



Centro de Investigación en Matemáticas

**Un modelo de crecimiento de
tumores cancerosos.**

Ana Laura Loredo Becerra.

Director de tesis:
Ignacio Barradas Bribiesca.

Agosto 2006

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a mi asesor de tesis, el **Dr. Ignacio Barradas Bribiesca** por la paciencia y el tiempo que ha dedicado para la realización de este trabajo, pues las sugerencias que me dio constantemente fueron de gran ayuda para la culminación de éste.

A los doctores **Francisco Javier Solís Lozano** y **Francisco Sánchez Sánchez** por haber dedicado tiempo para leer mi trabajo de tesis y haberme dado comentarios acerca de éste.

Al **Centro de Investigación en Matemáticas**, como institución, por haberme apoyado en diferentes aspectos durante mi estancia en la maestría, así como a **CONACyT** por darme la oportunidad de continuar mis estudios, pues la ayuda económica que me fue brindada lo hizo posible.

A mi **familia** por la confianza que depositaron en mi y el apoyo que siempre he tenido de ellos, pues eso me hace sentir segura no sólo para continuar, sino para alcanzar cada meta que me he propuesto.

Índice general

Agradecimientos	III
0. Introducción	1
1. Conceptos biológicos.	5
1.1. Introducción.	5
1.2. Tipos de cambios genéticos.	6
1.3. Características de células tumorales.	9
1.4. Crecimiento del tumor.	11
2. El modelo de Hanhfeldt.	15
2.1. Introducción.	15
2.2. El modelo.	16
2.3. Análisis del modelo.	21
3. Generalización del modelo.	29
3.1. Introducción.	29
3.2. El modelo y su análisis.	30
3.3. Campo vectorial del sistema.	37



3.4. Puntos de equilibrio según los parámetros.	46
4. Conclusiones.	55

Capítulo 0

Introducción

Hoy en día el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Actualmente están siendo estudiados diversos tipos de tratamientos para controlar esta enfermedad. Hay diferentes maneras de atacar a un tumor, aunque en algunos casos el tratamiento es más costoso que en otros, o se daña más al organismo, o el efecto podría ser muy lento, etcétera. Por lo que es importante tener varias opciones de tratamientos, por ejemplo, proponer un medicamento que actúe directamente sobre las células tumorales o sobre alguna otra parte del organismo que esté estimulando el crecimiento del tumor.

En este trabajo vamos a considerar un tratamiento con el cual se pretende detener o disminuir el efecto que tiene un proceso llamado angiogénesis, que las células tumorales llevan a cabo. La angiogénesis es un proceso que se quiere detener porque éste da lugar al desarrollo del tumor. Es decir, las células necesitan los nutrientes y el oxígeno necesario no sólo para sobrevivir sino para reproducirse, en particular las células tumorales lo requieren. Las células tumorales adquieren la habilidad de segregar moléculas que estimulan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, pues

éstos son los que les proporcionan el oxígeno y los nutrientes necesarios para entrar en el ciclo de reproducción, incrementándose así el número de células tumorales y, por lo tanto, aumentando el volumen del tumor.

El objetivo de este trabajo es dar una opción más para tratamientos de tumores, es decir, describir el efecto que debería tener un medicamento dentro del organismo para que el volumen del tumor se pueda disminuir o hasta erradicar. Lo que haremos es tomar un modelo que represente el crecimiento de un tumor, en el cual se pueda representar el efecto que tendría un tratamiento que ataca a la angiogénesis, como se mencionó anteriormente. Al hacer el análisis matemático del modelo y estudiar su comportamiento, se podrán encontrar condiciones sobre los parámetros que permiten la erradicación del tumor.

Para presentar el modelo que representa el crecimiento de un tumor, es necesario tener conocimiento sobre algunos fenómenos biológicos que ocurren dentro del organismo. En el primer capítulo vamos a mencionar cuáles son las características de las células tumorales, los cambios que sufren éstas, explicar la importancia de la angiogénesis y cómo se lleva a cabo. Es decir, queremos dar a conocer las condiciones bajo las cuales las células tumorales pueden entrar al ciclo de reproducción, dando lugar así al crecimiento del tumor.

En el segundo capítulo vamos a presentar un modelo tomado de un artículo escrito por Philip Hanhfeldt et al. El modelo que ellos proponen tiene como principal hipótesis el hecho de que el crecimiento del tumor depende del desarrollo de la vascularización, es decir, que por medio de los vasos sanguíneos las células adquieren los nutrientes necesarios para llevar a cabo su reproducción. Dado que en el artículo ya mencionado sólo se presenta el modelo y algunos datos experimentales, en este trabajo haremos el análisis matemático del modelo y finalmente presentaremos el

campo vectorial del sistema, lo cual nos permite tener una idea del comportamiento de las soluciones.

El hecho de haber analizado el modelo de Hanhfeldt y encontrar que bajo cualquier conjunto de parámetros, las condiciones iniciales nunca tenderán a cero en este sistema, nos lleva a considerar una generalización de este modelo con el cual se pueda recuperar una región en la que las condiciones iniciales que se encuentren en ésta converjan al origen, lo cual es muy importante para lograr la erradicación del tumor. Después de presentar la generalización del modelo anterior, en el tercer capítulo, vamos a hacer el análisis matemático de este modelo generalizado y presentar el campo vectorial de éste. Finalmente estudiaremos numéricamente cada uno de los parámetros del sistema para encontrar condiciones sobre los parámetros bajo las cuales el tamaño del tumor pueda tender a cero. Obteniendo de esta manera distintas opciones para tratamientos con los cuales se pretende modificar algunos parámetros de interés, siendo éstas de gran ayuda para la erradicación del tumor o para disminuir el tamaño del tumor lo más cercano de cero posible.

Capítulo 1

Conceptos biológicos.

1.1. Introducción.

Un tumor es el resultado de un proceso genético que se lleva a cabo bajo diferentes circunstancias. Las alteraciones genéticas pueden ser heredadas o ser producidas en alguna célula por un virus o por una lesión que fue provocada de manera externa. Problemente una serie de mutaciones conduce a la alteración genética de una única célula, la cual se multiplica como un solo clon, extendiéndose hasta formar un tumor.

El crecimiento de un tumor se define por cuatro características que describen cómo las células cancerosas actúan de una manera distinta que las células normales. En primer lugar, la autonomía, ya que estas células no llevan a cabo la división celular tal como lo hacen las células normales, sino que se dividen de una manera descontrolada. La segunda característica es la clonalidad, ya que el tumor se origina a partir de una única célula progenitora que se reproduce y da lugar a un clon de células malignas, aunque con el tiempo, cada una de las células hijas pueden

presentar sus propias alteraciones, lo que implica que no todas son idénticas, además con el tiempo éstas células adquieren más habilidades. La tercera característica es la metástasis o capacidad de crecer e invadir otras partes del cuerpo y por último la capacidad que las células adquieren de evadir las señales de muerte. Aunque algunas de estas características podrían presentarse en células normales no malignas durante determinadas etapas, en las células cancerosas estas características tienen un grado excesivo, es decir, cada una de las células tumorales presentan estas características desde que nacen, lo que ocasiona el crecimiento del tumor.

Para dar un modelo matemático que represente el crecimiento de un tumor es necesario tener conocimiento acerca de cómo se comportan las células tumorales. En este capítulo vamos a dar un enfoque biológico sobre los tumores. En la siguiente sección vamos a mencionar los tipos de cambios genéticos que pueden ocurrir para dar lugar a la primera célula alterada. En la segunda sección diremos cuáles son las características de las células cancerosas y finalmente explicaremos los cambios que sufren éstas, así como los vasos sanguíneos para que sea posible el crecimiento del tumor.

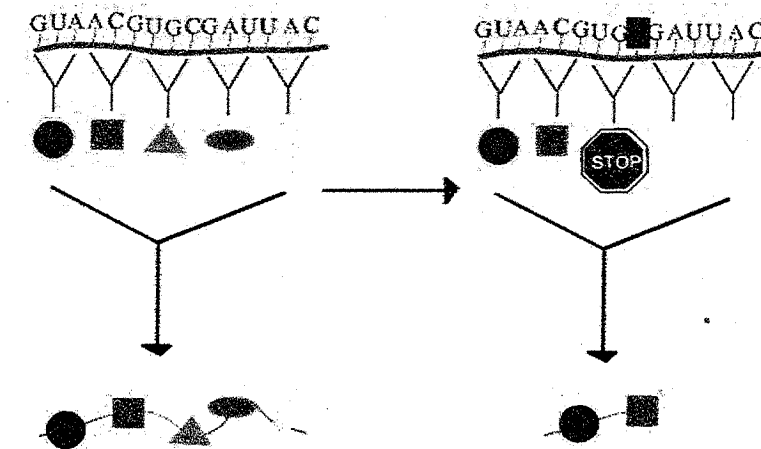
1.2. Tipos de cambios genéticos.

Los comportamientos anormales que presentan las células cancerosas se deben a una serie de mutaciones en ciertos genes. Aunque hay genes encargados de reparar al ADN, muchas veces estos genes también son dañados, por lo que las células se vuelven más vulnerables y más cambios genéticos pueden ocurrir. Una vez que se tiene una célula con desorden genético, ésta se reproduce, dando lugar a un clon de células alteradas genéticamente. Sin embargo, cada una de las células clonadas

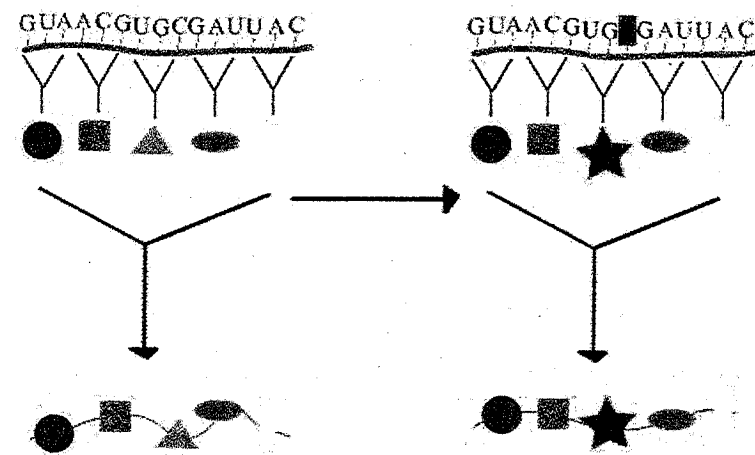
pueden presentar diferentes mutaciones y, por lo tanto, diferentes comportamientos durante cierto plazo de tiempo. De esta manera las células cancerosas adquieren habilidades que las células normales no tienen.

Las mutaciones en el ADN son la principal causa que da origen a las células anormales. Recordemos que el proceso por el cual las proteínas son formadas se basa en la lectura del ARNm. Cualquier cambio en el ADN que codifica un gen producirá una alteración en el ARNm. El cambio de un sólo nucleótido en el ADN puede producir una proteína que no funciona como debe ser o simplemente no funciona para nada. Existen varios tipos de mutaciones que pueden aparecer en el ADN, enseguida mencionaremos algunas de éstas.

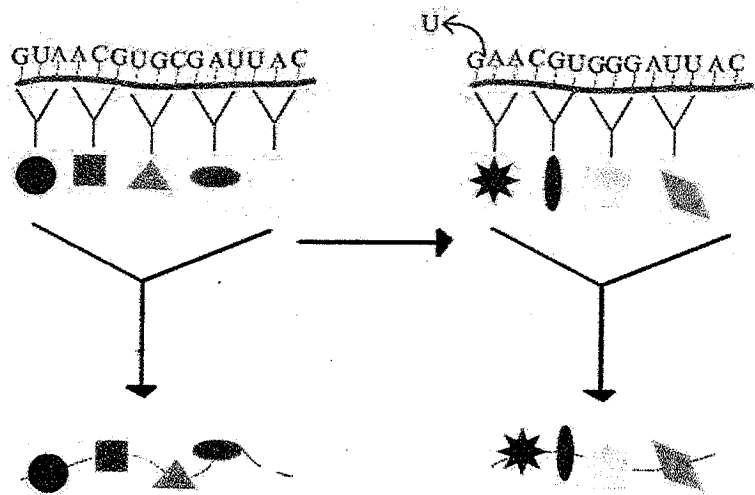
- **Mutaciones sin sentido:** Puede ocurrir que la proteína sea truncada, de manera que la proteína obtenida es más corta que la normal.



- **Mutaciones de sentido equivocado:** Podría haber un aminoácido incorrecto incorporado en la proteína. El efecto que tenga la nueva proteína dependerá del aminoácido que se haya incorporado incorrectamente.



- **Mutaciones por construcción corrida:** El hecho de que se gane o se pierda uno o dos nucleótidos causa que la lectura sea incorrecta, dando lugar a una proteína muy distinta y en muchos casos sin función alguna.



Además de las mutaciones en el proceso de lectura para la formación de proteínas, puede haber otro tipo de cambios genéticos que producen células alteradas, los siguientes son algunos de los cambios que pueden ocurrir:

- **Translocaciones:** Estos cambios se refieren al rompimiento y movimiento de fragmentos de cromosomas, con lo cual se pueden formar cromosomas nuevos, con una combinación de genes diferentes.
- **Amplificación genética:** En la replicación de ADN puede ocurrir que en lugar de hacer una sola copia de una región en el cromosoma, se produzcan varias. Es decir, habrá muchas copias de los genes que se encuentren en esa región.
- **Inversiones:** En estas alteraciones se separan fragmentos de ADN, que después son reincorporados pero en sentido contrario.

Por lo anterior vemos que las células cancerosas son creadas a partir de células normales que acumulan alteraciones genéticas. Además cada una de las células que nace de la división de una célula alterada puede tener sus propios cambios genéticos, lo que permite que las células cancerosas adquieran propiedades que las células normales no tienen. En la siguiente sección vamos a mencionar las nuevas características que tienen éstas.

1.3. Características de células tumorales.

Como ya vimos, un tumor parte de una célula alterada genéticamente la cual se divide en forma descontrolada formando un exceso de células en el área del tejido donde se encontraba esta primera célula. Todas las células cancerosas adquieren la habilidad de crecer y dividirse sin necesidad de recibir las señales apropiadas para hacerlo. Para que un tumor crezca e invada los tejidos cercanos deben ocurrir varios cambios en las células, entre otros, los siguientes:

- **El número ilimitado de divisiones.** Las células normales pueden dividirse un número limitado de veces antes de morir, mientras que las células cancerosas se dividen ilimitadamente sin presentar el envejecimiento que ocurre en las células normales.
- **El crecimiento sin señales.** Las células normales no se dividen a menos que reciban señales externas necesarias para que las células puedan entrar en el ciclo celular. Las células cancerosas se pueden dividir aún cuando no hayan recibido estos factores externos. Es por esto que las células cancerosas ya no forman parte del organismo entero, sino que se comportan más como unas entidades independientes que viven sin tener que ver con el organismo en su totalidad.
- **La evasión de la muerte de la célula.** Las células viejas llegan a ser dañadas con el tiempo y son eliminadas por un proceso llamado muerte programada de la célula o apoptosis, en el cual las células se autodestruyen cuando reciben las señales adecuadas. Sin embargo, las células del cáncer adquieren la habilidad de evitar las señales de muerte de la célula. De esta manera, la evasión de la muerte de la célula junto con la continua división de ésta conduce al crecimiento del tumor.
- **Obtener una cantidad adecuada de nutrientes.** Todas las células necesitan oxígeno y nutrientes constantemente, los cuales se obtienen por medio de la sangre. Cuando los nutrientes se encuentran en los tejidos, éstos cruzan las paredes de los vasos sanguíneos y entran en los espacios alrededor de la célula. Para que todas las células tengan suficientes nutrientes, nuestros tejidos están llenos de vasos sanguíneos que pueden alimentar a las células cercanas.

Para que las células tumorales puedan vivir y reproducirse, dando lugar al crecimiento del tumor, es necesario que cada una de estas células sean alimentadas por los vasos sanguíneos. Las células tumorales adquieren la capacidad de crear nuevos vasos sanguíneos, es decir, ayudan al desarrollo de la vascularización. Este proceso es llamado *angiogénesis*.

- **Angiogénesis.** El desarrollo de los vasos sanguíneos es esencial para el crecimiento de un tumor, pues los tumores no podrían crecer en ausencia de los vasos sanguíneos. Las células tumorales producen (o hacen que las células cercanas produzcan) factores que estimulan la formación de vasos sanguíneos que les proveen los nutrientes y el oxígeno que necesitan para vivir y para reproducirse. Esto lo hacen segregando moléculas que ayudan al desarrollo de la vascularización, siendo éstas de dos tipos, las moléculas inhibitoras y las moléculas estimulantes.

1.4. Crecimiento del tumor.

Según las características de las células tumorales que se mencionaron en el capítulo anterior, es claro que el hecho de que las células se reproduzcan ilimitadamente y que puedan evadir las señales de muerte conduce al crecimiento del tumor. Aunque esto sería imposible si las células no recibieran el oxígeno y los nutrientes necesarios para llevar a cabo la división celular. Es decir, el desarrollo de la vascularización o vasos sanguíneos llega a ser muy importante para que el tumor pueda crecer.

Debido a lo anterior, el modelo que vamos a considerar en el siguiente capítulo es un sistema de ecuaciones diferenciales en el que las dos variables serán V , el volumen del tumor y K , la vascularización. La principal característica que se toma en cuenta

para modelar este fenómeno es la angiogénesis, ya que esto ayuda al crecimiento de la vascularización y ésta a su vez ayuda al crecimiento del tumor tal como se explica a continuación.

Cuando el tumor es aún una masa pequeña de células, si éstas reciben a través de los vasos sanguíneos los nutrientes y el oxígeno necesarios, entonces las células se pueden reproducir y el tumor crecerá (figura 1.1.a). Sin embargo, si el tumor crece y no se tiene un desarrollo de la vascularización, entonces los vasos sanguíneos no producirán los suficientes nutrientes que el tumor necesita para que las células se puedan dividir, lo cual impediría el crecimiento del tumor. Por este hecho, la angiogénesis es muy importante en el modelo. Pues las células del tumor llevan a cabo la angiogénesis, produciendo así moléculas que estimulan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (figura 1.1.b). Es decir, el crecimiento del tumor depende principalmente de la vascularización y el crecimiento de la vascularización depende de las células del tumor (figura 1.1.c).

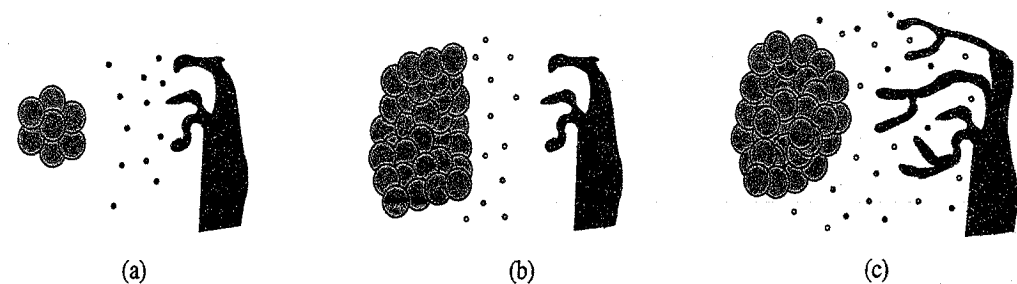


Figura 1.1: Crecimiento del tumor y de la vascularización.

En el siguiente capítulo vamos a presentar un modelo que representa el crecimiento de un tumor, usando el hecho de que la vascularización y las células del tumor se ayudan entre sí para el crecimiento de ambos. Como ya se mencionó, la principal característica que se toma en el sistema es la angiogénesis, con la cual se

logra el desarrollo de la vascularización. Supondremos además que las células del tumor producen dos familias diferentes de moléculas, las moléculas estimulantes y las moléculas inhibidoras.

Capítulo 2

El modelo de Hanhfeldt.

2.1. Introducción.

En la actualidad podemos encontrar en la literatura muchos modelos que representan el crecimiento de un tumor. Aunque todos estos modelos podrían diferir mucho según las hipótesis que se tomen en cuenta y de acuerdo a los fenómenos biológicos que se estén considerando. Lo que buscamos en este trabajo es un modelo que represente el proceso llamado angiogénesis que mencionamos en el capítulo anterior, pues lo que se pretende es encontrar el efecto que debería tener un medicamento para atacar la angiogénesis y de esta manera se pueda disminuir el tamaño o eliminar el tumor.

Lo que vamos a hacer en este capítulo es analizar matemáticamente un modelo propuesto por Philip Hanhfeldt et al. Este modelo enfatiza el hecho de que el crecimiento de un tumor es un proceso que está estrictamente controlado por el desarrollo de la vascularización. Este modelo supone que las células del tumor producen dos familias de moléculas, las que presentan el efecto estimulante y las que

presentan el efecto inhibitor, las cuales ayudan al desarrollo de la vascularización, es decir, en este modelo uno de los hechos biológicos importantes para modelar el crecimiento de un tumor es la angiogénesis. Pues este proceso, como ya se explicó es el que estimula el desarrollo de la vascularización, por medio de la cual las células tumorales obtienen los nutrientes y el oxígeno que necesitan para vivir y para reproducirse.

La manera en que vamos a presentar el modelo propuesto por P. Hanhfeldt es la siguiente. En la primera sección vamos a explicar cómo se obtuvo el modelo, el cual es un sistema de ecuaciones diferenciales en el que las variables son V , el volumen del tumor y K , la vascularización. En la segunda sección vamos a presentar el análisis del sistema, ya que en el artículo mencionado sólo presentan el modelo y algunos resultados experimentales sin hacer ningún tipo de análisis matemático y finalmente daremos el campo vectorial del sistema, con lo cual podemos entender el comportamiento de las soluciones .

2.2. El modelo.

Uno de los procesos biológicos de importancia para el modelo que vamos a presentar es la angiogénesis que mencionamos en el capítulo anterior. Las dos variables del modelo serán V , el volumen del tumor y K , la vascularización, ya que el tumor segrega moléculas que estimulan el crecimiento de la vascularización y la vascularización segrega sustancias que ayudan al crecimiento del tumor, aunque también hay inhibidores. Obviamente lo que mide el volumen del tumor es el tamaño del tumor. La vascularización medirá la cantidad de vasos sanguíneos que hay en la región en la que se encuentra el tumor.

Un modelo que representa el proceso de la angiogénesis es el modelo propuesto por Hanhfeldt . En esta sección vamos a presentar dicho modelo, el cual está basado en las siguientes hipótesis.

- i)* El principal supuesto del modelo es que el crecimiento del tumor está estrictamente controlado por la evolución de la vascularización.
- ii)* La angiogénesis es regulada por la acción de moléculas estimulantes e inhibidoras que son segregadas por las células tumorales.
- iii)* El tumor tiene una simetría esférica.
- iv)* El transporte de moléculas se debe a la difusión.
- v)* La tasa de limpieza en la sangre de moléculas inhibitoras es mucho más chica que D/R^2 , donde D es el coeficiente de difusión de las moléculas que segregan las células tumorales y R es el radio del tumor.
- vi)* La tasa de limpieza en la sangre de moléculas estimulantes es mucho más grande que D/R^2 .

Ahora vamos a mencionar cómo se obtuvo el modelo usando las hipótesis que se acaban de mencionar. Una de las variables del sistema será por supuesto V , el volumen del tumor, pues es precisamente lo que queremos estudiar. Por la hipótesis (*i*) es razonable tener como segunda variable a K , la vascularización, pues el crecimiento de V depende de K y el crecimiento de K depende de V . Hanhfeldt propone un modelo de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \lambda V f\left(\frac{V}{K}\right), \\ \dot{K} &= -\lambda_2 K + bE(V, K) - dI(V, K). \end{aligned} \quad (2.1)$$

Donde, en la primera ecuación, $V(t)$ representa el crecimiento del tumor y f es una función suave de V/K . En la segunda ecuación, $K(t)$ representa la vascularización en la zona en la que se encuentra el tumor, $-\lambda_2 K$ es la pérdida espontánea de la vascularización, $bE(V, K)$ es el factor estimulante y $-dI(V, K)$ es el factor inhibidor de las moléculas que son producidas por las células tumorales por medio de la angiogénesis.

Nótese que en la primera ecuación hay una V factorizada, pues nos interesa que la derivada de V en cero sea cero, es decir, no podemos tener un crecimiento de tumor cuando todavía el tumor no existe. Luego, observemos que podemos ver al tumor como una población. Esto es, el tumor es un conjunto de células que se están reproduciendo y que no tiene depredadores, sin embargo, compiten por los nutrientes y el oxígeno necesarios para sobrevivir. Este fenómeno como ya sabemos es bien modelado por la ecuación logística, por lo tanto, es razonable tomar a la función f como

$$f\left(\frac{V}{K}\right) = 1 - \left(\frac{V}{K}\right)^a,$$

de donde se obtiene la primera ecuación del sistema (3.1),

$$\dot{V} = \lambda V \left(1 - \left(\frac{V}{K}\right)^a\right).$$

Sin embargo, en el artículo del que fue tomado este modelo no se toma ésta como la primera ecuación del sistema, sino que se considera $f(V/K)$ como una función de a , $g(a) = 1 - (V/K)^a$ y ésta es desarrollada en su serie de Taylor alrededor de $a = 0$, obteniendo

$$f\left(\frac{V}{K}\right) = g(a) = - \sum_{k=1}^{\infty} a^k \log^k \left(\frac{V}{K}\right).$$

Luego toman f como el primer término de la serie, es decir, $f(V/K) = a \log(V/K)$.

Por lo tanto, la primera ecuación del sistema será

$$\dot{V} = -\lambda_1 V \log\left(\frac{V}{K}\right),$$

donde $\lambda_1 = \lambda a$. Siendo ésta la ecuación que representa la dinámica del crecimiento del tumor en el modelo.

Luego, para encontrar la dinámica del desarrollo de la vascularización nos hace falta encontrar la forma que pueden tener las funciones $E(V, K)$ e $I(V, K)$ en la segunda ecuación del sistema, las cuales representan el factor estimulante y el factor inhibidor que se menciona en el punto (ii). Ahora, del supuesto (iii) tenemos que el tumor es esférico. Llamémosle r_0 al radio del tumor, el cual está compuesto de células que segregan moléculas estimulantes e inhibitoras a una tasa s_0 , las cuales son limpiadas de la sangre a una tasa exponencial c . Como el transporte de moléculas se debe a la difusión, según (iv), tenemos una ecuación de difusión para la concentración n de moléculas estimulantes e inhibitoras dentro y fuera del tumor, que es la siguiente

$$D^2 \nabla^2 n - cn + s = \frac{\partial n}{\partial t},$$

donde D^2 es el coeficiente de difusión de las moléculas, $s = s_0$ dentro del tumor y $s = 0$ afuera, pues las células que están fuera del tumor no llevan a cabo la angiogénesis.

Si además suponemos que el tumor está en un estado casi estacionario, entonces tenemos que $\frac{\partial n}{\partial t}$ es muy pequeño, por lo que podemos tomar $\frac{\partial n}{\partial t} = 0$. Luego, si la simetría es radial, entonces n depende de r , la distancia desde el centro del tumor,

esto es, $n = n(r)$. Así el problema se reduce a

$$n'' + \frac{2n'}{r} - \frac{cn}{D^2} + \frac{s}{D^2} = 0.$$

Haciendo las sustituciones (u, z) para (r, n) , donde $u = \frac{rc^{1/2}}{D}$ y $z = r^{1/2}(n - s/c)$, se obtiene que la concentración n dentro y fuera del tumor es

$$n_{dentro}(r) = \frac{s_0}{c} \left(1 - (1 + u_0) e^{-u_0} \frac{\text{Senh}(u)}{u} \right),$$

$$n_{fuera}(r) = \frac{s_0}{c} \left(u_0 \text{Cosh}(u_0) - \text{Senh}(u_0) \right) \frac{e^{-u}}{u}.$$

De aquí tenemos dos casos, cuando c es pequeño o grande. Para c pequeño, en particular, para $c \ll D^2/r^2$. Que por (v) sabemos que estamos en el caso inhibitor tenemos que

$$n_{dentro}(r, c \text{ pequeño}) \approx \frac{s_0}{D^2} (3r_0^2 - r^2),$$

$$n_{fuera}(r, c \text{ pequeño}) \approx \frac{s_0 r_0^3}{3D^2 r}.$$

Mientras que para c grande, es decir, en el caso estimulante de acuerdo a (vi), se tiene que

$$n_{dentro}(r, c \text{ grande}) \approx \frac{s_0}{c},$$

$$n_{fuera}(r, c \text{ grande}) \approx 0.$$

Nótese que la concentración de moléculas inhibitoras dentro del tumor depende de r_0^2 o $(\text{Volumen})^{2/3}$, mientras que la concentración de moléculas estimulantes es independiente del tamaño del tumor. De donde podemos concluir que el término inhibitor en \dot{K} tenderá a crecer a una tasa $K^\gamma V^\delta$ más rápido que el término estimu-

lante, donde $\gamma + \delta \approx 2/3$. Sabiendo que $I(V, K)$ representa el hecho de que las células del tumor están produciendo moléculas inhibitoras, las cuales tienen cierto impacto sobre la vascularización, podemos tomar $I(V, K) = dKV^{2/3}$, donde $V^{2/3}$ representa el r_0^2 del que depende el término inhibitor. Entonces una forma para la función que representa el factor estimulante de la angiogénesis podría ser $E(V, K) = \frac{bKV^{2/3}}{K^\gamma V^\delta}$ o $E(V, K) = bK^\eta V^\theta$, donde $\eta + \theta \approx 1$. Escogemos bV para representar este término, aunque bK podría ser también una posible elección (pero la diferencia no sería dramática porque V y K tienden a moverse juntas). De aquí que, \dot{K} se ve como

$$\dot{K} = -\lambda_2 K + bV - dKV^{2/3}.$$

Entonces la forma final del modelo (2.1) es la siguiente

$$\dot{V} = -\lambda_1 \log\left(\frac{V}{K}\right),$$

$$\dot{K} = -\lambda_2 K + bV - dKV^{2/3}. \quad (2.2)$$

2.3. Análisis del modelo.

En el artículo del cual obtuvimos el modelo de la sección anterior sólo se presentan el modelo y algunos datos experimentales. Por lo tanto, en esta sección vamos a hacer el análisis matemático del modelo para conocer los puntos de equilibrio, la estabilidad de éstos y por último dar el campo vectorial del sistema. Con lo cual podremos conocer la dinámica del tumor, según el modelo anterior.

Entonces, al hacer $\dot{V} = 0$ y $\dot{K} = 0$ en el sistema (2.2) para encontrar los puntos

de equilibrio, encontramos que puede haber un sólo punto de equilibrio además del trivial. De la primera ecuación tenemos que $V = K$ y de la segunda ecuación se obtiene que $K = \left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{3/2}$. Por lo tanto, cuando existe un punto de equilibrio no trivial, éste está dado por

$$(V_e, K_e) = \left(\left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{3/2}, \left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{3/2} \right).$$

Nótese que cuando $b = \lambda_2$, se obtiene el punto de equilibrio trivial. En lo que sigue vamos a suponer que $b \neq \lambda_2$. Luego, para encontrar la estabilidad de los puntos de equilibrio encontramos la matriz jacobiana

$$\mathbf{J}(\mathbf{V}, \mathbf{K}) = \begin{pmatrix} -\frac{\lambda_1}{V} & \frac{\lambda_1}{K} \\ b - \frac{2}{3}dKV^{-1/3} & -\lambda_2 - dV^{2/3} \end{pmatrix}, \quad (2.3)$$

y evaluamos esta matriz en el punto de equilibrio no trivial (V_e, K_e) , obteniendo lo siguiente

$$\mathbf{J}(\mathbf{V}_e, \mathbf{K}_e) = \begin{pmatrix} -\lambda_1 \left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{-3/2} & \lambda_1 \left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{-3/2} \\ \frac{1}{3}(b+2\lambda_2) & -b \end{pmatrix}. \quad (2.4)$$

Vamos a ver si podemos encontrar los valores propios de la matriz $\mathbf{J}(\mathbf{V}_e, \mathbf{K}_e)$. Entonces calculamos el determinante de la matriz $\mathbf{J}(\mathbf{V}_e, \mathbf{K}_e)$ menos Λ veces la matriz identidad I . Sea $\Delta(\Lambda) = \det(\mathbf{J}(\mathbf{V}_e, \mathbf{K}_e) - \Lambda I)$ dicho determinante, esto es

$$\Delta(\Lambda) = (b + \Lambda) \left(\lambda_1 \left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{-3/2} + \Lambda \right) - \frac{\lambda_1}{3}(b-2\lambda_2) \left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{-3/2}$$

$$= \Lambda^2 + \Lambda \left(\lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} + b \right) + \frac{2}{3} \lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} (b + \lambda_2). \quad (2.5)$$

Entonces los valores propios Λ_1 y Λ_2 de la matriz (2.4) están dados por

$$2\Lambda_1 = -\lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} - b + \sqrt{\left(\lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} + b\right)^2 - \frac{8}{3} \lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} (b + \lambda_2)}$$

y

$$2\Lambda_2 = -\lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} - b - \sqrt{\left(\lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} + b\right)^2 - \frac{8}{3} \lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} (b + \lambda_2)}.$$

Ahora, nos interesa que el punto de equilibrio no trivial sea real y se encuentre en el primer cuadrante, ya que éste es el cuadrante de interés en el modelo, es decir, la región del primer cuadrante en el plano es la región que tiene sentido biológico. Como $K_e = \left(\frac{b-\lambda_2}{d}\right)^{3/2}$, las condiciones que se tiene que satisfacer para que exista un punto de equilibrio no trivial que tenga sentido biológico son

$$b > \lambda_2 \quad y \quad \left(\lambda_1 \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2} + b\right)^2 \geq \frac{8}{3} \lambda_1 (b + \lambda_2) \left(\frac{d}{b-\lambda_2}\right)^{3/2}.$$

De donde se sigue que cuando el punto de equilibrio no trivial existe, los dos valores propios Λ_1 y Λ_2 siempre tienen parte real negativa. Por lo tanto, el punto de equilibrio no trivial siempre es estable.

Ahora queremos conocer la estabilidad del punto de equilibrio trivial. Para esto calculamos el determinante de la matriz (2.3) menos Λ veces la matriz identidad, I .

Si $\Delta(\Lambda) = \det(J(V, K) - \Lambda I)$, tenemos que

$$\Delta(\Lambda) = \Lambda^2 + \Lambda \left(\frac{\lambda_1}{V} + \lambda_2 + dV^{\frac{2}{3}} \right) + \frac{\lambda_1}{K} \left(\frac{2}{3} dKV^{-\frac{1}{3}} - b \right) + \frac{\lambda_1}{V} \left(\lambda_2 - dV^{\frac{2}{3}} \right),$$

equivalente a

$$\Delta(\Lambda) = VK\Lambda^2 + \Lambda \left(\lambda_1 K + \lambda_2 VK + dV^{\frac{5}{3}} K \right) + \lambda_1 \left(\lambda_2 K - bV - \frac{1}{3} dV^{\frac{2}{3}} K \right).$$

Para conocer el signo de la parte real de los valores propios de la matriz (2.3) evaluada en cero, es decir, de las raíces de $\Delta(\Lambda)$, hacemos $\Delta(\Lambda) = 0$ con $V = 0$. De donde se obtiene que $\lambda_1 K \Lambda + \lambda_1 \lambda_2 K = 0$, por lo tanto, un valor propio es $\Lambda = -\lambda_2 < 0$. Luego, $\Delta(0) = \lambda_1 \left(\lambda_2 K - bV - \frac{1}{3} dV^{\frac{2}{3}} K \right)$, entonces si hacemos tender $V \rightarrow 0$ y $K \rightarrow 0$ al mismo tiempo, es decir, para $V = K = \varepsilon$, tenemos $\Delta(0) = \varepsilon(\lambda_2 - b) - \frac{1}{3} d\varepsilon^{\frac{5}{3}}$. Para ε muy pequeño $\frac{1}{3} d\varepsilon^{\frac{5}{3}}$ tiende a cero mucho más rápido que $\varepsilon(\lambda_2 - b)$. Además, ya teníamos que $b > \lambda_2$, por lo tanto, $\Delta(0) < 0$ para todo $V = K = \varepsilon$ tan pequeño como se quiera. De lo cual se sigue que $\Delta(0) < 0$ cuando $V \rightarrow 0$ y $K \rightarrow 0$. Como $\Delta(\Lambda)$ es una función cuadrática con el término de Λ^2 positivo, tenemos que el otro valor propio debe ser positivo. Entonces, el punto de equilibrio trivial es inestable.

Luego, cuando el punto de equilibrio no trivial no existe, es decir, cuando tenemos $b < \lambda_2$ la estabilidad del punto de equilibrio trivial es diferente, pues haciendo el mismo análisis del párrafo anterior se tendría que un valor propio sería $\Lambda = -\lambda_2 < 0$ y $\Delta(0) > 0$ cuando $V = K = \varepsilon$ para cualquier ε tan cercano de cero como se quiera, es decir, $\Delta(0) > 0$ cuando $V \rightarrow 0$ y $K \rightarrow 0$. Como $\Delta(\Lambda)$ es una función cuadrática con el término de Λ^2 positivo, se sigue que el otro valor propio es negativo. Por lo tanto, el punto de equilibrio $(0, 0)$ en este caso, es estable.

Finalmente queremos saber cómo se ve el campo vectorial del sistema. Entonces, observamos que de la primera ecuación del modelo se tiene que $\dot{V} = 0$ siempre que $V = K$, para $V < K$ se tiene que $\dot{V} > 0$ y si $V > K$, entonces $\dot{V} < 0$. Por lo tanto la dinámica del volumen del tumor se ve como se muestra en la figura(2.1).

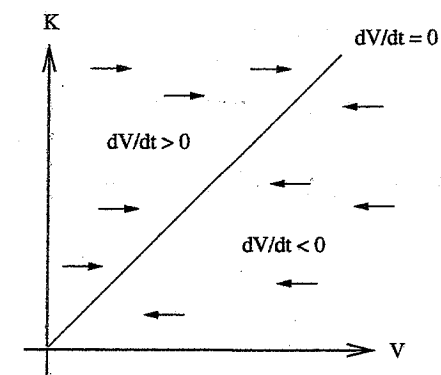


Figura 2.1: Dinámica del volumen del tumor.

Para encontrar la dinámica de la vascularización lo que hicimos fue lo siguiente, de la segunda ecuación del modelo encontramos cómo cambia la derivada de K sobre las rectas $V = \delta K$ para $\delta > 0$. De esta manera encontramos los puntos sobre dichas rectas en los que $\dot{K} = 0$, obteniendo finalmente la forma que tiene la curva en la que $\dot{K} = 0$. En esta sección no daremos los detalles de lo que se hizo porque esto se explicará en el siguiente capítulo. Entonces la dinámica de K se puede observar en la figura (2.2).

Finalmente, usando lo anterior podemos obtener el campo vectorial del sistema, el cual se ve como en la figura (2.3)

Lo que observamos en el modelo de Hanhfeldt es que no es un modelo muy realista, ya que para este sistema habrá uno o ningún punto de equilibrio no trivial. En el caso en que no hay ningún punto de equilibrio no trivial, sabemos que el cero

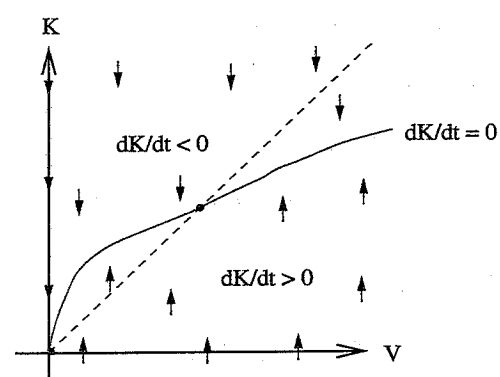


Figura 2.2: Dinámica de la vascularización.

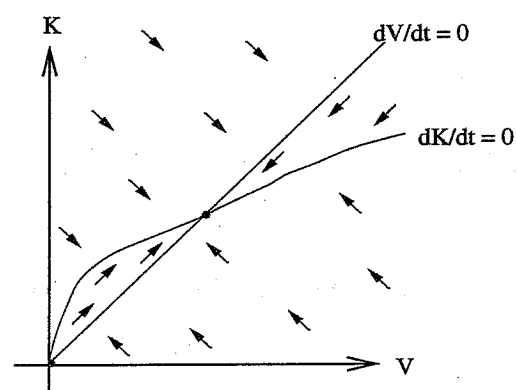


Figura 2.3: Flujo del sistema.

es estable, lo que significa que la solución tenderá a cero aún cuando la condición inicial esté muy lejana de éste. Es decir, que si hay un tumor cuyo volumen es muy grande, lo que este modelo predice es que el volumen del tumor tenderá a cero, sin importar cuán grande sea el tumor inicial. Luego, en el caso en que hay un punto de equilibrio no trivial se tiene que si el tumor es muy pequeño, el organismo no será capaz de autoreparar el daño, sin importar cuán pequeño sea el tumor inicial.

En el siguiente capítulo vamos a presentar la generalización del modelo que se

presentó en este capítulo. Lo que buscamos es la recuperación de la estabilidad del punto de equilibrio trivial, pues de esta manera sabremos que hay una región cerca del cero en la que podemos garantizar que si el tamaño del tumor se encuentra en esta región, entonces éste tenderá a desaparecer con el tiempo.

Capítulo 3

Generalización del modelo.

3.1. Introducción.

Como ya hemos mencionado queremos saber cuál es el efecto que debería tener un medicamento para que el tumor se pueda erradicar. Lo que se pretende es que el tratamiento pueda reducir o detener la angiogénesis para que se reduzca la producción de nuevos vasos sanguíneos y de esta manera los nutrientes y el oxígeno que la vascularización le proporcione a las células tumorales sea ineficiente y así las células no puedan llevar a cabo la división celular, lo cual afectaría directamente al crecimiento del tumor.

Dado que el modelo que presentamos en el capítulo anterior es un modelo en el que se puede representar el efecto que tiene este tipo de tratamiento, sería interesante hacer algunas modificaciones a éste, de tal manera que se recupere la estabilidad del punto de equilibrio trivial y una vez teniendo esto se podrán encontrar las condiciones sobre los parámetros, en particular de los parámetros que se encuentran en los términos que representan el efecto de la angiogénesis, para lograr la estabilidad

del cero. Así podríamos saber lo que este tipo de tratamiento debería cambiar en el organismo de manera que se tengan los parámetros necesarios para que el tamaño del tumor tienda a cero.

En este capítulo vamos a reconsiderar el modelo de P. Hanhfeldt, aunque no analizaremos más este modelo en particular, sino que daremos una generalización de él. En la primera sección vamos a hacer el análisis del modelo. En la segunda sección vamos a encontrar el campo vectorial del sistema, analizando individualmente la dinámica de las variables en cada región del primer cuadrante y finalmente, en la última sección vamos a ver cómo se mueven los puntos de equilibrio al variar cada uno de los parámetros del sistema y así saber que es lo que debe hacer el tratamiento que se va a aplicar para lograr la erradicación del tumor.

3.2. El modelo y su análisis.

Como ya mencionamos, lo que vamos a presentar en esta sección es una generalización del modelo que se analizó en el capítulo anterior. Vamos a condiderar los mismos supuestos que se dieron para el modelo anterior, por lo que el desarrollo para obtener el sistema será el mismo que ya se presentó. Sin embargo las funciones $I(V, K)$ y $E(V, K)$ que representan los factores inhibidor y estimulante respectivamente serán modificadas en el nuevo modelo a considerar.

Recordemos que en el modelo de Hanhfeldt se tomó $I(V, K) = dKV^{2/3}$ y $E(V, K) = bV$. Lo que vamos a hacer ahora es suponer que el término que representa el factor estimulante afecta de manera no lineal respecto al tamaño del volumen al desarrollo de la vascularización y, por lo tanto, el término que representa el efecto inhibidor deberá ser diferente al que se dió en el modelo anterior. Siendo el mo-

delo de Hanhfeldt un caso particular del nuevo modelo. Entonces, consideremos el sistema

$$\begin{aligned}\dot{V} &= -\lambda_1 V \log\left(\frac{V}{K}\right), \\ \dot{K} &= -\lambda_2 K + bV^{1+\alpha+\beta} - dK^{1+\alpha}V^{\beta+2/3}.\end{aligned}\quad (3.1)$$

Como antes, V representa el volumen del tumor y K la vascularización. Recordemos que el término inhibidor tiende a crecer a una tasa $K^\gamma V^\delta$ más rápido que el término estimulante, donde $\gamma + \delta \approx 2/3$, lo cual se sigue cumpliendo en el modelo (3.1), pues tomamos $I(V, K) = dK^{1+\alpha}V^{\beta+2/3}$ y $E(V, K) = bV^{1+\alpha+\beta}$.

Entonces vamos a hacer el análisis matemático del sistema (3.1). Para encontrar los puntos de equilibrio hacemos $\dot{V} = 0$ y $\dot{K} = 0$, de donde es claro que el punto $(V, K) = (0, 0)$ es un punto de equilibrio. Antes de decir algo de los puntos de equilibrio no triviales, vamos a encontrar la estabilidad del cero. Entonces calculamos la matriz jacobiana del sistema, que es la siguiente

$$J(V, K) = \begin{pmatrix} -\lambda_1 \left(\log\left(\frac{V}{K}\right) + 1 \right) & \lambda_1 \frac{V}{K} \\ b(1 + \alpha + \beta)V^{\alpha+\beta} - d\left(\beta + \frac{2}{3}\right)K^{1+\alpha}V^{\beta-\frac{1}{3}} & -\lambda_2 - d(1 + \alpha)K^\alpha V^{\beta+\frac{2}{3}} \end{pmatrix}, \quad (3.2)$$

y calculamos el determinante de (3.2) para encontrar los valores propios y conocer la estabilidad del cero. Sea $\Delta(\Lambda) = \det(J(V_e, K_e) - \Lambda I)$, entonces se tiene que

$$\Delta(\Lambda) = \Lambda^2 + \Lambda \left(\lambda_2 + d(1 + \alpha)K^\alpha V^{\beta+\frac{2}{3}} + \lambda_1 \left(\log\left(\frac{V}{K}\right) + 1 \right) \right)$$

$$\begin{aligned}
& +\lambda_1 \left(\log\left(\frac{V}{K}\right) + 1 \right) \left(\lambda_2 + d(1+\alpha)K^\alpha V^{\beta+\frac{2}{3}} \right) \\
& -\lambda_1 \frac{V}{K} \left(b(1+\alpha+\beta)V^{\alpha+\beta} - d\left(\beta + \frac{2}{3}\right)K^{1+\alpha}V^{\beta-\frac{1}{3}} \right). \quad (3.3)
\end{aligned}$$

Luego, haciendo $V = K$ en (3.3) se obtiene

$$\begin{aligned}
\Delta(\Lambda) = & \Lambda^2 + \Lambda \left(\lambda_2 + d(1+\alpha)K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} + \lambda_1 \right) + \lambda_1 \left(\lambda_2 + d(1+\alpha)K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} \right) \\
& -\lambda_1 \left(b(1+\alpha+\beta)K^{\alpha+\beta} - d\left(\beta + \frac{2}{3}\right)K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} \right). \quad (3.4)
\end{aligned}$$

Por lo tanto, cuando $V = K = 0$ se tiene

$$\Delta(\Lambda) = \Lambda^2 + \Lambda(\lambda_1 + \lambda_2) + \lambda_1\lambda_2.$$

Es decir, los valores propios son $\Lambda = -\lambda_1$ y $\Lambda = -\lambda_2$, que son ambos negativos. De donde se sigue que el cero siempre es estable.

Además del punto trivial puede haber más puntos de equilibrio, pues si suponemos que $V \neq 0$ y hacemos $\dot{V} = 0$ en el modelo (3.1), se obtiene $V = K$ y haciendo $\dot{K} = 0$, tenemos que $K(-\lambda_2 + bK^{\alpha+\beta} - dK^{\alpha+\beta+2/3}) = 0$.

Entonces para encontrar los puntos de equilibrio no triviales tenemos que resolver la ecuación $(-\lambda_2 + bK^{\alpha+\beta} - dK^{\alpha+\beta+2/3}) = 0$, la cual no es sencilla de resolver, por lo que no tenemos los puntos de equilibrio explícitamente en términos de los parámetros. Sin embargo, vamos a tratar de conocer la estabilidad de éstos aún cuando no los conozcamos. Lo que haremos es sustituir

$$V = K \quad y \quad K^{\alpha+\beta} = \frac{dK^{\alpha+\beta+2/3} + \lambda_2}{b}, \quad (3.5)$$

en la matriz jacobiana

$$\mathbf{J}(\mathbf{V}, \mathbf{K}) = \begin{pmatrix} -\lambda_1 \left(\log\left(\frac{V}{K}\right) + 1 \right) & \lambda_1 \frac{V}{K} \\ b(1+\alpha+\beta)V^{\alpha+\beta} - d\left(\beta + \frac{2}{3}\right)K^{1+\alpha}V^{\beta-\frac{1}{3}} & -\lambda_2 - d(1+\alpha)K^\alpha V^{\beta+\frac{2}{3}} \end{pmatrix}. \quad (3.6)$$

Entonces, de (3.5) y (3.6) tenemos que la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio (V_e, K_e) es de la forma

$$\mathbf{J}(\mathbf{V}_e, \mathbf{K}_e) = \begin{pmatrix} -\lambda_1 & \lambda_1 \\ d\left(\alpha + \frac{1}{3}\right)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} + \lambda_2(1+\alpha+\beta) & -\lambda_2 - d(1+\alpha)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} \end{pmatrix}. \quad (3.7)$$

Por lo tanto, el determinante $\Delta(\Lambda) = \det(\mathbf{J}(\mathbf{V}_e, \mathbf{K}_e) - \Lambda \mathbf{I})$, donde \mathbf{I} es la matriz identidad, queda como sigue

$$\Delta(\Lambda) = \Lambda^2 + \Lambda \left(\lambda_1 + \lambda_2 + d(1+\alpha)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} \right) + \lambda_1 \left(\frac{2}{3}dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2(\alpha+\beta) \right). \quad (3.8)$$

De donde se obtienen los valores propios de la matriz (3.7) están dados por

$$\begin{aligned}
2\Lambda_{1,2} = & -\lambda_1 - \lambda_2 - d(1+\alpha)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} \\
& \pm \sqrt{\left(\lambda_1 + \lambda_2 + d(1+\alpha)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} \right)^2 - 4\lambda_1 \left(\frac{2}{3}dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2(\alpha+\beta) \right)}
\end{aligned}$$

Como $\lambda_1 + \lambda_2 + d(1+\alpha)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} > 0$ en (3.8), entonces, la parte real de los valores propios de la matriz jacobiana (3.7) puede ser positiva o negativa, según los

siguientes casos:

- i) Si $\lambda_1 \left(\frac{2}{3} dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2(\alpha+\beta) \right) < 0$, entonces los valores propios Λ_1 y Λ_2 son reales con $\Lambda_1 < 0$ y $\Lambda_2 > 0$.
- ii) Si $\lambda_1 \left(\frac{2}{3} dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2(\alpha+\beta) \right) = 0$, entonces los valores propios Λ_1 y Λ_2 son reales con $\Lambda_1 = 0$ y $\Lambda_2 < 0$.
- iii) Si $\lambda_1 \left(\frac{2}{3} dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2(\alpha+\beta) \right) > 0$, entonces los valores propios Λ_1 y Λ_2 tienen ambos, parte real negativa.

Es decir, para conocer la estabilidad del punto de equilibrio tenemos que conocer el signo de

$$\lambda_1 \left(\frac{2}{3} dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2(\alpha+\beta) \right), \quad (3.9)$$

pues cuando es positivo tendremos que el punto de equilibrio es estable y, cuando es negativo el punto de equilibrio será inestable. Entonces tenemos los dos casos:

- i) Si $\frac{2}{3} dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} < \lambda_2(\alpha+\beta)$, entonces el punto de equilibrio es inestable.
- ii) Si $\frac{2}{3} dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} > \lambda_2(\alpha+\beta)$, entonces el punto de equilibrio es estable.

De donde se sigue que si el punto de equilibrio (K_e, V_e) , donde $K_e = V_e$ satisface $K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} > \frac{3\lambda_2(\alpha+\beta)}{2d}$, entonces es estable. Por lo tanto, las condiciones para la estabilidad del punto de equilibrio son las siguientes

- i) Si para el punto de equilibrio (K_e, V_e) , con $K_e = V_e$ se tiene que

$$K_e > \left(\frac{3\lambda_2}{2d} \right)^{\frac{1}{\alpha+\beta+2/3}} (\alpha+\beta)^{\frac{1}{\alpha+\beta+2/3}},$$

entonces el punto es estable.

- ii) Si para el punto de equilibrio (K_e, V_e) , con $K_e = V_e$ se tiene que

$$K_e < \left(\frac{3\lambda_2}{2d} \right)^{\frac{1}{\alpha+\beta+2/3}} (\alpha+\beta)^{\frac{1}{\alpha+\beta+2/3}},$$

entonces el punto es inestable.

Nótese que cuando hacemos tender $\alpha + \beta \rightarrow 0$, se tiene de las condiciones anteriores que si $K_e > 0$, el punto es estable y si $K_e < 0$, el punto es inestable. Por otro lado, si hacemos $\alpha + \beta \rightarrow \infty$ tenemos que si $K_e > 1$, el punto es estable y si $K_e < 1$, el punto es inestable. En particular sabemos que para $0 < \alpha + \beta < \infty$, cuando hay dos puntos de equilibrio no triviales (estable e inestable), el punto $(K_e, V_e)_{estable}$ tendrá siempre coordenadas mayores que el punto $(K_e, V_e)_{inestable}$.

Por otro lado, recordemos que el modelo (3.1) es una generalización del modelo (2.2), en el cual sólo la segunda ecuación fue modificada. Sin embargo, la ecuación original del modelo (2.2) es la ecuación logística

$$\dot{V} = \lambda V \left(1 - \left(\frac{V}{K} \right)^a \right). \quad (3.10)$$

Pero al desarrollar $1 - (V/K)^a$ en su serie de Taylor alrededor de $a = 0$, y dejando sólo el primer término de esta serie, la primera ecuación del modelo quedo

$$\dot{V} = \lambda_1 V \log \left(\frac{V}{K} \right).$$

Ya encontramos las condiciones para la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema (3.1), nos gustaría analizar este sistema, pero tomando ahora la ecuación original (3.10) como la primera ecuación del sistema. Lo que queremos saber es si las condiciones de estabilidad para los puntos de equilibrio en los dos sistemas (3.1)

y (3.11) son distintas o son esencialmente iguales.

$$\begin{aligned}\dot{V} &= -\lambda V \left(1 - \left(\frac{V}{K}\right)^\alpha\right), \\ \dot{K} &= -\lambda_2 K + bV^{1+\alpha+\beta} - dK^{1+\alpha}V^{\beta+2/3}.\end{aligned}\quad (3.11)$$

Entonces lo que vamos a hacer ahora es el análisis del sistema (3.11). Para encontrar los puntos de equilibrio, tenemos de la primera ecuación que $V = K$ y de la segunda que $bK^{\alpha+\beta} + dK^{\alpha+\beta+2/3} - \lambda_2 = 0$. Una vez más nos encontramos con el problema de que no conocemos los puntos de equilibrio explícitamente. Sin embargo, trataremos de conocer su estabilidad aún sin conocerlos. Como antes lo que vamos a hacer es sustituir

$$V_e = K_e, \quad y \quad K_e^{\alpha+\beta} = \frac{dK_e^{\alpha+\beta+2/3} + \lambda_2}{b} \quad (3.12)$$

en la matriz jacobiana.

$$J(V, K) = \begin{pmatrix} \lambda \left(1 - (a+1) \left(\frac{V}{K}\right)^\alpha\right) & \lambda a \left(\frac{V}{K}\right)^{\alpha+1} \\ b(1+\alpha+\beta)V^{\alpha+\beta} - d\left(\beta + \frac{2}{3}\right)K^{1+\alpha}V^{\beta-\frac{1}{3}} & -\lambda_2 - d(1+\alpha)K^\alpha V^{\beta+\frac{2}{3}} \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

Entonces de (3.12) y (3.13) se sigue que

$$J(V_e, K_e) = \begin{pmatrix} -a\lambda & a\lambda \\ d\left(\alpha + \frac{1}{3}\right)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} + \lambda_2(1+\alpha+\beta) & -\lambda_2 - d(1+\alpha)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

Por lo tanto, el determinante de (3.14) menos Λ veces la matriz identidad I es

$$\Delta(\Lambda) = \Lambda^2 + \Lambda \left(a\lambda + \lambda_2 + d(1+\alpha)K_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} \right) + a\lambda \left(\frac{2}{3}dK_e^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2(\alpha+\beta) \right), \quad (3.15)$$

el cual es exactamente igual al determinante (3.8) si hacemos $\lambda_2 = a\lambda$. Es decir, los sistemas (3.1) y (3.11) se comportan esencialmente igual.

Dado que el comportamiento de ambos sistemas es el mismo, podemos analizar sólo uno de los dos sistemas obteniendo los mismos resultados. Por lo tanto, en las siguientes secciones sólo vamos a considerar el modelo (3.1). Ya conocemos la estabilidad de los puntos de equilibrio en caso de que existan, aunque todavía no los conocemos, lo único que sabemos es que están sobre la recta identidad. En la siguiente sección vamos a buscar la forma que tiene el campo vectorial del sistema (3.1), y con esto averiguar donde se encuentran los puntos de equilibrio no triviales.

3.3. Campo vectorial del sistema.

En esta sección vamos a analizar individualmente la dinámica de las dos variables del sistema en cada una de las regiones del primer cuadrante, pues es el cuadrante que tiene sentido biológico. Después observaremos el comportamiento de ambas variables, para finalmente obtener la forma que tiene el campo vectorial del sistema.

Sabemos que en el sistema (3.1) $\dot{V} = 0$ cuando $V = 0$ y cuando $V = K$, entonces

para encontrar la dinámica del volumen del tumor, vemos como cambia V en los dos lados de la recta identidad. Es decir, si $V > K$, se tiene que $\frac{V}{K} > 1$, entonces $\log\left(\frac{V}{K}\right) > 0$, por lo tanto, $\dot{V} < 0$. Si $V < K$, entonces $\frac{V}{K} < 1$, lo cual implica que $\log\left(\frac{V}{K}\right) < 0$, por lo tanto, $\dot{V} > 0$. Entonces, la dinámica de V se ve como se muestra en la figura (3.1).

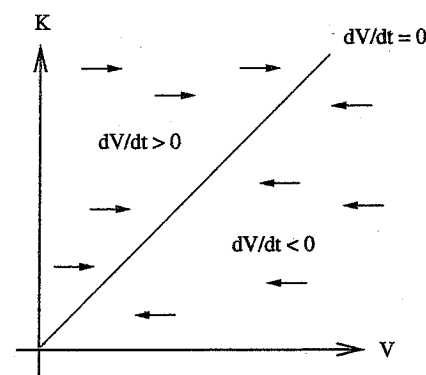


Figura 3.1: Dinámica de V .

Ahora, para encontrar la dinámica de K , primero vamos a ver cuándo K crece o decrece sobre la recta identidad, es decir, cuando $V = K$. En este caso tenemos que $\dot{K} = K(-\lambda_2 + bK^{\alpha+\beta} + dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}})$, entonces el signo de \dot{K} sobre la recta identidad es el signo de $bK^{\alpha+\beta} - (\lambda_2 + dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}})$, el cual cambia según los siguientes casos:

- **b es grande y d es pequeño.** En este caso, el signo de \dot{K} depende de K .
 - Para K muy pequeña, en particular para $K < \lambda_2$, se tiene que $\dot{K} < 0$.
 - Para $K > 1$, pero no grande, $bK^{\alpha+\beta} > dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, entonces $\dot{K} > 0$.
 - Para $K \gg 1$, $bK^{\alpha+\beta} < dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, entonces $\dot{K} < 0$.

Es decir, \dot{K} cambia de signo dos veces sobre la recta identidad, lo cual implica que sobre la recta identidad hay a lo más dos puntos (distintos del origen) en

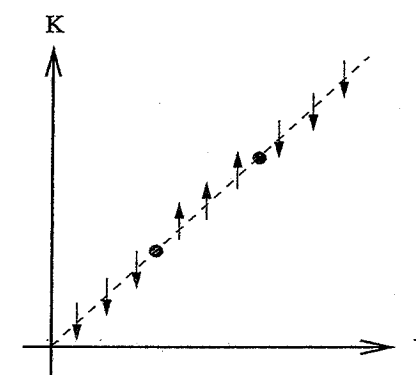


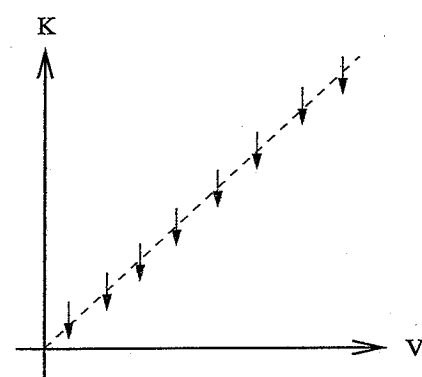
Figura 3.2: Dinámica de K en la recta identidad con b grande y d pequeño.

los cuales $\dot{K} = 0$, tal como se muestra en la figura (3.2).

- **b es pequeño y d es grande.** En este caso $\dot{K} < 0$ en toda la recta identidad, pues si consideramos los casos anteriores, tenemos que
 - Para K muy pequeño, en particular para $K < \lambda_2$, se tiene que $bK^{\alpha+\beta} < \lambda_2 + dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, entonces $\dot{K} < 0$.
 - Para $K > 1$, $K^{\alpha+\beta} < K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, entonces $bK^{\alpha+\beta} < \lambda_2 + dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, es decir, $\dot{K} < 0$ para todo $K > 1$.

En este caso, el sistema (3.1) no tiene puntos de equilibrio no triviales, pues $\dot{K} \neq 0$ sobre toda la recta identidad del primer cuadrante, sin incluir al origen (figura 3.3).

Lo que queremos saber ahora es como cambia el signo de \dot{K} sobre las rectas $V = \delta K$, para $\delta \geq 0$. Esto lo haremos de la misma manera que se hizo para la recta identidad. Entonces, de la segunda ecuación del sistema (3.1) se tiene que sobre la recta $V = \delta K$, $\dot{K} = K(-\lambda_2 + b\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} - d\delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}})$. Por lo que el signo

Figura 3.3: Dinámica de K en la recta identidad con b pequeño y d grande.

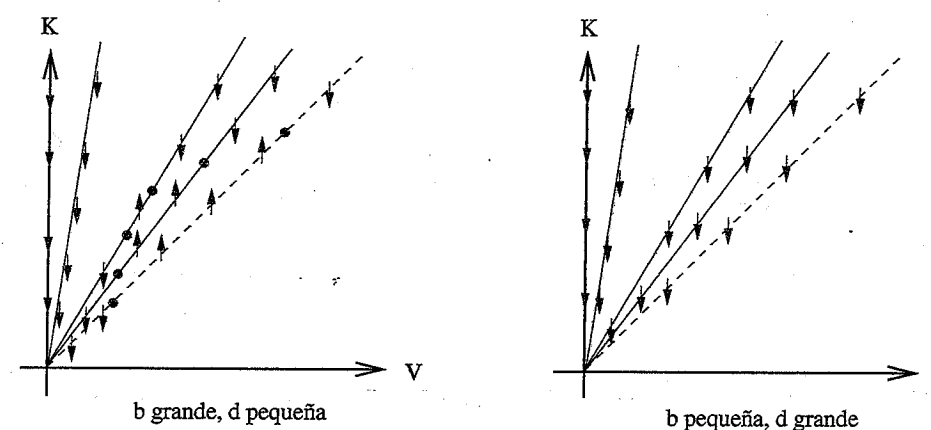
de \dot{K} es el signo de $b\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} - (\lambda_2 + d\delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}})$. Vamos a ver dos casos, cuando $\delta < 1$ y cuando $\delta > 1$.

- $\delta < 1$.
- δ es muy pequeño. En este caso $\dot{K} < 0$ para todo K en la recta $V = \delta K$, lo cual se obtiene al considerar los siguientes casos.
 - Para K pequeña, se tiene que $b\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta}$ y $d\delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$ son muy pequeñas, de tal manera que $\dot{K} = -\lambda_2 + \epsilon$, donde $\epsilon < \lambda_2$, entonces $\dot{K} < 0$.
 - Para $K > 1$, $K^{\alpha+\beta} < K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, entonces $b\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} < d\delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, entonces $\dot{K} < 0$ para todo $K > 1$.
 - δ está cerca de 1.
 - Para K muy pequeña, $b\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta}$ y $d\delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$ son muy pequeños, es decir, $\dot{K} = -\lambda_2 + \epsilon$, entonces $\dot{K} < 0$.
 - Para $K > 1$, pero no grande $\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} < \delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$. Pero si b es muy grande y d es muy pequeño, se tiene $b\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} > d\delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, entonces $\dot{K} > 0$. En cambio si b es pequeña y d

grande, $b\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} < d\delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, entonces $\dot{K} < 0$.

◦ Para $K \gg 1$, $b\delta^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} < d\delta^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$, por lo tanto, $\dot{K} < 0$.

Además, observamos en este caso que cuando hay dos puntos (V_1, K_1) y (V_2, K_2) sobre la recta $V = \delta K$ en los cuales $\dot{K} = 0$, éstos tenderán a juntarse cuando δ tienda a cero, donde $V_2 > V_1$ y $K_2 > K_1$. Pues cuando δ decrece se tiene que V_1 y K_1 aumentan, mientras que V_2 y K_2 disminuyen. Por lo tanto, para algún δ habrá sólo un punto sobre la recta $V = \delta K$ tal que $\dot{K} = 0$, es decir, en este caso se tendría que $V_1 = V_2$ y $K_1 = K_2$. Y para δ menor, no habrá puntos en la recta $V = \delta K$ tales que $\dot{K} = 0$. Lo anterior lo podemos observar en la figura (3.4).

Figura 3.4: Dinámica de K sobre las rectas $V = \delta K$ con $\delta < 1$.

$\delta > 1$. En este caso tenemos que $\delta^{1+\alpha+\beta} > \delta^{\beta+\frac{2}{3}}$. Tomemos δ_0 fijo, para valores adecuados de los parámetros b y d sabemos que existe un K_0 pequeño tal que para $K < K_0$, $\dot{K} = -\lambda_2 + \epsilon$ es negativo, donde $\epsilon = b\delta_0^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} - d\delta_0^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$. Pero si tomamos $\delta > \delta_0$, entonces debemos tomar K_0 aún más

pequeño, para que sigamos obteniendo $\dot{K} < 0$.

Luego, para el mismo δ_0 , si $K \gg 1$ también tenemos que $\dot{K} < 0$, pues sabemos que hay un K_1 tal que para $K > K_1$ se tiene $b\delta_0^{1+\alpha+\beta}K^{\alpha+\beta} < d\delta_0^{\beta+\frac{2}{3}}K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}$.

Nuevamente, si tomamos $\delta > \delta_0$, es necesario que K_1 sea mayor para lograr $\dot{K} < 0$.

Es decir, cuando $\delta \rightarrow \infty$, los K 's para los cuales $\dot{K} < 0$ sobre la recta $V = \delta K$ serán cuando $K \rightarrow 0$ y $K \rightarrow \infty$. De lo contrario, se tendrá $\dot{K} > 0$. Además cuando $K = 0$, tenemos que $\dot{K} = bV^{1+\alpha+\beta}$, es decir, $\dot{K} > 0$ para todo $V > 0$, pues los parámetros α y β son siempre positivos. Por la tanto, la dinámica de K sobre las rectas $V = \delta K$ cuando $\delta > 1$ se ve como en la figura (3.5).

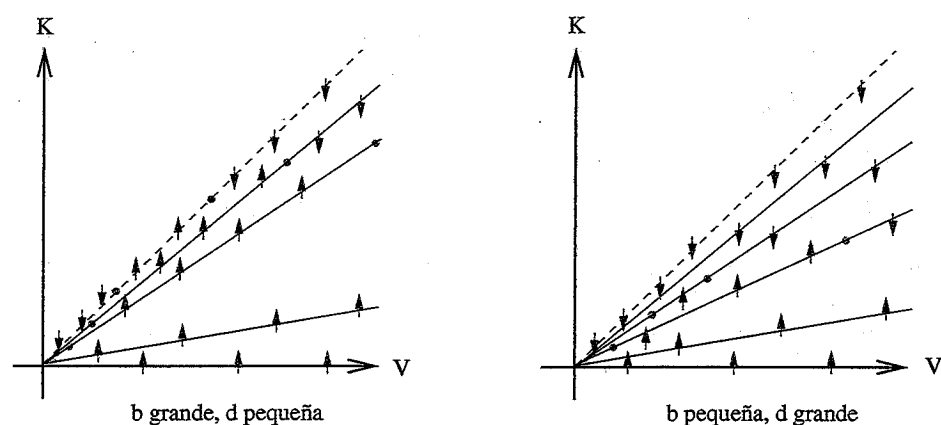


Figura 3.5: Dinámica de K sobre las rectas $V = \delta K$.

De lo anterior tenemos que cuando hay dos puntos de equilibrio no triviales, $\dot{K} = 0$ a lo largo de una curva que comienza en cero y cruza la recta identidad dos veces más. Siendo K creciente debajo de la curva y decreciente sobre la curva. Entonces la dinámica de K en el primer cuadrante se ve como en la figura (3.6).

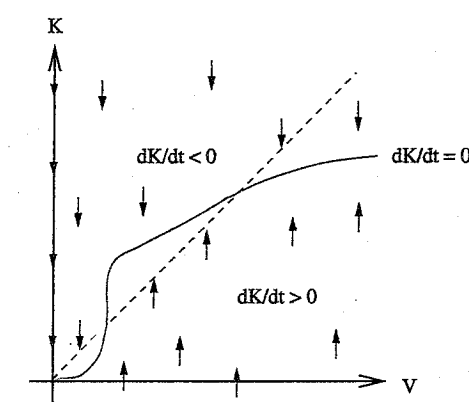
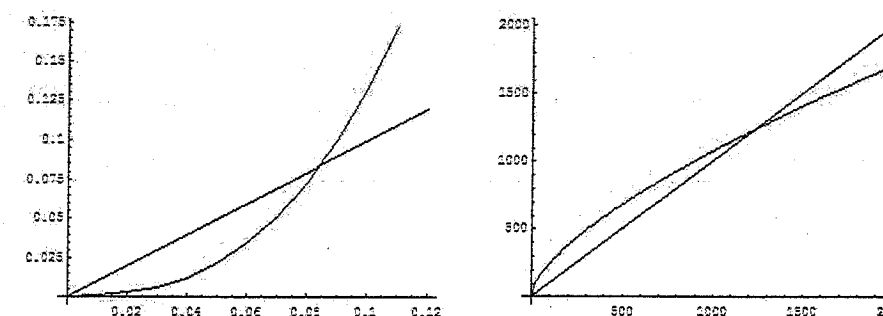


Figura 3.6: Dinámica de K .

En la siguiente figura podemos ver un ejemplo numérico en el que la línea roja es la curva en la que $\dot{K} = 0$ y la línea negra es la recta identidad. Las dos gráficas que se muestran son la misma, sólo que a diferente escala. Podemos observar que en este caso hay dos puntos de equilibrio no triviales y la forma de la curva coincide con lo que se dijo anteriormente.



Entonces, uniendo la dinámica de ambas variables, podemos obtener la forma que tiene el campo vectorial del sistema que se muestra en la figura (3.7).

Finalmente queremos ver que el sistema es globalmente estable. Para esto consideraremos el teorema de *teorema Poincaré-Bendixon*, tomado de [4] que dice lo

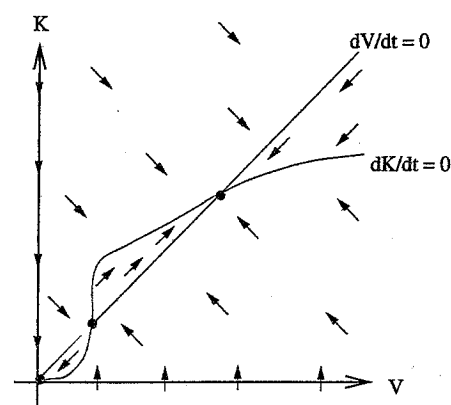


Figura 3.7: Flujo del sistema.

siguiente

Teorema 1 Si para $t \geq t_0$ una trayectoria es acotada, entonces esa trayectoria es una órbita periódica cerrada o se aproxima a una órbita periódica cerrada o se aproxima a un punto de equilibrio cuando $t \rightarrow \infty$.

Entonces, si tenemos que para $t \geq t_0$ una trayectoria es acotada y demostramos que no hay órbitas periódicas cerradas, podremos concluir que esa trayectoria se aproximará al punto de equilibrio. Para demostrar que no hay órbitas cerradas usamos el *Criterio de Bendixon*, que también fue consultado de [4] y se enuncia como sigue

Teorema 2 Consideremos el sistema

$$\dot{x} = P(x, y),$$

$$\dot{y} = Q(x, y).$$

Supongamos que D es una región simplemente conexa en el plano. Si $P_x + Q_y$ no

es idénticamente cero y no cambia de signo en D , entonces no hay órbitas cerradas en esa región.

Aplicando el Criterio de Bendixon al sistema (3.1), es decir, haciendo

$$\begin{aligned} P(V, K) &= -\lambda_1 V \log\left(\frac{V}{K}\right), \\ Q(V, K) &= -\lambda_2 K + bV^{1+\alpha+\beta} - dK^{1+\alpha}V^{\beta+\frac{2}{3}}, \end{aligned} \quad (3.16)$$

se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial V} &= -\lambda_1 \log\left(\frac{V}{K}\right) - \lambda_1 V \frac{1}{K} \frac{1}{V} = -\lambda_1 \left(1 + \log\left(\frac{V}{K}\right)\right), \\ \frac{\partial Q}{\partial K} &= -\lambda_2 - d(1+\alpha)K^\alpha V^{\beta+\frac{2}{3}}. \end{aligned} \quad (3.17)$$

Entonces,

$$P_V + Q_K = -\lambda_1 \left(1 + \log\left(\frac{V}{K}\right)\right) - \lambda_2 - d(1+\alpha)K^\alpha V^{\beta+\frac{2}{3}}. \quad (3.18)$$

Cuando $V \geq K$, se tiene que $P_V + Q_K < 0$ para todo $V, K > 0$. Es decir, (3.18) es negativo en la región acotada por la recta identidad y el eje V . Ahora, en la región que se encuentra sobre la recta identidad, es decir, para $V < K$, si $\log\left(\frac{V}{K}\right) > -1$, también se tiene que $P_V + Q_K < 0$. Luego, si $\frac{V}{K} > e^{-1}$ ó $K < Ve$, tenemos que $P_V + Q_K < 0$.

Es decir, por el Criterio de Bendixon, no hay órbitas cerradas en la región simplemente conexa acotada por las rectas $K = K^*$, $V = V^*$, $K = Ve$ y por las

separatrices, donde K^* y V^* son suficientemente grandes. Dicha región se muestra en la figura (3.8).

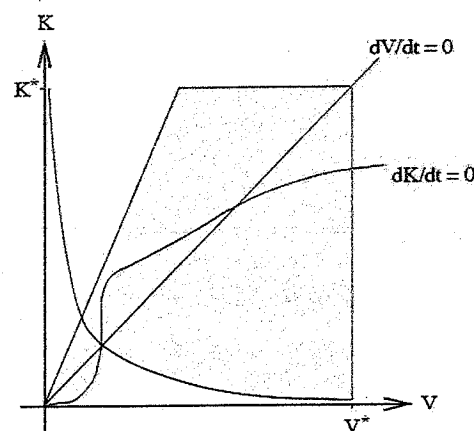


Figura 3.8: Región en la que no hay órbitas periódicas.

Luego, todas las trayectorias que comienzan en la región de la figura (3.8) son acotadas. Pues para K^* suficientemente grande se tiene que $\dot{K} < 0$, para V^* suficientemente grande tenemos que $\dot{V} < 0$, en la separatriz que está debajo de la recta identidad se tiene $\dot{K} > 0$, en la separatriz que está por encima de la recta identidad tenemos que $\dot{V} > 0$ y en la recta $K = V$ se tiene que $\dot{K} < 0$ y $\dot{V} > 0$. Por lo tanto, del teorema de Poincaré-Bendixon podemos concluir que toda trayectoria que comience dentro de dicha región tiende al punto de equilibrio estable. Es decir, el sistema es globalmente estable.

3.4. Puntos de equilibrio según los parámetros.

Lo que vamos a hacer en esta sección es analizar numéricamente el comportamiento de los puntos de equilibrio al mover los parámetros. Sabemos que los

puntos de equilibrio se encuentran en la recta identidad, entonces vamos a hacer $V = K$ en la segunda ecuación del sistema (3.1) e igualamos a cero, para encontrar ambos puntos. Lo que haremos es considerar la función

$$f(K) = K(bK^{\alpha+\beta} - dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2).$$

y encontrar sus soluciones, las cuales serán las coordenadas de los puntos de equilibrio que se encuentran en la recta identidad. Por lo que vimos en la sección anterior sabemos que existen a lo más tres soluciones reales de la función $f(K)$, $K_1 = 0$ y $0 < K_2 \leq K_3$, es decir, si éstas existen los puntos de equilibrio serán $(0, 0)$, (K_2, K_2) y (K_3, K_3) .

Ahora vamos a fijar todos los parámetros, excepto uno, para saber cómo se mueven los puntos de equilibrio cuando uno de los parámetros crece o decrece. Cuando los parámetros estén fijos, los valores que van a tomar serán $\alpha = 1$, $\beta = 1$, $b = 5.85$, $d = 0.00873$ y $\lambda_2 = 0.01$. Observamos que la función $f(K)$ es una función real y los puntos de equilibrio se encuentran en la recta identidad, por lo que podremos ver que los puntos de equilibrio, cuando existen, se mueven igual que las raíces de f en el eje real, donde la raíz más pequeña corresponde al punto de equilibrio inestable y la raíz más grande corresponde al punto de equilibrio estable.

Cuando movimos el parámetro b se obtuvo que cuando b decrece la raíz más pequeña, K_2 , crece y la raíz más grande, K_3 , decrece. Y observamos también que K_3 decrece mucho más rápido que lo que K_2 crece, de manera que las dos raíces se juntan para b pequeño y luego desaparecen. Podemos ver la gráfica de $f(K)$ para diferentes valores de b en la figura (3.9). Lo cual representa el hecho de que el punto de equilibrio estable se acerca al origen mucho más rápido que el punto de equilibrio

inestable se aleja de éste, ambos sobre la recta identidad, por lo que para algún valor de b , sólo existe un punto de equilibrio no trivial y para b menor que éste no hay puntos de equilibrio no triviales.

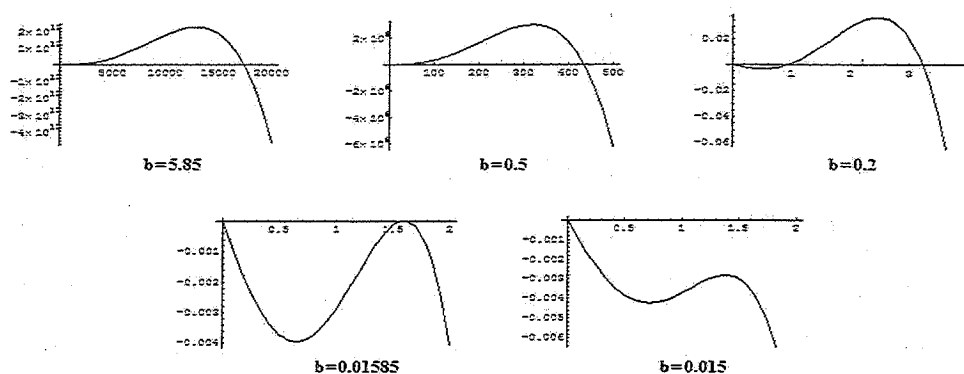


Figura 3.9: Raíces de $f(K) = \dot{K}$ cuando b decrece.

Luego, cuando variamos el parámetro d fijando a los demás encontramos que cuando d crece, la raíz pequeña crece lentamente, prácticamente permanece en el mismo lugar, mientras que la raíz grande decrece rápidamente cuando d crece, por lo que estas raíces son iguales para algún valor de d y para d más grande, $f(K)$ no tiene raíces reales distintas de cero. Esto es, el punto de equilibrio estable se acerca al punto de equilibrio inestable, hasta que se juntan para cierto valor de d y para valores más grandes que éste, ya no hay puntos de equilibrio no triviales. Podemos observar las gráficas de $f(K)$ para diferentes valores de d en la figura (3.10).

De igual manera variamos λ_2 y lo que obtuvimos fue que cuando λ_2 crece, la raíz pequeña crece rápidamente y la raíz grande decrece lentamente, hasta que las dos raíces de f son iguales y después f ya no tiene raíces reales distintas de cero. Lo cual nos dice que el punto de equilibrio inestable se acerca rápidamente al punto de equilibrio estable, mientras que el punto estable se acerca lentamente al origen, hasta

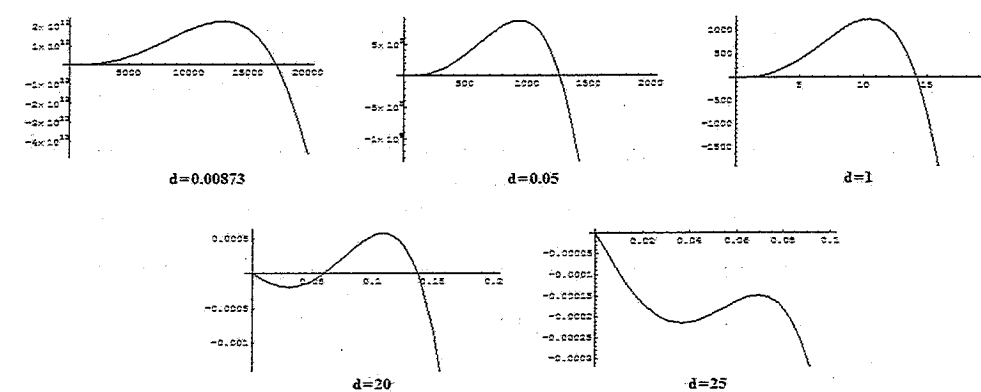


Figura 3.10: Raíces de $f(K) = \dot{K}$ cuando d crece.

que éstos se juntan. Es decir, para algún valor de λ_2 sólo hay un punto de equilibrio no trivial y para λ_2 más grande que este valor ya no hay puntos de equilibrio no triviales. Las gráficas de $f(K)$ cuando λ_2 crece las podemos observar en la figura (3.11).

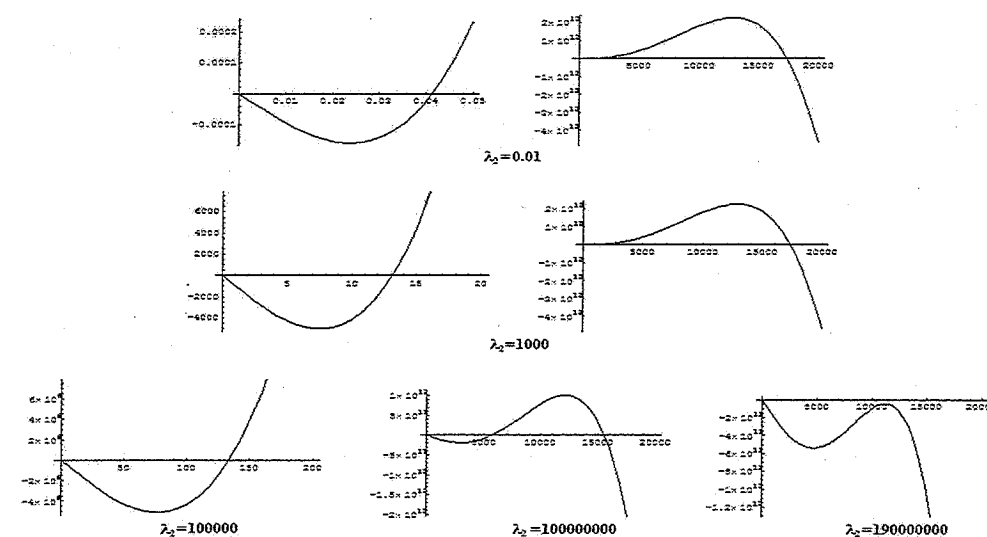


Figura 3.11: Raíces de $f(K) = \dot{K}$ cuando λ_2 crece.

Finalmente vemos que el parámetro $\alpha + \beta$ tiene un efecto muy distinto al de los anteriores. Lo que se observó en este caso es que cuando $\alpha + \beta$ crece, la raíz pequeña tiende a 1, mientras que la raíz mayor prácticamente permanece igual. Es decir, el punto de equilibrio inestable se mueve hacia (1, 1) cuando $\alpha + \beta$ crece y el punto de equilibrio estable se mueve muy poco hacia el origen. Las gráficas de la función f al variar $\alpha + \beta$ las podemos ver en la figura (3.12).

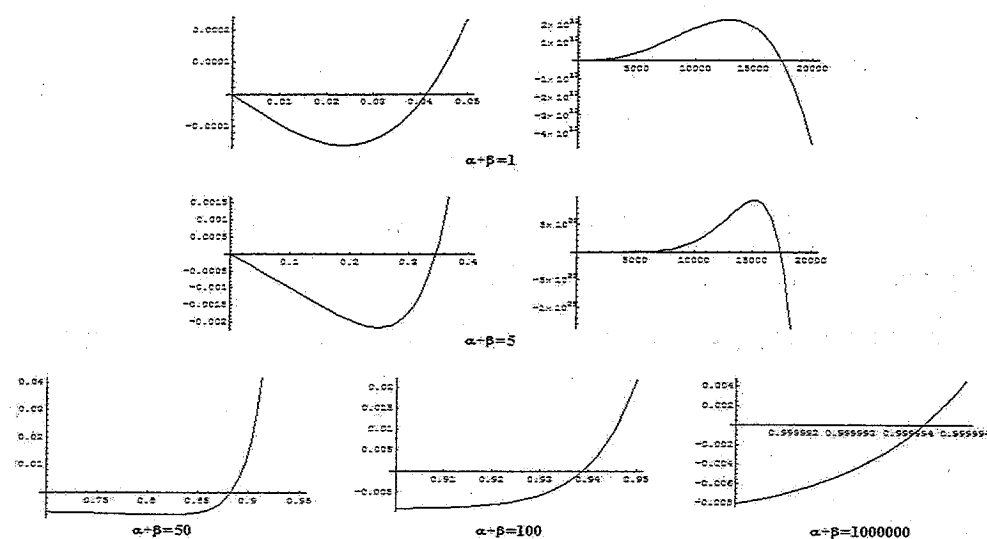


Figura 3.12: Raíces de $f(K) = \dot{K}$ cuando $\alpha + \beta$ crece.

Luego, para otros valores fijos de los parámetros b , d y λ_2 hicimos las gráficas respectivas a la figura (3.12), no mostradas aquí. Lo que observamos fue que cuando $\alpha + \beta \rightarrow \infty$, el punto de equilibrio inestable siempre tiende a un número, como en el caso que se presentó, este punto tiende a 1. Es decir, lo que ese número límite indica es el mayor valor de K que el punto de equilibrio inestable puede tener como coordenadas.

Por lo anterior sabemos que variando los parámetros b , d y λ_2 adecuadamente,

se pueden perder los puntos de equilibrio no triviales, de tal manera que el tumor se pueda erradicar, ya que el punto de equilibrio trivial es estable, siempre que α y β sean positivos.

Para complementar la información que tenemos de las gráficas anteriores podemos observar la figura (3.13). Las gráficas que se muestran aquí tienen diferentes escalas, tales que permitan apreciar bien la figura. El eje x representa los parámetros b , d y λ_2 respectivamente y el eje y representa a las coordenadas de los puntos de equilibrio $V = K$. La curva roja contiene a los puntos de equilibrio inestables para distintos valores de los parámetros y la en curva azul están los puntos de equilibrio estables. Esto es, ambas curvas representan las dos raíces de la función $f(K)$.

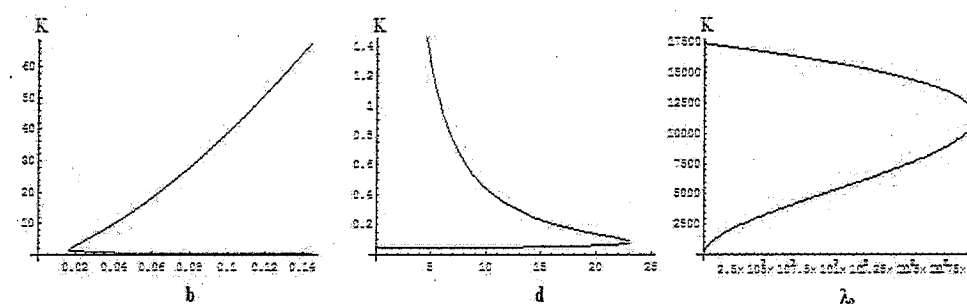


Figura 3.13: Puntos de equilibrio para diferentes parámetros.

En estas gráficas podemos ver claramente que los tres parámetros, b , d y λ_2 tienen esencialmente el mismo efecto. Es decir, para ciertos valores de estos parámetros hay dos puntos de equilibrio y luego cuando b crece y cuando d y λ_2 crecen, estos puntos se juntan hasta que sólo hay uno y luego desaparecen.

Observemos que la primera gráfica de las figuras (3.9), (3.10) y (3.11) son la misma y la última de cada figura presenta un punto del respectivo parámetro en el que ya no hay puntos de equilibrio no triviales. Nótese que $b = 5.85$ es 390 veces

$b = 0.015$, $d = 25$ es 2863 veces $d = 0.00873$ y $\lambda_2 = 19 \times 10^7$ es 19×10^9 veces $\lambda_2 = 0.01$. Lo que nos dice que b es parámetro que mueve más rápido los puntos de equilibrio. Esto sugiere que el medicamento debería mover este parámetro para lograr la disminución o erradicación del tumor.

Ahora queremos conocer los valores $b = b_0$, $d = d_0$ y $\lambda_2 = \lambda_{2_0}$ para los cuales sólo hay un punto de equilibrio no trivial, pues nos interesan los valores $b < b_0$, $d > d_0$ y $\lambda_2 > \lambda_{2_0}$, ya que para éstos ya no hay puntos de equilibrio no triviales, lo cual llevaría cualquier punto inicial al punto trivial, es decir, el tamaño del tumor tenderá a cero sin importar el tamaño inicial. Lo que haremos es encontrar el punto K en términos de los parámetros tal que $f(K) = 0$ y $f'(K) = 0$.

Entonces tenemos la función

$$f(K) = K(bK^{\alpha+\beta} - dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2)$$

y su derivada

$$f'(K) = b(\alpha + \beta + 1)K^{\alpha+\beta} - d\left(\alpha + \beta + \frac{5}{3}\right)K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2.$$

Resolvemos el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} bK^{\alpha+\beta} - dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2 &= 0, \\ b(\alpha + \beta + 1)K^{\alpha+\beta} - d\left(\alpha + \beta + \frac{5}{3}\right)K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} - \lambda_2 &= 0. \end{aligned} \quad (3.19)$$

De la primera ecuación se tiene que

$$K^{\alpha+\beta} = \frac{\lambda_2 - dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}}{b}$$

y sustituyendo en la segunda ecuación se obtiene el valor de K cuando sólo hay un punto de equilibrio no trivial, (K, K) ,

$$K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} = \frac{3(\alpha + \beta)\lambda_2}{2d},$$

es decir,

$$K = \left(\frac{3(\alpha + \beta)\lambda_2}{2d}\right)^{\frac{1}{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}}.$$

Entonces podemos conocer los valores de los parámetros que buscamos, esto es, con los cuales sólo hay un punto de equilibrio no trivial.

$$b_0 = \frac{\lambda_2 + dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}}{K^{\alpha+\beta}} = \frac{\lambda_2 + \frac{3(\alpha+\beta)\lambda_2}{2}}{\left(\frac{3(\alpha+\beta)\lambda_2}{2d}\right)^{\frac{\alpha+\beta}{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}}},$$

$$d_0 = \frac{bK^{\alpha+\beta} - \lambda_2}{K^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}} = \frac{b\left(\frac{3(\alpha+\beta)\lambda_2}{2d}\right)^{\frac{\alpha+\beta}{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}} - \lambda_2}{\frac{3(\alpha+\beta)\lambda_2}{2d}},$$

$$\lambda_{2_0} = bK^{\alpha+\beta} - dK^{\alpha+\beta+\frac{2}{3}} = b\left(\frac{3(\alpha + \beta)\lambda_2}{2d}\right)^{\frac{\alpha+\beta}{\alpha+\beta+\frac{2}{3}}} - \frac{3(\alpha + \beta)\lambda_2}{2}.$$

Por lo tanto, lo que queremos que un tratamiento haga es que mueva los parámetros hasta obtener $b < b_0$, $d < d_0$ ó $\lambda_2 < \lambda_{2_0}$, según convenga y que por supuesto mantenga $\alpha + \beta > 0$. Es decir, queremos que el modelo sea afectado por

el tratamiento de la siguiente manera,

$$\begin{aligned}\dot{V} &= -\lambda_1 V \log\left(\frac{V}{K}\right), \\ \dot{K} &= -(\lambda_2 + \zeta)K + (b - \xi)V^{1+\alpha+\beta} - (d + \varsigma)K^{1+\alpha}V^{\beta+2/3},\end{aligned}\quad (3.20)$$

donde $\alpha + \beta > 0$ y $\zeta, \xi, \varsigma \geq 0$. Entonces el modelo (3.20) está representando la dinámica del volumen del tumor y el efecto de algún tipo de tratamiento. Este modelo claramente tiene el mismo comportamiento que el modelo (3.1), por lo que ya no haremos el análisis de éste. Pues se tienen los resultados que ya se obtuvieron en este capítulo, con la diferencia de que alguno de los parámetros b, d ó λ_2 será modificado al tener alguno de los parámetros ζ, ξ ó ς positivo. Y precisamente del análisis anterior podemos decir que el punto inicial tenderá ahora al punto de equilibrio trivial o al punto de equilibrio no trivial estable, siendo éste lo más pequeño posible. Esto es, el tumor se podrá erradicar o dejar lo más pequeño posible después de un tratamiento.

Capítulo 4

Conclusiones.

En el modelo de Philip Hanhfeldt encontramos que el cero es un punto de equilibrio inestable para cualquier conjunto de parámetros, además este sistema puede tener sólo uno o ningún punto de equilibrio no trivial. Mientras que en el modelo generalizado, el cero es un punto de equilibrio estable (siempre que α y β sean positivos) y puede tener dos, uno o ningún punto de equilibrio no triviales, según los parámetros.

Lo anterior es de gran importancia, ya que con la generalización del modelo se logró recuperar la estabilidad del cero, es decir, si el tumor se detecta cuando es suficientemente pequeño es posible que se logre la erradicación de éste, según el modelo generalizado. De hecho, cuando el tamaño del tumor es tal que este punto inicial no converge a cero, siempre se pueden encontrar los parámetros que se deben modificar para aumentar la región en la cual las trayectorias que se encuentran en ella convergen a cero, de tal manera que el tamaño del tumor tienda a cero. Mientras que en el modelo de P.H. el tumor crecerá independientemente de los valores de los parámetros del sistema, pues el punto inicial tenderá al tamaño que indica el punto

de equilibrio estable, el cual es siempre positivo.

Recordemos que en el modelo generalizado hay dos parámetros más, α y β , que en el modelo de P.H., los cuales son de gran importancia en este modelo, ya que con ambos parámetros positivos además de que recuperamos la estabilidad del cero, encontramos numéricamente que hay una notable diferencia en el crecimiento del tumor cuando estos parámetros son ambos cero (modelo de P.H.) que cuando son positivos.

Encontramos numéricamente el comportamiento del tumor con el punto inicial $(V, K) = (200, 200)$ y los parámetros $\lambda_1 = 0.192$, $\lambda_2 = 0.01$, $d = 0.00873$ y $b = 5.85$ para ambos modelos. En la figura (4.1) podemos observar cómo cambia el tamaño del tumor, según el modelo de P.H.

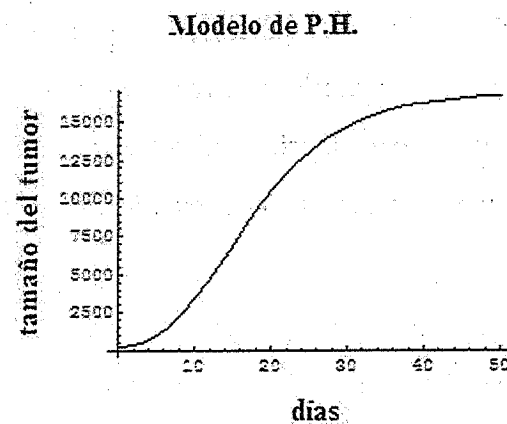


Figura 4.1: Tamaño del tumor, según el modelo de P.H.

Ahora, en el modelo generalizado se observó que si dejamos todos los parámetros fijos excepto β , el crecimiento del tumor será prácticamente el mismo, pues como se muestra en la figura (4.2), las dos gráficas para valores de β diferentes son muy parecidas.

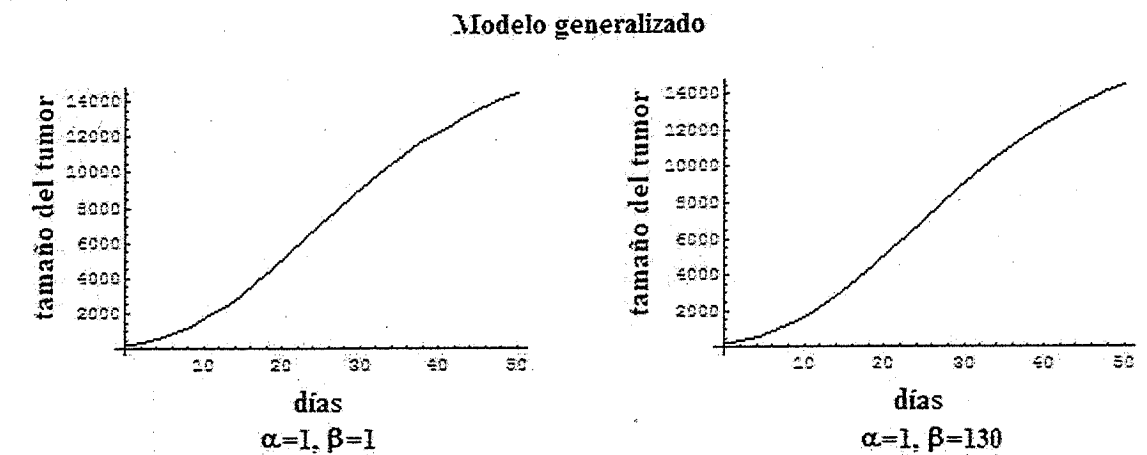


Figura 4.2: Tamaño del tumor, según el modelo generalizado, para diferentes β 's.

Sin embargo, podemos observar que en la figura (4.2), en la cual $\alpha = 1$, el valor máximo en la gráfica, es decir, en el día 50 el tamaño del tumor disminuyó más de 3000 unidades comparado con la figura (4.1). Luego, cuando fijamos $\beta = 1$ y variamos α encontramos que el tumor aumenta más lento para α 's más grandes, como se puede notar en la figura (4.3).

Entonces α es un parámetro importante en el modelo, pues disminuye la rapidez con la cual crece el tumor. Por lo que se podría ajustar mejor este modelo al crecimiento de un tumor variando α , pues en el modelo de P.H escogen $\alpha = 0$, lo cual podría estar sobreestimando el crecimiento del tumor.

Además, para el modelo generalizado se puede tener el caso en que se hay dos puntos de equilibrio no triviales, donde el cero el estable, hay un punto de equilibrio no trivial inestable y otro estable. Es decir, el primer cuadrante del plano se divide en dos regiones, la que manda las condiciones iniciales al cero, llamémosle *zona A*, y la que manda las condiciones iniciales al punto de equilibrio no trivial estable,

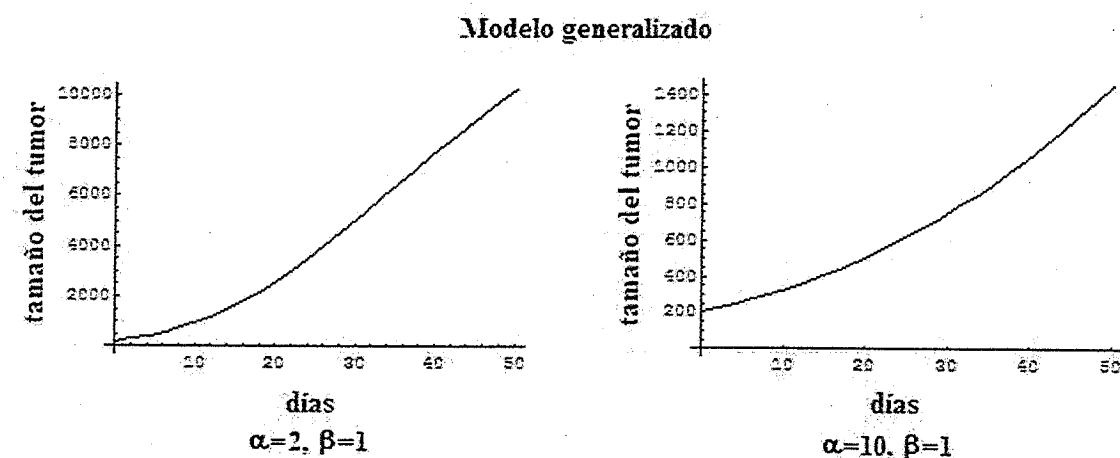


Figura 4.3: Tamaño del tumor, según el modelo generalizado, para diferentes α 's.

llamémosle zona B .

Entonces, si el tamaño del tumor y de la vascularización son tales que este punto se encuentra en la zona A , entonces el tumor se podrá erradicar por autocorrección del organismo. Si el punto está cerca de las separatrices, puede ser suficiente mover el punto de equilibrio inestable hacia arriba para que la zona A sea mayor, lo cual se logra cuando aumentamos λ_2 . Si el punto inicial se encuentra en la zona B podemos mover los parámetros b , d y λ_2 de tal forma que los puntos de equilibrio no triviales desaparezcan, y así el tamaño del tumor tienda a cero. En este caso lo más recomendable es decrecer b , pues se logra que desaparezcan los puntos de equilibrio no triviales más rápido comparado con d ó λ_2 .

Bibliografía

- [1] Philip Hahnfeldt, Dipak Panigrahy, Judah Folkman, Lynn Hlatky, *Tumor Development under Angiogenic Signaling: A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy.*, *Cancer Research* 59, (1999), 4770-4775.
- [2] Alberto d'Onofrio, Alberto Gandolfi, *Tumour eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al. (1999)*, *Mathematical Biosciences* 191, (2004), 159-184.
- [3] Harry Hochstadt, *Differential Equations*, Ed. Dover, (1975).
- [4] Leah Edelstein-Keshet, *Mathematical Models in Biology*, Ed. Random House, (1988).
- [5] J. D. Murray, *Mathematical Biology. II: Spatial Models and Biomedical Applications*, Third Edition, Ed. Springer, (2003).
- [6] *Cancer Quest*, Emory University, (2005), Cancer biology, Consulta: agosto 2006. <<http://www.cancerquest.org>>