también las células que ayudan al sistema inmunológico a restaurarse de la agresividad que ocasiona la exposición a fármacos procedentes de la quimioterapia.

De igual forma no se puede dejar atrás que es importante desarrollar estrategias de prevención que incorporen procesos de cambio cultural para el control de ciertos estilos de vida de riesgo, con el objetivo de disminuir el riesgo poblacional de presentación de la enfermedad. La detección temprana de cáncer, mediante evaluaciones periódicas en población asintomática, creando conciencia en la población general hacia la prevención, ha demostrado gran eficiencia para detectar y tratar cáncer en estadios iniciales. Esto a pesar de que se usan procedimientos semiinvasivos. Es por tanto trascendental incorporar en la cultura de la población general la necesidad de búsqueda sistemática de lesiones sospechosas y diseñar estrategias de seguimiento sobretodo en población en riesgo.

Una vez llevado a cabo el proceso de detección entonces se analiza la situación del paciente y con las evidencias recabadas para este modelo de progresión del cáncer, podemos inferir que mediante la implementación de una medida de control, se obtendrán considerables resultados para poder

implementarlos positivamente al caso real del paciente en cuestión con Cáncer. Por consiguiente, a lo largo del tiempo, la combinación entre la terapia con células madre y la quimioterapia puede esperarse un control y/o cura de la enfermedad del cáncer mejorando la calidad de vida, durante y después del tiempo del tratamiento.

Finalmente, es importante resaltar que el presente trabajo queda abierto para futuras discusiones y mejoras; como antes mencionado se puede implementar medidas de control, siendo pauta al comienzo del área de investigación referente al cáncer.

Apéndice A

Teoría

El lenguaje matemático es utilizado, en muchos casos, para descubrir y explicar las leyes del universo; los modelos matemáticos empleados permiten comprender los cambios que implican innumerables fenómenos físicos. Dichos cambios solo pueden explicarse por medio de ecuaciones que relacionan cantidades que cambian, estas se denominan **ecuaciones diferenciales**.

Para contar con información sobre el valor de la solución en cierto punto, o los intervalos donde la solución es creciente, o los puntos donde la función alcanza un máximo ó un mínimo, es conveniente obtener una fórmula (representación explícita) para la solución de dicha ecuación, sin embargo en la mayoría de los casos las soluciones de ecuaciones diferenciales que describen fenómenos naturales son imposibles de conocer. En estos casos es posible realizar un estudio del comportamiento de dichas soluciones desconocidas desde dos enfoques:

- **Enfoque cualitativo**, esto implica construir el campo de direcciones de la ecuación diferencial
- **Enfoque cuantitativo**, esto implica desarrollar un procedimiento numérico destinado a construir aproximaciones a las soluciones de un problema con valor inicial (Método de Euler, Euler mejorado, Runge Kutta, Taylor)

A.1. Sistemas autónomos

Un sistema autónomo plano es un sistema de dos ecuaciones diferenciales de la forma

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = F(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = G(x, y) \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

donde supondremos que F y G son funciones continuas y con derivadas parciales de primer orden continuas en todo el plano. Las funciones F y G se dicen de clase C^1 en todo \mathbb{R}^2 ($F, G \in \mathbb{R}^2$). Estas condiciones garantizan la existencia y unicidad de la solución, definida para todo $t \in \mathbb{R}$, para cualquier $t_0 \in \mathbb{R}$ y $(x_0, y_0) \in \mathbb{R}^2$.

El sistema se denomina autónomo porque la variable independiente t no aparece explícitamente en los segundos miembros de las ecuaciones dadas.

A.2. Puntos críticos

Punto crítico y punto estacionario, de una función escalar de n variables.

DEFINICIÓN:

Sea $f : U \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$. Un punto (x_1, x_2, \dots, x_n) perteneciente al dominio de f es un punto crítico o un punto estacionario de f si:

- Todas las derivadas parciales de f se anulan en (x_1, x_2, \dots, x_n) ó
- Al menos una de las derivadas parciales de f no existe en (x_1, x_2, \dots, x_n)

Las ecuaciones diferenciales de 2° orden, $\ddot{x} = H(x, y)$, son reducibles al sistema:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= F(x, y) \\ \dot{y} &= G(x, y)\end{aligned}$$

con $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$, denominado sistema autónomo.

- Al par de variables (x, y) se le denomina *fase* de un sistema físico.
- Al plano (x, y) , donde se definen las soluciones del sistema autónomo (trayectorias, curvas integrales), se le denomina *plano de fase*.
- A los puntos singulares (puntos de reposo del sistema autónomo), donde se anula el sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax + by \\ \dot{y} &= cx + dy\end{aligned}$$

se les denomina puntos de equilibrio o críticos.

- Los puntos de equilibrio son puntos aislados del plano (x, y) ; es decir, pueden aislarse en el círculo C , cuyo centro es el punto de equilibrio.

A.2.1. Clasificación puntos de equilibrio en sistemas lineales

En los sistemas autónomos lineales, la naturaleza y estabilidad del punto crítico queda caracterizada por los autovalores de la matriz del sistema. Consideremos un sistema autónomo lineal

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = a_1x + b_1y \\ \frac{dy}{dt} = a_2x + b_2y \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

Para el que $(0, 0)$ es su único punto crítico. Esto equivale a que la matriz $A = \begin{pmatrix} a_1 & b_1 \\ a_2 & b_2 \end{pmatrix}$ del sistema tenga determinante no nulo, y por ello que los eigenvalores λ_1, λ_2 sean diferentes de cero.

En función del comportamiento de las trayectorias en relación con el punto crítico aislado $(0, 0)$, el punto crítico se denominará: nodo, punto silla, centro, o foco.

■ **El punto crítico es un nodo**

Cuando los eigenvalores λ_1, λ_2 son reales y del mismo signo. En este caso donde el punto crítico es un nodo, éste será asintóticamente estable (eigenvalores negativos), o bien inestable (eigenvalores positivos)

■ **El punto crítico es un punto de silla**

Este caso se presenta cuando los eigenvalores λ_1, λ_2 son reales y de distinto signo. Cuando $t \rightarrow +\infty$, encontramos dos trayectorias rectas que se acercan al origen y dos trayectorias rectas que se separan del origen. Esto nos permite concluir, que todo punto de silla es inestable.

■ **El punto crítico es un centro**

Se presenta cuando los eigenvalores son imaginarios puros. Las trayectorias son curvas cerradas que rodean al origen, de modo que ninguna trayectoria tiende a él cuando $t \rightarrow +\infty$ o $t \rightarrow -\infty$. Por ello, el punto crítico es estable, pero no asintóticamente estable.

■ **El punto crítico es una espiral o foco**

Es el caso cuando los eigenvalores son complejos conjugados y tienen parte real no nula. Las trayectorias son curvas en forma de espiral que pueden presentar dos situaciones:

- a) Las trayectorias se acercan al origen, en caso de que la parte real de los eigenvalores sea negativa y se dice que el punto crítico foco es asintóticamente estable
- b) Las trayectorias se separan del origen, en el caso de que la parte real de los eigenvalores sea positiva, siendo el punto crítico asintóticamente inestable.

A.2.2. Estabilidad mediante linealización

Consideramos un sistema autónomo A.2, con un punto crítico en (x_0, y_0) , tal que las funciones $F(x, y)$ y $G(x, y)$ sean de clase C^1 . Entonces, aproximando $\dot{z} = F(x, y)$ y $\dot{z} = G(x, y)$ (cerca del punto (x_0, y_0)) por sus respectivas tangentes en dicho punto

$$F(x, y) \approx \frac{\partial F}{\partial x}(x_0, y_0) \cdot (x - x_0) + \frac{\partial F}{\partial y}(x_0, y_0) \cdot (y - y_0)$$

$$G(x, y) \approx \frac{\partial G}{\partial x}(x_0, y_0) \cdot (x - x_0) + \frac{\partial G}{\partial y}(x_0, y_0) \cdot (y - y_0)$$

que se puede escribir como

$$\begin{pmatrix} F(x, y) \\ G(x, y) \end{pmatrix} \approx \mathbf{A} \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix} \quad \text{si } (x, y) \simeq (x_0, y_0)$$

donde \mathbf{A} es la matriz Jacobiana del campo $(F(x, y), G(x, y))^t$ en el punto (x_0, y_0) , es decir,

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial F}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial G}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial G}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix} \tag{A.3}$$

De esta manera, podemos pensar que el sistema A.2 se encuentra próximo al sistema lineal

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \mathbf{A} \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix}$$

cuando (x, y) está cerca de (x_0, y_0) el comportamiento de las trayectorias del sistema A.2 cerca del punto (x_0, y_0) es similar al de las trayectorias del sistema linealizado A.3. A este proceso se le denomina linealización, y haciendo un cambio de variable al sistema A.3 lo transforma en el sistema lineal.

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \mathbf{A} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

que tiene el punto $(0, 0)$ como punto de equilibrio.

A.2.3. Teorema de linealización de Liapunov y Poincaré

1. El punto crítico (x_0, y_0) del sistema A.2 es asintóticamente estable si y solo si todos los eigenvalores de la matriz \mathbf{A} poseen parte real negativa.
2. El punto crítico (x_0, y_0) del sistema A.2 es inestable si y solo si la matriz \mathbf{A} del sistema posee un eigenvalor con parte real positiva.

Si los eigenvalores de \mathbf{A} son distintos entre sí y distintos de cero se dice lo siguiente:

1. Si $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$, entonces (x_0, y_0) es un nodo asintóticamente estable.
2. Si $\lambda_1 > \lambda_2 > 0$, entonces (x_0, y_0) es un nodo inestable.
3. Si $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$, entonces (x_0, y_0) es un punto silla.
4. Si λ_1 no es real y $Re(\lambda_1) < 0$, entonces (x_0, y_0) es un foco asintóticamente estable.
5. Si λ_1 no es real y $Re(\lambda_1) > 0$, entonces (x_0, y_0) es un foco inestable.

Cuando el punto $(0, 0)$, del sistema lineal A.3 es estable, pero no asintóticamente estable, es decir cuando la matriz jacobiana \mathbf{A} posee un par de eigenvalores complejos conjugados con parte real nula, o cuando $\det(\mathbf{A}) = 0$ y \mathbf{A} no posee un eigenvalor real positivo, el proceso de linealización no proporciona información sobre la estabilidad del punto crítico (x_0, y_0) para el sistema A.2

Índice de figuras

4.1. Modelo sin quimioterapia	25
4.2. Modelo con quimioterapia	26
4.3. Modelo sin quimioterapia con condiciones iniciales $z_0 = (10, 10, 10, 1)$	26
4.4. Modelo con quimioterapia y condiciones iniciales $z_0 = (10, 10, 10, 1)$	27
4.5. Primera simulación con $V(t) < 1$	27
4.6. Primera simulación con $V(t) < 1$	28
4.7. Segunda simulación con $V(t) < 1$	29
4.8. Primera simulación con $V(t) > 1$	29
4.9. Primera simulación con $\gamma_2 < 6,4$	30
4.10. Primera simulación con $\gamma_2 > 6,4$ y $V(t) = 1$	31
4.11. Segunda simulación con $\gamma_2 > 6,4$ y $V(t) = 1$	31
4.12. Tercera simulación con $\gamma_2 > 6,4$ y $V(t) = 1$	32
4.13. Concentración de células con $V(t) = 0,1$ y $\gamma_2 = 1$	33
4.14. Concentración de células con $V(t) = 0,1$ y $\gamma_2 = 3$	34
4.15. Concentración de células con $V(t) = 0,4$ y $\gamma_2 = 6$	34
4.16. Concentración de células con $V(t) = 0,4$ y $\gamma_2 = 7$	35
4.17. Dosis de quimioterapia suministradas cada 5 días	36
4.18. Zoom de la Fig 4.17	36
4.19. Las dosis ocurren cada día	37
4.20. zoom de la Figura 4.19	37
4.21. Las dosis ocurren cada 2 días	38
4.22. Zoom de la Figura 4.21	38
4.23. Las dosis ocurren cada 3 días	39
4.24. Zoom de la Figura 4.23	39
4.25. Las dosis ocurren cada 4 días	40
4.26. Zoom de la Figura 4.17	40
4.27. Comportamiento de las celulas tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada día	42
4.28. Comportamiento de las celulas tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 2 días	43
4.29. Comportamiento de las celulas tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 3 días	43
4.30. Comportamiento de las celulas tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 4 días	44
4.31. Comportamiento de las celulas tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 5 días	44
4.32. Comportamiento de las celulas tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada día con una dosis de 6	45
4.33. Comportamiento de las celulas tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 2 días con una dosis de 6	46

4.34. Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 3 días con una dosis de 6	46
4.35. Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 4 días con una dosis de 6	47
4.36. Comportamiento de las células tumorales causado por el período entre quimioterapias aplicadas cada 5 días con una dosis de 6	48
4.37. Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 1	49
4.38. Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 2	50
4.39. Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 3	50
4.40. Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 4	51
4.41. Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 1 en aplicaciones de 6hrs	52
4.42. Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 2 en aplicaciones de 6hrs	53
4.43. Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 3 en aplicaciones de 6hrs.	54
4.44. Conducta de las células tumorales debido a una cantidad de dosis igual a 4 en aplicaciones de 6hrs.	54
4.45. Concentración de células con una dosis aplicada de 24.5	55
4.46. Concentración de células con una dosis aplicada de 25	56
4.47. Zoom de la concentración de células con una dosis aplicada de 25	57
4.48. Concentración de Células Efectoras y Células madre con el tratamiento de quimioterapia.	57

Bibliografía

- [1] Anónimo. 1a ed. Ariana Goldman. *Manual de enfermería oncológica*. Instituto Nacional del cáncer, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2014.
- [2] Manar A. Alqudah. Cancer treatment by stem cells and chemotherapy as a mathematical model with numerical simulations. *Alexandria Engineering Journal*, 59(4):1953–1957, 2020. New trends of numerical and analytical methods for engineering problems.
- [3] Irineo L. Cruz, Raquel Salazar-Moreno, Abraham Rojano-Aguilar, and Agustín Ruiz-García. Análisis de sensibilidad global de un modelo de lechugas (*Lactuca sativa* L.) cultivadas en invernadero. *Agrociencia*, 46:383 – 397, 06 2012.
- [4] L.G. de Pillis, W. Gu, K.R. Fister, T. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal, and K. Yoshida. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, 209(1):292–315, 2007.
- [5] Fundación contra el cáncer FEFOC. Historia del cáncer. <https://www.fefoc.org/historia-del-cancer/>, 2019.
- [6] Sara N. Gentry and Trachette L. Jackson. A mathematical model of cancer stem cell driven tumor initiation: Implications of niche size and loss of homeostatic regulatory mechanisms. *PLOS ONE*, 8(8):1–15, 08 2013.
- [7] D.E. Kirschner J.C. Arciero, T.L. Jackson. A mathematical model of tumor-immune evasion and sirna treatment. *Discrete & Continuous Dynamical Systems - B*, 4(1):39–58, 2004.
- [8] Denise Kirschner and John Carl Panetta. Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, 37(3):235–252, Sep 1998.
- [9] V. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. Taylor, and A. Perelson. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of mathematical biology*, 56 2:295–321, 1994.
- [10] F. Pourhasanzade and S. H. Sabzpoushan. A new mathematical model for controlling tumor growth based on microenvironment acidity and oxygen concentration. *BioMed Research International*, 2021:8886050, Jan 2021.
- [11] Azim Rivaz, Mahdieh Azizian, and Madjid Soltani. Various mathematical models of tumor growth with reference to cancer stem cells: A review. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 43(2):687–700, Apr 2019.
- [12] Oswaldo Salaverry. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 30:137 – 141, 01 2013.
- [13] News Medical Life Sciences. Historia del cáncer. Accedido el 15-04-2021 al URL [https://www.news-medical.net/health/Cancer-History-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Cancer-History-(Spanish).aspx), 02 2019.

- [14] American Cancer Society. The history of cancer. Accedido el 03-04-2021 al URL <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>, 01 2018.
- [15] A. Tsygvintsev, S. Marino, and D. Kirschner. Therapy for the treatment of cancer. In *A Mathematical Model of Gene Therapy for the Treatment of Cancer*, 2013.
- [16] Beatriz Wills Sanín and Alexandra Gómez Arteaga. Historia del tratamiento de las neoplasias hematolinfoides desde la quimioterapia al trasplante y terapia celular. *Medicina*, 43(1):160 – 175, 04 2021.
- [2] [4] [11] [10] [3] [6] [14] [13] [12] [16] [1] [5] [15] [9] [8] [7]